

И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский

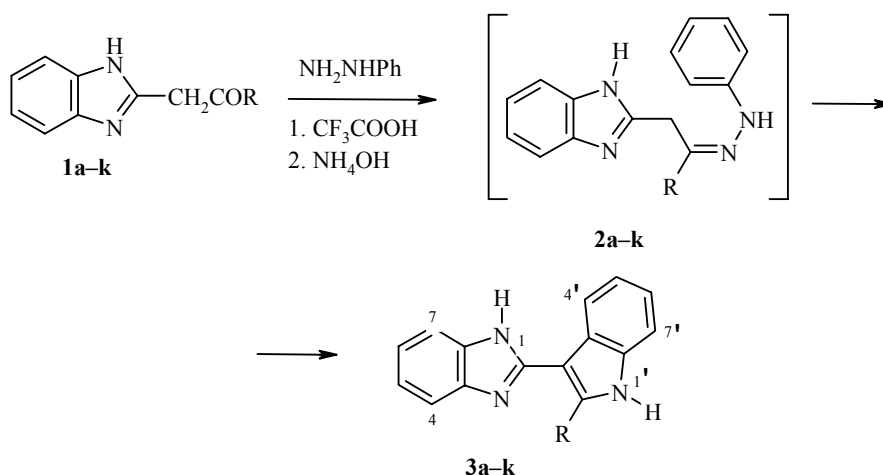
**СИНТЕЗ 2-(3-ИНДОЛИЛ)-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ
ИЗ 2-АЦИЛМЕТИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ**

Взаимодействие 2-ацетил(ароил)лметил-1Н-бензимидазолов с фенилгидразином при нагревании в трифторуксусной кислоте протекает по схеме реакции Фишера с образованием 2-[2-метил(арил)-3-индолил]-1Н-бензимидазолов.

Ключевые слова: бензимидазолы, индолы, фенилгидразин, реакция Фишера.

Ранее было показано, что взаимодействие 2-ацетилметил-1Н-бензимидазолов типа **1** с гидразином при кислотном катализе не останавливается на стадии образования соответствующих гидразонов, а сопровождается рециклизацией и приводит к соединениям пиразола [1]. В настоящей работе изучено направление аналогичной реакции с фенилгидразином.

Нами найдено, что взаимодействие реагентов **1a–k** с фенилгидразином в кипящей трифторуксусной кислоте не останавливается на стадии образования соответствующих фенилгидразонов **2a–k**. Однако, в отличие от реакции с гидразином, превращение не сопровождается рециклизацией, а избирательно протекает по типу реакции Фишера [2] и приводит к 2-(3-индолил)-1Н-бензимидазолам **3a–k**:



1–3 a R = Me, **b** R = Ph, **c** R = 4-MeOC₆H₄, **d** R = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, **e** R = 4-BrC₆H₄,
f R = 3-ClC₆H₄, **g** R = 4-ClC₆H₄, **h** R = 3-O₂NC₆H₄, **i** R = 4-O₂NC₆H₄, **k** R = 2-тиенил

Следует отметить, что ряд 2-(3-индолил)-1Н-бензимидазолов, в том числе и соединение **3a**, уже описан. Они были получены циклоконденсацией *o*-фенилендиамин с производными 3-индолилуксусной кислоты [5] или 3-формилиндола [6].

В представляемом нами новом методе синтеза существенную роль играет, вероятно, протонирование, ведущее к превращению соединений бензимидазольных в бензимидазолиевые. Оно может содействовать стадии образования фенилгидразонов. Такой вывод вытекает из данных о существовании соединений типа **1** в растворах в равновесии с таутомерными β-аминовинилкарбонильными формами, в которых реакционная способность карбонильной группы подавлена электронодонорным влиянием атомов азота бензимидазольного фрагмента [1, 3]. Кроме того, при протонировании облегчается изомеризация образующихся фенилгидразонов в энгидразиновую форму, что является, в соответствии с данными работы [4], непременным условием их индолизации.

Синтезированные соединения **3a–k** – высокоплавкие кристаллические вещества. Они склонны образовывать с растворителями прочные сольваты, которые разрушаются при длительном нагревании в вакууме. 2¹-Метил- и 2¹-(*m*-нитрофенил)производные **3a,h** имеют желтую окраску, *p*-нитрофенилпроизводное **3i** – оранжевую, остальные соединения – бесцветны. Их некоторые физико-химические характеристики приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Характеристика синтезированных соединений **3a–k**

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °С | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|-------------|--------------|------------|----------|
| | | С | Н | N | | |
| 3a | C ₁₆ H ₁₃ N ₃ | <u>77.68</u> | <u>5.63</u> | <u>16.87</u> | 298–290.5* | 65 |
| | | 77.71 | 5.30 | 16.99 | | |
| 3b | C ₂₁ H ₁₅ N ₃ | <u>81.36</u> | <u>4.75</u> | <u>13.45</u> | 234.5–236 | 80 |
| | | 81.53 | 4.89 | 13.58 | | |
| 3c | C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O | <u>77.68</u> | <u>4.92</u> | <u>12.32</u> | 223–224 | 86 |
| | | 77.86 | 5.05 | 12.38 | | |
| 3d | C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₃ | <u>72.06</u> | <u>5.18</u> | <u>10.36</u> | 200–201.5 | 60 |
| | | 72.17 | 5.30 | 10.52 | | |
| 3e | C ₂₁ H ₁₄ BrN ₃ | <u>64.87</u> | <u>3.46</u> | <u>10.69</u> | 245–246.5 | 75 |
| | | 64.96 | 3.63 | 10.82 | | |
| 3f | C ₂₁ H ₁₄ ClN ₃ | <u>73.24</u> | <u>4.05</u> | <u>12.09</u> | 281–282.5 | 75 |
| | | 73.36 | 4.10 | 12.22 | | |
| 3g | C ₂₁ H ₁₄ ClN ₃ | <u>73.29</u> | <u>4.02</u> | <u>12.15</u> | 253.5–255 | 73 |
| | | 73.36 | 4.10 | 12.22 | | |
| 3h | C ₂₁ H ₁₄ N ₄ O ₂ | <u>71.12</u> | <u>3.86</u> | <u>15.75</u> | 290–291.5 | 85 |
| | | 71.18 | 3.98 | 15.81 | | |
| 3i | C ₂₁ H ₁₄ N ₄ O ₂ | <u>71.06</u> | <u>3.87</u> | <u>15.68</u> | 357–358 | 90 |
| | | 71.18 | 3.98 | 15.81 | | |
| 3k | C ₁₉ H ₁₃ N ₃ S | <u>72.23</u> | <u>4.11</u> | <u>13.19</u> | 201–203 | 84 |
| | | 72.36 | 4.15 | 13.32 | | |

* Лит. Т. пл. 279–280°С [6].

Спектры ЯМР ^1H соединений **3a–k**

| Соединение | Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц) |
|------------|---|
| 3a | 2.72 (3H, с, CH_3), 7.05–7.11 (4H, м, H-5,6,5',6'), 7.33 (1H, м, H-7'), 7.66–7.67 (2H, м, H-4,7), 8.06 (1H, м, H-4'), 11.50 (1H, с, H*-1'), 11.95 (1H, уш. с, H*-1) |
| 3b | 7.14 (4H, м, H-5,6,5',6'), 7.44–7.67 (8H, м, H-4,7,7', 5H _{Ph}), 7.86 (1H, д, $J = 8.7$, H-4'), 11.87 (1H, с, H-1'), 12.11 (1H, уш. с, H-1) |
| 3c | 3.80 (3H, с, OCH_3), 7.02 и 7.62 (2H x 2, два д, $J = 8.7$, H _{Ar} -2,3,5,6), 7.09–7.63 (4H, м, H-5,6,5',6'), 7.46–7.63 (2H, уш. м, H-4,7), 7.47 (1H, д, $J = 7.8$, H-7'), 7.85 (1H, д, $J = 7.8$, H-4'), 11.87 (1H, с, H-1'), 12.04 (1H, уш. с, H-1) |
| 3d | 3.71 (9H, с, 3OCH_3), 7.12–7.27 (4H, м, H-5,6,5',6'), 7.23 (2H, с, H _{Ar} -2,6), 7.46 (1H, ш. с, H-7), 7.52 (1H, д, H-7'), 7.65 (1H, с, H-4), 7.86 (1H, д, $J = 7.8$, H-4'), 11.84 (1H, с, H-1'), 12.20 (1H, уш. с, H-1) |
| 3e | 7.14–7.28 (4H, м, H-5,6,5',6'), 7.53 (1H, д, $J = 8.1$, H-7'), 7.53–7.69 (6H, м, H-4,7, H _{Ar} -2,3,5,6), 7.91 (1H, д, $J = 7.8$, H-4'), 11.98 (1H, с, H-1'), 12.17 (1H, уш. с, H-1) |
| 3f | 7.14–7.28 (4H, м, H-5,6,5',6'), 7.47–7.65 (6H, м, H-4,7,7', H _{Ar} -4,5,6), 7.84 (1H, с, H _{Ar} -2), 7.88 (1H, д, H-4'), 12.02 (1H, с, H-1'), 12.21 (1H, уш. с, H-1) |
| 3g | 7.13–7.27 (4H, м, H-5,6,5',6'), 7.49–7.69 (7H, м, H-4,7,7', H _{Ar} -2,3,5,6), 7.89 (1H, д, $J = 7.8$, H-4'), 11.97 (1H, с, H-1'), 12.17 (1H, уш. с, H-1) |
| 3h | 7.16–7.33 (4H, м, H-5,6,5',6'), 7.46 (1H, ш. с, H-7), 7.56 (1H, д, $J = 8.1$, H-7'), 7.65 (1H, ш. с, H-4), 7.73 (1H, т, $J = 8.1$, H _{Ar} -5), 7.94 (1H, д, $J = 8.1$, H-4'), 8.10 (1H, д, $J = 7.8$, H _{Ar} -6), 8.26 (1H, д, $J = 7.8$, H _{Ar} -4), 8.74 (1H, с, H _{Ar} -2), 12.21 (1H, с, H-1'), 12.29 (1H, уш. с, H-1) |
| 3i | 7.18–7.91 (6H, м, H-4,5,6,7,5',6'), 7.47 (1H, д, $J = 7.8$, H-7'), 7.85 (1H, д, $J = 7.8$, H-4'), 7.93 и 8.31 (2H x 2, два д, H _{Ar} -2,3,5,6), 11.20 (1H, с, H-1'), 12.32 (1H, уш. с, H-1) |
| 3k | 7.11–7.26 (5H, м, H-5,6,5',6', H _{Het} -3), 7.49 (1H, д, $J = 8.1$, H-7'), 7.58–7.61, (3H, м, H-4,7, H _{Het} -4), 7.73–7.75 (2H, м, H-4', H _{Het} -5), 11.92 (1H, с, H-1'), 12.41 (1H, уш. с, H-1) |

* Подвергается дейтерообмену.

Данные спектров ЯМР ^1H высокого разрешения (300 МГц) индолилбензимидазолов **3a–k** представлены в табл. 2. В самом слабом поле проявляется синглет протона группы NH бензимидазольного фрагмента. Рядом, в несколько более сильном поле, выявлен, в отличие от ранних работ [5, 6], и синглет протона группы NH индольного заместителя. Первый сигнал несколько уширен, что свидетельствует о заторможенных миграциях протона между атомами азота бензимидазольного остатка. Как их результат ароматические протоны в положениях 4 и 7 резонируют раздельно, проявляясь в виде широких сигналов. Аналогичное явление было обнаружено ранее для структурных аналогов соединений **3** – 2-(4-пиразолил)-1H-бензимидазолов [7]. Оно, по-видимому, обусловлено пространственными помехами, которые может оказывать заместитель в положении 2 бензимидазольного фрагмента. Характерно, что резонанс протона в положении 4 незамещенного индола наблюдается при 7.55 м. д. [8], а в индольном фрагменте соединений **3a–k** – при 7.73–8.06 м. д. По-видимому, такой сдвиг сигнала в слабое поле обусловлен дезэкранирующим влиянием бензимидазольного остатка молекулы.

Обнаруженное отличие фенилгидразонов **2a–k** от соответствующих гидразонов – неспособность рециклизоваться при нагревании в кислой среде, вероятно, обусловлено пониженной нуклеофильностью группы NH фрагмента PhNHN= . Она недостаточна для атаки атома углерода в положении 2 бензимидазольного остатка, после которой, собственно, и

может произойти трансформация исходного гетероцикла. Следовательно, разработанный нами ранее способ рециклизации арилгидразонов типа **2** в функционализированные пиразолы, основанный на иницировании процесса реакцией ацилирования [9], остается пока уникальным.

Таким образом, циклоконденсация 2-ацилметил-Н-бензимидазолов с фенилгидразином может быть эффективным методом синтеза 2-(3-индол-1ил)-1Н-бензимидазолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 . Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол–этанол, 9 : 1, проявление в УФ свете. Перед определением температуры плавления, выполнением элементного анализа и спектральных исследований соединения сушили в пистолете Фишера в вакууме водоструйного насоса (150 °С, 7 ч).

2-(2-R-Индол-3)-1Н-бензимидазолы (2a-f). Раствор 2 ммоль соответствующего соединения **1a-f** и 2.4 ммоль фенилгидразина в 1 мл трифторуксусной кислоты выдерживают 2 ч при 80 °С. Затем добавляют 2 мл воды, нагревают при перемешивании до кипения, после чего нагрев прекращают. Образовавшийся в остывшей реакционной массе осадок (или масло) отделяют, добавляют к нему 2 мл ацетона и 1 мл водного раствора аммиака (25%). Смесь кипятят при перемешивании 2–3 мин и разбавляют 3 мл воды. После остывания осадок продукта **2** отфильтровывают, промывают смесью (1 : 1) воды и 2-пропанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ХТС*, 1195 (2001).
2. M. Jukić, M. Cetina, G. Pavlović, V. Rapić, *Struct. Chem.*, **10**, 85 (1999).
3. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, А. В. Выпирайленко, *ЖОрХ*, **30**, 909 (1994).
4. И. Б. Дзвинчук, Ю. А. Околовский, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **31**, 246 (1995).
5. В. И. Келарев, Г. А. Швехгеймер, *ХТС*, 645 (1980).
6. Н. М. Тхао, М. А. Юровская, Ю. Г. Бундель, *Вестн. МГУ, Сер. 2*, **31**, 62 (1990).
7. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, В. В. Пироженов, М. О. Лозинский, *ХТС*, 1512 (1999).
8. F. L. Boschke, W. Fresenius, J. F. K. Huber, E. Pungor, G. A. Rechnitz, W. Simon, Th. West, *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Springer Verlag, Berlin et. al., 1983, H325.
9. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **33**, 116 (1997).

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

Поступило в редакцию 12.06.2003