



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58683 (13) U
(51) МПК (2011.01)
C07D 243/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ БЕНЗІМІДАЗОЛУ

1

2

(21) u201010096

(22) 16.08.2010

(24) 26.04.2011

(46) 26.04.2011, Бюл.№ 8, 2011 р.

(72) БАЄВСЬКИЙ МИХАЙЛО ЮРІЄВИЧ, БАЄВСЬКИЙ ОЛЕКСІЙ МИХАЙЛОВИЧ, ПОДДУБОВ ОЛЕКСАНДР ІГОРЕВИЧ, ЦИКАЛОВ ВІКТОР ВАЛЕНТИНОВИЧ

(73) ТАВРІЙСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. В.І. ВЕРНАДСЬКОГО

(57) 1. Спосіб одержання похідних бензімідазолу, що включає реакцію конденсації 1,2-

фенілендіаміну з похідними карбонових кислот, який **відрізняється** тим, що синтез проводять сплавкою в присутності метаборної кислоти, що перебуває в мольному співвідношенні з о-фенілендіаміном в інтервалі 1:1-1:2, протягом 1,5-2 годин.

2. Спосіб одержання 2-аміноалкіл(арил)бензімідазолів за пунктом 1, який **відрізняється** тим, що амінокислоти в реакції використовуються у вигляді гідрохлориду.

Корисна модель ставиться до області синтезу гетероциклічних з'єднань і може бути використана в процесах синтезу похідних бензімідазолу, які мають високу біологічну активність широкого спектра й можуть бути використані в області фармакології.

Як прототип обрані способи одержання похідних бензімідазола, описані в [Grimmet M.R. Imidazole and Benzimidazole Synthesis. / Academic Press. 1997 - P.71-89] - метод Філіпса, заснований на конденсації карбонових кислот з 1,2-фенілендіаміном в 4N соляній кислоті в результаті 4-годинного кип'ятіння зі зворотним холодильником.

Головним недоліком методу є тривалість процесу й низький вихід цільового продукту у випадку просторово утруднених карбонових кислот, необхідність нейтралізації. Крім того, для просторово захищених кислот існує метод синтезу, описаний в [Пожарский А.Ф., Гарновский А.Д., Симонов А.М. Успехи химии имидазолов // Успехи химии. - 1966. - Т.35. - Вып.2. - С.269-287], заснований на конденсації 1,2-фенілендіаміна з карбоновими кислотами ароматичного ряду в поліфосфорній кислоті при температурі 240°C протягом 4-х годин. До недоліків методу ставиться висока температура процесу.

В основу корисної моделі поставлене завдання розробки способу синтезу похідних 1[H]-бензімідазола, у якому, за рахунок нових технологічних прийомів, був би забезпечений більш висо-

кий вихід цільових продуктів, знижений час процесу при зменшенні температури процесу.

Сутність корисної моделі полягає в тому, що спосіб одержання похідних бензімідазолу включає реакцію конденсації 1,2-фенілендіаміна з похідними карбонових кислот, при цьому синтез проводять сплавкою в присутності метаборної кислоти, яка перебуває в мольному співвідношенні з о-фенілендіаміном в інтервалі 1:1-1:2 протягом 1,5-2 годин, а у випадку конденсації 1,2-фенілендіаміна з амінокислотами останні в реакції використовуються у вигляді гідрохлориду.

Синтез здійснюється за наступною схемою:



Приклад конкретного виконання.

Приклад 1. У скляній склянці змішують 108 м (1 моль) 1,2-фенілендіаміна - 46 м (1 моль) мурашиної кислоти, 22 м (1 моль) метаборної кислоти, нагрівають до 120 градусів протягом години. Контроль за ходом реакції ведуть методом тонкошарової хроматографії. По закінченні реакції реакційну суміш прохолоджують до 80°C. Додають 20 моль 40% розчину аміаку. Відфільтровують осад 1H-бензімідазола, що випав. Перекристалізують з води. Вихід 96%.

Приклад 2. У скляній склянці змішують 108 м (1 моль) 1,2-фенілендіаміна - 74 м (1 моль) пропі-

(13) U

(11) 58683

(19) UA

онової кислоти, 22 м (1 моль) метаборної кислоти, нагрівають до 120 градусів протягом години. Контроль за ходом реакції ведуть методом тонкошарової хроматографії. По закінченні реакції реакційну суміш прохолоджують. Додають 20 моль 40% розчину аміаку. Відфільтровують осад 2-етіл-1Н-бензімідазола, що випав. Перекристалізують з 40% одного етанолу. Вихід - 97%.

Приклад 3. У скляній склянці змішують 108 м (1 моль) 1,2-фенілендіаміна - 76 м (1 моль) гліколевої кислоти, 22 м (1 моль) метаборної кислоти, нагрівають до 120 градусів протягом години. Контроль за ходом реакції ведуть методом тонкошарової хроматографії. По закінченні реакції реакційну суміш прохолоджують до 80°C. Додають 20 мол 40% розчину аміаку. Відфільтровують осад 2-гідроксиметил-1Н-бензімідазола, що випав. Перекристалізують з води. Вихід 92%.

Приклад 4. У скляній склянці змішують 108 м (1 моль) 1,2-фенілендіаміна, 122 м (1 моль) бензойної кислоти, 22 м (1 моль) метаборної кислоти, нагрівають до 150 градусів протягом години. Контроль за ходом реакції ведуть методом тонкошарової хроматографії. По закінченні реакції реакційну суміш прохолоджують. Заливають 500 мол 10% соляної кислоти, нагрівають до кипіння. Фільтрують. Фільтрат нейтралізують 20% розчином аміаку, доводячи його до РН 8. Отриманий 2-феніл-1Н-бензімідазол відфільтровують і перекристалізують з етанолу. Вихід 94%.

Приклад 5. У скляній склянці змішують 21,6 (0,2 моль) 1,2-фенілендіаміна, 22,1 м (0,2 моль) гідрохлориду гліцину, 22 м (0,1 моль) метаборної кислоти, нагрівають до 120 градусів протягом 2-годин. Контроль за ходом реакції ведуть методом тонкошарової хроматографії. По закінченні реакції реакційну суміш прохолоджують до 80°C. Заливають 150 мол гарячого розчину 10% соляної кислоти (близько 90°C), нагрівають до кипіння. Відганя-

ють на роторному випарнику воду з надлишком соляної кислоти. 2-амінометил-1Н-бензімідазол дигідрохлорид перекристалізують з етанолу. Вихід 78%.

Приклад 6. У скляній склянці змішують 10,8 м (0,1 моль) 1,2-фенілендіаміна, 26,2 м (0,1 моль) гідрохлориду гістидину, 1,1 м (0,1 моль) метаборної кислоти, нагрівають до 120 градусів протягом 2 годин. Контроль за ходом реакції ведуть методом тонкошарової хроматографії. По закінченні реакції реакційну суміш прохолоджують до 80°C. Заливають 150 моль гарячого розчину 10% соляної кислоти (близько 90°C), нагрівають до кипіння. Відганяють на роторному випарнику воду з надлишком соляної кислоти. Отриманий 1-(1Н-бензімідазол-2-ил)-2-(3Н-імідазол-4-ил)-етиламін перекристалізують з етанолу. Вихід 69%.

Причинно-наслідковий зв'язок між істотними ознаками й технічним результатом, який досягають, імовірно, такий. Отриманий результат досягається за рахунок введення в реакційну масу метаборної кислоти, що є акцептором води, яка виділяється в результаті реакції конденсації, що дозволяє змістити рівновагу реакції у бік зростання виходу цільового продукту, понизити температуру реакції й прискорити процес конденсації.

Експериментальні дані на прикладі синтезу 2 на вибір оптимальних умов представлені в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1: Залежність виходу 2-етил-1Н-бензімідазола - від концентрації метаборної кислоти.

Таблиця 2: Залежність виходу продуктів реакції від часу реакції.

Спосіб, що патентуємо, дозволяє одержувати цільові похідні бензімідазолу з високим виходом при більш низьких енергетичних витратах за більш короткий час.

Таблиця 1

Залежність виходу 2-етил-1Н-бензімідазола - від концентрації метаборної кислоти

Співвідношення НВО ₂ : ОФДА, моль	Тривалість	Середній вихід, %	S
1:1	120 хв.	98,17	0,397
1:2	120 хв.	99,50	0,402
1:4	120 хв.	87,97	0,355
1:10	120 хв.	65,10	0,263
0:1	120 хв.	12,31	0,368

Таблиця 2

Залежність виходу продуктів реакції від часу реакції

Співвідношення НВО ₂ : ОФДА, моль	Тривалість	Середній вихід, %	S
1×2	120 хв.	99,50	0,402
1×2	90 хв.	87,47	0,354
1×2	60 хв.	75,60	0,306
1×2	45 хв.	65,10	0,263
1×2	30 хв.	34,40	0,139
1×2	15 хв.	12,37	0,050

