

И. Б. Дзвинчук*, А. В. Туров^а, М. О. Лозинский

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

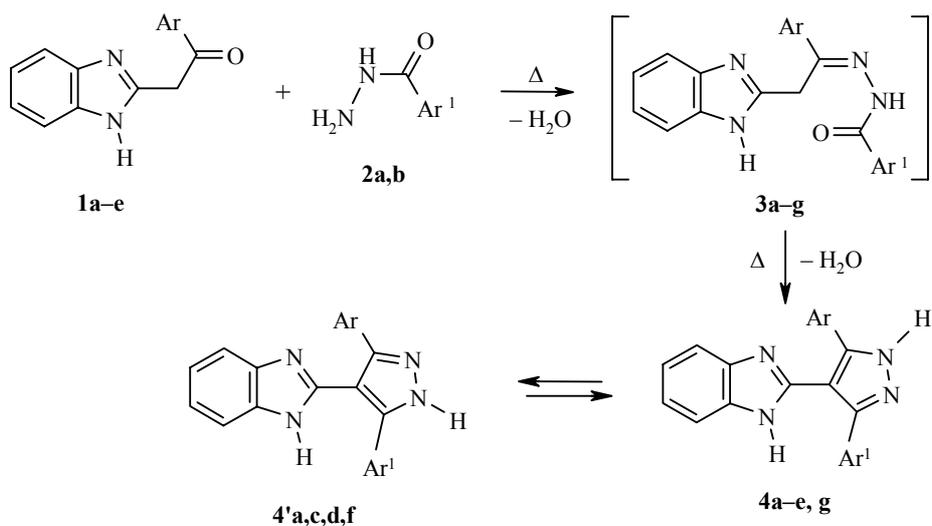
Циклоконденсацией 2-фенацил-1Н-бензимидазолов с 4-нитро- и 4-метоксибензоилгидразинами получены 2-(3,5-диарил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензимидазолы. Обсуждаются механизм реакции и изомерия полученных продуктов. По данным ЯМР ¹H стабилизирован изомер, у которого электроноакцепторный арильный заместитель располагается в положении 3, а электронодонорный – в положении 5 пиразольного кольца.

Ключевые слова: ароилгидразины, ароилгидразоны, бензимидазолы, пиразолы, таутомерия.

Ранее [1] было найдено, что ацилгидразоны β-дикарбонильных соединений циклизуются в пиразолы за счет конденсации карбонильной группы ацилгидразонового фрагмента и активной метиленовой группы при условии наличия у атома азота возле карбонильной группы гидразонового фрагмента метильного или фенильного заместителя. Позже [2] мы показали, что ароилгидразоны 2-фенацил-1Н-бензимидазола и в отсутствие таких заместителей претерпевают аналогичную циклоконденсацию с образованием 2-(3-арил-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензимидазолов при нагревании до 200 °С. В этом случае в одном процессе можно объединить получение гидразонов и их циклоконденсацию, однако реакция протекает лишь с бензоилгидразином и с его производными, содержащими электроноакцепторные заместители в фенильном кольце. К настоящему времени у нас появились новые экспериментальные данные, которые свидетельствуют о более широких возможностях этой реакции и позволяют выяснить ее механизм.

Нами найдено, что взаимодействие ряда 2-фенацил-1Н-бензимидазолов **1a–e** с 4-нитробензоилгидразином **2a**, идущее через гидразоны **3a–e** и их последующую циклоконденсацию, приводит к 2-[5-арил-3-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-бензимидазолам **4a–e**, при этом производные **4a,c,d** с разными арильными заместителями в положениях 3 и 5 пиразольного цикла в растворе ДМСО-d₆ существуют в равновесии с таутомерными формами **4'a,c,d**.

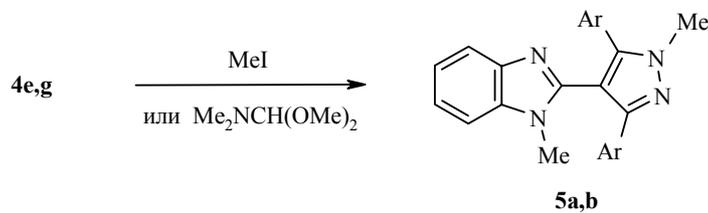
Реакция гладко происходит в течение 1 ч при нагревании в ДМСО при 150 °С и катализе солянокислым триэтиламином.



1 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeOC₆H₄, **c** Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, **d** Ar = 3-O₂NC₆H₄,
e Ar = 4-O₂NC₆H₄; **2 a** Ar¹ = 4-O₂NC₆H₄, **b** Ar¹ = 4-MeOC₆H₄; **3,4,4' a-e** Ar¹ = 4-O₂NC₆H₄,
a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeOC₆H₄, **c** Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, **d** Ar = 3-O₂NC₆H₄, **e** Ar = 4-O₂NC₆H₄;
f Ar = Ph, Ar¹ = 4-MeOC₆H₄; **g** Ar = Ar¹ = 4-MeOC₆H₄

4-Метоксибензоилгидразин **2b**, электрофильность карбонильной группы которого снижена из-за электронодонорного влияния группы MeO, вступает в эту реакцию в более жестких условиях. Взаимодействие реагентов **1a** и **2b** протекает при 200 °С в присутствии небольшого количества диглима, предотвращающего кристаллизацию гидразона **3f**, и завершается за 5 ч образованием исключительно продукта **4'f**. Подобная циклоконденсация с участием реагента **1b** существенно осложняется побочными процессами. В этом случае реакцию гораздо удобнее проводить в две стадии: вначале получить гидразон **3g**, а затем в кипящем этиленгликоле осуществить его циклизацию, которая завершается за 5 ч образованием продукта **4g**.

Мы провели также метилирование продукта **4e** метилиодидом, используя гидроксид калия в качестве основания, и продукта **4g** диметилацеталем ДМФА и получили диметилпроизводные **5a,b**, которые удобны как объекты сравнения при изучении методом ЯМР ¹H изомерии соединений типа **4** и **4'**.



5 a Ar = 4-O₂NC₆H₄, **b** Ar = 4-MeOC₆H₄

Строение и состав синтезированных соединений **3g**, **4a–e,g**, **4'f** и **5a,b** подтверждены данными элементного анализа (табл. 1) и спектрами ЯМР ^1H (табл. 2).

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H модельных соединений **5a,b** проведено с помощью NOE- и COSY-экспериментов. Протоны нитрофенильных заместителей дают дублеты при 7.67, 8.18 и 7.74, 8.25 м. д., а метоксифенильных – при 6.83, 7.32 и 6.93, 7.36 м. д. Спиновая связь между ними следует из наличия корреляций в спектрах COSY. В обоих соединениях более слабopольные сигналы соответствуют 5'-заместителю пиразольного кольца. Это следует из наличия корреляции ЯЭО в спектре NOESY между *орто*-протонами этого арильного заместителя и сигналом метильной группы 1'-Me. Такая спектральная картина обусловлена, возможно, тем, что на заместитель в положении 3' оказывает электронодонорное влияние пиразольный кольцевой атом азота, а в положении 5' – электроноакцепторное влияние бензимидазольный фрагмент.

При сопоставлении спектров ЯМР ^1H модельных соединений **5a,b**, а также соединений **4a–e,g** и **4'f** установлены следующие особенности их изомерии.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3g	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>69.32</u>	<u>5.48</u>	<u>13.38</u>	243.5–245.0	86
		69.55	5.35	13.52		
4a	$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>69.15</u>	<u>3.75</u>	<u>18.18</u>	312.0–313.5	88
		69.28	3.96	18.36		
4b	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$	<u>67.07</u>	<u>4.08</u>	<u>16.86</u>	304.0–305.5	81
		67.15	4.16	17.02		
4c	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$	<u>63.47</u>	<u>4.36</u>	<u>14.68</u>	284.0–285.5	57
		63.69	4.49	14.85		
4d	$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_4 \times$ $\times \text{H}_2\text{O}$	<u>59.52</u>	<u>3.52</u>	<u>18.72</u>	183.0–184.5	88
		59.46	3.63	18.91		
4e	$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_4$	<u>61.85</u>	<u>3.24</u>	<u>19.58</u>	> 360.0	88
		61.97	3.31	19.71		
4'f	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$	<u>75.27</u>	<u>4.78</u>	<u>15.18</u>	259.5–261.0	92
		75.39	4.95	15.29		
4g	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>72.56</u>	<u>4.94</u>	<u>13.95</u>	282.0–283.5	78
		72.71	5.08	14.13		
5a	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4$	<u>63.27</u>	<u>4.12</u>	<u>18.24</u>	259.0–260.5	72
		63.43	3.99	18.49		
5b	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>73.44</u>	<u>5.53</u>	<u>13.07</u>	145.0–146.5	85
		73.57	5.70	13.20		

Параметры спектров ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
3g и 3'g	3.81, 3.88 (3H, 3H, два с, CH_3O); 4.49 (2H, с, CH_2); 7.03 (2H, д, $J = 8.7$, H-3,5 Ar); 7.16–7.23 (4H, м, H-3,5 COAr, H-5,6); 7.51–7.54, 7.62–7.65 (1H, 1H, два м, H-7,4); 7.95, 8.18 (2H, 2H, два д, $J = 7.5$, H-2,6 Ar, H-2,6 COAr); 12.71, 12.78 (1H, 1H, два с, H-1, NHCO) и 3.76, 3.77 (3H, 3H, два с, CH_3O); 5.44 (1H, с, $=\text{CH}-\text{C}=\text{N}$), 6.94 (2H, д, $J = 8.7$, H-3,5 Ar); 7.41–7.44 (2H, м, H-4,7); 10.40, 10.48, 12.10 (1H, 1H, 1H, три с, H-1,3, NHCO), остальные сигналы перекрыты сигналами продукта 3g
4a	7.20–7.23 (2H, м, H-4,5); 7.28–7.30 (1H, м, H-4 Ph); 7.38–7.48 (5H, м, H-2,3,5,6 Ph, H-7); 7.71–7.75 (3H, м, H-4, H-2,6 NC_6H_4); 8.17, 8.25 (1.60H, 0.40H, два д, $J = 8.4$, H-3,5 NC_6H_4); 12.59 (1H, с, H-1); 14.07 (1H, с, H-1')
4b	3.73 (3H, с, CH_3O); 6.94 (2H, д, $J = 8.1$, H-3,5 OC_6H_4); 7.21–7.24 (2H, м, H-4,5); 7.41–7.44 (3H, м, H-7, H-2,6 OC_6H_4); 7.71–7.74 (3H, м, H-4, H-2,6 NC_6H_4); 8.18 (2H, д, $J = 8.1$, H-3,5 NC_6H_4); 12.56 (1H, с, H-1); 13.93 (1H, с, H-1')
4c	3.48, 3.55, 3.63 (0.45H, 5.55H, 3H, три с, $3\text{CH}_3\text{O}$); 6.85, 6.92 (0.30H, 1.70H, два с, C_6H_2); 7.22–7.25 (2H, м, H-4,5); 7.43–7.46 (1H, м, H-7); 7.70–7.77 (3H, м, H-4, H-2,6 NC_6H_4); 8.20, 8.25 (1.70H, 0.30H, д, $J = 7.5$, м, H-2,6 NC_6H_4); 12.62 (1H, с, H-1); 14.04 (1H, с, H-1')
4d	7.21–7.26 (2H, м, H-4,5); 7.43–7.45 (1H, м, H-7); 7.63–7.76 (4H, м, H-4, H-5 $3-\text{NC}_6\text{H}_4$, H-2,6 $4-\text{NC}_6\text{H}_4$); 7.88 (1H, д, $J = 7.5$, H-6 $3-\text{NC}_6\text{H}_4$); 8.18–8.25 (3H, м, H-4 $3-\text{NC}_6\text{H}_4$, H-3,5 $4-\text{NC}_6\text{H}_4$); 8.51 (1H, уш. с, H-2 $3-\text{NC}_6\text{H}_4$); 12.61 (1H, с, H-1); 14.35 (1H, с, H-1')
4e	7.22–7.25 (2H, м, H-4,5); 7.43–7.46 (1H, м, H-7); 7.73–7.76 (5H, м, H-4, 2H-2,6 NC_6H_4); 8.23–8.25 (4H, м, 2H-3,5 NC_6H_4); 12.64 (1H, с, H-1); 14.40 (1H, с, H-1')
4'f	3.71 (3H, с, CH_3O); 6.89 (2H, д, $J = 8.7$, H-3,5Ar); 7.17–7.22 (2H, м, H-4,5); 7.29 (2H, д, $J = 8.7$, H-2,6 Ar); 7.31–7.34 (1H, м, H-7); 7.40–7.48 (5H, м, C_6H_5); 7.67–7.70 (1H, м, H-4); 12.48 (1H, с, H-1); 13.61 (1H, с, H-1')
4g	3.70 (6H, с, CH_3O); 6.85–6.89 (4H, м, 2H-3,5 Ar); 7.18–7.21 (2H, м, H-4,5); 7.38–7.41 (5H, м, 2H-2,6 Ar, H-7); 7.67–7.69 (1H, м, H-4); 12.45 (1H, с, H-1); 13.46 (1H, с, H-1')
5a	3.34 (3H, с, 1- CH_3); 4.03 (3H, с, 1'- CH_3); 7.21–7.29 (2H, м, H-4,5); 7.48 (1H, д, $J = 7.2$, H-7); 7.66–7.68 (3H, м, H-4, H-2,6 3-Ar); 7.74 (2H, д, $J = 8.7$, H-2,6 5-Ar); 8.18 (2H, д, $J = 8.7$, H-3,5 3-Ar); 8.25 (2H, д, $J = 8.7$, H-3,5 5-Ar)
5b	3.26 (3H, с, 1- CH_3); 3.69 (3H, с, 3- CH_3O Ar); 3.72 (3H, с, 5- CH_3O NC_6H_4); 3.89 (3H, с, 1'- CH_3); 6.83 (2H, д, $J = 8.0$, H-3,5 3-Ar); 6.93 (2H, д, $J = 8.0$, H-3,5 5-Ar); 7.20–7.22 (2H, м, H-4,5); 7.32 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6 3-Ar); 7.36 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6 5-Ar); 7.44–7.46 (1H, м, H-7); 7.64–7.66 (1H, м, H-4)

Для соединений **4d,e,g**, содержащих заместители Ar и Ar¹ одинаковой или близкой электронной природы, характерны быстрые миграции протона между пиразольными кольцевыми атомами азота, причем на каждом из них протон находится с практически одинаковой вероятностью. В этом случае отдельные таутомеры не обнаруживаются, поскольку заместители Ar и Ar¹ не различаются по принадлежности к положениям 3 и 5 пиразольного кольца и при Ar = Ar¹ проявляются как эквивалентные.

Для соединений **4a,c** с заместителями Ar и Ar¹, существенно различающимися по электронной природе, характерно проявление в спектре отдельных таутомеров в виде удвоения соответствующих сигналов. Химические сдвиги и интегральные интенсивности этих сигналов позволяют распознать таутомеры и их относительное содержание. Более устойчивыми являются таутомеры **4a,c** (соответственно 80 и 75% в равновесной смеси), в которых электроноакцепторный заместитель занимает положение 3'.

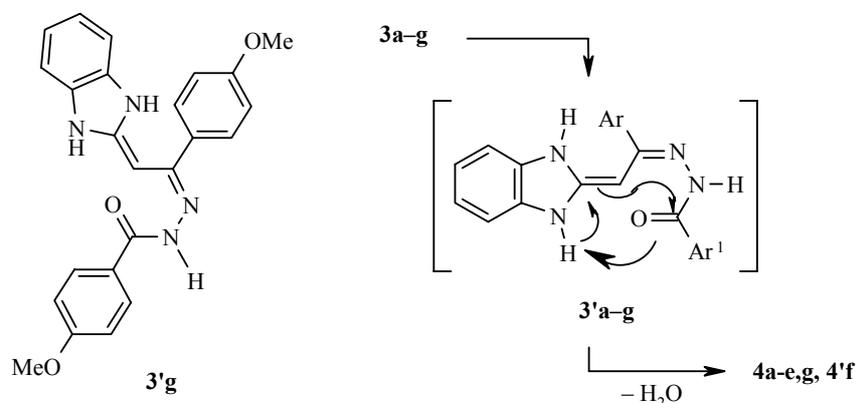
Для соединений **4b** и **4'f**, у которых один арильный заместитель представляет собой 4-MeOC₆H₄, а второй – 4-O₂NC₆H₄ или Ph, отдельные таутомеры также не проявляются. Соединения практически полностью существуют в форме изомера с расположением электронодонорного арильного заместителя в положении 5', в котором он, вероятно, образует энергетически выгодную систему сопряжения с бензимидазольным фрагментом.

Следует отметить, что, по данным спектра ЯМР ¹H, гидразон **3g** содержит примесь соединения изомерного строения (~7%). Разделение изомеров затруднительно, поскольку они легко взаимопревращаются. Хотя ранее для аналогичного изомера бензоилгидразона 2-фенацил-1H-бензимидазола мы предположили строение энгидразина [2], в настоящей работе у нас появились аргументы в пользу гетерилиденовой структуры типа **3'**. Во-первых, для исходных кетосоединений **1a-e** характерна таутомерия этого типа, и они существуют преимущественно в гетерилиденовой форме [3, 4]. Их гидразоны [4, 5], алкил- [6, 7] и арилгидразоны [8–10] не проявляют склонности к такой изомерии, поскольку содержат менее кислую метиленовую группу. В свою очередь ацилгидразоны отличаются большей полярностью гидразоновой азометиновой связи и, следовательно, по своей природе являются более близкими к исходным кетосоединениям **1a-e**. Во-вторых, в спектре ЯМР ¹H соединения **3g** многие сигналы его изомера (обе OMe, H-1,3,4,7, NHC=O, различаемая часть Ar) сдвинуты в сильное поле. Это может быть обусловлено электронодонорным влиянием атомов азота гетерилиденового фрагмента и позволяет с определенной вероятностью предположить для минорного изомера строение, отражаемое конфигурацией **3'g**. В энгидразиновой же форме бензимидазольный фрагмент оказывает, напротив, электроноакцепторное действие, что должно приводить к сдвигу указанных сигналов в слабое поле.

Полагаем, что эти обстоятельства проясняют механизм изучаемой циклоконденсации. Вероятно, существенным моментом процесса является изомеризация ароилгидразонов **3a-g** в гетарилиденовые формы **3'a-g**, в которых имеется C-нуклеофильный центр енаминного типа, достаточно реакционноспособный при повышенных температурах для внутримолеку-

лярной атаки по карбонильной группе. Повышенная электрофильность

этой карбонильной группы способствует циклизации, что и проявляется в обнаруженном нами резком различии условий протекания реакций с ароилгидразинами **2a,b**.



Таким образом, циклоконденсация 2-фенацил-1H-бензимидазолов с ароилгидразинами является достаточно общим методом получения 2-(3,5-диарил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензимидазолов, но в отдельных случаях синтез лучше проводить в две стадии, с промежуточным выделением ароилгидразона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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. Перед выполнением элементного анализа и спектральных исследований соединения **4a–e,g**, **4'f** и **5a** сушили 3 ч при 150 °С, а **3g** и **5b** – 6 ч при 115 °С в вакууме водоструйного насоса. Спектры ЯМР ¹H соединений записывали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆, стандарт ТМС. NOE- и COSY-Эксперименты проводили на спектрометре Varian Mercury 400 (400 МГц).

4-Метоксибензоилгидразон 2-(4-метоксифенацил)-1H-бензимидазола (3g). Смесь 1.065 г (4 ммоль) соединения **1b** и 0.664 г (4 ммоль) гидразида **2b**, 4 мл 1-бутанола и 4 капли ледяной уксусной кислоты выдерживают при 120 °С в течение 3 ч. Остывшую массу фильтруют, осадок продукта **3g** промывают 2-пропанолом и кристаллизуют из смеси пиридин–вода, 2:1.

2-[3-(4-Нитрофенил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил]-1H-бензимидазол (4a). Смесь 0.236 г (1 ммоль) соединения **1a**, 0.199 г (1.1 ммоль) гидразида **2a**, 0.028 г (0.2 ммоль) гидрохлорида триэтиламина и 2.0 мл ДМСО выдерживают при 145–150 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до 100 °С, разбавляют 1.0 мл воды и нагревают при перемешивании до начала кристаллизации. Остывшую смесь фильтруют, осадок продукта **4a** промывают смесью 2-пропанол–вода, 1:1, и кристаллизуют из смеси пиридин–вода, 2:1.

Продукты 4b–e получают из соединений **1b–e** и **2a** аналогично. При выделении соединения **4c** реакционную смесь разбавляют 3 мл воды. Соединение **4e** кристаллизуют из смеси ДМФА–вода, 2:1.

2-[5-(4-Метоксифенил)-3-фенил-1H-пиразол-4-ил]-1H-бензимидазол (4'f).

Смесь 2.36 г (10 ммоль) соединения **1a**, 1.80 г (11 ммоль) гидразиды **2b** и 2.0 мл диглима нагревают на масляной бане при 200–205 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь после охлаждения разбавляют 5 мл этанола, подогревают при перемешивании до начала кристаллизации и разбавляют 5 мл воды. Остывшую массу фильтруют, продукт **4a** промывают смесью этанол–вода, 2:1, и после высушивания получают в аналитически чистом виде.

2-[3,5-Бис(4-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-бензимидазол (4g).

Смесь 0.414 г (1 ммоль) гидразона **3g** и 2.0 мл этиленгликоля кипятят в течение 5 ч. Остывшую массу фильтруют, осадок продукта **4g** промывают смесью 2-пропанол–вода, 1:1, и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–вода, 2:1.

1-Метил-2-[1-метил-3,5-бис(4-нитрофенил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-бензимидазол (5a). К смеси 0.426 г (1 ммоль) соединения **4e**, 0.56 г (10 ммоль) тонко измельченного гидроксида калия и 3 мл ДМСО при 15–20 °С и перемешивании магнитной мешалкой в течение 15 мин прибавляют по каплям 0.312 мл (5 ммоль) метилиодида. Смесь перемешивают еще 30 мин и разбавляют 5 мл воды. Образовавшийся осадок продукта **5a** отфильтровывают, промывают смесью 2-пропанол–вода, 1:1, и кристаллизуют из смеси ДМФА–вода, 3:1.

2-[1-Метил-3,5-бис(4-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил]-1-метил-1H-бензимидазол (5b). Смесь 0.396 г (1 ммоль) соединения **4g**, 1.5 мл диметилацетата ДМФА и 2.5 мл безводного диоксана выдерживают при 105 °С в течение 10 ч. Реакционную смесь при перемешивании осторожно разбавляют 4.0 мл воды. Остывшую массу фильтруют, осадок продукта **5b** высушивают и получают в аналитически чистом виде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. S. Al-Saleh, I. K. Al Khawaja, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 642 (1981).
2. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, В. В. Пирожено, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1512 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 1319 (1999)].
3. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, А. В. Выпирайленко, *ЖОрХ*, **30**, 909 (1994).
4. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1195 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 1096 (2001)].
5. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1136 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 992 (1997)].
6. И. Б. Дзвинчук, *ХГС*, 372 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 323 (2005)].
7. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1685 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1419 (2005)].
8. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **32**, 1759 (1996).
9. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **33**, 116 (1997).
10. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1002 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 845 (2005)].

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

^aКиевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: NMRLab@univ.kiev.ua

Поступило 24.12.2008
После доработки 05.10.2009