К. Б. Абдиреймов¹, Н. С. Мухамедов^{1*}, Р. Я. Окманов¹, М. Ж. Айымбетов¹, Б. Ташходжаев¹, Х. М. Шахидоятов¹

БЕНЗАЗОЛЫ

6*. СИНТЕЗ И АРИЛСУЛЬФОНИЛИРОВАНИЕ 2-ГИДРОКСИМЕТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛА

Циклизацией *о*-фенилендиамина с гликолевой кислотой синтезирован 2-гидроксиметилбензимидазол. Взаимодействие его с арилсульфохлоридами в присутствии триэтиламина показало, что, помимо ожидаемых 1-арилсульфонил-2-гидроксиметилбензимидазолов, наблюдается образование 1-арилсульфонил-2-хлорметилбензимидазолов. Выявлено, что увеличение количества арилсульфохлоридов способствует повышению доли 1-арилсульфонил-2-хлорметилбензимидазолов.

Ключевые слова: 1-арилсульфонил-2-гидроксиметилбензимидазолы, 1-арилсульфонил-2-хлорметилбензимидазолы, 2-гидроксиметилбензимидазол, арилсульфонилирование, нуклеофильное замещение.

В ряду производных бензимидазола найдены соединения с разнообразной биологической активностью [2–7]. Среди 2-замещённых бензимидазолов имеются фармакологически активные вещества [2–5], а также фунгициды [6] и регуляторы роста [7].

Ранее нами было обнаружено, что при арилсульфонилировании 1-гидроксиметилбензимидазола происходит деформилирование, приводящее к 1-арилсульфонилбензимидазолам [1]. В настоящей работе изучено арилсульфонилирование 2-гидроксиметилбензимидазола (2).

Соединение 2 синтезировано циклизацией o-фенилендиамина (1) с гликолевой кислотой в присутствии соляной кислоты по известной методике [8]. Изучением взаимодействия соединения 2 с арилсульфохлоридами **3а**-h в присутствии триэтиламина установлено, что наряду с 1-арилсульфонил-2-гидроксиметилбензимидазолами **4а**-h образуются 1-арилсульфонил-2-хлорметилбензимидазолы **5а**-h, то есть вместо предполагаемой реакции диарилсульфонилирования протекает нуклеофильное замещение гидроксильной группы соединений **4а**-h на атом хлора соединений **3а**-h.



a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeC₆H₄, **c** Ar = 4-MeOC₆H₄, **d** Ar = 4-ClC₆H₄, **e** Ar = 3-O₂NC₆H₄, **f** Ar = 4-(*t*-Bu)C₆H₄, **g** Ar = 2,4-Me₂C₆H₃, **h** Ar = 3,4-Me₂C₆H₃

^{*} Сообщение 5 см. [1].

Следует отметить, что увеличение количества соединений 3a-h способствует повышению содержания 1-арилсульфонил-2-хлорметилбензимидазолов 5a-h. При использовании стехиометрических количеств соединений 2 и 3aсоотношение соединений 4a и 5a составляет 8:1, при двукратном избытке соединения 3a содержание продуктов 4a и 5a составляет 7:3, при четырёхкратном избытке – 1:9, а при пятикратном избытке арилсульфохлорида 3aобразуется исключительно соединение 5a.

Строение синтезированных соединений **4**, **5** \mathbf{a} - \mathbf{h} подтверждено данными спектроскопии ИК, ЯМР ¹Н, масс-спектрометрии, элементного анализа (табл. 1 и 2) и РСА (рис.).

В ИК спектрах соединений **4**, **5 a**–**h** имеются характерные полосы поглощения валентных асимметрических (1360–1390 см⁻¹) и симметрических (1160–1190 см⁻¹) колебаний группы SO₂. Если в соединениях **4a–h** имеются полосы поглощения валентных колебаний группы OH (3190–3260 см⁻¹), то в соединениях **5а–h** эти полосы отсутствуют и появляются полосы поглощения валентных колебаний связи C–Cl (700–710 см⁻¹) (табл. 2).

а	б	Л	И	Ц	а	1
---	---	---	---	---	---	---

Т

		*					,	
Соеди-	Брутто формула	Найдено, %				Т. пл.*,	Выход,	
нение		Вычислено, %				°C	%	
	115	C	H	Cl	N	S		
4 a	$C_{14}H_{12}N_2O_3S$	<u>58.09</u> 58.32	<u>3.93</u> 4.20	_	$\frac{10.01}{9.72}$	$\frac{10.92}{11.12}$	112–114	57
4b	$C_{15}H_{14}N_2O_3S$	<u>59.74</u> 59.59	<u>4.48</u> 4.67	-	<u>8.98</u> 9.27	<u>10.35</u> 10.60	178–180	60
4c	$C_{15}H_{14}N_2O_4S$	<u>56.44</u> 56.59	<u>4.66</u> 4.43	-	<u>9.03</u> 8.80	<u>9.84</u> 10.07	148–150	56
4d	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S	<u>51.89</u> 52.10	<u>3.26</u> 3.44	<u>10.81</u> 10.98	<u>8.89</u> 8.68	<u>10.12</u> 9.93	164–166	55
4 e	$C_{14}H_{11}N_3O_5S$	$\frac{50.22}{50.45}$	$\frac{3.14}{3.33}$	-	<u>12.38</u> 12.61	<u>9.79</u> 9.62	160–161	76
4f	$C_{18}H_{20}N_2O_3S$	<u>63.01</u> 62.77	<u>6.03</u> 5.85	_	<u>7.85</u> 8.13	<u>9.14</u> 9.31	158–159	70
4g	$C_{16}H_{16}N_2O_3S$	<u>61.04</u> 60.74	<u>4.87</u> 5.10	-	<u>9.12</u> 8.85	<u>9.89</u> 10.13	120–122	90
4h	$C_{16}H_{16}N_2O_3S$	<u>60.56</u> 60.74	<u>5.27</u> 5.10	_	<u>9.15</u> 8.85	<u>10.31</u> 10.13	150–152	65
5a	$C_{14}H_{11}ClN_2O_2S$	<u>55.14</u> 54.81	<u>3.80</u> 3.61	<u>11.29</u> 11.56	<u>8.89</u> 9.13	<u>10.71</u> 10.45	90–92	8
5b	$C_{15}H_{13}ClN_2O_2S$	<u>56.04</u> 56.16	$\frac{3.88}{4.08}$	<u>10.91</u> 11.05	<u>9.01</u> 8.73	<u>9.85</u> 10.00	148–150	7
5c	$C_{15}H_{13}ClN_2O_2S$	<u>53.69</u> 53.49	$\frac{4.08}{3.89}$	$\frac{10.71}{10.53}$	<u>8.53</u> 8.32	<u>9.70</u> 9.52	138–140	6
5d	$C_{14}H_{10}Cl_2N_2O_2S$	<u>49.65</u> 49.28	$\frac{2.81}{2.95}$	$\frac{20.71}{20.78}$	<u>7.93</u> 8.21	<u>9.67</u> 9.40	150–152	7
5e	$C_{14}H_{10}ClN_3O_4S$	<u>47.65</u> 47.80	<u>2.63</u> 2.87	<u>9.87</u> 10.08	<u>12.08</u> 11.95	<u>8.93</u> 9.12	128–130	9
5f	$C_{18}H_{19}ClN_2O_2S$	<u>59.73</u> 59.58	<u>4.90</u> 5.28	<u>10.02</u> 9.77	<u>8.01</u> 7.72	<u>9.04</u> 8.84	135–137	8
5g	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	<u>57.69</u> 57.40	<u>4.69</u> 4.52	<u>10.78</u> 10.59	<u>8.14</u> 8.37	<u>9.73</u> 9.58	162–164	9
5h	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	<u>57.19</u> 57.40	$\frac{4.64}{4.52}$	<u>10.84</u> 10.59	<u>8.48</u> 8.37	<u>9.76</u> 9.58	126–128	6

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 4, 5 a-h

^{*} Растворители для перекристаллизации: EtOH (соединения 4, 5 а,b,e-h), EtOH-H₂O, 1:1 (соединения 4, 5 с,d).

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений 4, 5 а-h

Соеди-	. ИК спектр, v, см ⁻¹		<i>v</i> , см ⁻¹	Chevro SMP^{1} H δ M μ (<i>I</i> Γ μ)	
нение	$SO_2(ac)$	SO ₂ (сим)	O–H, C–Cl		$[M]^+(I_{OTH}, \%)$
4a	1376	1172	3255	7.97–7.86 (2Н, м, Н-4,5); 7.64 (1Н, д. д, <i>J</i> = 9.2, <i>J</i> = 2.2, Н-6); 7.58 (1Н, д. д, <i>J</i> = 9.2, <i>J</i> = 2.2, Н-7); 7.52–7.38	288 (36)
4b	1372	1174	3234	(2H, м, H-2,6 Ph); 7.38–7.25 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 5.10 (2H, с, CH ₂); 3.65 (1H, уш. с, OH) 7.89 (1H, д. д. <i>J</i> = 8.7, <i>J</i> = 2.1, H-4); 7.86–7.70 (2H, м, H-5,6); 7.55 (1H, д. д. <i>J</i> = 9.2, <i>J</i> = 2.2, H-7); 7.34–7.26 (4H, м, H Ar); 5.05 (2H, с, CH ₂); 3.55 (1H, уш. с, OH); 2.32 (3H, с, ArCH ₂)	302 (41)
4c	1379	1168	3246	7.92-7.78 (3H, M, H-4,5,6); 7.60 (1H, J. J. J. = 9.1, $J = 2.1$, H-7); 7.34–7.28 (2H, M, H-2,6 Ar); 6.91–6.75 (2H, M, H-3.5 Ar); 5.07 (2H, c, CH ₃); 3.93 (1H, VIII, c, OH); 3.75 (3H, c, OCH ₃)	318 (39)
4d	1374	1176	3232	7.92–7.80 (3H, м, H-4,5,6); 7.60 (1H, д. д, <i>J</i> = 8.7, <i>J</i> = 2.1, H-7); 7.45–7.27 (4H, м, H Ar); 5.06 (2H, c, CH ₂); 3.75 (1H, уш. с, OH)	322 (33)
4e	1389	1182	3293	8.84 (1H, т, <i>J</i> = 4.1, H-2 Ar); 8.46–8.38 (1H, м, H-4 Ar); 8.34–8.22 (1H, м, H-6 Ar); 7.90 (1H, д. д. <i>J</i> = 9.6, <i>J</i> = 2.2, H-4); 7.72–7.62 (2H, м, H-6,7); 7.41–7.31 (2H, м, H-5, H-5 Ar); 5.10 (2H, c, CH ₂); 3.75 (1H, уш. c, OH)	333 (38)
4f	1382	1176	3218	7.94 (1H, д. д, <i>J</i> = 8.7, <i>J</i> = 2.1, H-4); 7.91–7.78 (2H, м, H-5,6); 7.64 (1H, д. д, <i>J</i> = 8.7, <i>J</i> = 2.1, H-7); 7.51–7.41 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.35–7.28 (2H, м, H-3,5 Ar); 5.06 (2H, с, CH ₂); 3.68 (1H, уш. с, OH); 1.21 (9H, с, C(CH ₃) ₃)	344 (42)
4g	1366	1178	3195	7.80–7.62 (2H, M, H-4,5); 7.62 (1H, π , $J = 8.1$, H-6); 7.31–7.21 (2H, M, H-7, H-6 Ar); 7.09 (1H, π , $J = 8.0$, H-5 Ar); 7.03 (1H, c, H-3 Ar); 5.09 (2H, c, CH ₂); 3.65 (1H, ym. c, OH); 2.31 (3H, c, 2'-CH ₃); 2.24 (3H, c, 4'-CH ₃)	316 (29)
4h	1368	1166	3218	7.89 (1Н, д. д. <i>J</i> = 8.7, <i>J</i> = 2.1, H-4); 7.67–7.57 (2Н, м, H-5,6); 7.38–7.25 (3Н, м, H-7, H-2,6 Ar); 7.18 (1Н, д, <i>J</i> = 8.0, H-5 Ar); 5.07 (2H, c, CH ₂); 3.73 (1H, уш. с, OH); 2.39 (3H, с, 3'-CH ₃); 2.31 (3H, с, 4'-CH ₃)	316 (34)
5a	1383	1184	701	8.46–8.34 (2H, м, H-4,5); 7.98–7.84 (1H, м, H-6); 7.73–7.64 (1H, м, H-7); 7.59–7.50 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.42–7.28 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 5.11 (2H, с, CH ₂)	306 (44)
5b	1385	1188	704	7.98–7.84 (3H, м, H-4,5,6); 7.62 (1H, д, J = 8.8, H-7); 7.39–7.23 (4H, м, H Ar); 5.10 (2H, с, CH ₂); 2.33 (3H, с, ArCH ₃)	320 (37)
5c	1379	1192	702	8.08–7.94 (2H, м, H-4,5); 7.88 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-6); 7.67 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-7); 7.36–7.27 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.00–6.84 (2H, м, H-3,5 Ar); 5.11 (2H, c, CH ₂); 3.81 (3H, c, OCH ₃)	336 (34)
5d	1387	1184	703	8.05–7.84 (2H, м, H-4,5); 7.86 (1H, д. д, <i>J</i> = 7.8, <i>J</i> = 2.3, H-6); 7.69 (1H, д. д, <i>J</i> = 7.8, <i>J</i> = 2.3, H-7); 7.49–7.39 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.41–7.30 (2H, м, H-3,5 Ar); 5.10 (2H, с, CH ₂)	340 (28)
5e	1380	1184	709	8.98 (1H, т, <i>J</i> = 3.9; H-2 Ar); 8.52–8.31 (2H, м, H-4,6 Ar); 7.92 (1H, д. д, <i>J</i> = 9.1, <i>J</i> = 1.8, H-4); 7.78–7.68 (2H, м, H-6,7); 7.51–7.33 (2H, м, H-5, H-5 Ar); 5.12 (2H, с, CH ₂)	351 (18)
5f	1379	1180	702	8.01–7.41 (6H, м, H-4,5,6,7, H-2,6 Ar); 7.40–7.28 (2H, м, H-3,5 Ar); 5.11 (2H, с, CH ₂); 1.22 (9H, с, C(CH ₃) ₃)	362 (27)
5g	1378	1170	704	7.74 (1H, д. д. <i>J</i> = 9.1, <i>J</i> = 2.0, H-4); 7.70–7.61 (2H, м, H-5,6); 7.32 (1H, д. д. <i>J</i> = 8.7, <i>J</i> = 2.1, H-7); 7.34–7.23 (1H, м, H-6 Ar); 7.11–6.99 (2H, м, H-3,5 Ar); 4.97 (2H, с, CH ₂); 2.36 (3H, с, 2'-CH ₃); 2.30 (3H, с, 4'-CH ₃)	334 (31)
5h	1377	1171	705	7.94–7.61 (4H, м, H-4,5,6,7); 7.39–7.16 (3H, м, H Ar); 5.11 (2H, с, CH ₂); 2.29 (3H, с, 3-CH ₃); 2.20 (3H, с, 4'- CH ₃)	334 (29)

 $\frac{2}{5}$ * Для соединений 4d, 5а–h приведены значения *m/z* для изотопа ³⁵Cl.

815

Спектры ЯМР ¹Н соединений **4**, **5** а–h (табл. 2) содержат характерные для бензимидазольного фрагмента сигналы протонов H-4,5,6,7 в виде дублета дублетов и мультиплетов в области 7.26–8.01 м. д. В спектрах также имеются сигналы протонов ароматических заместителей (7.22–7.45 м. д.), уширенные сигналы протона группы ОН (в спектрах соединений **4**а–h: 3.55–3.93 м. д.), синглеты группы CH₂ (5.09–5.11 м. д.) и алкильных заместителей в ароматическом фрагменте (1.21–3.75 м. д.). В спектрах 2-гидроксиметил-1-(3-нитробензолсульфонил)бензимидазола (**4**е) и 1-(3-нитробензолсульфонил)-2-хлорметилбензимидазола (**5**е) под действием электроноакцепторного заместителя NO₂ сигналы протонов H-2,4,6 в ароматическом заместителе сдвинуты в более слабое поле (8.28–8.98 м. д.) по сравнению с другими соединениями.

В масс-спектрах соединений 4, 5 а–h обнаружены пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры. Направление фрагментации молекулярных ионов соединений 4, 5 а–h зависит от природы заместителя в положении 2 и не зависит от характера ароматического заместителя. Масс-спектры соединений 4а–h показывают однотипную фрагментацию с разрывом связи CH₂–OH, а соединений 5а–h – с разрывом связи CH₂–Cl, затем ArSO₂–Het, приводящую последовательно к фрагментам с m/z 132 и 116.



Для достоверного установления строения 1-(4-метилбензолсульфонил)-2-хлорметилбензимидазола (5b) мы провели рентгеноструктурный анализ (рисунок).



Молекулярное строение соединения **5b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Длины валентных связей в исследуемой структуре соответствуют стандартным значениям [9] и наблюдаемым в родственном соединении [10]. В кристаллической структуре соединения **5b** бензимидазольный и бензольный фрагменты плоские с точностью ± 0.009 и ± 0.005 Å соответственно. Угол между плоскими фрагментами составляет 89.2(3)°. В кристаллической структуре имеются слабые межмолекулярные водородные связи типа С–H···Cl со следующими параметрами: расстояния C(5)···Cl(1) 2.580(7), H···Cl(1) 2.80 Å, угол C(5)–H···Cl(1) 142°.

Таким образом, арилсульфонилирование 2-гидроксиметилбензимидазола приводит к образованию 1-арилсульфонил-2-гидроксиметилбензимидазолов и 1-арилсульфонил-2-хлорметилбензимидазолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры суспензий соединений в вазелиновом масле зарегистрированы на Фурье-спектрометре Perkin-Elmer 2000. Спектры ЯМР ¹Н записаны на спектрометре Unity 400⁺ (400 МГц) в CDCl₃, внутренный стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Kratos MS-30 с непосредственным вводом образца в источник ионов (энергия ионизации 70 эВ). Элементный анализ проведён в лаборатории физических методов исследования Института химии растительных веществ АН Республики Узбекистан. Температуры плавления определены на аппарате Mel-Temp 30. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе бензол–ацетон, 10:1, проявитель – пары иода.

2-Гидроксиметилбензимидазол (2) был получен по методике [8].

1-Арилсульфонил-2-гидроксиметилбензимидазолы 4а-h и 1-арилсульфонил-2-хлорметилбензимидазолы 5а-h (общая методика). К раствору 10 ммоль арилсульфохлорида **3а-h** в 20 мл ацетона добавляют по каплям раствор 1.48 г (10 ммоль) соединения **2** и 1.01 г (10 ммоль) Еt₃N в 30 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, затем ацетон отгоняют, к остатку добавляют 50 мл H₂O, отфильтровывают, промывают водой, сушат, смесь хроматографируют на колонке с Al_2O_3 , элюент – бензол. Полученные соединения **4**, **5 а-h** очищают перекристаллизацией из соответствующего растворителя (табл. 1).

Соединение 4a. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 [M]⁺ (36), 271 [M–OH]⁺ (57), 132 [M–OH–C₆H₅SO₂]⁺ (100), 116 [M–C₇H₈O₃S]⁺ (64).

Соединение 5а. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 [M]⁺ (44), 271 [M–Cl]⁺ (59), 132 [M–Cl–C₆H₅SO₂]⁺ (100), 116 [M–C₇H₈ClO₃S]⁺ (59).

Рентгеноструктурное исследование соединения 5b. Кристаллы 1-(4-метилбензолсульфонил)-2-хлорметилбензимидазола (5b), $C_{15}H_{13}ClN_2O_2S$, *M* 320.78, выращены медленным испарением из EtOH при комнатной температуре. Параметры элементарной ячейки кристаллов определены и уточнены на дифрактометре CCD Xcalibur (Oxford Diffraction) с использованием CuKα-излучения. Кристаллографические данные: сингония моноклинная, пространственная группа *Cc*, *a* 12.561(3), *b* 15.434(3), *c* 8.3813(17) Å; β 113.51(3)°; *V* 1490.0(5) Å³; *Z* 4; *d*_{выч} 1.430 г/см³; µ 3.630, область сканирования 4.79 $\leq \theta \leq$ 75.8°, размеры кристалла 0.32 \times 0.20 \times 0.18 мм. Трёхмерный набор (1796 независимых отражений) получен на том же дифрактометре. Поправка на поглощение вводилась методом Multi-scan.

Структура расшифрована прямым методом в рамках комплекса программ SHELXS-97 [11]. Расчёты по уточнению структур выполнены по программе SHELXL-97. Все неводородные атомы уточнены МНК (по F^2) в полноматричном анизотропном приближении до R_1 0.0548, wR_2 0.1509 (S 1.047). Положения атомов водорода установлены геометрически и уточнены с фиксированными параметрами

изотропного смещения $U_{iso} = nU_{eq}$, где n = 1.2 для метиленовых групп и ароматического кольца, а U_{eq} – эквивалентный изотропный параметр смещения соответствующих атомов углерода. Полная кристаллографическая информация по соединению **5b** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 830069).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- К. Б. Абдиреймов, Н. С. Мухамедов, М. Ж. Айымбетов, Х. М. Шахидоятов, XГС, 488 (2012). [Chem. Heterocycl. Compd., 48, 458 (2012).]
- H. M. Guardiola-Diaz, L. A. Foster, D. Mushrush, D. N. Vaz, *Biochem. Pharmacol.*, 61, 1463 (2001).
- J. Kočí, V. Klimešová, K. Waisser, J. Kaustová, H.-M. Dahse, U. Möllmann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 3275 (2002).
- 4. O. Geban, H. Ertepinar, S. Oezden, *Pharmazie*, 51, 34 (1996).
- 5. V. Klimesova, J. Koi, K. Waisser, J. Kaustova, Farmaco, 57, 259 (2002).
- 6. А. А. Умаров, Бензимидазолы, их регуляторные свойства и функции, ФАН Узбекской ССР, Ташкент, 1990, с. 132.
- 7. А. А. Умаров, Н. П. Лой, Ч. Ш. Кадыров, А. Т. Аюпова, Агрохимия, 123 (1973).
- А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак, Практические работы по химии гетероциклов, Изд-во. Рост. ун-та, Ростов н/Д, 1988, с. 80.
- 9. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, S1 (1987).
- K. B. Abdireymov, N. S. Mukhamedov, R. Ya. Okmanov, M. J. Ayimbetov, Kh. M. Shakhidoyatov, *Acta Crystallogr.*, *Sect. E: Struct. Rep. Online*, E67, 0709 (2011).
- 11. G. M. Sheldrick, Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr., A64, 112 (2008).

¹ Институт химии растительных веществ, им. акад. С. Ю. Юнусова АН Республики Узбекистан, пр. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент 100170, Узбекистан e-mail: nasirxon@rambler.ru

Поступило 20.06.2011