

УДК 615.281 + 547.772.2

СИНТЕЗ ПИРАЗОЛИНОВ БЕНЗИМИДАЗОЛЬНОГО РЯДА

Цикалов В.В., Баевский М.Ю., Поддубов А.И., Чешихина Т.А.

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: ts_v_v@mail.ru*

Изучена реакция конденсации производных 1-алкил-2-формилбензимидазола с ацетофенами. Установлена зависимость выхода полученных халконов от строения радикала находящегося в первом положении бензимидазольного ядра. Исследована реакция халконов бензимидазольного ряда с гидразин гидратом. Показано, что конденсация с образованием пиразолинового цикла протекает только в уксусной кислоте. При этом образуются N-ацильные производные пиразолинов. Строение синтезированных веществ подтверждено методом ПМР-спектроскопии.

Ключевые слова: 2-гидроксиметилбензимидазол; альдегид, гликолевая кислота, борная кислота, конденсация, алкилирование, халкон, пиразолин.

ВВЕДЕНИЕ

Производные пиразолинов обладают широким спектром биологической активности. Ряд пиразолинов обладают антидепрессантной, противораковой и антибиотической активностью, обладают бактериостатическим действием против кислотоупорных бактерий. Известны препараты на основе пиразолинов, обладающие ростостимулирующей активностью на семена растений [1]. Широкое применение арилпиразолинов определяют их флуоресцентные свойства, благодаря которым производные пиразолинов используются в качестве флуоресцентных отбеливателей [2, 3]. Производные бензимидазола, как известно, характеризуются более чем 25 видами фармакологического действия [4]. При всем многообразии структур пиразолинов в литературе практически отсутствуют данные о методах синтеза пиразолинов бензимидазольного ряда. Целью данной работы являлся синтез пиразолинов бензимидазольного ряда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Температуры плавления определяли на приборе ПТП. Спектры ¹H-ЯМР получены на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт - Me₄Si. Приведены химические сдвиги (δ-шкала)

Колоночную хроматографию (КХ) проводили на силикагеле Merck 230-400 меш, колонка 15 x 1,8 см, элюент: бензол-гексан, 50:1.

2-Гидроксиметилбензимидазол (6). Сплавляют на воздухе смесь 108 г (1 моль) 1,2-фенилендиамина, 62 г (1 моль) борной кислоты и 91,2 г (1,2 моль) гликолевой кислоты. Реакционную массу нагревают до начала интенсивной реакции (125-130

°С) в течение 90 мин. до прекращения бурного выделения воды. После густую, быстро застывающую массу охлаждают до 85-90 °С и добавляют 300 мл горячей воды (>50 °С). Реактор нагревают до полного растворения сплава и добавляют активированный уголь. Смесь кипятят 10 минут и отфильтровывают уголь на горячую. Раствор охлаждают до комнатной температуры и нейтрализуют 25%-ным водным раствором аммиака. Выпавший осадок 2-гидроксиметилбензимидазола отфильтровывают и сушат. Полученный продукт очищают перекристаллизацией из воды с активированным углем. Выход 133,2 г (90%). Т. пл. 171 - 172 °С.

1-Этил-2-гидроксиметилбензимидазол (7 Et). В круглодонной колбе емкостью 1 л, снабженной мешалкой, растворяют смесь 59,2 г (0,4 моль) 2-гидроксиметилбензимидазол (**6**), 24 г (0,6 моль) КОН кристаллического, растворенного в 0,5 л *изо*-пропилового спирта. После растворения реагентов по каплям добавляют 0,36 моль этилбромид. Смесь кипятят еще 5 часов, процесс контролируют методом ТСХ. Образующийся осадок NaBr отфильтровывают, промывают на фильтре спиртом. Спирт из фильтрата отгоняют на роторном испарителе, остаток обрабатывают хлороформом 300 мл. Раствор промывают 10%-ным раствором NaOH, затем водой. Органический слой упаривают на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывают из бензола. Выход 32,5 г (46,2%). Т. пл. 158 °С.

1-Бензил-2-гидроксиметилбензимидазол (7 Bn). В круглодонной колбе емкостью 1 л, снабженной мешалкой, растворяют смесь 59,2 г (0,4 моль) 2-гидроксиметилбензимидазол (**6**), 24 г (0,6 моль) КОН кристаллического, растворенного в 0,5 л *изо*-пропилового спирта. После растворения реагентов по каплям добавляют 0,36 моль бензилхлорида. Смесь кипятят еще 5 часов, процесс контролируют методом ТСХ. Образующийся осадок NaCl отфильтровывают, промывают на фильтре спиртом. Спирт из фильтрата отгоняют на роторном испарителе, остаток обрабатывают хлороформом 300 мл. Раствор промывают 10%-ным раствором NaOH, затем водой. Органический слой упаривают на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывают из 1,4-диоксана. Выход 55 г (57,8%). Т. пл. 96 °С.

1-Этил-2-формилбензимидазол (8 Et). В плоскодонной колбе с насадкой Дина-Старка и обратным холодильником растворяют 15,7 г (0,09 моль) 1-этил-2-гидроксиметилбензимидазола (**7 Et**) и 5,8 г (0,045 моль) селенистой кислоты в 100 мл смеси 1,4-диоксана и толуола. Нагревают до кипения при интенсивном перемешивании и после начала бурной реакции кипятят в течение 1 часа. После окончания реакции раствор охлаждают, черный осадок селена отделяют декантацией и растворитель упаривают на роторном испарителе. Осадок селена промывают двумя порциями бензола, фильтрат соединяют с упаренным маслом и вновь упаривают на роторном испарителе. Вещество очищают методом колоночной хроматографии, элюент: бензол-гексан, 50:1. Выход, 13,7 г (87,2%). Т. пл. 85 °С.

1-Бензил-2-формилбензимидазол (8 Bn). В плоскодонной колбе с насадкой Дина-Старка и обратным холодильником растворяют 21,6 г (0,09 моль) 1-бензил-2-гидроксиметилбензимидазола (**7 Bn**) и 5,8 г (0,045 моль) селенистой кислоты в 100 мл смеси 1,4-диоксана и толуола. Нагревают до кипения при интенсивном перемешивании и после начала бурной реакции кипятят в течение 1 часа. После окончания реакции раствор охлаждают, черный осадок селена отделяют декантацией и растворитель

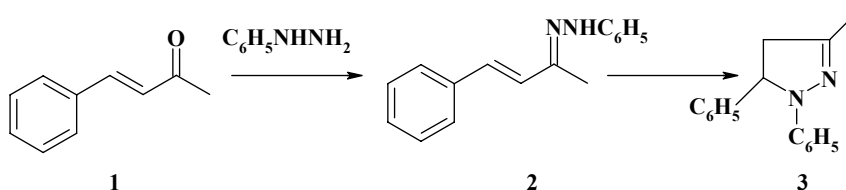
упаривают на роторном испарителе. Осадок селена промывают двумя порциями бензола, фильтрат соединяют с упаренным маслом и вновь упаривают на роторном испарителе. Вещество очищают методом колоночной хроматографии, элюент: бензол-гексан, 50:1. Выход 17,9г (84,3%). Т. пл. 147°C.

3-(1-Алкилбензимидазол-2)-1-фенилпропеноны (9 Vn, Et a-d). Смесь 0,01 моль соответствующего ацетофенона и 0,012 моль 1-алкил-2-формилбензимидазола (**8**) растворяют в 10 мл этанола при нагревании и интенсивном перемешивании, затем добавляют 1 мл 20% спиртового раствора NaOH. Смесь выдерживают в течение 20 минут при 80 °С и затем в течение 24 часов выдерживают при комнатной температуре. Реакционную массу подкисляют 10% соляной кислотой до pH 6,5-7, выделившийся осадок фильтруют и кристаллизуют из этанола. Выход соединения (**9 Vn a**) 2,5г (73,6%). Т. пл. 124-125°C. Выход соединения (**9 Vn b**) 3,55г (96,5%). Т. пл. 190-192°C. Выход соединения (**9 Vn c**) 1,66г (45,0%). Т. пл. 140-142°C. Выход соединения (**9 Vn d**) 3,2г (91,0%). Т. пл. 203-203,5°C.

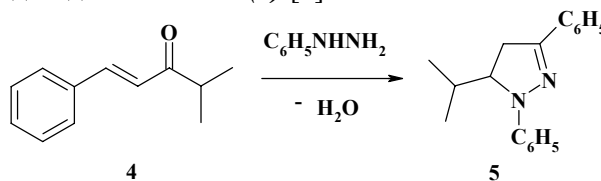
N-Ацетил-5-(1-алкилбензимидазол-2)-3-фенилпиразолин (10 Vn, Et a-d). К 0,01 моль соответствующего халкона (**9**) добавляют 2,5 г (0,05 моль) гидразин гидрата и 30 мл уксусной кислоты. Смесь кипятят 3,5-4 часа с обратным холодильником. Затем охлаждают, нейтрализуют 25%-ным водным раствором аммиака до pH 7-7,5. Осадок (**10**) отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Если полученное соединение не кристаллизуется, то его выделяют из реакционной смеси при помощи метода колоночной хроматографии. Выход соединения (**10 Vn a**) 2,37г (60,0%). Т. пл. 200-201°C. Выход соединения (**10 Vn b**) 1,7г (40,0%). Т. пл. 203-204,5°C. Выход соединения (**10 Vn c**) 0,64г (15,0%). Т. пл. 170-175°C. Выход соединения (**10 Et b**) 1,74г (48,0%). Т. пл. 127-128°C.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее общим методом синтеза пиразолинов является реакция гидразинов с α,β -ненасыщенными альдегидами и кетонами (**1**) [5]. Этот синтез протекает или через промежуточное образование устойчивых гидразонов (**2**) с последующей их циклизацией, в результате чего образуются пиразолины (**3**):



или сразу с образованием соответствующих пиразолинов (**4**) из α,β -ненасыщенных альдегидов и кетонов (**5**) [6]:



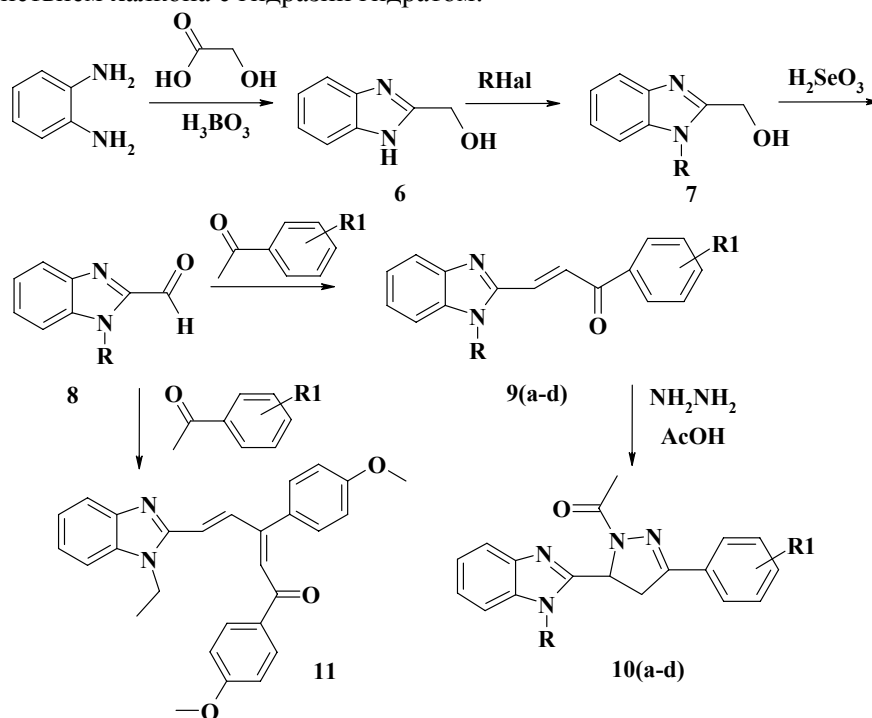
СИНТЕЗ ПИРАЗОЛИНОВ БЕНЗИМИДАЗОЛЬНОГО РЯДА

Наличие электронодонорных групп, например гидроксила, алкоксила и аминогруппы в любой фенильной группе бензальацетофенона делает фенилгидразон более лабильным, и его можно выделить только в редких случаях; электроноакцепторные группы, такие, как нитрогруппа и галоид, стабилизируют этот промежуточный продукт.

Дальнейшее изучение влияния различных заместителей в арильном радикале на образование пиразолина было проведено на несимметрично замещенных дибензальацетонах $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{Y}$. Циклизация идет легче в направлении фенильной группы, содержащей алкоксильную или диметиламиногруппу, чем в направлении незамещенного фенила; если же заместителями являются нитрогруппа или галоген, циклизация преимущественно идет в направлении незамещенной фенильной группы.

Циклизацию гидразонов проводят при различных условиях и в присутствии различных реагентов; обычно реакцию ведут при нагревании с уксусной кислотой. Муравьиная кислота дает выходы более низкие, а кипячение с толуолом или ксилолом может оказаться неэффективным. Уксусный ангидрид ацетилирует фенилгидразон, причем пиразолин не образуется.

С целью получения производных пиразолина бензимидазольного ряда нами была разработана схема синтеза, включающая стадии синтеза 2-гидроксиметилбензимидазола, алкилирования 2-гидроксиметилбензимидазола, окисления соответствующей спиртовой группы до формильной, конденсация полученного альдегида с ацетофеноном до халкона и последующим взаимодействием халкона с гидразин гидратом:



где R= Bn, Et; R₁= H (a); 4-MetO (b); 3-MetO (c); 4-Met (d).

На первой стадии исследования, для рассмотрения влияния заместителя в положении 1 бензимидазольного ядра на образование халконоподобного производного бензимидазола, нами было синтезировано два альдегида бензимидазольного ряда содержащих алкильный (этил) и алкиларильный (бензил) радикалы соответственно.

Выяснилось, что выделить индивидуальный халкон в кристаллическом виде удалось только в случае бензилированного производного. В случае алкильного заместителя, образование халкона удалось идентифицировать только методом тонкослойной хроматографии по характерному свечению при ультрафиолетовом облучении пластины и сравнению с ранее полученным бензильным аналогом.

Синтез производных пиразолина вели классическим методом, основанным на конденсации полученного халкона с гидразин гидратом в среде уксусной кислоты. Полученный продукт очищали методом колоночной хроматографии. При анализе ПМР спектров полученных соединений было установлено, что при проведении реакции в среде уксусной кислоты в результате конденсации образуется не пиразолин, а *N*-ацетилпиразолин (**10 Bn a-d**) (табл. 1). Попытки синтезировать незамещенный пиразолин в отсутствие уксусной кислоты в среде пропанола-2 привели к образованию сложной смеси продуктов реакции, из которой выделить индивидуальные вещества не удалось.

Таблица 1.
Выходы и температуры плавления синтезированных соединений 9-11

Вещество	9 <i>Bn a</i>	9 <i>Bn b</i>	9 <i>Bn c</i>	9 <i>Bn d</i>	10 <i>Bn a</i>	10 <i>Bn b</i>	10 <i>Bn c</i>	10 <i>Et b</i>	11
т.пл, °С	124- 125	190- 192	140- 142	203- 204,5	200- 201	203- 204,5	170- 170,5	127- 128	153- 155
Выход, %	73,6	96,5	45	91	60	43	15	48	0,8

Нами была предпринята попытка синтеза пиразолинов содержащих этильный заместитель в первом положении бензимидазольного ядра без выделения индивидуального производного халкона, используя реакционную массу четвертой стадии. В результате нам удалось выделить только одно *N*-ацетильное производное пиразолина содержащее в положении 3-пиразолинового ядра 4-метоксифенильную группу (соединение **10 Et b**), а также соединение, идентифицированное по данным ПМР спектроскопии как 5-(1-этилбензимидазол-2)-1,3-бис-(4-метоксифенил)-пентадиен-2,4-он-1 (**11**).

Во всех остальных случаях были получены сложные смеси веществ, разделить которые не удалось. Строение полученных соединений было подтверждено данными ПМР спектроскопии, представленных в табл. 2.

В ПМР спектре соединения (**10**) наблюдается сигнал протонов пиразолинового кольца -CH- группы в районе 5,89-5,93 м.д. и -CH₂- группы в районе 3,41-3,81 м.д., ацетильной группы в районе 2,24-2,27 м.д., -CH₂- группа 1-алкильного радикала

СИНТЕЗ ПИРАЗОЛИНОВ БЕНЗИМИДАЗОЛЬНОГО РЯДА

бензимидазольного фрагмента в районе 5,70-5,71 м.д. для соединения (*10 Bn a-c*) и 4,45 м.д. для соединения (*10 Et b*).

Таблица 2.

ПМР спектры соединений 9-11

Группа или атом	Химические сдвиги, м.д.					
	R=Bn				R=Et	
	<i>9 Bn</i>	<i>10 Bn a</i>	<i>10 Bn b</i>	<i>10 Bn c</i>	<i>10 Et b</i>	<i>11</i>
Ar	7,13-8,28 м	7,16-7,81 м	7,02-7,77 м	7,09-7,59 м	7,03-7,79 м	7,01-8,23 м
сопряж. диен	-	-	-	-	-	7,34-7,39 м 8,01 с
$\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{C}$	-	5,93 к	5,89 к	5,91 к	5,86 к	-
N-CH ₂	5,08 с	5,70 к	5,70 к	5,71 к	4,45 к	4,44-4,47 к
OCH ₃	-	-	3,83 с	3,82 с	3,86 с	3,85 с
$\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}$	-	3,42-3,81 к	3,41-3,77 к	3,51-3,74 к	3,30-3,81 к	-
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	-	2,26 с	2,24 с	2,27 с	2,26 с	-
CH ₃	-	-	-	-	1,38-1,43 т	1,38-1,43 т

В ПМР спектре соединения (*11*) кроме протонов алкильного радикала и ароматических протонов фенильного и бензимидазольного фрагментов, наблюдается сигнал протонов -CH- групп при двойных связях в области 7,34-7,39 м.д. и 8,01 м.д.

ВЫВОД

Изучена реакция конденсации замещенных 2-формилбензимидазолов с кетонами ароматического ряда. Показано, что производные халкона образуются с удовлетворительным выходом только в случае наличия в первом положении бензильного радикала.

Установлено, что в классических условиях конденсации бензимидазольных производных халкона с гидразин гидратом образуются *N*-ацильные производные, незамещенные пиразолины не образуются.

Список литературы

1. Кост А.Н. Исследования в области синтеза тетрагидропиридинов и пиразолинов: Автореф. дисс. докт. хим. наук: 02.00.03 / А.Н. Кост– МГУ. – М., 1956. – 403 с.

2. Десенко С.М. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов [Учеб. пособие.] / С.М. Десенко, В.Д. Орлов – Харьков: Фолио, 1998. – 148 с.
3. Емельянов А.Г. Оптические отбеливающие вещества и их применение в текстильной промышленности / А.Г. Емельянов – Л.: Легкая промышленность, 1971. – 272 с.
4. Спасов А.А. Спектр фармакологической активности и токсикологические свойства производных бензимидазола / А.А. Спасов, И.Н. Иёжица, Л.И. Бугаев // ХФЖ. – 1999. – Т. 33, №5. – С. 17.
5. Джейкобс Т. Пиразол и родственные соединения. Гетероциклические соединения / Под. общ. ред. Р. Эльдерфильда – Пер. с англ. / Под. ред. Н.К. Кочеткова. – М.: Издательство иностранной литературы, 1961. – Т. 5. – С. 42–70.
6. Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений / Иванский В.И. – М.: Высшая школа, 1978. – 561 с.

Цикалов В.В. Синтез піразолінів бензімідазольного ряду / В.В. Цикалов, М.Ю. Басвський, А.І. Поддубов [та ін.] // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2010. – Т. 23 (62). – № 2. – С. 256-262.

Вивчена реакція конденсації похідних 1-алкіл-2-формілбензімідазолу з ацетофенами. Встановлена залежність виходу отриманих халконів від будови радикалу що знаходиться в першому положенні бензімідазольного ядра. Досліджена реакція халконів бензімідазольного ряду з гидразін гидратом. Показано, що конденсація з утворенням піразолінового циклу протікає тільки в оцтової кислоті. При цьому утворюються N-ациліровані похідні піразолінов. Будова синтезованих речовин підтверджена методом ПМР-спектроскопії.

Ключові слова: 2-гідроксиметилбензімідазол; альдегід, гліколева кислота, борна кислота, конденсація, алкилювання, халкон, піразолін.

Tsykalov V.V. Synthesis of benzimidazole-based pirazolines / V.V. Tsykalov, M.Y. Baevsky, A.I. Poddubov [et al.] // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2010. – V.23 (62). – № 2. – P. 256-262.

The reaction of condensation of derivatives 1-alkyl-2-formylbenzimidazole with acetophenones is studied. The dependence of the obtained halcone output upon the structure of a radical being in the first position of benzimidazole core is defined. The halcone benzimidazole series reaction with hydrazinium hydrate is investigated. It is shown that condensation with the formation of pirazoline cycle develops only in acetic acid. The pirazoline N-acyl derivatives are formed as a result. The structure of synthesized substance is confirmed by PMR-spectroscopy methods.

Keywords: 2-hydroxymethylbenzimidazole, aldehyde, glycolic acid, boric acid, condensation, alkylation, halcone, pirazoline.

Поступила в редакцію 18.05.2010 г.