

И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ
АРИЛГИДРАЗОНОВ 2-АРОИЛМЕТИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ
С ЭТИЛИЗОТИОЦИАНАТОМ

Этилизоотиоцианат реагирует с арилгидразонами 2-ароилметил-1Н-бензимидазолов, инициируя рециклизацию с образованием ранее неизвестных 1-(1,3-диарил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-тионов.

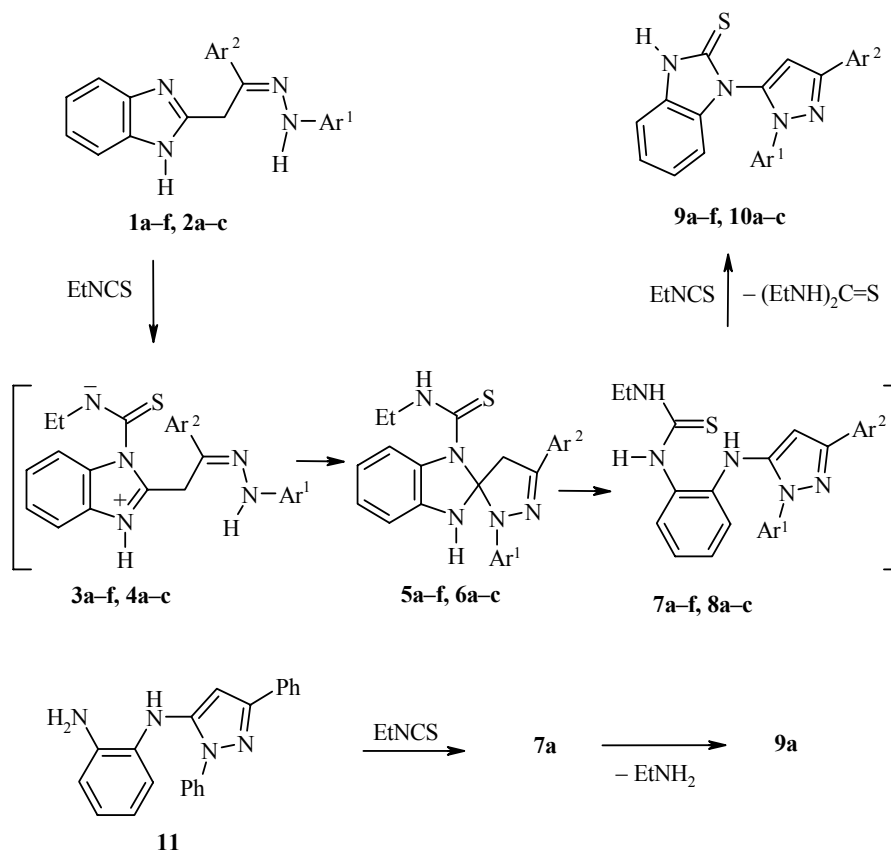
Ключевые слова: бензимидазолы, гидразоны, изотиоцианаты, пиразолы, рециклизация, циклоконденсация.

Рециклизации уникальны по возможностям получения функционализированных соединений, но нередко имеют узкие препаративные границы, поскольку весьма чувствительны к прочности исходных циклов и влиянию заместителей [1–6]. Например, фенилгидразоны 2-ароилметил-1Н-бензимидазолов **1a–f** не склонны к перестройке гетерокольца при кислотном катализе, а претерпевают индолизацию по Фишеру [7]. Однако соединения типа **1** (и родственного типа **2**) легко рециклизуются в условиях реакции ацилирования – при действии ароилхлоридов или ангидридов карбоновых кислот они дают 1,3-диарил-5-(2-ациламиноанилино)пиразолы [8–10]. По нашему предположению и данным квантово-химических расчетов [11], такое превращение, возможно, обусловлено направлением реакции ацилирования по бензимидазольному атому азота исходных соединений с промежуточным образованием соответствующего высокорекреационноспособного ацилбензимидазолиевого производного, которое самопроизвольно претерпевает перестройку в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки по его положению 2 гидразоновой аминогруппой. Инициирование аналогичной рециклизации слабыми электрофилами типа изотиоцианатов оставалось неизвестным и, по этой причине, было изучено в настоящей работе.

Мы исходили из двух серий соединений: фенилгидразонов 2-ароилметилбензимидазолов **1a–f** и арилгидразонов 2-фенацилбензимидазола **2a–c**. В качестве второго компонента реакции был испытан этилизоотиоцианат.

Найдено, что реагенты взаимодействуют в молярном соотношении 1 : 2 при кипячении в пиридине. Изотиоцианат, вероятно, присоединяется по бензимидазольному атому азота с промежуточным образованием бензимидазолиевых производных **3, 4**, рециклизация которых может протекать в дальнейшем через спираны строения **5, 6**, однако не останавливается на стадии образования 5-(2-тиоуреидоанилино)пиразолов **7, 8**. В условиях

реакции легко происходит еще одна циклоконденсация, которая приводит к ранее неизвестным 1-(1,3-диарил-1Н-пиразол-5-ил)-1,3-дигидро-2Н-бенз-имидазол-2-тионам **9a-f** и **10a-c**.



1, 3, 5, 7, 9 Ar¹ = Ph; **a** Ar² = Ph, **b** Ar² = 4-MeOC₆H₄, **c** Ar² = 4-BrC₆H₄,
d Ar² = 4-ClC₆H₄, **e** Ar² = 4-O₂NC₆H₄, **f** Ar² = 2-тиенил;
2, 4, 6, 8, 10 Ar² = Ph, **a** Ar¹ = 4-MeC₆H₄, **b** Ar¹ = 4-FC₆H₄, **c** Ar¹ = 3-ClC₆H₄

Последняя стадия превращения представляет собой внутримолекулярное переаминирование и сопровождается элиминированием этиламина, который реагирует с исходным изотиоцианатом с образованием N,N'-диэтилтиомочевина. По этой причине для достижения полноты превращения необходимо использовать более 2 экв. этилизоцианата. Отметим, что N,N'-диэтилтиомочевина обладает повышенной растворимостью и не мешает выделению целевых продуктов. Использование в реакции других изотиоцианатов также возможно, но не всегда приемлемо. Нами найдено, что взаимодействие фенилгидразона 2-фенилцилбензимидазола **1a** с фенилизоцианатом также высокоизбирательно дает соединение **9a**, выделение которого из реакционной смеси с высоким выходом и в индивидуальном состоянии проблематично, поскольку вторым продуктом является относительно малорастворимая N,N'-дифенилтиомочевина.

В большинстве примеров реакция с этилизотиоцианатом, по данным ТСХ, полностью завершалась за 2 ч. Но продолжительность превращения галогензамещенных соединений **1c,d** уже увеличивалась до 4 ч. Реакция фенилгидразона 4-нитрофенацилбензимидазола **1e** и 3-хлорфенилгидразона 2-фенацилбензимидазола **2c** не завершается полностью за 12 ч и осложняется побочными процессами, что все же не препятствует выделению целевых продуктов. Попытка провести соответствующее превращение 4-нитрофенилгидразона типа **2** нам и вовсе не удалась. Очевидно, что увеличение электрооакцепторных свойств любого из двух арильных заместителей в исходных гидразонах не благоприятствует иницированию рециклизации изотиоцианатом. Эта закономерность согласуется с представленным механизмом реакции. Структурные факторы, снижающие нуклеофильность гидразоновой аминогруппы, затрудняют необходимое для целевого превращения образование спиранов типа **5** и **6**.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
7a	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ S	<u>69.64</u>	<u>5.78</u>	<u>17.08</u>	158–159	93
		69.71	5.61	16.93		
9a	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ S*	<u>71.67</u>	<u>4.58</u>	<u>15.34</u>	232–233.5	93
		71.72	4.38	15.21		
9b	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ OS	<u>69.25</u>	<u>4.71</u>	<u>13.97</u>	198–199.5	94
		69.33	4.55	14.06		
9c	C ₂₂ H ₁₅ BrN ₄ S	<u>58.94</u>	<u>3.43</u>	<u>12.48</u>	212–213.5	97
		59.07	3.38	12.52		
9d	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ S	<u>65.41</u>	<u>3.88</u>	<u>13.87</u>	202–203.5	79
		65.58	3.75	13.91		
9e	C ₂₂ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	<u>63.87</u>	<u>3.78</u>	<u>16.83</u>	289–290.5	52
		63.91	3.66	16.94		
9f	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ S ₂	<u>64.03</u>	<u>3.86</u>	<u>15.07</u>	195–196.5	83
		64.15	3.77	14.96		
10a	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ S	<u>72.11</u>	<u>4.85</u>	<u>14.78</u>	239–240.5	88
		72.23	4.74	14.65		
10b	C ₂₂ H ₁₅ FN ₄ S	<u>68.26</u>	<u>4.05</u>	<u>14.64</u>	238.5–240	84
		68.38	3.91	14.50		
10c	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ S	<u>65.44</u>	<u>3.83</u>	<u>13.98</u>	207.5–209	59
		65.58	3.75	13.91		

* Найдено, %: S 8.59. Вычислено, %: S 8.70.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
7a	1.03 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3), 3.43 (2H, м на сигнале воды, CH_2), 6.57 (1H, с, пиразол: H-4), 6.89 (1H, т, $J = 7.5$, CSNHC_6H_4 : H-4), 6.98 (1H, д, $J = 7.8$, CSNHC_6H_4 : H-6), 7.12 (1H, т, $J = 7.8$, CSNHC_6H_4 : H-5), 7.21 (1H, д, $J = 7.5$, CSNHC_6H_4 : H-3), 7.33–7.50 (7H, м, CPh: H-3,4,5 + NPh: H-3,4, 5 + AlkNHCS), 7.62 (1H, с, NHHet), 7.71 (2H, д, $J = 7.8$, NPh: H-2,6), 7.86 (2H, д, $J = 7.5$, CPh: H-2,6), 8.85 (1H, ArNHCS)
9a	6.95 (1H, д, $J = 7.8$, H-4), 7.09–7.15 (1H, м, H-6), 7.19–7.25 (2H, м, H-5,7), 7.31 (1H, м, NPh: H-4), 7.36–7.46 (6H, м, NPh: H-2,3,5,6 + H-4' + CPh: H-4), 7.48–7.53 (2H, м, Ph: H-3,5), 7.99 (2H, д, $J = 6.9$, Ph: H-2,6), 13.29 (1H, с, H-3, подвергается дейтерообмену)
9b	3.82 (3H, с, CH_3), 6.93 (1H, д, $J = 8.4$, H-4), 7.06 и 7.91 ($2 \times 2\text{H}$, два д, $J = 8.7$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.10–7.14 (1H, м, H-6), 7.18–7.23 (2H, м, H-5,7), 7.27 (1H, с, H-4'), 7.29–7.31 (1H, м, NPh: H-4), 7.34–7.43 (4H, м, NPh: H-2,3,5,6), 13.25 (1H, с, H-3)
9c	6.95 (1H, д, $J = 8.1$, H-4), 7.09–7.14 (1H, м, H-6), 7.18–7.25 (2H, м, H-5,7), 7.29–7.45 (5H, м, C_6H_5), 7.40 (1H, с, H-4'), 7.56 и 8.00 ($2 \times 2\text{H}$, два д, $J = 8.7$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 13.25 (1H, с, H-3)
9d	6.95 (1H, д, $J = 8.4$, H-4), 7.08–7.14 (1H, м, H-6), 7.18–7.24 (2H, м, H-5,7), 7.29–7.45 (5H, м, C_6H_5), 7.40 (1H, с, H-4'), 7.70 и 7.94 ($2 \times 2\text{H}$, два д, $J = 8.4$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 13.26 (1H, с, H-3)
9e	7.00 (1H, д, $J = 7.8$, H-4), 7.09–7.15 (1H, м, H-6), 7.22–7.23 (2H, м, H-5,7), 7.33–7.48 (5H, м, C_6H_5), 7.60 (1H, с, H-4'), 8.25 и 8.36 ($2 \times 2\text{H}$, два д, $J = 8.7$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 13.29 (1H, с, H-3)
9f	6.96 (1H, д, $J = 7.5$, H-4), 7.08–7.14 (1H, м, H-6), 7.17–7.19 (1H, м, тиенил: H-4), 7.21–7.22 (2H, м, H-5,7), 7.27 (1H, с, H-4'), 7.30–7.39 (5H, м, NC_6H_5), 7.60 и 7.62 ($2 \times 1\text{H}$, два д, $J = 5.1$, тиенил: H-3,5), 13.28 (1H, с, H-3)
10a	2.25 (3H, с, CH_3), 6.93 (1H, д, $J = 7.8$, H-4), 7.09–7.15 (1H, м, H-6), 7.18 и 7.32 ($2 \times 2\text{H}$, два д, $J = 8.1$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 7.21–7.23 (2H, м, H-5,7), 7.34 (1H, с, H-4'), 7.40 (1H, м, Ph: H-4), 7.49 (2H, м, Ph: H-3,5), 7.97 (2H, д, $J = 6.9$, Ph: H-2,6), 13.25 (1H, с, H-3)
10b	7.00 (1H, д, $J = 7.5$, H-4), 7.11–7.16 (1H, м, H-6), 7.23–7.24 (2H, м, H-5,7), 7.26–7.29 (м, FC_6H_4 : H-2,6), 7.37 (1H, с, H-4'), 7.41–7.52 (5H, м, FC_6H_4 : H-3,5 + Ph: H-3,4,5), 7.97 (2H, д, $J = 6.9$, Ph: H-2,6), 13.29 (1H, с, H-3)
10c	7.01 (1H, д, $J = 7.5$, H-4), 7.12–7.18 (1H, м, H-6), 7.24–7.26 (2H, м, H-5,7), 7.32–7.35 (1H, м, ClC_6H_4 : H-5), 7.41–7.45 (3H, м, Ph: H-4 + ClC_6H_4 : H-4,6), 7.48–7.54 (3H, м, Ph: H-3,5 + ClC_6H_4 : H-2), 7.99 (2H, д, $J = 6.9$, Ph: H-2,6), 13.32 (1H, с, H-3)

Примечательно, что инициирование рециклизации хлорангидридами и ангидридами карбоновых кислот происходит в более мягких условиях (20 или 100 °С), быстрее (1 или 2 ч) и более эффективно (4-нитробензоилхлорид может рециклизовать упомянутый 4-нитрофенилгидразон [8], а трифторацетангидрид – даже соответствующий бензоилгидразон [12]).

Соединение **9a** было синтезировано также независимым методом из 5-(2-аминоанилино)пиразола **11**. В данном случае процесс можно провести с использованием только 1 экв. этилизотиоцианата. При кипячении в 2-пропаноле реакция останавливается на стадии образования тиоуреидо-производного **7a**, которое затем циклизуется с выделением этиламина при кипячении в пиридине. Такой путь синтеза соединения **9a** приемлем для подтверждения его строения, но не имеет особой препаративной значимости. Это связано с тем, что исходное соединение **11** менее доступно, чем фенилгидразон **1a** (его синтезируют в две стадии из фенилгидразона **1a** [10]).

Строение полученных соединений подтверждено элементным анализом (табл. 1) и спектральными исследованиями. Согласно данным спектров ЯМР ^1H (табл. 2) и ИК спектра продукта **9a**, соединения типа **9** и **10** в растворах и в кристаллическом состоянии существуют полностью в тионной форме.

Таким образом, рециклизация арилгидразонов 2-ацилметил-1H-бензимидазолов может инициироваться изотиоцианатами, хотя и не так эффективно, как хлорангидридами или ангидридами карбоновых кислот. Тем не менее, реакция с изотиоцианатом достаточно привлекательна, как препаративно удобный метод синтеза ряда 1-(1,3-диарил-1H-пиразол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тионов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проведен методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–этанол, 9 : 1, проявление в УФ свете. Спектры ЯМР ^1H соединений записаны на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектр соединения **9a** записан на приборе UR-20 в таблетках КВг. Синтезированные соединения типа **9** и **10** перед определением элементного состава и спектральными исследованиями высушивали 7 ч в вакууме водоструйного насоса при 115 °С.

N-[2-[(1,3-Дифенил-1H-пиразол-5-ил)амино]фенил]-N'-этилтиомочевина (7a). Смесь 0.326 г (1 ммоль) соединения **11** и 0.109 г (1.25 ммоль) этилизотиоцианата кипятят в 2 мл 2-пропанола 1 ч. Добавляют 2 мл воды и 0.5 мл уксусной кислоты. После остывания осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, кристаллизуют из смеси ацетон–вода, 3 : 1, и сушат 8 ч при 80 °С.

1-[1,3-Дифенил-1H-пиразол-5-ил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тион (9a). А. Смесь 0.326 г (1 ммоль) соединения **1a** и 0.218 г (2.5 ммоль) этилизотиоцианата кипятят в 1 мл безводного пиридина 2 ч. Реакционный раствор при кипячении и перемешивании упаривают до половины первоначального объема. Добавляют 1 мл уксусной кислоты. Кипятят при перемешивании и прибавляют по каплям воду до начала кристаллизации. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом. Получают аналитически чистый продукт. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 685, 700, 1220, 1320, 1370, 1450, 1510, 1580, 1605, 3080, 3120, 3160.

Соединения 9b–d, f и 10a, b получают аналогично из соединений **1b–d, f** и **2a, b**. При получении соединений **9c, d** продолжительность кипячения 4 ч. Соединения **9f** и **10b** очищают кристаллизацией из смеси уксусная кислота–вода, 4 : 1.

Б. Смесь 0.326 г (1 ммоль) соединения **1a** и 0.297 г (2.2 ммоль) фенилизотиоцианата кипятят в 1 мл безводного пиридина 2 ч. Реакционный раствор при кипячении и перемешивании упаривают до половины первоначального объема. Добавляют 2 мл уксусной кислоты. Кипятят при перемешивании и прибавляют по каплям воду до начала кристаллизации. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают

2-пропанолом и кристаллизуют из смеси уксусная кислота–вода, 4 : 1. Выход 0.268 г
526

(73%). Т. пл. 229–231 °С. Смешанная проба с образцом, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления.

В. Смесь 0.413 г (1 ммоль) соединения **7a** кипятят 2 ч в 1 мл безводного пиридина. Реакционную смесь обрабатывают аналогично методу А. Получают 0.359 г (97%) продукта **9a**, т. пл. 232–233.5 °С. Смешанная проба с образцом, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления.

1-[3-(4-Нитрофенил)-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-тион (9e). Смесь 0.371 г (1 ммоль) соединения **1e** и 0.218 г (2.5 ммоль) этилизотиоцианата кипятят в 1 мл безводного пиридина 12 ч. Дважды (через каждые 4 ч) прибавляют еще по 0.096 г (1.1 ммоль) этилизотиоцианата. Добавляют 2 мл уксусной кислоты и кипятят при перемешивании, прибавляя по каплям воду до начала кристаллизации. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и кристаллизуют из смеси пиридин–вода, 4 : 1.

Соединение 10c получают аналогично из соединения **2c**, но выделяют из реакционной смеси как при получении соединения **9a** по методу А.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. П. Швайка, В. Н. Артемов, *ЖОХ*, **41**, 1788 (1972).
2. Н. С. Van der Plas, *Ring Transformation of Heterocycles*, Wiley, New York, 1972.
3. N. Vivona, S. Buscemi, V. Frenna, G. Gusmano, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **56**, 49 (1993).
4. Е. В. Бабаев, Н. С. Зефиоров, *ХГС*, 1564 (1996).
5. G. Najos, Z. Riedl, G. Kollenz, *Eur. J. Org. Chem.*, **18**, 3405 (2001).
6. И. О. Журавель, С. М. Коваленко, В. П. Черных, С. В. Русанова, *Журн. орган. фармацевт. химии*, **1**, № 3–4, 21 (2003).
7. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *ХГС*, 206 (2005).
8. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **33**, 116 (1997).
9. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, А. Я. Ильченко, *Журн. орган. фармацевт. химии*, **1**, № 1–2, 13 (2003).
10. И. Б. Дзвинчук, А. В. Туров, М. О. Лозинский, *Журн. орган. фармацевт. химии*, **2**, № 3 (7), 41 (2004).
11. А. М. Нестеренко, А. Я. Ильченко, И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *Теор. и эксперим. химия*, **40**, 204 (2004).
12. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *ХГС*, 436 (2003).

*Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02660
e-mail: Rostov@bpci.kiev.ua*

Поступило в редакцию 13.05.2005