

УДК 547.785.5+547.221

Д. В. Федюк, И. И. Малетина, Л. М. Ягупольский

БЕНЗИМИДАЗОЛЫ С ФТОРСОДЕРЖАЩИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ*

Разработаны методы введения фторсодержащих заместителей во 2 и 5 положение молекулы бензимидазола. Получены промежуточные продукты для синтеза потенциальных непептидных антагонистов Ангиотензин II рецептора.

Согласно современным представлениям, ренин-ангиотензиновая система (РАС) является основным регулятором кровяного давления у млекопитающих [1]. Высокоспецифический протеолитический фермент ренин, вырабатываемый почками, расщепляет циркулирующий в крови α -глобулин Ангиотензиноген (вырабатываемый печенью) с образованием декапептида Ангиотензина I. Ангиотензин I гемодинамически неактивен, но ангиотензин — конвертирующий фермент (АКФ) превращает его в октапептид Ангиотензин II — мощный вазоконстриктор, который проявляет свое гипертензивное действие, соединяясь со специфическими рецепторами, находящимися в клеточных мембранах:



В результате уменьшается просвет кровеносных сосудов, повышается кровяное давление, затрудняется выделение воды и ионов натрия почками.

В настоящее время ведутся поиски лекарственных препаратов — ингибиторов РАС, действующих на разные ее звенья: ингибиторов ренина, ингибиторов АКФ и блокаторов Ангиотензина II.

Все известные природные и синтетические ингибиторы ренина — полипептиды, что затрудняет их синтез и применение.

Ингибиторы АКФ, такие как каптоприл и эналаприл, уже применяются в клинике. Однако АКФ не только расщепляет Ангиотензин I до Ангиотензина II, но нужен также для гидролиза ряда других биологически существенных пептидов. Поэтому в последние годы все более интенсивно развивается новое направление — синтез непептидных антагонистов Ангиотензин II рецептора.

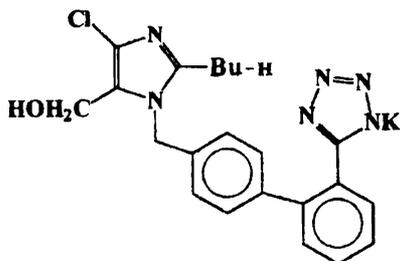
Первый активный при пероральном введении препарат такого действия — DuP-753 (лозартан) (I) уже применяется в клинике.

Благодаря близким к Ангиотензину II размерам и пространственному строению, а также наличию специфических функциональных групп, препарат I связывается с рецептором и блокирует его, не вызывая повышения кровяного давления. При этом Ангиотензин II под воздействием ангиотенгиназ постепенно превращается в неактивные фрагменты.

Предполагается, что связывание препарата типа лозартана с рецептором происходит благодаря тому, что молекула блокатора своими липофильными заместителями во 2 и 4 положениях имидазола входит в липофильные “карманы” рецептора. Выяснено, что углеводородный радикал во 2-м

* Работа выполнена при финансовой поддержке международного фонда INTAS (грант № 93-799 EXT).

положении должен содержать от 3 до 5 атомов углерода и иметь нормальное строение. В одной из частей рецептора имеется основная группировка, для связывания с которой необходимо наличие в молекуле блокатора кислотной функции, в случае лозартана (I) — тетразольного цикла [2].



I DuP 753 (лозартан)

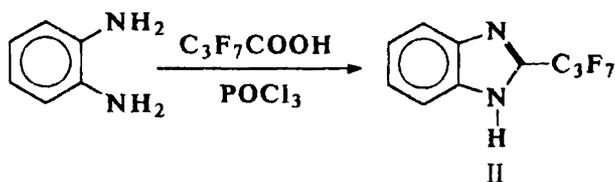
В последние годы появился ряд работ, в которых описаны синтез и биологическая активность аналогов лозартана, содержащих вместо имидазольного цикла пиразольный, триазольный, имидазопиридиновый, дигидропиримидиновый и т.д. Ряд перспективных препаратов получен и при замене имидазольного цикла бензимидазольным с различными заместителями [3—5]. В работе [5] приводится модель связывания бензимидазольных аналогов лозартана с рецептором, в которой большую роль играют липофильные группы.

Среди бензимидазольных аналогов лозартана описан только один фторсодержащий препарат — с CF_3 -группой в 5/6 положении [6]. Между тем известно, что фторсодержащие заместители зачастую обладают высокими значениями π -константы Ганча (количественная мера липофильности) [7]. Мы предположили, что такие заместители в соответствующих положениях молекулы бензимидазола повысят связываемость молекулы с рецептором и благодаря этому эффективность препарата.

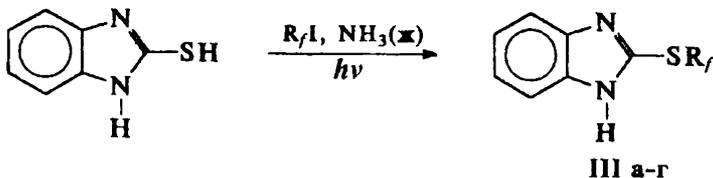
Целью настоящей работы является синтез производных бензимидазола с фторсодержащими заместителями во 2 и 5 положениях в качестве исходных соединений для получения аналогов лозартана.

Из производных бензимидазола, содержащих фторированные заместители во 2 положении, известны 2-перфторалкилбензимидазолы [8—11] и 2-трифторметилтиобензимидазол [12].

Для проверки предположения о преимущественном влиянии липофильности в положении 2 нами синтезирован бензимидазол с высоколипофильной, но электроноакцепторной гептафторпропильной группой в положении 2 (II) по реакции:



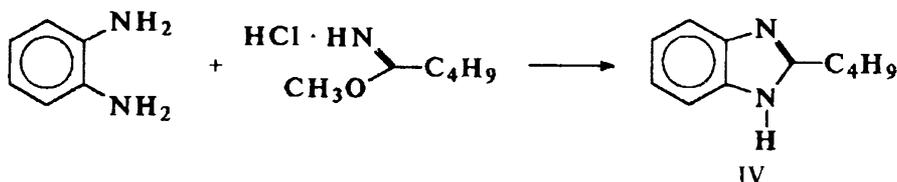
Для синтеза бензимидазолов с еще более липофильными перфторалкилтиогруппами в положении 2 (III) из 2-меркаптобензимидазола [13] мы воспользовались методом ион-радикального перфторалкилирования перфторалкилидидами в жидком аммиаке [14]:



$R_f = CF_3$ (а), C_2F_5 (б), C_3F_7 (в), C_4F_9 (г).

Реакцию проводили в пирексовой ампуле при УФ-облучении. 2-Перфторалкилтиобензимидазолы III — бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, легко растворимые в органических растворителях, не растворимые в воде. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа и спектров ЯМР ^{19}F соединений II и III приведены в табл. 1.

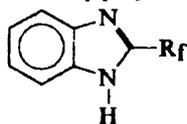
В качестве исходного соединения для получения бензимидазолов с фторсодержащими заместителями в положении 5 мы выбрали 2-бутилбензимидазол (IV), который был получен из *o*-фенилендиаминна замыканием цикла с иминометилловым эфиром валериановой кислоты:



2-Бутилбензимидазол (IV) сульфировали хлорсульфоновой кислотой по аналогии с сульфированием 2-метилбензимидазола [15] и с выходом 83 %

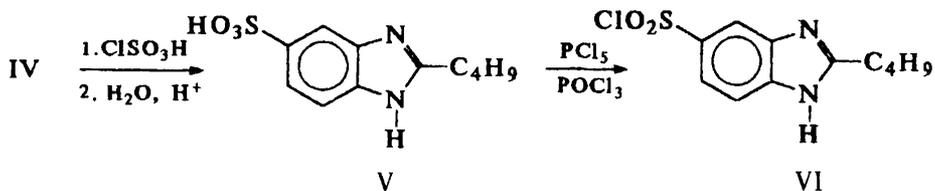
Т а б л и ц а 1

2-Гептафторпропилбензимидазол (II) и 2-перфторалкилтиобензимидазолы (III)

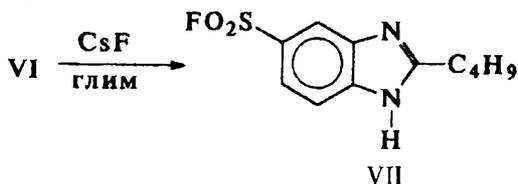


Соединение	R_f	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, % Вычислено, %				Брутто-формула	ЯМР ^{19}F , δ , м. д.
				C	H	N	S		
II	C_3F_7	55	215–217 лит. [11] 220	$\frac{41.66}{41.97}$	$\frac{1.93}{1.76}$	$\frac{9.38}{9.79}$	$C_{10}H_5F_7N_2$	-37.42 с (2F, CF_2), -52.11 с (2F, CF_2), -83.48 с (3F, CF_3)	
III а	SCF_3	80	212–213 лит. [12] 205–206					-40.50 с (3F, CF_3)	
III б	SC_2F_5	64	218–220	$\frac{40.55}{40.30}$	$\frac{1.82}{1.88}$	$\frac{10.38}{10.45}$	$C_9H_5F_5N_2S$	-82.69 с (3F, CF_3), -90.30 с (2F, CF_2)	
III в	SC_3F_7	69	212–214			$\frac{10.22}{10.08}$	$C_{10}H_5F_7N_2S$	-79.81 с (3F, CF_3), -85.98 с (2F, CF_2), -123.41 с (2F, CF_2)	
III г	SC_4F_9	63	220–222	$\frac{36.20}{35.88}$	$\frac{1.22}{1.37}$	$\frac{7.55}{7.61}$	$C_{11}H_5F_9N_2S$	-80.73 с (3F, CF_3), -85.32 с (2F, CF_2), -119.80 с (2F, CF_2), -125.14 с (2F, CF_2)	

получили 2-бутилбензимидазол-5-сульфоукислоту (V), которую с практически количественным выходом превращали в сульфохлорид VI действием пятихлористого фосфора в растворе хлорокси фосфора:

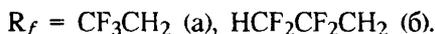
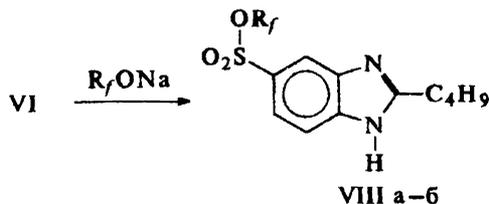


Хлорангидрид 2-бутилбензимидазол-5-сульфоукислоты (VI) был превращен во фторангидрид VII действием фтористого цезия в диметоксиэтано:



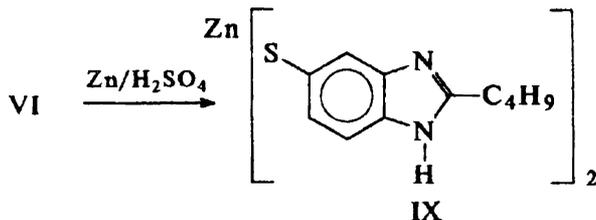
Соединения VI и VII — бесцветные гигроскопичные вещества. Сульфохлорид в отличие от сульфохлорида не гидролизуетея влагой воздуха. Оба галогенангидрида образуют комплексы с двумя молекулами глима или диоксана.

Аналогично аренсульфохлоридам [16, 17], сульфохлорид VI при действии алкогалатов фторсодержащих спиртов образует фторсодержащие эфиры (VIII):



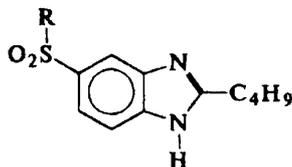
Соединение VIIIa получали, проводя реакцию VI с двумя эквивалентами 2,2,2-трифторэтилата натрия в избытке трифторэтилового спирта, а VIII б — в безводном ацетонитриле. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа и спектров ЯМР ^{19}F соединений VI, VII и VIII приведены в табл. 2.

При восстановлении хлорангидрида 2-бутилбензимидазол-5-сульфоукислоты (VI) цинковой пылью в разбавленной серной кислоте получается цинковая соль 2-бутил-5-меркаптобензимидазола (IX):



Выделить из реакционной смеси 2-меркаптобензимидазол нам не удалось. Из-за наличия атомов азота гетероцикла и меркаптогруппы это

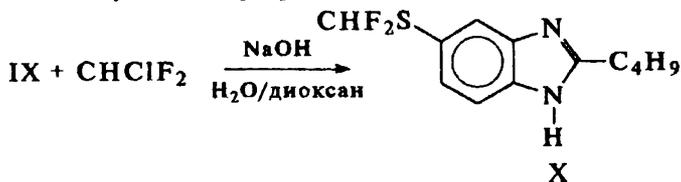
2-Бутил-5-сульфокислота (V), ее галогенангидриды (VI и VII) и эфиры (VIII)



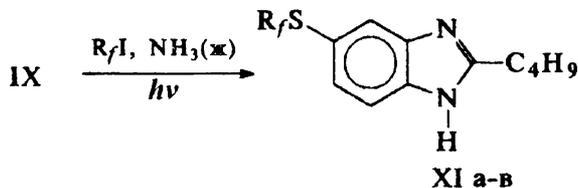
Соединение	R _f	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, % Вычислено, %			Брутто-формула	ЯМР ¹⁹ F, δ, м. д.
				С	Н	N		
V	ОН	83	>320	36.54 37.07	5.90 5.66	7.51 7.86	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃ S · 3H ₂ O	
VI	Cl	Кол.	Масло	48.16 48.44	4.91 4.80	10.08 10.27	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	
VII	F	62	Масло			10.80 10.93	C ₁₁ H ₁₃ FN ₂ O ₂ S	-68.49 с (1F, SO ₂ F)
VIIIa	CF ₃ CH ₂ O	77	96–98	46.26 46.42	4.64 4.49	8.11 8.33	C ₁₃ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃ S	-73.59 с (3F, CF ₃)
VIIIб	HCF ₂ CF ₂ CH ₂ O	47	Масло			7.48 7.61	C ₁₄ H ₁₆ F ₄ N ₂ O ₃ S	-125.05 с (2F, CF ₂) -138.79 d (2F, CHF ₂) J _{F-H} = 44.7 Гц

соединение амфотерно — оно растворяется и в кислой и в щелочной среде, а в нейтральной выпадает в виде цинковой соли. Попытки осадить ионы Zn²⁺ сероводородом приводят к трудноразделимым суспензиям. Поэтому соединение IX экстрагировали из реакционной смеси, насыщенной солями цинка, изопропиловым спиртом.

Цинковая соль 2-бутил-5-меркаптобензимидазола (IX) дифторметилируется хладомом 22 (CHClF₂) в водном диоксане в присутствии едкого натра с образованием 2-бутил-5-дифторметилтиобензимидазола (X):



2-Бутил-5-перфторалкилтиобензимидазолы (XI а–в) были получены из цинковой соли IX реакцией ион-радикального перфторалкилирования соответствующими перфторалкилидами в жидком аммиаке (метод А):



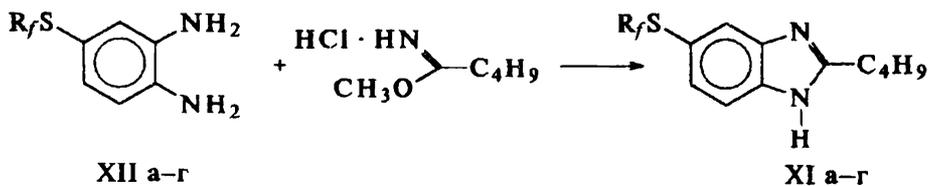
R_f = CF₃ (а), C₂F₅ (б), C₃F₇ (в).

Реакцию проводили при облучении УФ-лампой в течение 10 ч. В отличие от 2-меркаптобензимидазола, цинковая соль 2-бутил-5-меркаптобензимидазола (IX) плохо растворима в жидком аммиаке, поэтому реакция

протекает в гетерогенной среде, что объясняет более низкие выходы перфторалкилтиопроизводных XI по сравнению с соединениями III.

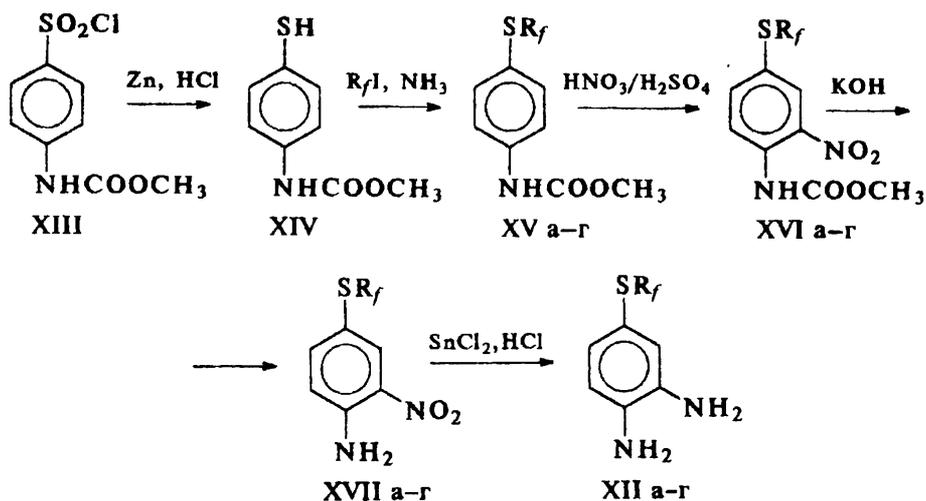
Соединения X и XI — бесцветные кристаллические вещества, несколько хуже растворимы в органических растворителях, чем соединения III. Они плавятся примерно на 100 °С ниже, чем аналоги с перфторакилтиоаместителем во 2 положении.

Нами использован также альтернативный путь получения соединений XI — замыкание в бензимидазольный цикл иминометилловым эфиром валериановой кислоты фенилендиаминов с фторсодержащими заместителями (XII) (метод Б):



$\text{R}_f = \text{CF}_3$ (а), C_2F_5 (б), C_3F_7 (в), C_4F_9 (г).

Синтез фенилендиаминов с фторсодержащими заместителями — многостадийный процесс. Из доступного 4-метилкарбамоилбензолсульfoxлорида XIII восстановлением цинком в соляной кислоте получают тиофенол XIV, который превращают в соответствующие перфторалкилтиофенолы XV реакцией ион-радикального перфторалкилирования [18]. Соединения XV путем нитрования, омыления защитной карбамоильной группы и восстановления двуххлористым оловом превращали в фенилендиамины XII а—г.



$\text{R}_f = \text{CF}_3$ (а), C_2F_5 (б), C_3F_7 (в), C_4F_9 (г).

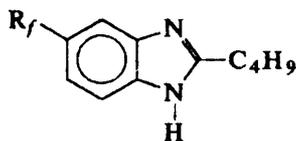
Соединения XV б, г, XVI а—г, XVII б—г и XII б—г описаны впервые.

Аналогичным путем, исходя из соответствующих 4-ацетиламинопроизводных, были получены также фенилендиамины с заместителями OC_2F_5 (XII д) и $\text{SO}_2\text{C}_3\text{F}_7$ (XII е). Соединения XII д и XII е были по методу Б превращены в бензимидазолы XI д и XI е. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа и спектров ЯМР ^{19}F соединений X и XI приведены в табл. 3, а промежуточных продуктов XII и XV—XVII — в табл. 4.

Следует отметить, что при получении фенилендиаминов XII с самого начала используются фторсодержащие продукты. Суммарный выход при

Таблица 3

2-Бутил-5-дифторметилтиобензимидазол (X) и 2-бутил-5-перфторалкилтиобензимидазолы (XI)



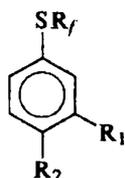
Соединение	R _f	Выход, %		Т. пл., °С	Найдено, % Вычислено, %			Брутто-формула	ЯМР ¹⁹ F, δ, м. л.
		Метод			С	Н	N		
		А	Б						
X	SCF ₂ H	46		106–108			$\frac{10.93}{11.21}$	C ₁₃ H ₁₄ F ₂ N ₂ S	–94.97 d (2F, CHF ₂ , J _{F-H} = 59 Гц)
XIа	SCF ₃	25	80	111–113	$\frac{52.25}{52.57}$	$\frac{4.58}{4.77}$	$\frac{10.10}{10.22}$	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ S	–63.98 с (3F, CF ₃)
XIб	SC ₂ F ₅	20	80	95–96	$\frac{49.48}{49.80}$	$\frac{4.10}{4.18}$	$\frac{8.45}{8.94}$	C ₁₃ H ₁₃ F ₅ N ₂ S	–82.16 с (3F, CF ₃), –92.37 с (2F, CF ₂)
XIв	SC ₃ F ₇	39	73	90–92	$\frac{44.82}{44.92}$	$\frac{3.36}{3.50}$	$\frac{7.41}{7.49}$	C ₁₄ H ₁₃ F ₇ N ₂ S	–80.44 с (3F, CF ₃), –88.43 с (2F, CF ₂), –123.85 с (2F, CF ₂)
XIг	SC ₄ F ₉	23	74	74–76			$\frac{6.82}{6.60}$	C ₁₅ H ₁₃ F ₉ N ₂ S	–81.32 с (3F, CF ₃), –86.68 с (2F, CF ₂), –120.35 с (2F, CF ₂), –126.05 с (2F, CF ₂)
XIд	OC ₂ F ₅		64	65–66	$\frac{50.24}{50.65}$	$\frac{4.10}{4.25}$	$\frac{8.86}{9.09}$	C ₁₃ H ₁₃ F ₅ N ₂ O	–85.75 с (3F, CF ₃), –87.17 с (2F, CF ₂)
XIе	SO ₂ C ₃ F ₇		60	106–108			$\frac{6.76}{6.90}$	C ₁₄ H ₁₃ F ₇ N ₂ O ₂ S	–80.45 с (3F, CF ₃), –111.62 с (2F, CF ₂), –123.96 с (2F, CF ₂)

синтезе бензимидазолов XI через фенилендиамин сравним с выходом при перфторалкилировании цинковой соли 2-бутил-5-меркаптобензимидазола (IX). К преимуществам метода А можно отнести и то, что всю серию 2-бутил-5-перфтор- и полифторалкилтиобензимидазолов (X и XI а–г) можно получить в одну стадию из цинковой соли IX.

Спектры ЯМР ¹H (300 МГц) и ¹⁹F (282.2 МГц) снимали на приборе "Varian VXR-300" в растворе CDCl₃, используя ГМДС и CCl₃F в качестве внутреннего стандарта.

2-Гептафторпропилбензимидазол (II). Смесь 2.7 г (0.025 моль) *o*-фенилендиамина, 13.4 г (0.063 моль) перфтормасляной кислоты и 40 мл хлорокси фосфора кипятят с обратным холодильником 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, выливают на лед и при охлаждении льдом добавляют раствор NH₄OH до pH 9. Продукт экстрагируют этилацетатом, сушат MgSO₄. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в 100 мл 2N NaOH, фильтруют. Фильтрат подкисляют соляной кислотой, выпавший продукт отделяют фильтрованием и очищают кристаллизацией из водного этанола. Аналитический образец еще раз кристаллизуют из гептана.

2-Перфторалкилтиобензимидазолы (III а–г). Общая методика. В пирексовую ампулу конденсируют 20 мл аммиака и помещают 1.5 г (0.01 моль) 2-меркаптобензимидазола и 0.03 моль соответствующего перфторалкилиодида. Ампулу герметизируют и облучают УФ-лампой 5 ч при 30 °С. При этом реакционная смесь, ярко-синяя вначале, обесцвечивается. Смесь



Соединение	R _f	R ₁	R ₂	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			
							C	H	N	S
XII б	SC ₂ F ₅	NH ₂	NH ₂	60	38–40	C ₈ H ₇ F ₅ N ₂ S	<u>37.64</u> 37.21	<u>2.56</u> 2.73	<u>11.01</u> 10.85	
XII в	SC ₃ F ₇	NH ₂	NH ₂	65	34–37	C ₉ H ₇ F ₇ N ₂ S	<u>35.51</u> 35.07	<u>2.11</u> 2.29	<u>9.22</u> 9.09	
XII г	SC ₄ F ₉	NH ₂	NH ₂	64	32–33	C ₁₀ H ₇ F ₉ N ₂ S			<u>7.92</u> 7.90	
XII д	OC ₂ F ₅	NH ₂	NH ₂	71	39–40	C ₈ H ₇ F ₅ N ₂ O	<u>40.00</u> 39.68	<u>2.73</u> 2.92	<u>11.24</u> 11.57	
XII е	SO ₂ C ₃ F ₇	NH ₂	NH ₂	90	114–116	C ₉ H ₇ F ₇ N ₂ O ₂ S	<u>32.31</u> 31.77	<u>2.07</u> 2.08	<u>8.15</u> 8.24	
XV б	SC ₂ F ₅	H	NHCOOCH ₃	62	82–84	C ₁₀ H ₈ F ₅ NO ₂ S				<u>10.55</u> 10.64
XV г	SC ₄ F ₉	H	NHCOOCH ₃	55	74–75	C ₁₂ H ₈ F ₉ NO ₂ S				<u>8.14</u> 7.99
XVI а	SCF ₃	NO ₂	NHCOOCH ₃	90	81–82	C ₉ H ₇ F ₃ N ₂ O ₄ S			<u>9.57</u> 9.46	
XVI б	SC ₂ F ₅	NO ₂	NHCOOCH ₃	91	52–54	C ₁₀ H ₇ F ₅ N ₂ O ₄ S			<u>7.83</u> 8.09	
XVI в	SC ₃ F ₇	NO ₂	NHCOOCH ₃	87	50–51	C ₁₁ H ₇ F ₇ N ₂ O ₄ S			<u>7.16</u> 7.07	
XVI г	SC ₄ F ₉	NO ₂	NHCOOCH ₃	85	47–49	C ₁₂ H ₇ F ₉ N ₂ O ₄ S			<u>6.57</u> 6.28	
XVII б	SC ₂ F ₅	NO ₂	NH ₂	87	54–56	C ₈ H ₅ F ₅ N ₂ O ₂ S			<u>9.94</u> 9.72	<u>10.82</u> 11.12
XVII в	SC ₃ F ₇	NO ₂	NH ₂	92	72–74	C ₉ H ₅ F ₇ N ₂ O ₂ S			<u>8.40</u> 8.28	<u>9.36</u> 9.48
XVII г	SC ₄ F ₉	NO ₂	NH ₂	82	64–66	C ₁₀ H ₅ F ₉ N ₂ O ₂ S			<u>7.04</u> 7.22	

оставляют на ночь при 20 °С. Аммиак упаривают, остаток промывают водой (100 мл) и 5 %-м раствором сульфита натрия. Продукт экстрагируют горячим гексаном (3х30 мл). Экстракт упаривают, остаток кристаллизуют из водного спирта.

2-Бутилбензимидазол (IV). К 4.5 г (0.024 моль) гидрохлорида валерио-минометилового эфира прибавляют раствор 2.4 г (0.022 моль) сублимированного *o*-фенилсндиамина в 20 мл метанола. Смесь кипятят с обратным холодильником 6 ч. Охлаждают, выпавший хлорид аммония отфильтровывают, промывают метанолом. Фильтрат упаривают, остаток промывают 10 %-й соляной кислотой, бензолом и эфиром. Затем растворяют в смеси 20 мл метанола и 4 мл воды и осаждают водным раствором аммиака. Выпавший продукт кристаллизуют из водного метанола с активированным углем. Выход 2.3 г (60 %). Т. пл. 155–156 °С [19].

2-Бутилбензимидазол-5-сульфоукислота (V). В трехгорлый 100-миллилитровый реактор помещают 9.6 г (5.5 мл, 0.083 моль) хлорсульфоновой кислоты. Охлаждают до -5°C и при этой температуре и интенсивном перемешивании добавляют небольшими порциями 2.4 г (0.014 моль) 2-бутилбензимидазола (IV). Температуру реакционной смеси постепенно повышают до $90-100^{\circ}\text{C}$ и выдерживают 1.5 ч. Затем реакционную смесь выливают на 150 г колотого льда и подщелачивают насыщенным раствором карбоната натрия. Раствор натрисвой соли фильтруют и выделяют сульфокислоту подкислением соляной кислотой. По данным элементного анализа и ИК-спектроскопии соединение V выпадает в виде тригидрата.

2-Бутилбензимидазол-5-сульфохлорид (VI). Смешивают 0.5 г (0.002 моль) тщательно высушенной в вакууме (3 ч при 150°C) сульфокислоты V и 0.5 г (0.0024 моль) пентахлорида фосфора. К смеси прибавляют 1 мл хлорокиси фосфора и перемешивают 1 ч при 100°C . Хлорокись фосфора удаляют в вакууме. Продукт VI используют без очистки.

2-Бутилбензимидазол-5-сульфоксифторид (VII). 0.5 г (0.0018 моль) хлорангидрида VI, 0.33 г (0.0022 моль) фторида цезия и 5 мл диметоксиэтана (моноголима) кипятят 2 ч с обратным холодильником. Осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают. Выход 0.28 г.

2,2,2-Трифторэтиловый эфир 2-бутилбензимидазол-5-сульфокислоты (VIII а). Раствор 0.5 г (0.0018 моль) хлорангидрида VI и 0.0036 моль 2,2,2-трифторэтилата натрия в 3 мл трифторэтанола перемешивают 1 ч при 20°C . Выпавший осадок хлорида натрия отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме, остаток промывают раствором бикарбоната натрия. Продукт экстрагируют эфиром, сушат MgSO_4 . Эфир упаривают и получают VIII а в виде бесцветных кристаллов.

2,2,3,3-Тетрафторпропиловый эфир 2-бутилбензимидазол-5-сульфокислоты (VIII б). Получают аналогично VIII а в 5 мл безводного ацетонитрида.

Цинковая соль 2-бутил-5-меркаптобензимидазола (IX). В трехгорлый 100-миллилитровый реактор, снабженный термометром, магнитной мешалкой, обратным холодильником и трубкой для подачи аргона, помещают 3.5 г (0.013 моль) хлорангидрида VI, 9 г мелко наколотого льда и 7.8 г (4.2 мл, 0.08 моль) серной кислоты. Смесь охлаждают до -5°C и при этой температуре небольшими порциями присыпают 3.7 г (0.057 моль) цинковой пыли. Температуру реакционной смеси в течение 1 ч повышают до кипения. Кипятят с обратным холодильником 4 ч, добавляют 1.2 г (0.019 моль) цинковой пыли и кипятят еще 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, продукт экстрагируют изопропанолом (3x30 мл). После упаривания растворителя получают 1.5 г (43 %) цинковой соли IX. Т. пл. $> 280^{\circ}\text{C}$ (разл.).

Найдено, %: S 13.20. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}_2\text{Zn}$. Вычислено, %: S 13.47.

ПМР (δ_5 , м.д.): 0.86 тр. (3H, CH_3), 1.31 секст. (2H, CH_2), 1.76 квинт. (2H, CH_2), 2.90 тр (2H, CH_2), 7.2 — 7.6 мульт. (3H, аром.).

2-Бутил-5-дифторметилтиобензимидазол (X). В трехгорлый 100-миллилитровый реактор, снабженный термометром, обратным холодильником, газовой трубкой и магнитной мешалкой, помещают 1.5 г (0.0049 моль) цинковой соли X, 20 мл 40 %-го водного раствора едкого натра и 30 мл диоксиана. При температуре $60-70^{\circ}\text{C}$ и интенсивном перемешивании пропускают слабый ток хладона 22 до прекращения поглощения хладона (в течение ~2 ч). Затем реакционную смесь выливают в 100 мл дистиллированной воды и нейтрализуют (pH 7) соляной кислотой. Продукт экстрагируют эфиром (3x50 мл). Эфирный раствор сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя получают маслообразный продукт, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле 60, элюент — хлороформ/хлористый метилен 1:3.

2-Бутил-5-перфторалкилтиобензимидазолы (XI а—г). Общая методика. Метод А (XI а—г). В пирексовую ампулу, снабженную магнитной мешалкой,

помещают 1.5 г (0.0049 моль) цинковой соли IX и конденсируют 15 мл аммиака и 0.0147 моль соответствующего перфторалкилиодида. Ампулу замораживают жидким азотом, эвакуируют. Затем герметизируют, размораживают и при перемешивании облучают УФ-лампой в течение 10 ч. По окончании реакции аммиак и избыток перфторалкилиодида отгоняют, остаток промывают водой (50 мл), раствором сульфита натрия (50 мл). Полученный маслообразный продукт экстрагируют горячей смесью бензола и гексана 1:1. После упаривания экстракта продукт затирают гексаном и кристаллизуют из бензола с гексаном.

Метод Б (XI а—е). Получают аналогично 2-бутилбензимидазолу (IV) из соответствующих фенилендиаминов XII и гидрохлорида валероиминометилового эфира.

4-Перфторалкилтио-1,2-фенилендиамины (XII а—г). Общая методика. В трехгорлый 100-миллилитровый реактор, снабженный механической мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, помещают 0.01 моль соответствующего 4-перфторалкилтио-2-нитроанилина (XVII а—г) и 30 мл этанола, нагревают до слабого кипения и прикапывают за 30 мин раствор 11.3 г (0.05 моль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 80 мл концентрированной соляной кислоты. Кипятят 2 ч, затем реакцию смесь упаривают в вакууме до половины объема и выливают на 150 г мелко наколотого льда. Смесь подщелачивают концентрированным водным раствором NaOH до растворения выпавших гидроксидов олова. Продукт экстрагируют эфиром (3x75 мл), промывают водой (100 мл), насыщенным раствором NaCl (100 мл). Сушат MgSO_4 . Растворитель отгоняют и фенилендиамин кристаллизуют из бензола с гексаном.

4-Пентафторэтилокси-1,2-фенилендиамин (XII д) и 4-гептафторпропилсульфо-1,2-фенилендиамин (XII е) получают аналогично фенилендиаминам XII а—г исходя из соответствующих нитроаминов XVII д и XVII е.

4-Метилкарбамоил-перфторалкилтиофенолы (XV б, г). В 250-миллилитровый двугорлый реактор, снабженный низкотемпературным обратным холодильником, магнитной мешалкой и газовой трубкой, помещают 9.15 г (0.05 моль) тиофенола XIV и при интенсивном перемешивании и охлаждении конденсируют 150 мл аммиака. Добавляют 0.1 — 0.15 моль соответствующего перфторалкилиодида и перемешиваемую реакцию смесь облучают УФ-лампой 1 ч. Аммиак испаряют, остаток промывают водой (100 мл), 5 %-м раствором сульфита натрия (100 мл), водой (2x100 мл). Кристаллизуют из водного этанола.

3-Нитро-4-метилкарбамоил-перфторалкилтиофенолы (XVI а—г). Общая методика. В 50-миллилитровый трехгорлый реактор, снабженный термометром, капельной воронкой, магнитной мешалкой и счетчиком пузырьков с концентрированной серной кислотой, помещают 0.025 моль соответствующего 4-метилкарбамоилперфторалкилтиофенола (XV) и охлаждают до -5°C . При этой температуре медленно прикапывают охлажденную нитрующую смесь — 15 мл HNO_3 ($d = 1.41$) и 13 мл H_2SO_4 ($d = 1.84$). Реакционную смесь выдерживают 1 ч при -5 — -2°C , 1 ч при 0 — 2°C и выливают на 200 г мелко наколотого льда. Выпавший продукт фильтруют, промывают водой и кристаллизуют из водного этанола.

4-Перфторалкилтио-2-нитроанилины (XVII б—г). Общая методика. В 100-миллилитровую круглодонную колбу помещают 0.02 моль соответствующего метилкарбамата XVI и раствор 6.72 г (0.12 моль) KOH в 40 мл этанола и 4 мл воды. Кипятят с обратным холодильником 1 ч. Затем реакцию смесь упаривают в вакууме до половины объема и выливают в 250 мл воды. Продукт экстрагируют эфиром (3x75 мл), эфирные вытяжки промывают водой (75 мл), насыщенным раствором NaCl (75 мл), сушат MgSO_4 . Эфир отгоняют, продукт кристаллизуют из бензола с гексаном.

РЕЗЮМЕ. Розроблено методи введення фторвмісних замісників у 2 та 5 положення молекули бензimidазолу. Одержано проміжні продукти для синтезу потенційних непептидних антагоністів Ангіотензин II рецептора.

SUMMARY. The methods of introduction of fluorine-containing substituents in the 2 and 5 position of benzimidazole molecule were worked up. Some intermediates for synthesis of potential nonpeptide Angiotensin II receptor antagonists were obtained.

1. *Ferrario C. M.* // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* -1990. -15. (Suppl. 3). -P. 51—55.
2. *Carini D. J., Duncia J. V., Aldrich P. E. et al.* // *J. Med. Chem.* -1991. -34, № 8. -P. 2525—2547.
3. *Kubo K., Kohara Y., Imamiya E. et al.* // *Ibid.* -1993. -36, -№ 15. -P. 2182—2195.
4. *Kubo K., Kohara Y., Yoshimura Y. et al.* // *Ibid.* -№ 16. -P. 2343—2349.
5. *Ries U. J., Mihm G., Narr B. et al.* // *Ibid.* -№ 25. -P. 4040—4051.
6. *Pat. 04,257,564 Japan.* IC C07 D235/06. / *Yamada Sh., Sato H., Aoki T. et al.* -Publ. 08.02.91. C.A. 118: P147559c (1993).
7. *Ягупольский Л. М.* Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. -Киев: Наук. думка, 1988.
8. *Bishop B. C., Jones A. S., Tatlow J. C.* // *J. Chem. Soc.* -1964, № 9. -P. 3076—3080.
9. *Holan G., Samuel E. L., Ennis B. C. et al.* // *J. Chem. Soc. (C).* -1967, № 1. -P. 20—25.
10. *Elrout A. O. A., O'Reilly N. J., Tipping A. E.* // *J. Fluor. Chem.* -1993. -65, № 1-2. -P. 157—164.
11. *Burger W., Lunchwitz K.* // *J. Fluor. Chem.* -1993. -60, № 2-3. -P. 125—134.
12. *Яворский А. Э., Стеценко А. В., Гогоман И. В. и др.* // *Хим. гетероцикл. соединений.* -1988. -№ 5. -С. 632—636.
13. *Ван Аллан Дж., Дикон Б.* // *Синтезы орг. преп.* -Сб. 4. -М: Изд-во иностр. лит., 1953. -С. 295.
14. *Бойко В. Н., Щупак Г. М., Ягупольский Л. М.* // *Журн. орган. хим.* -1977. -13, № 5. -С. 1057—1061.
15. *Саялин В. Г., Симонов А. М., Кузьменко В. В.* // *Химия гетероцикл. соединений.* -1970. -№ 5. -С. 681—683.
16. *Трошкая В. И., Трушанина Л. И., Ягупольский Л. М.* // *Укр. хим. журн.* -1988. -54, № 12. -С. 1299—1303.
17. *Полов В. И., Скрипкина В. Т., Процык С. П. и др.* // Там же. -1991. -57, № 8. -С. 843—849.
18. *А. с. 1746663 СССР, МКИ C07 C271/58 A01 N47/20* / *Бойко В. Н., Щупак Г. М., Карабанов Ю. В. и др.* -Опубл. 26.06.92, Бюл. № 21.
19. *Pool W. O., Harwood H. J., Ralston A. W.* // *J. Amer. Chem. Soc.* -1937. -59, № 1. -P. 178—179.

Институт органической химии НАН Украины, Киев

Поступила 12.06.97

УДК. 547. 745. 1

Э. В. Ганин

СИНТЕЗ, ТЕРМИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АМИНАМИ N-АРИЛИЗОИМИДОВ 2,3-ДИХЛОРМАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Взаимодействием эквимолекулярных количеств дихлорангидрида 2,3-дихлормалеиновой кислоты с первичными ариламинами в присутствии пиридина синтезированы соответствующие N-арилизоимиды. Легкость термической изомеризации "изоимид—имид" падает с увеличением электроноакцепторных свойств и объема заместителей при C=N группе изоимидов. Реакцией изоимидов с первичными аминами и тетраметиленимином получены соответствующие N, N'-замещенные диамины.

N-Алкилизоимиды 2,3-дихлормалеиновой кислоты получены в работе [1] взаимодействием первичных аминов с дихлорангидридом 2,3-дихлормалеиновой кислоты. N-Арилизоимиды ранее не описаны и способом [1], вследствие образования побочных продуктов, получить их не удалось. В настоящей работе впервые описан синтез N-арилизоимидов 2,3-дихлормалеиновой кислоты. Установлено, что соединения (II а—л) образуются взаимодействием эквимольных количеств дихлорангидрида 2,3-дихлормалеиновой кислоты и первичного ариламина (I а—л) с использованием в качестве дегидрохлорирующего реагента пиридина.

© Э. В. Ганин, 1997