

УДК 546.185 + 547.787.1

СИНТЕЗ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА НА ОСНОВЕ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Цикалов В. В., Цикалова В. Н., Осман С. Л., Поддубов А. И.

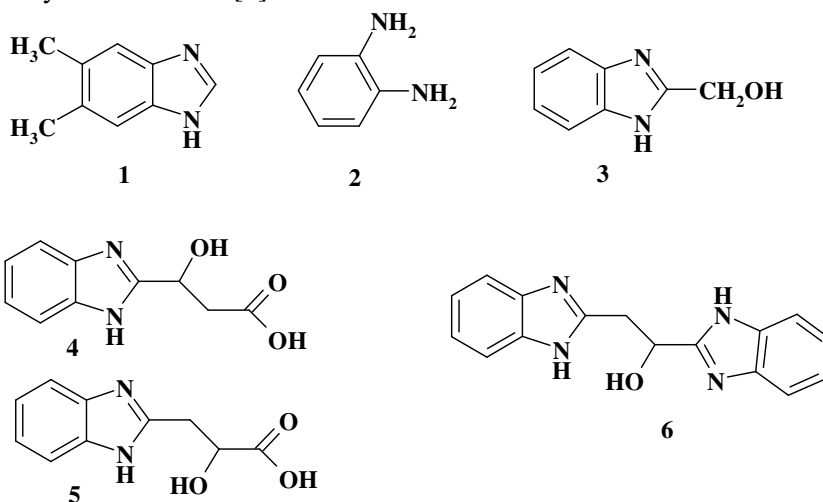
*Институт биохимических технологий, экологии и фармации (структурное подразделение)
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: ts_y_v@mail.ru*

Описан синтез ряда производных бензимидазола на основе *o*-фенилендиамина и ряда дикарбоновых кислот (янтарной, винной и яблочной) при кипячении в среде 4 н. соляной кислоты. Конденсация *o*-фенилендиамина и янтарной кислоты произведена двумя предложенными методами. Структуры полученных бензимидазолкарбоновых кислот подтверждены методом ¹H ЯМР-спектроскопии.

Ключевые слова: бензимидазол, конденсация, карбоновые кислоты.

ВВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие бензимидазольный цикл, характеризуются широким спектром биологической активности. К природным веществам, имеющим в своей структуре бензимидазольный фрагмент, относится витамин В₁₂, в котором фрагмент 5,6-диметилбензимидазола **1** образует координационные связи с ионами кобальта [1]. В свою очередь, карбоновые кислоты, полученные на основе бензимидазола, могут быть удобными исходными соединениями для преобразования их в новые сложные эфиры, амиды, нитрилы, гидразиды, способные также проявлять биологическую активность [2].



Основным способом получения производных 2-алкилбензимидазолов является метод Филлипса, основанный на конденсации *o*-фенилендиамина **2** с алкилкарбоновыми кислотами при кипячении в 4 н. соляной кислоте [3]. Так, по этому методу в результате конденсации *o*-фенилендиамина с гликолевой кислотой был получен 2-гидроксиметилбензимидазол **3** с выходом 81 % [4]. В научном обзоре [5] рассмотрены синтезы моно- и бисзамещенных бензимидазолилпроизводных на основе алкил- и гидроксиалкилдикарбоновых кислот. В качестве ароматического диамина были использованы как *o*-фенилендиамин **2**, так и его метокси- и хлорпроизводные. Конденсация проводилась или в среде 4 н. соляной кислоты или с применением в ряде случаев небольшого количества концентрированной серной кислоты. В среднем, подобные конденсации протекают за 10 часов. Исключение составляла конденсация 1,4-диметокси-1,2-фенилендиамин с глутаровой кислотой. В этом случае конденсация протекала в течение 20 часов. Для моноконденсации исходных веществ использовали эквимолярные количества *o*-фенилендиамин или его производного и дикарбоновой кислоты. Однако даже в этом случае наблюдался продукт диконденсации, который отделяли. При моноконденсации *o*-фенилендиамин с яблочной кислотой наблюдалось два изомерных продукта реакции **4** и **5**. А бисконденсация этих исходных веществ дала продукт **6** с выходом 75 %. Особый интерес для биологов и физиологов представляют собой бисбензимидазолилпроизводные алканов или спиртов, поскольку японские исследователи представили данные по противоопухолевому и антибактериальному эффекту для ряда подобных производных [5, 6].

Целью данной работы является синтез ряда (бензимидазол-2-ил)карбоновых кислот на основе янтарной, винной и яблочной кислот, а также сравнение выходов конденсации в зависимости от последовательности загрузки исходных компонентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованные реактивы: *o*-фенилендиамин, янтарная кислота, винная кислота, яблочная кислота, соляная кислота.

Спектры 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.

Синтез 3-(бензимидазол-2-ил)пропановой кислоты (**6**). Способ I.

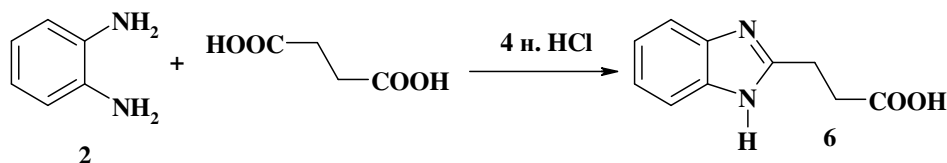


Рис. 1. Схема синтеза 3-(бензимидазол-2-ил)пропановой кислоты **6**.

Янтарную кислоту, массой 14,16 г (0,12 моль), и *o*-фенилендиамин, массой 10,8 г (0,1 моль) помещают в плоскодонную колбу. Растворяют в 70 мл 4 н. соляной кислоты. Смесь нагревают и кипятят в течение 4 часов. По окончании процесса смесь охлаждают и нейтрализуют раствором гидроксида натрия до pH=5. Образовавшийся после двухдневной выдержки осадок отфильтровывают с отсасыванием и сушат при температуре 45–50 °С. Средний выход на основе трех экспериментов производного **6**: 5,02 г (29,9 %). Т. пл. = 170–176 °С.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 2,75 м.д. и 2,85 м.д. (4H, т, CH₂CH₂), 7,31 м.д. и 7,49 м.д. (4H, м, CH_{аром}), 12,5 м.д. (1H, с, NH_{гетер}).

Способ II.

Янтарную кислоту, массой 14,16 г (0,12 моль), помещают в плоскодонную колбу и растворяют в 30 мл 4 н. соляной кислоты. Смесь нагревают при перемешивании до кипения, после чего, используя капельную воронку, по каплям добавляют *o*-фенилендиамин массой 10,8 г (0,1 моль), предварительно растворенный в 40 мл 4 н. соляной кислоты. Раствор кипятят при перемешивании 4 часа. Смесь нейтрализуют раствором гидроксида натрия до pH=5. Образовавшийся после двухдневной выдержки осадок отфильтровывают с отсасыванием и сушат при температуре 45–50 °С. Средний выход на основе трех экспериментов производного **6**: 8,01 г (47,7 %).

Синтез 3-(бензимидазол-2-ил)-2,3-дигидроксипропановой кислоты (7).

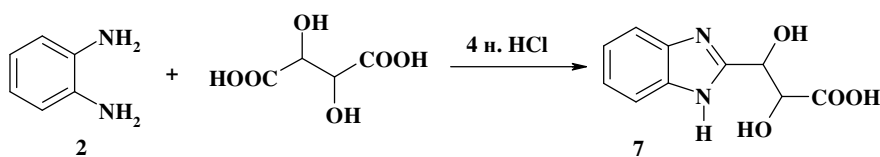
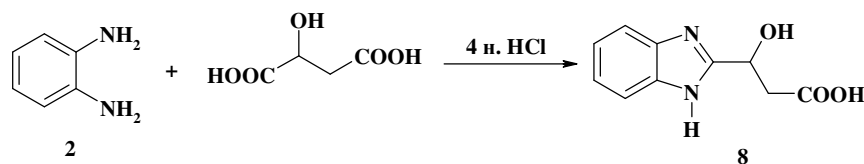


Рис. 2. Схема синтеза 3-(бензимидазол-2-ил)-2,3-дигидроксипропановой кислоты **7**.

Винную кислоту массой 18 г (0,12 моль), помещают в плоскодонную колбу и растворяют в 30 мл 4 н. соляной кислоты. Смесь нагревают при перемешивании до кипения, после чего, используя капельную воронку, по каплям добавляют 40 мл раствора 4 н. соляной кислоты, содержащего *o*-фенилендиамин массой 10,8 г (0,1 моль). Раствор кипятят при перемешивании 4 часа. Смесь нейтрализуют раствором гидроксида натрия до pH=5. Полученный осадок отфильтровывают с отсасыванием и сушат при температуре 45–50 °С. Выход **7**: 19,45 г (73 %). Т. пл. = 170–176 °С.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 4,36 м.д. и 5,18 м.д. (2H, м, CHOH), 7,15 м.д. и 7,45 м.д. (4H, м, CH_{аром}), 12,5 м.д. (1H, с, NH_{гетер}).

Синтез 3-(бензимидазол-2-ил)-2-гидроксипропановой кислоты **8**.Рис. 2. Схема синтеза 3-(бензимидазол-2-ил)-2-гидроксипропановой кислоты **8**.

Яблочную кислоту, массой 16,1 г (0,12 моль), помещают в плоскодонную колбу и растворяют в 30 мл 4 н. соляной кислоты. Смесь нагревают при перемешивании до кипения, после чего, используя капельную воронку, по каплям добавляют *o*-фенилендиамин, массой 10,8 г (0,1 моль), растворенный в 40 мл 4 н. соляной кислоты. Раствор кипятят при перемешивании 4 часа. Смесь нейтрализуют раствором гидроксида натрия до pH=5. Полученный осадок отфильтровывают с отсасыванием и сушат при температуре 45–50 °С. Выход **8**: 16,17 г (80%), Т. пл. = 213–215 °С.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 2,75 м.д. м и 3,01 м.д. (2H, дд, CH₂), 5,25 м.д. (1H, м, CHOH), 7,30 м.д. и 7,70 м.д. (4H, м, CH_{аром}), 12,5 м.д. (1H, с, NH_{гетер}).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для реакции взаимодействия *o*-фенилендиамина и янтарной кислоты осуществили два способа конденсации. Эти способы различались методом загрузки реагентов. В первом варианте вещества были загружены одновременно, а именно *o*-фенилендиамин с небольшим избыточным количеством янтарной кислоты растворяли в 4 н. соляной кислоте и кипятили порядка 4 часов. После нейтрализации раствора и последующего фильтрования выделяли конечную кислоту. Синтез повторяли трижды. Среднее значение выхода продукта реакции составило 30 % (табл. 1).

Таблица 1.
Средние значения масс и выходов 3-(бензимидазол-2-ил)пропановой кислоты **6** двумя подходами

№	Одновременная загрузка исходных компонентов		Дробная загрузка исходных компонентов	
	Масса, г	Выход, %	Масса, г	Выход, %
1	6,02	26,4	10,42	45,7
2	7,98	35	10,9	47,8
3	6,5	28,5	11,28	49,5
Средний выход, %		29,9	Средний выход, %	
			47,7	

Во втором варианте в раствор янтарной кислоты в соляной кислоте в течение одного часа добавлялся раствор *o*-фенилендиамина также в соляной кислоте. Смесь кипятили при перемешивании в течение 4 часов и обрабатывали целевой продукт

как и в первом случае. Среднее значение выхода 3-(бензимидазол-2-ил)пропановой кислоты составило в этом случае 48 % и было выше на 18 %, чем в предыдущем варианте (табл. 1).

Для осуществления синтеза других производных карбоновых кислот был использован метод дробного добавления исходных веществ. Так *o*-фенилендиамин конденсировали с винной кислотой с выходом продукта реакции 73 %, а также с яблочной кислотой с выходом 80 %.

В ¹H-ЯМР спектрах соединений **6–8** идентифицированы сигналы протонов бензимидазольного фрагмента и протонов фрагмента соответствующей пропановой кислоты. В частности, в ¹H-ЯМР спектре 3-(бензимидазол-2-ил)-2-гидроксипропановой кислоты **8** наблюдаются следующие характеристические сигналы протонов бензимидазольного фрагмента, мультиплет четырех ароматических протонов с химическим сдвигом 7,30–7,70 м.д. и синглет одного протона группы NH с химическим сдвигом 12,5 м.д., а также сигналы протонов фрагмента гидроксипропановой кислоты, два дублет дублета двух протонов АВ системы метиленовой группы с химическим сдвигом 2,75 м.д. и 3,01 м.д. и триплет одного протона метиновой группы с химическим сдвигом 5,25 м.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы три бензимидазол-2-илалкилкарбоновые кислоты конденсацией *o*-фенилендиамина с янтарной, винной и яблочной кислотами.

Показано, что порционная загрузка *o*-фенилендиамина в реакционную смесь, при которой обеспечивается значительный избыток дикарбоновой кислоты позволяет существенно повысить выходы целевых карбоновых кислот бензимидазольного ряда.

Список литературы

1. Химия и биохимия витамина В12 / В. М. Букин, Л. П. Арешкина, Л. С. Куцева // Успехи химии. – 1973. – Т.12, №2. – С.177–216.
2. Храмкина, М. Н. Практикум по органическому синтезу / М. Н. Храмкина. – Л.: Химия, 1977. – 329 с.
3. Phillips, M. A. The formation of 2-substituted benzimidazoles / M. A. Phillips // J. Chem. Soc. – 1928. – P. 2393–2399.
4. Практические работы по химии гетероциклов / Пожарский А. Ф., Анисимова В. А., Цупак Е. Б. – Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1988. – С. 80–81.
5. Preparation and Oxidation of Some Bisbenzimidazole and Benzimidazolylhydroxypropionic Acid / K. H. Taffs, L. V. Prosser, F. B. Wigton, [et al.] // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26. – P. 462–467.
6. Эльдерфилд Р. Гетероциклические соединения / Р. Эльдерфилд. – М: Издательство иностранной литературы, 1961. – С. 217–225.

SYNTHESIS OF A SERIES OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES FROM DICARBOXYLIC ACIDS

Tsikalov V.V., Tsikalova V.N., Osman S.L., Poddubov A.I.

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

On the model reaction of the compound of *o*-phenylenediamine and succinic acid, two condensation approaches were carried out. These methods differed in the method of loading reagents. In the first variant, the substances were placed together. *o*-Phenylenediamine with a slight excess of succinic acid was dissolved in four-normal hydrochloric acid and boiled for about 4 hours. After alkalization of the solution and subsequent filtration, the final acid was isolated. The synthesis was repeated three times. The average yield of the reaction product was 30 %. In the second variant, a solution of *o*-phenylenediamine also in hydrochloric acid was added to a solution of succinic acid in hydrochloric acid for one hour. The mixture was boiled with stirring for 4 hours and treated with the target product, as in the first case. The average yield of 3-(benzimidazol-2-yl)propanoic acid in this case was 48 %. This output was 18 % higher than in the previous version. For the implementation of the synthesis of other derivatives of carboxylic acids, the method of fractional addition of starting materials was used. So *o*-phenylenediamine was condensed with tartaric acid. The yield of the reaction product was 73 %. *o*-Phenylenediamine was condensed with malic acid in 80 % yield.

The spectra of all the obtained compounds contain the signals of the protons of the benzimidazole fragment and the protons of the fragment of the corresponding propanoic acid. For example, in the ¹H-NMR spectrum of 3-(benzimidazol-2-yl)-2-hydroxypropanoic acid, the following characteristic signals of the protons of the benzimidazole fragment are observed: a multiplet of four aromatic protons with a chemical shift of 7.30–7.70 ppm and a singlet of one proton of the NH group with a chemical shift of 12.5 ppm, as well as signals of the protons of the hydroxypropanoic acid fragment, two doublets of a doublet of two protons of the AB system of the methylene group with a chemical shift of 2.75 ppm and 3.01 ppm and a triplet of one proton of the methine group with a chemical shift of 5.25 ppm.

Keywords: benzimidazole, condensation, carboxylic acids.

References

1. Bukin V. M., Areshkina L. P., Kutseva L. S. Chemistry and biochemistry of vitamin B12, *Advances in Chemistry*, **12** (2), 177 (1973). (*in Russ.*)
2. Khrankina M. N. Workshop on organic synthesis (Leningrad: Chemistry, 1977). (*in Russ.*)
3. Phillips M. A. The formation of 2-substituted benzimidazoles, *J. Chem. Soc.*, 2393 (1928).
4. Pozharsky A. F., Anisimova V. A., Tsupak E. B. Practical work on the chemistry of heterocycles (Rostov on Don: Rostov State University, 1988). (*in Russ.*)
5. Taffs K. H., Prosser L. V., Wigton F. B., Jolliffe M. M. Preparation and Oxidation of Some Bisbenzimidazole and Benzimidazolylhydroxypropionic Acid, *J. Org. Chem.*, **26**, 462 (1961).
6. Elderfield R. Heterocyclic compounds, Moscow: Publishing house of foreign literature (1961). (*in Russ.*)