

И. И. Попов, А. А. Константинченко

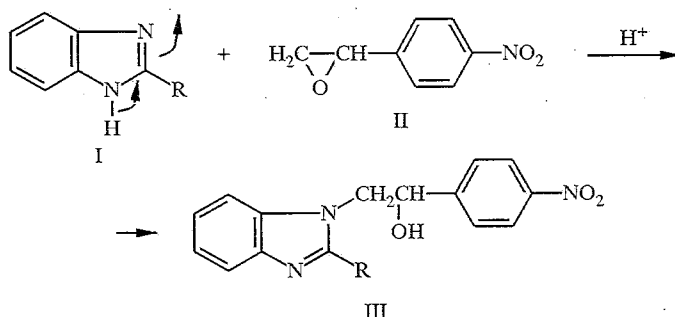
ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛОВ

14*. РЕАКЦИЯ БЕНЗИМИДАЗОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С ОКИСЬЮ *n*-НИТРОСТИРОЛА. ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ АММОНИЕВЫЕ ОСНОВАНИЯ

Изучено взаимодействие бензимидазола, его 2- и 1-алкил-, 2-меркапто- и 2-аминопроизводных с окисью *n*-нитростирола.

Окись стирола реагирует с бензимидазолом при 110...120 °С в ДМФА в присутствии сильных оснований с образованием 1-(2-оксизтил-2-фенил)-бензимидазола — исходного соединения для синтеза 1-стирилбензимидазола [2, 3]. Реакция бензимидазолов с окисью *n*-нитростирола не изучена.

Нами установлено, что бензимидазол (Iа) и 2-гидроксиалкилбензимидазолы (Iг,д) реагируют с окисью *n*-нитростирола (II) при кипячении в спирте в присутствии каталитического количества кислоты, образуя с хорошим выходом карбинолы IIIа,г,д. Напротив, 2-алкилбензимидазолы Iб,в не вступают в реакцию с оксираном II в аналогичных условиях. Карбинолы IIIб,в были получены с умеренным выходом лишь при длительном кипячении соединений Iб,в с оксираном II в растворе ДМФА.



I, III а R=H; б R=Me; в R=Et, г R=CH₂OH; д R=CH(OH)Me

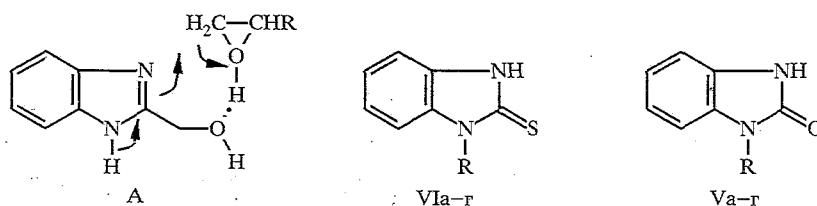
Поскольку константы основности соединений Iб,в и Iг,д различаются незначительно (pK_a в воде соответственно 6,2, 6,2 и 6,28, 6,25 [4]), легкость гидроксильного алкилирования соединений Iг,д оксираном II обусловлена, по-видимому, содействием гидроксильной группы через семизвенное переходное состояние А в момент нуклеофильной атаки третичного атома азота гетероцикла оксиранового кольца (ср. [1]).

Осуществить превращение соединений IIIа—д в *n*-нитростиролбензимидазолы путем дегидратации с помощью КОН не удалось (как и в случае [3]) вследствие осмоления реакционной смеси.

Бензимидазолон (Va) и его моноалкилпроизводные Vб—г в нейтральной среде при сплавлении с оксираном II в реакцию не вступают, а при нагревании в присутствии катализаторов (минеральных кислот или сильных

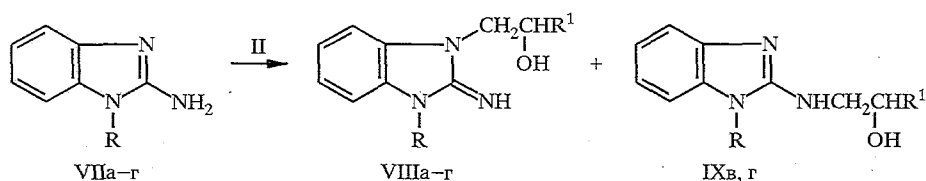
* Сообщение 13 см. [1].

оснований) реакционная смесь осмоляется. При взаимодействии бензимидазол-2-тионов VIa—г с оксираном II происходит десульфуризация и превращение в бензимидазолы-2 Va—г в результате процесса, аналогичного реакции окиси этилена с тиомочевинной [5]. Эта реакция представляет интерес в качестве способа превращения доступных бензимидазол-2-тионов [6] в соответствующие бензимидазолы-2.

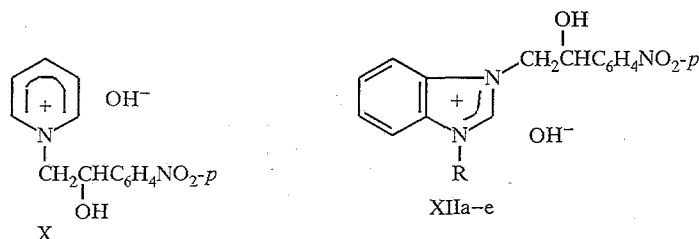


Аналогично реакции с метиловым эфиром хлоругольной кислоты [7] при взаимодействии амина VIIa с окисью *n*-нитростирола с высоким выходом образуется 1,3-дигидроксиалкил-2-иминобензимидазолин VIIIa; 1-метил-2-аминобензимидазол (VIIб) с оксираном II образует иминопроизводное VIIIб. Вместе с тем при взаимодействии аминов VIIв,г с оксираном II наряду с 2-иминобензимидазолинами VIIIв,г в результате участия в реакции аминогруппы образуются 1-алкил-2-гидроксиалкиламинопроизводные IXв,г (ср. [7]).

Известна реакция пиридина с окисью этилена в присутствии HI,



приводящая к йодиду β -гидроксиэтилпиридиния [8]. Так, нами установлено, что пиридин реагирует с оксираном II при непродолжительном нагревании в спирте в присутствии каталитического количества гидрохлорида пиридина; после обработки реакционной смеси водой и гидроокисью аммония выделяют гидрид карбинола X. Аналогично пиридину 1-алкилбензимидазолы XIa—e в реакции с оксираном II образуют с умеренным выходом соединения XIIa—e.



Можно было ожидать, что в условиях реакции в результате дальнейших превращений соединений XIIa—e могут образоваться псевдооснования 2-гидроксибензимидазолина или продукты раскрытия имидазольного кольца — производные *o*-фенилендиамин. Однако в спектре ПМР соединения XIIa имеется сигнал протона при 10 м. д., характерный для протона 2-Н в катионах 1,3-диалкилбензимидазолия, а в ИК спектрах отсутствует полоса поглощения амидной С=О группы, что позволяет исключить альтернативные структуры.

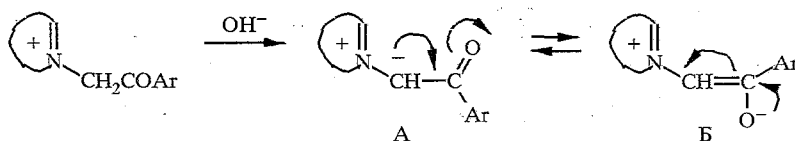
Характеристики синтезированных соединений

Соединение	R	R ¹		Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				Выход, %
				C	H	Br	N		C	H	Br	N	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
IIIa	H		196...199	63,6	4,5		14,6	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃	63,6	4,6		14,8	67
IIIб	CH ₃		220...221	64,2	5,4		14,1	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	64,6	5,1		14,2	17
IIIв	C ₂ H ₅		192...193	65,3	5,2		13,1	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	65,7	5,5		13,5	12
IIIг	CH ₂ OH		182...183	60,9	4,9		13,8	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄	61,3	4,8		13,4	42
IIIд	CH(OH)CH ₃		209	62,8	5,2		13,1	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄	62,4	5,8		12,8	49
VIIa	CH ₂ CH(OH)C ₆ H ₄ NO ₂	C ₆ H ₄ NO ₂ -p	221	59,2	4,2		15,5	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₆	59,6	4,6		15,1	63
VIIIб	CH ₃	C ₆ H ₄ NO ₂ -p	193...194	61,2	5,0		17,6	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃	61,5	5,2		17,9	63
VIIIв	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ NO ₂ -p	177...178	62,3	5,4		17,5	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃	62,6	5,5		17,2	65
VIIIг	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ NO ₂ -p	169	67,7	5,0		14,8	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	68,0	5,2		14,4	23
IXв	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ NO ₂ -p	250	62,2	5,3		17,6	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃	62,6	5,5		17,2	23
IXг	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ NO ₂ -p	250	67,6	5,1		14,6	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	69,0	5,2		14,4	67
X			250	60,0	5,0		10,6	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₄	59,8	13,1		10,7	86
XIIa	CH ₃		183	61,0	5,6		13,5	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄	60,9	5,4		13,3	14
XIIб	C ₂ H ₅		215	62,0	5,8		13,0	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₄	62,0	5,8		12,7	22
XIIв	CH ₂ C ₆ H ₅		239	67,8	5,6		10,5	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄	67,5	5,4		10,7	27
XIIг	CH ₂ CH=CH ₂		139	63,5	5,3		12,5	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄	63,3	5,6		12,3	22
XIIд	CH ₂ OH		272	64,0	5,4		14,2	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₅	64,3	5,7			16
XIIе	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		275	63,0	7,2		14,3	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₄	63,1	7,0		14,0	26

1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	11	12	13	14
XIIa	C ₂ H ₅	H	112...113	59,3	4,8	23,5	8,4	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ O	59,1	4,9	23,1	8,1	83
XIIб	C ₂ H ₅	Br	198	48,4	3,5	37,8	6,9	C ₁₇ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O	48,1	3,8	37,7	6,6	97
XIIв	CH ₂ OH	H	183	55,1	4,4	23,3	8,3	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₂ O ₂	55,3	4,3	23,1	8,1	68
XIIг	CH ₂ OH	Br	239	45,3	3,2	37,8	6,9	C ₁₆ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O ₂	45,1	3,3	37,6	6,6	51
XIIд	CH ₂ COC ₆ H ₅	H	178	63,6	4,4	17,8	6,3	C ₂₃ H ₁₉ BrN ₂ O ₂	63,4	4,4	18,4	6,4	59
XIIе	CH ₂ C ₆ H ₅	Br	125...126	54,0	3,6	33,1	5,6	C ₂₂ H ₁₈ Br ₂ N ₂ O	54,3	3,7	32,9	5,8	93
XIIж	CH ₂ CH=CH ₂	H	106	60,2	4,7	22,2	8,2	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₂ O	60,5	4,8	22,4	7,8	76
XIIз	CH ₂ CH=CH ₂	Br	215	47,1	3,2	39,6	6,3	C ₁₈ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O	47,4	3,5	39,5	6,1	81
XIIи	CH ₂ CB _r =CH ₂	H	164	47,2	3,5	39,6	6,3	C ₁₈ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O	47,7	3,5	39,5	6,1	96
XIIк	CH ₂ CB _r =CH ₂	Br	142	41,9	3,0	46,2	5,7	C ₁₈ H ₁₅ Br ₃ N ₂ O	41,9	2,9	46,6	5,4	92
XIVa	C ₂ H ₅	H	113	71,9	6,9		10,3	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	72,3	6,4		9,9	85
XIVб	C ₂ H ₅	Br	95	56,3	4,0	22,6	7,4	C ₁₇ H ₁₆ BrN ₂ O ₂	56,7	4,4	22,2	7,7	89
XIVв	CH ₂ OH	H	123	72,0	6,1		10,7	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃	71,6	6,0		10,4	92
XIVг	CH ₂ OH	Br	182	55,0	4,6	23,5	8,0	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	55,3	4,3	23,1	8,1	88
XIVд	CH ₂ COC ₆ H ₅	H	209	74,3	5,3		7,3	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₃	74,2	5,4		7,5	92
XIVе	CH ₂ C ₆ H ₅	Br	93	62,0	4,4	19,1	6,2	C ₂₂ H ₁₈ BrN ₂ O ₂	62,4	4,5	18,9	6,6	88
XIVж	CH ₂ CH=CH ₂	H	86	73,9	6,5		9,0	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂	73,5	6,1		9,5	87
XIVз	CH ₂ CH=CH ₂	Br	91	57,6	4,7	21,8	7,1	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	57,9	4,6	21,4	7,5	99
XIVи	CH ₂ CB _r =CH ₂	H	186	57,5	4,2	21,9	7,1	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	57,9	4,6	21,4	7,5	95
XIVк	CH ₂ CB _r =CH ₂	Br	96	48,0	3,9	35,7	6,0	C ₁₈ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O ₂	47,8	3,5	35,4	6,2	80

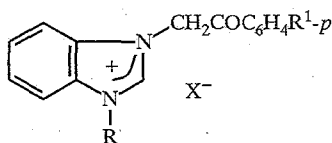
* Растворитель для кристаллизации: для соединений
III, VIII, IX, X, XII — водный ДМФА; XIII — спирт; XIV — водный спирт.

На примере бромидов 1-алкил-3-фенацилбензимидазолия, содержащих нитрогруппу, ранее была показана возможность перевода соли фенацилия в соединения с илidianой (А) или иленовой (енолбетаиновой) структурой (Б) [9].



Такое превращение бромида фенацилия в ангидрооснование обычно сопровождается появлением желтого окрашивания, характерного для илidian.

Однако при обработке раствором карбоната калия бромидов фенацилия XIII, полученных кватернизацией 1-алкилбензимидазолов (XIa—к) фенацил- и *n*-бромфенацилбромидами, образуются слабоокрашенные кристаллы; эти соединения не содержат ионогенного галогена и имеют константы, отличающиеся от исходных соединений (см. таблицу). Положение полосы поглощения карбонильной группы при 1710 см^{-1} в ИК спектрах не меняется при переводе соли фенацилия XIII в соединение XIV; это подтверждает идентичность катионов фенацилия в указанных соединениях.



XIII, XIV a—к

XIII X = Br, XIV X = OH

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР — на приборе Tesla BS-487 (80 МГц) в CF_3COOH (внутренний стандарт ГМДС). Хроматографирование проводили на Al_2O_3 (III ст.) в хлороформе.

Физико-химические характеристики полученных соединений приведены в таблице.

1-(2-*n*-Нитрофенил-2-гидроксиэтил)бензимидазолы (IIIa—д). Раствор 1,18 г (0,01 моль) бензимидазола и 1,65 г (0,01 моль) окиси *n*-нитростирола (II) в 10 мл этанола нагревают 10...15 мин с 2...3 каплями конц. HCl при 60...80 °C. Выпавший осадок соединения IIIa отфильтровывают, промывают спиртом, затем водой с 5...6 каплями конц. NH_4OH . Соединения IIIг,д получают аналогично при кипячении карбинолов Ig,д с оксираном II в спирте 7 ч. Выход соединений IIIг,д, полученных без добавления катализатора — конц. HCl, соответственно 56 и 40%.

Бензимидазолы (Va—г). Нагревают на водяной бане при 80...90 °C 0,02 моль тиона VIa—г с 3,3 г (0,02 моль) окиси II при перемешивании 4 ч. По охлаждении плав растирают с 30 мл ацетона, фильтруют, промывают 20 мл ацетона. Для выделения соединения Vb ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) реакционную смесь растворяют в 60 мл хлороформа и хроматографируют на окиси алюминия. Данные ИК спектров и $T_{\text{пл}}$ полученных бензимидазолов Va—г соответствуют описанным в литературе [10]. R, $T_{\text{пл}}$ (°C), выход (%) соединений: Va — H, 307...308, 66; Vб — $\text{R} = \text{CH}_3$, 192, 59; Vв — C_2H_5 , 115...116, 50; Vг — $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 201...202, 53. В ИК спектрах соединений Va—г: 1700 (C=O), 3470...3475 см^{-1} (NH).

Взаимодействие 2-аминобензимидазолов с окисью *n*-нитростирола. Смесь 1,33 г (0,01 моль) 2-аминобензимидазола VIIa и 5 г (0,03 моль) окиси II в 10 мл бутанола кипятят 4 ч. После охлаждения раствора отфильтровывают осадок соединения VIIa. ИК спектр: 1665 (C=N), 3340, 3480, 3580 (—NH, —OH), 1350, 1520 см^{-1} (NO_2).

Реакцию аминов VIIIб—г (10 ммоль) с 2,5 г (15 ммоль) оксирана II проводят аналогично. Из охлажденного раствора отфильтровывают имин VIIIб ($R = CH_3$) или амины VIIIв,г; из маточного раствора осаждают эфиром имины VIIIв,г. ИК спектр соединений иминов VIIIб—г: 2600...2270 (ассоц. OH); 3345 (=NH), 1350, 1520 (NO_2); аминов IXв,г: 2600...2270 (OH), 3200...3250 (NH), 1350, 1520 cm^{-1} (NO_2).

Гидроксиды 1-(2-*n*-нитрофенил-2-гидроксиэтил)пиридиния (X). Раствор 1,6 г (0,02 моль) пиридина и 3,3 г (0,02 моль) оксирана II в 10 мл спирта нагревают 10...15 мин в присутствии каталитического количества гидрохлорида пиридина или 2...3 капель конц. HCl при 60...80 °C. Выпавший осадок соединения X отфильтровывают, промывают спиртом и сушат.

Гидроксиды 1-алкил-3-(2-*n*-нитрофенил-2-гидроксиэтил)бензимидазолия (XIа—е). Раствор 0,01 моль 1-алкилбензимидазола XIа—е в 5 мл ДМФА нагревают 5 ч на паровой бане с 2...3 каплями конц. HCl. Охлажденный раствор разбавляют ацетоном и выпавший осадок отфильтровывают.

Бромиды 1-алкил-3-фенацилбензимидазолия (XIIа—к). Растворяют при нагревании 15 ммоль 1-алкилбензимидазола XIа—к в минимальном количестве ацетона, добавляют 2,9 г (15 ммоль) фенацилбромида или 4,1 г (15 ммоль) *n*-бромфенацилбромида, перемешивают и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают ацетоном. При получении соли XIIи ($R = CH_2CBr=CH_2$) ацетон удаляют, остаток размешивают с безводным эфиром и переносят на фильтр.

Гидроксиды 1-алкил-3-фенацилбензимидазолия (XIVа—к) получают обработкой раствора бромидов XIIа—к в воде избытком водного раствора карбоната калия. Выпавший маслообразный осадок соединения XIVа—к при охлаждении затвердевает, его отфильтровывают, промывают водой. Получают окрашенные в светло-желтый цвет соединения, хорошо растворимые в спирте и ацетоне. ИК спектр соединений XIIа—к и XIVа—к: 1710 cm^{-1} (C=O).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Попов И. И. // ХГС. — 1996. — № 6. — С. 781.
2. Rokach J., Girard Y., Atkinson J. G. // Can. J. Chem. — 1973. — Vol. 51. — P. 3765.
3. Coore G., Irwin W. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1976. — N 5. — P. 545.
4. Hoffman K. Imidazole and its Derivatives. — N. Y: 1963. — P. I. — P. 251.
5. Вейганд-Хильгетат/ Методы эксперимента в органической химии. — М.: Химия, 1968. — С. 284.
6. Попов И. И., Борошко С. Л., Тертов Б. А., Макаров С. П., Симонов А. М., Симкин Б. Я. // ХГС. — 1987. — № 12. — С. 1673.
7. Симонов А. М., Анисимова В. А. // ХГС. — 1979. — № 7. — С. 867.
8. Einy L. C., Berat N. W., Hayes F. N. // J. Amer. Chem. Soc. — 1949. — Vol. 71. — P. 3498.
9. Дружинина А. А., Кочергин П. М. // ХГС. — 1967. — № 3. — С. 527.
10. Кашпаров И. С., Пожарский А. Ф. // ХГС. — 1971. — № 1. — С. 124.