

Реакции рециклизации, протекающие с образованием бензимидазолов

В.А.Мамедов, А.М.Муртазина

Учреждение Российской академии наук

Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова

Казанского научного центра РАН

420088 Казань, ул. Арбузова, 8, факс (843) 273–2253

Обобщены и систематизированы литературные данные по реакциям рециклизации, протекающим с образованием бензимидазолов. Рассмотрены как классические, так и новые методы синтеза бензимидазолов. Основное внимание уделено публикациям последних 10–15 лет; из более ранних работ проанализированы только малоизвестные широкому кругу химиков.

Библиография — 143 ссылки.

Оглавление

I. Введение	419
II. Рециклизации гетероциклических соединений с заместителями, содержащими бензольное кольцо (соединения I)	421
III. Рециклизации конденсированных гетероциклических систем (соединений II)	425

I. Введение

Бензимидазольная система входит в состав многих физиологически активных веществ, в том числе витамина В₁₂,¹ соединений, обладающих противовирусной,^{2,3} и противоопухолевой активностью,^{4–6} средств, используемых в ветеринарии,^{7–10} фунгицидов¹¹ и т.д. В справочниках Машковского¹² и Негвера¹³ по лекарственным препаратам можно найти 89 производных бензимидазола, применяемых в настоящее время в качестве лекарственных средств. Однако молекулы только 11 из них (см. далее) включают другие гетероциклические кольца, непосредственно связанные с бензимидазольной системой. Возможно, причина в том, что подобные соединения малодоступны. Действительно, анализ литературы показывает, что методы синтеза соединений такого типа являются многостадийными, трудоемкими, а суммарные выходы конечных продуктов не превышают 20–25%.

В.А.Мамедов. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии гетероциклических соединений ИОФХ КазНЦ РАН.

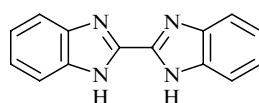
Телефон: (843)272–7304, e-mail: mamedov@iopc.ru

Область научных интересов: органический синтез, реакционная способность и механизмы органических реакций, разработка новых схем тандемных превращений, химия гетероциклических соединений, химия природных соединений, медицинская химия.

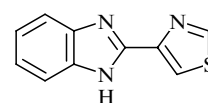
А.М.Муртазина. Кандидат химических наук, младший научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (843)272–7304, e-mail: amurtazina@iopc.ru

Область научных интересов: органический синтез, химия N-, O-гетероциклических соединений.

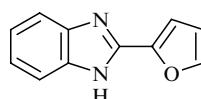
Дата поступления 8 июля 2010 г.



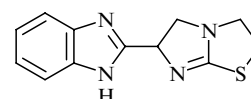
ВВ1, противоопухолевый препарат



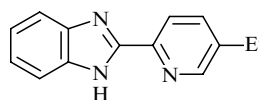
Тиабендазол, антигельминтный препарат



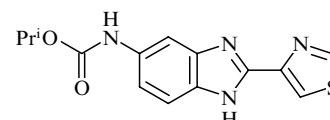
Фуберидазол, противогрибковый препарат



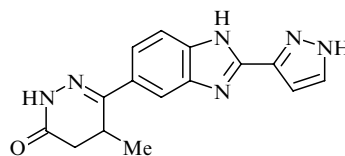
Бендамизол, антигельминтный препарат



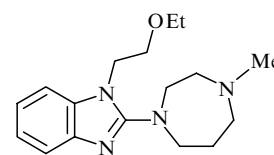
KB 1043, противовоспалительное средство



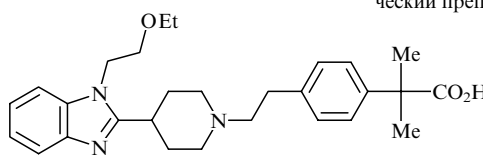
Новазол, антигельминтный препарат (для ветеринарии)



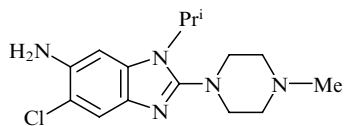
Мерибендан, кардиотонический препарат



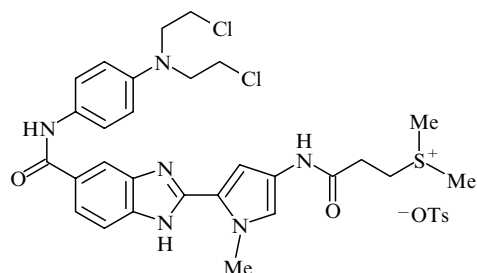
Рапимин, противоаллергический препарат



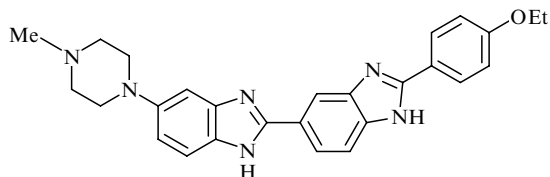
Биластин, антагонист H₁-рецепторов



KB-R 6933, противорвотное средство



MS-247, связывается с ДНК и алкилирует ее

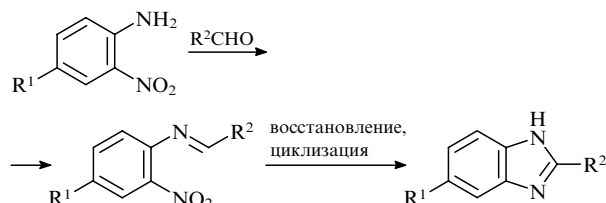


H342, противовирусный, противоопухолевый препарат

Существует два классических метода синтеза бензимидазолов: реакция Филлипса – Ладенбурга, основанная на взаимодействии *o*-диаминобензолов с карбоновыми кислотами, и реакция Вайденхагена, базирующаяся на взаимодействии *o*-фенилендиамина (*o*-ФДА) с альдегидами и кетонами.¹⁴ Необходимость использования высокой температуры (иногда 250–300°C) и низкие выходы продуктов ограничивают использование этих реакций в классическом варианте.^{15, 16} Практически все существующие сегодня методы синтеза бензимидазолов являются модификациями указанных реакций.^{17–19} На схеме 1 показана общая стратегия синтеза бензимидазолов. Возможно использование в реакции с *o*-ФДА вместо кислот (или их хлорангидридов) сложных эфиров, лактонов, ангидридов,¹⁴ но при этом требуются более жесткие условия (путь *a*).^{20, 21} В реакцию с диамином можно также вводить амиды, нитрилы и имидаты (путь *b*), при этом бензимидазолы получаются в результате циклизации промежуточного амидина. Альдегиды и в меньшей степени кетоны, используемые для синтеза бензимидазолов по реакции Вайденхагена, приводят к конечным продуктам после стадии окисления (путь *c*). Как правило, окисление протекает с образованием наряду с целевыми продуктами множества

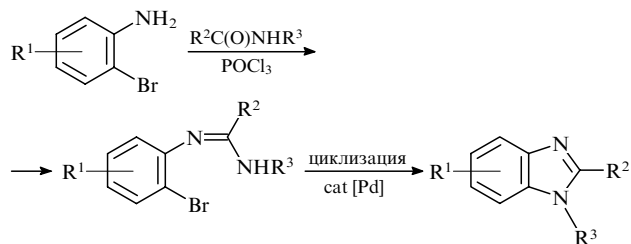
побочных, поскольку методы окисления требуют либо нагревания реакционной смеси до температуры кипения растворителя (нитробензола или ДМФА), либо использования ионов металлов, молекулярного иода, органических окислителей или неорганических сульфитов при высоких температурах.²² Тем не менее можно привести ряд примеров более мягкого окисления дигидробензимидазолов; к ним относятся процессы с использованием в качестве окислителей или катализаторов (промоторов) озона,²² NaHSO₃,^{23–25} 2,3-дихлор-5,6-дициано-*n*-бензохинона,^{26–28} 1,4-бензохинона,²⁹ атмосферного воздуха,³⁰ оксона,²² Fe(NO₃)₃,³¹ FeCl₃·6H₂O,³² In(OTf)₃,³³ Yb(OTf)₃,³⁴ Sc(OTf)₃,^{35, 36} KHSO₄,³⁷ SO₂,^{38–40} Me₂S⁺BrBr[–],⁴¹ Na₂S₂O₃,⁴² PhI(OAc)₂,^{43–49} Mn(OAc)₃,⁵⁰ Ba(MnO₄)₂,⁵¹ NiO₂,⁵² I₂,⁵³ бензофуруксана,⁵⁴ тиантренион-радикала.⁵⁵

Альтернативным методом является восстановление оснований Шиффа, получаемых из 2-нитроанилинов и альдегидов (модификация реакции Вайденхагена). В качестве восстановителей для этой реакции достаточно удачно используются додекакарбонилтрирутен⁵⁶ в присутствии монооксида углерода, фенилмагниихлорид,⁵⁷ а также соединения переходных металлов.^{58, 59}



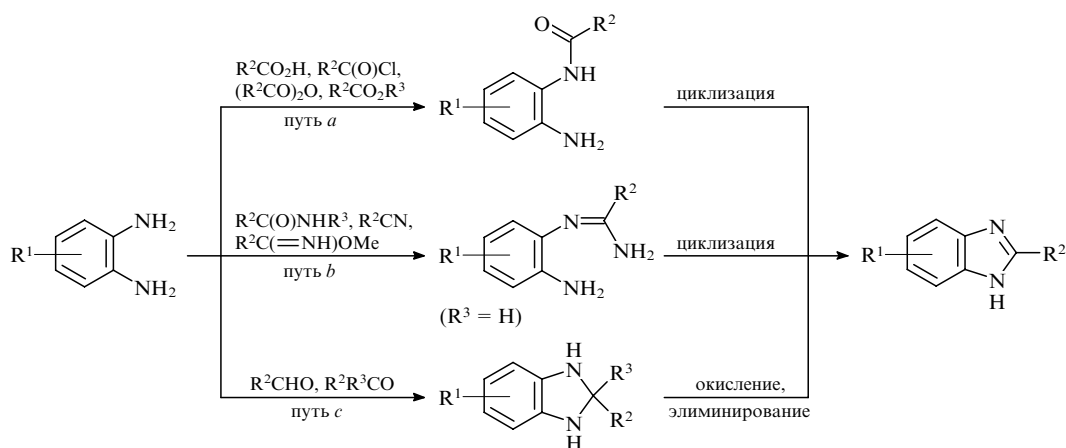
R² = Me; R¹ = H, Me, EtO, Cl; R¹ = H; R² = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-PrⁱC₆H₄, 2-EtOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄.

Относительно недавно предложен^{20, 21} метод синтеза *N*-замещенных бензимидазолов, основанный на катализированном соединениями палладия внутримолекулярном ари-



R¹ = H, 3-Me, 5-OMe, 5-NO₂; R² = Me, Et, Prⁱ, Bn, Ph; R³ = Me, Ph.

Схема 1



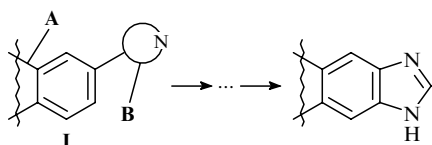
R¹ = H, 4-Me, 4-Cl, 4-NO₂ и др.; R² = Alk, Ar; R³ = H, Alk, Ar.

лировании *o*-бромфениламидинов, получаемых конденсацией *o*-броманилина с амидами.

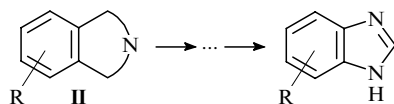
Анализ литературных данных показывает, что главным недостатком перечисленных методов является ограниченность использования их в синтезе разнообразных производных бензимидазолов. Например, непростая задача для синтетиков — ввести с помощью этих методов гетероцикл в положение 2 бензимидазола.

Кроме указанных методов в литературе имеются примеры образования производных бензимидазола путем рециклизации гетероциклических систем. Несмотря на то, что число публикаций по этим реакциям значительно меньше, чем по реакциям Филлипса – Ладенбурга и Вайденагена, они более разнообразны, но, к сожалению, не носят общего характера. Обобщение и систематизация литературных данных по реакциям рециклизации значительно облегчат труд химиков-органиков при поиске методов синтеза производных бензимидазола, недоступных по реакциям Филлипса – Ладенбурга и Вайденагена.

Реакции рециклизации, которые протекают с образованием производных бензимидазола, можно разделить на две группы. Первая включает реакции соединений с общей формулой **I**, в которой карбоциклическая система **A** и N-гетероциклический фрагмент **B** неконденсированы.



Вторая группа включает реакции соединений с общей формулой **II**, т.е. конденсированных би-, три- и тетрациклических систем, содержащих хотя бы один N-гетероцикл.



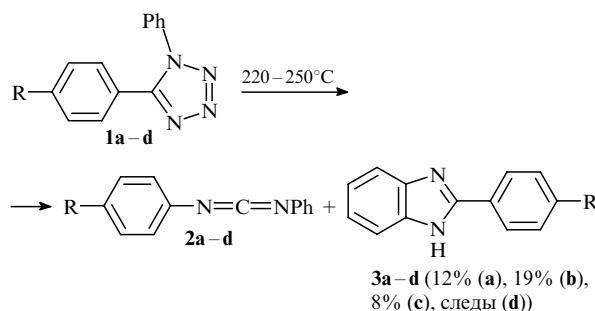
II. Рециклизации гетероциклических соединений с заместителями, содержащими бензольное кольцо (соединения **I**)

В основном это рециклизации соединений, которые в условиях термолиты способны отщеплять нейтральные молекулы типа N_2 и CO_2 , или соединений, способных подвергаться фотохимической изомеризации с образованием производных бензимидазола.

1. Рециклизация, протекающая в условиях термолиты

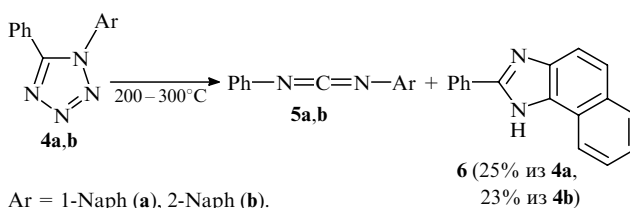
В результате пиролиза 1,5-диарилтетразолов **1** наряду с карбодиимидами **2** образуются, хотя и с низкими выходами, 2-арилзамещенные бензимидазолы **3**. Это объясняется конкуренцией двух реакций. Одна из них включает миграцию арильных групп от атома углерода к атому азота, другая — циклизацию без миграции. Изучение влияния заместителей показало, что наибольший выход (19%) 2-арилбензимидазола **3b** достигается при использовании *para*-хлорпроизводного **1b**. Атом Cl в *para*-положении бензольного кольца препятствует миграции фенильной группы от атома C к

атому N в перегруппировке Бекмана. Это предотвращает образование карбодиимида.⁶⁰



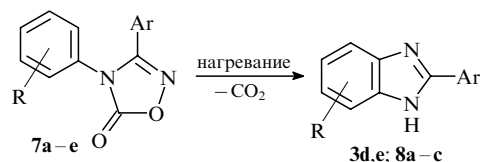
R = H (**a**), Cl (**b**), Me (**c**), NO_2 (**d**).

Термическое разложение диарилтетразолов, содержащих фенильные, нафтильные (**4a,b**) и 1-фенантрильные группы, приводит к диарилкарбодиимидам **5** и 2-арилбензобензимидазолам **6**, например:⁶¹



Ar = 1-Naph (**a**), 2-Naph (**b**).

Пиролиз 1,2,4-оксадиазол-5-онов **7a-e** является более продуктивным методом получения производных бензимидазола по сравнению с пиролизом тетразолов. В результате перегруппировки соединений **7** образуются производные бензимидазола **3d,e**, **8a-c** с высокими выходами.^{62, 63}

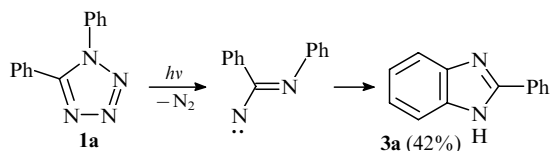


Соединение 7	R	Ar	T, °C	Продукт	Выход, %
a	2-Me	Ph	220	8a	91
b	2- NO_2	Ph	255	8b	78
c	4- NO_2	Ph	230	8c	75
d	H	$C_6H_4NO_2-4$	220	3d	74
e	H	C_6H_4OMe-4	190	3e	14

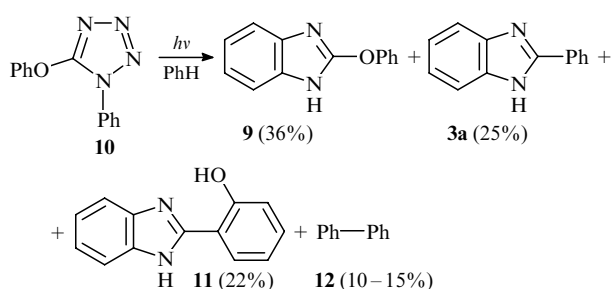
Последующая модификация этого метода основана на превращениях оксадиазолонов или аналогичных им тионов в диоксане либо под действием генераторов радикалов (например, пероксидов), либо в условиях фотолиза. Такой метод успешно применяется для синтеза различных 2-(тиазол-4-ил)производных бензимидазола.⁶⁴

2. Рециклизация, протекающая в условиях фотолиза

Образование бензимидазола в результате фотолиза тетразола было впервые описано авторами работы⁶⁵. Ими был получен 2-фенилбензимидазол (**3a**) в качестве единственного продукта при фотолизе 1,5-дифенилтетразола (**1a**).

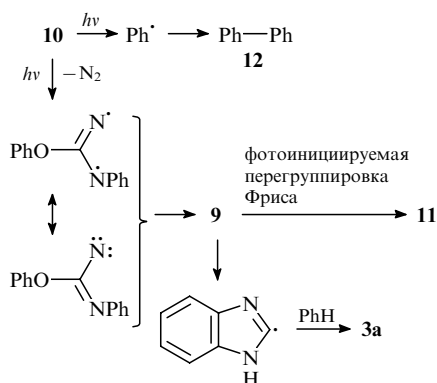


Аналогично был синтезирован 2-феноксibenзимидазол (**9**) при фотолизе 1-фенил-5-фенокситетразола (**10**) в ацетонитриле. При проведении реакции в бензоле помимо соединения **9** получено еще три продукта (**3a**, **11**, **12**).^{66, 67}

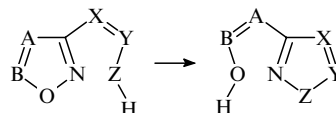


Образование соединений **3a**, **11**, **12** объяснено первоначальным выделением азота с последующим частичным фотохимическим разложением 2-феноксibenзимидазола (**9**), что в результате приводит к смеси других бензимидазолов (**3a**, **11**). Это первый пример фотоиницируемой перегруппировки Фриса, сопровождающейся миграцией гетероциклического фрагмента (схема 2).

Схема 2



При изучении фотохимического ($\lambda = 254$ nm) поведения 5-фенил-1,2,4-оксадиазолов обнаружено, что оно зависит от природы и положения заместителей в гетероцикле и используемого растворителя.^{68, 69} Так, соединения **13a,b** подвергались фотоперегруппировке, приводящей к бензимидазолам **14a,b**; в то же время при облучении оксадиазола **13c** ожидаемого образования индола в результате перегруппировки с участием боковой цепи не происходило (схема 3). Причина такого различия кроется в особенностях электронного строения указанных оксазолов.



В соединениях **13a,b** XYZ = NCC, причем два атома углерода заместителя являются частью бензольного кольца.

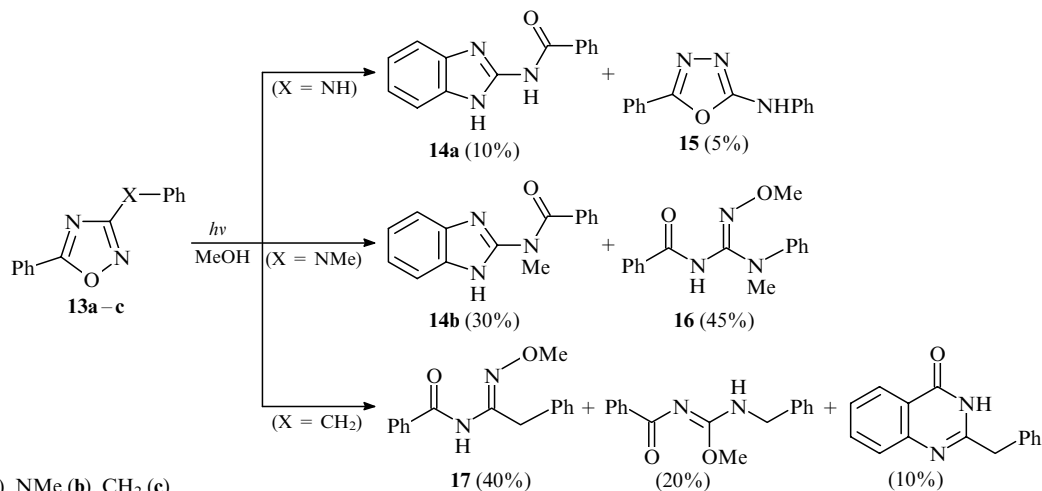
В этих молекулах присутствует π -электронная система, включающая гетероцикл и боковую цепь и способствующая перегруппировке Болтона–Катрицкого,⁷⁰ а в молекуле **13c** такой π -электронной системы нет.

При облучении 1,2,4-оксадиазолов параллельно протекают несколько реакций. Если в положении 3 присутствует группа, способная к таутомеризации (NHR, OH; например, соединение **13a**), то в результате стандартного сужения–расширения цикла осуществляется фотоизомеризация и образуется 1,3,4-оксадиазол **15**. Если же этот процесс невозможен, а растворитель обладает нуклеофильными свойствами (как MeOH), то взаимодействие последнего с интермедиатами, возникающими при фотолизе связи O–N гетероцикла, приводит к открытоцепным продуктам **16**, **17**. Среди продуктов фотолиза оксадиазола **13c** обнаружены также второе открытоцепное соединение и производное хиназона.

Если же растворителем служит не MeOH, а безводный MeCN, то основным продуктом фотолиза оксадиазола **13b** является бензимидазол **14b**.

Как видно из приведенных данных, перечисленные методы синтеза производных бензимидазола не могут быть использованы как препаративные, поскольку практически все реакции идут с низкими выходами. С другой стороны, все производные бензимидазола, получаемые такими методами, легко и с хорошими выходами получают также по реакциям Филлипса–Ладенбурга и Вайденахагена, поэтому лучше использовать классические варианты синтеза.

Схема 3



X = NH (a), NMe (b), CH₂ (c).

3. Расширение цикла 1-арилдиазиридиниминов, ведущее к образованию бензимидазолов, индазолов и дибензодиазепинов

N-Гидроксигуанидин-*O*-сульфокислоты **18a–f** под действием оснований с хорошими выходами были превращены в иминодиазиридины, представляющие собой смеси изомеров **19a–f** и **20a–f**,[†] которые легко разделялись кристаллизацией и колоночной хроматографией (схема 4).⁷¹ Отщепление серной кислоты от производных гуанидина **18** в основной среде привело к образованию преимущественно (арилимино)диазиридинов **19**. Хорошие выходы соединений **19** были получены, когда два *орто*-положения бензольного кольца в исходном гидроксигуанидине замещены, как в соединениях **18d–f**. Желтая окраска неочищенных иминодиазиридинов **19e,f** свидетельствовала о наличии побочных продуктов, которыми оказались 2-имино-2,3-дигидро-3*aH*-бензимидазолы **21e,f**. При комнатной температуре соединение **21e** медленно превращалось в димер **22** по реакции циклоприсоединения Дильса–Альдера, а соединение **21f** с объемным *трет*-бутильным заместителем в положении 5, как и следо-

вало ожидать, димеризации не подвергалось. В тех случаях, когда *орто*-положения были свободны, например в соединениях **18a,b**, в качестве преобладающих продуктов получены 3-амино-2*H*-индазолы **23a,b** соответственно. В случае производного гуанидина **18c** главным образом выделен 2-аминобензимидазол **24c**.

На схеме 4 показаны возможные пути синтеза производных бензимидазола **21**, **24** и индазолов **23**. (Арилимино)диазиридины **19** могут быть исключены из рассмотрения в качестве интермедиатов, потому что соединения **19a,e** были стабильны и выделены из реакционных смесей без изменений.

Расширение цикла в соединениях **20** до 3-амино-2*H*-индазолов **23** наблюдается только в тех случаях, когда хотя бы одно из *орто*-положений бензольного кольца остается незамещенным. Первую стадию при этом можно рассматривать как формальный 1,3-сдвиг (**20** → **25**). При наличии двух *орто*-заместителей такой процесс невозможен. (*орто*-Заместители, однако, оказывают незначительное влияние на перегруппировку Коупа соединений **20** с образованием 2,3-дигидро-3*aH*-бензимидазолов **21**.) Возможно, азометинимины **26** являются интермедиатами этой стадии благодаря копланарности бензольного кольца и азометиниминного фрагмента.⁷² По-видимому, эта копланарность нарушается в соединениях с двумя *орто*-заместителями, что становится причиной конкуренции между реакциями образования бенз-

[†] Соединения **20** подвергаются очень быстрой вырожденной валентной изомеризации (**20** ⇌ **20'**).⁷¹

Схема 4

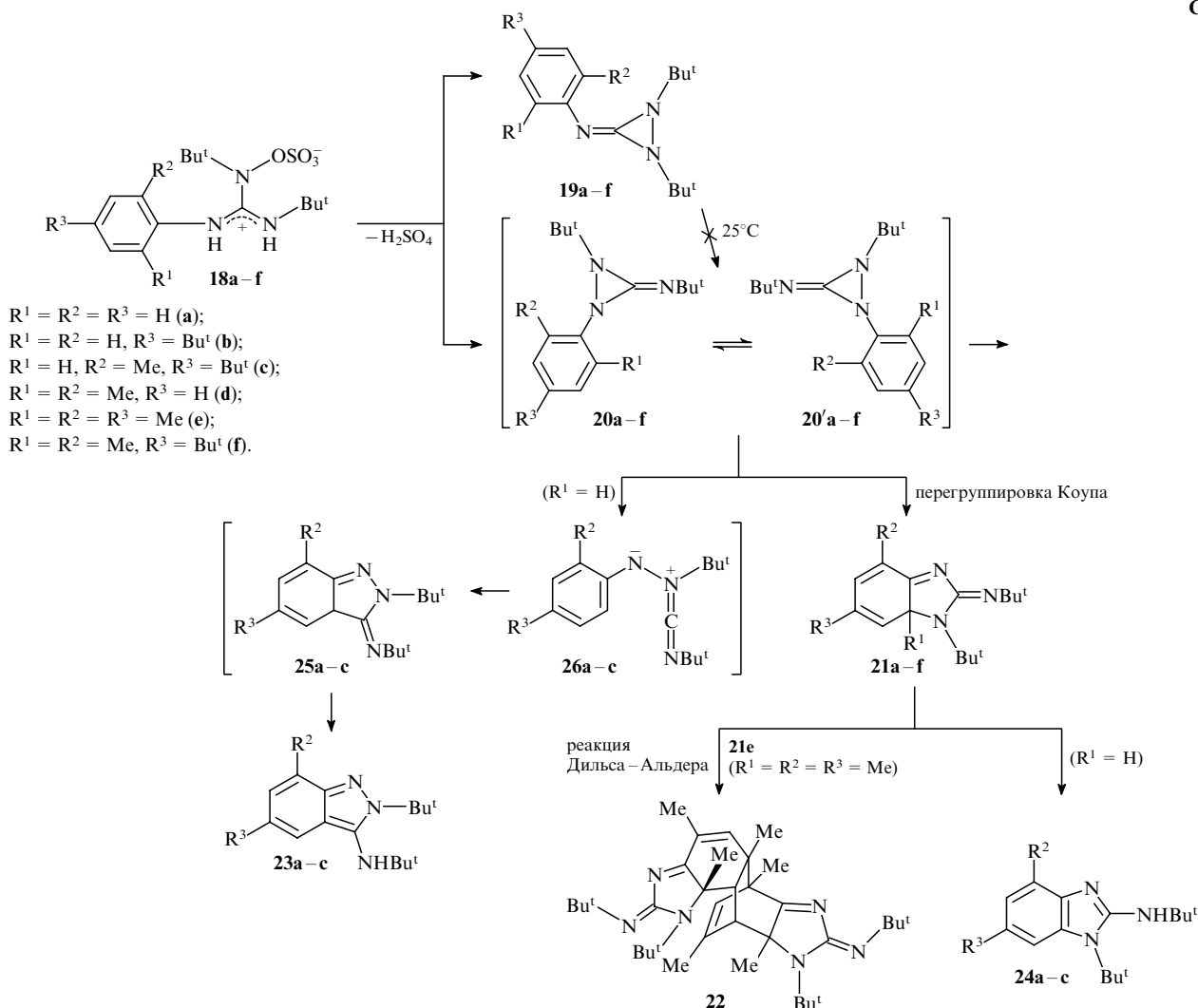


Таблица 1. Выход и соотношение продуктов реакций *N*-гидроксигуанидин-*O*-сульфокислот **18** и **27** с сильными основаниями.⁷¹

Исходное соединение	Условия реакции ^a	Суммарный выход, %	Продукты	Соотношение продуктов
18a	A	80–89	19a, 23a, 24a	от 15:83:2 до 11:87:2
18b	A ^b	91	19b, 23b, 24b	4:71:25
18c	A ^b	86	19c, 23c, 24c	6:9:85
18d	A	72	19d	
	B	80	19d	
	C	64	19d	
18e	A	67	19e, 21e	98:2
	D	67	19e, 21e	72:28
18f	A ^b	75–78	19f, 21f	от 98:2 до 86:14
27a	A	91	30, 31	85:15
	E	98	30, 31	25:75
27b	A	54	28b, 34	96:4

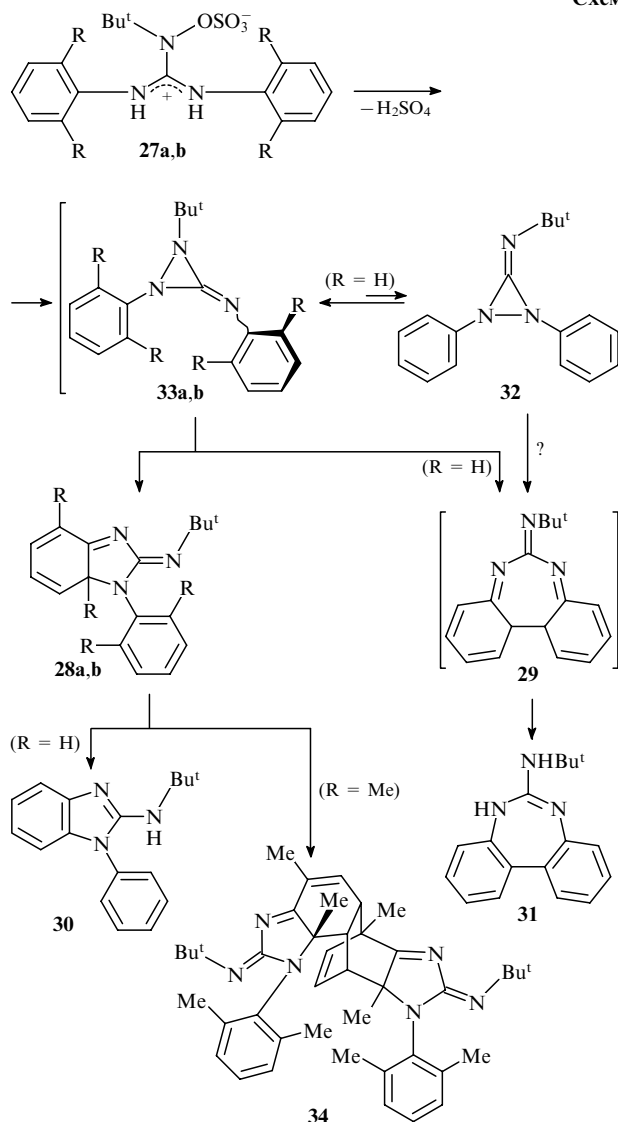
^a A — KOH (40%) в MeOH; B — KOH (50%) в H₂O; C — NaNH в ТГФ; D — Bu^tOK в Et₂O, –78–25°C; E — водн. NaOH (2 M); ^b при 0°C.

имидазолов и индазолов. *орто*-Заместители препятствуют перегруппировке Коупа меньше, чем раскрытию цикла в азиридинах **20**, в связи с чем выход бензимидазола **24c** достигает 85%, тогда как выход индазола **23c** снижается до 9% (табл. 1).

При добавлении сильного основания к дифенилпроизводному гидроксигуанидин-*O*-сульфокислоты (**27a**) появляется ярко-желтое окрашивание, свидетельствующее об образовании интермедиатов **28** и **29**, которые дают далее 2-аминобензимидазол **30** и 6-амино-5*H*-дibenзо[*d, f*]-1,3-дiazepин **31** соответственно. При использовании разбавленного водного раствора NaOH в смеси преобладает diazepин **31**, а при использовании концентрированного метанольного раствора NaOH — 2-аминобензимидазол **30** (схема 5). Отсутствие изомерного 2-анилино-1-*т*ер-бутилбензимидазола исключает атаку электрофильного атома азота соединения **27a** на бензольное кольцо. Неожиданное формирование diazepина **31** может быть объяснено одним из следующих процессов: 1) катализируемым основанием C–C-соединением с образованием дибензодиаzepина **29** из гидроксигуанидин-*O*-сульфокислоты **27a** в обход образования diaзиридина **32**; 2) 1,3-сдвигом в diaзиридине **33a**, ведущим к diaзиридину **32** и сопровождающимся дивинилциклопропан-циклопентадиеновой перегруппировкой последнего в diazepин **29**; 3) 3,5-сигматропным сдвигом в diaзиридине **33** с образованием diazepина **29**. При этом небольшая часть соединения **33b** димеризуется с образованием аддукта **34** (см. табл. 1).⁷¹

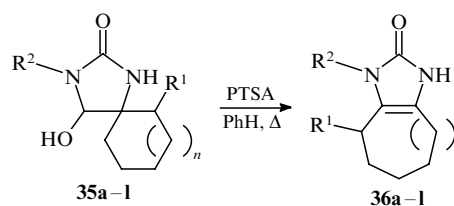
4. Катализируемая кислотой рециклизация 4-гидроксиимидазолидинов

Спироциклические производные 4-гидроксиимидазолидин-2-она **35** при кипячении в бензоле в течение 48 ч в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (PTSA) подвергаются рециклизации с образованием производных 2(3*H*)-имидазолинонов (**36**) с

Схема 5

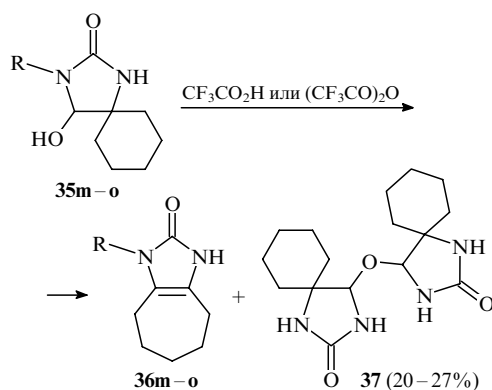
R = H (a), Me (b).

конденсированными по стороне *d* 6-, 7- или 8-членными карбоциклическими фрагментами.^{73, 74}



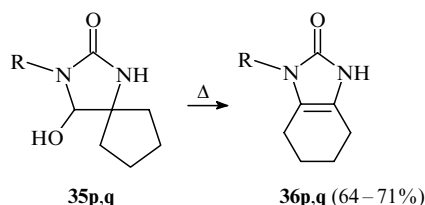
Продукт 36	R ¹	R ²	n	Выход, %	Продукт 36	R ¹	R ²	n	Выход, %
a	H	Me	0	66	g	H	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl-4	1	58
b	H	Bu ⁿ	0	62	h	H	(CH ₂) ₃ Ph	1	93
c	H	Bn	0	45	i	Me	Bu ⁿ	1	54
d	H	Me	1	39	j	Me	(CH ₂) ₃ Ph	1	53
e	H	Bu ⁿ	1	38	k	H	Bu ⁿ	2	61
f	H	Bn	1	58	l	H	(CH ₂) ₃ Ph	2	60

Кипячение в CH_2Cl_2 аналогичных спиропроизводных **35m–o** в течение 48 ч с эквимольными количествами трифторуксусной кислоты или ее ангидрида приводит к смеси диастереомеров эфира **37** (выход 20–27%) и продуктам перегруппировки (**36m–o**) (50–55%). В то же время при выдерживании соединения **35m** с трифторуксусной кислотой при комнатной температуре в течение 24 ч или при кипячении соединения **35n** в трифторуксусной кислоте в течение 72 ч образуются только имидазолиноны **36m,n** с выходами 81 и 73% соответственно. Как видно из этих данных, различие в условиях реакции (в дихлорметане в присутствии трифторуксусной кислоты или трифторуксусного ангидрида либо в трифторуксусной кислоте) влияет на скорость конкурирующих реакций.



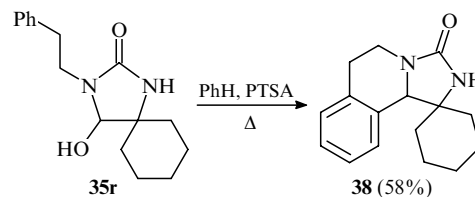
Продукт 36	R	Условия реакции	Выход, %
m	CH_2NBn_2	CH_2Cl_2 , Δ , 48 ч	52
	CH_2NBn_2	20°C , 24 ч	81
n	Пиперидинометил	CH_2Cl_2 , Δ , 48 ч	50
	Пиперидинометил	Δ , 72 ч	73
o	Морфолинометил	CH_2Cl_2 , Δ , 48 ч	55

С целью исследования влияния спиросочлененного кольца в положении 5 имидазолинона было изучено несколько 3-замещенных 4-гидрокси-5-циклопентанспироимидазолин-2-онов. Так, соединения **35p,q** в указанных выше условиях не приводят к продукту **37**, а образуют только продукты перегруппировки имидазолинонов **36p,q**. Эти результаты свидетельствуют о том, что стерический эффект карбоцикла в пятом положении контролирует атаку трифторуксусной кислоты.



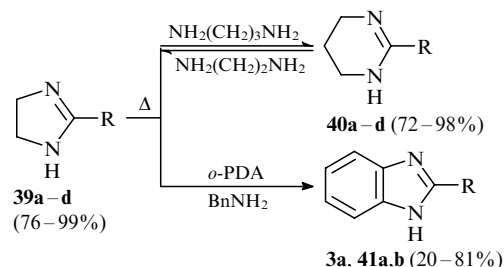
R = CH_2NBn_2 (**p**), CH_2NMeBn (**q**).

В случае использования спироимидазолидинона **35r** единственным продуктом реакции был аннелированный имидазолинон **38**.



5. Реакции переаминирования 2-замещенных 4,5-дигидроимидазолов

Аналогом рециклизации может служить переаминирование. При нагревании 2-замещенных 4,5-дигидроимидазолов **39a–d** с избытком пропан-1,3-диамина в результате переаминирования происходит расширение имидазольного цикла до пиримидинового (**40a–d**). При взаимодействии полученных пиримидинов **40** с этилен-1,2-диамином образуются соответствующие производные 4,5-дигидроимидазола **39** с высокими выходами. В случае использования в реакции с 4,5-дигидроимидазолами **39** ароматического 1,2-диамина, например *o*-FDA (*o*-PDA), образуются производные бензимидазола **3a**, **41a,b**. Для синтеза замещенных бензимидазолов в качестве растворителя использовали бензиламин. Так, при нагревании дигидроимидазола **39a** с 2 экв. *o*-FDA в бензиламин был получен 2-метилбензимидазол (**41a**) с выходом 75%. Такая реакция переаминирования применима для 1,2- и 1,3-диаминов. В случае 1,4- и 1,6-диаминов реакция не идет.⁷⁵ Ожидаемый продукт реакции имидазолина **39a** с 1,4-диаминобутаном — 2-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-дiazepин — был получен ранее с использованием в этой реакции вместо соединения **39a** гидрохлорида ацетамина.⁷⁶



для **39**, **40**: R = Me (**a**), Ph (**b**), $n\text{-C}_{17}\text{H}_{35}$ (**c**), H (соль с HOAc) (**d**);
для **41**: R = Me (**a**), $n\text{-C}_{17}\text{H}_{35}$ (**b**).

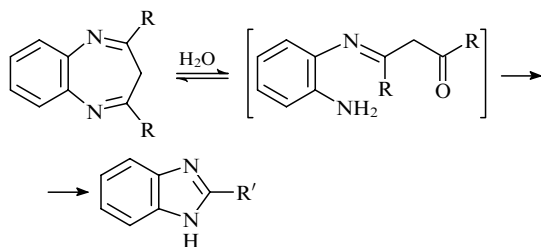
III. Рециклизации конденсированных гетероциклических систем (соединений II)

1. Бензопроизводные семичленных гетероциклов: 1,5-бензо[*b*]дiazепины в синтезе бензимидазолов

а. Поведение diaзепинов в условиях гидролиза

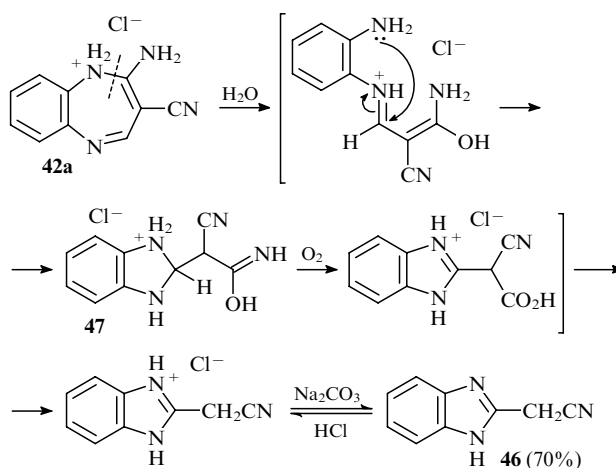
1,5-Бензо[*b*]дiazепины относятся к числу гетероциклических систем, способных подвергаться рециклизации в различных условиях с образованием производных бензимидазола. Основная причина этого — склонность иминного фрагмента 1,5-бензо[*b*]дiazепинов к катализируемому щелочью или кислотой гидролизу с образованием свободной аминогруппы и фрагмента с различными электрофильными центрами.

рами, в том числе приводящими к бензимидазольной системе.^{77–82} В общем виде процесс можно представить следующим образом:



При нагревании соединения **42a** в 3%-ном водном растворе NaOH при 100°C в течение 15 мин образуется 2,4-диамино-3*H*-1,5-бензодиазепин (**43**).^{83,84} При нагревании этого же соединения в 0.3%-ном водном растворе NaOH (pH 8.5) образуется другой продукт гидролиза — 2-гидрокси-4-метил-3*H*-1,3,5-бензотриазепин (**44**). При нагревании в воде или водном растворе аммиака либо 2-аминопиридина диазепин **42a** превращается в 2-замещенный бензимидазол **45**. Были предложены возможные механизмы образования этих соединений, которые включают разрыв связей C–C (*a*) и C–N (*b*) в диазепиновом цикле соединения **42a** (схема 6).⁸⁴ Разрыв той или иной связи, вероятно, зависит от основности среды.

При нагревании раствора диазепина **42a** в 0.1 М водной HCl при 100°C с хорошим выходом был получен 2-цианометилбензимидазол (**46**). Вероятно, происходит разрыв связи C(4)–N(5) в диазепине **42a** с последующими замыканием бензимидазольного цикла, окислением промежуточного продукта **47** кислородом воздуха и декарбоксилированием.⁸⁵

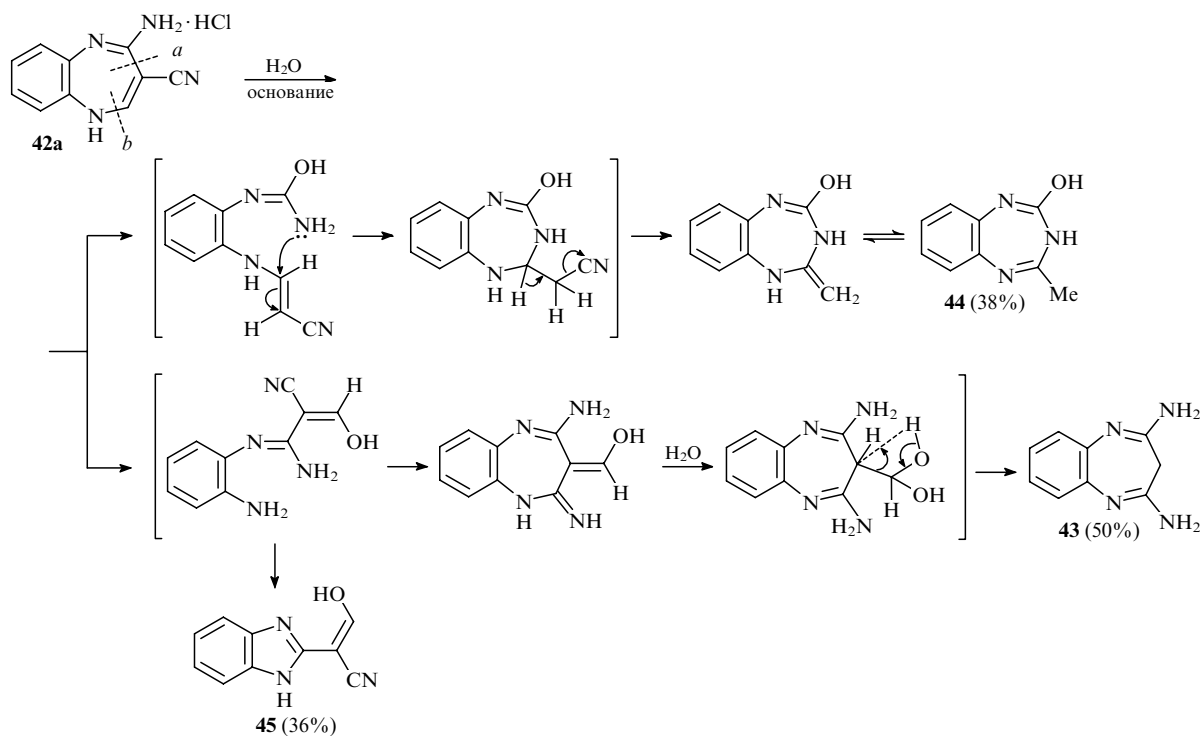


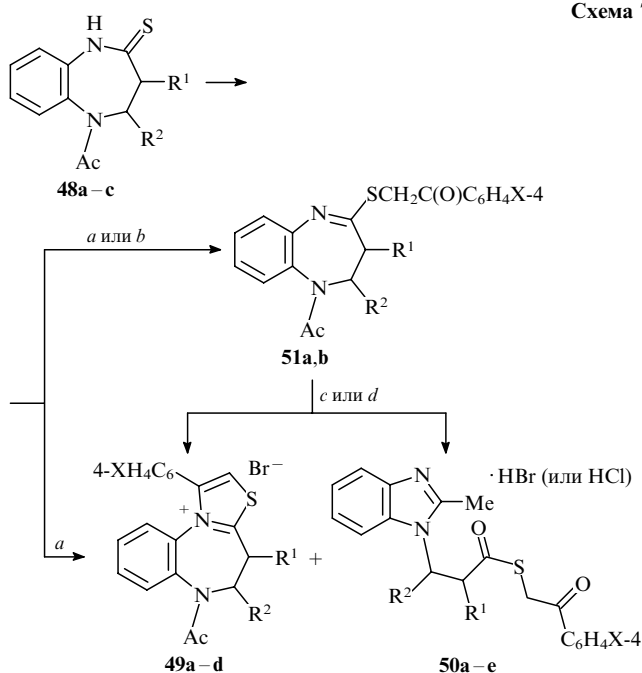
Следует отметить, что при нагревании в соляной кислоте (pH 1) бензимидазола **45**, полученного гидролизом соединения **42a** в слабощелочном растворе, образования гидрохлорида бензимидазола **46** не наблюдалось.

Разработан метод синтеза новых трициклических производных тиазолобензодиазепинов и бензимидазолов на основе замещенных 1,5-бензо[*b*]дiazепин-2-тионов.⁸⁶ Тиазольный цикл формируется в результате конденсации – циклизации соответствующих тиолактамов **48a–c** с избытком (1.5 экв.) 2,4'-дибромацетофенона или 2-бромацетофенона при кипячении в абсолютном бутан-2-оне. Последовательность реакций для синтеза трициклических производных представлена на схеме 7.

Образование смеси трициклических соединений **49a–d** с выходом 31–48% и производных бензимидазола **50a–e** с выходом 34–50% говорит о равновероятности с энергетической точки зрения двух путей циклизации.

Схема 6





Исходное соедине-ние	R ¹	R ²	Реа-гент (X)	Условия реакции	Продукт	Выход, %
48a	H	Me	Br	a	51a · HBr	92
48b	H	Me	Br	b	51a	67
48b	Me	H	H	b	51b	65
48b	Me	H	Br	a	49a + 50a	42 + 34
48b	Me	H	H	a	49b + 50b	48 + 46
48c	H	H	Br	a	49c + 50c	31 + 38
48c	H	H	H	a	49d + 50d	29 + 47
51a	H	Me	Br	c	50e	50
51b	Me	H	H	d	49b + 50b	43 + 40

Примечание. X = Br — реагент BrCH₂C(O)C₆H₄Br-4, X = H — реагент BrCH₂C(O)Ph; a — кипячение в EtC(O)Me; b — K₂CO₃, EtC(O)Me, 20–25°C; c — изб. конц. HCl, EtC(O)Me, кипячение; d — 1 экв. HBr (40%), EtC(O)Me, кипячение.

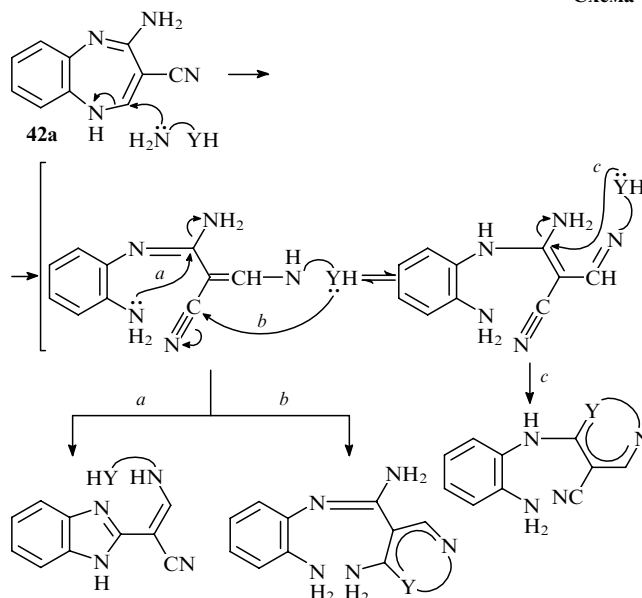
Нагревание производного бензодиазеина **51a** с избытком концентрированной соляной кислоты в бутан-2-оне также приводит к N-замещенному бензимидазолу **50e**, при этом образования трициклического производного не наблюдалось. При нагревании соединения **51b** с эквивалентным количеством 40%-ного водного HBr получается как трициклическое производное **49b**, так и бензимидазол **50b** с приблизительно одинаковыми выходами. Производное бензодиазеина **51a** в этих условиях не реагирует. Вообще, производные 3H- и 2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазеина, аналогичные по строению соединениям **48a–c**, подвергаются разложению или изомеризации в бензимидазолы, если их нагревать в кислой среде.⁸⁷ Аналогичные превращения в производные 2-метилбензимидазола наблюдаются и для ряда N(5)-ацетилзамещенных 1,5-бензодиазепин-2-онов, когда реакции ацилирования или бромирования проводят в присутствии

концентрированной серной кислоты.^{88, 89} Образованию пятичленных циклов благоприятствует основный или кислотный гидролиз, способствующий активации амидной связи или связи N=C в исходном 1,5-бензодиазепине и сопровождающийся циклизацией с выделением воды. Присутствие ацетильного заместителя у атома N(5) благоприятствует образованию производных бензимидазола. Однако образования производных бензимидазола не наблюдалось при формировании тиазолобензодиазепиновой системы из 1,5-бензодиазепин-2-тионов и алифатических α-галогенкетон-ов.

б. Реакции бензодиазепинов с N-нуклеофилами

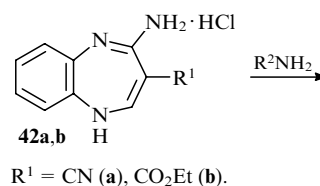
Карбонитрил **42a**, благодаря трем электронодефицитным атомам углерода — C(2), C(4) и CN, — играет роль эффективного акцептора Михаэля по отношению к азотсодержащим нуклеофилам (H₂N–YH), таким как амины, гидроксил-амины, гидразины и амидины. Интермедиат, образующийся после раскрытия диазепинового цикла под действием нуклеофила, в зависимости от характера последнего может рециклизоваться по одному из трех вариантов (a, b, c), показанных на схеме 8.⁷⁷

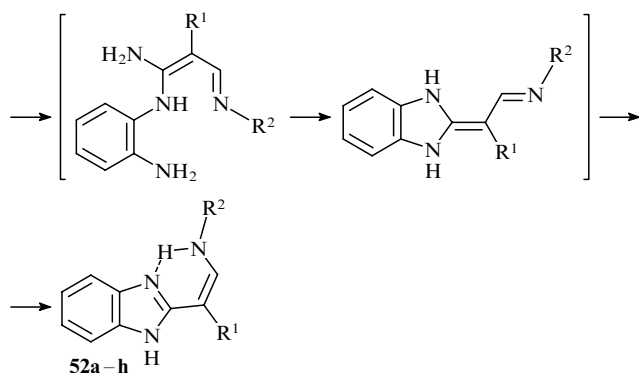
Схема 8



в. Реакции бензодиазепинов с аминами

При кипячении суспензии гидрохлорида бензодиазеина **42a** или **42b** в метаноле с ароматическими аминами, такими как анилин, *n*-анидин, *m*-толуидин и *m*-хлоранилин, образуются замещенные бензимидазолы **52a–h**.⁹⁰ Такое превращение можно объяснить образованием интермедиатов — открытоцепных продуктов присоединения, в которых *орто*-аминогруппа атакует амидиновый атом углерода.

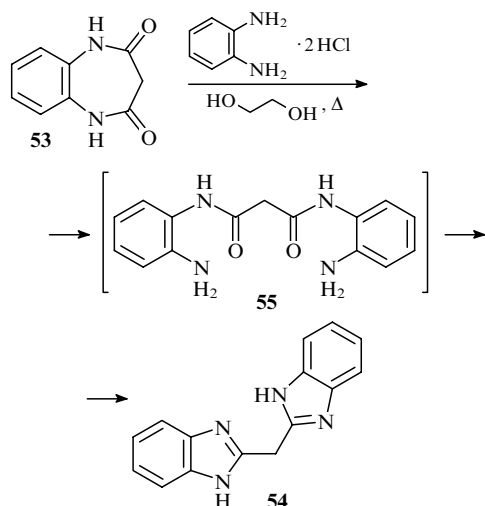




Продукт 52	R ¹	R ²	Выход, %
a	CN	Ph	55
b	CN	C ₆ H ₄ Me-4	53
c	CN	C ₆ H ₄ Me-3	55
d	CN	C ₆ H ₄ Cl-3	48
e	CO ₂ Et	Ph	48
f	CO ₂ Et	C ₆ H ₄ Me-4	62
g	CO ₂ Et	C ₆ H ₄ Me-3	65
h	CO ₂ Et	C ₆ H ₄ Cl-3	24

В то же время в реакциях простых алифатических аминов (MeNH₂, EtNH₂) с соединениями типа **42a,b** производные бензимидазола не образуются. Однако при взаимодействии диазепаина **42a** с гидрохлоридом метоксиамина в горячей воде в качестве основного продукта получается соответствующий бензимидазол **52i** (R¹ = CN, R² = MeO) (выход 36%), а в качестве побочного — 2-(1-циано-2-гидроксвинил)бензимидазол (4%).⁸⁵

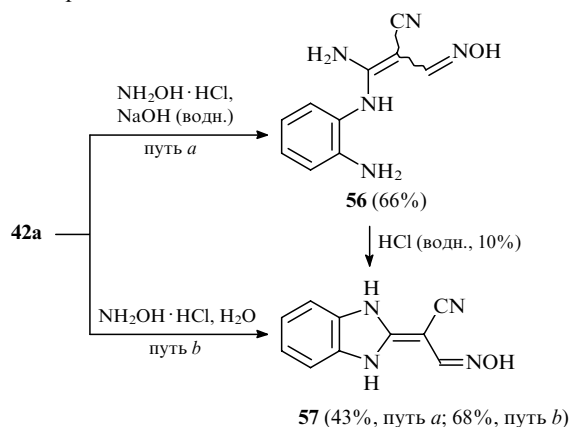
Кипячение *o*-фенилмалонамида (**53**) с дигидрохлоридом *o*-ФДА в этиленгликоле приводит к метиленис(2-бензимидазолу) (**54**) через промежуточно образующийся малонамид **55**.⁹¹



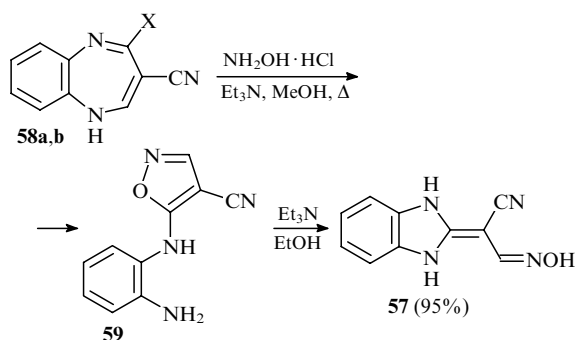
г. Реакции бензодиазепинов с гидроксилaminaми

Реакция бензодиазепаина **42a** с гидрохлоридом гидроксилamina в горячем водном растворе NaOH (pH 8.5) протекает с образованием открытоцепного аддукта **56**. При проведении реакции в этаноле с триэтиламинom в качестве основания оксим **56** образуется с более высоким выходом. Соедине-

ние **56** легко превращается в производное бензимидазолидина **57** при обработке 10%-ной соляной кислотой при комнатной температуре. При нагревании бензодиазепаина **42a** с гидрохлоридом гидроксилamina в воде образуется только производное **57**.^{77, 92}

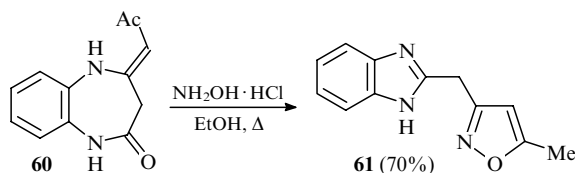


При нагревании бензодиазепинов **58a,b** с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии триэтиламина в метаноле образуется анилиноизоксазол **59** с умеренными выходами (58 и 65%); последний при кипячении в этаноле с избытком триэтиламина с количественным выходом превращается в бензимидазолидиновое производное **57**. Образование изоксазола **59**, вероятно, протекает через открытоцепной интермедиат, сходный по структуре с соединением **56**.⁹²



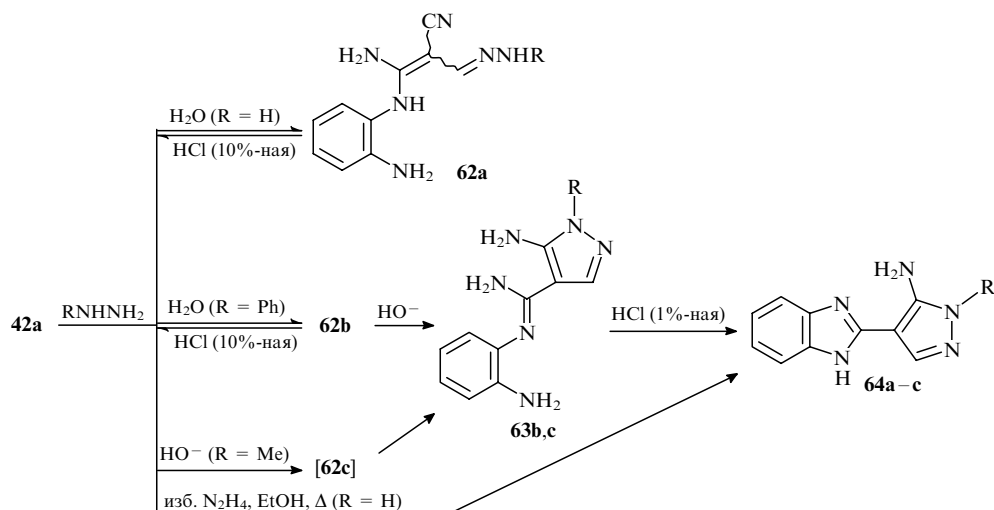
X = NHCO₂Et (**a**), NHC(O)NHEt (**b**).

Использование вместо производных **42a** и **58a,b** бензодиазепин-2-она **60** обеспечивает образование исключительно бензимидазола **61** с неплохим выходом.⁹³



д. Реакции с гидразинами

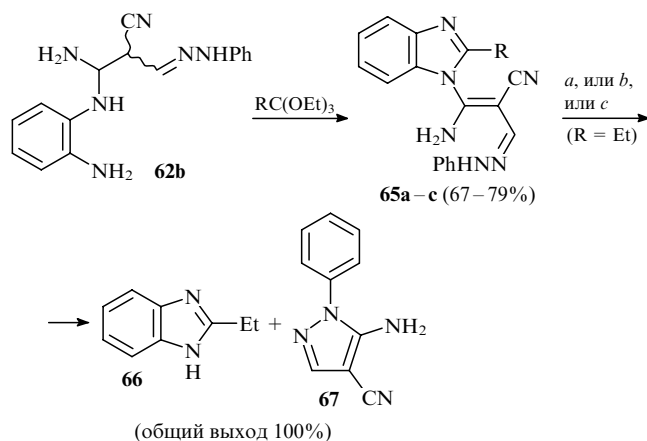
Реакции бензодиазепаина **42a** с гидразином и его монозамещенными производными изучены достаточно подробно.⁹⁴ Продукты этих реакций отличаются от полученных при взаимодействии диазепаина **42a** с гидроксилaminom и других 1,5-бензодиазепинов с гидразинами.^{95, 96} После обработки избытком гидразингидрата или фенилгидразина в воде при комнатной температуре диазепин **42a** быстро превращается в



Для **62–64**: R = H (a), Ph (b), Me (c).

гидразон **62a** или **62b**, выделяющийся в виде желтого порошка с хорошим выходом. Соединение **62a** превращается в исходный диазепин **42a** под действием 10%-ной соляной кислоты, а соединение **62b** после обработки HCl остается в смеси наряду с гидрохлоридом диаземина **42a** и производным пиразола **63b** (по данным спектров ЯМР ^1H , содержание соединений **62b**, **42a** и **63b** составляет 30, 26 и 44% соответственно). Обработка соединения **62b** щелочным раствором приводит к пиразолу **63b** с хорошим выходом. При взаимодействии бензодиаземина **42a** с метилгидразином в присутствии щелочи образуется метилпиразол **63c**, вероятно, через интермедиат **62c**, который не удалось выделить. Соединения **63b,c** нагреванием в разбавленной соляной кислоте были превращены в бензимидазолы **64b,c** соответственно. Было также обнаружено, что при длительном нагревании бензодиаземина **42a** с избытком гидразингидрата в этаноле образуется бензимидазол **64a** (схема 9).^{77,97}

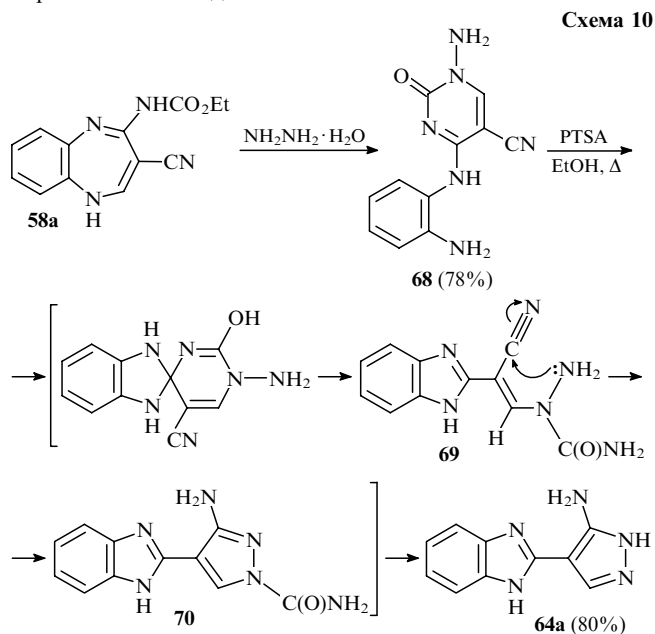
Реакция фенилгидразона **62b** с ортоэфирами приводит к производным бензимидазола **65a–c**, которые при нагревании до 100°C в протонных растворителях, таких как *n*-бутанол или вода, легко превращаются в 2-замещенные бензимидазолы и 5-амино-1-фенил-4-цианопиразол. Предложен механизм расщепления связи C–N, в котором важную



R = H (**65a**), Me (**65b**), Et (**65c**); a — BuOH, Δ , 5 ч; b — H₂O, Δ , 7 ч; c — DMF, Δ , 2,5 ч.

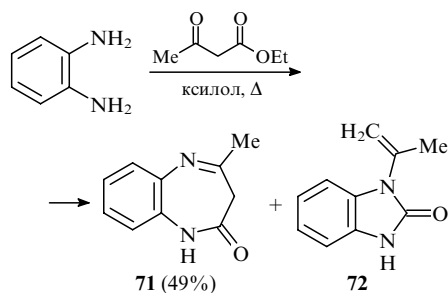
роль играет OH-группа растворителя.⁹⁸ Подробно превращение было изучено для бензимидазола **65c** (**65c** → **66** + **67**).

Гидразингидрат легко вступает в реакцию с бензодиазепином **58a** в этаноле при комнатной температуре с образованием пиридина **68**.⁹⁷ При кипячении последнего в этаноле с *n*-толуолсульфокислотой образуется бензимидазол **64a** (схема 10). При этом образования пиридино[1,6-*a*]-бензимидазола не наблюдалось. Такой результат можно объяснить взаимодействием цианогруппы с гидразиновым фрагментом в интермедиате **69**, что приводит к формированию пиразольного цикла **70**; после гидролиза получается пиразолилбензимидазол **64a**.

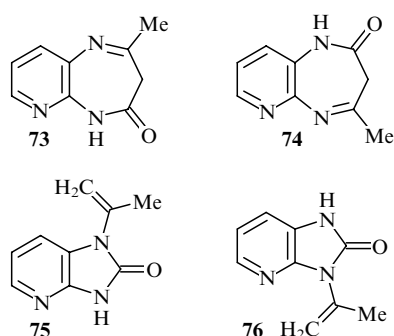


е. Термическая перегруппировка конденсированных дигидродиазепинов

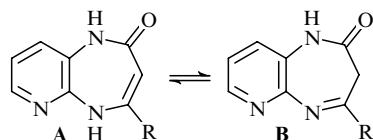
В результате конденсации этилацетоацетата с *o*-ФДА в кипящем ксилоле образуются производное бензодиазепинона **71** в качестве основного продукта и *N*-изопропенилбензимидазол-2-он (**72**) в качестве побочного продукта.⁹⁹



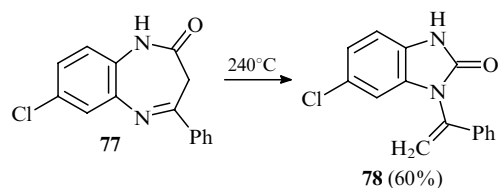
Появление побочного продукта перегруппировки было обнаружено и в реакции этилацетоацетата с 2,3-диаминопиридином, но в этом случае из-за несимметричной структуры гетероароматического диамина образуются два теоретически возможных производных диазепина **73**, **74** и соответственно два возможных производных имидазолон **75**, **76**.¹⁰⁰



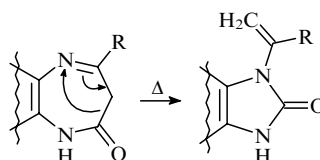
Синтез бензимидазолов проводят также при температурах плавления диазепинов. Показана общность процессов для подобных систем независимо от того, какой заместитель в диазепиновом кольце находится при эндоциклической двойной связи в алкеновой (А) или азометиновой (В) форме.



Например, при плавлении диазепина **77** происходит перегруппировка, приводящая к 2*H*-бензимидазол-2-ону **78**.¹⁰¹

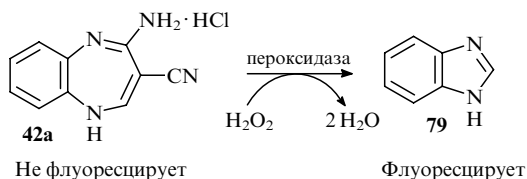


Хотя механизм этой перегруппировки до конца не ясен, легкость ее протекания и высокие выходы независимо от характера заместителя R позволяют предположить согласованный (концертный) механизм:



Такой путь протекания реакции является уникальным в своем роде примером сигматропного сдвига типа [1,3] от атома углерода к атому азота.

Окислительное разложение гидрохлорида бензодиаземина **42a** под действием пероксида водорода приводит к бензимидазолу (**79**) с низким выходом. Эта реакция применяется для флуориметрического определения пероксида водорода благодаря сильной флуоресценции бензимидазола.¹⁰²

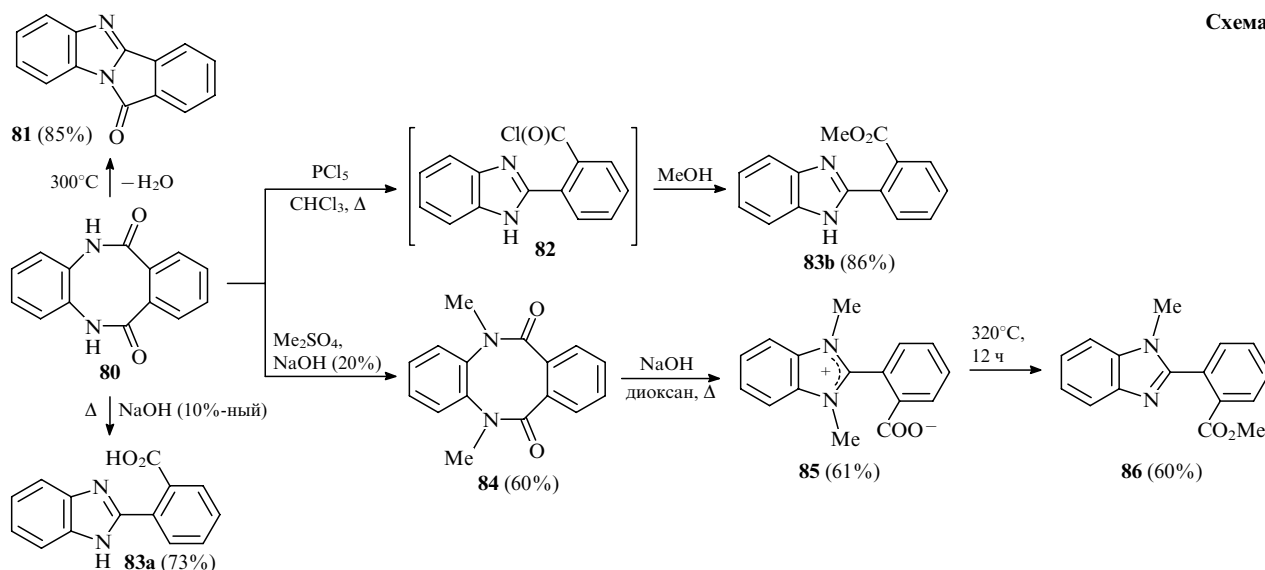


2. Бензопроизводные восьмичленных гетероциклов и гетероциклов больших размеров

а. Дибензо[*b,f*]-1,4-диазоцины в синтезе бензимидазолов

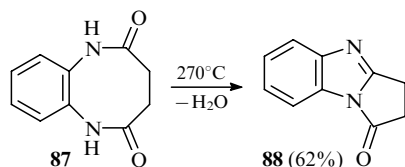
При нагревании дибензо[*b,f*]-1,4-диазоцин-6,11(5*H*,12*H*)-диона (**80**) до его температуры плавления (300°C) происходит сужение диазоцинового цикла, сопровождающееся дегидратацией, и образуется изоиндоло[2,1-*a*]бензимидазол-11-он (**81**) (схема 11).¹⁰³ Аналогичное сужение цикла с образова-

Схема 11



нием соединения **82** происходит при обработке дибензодиазацина **80** пентахлоридом фосфора. При кипячении соединения **80** в 10%-ном водном NaOH получается производное бензимидазола **83a**. Метилловый эфир этой кислоты (**83b**) можно получить из хлорангирида **82**. В результате катализируемого щелочью гидролиза 5,12-диметилдибензо[*b,f*]-1,4-дизаоцин-6,11-дион (**84**) превращается в цвиттер-ионное производное бензимидазола **85**, длительное нагревание которого при 320°C приводит к бензимидазолу **86** (см. схему 11).

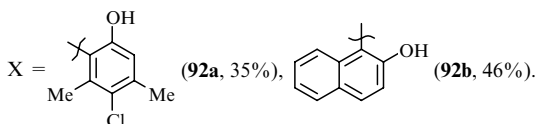
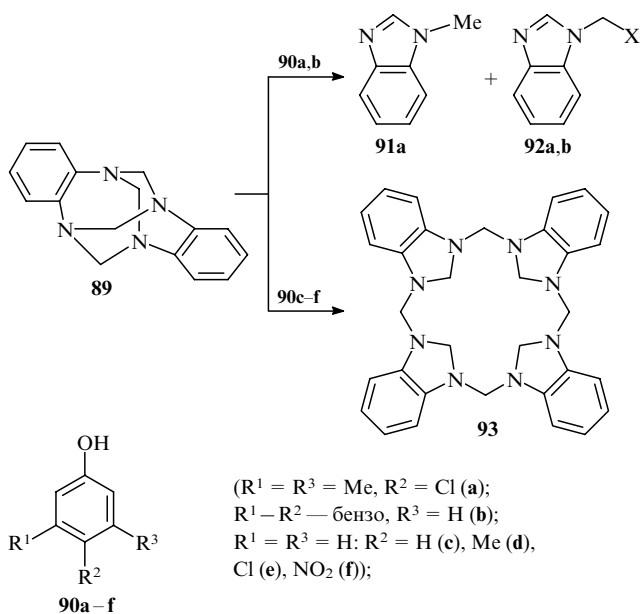
Бензодиазацин **87**, аналогично дибензопроизводному **80**, при нагревании до температуры плавления подвергается сужению цикла с образованием пирролобензимидазолина **88**.



6. Диметаноидибензо[*d,i*]-1,3,6,8-тетраазецин в синтезе бензимидазолов

Диметаноидибензо[*d,i*]-1,3,6,8-тетраазецин (DMDVTA, **89**) впервые был получен Фишером еще в конце XIX в. конденсацией *o*-ФДА с формальдегидом,¹⁰⁴ однако реакционная способность и синтетические возможности этого соединения до сих пор изучены недостаточно.

При взаимодействии DMDVTA с фенолами вместо ожидаемых симметричных *N,N*-дизамещенных бензимидазолов¹⁰⁵ образуются другие производные бензимидазола: в реакциях с электроноизбыточными фенолами (например, **90a,b**) — 1-метилбензимидазол (**91a**) и соответствующие *орто*-аминометилированные продукты **92a,b**, а в реакциях с электронодефицитными фенолами (например, **90c–f**) — продукт циклодимеризации **93**.¹⁰⁶



Возможный механизм образования продуктов **91a**, **92a,b** (схема 12) включает на начальной стадии протонирование по крайней мере одного из атомов азота DMDVTA, активирующее метиленовую группу к электрофильной атаке в *орто*-положение ароматического кольца фенолов **90a,b**, что приводит к аддуктам **94a,b** (на схемах 12 и 13 ионам, образующимся из соединений **89** и **90**, присвоены те же номера). Дальнейшее протонирование соединений **94a,b** сопровождается рециклизацией семичленных циклов в пятичленные с образованием соединений **95a,b**, которые, в свою очередь, распадаются на производные бензимидазола **96** и **97a,b**, а из последних получают конечные продукты **91a** и **92a,b**.¹⁰⁶

Схема 12

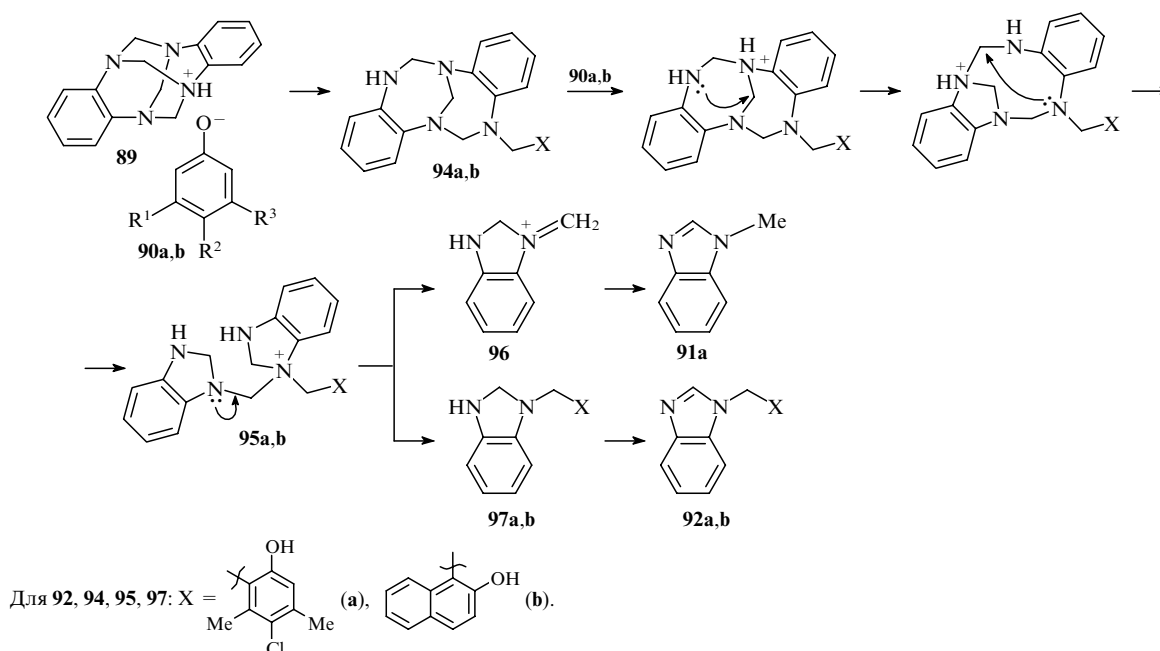
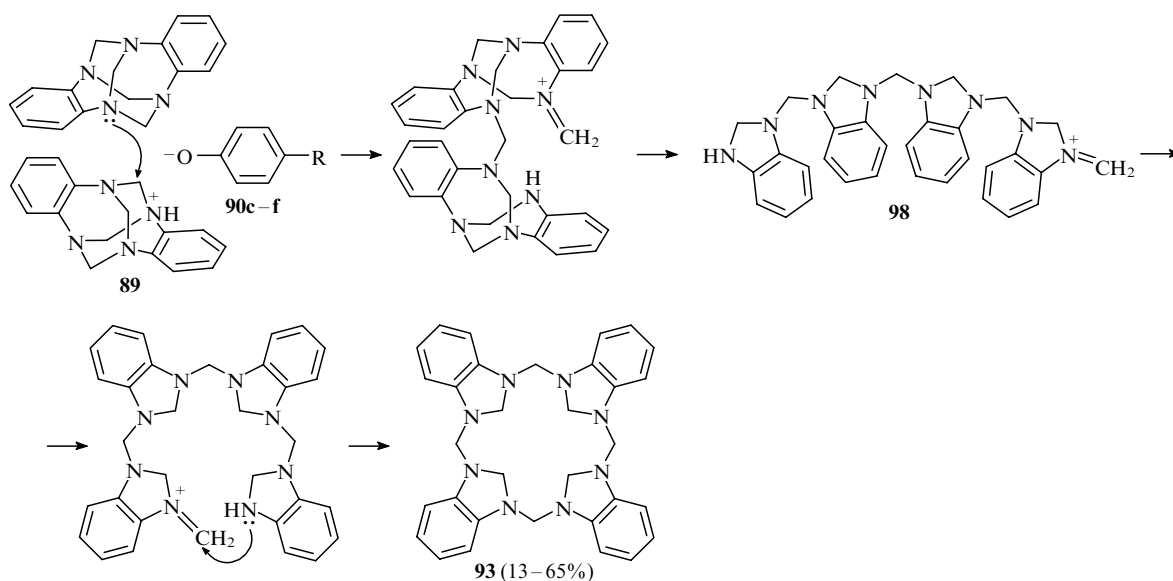
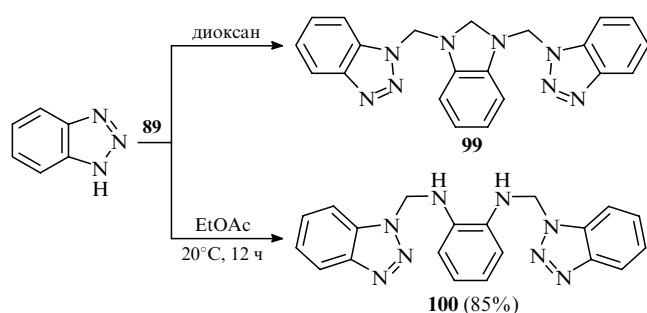


Схема 13



Предполагаемый механизм образования тетрамера **93** показан на схеме 13. Как и в случае соединений **91a**, **92a,b**, на начальной стадии происходит протонирование атома азота DMDVTA, которое активирует соседние метиленовые группы. После этого электрофильная метиленовая группа подвергается атаке одним из атомов азота другой молекулы DMDVTA. Последовательное раскрытие семичленных циклов и замыкание бензимидазольных приводит сначала к соединению **98**, а потом к конечному макроциклу **93**.¹⁰⁶

Реакция DMDVTA (**89**) с бензотриазолом в диоксане дает 1,3-бис(бензотриазол-1-илметил)-2,3-дигидробензимидазол (**99**) с невысоким выходом. С целью повышения выхода вместо диоксана был использован этилацетат, так как соединение **89** более устойчиво в этом растворителе, чем в диоксане. Однако в этом случае вместо ожидаемого соединения **99** с хорошим выходом (85%) был получен *N,N'*-бис(бензотриазол-1-илметил)-1,2-диаминобензол (**100**).^{107, 108}

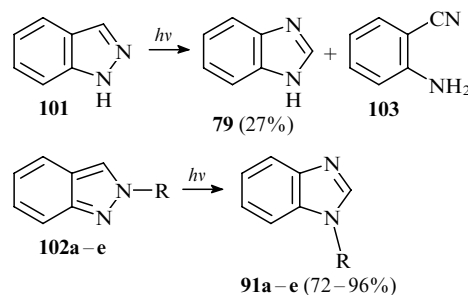


3. Бензопроизводные пятичленных гетероциклов

а. Рециклизация в условиях фотолиза

При фотолизе индазолов **101**, **102a–e** с умеренными выходами получаются бензимидазол **79** и его 1-алкилпроизводные **91a–e** соответственно. Результат этих реакций заметно зависит от положения заместителей в гетероцикле. В отсут-

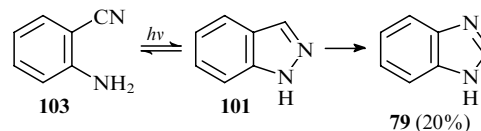
ствии заместителей бензимидазол выделяется вместе со следовыми количествами 2-аминобензонитрила (**103**).^{63, 109, 110}



R = Me (**a**), Et (**b**), Prⁱ (**c**), Bu^t (**d**), Bn (**e**).

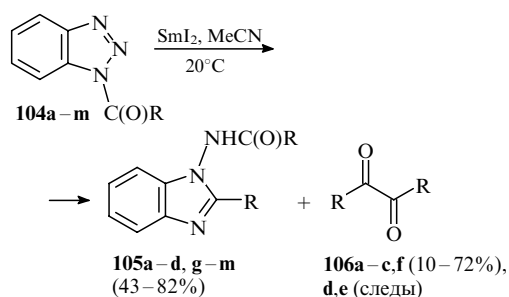
Можно отметить весьма высокие выходы соединений **91**, однако исходные индазолы **102** труднодоступны.

Облучение дегазированного раствора 2-аминобензонитрила (**103**) в ацетонитриле приводит к индазолу (**101**), который при дальнейшем облучении превращается в бензимидазол (**79**).¹¹¹



б. Рециклизация *N*-ацилбензотриазолов, инициируемая диинидом самария

При взаимодействии *N*-ацилбензотриазолов **104a–m** с диинидом самария в ацетонитриле при комнатной температуре происходит рециклизация бензотриазольного цикла с образованием 2-алкил(арил)-1-ацетиламинобензимидазолов **105a–m**.¹¹² При этом алканойлпроизводные бензотриазола **104g–m** превращаются исключительно в бензимидазолы с выходами 60–82%, а ароилпроизводные **104a–e** наряду с бензимидазолами дают с выходами 10–72% соответствующие α-дикетоны (**106a–c,f**) (соединения **106d,e** образуются лишь в следовых количествах, а бензимидазол **105f** не обнаружен).

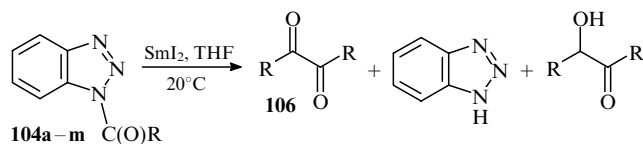


R = Ph (a), C₆H₄Cl-3 (b), C₆H₄Cl-4 (c), C₆H₄Me-4 (d), C₆H₄Cl-2 (e), C₆H₄OMe-4 (f), Buⁿ (g), n-C₆H₁₃ (h), n-C₈H₁₇ (i), n-C₁₆H₃₃ (j), cyclo-C₆H₁₁ (k), Et (l), Me (m).

Один из возможных путей протекания реакции представлен на схеме 14.^{112–115} При разрыве связи N–N в промежуточном анион-радикале **A** (путь *a*) образуется анион-радикал **B**, который затем ацилируется другой молекулой соединения **104** и дает интермедиат **C**. Последний может быть получен и при разрыве связи N–C в анион-радикале **A** (путь *b*) с образованием ацильного радикала **D**, который атакует связь N–N другой молекулы **104**. Интермедиат **C** получает второй электрон от SmI₂ и превращается в соединение **E**. Связь N=N в последнем восстанавливается эквивалентным количеством SmI₂, в результате получается радикал **F**. Аминогруппа, присоединенная к ароматическому кольцу, внутримолекулярно атакует карбонильный атом углерода таким образом, что преимущественно образуется пятичленный цикл в интермедиате **G**. После очередного переноса электрона от SmI₂ на атом азота (структура **H**) отщепление I₂SmOSmI₂ приводит к формированию бензимидазола **I**. Последующее протонирование дает конечный продукт **105**.

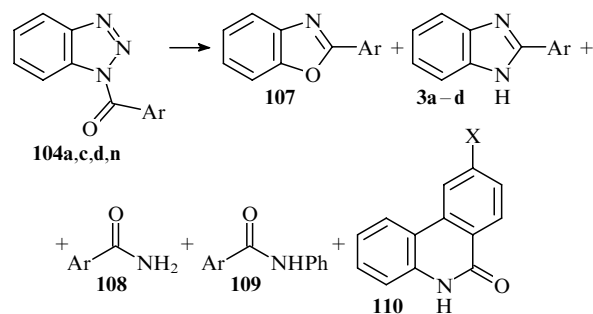
Таким образом, описан первый пример раскрытия бензотриазольного цикла под действием уникального восстановителя SmI₂ в ацетонитриле. Процесс рециклизации является удобным синтетическим методом получения 2-алкил(арил)-1-ацетиламинобензимидазолов **105**.^{112–115} Это один из немногих случаев, когда при рециклизации все три атома азота остаются в составе нового соединения.

Если в качестве растворителя в этой реакции использовать ТГФ вместо ацетонитрила, то производные бензимидазола не образуются. Преобладающим продуктом реакции становится α-дикетон **106**.



в. Газофазный термолит 1-арилбензотриазолов

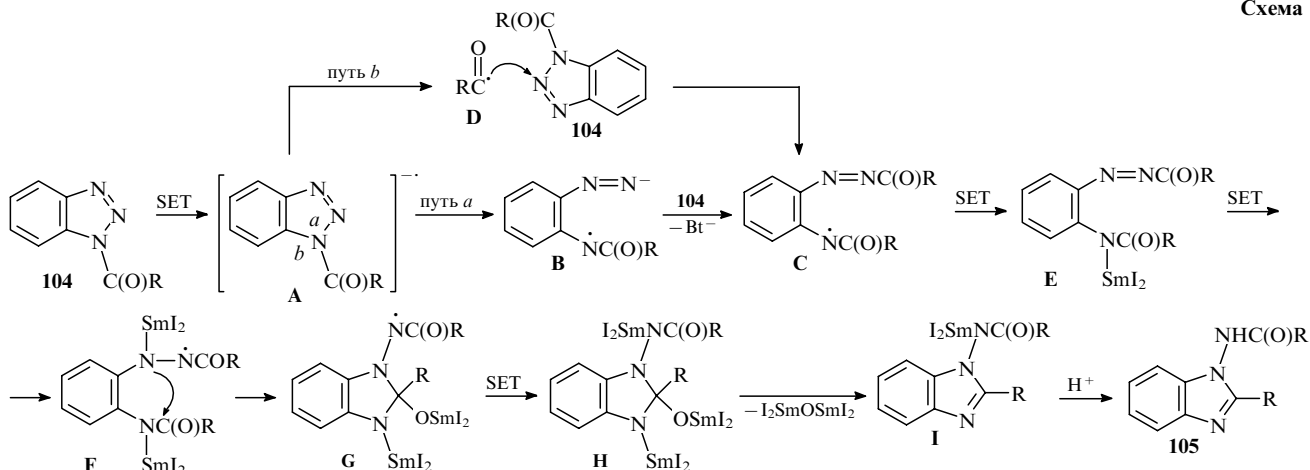
Ароилпроизводные бензотриазолов **104a,c,d,n** в результате газофазного термолита дают производные бензоксазолов **107**, бензимидазолов **3a–d**, бензамидов **108**, бензанилидов **109**, фенантридинов **110**.¹¹⁶



Триазол	Ar	Выход продуктов, %					
		107	3	108	109	110	(X)
104							
a	Ph	3	11 (c)	5	23	7	(H)
c	C ₆ H ₄ Cl-4	5	5 (a)	2	6	5	(Cl)
d	C ₆ H ₄ Me-4	4	14 (b)	22	6	5	(Me)
n	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	20	4 (d)	18	6	4	(NO ₂)

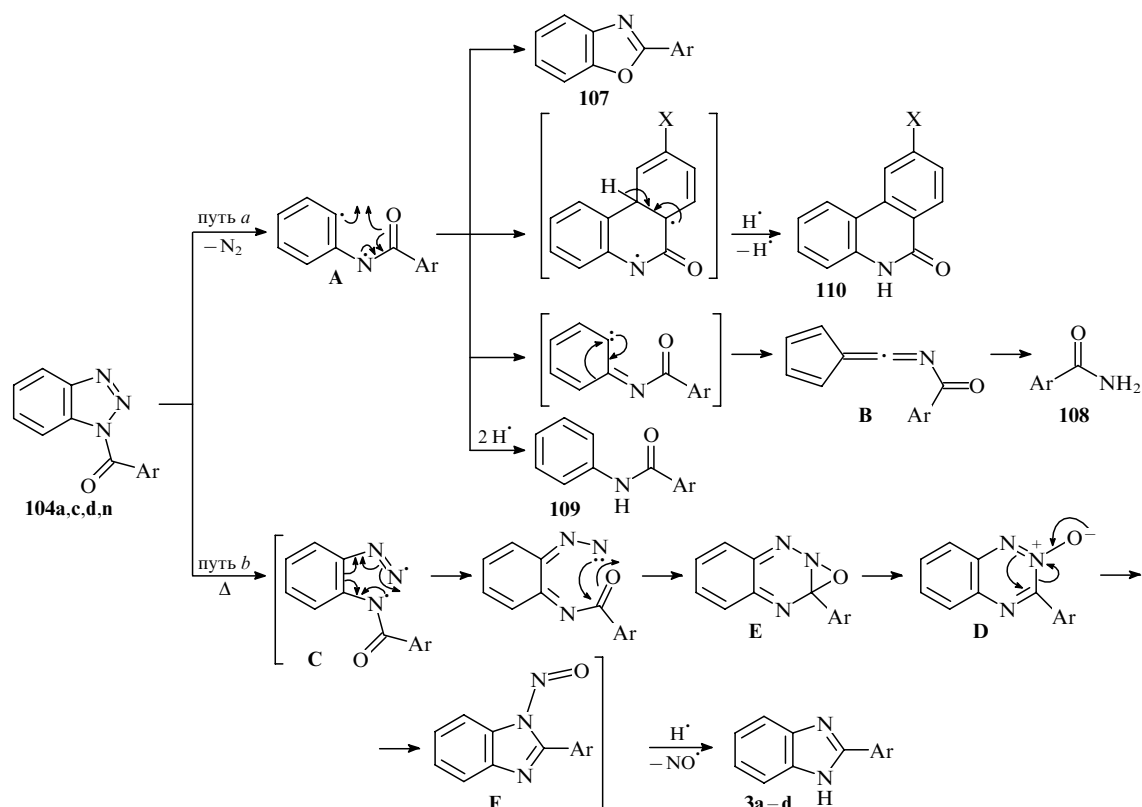
На схеме 15 представлены возможные пути образования соединений **3**, **107–110**. Путь *a* включает экстрюзию молекулы N₂, ведущую к бирадикалу **A**, который может подвергаться как циклизации с образованием производных бензоксазола **107** и фенантридинона **110**, так и перегруппировке с образованием бензамида **108** через промежуточные карбен и *N*-ароилциклопентадиенилкетенимин **B**. Присоединение двух атомов водорода к бирадикалу **A** приводит к бензанилиду **109**. Путь *b*, который объясняет формирование 2-арилбензимидазолов **3**, включает разрыв связи N–N бен-

Схема 14



SET — одноэлектронный перенос; Bt — бензотриазол-1-ил.

Схема 15

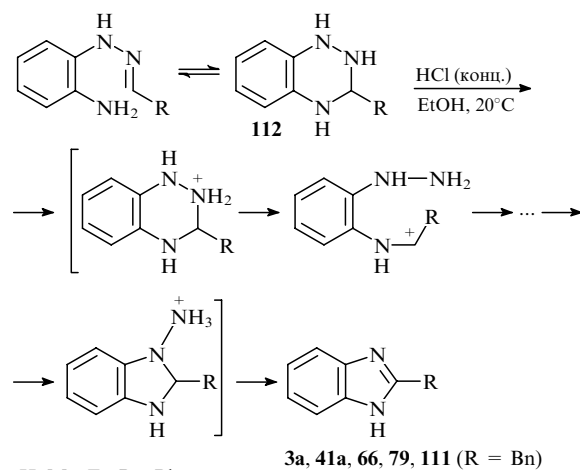


зотриазольного цикла с образованием бирадикала C, который преобразуется в 3-арил-1,2,4-бензотриазин-2-оксид D через интермедиат E. Перегруппировка интермедиата D в F протекает с отрывом радикала $NO^{\bullet}$, а присоединение $H^{\bullet}$ приводит к бензимидазолу 3.

4. Бензопроизводные шестичленных гетероциклов, в том числе хиноксалинов

а. Катализируемая кислотой перегруппировка 3,4-дигидро-1,2,4-бензотриазин-2-оксидов

Обработка 2-аминофенилгидразонов альдегидов концентрированной соляной кислотой в EtOH при комнатной температуре приводит к 2-замещенным бензимидазолам 3a, 41a, 66, 79, 111 с одновременным выделением аммиака.¹¹⁷



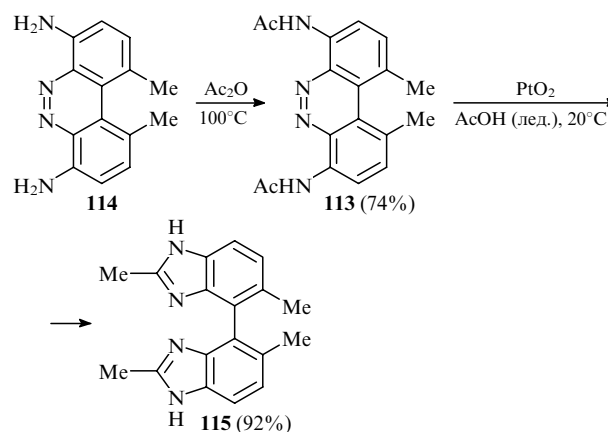
R = H, Me, Et, Bn, Ph.

Возможный механизм процесса включает катализируемую кислотой миграцию алкилиденной или арилиденной группы от гидразиновой атома азота к аминному через протонирование 1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4-бензотриазин-2-оксидов 112. Подобная миграция групп описана Абрамовичем и Шофилдом,¹¹⁸ а позже Бойдо и Спараторе.¹¹⁹ Далее происходит замыкание цикла с участием второго атома азота гидразиновой группы.

б. Восстановительная рециклизация

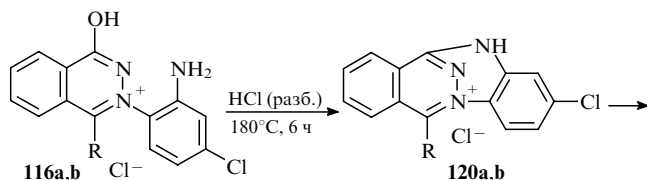
N,N' -диацетилпроизводного диметилбензо[с]диннолина

N,N' -Диацетил-4,7-диамино-1,10-диметилбензо[с]диннолин (113), получаемый ацетилированием соответствующего диаминопроизводного 114, при восстановлении в присутствии оксида платины подвергается рециклизации с образованием 2,2',5,5'-тетраметил-4,4'-бибензимидазола (115) с высоким выходом.¹²⁰

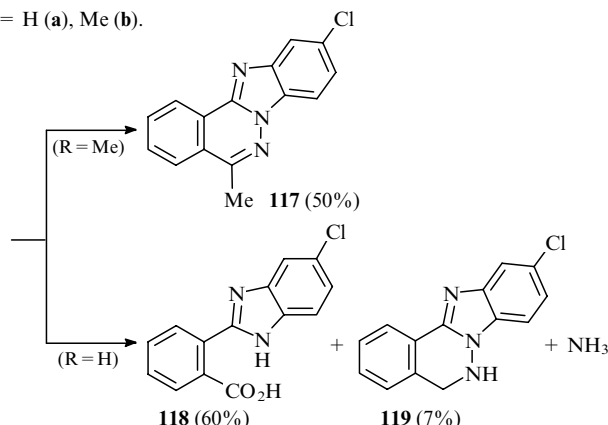


в. Катализируемая кислотой рециклизация 3-(*o*-аминофенил)фталаз-1-онов

3-(*o*-Аминофенил)фталаз-1-оны **116a,b** подвергаются весьма неожиданным реакциям при нагревании в разбавленном растворе соляной кислоты в запаянной ампуле при 180°C в течение 6 ч, причем направления реакций для соединений **116a,b** сильно различаются.¹²¹ Так, из соединения **116b** получается тетрациклическое производное **117**, а из соединения **116a** — карбоновая кислота **118** в результате элиминирования атома N(2) в виде аммиака и тетрациклическое соединение **119**. Сульфат 2'-амино-3-фенилфталаз-1-она ведет себя аналогичным образом. На первой стадии реакции для обоих соединений **116a,b** происходит отщепление одной молекулы воды от 2'-амино- и 1-гидроксигрупп. Образующееся при этом соединение **120a** настолько нестабильно, что, немедленно отщепляя атом N(2) в виде аммиака, превращается в продукт окисления **118** и продукт восстановления **119**. Соединение **120b** более стабильно из-за наличия метильной группы в положении 4, которая может реагировать в метиленовой форме с образованием в результате перегруппировки соединения **117**.



R = H (a), Me (b).

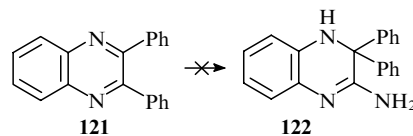


Не только фталазины и их производные, но и их ближайшие структурные аналоги — хиноксалины — способны подвергаться рециклизации с образованием производных бензимидазола.

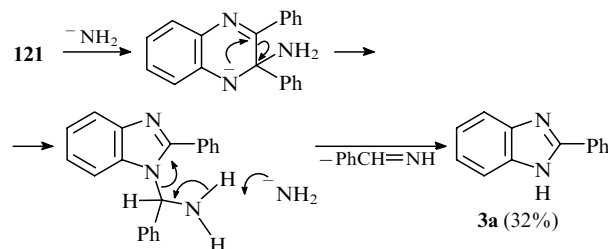
г. Рециклизация хиноксалинов

В 1931 г. Огг и Бергстром¹²² опубликовали работу, в которой продемонстрировали возможные аналогии между гетероциклическими соединениями и их ациклическими и алициклическими аналогами. Например, хиноксалин они рассматривали как «аммоноглиоксаль», 2,3-дифенилхиноксалин (**121**) — как гетероциклический аналог бензила. Чтобы проверить гипотезы об этих аналогиях, Тейлор и МакКиллоп¹²³ исследовали реакцию дифенилхиноксалина (**121**) с амидом калия в аммиаке, предполагая, что будет происходить превращение, подобное бензильной перегруппировке, и образуется 3-амино-2,2-дифенил-1,2-хиноксалин (**122**). Однако вместо ожидаемого соединения **122** из реакционной смеси с

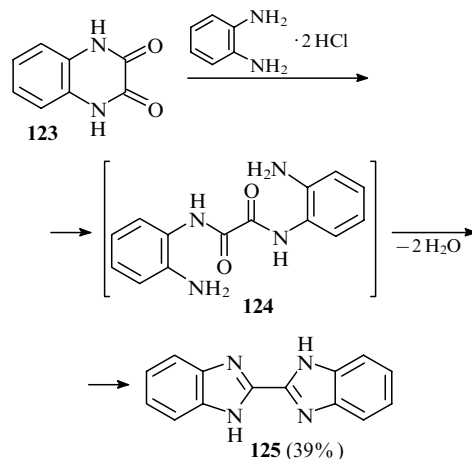
выходом ~30% был выделен 2-фенилбензимидазол (**3a**); при этом ~60% соединения **121** оставалось непрореагировавшим.



Механизм образования 2-фенилбензимидазола (**3a**) включает первоначальное присоединение амид-иона к атому C(2) в соединении **121** (как постулировали Огг и Бергстром¹²²), но далее происходит не миграция фенильной группы, как в бензильной перегруппировке, а сужение цикла, предположительно, в результате отщепления бензиденамина. Попытки осуществить сужение хиноксалинового цикла (соединение **121**) до бензимидазольного (**3a**) при использовании других оснований (KOH в воде или этаноле, MeONa в метаноле, NaNH в толуоле) не привели к успеху.

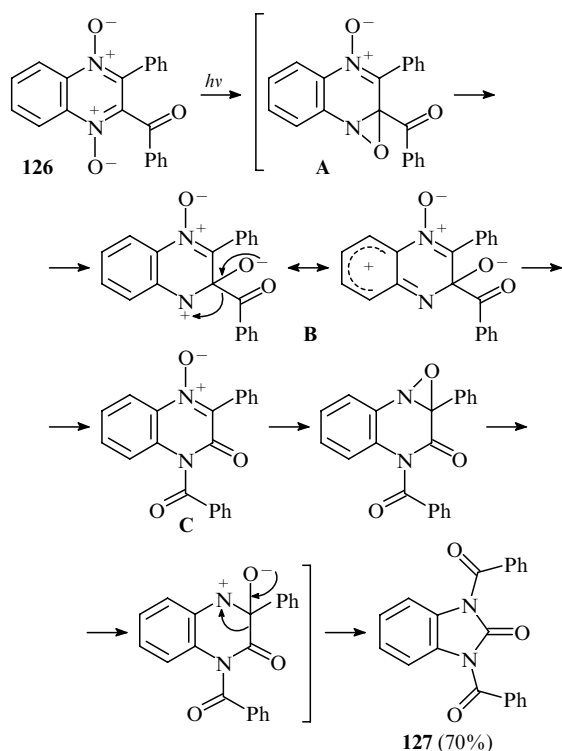


Было показано, что при взаимодействии хиноксалин-2,3-(1*H*,4*H*)-диона (**123**) с *o*-ФДА в результате «аммонолиза» образуется крайне неустойчивое соединение **124**, которое самопроизвольно дегидратируется и превращается в бибензимидазол **125**.⁹¹ Такая последовательность реакций использовалась и для получения 2-(бензимидазол-2-ил)-5-метилбензимидазола, однако выход продукта не указан.⁹¹

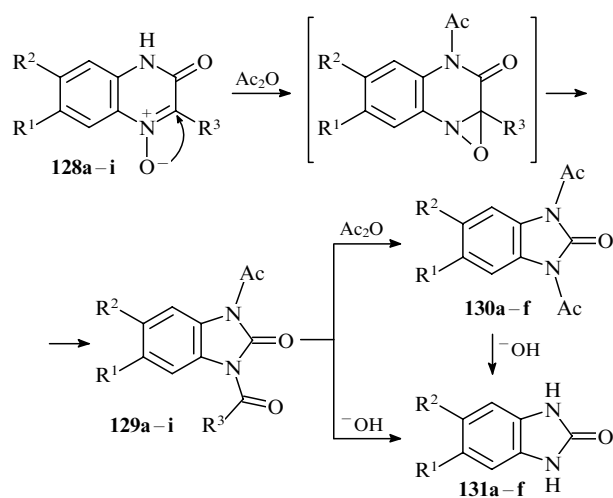


Действие солнечного света на метанольный раствор хиноксалинди-*N*-оксида **126** в течение 12 ч привело к 1,3-дифенилбензимидазолу (**127**) с неплохим выходом.¹²⁴ Такая перегруппировка возможна при наличии двух нитронных фрагментов в одной молекуле. В целом доказано, что облучение нитронов приводит к оксазиридинам, которые, в свою очередь, подвергаются дальнейшей термической или фотохимической перегруппировке. Поэтому можно предположить, что при облучении соединение **126** превращается в изомерный оксазиран А. При изучении механизма образова-

ния бензимидазолона из оксазиридина **A** было сделано предположение в пользу интермедиата **B**, возникающего при термическом разрыве связи N—O в оксазиридиновом цикле. Можно утверждать, что в интермедиате **B**, в котором положительный заряд на атоме азота делокализован за счет резонанса с сопряженной ароматической системой, происходит 1,2-бензоильный сдвиг с образованием соединения **C**. Движущей силой этого процесса является отрицательный заряд на атоме кислорода.



При кипячении хиноксалин-2(1*H*)-он-1-оксида **128a** в уксусном ангидриде в течение 4 ч было получено с хорошим выходом соединение состава $C_{16}H_{12}N_2O_3$, идентифицированное как бензимидазолин-2-он **129a**. При более длительном кипячении или при использовании избытка Ac_2O получалось

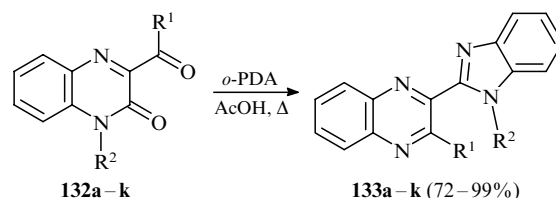


$R^3 = Ph$; $R^1 = R^2 = H$ (**a**); $R^1 = EtO$, $R^2 = H$ (**b**); $R^1 = MeO$, $R^2 = H$ (**c**); $R^1 = Me$, $R^2 = H$ (**d**); $R^1 = Cl$, $R^2 = H$ (**e**); $R^1 = R^2 = Cl$ (**f**); $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = C_6H_4NO_2-4$ (**g**), C_6H_4Cl-4 (**h**), CN (**i**).

диацетилпроизводное **130a**. Аналогично вели себя при кипячении в уксусном ангидриде соединения **128b–f,h**, образуя производные бензимидазолинонов **129b–f,h** соответственно. В то же время хиноксалинон-2-он **128g,i** превращались в бензимидазолин-2-он **130a** только при нагревании в запаянной ампуле при $180^\circ C$ в течение 12 ч.¹²⁵ При этом в случае соединения **128g** помимо диацетилпроизводного **130a** получалось моноацетилпроизводное. В результате щелочного гидролиза соединения **129** и **130** превращались в N-замещенные бензимидазолы **131**.

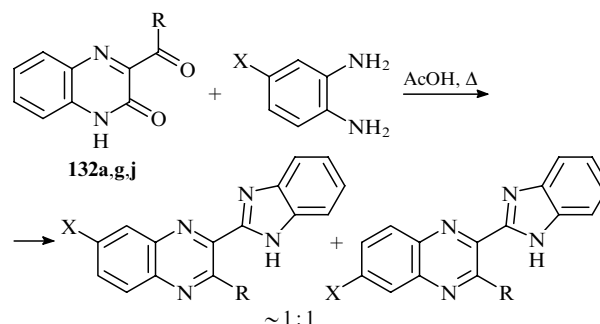
Как видно из приведенных выше четырех примеров рециклизации производных хиноксалинов, первые два приводят к C(2)-замещенным бензимидазолам, а третий и четвертый — к N-замещенным бензимидазолам, при этом первые три случая носят частный характер, т.е. осуществлены для единственного представителя данного типа производных. Что касается четвертого примера, возможности этой реакции ограничиваются синтезом производных бензимидазолонов, содержащих заместители только в бензольном кольце, так как заместитель у атома C(3) исходного соединения в результате рециклизации отщепляется. Таким образом, ни один из этих методов синтеза производных бензимидазолонов не может конкурировать с классическими реакциями Филлипса–Ладенбурга и Вайденахагена.

В 2000 г. была обнаружена принципиально новая реакция 3-арил(алканойл)хиноксалин-2(1*H*)-онов **132**^{126–128} с 1,2-арилендиаминами, в которой происходит сужение пиразинового цикла и с высокими выходами образуются соответствующие бензимидазол-2-илхиноксалины **133**.^{129–132} При этом в формировании нового хиноксалинового цикла наряду с иминным атомом углерода пиразинового кольца принимает участие α -углеродный атом заместителя в положении 3 хиноксалин-2(1*H*)-она.



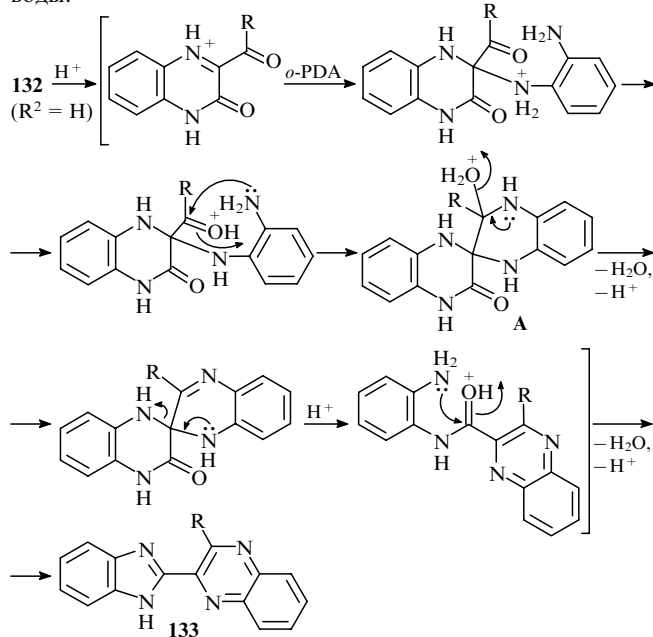
$R^1 = Ph$; $R^2 = H$ (**a**), Me (**b**), Et (**c**), Pr^n (**d**), Bu^n (**e**), $n-C_6H_{11}$ (**f**); $R^1 = Me$, $R^2 = H$ (**g**); $R^1 = Pr^n$, $R^2 = H$ (**h**); $R^1 = Me$, $R^2 = Et$ (**i**); $R^1 = Bn$, $R^2 = H$ (**j**); $R^1 = (CH_2)_2Ph$, $R^2 = H$ (**k**).

Использование в условиях реакции несимметрично замещенных 1,2-арилендиаминов привело к смеси изомеров в соотношении $\sim 1:1$ с суммарными выходами 52–85%.^{131–135}



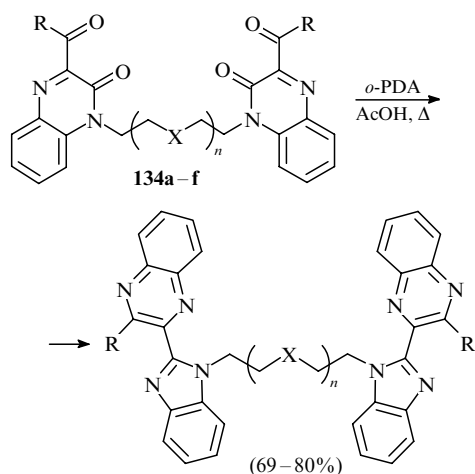
$R = Ph$; $X = NO_2$, Me ; $R = Bn$, $X = NO_2$;
 $R = Me$; $X = NO_2$, Me .

Образование смеси изомеров независимо от характера заместителей в используемых хиноксалин-2(1*H*)-онах и 1,2-арилендиамин-ах позволило предположить, что первоначальная атака аминогруппы *o*-ФДА может осуществляться либо по атому углерода С(3) хиноксалиновой системы, либо по ароматическому (алканойльному) атому углерода. Затем следует каскадное превращение, включающее образование спирохиноксалина **A**, внутримолекулярное электрофильное присоединение аминного атома азота по карбамоильной карбонильной группе, сужение цикла и элиминирование воды.^{132, 135}



R = Alk, Ar.

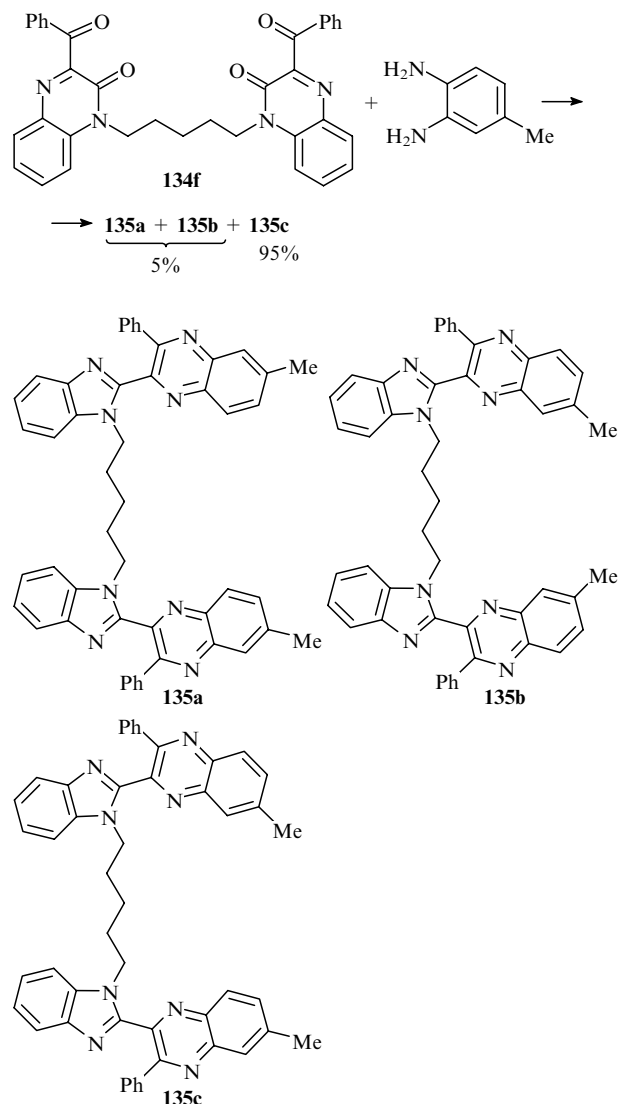
В реакцию вступают также бисхиноксалин-2(1*H*)-оны **134a–f** с бензойным (или ацетильным) заместителем.^{131, 136}



R = Ph, X = O: *n* = 1 (**a**), 2 (**b**); R = Ph, X = CH₂: *n* = 1/3 (**c**), 4/3 (**d**), 8/3 (**e**), 1 (**f**).

При использовании вместо *o*-ФДА несимметричного 3,4-диаминотолуола в реакции с бисхиноксалин-2(1*H*)-оном **134f**, содержащим пентаметиленовый спейсер, образуется смесь трех продуктов перегруппировки **135a–c**, различающихся положением метильных групп в бензольном кольце

хиноксалиновой системы, причем значительно преобладает один из изомеров.¹³⁶

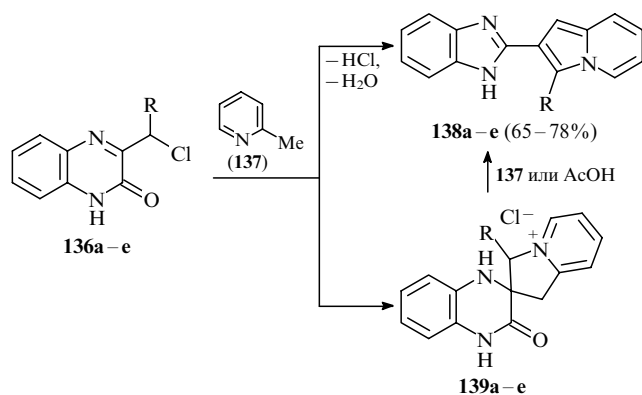


Эти результаты подтверждают предположение, что первоначальная атака аминогруппы 1,2-диаминобензола осуществляется либо по атому углерода С(3) хиноксалиновой системы, либо по ароматическому (алканойльному) атому углерода.

Поскольку во всех рассмотренных реакциях арил- и алканойлхиноксалины (α -иминокетоны) при взаимодействии с 1,2-диаминобензолами на начальной стадии ведут себя как α -дикетоны в реакции Хинзберга, то вполне вероятно, что другие производные хиноксалинов с определенными заместителями могут вести себя как гетероаналоги галогенкетон-ов, β -дикетонов и обычных кетонов. Для проверки этого предположения было изучено поведение 3-галогеналкил- и 3-галогенбензилпроизводных хиноксалина как гетероаналогов α -галогенкетон-ов, производных арилметилден-3,4-дигидрохиноксалина в качестве гетероаналогов β -дикетонов и 3-метилхиноксалина как гетероаналога метилкетона на примере самых распространенных в химии гетероциклов реакций.

Первая из использованных реакций — реакция Чичибабина (синтез индолизинов взаимодействием галогенкетон-ов с α -пиколинами). Реакция хиноксалин-2(1*H*)-онов **136a–c** с

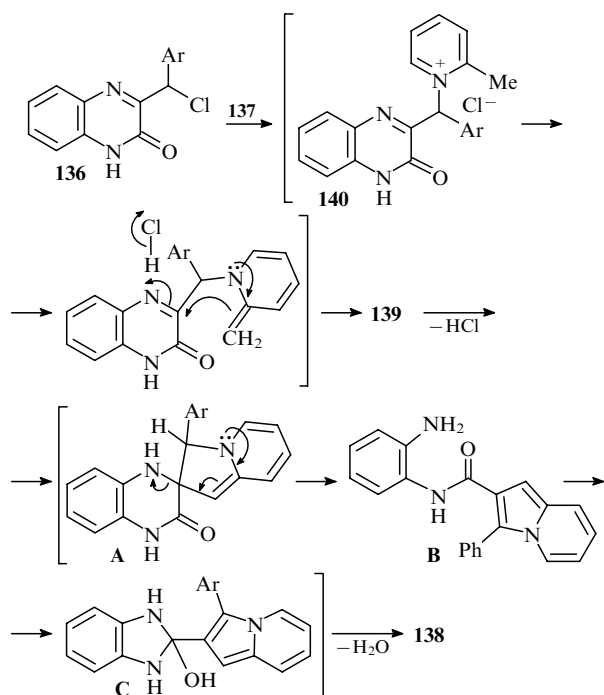
кипящим α -пиколином (**137**) (128°C) в течение 9 ч привела с высоким выходом к производным бензимидазола **138a–e** через промежуточные спиросоединения **139a–e**, как и в случае взаимодействия хиноксалинонов с другими динуклеофильными реагентами.^{137–139}



R = Ph (a), C₆H₄NO₂-4 (b), C₆H₃Cl₂-2,4 (c), C₆H₃Cl₂-3,5 (d), Bn (e).

При проведении реакции в более мягких условиях удалось выделить продукт первой стадии **140**, который образуется в результате нуклеофильного замещения атома хлора пиридиновым атомом азота α -пиколина. Дальнейшее перемешивание соединения **140** в α -пиколине при более высокой температуре завершается образованием либо спирохиноксалина **139**, либо производного бензимидазола **138** в зависимости от температуры и продолжительности реакции.

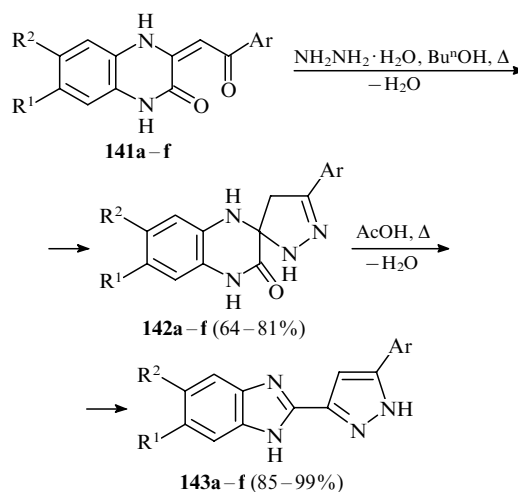
Образование продукта перегруппировки можно представить следующей схемой:^{137, 138} на первой стадии происходит нуклеофильное замещение атома хлора пиридиновым атомом азота кольца, после чего следует каскадное превращение, включающее дегидрохлорирование с участием атома водорода метильной группы α -пиколина, затем внутримолекулярное нуклеофильное присоединение с участием атома углерода метиленовой группы пиколинового фрагмента и иминного атома азота хиноксалиновой системы с образова-



нием спиросоединения **A**. Разрыв связи N(1)–C(2) с образованием N-замещенного производного *o*-ФДА **B** и замыкание цикла с формированием бензимидазолина **C** с последующим элиминированием воды приводят к конечному продукту.

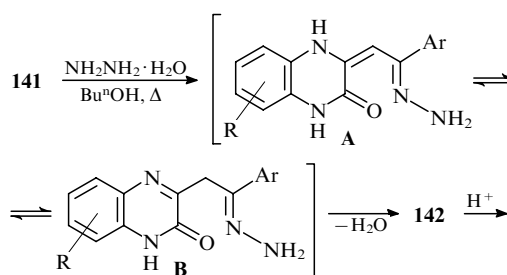
Таким образом, ароил(алканоил)хиноксалиноны и галогеналкил(галогенбензил)хиноксалиноны были рассмотрены как гетероаналоги α -дикетонов и α -галогенкетонс. Следуя этой логике, производные ароилметиленхиноксалинонов можно рассматривать как аналоги β -дикетонов.

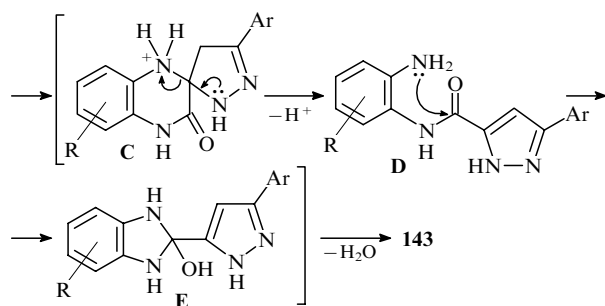
Вторая реакция, использованная для проверки указанного выше предположения, — реакция Кнорра (синтез пирролов взаимодействием β -дикетонов с гидразинами). Взаимодействие ароилметилен-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-онов **141a–f** с гидразингидратом в кипящем *n*-бутаноле приводит к спиропроизводным **142a–f** с хорошими выходами. При кипячении последних в уксусной кислоте в течение 8 ч происходит отщепление молекулы воды, и в результате катализируемой кислотой перегруппировки получают соответствующие бензимидазолы **143a–f** с высокими выходами.^{140–142}



Ar = Ph: R¹ = R² = H (a), Me (b); R¹ = Cl, R² = H (c); R¹ = H, R² = NO₂ (d); R¹ = R² = H: Ar = C₆H₄Me-4 (e), C₆H₄Cl-4 (f).

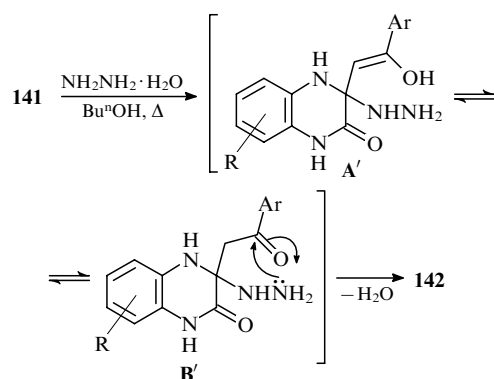
Объяснить образование продукта перегруппировки можно следующей последовательностью реакций. На начальной стадии происходит нуклеофильное присоединение гидразина по карбонильной группе 3-ароилметиленового фрагмента хиноксалин-2(1H)-она **141** с образованием гидразона **A**, в результате таутомеризации которого получается интермедиат **B**. В последнем протекает 5-экзо-триг-циклизация с последующей нуклеофильной атакой аминогруппы гидразонового фрагмента на атом C(3) хиноксалин-2(1H)-она, приводящей к спиропроизводному **142**. Затем происходит сужение пиазинового кольца в имидазольное в резуль-



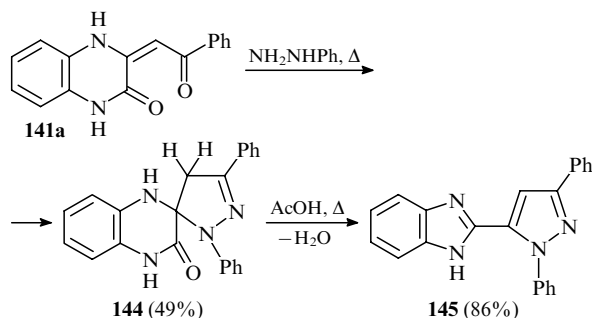


тате каскадного превращения, включающего несколько стадий: 1) катализируемое кислотой раскрытие пиразинового кольца в промежуточном соединении **C** с разрывом связи C(3)–N(4) и образованием производного пиразола **D**; 2) внутримолекулярное нуклеофильное присоединение аминного атома азота по карбамонильной карбонильной группе с образованием гидроксипроизводного **E**; 3) элиминирование воды.^{140–142}

Следует отметить, что образование спирособъединения можно объяснить и присоединением по Михаэлю гидразингидрата к более электрофильному атому углерода C(3) хиноксалинона на первой стадии, приводящему к интермедиату **A'**, который способен существовать в кетонной форме **B'**. В последней происходит нуклеофильная атака аминогруппы гидразонного фрагмента на атом углерода карбонильной группы ароилметиленового фрагмента.



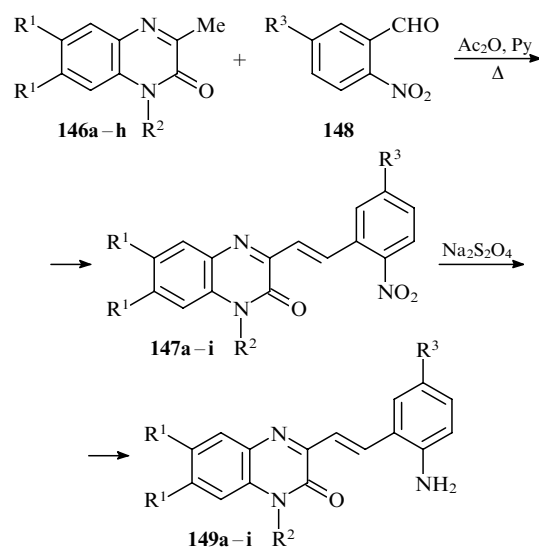
Реакция 3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она **141a** с фенилгидразином протекает аналогично реакции с гидразингидратом с образованием спирособъединения **144**, которое также подвергается перегруппировке в кипящей уксусной кислоте и превращается в производное бензимидазола **145** с 1,3-дифенилпиразолильным фрагментом.¹⁴²



С целью получения по обсуждаемой реакции бисгетероциклических соединений, включающих бензимидазольную систему, используются не только 3-ароил-,^{128–132} 3-ал-

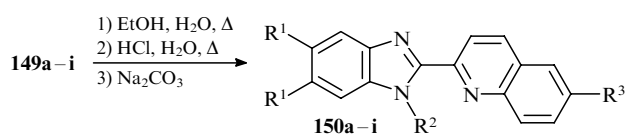
каноил-,^{132, 139} 3-α-галогенбензил-,^{137–139} или 3-арилацил-иденпроизводные^{140–142} хиноксалинов, но и 3-метилхиноксалин-2(1H)-он (**146a**)¹⁴³ — одно из самых простых производных хиноксалин-2(1H)-она. Это соединение можно рассматривать как аналог обычного кетона с метильной группой.

Для проверки указанного выше предположения использована также реакция Фридлендера — синтез хинолинов взаимодействием кетонов с *o*-ациларилaminaми в условиях основного и кислотного катализа. Модификация реакции Фридлендера в соответствии с обсуждаемой реакцией включает в себя образование *o*-нитростирильных производных 3-метилхиноксалин-2(1H)-онов (**147**) взаимодействием последних с соответствующим замещенным *орто*-нитробензальдегидом **148** на первой стадии и восстановление продукта под действием дитионата натрия на второй.¹⁴³



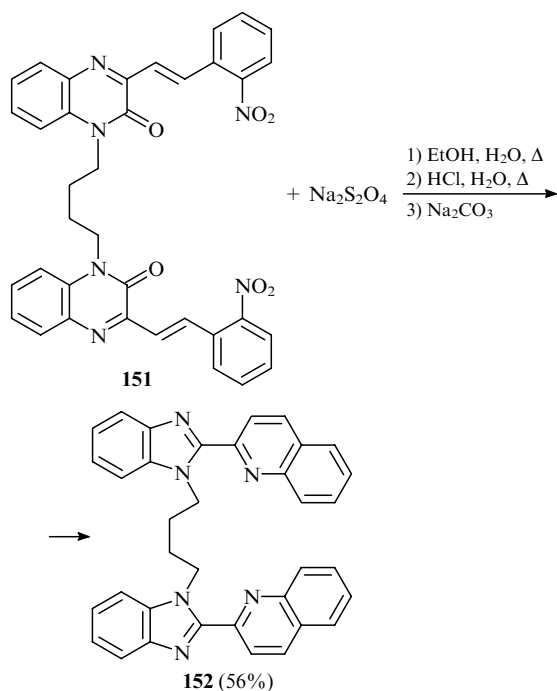
$R^1 = R^3 = H$; $R^2 = H$ (**a**), Me (**b**), Et (**c**), Pr^n (**d**), Bu^n (**e**), $n-C_5H_{11}$ (**f**), $n-C_6H_{13}$ (**g**); $R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = H$ (**h**); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Cl$ (**i**).

Получаемые *o*-аминостирильные производные **149** подвергаются катализируемой кислотой перегруппировке, которая приводит к 2-бензимидазол-2-илхинолинам **150a-i**.

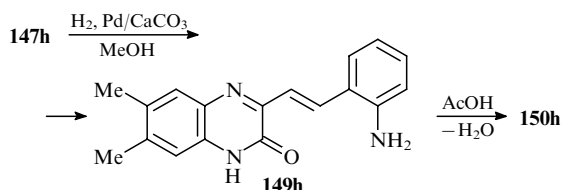


Соединение 150	R^1	R^2	R^3	Выход, %
a	H	H	H	80
b	H	Me	H	76
c	H	Et	H	74
d	H	Pr^n	H	53
e	H	Bu^n	H	69
f	H	$n-C_5H_{11}$	H	70
g	H	$n-C_6H_{13}$	H	54
h	Me	H	H	79
i	H	H	Cl	59

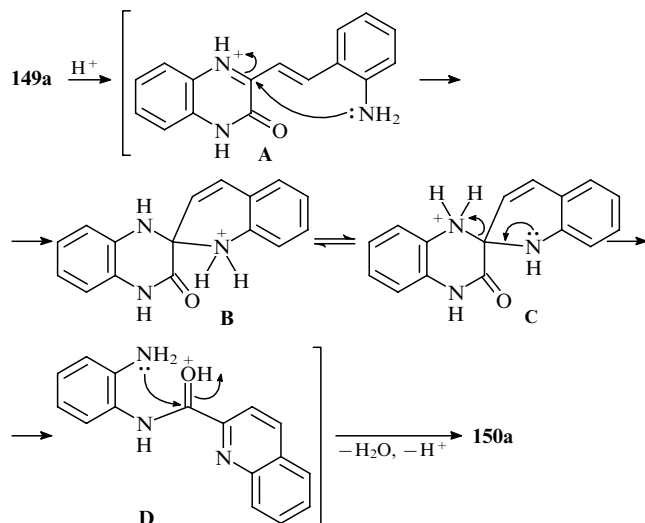
Реакция протекает также с соединениями, содержащими два 3-(2-нитростирил)хиноксалиновых фрагмента. Например, производное **151** в этой реакции легко превращается в бисимидазол **152**.



Чтобы показать, что реакция протекает через промежуточное образование *орто*-аминопроизводных 3-стирилхиноксалин-2(1*H*)-онов, восстановлением нитропроизводного **147h** в метаноле молекулярным водородом в присутствии 10 мол. % Pd/CaCO₃ был синтезирован соответствующий 3-(2-аминостирил)-6,7-диметилхиноксалин-2(1*H*)-он **149h**. Соединение **149h** при кипячении в AcOH в течение 3 ч превращается в 2-бензимидазол-2-илхинолин **150h** с хорошим выходом.¹⁴³



В протонированном аминапроизводном **A** происходит нуклеофильная атака *орто*-аминогруппы стирильного фрагмента на атом C(3) хиноксалин-2(1*H*)-она, ведущая к про-



изводному спиро(хинолин-2,2'-хиноксалин)-3'(4'*H*)-она **B**. Затем происходит сужение пиазинового цикла в имидазольный в результате катализируемого кислотой раскрытия пиазинового цикла в промежуточном соединении **C** с разрывом связи N(1)–C(2) и образованием производного хинолина **D**. Далее формирование бензимидазольной системы происходит аналогично случаям, рассмотренным выше.

Таким образом, в отличие от реакций рециклизации гетероциклических соединений с бензольными кольцами в заместителях и рециклизации бензопроизводных пяти-, шести- (включая некоторые производные хиноксалинов), семи-, восьмичленных гетероциклов и гетероциклов больших размеров, новая реакция рециклизации 3-замещенных хиноксалин-2(1*H*)-онов в синтезе бензимидазолов, несомненно, имеет общий характер, так как в зависимости от поставленной цели, заменяя первый и(или) второй компонент, можно синтезировать любое заданное производное бензимидазола.

* * *

Представленный в обзоре материал показывает, что несмотря на большое разнообразие реакций, продуктами которых являются бензимидазолы, далеко не все из них могут служить основой препаративных методов синтеза в силу низких выходов, длительного времени процесса, труднодоступности реагентов и пр. В этом отношении чрезвычайно привлекательна рециклизация производных хиноксалинов в производные бензимидазолов. Мы надеемся, что в будущем эта реакция найдет достойное место в химии гетероциклических соединений и будет служить простым и эффективным методом синтеза разнообразных производных бензимидазолов наряду с классическими реакциями Филлипса – Ладенбурга и Вайденахена.

Литература

1. X.Wang, L.Wei, L.P.Kotra. *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 1780 (2007)
2. S.Salluja, R.Zou, J.C.Drach, L.B.Townsend. *J. Med. Chem.*, **39**, 881 (1996)
3. H.Zarrinmayeh, D.M.Zimmerman, B.E.Cantrell, D.A.Schober, R.F.Bruns, S.L.Gackenhimer, P.L.Oznstein, P.A.Hipskind, T.C.Britton, D.R.Gehlert. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 647 (1999)
4. E.B.Skibo, W.G.Schulz. *J. Med. Chem.*, **36**, 3050 (1993)
5. R.Zhou, E.B.Skibo. *J. Med. Chem.*, **39**, 4321 (1996)
6. W.A.Craig, B.W.Le Sueur, E.B.Skibo. *J. Med. Chem.*, **42**, 3324 (1999)
7. R.Cedillo-Rivera, O.Muñoz. *J. Med. Microbiol.*, **37**, 221 (1992)
8. B.Chavez, R.Cedillo-Rivera, A.Martinez-Palomo. *J. Protozool.*, **39**, 510 (1992)
9. S.D.Fears, O'Jare. *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, **32**, 144 (1998)
10. А.А.Спасов, И.Н.Иёжица, Л.И.Бугаева, В.А.Анисимова. *Хим.-фарм. журн.*, **33** (5), 6 (1999)
11. P.J.Taggart, L.R.Cooke, P.C.Mercer, M.W.Shaw. *Crop Protect.*, **17**, 727 (1998)
12. М.Д.Машковский. *Лекарственные средства*. Новая волна, Москва, 2008
13. M.Negwer, H.-G.Sharnow. *Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms. (An International Survey)*. Wiley-VCH, Weinheim; New York, 2001
14. J.A.Joule, K.Mills. *Heterocyclic Chemistry*. (5th Ed.). Wiley, New York, 2010
15. D.N.Gray. *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 947 (1970)

16. R.L.Hudkins. *Heterocycles*, **41**, 1045 (1995)
17. V.Balasubramanian, P.Balasubramanian, S.V.Patil. *Indian J. Chem., Sect. B*, **29**, 124 (1990)
18. М.С.Салахов, В.С.Умаева, Ю.С.Салахова, С.С.Идрисова. *Журн. орг. химии*, **35**, 421 (1999)
19. D.Yang, D.Fokas, J.Li, L.Yu, C.M.Baldino. *Synthesis*, 47 (2005)
20. C.T.Brain, S.A.Brunton. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1893 (2002)
21. C.T.Brain, J.T.Steer. *J. Org. Chem.*, **68**, 6814 (2003)
22. P.L.Beaulieu, B.Haché, E.von Moos. *Synthesis*, 1683 (2003)
23. X.Han, H.Ma, Y.Wang. *Журн. орг. химии*, **44**, 872 (2008)
24. M.A.Weidner-Wells, K.A.Ohemeng, V.N.Nguyen, S.Fraga-Spano, M.J.Maciag, H.M.Werblood, B.D.Foleno, G.C.Webb, J.F.Barrett, D.J.Hlasta. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1545 (2001)
25. S.C.Austen, J.M.Kane. *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 979 (2001)
26. K.J.Lee, K.D.Janda. *Can. J. Chem.*, **79**, 1556 (2001)
27. J.Chang, K.Zhao, S.Pan. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 951 (2002)
28. J.J.van den Eynde, F.Delfosse, P.Lor, Y.van Haverbeke. *Tetrahedron*, **51**, 5813 (1995)
29. E.Verner, B.A.Katz, J.R.Spencer, D.Allen, J.Hataye, W.Hruzewicz, H.C.Hui, A.Kolesnikov, Y.Li, C.Luong, A.Martelli, K.Radika, R.Rai, M.She, W.Shrader, P.A.Sprengeler, S.Trapp, J.Wang, W.B.Young, R.L.Mackman. *J. Med. Chem.*, **44**, 2753 (2001)
30. S.Lin, L.Yang. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4315 (2005)
31. K.Bahrami, M.M.Khodaei, F.Naali. *Synlett*, 569 (2009)
32. M.P.Singh, S.Sasmal, W.Lu, M.N.Chatterjee. *Synthesis*, 1380 (2000)
33. R.N.Nadaf, S.A.Siddiqui, T.Daniel, R.J.Lahoti, K.V.Srinivasan. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **214**, 155 (2004)
34. M.Curini, F.Epifano, F.Montanari, O.Rosati, S.Taccone. *Synlett*, 1832 (2004)
35. T.Itoh, K.Nagata, H.Ishikawa, A.Ohsawa. *Heterocycles*, **63**, 2769 (2004)
36. K.Nagata, T.Itoh, H.Ishikawa, A.Ohsawa. *Heterocycles*, **61**, 93 (2003)
37. H.Ma, Y.Wang, J.Wang. *Heterocycles*, **68**, 1669 (2006)
38. A.Ben-Alloum, K.Bougrin, M.Soufiaoui. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 5935 (2003)
39. M.R.DeLuca, S.M.Kerwin. *Tetrahedron*, **53**, 457 (1997)
40. P.K.Dubey, R.Kumar, C.R.Kumar, J.S.Grossert, D.L.Hooper. *Synth. Commun.*, **31**, 3439 (2001)
41. B.Das, H.Holla, Y.Srinivas. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 61 (2007)
42. R.L.Lombardy, F.A.Tanious, K.Ramachandran, R.R.Tidwell, W.D.Wilson. *J. Med. Chem.*, **39**, 1452 (1996)
43. R.S.Varma, R.K.Saini, O.Prakash. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2621 (1997)
44. P.J.Stang, V.V.Zhdankin. *Chem. Rev.*, **96**, 1123 (1996)
45. H.Togo, Y.Harda, M.Yokoyama. *J. Org. Chem.*, **65**, 926 (2000)
46. M.Ohno, I.Oguri, S.Eguchi. *J. Org. Chem.*, **64**, 8995 (1999)
47. W.Adam, S.Hajra, M.Herderich, C.R.Saha-Moeller. *Org. Lett.*, **2**, 2773 (2000)
48. N.A.Braun, M.Ousmer, J.D.Bray, D.Bouchu, K.Peters, E.-M.Peters, M.A.Ciufolini. *J. Org. Chem.*, **65**, 4397 (2000)
49. L.-H.Du, Y.-G.Wang. *Synthesis*, 675 (2007)
50. R.S.Varma, D.Kumar. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1539 (1998)
51. R.G.Srivastava, P.S.Venkataramani. *Synth. Commun.*, **18**, 1537 (1988)
52. K.Nakagawa, H.Onoue, J.Sugita. *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 1135 (1964)
53. S.Ponnala, D.P.Sahu. *Synth. Commun.*, **36**, 2189 (2006)
54. F.Patzold, F.Zeuner, T.H.Heyer, H.J.Niclas. *Synth. Commun.*, **22**, 281 (1992)
55. K.H.Park, K.Jun, S.R.Shin, S.W.Oh. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8869 (1996)
56. S.Tolari, S.Cenini, C.Crotti, E.Gianella. *J. Mol. Catal.*, **87**, 203 (1994)
57. W.Dohle, A.Staubitz, P.Knochel. *Chem. – Eur. J.*, **9**, 5323 (2003)
58. H.Wang, R.E.Partch, Y.Li. *J. Org. Chem.*, **62**, 5222 (1997)
59. B.H.Kim, R.Han, T.H.Han, Y.M.Jun, W.Baik, B.M.Lee. *Heterocycles*, **57**, 5 (2002)
60. J.Vaughan, P.A.S.Smith. *J. Org. Chem.*, **23**, 1909 (1958)
61. P.A.S.Smith, E.Leon. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4647 (1958)
62. F.Eloy. *Helv. Chim. Acta.*, **48**, 380 (1965)
63. P.N.Preston. *Chem. Rev.*, **74**, 279 (1974)
64. Пат. 2014402 Франция; *Chem. Abstr.*, **74**, 76422 (1971)
65. R.M.Moriarty, J.M.Kliegman, C.Shovlin. *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5959 (1967)
66. P.D.Hobbs, P.D.Magnus. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 469 (1973)
67. F.L.Bach, J.Karliner, G.E.Van Lear. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1110 (1969)
68. S.Buscemi, M.G.Cicero, N.Vivona, T.Carrona. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 931 (1988)
69. S.Buscemi, N.Vivona. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1551 (1988)
70. Дж.Дж.Ли. В кн. *Именные реакции. Механизмы органических реакций*. БИНОМ, Москва, 2006. С. 55
71. H.Quast, K.-H.Ross, G.Philipp, M.Hagedorn, H.Hahn, K.Banert. *Eur. J. Org. Chem.*, 3940 (2009)
72. J.G.Schantl. *Science of Synthesis. Vol. 27*. (Ed. A.Padwa). Thieme, Stuttgart, 2004
73. C.Pedregal, M.Espada, L.Salazar. *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 487 (1986)
74. J.Rubido, C.Pedregal, M.Espada. *Synthesis*, 307 (1985)
75. R.N.Butler, K.J.Fitzgerald. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 155 (1989)
76. J.M.Desmarchelier, N.A.Evans, R.F.Evans, R.B.Johns. *Aust. J. Chem.*, **21**, 257 (1968)
77. Y.Okamoto, K.Takagi. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 885 (1987)
78. J.Thiele, G.Steimmig. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **40**, 955 (1907)
79. D.Lloyd, R.H.McDougall, D.R.Marshall. *J. Chem. Soc.*, 3785 (1965)
80. J.A.Barltrop, C.G.Richards, D.M.Russell, G.Ryback. *J. Chem. Soc.*, 1132 (1959)
81. M.Weissenfels, W.Thust, M.Muhlstadt. *J. Prakt. Chem.*, **20**, 117 (1963)
82. M.Weissenfels, H.Schurig, G.Hühsam. *Chem. Ber.*, **100**, 584 (1967)
83. Y.Okamoto, T.Ueda. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 367 (1973)
84. Y.Okamoto, T.Ueda. *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1391 (1975)
85. Y.Okamoto, K.Tagaki, T.Ueda. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 567 (1980)
86. R.Janciene, Z.Stumbreviciute, A.Vektariene, L.Kosychova, R.Sirutkaitis, A.Palaima, Z.Staniulyte, B.D.Puodziunaite. *Heteroat. Chem.*, **19**, 72 (2008)
87. A.Chimirri. *Farmaco*, **46**, 289 (1991)
88. R.Janciene, B.Puodziunaite. *Chemija*, **3**, 94 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 127998 (1998)
89. B.Puodziunaite. *Synth. Commun.*, **28**, 4537 (1998)
90. T.Aotsuka, Y.Okamoto, K.Takagi, M.Hubert-Habart. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 485 (1991)
91. E.S.Lane. *J. Chem. Soc.*, 1079 (1955)
92. Y.Okamoto, K.Takagi. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 277 (1989)
93. B.El Azzaoui, B.Rachid, M.L.Doumbia, M.El Essassi, H.Gornitzka, J.Bellan. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8807 (2006)
94. Y.Okamoto, T.Ueda, K.Takagi. *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2114 (1983)
95. K.Meguro, Y.Kuwada. *Tetrahedron Lett.*, **11**, 4039 (1970)
96. I.L.Finar. *J. Chem. Soc.*, 4094 (1958)
97. K.Takagi, T.Aotsuka, H.Morita, Y.Okamoto. *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1443 (1986)
98. Y.Okamoto, Y.Kurasawa, A.Takada, K.Takagi. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1719 (1985)
99. M.Israel, L.C.Jones, E.J.Modest. *Tetrahedron Lett.*, **9**, 4811 (1968)
100. M.Israel, L.C.Jones. *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 797 (1971)

101. R.Pennini, A.Cerri, A.Tajana, D.Nardi, F.Giordano. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 305 (1988)
102. Y.Okamoto, S.Inamasu, T.Kinoshita. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2325 (1980)
103. W.W.Paudler, A.G.Zeiler. *J. Org. Chem.*, **34**, 2138 (1969)
104. O.Fischer, H.Wreszinski. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **25**, 2711 (1892)
105. A.Rivera, G.I.Gallo, M.E.Gayon, P.Joseph-Nathan. *Synth. Commun.*, **23**, 2921 (1993)
106. A.Rivera, M.Maldonado. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 7467 (2006)
107. A.Rivera, M.Maldonado, J.Rios-Motta, A.Navarro, D.González-Salas. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 102 (2010)
108. A.Rivera, M.Maldonado, M.E.Núñez, P.Joseph-Nathan. *Heterocycl. Commun.*, **10**, 77 (2004)
109. H.Tiefenthaler, W.Dörscheln, H.Göth, H.Schmid. *Tetrahedron Lett.*, **5**, 2999 (1964)
110. H.Tiefenthaler, W.Dörscheln, H.Göth, H.Schmid. *Helv. Chim. Acta*, **50**, 2244 (1967)
111. J.P.Ferris, F.R.Antonucci. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 126 (1972)
112. X.Wang, Y.Zhang. *Tetrahedron*, **59**, 4201 (2003)
113. A.R.Katritzky, G.Zhang, J.Jiang. *J. Org. Chem.*, **60**, 7625 (1995)
114. A.R.Katritzky, S.Rachwal, B.Rachwal. *J. Org. Chem.*, **54**, 6022 (1989)
115. A.R.Katritzky, S.Rachwal, B.Rachwal. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1717 (1990)
116. N.A.Al-Awadi, B.J.George, H.H.Dib, M.R.Ibrahim, Y.A.Ibrahim, O.M.E.El-Dusouqui. *Tetrahedron*, **61**, 8257 (2005)
117. R.Cerri, A.Boido, F.Sparatore. *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 1005 (1979)
118. A.R.Abramovitch, C.Schofield. *J. Chem. Soc.*, 2326 (1955)
119. A.Boido, F.Sparatore. *Stud. Sassar.*, **53**, 361 (1975)
120. W.Theilacker, F.Baxmann. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **581**, 117 (1953)
121. F.M.Rowe, D.A.W.Adams, A.T.Peters, A.E.Gillam. *J. Chem. Soc.*, 90 (1937)
122. R.A.Ogg Jr., F.W.Bergstrom. *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 1846 (1931)
123. E.C.Taylor, A.McKillop. *J. Org. Chem.*, **30**, 2858 (1965)
124. M.J.Haddadin, C.H.Issidorides. *Tetrahedron Lett.*, **8**, 753 (1967)
125. Y.Ahmad, M.S.Habib, A.Mohammady, B.Bakhtiari, S.A.Shamsi. *J. Org. Chem.*, **33**, 201 (1968)
126. В.А.Мамедов, А.А.Калинин, А.Т.Губайдуллин, И.А.Литвинов, Я.А.Левин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1704 (2002)
127. В.А.Мамедов, Д.Ф.Сайфина, Е.А.Бердников. *Химия гетероцикл. соединений*, 574 (2007)
128. А.А.Калинин. Дис. канд. хим. наук. ИОФХ КазНЦ РАН, Казань, 2000
129. А.А.Калинин, В.А.Мамедов, Я.А.Левин. *Химия гетероцикл. соединений*, 995 (2000)
130. В.А.Мамедов, А.А.Калинин, А.Т.Губайдуллин, А.В.Чернова, И.А.Литвинов, Я.А.Левин, Р.Р.Шагидуллин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 159 (2004)
131. А.А.Калинин, О.Г.Исайкина, В.А.Мамедов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1539 (2007)
132. V.A.Mamedov, D.F.Saifina, I.Kh.Rizvanov, A.T.Gubaidullin. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4644 (2008)
133. A.Balandina, V.Mamedov, X.Franck, B.Figadere, Sh.Latypov. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4003 (2004)
134. О.Г.Исайкина. Дис. канд. хим. наук. ИОФХ КазНЦ РАН, Казань, 2007
135. V.A.Mamedov, N.A.Zhukova, T.N.Beschastnova, A.T.Gubaidullin, A.A.Balandina, Sh.K.Latypov. *Tetrahedron*, **66**, 9745 (2010)
136. В.А.Мамедов, А.А.Калинин, А.Т.Губайдуллин, Е.А.Горбунова, И.А.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **42**, 1543 (2006)
137. V.A.Mamedov, D.F.Saifina, A.T.Gubaidullin, A.F.Saifina, I.Kh.Rizvanov. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6231 (2008)
138. В.А.Мамедов, Д.Ф.Сайфина, А.Т.Губайдуллин, А.Ф.Сайфина, И.Х.Ризванов, В.Р.Ганиева. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1924 (2009)
139. Д.Ф.Сайфина. Дис. канд. хим. наук. ИОФХ КазНЦ РАН, Казань, 2009
140. V.A.Mamedov, A.M.Murtazina, A.T.Gubaidullin, E.A.Hafizova, I.Kh.Rizvanov. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 5186 (2009)
141. А.М.Муртазина. Дис. канд. хим. наук. ИОФХ КазНЦ РАН, Казань, 2010
142. В.А.Мамедов, А.М.Муртазина, А.Т.Губайдуллин, Е.А.Хафизова, И.Х.Ризванов, И.А.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1602 (2010)
143. V.A.Mamedov, D.F.Saifina, A.T.Gubaidullin, V.R.Ganieva, S.F.Kadyrova, D.V.Rakov, I.Kh.Rizvanov, O.G.Sinyashin. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 6503 (2010)

RECYCLIZATION REACTIONS GIVING BENZIMIDAZOLES

V.A.Mamedov, A.M.Murtazina

A.E.Arbutov Institute of Organic and Physical Chemistry

Kazan Research Centre of the Russian Academy of Sciences

8, Ul. Arbuzova, 420088 Kazan, Russian Federation, Fax + 7(843)273–2253

Published data on the recyclization reactions giving benzimidazoles are generalized and described systematically. Both classical and new methods for the synthesis of benzimidazoles are considered. The primary attention is concentrated on the publications of the last 10–15 years; of earlier studies, only those are considered that are little known to the broad circles of chemists.

Bibliography — 143 references.

Received 8th July 2010