

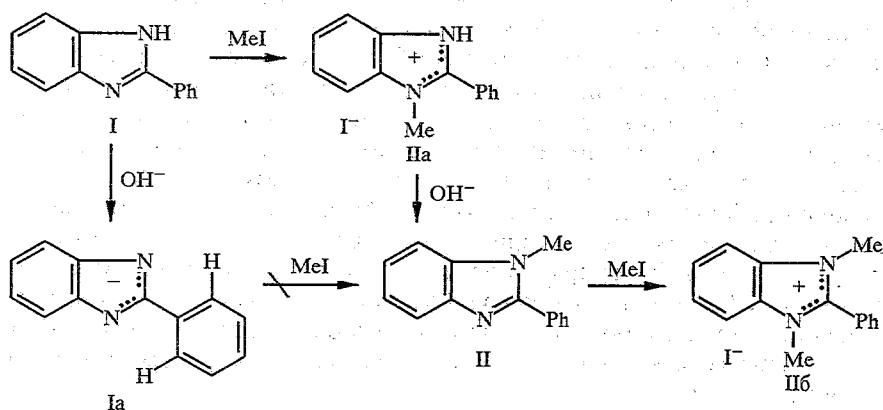
И. И. Попов

ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛОВ

13*. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 1-АЛКИЛБЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Приведены способы прямого алкилирования бензимидазолов галогеналканами в гомогенной среде и в условиях межфазного катализа, а также цианэтилирования акрилонитрилом. Изучено деалкилирование четвертичных солей бензимидазолия.

Метилирование серебряной соли 2-фенилбензимидазола (I) до недавнего времени применяли для синтеза 1-метил-2-фенилбензимидазола (II), поскольку соединение I не вступает в реакцию с йодистым метилом в спиртовом растворе КОН [2, 3]. Инертность 2-фенилбензимидазола обусловлена, по-видимому, влиянием пространственных факторов. Это предположение подтверждают данные измерений дипольных моментов и эффекта Керра, согласно которым диэдральный угол между бензимидазольным и фенильным кольцами некопланарных соединений I и II равен соответственно 48° и 65° [4]. В связи с этим логично предположить, что депротонирование соединения I в спиртовом растворе КОН приведет к устранению взаимодействия протонов фенильной и N—H групп, существенному уменьшению диэдрального угла, выплощению молекулы и, как следствие, усилению экранирования мезомерного N-аниона Ia соседними протонами фенильной группы и блокированию атаки аниона галогеналканом. На основе изложенного представлялось перспективным алкилирование соединения I в нейтральной среде в виде свободного основания. Действительно, соединение II было получено с выходом 72% при кипячении раствора соединения I в спирте в течение 2 ч с последующей обработкой реакционной смеси щелочью.



* Сообщение 12 см. [1].

Условия алкилирования 2-метилбензимидазола йодистым метилом

№ опыта	Щелочь, г		NaCl, г	Соотношение щелочь / NaCl (по весу)	Выход IVa	
					г	%
1	КОН	1,34	—	1 : 0	1,8	61,6
2	КОН	1,34	1,34	1 : 1	2,0	68,5
3	КОН	1,34	2,0	1 : 1,5	2,2	75,7
4	КОН	1,34	2,7	1 : 2	2,9	99,3
5	NaOH	0,8	—	1 : 0	2,6	89,0
6	NaOH	0,8	0,8	1 : 1	2,8	95,0

При алкилировании бензимидазолов галогеналканами в присутствии большого избытка порошкообразного КОН и ацетона при 20 °С 1-алкилбензимидазолы получают с высоким выходом [5]; вместе с тем добавление порошка NaCl к смеси КОН—ацетон способствует улучшению процесса алкилирования, предотвращая слипание щелочи и отложение ее на стенках реактора, что позволяет свести к минимуму расход щелочи и растворителя [6]. Путем варьирования условий модельной реакции алкилирования 2-метилбензимидазола (IIIa) йодистым метилом в условиях межфазного катализа по выходу 1,2-диметилбензимидазола (IVa) определено оптимальное соотношение хлорида натрия и щелочи — 2 : 1 для КОН и 1 : 1 для NaOH (табл. 1).

По данным ТСХ, в хлороформе на Al₂O₃ продукты алкилирования бензимидазолов в указанных условиях, как правило, содержат остатки исходного соединения и следы четвертичной соли 1,3-диалкилбензимидазолия. Хроматографически чистые 1-алкилбензимидазолы выделяют из реакционной смеси при алкилировании бензимидазолов в двухфазной системе, которую с насыщенным (30...50%) раствором гидроксида натрия образуют смешивающиеся с водой полярные апротонные растворители (ацетон, ДМСО или их смесь) [6]. В указанных условиях бензимидазолы легко сольватируются и растворяются в небольшом объеме растворителя. Применение в качестве катализаторов четвертичных солей бензиламмония оказывается полезным особенно при алкилировании бензимидазолов аминоклоралканами и другими алкилирующими реагентами с пониженной реакционной способностью. Так, например, бензимидазол алкилируется β-диэтиламиноэтилхлоридом с выходом 92% в двухфазной водно-ацетоновой системе в присутствии триэтилбензиламмонийхлорида (ТЭБАХ) [6]. Соединение II было синтезировано с выходом 84% в аналогичных условиях. По-видимому, и в условиях межфазного катализа соединение I реагирует с йодистым метилом на границе раздела фаз также в виде свободного основания с образованием соли IIa, которая быстро нейтрализуется щелочью. При избытке йодистого метила в этом случае почти количественно образуется осадок труднорастворимого йодида 1,3-диметил-2-фенилбензимидазолия IIб, который можно получить также кватернизацией соединения II йодистым метилом при кипячении в спиртовом растворе. Четвертичную соль IIб перевести в основание II кипячением ее в растворе бикарбоната натрия не удалось.

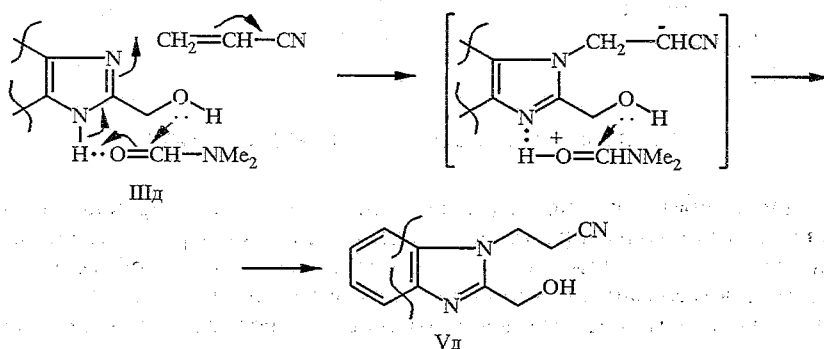
Известный способ цианэтилирования бензимидазола акрилонитрилом при нагревании в диоксане или водно-диоксановой смеси [7, 8] оказался непригодным для 2-алкилбензимидазолов (IIIa—e). Синтез 1-цианэтилбензимидазолов (Va—e) осуществлен с высоким выходом при нагревании соединений IIIa—e с акрилонитрилом в растворе диметилформамида.

Зависимость продолжительности цианэтилирования 2-R-бензимидазолов III от величины pK_a и заместителя 2-R

Исходное соединение	IIIa	IIIб	IIIв	IIIг	IIIд	IIIе
R	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	CH ₂ OH	CH(OH)CH ₃
pK_a	6,19	6,20	6,20	6,23	6,28	6,25
Время, ч	16	19	23	30	5	6
Продукт цианэтилирования	Va	Vб	Vв	Vг	Vд	Ve

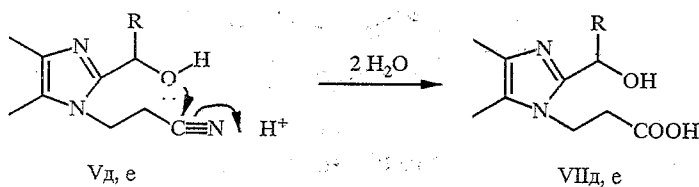
Скорость реакции при этом определяется в основном стерическим фактором и природой заместителя в бензимидазольном кольце; основность гетероцикла, по-видимому, не имеет большого значения, о чем свидетельствует сопоставление констант основности [9] соединений IIIa—e (pK_a в воде) и времени, необходимого для завершения реакции цианэтилирования (табл. 2).

Заметна легкость цианэтилирования 2-гидроксиалкилбензимидазолов IIIд,е по сравнению с 2-алкилбензимидазолами IIIa—г — отличие в скорости реакции обусловлено, по-видимому, спецификой сольватации протонов групп NH и OH соединений IIIд,е диметилформамидом, который способствует не только стабилизации переходного состояния промежуточного продукта присоединения, но и переносу протона группы NH к α -C-атому цианэтильной группы.

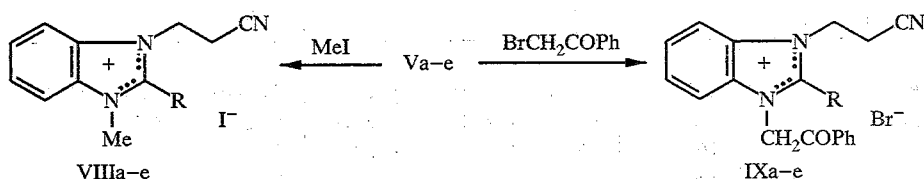


В ИК спектре соединения Vд отчетливо проявляется полоса поглощения нитрильной группы 2265 см^{-1} , а в спектре ПМР — сигналы цианэтильной группы при 4,5 и 2,8 м. д. в виде двух триплетов.

Гидролиз соединений Va—г и Vд,е серной кислотой при 20°C приводит к неожиданным результатам: в первом случае образуются амиды VIa—г, во втором — карбоновые кислоты VIIд,е. Более глубокому гидролизу нитрилов Vд,е способствует, по-видимому, анхимерный эффект гидроксильной группы; это редкий случай проявления содействия соседней группы через семизвенное циклическое переходное состояние (ср. [10]).

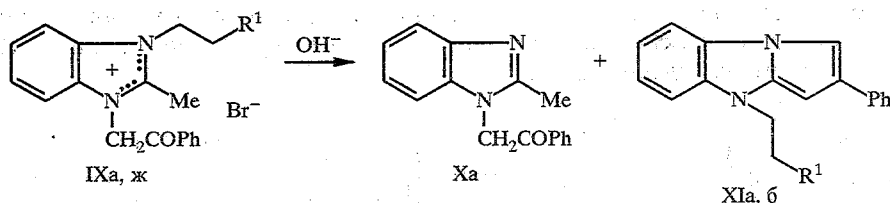


Соединения Va—e легко кватернизируются йодистым метилом или фенацилбромидом при кипячении в спирте или ацетоне. При нагревании йодметилата VIIa с водным раствором щелочи отщепляется цианэтильная группа и образуется 1,2-диметилбензимидазол (IVa).



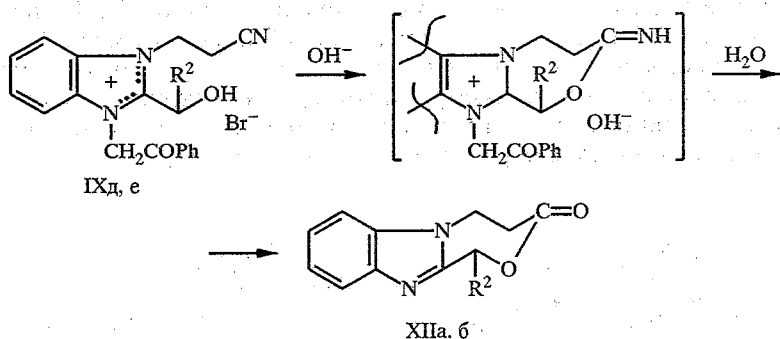
VIII, IX a R = Me, б R = Et, в R = C₃H₇, г R = Bu, д R = CH₂OH, e R = CH(OH)Me

Действие раствора щелочи, аммиака или просто нагревание в воде приводит к отщеплению цианэтильной группы соединения IXa и образованию 1-фенацил-2-метилбензимидазола (Xa). При нагревании соли IXa с водным раствором соды в присутствии бисульфита натрия наряду с соединением Xa образуется небольшое количество 2-фенил-9-β-цианэтил-пирроло [1,2-a]бензимидазола (XIa). При взаимодействии соли IXж, полученной кипячением амида VIa с фенацилбромидом в спирто-ацетоновом растворе, с 5% раствором гидроксида натрия наряду с соединением Xa образуется кислота XIIб.



IX, XI a R¹ = CN; IX ж R¹ = CONH₂; XI б R¹ = COOH

В ином направлении проходит дезалкилирование соли фенацилия IXд,е при нагревании в водном растворе бикарбоната и бисульфита натрия. В этом случае также сказывается влияние соседней гидроксильной группы, что приводит к внутримолекулярной циклизации с замыканием семизвеного цикла с участием цианэтильной группы; гидролитическое отщепление фенацильной группы и молекулы аммиака приводит далее к сложным эфирам XIIa,б.



XIIa R² = H, б R² = Me

Таблица 3

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	R	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C^*$	Выход, %
1	2	3	4	5
Va	CH ₃	C ₁₁ H ₁₁ N ₃	88; 89...90 [7]	85
Vб	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₃ N ₃	79	86
Vв	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₅ N ₃	72...73	82
Vг	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₁₇ N ₃	60	70
Vд	CH ₂ OH	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O	158...159	91
Ve	CH(OH)CH ₃	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O	122	87
VIa	CH ₃	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O	194; 196 [16]	98
VIб	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O	153...154	97
VIв	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O	197; 198...200 [16]	99
VIг	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O	178	96
VIIд	CH ₂ OH	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃	210* ²	92
VIIe	CH(OH)CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃	184* ²	94
VIIIa	CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ IN ₃	158...159	72
VIIIб	C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₆ IN ₃	233	68
VIIIв	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₁₄ H ₁₈ IN ₃	148	66
VIIIг	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₁₅ H ₂₀ IN ₃	192	70
VIIIд	CH ₂ OH	C ₁₂ H ₁₄ IN ₃ O	189...190	74
VIIIe	CH(OH)CH ₃	C ₁₃ H ₁₆ IN ₃ O	154	75
VIIIж	CH ₂ CH=CH ₂	C ₁₄ H ₁₆ BrN ₃ O	187	82
VIIIз	CH ₂ C≡CH	C ₁₄ H ₁₄ BrN ₃ O	186...188	79
IXa	CH ₃	C ₁₉ H ₁₈ BrN ₃ O	202	93
IXб	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₀ BrN ₃ O	158	94
IXв	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₂₁ H ₂₂ BrN ₃ O	209	95
IXг	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₂₂ H ₂₄ BrN ₃ O	172...173	94
IXд	CH ₂ OH	C ₁₉ H ₁₈ BrN ₃ O ₂	205	82
IXe	CH(OH)CH ₃	C ₂₀ H ₂₀ BrN ₃ O ₂	182...183	81
IXж	CONH ₂	C ₁₉ H ₂₀ BrN ₃ O ₂	256	80
Xa	CH ₃	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O	161	78
XIa	CN	C ₁₉ H ₁₅ N ₃	166	5
XIб	COOH	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂	74	15
XIIa	H	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂	82	54
XIIб	CH ₃	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	95	56
XIIa	CH ₂ CH=CH ₂	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	96	49
XIIб	CH ₂ C≡CH	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O	120	38
XIIв	CH ₂ CBr=CH ₂	C ₁₁ H ₁₁ BrN ₂ O	57	51
XIVa	CH ₂ CH=CH ₂	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	117	19
XIVб	CH ₂ C≡CH	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	193	5
XIVв	CH ₂ CBr=CH ₂	C ₁₄ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	220	18
XVa	C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	162...163	68
XVб	CH ₂ CH=CH ₂	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	97,5	54
XVв	CH ₂ CBr=CH ₂	C ₁₂ H ₁₃ BrN ₂ O · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	154	56

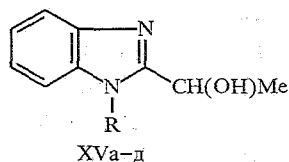
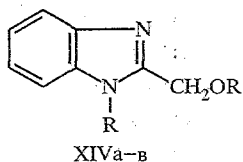
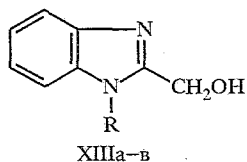
1	2	3	4	5
XVг	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$	120	79
XVд	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$	130	75
XVI		$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	96...98	40
XXа	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	127	23
XXб ^{*3}	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	163	43
XXв ^{*3}	CH_3	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	193...195	61
XXIIа	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$	68	41
XXIIб	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2$	90	54
XXIIв	$\text{CH}_2\text{CBr}=\text{CH}_2$	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClBrN}_2$	158	30
XXIIг	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$	112	59
XXIIIа	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$	209	49
XXIIIб	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$	273	16
XXIIIв	$\text{CH}_2\text{CBr}=\text{CH}_2$	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$	239...240	27

* Соединения V кристаллизуют из толуола, XXII — из толуола с гексаном, VI и VII — из ДМФА, XIа и XXв — из водного ДМФА, XIII — из воды, XIV, XV, XVI — из водного спирта, VIII, IX, XIб, XII, XXIII — из спирта.

*2 С разложением.

*3 При перекристаллизации осмоляются.

Обычно при алкилировании 2-гидроксиалкилбензимидазолов в щелочной среде образуются побочно N- и O-диалкилпроизводные и продукты их кватернизации; вместе с тем метилпроизводные IVд,е получены с хорошим выходом при алкилировании карбинолов IIIд,е диметилсульфатом при охлаждении льдом в присутствии минимального избытка щелочи; в аналогичных условиях с успехом синтезированы соединения XVа—д.

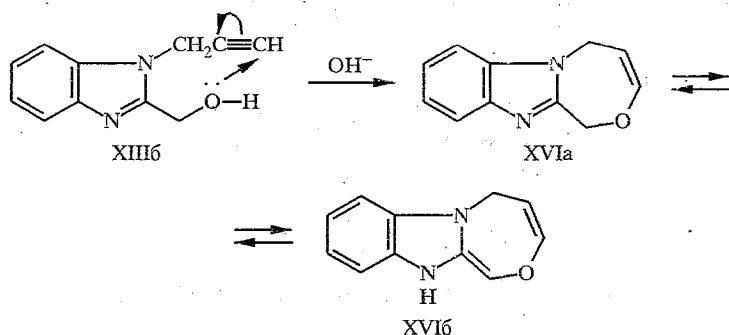


XIII, XIV а R = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, б R = $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, в R = $\text{CH}_2\text{CBr}=\text{CH}_2$;

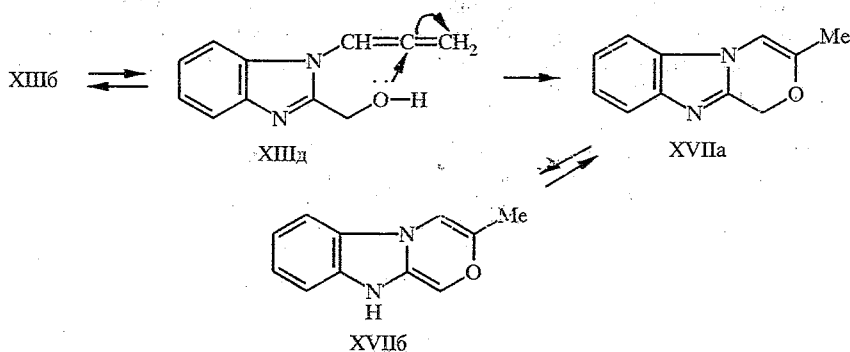
XV а R = Et, б R = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, в R = $\text{CH}_2\text{CBr}=\text{CH}_2$, г R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$, д R = CH_2Ph

Соединение IVд получено с высоким выходом в условиях межфазного катализа при взаимодействии карбинола IIIд с йодистым метилом; с аллилбромидом и 2,3-дибромпропеном в аналогичных условиях образуется значительное количество эфиров XIVа—в. Снизить выход последних удается при проведении алкилирования при соотношении молярных концентраций соединения IIIд : NaOH : алкенбромид 1 : 2 : 1,5 и температуре ниже 5 °С. Варьирование апротонных растворителей — ацетона, ТГФ, ДМСО и диоксана в указанных превращениях показало, что их влияние на ход реакции незначительно. При алкилировании карбинола IIIд 1,2,3-трибромпропаном в условиях межфазного катализа (NaOH, ацетон, 20 °С) в результате параллельно протекающего процесса дегидробромирования образуются соединения XIIIв и XIVв; кроме того, в спектре ПМР продуктов этой реакции имеются сигналы протонов соединения XIIIб 1,75

(1H, с, $\equiv \text{CH}$), его изомера XIIIг ($\text{R} = \text{C} \equiv \text{C}-\text{CH}_3$) 1,95 м. д. (3H, с, CH_3), а также сигналы протонов продуктов реакции соединения XIIIб с ацетоном по ацетиленовой группе (реакция Фаворского): 1,1 (6H, с, CH_3), $\equiv \text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ и 2,4 м. д. (3H, т, $\equiv \text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$). Аналогичные превращения пропаргильной группы наблюдаются при взаимодействии самого бензимидазола с пропаргилбромидом в указанных выше условиях: в спектре ПМР продуктов этой реакции имеются сигналы протонов алленовой группы 5,4 (1H, т, $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$) и 4,6 (2H, д, $=\text{CH}_2$), изомерной метилацетиленовой группы 1,9 (3H, с, $\equiv \text{C}-\text{CH}_3$), фрагментов $\equiv \text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, 1,1 (3H, с) и $\equiv \text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 2,4 м. д. (3H, т). При взаимодействии карбинола IIIд с пропаргилбромидом в ацетоне в присутствии порошка NaOH наряду с соединениями XIIIб и XIVб образуются также побочные продукты превращений пропаргильной группы с ацетоном. Более гладко реакция карбинола IIIд с пропаргилбромидом проходит при замене ацетона ДМСО; выход соединения XIIIб повышается до 38%, однако при этом в результате внутримолекулярного присоединения гидроксильной группы к пропаргильной образуется циклический эфир XVI, чему способствует повышение температуры и концентрации щелочи на заключительной стадии реакции.

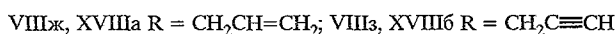
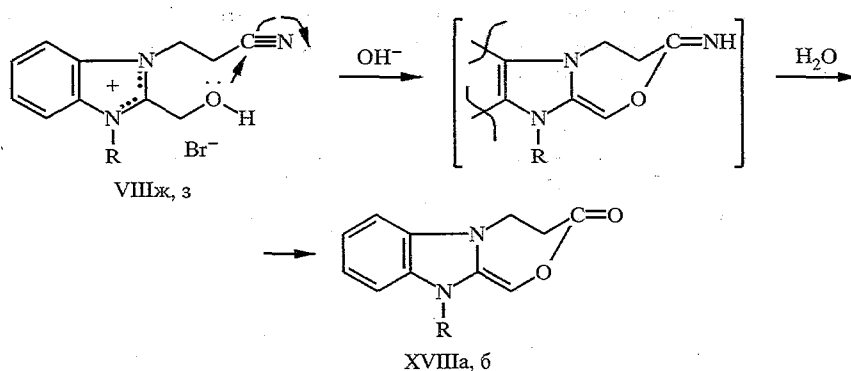


Учитывая легко протекающую изомеризацию пропаргильной группы в алленовую, характерную для производных бензимидазола [11, 12], следовало ожидать превращения карбинола XIIIб в производное аллена XIIIд и последующей внутримолекулярной циклизации с образованием таутомерного соединения XVII.



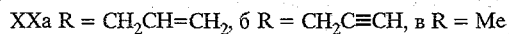
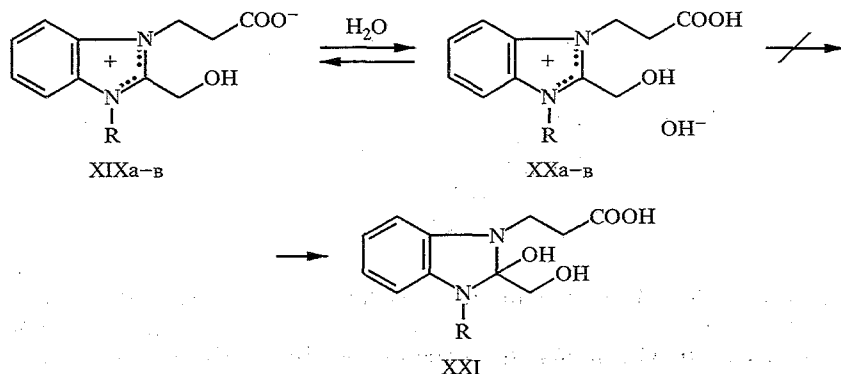
Однако в спектре ПМР полученного соединения отсутствует сигнал протонов метильной группы, т. е., по-видимому, в этом случае скорость внутримолекулярной циклизации карбинола XIIIб с образованием соединения XVI значительно превосходит скорость его ацетилен-алленовой перегруппировки.

В результате отщепления цианэтильной группы при кипячении йодметилата VIIIд с водным раствором гидрокарбоната натрия был получен карбинол IVд с выходом 62%. Казалось бы, аналогичным образом можно синтезировать карбинолы XIIIа,б. Четвертичные соли VIIIж,з были получены при кипячении карбинола Vд с аллил- и пропаргилбромидом. Однако при кипячении соли VIIIж с раствором гидрокарбоната натрия карбинол XIIIа был получен с низким выходом (5%); в этом случае происходит конкурентное отщепление аллильной группы с образованием исходного карбинола Vд. Напротив, при дезалкилировании соли VIIIз в аналогичных условиях соединение XIIIб получено с хорошим выходом (56%). Вместе с тем реакция дезалкилирования соединений VIIIж,з сопровождается также внутримолекулярной циклизацией с участием цианэтильной группы и образованием с низким выходом (5...10%) маслообразных соединений XVIIIа,б (R_f 0,8 на оксиде алюминия в хлороформе).



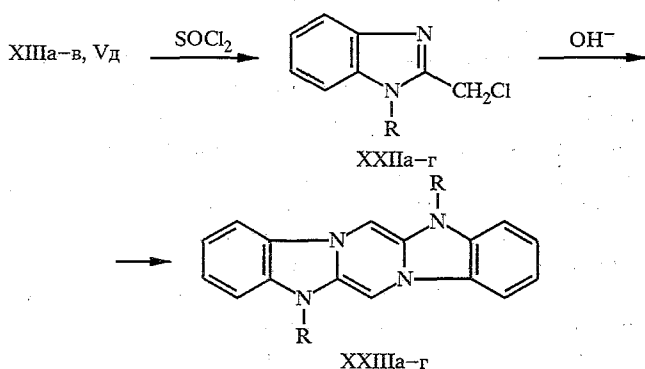
В ИК спектрах соединений XVIIIа,б имеется сильная полоса поглощения 1730 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), характерная для циклических сложных эфиров, а в ИК спектре соединения XVIIIб дополнительно полоса поглощения 2230 см^{-1} ($\equiv\text{CH}$). Механизм внутримолекулярной циклизации соединений VIIIж,з аналогичен, по-видимому, механизму образования циклического эфира XIIIа.

При взаимодействии с серной кислотой соединений VIIIж,з и VIIIа при 20°C нитрильная группа превращается в карбоксильную, как и при кислотном гидролизе карбинолов Vд,е. Следовало ожидать, что после нейтрализации реакционной смеси полученные соединения будут выделены в виде бетаинов XIX.



Однако наличие в ИК спектрах полученных соединений неионизированной карбоксильной группы (интенсивная полоса поглощения 1730 см^{-1}) позволяет приписать им структуру гидратированных бетайнов — гидроксидов XXa—в ; возможность образования псевдооснования XXI маловероятна: трудно представить атаку имидазольного кольца гидроксил-анионом при наличии в молекуле карбоксильной группы. Соединения XXa,б выделяют из реакционной смеси в виде гигроскопичных маслообразных продуктов, затвердевающих в кристаллогидрат при высушивании вначале на воздухе, затем над P_2O_5 . Соединения XXa,б не удалось очистить кристаллизацией, так как они легко осмоляются при нагревании с растворителем. При длительном выдерживании соединений XXa,б над P_2O_5 происходит частичное превращение их в циклические эфиры XVIIIa,б ; попытка осуществить это превращение сплавлением соединений XXa,б с P_2O_5 или кипячением с тионилхлоридом в диоксане не удалась вследствие осмоления реакционной смеси.

При кипячении карбинолов XIIIa—в и Vд с тионилхлоридом в диоксане с высоким выходом образуются 2-хлорметилбензимидазолы XXIIa—г . Взаимодействие соединений XXIIa—в с 50% NaOH в присутствии ацетона в течение 5 ч при 25°C приводит к образованию лишь следов циклических соединений XXIIIa—в ; замена ацетона на ДМСО способствует завершению реакции циклизации в течение часа (ср. [13]).



$\text{XXII, XXIII a R = CH}_2\text{CH=CH}_2$, $\text{б R = CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{в R = CH}_2\text{CBr=CH}_2$,
 $\text{XXIIг R = CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$; XXIIIг R = H

Вместе с тем взаимодействие соединения XXIIг со щелочью в аналогичных условиях приводит к отщеплению цианэтильной группы: в ИК спектре полученного соединения отсутствует полоса поглощения 2265 см^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), в спектре ПМР — сигналы метиленовых протонов цианэтильной группы. Эти данные подтверждают структуру соединения XXIIIг , которое получено ранее обработкой основаниями 2-хлорметилбензимидазола [13, 14].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 , спектры ПМР — на приборе Tesla BS-487 (80 МГц) в CCl_4 (внутренний стандарт ГМДС). Хроматографирование проводили на Al_2O_3 III ст. активности по Брокману в эфире. Физико-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 3.

Данные элементного анализа на C, H, N , представленные авторами в редакцию, соответствующим вычисленным значениям.

1,2-Диметилбензимидазол (IVa). А. К смеси $2,64\text{ г}$ ($0,02\text{ моль}$) 2-метилбензимидазола (IIIa), 50 мг ТЭБАХ, $0,02\text{ моль}$ щелочи, растертой совместно с NaCl , $2,6\text{ мл}$ ацетона при 20°C и интен-

сивном перемешивании добавляют 1,25 мл (0,02 моль) йодистого метила. Перемешивают реакционную смесь 0,5 ч, разбавляют водой в соотношении 1 : 2, выпавший осадок отфильтровывают. Количество добавляемого хлорида натрия и выход соединения IVa приведены в табл. 1.

Б. К раствору 50 г (1,25 моль) гидроксида натрия в 50 мл воды добавляют 132 г (1 моль) соединения IIIa, 130 мл ацетона и 68,5 мл (1,1 моль) йодистого метила при охлаждении водой со льдом и интенсивном перемешивании в течение 2 ч, затем реакционную смесь перемешивают 2 ч при 20 °С, выливают в холодную воду, нейтрализуют 10% HCl и выпавший осадок отфильтровывают. Вес после высушивания 130 г. После удаления ацетона из маточника выделяют дополнительно 9 г соединения IVa. Общий выход 139 г (95%). $T_{пл}$ 110...111 °С. Лит. данные: $T_{пл}$ 112 °С [3].

1-Метил-2-фенилбензимидазол (II). А. Раствор 19,4 г (0,1 моль) 2-фенилбензимидазола (I) в 200 мл спирта кипятят с 10,7 мл (0,17 моль) йодистого метила с обратным холодильником 2 ч, охлаждают, добавляют 7 г КОН и нагревают до полного растворения щелочи. Выпавший осадок йодида калия отфильтровывают, отгоняют спирт, остаток экстрагируют бензолом. Растворитель удаляют и соединение II перегоняют в вакууме. Выход 15 г (72%). $T_{пл}$ 97...98 °С (из смеси бензол—петролейный эфир, 1 : 5). Лит. данные: $T_{пл}$ 98 °С [3].

Б. Соединение II синтезировано с выходом 84% в условиях межфазного катализа аналогично описанному для соединения IVa (способ Б).

1,3-Диметил-2-фенилбензимидазолиййодид (IIб). К раствору 3 г гидроксида натрия в 3 мл воды добавляют 1,94 г (0,01 моль) соединения I, 10 мл ацетона и 2 мл (0,03 моль) йодистого метила. Реакционная смесь вначале окрашивается в малиново-фиолетовый цвет, затем при дальнейшем перемешивании светлеет. Выпавший в осадок йодид IIб отфильтровывают. Вес 2,7 г (80%). $T_{пл}$ 290 °С (из воды).

1-β-Цианэтилбензимидазолы Va—e. Раствор 0,1 моль бензимидазола IIIa—e в 10 мл ДМФА кипятят 5...30 ч с 8 мл (0,12 моль) акрилонитрила в присутствии 0,5 г гидроксида триэтилбензиламмония. Окончание реакции определяют с помощью ТСХ на Al_2O_3 в $CHCl_3$. После охлаждения реакционной смеси осадок соединений Vд,e отфильтровывают. Для выделения соединений Va—г реакционную смесь разбавляют водой и маслообразный продукт реакции экстрагируют смесью эфир—хлороформ, 2 : 1. Растворители удаляют, остаток сушат над P_2O_5 . Белоснежные блестящие кристаллы (из толуола), хорошо растворимые в спирте. ИК спектр: 2265 cm^{-1} ($C\equiv N$). Спектр ПМР соединения Vд (CF_3COOH , δ, м. д.): 7,3 (4H, м, аром.), 4,55 (2H, т, NCH_2), 2,8 (2H, т, CH_2CN), 5,1 (2H, с, CH_2O). В аналогичных условиях 2-фенил- и 2-бензилбензимидазолы IIIж,з ($R = C_6H_5$ и $R = CH_2C_6H_5$) с акрилонитрилом не реагируют.

Гидролиз соединений Va—e. К 0,01 моль соединения Va—e добавляют 5 мл конц. серной кислоты, оставляют на сутки при 20 °С, затем разбавляют 10 мл воды; выпавшие в осадок кислоты VПд,e отфильтровывают, промывают спиртом или ацетоном. Для выделения амидов VIa—г реакционную смесь после разбавления водой подщелачивают 20% NaOH до pH 8 при охлаждении, осадок отфильтровывают, промывают спиртом и ацетоном. ИК спектр соединения VIa—г — 1680 ($C=O$), соединений VId,e — 1700 cm^{-1} ($C=O$). Гидролиз соединений VIIa и VIIж,з конц. серной кислотой проводят аналогично описанному для соединений Va—e. Реакционную смесь разбавляют водой 1 : 1, добавляют конц. NH_4OH до pH 5...6, выпавшие в осадок соединения XXa—в отфильтровывают; сушат над P_2O_5 . ИК спектр: 1730 cm^{-1} ($C=O$).

Йодиды 1-(β-цианэтил)-3-метилбензимидазолия VIIa—e. Раствор 5 ммоль соединения Va—e в 5 мл этанола кипятят 3 ч с 0,5 мл (1,1 г, 7,5 ммоль) йодистого метила. После охлаждения осадок йодида VIIa—e отфильтровывают и промывают несколькими каплями спирта. Белоснежные иглы (из спирта), хорошо растворимые в воде.

Бромиды 1-(β-цианэтил)-3-фенацилбензимидазолия IXa—e. К теплomu раствору 0,01 моль соединения Va—e в 5 мл ацетона добавляют 2 г (0,01 моль) фенацилбромид; затем реакционную смесь кипятят 15 мин на водяной бане и оставляют на ночь. Выпавшие в осадок бромиды IXa—e отфильтровывают, промывают ацетоном и кристаллизуют из спирта. Белоснежные кристаллы легко растворимые в воде. ИК спектр: 2260 ($C\equiv N$), 1700 cm^{-1} ($C=O$). Для получения соли IXж раствор 2,2 г (0,01 моль) амида VIa в 6 мл спирта и 3 мл ацетона кипятят с 2 г (0,01 моль) фенацилбромида 6 ч. Образовавшуюся соль высаживают из охлажденного раствора диэтиловым эфиром.

Взаимодействие соединений IXa,ж и IXд,e с основаниями. А. К раствору 3,84 г (0,01 моль) бромида IXa в 40 мл воды добавляют 0,84 г (0,01 моль) бикарбоната натрия, 50 мг гидроксида

триэтилбензиламмония и выдерживают на паровой бане 12 ч. Выпавший после охлаждения желто-зеленый осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Хроматографируют на Al_2O_3 в бензоле, отбирая в первой фракции соединение XIa. Выход 0,14 г. ИК спектр: 2265 см^{-1} ($C \equiv N$). Во второй фракции выделяют 1,95 г (78%) 1-фенацил-2-метилбензимидазола (Ха). ИК спектр: 1700 см^{-1} ($C=O$).

Б. Нагревают 3,6 г (0,01 моль) соли IXж с 1 мл 5% раствора NaOH 0,5 ч на паровой бане, после охлаждения смесь соединений Ха и XIб отфильтровывают, сушат и хроматографируют на Al_2O_3 в хлороформе, выделяя в первой фракции соединение Ха, а во второй кислоту — XIб. ИК спектр соединения XIб: 1690 см^{-1} ($C=O$), 3400 см^{-1} (OH).

В. Раствор 0,01 моль соли IXд,е, 1,1 г (0,01 моль) карбоната натрия, 1,3 г (0,01 моль) сульфата натрия в 40 мл воды нагревают на паровой бане 7 ч. После охлаждения отфильтровывают желтоватый осадок соединений XIIa,б. ИК спектр: 1715 см^{-1} ($C=O$).

1-Метил-2- α -гидроксиалкилбензимидазолы IVд,е. А. К раствору 29,6 г (0,2 моль) карбинола IIIд в 30 мл ацетона и 22 мл 40% NaOH добавляют по каплям при интенсивном перемешивании и охлаждении водой со льдом 13,5 мл (0,22 моль) йодистого метила, перемешивают 1 ч и осадок соединения IVд отфильтровывают. Выход 28 г (86%). $T_{пл}$ 121°C ($125\ldots 130^\circ\text{C}$ [15]). Карбинолы IVе получают в аналогичных условиях с выходом 90,6%.

Б. К раствору 7 г (0,1 моль) 80% КОН в 20 мл воды добавляют 16,2 г (0,1 моль) карбинола IIIе и 15 мл этанола, а затем при перемешивании и охлаждении водой со льдом 14,2 мл (0,15 моль) диметилсульфата в течение 5 ч, перемешивают реакционную смесь при 20°C 1,5 ч и отфильтровывают осадок сульфата натрия. После отгонки спирта маслообразный остаток закристаллизовывается, его отфильтровывают и промывают эфиром. Выход соединения IVе 13,2 г (75%).

В. Раствор 3,4 г (0,01 моль) йодметилата VIIa, 1,7 г (0,02 моль) гидрокарбоната натрия и 0,6 г (5 ммоль) сульфата натрия в 10 мл воды нагревают на водяной бане 5 ч, разбавляют 10 мл воды и осадок соединения IVд отфильтровывают; выход 1 г (62%).

1-Алкил-2- α -гидроксиэтилбензимидазолы XVa—д. К раствору 1,62 г (0,01 моль) карбинола IIIе и 0,7 г (0,01 моль) КОН в 3 мл спирта и 1 мл воды добавляют при перемешивании по каплям в течение 0,5 ч 1,2 мл (15 ммоль) бромистого этила. Реакционную смесь оставляют на ночь или перемешивают 6 ч, отфильтровывают осадок бромид калия, промывают спиртом; после отгонки спирта к остатку добавляют 5 мл воды, осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Соединения XVб—д получают аналогично описанному для соединения XVa.

Взаимодействие соединения IIIд с 2,3-дибромпропаном, аллил- и пропаргилбромидом. А. К смеси 3 г порошка NaOH, 0,6 г ТЭБАХ, 1,48 г (0,01 моль) карбинола IIIд и 3 мл ацетона добавляют 15 ммоль алкенил(алкинил)галогенида при охлаждении льдом и интенсивном перемешивании. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при 20°C , разбавляют 10 мл воды, экстрагируют эфиром и хроматографируют, отделяя в первой фракции эфиры XIVa—в, во второй — карбинолы XIIIa—в. Спектры ПМР соединений XIVa—в: XIVa — 7,5...7,1 (4H, м, аром.), 5,6 (2H, м, CN), 5,1 (2H, д, $=CH_2$, $J=12\text{ Гц}$), 5,0 (2H, д, $OSCH_2$, $J=12\text{ Гц}$), 4,6 (2H, д, $=CH_2$, $J=6\text{ Гц}$), 4,5 (2H, с, CH_2O), 3,8 (2H, д, NCH_2 , $J=6\text{ Гц}$); XIVб — 7,6...7,1 (4H, м, аром.), 5,1 (2H, с, $OSCH_2C \equiv$), 4,7 (2H, с, CH_2O), 4,1 (2H, с, NCH_2), 1,7 (2H, с, $=CH$); XIVв — 7,6...7,1 (4H, м, аром.), 5,4 (2H, с, $OSCH_2$), 5,1 (2H, с, $=CH_2$), 5,0 (2H, с, $=CH_2$), 4,7 (2H, с, CH_2O), 4,0 (2H, с, NCH_2).

Б. К смеси 3 г порошка NaOH в 5 мл ДМСО, 1,48 г (0,01 моль) карбинола IIIд, 0,6 г ТЭБАХ добавляют по каплям 1,8 г (1,4 мл, 15 ммоль) пропаргилбромида при 5°C и перемешивании. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при $20\ldots 25^\circ\text{C}$, затем добавляют 3 г NaOH, нагревают при 70°C 2 ч, разбавляют 10 мл воды, экстрагируют эфиром и хроматографируют, отбирая 1,5-дигидро-2,6-оксазепино[3,4- α]бензимидазол XVI в первой порции элюента, а во второй — соединение XIIIб. R_f соединений XIIIб и XVI в хлороформе 0,2 и 0,9; в толуоле — 0,1 и 0,6. ИК спектр: 1080 (СОС) , 1620 , 1670 см^{-1} ($C=C$, $C=N$). Спектр ПМР (CF_3COOH): 7,4 (5H, м, аром., 3-H), 6,7 (1H, м, 4-H), 5,5 (2H, м, NCH_2), 5,0 м. д. (2H, с, CH_2O).

1-R-2-Хлорметилбензимидазолы (XXIIIa—г). К суспензии 0,01 моль карбинола XIIIa—в или Vд в 4 мл безводного диоксана при перемешивании и охлаждении по частям добавляют 1,8 г (1 мл, 15 ммоль) тионилхлорида, нагревают при 60°C 2 ч, охлаждают, нейтрализуют аммиаком, экстрагируют смесью эфира—хлороформа, 3:1, и хроматографируют. Спектр ПМР: 5,1 м. д. (2H, с, CH_2Cl).

Производные пиазино[1,2- α :4,5- α']бисбензимидазола XXIIIa—в получают по методу [13], хроматографируют и маслообразные продукты реакции переводят в пикраты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Попов И. И. // ХГС. — 1975. — № 4. — С. 571.
2. Пушкина Л. Н., Мазалов С. А., Постовский И. Я. // ЖОХ. — 1962. — Т. 32. — С. 2625.
3. Пожарский А. Ф. // Очерки по химии азолов. — Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1965. — С. 23.
4. Кужаров А. С., Ткаченко П. В., Попов И. И., Шейнкер В. Н. // Ж. физ. химии. — 1978. — Т. 52. — С. 2708.
5. Kikugawa Y. // Synthesis. — 1981. — N 2. — P. 124.
6. А. с. 1183503 / Попов И. И. // Б. И. — 1985. — № 37.
7. Эфрос Л. С., Порай-Кошиц Б. А. // ЖОХ. — 1953. — Т. 23. — С. 697.
8. Сюткин В. Н., Эфрос А. М., Данилов С. Н. // Ж. прикл. химии. — 1970. — Т. 43. — С. 1367.
9. Hoffman K. // Imidazole and its Derivatives. — N. Y., 1963. — Pt1. — P. 251.
10. Яновская Л. А. // Современные теоретические основы органической химии. — М.: Химия, 1978. — С. 215.
11. Ткаченко П. В., Попов И. И., Симонов А. М. // ХГС. — 1974. — № 11. — С. 1540.
12. Попов И. И., Ткаченко П. В., Симонов А. М. // ХГС. — 1975. — № 3. — С. 396.
13. Попов И. И. // ХГС. — 1993. — № 5. — С. 664.
14. Scolnic H., Muller J. G., Day A. R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1943. — Vol. 65. — P. 1854.
15. Беднягина Н. П., Постовский И. Я. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30. — С. 3193.
16. Wheatley W. B., Stiner G. F. // J. Org. Chem. — 1957. — Vol. 22. — P. 923.

Ростовский государственный университет,
Ростов-на-Дону 344090

Поступило в редакцию 21.02.96