

Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского
Серия «Биология, химия». Том 24 (63). 2011. № 2. С. 339-346.

УДК 615.281 + 547.787.1

БОРНЫЕ КИСЛОТЫ В РЕАКЦИЯХ КОНДЕНСАЦИИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

Баевский А.М.¹, Цикалов В.В.¹, Баевский М.Ю.¹, Шелудько А.Б.²

¹*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина*

²*ОАО КНПО Иодобром, Саки, Украина*

E-mail: b_m_y@mail.ru

Изучена реакция конденсации карбоновых кислот с ароматическими аминами в присутствии борных кислот. Показана высокая эффективность метаборной кислоты как конденсирующего агента. Синтезирован широкий спектр производных бензимидазола и 2-аминоалкилбензимидазола. Строение синтезированных соединений подтверждено методами ПМР-спектроскопии.

Ключевые слова: анилин, карбоновая кислота, фенилендиамин, метаборная кислота, конденсация, ацилирование, бензимидазол.

ВВЕДЕНИЕ

Основным способом получения бензимидазольного цикла является конденсация *o*-фенилендиамина с карбоновыми кислотами и их производными. Конденсация протекает, как правило, в присутствии кислот – соляной, фосфорной и серной. В зависимости от строения карбоновых кислот условия конденсации меняются в широких пределах – от кипячения в 10% соляной кислоте для низших карбоновых кислот, – до нагревания при 250 °С в полифосфорной кислоте для арилкарбоновых кислот [1, 2]. Все эти методы имеют ряд недостатков, к которым относятся – длительность процесса в случае конденсации с аминокислотами, а так же относительно жесткие условия реакции в случае ароматических кислот. Вполне очевидно, что неорганические кислоты, используемые во всех вышеприведенных методах, играют роль конденсирующего агента. В ряде статей было показано, что в данной роли можно использовать и борную кислоту [3–6]. Все описанные реакции проводились при температуре кипения растворителей, кипящих выше 100 °С. Либо при сплавлении реакционной смеси при температуре 180 °С. В то же время из свойств борной кислоты следует, что при температуре выше 108 °С борная кислота теряет молекулу воды, превращаясь в метаборную. И естественно было предположить, что основную роль в процессе конденсации играет метаборная кислота. С этой целью нами были изучены также реакция ацилирования

ароматических аминов и диаминов карбоновыми кислотами в присутствии метаборной кислоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Жидкостной хроматограф "Shimadzu LC-20", длина волны 254 нм, колонка длиной 150 мм, диаметром 4,6мм, заполненная Reprosil-Pur-C18-AQ. 5 микр. Подвижная фаза – смесь метанол (700 мл) и раствор 1,67 г/л $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (300 мл), скорость потока 1 мл/мин, растворитель метанол.

Спектры ^1H -ЯМР получены на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт - Me_4Si . Приведены химические сдвиги (δ -шкала)

***N*-пропиониланилид (I)** К 9,3 г (0,1 моль) анилина в 50 мл толуола добавляют 8,1 г (0,11 моль) пропионовой кислоты и 6,2 г (0,1 моль) борной кислоты (4,4 г метаборной). Нагревают до кипения в колбе снабженной насадкой Дина-Старка и обратным холодильником в течение 2-х часов. По окончании реакции реакцию массу охлаждают. Толуол удаляют отгонкой на роторном испарителе. Сухой остаток промывают содовым раствором, отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50% водного этанола. Выход – 13,6 г (84% в случае метаборной кислоты см. таблицу 1).

2-этилбензимидазол. А) Синтез в присутствии борной кислоты. В плоскодонную колбу загружают 0,2 моль борной кислоты, 0,2 моль *o*-фенилендиамина (ОФДА) и 0,21 моль пропионовой кислоты добавляют 10 мл толуола. Подсоединяют насадку Дина-Старка и нагревают колбу до температуры кипения толуола (110 °С). Полнота прохождения реакции определяется по объему выделившейся в насадке воды. По окончании реакции реакционная масса охлаждается. Осадок отфильтровывается на воронке Бунзена, промывается бензолом. Сушится в сушильном шкафу при температуре 80 °С. После чего отмывается горячим 10% раствором NaOH, затем промывается кипятком до нейтральной реакции по универсальной индикаторной бумаге. Полученное соединение кристаллизуют из 40% этанола.

Б) Синтез в присутствии метаборной кислоты.

Б-1) В плоскодонную колбу загружают 0,1 моль борной кислоты, добавляют 100 мл толуола. Подсоединяют насадку Дина-Старка и нагревают колбу до температуры кипения толуола (110 °С). После выделения 0,1 моля воды, реакционную массу охлаждают до 90°С, после чего в колбу добавляют 0,2 моль *o*-фенилендиамина и 0,2 моль пропионовой кислоты. Подсоединяют насадку Дина-Старка и доводят реакционную массу до кипения. Полнота прохождения реакции определяется по объему выделившейся в насадке воды.

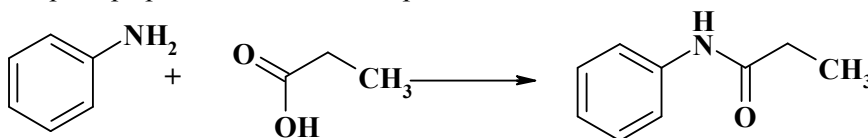
Б-2). В плоскодонную колбу загружают 0,2 моль предварительно полученной в сушильном шкафу метаборной кислоты, 0,2 моль *o*-фенилендиамина и 0,2 моль пропионовой кислоты добавляют 100 мл *o*-ксилола. Подсоединяют насадку Дина-Старка и доводят реакционную массу до кипения. Полнота прохождения реакции определяется по объему выделившейся в насадке воды. Выделение полученного продукта проводилось по выше упомянутой методике.

Производные 2-фенилбензимидазола. В стеклянном стакане смешивают 21,6 г (0,2 моль) *o*-фенилендиамин, и 0,21 моль) соответствующей ароматической карбоновой кислоты, 8,8 г (0,2 моль) метаборной кислоты, нагревают до 150 °С в течение часа. Контроль за ходом реакции ведут методом тонкослойной хроматографии. По окончании реакции реакцию смесь охлаждают до 80 °С. Заливают 100 мл горячего раствора 10% аммиака (около 90 °С), нагревают до кипения. Фильтруют. Полученные соединения перекристаллизовывают из этанола или пропанола-2, в зависимости от строения.

2-Аминоалкилбензимидазол. В стеклянном стакане смешивают 21,6 г (0,2 моль) *o*-фенилендиамин, 23,5 г (0,21 моль) гидрохлорида соответствующей аминокислоты, 4,4 г (0,2 моль) метаборной кислоты, нагревают до 140 °С в течение часа. Контроль за ходом реакции ведут методом тонкослойной хроматографии. По окончании реакции реакцию смесь охлаждают до 80 °С. Заливают 150 мл горячего раствора 10% соляной кислоты (около 90 °С), нагревают до кипения. Отгоняют на ротаторном испарителе воду с избытком соляной кислоты. Перекристаллизовывают целевой бензимидазол в виде дигидрохлорида из этанола

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция ацилирования в присутствии метаборной и борной кислот была изучена на примере реакции анилина с пропионовой кислотой.



Реакция проводилась в среде толуола при температуре кипения в течение 2-х часов при различных концентрациях борных кислот. Реакционная масса анализировалась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Таблица 1
Зависимость выхода пропиониланилида от концентрации борных кислот

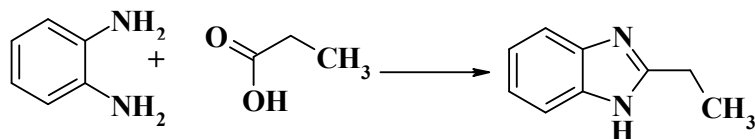
пропиониламид	H ₃ BO ₃ , ср. %	S	HBO ₂ , ср. %	S	коэфф.
1:1	64,14	1,243	84,38	0,723	1,33
1:2	63,64	1,040	80,73	0,337	1,28
1:4	48,23	1,903	59,82	0,706	1,26
1:8	42,91	0,725	55,87	0,891	1,28
1:20	42,97	0,734	52,58	0,705	1,19

где S - Среднеквадратическая погрешность, $S = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$

коэфф.= HBO₂, ср. % : H₃BO₃, ср. %

В результате исследований показали, что выход пропиониланилида в случае конденсации в присутствии метаборной кислоты примерно в 1,2-1,3 выше, чем в присутствии борной во всем интервале изученных концентраций.

Реакция конденсации *o*-фенилендиамин с карбоновыми кислотами изучалась на примере пропионовой кислоты.



Реакция проводилась в среде кипящего толуола в течение 2-х часов при различных концентрациях конденсирующего агента. Реакционная масса анализировалась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. (табл. 2).

Таблица 2
Зависимость выхода продуктов реакции от концентрации метаборной кислоты

Соотношение НВО ₂ : ОФДА	Время	2- этилбензимидазол		2-аминофенил- пропиониламид	
		средний выход %	S	средний выход %	S
1x1	120 мин	98,17	0,397	0,8867	0,004
1x2	120 мин	99,50	0,402	0,8067	0,003
1x4	120 мин	87,97	0,355	1,5733	0,006
1x10	120 мин	65,10	0,263	8,9067	0,036
Зависимость выхода продуктов реакции от времени реакции					
1x2	120 мин	99,50	0,402	0,8067	0,003
1x2	90 мин	87,47	0,354	1,3467	0,005
1x2	60 мин	75,60	0,306	2,6200	0,011
1x2	45 мин	65,10	0,263	3,4433	0,014
1x2	30 мин	34,40	0,139	4,2100	0,017
1x2	15 мин	12,37	0,050	2,7200	0,011

Вполне очевидно, что в случае синтеза 2-этилбензимидазола оптимальным соотношением является – 1 моль метаборной кислоты на 2 моля *o*-фенилендиамин. В ходе исследований так же было установлено, что одним из побочных продуктов реакции является N-(2-аминофенил)пропиониламид, концентрация которого в ходе синтеза меняется незначительно, проходя через небольшой максимум на начальных стадиях реакции. С целью выяснения элементов механизма реакции нами был синтезирован N-(2-аминофенил)пропиониламид, который в дальнейшем нагревался в присутствии метаборной кислоты в толуоле в течение 2-х часов. При этом ни методами ВЖХ, ни методами тонкослойной хроматографии 2-этилбензимидазол в

реакционной массе обнаружен не был. То есть в образовании бензимидазольной структуры стадия образования соответствующий анилида в индивидуальном виде существенной роли не играет, в отличие от реакции в 4N соляной кислоте, при кипячении в которой N-(2-аминофенил)пропиониламида в течение 2-х часов был получен соответствующий бензимидазол с выходом около 50%.

Аналогичные результаты были получены и в случае конденсации бензойной кислоты с *o*-фенилендиамином. В связи с тем, что бензойные кислоты, как правило требуют более жестких условий при конденсации с *o*-арилендиаминами, реакция изучалась в растворе *o*-ксилола, при температуре кипения растворителя (144 °С) в течение двух часов (табл. 3).

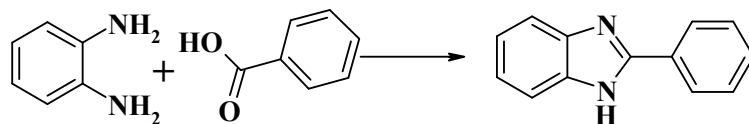


Таблица 3

Зависимость выхода продуктов реакции от концентрации метаборной кислоты

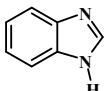
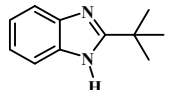
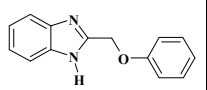
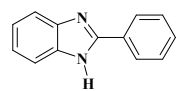
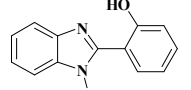
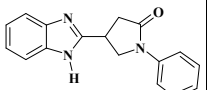
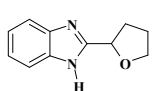
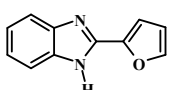
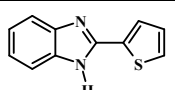
Соотношение НВО ₂ : ОФДА	Время	2-фенилбензимидазол		2-аминофенилбензамид	
		средний выход, %	S	средний выход, %	S
1:1	120 мин	42,98	2,473	5,04	0,279
1:2	120 мин	43,83	1,851	3,81	0,299
1:4	120 мин	39,67	1,344	4,19	0,228
1:10	120 мин	17,44	2,497	6,99	0,256
Зависимость выхода продуктов реакции от времени реакции					
1:2	120 мин	43,83	1,851	3,81	0,299
1:2	90 мин	38,18	1,252	3,19	0,151
1:2	60 мин	31,72	2,439	2,91	0,137
1:2	45 мин	26,22	1,492	2,61	0,231
1:2	30 мин	13,64	0,903	1,65	0,121
1:2	15 мин	3,51	1,892	0,78	0,115

С целью выбора оптимальных условий было проведен сравнительный синтез ряда бензимидазолов, представленных в Таблице 4, в различных условиях.

Вполне очевидно, что использование метаборной кислоты в качестве конденсирующего агента позволяют синтезировать широкий спектр производных бензимидазола с более высокими выходами при более коротком времени синтеза и в более мягких условиях. Что в конечном итоге облегчает процесс выделения целевого соединения.

Таблица 4

Сравнительный анализ различных методик синтеза
2-замещенных производных бензимидазола

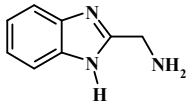
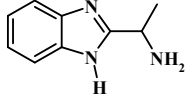
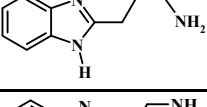
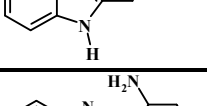
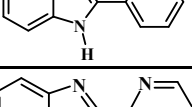
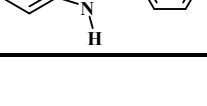
	Метод Филлипса		Полифосфорная кислота		Метаборная кислота в растворителе		Метаборная кислота сплавление 150 °С		Сплавление без борной кислоты 150 °С
	Время	Выход %	Время	Выход %	Время, растворитель,	Выход %	Время мин	Выход %	Выход %
	4 часа	85	-	-	-	-	45	96	37 %
	4 часа	67	-	-	2 часа, толуол	98	45	97	28 %
	4 часа	39	4 часа 240°С	54	3 часа, ксилол	75	90	78	0
	-	0	4 часа 240°С	81	ксиллол, 2 часа	83	130	94	0
	-	0	4 часа, 240°С	29	4 часа ксилол	78	90	87	0
	-	0	-	-	2 часа, толуол	62	120	85	27
	4 часа	55	-	-	2 часа, толуол	83	-	-	0
	4 часа	47	-	-	2 часа, ксилол	87	-	-	0
	4 часа	24	-	-	2 часа, ксилол	79			0

Попытки конденсации *o*-фенилендиаминa с различными аминокислотами и азотсодержащими гетероциклическими карбоновыми кислотами в предлагаемых

выше условиях, как правило, приводили к образованию продуктов осмоления, в которых методом ТСХ были идентифицированы лишь следы бензимидазолов. Как известно из литературных данных α -аминоалкилбензимидазолы образуются с относительно низкими выходами в результате длительного кипячения *o*-фенилендиамин с α -аминокислотами в соляной кислоте [1]. Другим путем получения данных производных является конденсация соответствующих амидных производных аминокислот с *o*-фенилендиамином, однако в большинстве случаев параллельно с конденсацией с целевой аминокислотой, протекает конкурирующая реакция переамидирования и образуется бензимидазольное производное на основе ацильного компонента амида аминокислоты. Применение метаборной кислоты в процессе сплавления *o*-фенилендиамин с хлористоводородной солью соответствующей аминокислоты, позволяет синтезировать целевые бензимидазолы с приемлемыми выходами за более короткое время (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительный анализ различных методик синтеза производных 2-аминоалкилбензимидазолов

	Метод Филлипса		Метаборная кислота сплавление 140 °С	
	Время	Выход %	Время	Выход %
	30 часов	56	2 часа	78
	72 часа	42	2 часа	69
	-	-	2 часа	85
	24	68	2 часа	83
	-	-	3 часа	68
	-	-	3 часа	78

ВЫВОДЫ

1. Изучен процесс ацилирования анилина пропионовой кислотой в присутствии борной и метаборной кислот, в кипящем толуоле. Показана высокая эффективность метаборной кислоты в роли конденсирующего агента.
2. Разработан метод синтеза производных бензимидазола в присутствии метаборной кислоты сплавлением *o*-фенилендиамин с соответствующими карбоновыми кислотами позволяющий синтезировать широкий спектр 2-замещенных бензимидазолов. Показаны границы применимости метода.
3. Предложена методика синтеза 2-аминоалкил(арил)бензимидазолов сплавлением гидрохлоридов аминокислот с *o*-фенилендиамином, позволяющая значительно сократить время синтеза по сравнению со стандартными методиками.

Список литературы

1. Пожарский А.Ф. Успехи химии имидазолов / Пожарский А.Ф., Симонов А.М., Тарновский А.Д. // Успехи химии. – 1966. – Т.35. – № 2. – С.271-285
2. Grimmett M.R. Imidazole and benzimidazole synthesis / Grimmett M.R. // 1997. Academic Press -P. 63-103
3. Pingwah Tang. Organic Syntheses Boric acid catalyzed amide formation from carboxylic acids and amines: N-benzyl-4-phenylbutyramide // Organic Syntheses. – 2005. - Vol. 81 - P.262
4. Краюшкин М.М. Синтез и фотохромные свойства 1,2-бис(2-метил-5-бензоксазол-2-илтиен-3-ил)-гексафторциклопентена / Краюшкин М.М., Стоянович Ф.М., Золотарская // Известия АН России, сер. Химическая. – 1999. – № 5. – С. 1011-1013
5. Постовский И. Я. Исследования в ряду бензозолов. I. Синтезы бензоксазолов с целью изучения их сцинтилляционных свойств / Постовский И. Я., Пушкина Л. Н., Мазалов С. А. // ЖОХ. - 1962. - т. 32 – С. 2617-2624
6. Постовский И. Я. Исследования в ряду бензозолов. II. Синтезы бензимидазолов с целью изучения их сцинтилляционных свойств / Постовский И. Я., Пушкина Л. Н., Мазалов С. А. // ЖОХ. - 1962. - т. 32 – С. 2624-2633

Баєвський А.М. Борні кислоти в реакціях конденсації карбонових кислот з *o*-фенілендіаміном / А.М. Баєвський, М.Ю. Баєвський, В.В. Цикалов, А.Б.Шелудько // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2011. – Т. 24 (63), № 2. – С. 339-346.

Вивчена реакція конденсації карбонових кислот з ароматичними амінами у присутності борних кислот. Показана висока ефективність метаборної кислоти як конденсуючого агенту. Синтезовано ряд похідних бензимидазолу та 2-аміноалкілвмістних похідних бензимидазолу. Будова синтезованих сполук підтверджена методами ПМР-спектроскопії.

Ключові слова: анілін, карбонова кислота, фенілендіамін, метаборна кислота, конденсація, ацилювання, бензимидазол.

Baevsky A.M. Boric acid-s in reactions of condensation of carboxylic acids of *o*-phenylenediamine / A.M. Baevsky, V.V. Tsykalov, M.Y. Baevsky, A.B.Shelud'ko // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2011. – Vol. 24 (63), No. 2. – P. 339-346.

The reaction of condensation of carboxylic acids with aromatic amines in the presence of boric acid is studied. The high efficiency metaboric acid as condensing agent. Synthesized a wide range of derivatives of benzimidazole and 2-aminoalkylbenzimidazoles. The structure of the synthesized compounds was confirmed by NMR spectroscopy.

Keywords: aniline, carboxylic acid, phenylenediamine, metaboric acid, condensation, acylation, benzimidazole.

Поступила в редакцію 17.05.2011 г.