

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. *Elrott A. O. A., O'Reilly N. J., Tipping A. E.* // *J. Fluor. Chem.* -1993. -65, № 1-2. -P. 157—164.
11. *Burger W., Lunke 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

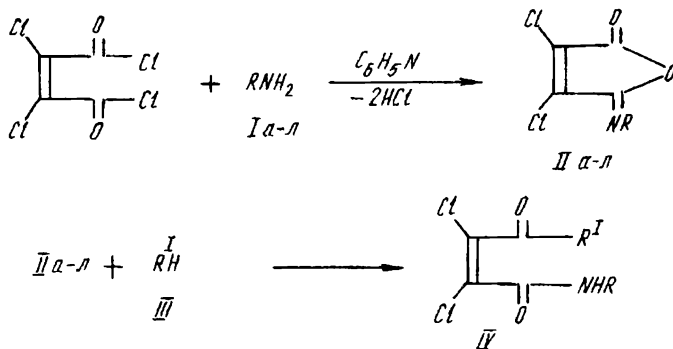
Э. В. Ганин

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



I, II: R = C₆H₅ (а); C₆H₄CH₃-*o* (б); C₆H₄CH₃-*m* (в); C₆H₄CH₃-*n* (г); C₆H₄OCH₃-*n* (д); C₆H₄COOC₂H₅-*n* (е); C₆H₄Cl-*n* (ж); C₆H₄Br-*n* (з); C₆H₄NO₂-*m* (и); C₆H₄NO₂-*n* (к); 1-нафтил (C₁₀H₇) (л); II *m-n* получены по [1]; *m* — R = C₃H₇-изо; *n* — R = C₆H₁₁-цикло; *o* — R = C₄H₉-трет; *n* — R = C₅H₁₁-трет. III, IV: R^I = HNC₆H₅ (а); HNC₆H₄CH₃-*o* (б); HNC₆H₄CH₃-*m* (в); HNC₆H₄CH₃-*n* (г); HNC₆H₄OCH₃-*n* (д); HNC₃H₇ (е); HNC₃H₇-изо (ж); HNC₄H₉ (з); HNC₄H₉-трет (и); HNC₅H₁₁-трет (к); HNC₆H₁₁-цикло (л); HNCH₂C₆H₅ (м); N(CH₂)₄ (н).

Известно, что изоимиды чувствительны к температуре и O-ацилимида выделяют лишь “в исключительных случаях” вследствие “легко проходящей O—N перегруппировки” [2], которая системно не исследовалась.

Анализ данных показывает, что легкость O—N некатализируемой перегруппировки изоимид—имид зависит от электроноакцепторных качеств заместителей при атоме углерода C=N группы N-замещенных изоимидов и падает в ряду ациклической O-ацилимида (90—100 °C) [3], изоимид 2,3-дихлормалеиновой (120 °C) [1], фталевой (165—190 °C) [4], 1,8-нафталиндикарбоновой (устойчив до 500 °C) [5] кислот. Катализ основаниями заметно облегчает эту перегруппировку [2, 5, 6]. Зависимость перегруппировки от природы заместителя при атоме азота не исследовалась. С учетом практической значимости этого фактора в синтезе изоимидов мы провели термogrавиметрический анализ соединений II а—п в интервале 20—500 °C.

Установлено, что во всех случаях изомеризация “изоимид—имид” происходит в температурном интервале 120 — 260 °C и сопровождается экзотермическим эффектом. Алифатические заместители облегчают перегруппировку, ароматические и объемные повышают термостабильность изоимидной системы (табл. I). По максимумам температур превращений видно, что легкость перегруппировки понижается в ряду: алифатические (II м - о, 140 - 160 °C), объемные при третичном атоме углерода (II п, 200 °C), ароматические (II а — к, 205 — 240 °C), ароматические объемные (II л, 260 °C) заместители.

За исключением термической изомеризации по [1], химические свойства изоимидов II не описаны. На примере изоимида II а установлено, что N-арилизоимиды 2,3-дихлормалеиновой кислоты, имеющие аналогично соответствующим имидам два альтернативных центра, чувствительных к нуклеофильной атаке [7,8], при взаимодействии с первичными алкил-, ариламинами и тетраметиленимином, в отличие от имидов [8], образуют только N,N'-замещенные диамиды 2,3-дихлормалеиновой кислоты IV.

В ИК-спектрах всех изоимидов II присутствуют интенсивные полосы поглощения при 1795 - 1820, 1670 - 1720, 1010 - 1030 см⁻¹, характерные для валентных колебаний (ν) C = O, C = N, СОС групп; для диамидов IV — 3280 — 3300 и 1600 — 1630 см⁻¹, характерные для ν HN и C = O групп соответственно.

Т а б л и ц а 1

N-Арилизоимиды 2,3-дихлормалеиновой кислоты

Соединение II	Выход, %	Т. пл., °С	R_f	Найдено, %		Формула
				Cl	N	
а	65	106—107	0.39	29.40	5.80	$C_{10}H_5Cl_2NO_2$
б	48	119—120	0.42	27.50	5.40	$C_{11}H_7Cl_2NO_2$
в	45	111—112	0.41	27.55	5.42	$C_{11}H_7Cl_2NO_2$
г	75	149—150	0.42	27.53	5.50	$C_{11}H_7Cl_2NO_2$
д	50	110—111	0.29	26.16	5.25	$C_{11}H_7Cl_2NO_3$
е	43	105—106	0.18	22.71	4.58	$C_{13}H_9Cl_2NO_4$
ж	59	93—94	0.38	38.66	5.20	$C_{10}H_4Cl_3NO_2$
з	55	96—98	0.38	—	4.42	$C_{10}H_4BrCl_2NO_2$
и	72	135—136	0.12	24.90	9.92	$C_{10}H_4Cl_2N_2O_4$
к	78	152—153	0.12	24.45	9.71	$C_{10}H_4Cl_2N_2O_4$
л	62	190—191	0.32	24.30	4.84	$C_{14}H_7Cl_2NO_2$
м	34	Масло	0.48	34.31	6.71	$C_7H_7Cl_2NO_2$
н	40	70—72	0.52	28.68	5.73	$C_{10}H_{11}Cl_2NO_2$
о	27	Масло	0.60	32.05	6.43	$C_8H_9Cl_2NO_2$
п	25	Масло	0.62	30.15	6.08	$C_9H_{11}Cl_2NO_2$

Соединение II	Вычислено, %		M^+	Тепловой эффект, °С			
	Cl	N		Эндотермический (плавление)		Экзотермический (изомеризация)	
				$T_{нач}$	$T_{макс}$	$T_{нач}$	$T_{макс}$
а	29.29	5.79	242	90	105	210	240
б	27.69	5.47	256	105	120	195	240
в	27.69	5.57	256	100	110	195	220
г	27.69	5.57	256	125	145	200	240
д	26.06	5.15	272	95	115	185	225
е	22.57	4.46	314	85	105	210	230
ж	38.47	5.07	275	80	90	210	230
з	—	4.36	321	75	100	210	240
и	24.70	9.76	287	125	140	180	205
к	24.70	9.76	287	145	160	210	235
л	24.27	4.79	292	170	190	220	260
м	34.08	6.73	208	—	—	120	160
н	28.58	5.65	248	60	70	120	140
о	31.93	6.31	222	—	—	120	140
п	30.03	5.93	236	—	—	160	200

Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах "Silufol UV-254" для изоимидов II в системе ацетон—гексан (1 : 20), для диамидов IV — ацетон—гексан (1 : 3) с проявлением в УФ-свете (гашение) и нингидрином (красные пятна).

Спектры ИК записаны на приборе ИКС-29 в таблетках с KBr.

Таблица 2

N, N'-Замещенные диамиды 2, 3-дихлормалеиновой кислоты C₆H₅NHCOCCICCOR (IV)

R ⁱ	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
			Cl	N		Cl	N
HNC ₆ H ₅	65	259–260	21.61	8.51	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	21.15	8.36
HNC ₆ H ₄ CH ₃ -o	58	214–215	20.28	8.11	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	20.32	8.02
HNC ₆ H ₄ CH ₃ -m	55	209–210	20.35	8.05	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	20.32	8.02
HNC ₆ H ₄ CH ₃ -p	60	186–187	20.61	8.15	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	20.32	8.02
HNC ₆ H ₄ OCH ₃ -p	49	183–184	19.61	7.77	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	19.41	7.67
HNC ₃ H ₇	59	164–165	23.60	9.42	C ₁₃ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	23.54	9.30
HNC ₃ H ₇ -изо	72	161–162	23.39	9.51	C ₁₃ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	23.54	9.30
HNC ₄ H ₉	64	173–174	22.40	8.95	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	22.50	8.89
HNC ₄ H ₉ -трет	57	186–187	22.63	8.71	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	22.50	8.89
HNC ₅ H ₁₁ -трет	67	193–194	22.08	8.45	C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	21.74	8.59
HNC ₆ H ₁₁ -цикло	72	215–216	21.41	8.37	C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	20.90	8.26
HNC ₂ C ₆ H ₅	58	192–193	20.24	8.09	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	20.30	8.02
N(CH ₂) ₄	74	154–155	21.31	8.76	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	22.64	8.95

Молекулярные ионы (M⁺) зафиксированы на приборе МАТ-112 ("Varian") при ионизирующем напряжении 70 эВ с прямым вводом образца в источник при 20 °C.

Термогравиметрический анализ изоимидов II осуществляли на приборе "Derivatograph Q-1000D" в интервале температур 20 — 500 °C со скоростью нагрева 10 град/мин в платиновом тигле, навески 250 — 350 мг, чувствительность записи кривой ДТА — 0.5 мВ.

N-Арилизоимиды 2,3-дихлормалеиновой кислоты (II) (табл. 1). К раствору 5 ммоль аминов I и 15 ммоль пиридина в 100 мл абсолютного бензола или хлороформа при 10 °C быстро добавляли раствор 5 ммоль дихлорангидрида 2,3-дихлормалеиновой кислоты в бензоле или хлороформе, выдерживали 5 мин, затем промывали 2×200 мл 1 %-го раствора соляной кислоты и снова 2×200 мл воды. Воду отделяли, растворители отгоняли при 60 мм рт. ст., добавляли 50 — 100 мл гексана, фильтровали, фильтрат упаривали, изоимиды II перекристаллизовывали из смеси бензол—гексан.

Соединения II м—п получали по [1]. Нагреванием изоимидов II а,п при температуре максимумов тепловых эффектов с последующей кристаллизацией из смеси бензол/гексан получали соответствующие имиды, ИК-спектры и константы которых идентичны соответствующим характеристикам образцов, полученным по [1, 7].

N,N'-Замещенные диамиды 2,3-дихлормалеиновой кислоты (IV) (табл. 2). Растворы 5 ммоль изоимида II а в 30 мл бензола и 5.1 ммоль амина III в 30 мл бензола смешивали, выдерживали до полной конверсии изоимида II а по ТСХ (до 10 мин), фильтровали через слой силикагеля высотой 15 — 20 мм. Диамиды IV после упаривания бензола выделяли перекристаллизацией из смеси бензол—гексан.

РЕЗЮМЕ. Взаємодією еквімолекулярних кількостей дихлорангідриду 2,3-дихлормалеїнової кислоти з первинними ариламинами в присутності піридину синтезовано відповідні *N*-арилізоіміди. Легкість термічної ізомеризації "ізоімід—імід" спадає із збільшенням електроноакцепторних властивостей і об'єму замісників С=N групи ізоімідів. Реакцією ізоімідів з первинними амінами і тетраметиленіміном отримано відповідні *N,N'*-заміщені діаміди.

SUMMARY. Interaction equimolecular quantity dichlorangidrid 2,3-dichlormalein acid and primary arilaminams in presence piridin sintesising correspondent N-arilisoimids. Facility termitive isomerisation "isoimid—imid" fall with increase electronoaccepton properties and volume substitutes by C=N group isoimids. Reaction isoimids and primary aminams and tetrametilenimin received N,N-substitution diamids.

1. Ганин Э. В., Мусиенко Г. С., Глинская Л. Я. // Укр. хим. журн. -1991. -57, № 1. -С. 108—109.
2. *Общая органическая химия* // Под ред. Н. К. Кочеткова. -М.: Химия, 1983. -Т. 4. -С. 388—535.
3. Curtin D. Y., Miller L. L. // J. Amer. Chem. Soc. -1967. -89, № 3. -P. 637—645.
4. Ганин Э. В., Макаров В. Ф., Никитин В. И. // Укр. хим. журн. -1987. -53, № 9. -С. 964—967.
5. Ганин Э. В., Макаров В. Ф., Никитин В. И. // Химия гетероцикл. соединений. -1985. -№ 8. -С. 1114.
6. Ганин Э. В., Макаров В. Ф., Никитин В. И. // Журн. орган. химии. -1985. -21, № 11. -С. 2415.
7. Relles H. M., Schuenz R. W. // J. Org. Chem. -1972. -37, № 11. -P. 1742—1745.
8. Симонов Ю. А., Дворкин А. А. // Химия гетероцикл. соединений. -1992. -№ 3. -С. 394—398.

Физико-химический институт защиты окружающей среды
и человека, Одесса

Поступила 17.12.96

УДК 547. 27. 541. 63: 546. 22

В. М. Бжезовский, Н. Н. Ильченко, Н. И. Кулик, Л. М. Ягупольский

ПОЛУЭМПИРИЧЕСКОЕ КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ MNDO-PM3 ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ МЕТИЛ- И ТРИФТОРМЕТИЛСУЛЬФИДОВ*

Квантовохимическим методом ССП МО ЛКАО в полуэмпирическом валентном приближении MNDO-PM3 с полной оптимизацией геометрии изучены серии соединений: p -RC₆H₄SCH₃ и p -RC₆H₄SCF₃, R=N(CH₃)₂, NH₂, OCH₃, CH₃, H, F, Cl, CF₃, NO₂ и SO₂CF₃. Получены зависимости потенциальной энергии внутреннего вращения по связям C_{sp}²—S—C_{sp}³ от торсионного угла φ (0°—90°, с шагом 10°). Оценены барьеры вращения и установлены наиболее выгодные конформации.

В предыдущем сообщении [1] нами были изучены соединения C₆H₅XY (X= S, SO, SO₂; Y = CH₃ или CF₃). В настоящей работе рассматривается пространственное строение молекул p -RC₆H₄SCH₃ (серия 1) и p -RC₆H₄SCF₃ (серия 2), p -R=N(CH₃)₂ (a), NH₂ (b), OCH₃ (c), CH₃ (d), H (e), F (f), Cl (g), CF₃ (h), NO₂ (i) и SO₂CF₃ (j). Исследование выполнено квантовохимическим методом ССП МО ЛКАО в полуэмпирическом валентном приближении MNDO с параметризацией PM3 [2]. Проводилась полная оптимизация геометрии молекул. Для расчетов использовался комплекс полуэмпирических квантовохимических программ MORAC 6.0. Получены зависимости потенциальной энергии внутреннего вращения от торсионного угла φ (0°—90°, шаг 10°) между плоскостями бензольного кольца и C_{sp}²—S—C_{sp}³ связей.

Причинами заторможенного вращения групп —SCH₃ и —SCF₃ по связи C_{sp}²—S являются способствующий реализации плоской формы ($\varphi = 0^\circ$) эффект 3p, π -сопряжения атома серы с кольцом (электронный фактор) и препятствующие реализации этой конформации пространственные параметры групп SCH₃ и SCF₃ (стерический фактор). Согласно полученным

* Работа финансирована Международным научным фондом Дж. Сороса (грант UBE 000) и Международным научным фондом "Украина" (грант UBE 200).