

И. Б. Абдрахманов (д.х.н., проф.)^а, Р. А. Хуснутдинов (к.х.н., с.н.с.)^а,
В. М. Шарафутдинов (к.х.н., с.н.с.)^б, А. Р. Гимадиева (к.х.н., с.н.с.)^а, А. Г. Мустафин (д.х.н., проф.)^б

СИНТЕЗ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ ИЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ОРТО-ФЕНИЛЕНДИАМИНОВ

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,

^а лаборатория фармакофорных циклических систем,

^б лаборатория органических функциональных материалов

450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: alf_gim@mail.ru

I. B. Abdrakhmanov, R. A. Khushutdinov, V. M. Sharafutdinov, A. R. Gimadieva, A. G. Mustafin

SYNTHESIS OF BENZIMIDAZOLES FROM SUBSTITUTED ORTHO-PHENYLENEDIAMINES

Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the RAS

71, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: alf_gim@mail.ru

Конденсацией N- и C-алкенилзамещенных орто-фенилендиаминов с муравьиной кислотой получены замещенные бензимидазолы. Ряд новых бензимидазолов синтезирован также взаимодействием диаминов с ароматическими альдегидами по методу Вейденхагена. Взаимодействием производных орто-фенилендиамина с ароматическими альдегидами или галогензамещенным фурфуролом также получены бензимидазолы с хорошими выходами. Строение полученных соединений установлено спектральными методами и элементным анализом.

Ключевые слова: бензимидазолы; конденсация; муравьиная кислота; орто-фенилендиамин; фурфурол.

Substituted benzimidazoles were obtained by condensation of N- and C-alkenyl-substituted ortho-phenylenediamines with formic acid. A number of new benzimidazoles were also synthesized by the interaction of diamines with aromatic aldehydes using the Weidenhagen method. Benzimidazoles were also obtained in good yields by the interaction of ortho-phenylenediamine derivatives with aromatic aldehydes or halogen-substituted furfural. The structure of the compounds obtained was established by spectral methods and elemental analysis.

Key words: benzimidazoles; condensation; formic acid; furfural; ortho-phenylenediamine.

Работа выполнена по теме госзадания №125020601627-6 УФИХ УФИЦ РАН «Разработка стратегии и методов целенаправленного синтеза практически важных веществ на основе фундаментальных исследований свойств природных соединений и продуктов органического синтеза».

The work was carried out on topic of the state assignment no.125020601627-6 of the Ufa Institute of Chemistry of UFRCentre of the RAS «Development of strategies and methods for the targeted synthesis of practically important substances based on fundamental studies of the properties of natural compounds and organic synthesis products».

Бензимидазолы являются системными фунгицидами, подавляющими процессы деления ядра в клетках грибов¹. Производные бензимидазола отличаются эффективностью против болезней вегетативных органов, а также комплекса фитопатогенов, передающихся семенами, и находят широкое применение как протравители семян. Они также применяются в сельском хозяйстве для защиты злаковых, плодовых и овощных культур^{1,2}.

Способы получения бензимидазолов подробно разработаны^{3,4}, но синтез подобных соединений с алкенильными радикалами ранее не опи-

сан. Между тем, благодаря amino-перегруппировке Кляйзена ароматические диамины, содержащие в бензольном ядре заместители аллильного типа, стали вполне доступными⁵⁻⁷.

В настоящей работе представлены результаты исследований по синтезу производных бензимидазола из N- и C-замещенных орто-фенилендиаминов.

Конденсацией N- и C-алкенилированных орто-фенилендиаминов **1**, **2** с муравьиной кислотой получены замещенные бензимидазолы **3**, **4** (схема 1).

Дата поступления 23.12.24

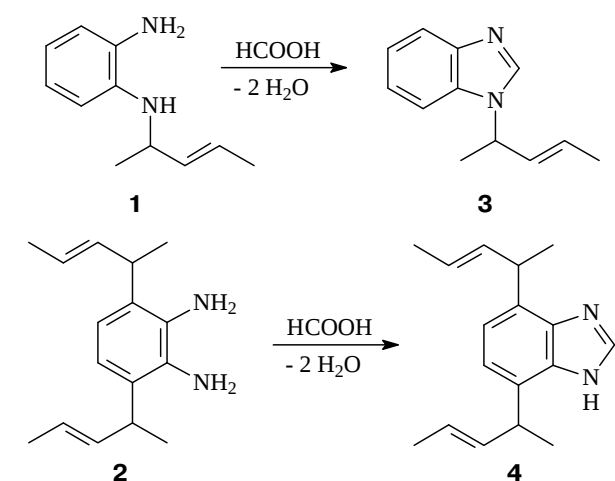


Схема 1

Использование вместо муравьиной кислоты других карбоновых кислот приводит к образованию сложной смеси продуктов.

Ряд новых замещенных бензимидазолов синтезирован с высоким выходом конденсацией диаминов с ароматическими альдегидами по методу Вейденхагена (схема 2) ⁷.

Конденсацией *орто*-фенилендиаминов **2**, **13** с фурфуролом **18** и его производными **19**, **20** также

получены соответствующие бензимидазолы **21**, **22** и **23**, **24** с выходами до 90% (схема 3).

Строение полученных соединений установлено спектральными методами и элементным анализом. В ИК-спектрах соединений **3**, **4**, **9-12**, **14-17**, **21-24** присутствуют полосы поглощения в области 1610-1620 см⁻¹, характерные для C=N-группы в циклических соединениях. В спектрах ЯМР ¹H протоны двух метильных групп бензимидазола **3** резонируют в виде дублетов при 1.44 и 1.58 м.д. Мультиплетный сигнал при 4.78 м.д. принадлежит протону метиновой группы пентенильного радикала, а протон метиновой группы имидазольного цикла резонирует в виде синглета при 7.81 м.д. Мультиплетный сигнал при 5.48 м.д. относится к протонам у двойной связи пентенильного радикала и, наконец, сложный мультиплет при 7.10 м.д. принадлежит протонам ароматического ядра.

Таким образом, конденсация N- и C-алкенилированных *орто*-фенилендиаминов приводит к замещенным бензимидазолам. Взаимодействием производных *орто*-фенилендиамина с ароматическими альдегидами или галогензамещенным фурфуролом также получены бензимидазолы с хорошими выходами.

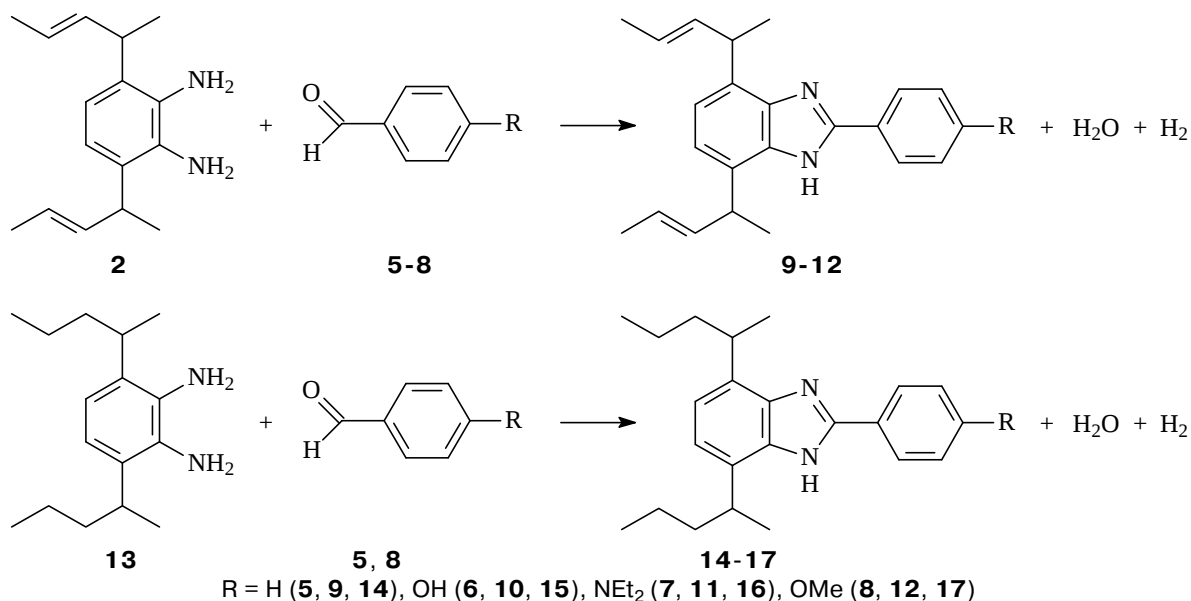


Схема 2

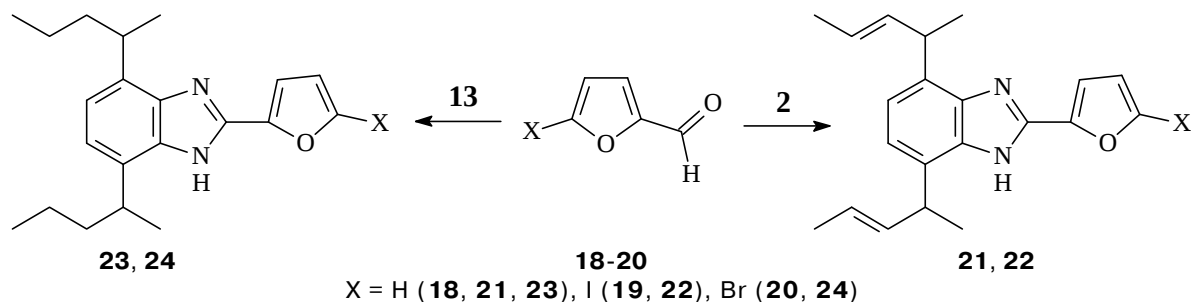


Схема 3

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 МГц, растворитель CDCl_3 , внутренний стандарт – ГМДС. ИК-спектры записаны на приборе UR-20. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro-EA3000». Колоночное хроматографирование и хроматографирование в тонком слое проводили на Al_2O_3 II степени активности, в качестве элюента использовали бензол, этанол, диэтиловый эфир и их смеси в разных соотношениях.

Исходные замещенные фенилендиамины **1**, **2**, **13** синтезировали по известной методике, их физико-химические характеристики соответствуют литературным ⁸.

N-(1-Метил-2-бутенил)бензимидазол (3). Смесь 1.76 г (0.01 моль) соединения **1** и 4 г 90%-ной муравьиной кислоты кипятили в течение 2 ч. После охлаждения при тщательном перемешивании добавляли 10%-ный раствор NaOH до щелочной реакции. Органический слой экстрагировали эфиром. Эфир отгоняли, продукт выделяли колоночной хроматографией. Получили 1.21 г (65%) соединения **3**. R_f 0.36 (бензол:эфир 3:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1610 ($\text{C}=\text{N}$), 970 (*транс*- $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.44 (д, 3H, CH_3 , J 7 Гц), 1.58 (д, 3H, CH_3 , J 5 Гц), 4.78 (м, 1H, CH), 5.48 (м, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.10 (м, 4H, ArH). Найдено, %: C 77.45; H 7.53; N 15.27. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 77.42; H 7.53; N 15.05.

4,7-Ди-(1-метил-2-бутенил)бензимидазол (4). Получен из **2** аналогично **3**. R_f 0.71 (бензол:этанол 10:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1495 ($\text{C}=\text{N}$), 975 (*транс*- $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.34 (д, 6H, 2CH_3 , J 8 Гц), 1.46 (д, 6H, 2CH_3 , J 5 Гц), 4.75 (м, 2H, 2CH), 5.41 (м, 4H, $2\text{CH}=\text{CH}$), 6.83 (с, 2H, ArH), 7.66 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 80.26; H 8.69; N 10.83. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 80.31; H 8.66; N 11.02.

Общая методика получения фенилбензимидазолов 9-12 и 14-17. В колбу помещали 0.015 моль соединения **2** или **13** и 0.018 моль соответствующего альдегида **5-8** в 50 мл этанола. При перемешивании добавляли раствор 6 г ацетата меди (I) в 50 мл дистиллированной воды, нагревали на водяной бане 6 ч, охлаждали и отфильтровывали осадок. К осадку приливали 60 мл этанола, через образовавшуюся суспензию в течение 1 ч пропускали сероводород. Выпавший осадок CuS отфильтровывали и к фильтрату приливали кипящую воду до появления мути. Реакционную массу оставляли до конца кристаллизации.

4,7-Ди-(1-метил-2-бутенил)-2-фенилбензимидазол (9). Выход 60%, $T_{\text{пл}}$ 73–75 °C. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1600 ($\text{C}=\text{N}$), 980 (*транс*- $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.30 (д, 6H, 2CH_3 , J 7 Гц), 1.58 (д, 6H, 2CH_3 , J 5 Гц), 3.95 (м, 2H, 2CH), 5.53 (м,

4H, $2\text{CH}=\text{CH}$), 6.86 (с, 2H, ArH), 7.15 (м, 5H, ArH), 7.95 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 83.51; H 7.84; N 8.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 83.64; H 7.88; N 8.48.

4,7-Ди-(1-метил-2-бутенил)-2-(4-гидроксифенил)бензимидазол (10). Выход 78%, $T_{\text{пл}}$ 73–74 °C. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1610 ($\text{C}=\text{N}$), 975 (*транс*- $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.23 (д, 6H, 2CH_3 , J 7 Гц), 1.50 (д, 6H, 2CH_3 , J 5 Гц), 2.80 (с, 1H, OH), 4.13 (м, 2H, 2CH), 5.50 (м, 4H, $2\text{CH}=\text{CH}$), 6.63 (с, 2H, ArH), 7.00 (с, 2H, ArH), 7.13 (м, 2H, ArH), 10.3 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 79.68; H 7.55; N 7.99. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 79.77; H 7.51; N 8.09.

4,7-Ди-(1-метил-2-бутенил)-2-(4-диэтиламинофенил)бензимидазол (11). Выход 75%, $T_{\text{пл}}$ 63–64 °C. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1610 ($\text{C}=\text{N}$), 970 (*транс*- $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.93–1.41 (м, 12H, 4CH_3), 1.61 (д, 6H, 2CH_3 , J 5 Гц), 3.30 (кв, 4H, 2CH_2 , J 7 Гц), 3.90 (м, 2H, 2CH), 5.10 (м, 4H, $2\text{CH}=\text{CH}$), 6.60 (д, 2H, ArH, J 8 Гц), 6.91 (с, 2H, ArH). Найдено, %: C 80.73; H 8.84; N 10.36. $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 80.80; H 8.73; N 10.47.

4,7-Ди-(1-метил-2-бутенил)-2-(4-метоксифенил)бензимидазол (12). Выход 68%. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1620 ($\text{C}=\text{N}$), 975 (*транс*- $\text{CH}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.20 (д, 6H, 2CH_3 , J 6 Гц), 1.46 (д, 6H, 2CH_3 , J 6 Гц), 3.36 (с, 3H, OCH_3), 4.00 (м, 2H, 2CH), 5.41 (м, 4H, $2\text{CH}=\text{CH}$), 6.56 (д, 2H, ArH, J 8 Гц), 7.00 (с, 2H, ArH), 7.47 (д, 2H, ArH, J 8 Гц), 9.66 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 79.96; H 7.69; N 7.67. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 80.00; H 7.78; N 7.78.

4,7-Ди-(2-пентил)-2-фенилбензимидазол (14). Выход 64%. R_f 0.73 (бензол:этанол 5:1). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1590 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.80 (д, 6H, 2CH_3 , J 7 Гц), 1.20 (т, 6H, 2CH_3 , J 5 Гц), 1.63 (м, 8H, 4CH_2), 3.33 (м, 2H, 2CH), 7.00 (д, 2H, ArH, J 5 Гц), 7.30 (м, 2H, ArH), 8.13 (м, 2H, ArH), 10.1 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 82.66; H 8.95; N 8.28. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 82.63; H 8.99; N 8.38.

4,7-Ди-(2-пентил)-2-(4-гидроксифенил)бензимидазол (15). Выход 77%, $T_{\text{пл}}$ 107–109 °C. ИК-Спектр (ν , см^{-1}): 1615 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.65 (д, 6H, 2CH_3 , J 6 Гц), 1.13 (т, 6H, 2CH_3 , J 4,5 Гц), 1.48 (м, 8H, 4CH_2), 1.85 (с, 1H, OH), 3.33 (м, 2H, 2CH), 6.53 (м, 2H, ArH), 6.90 (с, 2H, ArH), 7.60 (м, 2H, ArH), 10.1 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 78.81; H 6.65; N 7.91. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 78.85; H 8.57; N 8.00.

4,7-Ди-(2-пентил)-2-(4-диэтиламинофенил)бензимидазол (16). Выход 88%, $T_{\text{пл}}$ 60–61 °C. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1610 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 0.8–1.6 (м, 18H, 6CH_3 ; 12H, 6CH_2), 3.33 (м, 2H, 2CH), 6.56 (д, 2H, ArH, J 7 Гц), 7.00 (с, 2H, ArH), 8.03 (д, 2H, ArH, J 5 Гц), 10.66 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 80.08; H 9.78; N 10.28. $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 80.00; H 9.63; N 10.37.

4,7-Ди-(2-пентил)-2-(4-метоксифенил)-бензимидазол (17). Выход 89%, $T_{пл}$ 56–57 °С. ИК-спектр (ν , $см^{-1}$): 1620 (C=N). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 0.76 (д, 6H, 2CH₃, J 5 Гц), 1.2 (т, 6H, 2CH₃, J 4,5 Гц), 1.53 (м, 8H, 4CH₂), 3.33 (м, 2H, 2CH), 3.36 (с, 3H, OCH₃), 6.8 (д, 2H, ArH, J 8 Гц), 7.00 (с, 2H, ArH), 8.19 (д, 2H, ArH, J 8 Гц), 8.83 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 79.09; H 8.81; N 7.61. C₂₄H₃₂N₂O. Вычислено, %: C 79.12; H 8.79; N 7.69.

4,7-Ди-(1-метил-2-бутенил)-2-(2-фурил)-бензимидазол (21). Из 3.9 г (0.016 моль) соединения 2 и 1.6 г (0.017 моль) фурфурола в условиях, аналогичных синтезу 9-14, получили 3.5 г (68%) продукта 21 в виде белых с желтоватым оттенком кристаллов. $T_{пл}$ 90–95 °С. ИК-спектр (ν , $см^{-1}$): 1630 (C=N), 980 (*транс*-CH=CH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 1.43 (д, 6H, 2CH₃, J 6,5 Гц), 1.60 (д, 6H, 2CH₃, J 6 Гц), 3.96 (м, 2H, 2CH), 6.38 (м, 1H, 2C=CHO), 6.54 (м, 4H, 2CH=CH), 6.89 (с, 2H, ArH), 7.10 (д, 1H, =C-CH, J 4 Гц), 7.29 (д, 1H, =CH-O, J 6 Гц), 9.46 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 78.64; H 7.49; N 8.67. C₂₁H₂₄N₂O. Вычислено, %: C 78.75; H 7.50; N 8.75.

4,7-Ди-(1-метил-2-бутенил)-2-(5-иод-2-фурил)бензимидазол (22). Из 4.9 г (0.02 моль) соединения 2 и 4.4 г иодфурфурола 19 получили по вышеописанной методике 3.8 г (43%) продукта 22 в виде темно-серых кристаллов. $T_{пл}$ 90–95 °С. ИК-спектр (ν , $см^{-1}$): 1460 (C=N), 975 (*транс*-CH=CH). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 1.31 (д, 6H,

2CH₃, J 7 Гц), 1.58 (д, 6H, 2CH₃, J 5.5 Гц), 3.80 (м, 2H, 2CH), 5.55 (м, 4H, 2CH=CH), 6.55 (д, 2H, CH-CH, J 4 Гц), 7.01 (с, 2H, ArH), 9.64 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 56.58; H 5.04; N 6.36. C₂₁H₂₃N₂IO. Вычислено, %: C 56.50; H 5.16; N 6.28.

4,7-Ди-(2-пентил)-2-(2-фурил)бензимидазол (23). Из 6.8 г (0.02 моль) диамина 13 и 4.4 г (0.021 моль) фурфурола 18 получили 4.2 г (65%) продукта 23 в виде темно-серых кристаллов. $T_{пл}$ 130–132 °С. ИК-спектр (ν , $см^{-1}$): 1460, 1630 (C=N). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 0.78 (м, 6H, 2CH₃), 1.20 (д, 6H, 2CH₃, J 7 Гц), 1.58 (м, 8H, 4CH₂), 3.30 (м, 2H, 2CH), 6.36 (м, 2H, =CH-CH=C), 7.00 (с, 2H, ArH), 7.20 (д, 1H, =CH-O, J 6 Гц), 9.92 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 77.61; H 8.76; N 8.66. C₂₁H₂₈N₂IO. Вычислено, %: C 77.78; H 8.64; N 8.64.

4,7-Ди-(2-пентил)-2-(5-бром-2-фурил)бензимидазол (24). Из 6.8 г (0.02 моль) диамина 13 и 3.5 г (0.02 моль) бромфурфурола 20 получили 3.3 г (41%) продукта 24 в виде серых кристаллов. $T_{пл}$ 126–127 °С. ИК-спектр (ν , $см^{-1}$): 1610 (C=N). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 0.71 (м, 6H, 2CH₃), 1.16 (д, 6H, 2CH₃, J 4.5 Гц), 1.51 (м, 8H, 4CH₂), 3.30 (м, 2H, 2CH), 6.20 (м, 1H, -CH=C), 7.00 (с, 2H, ArH), 7.25 (д, 1H, =CH-C, J 6 Гц), 9.90 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 62.32; H 6.85; N 6.96. C₂₁H₂₇N₂BrO. Вычислено, %: C 62.53; H 6.70; N 6.35.

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

Литература

1. Ганиев М.М., Недорезков В.Д. Химические средства защиты растений. – М.: КолосС, 2006. – 248 с.
2. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология, применение. – М., 2009. – 406 с.
3. Умаров А.А. Бензимидазолы, их регуляторные свойства и функции. – Ташкент: Фан, 1990. – 132 с.
4. Зинченко В.А. Химическая защита растений: средства, технология и экологическая безопасность. – М.: КолосС, 2012. – 127 с.
5. Castro A.M.M. Claisen rearrangement over the past nine decades // *Chem. Rev.* – 2004. – V.104, №6. – Pp.2939-3002.
6. Majumdar K.C., Bhattacharyya T., Chattopadhyay B., Sinha B. Recent advances in the aza-Claisen rearrangement // *Synthesis*. – 2009. – №13. – Pp.2119-2142.
7. Абдрахманов И.Б., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г., Шарафутдинов В.М. Амино-перегруппировка Кляйзена и превращения орто-алкенилариламинов. – М.: Наука, 2020. – 256 с.
8. Абдрахманов И.Б., Шабаетова Г.Б., Тальвинский Е.В., Биктимирова Л.А., Фатыхов А.А., Толстиков Г.А. Перегруппировка Кляйзена как метод синтеза С-алкенилированных орто-фенилендиаминов // *ЖОрХ*. – 1985. – Т.21, №4. – С.829-835.

References

1. Ganiev M.M., Nedorezkov V.D. *Khimicheskie sredstva zashchity rasteniy* [Chemical plant protection products], Moscow, KolosS Publ., 2006, 248 p.
2. Arkhipov I.A. *Antigel'mintiki: farmakologiya, primeneniye* [Anthelmintics: pharmacology, application], Moscow Publ., 2009, 406 p.
3. Umarov A.A. *Benzimidazoly, ih regul'yatornye svoystva i funktsii* [Benzimidazoles, their regulatory properties and functions], Tashkent, Fan Publ., 1990, 132 p.
4. Zinchenko V.A. *Khimicheskaya zashchita rasteniy: sredstva, tekhnologiya i ekologicheskaya bezopasnost'* [Chemical plant protection: means, technology and environmental safety.], Moscow, KolosS Publ., 2012, 127 p.
5. Castro A.M.M. [Claisen rearrangement over the past nine decades]. *Chem. Rev.*, 2004, vol.104, no.6, pp.2939-3002.
6. Majumdar K.C., Bhattacharyya T., Chattopadhyay B., Sinha B. [Recent advances in the aza-Claisen rearrangement], *Synthesis*, 2009, no.13, pp.2119-2142.
7. Abdrakhmanov I.B., Gimadiev A.R., Mustafin A.G., Sharafutdinov V.M. *Amino-peregruppirovka Klyayzena i prevrashcheniya orto-alkenilarilaminov* [Claisen amino rearrangement and transformations of ortho-alkenyl-arylamines.], Moscow, Nauka Publ., 2020, 256 p.
8. Abdrakhmanov I.B., Shabaeva G.B., Tal'vinskiy E.V., Biktimirova L.A., Fatykhov A.A., Tolstikov G.A. *Peregruppirovka Klyayzena kak metod sinteza S-alkenilirovannykh orto-fenilendiaminov* [Claisen rearrangement as a method for the synthesis of C-alkenylated ortho-phenylenediamines]. *Zhurnal organicheskoy khimii* [Rus. J. Org. Chem.], 1985, vol.21, no.4, pp.829-835.