

УДК 546.185 + 547.787.1

DOI 10.29039/2413-1725-2024-10-4-288-295

СИНТЕЗ АЛЬДЕГИДОВ БЕНЗИМИДАЗОЛЬНОГО РЯДА

Цикалов В. В., Цикалова В. Н., Поддубов А. И., Дзикович И. А., Гусейнова У. Р.

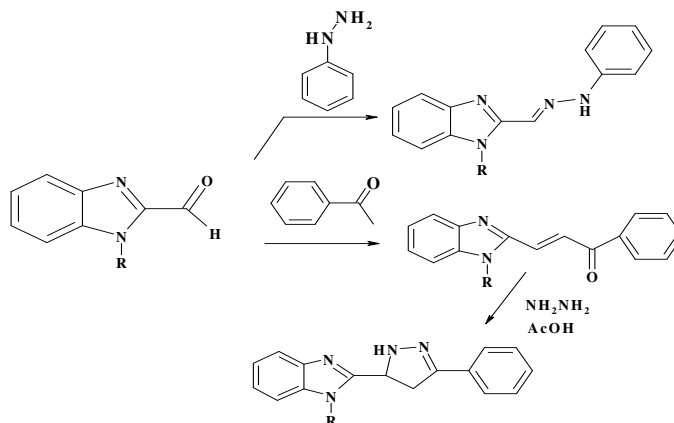
*Институт биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым
E-mail: ts_v_v@mail.ru*

Окислением 1-изобутилбензимидазол-2-илметанола и [1-(2-фторбензил)-бензимидазол-2-ил]метанола эквимольным количеством селенистой кислоты в условиях кипения растворителя были получены соответствующие альдегиды. Синтезы проводили при интенсивном перемешивании в первом варианте в смеси растворителей толуола и 1,4-диоксана, а во втором варианте только в среде толуола. Структура 1-изобутилбензимидазол-2-карбальдегида подтверждена методом ^1H -ЯМР-спектроскопии. Строение 1-(2-фторбензил)-бензимидазол-2-карбальдегида подтверждено методом ^1H -ЯМР-спектроскопии на примере его производного гидроксиметилсульфокислоты. Программой PASSOnline произведен расчет потенциальной противовирусной, психотропной и иммуномодулирующей активностей 1-изобутилбензимидазол-2-илметанола, полученного соответствующего альдегида и потенциального халкона.

Ключевые слова: окисление, альдегиды, бензимидазол, диоксид селена, PASSOnline.

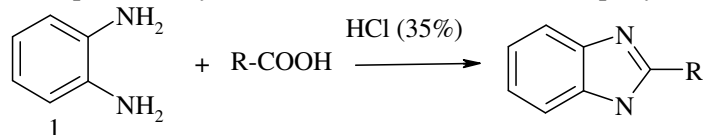
ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большое количество исследований и трудов в органической химии посвящено разработке новых способов синтеза бензимидазолов с различными фармакофорными группами. Наличие тех или иных заместителей определяет биологическую активность бензимидазола. В органической химии бензимидазолов большое внимание уделяется альдегидам как исходным синтонам для получения других классов соединений, например, халконов, гидразидов, пиразолонов, карбоновых кислот и их эфиров, спиртов и других групп соединений [1, 2].

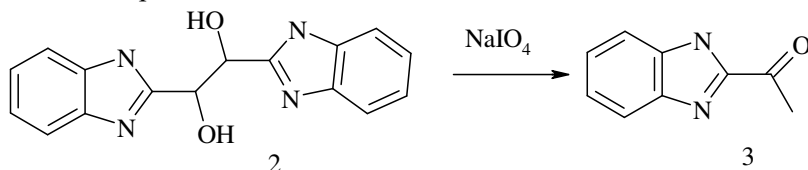


СИНТЕЗ АЛЬДЕГИДОВ БЕНЗИМИДАЗОЛЬНОГО РЯДА

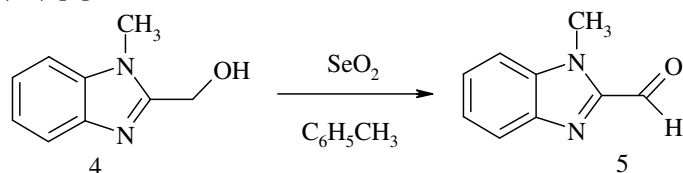
Основной реакцией получения бензимидазолов является конденсация 1,2-фенилендиамина **1** с рядом жирных, жирноароматических и ароматических кислот в присутствии соляной кислоты, в результате чего образуются 2-замещенные бензимидазолы [3–5]. Природа диаминна, карбоновой кислоты и концентрация соляной кислоты определяют условия конденсации и выход продукта реакции.



Для синтеза альдегидов на основе бензимидазолов используют уже целевые их производные, в частности спирты, которые впоследствии окисляют различными неорганическими и органическими окислителями.



Для 2-формилбензимидазола **3** или его аналогов существует несколько методов окисления. В первом варианте эти карбонильные соединения синтезируют окислением соответствующих димерных соединений. Так 2,2-дигидроксиэтилендибензимидазол **2** подвергали воздействию метапериодата натрия в сернокислом растворе [6]. Выход 2-формилбензимидазола **3** составил 98 %. Его гомолог 1-метил-2-формилбензимидазол был получен также с высоким выходом окислением 1,2-ди-(1-метилбензимидазол-2-ил)этандиола-1,2 с помощью ацетата свинца(IV) [7].



Во втором варианте альдегиды получают из соответствующих спиртов путем их окисления диоксидом селена или селенистой кислотой в толуоле или 1,4-диоксане при кипячении растворителя. Так, 1-метил-2-формилбензимидазол **5** был получен с выходами 87–92 %. Однако данные об образовании 2-формилбензимидазола, не замещенного в первом положении при окислении селенистой кислотой или оксидом селена в литературе отсутствуют.

Поскольку альдегидные производные бензимидазола являются исходными синтонами для различных групп органических соединений целью данной работы было получение альдегидов из соответствующих спиртов на основе бензимидазола в присутствии окислителя селенистой кислоты как в смеси растворителей 1,4-диоксана и толуола, так и в чистом толуоле в условиях кипения, а также исследование для ряда веществ потенциальной биологической активности с помощью программы PASSOnline.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы: 1,4-диоксан, толуол, бензол, пропан-2-ол, селенистая кислота, гидросульфит натрия.

Анализ состава реакционных смесей, чистоты синтезированных соединений, а также контроль хода реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Kieselgel 60-F254 (Merck) в системе растворителей бензол–пропан-2-ол, 10:1 (система А). Вещества обнаруживали визуально по люминесценции в УФ (254 нм).

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

Синтез 1-изобутилбензимидазол-2-карбальдегида (7).

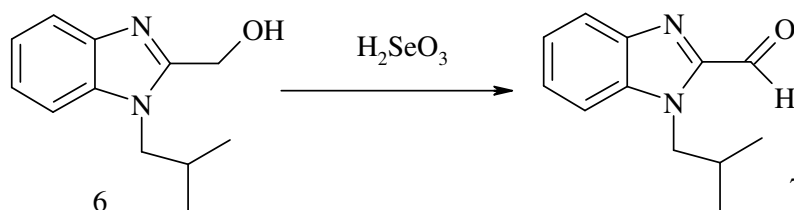


Рис. 1. Схема синтеза 1-изобутилбензимидазол-2-карбальдегида 7.

Вариант 1. В коническую плоскодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную магнитным сердечником, ловушкой Дина-Старка и воздушным холодильником помещают 4,36 г (0,021 моль) (1-изобутилбензимидазол-2-ил)метанола **6**, 2,7 г (0,021 моль) селенистой кислоты, добавляют 30 мл смеси растворителей диоксана и толуола в соотношении 1:1. Смесь ставят на электромагнитную мешалку с нагревом и нагревают до кипения. Синтез идет в течение 3–4-х часов при температуре бани 200 С при интенсивном перемешивании. В ходе реакции выделяется 3,6 мл воды. Полноту протекания синтеза проверяют каждый час с помощью тонкослойной хроматографии в системе А. По окончании синтеза колбу охлаждают до комнатной температуры, черный осадок селена отфильтровывают через складчатый фильтр и промывают диоксаном (2 порции по 15 мл). Смесь растворителей диоксана и толуола упаривают на роторном испарителе. Выход аморфного соединения **7**: 72 %.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 0,85 м.д. (6H, д, $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 2,12 м.д. (1H, д.д, $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 4,41 м.д. (2H, д, $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 7,30–7,92 м.д. (4H, м, Ar); 10,01 м.д. (1H, с, $-\text{CHO}$).

Вариант 2. Синтез проводят аналогично варианту 1 в среде растворителя толуола. Выход соединения **7**: 65 %.

Синтез 1-(2-фторбензил)-бензимидазол-2-карбальдегида (**9**).

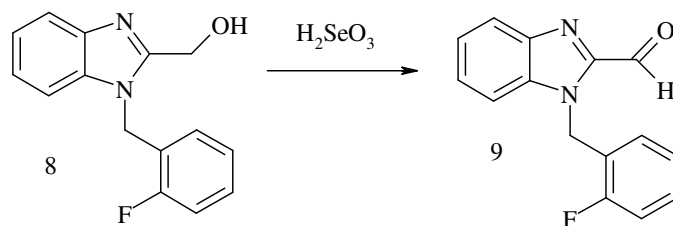


Рис. 2. Схема синтеза 1-(2-фторбензил)бензимидазол-2-карбальдегида **9**.

Вариант 1. В коническую плоскодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, ловушкой Дина-Старка и воздушным холодильником помещают 9,79 г (0,038 моль) [1-(2-фторбензил)-1H-бензимидазол-2-ил]метанола **8**, 4,90 г (0,038 моль) селенистой кислоты, добавляют 30 мл смеси растворителей диоксана и толуола. Смесь ставят на электромагнитную мешалку с нагревом и нагревают до кипения. Синтез идет в течение 3–4-х часов при температуре 200–250 °С при интенсивном перемешивании. В ходе реакции выделяется 0,72 мл воды. Полноту протекания синтеза проверяют каждый час с помощью тонкослойной хроматографии в системе А. По окончании синтеза колбу охлаждают до комнатной температуры, черный осадок селена отфильтровывают через складчатый фильтр и промывают диоксаном (2 порции по 15 мл). Диоксан упаривают на роторном испарителе. Выход соединения **9** составил 78 %. Т.пл. = 228–230 °С

Вариант 2. Синтез проводят аналогично варианту 1 в среде растворителя толуола. Выход соединения **9**: 70 %.

Синтез 1-(2-фторбензил)бензимидазол-2-илгидроксиметилсульфокислоты (**11**).

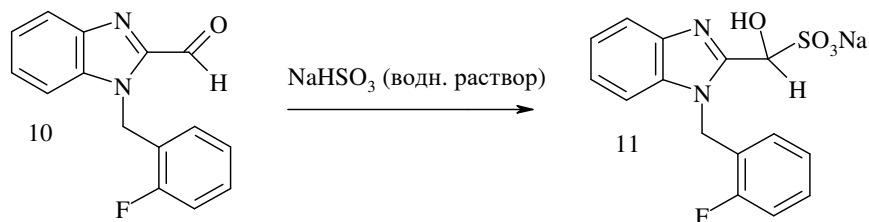


Рис. 3. Схема синтеза 1-(2-фторбензил)бензимидазол-2-илгидроксиметилсульфокислоты **11**.

К 12,7 г (0,050 моль) стеклообразного альдегида **10**, находящегося в конической плоскодонной колбе емкостью 50 мл, снабженной магнитной мешалкой, приливают свежеприготовленный 40 %-й водный раствор гидросульфита (бисульфита) натрия 7,87 г (0,063 моль). Полученную смесь многократно встряхивают и затем добавляют этанол (20 мл). Выпавшие кристаллы отделяют фильтрованием и промывают на фильтре спиртом. Полученное соединение сушат на воздухе. Выход вещества **11**: 80 %.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 5,06 м.д. (2H, с, $-\text{CH}_2-$); 5,57 м.д. (1H, с, $-\text{CHOH}-\text{SO}_3\text{Na}$); 6,91–7,42 м.д. (8H, м, Ar); 10,98 м.д. (1H, с, $-\text{CHOH}-\text{SO}_3\text{Na}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной работы были получены новые производные бензимидазола, а именно 1-изобутилбензимидазол-2-карбальдегид **7** и 1-(2-фторбензил)-бензимидазол-2-карбальдегид **9**. Окисление исходных спиртов проводили селенистой кислотой. (1-Изобутилбензимидазол-2-ил)метанол **6** и [1-(2-фторбензил)-бензимидазол-2-ил]метанол **8** подвергали воздействию эквимольных количеств селенистой кислоты в течение 3-4-х часов при температуре бани 200 °С при интенсивном перемешивании в первом варианте в смеси равных объемов растворителей толуола и 1,4-диоксана, а во втором варианте только в среде толуола. После проведения синтеза и обработки выходы для 1-изобутилбензимидазол-2-карбальдегида **7** составили 72 % и 65 % соответственно, а для 1-(2-фторбензил)-бензимидазол-2-карбальдегида **9** 78 % и 70 % соответственно. В результате окисления исходных спиртов селенистой кислотой было показано, что данный окислитель можно использовать для подобных реакций, поскольку он позволяет получить продукты реакции с высокими выходами. Также результаты синтезов показали эффективность использования смеси растворителей, чем одного толуола.

Альдегидная группа соединения **9** взаимодействует с бисульфита натрия в водном растворе. В результате реакции и последующей обработки реакционной смеси было выделено кристаллическое соединение **10** с выходом 80 %

Строение полученных бензимидазолов **7** и **10** было подтверждено ^1H -ЯМР-спектроскопией. В ^1H -ЯМР спектре 1-изобутилбензимидазол-2-карбальдегида наблюдаются следующие характеристические сигналы: дублет шести протонов метиленовых групп с химическим сдвигом 0,85 м.д. изобутильного радикала, дублет дублетов метинового протона с химическим сдвигом 2,12 м.д. изобутильного радикала, дублет двух протонов метиленовой группы с химическим сдвигом 4,41 м.д. изобутильного радикала, мультиплет четырех ароматических протонов с химическим сдвигом 7,30–7,92 м.д. и синглет альдегидного протона с химическим сдвигом 10,01 м.д. В ^1H -ЯМР спектре бисульфитного производного 1-(2-фторбензил)бензимидазол-2-карбальдегида наблюдаются следующие характеристические сигналы: дублет двух протонов метиленовой группы 2-фторфенилметильного радикала с химическим сдвигом 4,41 м.д., синглет метинового протона гидроксиметилсульфогруппы с химическим сдвигом 5,57 м.д., мультиплеты восьми ароматических протонов с химическим сдвигом в области 6,91–7,42 м.д., синглет гидроксильного протона гидроксиметилсульфогруппы с химическим сдвигом 10,98 м.д.

С помощью программы PASSOnline [8] была рассчитана потенциальная биологическая активность 1-изобутилбензимидазол-2-илметанола **6** и 1-изобутилбензимидазол-2-карбальдегида **7**. Для 1-изобутилбензимидазол-2-илметанола были выявлены следующие возможные виды биологической активности – «лечение фобических расстройств» с вероятностью 75 %, «стимулятор выработки

инсулина» с вероятностью 70 %, «антивирусная» с вероятностью 59 %, «нейропсихическая» с вероятностью 54 %. Для 1-изобутилбензимидазол-2-карбальдегида были выявлены следующие возможные виды биологической активности – «лечение фобических расстройств» с вероятностью 72 %, «стимулятор выработки инсулина» с вероятностью 56 %, «антивирусная» с вероятностью 49 %, «нейропсихическая» с вероятностью 51 %.

Для всех рассмотренных видов биологической активности для 1-изобутилбензимидазол-2-карбальдегида прогнозируются меньшие значения, чем для исходного спирта. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1
Оценка биологической активности в программе PASSOnline соединений 6 и 7.

Вещество	Лечение фобических расстройств	Стимулятор выработки инсулина	Антивирусная активность	Нейропсихическая активность
6	0,750	0,698	0,590	0,545
7	0,723	0,562	0,487	0,511

Из 1-изобутилбензимидазол-2-карбальдегида могут быть получены различные производные бензимидазола, например, халкон 3-(1-изобутилбензимидазол-2-ил)-1-фенилпропенон, для которого программой PASSOnline прогнозируются потенциальные иммуномодулирующие свойства. В частности, «интерферон альфа агонист» с вероятностью 73 %, «антагонист интерлейкина 1» с вероятностью 52 %, «иммуномодулятор» с вероятностью 48 %, «антагонист интерлейкина 4» с вероятностью 39 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Окислением соответствующих спиртов бензимидазола селенистой кислотой с высокими выходами были получены 1-изобутилбензимидазол- и 1-(2-фторбензил)бензимидазол-2-карбальдегиды.
2. Показана эффективность двуокиси селена в качестве окислителя альдегидной группы в ряду полученных бензимидазолов.
3. С помощью программы PASSOnline показано наличие ряда видов прогнозируемой биологической активности для 1-изобутилбензимидазол-2-карбальдегида и исходного спирта.

Список литературы

1. Оганесян, Э. Т. Взаимосвязь электронная структура – активность производных пропена / Э. Т. Оганесян, А. В. Погребняк // Химико-фармацевтический журнал. – 1995. – № 1. – С. 28–30.
2. Синтез и использование халконов для получения гетероциклических структур / А. В. Великородов, В. А. Ионова, С. И. Темирбулатова [и др.] // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49, № 11. – С. 1631–1637.

3. Facile synthesis of benzimidazole, benzoxazole, and benzothiazole derivatives catalyzed by sulfonated rice husk ash (RHA-SO₃H) as an efficient solid acid catalyst / F. Shirini, M. Mamaghani, M. Seddighi // Res. Chem. Intermed. – 2014. – Vol. 41, № 8. – P. 5611–5619.
4. Anti-microbial benzimidazole derivatives: synthesis and in vitro biological evaluation / L. K. Soni, T. Narsinghani, A. Sethi // Med. Chem. Res. – 2012. – Vol. 21, № 12. – P. 4330–4334.
5. Green Protocol: Solvent- and Catalyst-Free Synthesis of Benzimidazole Derivatives via Microwave Technique / E. Mentese, I. S. Doğan, B. Kahveci // Chem. Heterocycl. Compd. – 2013. – Vol. 49, № 8. – P. 1136–1140.
6. Пожарский, А. Ф. Синтез бензимидазолов / А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов // Журн. общей химии. – 1963. – Т. 33. – С.179–181.
7. Порай-Кошиц, Б. А. Синтез и свойства некоторых производных бензимидазола / Б. А. Порай-Кошиц, Г. М. Хархарова // Журн. общ. химии. – 1955. – Т. 29. – С. 2677–2681.
8. Pharma expert predictive services «PASS online» [Electronic resource]: FSBI «Research Institute of biomedical chemistry named after V.N. Orekhovich» The Russian Academy of medical Sciences. – Mode of access: URL: <http://pharmaexpert.ru/PASSOnline> (дата обращения: 23.05.2024).

SYNTHESIS OF ALDEHYDES OF BENZIMIDAZOLE GROUP

Tsikalo V. V., Tsikalova V. N., Poddubov A. I., Dzikovich I. A., Guseinova U. R.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea
E-mail: vika.tim@list.ru*

In the organic chemistry of benzimidazoles, much attention is paid to aldehydes as starting synthons for the preparation of other classes of compounds, for example, chalcones, hydrazides, pyrazolones, carboxylic acids and their esters, alcohols and other groups of compounds. In this work, 1-isobutylbenzimidazole-2-carbaldehyde and 1-(2-fluorobenzyl)-benzimidazole-2-carbaldehyde were obtained. The oxidation of the starting alcohols was carried out with selenous acid. (1-Isobutylbenzimidazol-2-yl)methanol and [1-(2-fluorobenzyl)benzimidazol-2-yl]methanol were exposed to equimolar amounts of selenous acid for 3-4 hours at temperature of 200 °C at intensive stirring. In the first option in a mixture of equal volumes of toluene and 1,4-dioxane solvents, and in the second option only in toluene. After synthesis and processing, the yields for 1-isobutylbenzimidazole-2-carbaldehyde were 72 % and 65 %, respectively, and for 1-(2-fluorobenzyl)-benzimidazole-2-carbaldehyde 78 % and 70 %, respectively. It was shown that selenous acid can be used for such reactions, since it allows one to obtain reaction products in high yields. Also, the results of the syntheses showed the effectiveness of using a mixture of solvents than toluene alone. 1-(2-Fluorobenzyl)-benzimidazole-2-carbaldehyde was treated with an aqueous solution of sodium bisulfite. As a result of synthesis and processing, crystalline compound was isolated in 80 % yield.

In the ¹H-NMR spectrum of 1-isobutylbenzimidazole-2-carbaldehyde the following characteristic signals are observed: a doublet of six protons of methylene groups with a chemical shift of 0.85 ppm. of isobutyl radical, a doublet of doublets of the methine proton with a chemical shift of 2.12 ppm. of isobutyl radical, multiplet of four aromatic protons with a chemical shift of 7.30–7.92 ppm. and a singlet of the aldehyde proton with a chemical shift of 10.01 ppm. In the ¹H-NMR spectrum of the bisulfite derivative of 1-(2-fluorobenzyl)benzimidazole-2-carbaldehyde, the following characteristic signals are

observed: a doublet of two protons of the methylene group of the 2-fluorophenylmethyl radical with a chemical shift of 4.41 ppm, multiplets of eight aromatic protons with a chemical shift in the region 6.91–7.42 ppm, singlet of the hydroxyl proton of the hydroxymethylsulfo group with a chemical shift of 10.98 ppm.

Using the PASSOnline program, the potential biological activity of 1-isobutylbenzimidazol-2-ylmethanol, 1-isobutylbenzimidazole-2-carbaldehyde and chalcone 3-(1-isobutylbenzimidazolyl-2)-1-phenylpropenone was calculated.

Keywords: oxidation, aldehydes, benzimidazole, selenium(IV) dioxide, PASSOnline.

References

1. Oganesyan E. T., Pogrebnyak A. V. Relationship between electronic structure and activity of propenone derivatives, *Chemical-pharmaceutical journal*, **1**, 28 (1995). (*in Russ.*)
2. Velikorodov A. V., Ionova V. A., Temirbulatova S. I., Titova O. L., Stepkina N.N. Synthesis and use of chalcones for the preparation of heterocyclic structures, *Journal of Organic Chemistry*, **49** (11), 1631 (2013). (*in Russ.*)
3. Shirini F., Mamaghani M., Seddighi M. Facile synthesis of benzimidazole, benzoxazole, and benzothiazole derivatives catalyzed by sulfonated rice husk ash (RHA-SO₃H) as an efficient solid acid catalyst, *Res. Chem. Intermed.*, **41** (8), 5611 (2014).
4. Soni L. K., Narsinghani T., Sethi A. Anti-microbial benzimidazole derivatives: synthesis and in vitro biological evaluation, *Med. Chem. Res.*, **21** (12), (2012).
5. Menteşe E., Doğan I. S., Kahveci B. Green Protocol: Solvent- and Catalyst-Free Synthesis of Benzimidazole Derivatives via Microwave Technique, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49** (8), 1136 (2013).
6. Pozharsky A. F., Simonov A. M. Synthesis of benzimidazoles, *Journal general chemistry*, **33**, 179 (1963). (*in Russ.*)
7. Poraj-Koshits B. A., Kharkharov G. M. Synthesis and properties of some benzimidazole derivatives, *Journal of General Chemistry*, **29**, 2677 (1955). (*in Russ.*)
8. Pharma expert predictive services «PASS online» [Electronic resource]: FSBI «Research Institute of biomedical chemistry named after V.N. Orekhovich» The Russian Academy of medical Sciences. – Mode of access: URL: <http://pharmaexpert.ru/PASSOnline>