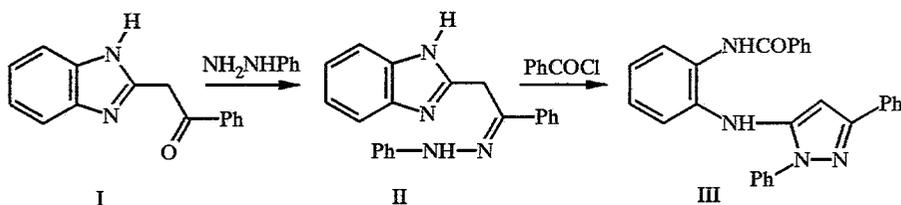


И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, В. В. Пироженко,  
М. О. Лозинский

## ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ 2-ФЕНАЦИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛА С АЦИЛГИДРАЗИНАМИ: СИНТЕЗ И ТАУТОМЕРИЯ 2-(ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

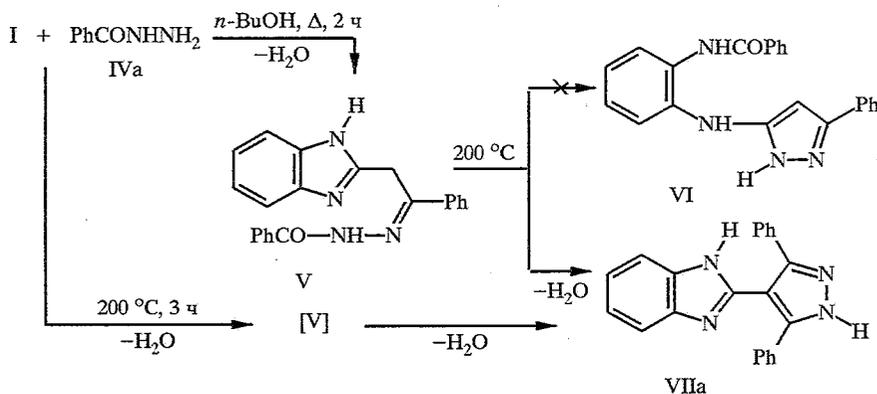
Взаимодействием 2-фенацил-1Н-бензимидазола с ароилгидразинами получены ранее не известные 2-(пиразол-4-ил)бензимидазолы, содержащие в пиразольном кольце арильные группы. Соединения с нитрофенильными и пиридилными заместителями в пиразольном кольце проявили пиразольную таутомерию, различимую в спектрах ПМР. Предложен полуэмпирический метод определения таутомерного состава синтезированных пиразолов.

2-Фенацил-1Н-бензимидазол (I) стал доступным соединением благодаря нашей разработке [1]. Его арилгидразоны [2, 3] при ацилировании претерпевают рециклизацию с замыканием пиразольного и размыканием бензимидазольного цикла (например, фенилгидразон II с бензоилхлоридом дает 5-[(*o*-бензоиламинофенил)амино]-1,3-дифенилпиразол (III)):



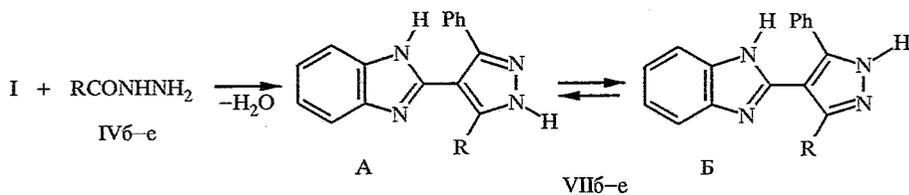
Другие применения кетона I в синтезе гетероциклических соединений не известны. Цель настоящей работы — изучить возможности получения новых функционализированных пиразолов при взаимодействии соединения I с ароилгидразинами.

Нами установлено, что исходное соединение I реагирует с бензоилгидразином IVa медленно. При кипячении реагентов в *n*-бутаноле и катализе уксусной кислотой в течение 2 ч образуется бензоилгидразон V с выходом 82%. Учитывая упомянутую рециклизацию [2, 3], а также способность N-ацильных групп в полиаминосоединениях к термически инициируемым миграциям [4], можно было ожидать, что получаемый гидразон V при повышенной температуре изомеризуется в пиразол VI. Однако нам не удалось найти условий такого превращения, так как ему, по-видимому, препятствует пониженная нуклеофильность атома азота у бензоильного фрагмента. При кипячении в этиленгликоле реализуется внутримолекулярная циклоконденсация с участием активной метиленовой группы, в результате чего также происходит замыкание пиразольного кольца, но с сохранением исходного бензимидазольного цикла и образованием 2-(3,5-дифенилпиразол-4-ил)-1Н-бензимидазола VIIa:



Превращение гидразона V в пиразол VIIa протекает с количественным выходом. В связи с этим представляло интерес объединить в одном процессе стадию получения гидразона и его последующую циклоконденсацию. Оказалось, что сплавление соединения I с бензоилгидразином при 200 °С в течение 3 ч даже удобнее с точки зрения препаративной целесообразности, поскольку приводит к пиразолу непосредственно, причем с количественным выходом. Процесс гладко осуществляется в присутствии небольшого количества диглима, который препятствует остановке реакции на стадии образования высокоплавкого гидразона. Применение этиленгликоля в качестве разжижителя реакционной смеси оказалось неприемлемым — реакция протекала неселективно, вероятно, из-за конкурирующего алкохолиза соединения I до 2-метил-1Н-бензимидазола. Циклоконденсация соединения I с бензоилгидразином протекает с количественным выходом также и при длительном кипячении в диметилформамиде.

В аналогичную циклоконденсацию с соединением I вступают арилгидразины IVб—е, имеющие более электрофильную карбонильную группу, чем у бензоилгидразина, однако взаимодействие реагентов при сплавлении осложняется образованием побочных продуктов и более гладко протекает при длительном кипячении реагентов в диметилформамиде. Возможно, снижение селективности реакции в этих примерах обусловлено склонностью ацилгидразинов к самоконденсации при повышенных температурах с образованием триазолов [4]. Тем не менее, исследованная реакция имеет препаративное значение, поскольку дает целевые продукты VIIб—е (выход 74...80%), которые, в отличие от соединения VIIa, в положениях 3 и 5 пиразольного кольца содержат различные заместители и могут существовать в двух таутомерных формах А и Б:



IV, VII б R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, в R = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, г R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 д R = 3-пиридил, е R = 4-пиридил

Синтезированные соединения V и VIIa—e представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества. Нитропроизводные VIIв—г окрашены в желтоватый цвет, остальные — бесцветны. Пиразолилбензимидазолы склонны образовывать достаточно прочные кристаллосольваты. Для получения в индивидуальном состоянии их необходимо после кристаллизации сушить при повышенных температурах и пониженном давлении. Некоторые физико-химические характеристики соединений приведены в табл. 1.

Таблица 1

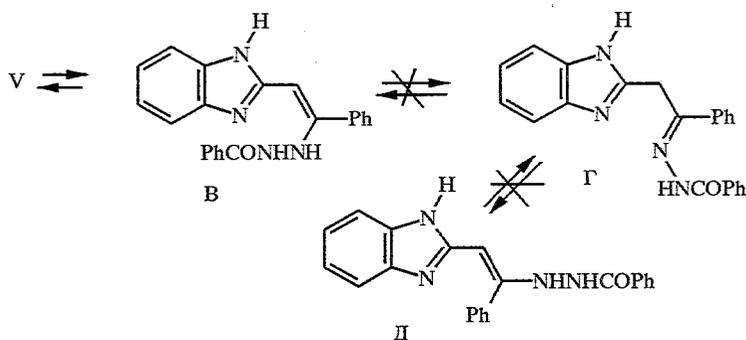
Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T <sub>пл.</sub> , °C*	Выход, %
		C	H	N		
V	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O	74,8	5,2	16,0	215...215,5	82
		74,6	5,1	15,8		
VIIa	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>	78,6	4,5	16,8	275,5...277	100* <sup>2</sup>
		78,6	4,8	16,7		
VIIб	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub>	63,4	3,4	13,3	264...265,5	80
		63,6	3,6	13,5		
VIIв	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	69,3	3,8	18,6	265,5...267	75
		69,3	4,0	18,4		
VIIг	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	69,3	3,9	18,4	310...312	75
		69,3	4,0	18,4		
VIIд	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>	74,6	4,6	20,8	274,5...276	74
		74,8	4,5	20,8		
VIIe	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>	74,5	4,4	20,8	318...319	76
		74,8	4,5	20,8		

\* Из смесей диметилформамид—вода, 3 : 1 (V, VIIд,е), этанол—вода, 2 : 1 (VIIa), ацетон—вода, 1 : 1 (VIIб), 1-пропанол—вода, 3 : 1 (VIIв,г).

\*<sup>2</sup> По методу А, Б и В.

ИК и ПМР спектры гидразона V согласуются с данными для ранее описанного нами бензоилгидразона 2-ацетонил-1H-бензимидазола [5]. Однако соединение V, в отличие от своего структурного аналога, существует в растворе ДМСО-D<sub>6</sub> в равновесии лишь с одной таутомерной формой энгидразинового строения В (около 5% в таутомерной смеси):



Формы строения Г и Д не обнаружены. Их неустойчивость, по-видимому, обусловлена пространственными помехами, которые создает фенильная группа, стремящаяся занять копланарное расположение с сопряженной с ней связью C=N (в форме Г) или C=C (в форме Д).

Строение пиразолилбензимидазолов VIIa—e подтверждается данными ИК и ПМР спектров (табл. 2). Колебательные спектры малоинформативны, поскольку соединения содержат только одну общую характеристическую полосу поглощения связи NH. Спектры ПМР представляют сложную картину, расшифровка которой требует определенной последовательности. В спектре ПМР соединения VIIa отсутствует характерный для исходного гидразона сигнал метиленовой группы. Отсутствует также сигнал протона в положении 4 пиразольного кольца (хорошо различимый в соединении III [2]), который следовало бы ожидать при образовании соединения VI. Проявляющиеся два наиболее слабopольных однопротонных синглетных сигнала исчезают при добавлении D<sub>2</sub>O и, следовательно, соответствуют протонам связей NH пиразольного и бензимидазольного кольца. Их химические сдвиги практически совпадают с известными для обоих гетероциклов [2, 3, 6]. Интегральная интенсивность сигналов ароматических протонов (14H) соответствует структуре VIIa. Примечательно, что один из ароматических протонов проявляется в виде уширенного мультиплета отдельно от сигналов остальных ароматических протонов в более слабом поле, при 7,68 м. д., возможно, вследствие того, что в шкале времени ПМР (300 МГц) миграция протона между атомами азота бензимидазольного кольца заторможена и 4-H сигнал соединения проявляется практически как

Т а б л и ц а 2

ИК и ПМР спектры синтезированных 2-(пиразол-4-ил)бензимидазолов VIIa—e

Соединение	ИК спектры, $\nu_{\text{NH}}$ , см <sup>-1</sup> (KBr)	Спектры ПМР, $\delta$ , м. д. (DMCO-D <sub>6</sub> )				
		T, °C	5-, 6-, 7-H, 4-H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	R*	NH бензимидазольный (1H)	NH пиразольный (1H)
VIIa	3390	20	7,19...7,48 (13H); 7,68 м (1H)	—	12,51	13,73 с
		70	7,19...7,50 м (14H)	—	12,26	13,51
VIIб	3380	20	7,15...7,46 м (8H); 7,70 м (1H)	7,42...7,59 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br)	12,51	13,83 с
VIIв	3410	20	7,20...7,46 м (8H); 7,70 м (1H)	7,60 м (1H, 5-H); 7,88 м (1H, 6-H); 8,13 м <sup>B</sup> ; 8,19 м <sup>A</sup> (1H, 4-H); 8,46 с <sup>B</sup> ; 8,53 с <sup>A</sup> (1H)	12,57	14,01 с <sup>B</sup> , 1415 с <sup>A</sup>
VIIг	3630	20	7,20...7,46 м (8H); 7,70 м (1H)	7,73 м (2H, 2-H); 8,18 м <sup>B</sup> ; 8,25 м <sup>A</sup> (2H, 3-H)	12,59	14,07 с <sup>B</sup> , 14,12 с <sup>A</sup>
		20* <sup>2</sup>	7,17...7,45 (8H); 7,66 м (1H)	7,69 м (2H, 2-H); 8,16 м (2H, 3-H)	12,54	14,03
VIIд	3410	20	7,20...7,48 м (8H); 7,57 м (1H)	7,49 м (1H, 5-H); 7,86 д (1H, 6-H); 8,49 ум. д <sup>A</sup> + <sup>B</sup> (1H, 4-H); 8,62 с <sup>B</sup> ; 8,64 с <sup>A</sup> (1H, 2-H)	12,56	13,91 с
VIIe	3460	20	7,20...7,42 м (8H); 7,59 м (1H)	7,46 м (2H, 2-H); 8,49 м <sup>B</sup> ; 8,56 м <sup>A</sup> (2H, 3-H)	12,60	14,03 с <sup>B</sup> , 14,12 с <sup>A</sup>

\* Порядок нумерации атомов H в фрагменте R: от места сочленения с пиразольным кольцом в сторону ближайшего заместителя в цикле.

\*<sup>2</sup> Опыт в DMCO-D<sub>6</sub> с повышенным содержанием воды.

в 1-алкил-1Н-бензимидазолах [7]. При повышении температуры до 70 °С упомянутый однопротонный ароматический сигнал сдвигается в более сильное поле, где перекрывается сигналами остальных ароматических протонов, что и следовало ожидать с увеличением скорости обменных процессов. Подобным образом проявляется один ароматический протон и в спектрах соединений VIIб—е.

Заторможены и миграции протона связи NH пиразольного кольца. В соединениях VIIв,г,е, содержащих наиболее электроноакцепторные заместители R, данный эффект выражен настолько ярко, что позволяет идентифицировать отдельные сигналы таутомерных форм А и Б и определить по их интенсивностям таутомерный состав. Отметим, что методы количественного исследования пиразольной таутомерии методом ПМР не были известны — в работах [8, 9] вопрос об относительной стабильности таутомеров решен на качественном уровне. Поэтому проанализируем факты детально.

В спектрах соединений VIIв,г,е протон связи NH пиразольного кольца проявляется в виде двух разноинтенсивных синглетов. Аналогичное удвоение сигналов с тем же соотношением их интенсивности характерно для ароматических протонов, находящихся у нитрогрупп или кольцевого атома азота фрагмента R. Соотношение интегральных интенсивностей упомянутых сигналов зависит от природы заместителя R и соответствует таутомерному составу в растворах соединений. Различие химических сдвигов этих сигналов форм А и Б, по-видимому, обусловлено различием электронодонорного влияния атома азота в положении 1 пиразольного кольца по цепи сопряжения на электроноакцепторный заместитель R. Передача электронного влияния может осуществляться при нахождении заместителя R в положении 3 и 5. Однако при его нахождении в положении 3 цепь сопряжения на одну кратную связь короче и, следовательно, энергетически более выгодна. В результате таутомер Б для соединений VIIв,г,е более стабилен. Спектрально это проявляется в том, что для фрагмента R из соответствующих различным таутомерам сигналов более интенсивным является сильнополюсный. Именно в этом таутомере электронодонорное влияние пиразольного кольца приводит к большему повышению электронной плотности на атомах углерода ароматического кольца заместителя R.

Согласно теории таутомерии как кислотно-основного равновесия (Кабачник [10]), любое таутомерное равновесие смещено в сторону менее диссоциированного продукта. Следовательно, для соединений VIIв,г,е более кислой является форма А, в которой фрагмент R и протон пиразольной связи NH расположены на более коротком расстоянии, чем в форме Б. Отсюда вытекает, что электронное влияние заместителя R на кислотность пиразолов осуществляется в основном или полностью по индукционному механизму. В спектрах ПМР менее интенсивная составляющая сигнала протона пиразольной связи NH (соответствующая более кислой форме) действительно сдвинута в слабое поле.

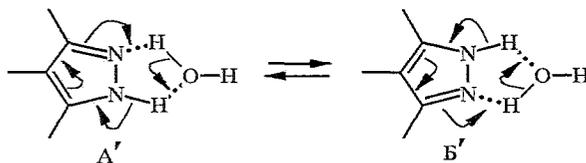
В спектрах соединений VIIб,д сигнал пиразольного NH протона проявляется в виде единственного синглета, а сигналы таутомерных форм заместителя R перекрываются. В этом случае определение методом ПМР таутомерного состава либо дает большую погрешность (для соединения VIIд по перегибу на одном из сигналов 3-пиримидильного фрагмента), либо невозможно.

Зная из опыта таутомерный состав трех соединений и используя уравнение Гаммета, мы рассчитали содержание таутомеров для соединений VIIб,д. Расчет исходил из двух постулатов. Во-первых, в соединении VIIа, пиразольное кольцо которого содержит в положениях 3 и 5 одинаковые заместители, вероятность нахождения протона на любом из кольцевых атомов азота равна 50%. Во-вторых, влияние на таутомерное равновесие заместителей R определяется их  $\sigma$ -константами [11, 12]. Предположение,

что более приемлемо использование  $\sigma^+$ -констант (учитывающих прямое полярное сопряжение заместителя R с электронодонорным реакционным центром), было исключено по следующим соображениям. Экспериментально для *n*- и *m*-нитрофенильных соединений мы уже определили практически совпадающие таутомерные составы, а это, с учетом первого постулата, должно предполагать для нитрогруппы в *n*- и *m*-положениях близкие величины констант, что возможно только в рамках  $\sigma$ -шкалы.

Процентное содержание таутомерной формы А, определенное расчетным путем (дано в скобках) и экспериментально, для соединений VIIб—е составляет соответственно (40), 22, 20, (31) или 24...32, 21.

Тот факт, что изученное равновесие коррелируется  $\sigma^-$ , а не  $\sigma^+$ -константами, свидетельствует, вероятно, о следующем. Таутомерные взаимопревращения осуществляются без диссоциации с промежуточным образованием ионов. Скорее всего, перенос протона с одного атома азота пиразольного кольца на другой происходит синхронно и, возможно, через шестицентровое переходное состояние в димерных ассоциатах пиразолов, в которых молекулы попарно взаимосвязаны межмолекулярной водородной связью с участием обоих кольцевых атомов азота (такой механизм уже рассматривался для пиразолов [8]). Но более вероятен, на наш взгляд, сходный механизм с участием присутствующей в растворителе воды. Молекула воды, связываясь с молекулой субстрата двумя водородными связями по обоим кольцевым атомам азота, способствует переносу протона через пятицентровое переходное состояние (взаимопревращения А' и Б'):



При съемке спектра ПМР соединения VIIг в ДМСО- $D_6$  с повышенным содержанием воды мы обнаружили, что таутомерные взаимопревращения ускоряются настолько, что сигналы отдельных таутомерных форм уже не проявляются. Этим подтверждается и роль воды в переносе протона в таутомерах, и тот факт, что в приведенных примерах были зафиксированы действительно таутомеры, а не примеси в синтезированных продуктах.

Следует отметить, что до настоящего времени были известны незамещенный 2-(пиразол-4-ил)-1Н-бензимидазол [13] и его производные с аминогруппами в пиразольном цикле [14]. Все они были получены реакцией гидразина с труднодоступными соединениями 1Н-бензимидазола, содержащими в положении 2 диформилметильный или (ариламинотиокарбонил)цианометильные фрагменты.

Таким образом, взаимодействие 2-фенацил-1Н-бензимидазола с ароил-гидразинами при повышенных температурах является препаративно удобным способом получения ранее не известных 2-(пиразол-4-ил)-1Н-бензимидазолов, содержащих в пиразольном фрагменте арильные заместители. Продукты реакции существуют в растворах в таутомерном равновесии, сдвинутом в сторону формы с расположением наиболее электроноакцепторного заместителя в положении 3 пиразольного кольца.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол—этанол, 9 : 1 (проявление в УФ свете). Перед определением температуры плавления, выполнением элементного анализа и спектральных исследований синтезированные соединения сушили 1 ч в пистолете Фипера в вакууме водоструйного насоса при 150 °С. ИК спектры снимали на спектрометре UR-20 в КВг. Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 с рабочей частотой 300 МГц, растворитель ДМСО- $D_6$  (перегнанный и высушенный над молекулярным ситом 4А), внутренний стандарт ТМС.

**Бензоилгидразон 2-фенацил-1Н-бензимидазола (V).** Смесь 0,24 г (1 ммоль) соединения I и 0,17 г (1,2 ммоль) бензоилгидразина IVa в 1 мл *n*-бутанола кипятят 2 ч в присутствии 1 капли ледяной уксусной кислоты. После остывания осадок продукта отфильтровывают, промывают этанолом, сушат при 100 °С. Выход 0,29 г (82%). ИК спектр: 1655 (CO), 3180  $cm^{-1}$  (NH). Спектр ПМР: 4,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7,16...8,15 (14H, м, 4,5,6,7-H+2Ph); 12,76 (1H, с, NHCO); 12,84 (1H, с, 1-H), выделенные сигналы энгидазиновой формы В (около 5%): 5,47 (1H, с, CH=C—NN); 10,48 (1H, с, C=C—NHN); 12,13 (1H, с, NHCO).

**2-(3,5-Дифенилпиразол-4-ил)-1Н-бензимидазол (VIIa).** А. Кипятят 15 мин 0,46 г (1,3 ммоль) соединения V в 2 мл этиленгликоля. После остывания осадок отфильтровывают, промывают водным этанолом (1 : 1) и сушат при 150 °С в вакууме водоструйного насоса. Выход 0,44 г (100%).

Б. Смесь 0,24 г (1 ммоль) соединения I, 0,15 г (1,1 ммоль) бензоилгидразина IVa и 0,2 мл диглима нагревают 3 ч на масляной бане при 195...200 °С. После остывания до 80 °С добавляют 1 мл этанола. В кипящий раствор при перемешивании вливают по каплям воду до начала кристаллизации. После остывания выделившийся продукт обрабатывают как в методе А. Выход 0,34 г (100%).

В. Раствор 0,24 г (1 ммоль) соединения I и 0,15 г (1,1 ммоль) бензоилгидразина IVa в 1 мл диметилформамида кипятят 10 ч. Затем осторожно добавляют 0,5 мл воды и перемешивают при кипячении до начала кристаллизации. После остывания осадок продукта обрабатывают как в методе А. Выход 100%. Аналогично получают соединения VIIб—е из соединения I и ароилгидразинов IVб—е.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дзвинчук И. Б., Лозинский М. О., Вытирайленко А. В. // ЖОрХ. — 1994. — Т. 30. — С. 909.
2. Дзвинчук И. Б., Вытирайленко А. В., Лозинский М. О. // ЖОрХ. — 1996. — Т. 32. — С. 1759.
3. Дзвинчук И. Б., Вытирайленко А. В., Лозинский М. О. // ЖОрХ. — 1997. — Т. 33. — С. 116.
4. Potts K. T. // Chem. Rev. — 1961. — Vol. 61. — P. 87.
5. Дзвинчук И. Б., Лозинский М. О. // ЖОрХ. — 1998. — Т. 34. — С. 782.
6. Горбуленко Н. В., Фрасинюк М. С., Хиля В. П. // ХГС. — 1994. — № 4. — С. 464.
7. Попов И. И. // ХГС. — 1996. — № 8. — С. 1067.
8. Elguero J., Marzin C., Katritzky A. R., Linda P. // The tautomerism of heterocycles. Advances in Heterocyclic Chemistry. Suppl. 1. — New York etc.: Acad. Press, 1976. — P. 34, 41, 269.
9. Tensmeyer L. G., Ainsworth C. // J. Org. Chem. — 1966. — Vol. 31. — P. 1878.
10. Несмеянов А. Н., Несмеянов Н. А. // Начала органической химии. Кн. 1. — М.: Химия, 1969. — С. 420.
11. Гордон А., Форд Р. // Спутник химика. — М.: Мир, 1976. — С. 167.
12. Пожарский А. Ф. // Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — С. 105.
13. Naik H. A., Purnapraina V., Seshadri S. // Indian J. Chem. — 1977. — Vol. 15B. — P. 338.
14. Nayyar G., Chabaka L. M., Omar M. T. // Phosphorus, Sulfur, Silicon. Relat. Elem. — 1991. — Vol. 57. — P. 65.