

И. Б. Дзвинчук, Т. В. Макитрук, М. О. Лозинский

2-АЦИЛМЕТИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛЫ В РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ

Циклоконденсацией 2-ацилметил-1Н-бензимидазолов с ароматическими альдегидами и мочевиной по реакции Биджинелли получены ранее не известные 6-замещенные 4-арил-5-(2-бензимидазолил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидины. Разработана эффективная процедура проведения трехкомпонентной реакции при невысоких температурах. Проанализированы особенности строения синтезированных соединений на основе данных спектров ЯМР ^1H и ИК спектроскопии.

Ключевые слова: альдегиды, бензимидазолы, мочевины, пиримидины, реакция Биджинелли, циклоконденсация.

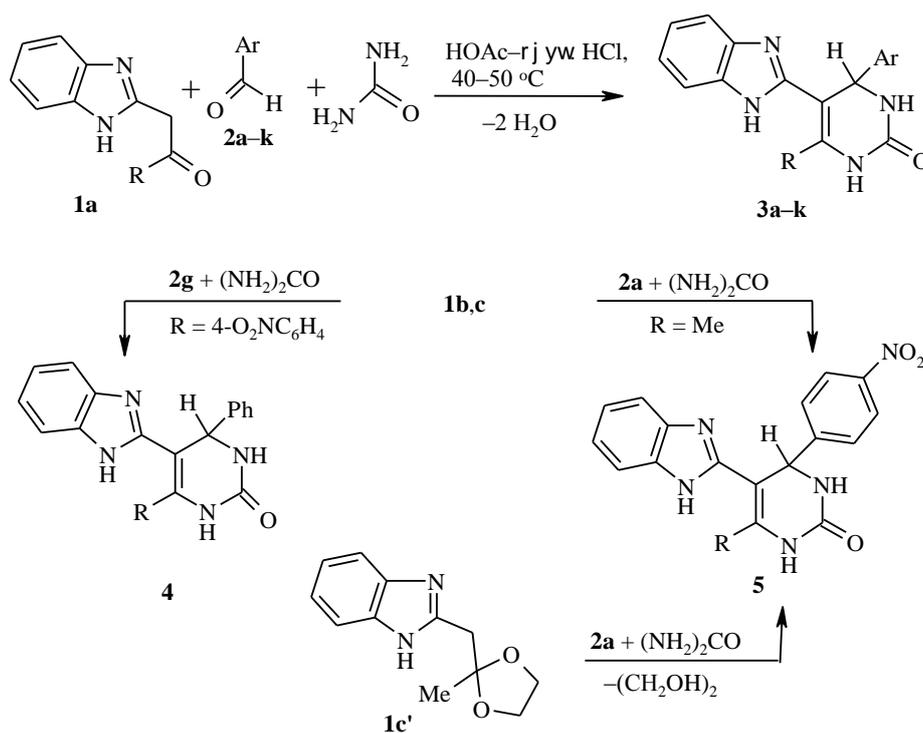
1,2,3,4-Тетрагидропиримидины обладают широким спектром полезных практических свойств и могут быть синтезированы по реакции Биджинелли трехкомпонентной циклоконденсацией ацетоуксусного эфира с альдегидами и мочевиной, а при вариациях во всех трех компонентах – с разнообразными заместителями [1]. Так, недавно мы сообщили о разработке условий получения 2-бензотиазолилзамещенных в положении 6 соединений пиримидина при использовании в качестве метиленкарбонильного компонента реакции 2-фенацилбензотиазола [2].

В настоящей работе мы впервые изучили условия и эффективность использования в реакции Биджинелли ряда 2-ацилметилзамещенных бензимидазолов **1a–c**. В качестве альдегидного компонента испытаны бензальдегиды **2a–i**, содержащие электрооакцепторные или электронодонорные заместители в *n*-, *m*- или *o*-положениях, а также гетероароматические альдегиды **2j,k**, включающие гетероциклы π -электронодефицитной и -электроноизбыточной природы.

Условия изученной трехкомпонентной циклоконденсации были оптимизированы. Отметим, что при проведении опытов в стандартных условиях реакции Биджинелли (кипячение в этаноле при катализе соляной кислотой [1]) полученные вещества оказались загрязненными, по данным ТСХ, главным образом продуктами конденсации исходных метиленкарбонильных и альдегидных компонентов по типу реакции Кневенегеля, которые, как мы установили ранее [3], являются малорастворимыми соединениями. Избавиться от этих примесей кристаллизацией нам не удалось. В то же время, проведение целевой циклоконденсации по процедуре, разработанной нами для 2-фенацилбензотиазола (соотношение реагентов – 1 : 1.1 : 3, растворитель – уксусная кислота, температура – 40–50 °С [2]), также не дало удовлетворительных результатов. Реакция протекала вяло, по-видимому, из-за низкой растворимости и меньшей реакционной способности исходных метиленкарбонильных компонентов. Тем не менее, при незначительном видеоизменении последней процедуры, а именно при добавлении концен-

трированной соляной кислоты (2.5 экв.), процесс становится уже достаточно селективным и эффективным. На наш взгляд, использование мягких условий синтеза и трехкратного избытка мочевины, чтобы компенсировать потери последней за счет ее гидролиза, в значительной степени снимают осложнение основного процесса побочными реакциями, так как обеспечивают полноту целевого расходования реагентов и упрощают конечную операцию выделения продуктов реакции в индивидуальном состоянии.

Циклоконденсация 2-фенацилбензимидазола **1a** с альдегидами **2a–k** и мочевиной приводит к образованию ранее неизвестных 4-арил-5-(2-бензимидазоллил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-6-фенилпиримидинов **3a–k**. 2-(*n*-Нитрофенацил)бензимидазол **1b** с бензальдегидом **2g** и мочевиной дает соединение пиримидина **4**, изомерное соединению **3g**, что свидетельствует об отсутствии в используемых условиях миграции кратной связи в тетрагидропиримидиновом цикле. 2-Ацетонилбензимидазол **1c** реагирует с *n*-нитробензальдегидом и мочевиной с образованием соответствующего 6-метилпиримидинового соединения **5**, и может быть успешно заменен (без потерь в выходе и без изменения продолжительности реакции) более доступным и устойчивым при длительном хранении его этиленкеталем **1c'**.



1 a R = Ph, **b** R = 4-O₂NC₆H₄, **c** R = Me; **2, 3 a** Ar = 4-O₂NC₆H₄, **b** Ar = 3-O₂NC₆H₄,
c Ar = 2-CF₃C₆H₄, **d** Ar = 4-ClC₆H₄, **e** Ar = 2-ClC₆H₄, **f** Ar = 2-IC₆H₄, **g** Ar = C₆H₅,
h Ar = 4-MeOC₆H₄, **i** Ar = 4-Me₂NC₆H₄, **j** Ar = 4-пиридил, **k** Ar = 2-тиенил; **3a–k** R = Ph,
4 R = 4-O₂NC₆H₄, **5** R = Me

С уменьшением электрофильности используемых метилкарбонильных и альдегидных компонентов продолжительность получения соединений **3a–k**, **4** и **5** увеличивается и составляет 2–14 сут, а выходы несколько

снижаются и составляют 72–97%.

Синтезированные пиримидины представляют собой устойчивые высокоплавкие кристаллические вещества. Нитропроизводным **3a,b** и **4** присуща бледно-желтая окраска, остальные соединения бесцветны. Некоторые физико-химические характеристики этих соединений приведены в табл. 1, параметры ИК и протонных спектров – в табл. 2.

В ИК спектрах полученных соединений полоса поглощения карбонильной группы проявляется в области 1690–1705 см⁻¹, а связи N–H дают две полосы поглощения в интервалах 3210–3260 и 3320–3470 см⁻¹.

Более значимую информацию о строении соединений дают спектры ЯМР ¹H. Дублет в интервале 5.44–6.97 м. д. соответствует вицинальному протону при атоме С(4) тетрагидропиримидинового цикла и позволяет провести отнесение сигналов протонов NH. Сигнал протона при N(1) проявляется обычным синглетом в интервале 8.85–9.23 м. д., а протона при N(3) – уширенным синглетом (искажение дублета с малой КССВ)

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений **3a–k**, **4**, **5**

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Продолжительность реакции, сут	Выход, %
		С	Н	N			
3a	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₃	<u>67.15</u>	<u>4.16</u>	<u>17.02</u>	263–264	3	91
		66.97	4.21	17.15			
3b	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₃	<u>67.15</u>	<u>4.16</u>	<u>17.02</u>	319–321	4	91
		67.30	4.25	17.13			
3c	C ₂₄ H ₁₇ F ₃ N ₄ O	<u>66.36</u>	<u>3.94</u>	<u>12.90</u>	267–268	13	83
		66.21	3.78	13.07			
3d	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₄ O	<u>68.91</u>	<u>4.27</u>	<u>13.98</u>	253–256	4	98
		68.75	4.35	13.85			
3e	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₄ O	<u>68.91</u>	<u>4.27</u>	<u>13.98</u>	256–258	13	87
		68.80	4.20	13.88			
3f	C ₂₃ H ₁₇ JN ₄ O	<u>56.11</u>	<u>3.48</u>	<u>11.38</u>	238–240	14	76
		56.03	3.55	11.45			
3g	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O	<u>75.39</u>	<u>4.95</u>	<u>15.29</u>	265.5–267	9	91
		75.22	5.07	15.17			
3h	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₂	<u>72.71</u>	<u>5.08</u>	<u>14.13</u>	316–317.5	11	90
		72.55	5.17	14.21			
3i	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O	<u>73.33</u>	<u>5.66</u>	<u>17.10</u>	315–317	8	95
		73.27	5.78	17.19			
3j	C ₂₂ H ₁₇ N ₅ O	<u>71.92</u>	<u>4.66</u>	<u>19.06</u>	304.5–306	3	80
		72.14	4.73	19.21			
3k	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ OS	<u>67.72</u>	<u>4.33</u>	<u>15.04</u>	189–191	12	93
		67.83	4.21	14.91			
4	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₃	<u>67.15</u>	<u>4.16</u>	<u>17.02</u>	284–285	2	99
		67.22	4.21	16.86			
5	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₃	<u>61.89</u>	<u>4.33</u>	<u>20.05</u>	293–294	2	99
		62.05	4.15	20.22			

* Кристаллизуют из смесей: вода–ДМФА, 1:2 (**5**), 1:4 (**3a**), вода–Ру, 1:1 (**3h,i**), 1:2 (**4**), 1:3 (**3b–f,j**), и вода–ацетон 1:1 (**3g,k**).

Спектральные характеристики синтезированных соединений 3а-к, 4 и 5

Со- еди- нение	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)										Ароматические протоны заместителя Ar, м
	C=O	NH	NH(1), с	NH(3), уш. с	CH(4), д	C(6)-R, м (с)	C(5)-бензимидазол			CH(5', 6'), м			
							NH(1'), с	CH(4)*, м	CH(7'), м				
3a	1690	3210, 3440	9.16	7.98	5.65 (3.3)	7.36	11.02	7.44	7.16	7.01	7.74-8.24		
3b	1690	3205, 3460	9.22	8.03	5.65 (3.3)	7.37	11.07	7.45	7.16	7.03	7.65-8.40		
3c	1690	3210, 3470	9.11	7.46	5.88 (2.7)	7.32	11.36		7.13	6.97	7.43-7.98		
3d	1700	3220, 3450	9.08	7.87	5.53 (3.0)	7.32	11.08		7.15	7.02	7.39-7.49		
3e	1700	3220, 3430	9.09	7.67	5.97 (3.2)	7.34	11.21		7.14	6.99	7.23-7.64		
3f	1690	3210, 3440	9.08	7.57	5.81 (3.2)	7.31	11.23		7.13	6.99	7.36-7.79		
3g	1700	3220, 3430	8.97	7.79	5.56, (2.9)	7.32	11.07		7.14	7.01	7.20-7.45		
3h	1695	3220, 3320	8.90	7.69	5.51, (3.0)	7.32	11.04	7.42	7.13	7.02	6.85-7.36**		
3i	1690	3215, 3430	8.85	7.61	5.44 (2.9)	7.30	11.08	7.40	7.13	7.01	6.62-7.23**		
3j	1700	3220, 3320	9.14	7.96	5.54 (3.5)	7.35	11.03		7.18	7.04	7.46-8.55		
3k	1705	3230, 3420	9.11	7.93	5.80 (3.1)	7.36	10.96		7.18	7.03	6.93-7.34		
4	1700	3235, 3450	9.23	7.92	5.65 (2.9)	7.58-8.20	11.45		7.19	7.03	7.23-7.45		
5	1700	3260, 3360	9.02	7.90	5.76 (2.9)	2.31	12.03	7.49	7.38	7.09	7.53-8.18		

* Соединения 3с-g,j,k и 4 – сигнал перекрывается мультиплетом протонов заместителя Ar.

** Другие сигналы соединений 3h 3.69 (3H, с, OCH₃) и 3i 2.82 [6H, с, N(CH₃)₂].

в области 7.46–8.03 м. д. После добавления D₂O сигналы протонов, связанных с атомами азота, исчезают, а дублет протона при атоме С(4) пиримидинового цикла превращается в синглет. В ряду *m*- и *p*-фенилзамещенных соединений **3a,b,d,g-i** прослеживается тенденция к определенной закономерности проявления сигналов протонов при атомах N(1), N(3) и С(4) – при переходе от электроноакцепторных заместителей в ароматическом ядре исходного альдегида (Ar) к электронодонорным химические сдвиги этих протонов последовательно уменьшаются. Протоны при связях N(1)–H при этом проявляются на 1.12–1.65 м. д. в более слабом поле, чем при связях N(3)–H. По-видимому, это свидетельствует о переносе электронной плотности от атома N(1) по винильному фрагменту С(5)=С(6) на бензимидазольное кольцо с образованием энергетически более выгодной системы сопряжения. Последняя, вероятно, настолько выгодна, что удерживает пиримидиновый и бензимидазольный фрагменты молекулы в одной плоскости, хотя С(6)-фенильный фрагмент соединений **3a-k** из-за пространственных препятствий выведен из этой плоскости. При этом нарушается перекрывание π -орбиталей электронодефицитного атома С(6) пиримидинового цикла со смежным фенильным фрагментом, вследствие чего протоны последнего проявляются в виде весьма узкого мультиплета в интервале 7.30–7.36 м. д., что более типично [4] для алкилбензолов. Такие же особенности строения, вытекающие из данных спектров ЯМР ¹H и подтвержденные методом РСА, были обнаружены ранее [2] у бензотиазольных аналогов соединений **3a-k**.

Рассмотрим отдельно характер проявления в спектрах ЯМР ¹H протонов бензимидазольного фрагмента. Напомним, что обычно в растворах бензимидазолов происходят быстрые межмолекулярные миграции протона от одного кольцевого атома бензимидазольного цикла к другому, вследствие чего молекула приобретает высокую степень симметрии распределения π -электронной плотности, а положения 4, 7, так же как и 5, 6, становятся химически эквивалентными [5]. Например, в спектре ЯМР ¹H незамещенного бензимидазола ароматические протоны резонируют при 7.70 и 7.26 м. д. (2H(4,7) и 2H(5,6) [6]). В синтезированных нами соединениях мультиплетные сигналы бензимидазольных протонов в положениях 4 и 7 проявляются раздельно в интервалах 7.40–7.49 и 7.13–7.38 м. д., а сигналы протонов в положениях 5 и 6 перекрываются друг с другом в интервале 6.97–7.09 м. д. Очевидны при этом сдвиг сигналов в сильное поле и асимметрия распределения электронной плотности в цикле. Это, по-видимому, обусловлено отмеченным выше электронодонорным влиянием пиримидинового фрагмента, экранирующим воздействием его арильных заместителей и пространственными затруднениями свободной миграции протона аминокгруппы. Резонирование протона связи N–H бензимидазольного кольца также примечательно. Для 6-арилпиримидиновых соединений **3a-k** и **4** сигнал этого протона проявляется в интервале 10.96–11.36 м. д. (как известно, в его структурных аналогах – 2-(4-пиразолил)бензимидазолах – ~12 м. д. [7]). Явный сдвиг сигнала в сильное поле, примерно на 1 м. д., по-видимому, обусловлен вышеотмеченной особой ориентацией С(6)-фенильного кольца, зона экранирующего действия которого захватывает положение 1 бензимидазольного цикла. В 6-метилзамещенном соеди-

нении **5** такое экранирование невозможно, и сигнал соответствующего протона наблюдается в обычной области при 12.03 м. д.

Таким образом, в настоящей работе показано, что 2-ацетилметилзамещенные бензимидазолы являются удобным компонентом реакции Биджинелли для получения ранее неизвестных 5-(2-бензимидазолил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов, которые содержат в положениях 4 и 6 разнообразные, в том числе функционализированные, заместители.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе фирмы Varian VXR-300 (300 МГц), растворитель DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Соединения **1a–c**, **c'** получены по методикам, описанным в работах [8–10]. ИК спектры сняты на спектрометре UR-40 в таблетках КВг. Ход реакций и индивидуальность синтезированных соединений контролировали методом ТСХ (Silufol UV-254, хлороформ–метанол, 9:1).

6-Замещенные 4-арил-5-(2-бензимидазолил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидины (3a–k, 4, 5). Смесь 1 ммоль соединения **1a–c, c'**, 1.1 ммоль альдегида **2a–k**, 3 ммоль мочевины, 1 мл ледяной уксусной кислоты и 0.25 мл конц. HCl (2.5 ммоль) перемешивают при 40–50 °С до гомогенизации, а затем длительно выдерживают без внешнего вмешательства (продолжительность процесса указана в табл. 1). К образовавшейся реакционной смеси добавляют 2 мл воды, 2 мл ацетона и 0.75 мл NH_4OH (25 %). Смесь кипятят при перемешивании до начала кристаллизации. После остывания до 20–25 °С осадок отфильтровывают, промывают водой, 2-пропанолом, эфиром и высушивают 5 ч в вакууме водоструйного насоса при 150 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. О. Карре, *Tetrahedron*, **49**, 6937 (1993).
2. И. Б. Дзвинчук, Т. В. Макитрук, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1141 (2002).
3. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, Т. В. Макитрук, *Укр. хим. журн.*, **65**, 111 (1999).
4. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, 288.
5. J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Eds. A. R. Katritzky, A. J. Boulton, Acad. Press, New York, 1976, **S1**, 46, 292.
6. P. C. S. Simon, *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1983, H325.
7. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, В. В. Пироженко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1512 (1999).
8. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, А. В. Выпирайленко, *ЖОрХ*, **30**, 909 (1994).
9. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1195 (2001).
10. A. Rossi, A. Hunger, J. Kebrle, K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta.*, **43**, 1298 (1960).

Институт органической химии НАН
Украины, Киев 02094
e-mail: iochkiev@ukrpack.net

Поступило в редакцию 14.06.2000