

УДК 541.65 + 547.572.6'712

ЦИКЛОМЕТИЛЕНИРОВАНИЕ БЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫХ АНАЛОГОВ ХАЛКОНА И СТИЛЬБЕНА

© 2010 В. Н. Котляр, П. А. Пушкарев, И. М. Гелла, В. Д. Орлов

Действием диметилсульфоксоний метилица осуществлено стереоспецифичное циклопропанирование бензимидазольных аналогов халконов и цианстильбенов, измерены и проанализированы ИК и ЯМР ^1H спектры полученных и родственных (данные взяты из литературы) соединений. Показано, что напряженность трехчленного цикла, расположенного по соседству с $\text{C}=\text{O}$ или $\text{C}\equiv\text{N}$ группами, вызывает понижение их частот валентных колебаний в среднем на 20 см^{-1} . Стереоспецифичность изучаемого процесса и предпочтительное транс-расположение бензимидазольного и арильных ядер при циклопропане обусловлены стерическими факторами.

Ключевые слова: бензимидазол, ИК-спектроскопия, стереоспецифичность, халкон, циклопропаны, ЯМР ^1H -спектроскопия.

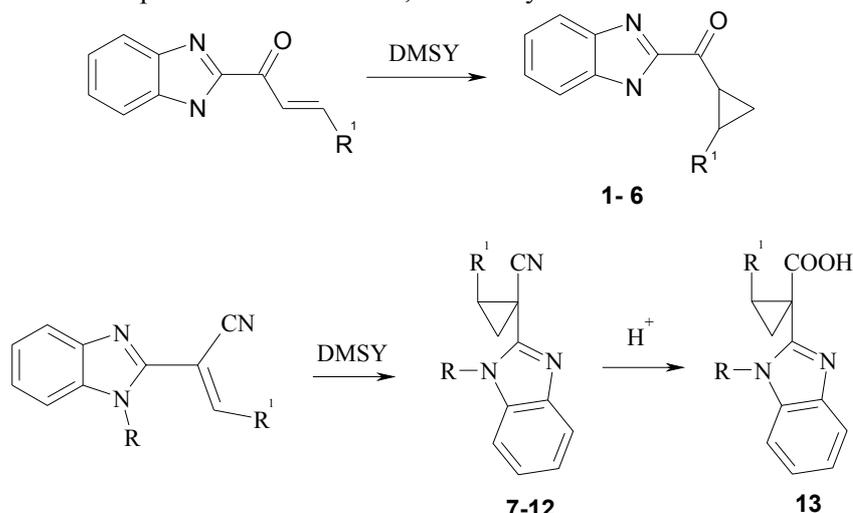
Гетероциклические циклопропильные соединения сейчас заняли важное место в биоорганических и фармацевтических исследованиях благодаря своим биологическим свойствами, близостью к природным соединениям и их синтетической доступности [1 (и ссылки в ней)]. С другой стороны, по аналогичным причинам повышенный интерес наблюдается и к производным бензимидазола [2-4]. Целью настоящей работы стал синтез соединений, в молекулах которых бензимидазольный радикал был связан с циклопропильным как через карбонильную группу, так и непосредственно.

Для синтеза функционально замещенных циклопропанов широко используются методы прямого метиленирования активированных двойных связей, их обзор хорошо представлен в работе [5]; мы остановили свой выбор на метиленировании $\text{C}=\text{C}$ связи с помощью сульфоксониевых илидов (реакции Кори [6]), которое протекает с высокой селективностью в условиях стерического контроля. Нам удалось найти один пример применения этой реакции для получения бензимидазолилзамещенных циклопропанов: в синтезе гетероциклических аналогов простагландинов сообщалось [3] о метиленировании 1-(1-*R*-бензимидазолил-2)-октен-1-она-3 с последующим восстановлением кето-группы до спиртовой. Известны также примеры встречного синтеза: получение цианциклопропанов, гидролиз их цианогруппы до кислотной группы и далее в результате ее циклоконденсации с *o*-фенилендиамином формирование бензимидазольного фрагмента [4,7].

Для достижения поставленной цели нами был осуществлен синтез циклопропанового фрагмента на основе описанных ранее [8] бензимидазольных аналогов халконов действием на их раствор в диметилсульфоксиде (DMSO) диметилсульфоксоний метилидом (DMSY) (получаемого *in situ* действием едкого натра на триметилсульфоксоний иодид). Реакционная смесь перемешивалась 1,5-2,0 часа при комнатной температуре и после стандартной обработки (см. эксп. часть) получались с выходом $\approx 50\text{-}60\%$ бесцветные кристаллы соединений **1-6** (см. схему 1). Неожиданной проблемой синтеза выявилась высокая растворимость исходных и целевых соединений в щелочной среде, обусловленная, по нашему мнению, значительной кислотностью N-N-группы бензимидазольного бицикла и происходящим по ней солеобразованием. Если для исходных кетонов это позитивный эффект, то для целевых продуктов **1-6** – это создало, на первых шагах, проблемы; для выделения этих соединений было необходимо нейтрализовать образующиеся натриевые соли, что достигалось добавками уксусной кислоты.

В аналогичных условиях осуществлено метиленирование 1-циан-1-(бензимидазолил-2)-2-арил-стиролов. Выбор этих соединений не был случайным, так как согласно [9] именно подобные системы оказались самыми информативными с точки зрения электронных эффектов и проводимости, обусловленных появлением циклопропанового цикла. В свою очередь, исходные стиролы образуются с высокими выходами в реакции конденсации ароматических альдегидов с 2-цианметиленилбензимидазолом (см. эксп. часть). Выход соединений **7-12** - продуктов метиленирования соответствующих цианстиролов, в среднем оказался заметно выше выхода соединений первой группы **1-6** (см. табл. 1), вероятно, вследствие их меньшей растворимости и луч-

шей кристаллизации. В целях сравнения цианогруппа соединения **7** была подвергнута гидролизу до карбоксильной и с высоким выходом (91%) получено соединение **13**; циклопропановый цикл в этих условиях сохранялся неизменным, см. схему:



1-11, 13 R = H; **12** R = Me;

1 R¹ = 4-(CH₃O)C₆H₄; **2** R¹ = 4-FC₆H₄; **3** R¹ = 4-ClC₆H₄; **5** R¹ = 2-(5-(2-хлорфенил)тиенил); **6** 2-(5-(4-бромфенил)тиенил), **4,11** R¹ = 4-(CHF₂O)-3-(CH₃O)C₆H₃; **7, 13** R¹ = Ph; **8** R¹ = 4-FC₆H₄; **9** R¹ = 4-Cl-C₆H₄; **10** R¹ = 2-(CHF₂O)C₆H₄; **12** R¹ = 1,3-бензодиоксол-5-ил.

Таблица 1. Некоторые физико-химические характеристики соединений **1-13**

Соединение	T _{пл} , °C	Выход, %	Брутто-формула	Найдено, N, % Вычислено, N, %	ИК спектры*, ν, см ⁻¹
1	183	54	C ₁₇ H ₁₃ FN ₂ O	<u>10.01</u> 9.99	1660(C=O) (1656***)
2	194	60	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O	<u>9.48</u> 9.44	1661(C=O) (1659***)
3	185	48	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>9.61</u> 9.58	1659(C=O) (1652***)
4	178	56	C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₃	<u>7.85</u> 7.83	1660(C=O)
5	195	52	C ₂₁ H ₁₅ BrN ₂ OS	<u>6.65</u> 6.62	1660(C=O)
6	199	53	C ₂₁ H ₁₅ ClN ₂ OS	<u>7.42</u> 7.39	1657(C=O)
7	200	88	C ₁₇ H ₁₃ N ₃	<u>16.18</u> 16.20	2246(C≡N)
8	205	85	C ₁₇ H ₁₂ FN ₃	<u>15.17</u> 15.15	2247(C≡N)
9	220	83	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₃	<u>14.28</u> 14.30	2245(C≡N)
10	195	72	C ₁₈ H ₁₃ F ₂ N ₃ O	<u>12.90</u> 12.92	2243(C≡N)
11	180	47	C ₁₉ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₂	<u>11.85</u> 11.83	2240(C≡N)
12	174	68	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>13.21</u> 13.24	2238(C≡N)
13	223(с разл)	91**	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>10.09</u> 10.07	1670(C=O)

* Измерены в табл. КВг. ** На стадии гидролиза нитрильной группы.

*** Значения ν_{C=O} исходных халконов имидазольного ряда.

Состав и строение всех полученных соединений **1-13** подтверждено данными элементного анализа, измерениями ИК и ЯМР ^1H спектров (табл. 1 и 2).

Таблица 2. ЯМР ^1H спектральные данные соединений **1-13** (DMSO- d_6).

Соединение	Значения химических сдвигов протонов, δ , м.д., КССВ (J , Гц)
1	1.71 (1H, м); 1.81 (1H, м); 2.66 (1H, м); 3.49 (1H, м); 3.74 (3H, с, OCH ₃); 6.87-7.79 (8H, м, H _{аром}); 13.35 (1H, с, NH)
2	1.73 (1H, м); 1.82 (1H, м); 2.71 (1H, м); 3.53 (1H, м); 7.12-7.80 (8H, м, H _{аром}); 13.37 (1H, с, NH)
3	1.75 (1H, м); 1.84 (1H, м); 2.71 (1H, м); 3.55 (1H, м); 7.28-7.80 (8H, м, H _{аром}); 13.38 (1H, с, NH)
4	1.71 (1H, м); 1.82 (1H, м); 2.71 (1H, м); 3.55 (1H, м); 3.83 (3H, с, OCH ₃); 6.85-7.80 (8H, м, H _{аром} +OCHF ₂); 13.38 (1H, с, NH)
5	1.77 (1H, м); 1.92 (1H, м); 2.94 (1H, м); 3.61 (1H, м); 7.07-7.84 (10H, м, H _{аром}); 13.41 (1H, с, NH)
6	1.75 (1H, м); 1.91 (1H, м); 2.92 (1H, м); 3.59 (1H, м); 7.04-7.71 (10H, м, H _{аром}); 13.34 (1H, с, NH)
7	2.43 (1H, кв, $J_1=2.8, J_2=6.1$); 3.06 (1H, т, $J=7.0$); 3.80 (1H, т, $J=8.7$); 7.35-7.88 (9H, м, H _{аром}); 12.82 (1H, с, NH)
8	2.41 (1H, кв, $J_1=2.8, J_2=6.1$); 3.06 (1H, т, $J=7.0$); 3.80 (1H, т, $J=8.7$); 7.17-7.59 (8H, м, H _{аром}); 12.76 (1H, с, NH)
9	2.84 (1H, кв, $J_1=2.8, J_2=6.1$); 3.06 (1H, т, $J=7.0$); 3.75 (1H, т, $J=8.7$); 7.58-7.94 (8H, м, H _{аром}); 13.17 (1H, с, NH)
10	2.80 (1H, кв, $J_1=2.8, J_2=6.1$); 3.06 (1H, т, $J=7.0$); 3.80 (1H, т, $J=8.7$); 7.35 (1H, с, OCHF ₂); 7.56-8.02 (8H, м, H _{аром}); 13.13 (1H, с, NH)
11	2.83 (1H, кв, $J_1=2.8, J_2=6.1$); 3.09 (1H, т, $J=7.2$); 3.73 (1H, т, $J=8.7$); 4.26 (3H, с, OCH ₃); 7.24 (1H, с, OCHF ₂); 7.43-8.00 (7H, м, H _{аром}); 13.14 (1H, с, NH)
12	2.95 (1H, кв, $J_1=5.6, J_2=6.8$); 3.55 (3H, с, NCH ₃); 3.59 (1H, т, $J=11.35$); 5.36 (1H, т, $J=8.4$); 6.00 (2H, д, $J=6.1, -\text{OCH}_2\text{O}-$); 6.37-7.10 (7H, м, H _{аром})
13	1.91 (1H, кв, $J_1=4.1, J_2=5.1$); 2.39 (1H, т, $J=5.4$); 3.04 (1H, т, $J=8.5$); 7.15-7.87 (9H, м, H _{аром}); 12.26 (1H, с, NH)

В монографии [9] со ссылкой на литературу [10] обсуждаются эффекты, вызванные формированием циклопропанового цикла на основе виниленовой группы халконов, на величину $\nu_{\text{C=O}}$. Поскольку изменения выявились незначительными (в пределах 2-3 см^{-1}) был сделан вывод о проявлении сопряжения циклопропанового цикла с карбонильной группой. Авторы [9] проигнорировали тот факт, который сами же и отметили, что электронная проводимость трехчленного цикла практически нулевая. Ранее одним из нас [11] методами ИК спектроскопии была исследована основность ряда соединений, включая халкон, его дигидроформу, циклопропановый и оксирановый аналоги. По совокупности полученных данных был сделан вывод, что решающую роль при циклопропанировании играет появление рядом с карбонильной группой напряженного трехчленного цикла. Из данных табл. 1 хорошо видно, что никакой передачи электронных эффектов от заместителя R' на C=O группу не наблюдается. А если сравнить эти данные с таковыми для соответствующих халконов бензимидазольного ряда [8] (см. примечание *** в табл. 1), то можно отметить, что наблюдающиеся расхождения величин $\nu_{\text{C=O}}$ также не подчиняются ожидаемым электронным эффектам.

В монографии [9] анализируются также частоты валентных колебаний нитрильной группы ($\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2241-2243 \text{ см}^{-1}$) циклопропановых систем на основе цианостильбенов, т.е. аналогов соединений **7-12**. Если сравнить эти данные с нашими (табл. 1), то можно убедиться в их хорошей согласованности. Иными словами, замена ароматического цикла на бензимидазольное либо варьирование заместителя R' не влияет на величины $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$.

По нашему мнению, влияние циклопропанового фрагмента на соседние связи молекул в основном состоянии, которое как раз характеризуют ИК спектры, обусловлено его баеровской напряженностью, а не сопряжением циклопропановой системы. Величина этого эффекта на частоты C=O и C≡N оказалась сопоставимой с величиной мезомерного эффекта C=C связи: этим можно объяснить и наблюдаемую для соединения **13** пониженную величину $\nu_{C=O}$ карбоксильной группы.

Один из узловых вопросов циклопропанирования двойных связей разными метиленирующими реагентами – это вопрос стереоселективности процесса. Данные ЯМР ^1H спектроскопии позволяют однозначно судить о стереоселективности процесса лишь в синтезе соединений **1-6**. Наблюдающиеся константы спин-спинового взаимодействия C-H протонов циклопропанового кольца (см. табл. 2) соответствуют их транс-расположению, а следовательно и транс-стереоспецифичности самого процесса формирования трехчленного цикла. Это хорошо согласуется с данными работ [12, 13], в которых на примере метиленирования диметилмалеата и диметилфумарата было показано, что в обоих случаях образуется транс-замещенный циклопропановый цикл. Авторы объяснили это возможностью вращения вокруг C-C связи в промежуточном бетаине и формированием менее стерически затрудненного циклического продукта.

В случае соединений **7-13**, имеющих три заместителя при этом цикле, сделать столь однозначное заключение на основании полученных нами данных затруднительно. Хотя и здесь, по нашему мнению, следует ожидать транс-ориентацию объемных заместителей. В пользу этого свидетельствует проведенное нами метиленирование в аналогичных условиях 1,2-дифенилакрилонитрила, которое привело к известному [14] E-1,2-дифенил-1-цианциклопропану, а после омыления к E-1,2-дифенил-1-циклопропанкарбоновой кислоте.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H измерены на приборе Varian VX-200 с рабочей частотой 200 МГц в DMSO- D_6 . ИК-спектры получены на спектрофотометре Specord 75 IR в таблетках KBr. Элементный анализ на содержание азота выполнен по методу Дюма.

Исходные 3-арил-1-(бензимидазол-2-ил)-2-пропен-1-оны описаны нами ранее [8]. Синтез 1-(бензимидазол-2-ил)-1-нитрил-2-арилэтиленов осуществлен по аналогии с [15]:

К суспензии 10 ммоль (1.57 г) 2-(бензимидазол-2-ил)ацетонитрила в этаноле (15 мл) прибавляют 10.5 ммоль соответствующего замещенного бензальдегида, 2 капли 40%-ного водного раствора едкого натра и перемешивают в течение часа при комнатной температуре. Выпавший осадок фильтруют, промывают на фильтре этанолом и сушат на воздухе. Выходы соединений составляют ~ 90 %, их индивидуальность проверяют методом ТСХ (на пластинках Silufol UV VIS, элюент – хлороформ). Для дальнейших превращений эти продукты используют без дополнительной очистки.

Циклометиленирование C=C связей (общая методика):

К суспензии 2 ммоль соответствующего халкона (для **1-6**) или этиленов (для **7-12**), 2.5 ммоль Me_3SOI (триметилоксосульфоний иодида) в 10 мл ДМСО прибавляют 5 ммоль растертого в порошок NaOH и перемешивают 1.5-2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и нейтрализуют уксусной кислотой. Выпавший осадок целевого продукта фильтруют и кристаллизуют из этанола.

Синтез 1-(бензимидазол-2-ил)-2-фенилциклопропан-1-карбоновой кислоты (**13**) осуществляют кипячением 2 ммоль соединения **7** в растворе 20%-ной HCl (5 мл) в течение 3 часов. Выпавший осадок фильтруют и кристаллизуют из этанола.

Характеристики соединений **1-13** представлены в табл. 1 и 2.

Литература

1. Z.Ren, W.Cao, W.Tong, J.Chen, C.Wang. Highly Stereoselective Synthesis of Cyclopropenyl Heterocycles via Cyclopropanation of Olefin with Arsoniumsalt. J. Heterocyclic Chem, 2008, vol. 45, p. 85-90.
2. J. Charton, S.Girault-Mizzi, M-A. Debreu-Fontaine, F.Foufelle, I. Hainault, J-G. Bizot-Espiard, D-H.Caignard, C.Sergheraert. Synthesis and biological evaluation of benzimida-

- zole derivatives as potent AMP-activated protein kinase activators. *Bioorganic & Medical Chem.*, 2006, vol. 14, p. 4490-4518.
3. V.E.Bespalov, V.A.Dombrovskii, D.Yu.Fonskii. Synthesis and prostaglandinlike activity of combined azacyclic prostaglandin analoges based on benziimidazole and pyrrole. 1998, vol. 12, N 12, p.649-651.
 4. W-L.Wu, D.A.Burnett, M.A.Caplen, M.S.Domalski, C.Bennett, W.J.Greenlee, B.E.Hawes, K.O'Neill, B.Weig, D.Weston, B.Spar, T.Kowalski. Design and synthesis of orally efficacious benzimidazoles as melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letts.* 2006, vol.16, p. 3674–3678.
 5. H.Lebel, J-F.Marcoux, C. Molinaro, A., B. Charette. Stereoselective Cyclopropanation Reactions. *Chem. Rev.* 2003, vol. 103, p. 977-1050.
 6. E.J.Korey, M.Chaykovsky. Dimethyloxosulfonium methylide $/(CH_3)_2SOCH_2/$ and dimethylsulfonium methylide $/(CH_3)_2SCH_2/$. Formation and application to organic synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, vol. 87 (6), p. 1353-1364.
 7. C.Muller, U.Schobert, J.Hipp, U.Geis, W.Frobenius, M.Pawlowski. Configurationally stable analogs of Styrylxanthenes as A2A adenosine receptor antagonists. *Eur. J. Med. Chem.*, 1997. vol. 32, p. 709-719.
 8. В.Д.Орлов, В.Н.Котляр, Ю.Н.Суров, А.П.Шкумат. 1-(2-Бензимидазолил)-3-арилпропеноны. *Вісник ХНУ*, 2006, № 731, Хімія, Вип. 14(37), с. 94-100.
 9. Л.А.Яновская, В.А.Домбровский, А.Х.Хусид. Циклопропаны с функциональными группами. Синтез и применение. Наука. М., 1980, с. 110-121.
 10. L.A.Yanovskaya, V.A.Dombrovsky, O.S.Chizhov, B.M.Zolotarev, O.A.Subbotin, V.F.Kucherov. Synthesis and properties of trans 1-aryl-2-benxoylcyclopropanes and their vinyloges. *Tetrahedron*, 1972, Vol. 28, N 6, p. 1565-1573.
 11. В.Д.Орлов, С.А.Коротков, Ю.А.Сукач, В.Ф.Лаврушин. Основность эпоксихалконов. *ЖОХ*. 1973, т. 43. с. 1353-1356.
 12. A.H.Li, L.X.Dai, V.K.Aggarwal. Asymmetric ylide reactions: epoxidation, cyclopropanation, aziridination, olefination, and rearrangement. *Chem. Rev.*, 1997, vol. 97, p. 2341-2372.
 13. C. R.Johnson, C. W. Schroeck. Asymmetric syntheses using optically active oxosulfonium alkylides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, vol. 95, p.7418-7423.
 14. W. von E. Doering, L. R. Robertson, E. E. Ewing. Steric retard of internal rotation in 1-carbomethoxy- 1,2-diphenylcyclopropane *J. Org. Chem.*, 1983, vol. 48, p.p.4280-4286
 15. А.Ф. Пожарский, В.А. Анисимова, Е.Б. Цупак. Практические работы по химии гетероциклов. Изд-во Ростовского ун-та, 1988, с. 81.

Поступила в редакцию 12 августа 2010 г.

В. М. Котляр, П. А. Пушкарьов, І. М. Гелла, В. Д. Орлов. Циклометиленування бензімідазольних аналогів халкону та стильбену.

Дією диметилсульфоксоній метиліду здійснено стереоспецифічне циклопропанування бензімідазольних аналогів халконів та ціанстильбенів, виміряні та проаналізовані ІЧ- та ЯМР 1H спектри отриманих сполук. Показано, що напруга тричленного циклу, розташованого біля $C=O$ або $C\equiv N$ груп, викликає зниження їх частот валентних коливань у середньому на 20 см^{-1} . Стереоспецифічність вивчаємого процесу та переважне транс-розташування бензімідазольного та арильних циклів при циклопропані обумовлено стеричними факторами.

Ключові слова: бензімідазол, ІЧ-спектроскопія, стереоспецифічність, халкон, циклопропани, ЯМР 1H -спектроскопія.

V. N. Kotlyar, P. A. Pushkarev, I. M. Gella, V. D. Orlov. Cyclomethylenation of benzimidazolic analogues of chalcones and stilbenes.

The stereospecific cyclopropanation of benzimidazolic analogues of chalcones and stilbenes have been studied. IR- and NMR 1H specters of synthesized compounds have been registered and analyzed. The tension of a

three-ringed cycle situated near C=O or C≡N groups is shown to lower their frequencies of valence vibrations on 20 cm^{-1} on the average. Stereospecificity of studied process and preferable trans-location of benzimidazolic and arylidic cycles near cyclopropane were explained by steric factors.

Key words: benzimidazole, IR-spectroscopy, stereospecification, chalcone, cyclopropanes, NMR ^1H - spectroscopy.

Kharkov University Bulletin. 2010. № 932. Chemical Series. Issue 19(42).