

УДК 546.185 + 547.787.1

## КОНДЕНСАЦИЯ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С *o*-ФЕНИЛЕНДИАМИНОМ В ПРИСУТСТВИИ ФОСФОРНОГО АНГИДРИДА

*Меметов Д. Р., Баевский М. Ю., Поддубов А. И., Цикалов В. В.*

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия  
E-mail: memetov.d@mail.ru*

Изучена реакция конденсации карбоновых кислот с *o*-фенилендиамином в присутствии фосфорного ангидрида. Синтезирован ряд производных бензимидазола. Подобраны условия, позволяющие избежать элиминирования бензильного радикала в процессе конденсации *N*-бензил-1,2-фенилендиамин с карбоновыми кислотами. Строение ключевых соединений подтверждено методом <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии.

**Ключевые слова:** *o*-фенилендиамин, карбоновая кислота, фосфорный ангидрид, конденсация, элиминирование, бензимидазол.

### ВВЕДЕНИЕ

Синтез бензимидазолов путем конденсации *o*-фенилендиамин с пространственно затрудненными карбоновыми кислотами требует достаточно жестких условий реакции и, как правило, приводит к низким выходам целевых продуктов. Из литературных источников известно, что для конденсации *o*-фенилендиамин с карбоновыми кислотами в качестве конденсирующих агентов используют соляную, полифосфорную и борную кислоты [1–4].

В ходе изучения процесса конденсации *o*-фенилендиамин с карбоновыми кислотами в присутствии различных конденсирующих агентов [1–6] была изучена возможность использования в вышеописанном процессе фосфорного ангидрида. В подобных условиях в 60-е годы из 2-гидроксibenзойной кислоты был синтезирован 2-(2-гидроксифенил)бензимидазол [7] с выходом более 90 %. Однако широкого применения данный метод в дальнейшем не получил. В связи с этим целью нашей работы было определение возможности использования фосфорного ангидрида в реакциях конденсации *o*-фенилендиамин с карбоновыми кислотами различных классов. Кроме того, интерес представлял синтез 1-бензил-2-арилбензимидазолов конденсацией *N*-бензил-1,2-фенилендиамин с рядом арилкарбоновых кислот в присутствии фосфорного ангидрида, так как конденсация данного соединения в присутствии всех других ранее исследованных конденсирующих агентов приводила к элиминированию бензильного радикала и образованию соответствующих незамещенных производных [2, 3].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР получены на приборе Varian VXR-400 (400 МГц), внутренний стандарт – тетраметилсилан. Приведены химические сдвиги (δ-шкала) (Институт живых систем Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь).

**1) Синтез 2-гидроксифенилбензимидазолов (1-3).** В круглодонной колбе тщательно перемешивают эквимольные количества: 6,9 г 2-гидроксибензойной кислоты (0,05 моль), 5,4 г *o*-фенилендиамина (0,05 моль) и 7,1 г фосфорного ангидрида (0,05 моль). Полученную смесь нагревают до начала реакции. В дальнейшем подогрев не требуется, поскольку реакция протекает с выделением большого количества тепла. Полученный плав растворяют в 25 мл концентрированного едкого натра. Полученный раствор отфильтровывают под вакуумом и осаждают из раствора добавлением соляной кислоты до pH=5–6. Выпавший осадок бензимидазола фильтруют на воронке Бюхнера под вакуумом. Для очистки от примесей фосфатов осадок растворяют в 20% щелочи (0,1 моль) и кипятят раствор с активированным углем. После охлаждения раствор фильтруют и осаждают уксусной или соляной кислотой. Выходы: 2-(4-гидроксифенил)бензимидазол (95 %), Т. пл. 254–255 °С; 2-(3-гидрокси-фенил)бензимидазол (96 %), Т. пл. 245–247 °С; 2-(2-гидрокси-фенил)бензимидазол (80 %), Т. пл. 238–239 °С.

**2) Синтез 2-алкил- и 2-арилбензимидазолов (4–6).** В круглодонной колбе тщательно перемешивают эквимольные количества: карбоновой кислоты (0,05 моль), 5,4 г *o*-фенилендиамина (0,05 моль) и 7,1 г фосфорного ангидрида (0,05 моль). Полученную смесь нагревают на песчаной бане до начала реакции. Наблюдается разогрев реакционной массы и интенсивное выделение паров. Нагрев убирают. Полученный плав охлаждают и растворяют в 10 % растворе соляной кислоты. Далее кипятят раствор с активированным углем в течение 10 минут. После охлаждения фильтруют и из фильтрата осаждают 2-алкилбензимидазолы раствором 20 % щелочи до pH=8. Далее осадок отфильтровывают под вакуумом на воронке Бюхнера и перекристаллизовывают из воды или водного изопропанола.

**3) Синтез N-бензил-2-нитроанилина (7).** В колбе смешивают 0,1 моль 2-нитро-1-хлорбензола, 0,12 моль бензиламина, 0,15 моль Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с 10 мл воды. Полученную смесь нагревают на песчаной бане с обратным холодильником. Окончание реакции контролируют по данным ТСХ. Реакционную массу растворяют в смеси воды с толуолом и наблюдают разделение слоев. Выход 18,5 г (85 %).

### 4) Синтез N-бензил-1,2-фенилендиамина (8).

**а) Получение никеля Ренея.** В стакане суспендируют в 10 мл воды 1 г тонкоизмельченного сплава Ni с Al, содержащего 30–50 % никеля. В суспензию постепенно без внешнего нагрева добавляют твердый КОН (NaOH) с такой скоростью, чтобы не возникало чрезмерного вспенивания. Внесение продолжают до переставания вспенивания ~ 2 г. По окончании дают постоять 10–15 мин., затем выдерживают 30 мин. На водяной бане, нагретой до 70 °С, декантируют воду, 2–3 раза промывают темный порошок дистиллированной водой, затем 2–3 раза абсолютным этанолом. В случае неиспользования катализатора его необходимо хранить под слоем воды во избежание самовоспламенения [8].

**б) Восстановление N-бензил-2-нитроанилина.** В плоскодонную колбу со скелетным никелем, снабженную обратным холодильником, поместили N-бензил-2-нитроанилин **7** 18 г и 20 мл изопропилового спирта, затем нагревают при перемешивании. Сверху обратного холодильника помещают капельную воронку с 10 мл гидразингидрата. Гидразин прибавляют по каплям, следя за тем, чтобы не происходило сильного вспенивания. Реакцию ведут при постоянном кипении. Конец реакции можно считать по изменению цвета реакционной массы с оранжевого на зеленый. После реакцию массу кипятят с добавлением активированного угля в течение 10 минут. Затем фильтруют под вакуумом на воронке Бюхнера, растворитель отгоняют при пониженном давлении.

Выход N-бензил-1,2-фенилендиамина 9 г (60 %).

**5) 1-бензил-2-(4-гидроксифенил)бензимидазол (9).** В круглодонной колбе тщательно перемешивают эквимолярные количества: 4-гидроксибензойной кислоты (0,05 моль), N-бензил-1,2-фенилендиамина **8** (0,05 моль) и 7,1 г фосфорного ангидрида (0,05 моль). Полученную смесь нагревают до начала реакции. В дальнейшем подогрев не требуется, поскольку реакция протекает с выделением большого количества тепла. Полученный плав растворяют в 25 мл концентрированного едкого натра. Полученный раствор отфильтровывают под вакуумом и осаждают из раствора добавлением соляной кислоты до pH=5–6. Выпавший 1-бензил-2-(4-гидрокси-фенил)бензимидазол фильтруют на воронке Бюхнера под вакуумом. Для очистки от примесей фосфатов осадок растворяют в 20% щелочи и кипятят раствор с активированным углем. После охлаждения раствор фильтруют и снова осаждают соляной кислотой. Выход – 10 г (67 %).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Исследования показали, что применение фосфорного ангидрида в случае стерически затрудненных кислот имеет свои определенные преимущества, позволяя получить ряд 2-арилбензимидазолов, которые не образуются в результате конденсации по Филлипсу [1]. Несомненным преимуществом данного метода является значительное сокращение времени реакции и уменьшение энергетических затрат, чем в случае использования других методов [1–4]. Так, время реакции с использованием в качестве конденсирующего агента фосфорного ангидрида составило 5–7 минут, в отличие от 2 часов для фосфорной кислоты [6] и 2 суток для метаборной кислоты ( $\text{HBO}_2$ ) [3], при сравнимых выходах полученных бензимидазолов (Табл. 1).

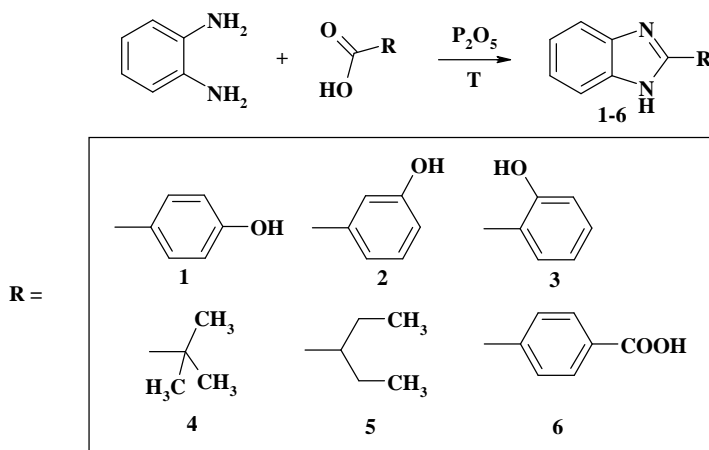


Рис. 1. Общая схема синтеза бензимидазолов.

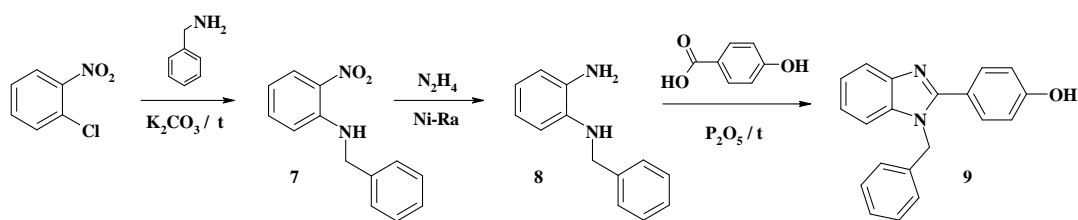
**Таблица 1**  
**Выходы 2-замещенных бензимидазолов в зависимости от строения карбоновой кислоты**

Продукты	Т. пл., °С	Выход P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , %	Выход HBO <sub>2</sub> [3], %	Выход HCl, %	Выход H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [6], %
2-(4-гидроксифенил)бензимидазол (1)	254–255	95	-	0	-
2-(3-гидроксифенил)бензимидазол (2)	245–247	96	-	0	-
2-(2-гидроксифенил)бензимидазол (3)	238–239	97	87	0	-
2- <i>трет</i> -бутилбензимидазол (4)	293 – 294	81	85	15	43 ± 3
2-(1-этилпропил)бензимидазол (5)	217 – 219	87	85	34	67 ± 5
4-(бензимидазол-2-ил)бензойная кислота (6)	> 300	48	-	0	-

Одной из проблем в синтезе 1-замещенных бензимидазолов, содержащих различные несимметричные заместители в ароматическом кольце, является таутомерная природа бензимидазольного кольца. В связи с этим N-алкилирование соответствующих бензимидазолов приводит к образованию трудно разделяемой смеси изомеров. Решением данной проблемы является метод, основанный на предварительном получении соответствующих N-алкил-*o*-фенилендиаминов, с последующей их конденсацией с соответствующими карбоновыми кислотами [5]. Однако в случае конденсации N-бензил-*o*-фенилендиамина с арилкарбоновыми

кислотами в присутствии различных конденсирующих агентов (соляная, фосфорная, борная и метаборная кислот) наблюдается элиминирование бензильного радикала и образование соответствующего бензимидазола незамещенного по первому положению [2, 3].

Как показали наши исследования, при конденсации N-бензил-1,2-фенилендиамина **8** с гидроксibenзойными кислотами в присутствии фосфорного ангидрида бензильный радикал не элиминируется и в качестве основного продукта реакции образуется N-бензилпроизводное. Так, в случае конденсации с 4-гидроксibenзойной кислотой был получен 1-бензил-2-(4-гидроксифенил)бензимидазол **9** с выходом 67%. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 5,55с (2H, CH<sub>2</sub>); 6,95-7,75м (13H, CH<sub>аром</sub>); 10с (1H, OH (фенокс.)).



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показана принципиальная возможность получения производных бензимидазола с использованием фосфорного ангидрида в качестве конденсирующего агента, со значительным сокращением времени реакции.
2. Подобраны условия конденсации карбоновых кислот с N-бензил-1,2-фенилендиаминами, при которых не происходит элиминирование алкиларильного заместителя.

### Список литературы

1. Пожарский А. Ф. Успехи химии имидазолов / А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, А. Д. Тарновский // Успехи химии. – 1966. – Т. 35. – № 2. – С. 271–285.
2. Столярова Т. Ю. Полифосфорная кислота и некоторые другие конденсирующие агенты в реакциях образования бензазолов / Т. Ю. Столярова, Н. С. Немировская, А. В. Ельцов // Межвузовский сборник научных трудов. – Производные бензимидазола и других ароматических систем в синтезе мономеров. – Ленинград, 1982. – № 2795. – С. 69–79.
3. Баевский А. М. Борные кислоты в реакциях конденсирования карбоновых кислот с о-фенилендиаминами / А. М. Баевский, М. Ю. Баевский, В. В. Цикалов [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2011. – Т. 24 (63). – № 2. – С. 339–346.
4. Grimmett M. R. Imidazole and benzimidazole synthesis // M. R. Grimmett – 1997. – Academic Press. – P. 63–103.
5. Баевский М. Синтез производных 1-алкил-2-аминоалкил-бензимидазола / М. Ю. Баевский, А. И. Поддубов, В. В. Цикалов // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, Химия». – 2011. – Т. 24. – № 2. – С. 385–389.
6. Баевский М. Ю. Конденсация о-фенилендиамина с карбоновыми кислотами в присутствии ортофосфорной кислоты / М. Ю. Баевский, Д. Р. Меметов // Ученые записки Крымского

- федерального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2015. – Т. 1 (67). – № 1. – С. 191–196.
7. Иоффе И. С. 2-(*o*-гидроксифенил)бензимидазол / И. С. Иоффе, Д. Н. Глебовский // ЖОБщ.Х. – 1960. – Т. 30. – С. 1158–1163.
  8. Практикум по органической химии // В. И. Теренин [и др.], под редакцией академика РАН Н. С. Зефирова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, – 2010. – 568 с.

## CARBONIC ACIDS CONDENSATION WITH *o*-FENILENDIAMIN WITH THE PRESENCE OF PHOSPHORIC ANHYDRIDE

*Memetov D. R., Bayevsky M. Yu., Poddubov A. I., Tsikalov V. V.*

*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation  
E-mail: memetov.d@mail.ru*

The reaction of carbonic acids condensation with *o*-phenylenediamine with the presence of phosphoric anhydride is studied. A number of derivatives of benzimidazole is synthesized. The conditions to avoid the elimination of the benzyl radical in the process of the condensation of N-benzyl-1,2-phenylenediamine with the carbonic acids are chosen. The structure of the key compounds connections by the <sup>1</sup>H-nuclear magnetic resonance-spectroscopy methods is confirmed.

The reaction of carbonic acids condensation with *o*-phenylenediamine with the presence of phosphoric anhydride is studied. The synthesis of the benzimidazoles by the condensation of *o*-phenylenediamine with spatially-complicated carbonic acids demands severe enough reaction conditions and, as a rule, results to the poor yields of the target products. The studies claim that for the condensation of *o*-phenylenediamine with the carbonic acids as the condensing agents the hydrochloric, polyphosphorus and boric acids are used.

While studying the process of the *o*-phenylenediamine condensation with the carbonic acids with the presence of the various condensing agents, the possibility of the use of the phosphoric anhydride in the described process has been examined. Under the similar conditions in the 1960-s the 2-(2-hydroxyphenyl)benzimidazole with the output of more than 90% from 2-hydroxybenzole acid was synthesized.

However this method wasn't widely used further. In this regard the possibility of the use of the phosphoric anhydride in the reactions of *o*-phenylenediamine condensation and with carbonic acids of various classes is the purpose of present work. Besides, the synthesis of 1-benzyl-2-arylbenzimidazoles condensation of the N-benzyl-1,2-phenylenediamine with a number of arylcarbonic acids with the presence of phosphoric anhydride as the condensation of this compound with the presence of all the other earlier studied condensing agents led to the elimination of the benzyl radical and the formation of the relevant not replaced derivatives is of interest. A number of derivatives of benzimidazole is synthesized. The conditions to avoid the elimination of the benzyl radical in the process of the condensation of N-benzyl-1,2-phenylenediamine with the carbonic acids are chosen. The structure of the key compounds by the <sup>1</sup>H-nuclear magnetic resonance-spectroscopy methods is confirmed.

**Keywords:** *o*-phenylenediamine, carbonic acid, phosphoric anhydride, condensation, synthesis, elimination, benzimidazole.

#### References

1. Pojarsky A. F., Simonov A. M., Tarnovsky A.D. Successes of chemistry imidazoles, *Uspehi Himii*, **35** (2), 271, (1966).
2. Stolyarova T. Y., Nemirivskaya N. S., Eltcov A. V., Poliphosforic acid and some other condensing agents in the reactions of formation benzazoles, *Mezhvuzovskiy collection of scientific labours - Leningrad*, **2**, 69, (1982).
3. Baevsky A. M., Baevsky M. Y., Tsikalov V. V., Boric acids in the reactions of condensation hydrocarboxylic acids with *o*-phenylenediamine, *Sci. Not. Tavrida V.I.Vernadsky Nat. Univ, Ser. Biology, Chemistry* **24** (63), 2, 339, (2011).
4. Grimmett M. R. Imidazole and benzimidazole synthesis, Academic Press, 63, (997).
5. Baevsky M. Y., Poddubov A. I., Tsikalov V. V., Synthesis of derivatives of 1-alkil-2-aminoalkil-benzimidazoles, *Sci. Not. Tavrida V.I.Vernadsky Nat. Univ, Ser. Biology, Chemistry* **24**(63), 2, 385 (2011).
6. Baevsky M. Y., Memetov D. R., Condensation of *o*-phenylenediamines with carboxylic acids in presence orthophosforic acid, *Sci. Not. V. I. Vernadsky Crimean Federal University Ser. Biology, Chemistry*, 1 (67), 1, 191, (2015).
7. Ioffe I. S., Glebovsky D. N., 2-(*o*-Hydroxyphenyl)benzimidazole, *J. Obsh. Chim.*, 1158, (1960).
8. Terenin V. I, *Practical work on organic chemistry*, M. BINOM, 568 p. (2010).