

УДК 546.185 + 547.787.1

DOI 10.29039/2413-1725-2025-11-3-335-342

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ БИС-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ МЕТОДОМ БЕНЗОИНОВОЙ КОНДЕНСАЦИИ

Цикалов В. В., Цикалова В. Н., Баевский М. Ю., Акимова К. Е.

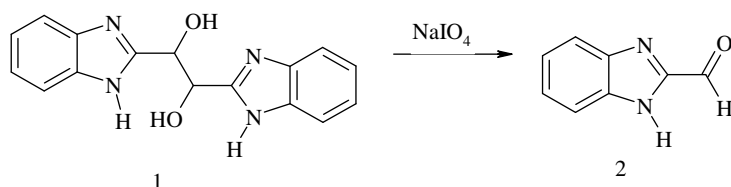
Институт биохимических технологий, экологии и фармации (структурное подразделение)
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь,
Россия
E-mail: ts_v_v@mail.ru

В работе осуществлен синтез пропил-, изопропил-, триэтиламиноацетатов с последующим применением их и ацетата аммония на примере бензоиновой конденсации между 1-бензил-2-формилбензимидазолом с диэтилмалонатом, а также получены 1,2-бис-(1-алкилбензимидазол-2-ил)-2-иминоэтанола на основании бензил-, изопропил-, пропил-, этил- 2-формил-1H-бензимидазолов в присутствии ацетата аммония.

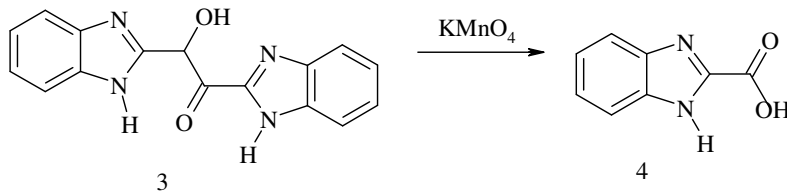
Ключевые слова: бензимидазол, бензоиновая конденсация, аммонийные соли.

ВВЕДЕНИЕ

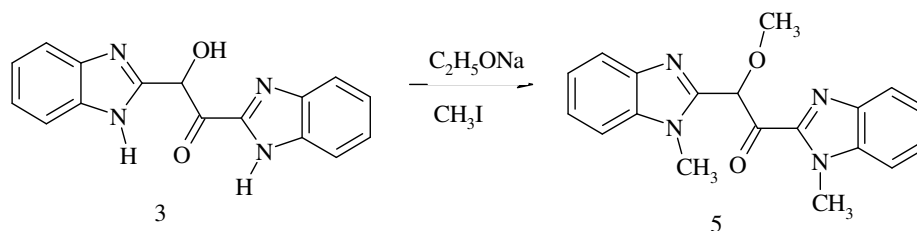
Широкое практическое значение в химии бензимидазолов имеют их бис-производные. Часто они являются незаменимыми для получения альдегидов и карбоновых кислот. На основании бинарных соединений получают новые алкилпроизводные. Так, например, 2-формилбензимидазол **2** практически с количественным выходом (98 %) образуется при окислении 1,2-бис-(бензимидазол-2-ил)этан-1,2-диола **1** периодатом натрия в сернокислом растворе или ацетатом свинца(IV) [1, 2].



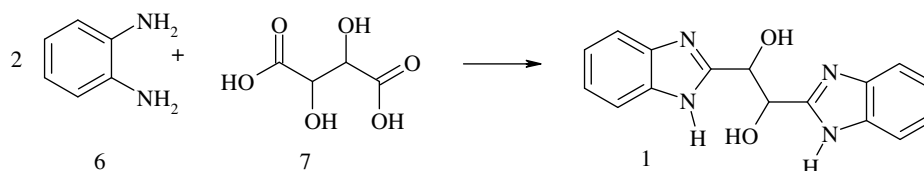
При окислении 1,2-бис-(бензимидазол-2-ил)этан-1-ол-2-она **3** перманганатом калия была получена 2-бензимидазолкарбоновая кислота **4**.



Метилирование 1,2-бис-(бензимидазол-2-ил)этан-1-ол-2-она **3** этилатом натрия и иодистым метилом привело к образованию триметилированного продукта **5**.



Для получения такого рода бинарных соединений часто используют метод Филлипса, в основе которого лежит конденсация 1,2-диаминбензола с различными дикарбоновыми кислотами в присутствии неорганических кислот, например, соляной и ортофосфорной. В качестве кислот в научных работах рассматривались винная, янтарная, адипиновая, яблочная и другие кислоты [3, 4].



Не столь широко используется для этих целей бензоиновая конденсация по методу Кневенагеля. Этот метод по химической сути является особым случаем альдольно-кетоновой конденсации, когда используемые метиленовые компоненты имеют С-Н кислотность. В научной литературе описаны варианты конденсации карбонильных соединений с эфирами циануксусной, малоновой кислот, а также динитрилом малоновой кислоты. В качестве катализаторов используют пиперидин, ацетат аммония, β-аланин в присутствии ледяной уксусной кислоты [5, 6].

Целью данной работы является применение четвертичных аммонийных солей на примере бензоиновой конденсации между 1-бензил-2-формилбензимидазолом и диэтилмалонатом, а также получение ряда *бис*-соединений бензимидазола с бензильным, изопропильным, пропильным и этильным заместителями в первом положении безимидазольного радикала.

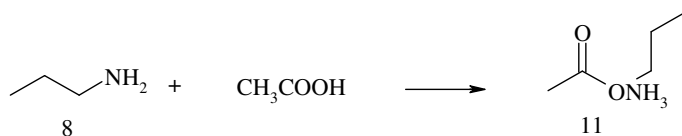
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованные реактивы: пропиламин, дипропиламин, триэтиламин, ацетат аммония, уксусная кислота, диэтилмалонат, 1-бензил-, 1-этил-, 1-пропил-, 1-изопропил-2-формилбензимидазолы [7].

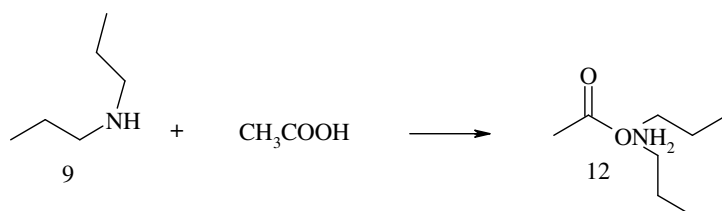
Спектр ^1H -ЯМР получен на приборе Varian VXR-400, (Институт живых систем Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь). Внутренний стандарт – тетраметилсилан, химические сдвиги в δ-шкале.

Общая методика синтеза замещенных аммонийных солей.

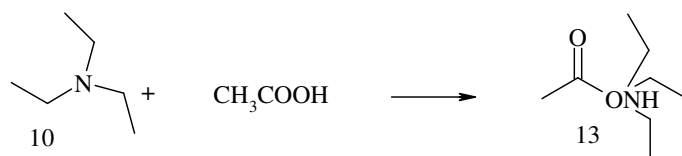
В круглодонную колбу помещали 50 мл пропанола-2, 50,0 ммоль замещенного амина (пропиламин, дипропиламин или триэтиламина) и 2,4 мл (40,0 ммоль) уксусной кислоты и перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Затем реакционную массу упаривали на роторном испарителе. Образовавшиеся соответственно первичную **11**, вторичную **12** и третичную **13** аммонийные соли использовали в дальнейших конденсациях.

Получение пропиламиноацетата (11).

Синтез проводили и обрабатывали по общей методике с использованием 4,1 мл (50,0 ммоль) пропиламина. Выход **11**: 86 %.

Получение дипропиламиноацетата (12).

Синтез проводили и обрабатывали по общей методике с использованием 6,8 мл (50,0 ммоль) дипропиламина. Выход **12**: 95 %.

Получение триэтиламиноацетата (13).

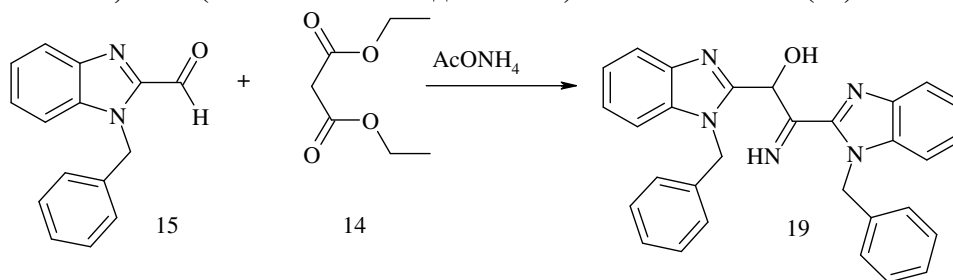
Синтез проводили и обрабатывали по общей методике с использованием 7,0 мл (50,0 ммоль) триэтиламина. Выход **13**: 91 %.

Общая методика синтеза 1,2-бис-(1-алкилбензимидазолил-2)-2-иминоэтанола [8].

В коническую плоскодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали 30 мл пропан-2-ола, 30,0 ммоль 1-алкил-2-формилбензимидазола. В полученный раствор добавляли 4,0 г (25,0 ммоль) диэтилмалоната и 2,16 г (28,0 ммоль) ацетата аммония или 28,0 ммоль другой аммонийной соли. Затем смесь перемешивали и кипятили около 2 часов. После

охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали небольшими порциями пропан-2-ола.

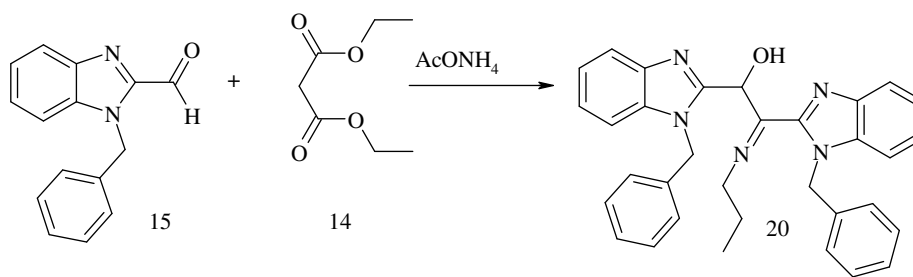
Синтез 1,2-бис-(1-бензилбензимидазолил-2)-2-иминоэтанола (19).



Синтез и обработку проводили по общей методике в присутствии 7,08 г (0,030 моль) 1-бензил-2-формилбензимидазола **15**. Выход **19**: 87%, Т. пл. = 195–196°C

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): 4,81д (1H, CH-OH), 5,60с и 5,96с (4H, N-CH_2), 7,08–7,60м (16H, CHаром), 9,56с (1H, C=N-H).

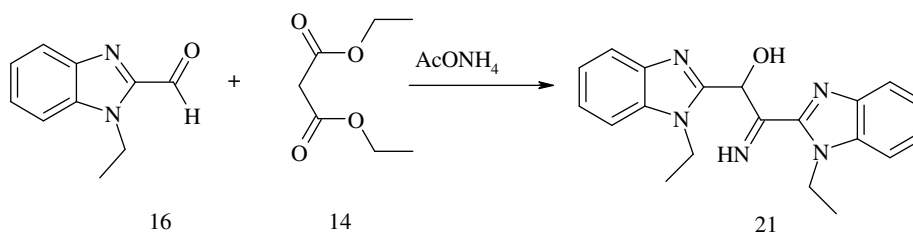
Синтез 1,2-бис-(1-бензилбензимидазолил-2)-2-пропилиминоэтанола (20).



Синтез и обработку проводили аналогично соединению **19** в присутствии 8,3 г (6,9 ммоль) пропиламиноацетата. Выход **20**: 74 %. Т. пл. = 70–72°C

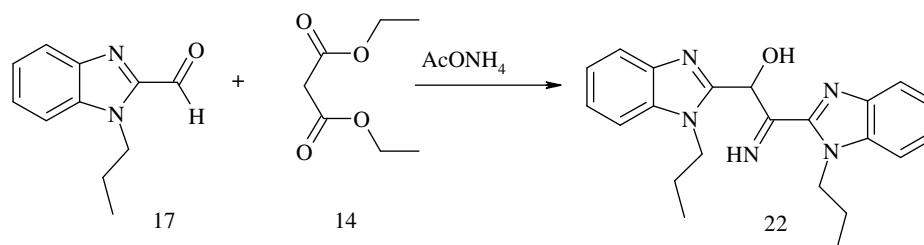
^1H -ЯМР (DMSO-d_6): 0,83т (3H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,62дд (2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 3,62т (2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 4,83д (1H, CH-OH), 5,58с и 5,94с (4H, N-CH_2), 7,12–7,66м (16H, CHаром).

Синтез 1,2-бис-(1-этилбензимидазолил-2)-2-иминоэтанола (21).



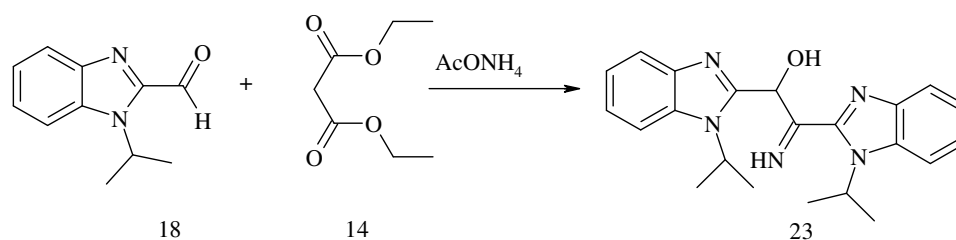
Синтез и обработку проводили по общей методике в присутствии 5,2 г (0,030 моль) 1-этил-2-формилбензимидазола **16**. Выход аморфного соединения **21**: 75 %, ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1,29–1,39м (6H, N-CH₂-CH₃), 4,79д (1H, CH-OH), 4,37к и 4,75к (4H, N-CH₂-CH₃), 7,18–7,80м (8H, CHаром), 9,48т (1H, C=N-H).

Синтез 1,2-бис-(1-пропилбензимидазолил-2)-2-иминоэтанола (22).



Синтез и обработку проводили по общей методике в присутствии 5,6 г (0,030 моль) 1-пропил-2-формилбензимидазола **17**. Выход аморфного соединения **22**: 68 %, ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 0,80–0,95м (6H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 1,72–1,89м (4H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 4,80д (1H, CH-OH), 4,23т и 4,63т (4H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 7,15–7,82м (8H, CHаром), 9,45с (1H, C=N-H).

Синтез 1,2-бис-(1-изопропилбензимидазолил-2)-2-иминоэтанола (23).



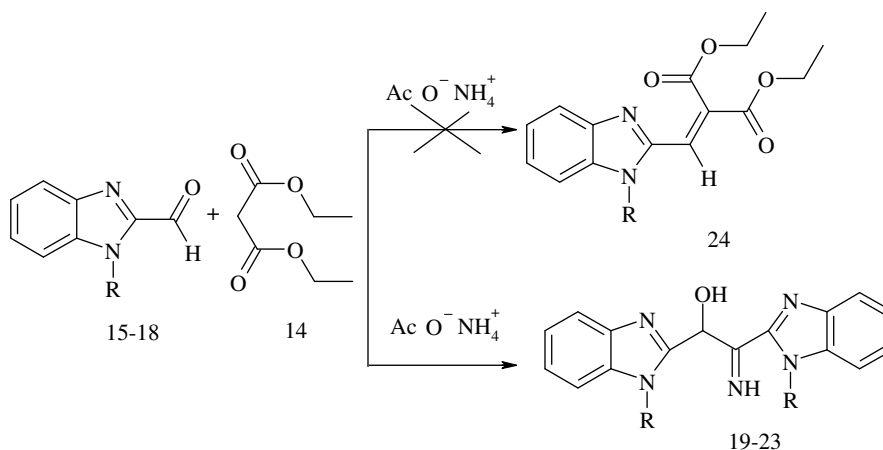
Синтез и обработку проводили по общей методике в присутствии 5,6 г (0,030 моль) 1-изопропил-2-формилбензимидазола **18**. Выход аморфного соединения **23**: 70 %, ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1,63–1,67 т (12H, N-CH(CH₃)₂), 4,85 д (1H, CH-OH), 4,89 м и 5,97 м (2H, N-CH(CH₃)₂), 7,19–7,92 м (8H, CHаром), 9,48 с (1H, C=N-H).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данных о протекании бензоиновой конденсации в ряду гетероциклических альдегидов с образованием иминов в присутствии ацетата аммония в литературных источниках не обнаружено. Поэтому для определения влияния характера заместителя в первом положении бензимидазольного ядра на процесс конденсации, нами был использован ряд производных 2-формилбензимидазола, содержащий различные алкильные (этил, пропил, изопропил) и бензильный радикалы. Конденсацию 2-формилбензимидазолов с диэтилмалонатом, взятых в стехиометрических соотношениях, проводили в присутствии четвертичных

аммонийных солей. С целью выявления влияния степени замещенности в аммонийных солях на процесс конденсации нами были синтезированы ацетаты ряда алкиламинов на основании пропиламина, дипропиламина и триэтиламина, которые были в дальнейшем использованы в реакции в качестве реагентов.

На основании ранее полученных 2-формилбензимидазолов **15–18** была предпринята попытка провести конденсацию по Кневенагелю с С–Н кислотами. В качестве метиленовой компоненты был использован диэтилмалонат **14**. Реакцию 2-формилбензимидазолов с диэтилмалонатом проводили в присутствии ацетата аммония.



Исходя из литературных данных, в результате конденсации ожидалось образование ненасыщенного соединения **24**. Однако по данным ^1H -ЯМР спектроскопии полученных соединений было установлено, что в присутствии ацетата аммония и С–Н кислоты диэтилмалоната происходит конденсация по типу бензоиновой с образованием в качестве основных продуктов – 1,2-бис-(1-алкилбензимидазолил-2)-2-иминоэтанола **19–23**.

На модельной конденсации между 1-бензил-2-формилбензимидазолом и диэтилмалонатом было проведено исследование степени замещенности различных аммонийных солей. Было показано, что эта конденсация протекала только в случае ацетата аммония и пропиламиноацетата, что приводило к образованию соответствующих иминов **19** и **20**. В присутствии ацетата дипропиламония образуется трудноразделимая смесь продуктов, из которой не удалось выделить индивидуальные соединения. В случае ацетата триэтиламония, а также в отсутствии аммонийных солей 1-бензил-2-формилбензимидазол в приведенных условиях в реакцию конденсации с диэтилмалонатом не вступал.

Структуры полученных 1,2-бис-(1-алкилбензимидазолил-2)-2-иминоэтанола **19–23** подтверждали с помощью метода ^1H -ЯМР-спектроскопии. В частности, в ^1H -ЯМР спектрах соединений **19–23** наблюдаются триплеты иминной группы в области 9,45–9,56 м.д. и дублет метиновой группы в области 4,79–4,85 м.д., а также наблюдаются сигналы ароматических протонов бензимидазольного фрагмента в

области 7,08–7,92 м.д. и сигналы протонов метильных, метиленовых, метиновых протонов алкильных радикалов в области 0,80–5,99 м.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что в присутствии ацетата аммония между 1-алкил-2-формилбензимидазолами и С-Н кислотой диэтилмалонатом происходит конденсация по типу бензоиновой с образованием в качестве основных продуктов – 1,2-бис-(1-алкилбензимидазолил-2)-2-иминоэтанола.
2. На примере бензоиновой конденсации между 1-бензил-2-формилбензимидазолом и диэтилмалонатом показано эффективное использование только первичной аммонийной соли.

Список литературы

1. Preparation and Oxidation of Some Bisbenzimidazoles and Benzimidazolyhydroxypropionic Acids / K. H. Taffs, L. V. Prosser, F. B. Wigton, [et al.] // J. Org. Chem. – 1960. – Vol. 26. – P. 462–466.
2. 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.
3. Эльдерфилд Р. Гетероциклические соединения / Р. Эльдерфилд. – М: Издательство иностранной литературы, 1961. – С. 217–225.
4. Синтез ряда производных бензимидазола на основе дикарбоновых кислот / В. В. Цикалов, В. Н. Цикалова, С. Л. Осман, [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2022. – Т. 8 (74). – № 3. – С. 233–238.
5. Пожарский А. Ф. Синтез N-алкилбензимидазолов / А. Ф. Пожарский, А. Н. Симонов // Журн. общ. химии. – 1963. – Т. 33. – С. 2350–2358.
6. Джоуль Р. Основы гетероциклических соединений / Р. Джоуль, Т. Смит. – М: Высшая школа, 1978. – С. 148–153
7. Синтез пиразолинов бензимидазольного ряда / В. В. Цикалов, М. Ю. Баевский, А. И. Поддубов [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Серия "Биология, химия". – 2010. – Т. 23 (62). – № 2. – С. 256–262.
8. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии / под. ред. проф. Н. Н. Суворова. – М: Издательство «Химия», 1968. – С. 715.

OBTAINING SERIES OF BIS-BENZIMIDAZOLES BY BENZOIC CONDENSATION

Tsikalov V. V., Tsikalova V. N., Baevsky M. Y., Akimova K. E.

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

In order to identify the effect of substitution in ammonium salts on the condensation process, we synthesized acetates of a number of alkylamines based on propylamine, dipropylamine and trimethylamine. The resulting quaternary ammonium salts were subsequently used in the reaction as reagents. Based on previously obtained 1-benzyl-,

1-ethyl-, 1-propyl- and 1-isopropyl-2-formylbenzimidazoles, an attempt was made to carry out a Knoevenagel condensation with C-H acids. Diethyl malonate was used as the methylene component. The reaction of all 2-formylbenzimidazoles with diethyl malonate was carried out in the presence of ammonium acetate. According to $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy data of the obtained compounds, it was established that in the presence of ammonium acetate and C-H acid diethyl malonate, condensation occurs according to the benzoic type with the formation of 1,2-bis-(1-alkylbenzimidazolyl-2)-2-iminoethanols as the main products. Based on the $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy signals of the obtained compounds, it was established that in the presence of ammonium acetate and the C-H acid diethyl malonate, condensation occurs according to the benzoic type with the formation of 1,2-bis-(1-alkylbenzimidazolyl-2)-2-iminoethanols as the main products. A study of the degree of substitution of various ammonium salts was carried out using a model condensation between 1-benzyl-2-formylbenzimidazole and diethyl malonate. This condensation occurred only in the case of ammonium acetate and propylaminoacetate, with the formation of the corresponding imines. In the presence of dipropylammonium acetate, a mixture of products was formed from which it was not possible to isolate individual compounds. when using triethylammonium acetate, as well as in the absence of ammonium salts, 1-benzyl-2-formylbenzimidazole did not enter into a condensation reaction with diethyl malonate under the given conditions. The structures of all obtained 1,2-bis-(1-alkylbenzimidazolyl-2)-2-iminoethanols were confirmed using $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy.

Keywords: benzimidazole, benzoin condensation, ammonium salts.

References

1. Taffs K. H., Prosser L. V., Wigton F. B., Joullié M. M., Preparation and Oxidation of Some Bisbenzimidazoles and Benzimidazolylhydroxypropionic, *J. Org. Chem.*, **26**, 462 (1960).
2. Porai-Koshits B. A., Kharkharova G. M., Synthesis and properties of some benzimidazole derivatives, *J. of General Chemistry*, **29**, 2677 (1955). (in Russ.)
3. Elderfield R., Heterocyclic compounds, 878 p. (Publishing house of foreign literature, Moscow, 1961). (in Russ.)
4. Tsikalov V. V., Tsikalova V. N., Osman S. L., Poddubov A. I. Synthesis of a number of benzimidazole derivatives based on dicarboxylic acids, *Scientific notes of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **8** (3), 233 (2022). (in Russ.)
5. Pozharsky A. F., Simonov A. N. Synthesis of *N*-alkylbenzimidazoles, *J. gen. chem.*, **33**, 2350 (1963). (in Russ.)
6. Joule R., Smith T., Fundamentals of Heterocyclic Compounds, 720 p. (Higher School, Moscow, 1978). (in Russ.)
7. Tsikalov V. V., Baevsky M. Yu., Poddubov A. I., Cheshikhina T. A. Synthesis of pyrazolines of the benzimidazole series, *Scientific Notes of the Vernadsky Tauride National University. Series "Biology, Chemistry"*, **23** (2), 256 (2010). (in Russ.)
8. Weigand-Hilgetag, Experimental Methods in Organic Chemistry, 736 p. (Chemistry, Moscow, 1968).