

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

## ФИКСИРОВАНИЕ РЕЦИКЛИЗАЦИИ ГИДРАЗОНОВ 2-АРОИЛМЕТИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ КОНДЕНСАЦИЕЙ С ДИМЕТИЛФОРМАМИДОМ

Гидразоны 2-ароилметил-1Н-бензимидазолов при кипячении в диметилформамиде в присутствии трифторуксусной кислоты превращаются в 1-[пиразол-3(5)-ил]бензимидазолы. Эти же продукты образуются при кипячении в диметилформамиде 2-ароилметил-1Н-бензимидазолов с солянокислым гидразином. Электронодонорный заместитель в *n*-положении арильного фрагмента исходных соединений не способствует протеканию реакции.

**Ключевые слова:** бензимидазолы, гидразоны, пиразолы, конденсация, рециклизация, фиксирование.

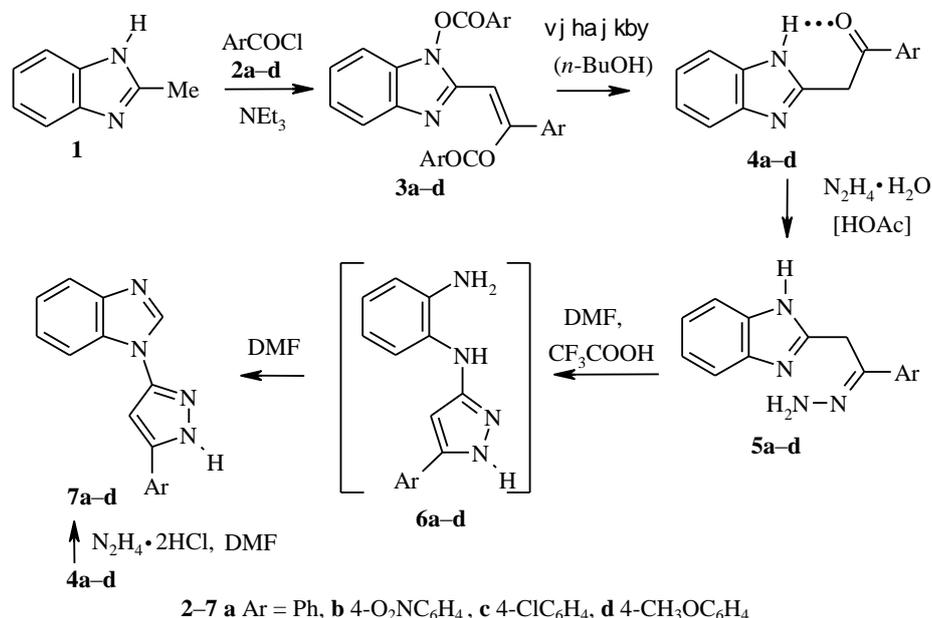
Рециклизация, как известно [1], позволяет получать функционализированные гетероциклы, труднодоступные при использовании иных методов синтеза. Изучая ранее условия и возможности перестройки бензимидазольного цикла с образованием соединений пиразола, мы описали следующий ряд превращений. Взаимодействием 2-метилбензимидазола (**1**) с бензоилхлоридом (**2a**) получен продукт C-, N-, O-трибензоилирования **3a**, который при морфолинолизе дает 2-фенацилбензимидазол (**4a**) [2]. Соединение **4a** реагирует с гидразинами с образованием достаточно устойчивых гидразонов; рециклизацию последних удалось провести только в условиях реакции ацилирования [3–5]. Так, превращение гидразона **5a** в (*o*-аминофениламино)пиразол (**6a**) происходит, как мы уже сообщали [6], в кипящем ДМФА в присутствии бензойной кислоты и сопровождается конденсацией с растворителем с образованием N-пиразолилбензимидазола (**7a**). В настоящей работе выяснены препаративные возможности данной реакции и исследовано влияние заместителей на ее протекание.

Синтез новых исходных объектов – гидразонов **5b–d** протекает, как нами установлено, достаточно эффективно по упомянутой трехстадийной схеме с использованием ароилхлоридов **2b–d** и гидразингидрата с получением на промежуточных стадиях соединений **3b–d** и **4b–d**.

Нами найдено, что исследуемая реакция легче протекает при замене бензойной кислоты на трифторуксусную. Например, превращение соединения **5a** в присутствии трифторуксусной кислоты завершается за 3 ч с выходом 91% (с бензойной кислотой – за 7 ч с выходом 88%). В тех же условиях гидразоны **5b,c** образуют N-пиразолилбензимидазолы **7b,c** за 1 и 2 ч с выходами 87 и 80% соответственно.

Увеличение продолжительности реакции гидразонов **5b,c** соответственно до 4 и 6 ч приводит к снижению выходов до 80 и 64%. Ощутимые затруднения наблюдались при превращении метоксизамещенного

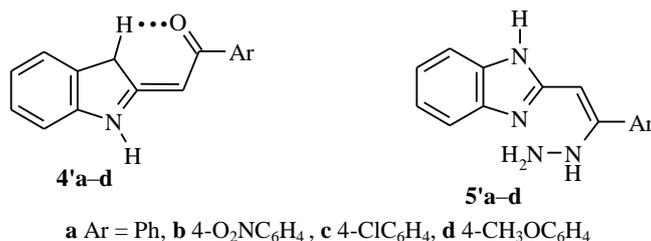
гидразона **5d**: судя по его исчезновению из реакционной смеси (контроль методом ТСХ), реакция завершилась за 10 ч, а выход конечного продукта **7d** составил 35%. С более низкими выходами соединения **7a-d** были получены также при кипячении в ДМФА 2-ароилметилбензимидазолов (**4a-d**) с солянокислым гидразином.



Синтезированные соединения **4b-d** и **7b-d** представляют собой устойчивые кристаллические вещества, гидразоны **5b-d** темнеют при длительном хранении при 20–25 °С. Соединение **4b** имеет красную окраску, соединения **4c,d**, **5b** и **7b** – желтоватые, остальные – бесцветны. Соединения **4b-d** дают зеленое окрашивание с метанольным раствором хлорного железа.

Для новых соединений **4b-d**, **5b-d** и **7b-d** приведены некоторые физико-химические параметры (табл. 1), их строение подтверждено спектрами ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2). Из спектров видно, что соединения **4b-d** существуют в растворах в равновесии с енаминокетонной формой **4'b-d**. Сигналы протонов метиленовых групп обнаруживаются при 4.61–4.79, а метиновых протонов кетовинильного фрагмента – при 6.02–6.15 м. д.

Содержание енамино-кетоформы уменьшаются по мере ослабления электрооакцепторных свойств арильного заместителя и составляет 96, 88 и 48 % соответственно. Для соединения **4a**, как ранее найдено [2], доля таутомера **4'a** составляет 79%.



Характеристика синтезированных соединений **4b–d**, **5b–d** и **7b–d**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N		
<b>4b</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	69* <sup>2</sup>
		64.05	3.94	14.94		
<b>4c</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* <sup>2</sup>
		66.55	4.10	10.35		
<b>4d</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* <sup>2</sup>
		72.16	5.30	10.52		
<b>5b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>59.88</u>	<u>4.49</u>	<u>23.66</u>	187–189* <sup>3</sup>	88
		61.01	4.44	23.72		
<b>5c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub>	<u>63.11</u>	<u>4.63</u>	<u>19.61</u>	173–174	86
		63.27	4.60	19.68		
<b>5d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	<u>69.23</u>	<u>5.19</u>	<u>20.22</u>	206–208	90
		69.05	5.07	20.13		
<b>7b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	<u>62.76</u>	<u>3.43</u>	<u>22.73</u>	342.5–344	87* <sup>4</sup>
		62.94	3.63	22.94		
<b>7c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub>	<u>65.35</u>	<u>3.59</u>	<u>18.86</u>	250–251* <sup>3</sup>	80* <sup>4</sup>
		65.20	3.76	19.01		
<b>7d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	<u>70.51</u>	<u>4.69</u>	<u>19.20</u>	201–202	35* <sup>4</sup>
		70.33	4.86	19.30		

\* Соединения кристаллизовали из смеси BuOH–DMF, 2 : 1 (**4b,c**), BuOH (**4d**, **5b–d**), DMF (**7b**), водн. DMF, 1 : 4 (**7c**), MeCN–DMF, 3 : 1 (**7d**).

\*<sup>2</sup> Из расчета на 2-метилбензимидазол (**1**).

\*<sup>3</sup> С разложением.

\*<sup>4</sup> По методу Б выход, %: 66 (**7b**), 55 (**7c**), 35 (**7d**).

Гидразоны **5b,c** как и **5a** [6], склонности к таутомерии не обнаруживают. Их структура, по-видимому, стабилизирована энергетически выгодной системой сопряжения, в которой возможна передача электронного влияния от гидразоновой аминогруппы-донора на арильный фрагмент-акцептор. В спектре же метоксизамещенного гидразона **5d** проявляется 20% энгидразиновой формы **5'd**: протоны метиленовой группы резонируют при 4.20 м. д., метиновый протон винильного фрагмента – при 4.72 м. д. Относительная устойчивость таутомера **5'd**, по-видимому, обусловлена образованием энергетически выгодной системы сопряжения, в которой передача электронного влияния на гетероцикл-акцептор от гидразинового фрагмента дополняется электронодонорным эффектом метоксигруппы.

В пиразолилбензимидазолах **7b–d** протон 4-Н пиразольного цикла проявляется при 7.15–7.72 м. д., протоны 5-, 6-Н бензимидазольного цикла – в виде узкого мультиплета при 7.31–7.44 м. д., протоны 4-Н и 7-Н проявляются раздельно – при 7.79–7.81 и 8.11–8.12 м. д. соответственно, что согласуется с данными для 1-арилбензимидазолов [7].

Протон 2-Н бензимидазольного цикла соединений **7a–d** проявляется практически одинаково – при 8.75–8.76 м. д., что может быть обусловлено отсутствием эффективного сопряжения между арильными заместителями и бензимидазольным циклом. Сигнал протона в положении 1 пиразольного цикла (NH) наблюдается при 13.41–13.93 м. д. и исчезает при добавлении D<sub>2</sub>O.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4b–d**, **5b–d**, **7b–d** и таутомерных форм **4'b–d**, **5'd**

Соединение	ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м. д., J (Гц)
<b>4b*</b>	4.79 (2H, с, CH <sub>2</sub> CO); 8.17–8.36 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )* <sup>2</sup>
<b>4'b</b>	6.15 (1H, с, CHCO); 7.18–7.74 (4H, м, <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8.10–8.32 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 12.43 (1H, с, NH)
<b>4c*</b>	4.70 (2H, с, CH <sub>2</sub> CO); 7.50–8.03 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )* <sup>2</sup>
<b>4'c</b>	6.05 (1H, с, CHCO); 7.63–8.12 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.15–7.59 (4H, м, <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 12.29 (1H, с, NH)
<b>4d*</b>	3.82 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.61 (2H, с, CH <sub>2</sub> CO); 7.07–8.09 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.13–7.53 (4H, м, <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 12.36 (1H, с, NH)
<b>4'd</b>	3.86 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.02 (1H, с, CHCO); 7.00–7.84 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 12.21 (1H, с, NH)* <sup>2</sup>
<b>5b</b>	4.29 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 7.12–7.49 (4H, м, <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.69 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.96–8.19 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 12.37 (1H, с, NH)
<b>5c</b>	4.22 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 7.12–7.52 (4H, м, <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.20 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 7.36–7.79 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 12.37 (1H, уш. с, NH)
<b>5d*<sup>3</sup></b>	3.75 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 4.20 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.87–7.23 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 6.96 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 7.12–7.50 (4H, м, <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 12.38 (1H, уш. с, NH)
<b>5'd</b>	4.72 (2H, с, CH); 6.92–7.94 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )* <sup>2</sup>
<b>7b</b>	7.32–7.44 (2H, м, 5-, 6-H); 7.52 (1H, с, 4'-H); 7.79 (1H, д, J = 8, 4-H); 8.11 (1H, д, J = 8, 7-H); 8.12–8.43 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8.76 (1H, с, 2-H); 13.93 (1H, с, NH)
<b>7c</b>	7.30 (1H, с, 4'-H); 7.31–7.44 (2H, м, 5-, 6-H); 7.61–7.91 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.79 (1H, д, J = 8, 4-H); 8.11 (1H, д, J = 8, 7-H); 8.75 (1H, с, 2-H); 13.63 (1H, с, NH)
<b>7d</b>	3.83 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 7.09–7.82 (4H, м, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.15 (1H, с, 4'-H); 7.31–7.43 (2H, м, 5-, 6-H); 7.79 (1H, д, J = 7, 4-H); 8.12 (1H, д, J = 8, 7-H); 8.75 (1H, с, 2-H); 13.41 (1H, с, NH)

\* Соотношение таутомеров **4** и **4'** – 4:96 (**b**), 12 : 88 (**c**), 52 : 48 (**d**).

\*<sup>2</sup> Остальные сигналы перекрываются сигналами таутомера.

\*<sup>3</sup> Соотношение таутомеров **5d** и **5'd** 80 : 20.

Отметим закономерности исследованной реакции. Судя по выходам, все испытанные заместители препятствуют ее протеканию. Однако продукты **7b,c**, содержащие электроноакцепторные заместители, получаются с препаративно приемлемыми выходами. Потери в выходах этих соединений, как уже отмечалось, растут с увеличением продолжительности реакции и, вероятно, обусловлены конкурирующими процессами (например, окисления и замещения) с участием самих заместителей. Резко отличается лишь результат, полученный с участием электронодонорного заместителя – метоксигруппы. Такая картина, на наш взгляд, вполне объяснима.

Представленная реакция – сложная. Ее можно разложить на два основных процесса: рециклизацию и конденсацию с ДМФА. Рассмотрим влияние заместителей на каждый из этих процессов отдельно, не затрагивая вопрос о лимитирующей стадии.

Легкость протекания рециклизации зависит от нуклеофильности гидразоновой аминогруппы и электрофильности атома С<sub>(2)</sub> гетерокольца исходных соединений **5a–d**. При этом следует учитывать ряд обстоятельств. Во-

первых, электронное влияние заместителей может распространяться на оба реакционных центра, поскольку в условиях реакции все исходные гидразоны могут переходить в энгидразиновые формы **5'a-d**. Во-вторых, переход из гидразоновой формы в энгидразиновую приводит к повышению нуклеофильности аминогруппы соединений с электроноакцепторными заместителями и, напротив, к ее понижению у метоксизамещенного соединения. В-третьих, в гидразоновой форме влияние заместителей на электрофильный центр несущественно, но сказывается на нуклеофильном – акцепторы электронов понижают его реакционную способность, метоксигруппа – повышает. В-четвертых, в энгидразиновой форме, напротив, влияние заместителей на нуклеофильный центр несущественно, но проявляется на электрофильном – акцепторы электронов повышают его реакционную способность, метоксигруппа – понижает. Согласовать такие сложные электронные эффекты с полученными экспериментальными данными можно, если сделать вывод, что склонность рассматриваемых гидразонов к рециклизации определяется реакционной способностью электрофильного центра. Отсюда вытекает, что: 1) рециклизация соединений с электроноакцепторными заместителями весьма благоприятна в энгидразиновой форме; 2) для рециклизации соединения **5a** в энгидразиновой форме необходима большая продолжительность реакции; 3) склонность к рециклизации метоксизамещенного соединения **5d** выражена слабо, особенно в энгидразиновой форме.

Следует также учесть, что значения индексов ароматичности незамещенных бензимидазольного и пиразольного колец весьма близки – соответственно 0.050 и 0.055 [8]. Следовательно, термодинамические факторы не благоприятствуют перестройке бензимидазольного цикла в пиразольный. Сама рециклизация, вероятно, имеет равновесный характер – выделить ее продукты без использования ДМФА нам не удалось.

ДМФА реагирует с продуктами рециклизации **6a-d** по аминогруппе *o*-фенилендиаминового фрагмента. Ее реакционная способность типична для анилина и практически не зависит от влияния заместителей в пиразольном цикле из-за отсутствия системы сопряжения. Конечно, ДМФА может реагировать и по аминогруппе исходных гидразонов **5a-d** или их энгидразиновых форм **5'a-d**. Относительный вклад этого взаимодействия в общий результат зависит от реакционной способности нуклеофильного центра. Она, как мы уже показали, минимальна для нитрозамещенного соединения **5b** и максимальна для метоксизамещенного **5d**.

Учитывая действие рассмотренных факторов, можно сделать следующее заключение. В условиях реакции устанавливается равновесие между гидразонами **5a-d** и продуктами рециклизации **6a-d**. Для соединений **5a-c** оно достигается достаточно быстро, и конденсация с ДМФА происходит преимущественно по аминогруппе продуктов рециклизации **6a-c**, что и приводит к конечным соединениям **7a-c** с высоким выходом. В этих примерах ДМФА играет роль реагента, избирательно связывающего более реакционноспособные продукты рециклизации и практически не затрагивающего исходные гидразоны. Происходит фиксирование продукта, в результате чего равновесие реакции сдвигается в сторону его

образования. Рециклизация метоксизамещенного гидразона **5d** происходит наиболее медленно. Кроме того, в данном случае отсутствует избирательность взаимодействия продукта рециклизации с ДМФА. Однако и здесь ДМФА фиксирует продукт – соединение **7d** выделяется из реакционной смеси благодаря его пониженной растворимости.

И наконец, о роли кислоты. Без нее, как мы уже сообщали [6], реакция становится малоизбирательной. Действие кислоты при температуре кипения ДМФА, вероятно, многозначно. По-видимому, может происходить протонирование атома азота исходного бензимидазольного цикла, гидразонного фрагмента и самого растворителя. Это должно способствовать увеличению реакционной способности кольцевого электрофильного центра, переходу в реакционноспособную енгидразиновую форму и конденсации продукта рециклизации с ДМФА.

Таким образом, гидразоны 2-ароилметил-1Н-бензимидазолов при кипячении в диметилформамиде в присутствии кислот рециклируются с образованием 1-[пиразол-3(5)-ил]бензимидазолов. Электронодонорный заместитель в *n*-положении арильного фрагмента не способствует протеканию реакции.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записывали на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), растворитель – ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Ход реакции и индивидуальность синтезированных соединений контролировали методом ТСХ (Silufol UV-254, бензол–этанол, 9 : 1).

**Соединения 3b–d, 4b–d и 5b–d.** Получают аналогично **3a, 4a** [5] и **5a** [6]. Соединения **3b–d** после выделения использовали без очистки. Соединение **4b** получают кипячением 2 ммоль соединения **3b** в смеси 1 мл *n*-бутанола и 1 мл ДМФА в течение 0.5 ч. При остывании продукт выпадает в осадок.

**1-[Пиразол-3(5)-ил]бензимидазолы (7a–d).** А. Кипятят 2 ммоль соответствующего гидразона **5a–d** и 3 ммоль трифторуксусной кислоты в 2 мл ДМФА. Продолжительность реакции: 3 ч (**a**), 1 ч (**b**), 2 ч (**c**) и 10 ч (**d**). К горячему раствору добавляют при перемешивании воду до начала кристаллизации. После остывания осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2 и перекристаллизовывают.

Б. Кипятят 2 ммоль соответствующего соединения **4a–d** и 3 ммоль солянокислого гидразина в 2 мл ДМФА. Продолжительность реакции: 3 ч (**a**), 9 ч (**b**), 5 ч (**c**) и 4 ч (**d**). Реакционную смесь обрабатывают аналогично методу А.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. С. van der Plas, *Ring Transformations of Heterocycles*, Acad. Press, London-New York, **1, 2** (1973).
2. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, А. В. Выпирайленко, *ЖОрХ*, **30**, 909 (1994).
3. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **32**, 1759 (1996).
4. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **33**, 116 (1997).
5. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, Э. Б. Русанов, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *ЖОХ*, **69**, 856 (1999).
6. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1136 (1997).
7. А. Ф. Пожарский, О. В. Дябло, В. В. Кузьменко, Е. Ф. Евграфова, *ХГС*, 1347 (1996).
8. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, 48.

Институт органической химии  
НАН Украины, Киев 253660  
e-mail: iochkiev@sovam.com

Поступило в редакцию 25.10.99