

И. Б. Дзвинчук

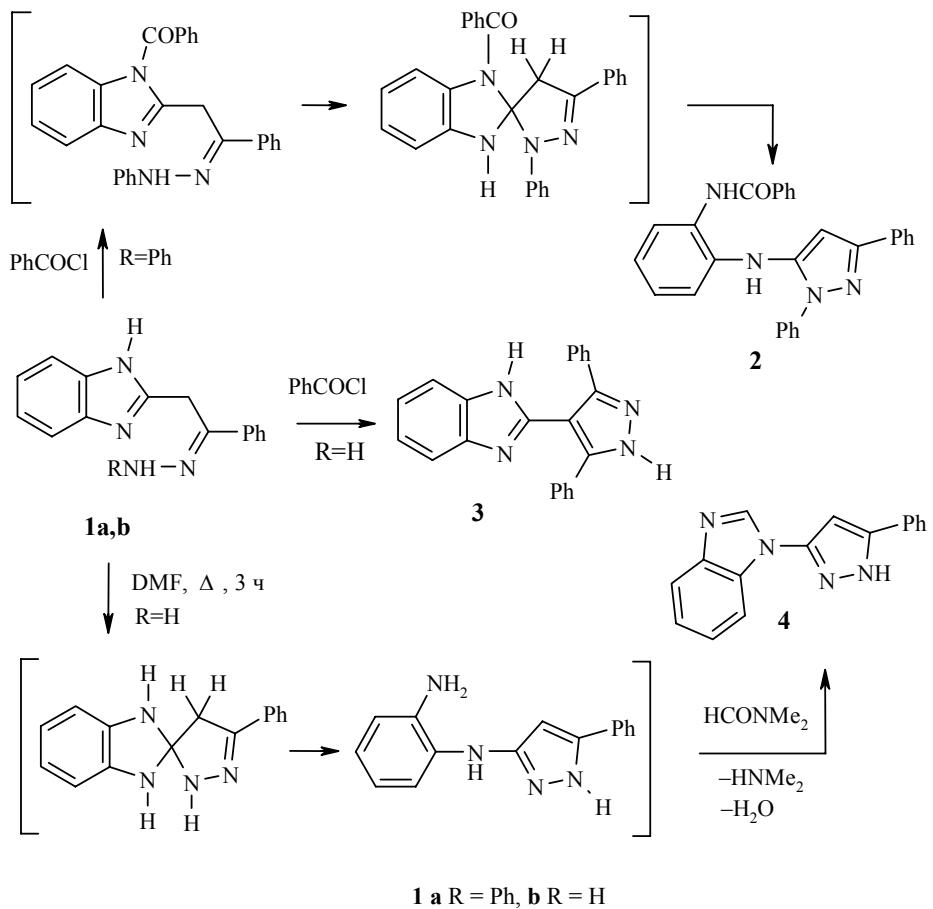
РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ПРИ КОНДЕНСАЦИИ
АЛКИЛГИДРАЗОНОВ 2-ФЕНАЦИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛА
С АЦИЛИРУЮЩИМИ РЕАГЕНТАМИ

Цианэтил-, этил- и метилгидразоны 2-фенацил-1Н-бензимидазола претерпевают рецикллизацию при конденсации с ароилхлоридами или диметилформамидом с образованием 5-(*o*-ароиламиноанилино)пиразолов или 1-(5-пиразолил)-1Н-бензимидазолов. Реакция с ароилхлоридами протекает избирательно только с соответствующим цианэтилгидразоном.

Ключевые слова: бензимидазолы, гидразоны, пиразолы, ацилирование, конденсация, рецикллизация, селективность.

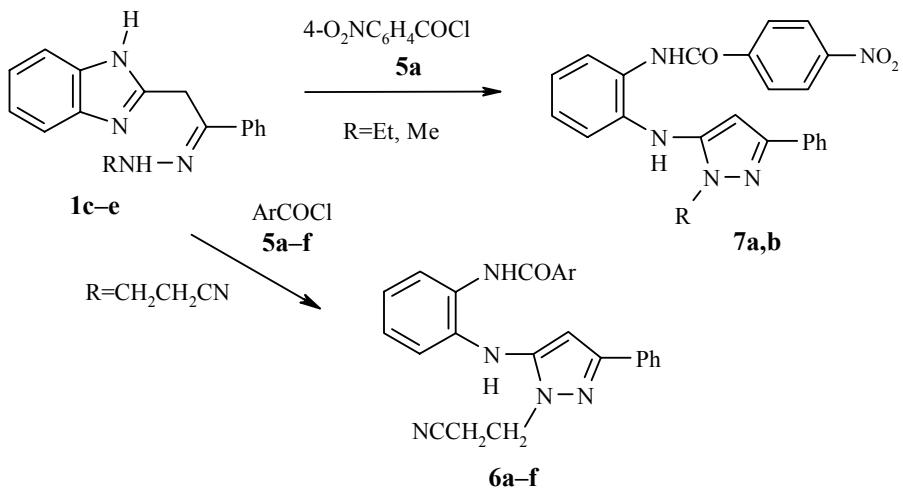
Рецикллизации эстетически привлекательны и нередко уникальны по возможностям получения функционализированных соединений с таким взаиморасположением структурных фрагментов, которого трудно достичь при использовании других препаративных методов [1, 2]. Так, ранее было показано, что направление реакции гидразонов 2-фенацил-1Н-бензимидазола (**1a,b**) с ацилирующими реагентами зависит от природы реагентов и используемых условий. Например, конденсация фенилгидразона **1a** с бензоилхлоридом в пиридине сопровождается рецикллизацией с образованием 5-(*o*-бензоиламиноанилино)пиразола **2** [3, 4]. В тех же условиях гидразон **1b**, не замещенный по гидразоновой аминогруппе, реагирует с сохранением исходного гетерокольца и дает продукт циклоконденсации – 2-(4-пиразолил)-1Н-бензимидазол (**3**) [5]. Рецикллизация этого гидразона протекает в кипящем диметилформамиде при кислотном катализе, сопровождается конденсацией с используемым растворителем и дает 1-(3-пиразолил)-1Н-бензимидазол (**4**) [6, 7]. Исходя из этих данных, было затруднительно прогнозировать возможность протекания аналогичных рецикллизаций при конденсации ацилирующих реагентов с алкилгидразонами 2-фенацил-1Н-бензимидазола (**1c–e**).

Найдено, что рецикллизация цианэтилгидразона **1c** протекает, как и с фенилгидразоном **1a**, при конденсации с ароилхлоридами **5a–f** в пиридине при 100 °C. Процесс достаточно избирателен и с хорошим выходом дает соответствующие 5-(*o*-ароиламиноанилино)пиразолы **6a–f**. Напротив, этил- и метилгидразоны **1d,e** в этих же условиях дают трудноразделимые смеси продуктов. Только при взаимодействии с 4-нитробензоилхлоридом **5a** удалось выделить с невысоким выходом продукты аналогичной рецикллизации строения **7a,b**.



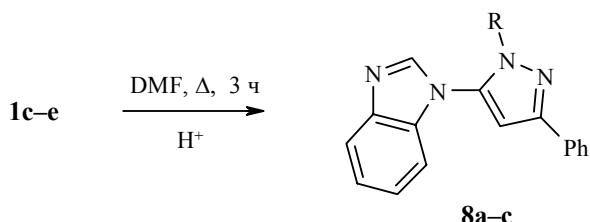
1 a R = Ph, b R = H

Различия в селективности превращения цианэтилгидразона и других алкилгидразонов, как и упомянутое выше различное поведение в аналогичных условиях фенилгидразона **1a** и гидразона **1b**, свидетельствуют, что направлению реакции в сторону рециклизации благоприятствуют структурные факторы, которые обеспечивают снижение нуклеофильности гидразоновой аминогруппы исходных соединений. Однако ранее была найдена противоположная закономерность: фенилгидразон **1a** рециклировался при ароилировании избирательнее, чем соответствующий 4-нитрофенилгидразон [4]. По-видимому, протеканию рециклизации благоприятствуют некоторые промежуточные значения нуклеофильности гидразоновой аминогруппы, которые способствуют направлению атаки ацилирующего реагента по атому азота бензимидазольного цикла, а не по гидразоновому фрагменту или активной метиленовой группе исследуемых полифункциональных объектов. В соответствии с приведенной выше схемой рециклизации (ее анализ см. [4]), превращение должно начинаться именно с региоселективного ацилирования, а далее протекает самопроизвольно при достаточной нуклеофильности гидразоновой аминогруппы.



1 c R = CH₂CH₂CN, **d** R = Et, **e** R = Me; **5, 6 a** Ar = 4-O₂NC₆H₄, **b** Ar = 4-ClC₆H₄,
c Ar = Ph, **d** Ar = 3,4-Me₂C₆H₃, **e** Ar = 4-MeOC₆H₄, **f** Ar = 2-тиенил;
7 a R = Et, **b** R = Me

При конденсации с ДМФА соединения **1c–e**, подобно гидразону **1b**, претерпевают рециклизацию с двойной гетероциклизацией и дают с удовлетворительными выходами 1-(5-пиразолил)-1Н-бензимидазолы **8a–c**.



8 a R = CH₂CH₂CN, **b** R = Et, **c** R = Me

В аналогичном превращении выход соединения **4** был значительно выше – 91% [7], а реакция оказалась не характерной для фенилгидразона **1a**. Следовательно, рециклизации при конденсации соединений типа **1** с ДМФА способствует повышенная нуклеофильность гидразоновой аминогруппы. Такой результат полностью согласуется с приведенной выше схемой соответствующего превращения, которое начинается с нуклеофильной атаки гидразоновой аминогруппы по атому углерода в положении 2 бензимидазольной системы.

Структура новых соединений подтверждена элементным анализом (табл. 1) и спектрами ЯМР ¹H (табл. 2). Спектральные характеристики согласуются с данными [3, 4, 6, 7] для ранее полученных соединений аналогичного строения.

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений 1c–e, 6a–f, 7a,b и 8a–c

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			T. пл, °C	Выход, %
		C	H	N		
1c	C ₁₈ H ₁₇ N ₅	71.22 71.26	5.37 5.65	22.95 23.09	162–163	94
1d	C ₁₇ H ₁₈ N ₄	73.22 73.35	6.45 6.52	20.08 20.13	175–176	76
1e	C ₁₆ H ₁₆ N ₄	72.59 72.70	5.97 6.10	21.15 21.20	182–183	89
6a	C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₃	66.42 66.36	4.63 4.46	18.79 18.58	195–196	77
6b*	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₅ O	67.88 67.95	4.62 4.56	—	172.5–174	93
6c	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O	73.55 73.69	5.18 5.20	17.12 17.19	160–163	87
6d	C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O	74.43 74.46	5.65 5.79	15.97 16.08	154–155	92
6e	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₂	71.42 71.38	5.25 5.30	15.93 16.01	154.5–156	94
6f	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ OS	66.74 66.81	4.48 4.63	16.87 16.94	182–183	95
7a	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₃	67.55 67.43	4.85 4.95	16.22 16.39	161–162.5	45
7b	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₃	66.69 66.82	4.51 4.63	16.85 16.94	192–193	50
8a	C ₁₉ H ₁₅ N ₅	72.67 72.82	4.64 4.83	22.18 22.35	58–60	55
8b	C ₁₈ H ₁₆ N ₄	74.95 74.97	5.48 5.59	19.51 19.43	97–98.5	61
8c	C ₁₇ H ₁₄ N ₄	74.38 74.43	4.98 5.14	20.37 20.43	115–116.5	70

* Найдено, %: Cl 7.89. Вычислено, %: Cl 8.02.

Таким образом, рециклизация алкилгидразонов 2-фенацил-1Н-бензимидазолов, в отличие от соответствующих фенилгидразона и гидразона, может происходить при конденсации и с ароилхлоридами, и с ДМФА. Реакция приводит к образованию ранее не известных соединений ряда пиразола, которые представляют интерес для поиска новых полезных веществ.

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H соединений 1c–e, 6a–f, 7a,b и 8a–c

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
1c	2.80 (2H, т, $J = 6.3$, CH_2CN); 3.51 (2H, т, $J = 6.3$, CH_2N); 4.23 (2H, с, CH_2); 7.12–7.15 (2H, м, H-5,6); 7.24–7.29 (1H, м, <i>n</i> -протон C_6H_5); 7.31–7.36 (2H, м, <i>m</i> -протоны C_6H_5); 7.45 (1H, д, $J = 7.2$, H-7); 7.53 (1H, д, $J = 8.1$, H-4); 7.79 (3H, м, <i>o</i> -протоны $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{NH}$); 12.38 (1H, с, H-1)
1d	1.19 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 3.29 (2H, кв, $J = 7.8$, CH_2N); 4.20 (2H, с, CH_2); 7.12–7.15 (2H, м, H-5,6); 7.21–7.26 (1H, м, <i>n</i> -протон C_6H_5); 7.30–7.35 (2H, м, <i>m</i> -протоны C_6H_5); 7.47 (3H, уш. с, H-4,7 + NH); 7.76 (2H, м, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 12.36 (1H, с, H-1)
1e	3.02 (3H, д, $J = 4.2$, CH_3); 4.20 (2H, с, CH_2); 7.09–7.17 (2H, м, H-5,6); 7.21–7.25 (1H, м, <i>n</i> -протон C_6H_5); 7.30–7.35 (3H, м, <i>m</i> -протоны $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{NH}$); 7.45 (1H, д, $J = 8.1$, H-7); 7.52 (1H, д, $J = 7.8$, H-4); 7.74 (2H, м, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 12.34 (1H, с, H-1)
6a	3.06 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2CN); 4.31 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2N); 6.49 (1H, с, H-4); 6.85–7.42 (7H, м, <i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4 + n$ - и <i>m</i> -протоны C_6H_5); 7.54 (1H, с, NHHet); 7.79 (2H, д, $J = 7.2$, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 8.23, 8.36 (2 × 2H, 2д, $J = 7.8$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 10.19 (1H, с, NHCO)
6b	3.05 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2CN); 4.28 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2N); 6.48 (1H, с, H-4); 6.85–7.42 (7H, м, <i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4 + n$ - и <i>m</i> -протоны C_6H_5); 7.50 (1H, с, NHHet); 7.79 (2H, д, $J = 8.1$, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 7.59, 8.03 (2 × 2H, 2д, $J = 8.1$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 9.97 (1H, с, NHCO)
6c	3.06 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2CN); 4.29 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2N); 6.47 (1H, с, H-4); 6.86–7.61 (10H, м, <i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4 + n$ - и <i>m</i> -протоны $\text{C}_6\text{H}_5 + n$ - и <i>m</i> -протоны COC_6H_5); 7.54 (1H, с, NHHet); 7.80 (2H, д, $J = 7.2$, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 8.02 (2H, д, $J = 7.2$, <i>o</i> -протоны COC_6H_5); 9.90 (1H, с, NHCO)
6d	2.29 (6H, с, 2CH_3); 3.05 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2CN); 4.30 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2N); 6.44 (1H, с, H-4); 6.87–7.42 (8H, м, <i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4 + n$ - и <i>m</i> -протоны $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}-5\text{C}_6\text{H}_3$); 7.49 (1H, с, NHHet); 7.73 (1H, д, $J = 7.5$, H-6 C_6H_3); 7.77 (1H, с, H-2 C_6H_3); 7.79 (2H, д, $J = 8.1$, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 9.78 (1H, с, NHCO)
6e	3.05 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2CN); 3.83 (3H, с, OCH_3); 4.28 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2N); 6.44 (1H, с, H-4); 6.85–7.41 (9H, м, <i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4 + n$ - и <i>m</i> -протоны $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}-3,5\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 7.46 (1H, с, NHHet); 7.79 (2H, д, $J = 7.8$, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 7.99 (2H, д, $J = 8.7$, H-2,6 $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 9.74 (1H, с, NHCO)
6f	3.05 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2CN); 4.28 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2N); 6.47 (1H, с, H-4); 6.85–7.42 (8H, м, <i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4 + n$ - и <i>m</i> -протоны $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}-4$ тиенил); 7.53 (1H, с, NHHet); 7.80 (2H, д, $J = 7.8$, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 7.83 (1H, д, $J = 4.8$, H-5 тиенил); 7.99 (1H, д, $J = 3.3$, H-3 тиенил); 9.90 (1H, с, NHCO)
7a	1.30 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 4.02 (2H, кв, $J = 7.0$, CH_2N); 6.45 (1H, с, H-4); 6.76 (1H, д, $J = 8.4$, H-6 <i>o</i> - C_6H_4); 6.87, 7.15 (2H, 2м, H-5,4 <i>o</i> - C_6H_4); 7.25–7.40 (4H, м, H-3 <i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4 + n$ - и <i>m</i> -протоны C_6H_5); 7.44 (1H, с, NHHet); 7.78 (2H, д, $J = 7.5$, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 8.24, 8.35 (2 × 2H, 2д, $J = 8.4$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 10.19 (1H, с, NH)
7b	3.67 (3H, с, CH_3); 4.64 (1H, с, H-4); 6.78 (1H, д, $J = 8.1$, H-6 <i>o</i> - C_6H_4); 6.88, 7.16 (2H, 2м, H-5,4 <i>o</i> - C_6H_4); 7.25–7.40 (4H, м, H-3 <i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4 + n$ - и <i>m</i> -протоны C_6H_5); 7.54 (1H, с, NHHet); 7.77 (2H, д, $J = 7.2$, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 8.24, 8.36 (2 × 2H, 2д, $J = 8.7$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$); 10.21 (1H, с, NH)
8a	3.06 (2H, уш. с, CH_2CN); 4.20 (2H, уш. с, CH_2N); 7.21 (1H, с, H-4'); 7.39–7.48 (6H, м, H-5,6,7 + <i>n</i> - и <i>m</i> -протоны C_6H_5); 7.85 (1H, уш. с, H-4); 7.93 (2H, д, $J = 6.0$, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 8.54 (1H, с, H-2)
8b	1.27 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 3.93 (2H, кв, $J = 7.0$, CH_2N); 7.16 (1H, с, H-4'); 7.35–7.48 (6H, м, H-5,6,7 + <i>n</i> - и <i>m</i> -протоны C_6H_5); 7.82–7.85 (1H, м, H-4); 7.90 (2H, д, $J = 6.9$, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 8.59 (1H, с, H-2)
8c	3.71 (3H, с, CH_3); 7.16 (1H, с, H-4'); 7.36–7.48 (6H, м, H-5,6,7 + <i>n</i> - и <i>m</i> -протоны C_6H_5); 7.82–7.85 (1H, м, H-4); 7.89 (2H, д, $J = 8.4$, <i>o</i> -протоны C_6H_5); 8.60 (1H, с, H-2)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆. 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). Исходные гидразоны **1c–e** получены стандартным способом из 2-фенацил-1Н-бензимидазола [8] и соответствующих алкилгидразинов. Цианэтилгидразин получен по методу [9].

Цианэтилгидразон 2-фенацил-1Н-бензимидазола (1c). Смесь 20 ммоль 2-фенацил-1Н-бензимидазола, 30 ммоль цианэтилгидразина, 10 мл 2-пропанола и 5 капель ледяной уксусной кислоты кипятят 1 ч. Прибавляют 10 мл воды и кипятят при перемешивании до начала кристаллизации. После остывания осадок отфильтровывают, промывают водным 2-пропанолом, 1 : 1, сушат 5 ч при 80 °C. Продукт получается в аналитически чистом состоянии.

Аналогично получают соединения **1d,e**.

5-[2-(4-Нитробензоиламино)анилино]-3-фенил-1-цианэтилпиразол (6a). Смесь 1 ммоль соединения **1c** и 1 ммоль хлорангидрида **5a** в 1 мл сухого пиридина выдерживают 1 ч при 95–100 °C. Прибавляют 4 мл воды, 1 мл 2-пропанола и перемешивают до кристаллизации. После остывания осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, перекристаллизовывают из смеси этилацетат–ацетон, 5 : 1.

Соединения **6b–f** получают аналогично, но с использованием 1.1 ммоль соответствующего хлорангидрида **5b–f** и перекристаллизовывают продукты из смеси 2-пропанол–метилэтилкетон, 3 : 1.

5-[2-(4-Нитробензоиламино)анилино]-3-фенил-1-этилпиразол (7a). Смесь 1 ммоль соединения **1c** и 1 ммоль хлорангидрида **5a** в 1 мл сухого пиридина выдерживают 1 ч при 95–100 °C и разбавляют 4 мл воды. Маслообразный слой отделяют и растворяют в 2 мл 2-пропанола.Добавляют 2 мл воды и 0.5 мл концентрированной соляной кислоты. Нагревают до 50 °C и оставляют медленно остывать до 15 °C. После остывания соль продукта отфильтровывают, промывают 2-пропанолом. Соль переводят в основание обработкой 1 мл концентрированного водного раствора амиака в 5 мл ацетона. Полученную смесь разбавляют 5 мл воды и кипятят до полного упаривания ацетона. Остаток высушивают и перекристаллизовывают из толуола.

Аналогично получают соединение **7b**.

1-(1-Алкил-3-фенилпиразол-5-ил)-1Н-бензимидазолы (8a–c). Смесь 2 ммоль соответствующего соединения **1c–e**, 2 мл ДМФА и 3 ммоль трифтормуксусной кислоты кипятят 3 ч. Выделение каждого из целевых продуктов проводят следующим образом.

Соединение 8a. Избыtkом воды высаживают из реакционной смеси масло. Масло отделяют, растворяют в 5 мл бензола и пропускают через колонку с нейтральной окисью алюминия, элюируя бензолом. Отбирают фракцию после прохождения окрашенного в желтый цвет слоя. Бензол упаривают, а остаток высушивают 3 ч в вакууме водоструйного насоса при 100 °C, оставляют на ночь при 20 °C и растирают в порошок.

Соединение 8b. Избыtkом воды высаживают из реакционной смеси масло. Масло отделяют и растворяют в 3 мл этанола. Прибавляют 2 ммоль пикриновой кислоты, 3 мл этанола и кипятят при перемешивании 5 мин. После остывания осадок отфильтровывают и промывают этанолом. После кристаллизации из смеси этанол–ацетон, 4 : 1, получают пикрат продукта (т. пл. 166–167 °C), из которого выделяют свободное основание пропусканием через колонку со щелочной окисью алюминия (элюент метиленхлорид). Растворитель упаривают, остаток сушат 3 ч в вакууме водоструйного насоса при 100 °C, заливают 8 мл воды и выдерживают при 75–80 °C до полной кристаллизации. Кристаллизуют из водного этанола, 1 : 1.

Соединение 8c. Добавляют 3 мл воды, 1 мл концентрированного водного раствора амиака и перемешивают до кристаллизации выпавшего масла. Осадок растирают, отфильтровывают, промывают водой, сушат при 80 °C. Перекристаллизовывают из 2-пропанола.

С П И С О К Л И Т Е Р А Т У Р Ы

1. О. П. Швайка, В. Н. Артемов, *ЖОХ*, **41**, 1788 (1972).
2. Е. В. Бабаев, Н. С. Зефиров, *ХГС*, 1564 (1996).
3. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпиряленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **32**, 1759 (1996).
4. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпиряленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **33**, 116 (1997).
5. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпиряленко, Э. Б. Русанов, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *ЖОХ*, **69**, 856 (1999).
6. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпиряленко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1136 (1997).
7. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпиряленко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1195 (2001).
8. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпиряленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **30**, 909 (1994).
9. M. Mugno, M. Bornengo, *Gazz. Chim. Ital.*, **86**, 451 (1956).

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

Поступило в редакцию 30.12.2002