

И. Б. Дзвинчук*, А. М. Нестеренко, М. О. Лозинский

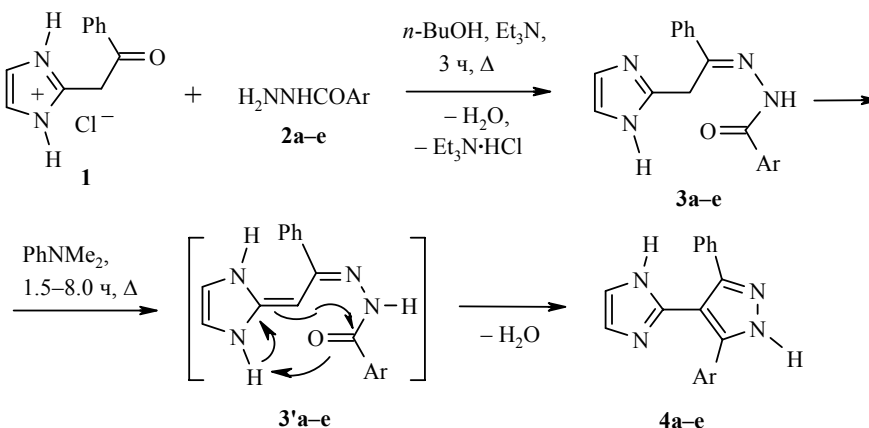
СИНТЕЗ 3,5-ДИАРИЛ-4-(1Н-ИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛОВ
ИЗ 2-ФЕНАЦИЛ-1Н-ИМИДАЗОЛА

Предложен метод синтеза ранее неизвестных 3,5-диарил-4-(1Н-имидазол-2-ил)-1Н-пиразолов на основе термической внутримолекулярной циклоконденсации ароилгидразонов 2-фенацил-1Н-имидазола.

Ключевые слова: ароилгидразины, ароилгидразоны, имидазолы, пиразолы, таутомерия.

Ранее мы показали, что взаимодействие 2-фенацил-1Н-бензимидазолов с ароилгидразинами при повышенных температурах протекает через соответствующие ароилгидразоны, которые затем циклизуются в 2-(3,5-диарил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензимидазолы [1, 2]. Вероятно, эта реакция имеет более общий характер, и в настоящей работе мы использовали ее для синтеза ранее неизвестных производных пиразола с имидазолильным заместителем.

Нами найдено, что взаимодействие гидрохлорида 2-фенацил-1Н-имидазола **1** с ароилгидразинами **2a–e** легко приводит к соответствующим ароилгидразонам **3a–e**, которые при кипячении в N,N-диметиланилине циклизуются с образованием 3,5-диарил-4-(1Н-имидазол-2-ил)-1Н-пиразолов **4a–e**.



2, 3, 3', 4 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeOC₆H₄, **c** Ar = 4-O₂NC₆H₄, **d** Ar = 3-пиридил,
e Ar = 4-пиридил

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3a	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O	<u>70.87</u>	<u>5.42</u>	<u>18.32</u>	230.5–232.0	80
		71.04	5.30	18.41		
3b	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	<u>68.07</u>	<u>5.66</u>	<u>16.52</u>	230.0–231.5	81
		68.25	5.43	16.76		
3c	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₃	<u>61.76</u>	<u>4.58</u>	<u>19.83</u>	244.5–246.0	84
		61.89	4.33	20.05		
3d	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O	<u>66.67</u>	<u>5.08</u>	<u>22.79</u>	234.5–236.0	86
		66.87	4.95	22.94		
3e	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O	<u>66.72</u>	<u>5.12</u>	<u>22.73</u>	216.0–217.5	78
		66.87	4.95	22.94		
4a	C ₁₈ H ₁₄ N ₄	<u>75.35</u>	<u>5.11</u>	<u>19.33</u>	303.5–305.0	75
		75.51	4.93	19.57		
4b	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O	<u>71.96</u>	<u>5.15</u>	<u>17.53</u>	249.5–251.0	34
		72.14	5.10	17.71		
4c	C ₁₈ H ₁₃ N ₅ O ₂	<u>65.12</u>	<u>4.03</u>	<u>21.07</u>	280.0–281.5	95
		65.25	3.95	21.14		
4d	C ₁₇ H ₁₃ N ₅	<u>70.85</u>	<u>4.68</u>	<u>24.18</u>	265.0–266.5	94
		71.07	4.56	24.37		
4e	C ₁₇ H ₁₃ N ₅	<u>70.92</u>	<u>4.54</u>	<u>24.25</u>	278.0–279.5	92
		71.07	4.56	24.37		

Первая стадия синтеза, протекающая при кипячении в 1-бутаноле в присутствии триэтиламина (для связывания хлористоводородной кислоты), дает ароилгидразоны с выходом 78–86%. Вторая стадия в большинстве примеров протекает за 1.5 ч и приводит к целевым продуктам **4a,c–e** с выходом 75–95%. Исключение составляет циклизация анизоилгидразона **3b**, которая, судя по данным ТСХ, не завершается даже после нагревания в течение 8 ч. Дальнейшее увеличение продолжительности реакции нежелательно из-за осмоления, и продукт **4b** был выделен нами с выходом лишь 34%.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа (табл. 1) и спектрами ЯМР ¹H (табл. 2).

По данным спектров ЯМР ¹H, для соединений **4** характерна таутомерия, обусловленная миграцией протонов между атомами азота в обоих гетероциклах. При этом для соединений **4a,c–e** отдельные таутомеры **A** и **B** (см. схему к табл. 3) не фиксируются из-за их быстрых взаимопревращений. Напротив, в спектре соединения **4b**, содержащего наиболее электронодонорный заместитель Ar = 4-МеОС₆H₄, наблюдается удвоение дублетного сигнала его протонов Н-3,5, причем дублеты при 6.86 и 6.94 м. д. преобразуются в один дублет при 6.91 м. д. после ускорения обменных процессов добавлением к исследуемому образцу уксусной кислоты (рисунок). С помощью квантово-химических расчетов для таутомеров **A** и **B** этого соединения в ДМСО мы вычислили энтальпии образования (76.91 и 78.78 ккал/моль) и зарядовое распределение, а из их значений выявили тенденцию к большей стабильности таутомера **A**, в котором заместитель 4-МеОС₆H₄ находится в положении 5, причем проявляет в нем меньшую

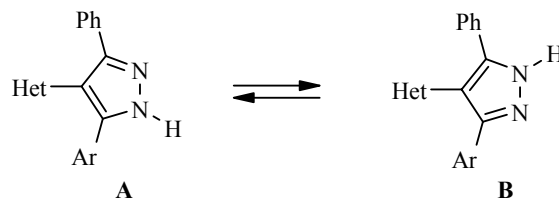
Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
3a	4.29 (2H, c, CH_2); 6.98–7.11 (2H, м, H-4,5); 7.46 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.56–7.66 (3H, м, H-3,4,5 COPh); 7.96 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.13 (2H, д, $J = 7.2$, H-2,6 COPh); 12.36 (1H, c, H-1); 13.16 (1H, c, CONH)
3b	3.86 (3H, c, OCH_3); 4.29 (2H, c, CH_2); 6.98–7.10 (2H, м, H-4,5); 7.11 (2H, д, $J = 7.8$, H-3,5 Ar); 7.46 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.96 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.12 (2H, д, $J = 7.8$, H-2,6 COPh); 12.36 (1H, c, H-1); 13.05 (1H, c, CONH)
3c	4.32 (2H, c, CH_2); 7.08 (2H, c, H-4,5); 7.48 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.98 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.36, 8.44 (2H, 2H, два д, $J = 8.4$, Ar); 12.19 (1H, c, H-1); 12.94 (1H, c, CONH)
3d	4.33 (2H, c, CH_2); 7.04 (2H, c, H-4,5); 7.47 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.62 (1H, м, H-5 Ar); 7.97 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.45 (1H, д, $J = 5.7$, H-6 Ar); 8.81 (1H, д, $J = 2.8$, H-4 Ar); 9.28 (1H, c, H-2 Ar); 12.17 (1H, c, H-1); 13.03 (1H, c, CONH)
3e	4.32 (2H, c, CH_2); 7.07 (2H, c, H-4,5); 7.48 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.97 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.03, 8.86 (2H, 2H, два д, $J = 5.1$, Ar); 12.19 (1H, c, H-1); 12.89 (1H, c, CONH)
4a	7.14 (2H, c, H-4',5'); 7.30–7.33 (6H, м, H-3,4,5 Ph); 7.42–7.44 (4H, м, H-2,6 Ph); 12.04 (1H, c, H-1'); 13.57 (1H, c, H-1)
4b	3.74 (3H, c, CH_3O); 6.86, 6.94 (0.8H, 1.2H, два д, $J = 7.2$, H-3,5 Ar); 7.13 (2H, c, H-4',5'); 7.26–7.43 (7H, м, H-2,6 Ar, 5H Ph); 12.01 (1H, c, H-1'); 13.43 (1H, c, H-1)
4b*	3.75 (3H, c, CH_3O); 6.91 (2H, д, $J = 8.7$, H-3,5 Ar); 7.14 (2H, c, H-4',5'); 7.28–7.33 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.38 (2H, д, $J = 9.0$, H-2,6 Ar); 7.43 (2H, м, H-2,6 Ph); 12.13 (1H, ш. c, H-1'); 13.03 (1H, ш. c, H-1)
4c	7.19 (2H, c, H-4',5'); 7.36–7.38 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.43–7.45 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.67, 8.20 (2H, 2H, два д, $J = 8.7$, 4H Ar); 12.14 (1H, c, H-1'); 13.92 (1H, c, H-1)
4d	7.10, 7.22 (1H, 1H, два c, H-4',5'); 7.35 (4H, м, H-3,4,5 Ph, H-5 Ar); 7.44–7.46 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.78 (1H, д, $J = 8.1$, H-6 Ar); 8.48 (1H, c, H-4 Ar); 8.61 (1H, c, H-2 Ar); 12.10 (1H, c, H-1'); 13.77 (1H, c, H-1)
4e	7.19 (2H, c, H-4',5'); 7.33–7.35 (5H, м, H-3,4,5 Ph, H-2,6 Ar); 8.50 (2H, м, H-3,5 Ar); 12.16 (1H, c, H-1'); 13.88 (1H, c, H-1)

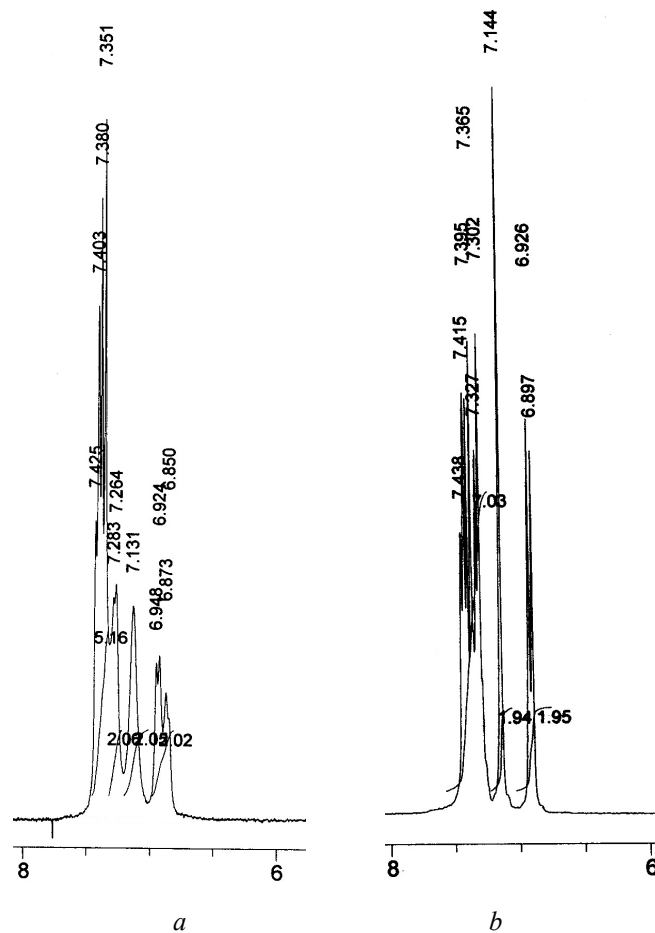
* Спектр после добавления к раствору соединения капли уксусной кислоты.

электроноизбыточность. Поэтому из двух упомянутых дублетов в спектре соединения **4b** более слабopольный отнесен к таутомеру **A**, содержание которого, судя по интегральным интенсивностям сигналов каждого из таутомеров, составляет около 60%.

Для структурных аналогов соединений **4a–e**, содержащих вместо 2-имидазолильного фрагмента 2-бензимидазолильный, таутомерия проявляется по-иному (табл. 3). Например, только для двух соединений ($\text{Ar} = \text{Ph}$, 4- MeOC_6H_4) не характерно удвоение сигналов заместителей в спектре ЯМР ^1H , причем по разным причинам. Первое содержит в положениях 3 и 5 пиразольного кольца фенильные заместители, которые проявляются как эквивалентные вследствие быстрых миграций протона между пиразольными атомами азота. Второе соединение содержит 4-метоксифенильный заместитель в положении 5; оно стабилизировано в форме **A**, образующей энергетически выгодную цепь сопряжения с бензимидазолильным фрагментом. Эти данные свидетельствуют о влиянии на таутомерию 4-гетарил-2,5-диарилпиразолов электронной природы гетарильного фрагмента.

Сопоставление таутомерных свойств 4-(2-азилил)-1Н-пиразолов в ДМСО-d₆

Ar	Состав равновесной таутомерной смеси, %	
	Het = 2-имидазол	Het = 2-бензимидазол
Ph	A ≡ B = 100	A ≡ B = 100 [1]
4-MeOC ₆ H ₄	A = 60, B = 40	A = 100, B = 0 [2]
4-O ₂ NC ₆ H ₄	A ≡ B = 100	A = 20, B = 80 [1, 2]
3-Пиридил	A ≡ B = 100	A = 31, B = 69 [1]
4-Пиридил	A ≡ B = 100	A = 21, B = 79 [1]

Рис. 1. Фрагмент спектра ЯМР ¹H соединения **4b**:

a – отражающий поглощение ароматических протонов, *b* – он же после добавления к раствору капли уксусной кислоты

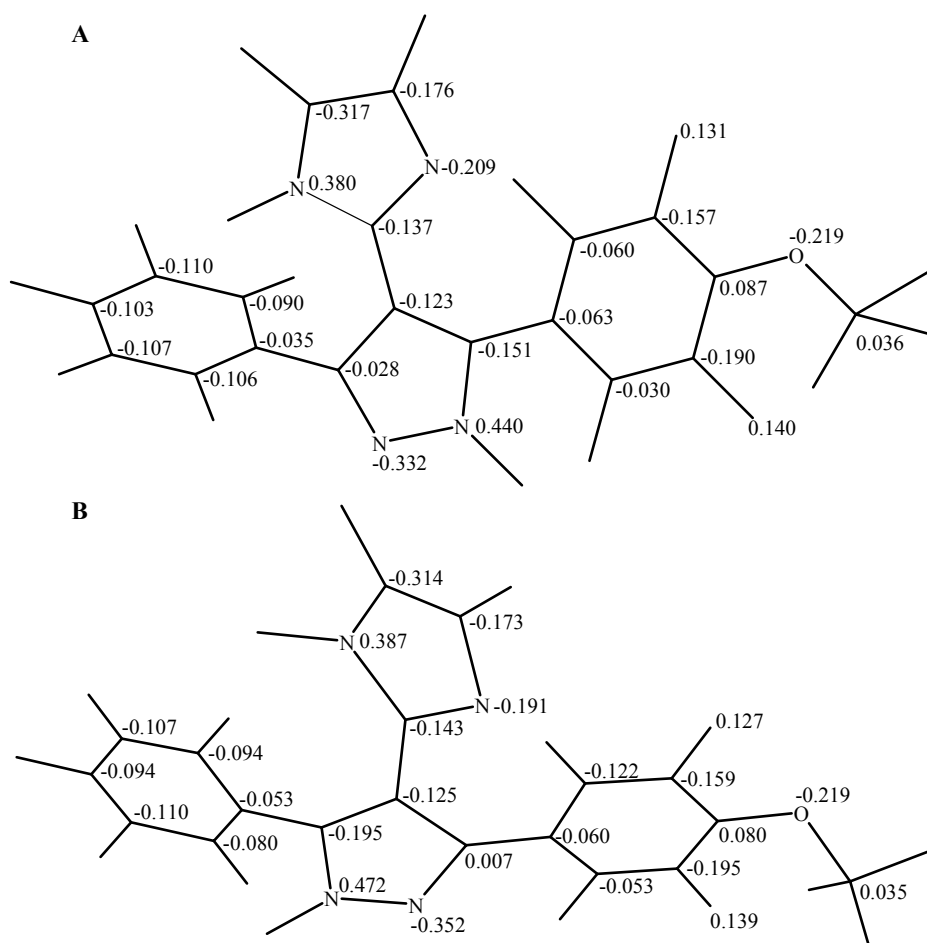


Рис. 2. Зарядовое распределение и энтальпии образования таутомеров **A** ($\Delta H_{\text{обр.}} = 76.91$ ккал/моль) и **B** ($\Delta H_{\text{обр.}} = 78.78$ ккал/моль) соединения **4b** в ДМСО, по данным квантово-химического расчета

Молекулярная диаграмма электронной структуры бензимидазола [3] демонстрирует оттягивание электронной плотности с имидазольного кольца на *o*-фениленовый фрагмент. Отсюда вытекает, что 2-имидазолильный заместитель уступает 2-бензимидазолильному по электроноакцепторным свойствам и превосходит его по основности (pK_a имидазола и бензимидазола, например, составляют, соответственно, 6.95 и 5.53 [4]). Примечательно, что для всех вышеупомянутых пиразолилбензимидазолов наблюдаются заторможенные миграции протонов между атомами азота бензимидазольного кольца, которые отражаются в спектрах ЯМР ^1H раздельным резонированием его протонов Н-4 и Н-7 [1, 2]. Напротив, для большей части соединений типа **4** такие миграции в имидазольном фрагменте ускорены, и его ароматические протоны резонируют в интервале 7.13–7.19 м. д. в виде общего узкого мультиплета. Таким образом, в соединениях **4a–e** низкая чувствительность заместителей Ar к различению положений 3 и 5 пиразольного кольца, возможно, обусловлена слабой резо-

нансной составляющей электроноакцепторных свойств 2-имидазолильного фрагмента, а также его повышенной основностью, которая, вероятно, способствует ускорению обменных процессов. В таком случае исключение для заместителя 4-МеОС₆Н₄ согласуется с тем, что он, в отличие от других заместителей, образует с имидазолильным фрагментом энергетически наиболее выгодную систему сопряжения.

Характерно, что образование соединений **4a–e** (особенно 4-метокси-фенилзамещенного **4b**) происходит заметно труднее, чем их бензимидазолильных аналогов. Вероятно, это также связано с маловыраженными электроноакцепторными свойствами 2-имидазолильного фрагмента и, следовательно, с пониженной кислотностью метиленовой группы гидразонов типа **3**, что затрудняет их изомеризацию в имидазолиденовые формы **3'**, через которые, по нашему мнению [2], осуществляется последующая циклизация с образованием пиразольного цикла.

Отметим, что ранее были описаны 4-(1H-имидазол-2-ил)-1H-пиразолы, содержащие в пиразольном кольце только один арильный заместитель [5]. Однако для их синтеза использовалась конденсация 2-фенацил-1H-имидазолов с триэтилортоформиатом, сопровождающаяся циклоконденсацией полученных β-этоксивинилкетонов с гидразином.

Таким образом, термическую внутримолекулярную циклизацию ароилгидразонов 2-фенацил-1H-имидазолов можно рассматривать как новый метод синтеза 4-(1H-имидазол-2-ил)-1H-пиразолов, который позволяет получать их ранее неизвестные 3,5-диарилпроизводные.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–этанол, 9 : 1, проявление в УФ свете. Спектры ЯМР ¹H соединений записывали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆, стандарт ТМС. Квантово-химический расчет проводили по программе MOPAC2007 в полуэмпирическом приближении PM3 с учетом влияния растворителя [6].

Бензоилгидразон 2-фенацил-1H-имидазола (3a). Смесь 1.115 г (5 ммоль) соединения **1** [7], 0.68 г (5 ммоль) бензоилгидразина (**2a**), 1.0 мл (7 ммоль) триэтиламина и 5.0 мл 1-бутанола выдерживают на масляной бане при 115–120 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют при перемешивании 2.0 мл воды и после остывания выделившийся осадок продукта **3a** отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, водой и снова 2-пропанолом. Продукт пригоден для дальнейшего превращения, аналитический образец получают кристаллизацией из смеси пиридин – вода, 2 : 1.

Гидразоны 3b–e получают аналогично из соединения **1** и ароилгидразинов **2b–e**.
4-(1H-Имидазол-2-ил)-3,5-дифенил-1H-пиразол (4a). Смесь 1.0 г соединения **3a** и 3.0 мл N,N-диметиланилина нагревают на масляной бане при 220–230 °С в течение 1.5 ч. Горячую смесь разбавляют при перемешивании 3.0 мл толуола. Остывшую массу фильтруют, осадок промывают толуолом и небольшим количеством охлажденного 2-пропанола. Продукт **4a** получают в аналитически чистом состоянии.

Соединения 4b–e получают аналогично из гидразонов **3b–e**. В синтезе **4b** нагревание длится 8 ч, а продукт перекристаллизовывают из смеси уксусная кислота–вода, 1 : 1, и смеси этанол–вода, 3 : 1, с добавлением 0.5 мл 20% раствора аммиака в воде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, В. В. Пирожено, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1512 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 1319 (1999)].
2. И. Б. Дзвинчук, А. В. Туров, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1186 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 942 (2009)].
3. В. И. Иванский, *Химия гетероциклических соединений*, Высшая школа, Москва, 1978, 161.
4. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, 126 с.
5. M. D. Nair, J. A. Desai, *Indian J. Chem.*, **23B**, 5, 480 (1984).
6. J. J. P. Stewart, *MOPAC2007, Stewart Computational Chemistry*, Version 8.032W web: [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net)
7. A. A. Macco, E. F. Godefroi, J. J. M. Drouen, *J. Org. Chem.*, **40**, 2, 252 (1975).

*Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094, Украина
e-mail: Rostov@bpci.kiev.ua*

Поступило 18.02.2009