

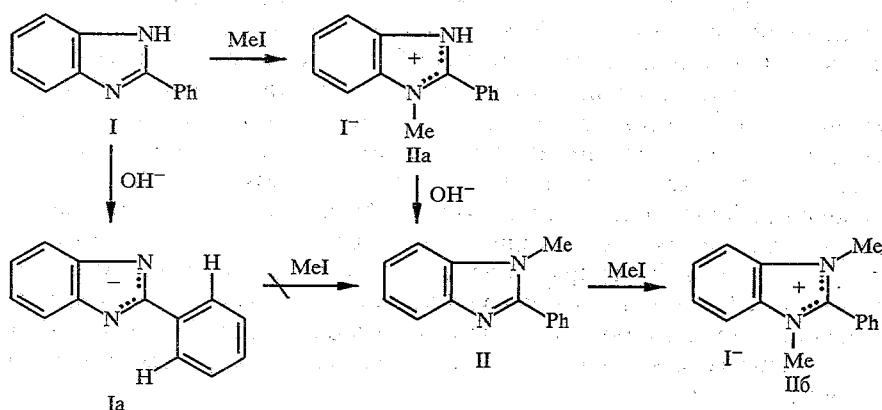
И. И. Попов

## 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 бензимидазоля.

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 KOH [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 некoplanарных соединений I и II равен соответственно  $48^\circ$  и  $65^\circ$  [4]. В связи с этим логично предположить, что депротонирование соединения I в спиртовом растворе KOH приведет к устраниению 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].

Таблица 1

Условия алкилирования 2-метилбензимидазола йодистым метилом

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

При алкилировании бензимидазолов галогеналканами в присутствии большого избытка порошкообразного KOH и ацетона при 20 °C 1-алкилбензимидазолы получают с высоким выходом [5]; вместе с тем добавление порошка NaCl к смеси KOH—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 KOH и 1 : 1 для NaOH (табл. 1).

По данным ТСХ, в хлороформе на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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 аprotонные 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 аминохлоралканами 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 IIIa, которая быстро нейтрализуется щелочью. При избытке йодистого метила в этом случае почти количественно образуется осадок труднорастворимого йодида 1,3-диметил-2-фенилбензимидазолия IIIb, который можно получить также кватернизацией соединения II йодистым метилом при кипячении в спиртовом растворе. Четвертичную соль IIIb 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.

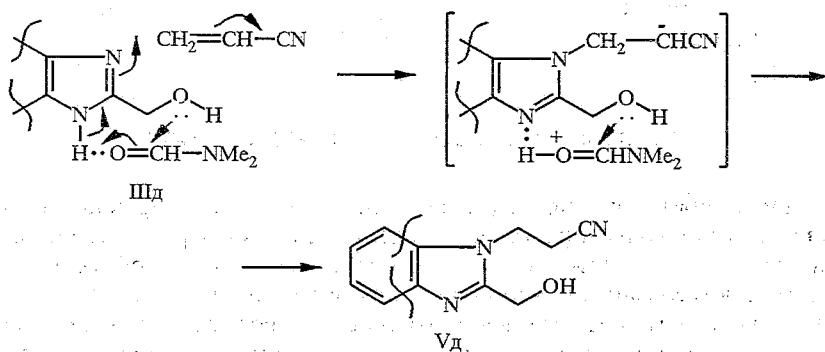
Таблица 2

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

Исходное соединение	IIIa	IIIb	IIIc	IIId	IIIf	
R	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CH(OH)CH <sub>3</sub>
$pK_a$	6,19	6,20	6,20	6,23	6,28	6,25
Время, ч	16	19	23	30	5	6
Продукт цианэтилирования	Va	Vb	Vc	Vd	Ve	

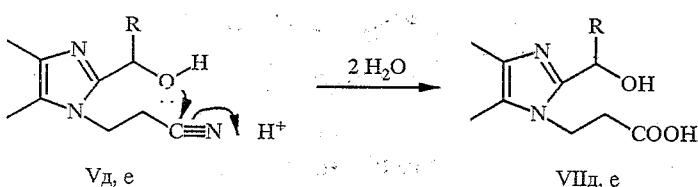
Скорость реакции при этом определяется в основном стерическим фактором и природой заместителя в бензимидазольном кольце; основность гетероцикла, по-видимому, не имеет большого значения, о чем свидетельствует сопоставление констант основности [9] соединений IIIa—e ( $pK_a$  в воде) и времени, необходимого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

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

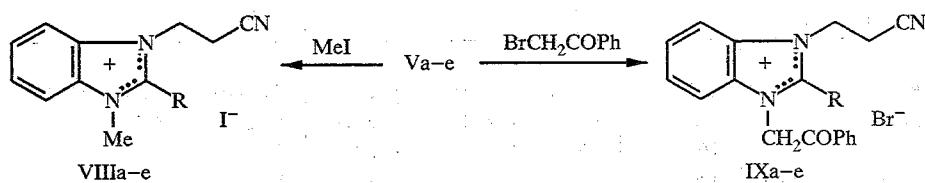


В ИК спектре соединения Vd отчетливо проявляется полоса поглощения нитрильной группы  $2265 \text{ cm}^{-1}$ , а в спектре ПМР — сигналы цианэтильной группы при 4,5 и 2,8 м. д. в виде двух триплетов.

Гидролиз соединений Va—g и Vd,e серной кислотой при  $20^\circ\text{C}$  приводит к неожиданным результатам: в первом случае образуются амиды VIa—g, во втором — карбоновые кислоты VIIId,e. Более глубокому гидролизу нитрилов Vd,e способствует, по-видимому, анхимерный эффект гидроксильной группы; это редкий случай проявления содействия соседней группы через семизвездное циклическое переходное состояние (ср. [10]).

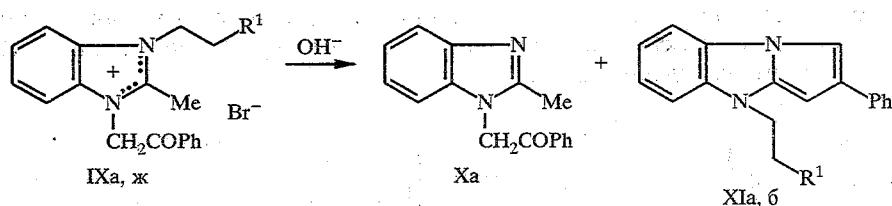


Соединения Va—е легко кватернизуются йодистым метилом или фенацилбромидом при кипячении в спирте или ацетоне. При нагревании йодметилата VII<sub>a</sub> с водным раствором щелочи отщепляется цианэтильная группа и образуется 1,2-диметилбензимидазол (IV<sub>a</sub>).



VII, IX a R = Me, б R = Et, в R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, г R = Bu, д R = CH<sub>2</sub>OH, е R = CH(OH)Me

Действие раствора щелочи, аммиака или просто нагревание в воде приводит к отщеплению цианэтильной группы соединения IX<sub>a</sub> и образованию 1-фенацил-2-метилбензимидазола (X<sub>a</sub>). При нагревании соли IX<sub>a</sub> с водным раствором соды в присутствии бисульфита натрия наряду с соединением X<sub>a</sub> образуется небольшое количество 2-фенил-9-β-цианэтилпирроло[1,2-*a*]бензимидазола (XI<sub>a</sub>). При взаимодействии соли IX<sub>ж</sub>, полученной кипячением амида VI<sub>a</sub> с фенацилбромидом в спирто-ацетоновом растворе, с 5% раствором гидроксида натрия наряду с соединением X<sub>a</sub> образуется кислота XI<sub>б</sub>.



IX, XI a R<sup>1</sup> = CN; IX ж R<sup>1</sup> = CONH<sub>2</sub>; XI б R<sup>1</sup> = COOH

В ином направлении проходит дезалкилирование соли фенацилия IX<sub>д</sub>, е при нагревании в водном растворе бикарбоната и бисульфита натрия. В этом случае также оказывается влияние соседней гидроксильной группы, что приводит к внутримолекулярной циклизации с замыканием семизвездного цикла с участием цианэтильной группы; гидролитическое отщепление фенацильной группы и молекулы аммиака приводит далее к сложным эфирам XII<sub>a,b</sub>.

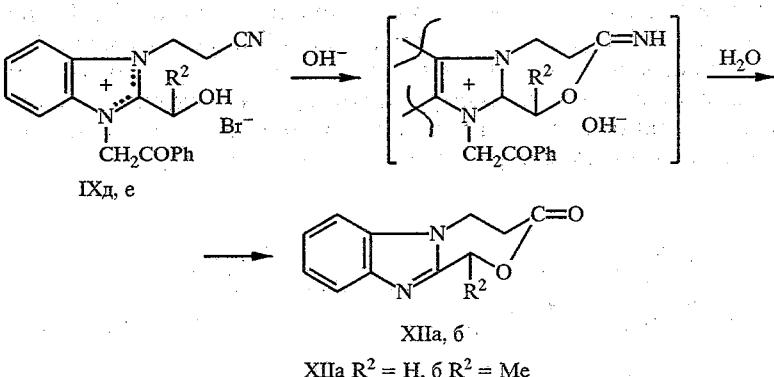


Таблица 3

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	R	Брутто-формула	T <sub>пл.</sub> , °C*	Выход, %
1	2	3	4	5
V <sub>a</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>	88; 89...90 [7]	85
V <sub>b</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	79	86
V <sub>b</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub>	72...73	82
V <sub>r</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub>	60	70
V <sub>d</sub>	CH <sub>2</sub> OH	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O	158...159	91
V <sub>e</sub>	CH(OH)CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	122	87
VI <sub>a</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	194; 196 [16]	98
VI <sub>b</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	153...154	97
VI <sub>b</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	197; 198...200 [16]	99
VI <sub>r</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	178	96
VII <sub>d</sub>	CH <sub>2</sub> OH	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	210* <sup>2</sup>	92
VII <sub>e</sub>	CH(OH)CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	184* <sup>2</sup>	94
VIII <sub>a</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> IN <sub>3</sub>	158...159	72
VIII <sub>b</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> IN <sub>3</sub>	233	68
VIII <sub>b</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> IN <sub>3</sub>	148	66
VIII <sub>r</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> IN <sub>3</sub>	192	70
VIII <sub>d</sub>	CH <sub>2</sub> OH	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> IN <sub>3</sub> O	189...190	74
VIII <sub>e</sub>	CH(OH)CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> IN <sub>3</sub> O	154	75
VIII <sub>k</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O	187	82
VIII <sub>z</sub>	CH <sub>2</sub> C≡CH	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O	186...188	79
IX <sub>a</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O	202	93
IX <sub>b</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O	158	94
IX <sub>b</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O	209	95
IX <sub>r</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O	172...173	94
IX <sub>d</sub>	CH <sub>2</sub> OH	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	205	82
IX <sub>e</sub>	CH(OH)CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	182...183	81
IX <sub>k</sub>	CONH <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	256	80
X <sub>a</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	161	78
XI <sub>a</sub>	CN	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub>	166	5
XI <sub>b</sub>	COOH	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	74	15
XII <sub>a</sub>	H	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	82	54
XII <sub>b</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	95	56
XIII <sub>a</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	96	49
XIII <sub>b</sub>	CH <sub>2</sub> C≡CH	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	120	38
XIII <sub>b</sub>	CH <sub>2</sub> CBr=CH <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O	57	51
XIV <sub>a</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	117	19
XIV <sub>b</sub>	CH <sub>2</sub> C≡CH	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	193	5
XIV <sub>b</sub>	CH <sub>2</sub> CBr=CH <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>2</sub> O · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	220	18
XV <sub>a</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	162...163	68
XV <sub>b</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	97,5	54
XV <sub>b</sub>	CH <sub>2</sub> CBr=CH <sub>2</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	154	56

Окончание таблицы 3

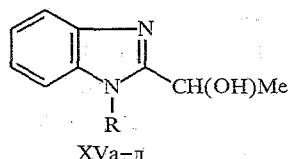
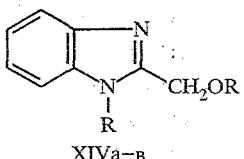
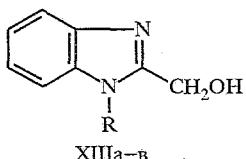
1	2	3	4	5
XVг	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	120	79
XVд	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	130	75
XVI		C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	96...98	40
XXа	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O	127	23
XXб <sup>*3</sup>	CH <sub>2</sub> C≡CH	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O	163	43
XXв <sup>*3</sup>	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O	193...195	61
XXIIа	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> CIN <sub>2</sub>	68	41
XXIIб	CH <sub>2</sub> C≡CH	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> CIN <sub>2</sub>	90	54
XXIIв	CH <sub>2</sub> CBr=CH <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> CIBrN <sub>2</sub>	158	30
XXIIг	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> CIN <sub>3</sub>	112	59
XXIIIа	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	209	49
XXIIIб	CH <sub>2</sub> C≡CH	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	273	16
XXIIIв	CH <sub>2</sub> CBr=CH <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>4</sub> · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	239...240	27

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

<sup>\*2</sup> С разложением.

<sup>\*3</sup> При перекристаллизации осмоляются.

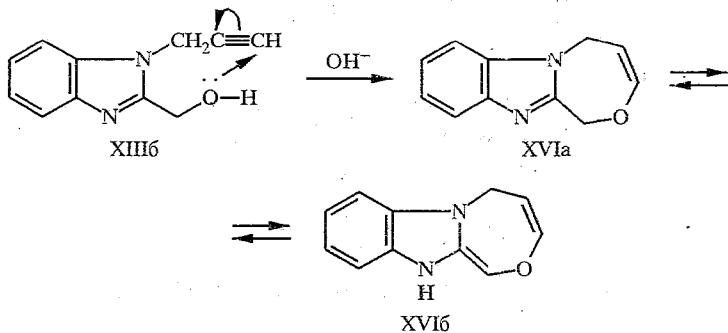
Обычно при алкилировании 2-гидроксиалкилбензимидазолов в щелочной среде образуются побочно N- и O-диалкильпроизводные и продукты их кватернизации; вместе с тем метилпроизводные IVд, е получены с хорошим выходом при алкилировании карбинолов IIIд, е диметилсульфатом при охлаждении льдом в присутствии минимального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



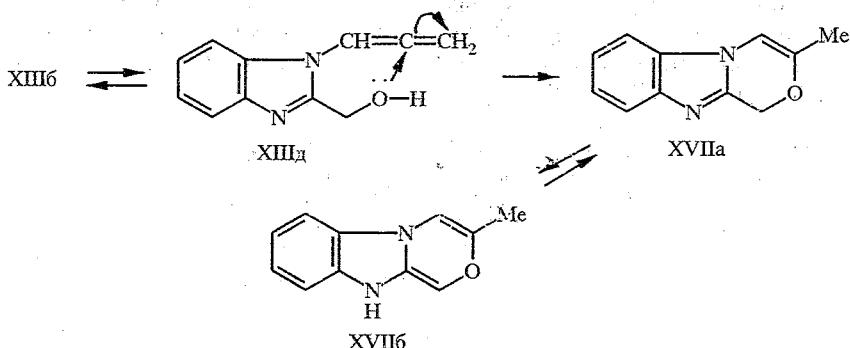
XIII, XIV а R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, б R = CH<sub>2</sub>C≡CH, в R = CH<sub>2</sub>CBr=CH<sub>2</sub>; XV а R = Et, б R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, в R = CH<sub>2</sub>CBr=CH<sub>2</sub>, г R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, д R = CH<sub>2</sub>Ph

Соединение IVд получено с высоким выходом в условиях межфазного катализа при взаимодействии карбинола IIIд с йодистым метилом; с аллилбромидом и 2,3-дигидропропеном в аналогичных условиях образуется значительное количество эфиров XIVа—в. Снизить выход последних удается при проведении алкилирования при соотношении молярных концентраций соединения IIIд : NaOH : алкенбромида 1 : 2 : 1,5 и температуре ниже 5 °C. 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 °C) 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

(1Н, с,  $\equiv$  СН), его изомера XIIIг ( $R = C \equiv C - CH_3$ ) 1,95 м. д. (3Н, с, CH<sub>3</sub>), а также сигналы протонов продуктов реакции соединения XIIIб с ацетоном по ацетиленовой группе (реакция Фаворского): 1,1 (6Н, с, CH<sub>3</sub>),  $\equiv$  С—С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH и 2,4 м. д. (3Н, т,  $\equiv$  С—С(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>). 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 (1Н, т,  $-CH=C-$ ) и 4,6 (2Н, д,  $=CH_2$ ), изомерной метилацетиленовой группы 1,9 (3Н, с,  $\equiv$  С—CH<sub>3</sub>), фрагментов  $\equiv$  С—С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, 1,1 (3Н, с) и  $\equiv$  С—С(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub> 2,4 м. д. (3Н, 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.

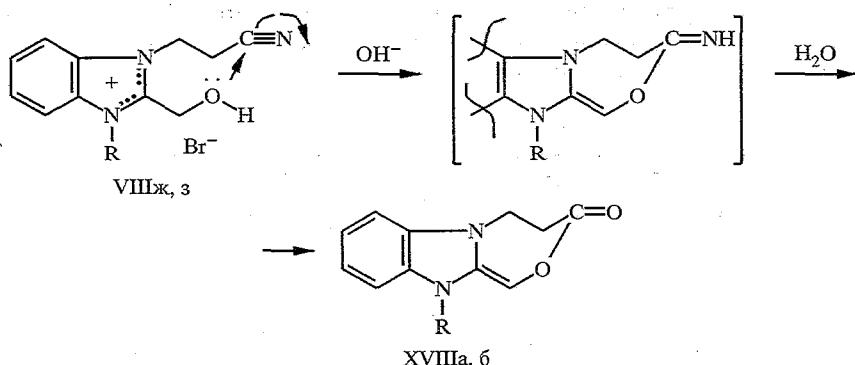


Учитывая легко протекающую изомеризацию пропаргильной группы в алленовую, характерную для производных бензимидазола [11, 12], следовало ожидать превращения карбинола XIIIб в производное аллена XIIIд и последующей внутримолекулярной циклизации с образованием таутомерного соединения XVII.



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.

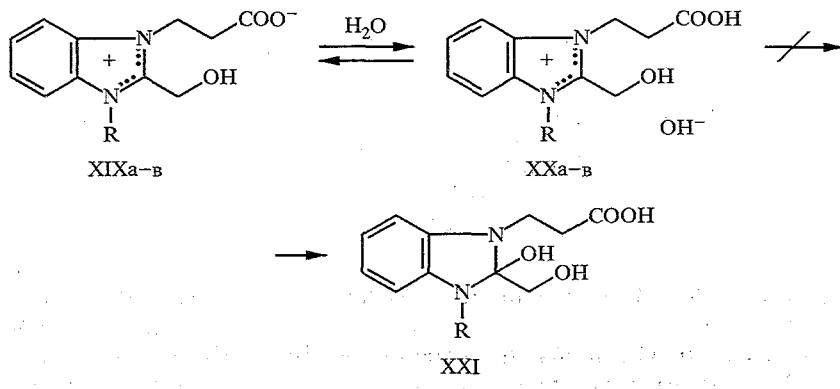
В результате отщепления цианэтильной группы при кипячении йодметилата VIII<sub>д</sub> с водным раствором гидрокарбоната натрия был получен карбинол IV<sub>д</sub> с выходом 62%. Казалось бы, аналогичным образом можно синтезировать карбинолы XIII<sub>а, б</sub>. Четвертичные соли VIII<sub>ж, з</sub> были получены при кипячении карбинола V<sub>д</sub> с аллил- и пропаргилбромидом. Однако при кипячении соли VIII<sub>ж</sub> с раствором гидрокарбоната натрия карбинол XIII<sub>а</sub> был получен с низким выходом (5%); в этом случае происходит конкурентное отщепление аллильной группы с образованием исходного карбинола V<sub>д</sub>. Напротив, при дезалкилировании соли VIII<sub>з</sub> в аналогичных условиях соединение XIII<sub>б</sub> получено с хорошим выходом (56%). Вместе с тем реакция дезалкилирования соединений VIII<sub>ж, з</sub> сопровождается также внутримолекулярной циклизацией с участием цианэтильной группы и образованием с низким выходом (5...10%) маслобразных соединений XVIII<sub>а, б</sub> ( $R_f$  0,8 на оксиде алюминия в хлороформе).



VIII<sub>ж</sub>, XVIII<sub>а</sub> R =  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ; VIII<sub>з</sub>, XVIII<sub>б</sub> R =  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$

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

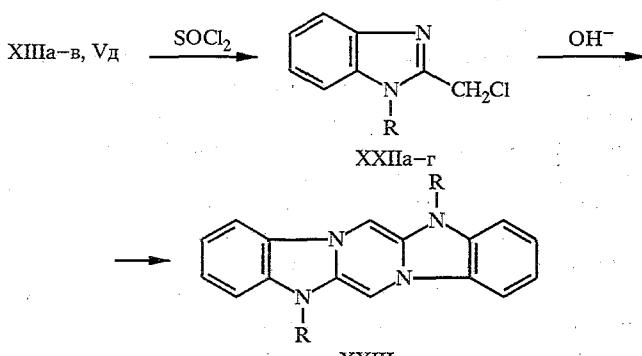
При взаимодействии с серной кислотой соединений VIII<sub>ж, з</sub> и VIII<sub>а</sub> при  $20^\circ\text{C}$  нитрильная группа превращается в карбоксильную, как и при кислотном гидролизе карбинолов V<sub>д, е</sub>. Следовало ожидать, что после нейтрализации реакционной смеси полученные соединения будут выделены в виде бетаинов XIX.



XXa R =  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ; б R =  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ , в R = Me

Однако наличие в ИК спектрах полученных соединений неионизированной карбоксильной группы (интенсивная полоса поглощения  $1730 \text{ см}^{-1}$ ) позволяет приписать им структуру гидратированных бетаинов — 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  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Соединения XXa, б не удалось очистить кристаллизацией, так как они легко осмоляются при нагревании с растворителем. При длительном выдерживании соединений XXa, б над  $\text{P}_2\text{O}_5$  происходит частичное превращение их в циклические эфиры XVIIIa, б; попытка осуществить это превращение сплавлением соединений XXa, б с  $\text{P}_2\text{O}_5$  или кипячением с тионилхлоридом в диоксане не удалась вследствие осмоляния реакционной смеси.

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



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

Вместе с тем взаимодействие соединения XXIIg со щелочью в аналогичных условиях приводит к отщеплению цианэтильной группы: в ИК спектре полученного соединения отсутствует полоса поглощения  $2265 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), в спектре ПМР — сигналы метиленовых протонов цианэтильной группы. Эти данные подтверждают структуру соединения XXIIIf, 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  $\text{CCl}_4$  (внутренний стандарт ГМДС). Хроматографирование проводили на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  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, соответствуют вычисленным значениям.

1,2-Диметилбензимидазол (IVa). А. К смеси 2,64 г (0,02 моль) 2-метилбензимидазола (IIIa), 50 мг ТЭБАХ, 0,02 моль щелочи, растертой совместно с  $\text{NaCl}$ , 2,6 мл ацетона при  $20^\circ\text{C}$  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 °C, 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 °C. Лит. данные:  $T_{пл}$  112 °C [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 KOH 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 °C (из смеси бензол—петролейный эфир, 1 : 5). Лит. данные:  $T_{пл}$  98 °C [3].

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

**1,3-Диметил-2-фенилбензилимидазолиййодид (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 °C (из воды).

**1- $\beta$ -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<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в CHCl<sub>3</sub>. После охлаждения реакционной смеси осадок соединений Vd,e отфильтровывают. Для выделения соединений Va—g реакционную смесь разбавляют водой и маслообразный продукт реакции экстрагируют смесь эфир—хлороформ, 2 : 1. Растворители удаляют, остаток сушат над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Белоснежные блестящие кристаллы (из толуола), хорошо растворимые в спирте. ИК спектр: 2265 cm<sup>-1</sup> (C≡N). Спектр ПМР соединения Vd (CF<sub>3</sub>COOH, δ, м. д.): 7,3 (4H, м, аром.), 4,55 (2H, т, NCH<sub>2</sub>), 2,8 (2H, т, CH<sub>2</sub>CN), 5,1 (2H, с, CH<sub>2</sub>O). В аналогичных условиях 2-фенил- и 2-бензилбензимидазолы IIIж,z (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 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 °C, затем разбавляют 10 мл воды; выпавшие в осадок кислоты VIIд,e отфильтровывают, промывают спиртом или ацетоном. Для выделения амидов VIa—g реакционную смесь после разбавления водой подщелачивают 20% NaOH до pH 8 при охлаждении, осадок отфильтровывают, промывают спиртом и ацетоном. ИК спектр соединения VIa—g — 1680 (C=O), соединений VIIд,e — 1700 cm<sup>-1</sup> (C=O). Гидролиз соединений VIIIa и VIIIж,z конц. серной кислотой проводят аналогично описанному для соединений Va—e. Реакционную смесь разбавляют водой 1 : 1, добавляют конц. NH<sub>4</sub>OH до pH 5...6, выпавшие в осадок соединения XXa—v отфильтровывают; сушат над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. ИК спектр: 1730 cm<sup>-1</sup> (C=O).

**Йодиды 1-( $\beta$ -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-( $\beta$ -цианэтил)-3-фенацилбензимидазолия IXa—e.** К теплому раствору 0,01 моль соединения Va—e в 5 мл ацетона добавляют 2 г (0,01 моль) фенацилбромида; 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≡N), 1700 cm<sup>-1</sup> (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,j и IXd,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  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в бензоле, отбирая в первой фракции соединение XIa. Выход 0,14 г. ИК спектр: 2265  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Во второй фракции выделяют 1,95 г (78%) 1-фенацил-2-метилбензимидазола (Xa). ИК спектр: 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Б. Нагревают 3,6 г (0,01 моль) соли IXж с 1 мл 5% раствора  $\text{NaOH}$  0,5 ч на паровой бане, после охлаждения смесь соединений Xa и XIb отфильтровывают, сушат и хроматографируют на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в хлороформе, выделяя в первой фракции соединение Xa, а во второй кислоту — XIb. ИК спектр соединения XIb: 1690 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3400  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{OH}$ ).

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

1-Метил-2- $\alpha$ -гидроксиалкилбензимидазолы IVd,e. А. К раствору 29,6 г (0,2 моль) карбинола IIId в 30 мл ацетона и 22 мл 40%  $\text{NaOH}$  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 IVd отфильтровывают. Выход 28 г (86%).  $T_{pl}$  121 °C (125...130 °C [15]). Карбинол IVe получают в аналогичных условиях с выходом 90,6%.

Б. К раствору 7 г (0,1 моль) 80% KOH в 20 мл воды добавляют 16,2 г (0,1 моль) карбинола IIIe 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 IVe 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) сульфита натрия в 10 мл воды нагревают на водяной бане 5 ч, разбавляют 10 мл воды и осадок соединения IVd отфильтровывают; выход 1 г (62%).

1-Алкил-2- $\alpha$ -гидроксиэтилбензимидазолы XVa—д. К раствору 1,62 г (0,01 моль) карбинола IIIe и 0,7 г (0,01 моль) KOH 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 бромида калия, промывают спиртом; после отгонки спирта к остатку добавляют 5 мл воды, осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Соединения XVb—д получают аналогично описанному для соединения XVa.

Взаимодействие соединения IIId с 2,3-дибромпропаном, аллил- и пропаргилбромидом. А. К смеси 3 г порошка  $\text{NaOH}$ , 0,6 г ТЭБАХ, 1,48 г (0,01 моль) карбинола IIId 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 XIIa—в. Спектры ПМР соединений XIVa—в: XIVa — 7,5...7,1 (4H, м, аром.), 5,6 (2H, м,  $\text{CH}=$ ), 5,1 (2H, д,  $=\text{CH}_2, J = 12 \text{ Гц}$ ), 5,0 (2H, д,  $\text{OCH}_2, J = 12 \text{ Гц}$ ), 4,6 (2H, д,  $=\text{CH}_2, J = 6 \text{ Гц}$ ), 4,5 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,8 (2H, д,  $\text{NCH}_2, J = 6 \text{ Гц}$ ); XIVb — 7,6...7,1 (4H, м, аром.), 5,1 (2H, с,  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv$ ), 4,7 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,1 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ), 1,7 (2H, с,  $=\text{CH}$ ); XIVc — 7,6...7,1 (4H, м, аром.), 5,4 (2H, с,  $\text{OCH}_2$ ), 5,1 (2H, с,  $=\text{CH}_2$ ), 5,0 (2H, с,  $=\text{CH}_2$ ), 4,7 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,0 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ).

Б. К смеси 3 г порошка  $\text{NaOH}$  в 5 мл ДМСО, 1,48 г (0,01 моль) карбинола IIId, 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...25 °C, затем добавляют 3 г  $\text{NaOH}$ , нагревают при 70 °C 2 ч, разбавляют 10 мл воды, экстрагируют эфиром и хроматографируют, отбирая 1,5-ди-гидро-2,6-оксазепино[3,4-*a*]бензимидазол XVI в первой порции элюента, а во второй — соединение XIIb.  $R_f$  соединений XIIb и XVI в хлороформе 0,2 и 0,9; в толуоле — 0,1 и 0,6. ИК спектр: 1080 ( $\text{COC}$ ), 1620, 1670  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N}$ ). Спектр ПМР ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ): 7,4 (5H, м, аром., 3-H), 6,7 (1H, м, 4-H), 5,5 (2H, м,  $\text{NCH}_2$ ), 5,0 м. д. (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ).

1-R-2-Хлорметилбензимидазолы (XXIIa—г). К суспензии 0,01 моль карбинола XIIa—в или Vd 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,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ).

Производные пиразино[1,2-*a*:4,5-*a'*]бисбензимидазола XXIIa—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