

И. Б. Дзвинчук\*, А. В. Гутов, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ПРИ АЦИЛИРОВАНИИ ФЕНИЛГИДРАЗОНА  
1-МЕТИЛ-2-ФЕНАЦИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛА

Взаимодействие фенилгидразона 1-метил-2-фенацил-1Н-бензимидазола с ацилирующими реагентами инициирует протекание рециклизации с образованием ранее не известных 5-(2-ациламино-N-метиланилино)-1,3-дифенил-1Н-пиразолов.

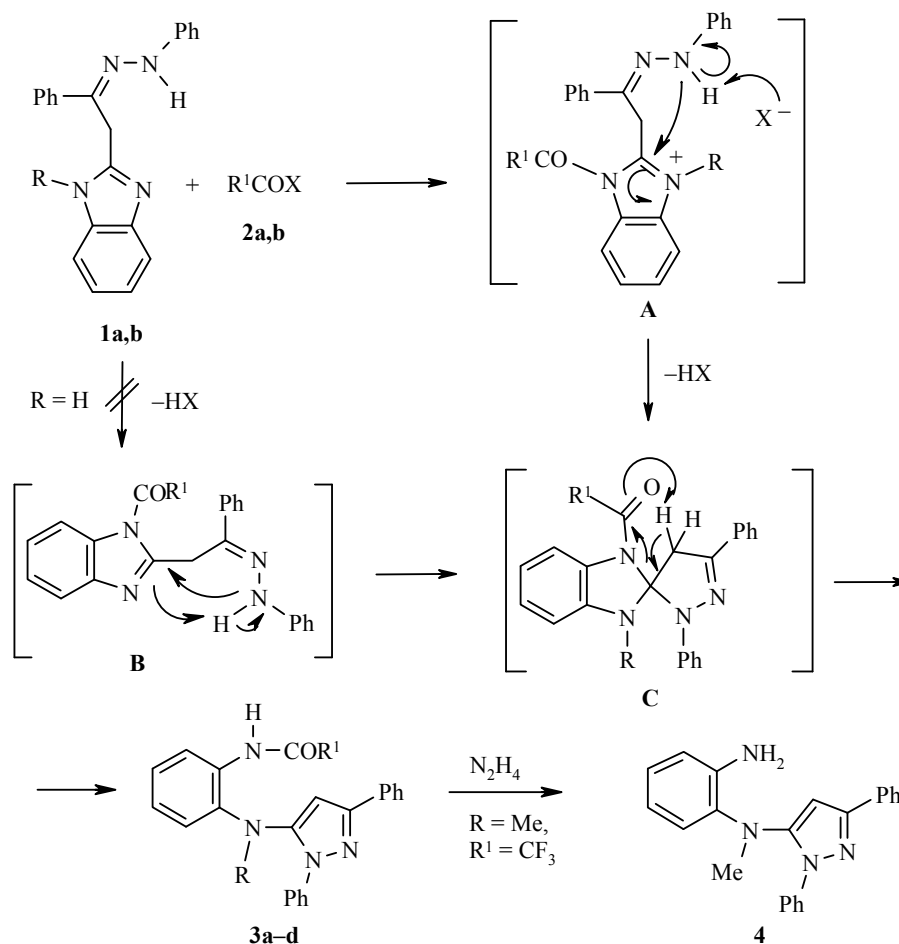
**Ключевые слова:** ацилирующие реагенты, бензимидазолы, гидразоны, пиразолы, рециклизация.

Ранее нами было показано, что ацилирование алкил-, арил- и ароилгидразонов 2-фенацил- и 2-ацетонил-1Н-бензимидазолов ароилхлоридами и ангидридами карбоновых кислот легко инициирует протекание рециклизации с образованием производных пиразола. В частности, при действии на фенилгидразон 2-фенацил-1Н-бензимидазола (**1a**) хлорангидрида *n*-нитрофенилбензойной кислоты (**2a**) или ангидрида трифторуксусной кислоты (**2b**) были получены 5-(2-ациламиноанилино)пиразолы **3a,b** [1–3]. Было предположено, что рециклизация начинается с образования либо ацилбензимидазолиевых солей типа **A** [3], либо N-ацилбензимидазолов типа **B** [1] и далее протекает через спираны **C** (R=H). В настоящей работе для уточнения начальной стадии механизма рассматриваемой реакции мы изучили поведение в условиях ацилирования фенилгидразона 1-метил-2-фенацил-1Н-бензимидазола (**1b**), поскольку в нём уже присутствует заместитель при атоме азота гетероцикла и, следовательно, для него образование интермедиатов типа **B** невозможно.

Нами найдено, что соединение **1b** при действии ацилирующих реагентов **2a,b** легко рециклизуется с образованием 5-(2-ациламино-N-метиланилино)пиразолов **3c,d**. Строение соединения **3d** подтверждено гидразинолизом, посредством которого снимается трифторацетильная группа и образуется аминосоединение **4**.

Согласно полученным нами новым данным, инициирование ацилирующими реагентами рециклизации соединений типа **1** является реакцией более общей, чем мы полагали раньше, и обусловлено, весьма вероятно, региоселективным образованием N-ацилбензимидазолиевых солей **A**, в которых атом углерода в положении 2 гетероцикла обладает повышенной электрофильностью и легко подвергается внутримолекулярной атаке аминогруппой гидразонового фрагмента. Образующиеся таким образом спираны **C** превращаются в конечные продукты в результате раскрытия имидазольного и ароматизации пиразольного циклов. В целом, процесс можно представить как внутримолекулярное

переаминирование у атома C(2) бензимидазольного фрагмента, приводящее к разрыву кольцевой связи C(2)–N, которая содержит легко уходящую ацилированную аминогруппу.

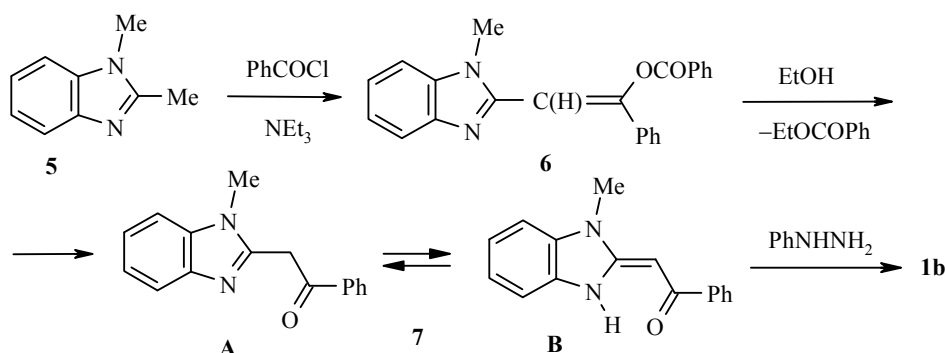


**1 a** R = H, **b** R = Me; **2 a** R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-p, X = Cl, **b** R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>, X = OCOCF<sub>3</sub>; **3 a** R = H, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-p, **b** R = H, R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>, **c** R = Me, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-p, **d** R = Me, R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>

Исходный гидразон **1b** был синтезирован ацилированием 1,2-диметилбензимидазола (**5**) бензоилхлоридом, последующим дезацилированием продукта C,O-диацилирования **6** при алкоголизе и далее – конденсацией образовавшегося 1-метил-2-фенацил-1H-бензимидазола (**7**) с фенилгидразином.

Отметим, что соединение **7** ранее было получено ацилированием соединения **5** этилбензоатом, а также циклоконденсацией N-метил-*o*-фенилендиамин с (β,β-диметилтио)винилфенилкетон с выходами, не превышающими 41% [4, 5]. По представленной нами схеме оно получено впервые,

причём общий выход его составляет 88%. Однако такая схема синтеза не оригинальна: ранее аналогично из 2-метилбензотиазола был получен 2-фенацилбензотиазол [6].



Состав и строение синтезированных соединений **1b**, **3c,d**, **4**, **6** и **7** подтверждены результатами элементного анализа (табл. 1), данными ИК спектров и спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2).

Так, соединение **7**, в соответствии с литературными данными [4, 5], существует в ДМСО- $d_6$  в виде равновесной смеси (14 : 86) фенацильного и фенацилиденового таутомеров **A** и **B**, а в кристаллическом состоянии – полностью в форме **B** (в ИК спектре отсутствует полоса поглощения карбонильной группы, типичной для арилалкилкетонов). Напротив, фенилгидразон **1b** не проявляет склонности к прототропной таутомерии, вероятно, из-за того, что электрооакцепторные свойства азометиновой группировки гораздо слабее, чем карбонильной, и не влияют существенно на увеличение кислотности соседней метиленовой группы.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>1b</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4$	<u>77.83</u>	<u>5.18</u>	<u>7.73</u>	208.5–210.0	90
		77.95	5.12	7.90		
<b>3c</b>	$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$	<u>71.03</u>	<u>4.58</u>	<u>14.18</u>	196.0–197.0	98
		71.15	4.74	14.31		
<b>3d</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$	<u>66.06</u>	<u>4.53</u>	<u>12.88</u>	115.0–116.5	71
		66.05	4.39	12.84		
<b>4</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4$	<u>77.47</u>	<u>6.03</u>	<u>16.33</u>	123.0–124.5	70
		77.62	5.92	16.46		
<b>6</b>	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>77.68</u>	<u>5.36</u>	<u>8.09</u>	165.0–166.5	97
		77.95	5.12	7.90		
<b>7</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$	<u>76.63</u>	<u>5.57</u>	<u>11.03</u>	150.0–151.5*	91
		76.78	5.64	11.19		

\* Т. пл. 150–151 °С [3].

## Спектральные характеристики синтезированных соединений

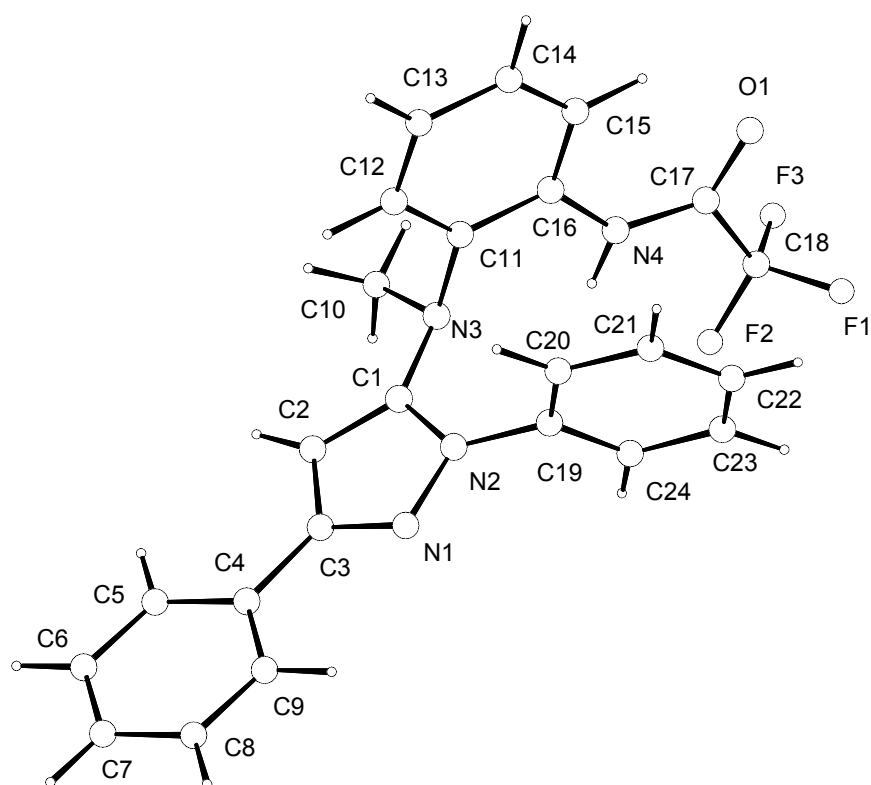
Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$ *	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>1b</b>	1620, 3250	3.84 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 4.47 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 6.79 (1H, т, $J = 7.8$ , H- <i>p</i> NPh); 7.10–7.28 (7H, м, H-5,6, H- <i>p</i> CPh, H- <i>o</i> и - <i>m</i> NPh); 7.32–7.36 (2H, м, H- <i>m</i> CPh); 7.48–7.52 (2H, м, H-4,7); 7.82 (2H, д, $J = 7.8$ , H- <i>o</i> CPh); 9.85 (1H, с, NH)
<b>3c</b>	1660, 1685, 3230	3.27 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 6.44 (1H, с, H Het); 6.91–7.39 (10H, м, H Ar, H- <i>m,p</i> CPh, H- <i>m,p</i> NPh); 7.44 (2H, д, $J = 8.1$ , H- <i>o</i> NPh); 7.63 (2H, д, $J = 7.07$ , H- <i>o</i> CPh); 7.95 и 8.11 (2H и 2H, два д, $J = 8.7$ , ArCO); 9.54 (1H, с, NH)
<b>3d</b>	1750, 3340	3.16 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 6.35 (1H, с, H Het); 6.98–7.34 (8H, м, H Ar, H- <i>m,p</i> NPh, H- <i>p</i> CPh); 7.41 (2H, д, $J = 7.2$ , H- <i>m</i> CPh); 7.55 (2H, д, $J = 7.5$ , H- <i>o</i> NPh); 7.77 (2H, д, $J = 7.2$ , H- <i>o</i> CPh); 10.33 (1H, с, NH)
<b>4</b>	3365, 3465	3.01 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 5.02 (2H, с, $\text{NH}_2$ , подвергается дейтерообмену); 6.66 (4H, м, H Ar); 6.69 (1H, с, H Het); 7.10–7.50 (8H, м, H NPh, H- <i>m,p</i> CPh); 7.90 (2H, д, $J = 7.2$ , H- <i>o</i> CPh)
<b>6</b>	1660, 1750	3.96 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 7.07–7.23 (3H, м, H-5,6, H- <i>p</i> Ph); 7.43 (1H, с, HetCH); 7.47–7.54 (4H, м, H-4,7, H- <i>m</i> Ph); 7.62–7.66 (2H, м, H- <i>m</i> CPh); 7.77 (1H, т, $J = 7.2$ , H- <i>p</i> CPh); 7.88 (2H, д, $J = 7.2$ , H- <i>o</i> Ph); 8.21 (2H, д, $J = 7.2$ , H- <i>o</i> CPh)
<b>7**</b>	1640, 3060	3.71, 3.76 (0.42H, 2.58H, два с, $\text{CH}_3$ ); 4.85 (0.28H, с, $\text{CH}_2$ ); 6.29 (0.86H, с, $\text{CHC}=\text{O}$ ); 7.15–7.21 (2H, м, H-5,6); 7.45–7.48 (3.58H, м, H- <i>m,p</i> Ph, H-7); 7.51–7.58 (1.28H, м, H- <i>m</i> Ph, H-4); 7.68 (0.14H, т, $J = 7.0$ , H- <i>p</i> Ph); 7.98, 8.10 (1.72H, 0.28H, два д, $J = 7.0$ , H- <i>o</i> Ph); 13.92 (<0.86H, уш. с, NH)

\* ИК спектр ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : **3c** 1690, 3385, **3d** 1745, 3360.

\*\* Для описанного ранее [4, 5] соединения **7** параметры спектра ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{DMSO-d}_6$  не приведены.

Спектральные характеристики соединений **1b**, **3c,d** и **4** в целом согласуются с данными, приведёнными ранее для их структурных аналогов [1, 2]. Отметим, однако, что в ИК спектрах соединения **3c** поглощение групп  $\text{C}=\text{O}$  и  $\text{N}-\text{H}$  в таблетке КВг и в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  различное, а соединения **3d** – практически одинаковое. Для первого соединения в КВг заметно проявляются межмолекулярные водородные связи, а для второго – они менее существенны. Примечательно также, что полоса поглощения трифторацетильной группы в КВг проявляется у соединения **3b** при 1700 [2], а у соединения **3d** – при 1750  $\text{см}^{-1}$ .

Тем не менее, строение соединения **3d** не вызывает сомнения, оно однозначно установлено нами рентгеноструктурным методом. Общий вид молекулы **3d** и её основные геометрические параметры приведены на рисунке. Центральный пятичленный цикл N(1)N(2)C(1–3) плоский в



Общий вид молекулы соединения **3d**

Т а б л и ц а 3

Основные длины связей (*l*) и валентные углы ( $\omega$ ) молекулы соединения **3d**

Связь	<i>l</i> , Å	Угол	$\omega$ , град.
N(1)–N(2)	1.359(3)	N(2)N(1)C(3)	105.1(2)
N(1)–C(3)	1.331(4)	N(1)N(2)C(1)	111.9(2)
N(2)–C(1)	1.361(4)	C(1)N(3)C(11)	114.7(2)
N(2)–C(19)	1.429(4)	C(16)N(4)C(17)	128.4(3)
N(3)–C(1)	1.402(4)		
N(3)–C(11)	1.454(4)		
N(4)–C(1)	1.415(4)		
N(4)–C(17)	1.336(4)		

пределах 0.009 Å. Бензольное кольцо C(4–9) практически ему копланарно, тогда как бензольные кольца C(11–16) и C(19–24) расположены ортогонально данному гетероциклу (соответствующие двугранные углы составляют 6.2, 87.8 и 82.7° соответственно). Интересно отметить, что двугранный угол между кольцами C(11–16) и C(19–24), несмотря на значительные стерические затруднения, составляет лишь 26.5°. Атомы N(2) и N(4) имеют плоскотригональную конфигурацию связей (сумма валентных

углов при этих атомах составляет 359.9 и 359.8°). В то же время атом N(3) имеет пирамидальную координацию (сумма валентных углов 339.8°). В результате эффективного сопряжения  $n(N(4))-\pi(C(17)=O(1))$  формально одинарная связь N(4)–C(17), имеющая длину 1.336(4), существенно укорочена по сравнению с интервалом 1.43–1.45 Å, характерным для чисто одинарной связи N( $sp^2$ )–C( $sp^2$ ) [7, 8]. Укороченное межатомное расстояние N(4)⋯N(3) 2.720(4), (N(3)⋯H(4) 2.25(4) Å, N(3)H(4)N(4) 140(4)°) указывает на возможность образования внутримолекулярной водородной связи N(4)–H(4)⋯N(3), замыкающей пятичленный цикл N(3)H(4)N(4)C(16)C(11).

Таким образом, фенилгидразон 1-метил-2-фенацил-1H-бензимидазола рециклизуется под воздействием ацилирующих реагентов, несмотря на наличие в исходном гетерокольце заместителя при атоме азота. Процесс протекает, вероятно, путем образования соответствующих N-ацилбензимидазолиевых солей, которые через спиросоединения легко претерпевают внутримолекулярную перестройку в ранее неизвестные 5-(2-ациламино-N-метиланилино)-1,3-дифенил-1H-пиразолы.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе UR-20 в таблетках KBr и в растворах  $CH_2Cl_2$ . Спектры ЯМР  $^1H$  соединений записывали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в  $DMCO-d_6$ , стандарт TMS. 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.

**Рентгеноструктурное исследование монокристалла** с линейными размерами 0.22 × 0.47 × 0.57 мм, выращенного из раствора соединения **3d** в смеси этанол–вода, 1 : 1, было проведено при комнатной температуре на автоматическом дифрактометре Bruker Apex II (MoK $\alpha$ -излучение,  $\lambda = 0.71069$  Å,  $\theta_{max} = 26.6^\circ$ ,  $-8 \leq h \leq 9$ ,  $-30 \leq k \leq 29$ ,  $-15 \leq l \leq 14$ ). Всего было собрано 11891 отражение (4284 независимых отражений,  $R_{int} = 0.002$ ). Кристаллы соединения **3d** моноклинные,  $a = 7.5700(6)$ ,  $b = 24.245(2)$ ,  $c = 11\,951(1)$  Å,  $\beta = 99.51(2)^\circ$ ,  $V = 2163.3(3)$  Å $^3$ ,  $M = 436.4$ ,  $Z = 4$ ,  $d_{выч} = 1.34$  г/см $^3$ ,  $\mu = 1.02$  см $^{-1}$ ,  $F(000) = 904$ , пространственная группа  $P2_1/n$  (N 14). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [9]. В уточнении использовано 1997 отражений с  $I > 3\sigma(I)$  (293 уточняемых параметра, число отражений на параметр 6.8). Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. При уточнении была использована весовая схема Чебышева [10] с параметрами: 1.28, 1.08 и 0.89. Окончательные значения факторов расходимости  $R = 0.047$  и  $R_w = 0.056$ , GooF = 1.159. Остаточная электронная плотность из разностного ряда фурье составляет  $-0.37$  и  $0.64$  е/Å $^3$ . Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **3d** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 740976).

**Фенилгидразон 1-метил-2-фенацил-1H-бензимидазола (1b)**. Смесь 2.50 г (10 ммоль) соединения **7**, 1.30 г (12 ммоль) фенилгидразина, 7.0 мл 1-бутанола и 3 капли ледяной уксусной кислоты выдерживают в течение 1.5 ч на бане при 115–120 °С. Остывшую массу отфильтровывают, осадок промывают 2-пропанолом, сушат при 90–95 °С и получают 3.08 г продукта **1b** в аналитически чистом виде.

**5-[N-Метил-2-(*n*-нитробензоиламино)анилино]-1,3-дифенил-1H-пиразол (3c).** Смесь 0.340 г (1 ммоль) соединения **1b**, 0.204 г (1.1 ммоль) *n*-нитробензоилхлорида и 1.0 мл безводного пиридина выдерживают 2 ч при 100 °С, затем добавляют 2 мл воды и нагревают при перемешивании до начала кристаллизации продукта. Остывшую массу отфильтровывают, промывают смесью 2-пропанол–вода, 1 : 1, жёлтый осадок сушат при 110 °С и получают 0.480 г продукта **3c** в аналитически чистом виде.

**1,3-Дифенил-5-[N-метил-2-(трифторацетиламино)анилино]-1H-пиразол (3d).** К перемешиваемой и охлаждаемой до 15–20 °С суспензии 0.680 г (2 ммоль) соединения **1b** в 1 мл безводного диоксана прибавляют в течение 5 мин по каплям 0.42 мл (3 ммоль) трифторуксусного ангидрида. Реакционную смесь выдерживают 1 ч при 20–25 °С, затем разбавляют 3 мл воды, подщелачивают 1 мл 20% водного раствора аммиака, перемешивают и охлаждают. Водный слой декантируют, а маслообразный остаток перемешивают с 3 мл воды и кипятят 5 мин, отгоняя остатки диоксана. После остывания водный слой декантируют, а маслообразный остаток растворяют в 2.5 мл метанола. К полученному раствору при перемешивании и охлаждении до 15–20 °С добавляют по каплям 1.0 мл 40% гидразингидрата. Через 1 ч выделившийся осадок отфильтровывают, промывают охлаждённым 2-пропанолом, сушат при 70–80 °С и получают 0.62 г продукта **3d** в аналитически чистом виде.

**5-(2-Амино-N-метиланилино)-1,3-дифенил-1H-пиразол (4).** Смесь 0.630 г соединения **3d**, 0.63 мл 80% гидразингидрата и 3 мл метанола кипятят 30 мин, далее прибавляют 5 мл воды и кипятят при перемешивании, отгоняя метанол. Смесь охлаждают, выделившееся масло растирают в порошок, который отфильтровывают и промывают водой. После кристаллизации из 2-пропанола получают 0.345 г продукта **4**.

**2-(2-Бензоилокси-2-фенилвинил)-1-метил-1H-бензимидазол (6).** К смеси 18.3 г (0.125 моль) соединения **5** и 42.8 мл (0.275 моль) триэтиламина в 43 мл безводного диоксана прибавляют тремя порциями 34.4 мл (0.275 ммоль) бензоилхлорида, каждый раз тщательно перемешивая реакцию и ожидая прекращения экзотермической реакции. Затем реакцию выдерживают 1 ч на бане (100 °С), разбавляют 43 мл воды и перемешивают до начала кристаллизации. Остывшую массу отфильтровывают, осадок промывают водой, охлаждённым 2-пропанолом, сушат при 60–70 °С и получают 43.0 г (97%) продукта **6**, имеющего желтоватую окраску и пригодного для дальнейшего превращения.

**1-Метил-2-фенацил-1H-бензимидазол (7).** Кипятят 40.58 г соединения **6** в 100 мл этанола в течение 2 ч. Остывшую массу отфильтровывают, осадок промывают охлаждённым этанолом, сушат при 60–70 °С и получают 25.9 г продукта **7** в аналитически чистом состоянии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **33**, 116 (1997).
2. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1002 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 845 (2005)].
3. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, в кн. *Азотсодержащие гетероциклы, Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений*, под ред. В. Г. Карцева, ICSPF PRESS, Москва, 2006, т. 1, с. 281.
4. Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Synthesis*, 1273 (1992).
5. Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Tetrahedron*, **48**, 2325 (1992).

6. G. Ciurdaru, M. Ciuciu, *J. Prakt. Chem.*, **321**, 320 (1979).
7. M. Burke-Laing, M. Laing, *Acta Crystallogr.*, **B32**, 3216 (1976).
8. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, No. 12, S1 (1987).
9. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *CRYSTALS*, Iss. 10, Chemical Crystallography Laboratory, Univ. of Oxford, 1996.
10. J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr.*, **A35**, 698 (1979).

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

*Поступило 28.09.2009*

---