

И. Б. Дзвинчук*, М. О. Лозинский

**СИНТЕЗ И ТАУТОМЕРИЯ
2-(3,5-ДИАРИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-1-МЕТИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ**

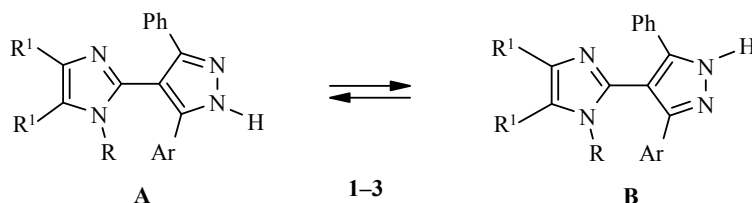
Циклоконденсацией 1-метил-2-фенацил-1Н-бензимидазола с ароилгидразинами получены 2-(3,5-диарил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-бензимидазолы. По данным спектров ЯМР ¹H, продукты проявляют таутомерию, причём более стабильны таутомеры, содержащие электронодонорные арильные заместители в положении 5, а электроноакцепторные – в положении 3 пиразольного цикла.

Ключевые слова: ароилгидразины, бензимидазолы, пиразолы, таутомерия.

Таутомерия пиразола и его производных известна давно [1], но изучается до сих пор [2–11], поскольку для многих соединений, в том числе и новых, является неотъемлемой характеристикой, которая выявляет тонкие особенности их строения, обусловленные внутримолекулярными и сольватационными взаимодействиями, а также регистрируется всё более совершенными методами и раскрывается в новых закономерностях.

Нами разрабатывается способ образования пиразольного кольца, в котором известные реагенты – ароилгидразины впервые используются в качестве 1,3-N,N,C-нуклеофилоэлектрофила. Так, их циклоконденсация с 2-фенацил-1Н-бензимидазолом приводит к 2-(3,5-диарил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензимидазолам типа **1**, в спектрах ЯМР ¹H которых отдельные сигналы удвоены из-за миграции протона между атомами азота пиразольного цикла, ведущей к образованию таутомеров **A** и **B** [12, 13] (схема 1). Аналогично из ароилгидразонов 2-фенацил-1Н-имидазола синтезированы 2-(3,5-диарил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-имидазолы типа **2**, для которых, напротив, в большинстве случаев не отмечено удвоения сигналов в спектрах [14].

Схема 1



1 R = H, R¹ + R¹ = CH=CH–CH=CH; **2** R = R¹ = H; **3** R = Me, R¹ + R¹ = CH=CH–CH=CH

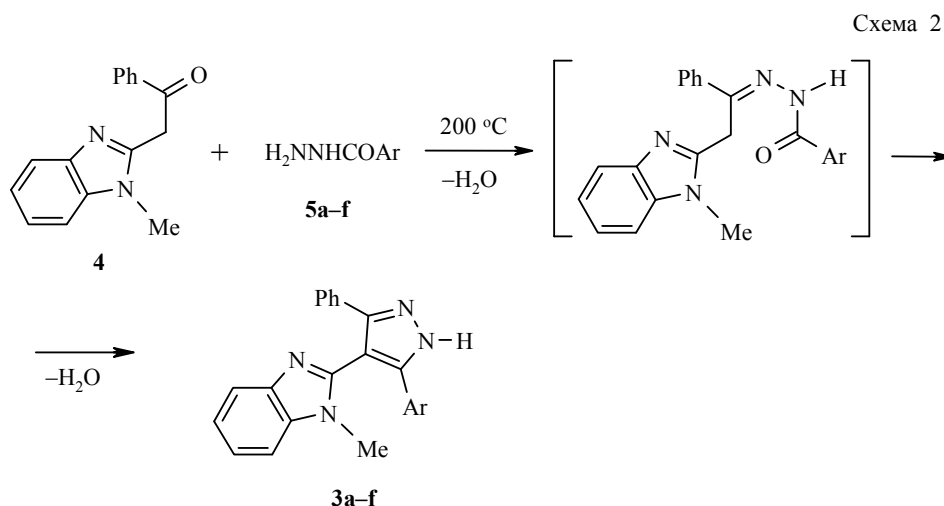
Характеристики синтезированных соединений*

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Н		
3a	C ₂₃ H ₁₈ N ₄	78.75	5.07	15.85	279–280	69
		78.83	5.18	15.99		
3b	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O	75.57	5.24	14.58	242–245	71
		75.77	5.30	14.73		
3c	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₂	69.75	4.18	17.63	265.0–266.5	70
		69.86	4.33	17.71		
3d	C ₂₂ H ₁₇ N ₅	75.07	4.64	19.78	223.0–224.5	72
		75.19	4.88	19.93		
3e	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₃ × × H ₂ O	68.33	5.45	12.38	142–145	51
		68.11	5.72	12.22		
3f	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₄	71.58	4.38	14.47	220–222	67
		71.78	4.45	14.56		

* Продолжительность реакции при синтезе соединений **3a,c–e** составляет 30 мин, при синтезе соединений **3b,f** – 50 мин.

Указанная гетероциклизация имеет, вероятно, более общий характер, а таутомерия её продуктов зависит от природы гетарильного заместителя в положении 4 пиразольного кольца. Для подтверждения этого предположения нами в настоящей работе синтезированы неизвестные ранее 4-гетарилпиразолы типа **3**, в которых гетарил – 1-метил-1Н-бензимидазол-2-ил.

Сплавлением 1-метил-2-фенацил-1Н-бензимидазола (**4**) и ароил-гидразинов **5a–f** при 200 °С с выходами 51–78% синтезированы 2-(3,5-диарил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-бензимидазолы **3a–f** (схема 2).



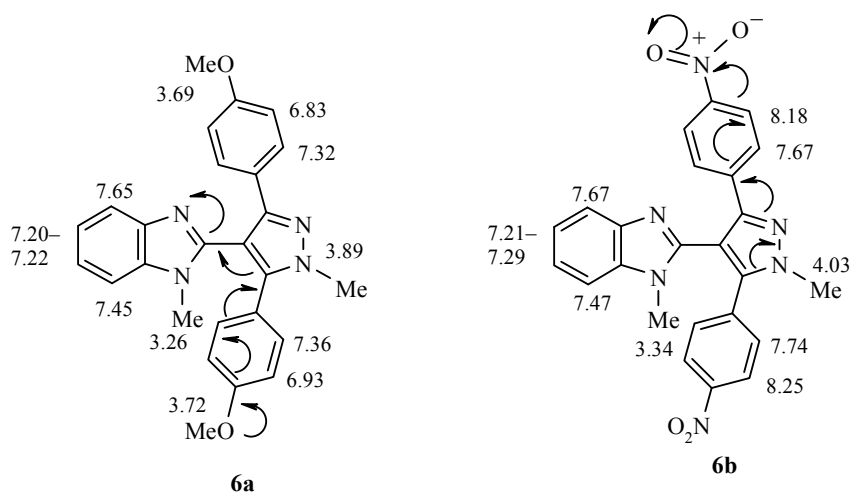
3, 5 a Ar = Ph, **b** Ar = C₆H₄OMe-*p*, **c** Ar = C₆H₄NO₂-*p*, **d** Ar = 4-пиридил,
e Ar = C₆H₂(OMe)₃-*m,m',p*, **f** Ar = C₆H₄Cl-*o*

Реакция протекает при катализе бензойной кислотой. Без катализатора процесс сопровождается диспропорционированием ароилгидразинов, которое ведёт к образованию 1,2-диароилгидразинов и осложняет выделение целевых продуктов. Продолжительность процесса (30–50 мин) зависит от реакционной способности карбонильной группы исходного ароилгидразина и легко контролируется по выделению паров воды.

Состав и строение полученных продуктов **3** подтверждены результатами их элементного анализа (табл. 1) и данными спектров ЯМР ^1H (табл. 2).

Соединения **3b–d,f**, согласно данным их спектров ЯМР ^1H , существуют в ДМСО- d_6 в виде равновесной смеси таутомеров **A** и **B** (схема 1), что проявляется в удвоении сигналов отдельных протонов (см. табл. 2). В спектрах соединений **3a, e** присутствуют только одиночные сигналы, что, однако, не исключает возможности существования продукта **3e** в разных таутомерных формах (в случае продукта **3a**, где $\text{Ar} = \text{Ph}$, формы **A** и **B** идентичны: **A** \equiv **B**). Для изучения таутомерии соединений **3a–f** мы использовали в качестве объектов сравнения два их структурных аналога **6a,b** (см. рисунок), различающихся характером замещения пиразольного цикла: наличием в нем группы NMe вместо NH и двух 4-метокси-фенильных (**6a**) или двух 4-нитрофенильных заместителей (**6b**).

Их синтез и отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H с помощью NOE- и COSY-экспериментов были описаны ранее [13]; при этом установлено, что протоны заместителя 5-Ar (независимо от его электронной природы) резонируют в более слабом поле, чем протоны заместителя 3-Ar. По-видимому, заместитель Ar в положении 5 испытывает общее электроноакцепторное действие 1-метилбензимидазол-2-ильного фрагмента, а в



Модельные соединения **6a** и **6b**
с химическими сдвигами сигналов (δ, м. д.) в спектрах ЯМР ^1H
(стрелками указаны основные донорно-акцепторные взаимодействия)

положении 3 – только его индукционную составляющую и, возможно, электронодонорное влияние пиразольного атома азота пиррольного типа. Исходя из этих данных, мы по химическим сдвигам и интегральным интенсивностям сигналов в спектрах ЯМР ^1H соединений **3a–f** определили их таутомерный состав и его зависимость от природы заместителя Ar (см. схему 1 и табл. 3). В случае близких по электронной природе заместителей пиразольного кольца, вероятно, миграция протона между атомами азота происходит настолько быстро, что отдельные таутомеры не успевают проявиться в спектре (соединение **3e**). При больших различиях между Ar и Ph таутомеры **A** и **B** видны в спектрах, причем более стабилен тот из них, у которого электронодонорный заместитель находится в положении 5, а электроноакцепторный – в положении 3 (таутомер **A** соединения **3b**, таутомеры **B** соединений **3c,d**).

Сравнение данных о таутомерии соединений **3a–f** и их структурных аналогов **1a–d** и **2a–d** (табл. 3) показывает, что электронодонорный заместитель Ar способствует стабилизации таутомера **A** (соединение **1b**), причем введение группы Me в бензимидазолильный фрагмент (**3b**) или замена последнего на имидазолильный (**2b**) заметно её снижают. Напротив, в случае электроноакцепторных Ar (**1c,d**) более стабильны таутомеры **B**, и введение группы Me в бензимидазолильный фрагмент несколько снижает их стабильность (**3c,d**). У имидазолильных аналогов

Т а б л и ц а 2

Параметры спектров ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
3a	3.29 (3H, с, NCH ₃); 7.26–7.33 (8H, м, <i>m</i> -, <i>p</i> -H Ph, H-5,6); 7.39–7.41 (4H, м, <i>o</i> -H Ph); 7.51–7.54 (1H, м, H-7); 7.70–7.73 (1H, м, H-4); 13.88 (1H, с, NH)
3b	3.29 (3H, с, NCH ₃); 3.69 и 3.72 (1.29H и 1.71H, два с, OCH ₃); 6.83 и 6.93 (0.82H и 1.18H, два д, $J_1 = J_2 = 8.4$, <i>m</i> -H Ar); 7.25–7.38 (9H, м, <i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -H Ph, <i>o</i> -H Ar, H-5,6); 7.51–7.54 (1H, м, H-7); 7.70–7.72 (1H, м, H-4); 13.72 и 13.75 (0.57H и 0.43H, два с, NH)
3c	3.31 (3H, с, NCH ₃); 7.26–7.38 (7H, м, H-5,6, <i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -H Ph); 7.54–7.56 (1H, м, H-7); 7.68–7.74 (3H, м, <i>o</i> -H Ar, H-4); 8.16 и 8.21–8.23 (1.50H и 0.50H, д, $J = 8.1$ и м, <i>m</i> -H Ar); 14.20 (1H, с, NH)
3d	3.33 (3H, с, NCH ₃); 7.27–7.38 (9H, м, H-5,6, <i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -H Ph, <i>o</i> -H Ar); 7.55–7.58 (1H, м, H-7); 7.73–7.75 (1H, м, H-4); 8.49, 8.55–8.57 (1.46H и 0.54H, д, $J = 4.8$ и м, <i>m</i> -H Ar); 14.18 и 14.26 (0.73H и 0.27H, два с, NH)
3e	3.30 (3H, с, NCH ₃); 3.46 (6H, с, <i>m</i> -OCH ₃); 3.61 (3H, с, <i>p</i> -OCH ₃); 6.80 (2H, с, C ₆ H ₂); 7.25–7.35 (5H, м, H-5,6, <i>m</i> -, <i>p</i> -H Ph); 7.46 (2H, д, $J = 7.8$, <i>o</i> -H Ph); 7.52–7.55 (1H, м, H-7); 7.71–7.74 (1H, м, H-4); 13.86 (1H, с, NH)
3f	2.24, 3.26 (1.5H и 1.5H, два с, NCH ₃); 7.16–7.34 (2H, м, H-5,6); 7.31–7.45 (10H, м, H-7, <i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -H Ph, <i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -H Ar); 7.58–7.60 (1H, м, H-4); 13.79, 13.95 (0.50H и 0.50H, два с, NH)

Содержание таутомера **A** соединений **3** и их структурных аналогов **1** и **2** в равновесной смеси с таутомером **B**, по данным спектров ЯМР ^1H

Ar	Содержание A , %		
	3	1	2 [14]
Ph (a)	A \equiv B	A \equiv B [12]	A \equiv B
$\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-}p$ (b)	59	100 [13]	60
$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-}p$ (c)	25	20 [12, 13]	—*
4-Пиридил (d)	27	21 [12]	—*
$\text{C}_6\text{H}_2(\text{OMe})_3-}m,m',p$ (e)	—*	—	—
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}o$ (f)	50	—	—

* В спектре ЯМР ^1H различия таутомеров **A** и **B** не проявляются.

рассматриваемых соединений (**2c,d**) нет заметных различий между формами **A** и **B**, и они отдельно в спектрах ЯМР ^1H не проявляются. Отмеченные выше особенности, вероятно, связаны с действием стерических и электронных факторов: присутствием в соединениях **3** объёмной электронодонорной метильной группы, не благоприятствующей перекрыванию π -орбиталей в системе сопряжения бензимидазолильного фрагмента с заместителем Ar; наличием в соединениях **2** менее электрооакцепторного, но более основного имидазолильного фрагмента.

Интересно, что у соединения **3f** таутомерные формы неэквивалентны, но, тем не менее, энергетически равноценны. Первое вытекает из того, что сигналы группы NH таутомеров различаются по химическим сдвигам на 0.16 м. д. (у соединений **3b,d** на 0.03–0.08 м. д.), а второе – из соотношения интегральных интенсивностей этих сигналов (1 : 1). Вероятно, существенное отличие *o*-хлорфенильного заместителя от фенильного по пространственному и дезэкранирующему влиянию на протон при атоме азота пиррольного типа обуславливает снижение скорости таутомерных взаимопревращений и отчетливое проявление в спектре каждого из таутомеров.

Таким образом, 2-(3,5-диарил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-бензимидазолы легко образуются при циклоконденсации 1-метил-2-фенацил-1H-бензимидазола с ароилгидразинами. Введение метильной группы к атому азота бензимидазольного фрагмента сохраняет предпочтительную устойчивость таутомеров, в которых электрооакцепторные арильные заместители находятся в положении 3, а электронодонорные в положении 5 пиразольного кольца, но снижает различие заместителей, находящихся в этих положениях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H соединений записаны на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–этанол, 9 : 1, проявление в УФ свете.

2-(3,5-Дифенил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-бензимидазол (3a). Смесь 0.250 г (1 ммоль) соединения **4**, 0.136 г (1 ммоль) ароилгидразина **5a** и 0.030 г (0.25 ммоль) бензойной кислоты сплавляют на бане при 195–200 °С в течение 30 мин. Остывший плав растворяют при нагревании до кипения в 1.5 мл пиридина. Раствор осторожно при перемешивании разбавляют водой до начала кристаллизации. Остывшую массу фильтруют, осадок промывают охлаждённым 2-пропанолом, высушивают в вакууме водоструйного насоса при 115 °С и получают 0.241 г продукта **3a** в аналитически чистом состоянии.

Продукты **3b–f** получают аналогично из соединений **4** и **5b–f**, продолжительность реакции указана в табл. 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda, *The Tautomerism of Heterocycles*, Acad. Press, New York, 1976, 266 p.
2. A. Hadhiri, H. W. Lerner, M. Wagner, J. W. Bats, *Acta Crystallogr.*, **E58**, 1378 (2002).
3. M. A. P. Martins, R. F. Blanco, C. M. P. Pereira, P. Beck, S. Brondani, W. Cunico, N. E. K. Zimmermann, H. G. Bonacorso, N. Zanatta, *J. Fluorine Chem.*, **118**, 69 (2002).
4. A. F. C. Flores, S. Brondani, N. Zanatta, A. Rosa, M. A. P. Martins, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8701 (2002).
5. M. Yaronczyk, J. C. Dobrovolski, A. P. Mazurek, *J. Mol. Struct.*, **672**, 1-3, 17 (2004).
6. M. Yaronczyk, J. C. Dobrovolski, A. P. Mazurek, *Theochem.*, **673**, 17 (2004).
7. M. A. P. Martins, C. M. P. Pereira, N. E. K. Zimmermann, W. Cunico, S. Moura, P. Beck, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, *J. Fluorine Chem.*, **123**, 261 (2003).
8. П. Ф. Чмутова, Э. З. Исмаилова, Г. А. Шапов, *ЖОХ*, **76**, 1166 (2006).
9. I. Alkorta, J. Elguero, J. Liebmann, *Struct. Chem.*, **17**, 439 (2006).
10. S. Trofimenko, G. P. A. Yap, F. A. Jove, R. M. Claramunt, M. A. Garsia, M. D. Santa Maria, I. Alkorta, J. Elguero, *Tetrahedron*, **63**, 8104 (2007).
11. A. Levai, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, J. Elguero, I. Alkorta, J. Jeko, *Austral. J. Chem.*, **60**, 905 (2007).
12. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, В. В. Пирожено, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1512 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 1319 (1999)].
13. И. Б. Дзвинчук, А. В. Туров, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1651 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1325 (2009)].
14. И. Б. Дзвинчук, А. М. Нестеренко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 77 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 66 (2010)].

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

Поступило 28.05.2010
После доработки 15.10.2010