

УДК 547.571:547.7/8

Я. М. Каток

Белорусский государственный технологический университет

ПРИМЕНЕНИЕ И СИНТЕЗ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

Изучен синтетический подход к получению производных бензимидазола реакцией о-фенилендиамин и ароматических бензальдегидов, содержащих электронодонорные, электроноакцепторные заместители и конденсированный ароматический цикл. Получены 2-замещенные бензимидазолы, гетероциклический фрагмент которых является важным звеном природных и синтезированных соединений, имеющих фармакологическое применение и представляют возможный интерес как потенциальные биологически активные вещества.

Ключевые слова: бензимидазол, гетероциклы, альдиминовые интермедиаты, окислительное циклодегидрирование, каталитические реакции.

Ya. M. Katok

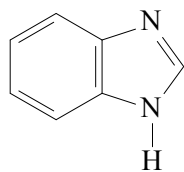
Belarusian State Technological University

APPLICATION AND SYNTHESIS OF 2-SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE

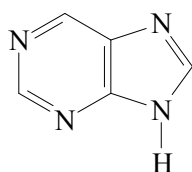
A synthetic approach has been studied for the preparation of benzimidazole derivatives by the reaction of o-phenylenediamine and aromatic benzaldehydes containing electron donor, electron acceptor substituents and a condensed aromatic cycle. 2-substituted benzimidazoles were obtained, heterocyclic fragment of which is an important link of natural and synthesized compounds having pharmacological application and are of possible interest as potential biologically active substances.

Key words: benzimidazole, heterocycles, aldimine intermediates, oxidative cyclodehydrogenation, catalytic reactions.

Введение. Бензимидазол и его производные, по литературным данным, обладают различными видами биологической активности. Еще в 1944 г. ученый Вулли предположил, что бензимидазол напоминает пуриноподобную структуру и вызывает интерес химиков как потенциальная биологическая молекула [1]. Структура бензимидазола сходна со структурой нуклеотидов, например пурина, которые легко связываются с биополимерами живой системы.



бензимидазол

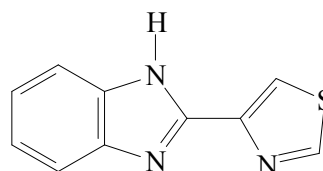


пурин

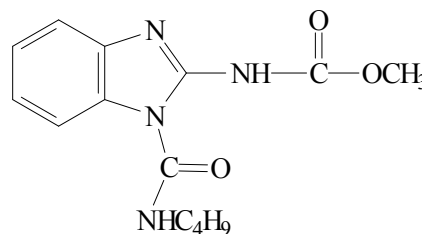
Ученый Бринк получил 5,6-диметилбензимидазол в качестве продукта распада витамина В₁₂ и впоследствии обнаружил, что некоторые из его аналогов обладают активностью, подобной витамину В₁₂. Например N-ри-бозилдиметилбензимидазол служит аксиальным лигандом для кобальта в витамине В₁₂ [2, 3].

Исследования по фунгицидной активности бензимидазолов в 1960 г. позволили на его основе получить средство под названием «Тиабендазол». Позже американская фирма «Дю-

пон» разработала препарат «Беномил» – фунгицид широкого спектра действия для борьбы с различными грибковыми инфекциями.



тиабендазол

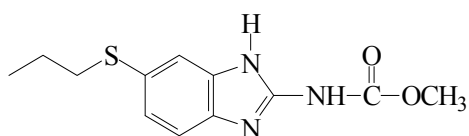


беномил

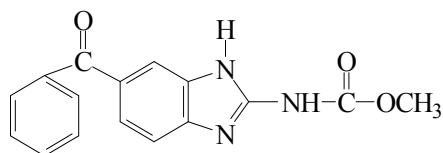
Дальнейшие исследования подтвердили, что бензимидазолы имеют выраженный противогельминтный эффект [4]. В настоящее время получены препараты на основе альбендазола (Вормил, Зентел, Немозол) и на основе мебендазола (Вермакар, Вермокс, Вормин).

Действие бензимидазолов основано на том, что они нарушают процесс утилизации пита-

тельных веществ в теле паразита или грибка. Вследствие этого с течением времени микроорганизм погибает.



альбендазол



мебендазол

В фармакологической области аналоги бензимидазола находят применение также в качестве противотуберкулезных [5], противоопухолевых [6], противодиабетических, противовирусных, неврологических, эндокринологических и офтальмологических препаратов [7].

Бензимидазол и его производные можно получить в основном либо в ходе реакции конденсации моноацильных производных *o*-фенилендиамина, либо в процессе окислительной внутримолекулярной циклизации азометиновых соединений, полученных из *o*-фенилендиамина и альдегидов. В зависимости от природы реагентов, участвующих в образовании гетероцикла, существуют и специфические одно- или многокомпонентные методы замыкания бензимидазольного кольца.

Например, 2-замещенные бензимидазолы можно получить реакцией *o*-фенилендиамина с кислотами или галогенангидридами кислот, которые приводят к получению *N*-ацилпроизводных *o*-фенилендиамина. Затем внутримолекулярный аминолиз карбонильного соединения сопровождается образованием циклического дигидробензимидазола, который, подвергаясь дегидратации, переходит в целевой бензимидазол [8] (схема 1).

Взаимодействие *o*-фенилендиамина с ароматическими или алифатическими альдегидами позволяет синтезировать 2-замещенные бензимидазолы алкильного, арильного и гетероциклического характера [9, 10].

Реакция идет через образование промежуточного основания Шиффа с последующим замыканием цикла (схема 2).

Важную роль в процессе дегидрирования с образованием имидазольного цикла играет наличие окислителя. Было установлено, что избыток альдегида в отсутствие окислителя приводит к образованию альдиминовых интермедиатов, которые в ходе перегруппировки превращаются в 1-замещенные бензимидазолы (А) (схема 3) [11, 12].

Основная часть. Целью настоящей работы было осуществить синтез 2-замещенных бензимидазола, содержащих различные заместители, связанные с имидазольным циклом, и изучить реакционную способность ароматических альдегидов, в молекулах которых находятся электронодонорные, электроноакцепторные заместители и ароматический конденсированный цикл.

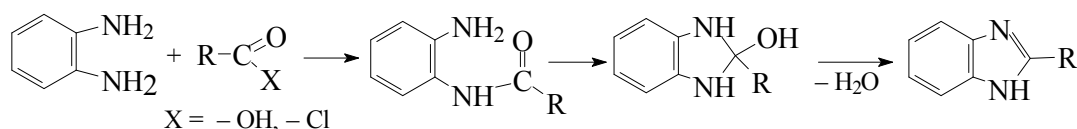


Схема 1

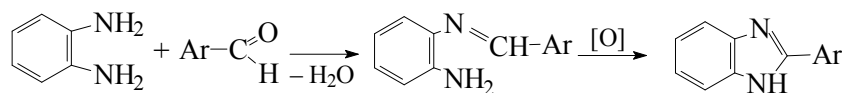


Схема 2

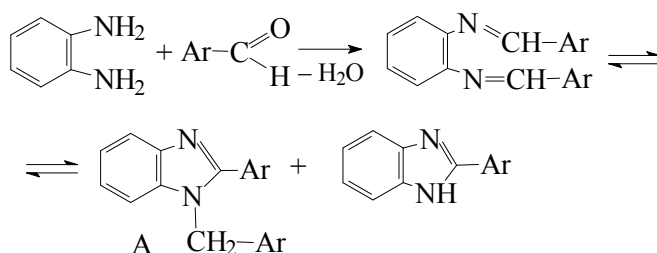


Схема 3

Взаимодействие *o*-фенилендиамина и ряда ароматических альдегидов проводили при нагревании в течение 8 ч в диметилформамиде в присутствии катализатора окислительного циклодегидрирования метабисульфита натрия. В качестве субстратов использовали 2-гидроксiben-зальдегид, 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид, 3-нитробензальдегид и 2-гидроксиафталийный альдегид. Последний был получен в условиях реакции формилирования по Реймару – Тиману β -нафтаола.

Контроль за ходом реакции осуществляли методом аналитической тонкослойной хроматографии (ТСХ). Выделение продуктов достигалось с помощью перекристаллизации из этанола. В результате были получены 2-замещенные бензимидазолы 1–4 (схемы 4–7).

Скорость реакции нуклеофильного замещения атома кислорода карбонильной группы азотсодержащими соединениями определяется величиной частичного положительного заряда на карбонильном атоме углерода. Следовало ожидать, что активность реакционного центра определяется наличием заместителей в бензольном кольце, которые понижают (гидроксильная и метокси-группы) или повышают (нитрогруппа) недостаток электронной плотности на реакционном атоме углерода.

Установлено, что в реакции *o*-фенилендиамина с 3-нитробензальдегидом понадобилось увеличение количества катализатора с 30 до 50%. Выход целевого продукта выше 50% получить не удалось. В случае 2-гидроксибензальдегида и 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида с хорошими выходами были получены соединения 1, 2.

Реакцию *o*-фенилендиамина с 2-гидроксиафталийным альдегидом проводили при более низкой температуре (70°C), так как наблюдалось осмоление реакционной массы при повышении температуры. Количество катализатора довели также до 50%. Выход соединения 4 также составил 50%.

Таким образом, выход целевых продуктов определяется не только скоростью образования альдиминов, но и скоростью образования цикла с последующим дегидрированием.

Структура продуктов 1–4 была доказана с использованием спектроскопии ИК и ЯМР.

Следует отметить, что образование 1-замещенных бензимидазола не наблюдали.

В ИК спектре соединений 1–4 появляется полоса поглощения C=N связи имидазольного цикла при 1664–1630 cm^{-1} . Валентные колебания связи N–H находятся в области 3380–3200 cm^{-1} .

Бензимидазолы, которые содержат атом водорода, связанный с азотом, легко таутомеризуются, и это приводит к тому, что протоны H-4 и H-7, как и протоны H-5 и H-6, в спектре ЯМР эквивалентны и проявляются при 7,67 м. д. в виде уширенного синглета (соединения 1–3) и двух дублетов при 7,28 м. д. (соединение 4, рисунок) соответственно. В спектре ^1H ЯМР полученных соединений в наиболее слабом поле в области 13,20 м. д. фиксируется сигнал амидного протона имидазольного цикла. Сигнал протона гидроксильной группы фенола проявляется при 3,39 м. д. Положение сигналов арильных протонов хорошо согласуется с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в кольце.

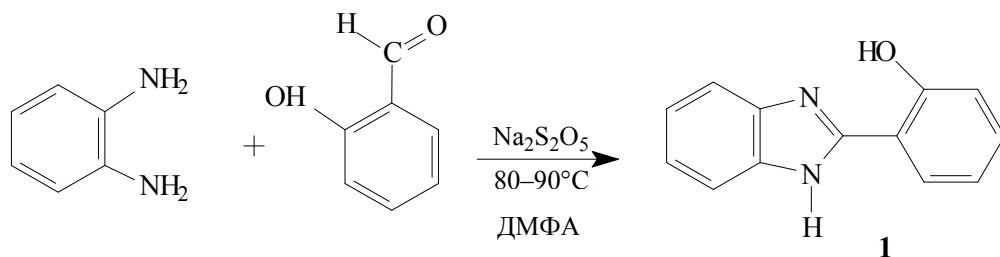


Схема 4

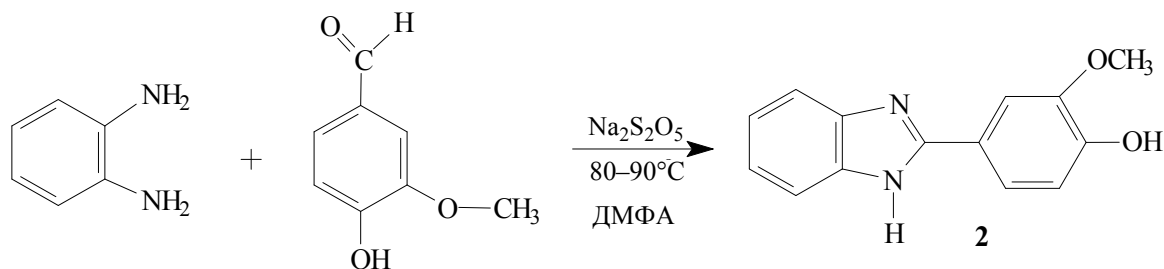


Схема 5

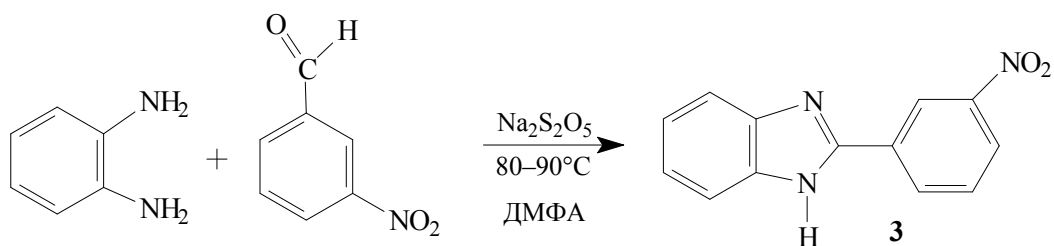


Схема 6

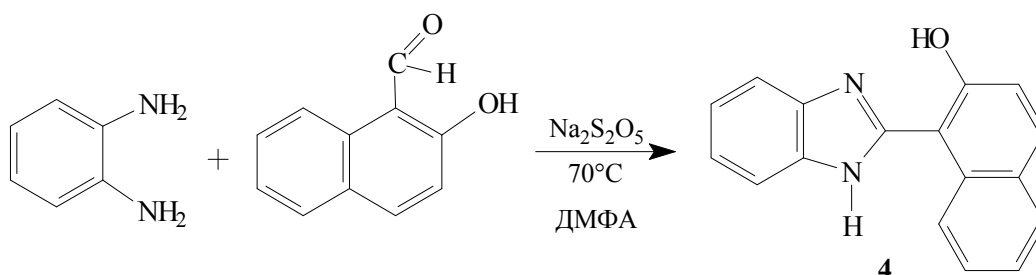
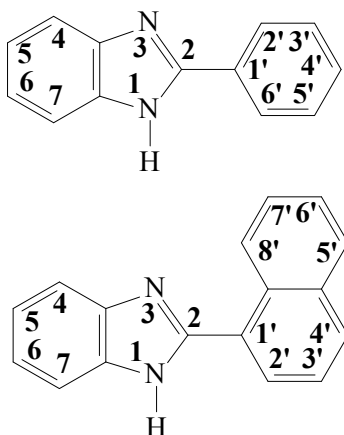


Схема 7

Экспериментальная часть. Спектры ^1H ЯМР растворов веществ в DMSO-d₆ с ГМДС в качестве внутреннего стандарта получены на спектрометре Bruker AVANCE (400 МГц). Контроль за ходом реакции осуществляли методом аналитической ТСХ на пластинах с силикагелем Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), проявитель – пары йода. Очистку растворителей проводили по стандартным методикам. Температуры плавления определены на приборе BUCHI Melting Point B 540.

При обсуждении спектральных данных использовали следующую нумерацию атомов:



Методика синтеза соединений 1–4. К раствору, полученному из 0,1 моль о-фенилен-диамина и 0,1 моль соответствующего альдегида в 10 мл ДМФА, добавляли 0,03–0,05 моль натрия метабисульфита. Реакционную смесь перемешивали при нагревании до 70–90°C в течение 8 ч. Контроль протекания реакции проводили методом ТСХ.

Затем к реакционной смеси приливали 30,0 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и су-

шили при комнатной температуре. Продукты выделяли методом перекристаллизации из этанола.

2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенол (**1**) получен с выходом 70%. $T_{\text{пл}}$ 240–242°C.

Спектр ИК, см^{-1} : 3400, 3220, 1640.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 13,20 с (1H; NH); 8,07 д (1H; $J = 7,4$; H-6'); 7,67 уш. с (2H; H-4 + H-7); 7,38 т (1H; $J_1 = 8,3$; $J_2 = 7,4$; H-4'); 7,28 дд (2H; $J_1 = 6,1$; $J_2 = 3,2$; H-5 + H-6); 7,06 д (1H; $J_1 = 8,3$; H-3'); 7,02 т (1H; $J_1 = 7,4$; H-5'); 3,39 с (1H; OH).

4-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метоксифенол (**2**) получен с выходом 90%. $T_{\text{пл}}$ 213–215°C.

Спектр ИК, см^{-1} : 3400, 3200, 1664.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 13,20 с (1H; NH); 8,02 д (1H; $J = 7,7$; H-6'); 7,65 уш. с (2H; H-4 + H-7); 7,28 дд (2H; $J_1 = 6,1$; $J_2 = 3,2$; H-5 + H-6); 6,78 д (1H; $J_1 = 7,7$; H-5'); 6,98 с (1H; H-2'); 3,39 с (1H; OH); 3,81 с (3H; OCH₃).

2-(3-нитрофенил)-1H-бензо[d]имидазол (**3**) получен с выходом 50%. $T_{\text{пл}}$ 200–202°C.

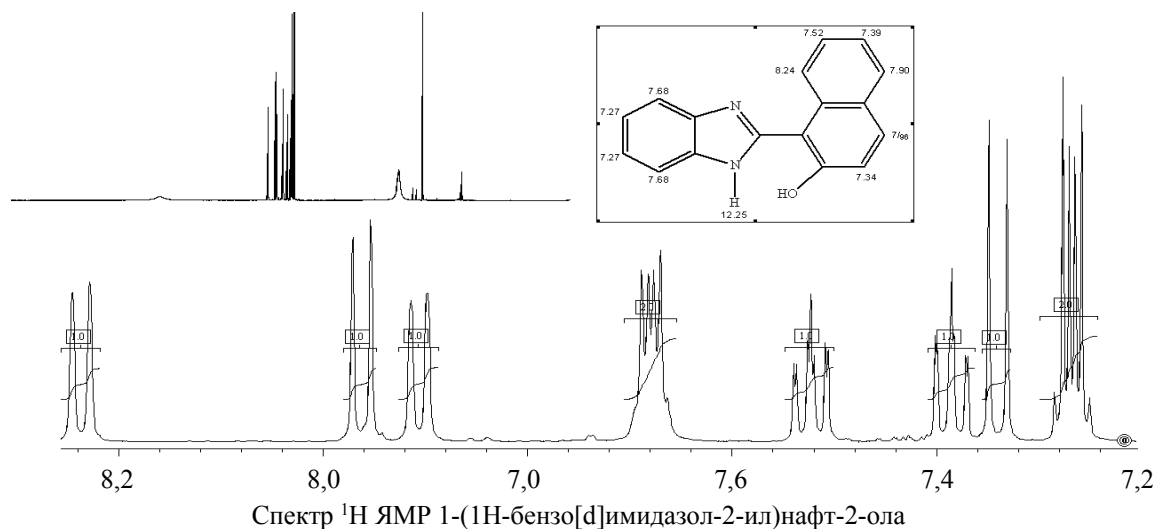
Спектр ИК, см^{-1} : 3382, 3182, 1630, 1521, 1349.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 13,20 с (1H; NH); 9,04 с (1H; H-2'); 8,63 д (1H; $J = 8,9$; H-4'); 8,32 д (1H; $J = 8,9$; H-6'); 7,85 т (1H; $J = 8,4$; H-5'); 7,64 уш. с (2H; H-4 + H-7); 7,23 м (2H; H-5 + H-6).

1-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)нафт-2-ол (**4**) получен с выходом 50%. $T_{\text{пл}}$ 145–147°C.

Спектр ИК, см^{-1} : 3410, 3230, 1638.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д. (J , Гц): 12,30 с (1H; NH); 8,24 д (1H; $J = 8,3$; H-8'); 7,96 д (1H; $J = 8,7$; H-4'); 7,90 д (1H; $J = 7,7$; H-5'); 7,68 дд (2H; $J_1 = 6,1$; $J_2 = 3,2$; H-4 + H-7); 7,52 т (1H; $J_1 = 8,7$; $J_2 = 8,3$; $J_3 = 7,1$; H-7'); 7,39 т (1H; $J = 7,1$; H-6'); 7,34 д (1H; $J = 8,7$; H-3'); 7,27 дт (2H; $J_1 = 6,1$; $J_2 = 3,2$; H-5 + H-6); 3,39 с (1H; OH).



Заключение. В результате проведенных исследований:

– получены соединения 1–4, содержащие бензимидазольный фрагмент, который является важным звеном природных соединений, имеющих фармакологическое применение и представляющие возможный интерес как потенциальные биологически активные вещества;

– полученные соединения 1–4 могут применяться в дальнейших химических превращениях с образованием функционализированных производных как по атому азота, так и по ароматическим циклам;

– изучен синтетический подход к получению 2-замещенных бензимидазола реакцией о-фенилендиамина и ароматических бензальдегидов.

Список литературы

1. Woolley DW. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines // *The Journal of Biological Chemistry*. 1944. Vol. 152. P. 225–232.
2. Brink NG, Flokers K. Vitamin-B12. Vi. 5,6-Dimethylbenzimidazole, a degradation product of vitamin-B12 // *Journal of the American Chemical Society*. 1949. Vol. 71. P. 2951.
3. Epstein S. S. Effect of some benzimidazoles on a vitamin B12-requiring alga // *Nature*. 1960. Vol. 188. P. 143–144.
4. McKellar QA, Scott EW. The benzimidazole anthelmintic agents. A review // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1990. Vol. 13. P. 223–247.
5. Patil A, Ganguly S, Surana S. A systematic review of benzimidazole derivatives as an antiulcer agent // *Rasayan Journal of Chemistry*. 2008. Vol. 1. P. 447–460.
6. Xiang P, Zhou T, Wang L, Sun CY, Hu J, Zhao YL [et al.]. Novel benzothiazole, benzimidazole and benzoxazole derivatives as potential antitumor agents: Synthesis and preliminary in vitro biological evaluation // *Molecules*. 2012. Vol. 17. P. 873–883.
7. Geeta Y, Swastika G. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 419–443.
8. Grimmett M. R. Best synthetic methods. Imidazole and Benzimidazole. Synthesis // M. R. Grimmett. San Diego: Academic Press Inc, 1997. 265 p.
9. James GS, Isaac H. Organic redox reactions during the interaction of o-phenylenediamine with benzaldehyde // *Tetrahedron Letters*. 1971. Vol. 38. P. 351–354.
10. Veeranagaiah V, Rao NVS, Ratnam CV. Studies in the formation of heterocyclic rings containing nitrogen // *Proceedings of the Indian Academy of Science, Section A*. 1974. Vol. 79. P. 230–235.

References

1. Woolley DW. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *The Journal of Biological Chemistry*, 1944, vol. 152, pp. 225–232.
2. Brink NG, Flokers K. Vitamin-B12. Vi. 5,6-Dimethylbenzimidazole, a degradation product of vitamin-B12. *Journal of the American Chemical Society*, 1949, vol. 71, p. 2951.
3. Epstein SS. Effect of some benzimidazoles on a vitamin B12-requiring alga. *Nature*, 1960, vol. 188, pp. 143–144.

4. McKellar QA, Scott EW. The benzimidazole anthelmintic agents. A review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1990, vol. 13, pp. 223–247.
5. Patil A, Ganguly S, Surana S. A systematic review of benzimidazole derivatives as an antiulcer agent. *Rasayan Journal of Chemistry*, 2008, vol. 1, pp. 447–460.
6. Xiang P, Zhou T, Wang L, Sun CY, Hu J, Zhao YL [et al]. Novel benzothiazole, benzimidazole and benzoxazole derivatives as potential antitumor agents: Synthesis and preliminary in vitro biological evaluation. *Molecules*, 2012, vol. 17, pp. 873–883.
7. Geeta Y, Swastika G. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 97, pp. 419–443.
8. Grimmett M. R. Best synthetic methods. Imidazole and Benzimidazole. Synthesis. San Diego, Academic Press Inc. Publ., 1997. 265 p.
9. James GS, Isaac H. Organic redox reactions during the interaction of o-phenylenediamine with benzaldehyde. *Tetrahedron Letters*, 1971, vol. 38, pp. 351–354.
10. Veeranagaiah V, Rao NVS, Ratnam CV. Studies in the formation of heterocyclic rings containing nitrogen. *Proceedings of the Indian Academy of Science, Section A*, 1974, vol. 79, pp. 230–235.

Информация об авторе

Каток Ядвига Марьяновна – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической химии. Белорусский государственный технологический университет (220006, г. Минск, ул. Сverdлова, 13а, Республика Беларусь). E-mail: yadwiga59@mail.ru

Information about the author

Katok Yadviga Mar'yanovna – PhD (Chemistry), Associate Professor, Assistant Professor, the Department of Organic Chemistry. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yadwiga59@mail.ru

Поступила 20.04.2020