

УДК 546.185 + 547.787.1

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИКРОВОЛНОВОГО СИНТЕЗА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЯДА 2-ГИДРОКСИАЛКИЛ-1H-БЕНЗИМИДАЗОЛА

Цикалов В. В.¹, Цикалова В. Н.², Баевский М. Ю.², Соловьев В. Н.²

¹Институт Таврической академии ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия

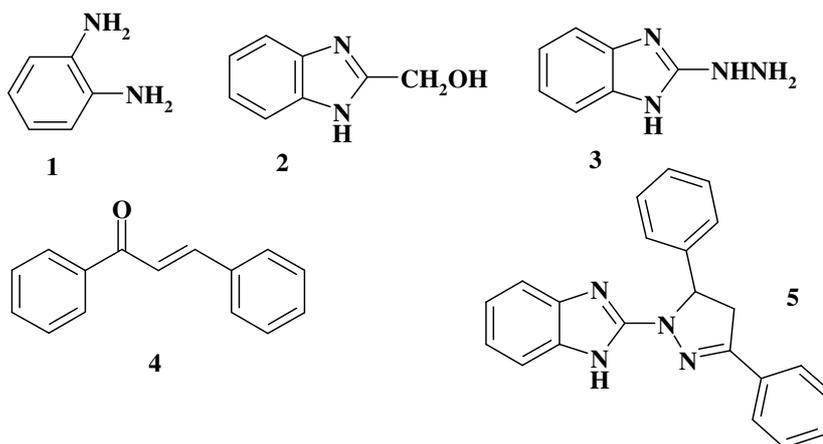
²Институт биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: ts_v_v@mail.ru

Произведено сравнение двух методов получения 2-гидроксиэтил-1H-бензимидазола, 2-(1-гидроксиэтил)-1H-бензимидазола и 2-(3-гидроксипропил)-1H-бензимидазола. Исходные вещества *o*-фенилендиамин, гликолевую, молочную кислоту, а также γ -бутиролактон в первом случае кипятили в 4н HCl, во втором случае сплавляли в микроволновом реакторе «Monowave 200» без растворителя в присутствии катализатора HVO₂ при температуре 150 °С. Структуры новых бензимидазолов подтверждены методом ¹H ЯМР-спектроскопии.

Ключевые слова: бензимидазол, гидроксикислоты, микроволновой синтез.

ВВЕДЕНИЕ

Производные бензимидазола представляют большой интерес, поскольку спектр их биологической активности не менее широк, чем у производных имидазола. Особый интерес в данном ряду представляют соединения, содержащие гидроксильные группы в боковых цепях, которые понижают липофильность веществ, придавая соединениям новые свойства и, возможно, новые виды биологической активности.



Широкое применение в синтезе подобных гидроксилалкилбензимидазолов нашел метод Филлипса, который заключается в конденсации *o*-фенилендиамин **1** и соответствующих гидроксикислот либо их нитрилов, либо лактонов при 4-х часовом кипячении в среде 4 н. HCl. По этой методике был получен 2-гидроксibenзимидазол **2** при взаимодействии *o*-фенилендиамин **1** с 1,5-кратным избытком гликолевой кислоты. Выход продукта реакции **2** составил 81 % [1].

В последнее время микроволновой синтез обрел широкую популярность, его используют для достижения быстрого и более эффективного взаимодействия. Сейчас микроволновое нагревание используется для повышения эффективности синтетических органических преобразований. Кроме того, микроволновой синтез также находит применение в других областях, таких как синтез наночастиц. Катализ в органическом синтезе является одним из основных методов, и использование микроволнового реактора недавно нашло применение в этой области органической химии [2, 3].

На примере конденсации эквимольных количеств 2-гидразинобензимидазола **3** и 1,3-дифенилпропен-3-она **4**, которая проводилась в этиловом спирте при кипячении реакционной смеси на магнитной мешалке и в условиях микроволнового синтеза в реакторе «Monowave 200» была показана эффективность использования микроволнового облучения для данной конденсации. Выходы продукта конденсации **5** составили соответственно 28 % на магнитной мешалке и 73 % в микроволновом реакторе. При этом продукт, полученный без использования микроволнового облучения, был загрязнен, и перекристаллизацией его очистить не удалось. В качестве катализаторов для подобных конденсаций используют различные минеральные и органические кислоты, в частности полифосфорную, пиколиновую, борную и метаборную кислоты [4]. На примере синтеза ряда производных 2-гидроксилалкилбензимидазола было показано, что борная кислота является более эффективным катализатором конденсации, чем 4 н. соляная и фосфорная кислоты [5]. Однако применение этих неорганических кислот в условиях микроволнового синтеза ранее не осуществлялось.

Целью данной работы является экспериментальное сравнение метода Филлипса и микроволнового синтеза на примере конденсации *o*-фенилендиамин с гликолевой и молочной кислотами, а также с γ -бутиролактоном при кипячении в 4 н. HCl и сплавлением в микроволновом реакторе «Monowave 200» без растворителя в присутствии катализатора метаборной кислоты при температуре 150 °C.

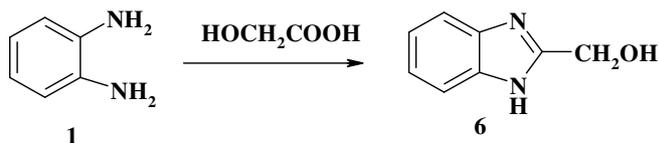
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованные реактивы: 1, 2-фенилендиамин, гликолевая кислота, молочная кислота, γ -бутиролактон, метаборная кислота.

Спектр ¹H-ЯМР получен на приборе Varian VXR-400, (Институт живых систем Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь). Внутренний стандарт – тетраметилсилан, химические сдвиги в δ -шкале.

Для проведения синтеза был использован микроволновой реактор «Monowave 200» (производитель Anton Paar, Австрия), частота магнетрона 2455 МГц.

Синтез 2-гидроксиметил-1H-бензимидазола (6).

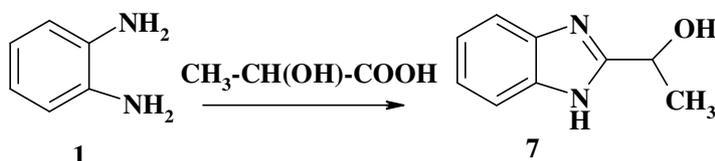
Рис. 1. Схема синтеза 2-гидроксиметил-1*H*-бензимидазола **6**.

Вариант а. К 54 г (0,5 моль) *o*-фенилендиамин добавляют 57 г (0,75 моль) гликолевой кислоты и 500 мл 4*n* соляной кислоты (рис. 1). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. По окончании реакции реакцию массу охлаждают до 80–90 °С и добавляют 250 мл воды. В колбу добавляют 15 грамм мелкоизмельченного активированного угля. Доводят реакцию массу снова до кипения и кипятят в течение 20 минут, после чего фильтрацией на складчатом фильтре отделяют активированный уголь. Фильтрат нейтрализуют 25 %-ным водным раствором аммиака до рН 8–9. Выпавший в осадок продукт реакции отфильтровывают на воронке Бюхнера. Продукт реакции сушат в сушильном шкафу при температуре 120 °С. Выход **6**: 60 г (81 %). $T_{\text{пл}} = 171\text{--}172\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Вариант б. В виалу (емкостью 30 мл) загружают 5,4 г (0,05 моль) *o*-фенилендиамин добавляют 5,7 г (0,06 моль) гликолевой кислоты, 1,1 г (0,025 моль) метаборной кислоты. Помещают виалу в микроволновый реактор на два часа при температуре 150 °С. По окончании реакции в виалу добавляют 10 мл концентрированной соляной кислоты. Полученный раствор переносят в стакан. Нейтрализуют 10 %-ным раствором гидроксида натрия до рН 9. Осадок отфильтровывают фильтрацией под вакуумом, помещают в чашку Петри и сушат в сушильном шкафу при температуре 120 °С. Выход **6**: 7,1 г (95 %). $T_{\text{пл}} = 171\text{--}172\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Лит. данные [1, с. 80]: $T_{\text{пл}} = 171\text{--}172\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Синтез 2-(1-гидроксиэтил)-1*H*-бензимидазола (**7**).

Рис. 2. Схема синтеза 2-(1-гидроксиэтил)-1*H*-бензимидазола **7**.

Вариант а. К 54 г (0,5 моль) *o*-фенилендиамин добавляют раствор, содержащий 84,5 г (0,75 моль) 80 %-ной молочной кислоты, и 500 мл 4*n* соляной кислоты. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. По окончании реакции реакцию массу охлаждают до 80–90 °С. Затем в колбу добавляют 15 грамм мелкоизмельченного активированного угля, доводят реакцию массу снова до кипения и кипятят в течение 20 минут. После чего фильтрацией на складчатом фильтре отделяют активированный уголь. Фильтрат нейтрализуют 25 %-ным водным раствором аммиака до рН 8–9, Выпавший в осадок

продукт реакции отфильтровывают на воронке Бюхнера. Сушат в сушильном шкафу при температуре 120 °С. Выход **7**: 54 г (71 %). $T_{пл} = 178-179^{\circ}\text{C}$.

Вариант б. В виалу (емкостью 30 мл) загружают 5,4 г (0,05 моль) *o*-фенилендиамин добавляю раствор, содержащий 6,8 г (0,06 моль) 80 %-ной молочной кислоты, 1,1 г (0,025 моль) метаборной кислоты. Помещают виалу в микроволновый реактор на два часа при температуре 150 °С. По окончании реакции в виалу добавляют 10 мл концентрированной соляной кислоты. Полученный раствор переносят в стакан, нейтрализуют 10 %-ным раствором гидроксида натрия до pH 9. Осадок отфильтровывают под вакуумом, осадок помещают в чашку Петри и сушат в сушильном шкафу при температуре 120 °С. Выход **7**: 87 %. $T_{пл} = 178-179^{\circ}\text{C}$. Лит. данные [1, с. 133]: т. пл. = 178–179 °С.

Синтез 2-(3-гидроксипропил)-1*H*-бензимидазола (**8**).

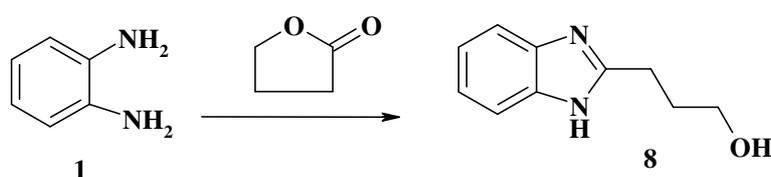


Рис. 3. Схема синтеза 2-(3-гидроксипропил)-1*H*-бензимидазола **8**.

Вариант а. К 54 г (0,5 моль) *o*-фенилендиамин добавляют 64,5 г (0,75 моль) γ -бутиролактона и 500 мл 4*n* соляной кислоты. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. По окончании реакции реакцию массу охлаждают до 80–90 °С и добавляют 250 мл воды. В колбу добавляют 15 грамм мелкоизмельченного активированного угля. Доводят реакцию массу снова до кипения и кипятят в течении 20 минут. После чего фильтрацией на складчатом фильтре отделяют активированный уголь. Фильтрат нейтрализуют 25 %-ным водным раствором аммиака до pH 8–9, Выпавший в осадок продукт реакции отфильтровывают на воронке Бюхнера. Сушат в сушильном шкафу при температуре 120 °С. Выход **8**: 64,7 г (78%). $T_{пл} = 160-162^{\circ}\text{C}$.

Вариант б. В виалу (емкостью 30 мл) загружают 5,4 г (0,05 моль) *o*-фенилендиамин добавляют 5,2 г (0,06 моль) γ -бутиролактона, 1,1 г (0,025 моль) метаборной кислоты. Помещают виалу в микроволновый реактор на два часа при температуре 150 °С. По окончании реакции в виалу добавляют 10 мл концентрированной соляной кислоты. Полученный раствор переносят в стакан. Нейтрализуют 10 % раствором гидроксида натрия до pH 9. Осадок отфильтровывают фильтрацией под вакуумом, осадок помещают в чашку Петри и сушат в сушильном шкафу при температуре 120 °С. Выход **8**: 7,7 г (93 %). $T_{пл} = 160-162^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1,95 м.д. (2H, к, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{OH}$); 2,87 м.д. (2H, т, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{OH}$); 3,52 м.д. (2H, т, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$); 4,55 м.д. (1H, ус, OH); 7,04–7,42 м.д. (4H, м, Ar), 12,1 м.д. (1H, с, NH);

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

2-Гидроксиалкил-1*H*-бензимидазолы, а именно 2-гидроксиметил-1*H*-бензимидазол, 2-(1-гидроксиэтил)-1*H*-бензимидазол и 2-(3-гидроксипропил)-1*H*-бензимидазола были получены конденсации *o*-фенилендиамин с 1,5-кратным избытком гликолевой, молочной кислот, а также с γ -бутиролактоном двумя методами. В первом случае исходные вещества кипятили в избытке 4 н. HCl, а во втором случае сплавляли в микроволновом реакторе «Monowave 200» без растворителя в присутствии катализатора метаборной кислоты в соотношении 0,5:1 к *o*-фенилендиамину при температуре 150 °С. По данным эксперимента выходы всех трех бензимидазолов **6-8** были выше в условиях сплавления в микроволновом реакторе и составили соответственно 95 %, 87 % и 93 % (табл. 1). Выходы этих же бензимидазолов в условиях кипения в соляной кислоте сопоставимы с выходами их при использовании как катализатора ортофосфорной кислоты в условиях нагревания с ней без растворителя [6].

Таблица 1

Выходы бензимидазолов 6-8 в зависимости от условий реакции и различных неорганических катализаторов

Соединение	Катализ НзРО ₄ [6]	Катализ HCl, кипячение	Катализ НВО ₂ сплавление в «Monowave 200»
2-Гидроксиметил-1 <i>H</i> -бензимидазол 6	75 % ± 3 %	81 %	95 %
2-(1-Гидроксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол 7	70 % ± 2 %	71 %	87 %
2-(3-гидроксипропил)-1 <i>H</i> -бензимидазол 8	88 % ± 2 %	78 %	93 %

Структуру полученного 2-(3-гидроксипропил)-1*H*-бензимидазола подтверждали с помощью метода ¹H-ЯМР-спектроскопии. В ¹H-ЯМР спектре 2-(3-гидроксипропил)-1*H*-бензимидазола наблюдаются следующие характеристические сигналы – квинтет двух протонов метиленовой группы с химическим сдвигом 1,95 м.д. гидроксипропильного радикала, триплет двух протонов метиленовой группы с химическим сдвигом 2,87 м.д., триплет двух протонов метиленовой группы с химическим сдвигом 3,52 м.д., уширенный синглет одного протона гидроксильной группы с химическим сдвигом 4,55 м.д., мультиплет четырех ароматических протонов с химическим сдвигом 7,04–7,42 м.д. и синглет одного протона группы NH с химическим сдвигом 12,1 м.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На примере ряда производных 2-гидроксиалкилбензимидазола проведен сравнительный анализ методик синтеза.

- Установлена высокая эффективность метаборной кислоты, используемой в качестве конденсирующего агента в процессах образования бензимидазольного цикла в условиях микроволнового облучения.

Список литературы

- Практические работы по химии гетероциклов: Учебное пособие для химических специальностей университетов / А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак. – Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1988. – 157 с.
- Ребров Е. В. Микроволновой органический синтез в микроструктурированных реакторах / Е. В. Ребров // Журнал Российского химического общества им. Д. И. Менделеева. – 2011. – Т. LV, № 2. – С. 34–42.
- Синтез и прогнозируемая биологическая активность 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-4,5-дигидро-3,4-дифенилпиразола / В. В. Цикалов, В. Н. Цикалова, М. Ю. Баевский, Д. И. Нажмединова [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2019. – Т. 5 (71), № 2. – С. 219–224.
- Acidic properties of benzimidazoles and substituent effects / M. Ichikawa, S. Nabeya, K. Muraoka [et al.] // Chem. pharm. bull. – 1979. – № 5. – P. 1255–1264.
- Синтез и расчетная биологическая активность производных 2- α -гидроксиалкилбензимидазола / М. Ю. Баевский, А. И. Поддубов, М. Ю. Раваева [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2021. – Т. 7 (73), № 3. – С. 289–296.
- Баевский М. Ю. Конденсация *o*-фенилендиамина с карбоновыми кислотами в присутствии ортофосфорной кислоты / М. Ю. Баевский, Д. Р. Меметов // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Биология, химия. – 2015. – Т. 1 (67), № 1. – С. 191–196.

USE OF MICROWAVE SYNTHESIS FOR OBTAINING THE SERIES OF 2-HYDROXYALKYLBENZIMIDAZOLE

Tsikalov V. V., Tsikalova V. N., Baevsky M. Y., Solovyov V. N.

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

o-Phenylenediamine was condensed in turn with excess of glycolic, lactic acids, and also with γ -butyrolactone by two methods. In the first case, the starting materials were boiled in excess of 4N HCl. In the second case, the starting materials were fused in a Monowave 200 microwave reactor without a solvent in the presence of a metaboric acid catalyst in a ratio of 0.5:1 to *o*-phenylenediamine at a temperature of 150 °C. 2-Hydroxymethyl-1*H*-benzimidazole, 2-(1-hydroxyethyl)-1*H*-benzimidazole and 2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-benzimidazole were obtained, respectively. The yields of these benzimidazoles under the conditions of fusion in a microwave reactor were 95 %, 87 %, and 93 %, respectively. The yields of the same substances on boiling in hydrochloric acid were 81 %, 71 %, and 78 %. These yields under boiling conditions in hydrochloric acid

are comparable to the yields of these substances when phosphoric acid is used as a catalyst under conditions of heating with it without a solvent.

The structure of the resulting 2-(3-hydroxypropyl)-1H-benzimidazole was confirmed by ¹H-NMR spectroscopy. The spectrum contains a quintet of two methylene groups protons with a chemical shift of 1.95 2.87 and 3.52 ppm hydroxypropyl radical. The broadened singlet of one proton of the hydroxyl group has a chemical shift of 4.55 ppm. The multiplet of four aromatic protons is in the region of 7.04–7.42 ppm.

Keywords: benzimidazole, hydroxy acids, microwave synthesis.

References

1. Pozharsky A. F., Anisimova V. A., Tsupak E. B. (1988). Practical work on the chemistry of heterocycles, Rostov on Don: RSU. (*in Russ.*)
2. Rebrov E. V. Microwave organic synthesis in microstructured reactors, Journal of the Russian Chemical Society. DI. Mendeleev, **LV(2)**, 34 (2011). (*in Russ.*)
3. Tsikalov V. V., Tsikalova V. N., Baevsky M. Yu., Nazhmedinova D. I. Synthesis and predicted biological activity of 1-(1H-benzimidazol-2-yl)-4,5-dihydro-3,4-diphenylpyrazole, *Scientific notes of the Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky. Biology. Chemistry.* **5 (71(2))**, 219 (2019). (*in Russ.*)
4. Ichikawa M., Nabeya S., Muraoka K., Hisano T. Acidic properties of benzimidazoles and substituent effects, *Chem. pharm. bull.*, **5**, 1255 (1979).
5. Baevsky M. Yu., Poddubov A. I., Ravaeva M. Yu., Tsikalov V. V., Tsikalova V. N., Solovyov V. N. Synthesis and calculated biological activity of 2- α -hydroxyalkylbenzimidazole derivatives, *Scientific notes of the Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky. Biology. Chemistry.* **7 (73(3))**, 289, (2021). (*in Russ.*)
6. Baevsky M. Yu., Memetov D. R. Condensation of *o*-phenylenediamine with carboxylic acids in the presence of phosphoric acid, *Scientific notes of the Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky. Biology. Chemistry.* **1 (67(1))**, 191, (2015). (*in Russ.*)