



УДК: 547.785.51

Шохрух КУБАЕВ,

ЎзРФА ЎМКИ Синтетик препаратлар технологияси лабораторияси таянч докторанти

E-mail: kubayevshoxrux1992@gmail.com

Сарвар САИДОВ,

ЎзРФА ЎМКИ Синтетик препаратлар технологияси лабораторияси кичик илмий ходими, PhD.

Тохира МЎМИНОВА,

ЎзРФА ЎМКИ Синтетик препаратлар технологияси лабораторияси лаборанти

Аскар АБДУРАЗАКОВ,

ЎзРФА ЎМКИ Синтетик препаратлар технологияси лабораторияси, катта илмий ходими., к.ф.н.

Хайрулла БОБАКУЛОВ,

ЎзРФА ЎМКИ Физикавий тадқиқот усуллари лабораторияси, катта илмий ходими., к.ф.н.

Ўзбекистон Миллий университети профессори, кимё фанлари доктори А.К.Абдушукуров тақризи асосида

SYNTHESIS AND SPECTROSCOPIC ANALYSIS OF CERTAIN DERIVATIVES OF 2-AMINO BENZIMIDAZOLE

Abstract

The synthesis of 2-aminobenzimidazole derivatives was carried out on the basis of 2-methoxycarbonylamino benzimidazole. The effect of temperature on the course of the reaction was studied, reactions involving nitration and stannous chloride were carried out at a lower temperature compared to the classical method, and a mechanism for the acylation reaction involving carboxylic acids was proposed. Analysis of the ¹H NMR spectra of the synthesized compounds shows that in substances 3 and 5 in the solvent DMSO-d₆, the proton of the NH group in the imidazole ring migrates to the C=N group with the tautomerism phenomenon due to the rotation of C-N around the simple single bond.

Key words: Benzimidazole, spectrum, carboxylic acids, tautomerism, isomerism, chemical bond, migration, acylation.

СИНТЕЗ И СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛА

Аннотация

Синтез производных 2-аминобензимидазола осуществлен на основе 2-метоксикарбониламинобензимидазола. Изучено влияние температуры на ход реакции, проведены реакции с участием нитрования и двухлористого олова при более низкой температуре по сравнению с классическим методом, предложен механизм реакции ацилирования с участием карбоновых кислот. Анализ спектров ЯМР ¹H синтезированных соединений показывает, что в веществах 3 и 5 в растворителе ДМСО-d₆ протон NH-группы в имидазольном кольце мигрирует к группе C=N за счет явления таутомерии вследствие вращения C-N вокруг простой одинарной связи.

Ключевые слова: Бензимидазол, спектр, карбоновые кислоты, таутомерия, изомерия, химическая связь, миграция, ацилирование.

2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛНИНГ АЙРИМ ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ ВА СПЕКТРОСКОПИК ТАҲЛИЛИ

Аннотация

2-метоксикарбониламинобензимидазол асосида 2-аминобензимидазол ҳосилалари синтези амалга оширилди. Реакциянинг боришига ҳароратнинг таъсири ўрганилди, нитролаш ва қалай II хлорид иштирокида борадиган реакциялар классик усулга нисбатан паст ҳароратда олиб борилди ва карбон кислоталар иштирокида ациллаш реакция механизми тақлиф этилди. Синтез қилинган бирикмаларнинг ЯМР ¹H спектри таҳлил қилинганда ДМСО-d₆ эритувчисида 3 ва 5 моддаларда имидазол ҳалқасидаги NH гуруҳ протонлари C=N гуруҳига миграцияси ҳисобига, тоутамерия ҳодисаси туфайли C-N оддий боғ атрофида айланиши ҳисобига изомерланиши кузатилиши аниқланди.

Калит сўзлар: Бензимидазол, спектр, карбон кислоталар, тоутамерия, изомерия, кимёвий боғ, миграция, ациллаш.

Қириш. Гетеросиклик бирикмалар вакили бўлган, бензимидазол ҳалқаси бензол ва имидазол гуруҳидан ташкил топган бўлиб, айрим бирикмалари эритмада изомер аралашма ҳолида учрайди, кизиқарли жиҳати бир хил бензимидазол ядросига эга имидазол ҳалқасидаги NH гуруҳ протони C=N гуруҳига миграцияси ҳисобига тоутамерланиш юзага келади. Тоутамерия ҳодисаси кенг тарқалган бўлиб алифатик, ароматик ва гетероҳалқа тутган кўплаб бирикмаларда учрайди [1]. Бензимидазол ҳосилаларида эса асосан синтез қилинган бирикмаларда тоутамерия учраши кузатилган [2].

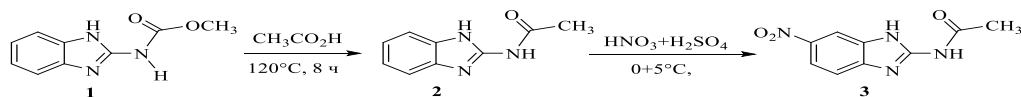
Бундан ташқари тадқиқотларнинг аксаряти бирикмаларнинг тоутамериясини ўрганишга эмас балки ЯМР спектрларини сифатли олишга қаратилган. Бироқ, ЯМР спектроскопия тоутамерия ҳодисасида протон кўчиш энергетикаси ва бензимидазол ҳосилаларининг конформациясини назарий жиҳатдан ўрганиш учун қўлланилган [3],[4].

Бундан ташқари тоутамер мувозанатига, айниқса тоутамерия ҳодисасига ҳароратнинг таъсирини ўрганишда ЯМР спектроскопия усули афзаллигини кўрсатган [5]. Бензимидазол ҳосиласи бўлган омепазол сульфид, (R)-лансапразол, омепазол сулфонларнинг ЯМР таҳлили давомида уларнинг ¹H ва ¹³C спектрлари ДМСО-d₆ эритувчисида олинганда баъзи сигналларнинг кенгайганлиги ва интенсивлигининг пасайганлиги кузатилган. Ушбу бирикмаларнинг ЯМР тузилишини протон ва апротон эритувчиларда текширишган, резонанс чизиқларига таъсири, шунингдек, ¹H ва ¹³C ЯМР кимёвий силжиш, ҳароратнинг тоутамерия ҳолат энергетикаси экспериментал тарзда ўрганилган [6]. бензимидазол

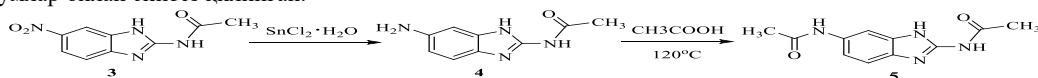
хосилалари гетероҳалқали фармакофор бирикмалар бўлиб, замонавий дори воситаларини ишлаб чиқаришда муҳим биологик ва фармакологик кенг таъсир доирасига эга микробларга қарши [7],[8], саратонга қарши [9],[10], аллергияга қарши [11], [12] ва вирусларга қарши [13] фаолликка эга воситалар ҳисобланади.

Тажриба натижалари ва таҳлили. Ушбу иш олдинги ишларнинг давоми бўлиб объект сифатида тиббиётда антигельминт воситаси сифатида ишлатиладиган Медамин препаратининг фаол таъсир этувчи моддаси бўлган бензимидазол синфига кирувчи 2-метоксикарбониламинобензимидазолни таъналанган (1).

Олдинги ишларимизда 2-метоксикарбониламинобензимидазолни (1) ортикча миқдорда олинган муз сирка кислотасининг қайнаш ҳароратида 8 соат давомида реакцияси олиб борилганда 2-ацетиламинобензимидазол олинган [14]. Синтез қилинган 2-ацетиламинобензимидазолни классик усул ёрдамида электрофил алмашиниш реакцияси нитроловчи аралашма ёрдамида 0+50С ҳарората олиб борилган ва натижада 5-нитро-2-ацетиламинобензимидазол (3) синтез қилиб олинган.

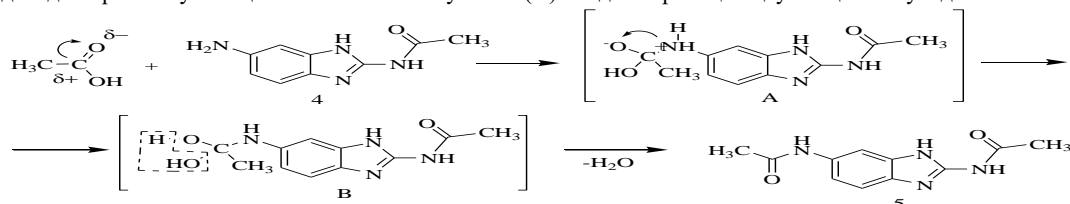


2-ацетиламинобензимидазолнинг янги хосилаларини синтез қилиш мақсадида нитро ҳосила (3)ни 2 молекула сувли қалай II хлорид ёрдамида моддалар 1:3 моль нисбатда олиниб қайтариш реакцияси кислотали шароитда 4 соат давомида классик усулга нисбатан паст ҳароратда олиб борилган ва натижада 5-амино-2-ацетиламинобензимидазол (4) юқори унумлар билан синтез қилинган.



Тадқиқотларни давом эттириб синтез қилинган 5-амино-2-ацетиламинобензимидазол (4)ни ортикча миқдорда олинган муз сирка кислота ёрдамида 120°C да реакцияси 8 соат давомида олиб борилган ва натижада 2,5-диацетиламинобензимидазол (5) олинган. Ушбу реакциянинг тахминий механизми келтирилган.

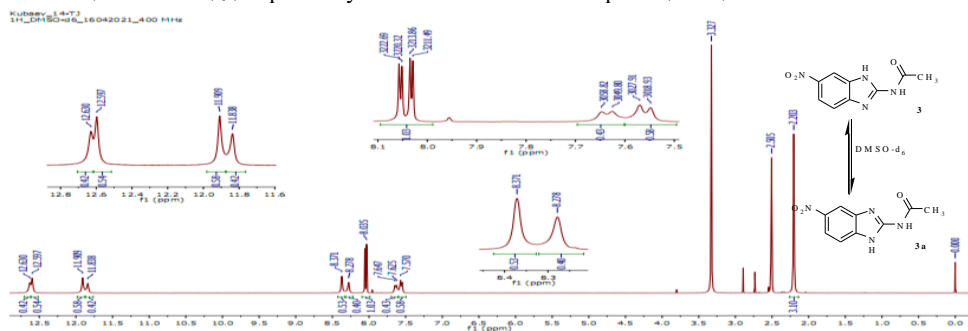
Келтирилган тахминий реакция механизмига тўхталадиган бўлсак: Реакция дастлаб муз сирка кислотанинг 5-амино-2-ацетиламинобензимидазога (4) нуклеофил ҳужуми билан бошланади ва натижада А типдаги тўртламчи тузга ўхшаш интермедиятни ҳосил қилади. Маълумки интермедиятлар жуда кам вақт давомида турғун бўлади ва А типдаги интермедиятдан протон кўчиш ҳисобига кислотага ўхшаш (В) типдаги оралик маҳсулот ҳосил бўлади.



Шундан сўнг ҳосил бўлган (В) типдаги оралик маҳсулотдан бир молекула сувнинг чиқиб кетиши натижасида 2,5-диацетиламинобензимидазол (5) ҳосил бўлади.

2.2 Синтез қилинган бирикмаларнинг тузилишини ўрганиш

Ушбу синтез қилинган моддаларнинг тузилиши ЯМР ^1H спектри таҳлил қилинган.

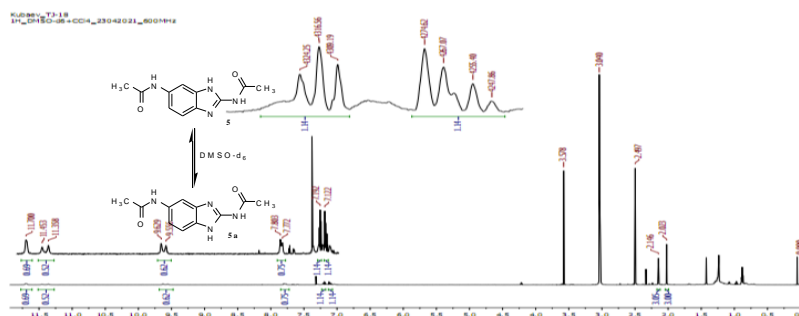


1-расм. N-(5-нитро-1H-бензимидазол-2-ил)-ацетамиднинг ЯМР ^1H спектри ва тоутомера натижасида изомерланиши.

3-модданинг ЯМР ^1H спектри ДМСО- d_6 эритувчисида олинганда аминаоцетат қолдиғидаги метил гуруҳи протонларининг кимёвий силжиш қиймати кучли соҳасида δ_{H} 2.20 (Ac) синглет ҳолатда намоён бўлган.

1-расмдан кўриниб турибдики спектрнинг ароматик соҳага тегишли АВХ спин тизимига хос бўлган учта **протон сигналлари** δ_{H} 7.56 и 7.63 (1H, д, J=8.8, H-4), 8.04 (1H, дд, J=8.8, 2.3, H-6), 8.28 и 8.37 (1H, кен. с, H-7) мавжуд бўлиб, бензол халқасидаги уч алмашган протонларга мос келади. Бундан ташқари янада кучсиз соҳада иккита аминао гуруҳ протонлари кенгайган синглет шаклида тегишли соҳаларда δ_{H} 11.84 и 11.91 (3-NH), 12.60 и 12.63 (2-NH) намоён бўлган. H-5, H-7 ва имидазол халқасидаги NH гуруҳи протони C=N гуруҳига миграцияси ҳисобига тоутамерия ҳодисаси туфайли C-N оддий боғ атрофида айланиши сабабли эритмада изомерланиши кузатилди [15]. Айлиниш ҳисобига ҳосил бўлган **3** ва **3a** изомерларнинг интеграл сигнал интенсивлиги бўйича нисбати 0,4:0,6 ни ташкил қилди.

Синтез қилинган **5**-моддаларнинг тузилиши ЯМР ^1H спектри таҳлил қилинган.



2-расм. 2,5-Диацетиламинобензимидазолнинг ЯМР ^1H спектри ва тоутимерия натижасида изомерланиши.

5-модданинг ЯМР ^1H спектри ДМСО- d_6 эритувчисида диацетат қолдиғидаги метил гуруҳи протонларининг кимёвий силжиш қиймати кучли соҳасида δ_{H} 2.0-2.1 алоҳида 2(3Н, с, CH_3) (2 Ас) синглет ҳолатда намоён бўлган.

2-расмдан кўриниб турибдики 5 модда ҳам 3 моддага ўхшаш янада кучсиз соҳада иккита amino гуруҳ протонлари кенгайган синглет шаклида тегишли соҳаларда δ_{H} 11.70 (1Н, кен.с, 5-NH) намоён бўлган. NH протони C=N гуруҳига миграцияси ҳисобига тоутимерия ходисаси туфайли C-N оддий боғ атрофида айланиши сабабли (Н-4, Н-6, Н-7, 2-NH, 3-NH и 5-NH) эритмада изомерланиши кузатилади. Адабиёт манбааларида келтирилган маълумотларга таянган ҳолда шуни айтиш мумкинки N-(5-нитро-1Н-бензимидазол-2-ил)-ацетамидда нитро гуруҳи электроноакцептор гуруҳ бўлганлиги сабабли изомерланиш ЯМР ^1H спектрида 2,5-диацетиламинобензимидазолга нисбатан интенсивлиги бўйича нисбати 0,4:0,6 аниқ кузатилади. 2,5-диацетиламинобензимидазолда метил гуруҳи электронодонор таъсир кўрсатган ва шу сабабли 5 ҳамда 5а изомерларнинг интенсивлиги бўйича нисбатини аниқ ўлчаш имкони бўлмаган.

Тажриба қисми. Синтез қилинган бирикмаларнинг ИҚ-спектрлари Перкин-Элмер фирмасининг ИҚ-Фурье Система 2000 спектрометрида КВг ли таблеткаларда, масс-спектрлари MS-30 (Kratos) ларда, ЯМР ^1H , ^{13}C спектрлари ишчи частотаси 400 МГц бўлган Unity-400⁺ ва ишчи частотаси 600 МГц бўлган Jeol-600 ускуналарида (ички стандарт ГМДС, δ -шкаласи) олинди.

N-(1Н-бензимидазол-2-ил)-ацетамид синтези (2). N-(1 Н-бензимидазол-2-ил)-ацетамид синтез қилинди, унум (98%). Суюқланиш ҳарорати 282-284 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0,68 (система:хлороформ:бензол:метанол-2,5:1,5:0,5). ^1H ЯМР-спектр (δ , м.д., Гц, CD_3COOD): 11.55 (1Н, с, -NH-C=O), 7.56-7.60 (2Н, AA'BB'-тур, Н-4,6), 7.28-7.32 (2Н, AA'BB'-тур, Н-5,7), 2.27 (3Н, с, CH_3), ИҚ-спектр (ν , cm^{-1}): 3150, 3400 (NH, NH_2), 1688 (C=O), 1638 (C=N), 1584 (C-N), 1456 (CH_3), 1524 (C=C). MS (70-эВ) m/z (%) 175 (14) $[\text{M}]^+$, 134 (3.2), 133 (100) $[\text{M}-\text{COCH}_3]^+$, 105 (10.4). ESI-HRMS: ҳисоблаб топилган $\text{C}_9\text{C}_9\text{N}_3\text{O}$:175.0746, амалда топилган 175.0755.

N-(5-нитро-1Н-бензимидазол-2-ил)-ацетамид синтези (3). N-(5-нитро-1Н-Бензимидазол-2-ил)-ацетамид (74%) унум билан олинди. Суюқланиш ҳарорати 316-318 $^{\circ}\text{C}$. R_f 0,68 (система: ацетон-бензол 3:2). ^1H ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.20 (3Н, с, CH_3), 7.56 и 7.63 (1Н, д, J=8.8, Н-5), 8.04 (1Н, дд, J=8.8, 2.3, Н-6), 8.28 и 8.37 (1Н, кен. с, Н-2), 11.84 и 11.91 (1Н, кен.с, 3-NH), 12.60 и 12.63 (1Н, кен.с, 2-NH). ИҚ-спектр (ν , cm^{-1}): 3406.85 (NH), 1696.81 (C=O), 1630.76 (C=N), 1529.81 (C-N), 1465.73 (CH_3). MS (70-эВ) m/z. ESI-HRMS: ҳисоблаб топилган $[\text{M}+\text{H}]^+$: 220,185; амалда топилган. 221,185.

N-(5-амино-1Н-бензимидазол-2-ил)-ацетамид синтези (4).

N-(5-амино-1Н-Бензимидазол-2-ил)-ацетамид (59,6%) унум билан олинди. Суюқланиш ҳарорати 344-346 $^{\circ}\text{C}$. R_f 0,58 (система: ацетон:бензол:метанол-3:2:1). ^1H ЯМР-спектр (δ , м.д., Гц, CD_3COOD) 600 МГц: 2.1 м.у. (3Н, с, CH_3), 6.38 м.у. (1Н, дд, $J_1=1,87$ Гц, $J_2=8,36$ Н-6), 6.63 м.у. (1Н, с, Н-4), 7.05 м.у. (1Н, д, J=8,35, Н-7).

N-(5-ацетамино-1Н-бензимидазол-2-ил)-ацетамид синтези (5).

N-(5-ацетамино-1Н-бензимидазол-2-ил)ацетамид (95 %) унум билан олинди. Суюқланиш ҳарорати 282-284 $^{\circ}\text{C}$. R_f 0,63 (система: хлороформ:бензол:метанол-5:1.5:1). ^1H ЯМР-спектр (600 МГц, ДМСО- d_6 + CCl_4 , δ , м.у., J/Гц): 2.02 (3Н, с, CH_3), 2.15 (3Н, с, CH_3), 7.09 ва 7.11 (1Н, д, J=7.6, Н-5), 7.19 ва 7.20 (1Н, д, J=7.6, Н-6), 7.77 ва 7.80 (1Н, кен. с, Н-2), 9.56 ва 9.63 (1Н, кен.с, 2-NH), 11.36 ва 11.45 (1Н, кен.с, 3-NH), 11.70 (1Н, кен.с, 5-NH).

Хулоса. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида 2-ацетиламинобензимидазолни нитролаш ва нитро гуруҳини қалай II хлорид иштирокида қайтариш жараёнида ацетамид боғни сақлаб қолган ҳолда реакцияни олиб бориш шароити топилди ва юқори унумлар билан синтез қилинди. Реакция маҳсулотларининг физик-кимёвий катталиклари аниқланди ва моддаларнинг тузилиши ИҚ-, Масс- ва ЯМР-спектрлари ёрдамида аниқланди. Синтез қилинган 3 ва 5 моддалар ^1H ЯМР-спектрлари ДМСО- d_6 олинганда тоутимерия ходисаси туфайли C-N оддий боғ атрофида айланиши сабабли эритмада изомерланиш кузатилади.

АДАБИЁТЛАР

1. Claramunt R.M., López C., Santa María M. D., Sanz D., Elguero J. The use of NMR spectroscopy to study tautomerism, Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectros. 49 (2006) 169-206.
2. Nina V., Nikola B., Nikola C., Josip P. Optimization of omeprazole synthesis: physico-chemical steering towards greener processes, Chemistryselect. 2 (2017) 4899-4905.
3. Ali B., Jane H., Roman R., Computer-Aided ^{13}C NMR chemical profiling of crude natural extracts without fractionation, J. Nat. Prod. 80 (2017) 1387-1396.
4. Zhang Y.L., Zhou X.W.L.Wu. Isolation, structure elucidation, and absolute configuration of syncarpic acid-conjugated terpenoids from Rhodomyrtus tomentosa, J. Nat. Prod. 80 (2017) 989-998.
5. Oki M. Applications of dynamic NMR to organic chemistry Methods in StereochemicalAnalysis, Weinhei, Verlag Chemie, 1985.
6. Feng Su, Ziqing Sun, Weike Su, Xianrui Liang. NMR investigation and theoretical calculations on the tautomerism of benzimidazole compounds. Journal of Molecular Structure. Vol. 1173, 2018, P. 690-696.
7. Ansari K.F., Lal C. Synthesis and evaluation of some new benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents, Eur. J. Med. Chem. 44 (2009) 2294-2299.

8. Zhang H.Z., Damu G.L.V., Cai G.X., Zhou Ch.H. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzimidazole type of Fluconazole analogues and their synergistic effects with Chloromycin, Norfloxacin and Fluconazole, *Eur. J. Med. Chem.* 64 (2013) 329-344.
9. Kamaldeep P., Sharma A., Luxami V. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of primary amine substituted quinazoline linked benzimidazole, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24(2) (2014) 624-629.
10. Sharma A., Luxami V., Paul K. Synthesis, single crystal and antitumor activities of benzimidazole-quinazoline hybrids, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23 (2013) 3288-3294.
11. Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 16 (2012) 1999-2005.
12. Wang X.J., Zhang M.Y., Xi, J.H., Fu, F.R., Cheng G.F., Yin D.L., You Q. D. Synthesis, biological evaluation and SAR studies of benzimidazole derivatives as H1-antihistamine agents, *Chin. Chem. Lett.* 23(6) (2012) 707-710.
13. Pryde D.C., Tran Th.D., Gardner I., Bright H., Stupple P., Galan S., Alsop L., Watson L., Middleton D.S., Dayal S., Platts M., Murray E.J., Parkinson T., Webster R. Non-benzimidazole containing inhibitors of respiratory syncytial virus, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23 (2013) 827-833.
14. Abdurazakov A.Sh., Saidov S.S., Okmanov R.Ya., Kubaev Sh.Kh., Elmuradov B.Zh. Alternative and efficient method for the preparation of 2-acetamidobenzimidazoles // *Egyptian Journal of Chemistry* -2021. -Vol. 64, -No. 5. -P. 2247 – 2252.
15. Deetz M.J., Forbes C.C., Jonas M. Malerich J.P., Smith B.D., Wiest O. Unusually low barrier to carbamate C-N rotation. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3949-3952.