

И. Б. Дзвинчук\*, А. М. Нестеренко, В. В. Половинко<sup>а</sup>,  
А. Б. Рябицкий, М. О. Лозинский

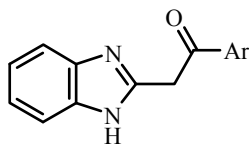
## СИНТЕЗ И ТАУТОМЕРИЯ 2-ФЕНАЦИЛ-1*H*-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ И ИХ БРОМИСТОВОДОРОДНЫХ СОЛЕЙ

2-Фенацил-1*H*-бензимидазолы синтезированы ацилированием 2-метилбензимидазола ароилхлоридами с последующим алкоголизом или аминолизом полученных продуктов *N,C,O*-триацилирования. При обработке 2-фенацил-1*H*-бензимидазолов бромистоводородной кислотой выделены соответствующие соли. Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и НМВС спектроскопии, а также квантово-химическими расчетами. Найдено, что в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> 2-фенацил-1*H*-бензимидазолы проявляют преимущественно имино-енаминную таутомерию, тогда как их соли – кетонольную.

**Ключевые слова:** бензимидазолы, ацилирование, дезацилирование, квантово-химическое исследование, спектроскопия, таутомерия.

Соединения бензимидазола – изоэлектронного аналога пурина (одного из самых биофорных гетероциклов) – проявляют разнообразную биологическую активность в том числе, как эффективные средства защиты людей, животных и растений от многих заболеваний. Более того, 5,6-диметилбензимидазольный фрагмент входит в молекулу природного продукта – витамина В<sub>12</sub> [1, 2].

Новые соединения бензимидазола, поэтому, являются привлекательными для поиска практически полезных веществ. С целью их синтеза нами разработана методология, основанная на превращениях 2-фенацил-1*H*-бензимидазолов **1a–j** [3–5], для которых общий, удобный метод получения до настоящего времени не был известен.



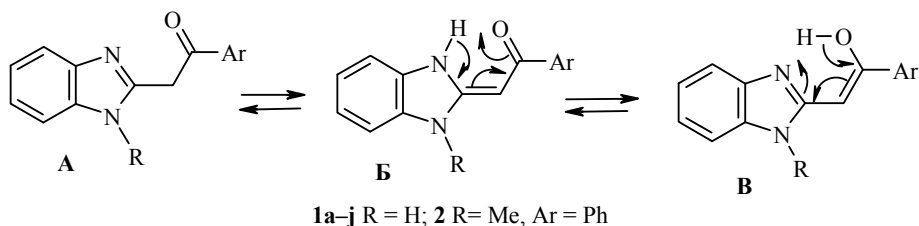
**1a–j**

**1a** Ar = Ph, **b** Ar = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** Ar = *m,p*-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **e** Ar = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**f** Ar = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** Ar = *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **h** Ar = *m*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i** Ar = *p*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j** Ar = *o,p*-(HO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Описаны синтезы соединения **1a** рециклизацией при проведении кислотного гидролиза 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-фенил-1,5-бензодиазепина [6]; **1i** – *C*-ацилированием 2-метилбензимидазола 4-нитробензоилцианидом [7]; **1j** (Ar = *o,p*-(HO)<sub>2</sub>-*m*-R-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, где R = H или Alk) – из 2-бензимидазолилацетонитрила и резорцинов, по реакции Геша [8, 9]. Первые два метода отличаются низкими выходами (9–28%), а последний, несмотря на высокие выходы (50–80%), имеет ограниченное применение.

Между тем, близкие структурные аналоги соединений **1** – 2-фенацил-1*H*-имидазолы – были легко получены с выходами 65–83% кислотным гидролизом продуктов ацилирования 2-метилимидазола ароилхлоридами [10, 11]. Аналогично, с последующим морфолинолизом продукта бензоилирования нами было синтезировано соединение **1a** с выходом 89% [12].

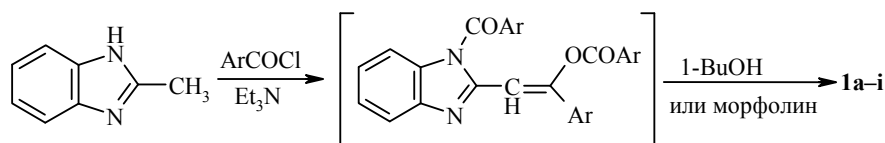
Сведения о таутомерии соединений **1** противоречивы: по данным работы [7] соединению **1i** не свойственна кетонная форма **A**, а только енамино-кетонная **B**; по данным авторов [8, 9] соединения типа **1j** существуют в растворе как равновесная смесь кетона и енола **A** и **B**, аналогично их имидазольным аналогам [10, 11].



Напротив, 1-метил-2-фенацил-1*H*-бензимидазол (**2**) находится в растворах в виде смеси таутомеров **A** и **B** без примеси енола **B** [13, 14]. В более поздней работе таутомерия производных соединения **2**, содержащих *o*-гидроксильную группу в бензольном кольце, описана как кето-енольная [9]. Действительно, форма **B** соединений типа **1** и **2**, по-видимому, уступает форме **B** по ароматичности. Обе формы, весьма вероятно, могут легко взаимопревращаться в результате одновременного перемещения как протона между атомами азота и кислорода, так и связей в циклической шестичентровой сопряженной системе. Выбор между формами **B** и **B** определяется тем, с каким гетероатомом (N или O) в большей степени связан упомянутый протон.

В настоящем сообщении описан препаративный метод синтеза различных 2-фенацил-1*H*-бензимидазолов, а также предложены простые критерии, по которым можно распознать строение их таутомерных форм.

Нами найдено, что упомянутая выше двухстадийная схема получения соединения **1a** имеет общий характер и пригодна для синтеза серии 2-фенацил-1*H*-бензимидазолов **1a-i**.

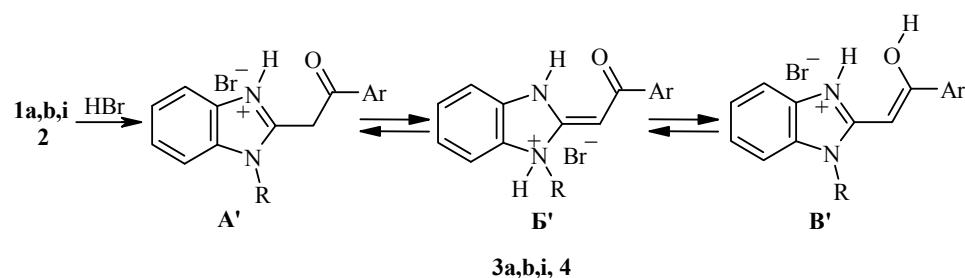


Взаимодействие 2-метилбензимидазола с ароилхлоридами при использовании в качестве основания триэтиламина протекает как *N,C,O*-триацилирование. Продукты этой реакции, показанные на приведённой выше схеме в квадратных скобках, в большинстве случаев легко выделяются в виде осадка. Триацилированные продукты при нагревании с 1-бутанолом подвергаются алкоголизу, в результате которого достаточно региоселективно происходит *N,O*-деацилирование с образованием соединений **1b-i**.

При использовании анизоилхлорида выделить продукт триацилирования в твёрдом состоянии нам не удалось, однако, аминолиз реакционной смеси избытком морфолина протекает гладко и приводит к соединению **1b**.

Для изучения таутомерии соединений **1a–i**, в качестве объекта сравнения, мы использовали 1-метил-2-фенацил-1-бензимидазол (**2**), синтезированный нами с выходом 88% из 1,2-диметилбензимидазола по приведённой для соединений **1** схеме [15]. Следует отметить, что ранее соединение **2** было получено другим путём с выходом 41% [14].

При взаимодействии соединений **1a,b,i** и **2** с бромистоводородной кислотой мы получили также соответствующие соли **3a,b,i** и **4**, для которых можно предположить существование фенацильной (**A'**), енаминокетонной (**B'**) и енольной форм (**B'**).



**3** R = H, **a** Ar = Ph, **b** Ar = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i** Ar = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **4** R = CH<sub>3</sub>, Ar = Ph

Выводы о составе и строении синтезированных нами соединений **1–4** основаны на результатах элементного анализа (табл. 1), данных ИК, и ЯМР <sup>1</sup>H спектров (табл. 2), двумерного гетероядерного корреляционного спектра НМВС соединения **1i** (рисунок), а также квантово-химических расчётов таутомерных форм соединений **1a** и **3a** (табл. 3–5).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **1–4** в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> сигналы протонов отдельных групп удвоены, что отражает существование их молекул в двух таутомерных формах, **A** (**A'** для солей **3a,b,i, 4**) и **B** или **B** (**B'** или **B'** для солей **3a,b,i, 4**); сигналы следов воды отсутствуют, что свидетельствует об её активном участии в обменных процессах. Сигналы протонов метиленовой группы и винильного фрагмента в основаниях проявляются в области 4.6–4.9 и 6.0–6.3 м. д., а в солях – при 5.1–5.4 и 6.0–6.3 м. д. соответственно. Важно, что они не перекрываются другими сигналами, и по соотношению их интегральных интенсивностей мы определили таутомерный состав для каждого соединения. Это позволило выявить влияние природы заместителя Ar на таутомерное равновесие и сделать предварительные выводы о строении наиболее устойчивых таутомеров на основе теории Кабачника [16], согласно которой любое такое равновесие смещено в сторону менее диссоциированного (менее кислого) продукта.

Характеристики синтезированных соединений

Со- еди- нение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>1a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	<u>76.25</u>	<u>5.12</u>	<u>11.86</u>	178–179 179 [6]	89
		76.38	5.10	11.95		
<b>1b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>72.31</u>	<u>5.18</u>	<u>10.60</u>	208–209	82
		72.16	5.30	10.52		
<b>1c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	<u>76.37</u>	<u>5.45</u>	<u>10.97</u>	195–196	71
		76.78	5.64	11.19		
<b>1d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 0.5 H <sub>2</sub> O	<u>64.05</u>	<u>5.82</u>	<u>8.20</u>	155–157	66
		64.47	5.71	8.35		
<b>1e</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O	<u>66.64</u>	<u>4.06</u>	<u>10.22</u>	226–228	85
		66.55	4.10	10.35		
<b>1f</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O	<u>57.08</u>	<u>3.27</u>	<u>25.28</u>	244–246	77
		57.16	3.52	8.89		
<b>1g</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O	<u>66.38</u>	<u>4.02</u>	<u>10.14</u>	218–220	70
		66.55	4.10	10.35		
<b>1h</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>63.88</u>	<u>3.77</u>	<u>14.87</u>	266–268	60
		64.05	3.94	14.94		
<b>1i</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>64.18</u>	<u>3.81</u>	<u>14.98</u>	296–297 165–166 [7]	69
		64.05	3.94	14.94		
<b>3a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O·HBr	<u>56.98</u>	<u>3.95</u>	<u>8.98</u>	173–175 277–278 [20]	89
		56.80	4.13	8.83		
<b>3b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·HBr	<u>55.48</u>	<u>4.14</u>	<u>9.35</u>	194–196	91
		55.35	4.35	8.07		
<b>3i</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ·HBr	<u>49.98</u>	<u>3.18</u>	<u>11.82</u>	285–287 (разл.)	99
		49.74	3.34	11.60		
<b>4</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O·HBr	<u>58.39</u>	<u>4.38</u>	<u>8.63</u>	164–166	90
		58.02	4.56	8.46		

Найдено, что стабильность формы **A** (**A'**) падает от 50 до 2% в ряду оснований **1b** > **1c** > **1d** > **1a** > **2** > **1e** > **1f** > **1g** > **1h** > **1i** и от 88 до 36% – в ряду солей **3b** > **4** > **3a** > **3i**, в целом, с увеличением электроноакцепторного характера заместителей Ar, как и следует ожидать в соответствии с их влиянием на кислотность метиленовой группы.

Форма **A** оснований **1a,b,i** и **2** менее устойчива (содержание в смеси 20, 50, 2, 14% соответственно), чем форма **A'** полученных из них солей **3a,b,i**, **4** (68, 88, 30, 73% соответственно). Это, на первый взгляд, противоречит теории; согласно которой форма **A** должна быть более устойчивой, поскольку 2-бензимидазолилный заместитель менее сильный акцептор, чем его протонированная форма. Причина этого кажущегося несоответствия, вероятно, заключается в разном строении второго, винилсодержащего, таумера оснований и солей. Так, для солей форма типа **B'** маловероятна из-за очевидного нарушения ароматичности гетерокольца, в котором располагается атом азота аммониевого типа, не имеющий свободной неподеленной пары электронов, что препятствует кольцевому перекрыванию  $\pi$ -орбиталей. Для них энергетически более предпочтительной является енольная форма **B'**. В случае оснований, напротив, особо повышенная стабилизация формы **B** может быть обусловлена образованием энергетически выгодной цепи сопряжения,

Параметры спектров ЯМР синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Содержание формы А, %	Спектры ЯМР $^1\text{H}$	
			Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)	
<b>1a</b>	1630, 3065	20	4.66 (0.4H, с, $\text{CH}_2$ )*; 6.10 (0.8H, с, $=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ )*; 7.12–7.15 (0.4H, м) и 7.15–7.17 (1.6H, м, H-5,6); 7.37–7.39 (1H, 3.4H, м); 7.45–7.50 (3.4H, м); 7.56–7.58 (0.4H, м) и 7.67–7.69 (0.2H, м, H-4,7, <i>m,p</i> -H Ph); 7.85 (1.6H, д, $J = 8.0$ ) и 8.09 (0.4H, д, $J = 8.0$ , <i>o</i> -H Ph); 12.25 (0.8H, уш. с) и 12.31 (0.2H, уш. с, H-1)*; 13.76 (0.8H, уш. с, H-3)*	
<b>1b</b>	1620, 3070, 3210	50	3.80 (1.5H, с) и 3.84 (1.5H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.59 (1H, с, $\text{CH}_2$ ); 6.00 (0.5H, с, $=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ); 7.00 (1H, д, $J = 9.0$ , H Ar); 7.06 (1H, д, $J = 9.0$ , H Ar); 7.80 (1H, д, $J = 9.0$ , H Ar); 8.06 (1H, д, $J = 9.0$ , H Ar); 7.12–7.15 (2H, м, H-5,6); 7.36–7.38 (0.5H, м); 7.48–7.50 (1.0H, м) и 7.52–7.54 (0.5H, м, H-4,7); 12.29 (0.5H, уш. с) и 12.32 (0.5H, уш. с, H-1); 13.72 (0.5H, уш. с, H-3)	
<b>1c</b>	1620, 3075	34	2.34 (1.98H, с) и 2.37 (1.02H, с, $\text{CH}_3$ ); 4.62 (0.68H, с, $\text{CH}_2$ ); 6.06 (0.66H, с, $=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ); 7.12–7.16 (2H, м, H-5,6); 7.25 (1.32H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.34 (0.68H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.74 (1.32H, д, $J = 8.0$ , H Ar) и 7.97 (0.68H, д, $J = 8.0$ , H Ar); 7.37–7.39 (0.66H, м); 7.49–7.51 (0.68H, м) и 7.54–7.56 (0.66H, м, H-4,7); 12.23 (0.66H, уш. с) и 12.33 (0.34H, уш. с, H-1); 13.58 (0.66H, уш. с, H-3)	
<b>1d</b>	1685, 3070, 3100	32	3.72 (2.04H, с); 3.76 (0.96H, с); 3.86 (6.00H, с, $3\text{CH}_3$ ); 4.70 (0.64H, с, $\text{CH}_2$ ); 6.06 (0.68H, с, $=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ); 7.13 (1.36H, с, H Ar) и 7.38 (0.68H, с, H Ar); 7.16–7.18 (2H, м, H-5,6); 7.35–7.38 (0.68H, м) и 7.48–7.54 (1.32H, м, H-4,7); 12.15 (0.68H, уш. с) и 12.34 (0.32H, уш. с, H-1); 13.59 (0.68H, уш. с, H-3)	
<b>1e</b>	1630, 3080	13	4.70 (0.26H, с, $\text{CH}_2$ ); 6.05 (0.87H, с, $=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ); 7.12–7.18 (2H, м, H-5,6); 7.35–7.37 и 7.54–7.56 (2H, лва м, H-4,7); 7.50 (1.74H, д, $J = 9.0$ ); 7.62 (0.26H, д, $J = 9.0$ ); 7.86 (1.74H, д, $J = 9.0$ ) и 8.08 (0.26H, д, $J = 9.0$ , H Ar); 12.24 (0.87H, уш. с) и 12.32 (0.13H, уш. с, H-1); 13.56 (<0.87H, уш. с, H-3)	
<b>1f</b>	1620, 3050	12	4.65 (0.24H, с, $\text{CH}_2$ ); 6.02 (0.88H, с, $=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ); 7.12–7.17 (2H, м, H-5,6); 7.35–7.37 (0.88H, м); 7.45–7.47 (0.24H, м) и 7.54–7.56 (0.88H, м, H-7,4); 7.63 (1.76H, д, $J = 9.0$ ); 7.75 (0.24H, д, $J = 9.0$ ); 7.79 (1.76H, д, $J = 9.0$ ) и 8.00 (0.24H, д, $J = 9.0$ , H Ar); 12.24 (0.88H, уш. с) и 12.32 (0.12H, уш. с, H-1); 13.54 (<0.88H, уш. с, H-3)	

<b>1g</b>	1620, 3070	8	4.70 (0.16H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.04 (0.92H, с, =CH-C=O); 7.12-7.16 (2H, м, H-5,6); 7.36-7.38 (0.92H, м); 7.49-7.51 (0.16H, м) и 7.54-7.56 (0.92H, м, H-7,4); 7.46-7.50 (1.84H, м); 7.59-7.61 (0.08H, м) и 7.72-7.74 (0.08H, м, <i>o,p</i> -H Ar); 7.79 (0.92H, д, <i>J</i> = 7.5) и 8.02 (0.08H, д, <i>J</i> = 7.5, <i>o</i> -H Ar); 7.83 (0.92H, с) и 8.07 (0.08H, с, <i>o</i> -H Ar); 12.28 (1H, уш. с, H-1); 13.37 (<0.92H, уш. с, H-3)
<b>1h</b>	1620, 3070	3	4.81 (0.06H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.06 (0.97H, с, =CH-C=O); 7.15-7.22 (2H, м, H-5,6); 7.37 (0.97H, м); 7.50 (0.06H, м) и 7.55 (0.97H, м, H-7,4); 7.73 (0.97H, м) и 7.83 (0.03H, м, <i>m</i> -H Ar); 8.25-8.29 (0.97H, м) и 8.45-8.50 (0.03H, м, <i>o</i> -H Ar); 8.60 (0.97H, с) и 8.75 (0.03H, с, <i>o</i> -H Ar); 12.25 (1H, уш. с, H-1); 13.31 (<0.97H, уш. с, H-3)
<b>1i</b>	1615, 3060	2	4.76 (0.04H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.12 (0.98H, с, =CH-C=O); 7.18-7.20 (2H, м, H-5,6); 7.38-7.40 (1H, м) и 7.57-7.59 (1H, м, H-4,7)**; 8.10 (2H, д, <i>J</i> = 8.4) и 8.30 (2H, д, <i>J</i> = 8.4, <i>o,m</i> -H Ar); 12.34 (1H, уш. с, H-1)
<b>2***</b>	1640, 3060	14	3.71 (0.42H, с) и 3.76 (2.58H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.85 (0.28H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.29 (0.86H, с, =CH-C=O); 7.15-7.21 (2H, м, H-5,6); 7.45-7.48 (3.58H, м, <i>m,p</i> -H Ph, H-7); 7.51-7.58 (1.28H, м, H-4, <i>m</i> -H Ph); 7.68 (0.14H, т, <i>J</i> = 7.0, <i>p</i> -H Ph); 7.98 (1.72H, д) и 8.10 (0.28H, д, <i>J</i> = 7.0, <i>o</i> -H Ph); 13.92 (<0.86H, уш. с, H-1)
<b>3a</b>	1685, 2500-3150	68	5.24 (1.36H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.03 (0.32H, с, =CH-C=O); 7.42-7.44 (0.64H, м, H-5,6); 7.56-7.58 (1.36H, м, H-5,6, <i>m,p</i> -H Ph); 7.63-7.66 (1.36H, т, <i>J</i> = 7.0, <i>m</i> -H Ph); 7.72-7.78 (1.99H, м, H-4,7, <i>o,p</i> -H Ph); 7.86-7.88 (1.36H, м, H-4,7); 8.11 (1.32H, д, <i>J</i> = 7.0, <i>o</i> -H Ph); 13.96 (>1.68H, уш. с, H-1,3, OH)
<b>3b</b>	1680, 2640-3110	88	3.85 (0.36H, с) и 3.88 (2.64H, с, OCH <sub>3</sub> ); 5.15 (1.76H, с, CH <sub>2</sub> ); 5.97 (0.12H, с, =CH-C=O); 7.10 (0.24H, д, <i>J</i> = 7.5) и 7.14-7.16 (1.76H, м, <i>m</i> -H Ar); 7.40-7.42 (0.24H, м) и 7.56-7.58 (1.76H, м, H-5,6); 7.70-7.72 (0.48H, м, H-4,7, <i>o</i> -H Ar); 7.85-7.87 (1.76H, м, H-4,7); 8.09 (1.76H, д, <i>J</i> = 7.5, <i>o</i> -H Ar); 14.43 (>2.12H, уш. с, H-1,3, OH)
<b>3i</b>	1620, 1640, 3080, 3400	36	5.31 (0.72H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.15 (0.64H, с, =CH-C=O); 7.39-7.41 (1.28H, м) и 7.56-7.58 (0.72H, м, H-5,6); 7.68-7.70 (1.28H, м) и 7.86-7.88 (0.72H, м, H-4,7); 8.02-8.04 (1.28H, м) и 8.35-8.43 (2.72H, м, <i>o,m</i> -H Ar); 13.57 (>2.28H, уш. с, H-1,3, OH)
<b>4**</b>	1685, 2640-2910	73	3.94 (0.81H, с) и 4.03 (2.19H, с, CH <sub>3</sub> ); 5.39 (1.46H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.27 (0.27H, с, =CH-C=O); 7.42-7.44 (0.54H, м) и 7.55-7.57 (1.46H, м, H-5,6); 7.62-8.01 (5.44H, м, H-6,7, <i>o,m,p</i> -H Ph); 8.14 (1.46H, д, <i>J</i> = 7.0, <i>o</i> -H Ph)

\* Подвергается дегидрообмену.

\*\* При 40 °С оба протона дают общий мультиплет при 7.57-7.59 м. д.

\*\*\* В работах [13, 14] спектр в ДМСО-*d*<sub>6</sub> не приведен.

4\* Протоны H-3 и OH обнаружены не были, вероятно, из-за большой ширины соответствующего сигнала в слабом поле.

в которой через винильный фрагмент осуществляется передача электронной плотности с атомов азота гетерокольца на карбонильную группу. Термодинамическая стабильность формы **Б** оснований подтверждена и квантово-химическими расчётами (см. ниже).

Таблица 3

Энтальпии образования некоторых таутомерных форм соединений **1a** и **3a** в ДМСО по данным квантово-химических расчётов методом РМЗ

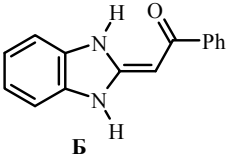
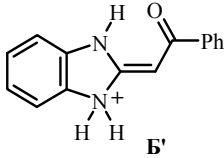
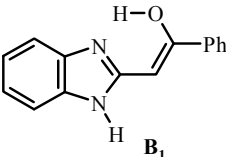
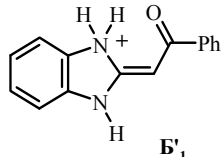
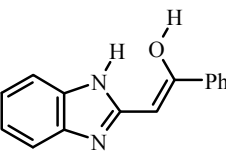
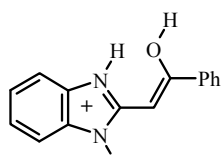
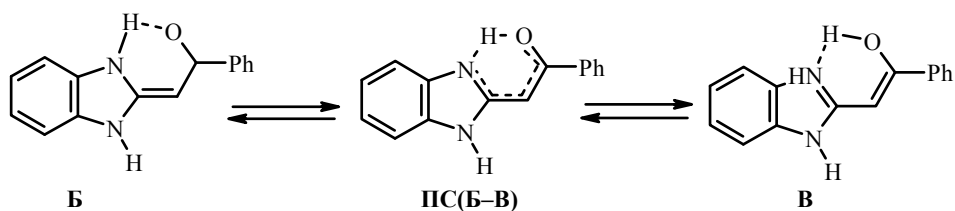
Таутомеры <b>1a</b>		Таутомеры <b>3a</b> (катионная часть)	
Структура	$\Delta H$ , ккал/моль	Структура	$\Delta H$ , ккал/моль
	25.64		137.19
	28.95		138.35
	29.92		126.35

Таблица 4

Термодинамические свойства некоторых таутомерных форм соединения **1a** по данным полуэмпирических квантово-химических расчётов



Метод \ Модель	$\Delta H$ <b>Б</b> , ккал/моль	$\Delta H$ ПС( <b>Б-В</b> ), ккал/моль	$\Delta H$ <b>В</b> , ккал/моль	$E_a$ , ккал/моль	$E(\mathbf{B})-E(\mathbf{Б})$ , ккал/моль
AM1* (в вакууме)	57.63	83.58	61.23	25.95	3.60
PM3* (в вакууме)	34.24	59.15	36.90	24.91	2.66
PM3** (в ДМСО)	25.64	51.38	28.95	25.74	3.31
PM3*** (в ДМСО)	-19.34	2.41	-24.30	21.75	-4.97

\* Энтальпии образования ( $\Delta H$ ) и энергии активации ( $E_a$ ).

\*\* Значения  $\Delta H$  и  $E_a$  рассчитаны с учётом растворителя в рамках модели COSMO.

\*\*\* Приведены энергии для комплекса **Б(В)** с одной молекулой ДМСО с учётом растворителя (ДМСО) в рамках модели COSMO.

Термодинамические свойства некоторых таутомерных форм соединения **1a** по данным неэмпирических квантово-химических расчётов методом DFT (B3LYP в базисе 6-31+G(d,p))

Модель	<b>Б</b>	<b>ПС(Б-В)</b>	<b>В</b>	$E_a$ , ккал/моль	$E(\mathbf{B})-E(\mathbf{B}')$ , ккал/моль
$E_{\text{полн.}}$ (в вакууме)*	-763.622239	-763.616755	-763.624041	0.002903 a.e. = 1.82	-0.00141 a.e. = -0.88
ZPE	0.237113	0.233137	0.237520		
$E_{\text{полн.}}$ (в ДМСО)**	-763.640701	-763.629692	-763.635803	0.011 a.e.= 6.91	0.0049 a.e. = 3.08

\* Полные энергии ( $E_{\text{полн.}}$ ) приведены в а.е. (1 а.е. = 627.51 ккал/моль), энергии нулевых колебаний (ZPE) – в Хартри / частица.

\*\* Использована модель IPCM Томаси.

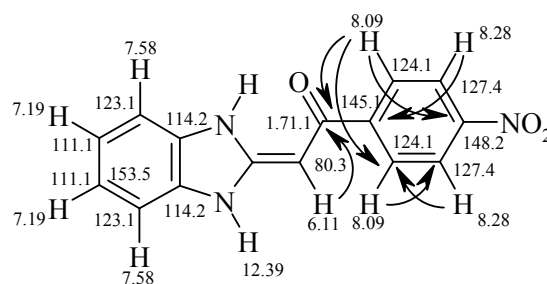
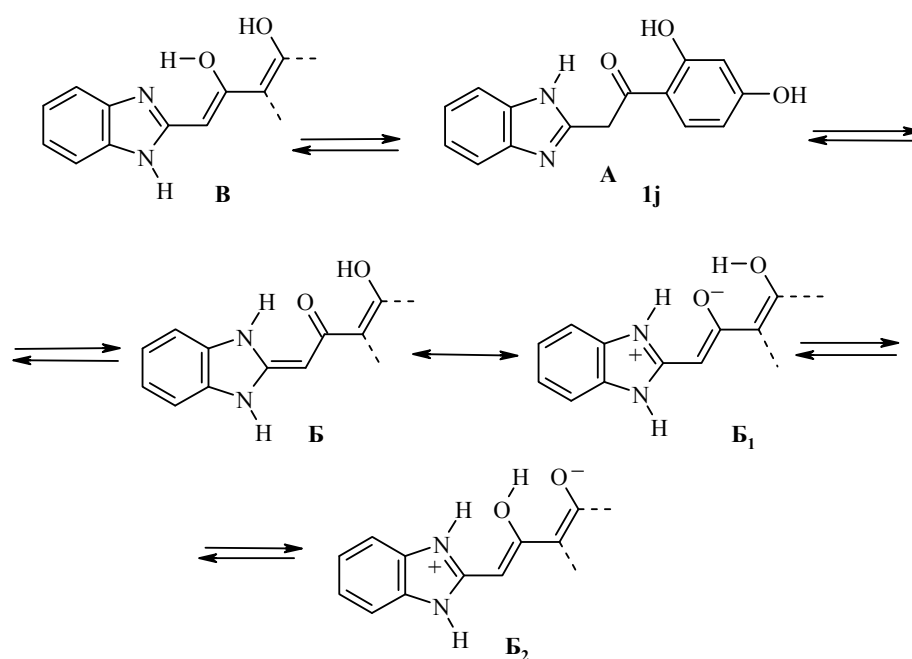
Сравнение данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1a** и его *N*-метилзамещенного аналога **2**, а также соединений **1b,c,e** (табл. 2) и их описанных ранее *N*-метилзамещенных [14] показывает, что введение метильного заместителя к атому азота приводит к снижению доли таутомера **A** в 1.4–2.6 раза. По-видимому, это связано с повышением основности атома азота, что усиливает его склонность к передаче в форме **B** электронодонорного влияния на карбонильную группу. Напротив, из спектров солей **3a** и **4** очевидно, что то же структурное изменение приводит к увеличению содержания формы **A'** в ~1.1 раза. Это можно объяснить снижением кислотности метиленовой группы из-за снижения электрооакцепторных свойств гетероциклического фрагмента.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1a–i** сигналы протонов, связанных с бензимидазольными атомами азота, в большинстве примеров, имеют вид трёх синглетов. Первый и второй отнесены нами к протонам формы **A** и удаленному от группы C=O протону формы **B**. Они частично перекрываются или сливаются в один сигнал, если содержание формы **A** меньше 10%. Третий, наиболее слабopольный, сигнал сильно уширен (в спектре соединения **1i** не обнаружен), и определение его интегральной интенсивности невозможно из-за значительных погрешностей. Его можно отнести ко второму протону формы **B**, расположенному близко к группе C=O, поскольку значение его химического сдвига приближается к значению соответствующего сдвига протона соединения **2** в форме **B** (13.92 м. д.). Именно этот протон, по-видимому, может обратимо связываться внутримолекулярной водородной связью с карбонильным атомом кислорода, а также принимать непосредственное участие в процессах взаимопревращения таутомеров **A** и **B**. Сигналы групп NH, CH<sub>2</sub> и винильного фрагмента исчезают в спектре ЯМР соединения **1a** после обработки его раствора D<sub>2</sub>O.

Следует отметить, что по данным работ [8, 9], спектры ЯМР  $^1\text{H}$  структурных аналогов соединений **1a–i** и **2**, типа **1j**, содержат и более слабopольный сигнал протона хелатного типа (~15 м. д.), который представлен как свидетельство таутомерного равновесия фенацильной и енольной форм **A** и **B**. Мы полагаем, однако, что правильнее рассматривать указанный протон как хелатированный в форме **B**. Хелатированное состояние характерно для протона, который находится в поле действия двух гетероатомов в состоянии



быстрого динамического колебания, не связываясь ковалентной или водородной связью ни с одним из них. Оно обычно проявляется для протона, располагающегося между гетероатомами одного сорта, например, между атомами кислорода в 1,3-дикетонах [17] или между атомами азота в продуктах гидразогидразонового типа, полученных при азосочетании арилдиазонийхлоридов по активной метиленовой группе 2-бензимидазолилацетонитрила [18, 19]. Соединение **1j** в фенацилиденовой форме **Б** (как и соединения **1a–i**, **2** в форме **Б**) испытывает мощное электронодонорное влияние атомов азота циклического фрагмента на карбонильную группу, что можно отразить граничной структурой **Б<sub>1</sub>**. Соответственно, карбонильный атом кислорода должен иметь повышенную электронную плотность, что притягивает к нему протон соседнего фенольного гидроксила. Такое взаимодействие, вероятно, достаточно для того, чтобы этот протон, располагаясь между двумя атомами кислорода, переходил в хелатированное состояние (осцилирование между формами **Б<sub>1</sub>** и **Б<sub>2</sub>**).



Отнесение сигналов в спектре HMBC соединения **1i** и структурнозначимые корреляции.

О сильном влиянии в форме **B** бензимидазольного фрагмента на карбонильную группу свидетельствует проявление в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **1i** сигнала атома углерода группы  $\text{C}=\text{O}$  в слабом поле (табл. 2). В близкой области проявляется, например, карбонильный атом углерода у амидов [17]. Надежность отнесения сигналов соединения **1i** обеспечена нами записью спектра НМВС (рисунок).

Цветная реакция, которая наблюдается при смешении соединений типа **1j** со спиртовым раствором хлорного железа (тёмно-зелёное окрашивание), ранее приводилась как ещё одно свидетельство кето-енольной таутомерии [8, 9]. Соединения **1a-i** и **2**, как нами найдено, тоже дают окраску с хлорным железом (сине-зелёную). Однако этого недостаточно для вывода о кето-енольной таутомерии соединений, если допустить, что взаимопревращения между формами **B** и **B'** легко протекают при нагревании, катализе или смене растворителя. Тем более, что в реальности такая окраска – это свойство не исходного соединения, а образующегося из него комплекса с металлом.

Данные ЯМР спектроскопии о таутомерном равновесии соединений **1-4** согласуются с результатами квантово-химических расчётов. Согласно расчётам полуэмпирическими методами, таутомерная форма **B** более термодинамически стабильна для основания **1a**, а форма **B'** – для соли **3a** (табл. 3, 4). В форме **B** потеря ароматичности бензимидазольного цикла, вероятно, компенсируется образованием энергетически выгодной цепи сопряжения между атомами азота гетерокольца и карбонильной группой. Однако в модели, включающей аддукт молекулы **1a** с одной молекулой ДМСО в растворителе, форма **B** более предпочтительна. По данным всех полуэмпирических методов, активационный барьер превращения **B** в **B'**, через переходное состояние (ПС), довольно высок. Для более обоснованного суждения нами проведен расчет указанного превращения методом функционала матрицы плотности B3LYP в базисе 6-31+G (d,p) (табл. 5). Полученные данные свидетельствуют, о том, что, в отличие от полуэмпирических методов, метод DFT в вакууме предполагает преобладание таутомера **B'**, а малая величина энергии активации этого превращения говорит в пользу быстрых взаимных превращений  $\text{B} \rightleftharpoons \text{B}'$ .

В ДМСО картина, однако, принципиально другая: термодинамически гораздо более предпочтительной является форма **B**, и заметно увеличивается величина активационного барьера.

Таким образом, природа растворителя является фактором, определяющим преобладание того или иного таутомера в растворе, а увеличение полярности среды повышает устойчивость таутомера **B** и активационный барьер. Впрочем, последний не должен препятствовать взаимопревращениям таутомеров, хотя форма **B** и не обнаруживается в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  из-за низкой концентрации.

В кристаллическом состоянии соединения **1d**, **3a,b** и **4** существуют в фенацильной форме **A** (**A'**), **1a-c,e-i** и **2** – в фенацилиденовой **B**, а соединение **3i** – в енольной **B'**. Это вытекает из данных ИК спектров (табл. 2): соединения **1d**, **3a,b** и **4** поглощают как арилкетоны, **1a-c,e-i** и **2** – как аминovinилкетоны, а **3c** – как гидроксилсодержащее соединение. Соединения **1a-c,e-h** и **2** имеют жёлтую, а **1i** – красную окраску, что согласуется с наличием в них типично хромофорного фрагмента  $\text{N}-\text{C}(-\text{N})=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{Ar}$ . Соединение **3i**

окрашено в желтоватый цвет, возможно, из-за наличия нитрогруппы и хромофорной цепочки, передающей электронодонорное влияние от гидроксильной группы на бензимидазолиевый фрагмент. Соединения **1d**, **3a,b** и **4** бесцветны из-за отсутствия хромофоров. Соединение **1d** как бы выпадает из серии **1a–i**, вероятно, из-за того, что оно обладает повышенной растворимостью и кристаллизуется в других условиях с образованием устойчивого кристаллогидрата состава **1d**·0.5 H<sub>2</sub>O.

В связи с изложенным выше, вызывает сомнение сообщение о строении продукта присоединения *o*-фенилендиамина к 2-бензоил-1-бром-ацетилену, представленном в виде соли **3a** в неароматической таутомерной форме **Б'** [20]. Продукт этой реакции по окраске, т. пл., ИК спектру и спектру ЯМР <sup>1</sup>H резко отличается от полученной нами соли **3a** (табл. 1, 2). Несмотря на то, что мы выделили соль **3a** в иной, более устойчивой, таутомерной форме **А'**; следовало бы ожидать совпадения, по крайней мере, спектров ЯМР из-за установления в растворе таутомерного равновесия.

Примечательно, что в виде оснований другие 2-фенацилазагетероциклы [21] и другие енаминокетонно-иминоенольные таутомерные системы [22] также проявляют в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> склонность к предпочтительному существованию в енаминокетонной таутомерной форме. Известно также, что в дейтерохлороформе устойчивость фенацильной формы **А** соединения **2**, а также его производных, содержащих в *para*-положении фенильного фрагмента заместители OMe, Me или Cl, мало зависит от природы этих заместителей и содержание формы **А** составляет 36–41% при 25 °С и 16–19% при 50 °С [14]. Поэтому наши выводы о таутомерии следует распространять только на растворы в сильнополярных растворителях при температурах 20–25 °С.

Таким образом, ацилирование 2-метилбензимидазола ароилхлоридами, с последующим дезацилированием образующихся продуктов *N,C,O*-триацилирования, является препаративным, удобным и общим методом синтеза 2-фенацил-1*H*-бензимидазолов. В растворе ДМСО-d<sub>6</sub> 2-фенацил-1*H*-бензимидазолы образуют равновесную смесь с таутомерами фенацилиденного (енамино-кетонного) строения, а их бромистоводородные соли – с таутомерами енольного строения.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H при 20 °С и двумерный гетероядерный корреляционный спектр НМВС при 40 °С регистрировали на спектрометре Bruker Avance DRX 500 (500 и 125 МГц) в растворе ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт – сигнал остаточных протонов растворителя. Квантово-химические расчёты полуэмпирическими методами выполнены по программе MOPAC [23], учёт влияния среды осуществлялся в рамках модели COSMO [24]. Неэмпирические расчёты проведены с использованием программного пакета Gaussian03 [25], учёт полярности среды выполнен в модели РСМ Томаси [26]. 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.

**Синтез 2-фенацил-1*H*-бензимидазолов 1a,c,e–i** (общая методика). Смесь 0.1 моль 2-метилбензимидазола, 0.33 моль триэтиламина, 40 мл безводного диоксана (или ацетонитрила) и 0.33 моль ароилхлорида перемешивают до начала ки-

пения и периодически охлаждают с помощью водяной бани до завершения экзотермической реакции. Загустевшую массу выдерживают на бане при 100 °С в течение 1 ч, разбавляют 40 мл воды и перемешивают до начала кристаллизации. Остывшую массу фильтруют, осадок промывают на фильтре смесью 2-пропанол–вода, 1 : 1, водой и 2-пропанолом. После высушивания продукт триариолирования смешивают с 1-бутанолом (на каждый 1 г продукта – 2 мл растворителя) и кипятят при перемешивании 2.5 ч (при получении нитропродуктов **1h,i** используют смесь 1-бутанол–диметилформамид, 1:1 и продолжительность кипячения сокращают до 0.5 ч). Остывшую массу фильтруют, осадок промывают охлажденным 2-пропано-лом, гексаном и получают продукт в аналитически чистом состоянии.

**2-(4-Метоксифенацил)-1H-бензимидазол (1b).** Смесь 0.1 моль 2-метилбензимидазола, 0.33 моль триэтиламина, 40 мл безводного диоксана и 0.33 моль 4-анизоилхлорида последовательно перемешивают до завершения экзотермической реакции, выдерживают на бане 3 ч при 100 °С, осторожно разбавляют 40 мл воды и 0.66 моль морфолина, далее продолжают нагревание при перемешивании ещё 15 мин. Остывшую массу фильтруют, осадок перекристаллизовывают из смеси этанол–пиридин, 5:1 и получают продукт **1b**.

**2-(3,4,5-Триметоксифенацил)-1H-бензимидазол (1d)** получают, как и соединения **1a,c,e-i**, из 2-метилбензимидазола и 3,4,5-триметоксибензоилхлорида. Для отделения продукта от реакционной смеси при 100 °С отгоняют 1-бутанол при пониженном давлении, остаток растворяют в 80 мл горячего толуола. Остывшую массу фильтруют, осадок продукта **1d** перекристаллизовывают из толуола с горячим фильтрованием от нерастворимых примесей.

**Бромид 2-фенацил-3H-бензимидазолия (3a)** [20]. Смесь 1 ммоль соединения **1a**, 0.5 мл метанола, 2 мл воды и 0.2 мл 48% НВг перемешивают около 5 мин. Через 16 ч бесцветный осадок продукта **3a** отфильтровывают и промывают охлажденной водой.

Соли **3b** и **4** получают аналогично из соединений **1b** и **2** соответственно.

**Бромид 2-(4-нитрофенацил)-3H-бензимидазолия (3i).** Смесь 1 ммоль соединения **1i**, 0.4 мл 48% НВг, 2 мл метанола и 2 мл воды нагревают при перемешивании до образования гомогенного раствора. После остывания осадок продукта **3i** отфильтровывают, промывают охлажденным 2-пропанолом.

*Авторы при выполнении данной работы использовали материально-техническую базу фирмы "Енамин" (Киев), за что искренне благодарны её руководителю Толмачеву Андрею Алексеевичу.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. А. Спасов, И. Н. Иёжица, Л. И. Бугаева, В. А. Анисимова, *Хим.-фарм. журн.*, **33**, № 5, 6 (1999).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая Волна, Москва, 2008, с. 622.
3. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, в сб. *Азотсодержащие гетероциклы*, под ред. В. Г. Карцева, ICSPF, Москва, 2006, т. 1, с. 275.
4. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, в сб. *Азотсодержащие гетероциклы*, под ред. В. Г. Карцева, ICSPF, Москва, 2006, т. 1, с. 281.
5. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, в кн. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. В. Г. Карцева, ICSPF, Москва, 2007, т. 6, "Хинолины: химия и биологическая активность", с. 64.
6. A. Tajana, R. Pennini, D. Nardi, *Farmaco, Ed. Sci.*, **35**, 181 (1980).
7. M. Sakamoto, M. Abe, K. Ishii, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 277 (1991).

8. В. П. Хиля, Л. Г. Гришко, Т. Н. Соколова, *ХГС*, 1593 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 1353 (1975)].
9. М. С. Фрасинюк, Н. В. Горбуленко, В. П. Хиля, *ХГС*, 1237 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1078 (1997)].
10. Н.-J. Knolker, R. Bouse, R. Hitzemann, *Heterocycles*, **29**, 1551 (1989).
11. А. А. Массо, Е. F. Godefroi, J. J. M. Drouen, *J. Org. Chem.*, **40**, 252 (1975).
12. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, А. В. Выпирайленко, *ЖОрХ*, **30**, 909 (1994).
13. Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Synthesis*, 1273 (1992).
14. Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Tetrahedron*, **48**, 2325 (1992).
15. И. Б. Дзвинчук, А. В. Гутов, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *ХГС*, 852 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 684 (2010)].
16. М. И. Кабачник, *Успехи химии*, **48**, 1523 (1979).
17. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, с. 293, 310.
18. V. Bekarek, J. Slouka, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **35**, 2936 (1970).
19. М. И. Руднев, В. П. Курбатов, Н. К. Чуб, О. А. Осипов, *ЖОХ*, **58**, 2334 (1988).
20. А. С. Нахманович, Т. Н. Комарова, Ю. А. Мансуров, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1173 (1984).
21. J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda, *The Tautomerism of Heterocycles*, Acad. Press, New York, San Francisco, London, 1976, p.190, 492.
22. А. Д. Гарновский, Е. В. Сенникова, *ХГС*, 1603 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1359 (2007)].
23. J. J. P. Stewart, МОРАС2009, *Stewart Computational Chemistry*, Version 9.069W web: <http://OpenMOPAC.net>.
24. A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 799 (1993).
25. M. J. Frisch, G. V. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Chiseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yasiev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. J. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keich, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *GAUSSIAN03*; revision B.05, Gaussian, Inc. Pittsburgh PA, 2003.
26. J. B. Foresman, E. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. 2 ed., 2001, Gaussian, Inc. Pitsburg, PA – 303 p.

Институт органической химии НАН Украины,  
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина  
e-mail: Rostov@ioch.kiev.ua

Поступило 18.05.2010  
После доработки 17.02.2011

"НПО "Укроргсинтез",  
ул. Щорса, 29, Киев 02042, Украина  
e-mail: nmr@mail.enamine.net