

И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский

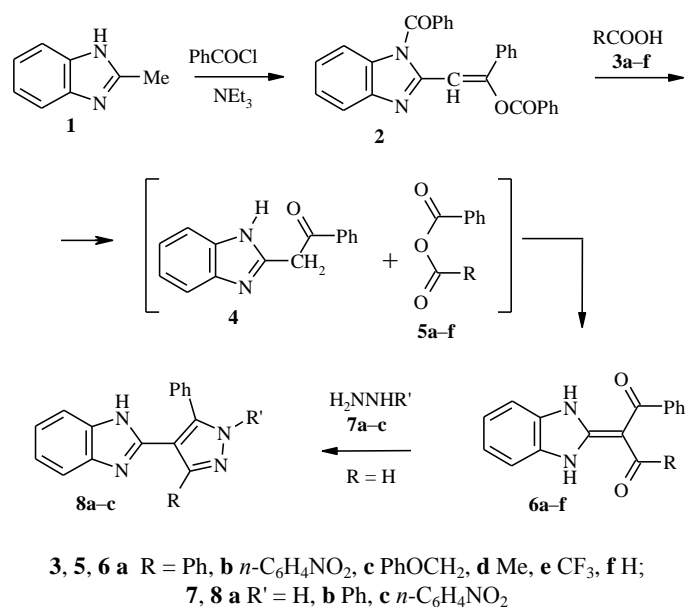
**ОБРАЗОВАНИЕ НЕСИММЕТРИЧНЫХ
2-(ДИАЦИЛМЕТИЛЕН)-2,3-ДИГИДРО-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ
ПРИ АЦИДОЛИЗЕ 1-БЕНЗОИЛ-2-(β-БЕНЗОИЛОКСИ-β-
ФЕНИЛВИНИЛ)-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛА**

Изучено взаимодействие 1-бензоил-2-(β-бензоилокси-β-фенилвинил)-1Н-бензимидазола с карбоновыми кислотами. Разработан удобный метод синтеза несимметричных 2-(диацилметилена)-2,3-дигидро-1Н-бензимидазолов. Взаимодействием 2-(бензоилформилметилена)-2,3-дигидро-1Н-бензимидазола с гидразинами получены 2-(4-пиразолил)-1Н-бензимидазолы.

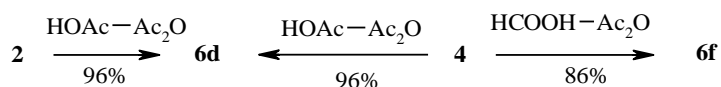
Ключевые слова: бензимидазолы, пиразолы, ацидолиз, С-ацилирование.

Ацилирование 2-метил-1Н-бензимидазола (**1**) реактивом Вильсмейера [1] и фталевым ангидридом [2] протекает по метильной группе с образованием симметричных 2-(диацилметилена)-2,3-дигидро-1Н-бензимидазолов, ацилирование же бензоилхлоридом в присутствии триэтиламина приводит к количественному выходу к продукту N,C,O-трибензоилирования – 1-бензоил-2-(β-бензоилокси-β-фенилвинил)-1Н-бензимидазолу (**2**), который при нагревании с бензойной кислотой (**3a**) образует 2-(добензоилметилена)-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол (**4**) [3]. Механизм превращения, вероятно, можно представить как ацидолиз с промежуточным образованием 2-фенацил-1Н-бензимидазола **4** и бензойного ангидрида (**5a**), взаимодействие которых приводит к С-бензоилированию с образованием симметричного β-дикетона (**6a**). Исходя из этих предположений в настоящем исследовании изучено взаимодействие соединения **2** с карбоновыми кислотами с целью получения ранее не известных несимметричных 2-(диацилметилена)-2,3-дигидро-1Н-бензимидазолов.

Мы исследовали ацидолиз *n*-нитробензойной, феноксиуксусной, уксусной, трифторуксусной и муравьиной кислотами **3b–f**. Такой набор обеспечил селективное ацилирование исследуемого соединения промежуточно образующимися в реакции смешанными ангидридами бензойной и используемых кислот. Найдены оптимальные условия образования целевых соединений **6b–f** (молярное соотношение реагентов 1 : 1 или большее количество кислоты; растворитель – диоксан или избыток кислоты; температура процесса 95–105 °С; продолжительность реакции 1–4 ч; выходы 59–85%). Выбор соотношения реагентов может определяться растворимостью исходной кислоты, что важно для облегчения выделения конечного продукта в индивидуальном состоянии. При молярном соотношении реагентов 1 : 1 реакция завершается за 3–4 ч, при использовании избытка кислоты – за 1 ч.



Выходы целевых соединений могут быть повышены. Установлено, например, что при ацидолизе соединения **2** уксусной кислотой в присутствии уксусного ангидрида выход С-ацетилпроизводного **6d** увеличивается с 85 до 96%.



Соединение **6d** с выходом 96% образуется и при С-ацетилировании смесью уксусной кислоты и ее ангидрида соединения **4** (получено морфолинолизом соединения **2** [3]). Аналогично из соединения **4** и смеси муравьиной кислоты с уксусным ангидридом с выходом 86% синтезировано С-формилпроизводное **6f**.

Полученные результаты отчасти подтверждают представленную схему ацидолиза, однако двухстадийный механизм реакции следует считать упрощенным. Последовательность ацидолиза неэквивалентных О- и N-ацильных связей не выясняется. Впрочем, для конечного результата внутриреакционные детали малосущественны. По-видимому, движущей силой превращений исходных и промежуточных соединений с лабильными О- и N-ацильными связями является образование термодинамически более стабильных соединений, содержащих более прочные углерод-ацильные связи.

2-Цианметил-1H-бензимидазол ацилируется ангидридами кислот по метиленовой группе [4], поэтому рассмотренное С-ацилирование соединения **4** – явление обычное. Однако достоинством нашей разработки является то, что вместо соединения **4** и ангидридов используются более доступные исходные вещества. Ограничение реакции – она позволяет ввести только бензоильную или более электрофильную ацильную группу. Образующиеся продукты – β-дикарбонильные соединения – могут быть источником

ранее не доступных гетарилбензимидазолов. Нами найдено, что соединения **6f** реагирует с гидразинами **7a–c** с образованием 2-(4-пиразолил)-1Н-бензимидазолов **8a–c**.

Полученные новые соединения **6b–f** и **8a–c** представляют собой устойчивые кристаллические вещества, причем **6b**, как и его дибензоильный аналог **6a**, окрашено в желтый цвет. Соединения **6d,f** – бледно-желтые, **6c,e** и **8a–c** – бесцветные вещества. Соединения **6b–d,f** труднорастворимы в органических растворителях, их трифторметильный аналог **6e** взаимодействует с кипящим пропанолом-2 с образованием гомогенного раствора. Пиразол **8a** легко растворим в спиртах, его производные **8b,c** – менее растворимые соединения.

Строение синтезированных новых соединений подтверждено данными спектроскопии ИК и ЯМР ^1H (см. экспериментальную часть и табл.). Весьма информативные протонные спектры, позволяющие выявить стереохимические детали, рассмотрены далее подробно. Так, спектральные характеристики несимметричных β -дикарбонильных соединений **6b–f** и их симметричного дибензоильного структурного аналога **6a** [3] имеют общие черты. В новых дикетонах сохраняется симметрия распределения электронной плотности в бензимидазольном кольце. Узкий мультиплетный сигнал 5- и 6-Н проявляется при 7.24–7.31, 4- и 7-Н – при 7.67–7.75 м. д.; протоны в положениях 1 и 3 эквивалентны и резонируют в виде общего синглета при 12.94–13.20 м. д., что подтверждает енаминокарбонильную структуру соединений, стабилизированную двумя внутримолекулярными водородными связями.

Фенильные кольца в ацетильном и формильном производных **6d,f** проявляются узким мультиплетом при 7.47 и 7.48 м. д. (как в толуоле [5]), т. е. они вывернуты из плоскости молекулы настолько, что практически не сопрягаются со смежной карбонильной группой. В этих соединениях заместители CH_3 и H при второй карбонильной группе, по-видимому, оказываются в поле экранирующего влияния фенильного кольца и резонируют при 1.64 и 9.31 м. д., т. е. в более сильном поле, чем следовало ожидать для метилкетона и альдегида (2.10 и 9.96 м. д. [5]). Напротив, в дибензоильном соединении **6a** и его *n*-нитробензоильном, феноксibenзоильном и трифторацетильном аналогах **6b,c,e** фенильные кольца проявляются в широком интервале с выделением отдельных мультиплетных сигналов протонов в *o*-, *m*- и *p*-положениях. Вероятно, в этих соединениях между заместителями при карбонильных группах существует взаимное отталкивание, обусловленное неблагоприятным перекрыванием орбиталей ароматических колец и электроотрицательных атомов, которое выводит дикарбонилметилбензимидазольный фрагмент молекулы из копланарного состояния и обеспечивает частичное сопряжение фенильного кольца со смежной группой $\text{C}=\text{O}$.

Согласно данным спектров ЯМР ^1H , для пиразола **8a** характерна таутомерия, обусловленная миграциями протона между атомами азота пиразольного кольца. Это согласуется с ранее полученными данными о таутомерии 2-(4-пиразолил)бензимидазолов [6]. Отметим, что в хлоргидрате соединения таутомерные взаимопревращения ускоряются настолько, что таутомерные формы отдельно не проявляются. В основании же

синглетные сигналы протонов аминогрупп, а также пиразольного кольца удвоены. Соотношение интегральных интенсивностей 1 : 1, что указывает на энергетическую равноценность таутомерных форм. Вывод, на первый взгляд, противоречит данным о таутомерии 3(5)-метил-5(3)-фенилпиразола, свидетельствующим, что протон связи N–H предпочитает удаляться от фенильного кольца [7, 8]. Замена метильной группы на имеющий меньшие пространственные затруднения атом водорода должна, по видимому, еще сильнее отражать энергетическую неравноценность таутомерных форм, однако на таутомерию соединения **8a** существенное влияние, вероятно, оказывает бензимидазольный цикл. Он, как акцептор, должен вступать в сопряжение с электронодонорным пиразольным кольцом. Таким образом, имеется тенденция приводить оба гетерокольца в одну плоскость. В результате фенильное кольцо испытывает помехи со стороны бензимидазольного и вынуждено выворачиваться из плоскости пиразольного кольца, теряя при этом электронное влияние на всю молекулу и пространственное – на ближайшее окружение, обеспечивая тем самым эквивалентность пиразольных атомов азота. Со смежным π -электронодефицитным атомом углерода пиразольного кольца фенильное кольцо сохраняет сопряжение и его *o*-, *m*- и *n*-протоны проявляются в спектре раздельно.

Характеристики спектров ЯМР ^1H соединений **6a–f** и **8a–c**

Соединение	δ , м. д. (ДМСО- d_6), J (Гц)
6a	7.04 (6H, м, <i>p</i> - + <i>m</i> -C ₆ H ₅); 7.27 (6H, м, <i>o</i> -C ₆ H ₅ + 5-, 6-H); 7.70 (2H, м, 4-, 7-H); 13.09 (2H, с, NH)
6b	7.07 (3H, м, <i>p</i> - + <i>m</i> -C ₆ H ₅); 7.32 (4H, м, <i>o</i> -C ₆ H ₅ + 5-, 6-H); 7.50 (2H, м, <i>m</i> -C ₆ H ₄ NO ₂ , $J = 8.7$); 7.75 (2H, м, 4-, 7-H); 7.88 (2H, м, <i>o</i> -C ₆ H ₄ NO ₂ , $J = 8.7$); 13.10 (2H, с, NH)
6c	4.17 (2H, с, CH ₂); 6.60 (2H, д, <i>o</i> -OC ₆ H ₅); 6.83 (1H, м, <i>p</i> -OC ₆ H ₅); 7.16 (2H, м, <i>m</i> -OC ₆ H ₅); 7.27 (2H, м, 5-, 6-H); 7.46 (3H, м, <i>p</i> - + <i>m</i> -C ₆ H ₅); 7.63 (2H, д, <i>o</i> -C ₆ H ₅ , $J = 7.7$); 13.07 (2H, с, NH)
6d	1.64 (3H, с, CH ₃); 7.24 (2H, м, 5-, 6-H); 7.47 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.67 (2H, м, 4-, 7-H); 13.09 (2H, с, NH)
6e	7.31 (2H, м, 5-, 6-H); 7.49 (2H, м, <i>m</i> -C ₆ H ₅); 7.59 (1H, м, <i>p</i> -C ₆ H ₅); 7.67 (2H, м, 4-, 7-H); 7.73 (2H, м, <i>o</i> -C ₆ H ₅ , $J = 7.4$); 12.94 (2H, с, NH)
6f	7.30 (2H, м, 5-, 6-H); 7.48 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.74 (2H, м, 4-, 7-H); 9.31 (1H, с, CHO); 13.20 (2H, с, NH)
8a	7.15 (2H, м, 5-, 6-H); 7.38 (2H, м, <i>m</i> -C ₆ H ₅); 7.46 (2H, м, 4-, 7-H); 7.56 (1H, м, <i>p</i> -C ₆ H ₅); 7.86 (2H, д, <i>o</i> -C ₆ H ₅ , $J = 7.5$); 8.07 и 8.30 (1H, 2с, 3'-H); 12.33 и 12.38 (1H, 2с, 1-H); 13.34 и 13.50 (1H, 2с, 1'-H); хлоргидрат: 7.50 (3H, м, <i>p</i> - + <i>m</i> -C ₆ H ₅); 7.54 (2H, м, 5-, 6-H); 7.62 (2H, м, <i>o</i> -C ₆ H ₅); 7.75 (2H, м, 4-, 7-H); 8.57 (1H, с, 3'-H); NH не проявляется
8b	7.13 (2H, м, 5-, 6-H); 7.25 (2H, м, <i>o</i> -C ₆ H ₅ N); 7.37 (8H, м, <i>p</i> - + <i>m</i> -C ₆ H ₅ N + C ₆ H ₅); 7.48 (2H, м, 4-, 7-H); 8.35 (1H, с, 3'-H); 12.40 (1H, с, 1-H)
8c	7.14 (2H, м, 5-, 6-H); 7.45 (7H, м, 4-, 7-H + C ₆ H ₅); 7.49 (2H, д, <i>o</i> -C ₆ H ₄ NO ₂ , $J = 9.8$); 8.23 (2H, д, <i>m</i> -C ₆ H ₄ NO ₂ , $J = 9.8$); 8.47 (1H, с, 3'-H); 12.46 (1H, с, 1-H)

В пиразолах **8b,c** С-фенильное кольцо испытывает затруднения со стороны бензимидазольного и N-арильного заместителя и полностью выворачивается из плоскости пиразольного кольца, проявляясь в спектре ЯМР ^1H в виде узкого мультиплета при 7.36 и 7.45 м. д. соответственно (как фенильная группа толуола). Тем самым подтверждается, что получены именно 5-фенилзамещенные пиразолы, а не 3-фенилзамещенные изомеры. Таким образом, по простой методике из легкодоступных реагентов, 1-бензоил-2-(β -бензоилокси- β -фенилвинил)-1H-бензимидазола и карбоновых кислот, могут быть получены ранее не известные несимметричные 2-(диацилметиле)-2,3-дигидро-1H-бензимидазолы, перспективные для синтеза 2-гетерилбензимидазолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 с рабочей частотой 300 МГц, растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–этанол, 9 : 1 (проявление в УФ свете).

2-(Бензоил-*n*-нитробензоилметиле)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол (6b). Смесь 8.88 г (20 ммоль) соединения **2** и 3.34 г (20 ммоль) кислоты **3b** в 10 мл безводного диоксана кипятят 4 ч. После охлаждения смесь перемешивают с 50 мл воды. Водный слой сливают. Остаток кипятят с 30 мл пропанола-2 до начала кристаллизации. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2. Выход 6.51 г (84%). Т. пл. 248.5–250 °С (из смеси *n*-бутанол–ДМФА, 3 : 1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1350, 1540 (NO_2), 1595, 1615 ($\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{O}$), 3275 (NH). Найдено, %: С 68.7; Н 4.0; N 10.8. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.6; Н 3.9; N 10.9.

2-(Бензоилфеноксиацетилметиле)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол (6c). Смесь 0.44 г (1 ммоль) соединения **2**, 0.23 г (1.5 ммоль) кислоты **3c** и 1 мл безводного диоксана кипятят 3 ч. К кипящему раствору добавляют 0.5 мл воды. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2. Выход 0.22 г (59%). Т. пл. 216.5–218 °С (из водного диоксана, 1 : 2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1595, 1615 ($\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{O}$), 3255 (NH). Найдено, %: С 74.7; Н 4.8; N 7.6. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 74.6; Н 4.9; N 7.6.

2-(Ацетилбензоилметиле)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол (6d). А. Смесь 2.22 г (5 ммоль) соединения **2** и 4.2 мл (70 ммоль) кислоты **3d** выдерживают при 95–100 °С 45 мин. После охлаждения смесь перемешивают с 4.0 мл пропанола-2. Осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2. Выход 1.18 г (85%). Т. пл. 273.5–275 °С (из *o*-ксилола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600, 1615 ($\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{O}$), 3215 (NH). Найдено, %: С 73.5; Н 5.1; N 10.0. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 73.4; Н 5.1; N 10.0.

Б. Смесь 1.11 г (2.5 ммоль) соединения **2**, 1.89 мл (20 ммоль) уксусного ангидрида и 1.8 мл (30 ммоль) кислоты **3d** кипятят 20 мин. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2. Выход 0.67 г (96%).

В. Смесь 1.18 г (5 ммоль) соединения **6**, 1.89 мл (20 ммоль) уксусного ангидрида и 1.8 мл (30 ммоль) кислоты **3d** выдерживают при 95–100 °С 1 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2. Выход 1.33 г (96%).

Смешанная проба образцов, полученных по методам А–В не дает депрессии температуры плавления.

2-(Бензоилтрифторацетилметиле)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол (6e). Смесь 4.44 г (10 ммоль) соединения **2**, 5 мл безводного диоксана и 1.53 мл (20 ммоль) кислоты **3e** кипятят 1 ч. Диоксан упаривают в вакууме водоструйного насоса при 95–100 °С. Остаток растворяют в 10 мл кипящего толуола. Раствор охлаждают проточной водой и оставляют при 15–20 °С на 1.5 ч. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают толуолом. Выход 2.47 г (74%). Т. пл. 207.5–209 °С (из толуола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1605, 1625 ($\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{O}$), 3250 (NH). Найдено, %: С 61.8; Н 3.5; N 8.7. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 61.5; Н 3.3; N 8.4.

2-(Бензоилформилметил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол (6e). А. Смесь 4.44 г (10 ммоль) соединения **2**, 10 мл безводного диоксана и 0.85 мл (20 ммоль) 90% кислоты **3f** кипятят 1 ч. К горячей смеси добавляют при перемешивании 5 мл воды. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2. Выход 2.02 г (77%). Т. пл. 283.5–285.5 °С (из водной уксусной кислоты, 1 : 4). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1615, 1630 (C=C и C=O), 3240 (NH). Найдено, %: С 72.6; Н 4.5; N 10.5. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.7; Н 4.6; N 10.6.

Б. К нагретой до гомогенизации смеси 4.72 г (20 ммоль) соединения **4** и 20 мл безводного диоксана добавляют смесь 1.68 мл (40 ммоль) 90 % кислоты **3f** и 8 мл (80 ммоль) ацетангидрида. Подогревают до закипания. После окончания экзотермической реакции кипятят 5 мин, а затем осторожно при взбалтывании добавляют по каплям 30 мл воды за 3 мин. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2. Выход 4.43 г (84%). Т. пл. пробы, смешанной с образцом, полученным по методу А, не дает депрессии температуры.

2-[3(5)-Фенилпиразол-4-ил]-1H-бензимидазол (8a). Смесь 3.0 г (11.4 ммоль) соединения **6f** и 3.0 мл (60 ммоль) гидразингидрата в 15 мл этанола кипятят с обратным холодильником 3 ч. Раствор упаривают в вакууме водоструйного насоса при 95–100 °С. Остаток смешивают с 30 мл воды и 3 мл концентрированной соляной кислоты, нагревают до закипания. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, ацетоном и высушивают при 95–100 °С. Получают 2.60 г хлоргидрата соединения **8a** (0.6 г образца перекристаллизовывают из воды для съемки спектра ЯМР ^1H). Смесь 2.0 г полученной соли, 10 мл ацетона и 2.0 мл 20% аммиака кипятят 1 мин, затем разбавляют 20 мл воды и продолжают кипятить при перемешивании, упаривая ацетон, до полной кристаллизации продукта. Осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 1.43 г (63%). Т. пл. 188–189.5 °С (из водного пропанола-2, 1 : 2). Найдено, %: С 73.7; Н 4.6; N 21.5. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 73.8; Н 4.7; N 21.5.

2-(1,5-Дифенилфенилпиразол-4-ил)-1H-бензимидазол (8b). Смесь 0.26 г (1 ммоль) соединения **6f**, 0.15 мл (1.5 ммоль) фенилгидразина и 1.5 мл ДМФА кипятят 3 ч. Осторожно при перемешивании добавляют по каплям воду до начала кристаллизации. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2. Выход 0.16 г (48%). Т. пл. 291–292 °С (из водного пиридина, 1 : 4). Найдено, %: С 78.7; Н 4.6; N 16.6. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 78.5; Н 4.8; N 16.7.

2-[1-(4-Нитрофенил)-5-фенилпиразол-4-ил]-1H-бензимидазол (8b). Смесь 0.26 г (1 ммоль) соединения **6f**, 0.18 г (1.2 ммоль) *n*-нитрофенилгидразина, 2.5 мл ДМФА и 0.12 мл (1.2 ммоль) концентрированной соляной кислоты кипятят 2 ч. После охлаждения добавляют 0.24 мл 20% аммиака и нагревают при перемешивании до закипания. Осторожно при перемешивании добавляют по каплям воду до начала кристаллизации. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2. Выход 0.23 г (60%). Т. пл. 259–260.5 °С (из водного ДМФА, 1 : 3). Найдено, %: С 69.4; Н 4.2; N 18.5. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 69.3; Н 4.0; N 18.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. А. Naik, V. Purnaprajna, S. Seshadri, *Indian J. Chem.*, **15B**, 338 (1977).
2. J. Van Alphen, *Rec. trav. chim.*, **59**, 289 (1940).
3. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, А. В. Выпирайленко, *ЖОрХ*, **30**, 909 (1994).
4. Ф. С. Бабичев, Ю. М. Воловенко, *XIII Украинская республиканская конференция по органической химии*, Тез. докл., Донецк, 1978, 38.
5. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Химия, Москва, 1976, 288.
6. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, В. В. Пироженко, М. О. Лозинский, *XTC*, 1512 (1999).
7. J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda, *The tautomerism of heterocycles. Adv. Heterocycl. Chem. Suppl.* 1, Acad. Press, New York etc., 1976, 34, 41, 48, 269.
8. L. G. Tensmeyer, C. Ainsworth, *J. Org. Chem.*, **31**, 1878 (1966).

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

Поступило в редакцию 22.06.99