

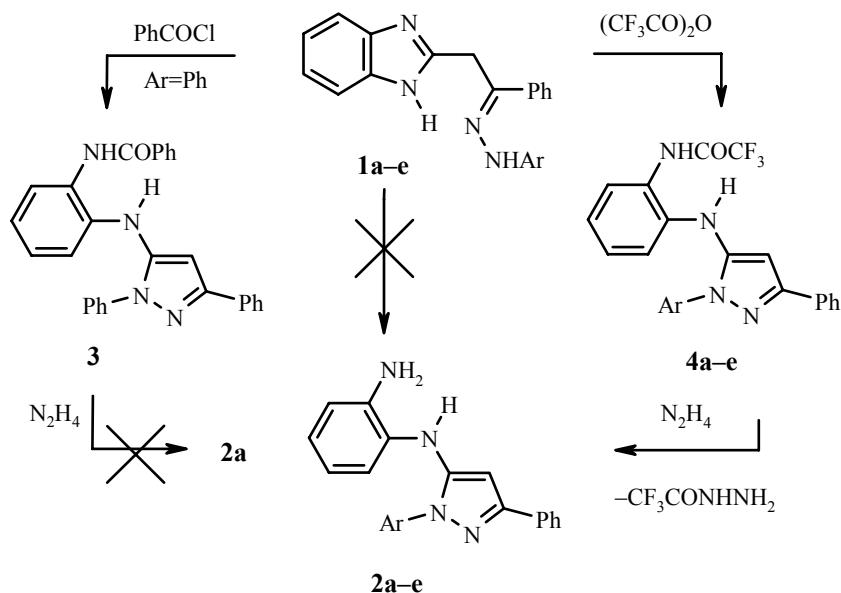
И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский

ИЗОМЕРИЗАЦИЯ АРИЛГИДРАЗОНОВ 2-ФЕНАЦИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛА В 1-АРИЛ-5-(*o*-АМИНОАНИЛИНО)-3-ФЕНИЛПИРАЗОЛЫ ПОСРЕДСТВОМ ТРИФТОРАЦЕТИЛИРОВАНИЯ И ГИДРАЗИНОЛИЗА

Разработан препаративно удобный двустадийный способ изомеризации арилгидразонов 2-фенацил-1Н-бензимидазола в ранее неизвестные 1-арил-5-(*o*-аминоанилино)-3-фенилпиразолы. Схема превращения включает рециклизацию при ацилировании трифторуксусным ангидридом с образованием 1-арил-5-(*o*-трифторацетиламиноанилино)-3-фенилпиразолов, которые затем подвергают гидразинолизу.

Ключевые слова: бензимидазолы, гидразоны, пиразолы, трифторуксусный ангидрид, гидразинолиз, рециклизация.

Рециклизации особо привлекательны возможностью получения функционализированных соединений с таким взаиморасположением структурных фрагментов, которого трудно достичь при использовании других методов препаративной органической химии [1–5]. С этой точки зрения было интересно разработать способ рециклизации арилгидразонов 2-фенацил-1Н-бензимидазола **1a–e** в изомерные им ранее неизвестные 5-(*o*-аминоанилино)-1-арил-3-фенилпиразолы **2a–e**. Решение такой задачи может расширить перспективы синтеза новых пиразолосодержащих соединений.



1, 2, 4 a Ar = Ph, **b** Ar = O₂NC₆H₄, **c** Ar = 3-ClC₆H₄, **d** Ar = 4-FC₆H₄, **e** Ar = 4-MeC₆H₄

Следует отметить, что непосредственная рециклизация соединений **1**

в целевые продукты **2** – это, по сути, внутримолекулярное переаминирование, которое должно испытывать существенные пространственные и энергетические затруднения. Процесс требует осуществления внутримолекулярной нуклеофильной атаки малореакционноспособного арилгидразонового фрагмента по положению **2** весьма устойчивой бензимидазольной системы с последующим размыканием имидазольного цикла за счет разрыва связи азот–углерод. Условия такой непосредственной изомеризации нам найти не удалось. Фенилгидразоны типа **1** при нагревании и кислотном катализе превращаются по иному направлению: претерпевают индолизацию по реакции Фишера [6]. Рециклизация фенилгидразона 2-фенацил-1Н-бензимидазола (**1a**), как найдено нами ранее [7], может инициироваться при ацилировании бензоилхлоридом, что приводит к получению N-бензоилзамещенного соединения **3**, которое однако при нагревании с гидразингидратом в течение 12 ч не превращается в целевой продукт.

Осуществить синтез соединений **2** нам удалось, используя трифторуксусный ангидрид, содержащий легко удаляемую ацильную группу.

Т а б л и ц а 1

Характеристика синтезированных соединений **1с–е**, **2а–е** и **4а–е**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
1c	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₄	<u>69.78</u>	<u>4.63</u>	<u>15.47</u>	225–226.5	77
		69.90	4.75	15.53		
1d	C ₂₁ H ₁₇ FN ₄	<u>73.36</u>	<u>5.05</u>	<u>16.15</u>	240–242	85
		73.24	4.98	16.27		
1e	C ₂₂ H ₂₀ N ₄	<u>77.68</u>	<u>5.82</u>	<u>16.32</u>	221–222.5	75
		77.62	5.92	16.46		
2a	C ₂₁ H ₁₈ N ₄	<u>77.16</u>	<u>5.67</u>	<u>17.08</u>	156–157	94
		77.28	5.56	17.16		
2b	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₂	<u>67.83</u>	<u>4.55</u>	<u>18.69</u>	170–171.5	99
		67.91	4.61	18.86		
2c	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₄	<u>69.73</u>	<u>4.48</u>	<u>15.39</u>	109–110.5	98
		69.90	4.75	15.53		
2d	C ₂₁ H ₁₇ FN ₄	<u>73.13</u>	<u>4.77</u>	<u>16.14</u>	173–174.5	94
		73.24	4.98	16.27		
2e	C ₂₂ H ₂₀ N ₄	<u>77.43</u>	<u>5.75</u>	<u>16.29</u>	173–175	98
		77.62	5.92	16.46		
4a	C ₂₃ H ₁₇ F ₃ N ₄ O	<u>65.36</u>	<u>4.18</u>	<u>13.18</u>	144–145	81
		65.40	4.06	13.26		
4b	C ₂₃ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃	<u>59.02</u>	<u>3.49</u>	<u>14.89</u>	203.5–205	92
		59.10	3.45	14.98		
4c	C ₂₃ H ₁₆ ClF ₃ N ₄ O	<u>60.44</u>	<u>3.65</u>	<u>12.19</u>	125–126.5	70
		60.47	3.53	12.26		
4d	C ₂₃ H ₁₆ F ₄ N ₄ O	<u>62.79</u>	<u>3.72</u>	<u>12.65</u>	142–143.5	80
		62.75	3.66	12.72		
4e	C ₂₄ H ₁₉ F ₄ N ₄ O	<u>66.12</u>	<u>4.16</u>	<u>12.75</u>	160–161.5	77
		66.05	4.39	12.84		

Т а б л и ц а 2

ИК и ЯМР ¹Н спектры соединений **1с–е**, **2а–е** и **4а–е**

Со- еди- не- ние	ИК спектр, ν , см^{-1} , C=N, C=O и N-H	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
1	2	3
1c	1595, 3365	4.45 (2H, с, CH_2), 6.83 (1H, д, $J = 8.1$, 3- ClC_6H_4 : H-4), 7.08–7.17 (2H, м, H-5,6), 7.20–7.26 (1H, м, n -протон C_6H_5), 7.26–7.31 (3H, м, 3- ClC_6H_4 : H-2,4,5), 7.35–7.40 (2H, м, m -протоны C_6H_5), 7.45 (1H, д, $J = 6.9$, H-7), 7.52 (1H, д, $J = 7.2$, H-4), 7.85 (2H, д, $J = 7.5$, o -протоны C_6H_5), 10.39 (1H, с, NNH), 12.40 (1H, с, H-1)
1d	1615, 3340	4.43 (2H, с, CH_2), 7.09–7.15 (4H, м, H-5,6 и 4- FC_6H_4 : H-3,5), 7.24–7.30 (3H, м, n -протон C_6H_5 и 4- FC_6H_4 : H-2,6), 7.33–7.38 (2H, м, m -протоны C_6H_5), 7.46 (1H, м, H-7), 7.51 (1H, м, H-4), 7.85 (2H, д, $J = 7.8$, o -протоны C_6H_5), 10.29 (1H, с, NNH), 12.40 (1H, с, H-1)
1e	1610, 3340	2.24 (3H, с, CH_3), 4.41 (2H, с, CH_2), 7.08–7.18 ($2 \times$ 2H, 2д, $J = 8.4$, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 7.09–7.16 (2H, м, H-5,6), 7.23–7.28 (1H, м, n -протон C_6H_5), 7.33–7.38 (2H, м, m -протоны C_6H_5), 7.44 (1H, д, $J = 6.9$, H-7), 7.52 (1H, д, $J = 7.2$, H-4), 7.84 (2H, д, $J = 7.8$, o -протоны C_6H_5), 10.20 (1H, с, NNH), 12.40 (1H, с, H-1)
2a	3350, 3380, 3460	4.85 (2H, с, NH_2), 6.30 (1H, с, H-4), 6.45–6.51 (1H, м, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-4), 6.67–6.71 (2H, м, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-3,5), 6.76 (1H, д, $J = 8.1$, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-6), 7.06 (1H, с, NH), 7.29–7.43 (4H, м, n - и m -протоны CC_6H_5 + n -протон NC_6H_5), 7.46–7.51 (2H, м, m -протоны NC_6H_5), 7.73 (2H, д, $J = 7.8$, o -протоны NC_6H_5), 7.83 (2H, д, $J = 6.9$, o -протоны CC_6H_5)
2b	3330, 3390, 3480	4.94 (2H, с, NH_2), 6.28 (1H, с, H-4), 6.46–6.51 (1H, м, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-4), 6.72–6.78 (3H, м, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-3,5,6), 7.32–7.46 (4H, м, NH + n - и m -протоны C_6H_5), 7.86 (2H, д, $J = 7.2$, o -протоны CC_6H_5), 8.10 и 8.34 ($2 \times$ 2H, 2д, $J = 6.9$, n - C_6H_4)
2c	3370, 3455	4.86 (2H, с, NH_2), 6.23 (1H, с, H-4), 6.45–6.51 (1H, м, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-4), 6.70–6.77 (3H, м, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-3,5,6), 7.21 (1H, с, NH), 7.30–7.84 (9H, м, C_6H_5 + 3- ClC_6H_4)
2d	3350, 3375, 3450	4.83 (2H, с, NH_2), 6.26 (1H, с, H-4), 6.45–6.50 (1H, м, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-4), 6.67–6.72 (2H, м, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-3,5), 6.74 (1H, д, $J = 7.8$, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-6), 7.06 (1H, с, NH), 7.29–7.34 (3H, м, n -протон C_6H_5 + FC_6H_4 : H-2,6), 7.34–7.42 (2H, м, m -протоны C_6H_5), 7.72–7.77 (2H, м, 4- FC_6H_4 : H-3,5), 7.82 (2H, м, $J = 6.9$, o -протоны C_6H_5)
2e	3350, 3375, 3460	2.35 (3H, с, CH_3), 4.81 (2H, с, NH_2), 6.29 (1H, с, H-4), 6.45–6.50 (1H, м, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-4), 6.66–6.70 (2H, м, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-3,5), 6.75 (1H, д, $J = 7.8$, 2- $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$: H-6), 6.95 (1H, с, NH), 7.27–7.33 (3H, м, n -протон C_6H_5 + $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$: H-3,5), 7.37–7.42 (2H, м, m -протоны C_6H_5), 7.60 (2H, д, $J = 8.1$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$: H-2,6), 7.81 (2H, д, $J = 7.2$, o -протоны C_6H_5)
4a	1700, 3200, 3280, 3600	6.60 (1H, с, H-4), 6.80 (1H, д, $J = 7.8$, 2- $\text{CF}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4$: H-6), 6.85 (1H, м, 2- $\text{CF}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4$: H-4), 7.12 (1H, м, 2- $\text{CF}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4$: H-5), 7.18 (1H, д, $J = 7.8$, 2- $\text{CF}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4$: H-3), 7.29–7.36 (2H, м, n -протоны NC_6H_5 и CC_6H_5), 7.41–7.46 (4H, м, m -протоны NC_6H_5 и CC_6H_5), 7.75 (2H, д, $J = 7.5$, o -протоны NC_6H_5), 7.77 (1H, с, NH), 7.87 (2H, д, $J = 6.9$, o -протоны C_6H_5), 10.74 (1H, с, NHCO)

1	2	3
4b	1700, 3315	6.72 (1H, с, Н-4), 6.78 (1H, д, $J = 8.1$, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-6), 6.89 (1H, м, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-4), 7.14 (1H, м, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-5), 7.22 (1H, д, $J = 7.8$, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-3), 7.36–7.49 (3H, м, <i>n</i> - и <i>m</i> -протоны C ₆ H ₅), 7.93 (2H, д, $J = 7.2$, <i>o</i> -протоны C ₆ H ₅), 8.11 (1H, с, NHHet), 8.15 и 8.28 (2 × 2H, 2д, $J = 9.3$, 4-NO ₂ C ₆ H ₄), 10.80 (1H, с, NHCO)
4c	1710, 3200, 3300	6.54 (1H, с, Н-4), 6.84 (1H, д, $J = 8.1$, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-6), 6.90 (1H, м, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-4), 7.15 (1H, м, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-5), 7.22 (1H, д, $J = 7.5$, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-3), 7.33–7.88 (9H, м, C ₆ H ₅ + 3-ClC ₆ H ₄), 7.86 (1H, с, NHHet), 10.73 (1H, с, NHCO)
4d	1700, 3295, 3420	6.59 (1H, с, Н-4), 6.79 (1H, д, $J = 7.8$, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-6), 6.86 (1H, м, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-4), 7.13 (1H, м, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-5), 7.18 (1H, д, $J = 7.8$, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-3), 7.24–7.30 и 7.76–7.80 (2 × 2H, 2м, 4-FC ₆ H ₄), 7.43 и 7.43 (1H и 2H, 2м, <i>n</i> - и <i>m</i> -протоны C ₆ H ₅), 7.76 (1H, с, NHHet), 7.87 (2H, д, $J = 7.2$, <i>o</i> -протоны C ₆ H ₅), 10.73 (1H, с, NHCO)
4e	1700, 3285, 3425	2.32 (3H, с, CH ₃), 6.58 (1H, с, Н-4), 6.79 (1H, д, $J = 7.8$, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-6), 6.85 (1H, м, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-4), 7.13 (1H, м, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-5), 7.18 (1H, д, $J = 7.8$, 2-CF ₃ CONHC ₆ H ₄ : Н-3), 7.24–7.63 (2 × 2H, 2д, $J = 8.1$, 4-CH ₃ C ₆ H ₄), 7.33 и 7.42 (1H и 2H, 2м, <i>n</i> - и <i>m</i> -протоны C ₆ H ₅), 7.67 (1H, с, NHHet), 7.87 (2H, д, $J = 7.2$, <i>o</i> -протоны C ₆ H ₅), 10.72 (1H, с, NHCO)

Взаимодействие соединений **1a–e** с трифторуксусным ангидридом сопровождается рециклизацией с образованием 1-арил-5-(*o*-трифторацетиламиноанилино)-3-фенилпиразолов **4a–e**, гидразинолиз которых приводит к целевым анилинопиразолам **2a–e**.

Первая стадия синтеза – инициируемая ацилированием рециклизация – протекает в диоксане при температуре 20–25 °С и завершается за 1 ч. Для достижения полноты превращения трифторуксусный ангидрид берется в 1.5 избытке по отношению к теоретически необходимому. Реакция протекает гладко, выходы соединений **4a–e** составляют 70–92%.

Вторая стадия синтеза – гидразинолиз – протекает в кипящем метаноле и завершается за 30 мин. Трифторацетилгидразин, образующийся в реакции, обладает повышенной растворимостью и не препятствует выделению целевых продуктов **2a–e**, выходы которых близки к количественным.

Синтезированные новые соединения (табл. 1) – вполне устойчивые кристаллические вещества, строение которых подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектров (табл. 2).

Таким образом, найден новый удобный способ изомеризации арилгидразонов 2-фенацил-1H-бензимидазола в 1-арил-5-(2-аминоанилино)-3-фенилпиразолы под действием трифторуксусного ангидрида с последующим гидразинолизом образующихся пиразолиламинотрифторацетанимидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры снимали на приборе UR-20 в таблетках КВг. 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). Соединения **1a,b** и **3** получали по методам [7, 8].

3-Хлорфенилгидразон 2-фенацил-1H-бензимидазола (1c). Смесь 10 ммоль 2-фенацил-1H-бензимидазола, 11 ммоль хлоргидрата 3-хлорфенилгидразина, 15 ммоль пиридина и 5 мл диоксана нагревают 1.5 ч при 95–100 °С. Добавляют 3 мл воды и 3 мл 2-пропанола и перемешивают до начала кристаллизации. После остывания осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, сушат 5 ч при 115 °С в вакууме водоструйного насоса. Продукт образуется в аналитически чистом виде.

Арилгидразон 1d получают аналогично.

4-Толилгидразон 2-фенацил-1H-бензимидазола (1e). Смесь 5 ммоль 2-фенацил-1H-бензимидазола, 7 ммоль 4-толилгидразина и 5 мл диоксана нагревают 1.5 ч в присутствии 5 капель ледяной уксусной кислоты при 95–100 °С. Добавляют 2.5 мл воды и перемешивают до начала кристаллизации. После остывания осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, сушат 5 ч при 115 °С в вакууме водоструйного насоса. Продукт образуется в аналитически чистом виде.

1-Арил-5-(2-трифторацетиламиноанилино)-3-фенилпиразолы 4a–e. К суспензии 2 ммоль соответствующего соединения **1a–e** в 2.0 мл безводного диоксана прибавляют при охлаждении на водяной бане (20–25 °С) и перемешивании 0.42 мл (3 ммоль) трифторуксусного ангидрида в течение 3–4 мин. Раствор выдерживают 1 ч при 20–25 °С, затем разбавляют смесью 1 мл водного раствора (20%) аммиака и 3 мл воды. Смесь подогревают при перемешивании до полной кристаллизации выделившегося масла. Если кристаллизация не происходит, реакцию смесь упаривают до ½ объема и разбавляют 2 мл 2-пропанола. После остывания осадок отфильтровывают, промывают охлажденной смесью вода–2-пропанол, 1 : 1, сушат при 90 °С, перекристаллизовывают из толуола.

5-(2-Аминоанилино)-1-арил-3-фенилпиразолы 2a–e. К нагреваемой на бане (95–100 °С) смеси 0.3 г соответствующего соединения **4a–e** в 1.5 мл метанола добавляют 0.3 мл гидразингидрата (80%). Смесь кипятят 30 мин и разбавляют при перемешивании 1.5 мл воды. Если продукт выделяется в виде масла, добавляют 0.5 мл серного эфира. После остывания осадок отфильтровывают, промывают смесью метанол–вода, 1 : 1, сушат 5 ч при 100 °С. Продукты образуются в аналитически чистом виде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. П. Швайка, В. Н. Артемов, *ЖОХ*, **41**, 1788 (1972).
2. Н. С. Van der Plas, *Ring Transformation of Heterocycles*, John Wiley & Sons, New York ets., 1972, **1**, **2**.
3. N. Vivona, S. Buscemi, V. Frenna, G. Gusmano, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky (Ed.), Acad. Press, New York, 1993, **56**, p. 49.
4. Е. В. Бабаев, Н. С. Зефилов, *ХГС*, 1564 (1996).
5. G. Hajos, Z. Riedl, G. Kollenz, *Eur. J. Org. Chem.*, **18**, 3405 (2001).
6. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *ХГС*, 206 (2005).
7. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **32**, 1759 (1996).
8. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **33**, 116 (1997).

Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: iochkiev@ukrpack.net

Поступило в редакцию 20.09.2003

I. B. Dzvinchuk, M. O. Lozinskii

Isomerization of 2-phenacyl-1h-benzimidazole arylhydrazones into 1-aryl-5-(*o*-aminoanilino)-3-phenylpyrazoles by means of trifluoroacetylation and hydrazinolysis

Keywords: benzimidazoles, hydrazones, pyrazoles, trifluoroacetylhydride, hydrazinolysis, ring transformation.