

УДК 615.281 + 547.787.1

КОНДЕНСАЦИЯ *o*-ФЕНИЛЕНДИАМИНА С КАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ В ПРИСУТСТВИИ ОРТОФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ

Баевский М. Ю., Меметов Д. Р.

*Таврическая академия (структурное подразделение)
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым.
Email: b_m_y@mail.ru*

Изучена реакция конденсации карбоновых кислот с *o*-фенилендиамином в присутствии ортофосфорной кислоты. Показана высокая эффективность кислоты как конденсирующего агента. Синтезирован ряд производных бензимидазола. Строение синтезированных соединений подтверждено физико-химическими константами синтезированных соединений.

Ключевые слова: *o*-фенилендиамин, карбоновые кислоты, ортофосфорная кислота, конденсация, бензимидазол.

ВВЕДЕНИЕ

Основной способ синтеза производных бензимидазола основан на реакции конденсации *o*-фенилендиамина с карбоновыми кислотами при нагревании в присутствии различных конденсирующих агентов. Одним из наиболее распространенных методов получения бензимидазольного цикла является метод Филлипа, основанный на использовании в качестве конденсирующего агента 4 N соляной кислоты [1]. Кроме того, альтернативой соляной кислоте в ряде случаев могут быть и другие минеральные кислоты, такие как серная и полифосфорная [1–5]. Также достаточно широкое распространение получают методы с использованием борной кислоты и ее производного – метаборной кислоты [6, 9]. В последние годы использование в синтезе соляной кислоты осложнилось в связи с внесением ее в список прекурсоров и ужесточением требований к ее использованию. Еще одним недостатком соляной кислоты является длительность процесса конденсации, а также неприменимость ее в случае реакции *o*-фенилендиамина со стерически затрудненными кислотами (такими как ароматические карбоновые кислоты, пивалиновая кислота). Использование полифосфорной кислоты требует проведения процесса конденсации при высоких температурах (более 250 °С), что далеко не всегда применимо в силу процесса термического декарбоксилирования ароматических карбоновых кислот [1, 7]. В ряде литературных источников упоминалось, что конденсация с образованием бензимидазольного цикла возможна также в присутствии ортофосфорной кислоты. Однако конкретных ссылок на практической применение обнаружено не было. В силу этого была изучена возможность применения ортофосфорной кислоты в реакции конденсации *o*-фенилендиамина и широкого круга карбоновых кислот.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1) Обезвоживание ортофосфорной кислоты. В круглодонную колбу, снабженную насадкой Дина – Старка и обратным холодильником объемом 500 мл, наливают 200 мл концентрированной ортофосфорной кислоты, 150 мл бензол-ксилольной смеси (фракция с температурой кипения 120–140 °С) и нагревают ее на песчаной бане при температуре бани 140–150 °С. Обезвоживание ведут до полного прекращения выделения воды в насадке Дина – Старка.

2) Общая методика конденсации. В плоскодонную колбу помещают 0,12 моль соответствующей карбоновой кислоты и 15 мл обезвоженной ортофосфорной кислоты. После полного растворения добавляют 10,8 г (0,1 моль) *o*-фенилендиамина и нагревают раствор на песчаной бане в течение 2–4 часов с обратным холодильником. После окончания реакции смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 100 мл холодной воды и подщелачивают раствором гидроксида аммония до pH=9–11. Выпавший осадок образовавшегося продукта отфильтровывают под вакуумом на воронке Бюхнера и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя (вода, этанол, пропан-2-ол).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью определения интервала применимости ортофосфорной кислоты в процессах конденсации *o*-фенилендиамина с карбоновыми кислотами реакция изучалась на примере ряда кислот, отличающихся строением с точки зрения стерической затрудненности карбоксильной группы. Этот ряд включал в себя этановую (уксусную), бутановую (масляную), диэтилуксусную, 2,2-диметилпропионовую (пивалиновую) и 4-метилбензойную кислоты (Табл. 1). С целью достоверности полученных результатов исходная ортофосфорная кислота марки ХЧ была дегидратирована методом азеотропной отгонки воды с ксилолом, при температуре кипения технической смеси ксилолов (140 °С). Дегидратация продолжалась до полного прекращения выделения воды. В дальнейшем полученная 100% ортофосфорная кислота использовалась в синтезе. Время и температуру реакции оптимизировали на примере конденсации *o*-фенилендиамина и бутановой кислоты.

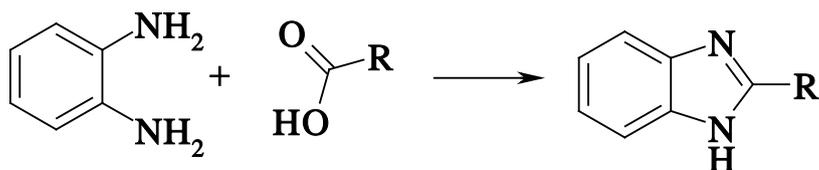
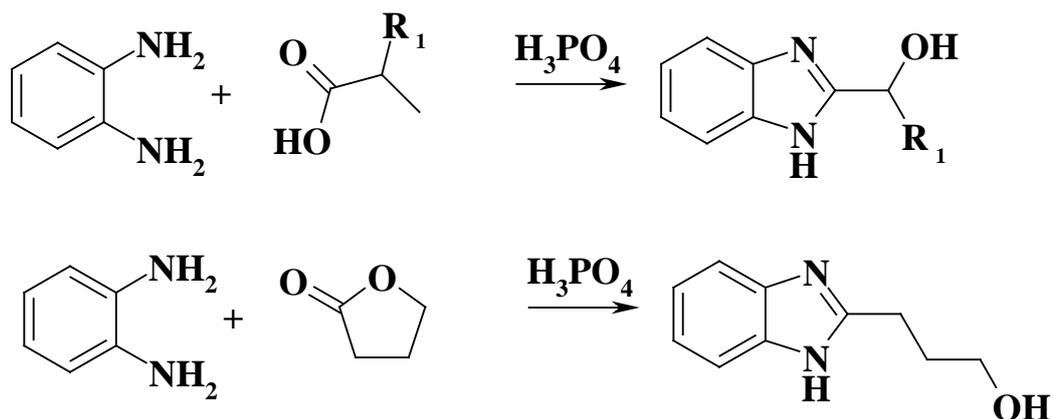


Таблица 1
Выходы 2-замещенных бензимидазолов в зависимости от строения карбоновой кислоты

Соединение	Т. пл., °С	Выход Н ₃ РО ₄ , %	Выход НВО ₂ , %	Выход НСl, %
2-метилбензимидазол	173–174	95 ± 2	90–93	75
2-пропилбензимидазол	175–176	88 ± 2	88	85
2-(1-этилпропил)бензимидазол	217–219	67 ± 5	85	34
2- <i>трет</i> -бутилбензимидазол	293–294	43 ± 3	85	15
2-(4-метилфенил)бензимидазол	> 300	65,8 ± 1	78	0

Как показали результаты эксперимента, ортофосфорная кислота является вполне адекватной заменой соляной кислоте, позволяя в ряде случаев получать целевые бензимидазолы с более высокими выходами. Кроме того, по мере увеличения стерических препятствий в радикале, связанном с карбоксильной группой, выходы 2-замещенных бензимидазолов в случае использования ортофосфорной кислоты возрастают по сравнению с методом Филлипса, что связано с возможностью повышения температуры проведения процесса, ограниченного температурой кипения 4N соляной кислоты в вышеупомянутом методе. Так, в случае неразветвленной уксусной кислоты выход увеличился приблизительно в 1,3 раза. При наличии третичного атома углерода в диэтилуксусной кислоте – уже почти в 2, а в случае наличия четвертичного атома углерода пивалиновой кислоты – почти в 3 раза. При использовании же ароматической карбоновой кислоты (для таких структур метод Филлипса вообще неприменим) выход оказался близким к количественному. С другой стороны следует отметить, что в случае рассмотренных карбоновых кислот применение в качестве конденсирующего агента ортофосфорной кислоты не имел преимуществ перед использованием метаборной кислоты ввиду более низких выходов целевого продукта.

Особый интерес представлял синтез функционализированных 2-замещенных бензимидазолов, содержащих гидроксильные радикалы. Реакция изучалась на примере двух гидроксикарбоновых кислот (гидроксиуксусной и α -гидроксипропионовой), а также γ -бутиролактона (Табл. 2). Данная реакция представляла дополнительный интерес в связи с возможной дегидратации кислот и образованием 2-замещенных бензимидазолов содержащих двойную связь в заместителе.



Проведенные эксперименты показали, что даже при длительном нагревании реакционной массы до 140 °С не наблюдалось образования непредельных производных ни в одном из синтезов, а выделенным продуктом являлись соответствующие 2-гидроксиалкилбензимидазолы. Это было подтверждено физико-химическими константами синтезированных соединений, а также данными сравнительной тонкослойной хроматографии. Выходы полученных соединений оказались сравнимы с методом Филлипса.

Таблица 2

Синтез 2-гидроксиалкилбензимидазолов в присутствии ортофосфорной кислоты

Соединение	Т. пл., °С	Выход H ₃ PO ₄ , %	Выход HVO ₂ , %	Выход HCl, %
2-гидроксиметилбензимидазол	180–182	75 ± 3	82	81
2-(α-гидроксиэтил)бензимидазол	190–193	69,5 ± 2	54	78
2-(β-гидроксипропил)бензимидазол	160–162	88 ± 2	30	95

В случае конденсации аминокислот с о-фенилендиамином в вышеприведенных условиях нам не удалось выделить целевые 2-аминоалкилбензимидазолы, что было связано с образованием трудноразделимой смеси продуктов реакции, в которой искомые бензимидазолы определялись только методом тонкослойной хроматографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучена реакция конденсации *o*-фенилендиаминa с рядом карбоновых кислот. Показано, что в большинстве случаев ортофосфорная кислота может вполне адекватной заменой соляной кислоты в конденсации по Филлипсу.
2. Установлено, что в случае реакции *o*-фенилендиаминa с гидроксилалкилкарбоновыми кислотами в среде ортофосфорной кислоты происходит образование соответствующего бензимидазола. При этом в изученном интервале температур реакция дегидратации с образованием неперелых производных бензимидазола не наблюдается.

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. John B. Wright. The chemistry of benzimidazoles / John B. Wright. // Chem. Rev. – 1951. – Vol. 48. – P. 406–425.
3. Hein D. W. The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles / D. W. Hein, R. J. Alheim, J. J. Leavitt // J. Am. Chem. Soc. – 1957. – Vol. 79. – P. 427–433.
4. 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. - № 27. – С. 69–79.
5. Порай-Кошиц Б. А. Синтез и свойства некоторых производных бензимидазола / Б. А. Порай-Кошиц, Г. М. Хархарова // ЖОХ. – 1955. – Т. 25. – С. 2183–2185.
6. Pingwah Tang. Organic Syntheses Boric acid catalyzed amide formation from carboxylic acids and amines: N-benzyl-4-phenylbutyramide / Tang Pingwah // Organic Syntheses. – 2005. – Vol. 81 - P.262–268.
7. Grimmett M. R. Imidazole and benzimidazole synthesis / M. R. Grimmett // Academic Press. – 1997.– P. 63–103.
8. Bachman G. V. The preparation of vinyl derivatives of five-atom heterocyclic rings / G. V. Bachman, L. V. Heisey // J. Am. Chem. Soc. – 1949. – Vol. 71. – P. 1985–1988.
9. Баевский А. М. Борные кислоты в реакциях конденсирования карбоновых кислот с *o*-фенилендиамином / А. М. Баевский, М. Ю. Баевский, В. В. Цикалов, А. Б. Шелудько // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2011. – Т. 24(63)., № 2. – С. 339–346.

**CONDENSATION OF *o*-PHENYLENEDIAMINE WITH CARBOXYLIC ACIDS
IN THE PRESENCE of PHOSPHORIC ACID**

Baevsky M. Y., Memetow D. R.

*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea
Email: b_m_y@mail.ru*

The condensation reaction of carboxylic acids with *o*-phenylenediamine in the presence of phosphoric acid was studied. The high efficiency of acid as condensing agent was confirmed. A number of benzimidazole derivatives were synthesized.

As shown by the results of the experiment, phosphoric acid be a perfectly adequate substitute for hydrochloric acid, allowing in some cases to get the chain-left benzimidazoles with higher outputs. In addition, with increasing steric obstacles in the radical linked to the carboxyl group of 2 outputs-replaced the benzimidazoles in the case of ortho-phosphoric acid who will melt compared to the method of Phillips. Due to the possibility of increasing the temperature of the process, limited by the boiling point 4N Sol is Noah acid in the above-mentioned method.

It is shown that in most cases the phosphoric acid may well be an adequate replacement for hydrochloric acid in the condensation on the Philips. It is established that in the case of the reaction of *o*-phenylenediamine with hydroxyalkyl carboxylic acids in the environment of phosphoric acid leads to the formation of the corresponding benzimidazole. Thus, in the studied temperature range, the reaction of dehydration with formation of the unsaturated alkyl radical is not observed

In the case of the condensation of amino acids with *o*-phenylenediamine in the above conditions, we could not allocate target 2-aminoalkylindole that was connected with the formation of trudnootdelyaemoy mixture of reaction products in which the desired benzimidazoles was determined by the method of thin-layer chromatography.

The structure of the synthesized compounds was confirmed by physico-chemical constants.

Keywords: *o*-phenylenediamine, carboxylic acids, phosphoric acid, condensation, benzimidazole.

References

- 1 Pozarsky A.F. Success Chemistry Imidazoles. *Success Chemistry*, **35**, 271 (1966).
- 2 John B. Wright. The chemistry of benzimidazoles. *Chem. Rev.*, **48**, 406 (1951).
- 3 Hein D. W., Alheim R. J., Leavitt J. J. The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl and 2-Alkylsubstituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 427 (1957).
- 4 Stoliarova T.Y., Nemirivskaya N.S., Eltsov A.V. Polyphosphoric acid and some other condensing agents in reactions of formation of benzazoles. *Benzimidazole derivatives and other aromatic systems in the synthesis of monomers*, **27**, 69 (1982).
- 5 Poray-Koshits D.A., Xarxarova G.M. Synthesis and properties of some derivatives of benzimidazole. *Journal Common Chemistry*, **25**, 2183, (1955)
- 6 Pingwah Tang. Organic Syntheses Boric acid catalyzed amide formation from carboxylic acids and amines: N-benzyl-4-phenylbutyramide. *Organic Syntheses*, **81**, 262 (2005).
- 7 Grimmett M.R. Imidazole and benzimidazole synthesis. *Academic Press*, 1997.
- 8 Bachman G.B., Heisey L.V. The preparation of vinyl derivatives of five-atom heterocyclic rings. *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1985 (1949).
- 9 Baevsky A.M. Boric acid reactions in the condensation of carboxylic acids with *o*-phenylenediamine. *Scientific notes of Taurida national University. V. I. Vernadsky. Series "Biology, chemistry"*, **24(63)**, 339 (2011).

Поступила в редакцию 29.10.2015 г