

УДК 547.741 + 547.751

К.И.Петко, В.М.Воробей

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА И БЕНЗОТРИАЗОЛА С (2-Н- И 2-АЛКОКСИ)-ГЕКСАФТОРИЗОПРОПИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ У АТОМА АЗОТА

Разработан метод синтеза производных бензимидазола и бензотриазола, содержащих у атома азота объемные фторированные группы $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{H}$ и $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OR}$, исходя из доступного *o*-нитрофенилимина гексафторацетона.

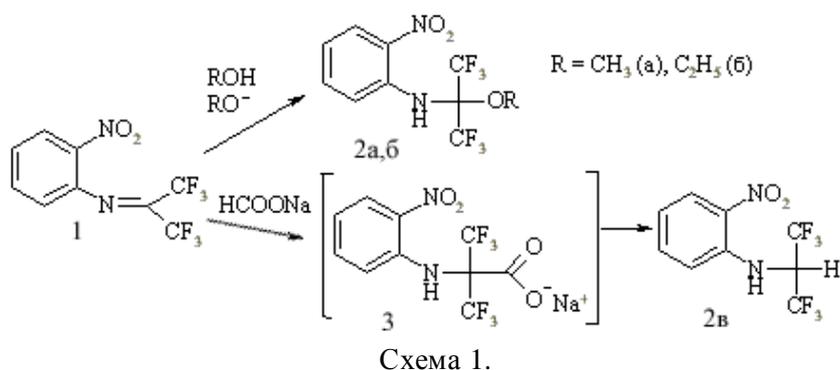
ВВЕДЕНИЕ. Ранее [1–6] нами были проведены работы по синтезу и исследованию химических свойств гетероциклических соединений с полифторалкильными группами у атома азота. Исследованы реакции натриевых или калиевых солей таких гетероциклов с большинством доступных в настоящее время полифторгалоалканов и алкенов и найдены методы введения к атому азота гетероциклического ядра различных фторсодержащих групп, таких как: $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ [1], $-\text{CF}_2\text{CFCl}_2$ [2], $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{I}$, CF_2CFCl [3], $-\text{CF}=\text{CFCl}$ [4], а также CF_3 [5] и C_2F_5 [6].

Азотсодержащие гетероциклические соединения с разветвленными перфторированными группами у атома азота до настоящего времени практически не были известны. Но такие фторированные группировки могут повышать липофильность соединений, и, возможно, приведут к получению новых биологически активных веществ, обладающих особыми свойствами. Поэтому недавно нами были синтезированы первые азолы с перфтор-*трет*-бутильной группой, исходя из доступного *орто*-нитрофенилимина гексафторацетона (1) [7]. Продолжая исследования в этой области, мы в настоящей работе изучили возможность синтеза производных бензимидазола и бензотриазола с другими разветвленными фторированными группами, а именно $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{H}$ и $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OR}$, из этого же исходного соединения 1.

ЭКСПЕРИМЕНТ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. Нами найдено, что взаимодействие имидазола 1 с метиловым или этиловым спиртом в присутствии каталитических количеств соответствующего алкоголята проходит при комнатной

температуре в отличие от аналогичной реакции *N*-фенилмина ГФА, не содержащего нитрогруппы, где требуется многочасовое кипячение [8]. Реакция с метанолом заканчивается через 1–2 мин и сопровождается экзотермическим эффектом, тогда как реакция с этанолом проходит полностью в течение примерно 4 ч. В обоих случаях с практически количественными выходами образуются соединения 2а,б. Применение метанола, содержащего до 1–2 % воды, не приводит к гидролизу при получении продукта присоединения 2а, тогда как при синтезе соединения 2б необходимо использовать тщательно обезвоженный этанол. Если этанол обезвожен не полностью, образуется примесь продукта гидролиза — *орто*-нитроанилина (схема 1). Присоединение изопропилового спирта к имину 1 в указанных условиях практически не происходит, а кипячение и применение мольного количества изопропилата приводит к получению смеси, состоящей из продуктов циклизации и конденсации с участием нитрогруппы. Из данной смеси, наряду с целевым продуктом (10–15 %), с выходом до 30 % был выделен бензофуразан. Такое различие в реакционной способности, очевидно, объясняется стерическими особенностями, аналогично присоединению аминов к имидам ГФА [9].

Известны превращения иминов ГФА в соответствующие производные *N*-гексафторизопропиламина при восстановлении последних литий алюминий гидридом [10]. В случае имида 1 такой метод, как большинство других методов восстановления, нельзя использовать, поскольку они приведут, прежде всего, к восстановлению нитрогруппы. Нами найден метод синтеза *орто*-



нитро-N-гексафторизопропиланилина (2в), заключающийся во взаимодействии 1 с безводным формиатом натрия в ДМФА. По всей видимости, в начале происходит нуклеофильное присоединение формиат-аниона с образованием промежуточной кислоты 3, декарбоксилирование которой приводит к соединению 2в (схема 1).

В результате восстановления соединений 2а–в в водородом на никеле Ренея образуются соответствующие производные *орто*-фенилендиамина (4а–в) с высоким выходом. Последние являются основными синтонами для замыкания различных гетероциклов.

Классический метод образования бензимидазольного ядра — кипячение в муравьиной кислоте для соединений 4а,б вызывает элиминирование фторированной группы с последующим замыканием N-незамещенного бензимидазола. Производные бензимидазола 5а–в удалось получить в безводных условиях — длительным кипячением соединений 4а–в с триэтилортоформиатом при катализе *para*-толуолсульфокислотой (схема 2). Выходы соединений 5а,б достаточно высоки (до 80%), однако бензимидазол 5в был получен с выходом только 12%, так как реакция шла значительным осмолением, в отличие возможного дегидрофторирования фторизопропильной группы в жесах и последующей полимеризации непредельной перфторпропильной группой. В качестве примеси присутствовал промежуточный продукт взаимодействия фенилендиамина 4в с триэтилортоформиатом (6). При обработке реакционной смеси через 30–40 мин от начала кипячения соединение 6 было

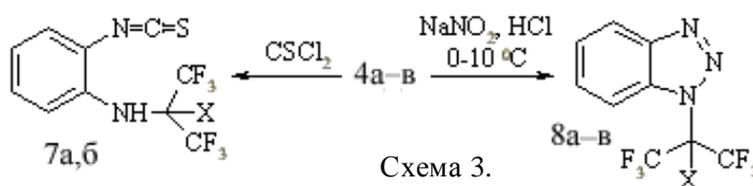
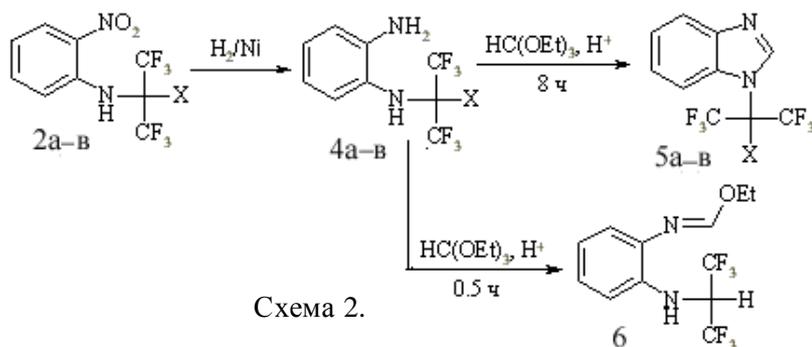
получено с выходом 80%.

В то время, когда данная работа уже проводилась нами, был опубликован другой метод получения производных азотистых гетероциклов с гексафторизопропильной группой у атома азота — взаимодействием соответствующих азолов с димером гексафтортиоацетона [11,12]. Температура плавления и спектральные данные соединения 5в, полученного

нами, не отличаются от описанных в работе [11].

Взаимодействие соединений 4а–в с тиофосгеном не приводит к образованию 2-меркаптобензимидазолов, поскольку нуклеофильность атома азота 2-Н или 2-алкоксигексафторизопропиламиногруппы очень низка. С высоким выходом были получены соответствующие изотиоцианаты 7а,б (схема 3). Изотиоцианат 7в оказался неустойчивым соединением, и его не удалось выделить в индивидуальном состоянии, так как при перекристаллизации или перегонке происходят процессы полимеризации с образованием продуктов неустановленного строения.

При диазотировании соединений 4а–в нитритом натрия в соляной кислоте очень легко, даже при 0 °С, бензотриазольный цикл замыкается. После незначительного окрашивания в синий цвет в течение 1–2 мин реакционная смесь обесцвечивается и производные бензотриазола 8а–в выпадают в осадок. Они представляют собой низ-



коплавкие кристаллы; соединения 8а,б могут быть очищены перегонкой. Физические константы бензотриазола 8в, выделенного нами с выходом 82 %, не отличаются от описанных в работе [11], полученного разделением смеси изомеров с выходом 37 %. Возможно, легкость замыкания бензотриазольного кольца объясняется легким окислением подвижного атома водорода аминогруппы с фторсодержащим заместителем, с образованием промежуточного нирозосоединения, которое легко циклизуется в соответствующий бензотриазол.

Таким образом, нами разработан метод синтеза производных бензимидазола и бензотриазола с объемными фторированными группами ($-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{H}$ и $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OR}$) у атома азота. Характеристики и результаты ЯМР ^1H -спектроскопических исследований синтезированных соединений представлены в таблице.

Спектры ЯМР ^1H (300 МГц) и ^{19}F (282.2 МГц) регистрировали на приборе Varian VXR-300 в растворе CDCl_3 , используя ТМС и CFCl_3 в качестве внутренних стандартов.

2-Нитро-N-(2-метоксигексафторпропил)анилин (2а) и 2-нитро-N-(2-этоксигексафторпропил)анилин (2б). Растворяли 20–30 мг натрия в 5 мл безводного метанола или этанола и прибавляли этот раствор к смеси 5.72 г (0.02 моль) соединения 1. Перемешивали 4 ч в случае 2б. Растворитель упаривали в вакууме, остаток смешивали с 10 мл 2 % раствора уксусной кислоты, фильтровали и промывали водой на фильтре. Полученный таким образом с практически количественным выходом продукт был годен для дальнейших синтезов. Для получения аналитически чистого образца продукт кристаллизовали из гексана.

2-Нитро-N-(2H-гексафторпропил)анилин (2в). К суспензии 2 г (0.031 моль) безводного формиата натрия в 30 мл свежеперегнанного ДМФА при интенсивном перемешивании добавили при 70 °С в один прием 5.72 г (0.02 моль) соединения 1. Перемешивали при 70–90 °С до прекращения выделения углекислого газа (около 20 мин). Вылили в 150 мл воды, подкислили 10 %-й HCl до рН 1–2, выпавшие кристаллы экстрагировали кипящим гексаном, растворитель упарили, остаток кристаллизовали из гексана, с фильтрацией горячего раствора через слой силикагеля толщиной 0.5 см.

N-Полифторалкил-орто-фенилендиамины (4а–в). *Общая методика*. К суспензии свежеприготовленного никеля Ренея (из 2 г ≈ 30 % сплава Ренея) в 20 мл метанола добавляли раствор 0.02 моль соединения 2а–в в 80 мл метанола, предварительно подогрев для полного растворения до 40–45 °С. Колбу вакуумировали и заполняли водородом. Реакционную смесь перемешивали при 30–35 °С. За протеканием реакции следили методом ТСХ, время восстановления — около 4 ч. Катализатор быстро отфильтровали, метанол упарили, остаток кристаллизовали из гексана.

N-Полифторалкилбензимидазолы (5а–в). *Общая методика*. К раствору 0.01 моль соединения 2а–в в 15 мл триэтилортоформиата добавляли 30–40 мг *пара*-толуолсульфокислоты, реакционную смесь кипятили 6 ч с обратным холодильником, затем медленно в течение 2 ч отгоняли этанол и частично триэтилортоформиат, пока объем реакционной смеси не уменьшился до 5–6 мл. Остаток смешали с 20 мл воды и 50 мл гексана, перемешали и перенесли в делительную воронку. Гексановый слой отделили и промыли 5 %-м раствором соды (30 мл) и водой (3 \times 100 мл), сушили MgSO_4 . После упаривания растворителя целевой продукт очищали перегонкой в вакууме для 5а,б или выделяли хроматографически в случае 5в (SiO_2 , Kieselgel MN-60, элюент — хлористый метилен : гексан 3:1, $R_f \approx 0.45$).

Этиловый эфир N-(2H-гексафторпропиламинофенил)формамидиновой кислоты (6). К раствору 0.01 моль соединения 2в в 15 мл триэтилортоформиата добавляли 30–40 мг *пара*-толуолсульфокислоты и реакционную смесь кипятили 30 мин с обратным холодильником. Охладили и добавили 20 мл воды и 50 мл гексана, перемешали и перенесли в делительную воронку. Гексановый слой отделили и промыли 5 %-м раствором HCl (50 мл), 5 %-м раствором соды (30 мл) и водой (3 \times 100 мл), сушили MgSO_4 . После упаривания растворителя целевой продукт очищали фракционной перегонкой в вакууме.

2-(N-2-метоксигексафторпропиламино)фенилизотиоцианат (7а) и 2-(N-2-этоксигексафторпропиламино)фенилизотиоцианат (7б). К перемешиваемому раствору 0.003 моль соединения 2а или 2б в 5 мл диоксана прибавили 0.7 г (0.005 моль) тиофосгена. Затем постепенно прикапывали при перемешивании в течение 20 мин раст-

Характеристики и результаты ЯМР ^1H -спектроскопии синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	$T_{\text{пл}}$, °C	$T_{\text{кип}}$, °C (мм.рт.ст.)	Брутто-формула	Найдено / Вычислено, %			Спектр ЯМР ^1H δ , м.д.; J , Гц	Спектр ЯМР ^{19}F
					C	H	N		
2a	95	74–76		$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$	$\frac{37.67}{37.75}$	$\frac{2.37}{2.53}$	$\frac{9.08}{8.80}$	3.61 (3H, c, CH_3), 6.95–7.13 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.45–7.56 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.22–8.25 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.89 (1H, c, NH)	–76.2 (6F, c, CF_3)
2б	95	37–39		$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$	$\frac{39.91}{39.77}$	$\frac{2.89}{3.03}$	$\frac{8.51}{8.43}$	1.33 (3H, т, $J=7$, CH_3), 3.82 (2H, кв, $J=7$, CH_2), 6.95–7.11 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.55–7.57 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.22–8.25 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.90 (1H, c, NH)	–76.3 (6F, c, CF_3)
2в	56	75–76		$\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$	$\frac{37.52}{37.52}$	$\frac{2.17}{2.10}$	$\frac{9.51}{9.72}$	4.75 (1H, м, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$), 6.98–7.13 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.54–7.58 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.23–8.26 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.47 (1H, уш.д, NH).	–74.0 (6F, д, $J=7$, CF_3)
4a	82	47–49		$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$	$\frac{41.54}{41.68}$	$\frac{3.37}{3.50}$	$\frac{9.64}{9.72}$	3.55 (3H, c, CH_3), 3.90 (2H, c, NH_2), 4.42 (1H, c, NH), 6.71–6.79 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6.93–7.06 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.12–7.25 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	–73.8 (6F, c, CF_3)
4б	81	39–41		$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$	$\frac{43.50}{43.72}$	$\frac{3.85}{4.00}$	$\frac{8.93}{9.27}$	1.36 (3H, т, $J=7$, CH_3), 3.84 (2H, кв, $J=7$, CH_2), 3.98 (2H, c, NH_2), 4.22 (1H, c, NH), 6.72–6.80 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6.94–7.08 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.12–7.23 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	–73.7 (6F, c, CF_3)
4в	80	37–38	65–67 (1)	$\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2$	$\frac{42.10}{41.87}$	$\frac{3.25}{3.12}$	$\frac{10.93}{10.85}$	3.52 (2H, c, NH_2), 3.78 (2H, уш.д, NH), 4.50 (1H, м, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$), 6.75–6.80 (3H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6.94–7.08 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	–73.2 (6F, д, $J=7$, CF_3)
5a	82		110–112 (10)	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$	$\frac{44.25}{44.31}$	$\frac{2.49}{2.70}$	$\frac{9.48}{9.39}$	3.61 (3H, c, CH_3), 7.36–7.43 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.65–7.69 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.83–8.90 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.04 (1H, c, CH)	–73.8 (6F, c, CF_3)
5б	70		120–122 (10)	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$	$\frac{46.25}{46.16}$	$\frac{2.98}{3.23}$	$\frac{8.95}{8.97}$	1.37 (3H, т, $J=7$, CH_3), 3.74 (2H, кв, $J=7$, CH_2), 7.25–7.31 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.72–7.77 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.81–7.85 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.02 (1H, c, CH)	–72.9 (6F, c, CF_3)
6	80		78–80 (1)	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$	$\frac{46.03}{45.87}$	$\frac{4.05}{3.85}$	$\frac{8.77}{8.91}$	1.39 (3H, д, $J=7$, CH_3), 4.32 (2H, кв, $J=7$, CH_2), 4.50 (1H, м, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$), 5.20 (1H, уш.д, NH), 6.73–6.81 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6.87–7.01 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.08–7.17 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.85 (1H, уш.с, $\text{N}=\text{CH}$)	–73.6 (6F, д, $J=7$, CF_3)
7a	68		110–111 (1)	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{OS}$	$\frac{40.03}{40.01}$	$\frac{2.15}{2.44}$	$\frac{8.57}{8.48}$	3.45 (3H, c, CH_3), 5.77 (1H, c, NH), 6.95–7.13 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.23–7.36 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.62–7.75 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	–71.9 (6F, c, CF_3)
7б	70		118–120 (1)	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{OS}$	$\frac{42.03}{41.87}$	$\frac{2.85}{2.93}$	$\frac{8.17}{8.14}$	1.31 (3H, т, $J=7$, CH_3), 3.80 (2H, кв, $J=7$, CH_2), 5.90 (1H, c, NH), 6.99–7.19 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.25–7.77 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.61–7.65 (1H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	–71.8 (6F, c, CF_3)

Соединение	Выход, %	$T_{пл}$, °C	$T_{кип}$, °C (мм.рт.ст.)	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %			Спектр ЯМР 1H δ , м.д.; J , Гц	Спектр ЯМР ^{19}F
					C	H	N		
8a	72	37–38	128–130 (20)	$C_{10}H_7F_6N_3O$	40.03 40.15	2.55 2.36	14.17 14.05	3.61 (3H, с, CH_3), 7.41–7.45 (1H, м, $H_{аром}$), 7.55–7.56 (1H, м, $H_{аром}$), 7.70–7.75 (1H, м, $H_{аром}$), 8.12–8.19 (1H, м, $H_{аром}$)	–73.2 (6F, с, CF_3)
8б	71	45–47	93–96 (1)	$C_{11}H_9F_6N_3O$	42.03 42.18	2.75 2.90	13.37 13.42	1.40 (3H, т, $J=7$, CH_3), 3.78 (2H, кв, $J=7$, CH_2), 7.40–7.44 (1H, м, $H_{аром}$), 7.55–7.56 (1H, м, $H_{аром}$), 7.71–7.71 (1H, м, $H_{аром}$), 8.12–8.19 (1H, м, $H_{аром}$)	–72.8 (6F, с, CF_3)

вор 1.27 г (0.012 моль) Na_2CO_3 в 10 мл воды и перемешивали реакционную смесь еще 30 мин. Добавили 10 мл воды и 40 мл гексана и перенесли в делительную воронку. Органический слой отделили, промыли водой (3×30 мл), сушили $MgSO_4$. После удаления растворителя продукт очищали перегонкой в вакууме.

N-Полифторалкилбензотриазолы (8a-в). *Общая методика.* К перемешиваемому раствору 0.003 моль соединения 2a-в в смеси 2 мл уксусной кислоты и 5 мл 20 %-й HCl прикапывали при 0–5 °C раствор 0.35 г (0.005 моль) $NaNO_2$ в 3 мл воды. Перемешивали 1 ч при комнатной температуре, продукт экстрагировали гексаном (3×30 мл), промыли водой (3×100 мл), сушили $MgSO_4$. После упаривания растворителя остаток перегоняли в вакууме (8a,б) или кристаллизовали из гексана (8в).

РЕЗЮМЕ Розроблено метод синтезу нових похідних бензімідазолу та бензотриазолу, що містять у атома азоту об'ємні фторовані групи $-C(CF_3)_2H$ та $-C(CF_3)_2OR$, виходячи з доступного *o*-нітрофеніліміна гексафтороацетону.

SUMMARY. The synthetic method to obtain new benzotriazole and benzimidazole derivatives containing at the nitrogen atom bulky fluorinated groups $-C(C-$

$F_3)_2H$ and $-C(CF_3)_2OR$ was developed based on available *o*-nitrophenylimine of hexafluoroacetone.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Yagupolskii L.M., Petko K.I., Sokolenko T.M., Bezudnii A.V.* // J. Fluorine Chem. -2005. -**126**, № 9–10. -P. 1342–1346.
2. *Petko K.I., Yagupolskii L.M.* // Synth. Commun. -2006. -**36**, № 14. -P. 1967–1972.
3. *Petko K.I., Kot S.Y., Yagupolskii L.M.* // J. Fluorine Chem. -2008. -**129**, № 11–12. -P. 1119–1123.
4. *Петко К.И., Кот С.Ю., Ягупольский Л.М.* // Журн. орган. химии. -2010. -**46**, № 4. -С. 555–559.
5. *Соколенко Т.М., Ягупольский Л.М., Петко К.И.* // Химия гетероцикл. соединений. -2009. -№ 4. -С. 550–556.
6. *Petko K.I., Kot S.Y., Yagupolskii L.M.* // J. Fluorine Chem. -2008. -**129**, № 4. -P. 301–306.
7. *Петко К.И., Воробей В.Н., Гутков А.В., Чернега А.Н.* // Химия гетероцикл. соединений. -2013. -№ 8. -С. 1259–1266.
8. *Ishikawa N., Kitazume T.* // Bull. Chem. Soc. Jpn. -1973. -**46**, № 10. -P. 3260–3263.
9. *Зейфман Ю.В., Гамбарян М.П., Кнунянц И.Л.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. -1965. -№ 3. -P. 450–456.
10. *Зейфман Ю.В., Кнунянц И.Л.* // Докл. АН СССР. -1963. -**153**, № 8. -С. 1334–1337.
11. *Petrov V.A., Marshall W., Dooley R.* // J. Fluorine Chem. -2014. -**167**, № 1. -P. 159–165.
12. *Petrov V.A., Marshall W.* // Ibid. -2013. -**156**, № 2. -P. 262–267.