

УДК 547.78

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2-ПОЛИФТОРАЛКИЛ-ИМИДАЗОЛИНОВ И 2-ПОЛИФТОРАЛКИЛ-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

А.В.Рудниченко, Е.И.Каминская, Ю.Г.Шермолович

Институт органической химии НАН Украины,
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: sherm@bpci.kiev.ua

Ключевые слова: имидазолин; тиоамид; этилендиамин; фенилендиамин; органический синтез

Разработан новый метод синтеза 2-полифторалкил-имидазолинов и 2-полифторалкил-бензимидазолов реакцией амидов полифторалкантионкарбоновых кислот с этилендиамином или о-фенилендиамином.

A NEW METHOD OF THE SYNTHESIS OF 2-POLYFLUOROALKYL-IMIDAZOLINES AND 2-POLYFLUOROALKYL-BENZIMIDAZOLES

A.V.Rudnichenko, Ye.I.Kaminskaya, Yu.G.Shermolovich

A new method for the synthesis of 2-polyfluoroalkyl-imidazolines and 2-polyfluoroalkyl-benzimidazoles has been developed by the reaction of the amides of polyfluoroalkylthioncarboxylic acids with ethylenediamine or o-phenylenediamine.

НОВИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ 2-ПОЛІФТОРАЛКІЛ-ІМІДАЗОЛІНІВ ТА 2-ПОЛІФТОРАЛКІЛ-БЕНЗІМІДАЗОЛІВ

А.В.Рудниченко, Е.І.Камінська, Ю.Г.Шермолович

Розроблено новий метод синтезу 2-поліфтороалкіл-імідазолінів та 2-поліфтороалкіл-бензімідазолів реакцією амідів поліфтороалкантиокарбонових кислот з етилендіаміном або о-фенілендіаміном.

Одним из направлений современной медицинской химии является синтез фторсодержащих биологически активных веществ [5]. В частности, интенсивно изучаются методы синтеза производных 2-перфторалкил-имидазолинов, что связано с открытием новых биологически активных соединений на их основе [6].

Следует отметить, что известные производные имидазолинов проявляют разнообразную биологическую и фармакологическую активность, включая гипотензивную [1], антигипергликемическую [2], антидепрессивную [3] и противовоспалительную [4].

Известные до настоящего времени методы синтеза 2-полифторалкил-имидазолинов имеют ряд недостатков, связанных с необходимостью использования газообразных токсических соединений (перфторэтилена или трифторацетонитрила) при низких температурах [7, 8] или необходимостью длительного нагревания эфиров [9], иминоэфиров [10] перфторкарбоновых кислот с этилендиамином или N-(2-азидо)этиламида трифторуксусной кислоты с трифенилфосфином [11].

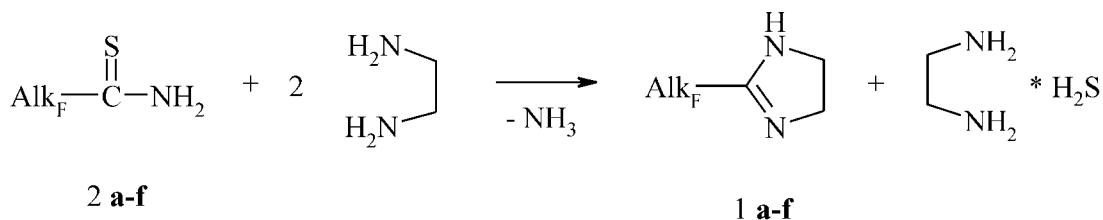
Продолжая изучение химических свойств амидов полифторалкантионкарбоновых кислот [12], мы нашли новый метод синтеза 2-полифторалкил-имидазолинов 1, не требующий нагревания

или применения газообразных соединений. Суть метода заключается в реакции амидов полифторалкантиокарбоновых кислот 2 с этилендиамином. Реакции протекают в растворе эфира при комнатной температуре и соотношении реагентов тиоамид: этилендиамин = 1:2, что приводит к образованию соединений 1 с выходами 66-94%.

Вторая молекула этилендиамина при этом реагирует с выделяющимся сероводородом. В процессе выполнения данной работы появилось сообщение [13] о реакции амидов галогенированных ароматических тиокарбоновых кислот с этилендиамином, которая приводила к образованию 2-арил-имидазолинов. Реакция проводилась при многодневном нагревании эквимолекулярной смеси реагентов при 120°C.

Мы нашли, что нагревание эквимолекулярной смеси этилендиамина и тиоамидов 2 а-ф в течение 30 мин без растворителя также приводит к образованию соединений 1а-ф, но со значительно меньшими выходами вследствие осмоления реакционной смеси.

В отличие от этилендиамина реакция амидов полифторалкантионкарбоновых кислот с о-фенилендиамином требует гораздо более жестких условий. Образование 2-полифторалкил-бензимидазолов 3 в, с протекает только при многочасовом



Alk_F = HCF₂ (a), CF₃ (b), HCF₂CF₂ (c), CF₃CF₂ (d), CF₃CF₂CF₂ (e), HCF₂CF₂CF₂CF₂ (f)

Схема 1

кипячении эквимолекулярных количеств реагентов в толуоле. Такое отличие обусловлено, по-видимому, меньшей нуклеофильностью ароматического диамина по сравнению с алифатическим.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F регистрировались на спектрометре Varian-VXR-300 с рабочими частотами 299,943 МГц и 282,203 МГц соответственно. Внутренние стандарты — сигналы остаточных протонов в СНCl₃ (δH 7,26 м.д.) для ЯМР ¹H спектров и гексафторбензол (δF -162,9 м.д.). Тиоамиды (2a-f) получали по методике, описанной в работе [12]. Соединение 2c описано в работе [14], 2d и 2e — в работе [15], 3b — в работе [16].

Амид дифтортиоуксусной кислоты (2a). Бледно-жёлтые кристаллы, выход — 64%, Т. пл. — 22-24°С (из гексана). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 6,17т (1H, HCF₂, ²J_{H-F} 57,0 Гц), 7,50с (1H, NH), 7,80с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -117,80д (2F, CF₂H, ²J_{F-H} 57,0 Гц). Найдено, %: С — 21,71; Н — 2,80; N — 12,68; S — 28,89. С₂H₃F₂NS. Вычислено, %: С — 21,62; Н — 2,72; N — 12,61; S — 28,86.

Амид перфтортиопропионовой кислоты (2d). Бледно-жёлтые кристаллы, выход — 74%, Т. пл. — 39-40°С (из гексана). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7,40с (1H, NH), 7,80с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -82,81м (3F, CF₃), -115,30м (2F, CF₂). Найдено, %: С — 20,01; Н — 1,19; N — 7,94; S — 17,79. С₃H₂F₅NS. Вычислено, %: С — 20,12; Н — 1,13; N — 7,82; S — 17,90.

Амид перфтортиоолеиновой кислоты (2e). Бледно-жёлтые кристаллы, выход — 69%, Т. пл. — 48-50°С (из гексана). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7,41с (1H, NH), 7,85с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -81,35м (3F, CF₃), -112,59м

(2F, CF₂), -126м (2F, CF₂). Найдено, %: С — 21,03; Н — 0,82; N — 6,04; S — 14,09. С₄H₂F₇NS. Вычислено, %: С — 20,97; Н — 0,88; N — 6,11; S — 13,99.

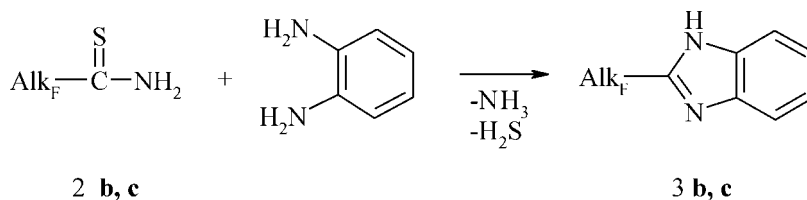
Синтез 2-полифторалкил-имидазолинов (1a-f) (общий метод).

К раствору 0,05 Моль тиоамида (2) в 200 мл эфира при перемешивании медленно прикапывали 6,68 мл (0,1 Моль) этилендиамина. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании 20 часов, прибавляли 100 мл воды, выливали в делительную воронку и отделяли эфирный слой. Эфирный слой промывали 2x50 мл водой, водный слой экстрагировали 2x100 мл эфиром. Объединённый эфирный раствор сушили над Na₂SO₄, эфир отгоняли, остаток сублимировали в вакууме 0,05 мм рт. ст. при 60-75°С.

2-Дифторметил-имидазолин (1a). Выход — 66%, бесцветные кристаллы, Т.пл. — 68-76°С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,72м (4H, 2xCH₂), 5,17с (1H, NH), τ (1H, HCF₂, ²J_{H-F} 53,9 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -123,53 дм (2F, CF₂H, ²J_{F-H} 53,9 Гц). Найдено, %: С — 40,05; Н — 5,09; N — 23,29. С₄H₆F₂N₂. Вычислено, %: С — 40,00; Н — 5,04; N — 23,32.

2-Трифторметил-имидазолин (1b). Выход — 68%, бесцветные кристаллы, Т. пл. — 112-114°С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,58т (2H, CH₂-N=), 3,96т (2H, CH₂-NH-), 5,02с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -70,97м (3F, CF₃). Найдено, %: С — 34,78; Н — 3,63; N — 19,23. С₄H₅F₃N₂. Вычислено, %: С — 34,79; Н — 3,65; N — 20,29.

2-(1,1,2,2-Тетрафторэтил)-имидазолин (1c). Выход — 94%, бесцветные кристаллы, Т. пл. — 51-52°С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,56т (2H, CH₂-N=), 3,98т (2H, CH₂-NH-), 5,11с (1H, NH),



Alk_F = CF₃ (b), HCF₂CF₂ (c)

Схема 2

6,12т.т (1H, HCF₂CF₂, ²J_{HF} 53,1 Гц, ³J_{HF} 5,3 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -122,39м (2F, CF₂C₂), -139,11м (2F, CF₂H, ²J_{HF} 53,1 Гц). Найдено, %: С — 35,39; Н — 3,59; N — 16,37. C₅H₆F₄N₂. Вычислено, %: С — 35,30; Н — 3,56; N — 16,47.

2-Перфторэтил-имидазолин (1d). Выход — 85%, бесцветные кристаллы, Т. пл. — 53-56°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,80с (4H, 2xCH₂), 4,91с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -84,72м (3F, CF₃), -120,09м (2F, CF₂). Найдено, %: С — 32,01; Н — 2,74; N — 14,81. C₅H₅F₅N₂. Вычислено, %: С — 31,93; Н — 2,68; N — 14,89.

2-Перфторпропил-имидазолин (1e). Выход — 92%, бесцветные кристаллы, Т. пл. — 76-77°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,63т (2H, CH₂-N=), 4,02т (2H, CH₂-NH), 5,06с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -81,66м (3F, CF₃), -118,06м (2F, CF₂), -128,35м (2F, CF₂). Найдено, %: С — 30,29; Н — 2,19; N — 11,68. C₆H₅F₇N₂. Вычислено, %: С — 30,27; Н — 2,12; N — 11,76.

2-(1,1,2,2,3,3,4,4-Октафторбутил)-имидазолин (1f). Выход — 88%, бесцветные кристаллы, Т. пл. — 48-50°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3,59т (2H, CH₂-N=), 4,02т (2H, CH₂-NH), 5,08с (1H, NH), 6,18т.т (1H, HCF₂CF₂, ²J_{HF} 52,1 Гц, ³J_{HF} 5,3 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: -117м (2F, CF₂), -126,31м (2F, CF₂), -131,16м (2F, CF₂), -138,67дм (2F, CF₂H, ²J_{HF} 52,1 Гц). Найдено, %: С — 31,02; Н — 2,28; N — 9,94. C₇H₆F₈N₂. Вычислено, %: С — 31,13; Н — 2,24; N — 10,37.

Синтез 2-полифторалкил-бензимидазолов (3b, c).

2-Трифторметил-бензимидазол (3b). К раствору 3,8 ммоль (0,5 г) трифтортиоацетамида (2b) в 5 мл толуола прибавляли эквимолярное количество (0,42 г) о-фенилендиамин и выдерживали 12 ч

при 80°C. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 10 мл эфира и промывали 5 мл воды. Сушили над Na₂SO₄, эфир отгоняли, остаток очищали низкотемпературной перекристаллизацией из небольшого количества толуола. Выход — 86%, желтоватые кристаллы, Т. пл. — 209-210°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.д.: 7,37-7,41м (2H, аром.), 7,73м (2H, аром.), 13,91с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-d₆), δ, м.д.: -63,02с (3F, CF₃). Найдено, %: С — 51,69; Н — 2,78; N — 14,97. C₈H₅F₃N₂. Вычислено, %: С — 51,62; Н — 2,71; N — 15,05.

2-(1,1,2,2-Тетрафторэтил)-бензимидазол (3c). К раствору 3,16 ммоль (0,51 г) тетрафтортиопропионамида (2d) в 10 мл толуола прибавляли 3,13 ммоль (0,34 г) о-фенилендиамин и 6,32 ммоль (0,8 мл) триэтиламина. Реакционную смесь кипятили 50 час. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали низкотемпературной перекристаллизацией из небольшого количества бензола. Желтоватые кристаллы, выход — 0,57 г (83%). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.д.: 7,11т.т (1H, HCF₂CF₂, ²J_{HF} 52 Гц, ³J_{HF} 5,1 Гц), 7,36м (2H, аром.), 7,70м (2H, аром.), 13,29с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-d₆), δ, м.д.: -114,81м (2F, CF₂C₂), -137,82дм (2F, CF₂H, ²J_{HF} 52 Гц). Найдено, %: С — 49,61; Н — 2,84; N — 12,77. C₉H₆F₄N₂. Вычислено, %: С — 49,55; Н — 2,77; N — 12,84.

Выводы

Разработан новый метод синтеза 2-полифторалкил-имидазолинов и 2-полифторалкил-бензимидазолов реакцией амидов полифторалкантацион-карбоновых кислот с этилендиамином или о-фенилендиамином.

Литература

1. Schorderet M. In *Pharmacologie: Des Concepts Fondamentaux aus Applications Therapeutiques*. — Frison-Roshe: Paris, 1993. — P. 130-153.
2. Le Bihan G., Rondu F., Pele-Tounian A. et al. // *J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 42, №9. — P. 1587-1603.
3. Vizi E.S. // *Med. Res. Rev.* — 1986. — Vol. 6. — P. 431-448.
4. Ueno M., Imaizumi K., Sugita T. et al. // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1995. — Vol. 17. — P. 597-603.
5. Ojima I., McCarthy J.R., Welch J.T. *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*. — American Chemical Society: Washington, D.C., 1996.
6. Elguero J., Fruchier A., Jagerovich N., Wernre A. // *Org. Prep. Proc. Int.* — 1995. — Vol. 27, №1. — P. 33-74.
7. Johnson R.N., Woodburn H.M. // *J. Org. Chem.* — 27. — 1962. — P. 3958-3962.
8. England D.C., Melby L.R., Dietrich M.A., Lindsey R.V. // *J. Amer. Chem. Soc.*, 82. — 1960. — P. 5116-5122.
9. Baganz H., Domaschke L. // *Angew. Chem.* — 1963. — №21. — P. 1025.
10. Brown H.C., Wetzel C.R. // *J. Org. Chem.* — 1963. — Vol. 75. — P. 3729-3733.
11. Чаус М.П., Гусарь Н.И., Гололобов Ю.Г. // *ЖОХ*. — 1983. — Т. 53, №1. — С. 244-245.
12. Rudnichenko A.V., Timoshenko V.M., Shermolovich Yu.G. // *J. Fluor. Chem.* — 2004. — Vol. 125, №3. — P. 439-444.
13. Crane L.J., Anastasiadou M., Stigliani J.L. // *Tetrahedron*. — 2004. — Vol. 60. — P. 5325-5330.
14. Тимошенко В.М., Рудниченко А.В., Ткаченко А.В., Шермолович Ю.Г. // *ЖОХ*. — 2005. — Т. 41, вып. 2. — С. 277-289.
15. Reilly W.L., Brown H.C. // *JACS*. — 1965. — Vol. 78. — P. 6032-6034.
16. Grimmett M.R. — *Academic Press Ltd.*, 1997. — P. 72.

Надійшла до редакції 19.04.2005 р.