

УДК 547.572.6;547.779.2 + 541.65

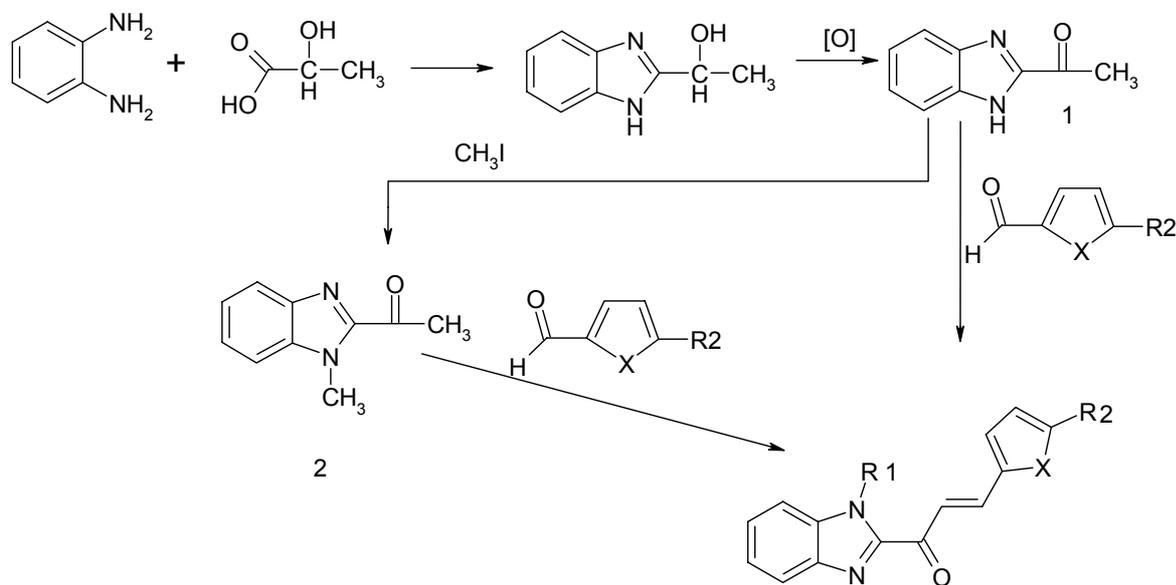
1-(2-БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ)-3-АРИЛПРОПЕНОНЫ

© 2006 В. Д. Орлов, В. Н. Котляр, Ю. Н. Суров, А. П. Шкумат

Разработаны условия синтеза 1-(2-бензимидазолил)-3-арилпропенонов-1 и их N-метильных аналогов, на одном из целевых соединений показано, что синтез в условиях микроволнового облучения не дает преимуществ. Полученные аналоги халкона являются транс-изомерами с s-транс-конформацией пропенонового фрагмента. Методами ИК, ПМР и УФ спектроскопии доказано, что молекулы исследуемых карбонильных соединений при наличии в них свободной N-H группы образуют Н-ассоциаты, которые в присутствии протоносодержащих реагентов конкурируют с Н-комплексами, образуемыми кетонами с этими реагентами. В обоих процессах формируются межмолекулярные водородные связи типа Н... N=C и Н...O=C.

Сведения о синтезе халконов ряда бензимидазола в литературе весьма отрывочны. Интерес к ним вызван в основном как к полупродуктам в синтезе потенциальных антипаразитарных агентов [1-3]; сами они проявляют слабую активность. Они также использовались в синтезе лигандов хелатного типа [4]. Наше внимание эти соединения привлекли тем, что в их молекулах сочетается еноновый фрагмент с гетероциклом, содержащим поляризованную N-H связь: это может способствовать проявлению специфического влияния водородных связей как в халконах, так и в их производных.

Целью настоящей работы явилась отработка оптимальных условий синтеза, изучение строения и свойств 1-(2-бензимидазолил)-3-арилпропенонов-1 и их N-метильных аналогов. Эти гетероциклические аналоги халкона получены кротоновой конденсацией 2-ацетилбензимидазола (**1**) и его N-метильного производного (**2**) с соответствующими ароматическими и гетероциклическими альдегидами. Исходный кетон (**1**), в свою очередь, получен циклоконденсацией офенилендиамин с молочной кислотой с последующим окислением промежуточного 2-(1-гидроксиэтил)бензимидазола хромовым ангидридом в среде уксусной кислоты [5]. Аналог **2** получен метилированием соединения **1** с помощью CH_3I .



Нами на большом числе примеров (см. табл. 1) показано, что оптимальным условием синтеза халконов **3-29** является проведение реакции при комнатной температуре в этанольном растворе смеси компонент при катализе 40% водным раствором едкого натра. Выходы целевых продуктов **3-29** составляют от 56 до 94 %. Главным недостатком предложенного метода является длительность процесса (до 24 часов); нагревание его ускоряет, но усиливается осмоление веществ и снижается выход халконов.

Для сравнения синтез соединения **4**, полученного в описанных выше условиях с выходом 75 % (средним относительно выходов остальных халконов), был осуществлен под влиянием микроволнового излучения (МВ) (см. эксп. часть). Условия этого метода заметно отличны от обычного реакторного синтеза: температура $\sim 150^\circ\text{C}$, растворитель ИПС, катализатор – пиперидин, время проведения реакции – 15 мин. Выход соединения **4** оказался невысоким (57 %); причем изменение времени МВ обработки реакционной смеси в пределах ± 5 минут практически не отразилось на выходе и качестве продукта **4**. Иными словами, в данном конкретном случае МВ синтез не дал заметного преимущества.

Полученные соединения **3-29** представляют собой хорошо кристаллизующиеся вещества, более высокоплавкие при наличии в молекуле N-H-связи. Например, соединения **3-9** плавятся в среднем на $30-50^\circ\text{C}$ выше по сравнению с их N-CH₃ аналогами **10-16**. Уже этот факт позволяет предположить, что в кристаллах соединений первой группы молекулы ассоциированы за счет межмолекулярного водородного связывания.

Первичную информацию о строении халконов дают их ИК спектры. Мы провели измерение ИК спектров соединений **3-29** в кристаллах и растворах (см. табл. 1). Их анализ выявляет четкие структурные закономерности. Так, частоты валентных колебаний карбонильной группы у N-H производных заметно понижены по сравнению с их N-CH₃ аналогами. Однозначно идентифицировать полосу $\nu_{\text{C=N}}$ в этих спектрах, а заодно проконтролировать ее поведение, затруднительно из-за ее перекрывания другими полосами. В спектрах халконов бензимидазольного ряда, измеренных в твердой фазе, валентные колебания N-H связи проявляются в виде уширенной и смещенной в область низких частот ($3260-3280\text{ см}^{-1}$) полосы поглощения, тогда как в спектрах этих соединений, измеренных в растворах, наряду с ней содержится полоса свободной группы N-H ($3438-3451\text{ см}^{-1}$). Межмолекулярный характер H-связывания подтверждается тем, что с понижением концентрации халкона в растворе полоса $\nu_{\text{N-H (связ.)}}$ падает по интенсивности. По этой причине из-за низкой растворимости соединений **9, 18-23, 27-28** в их ИК спектрах не удается идентифицировать полосу связанной группы N-H.

ИК спектры дают также информацию о строении пропенонового фрагмента молекул халконов. Прежде всего, наличие в спектрах всех соединений полосы в области $970-990\text{ см}^{-1}$ свидетельствует об их принадлежности к транс-изомерному ряду. Полоса $\nu_{\text{C=C}}$ во многих случаях перекрыта полосами скелетных колебаний бензимидазольной системы. Но в тех случаях, где разрешение позволяет ее идентифицировать, можно по известным признакам [6]: разности частот ($\nu_{\text{C=O}} - \nu_{\text{C=C}}$) и соотношению интенсивностей этих полос - говорить о преимущественной s-цис-конформации еноновой системы. Стабилизации этой формы способствуют, прежде всего, стерические эффекты бензимидазольного бицикла. Она же более благоприятна при межмолекулярном H-связывании молекул.

Интересную информацию содержат ПМР спектры полученных халконов, измеренные в растворах CDCl₃ и DMSO-d₆ (табл. 2). Сигналы виниленовых протонов N-метил-имидазольных соединений всегда четко разнесены и образуют дублет дублетов с $J_{\alpha,\beta} = 16\text{ Гц}$, типичный для транс-халкона ($\delta_\alpha 7,55$, $\delta_\beta 7,78\text{ м.д.}$, $J = 16\text{ Гц}$ [7]). В спектрах N-H-аналогов, измеренных в растворах CDCl₃, химические сдвиги этих протонов близки (в отдельных случаях они совпадают и наблюдается синглет, см. табл. 2), но значение константы J_{AB} сохраняется. Уширенный сигнал протона группы N-H наблюдается в слабых полях: в CDCl₃ - в области $10,2-10,7\text{ м.д.}$, а в DMSO-d₆ он на $1,5-2,0\text{ м.д.}$ дополнительно смещен в слабые поля. Такая спектральная картина несомненно является следствием проявления межмолекулярных ассоциаций молекул халконов. В первом растворителе в ассоциации участвуют, прежде всего, молекулы кетонов, во втором - включаются и молекулы растворителя.

Различие в химических сдвигах сигналов α - и β -протонов объясняется тем, что β -протон молекулы халкона в s-цис-форме пространственно сближен с карбонильной группой и экранируется ею. Такая спектральная картина сохраняется и в спектрах кетонов N-метил-бензимидазольного ряда. Наблюдаемое усреднение химических сдвигов виниленовых протонов, отмеченное выше для N-H-аналогов, можно объяснить тем, что при межмолекулярных ассоциациях ослабевает экранирующее действие карбонильной группы на β -протон, но одновременно усиливается ее индуктивное электроноакцепторное влияние на α -протон.

Представляло интерес дать количественную характеристику степени наблюдаемой H-ассоциации. Одним из удобных методов является метод, основанный на оценке протоноакцеп-

торной способности α,β -непредельных кетонов на стадии Н-комплексобразования по величине сдвигов полосы $\Delta\nu_{\text{OH}}$ фенола или других органических кислот при образовании ими комплексов с кетонами.

Халконы бензимидазольного ряда имеют как минимум три центра возможного комплексообразования C=N; C=O; N-H; поэтому рассмотрение Н-комплексобразования целесообразно начать с некоторых модельных систем. Наши исследования показали, что в ИК спектре бензимидазола, измеренном в таблетках KBr, наблюдается широкая полоса с максимумом около 3150 см^{-1} , свидетельствующая об самоассоциации гетероцикла. В ИК спектре его раствора в CCl_4 из-за низкой растворимости вещества эта полоса мало заметна, но хорошо проявляется полоса $\nu_{\text{NH}} = 3445\text{ см}^{-1}$ свободной N-H группы. Введение фенола в этот раствор повышает растворимость бензимидазола, что способствует процессам Н-комплексобразования. В ИК спектре это отражается исчезновением полосы свободной N-H группы и появлением широкой сложной полосы в области $3200\text{-}3100\text{ см}^{-1}$, обусловленным самоассоциацией бензимидазола и его комплексообразованием с фенолом. Аналогичная картина сохраняется и для 2-ацетилбензимидазола (I), однако максимум ассоциированной полосы наблюдается в области 3320 см^{-1} . В ИК спектре 1-метилбензимидазола, несклонного к самоассоциации, при добавлении к его раствору в CCl_4 фенола появляется широкая полоса с максимумом около 3075 см^{-1} ($\Delta\nu_{\text{OH}} \sim 530\text{ см}^{-1}$), что свидетельствует об образовании межмолекулярной водородной связи (ММВС). И в этом случае ацилирование в 2-положение гетероцикла (переход к соединению II) сохраняет общую спектральную картину, лишь полоса ММВС еще более уширена и носит более сложный характер (наблюдается явное перекрывание нескольких полос).

Тем же методом (по величине $\Delta\nu_{\text{OH}}$) с участием фенола ($\nu_{\text{OH}}(\text{своб}) = 3610\text{ см}^{-1}$ в CCl_4) была предпринята попытка исследовать основность халконов бензимидазольного ряда (табл. 1). Однако весь массив данных, полученных для соединений **3-5,8,9,17**, содержащих N-H группу, свидетельствует об отсутствии каких-либо значительных изменений в спектрах при переходе от растворов в CCl_4 к растворам CCl_4 +фенол. Создается впечатление об отсутствии новых специфических взаимодействий кетонов с фенолом. Но в то же время в ИК спектрах соединений **10-15**, содержащих N-метилбензимидазолильный радикал, измеренных в растворах CCl_4 +фенол также наблюдаются две отчетливо выраженные полосы поглощения в области $3430\text{-}3450\text{ см}^{-1}$ и $3175\text{-}3257\text{ см}^{-1}$; причем первая из них по величине $\nu_{\text{макс}}$ совпадает с таковой в спектрах соединений **3-5,8,9,17**. В данном случае ассоциированные полосы могут возникать лишь за счет взаимодействия фенола как с карбонильной группой, так и с C=N группой бензимидазольного бицикла. Известно [8], что для халконов величины $\Delta\nu_{\text{OH}}$ колеблются от 190 до 246 см^{-1} , что согласуется с положением высокочастотной полосы в спектрах соединений **10-15** (незначительное

снижение величин $\Delta\nu_{\text{OH}}$ до $160\text{-}180\text{ см}^{-1}$, наблюдаемое в спектрах этих соединений, можно объяснить электроакцепторным влиянием гетероцикла на основность кетогруппы), тогда как их низкочастотная полоса, если учесть данные для модельных соединений, больше соответствует взаимодействию фенола с имидазольным фрагментом. Иными словами, процессы Н-ассоциации кетонов с участием протонов N-H группы бензимидазолильного радикала или Н-О-группы фенола со-

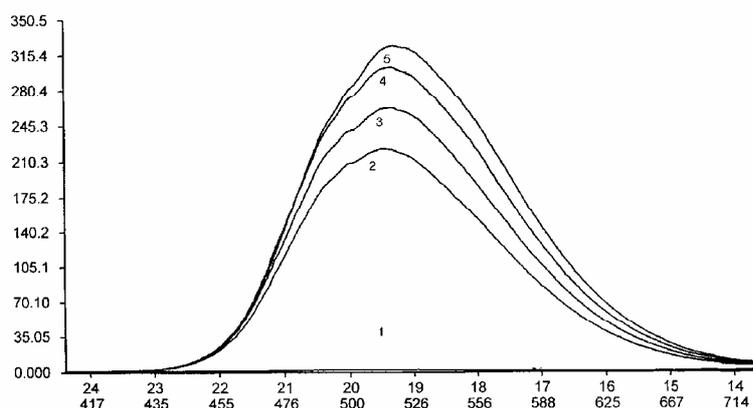


Рис. 1. Спектр флуоресценции соединения **4**

$\text{C} = 3,3 \cdot 10^{-5}$ моль/л в CCl_4

Без кислоты ($\lambda_{\text{макс.}} = 512\text{ нм}$)

1. $\text{c}(\text{CF}_3\text{COOH}) = 2,1 \cdot 10^{-4}$ моль/л ($\lambda_{\text{макс.}} = 513\text{ нм}$)
2. $\text{c}(\text{CF}_3\text{COOH}) = 4,3 \cdot 10^{-4}$ моль/л ($\lambda_{\text{макс.}} = 516\text{ нм}$)
3. $\text{c}(\text{CF}_3\text{COOH}) = 6,3 \cdot 10^{-4}$ моль/л ($\lambda_{\text{макс.}} = 517\text{ нм}$)
4. $\text{c}(\text{CF}_3\text{COOH}) = 8,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л ($\lambda_{\text{макс.}} = 513\text{ нм}$)

проводятся близкими по величине изменениями свободной энергии.

Известно [9], что 1-арил-3-(4-метоксифенил)-пропеноны и 1-арил-3-(4-диметиламинофенил)-пропеноны в твердом состоянии и в апротонных полярных растворителях обладают интенсивной флуоресценцией. При введении в систему воды, спиртов и других протонодоноров интенсивность свечения падает – из-за Н-ассоциации молекул растворителя с С=О группой кетона. На этом основано использование этих соединений в качестве флуоресцентных зондов. При проведении аналогичного эксперимента с CF₃COOH (ТФК), взятой в качестве сильного протонодонора, и 1-(2-бензимидазоллил)-3-(4-метоксифенил)-пропеноном (**4**), напротив, образовался интенсивно флуоресцирующий осадок, что можно объяснить взаимодействием ТФК, прежде всего, с эндоциклическим атомом азота гетероциклического ядра, а не с кетогруппой. Это подтверждают проведенные нами люминесцентные исследования комплексов халкона **4** с CF₃COOH в среде апротонного растворителя CCl₄ (см. рис.1). Из них однозначно следует, что концентрация люминесцирующего комплекса растет с ростом концентрации кислоты.

При исследовании комплексов халкона **4** с ТФК в таблетках КВг с помощью ИК спектроскопии (см. рис. 2а,б) отчетливо видны две полосы в области 1780 см⁻¹ и 1627 см⁻¹, соответствующие ν_{C=O} кислоты и ν_{C=O} кетогруппы халкона, участвующей в образовании комплекса с CF₃COOH, а также две полосы валентных колебаний гидроксильной группы: широкая полоса с максимумом 3423 см⁻¹ (ММВС С=O...HOCCF₃) и интенсивная полоса с максимумом 3175 см⁻¹ (ММВС (C=N) и CF₃COOH).

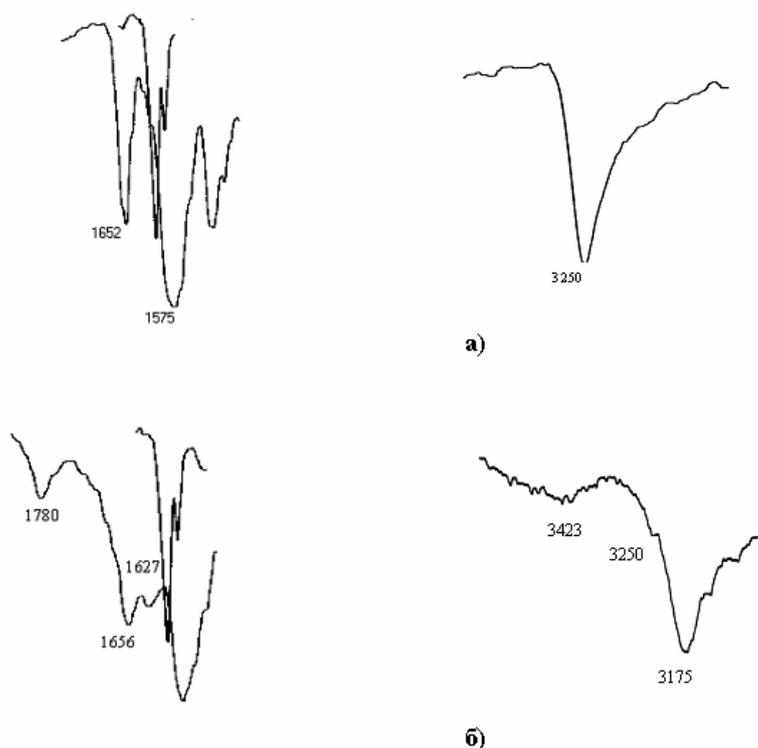


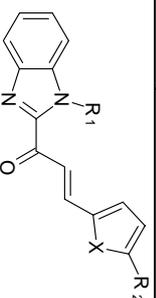
Рис. 2. ИК спектры 1-(2-бензимидазоллил)-3-(4-метоксифенил)-пропенона (в КВг) до (а) и после (б) его взаимодействия с CF₃COOH.

Оба спектральных эксперимента хорошо согласуются между собой, а также с экспериментами с фенолом, и свидетельствуют, по нашему мнению, об участии обоих (C=N и C=O) нуклеофильных центров халконов в Н-комплексобразовании с кислотами. Однако в случае ТФК, судя по относительным интенсивностям полос ν_{ОН} (связ.), определяющую роль играет протонирование кислотой имидазольного цикла халкона **4**.

Таблица 1. Физико-химические свойства α, β -ненасыщенных соединений бензимидазольного ряда.

№	R ₁	X	R ₂	Т. пл. °C	Вы- ход %	ИКС (КВТ), см ⁻¹		ИКС раствор (CCl ₄), см ⁻¹				λлогл. нм	λфлуор
						C=O	N-H	C=O	N-H	N-H---O=C	CCl ₄ +фенол		
3	H	-CH=CH-	H	202	80	1655	3243	1662	3443	3280	3443,3270	341	
4	H	-CH=CH-	OCH ₃	198	75	1652	3266	1658	3445	3270	3445,3265	364	479
5	H	-CH=CH-	N(CH ₃) ₂	250	79	1638	—	1645	3450	3260	3450, 3260	325	587
6	H	-CH=CH-	F	205	83	1656	—	1660	3438	3270		341	
7	H	-CH=CH-	Cl	225	75	1659	3276	1659	3445	3265	3445,3270	345	
8	H	-CH=CH-	Br	215	70	1656	3256	1661	3450	3280	3450,3270	341	
9	H	-CH=CH-	NO ₂	256	60	1659	3304	*	*	*	3449, —		
10	CH ₃	-CH=CH-	H	160	50	1689,1676	—	1685	—	—	3445, 3200		
11	CH ₃	-CH=CH-	OCH ₃	166	58	1674	—	1675	—	—	3442, 3175		
12	CH ₃	-CH=CH-	N(CH ₃) ₂	155	60	1653	—	1654	—	—	3450, 3230	435	588
13	CH ₃	-CH=CH-	F	158	61	1663	—	1669	—	—	3440,3260	338	
14	CH ₃	-CH=CH-	Cl	170	62	1672	—	1670	—	—	3440, 3170		
15	CH ₃	-CH=CH-	Br	157	60	1660	—	1665	—	—	3430, 3240	344	
16	CH ₃	-CH=CH-	NO ₂	225	56	1664	—	1672	—	—	—	326	
17	H	O	H	215	71	1655	3285	1663	3450	3280	3440,3290	373	437
18	H	O	C ₆ H ₅	273	67	1649	3245	1663	3451	*	*	412	514
19	H	O	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	244	75	1646	3240	1659	3447	*	*	427	563
20	H	O	4-Br-C ₆ H ₄	247	80	1646	3260	1662	3449	*	*	428	518
21	H	O	4-I-C ₆ H ₄	280	75	1648	3252	1663	3449	*	*	412	526
22	H	O	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	245	91	1654	3267	1663	3450	*	*	398	555
23	H	O	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	220	91	1639,1655	3244,3403	1664	3450	*	*	398	500
24	H	S	H	230	70	1638	—	1660	3445	3270		362	533
25	H	S	CH ₃	232	75	1633	3262	1659	3443	3269		365	
26	H	S	OCH ₃	180	77	1644	3221	1645	3440	3269		407	
27	H	S	C ₆ H ₅	280	70	1645	3254	1657	3445	*	*	362	533
28	H	S	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	259	94	1644	3242	1661	3450	*	*	424	570
29	H	S	4-Cl-C ₆ H ₄	238	67	1654	3250	1657	3451	3260	*	402	550

* - низкая растворимость в CCl₄



Экспериментальная часть

Индивидуальность полученных соединений **3-29** контролировалась методом ТСХ на пластине Silufol UV-254, элюент хлороформ. Их ПМР-спектры были измерены в растворах DMSO-d₆, CF₃COOD-d₁, CDCl₃-d₁ на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц); ИК спектры - в таблетках KBr и в растворах CCl₄, CHCl₃ на приборе Specord IR-75; электронные спектры поглощения и люминесценции – в ацетонитриле на приборах Hitachi U-3210 и Hitachi F-4010, соответственно, а для соединения **4** – также в CCl₄ с добавками ТФК (см. рис. 1). Методика измерения величин Δν_{ОН} представлена в работе [8]. Данные элементного анализа на азот всех полученных соединений соответствуют расчетным. Физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 2. ЯМР спектральные характеристики некоторых α,β-ненасыщенных кетонов бензимидазольного ряда^{а)}

№ соединения	α- ^{а)}	β- ^{а)}	N-H	N-CH ₃	R ₂
3	7,8	8,2	11,8		
4	7,8	8,2	11,6	–	3,8
5	7,7	8,0	11,8		4,2
6	8,0	8,0	10,6		
7	7,8	8,1	13,5		
13	7,7	8,3	–	4,4	
14	7,3	7,8	–	3,8	
15	7,7	8,2	–	4,1	
24	7,7	8,3	б)		
25	7,7	8,1	б)		2,5
26	7,7	8,0	б)		3,7

а) Величина J составляет 16,00±0,02 Гц.

б) Протон участвует в дейтерообмене.

в) Область сигналов ароматических протонов - 7,2-8,2 м.д.

Общая методика получения соединений 3-29. К спиртовому раствору 10 ммоль 2-ацетилбензимидазола (**1** или **2**) приливаем насыщенный спиртовый раствор 10 ммоль соответствующего альдегида. После смешения прикапываем при перемешивании 30% водный раствор гидроксида натрия до появления желтого окрашивания. Реакционную смесь выдерживаем сутки при комнатной температуре, затем ее нейтрализуем 5% уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровываем и кристаллизуем: соединения **18-23** и **27-29** - из изобутилового спирта, соединение **9** - из уксусной кислоты, все остальные соединения кристаллизованы из этанола.

Микроволновый синтез соединения 4. Синтез осуществлен на приборе Emrys Creator EXP. Смесь 2-ацетилбензимидазола (6,25 ммоль), анисового альдегида (6,25 ммоль) и каталитического количества пиперидина (1 капля) в 5 мл изопропилового спирта готовили в 20 мл пробирке, которую помещали в микроволновую установку, и при температуре 150⁰С в течение 5 мин. при перемешивании облучали, используя уровень «Very High» (90W). После окончания микроволновой обработки содержимое пробирки подкисляли 5% уксусной кислотой. Полученный сырой продукт **4** (его выход составил 57%) отфильтровывали и кристаллизовали из этилового спирта. Его физико-химические характеристики соответствуют соединению **4**, полученному обычным лабораторным методом (см. табл. 1).

Литература

1. Sawhley S.N., Vir D., Gupta A. Indian J. Chem. 1990. V.29B. P.1107-1112.
2. Srivastava R.P., Singh S.K., Abuzar S., Sharma S., Gupta S., Katiyar J.S., Chatterjee R.K. Indian J. Chem. 1993. V.32B. P.1035-1044.
3. Ohta S., Hyakawa S., Moriwaki H., Tsuboi S., Okamoto M. Heterocycles. 1985. V.23. N.7. P.1759-1764.
4. Bochet C.G., Piquet C., Williams A.F. Helv. Chim. Acta. 1993. V.76. P.372-384.

5. Пожарский А.Ф. Практические работы по химии гетероциклов. Издательство Ростовского университета, 1988. С. 132-133.
6. Савин В.И., Китаев Ю.П., Сайдашев И.И. Изв. АН СССР, сер. хим. 1972. вып. 4. С. 851-857.
7. Цукерман С.В., Орлов В.Д., Яценко А.И., Лаврушин В.Ф. Теор. и эксп. Химия. 1970. Т. 6. Вып. 1. С. 67-71
8. Цукерман С.В., Суров Ю.Н., Лаврушин В.Ф. ЖОХ. 1967. Т. 37. Вып. 2. С.364-367.
9. Красовицкий Б.М., Афанасиadi Л.М. Моно- и бифлуорофоры. Харьков.
10. Ин-т Монокристаллов. 2002. 448 с.

Поступила в редакцию 14 августа 2006 г.

Kharkov University Bulletin. 2006. №731. Chemical Series. Issue 14(37). V. D. Orlov, V. N. Kotliar, Yu. N. Surov, A. P. Shkumat. 1-(2-benzimidazol-2-yl)-3-arylpropenones.

A method of synthesis is developed for 1-(benzimidazol-2-yl)-3-arylpropenones-1 and their N-methyl derivatives. For one of target compounds the microwave synthesis is shown to have no advantages. Chalkone analogs thus obtained are trans-isomers with S-trans-conformation of the propenone fragment. IR, PMR and UV spectra prove the formation of H-associates by carbonyl compounds under examination provided they have free N-H groups. In the presence of proton-containing reagents these associates compete with H-complexes formed by ketones with proton-containing reagents. In both cases intermolecular hydrogen bonds $H \cdots N=C$ and $H \cdots O=C$ are formed.