

О. О. Чайковська<sup>1</sup>, Р. В. Смалій<sup>2</sup>, Н. А. Штиль<sup>2</sup>, О. М. Костюк<sup>1</sup><sup>1</sup> Інститут органічної хімії НАН України, Україна

02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: chaikoff2005@ukr.net

<sup>2</sup> ТОВ НВП «Єнамін», Україна

## *p*-Нітрофеніловий естер (дифенілфосфорил)оцтової кислоти як реагент для синтезу 2-(фосфорилметил)-бензімідазолу

**Мета.** Розширити синтетичний потенціал активованих естерів (дифенілфосфорил)оцтової кислоти для синтезу фосфорильованих бензімідазолів.

**Результати та їх обговорення.** Знайдено новий синтетичний підхід до одержання 2-[(дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазолу на основі *p*-нітрофенілового естеру (дифенілфосфорил)оцтової кислоти та *o*-фенілендіаміну. Досліджено комплексоутворювальну здатність 2-[(дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазолу по відношенню до катіонів 12 групи, одержано його хелатоподібний комплекс з CdCl<sub>2</sub>, для якого проведено рентгеноструктурне дослідження.

**Експериментальна частина.** Двостадійною реакцією *p*-нітрофенілового естеру (дифенілфосфорил)оцтової кислоти з *o*-фенілендіаміном одержано з високим виходом 2-[(дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазол. Синтезовано комплекс цієї сполуки з CdCl<sub>2</sub>. Будову всіх одержаних сполук підтверджено методами <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопії, LC/MS-спектрометрії, даними елементного аналізу, а для комплексу CdCl<sub>2</sub> – даними рентгеноструктурного дослідження.

**Висновки.** Реалізовано новий синтетичний підхід до одержання 2-(фосфорилметил)бензімідазолу взаємодією активованого естеру фосфорилоцтової кислоти з *o*-фенілендіаміном. Показано, що одержаний 2-[(дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазол здатен до утворення комплексів хелатного типу з солями кадмію в нейтральному середовищі.

**Ключові слова:** *p*-нітрофеніловий естер (дифенілфосфорил)оцтової кислоти; фосфорильовані бензімідазоли

О. О. Chaikovska<sup>1</sup>, R. V. Smaliy<sup>2</sup>, N. A. Shtyl<sup>2</sup>, O. M. Kostyuk<sup>1</sup><sup>1</sup> Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine<sup>2</sup> Enamine Ltd, Ukraine

### *p*-Nitrophenyl ester of (diphenylphosphoryl)acetic acid as a reagent for the synthesis of 2-(phosphorylmethyl)benzimidazole

**Aim.** To expand the synthetic potential of the activated esters of diphenylphosphorylacetic acid for the synthesis of phosphorylated benzimidazoles.

**Results and discussion.** A new synthetic pathway to obtain 2-((diphenylphosphoryl)methyl)-1*H*-benzimidazole has been found via the reaction of *p*-nitrophenyl ester of (diphenylphosphoryl)acetic acid and *o*-phenylenediamine. The complexing ability of 2-[(diphenylphosphoryl)methyl]-1*H*-benzimidazole for metal ions of the twelfth group has been determined. The chelate complex with CdCl<sub>2</sub> has been prepared and studied by the X-ray diffraction method.

**Experimental part.** The two-step reaction of *p*-nitrophenyl ester of (diphenylphosphoryl)acetic acid with *o*-phenylenediamine resulted in 2-[(diphenylphosphoryl)methyl]-1*H*-benzimidazole with a high yield. Its complex with CdCl<sub>2</sub> was synthesized. Molecular structures of all compounds prepared were confirmed by the methods of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, LC/MS spectrometry, elemental analysis; for the CdCl<sub>2</sub> complex – by the data of X-ray diffraction analysis.

**Conclusions.** A new synthetic approach to obtain 2-(phosphorylmethyl)benzimidazole via the reaction of the activated ester of phosphorylacetic acid and *o*-phenylenediamine has been carried out. It has been shown that 2-[(diphenylphosphoryl)methyl]-1*H*-benzimidazole is capable of forming chelating complexes with the salts of cadmium in the neutral medium.

**Key words:** *p*-nitrophenyl ester of (diphenylphosphoryl)acetic acid; phosphorylated benzimidazoles

Copyright © 2020, O. O. Chaikovska, R. V. Smaliy, N. A. Shtyl, O. M. Kostyuk

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

Використання різноманітних методів хімічної модифікації сполук, які проявили себе в тій чи іншій галузі науки та техніки, є простим та одночасно ефективним шляхом до оптимізації їх властивостей, у тому числі і фармакологічних. Серед низки нітрогеновмісних гетероциклічних сполук бензімідазоли посідають важливе місце, а модифікація їх фосфорильованими фрагментами є перспективною з точки зору надання цим сполукам

більш широкого спектра біологічної активності. Однак синтез похідних фосфорильованих бензімідазолів у літературі мало розроблений, а їх біологічні властивості майже не досліджені. Є лише один приклад синтезу 2-[(дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазолу **1** (рис. 1) на основі 1-хлоро-2-метилбензімідазолу, але представлені в роботі фізичні дані для цієї сполуки викликають сумніви [1]. Однак сполуки такого типу є перспектив-

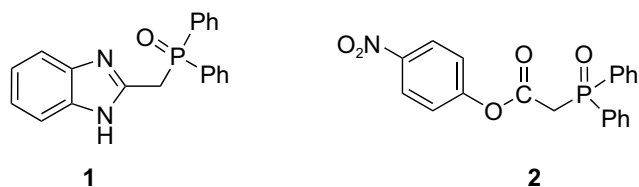


Рис. 1. 2-[(Дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазол **1** та *p*-нітрофеніловий естер (дифенілфосфорил)оцтової кислоти **2**

ними не тільки як біологічно активні об'єкти, а і як бідентатні комплекси з нітрогеновим та фосфорильним координаційними центрами. Тому розробка доступного методу синтезу сполук типу **1** є актуальною задачею.

Аналіз літератури показує, що для синтезу похідних фосфорильованих бензімідазолів не застосовували підхід, що полягає в реакції *o*-фенілендіаміну з активованими естерами фосфорилоцтових кислот. До таких об'єктів, наприклад, можна віднести *p*-нітрофеніловий естер дифенілфосфорилоцтової кислоти **2** (рис. 1), який знаходить застосування як донор дифенілфосфорилметильного фрагменту при модифікації макроциклічних анілінів каліксаренового ряду [2, 3]. Слід звернути також увагу на те, що така реакція цілком підходить для модифікації макроциклічних *o*-фенілендіамінів, наприклад, на основі кавітаннів [4].

У цій роботі ми дослідили найпростіший випадок вищезгаданої взаємодії, а саме реакцію *p*-нітрофенілового естеру (дифенілфосфорил)оцтової кислоти **2** з незаміщеним *o*-фенілендіаміном **3**.

### Результати та їх обговорення

Синтез *p*-нітрофенілового естеру (дифенілфосфорил)оцтової кислоти **2** було здійснено за реакцією Арбузова взаємодією етилхлороацетату з  $\text{Rh}_2\text{POMe}$ , наступним лужним гідролізом одержаного естеру та сполученням (дифенілфосфорил)оцтової кислоти з *p*-нітрофенолом за допомогою дициклогексилкарбодііміду згідно з методом [2]. Фізичні та спектральні характеристики отриманої сполуки **2** відповідають літературним даним [2].

Встановлено, що реакція 4-нітрофеніл(дифенілфосфорил)ацетату **2** з *o*-фенілендіаміном **3** у толуені при 20°C відбувається з утворенням продукту ацилювання **4**, який був виділений у вигляді сирого продукту з виходом 92% і чистотою близько

80% та використовувався далі без додаткової очистки (схема 1).

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР одержаного зразка сполуки **4** характеризуються наявністю типових сигналів для ароматичної  $-\text{NH}_2$  та ацильованої  $-\text{NH}$  груп ( $\delta$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ ) при 5,1 м.ч. та 9,2 м.ч. відповідно. Утворення продукту **4** підтверджується також даними мас-спектрів, причому поряд з мас-піком продукту **4** (351  $[\text{M}+1]$ ) спостерігається малоінтенсивний мас-пік фосфорилбензімідазолу **1** (333  $[\text{M}+1]$ ). Слід зауважити, що використання подвійного надлишку ацилюючого реагенту **2** не веде до утворення продукту подвійного ацилювання по сусідніх аміногрупах *o*-фенілендіаміну, що пов'язано, ймовірно, зі стеричними перешкодами. Ця властивість набуває великого значення для субстратів, які потребують застосування надлишку ацилюючого реагенту, таких, наприклад, як згадані макроциклічні ліганди або субстрати на полімерній основі.

Незважаючи на схильність продукту **4** до циклізації з утворенням фосфорилбензімідазолу **1**, проведення реакції у толуені як при кімнатній температурі, так і при нагріванні перебігає досить повільно і не дає препаративних виходів сполуки **1**. З'ясувалося, що найбільш прийнятними умовами для гетероциклізації є шестигодинне кип'ятіння аміду **4** в оцтовій кислоті, яке приводить до утворення продукту **1** з виходом 75% після перекристалізації з пропанолу-2. Слід зазначити, що спроба одержати фосфорилбензімідазол **1** безпосередньо з вихідних речовин **2** та **3** кип'ятінням їх в оцтовій кислоті без попереднього виділення аміду **4** приводить до істотного зниження виходу сполуки **1** (15%) і утворення значної кількості побічних продуктів, які ускладнюють її виділення. Можливо, це пов'язано з нестабільністю сполуки **2** у киплячій оцтовій кислоті, в результаті чого побічні реакції переважають над бажаною. Синтезований 2-(фосфорилметил)бензімідазол **1** є стабільною безбарвною кристалічною речовиною.

Можливість координаційної взаємодії 2-[(дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазолу **1** з катіонами металів ми дослідили на прикладі кадмій хлориду, адже детоксикація матеріалів і природних об'єктів від солей токсичних металів (кадмію, ртуті чи арсену) все ще залишається важливою задачею.

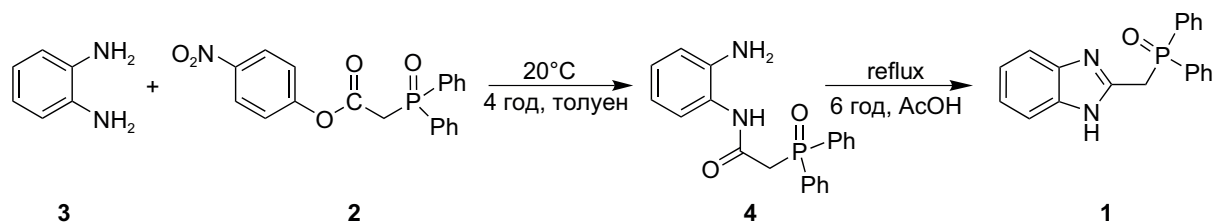


Схема 1. Синтез 2-[(дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазолу **1**

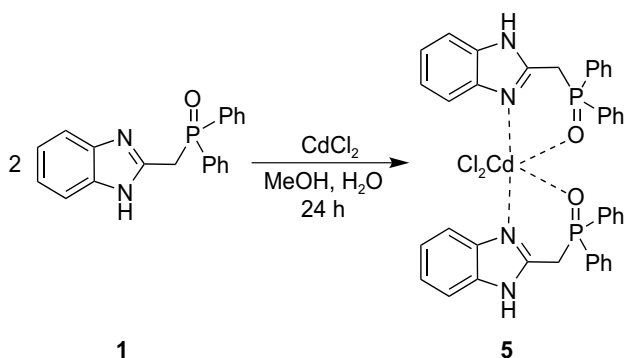


Схема 2. Синтез комплексу кадмій хлориду з 2-[(дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазолом **1**

Нами встановлено, що у водному метанолі 2-[(дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазол **1** легко утворює з кадмій хлоридом нейтральний комплекс **5** складу 2L:1CdCl<sub>2</sub> (схема 2). Будову комплексу **5** було встановлено рентгеноструктурним аналізом його монокристалу (рис. 2). Як і слід було очікувати, комплекс **5** є сполукою хелатного типу, в координації беруть участь атоми оксигену фосфорильних груп і «азинові» атоми нітрогену бензімідазольного ядра. Варто зазначити, що комплекс складу 2L:1CdCl<sub>2</sub> утворюється навіть при застосуванні ліганду **1** в еквівалентній кількості (1:1).

Таким чином, на модельній реакції показано, що 2-(фосфорилметил)бензімідазоли можуть бути одержані, виходячи з синтетично доступних фосфорилованих кислот та *o*-фенілендіаміну. Синтезований 2-[(дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазол **1** в нейтральному середовищі був застосований як комплексон для іонів Cd<sup>2+</sup>, будову синтезованого комплексу однозначно підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу. Знайдений синтетичний підхід до одержання фосфорильованого бензімідазолу потребує подальшого розвитку на більш складних субстратах, а отримані ліганди – більш детального вивчення як комплексонони, у тому числі при різних значеннях рН.

### Експериментальна частина

Спектри <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C і <sup>31</sup>P ЯМР отримували на спектрометрі Varian VXR-400 (400, 100 і 202,31 МГц відповідно) в DMSO-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – TMS. Мас-спектри записували на приладі Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4,6×15 мм, 1,8 мкм (PN 82 (с) 75-932); розчинник DMSO, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконували на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плав-

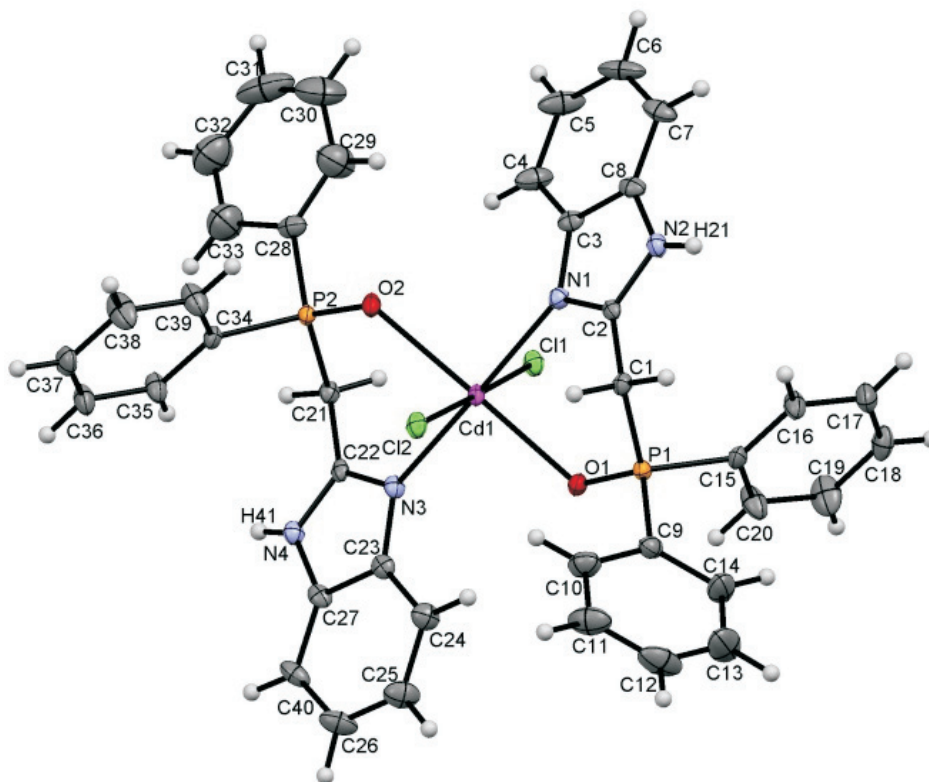


Рис. 2. Структура комплексу **5**. Вибрані довжини зв'язків (Å) та кути (°) у сполуці **5**:

Cd(1)–Cl(1) 2,6472(9), Cd(1)–Cl(2) 2,6341(9), Cd(1)–O(1) 2,352(2), Cd(1)–O(2) 2,366(3), Cd(1)–N(1) 2,322(3), Cd(1)–N(3) 2,317(3), P(1)–O(1) 1,501(3), P(1)–C(1) 1,819(4), P(1)–C(9) 1,804(4), P(1)–C(15) 1,795(4), P(2)–O(2) 1,497(3), P(2)–C(21) 1,817(4), P(2)–C(28) 1,796(4), P(2)–C(34) 1,789(4); O(1)P(1)C(1) 112,10(15), O(1)P(1)C(9) 113,18(16), C(1)P(1)C(9) 102,25(18), O(1)P(1)C(15) 112,04(17), C(1)P(1)C(15) 108,44(17), C(9)P(1)C(15) 108,28(18), O(2)P(2)C(21) 112,06(16), O(2)P(2)C(28) 111,50(18), C(21)P(2)C(28) 106,19(18), O(2)P(2)C(34) 112,70(17), C(21)P(2)C(34) 107,73(17), C(28)P(2)C(34) 106,27(18)

лення визначено на столику Кофлера і не відко-реговано.

**Синтез *N*-(2-амінофеніл)-2-(дифенілфосфо-рил)ацетаміду 4.** До розчину *o*-фенілендіаміну **3** (0,094 г, 0,87 ммоль) в 50 мл толуену додають *n*-нітрофеніловий естер (дифенілфосфорил)оцто-вої кислоти **2** (0,5 г, 1,3 ммоль) і перемішують впродовж 4 год за кімнатної температури. Осад відфільтровують, фільтрат промивають водою (2×50 мл), 1 М розчином КОН (2×50 мл), а толуен видаляють у вакуумі.

Жовта олія (0,28 г), вихід – 92%. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 3,76 (2H, д, *J* = 14 Гц, CH<sub>2</sub>), 5,11 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>), 6,95 (2H, д, *J* = 9 Гц, Ar-H), 7,50–7,60 (6H, м, Ar-H), 7,80–7,90 (4H, м, Ar-H), 8,13 (2H, д, *J* = 9 Гц, Ar-H), 9,23 (1H, с, NH). LC-MS (ESI), *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 351 [M+1]<sup>+</sup> (1,17).

**Синтез 2-[(дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазолу 1.** Розчин *N*-(2-амінофеніл)-2-(ди-фенілфосфорил)ацетаміду **4** (0,28 г, 0,8 ммоль) в 50 мл оцтової кислоти кип'ятять впродовж 6 год. Розчинник видаляють у вакуумі. Твердий білий залишок ацетату 2-[(дифенілфосфорил)метил]-1*H*-бензімідазолу обробляють 1 М водним розчи-ном КОН. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують із пропанолу-2.

Безбарвна кристалічна сполука. Вихід – 0,2 г (75%). Т. пл. 272–273°C (пропанол-2). Розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OP, %: C 72,28, H 5,16, N 8,43, P 9,32. Знайдено, %: C 72,26, H 5,13, N 8,45, P 9,31. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 4,22 (2H, д, *J* = 14 Гц, CH<sub>2</sub>), 6,93 (2H, д, *J* = 9 Гц, Ar-H), 7,09 (2H, уш. с, Ar-H), 7,41–7,60 (6H, м, Ar-H), 7,87 (2H, уш. с, Ar-H), 8,12 (2H, д, *J* = 9 Гц, Ar-H), 12,2 (1H, уш. с, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 31,01, 31,52, 121,22, 124,25, 124,99, 128,48, 128,50, 128,56, 128,60, 130,28, 130,52, 130,60, 130,68, 131,78, 132,71, 132,76, 133,52, 146,34, 146,41, 163,98. <sup>31</sup>P ЯМР (202,31 МГц, толуен), δ, м.ч.: 28,76. LC-MS (ESI), *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 333 [M+1]<sup>+</sup>.

**Синтез комплексу 5.** До розчину кадмії (II) хлориду (0,04 г, 0,22 ммоль) в мінімальній кількості води (кілька крапель) доливають розчин фос-форилбензімідазолу **1** (0,15 г, 0,45 ммоль) в ме-

танолі (10 мл) і залишають при кімнатній темпе-ратурі на 24 год. Осад комплексу **5**, що утворився, відфільтровують і промивають метанолом (10 мл).

Безбарвна кристалічна речовина. Вихід – 0,16 г (86%). Т. пл. 210°C (з розкл.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 4,22 (2H, д, *J* = 14 Гц, CH<sub>2</sub>), 7,05–7,15 (2H, м, Ar-H), 7,44–7,65 (8H, м, Ar-H), 7,84–7,90 (4H, м, Ar-H), 12,2 (1H, с, NH).

**Рентгеноструктурне дослідження комп-лексу 5.** Рентгеноструктурне дослідження комп-лексу **5** проведене за температури –100°C на ди-фрактометрі Bruker Apex II (MoK<sub>α</sub>-випромінювання). Кристали сполуки **5** (C<sub>40</sub>H<sub>34</sub>CdCl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>, *M* = 847,99) моноклінні; *a* = 11,4914(4), *b* = 14,2331(4), *c* = 23,1863(7) Å, β = 98,6100(10)°, *V* = 3749,6(2) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, просторова група *P*2<sub>1</sub>/*c*, *d*<sub>calc</sub> = 1,50 г/см<sup>3</sup>; μ = 0,851 мм<sup>-1</sup>; *F*(000) = 1720. Всього зібрано 34594 відбиттів, у тому числі незалежних 8124 (*R*<sub>int</sub> = 0,056), для уточнення використано 5841 (*I* ≥ 3σ(*I*)). Кінцеві значення факторів розбіжності *R*<sub>1</sub> = 0,043, *R*<sub>w</sub> = 0,045, *GOF* = 1,091 (Δρ<sub>min</sub>/Δρ<sub>max</sub> = –0,81/1,87 е·см<sup>-3</sup>). Струк-туру сполуки **5** розшифровано прямим методом та уточнено по *F* МНК в повноматричному анізо-тропному наближенні з використанням пакету програм CRYSTALS і SHELXTL [5, 6]. Положення ато-мів водню визначено за допомогою синтезу Фур'є та уточнено з фіксованими позиційними і тем-пературними параметрами (тільки атоми Н(21) та Н(41) були уточнені ізотропно). Повний набір рентгеноструктурних даних для сполуки **5** депо-новано в Кембріджському банку структурних да-них (депонент CCDC 1441306).

## Висновки

1. Реалізовано новий синтетичний підхід до одержання 2-(фосфорилметил)бензімідазолу на основі взаємодії активованого естеру фосфорил-оцтової кислоти з *o*-фенілендіаміном.

2. Показано, що одержаний 2-[(дифенілфосфо-рил)метил]-1*H*-бензімідазол здатен до утворен-ня комплексів хелатного типу із солями кадмію в нейтральному середовищі.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## References

- Willson, M.; Zinel, K.; Kläbe, A.; Periel, J. J.; Baltz, T. Anti-trypanosomal compounds. Part II. Novel amidinium sulfinic compounds and phosphorylated heterocycles as anti-trypanosomal agents. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24* (6), 623–625. [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(89\)90032-9](https://doi.org/10.1016/0223-5234(89)90032-9).
- Arnaud-Neu, F.; Boehmer, V.; Dozol, J.-F.; Gruettner, C.; Jakobi, R. A.; Kraft, D.; Mauprivez, O.; Rouquette, H.; Schwing-Weill, M.-J.; Simon, N.; Vogt, W. Calixarenes with diphenylphosphoryl acetamide functions at the upper rim. A new class of highly efficient extractants for lanthanides and actinides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, *6*, 1175–1182. <https://doi.org/10.1039/P29960001175>.
- Vatsouro, I.; Serebryannikova, A.; Wang, L.; Hubscher-Bruder, V.; Shokova, E.; Bolte, M.; Arnaud-Neu, F.; Boehmer, V.; Kovalev, V. Narrow rim CMPPO/adamantylcalix[4]arenes for the extraction of lanthanides and actinides. *Tetrahedron* **2011**, *67* (42), 8092–8101. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.08.059>.
- Far, A. R.; Shivanyuk, A.; Rebek, J. Water-Stabilized Cavitands. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (12), 2854–2855. <https://doi.org/10.1021/ja012453p>.
- Betteridge, P. W.; Carruthers, J. R.; Cooper, R. I.; Prout, K.; Watkin, D. J. Crystals version 12: software for guided crystal structure analysis. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36* (6), 1487–1487. <https://dx.doi.org/10.1107/S0021889803021800>.
- Sheldrick, G. M. A short history of shelx. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2008**, *64* (1), 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>.

Received: 25. 06. 2020

Revised: 18. 07. 2020

Accepted: 27. 08. 2020

Роботу виконано в рамках теми Національної академії наук України «Фосфінові та карбенові полідентатні ліганди: синтез та застосування» (№ держреєстрації: 0116U008796, період досліджень: 2016 – 2021 роки).