

Ю. А. Москвичев, Н. П. Герасимова, **А. Н. Пащинин**,
П. В. Кориков, Н. А. Ножнин, Е. М. Алов, О. С. Козлова

СИНТЕЗ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ, -ОКСАЗОЛОВ И -ТИАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ АРИЛСУЛЬФОНИЛ(ТИО)ПРОПИОНИТРИЛОВ

Изучены реакции нитрилов и гидрохлоридов метиловых иминоэфиров арилсульфонил(тио)пропионовых кислот с *o*-фенилендиамином, *o*-аминофенолом, *o*-аминотиофенолом. Синтезирован ряд новых 2-замещенных бензазолов, содержащих фрагменты арилсульфонил(тио)пропионовых кислот.

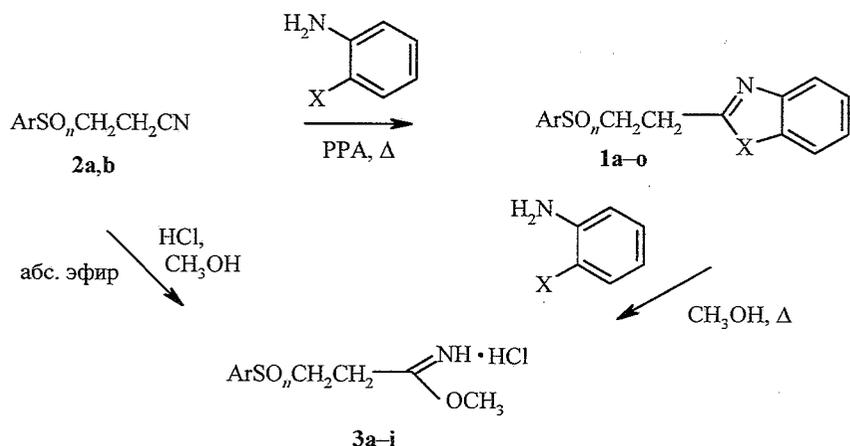
Ключевые слова: бензимидазол, бензоксазол, бензтиазол, гидрохлориды иминоэфиров карбоновых кислот, нитрилы, конденсация.

Производные бензимидазолов, их кислородных и сернистых аналогов обладают широким спектром биологической активности [1–3]. В то же время в литературе отсутствуют сведения о бензазолах, содержащих фрагменты арилсульфонил(тио)карбоновых кислот. Последние, как известно, используют в качестве промежуточных продуктов в синтезе красителей [4], гербицидов [5], регуляторов роста растений [6], лекарственных препаратов [7] и т. д. Ранее нами был синтезирован ряд новых производных арилсульфонил(тио)уксусных кислот, проявляющих противоопухолевую, нейротропную, антиагрегационную, анальгетическую и радиозащитную активность [8].

В настоящей работе приводятся данные о получении 2-замещенных бензазолов **1a–o**, содержащих арилсульфонил(тио)этильную группировку. В качестве исходных были использованы нитрилы арилсульфонил(тио)пропионовых кислот **2a,b**, легко получаемые цианэтилированием соответствующих тиофенолов и сульфиновых кислот.

Нами исследованы два пути получения 2-замещенных бензазолов **1a–o**: одностадийная конденсация арилсульфонил(тио)пропионитрилов с *o*-фенилендиамином, *o*-аминофенолом, *o*-аминотиофенолом в среде полифосфорной кислоты (ПФК) и двухстадийный синтез через промежуточное образование гидрохлоридов метиловых иминоэфиров арилсульфонил(тио)пропионовых кислот **3a–i**.

Квантово-химические расчеты, проведенные нами методом РМ-3 с полной оптимизацией геометрических параметров, показывают, что распределение зарядов в молекулах арилсульфонил(тио)пропионитрилов **2** гораздо ближе к таковому для незамещенного пропионитрила, чем для содержащего электроноакцепторные заместители трихлорацетонитрила.



1a-l, 2a, 3a-f $n = 2$; **1m-o, 2b, 3g-i** $n = 0$; **1a-d** $X = \text{NH}$, **a** $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$,
b $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, **c** $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, **d** $\text{Ar} = \text{C}_{10}\text{H}_7$; **1e-h** $X = \text{O}$, **e** $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$,
f $\text{Ar} = 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, **g** $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, **h** $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **1i-l** $X = \text{S}$, **i** $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$,
j $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, **k** $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, **l** $\text{Ar} = \text{C}_{10}\text{H}_7$; **1m,n** $X = \text{O}$, **m** $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$,
n $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **o** $X = \text{NH}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$; **3a** $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, **b** $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$,
c $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, **d** $\text{Ar} = \text{C}_{10}\text{H}_7$, **e** $\text{Ar} = 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, **f** $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **g** $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$,
h $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, **i** $\text{Ar} = \text{Ph}$

Величина суммарного заряда на нитрильной группе составила для соединений **2** -0.219 , пропионитрила -0.223 , трихлорацетонитрила -0.173 у. е. Таким образом, влияние фрагмента ArSO_n на нитрильную группу сглаживается двумя метиленовыми группами.

Теоретические результаты хорошо согласуются с экспериментальными данными о реакционной способности нитрилов **2** в исследуемых реакциях. Нам не удалось реализовать их непосредственное превращение в иминоэфир **3a-i** в условиях основного катализа (CH_3OK в метаноле, 10% мас. по отношению к нитрилу **2**; температура 20 и 64 °C), рекомендуемых для высокоэлектрофильных нитрилов [9]. В то же время в условиях реакции Пиннера, когда электрофильность нитрильной группы повышена за счет образования иминокатиона $\text{RC}^+ = \text{NH}$ под действием хлористого водорода, нитрилы **2** легко присоединяют спирты и соответствующие гидрохлориды иминоэфиров **3a-i** были получены с выходами 80–90% (табл. 1). При этом комнатная температура для реакции Пиннера оказалась предпочтительнее, чем 0–5 °C [10], при которой выходы продуктов **3a-i** были на 20–25% ниже. В качестве растворителя для арилпропионитрилов **2a-f** использовали абсолютный эфир, для арилсульфонилпропионитрилов **2g-i** — толуол или его смесь с нитробензолом, 3:1 (растворяющая способность эфира оказалась в этих случаях недостаточной). Наряду с классическим вариантом проведения реакции Пиннера мы попытались также реализовать способ, предложенный в работе [11]. Хотя для препаративного осуществления он проще (хлористый водород образуется непосредственно в реакционной массе при взаимодействии эквимольных количеств хлористого тионила и воды), выходы гидрохлоридов иминоэфиров существенно снизились (40–70%),

Характеристики полученных соединений 3a-i

Соединение	Брутто-формула	Найдено Cl, % Вычислено Cl, %	Т. пл., °C	Выход, %
3a	C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₃ S•HCl	<u>23.56</u> 23.78	181–183	88.4
3b	C ₁₁ H ₁₅ NO ₃ S•Cl	<u>12.91</u> 12.76	169–172	90.2
3c	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄ S•HCl	<u>11.63</u> 12.07	138–140	88.0
3d	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S•HCl	<u>11.32</u> 11.30	173–175	78.0
3e	C ₁₀ H ₁₁ Cl ₂ NO ₃ S•HCl	<u>32.68</u> 31.97	194–195	88.1
3f	C ₁₀ H ₁₂ BrNO ₃ S•HCl	<u>9.84</u> 10.35	189–191	84.5
3g	C ₁₀ H ₁₂ ClNOS•HCl	<u>26.26</u> 26.64	79–80	81.3
3h	C ₁₀ H ₁₂ BrNOS•HCl	<u>11.92</u> 11.41	53–56	79.8
3i	C ₁₀ H ₁₃ NOS•HCl	<u>15.61</u> 15.30	Масло	81.6

чистота продуктов также не всегда была удовлетворительной. Это, по-видимому, обусловлено побочными превращениями, связанными с введением в реакцию смесь воды.

Синтезированные нами гидрохлориды иминоэфиров 3a-i оказались удобными синтонами для получения целевых 2-замещенных бензазолов 1a-o. Лучшие выходы этих продуктов достигнуты при кипячении эквимолярных количеств реагентов (см. схему) в метаноле в течение 4–6 ч (табл. 2).

Исследования одностадийного процесса получения бензазолов из арилсульфонил(тио)пропионитрилов (см. схему) в среде ПФК проводились при температуре 110–170 °C и времени реакции от 2 до 8 ч. Было установлено, что при 150–170 °C за 6 ч могут быть достигнуты удовлетворительные выходы (до 70%) соединений 1a-d. Соединения с n = 2, X = O, S образуются с выходом не более 26–32%, с n = 0, X = NH – 10–15%, при этом наблюдается сильное осмоление реакционных смесей. Таким образом, одностадийная конденсация в среде ПФК может быть рекомендована лишь для синтеза 2-(2-арилсульфонилэтил)бензимидазолов 1a-d. Образцы соединений, полученные одно- и двухстадийным методами, идентичны по температуре плавления и спектральным характеристикам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord IR-75 для суспензий в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H снимали на приборе Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт ГМДС. Арилсульфонил(тио)пропионитрилы 2 были синтезированы по известным методикам [12]. Продукты 1a-d, 1o анализировали методом потенциометрического титрования в растворе уксусной кислоты с использованием 0.1M раствора HClO₄ в CH₃COOH при эквиваленте равном единице [13].

Таблица 2

Характеристики синтезированных соединений 1a–o

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл., °С	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д.	Выход, %
		С	Н	Н	S	Hal			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1a	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	<u>54.32</u> 56.16	<u>4.22</u> 4.08	<u>9.05</u> 8.73	<u>9.72</u> 10.00	<u>10.60</u> 11.05	174–175	3.17 (2H, т, <u>CH₂</u> -Het); 3.83 (2H, т, SO ₂ CH ₂); 7.10–7.93 (8H, м, H _{аром}); 12.00 (1H, ш. с, NH)	82.6
1b	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	<u>63.11</u> 63.98	<u>5.45</u> 5.37	<u>9.66</u> 9.33	<u>10.62</u> 10.68	–	178–181	2.42 (3H, т, CH ₃); 3.17 (2H, т, <u>CH₂</u> -Het); 3.75 (2H, т, SO ₂ CH ₂); 7.07–7.80 (8H, м, H _{аром}); 12.00 (1H, ш. с, NH)	63.0
1c	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	<u>61.39</u> 60.74	<u>4.91</u> 5.10	<u>8.70</u> 8.85	<u>9.95</u> 10.14	–	169–170	3.17 (2H, т, <u>CH₂</u> -Het); 3.71 (2H, т, SO ₂ CH ₂); 3.84 (3H, с, CH ₃ O); 7.08–7.83 (8H, м, H _{аром}); 12.00 (1H, ш. с, NH)	83.7
1d	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	<u>67.14</u> 67.84	<u>4.76</u> 4.79	<u>8.10</u> 8.33	<u>9.28</u> 9.53	–	202–203	3.21 (2H, т, <u>CH₂</u> -Het); 3.85 (2H, т, SO ₂ CH ₂); 7.09–8.60 (11H, м, H _{аром}); 12.00 (1H, ш. с, NH)	74.1
1e	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃ S	<u>60.87</u> 63.77	<u>4.84</u> 5.02	<u>4.60</u> 4.65	<u>10.13</u> 10.65	–	139–141	3.27 (2H, т, <u>CH₂</u> -Het); 3.79 (2H, т, SO ₂ CH ₂); 7.32–7.80 (8H, м, H _{аром})	69.5
1f	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₂ NO ₃ S	<u>53.05</u> 50.58	<u>3.19</u> 3.11	<u>3.92</u> 3.93	<u>9.27</u> 9.00	<u>19.63</u> 19.90	152–154	3.35 (2H, т, <u>CH₂</u> -Het); 3.98 (2H, т, SO ₂ CH ₂); 7.32–8.08 (7H, м, H _{аром})	72.7
1g	C ₁₅ H ₁₂ BrNO ₃ S	<u>52.67</u> 50.40	<u>4.04</u> 3.97	<u>3.57</u> 3.67	<u>8.29</u> 8.41	<u>20.12</u> 20.96	166–167	3.30 (2H, т, <u>CH₂</u> -Het); 3.87 (2H, т, SO ₂ CH ₂); 7.32–7.85 (8H, м, H _{аром})	63.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1h	$C_{16}H_{15}NO_4S$	<u>61.36</u> 60.55	<u>4.91</u> 4.76	<u>4.36</u> 4.41	<u>10.07</u> 10.10	—	140–141	3.27 (2H, т, $\underline{CH_2}$ -Het); 3.73 (2H, т, SO_2CH_2); 3.81 (3H, с, CH_3O); 7.05–7.80 (8H, м, $H_{аром}$)	90.9
1i	$C_{15}H_{12}ClNO_2S_2$	<u>55.73</u> 53.33	<u>3.42</u> 3.58	<u>4.23</u> 4.15	<u>19.72</u> 18.98	<u>10.10</u> 10.49	155–156	3.45 (2H, т, $\underline{CH_2}$ -Het); 3.89 (2H, т, SO_2CH_2); 7.35–7.95 (8H, м, $H_{аром}$)	71.5
1j	$C_{15}H_{12}BrNO_2S_2$	<u>49.41</u> 47.13	<u>3.10</u> 3.16	<u>3.75</u> 3.66	<u>15.96</u> 16.78	<u>21.62</u> 20.90	153–155	3.45 (2H, т, $\underline{CH_2}$ -Het); 3.87 (2H, т, SO_2CH_2); 7.37–7.95 (8H, м, $H_{аром}$)	61.2
1k	$C_{16}H_{15}NO_3S_2$	<u>55.60</u> 57.64	<u>4.37</u> 4.53	<u>4.17</u> 4.20	<u>18.97</u> 19.23	—	139–142	3.43 (2H, т, $\underline{CH_2}$ -Het); 3.83 (2H, т, SO_2CH_2); 3.87 (3H, с, CH_3O); 7.05–7.95 (8H, м, $H_{аром}$)	75.8
1l	$C_{19}H_{15}NO_2S_2$	<u>63.15</u> 64.56	<u>4.17</u> 4.28	<u>4.00</u> 3.96	<u>18.06</u> 18.14	—	132–135	3.50 (2H, т, $\underline{CH_2}$ -Het); 3.93 (2H, т, SO_2CH_2); 7.33–8.15 (11H, м, $H_{аром}$)	70.3
1m	$C_{15}H_{12}ClNOS$	<u>63.08</u> 62.17	<u>4.30</u> 4.17	<u>5.07</u> 4.83	<u>11.23</u> 11.07	<u>12.06</u> 12.23	59–61	3.23 (2H, т, $\underline{CH_2}$ -Het); 3.47 (2H, т, SO_2CH_2); 7.37–7.95 (8H, м, $H_{аром}$)	81.8
1n	$C_{15}H_{12}BrNOS$	<u>51.30</u> 53.90	<u>3.74</u> 3.62	<u>4.22</u> 4.19	<u>9.20</u> 9.59	<u>23.89</u> 23.91	73–74	3.25 (2H, т, $\underline{CH_2}$ -Het); 3.45 (2H, т, SO_2CH_2); 7.32–7.65 (8H, м, $H_{аром}$)	67.8
1o	$C_{15}H_{14}N_2S$	<u>69.90</u> 70.83	<u>5.54</u> 5.55	<u>11.16</u> 11.01	<u>13.08</u> 12.61	—	163–166	3.14 (2H, т, $\underline{CH_2}$ -Het); 3.45 (2H, т, SO_2CH_2); 7.10–7.45 (8H, м, $H_{аром}$); 12.00 (1H, ш, с, NH)	74.1

Синтез 2-(2-бензимидазолил)этиларилсульфонов (1a-d). Смесь 10 ммоль 4-метилфенилсульфонилпропионитрила, 10 ммоль *o*-фенилендиамин и 15 г полифосфорной кислоты нагревают до 150–170 °С и выдерживают при этой температуре 6 ч. После охлаждения до 90 °С реакционную массу выливают в воду и добавляют водный аммиак до щелочной реакции. Выпавший осадок продукта 1 отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из водного спирта.

Синтез гидрохлоридов метиловых иминоэфиров арилсульфонил(тио)пропионовых кислот (3a-i). Раствор 10 ммоль арилтиопропионитрила 2 в эфире и 10 ммоль абсолютного метанола или раствор 10 ммоль арилсульфонилпропионитрила в смеси (3:1) толуол-нитробензол и 10 ммоль абсолютного метанола насыщают при температуре 20–25 °С и перемешивании сухим хлористым водородом. Реакционную массу выдерживают 3 сут при той же температуре, выпавший осадок продукта 3 отфильтровывают, промывают эфиром, сушат в вакууме и перекристаллизовывают из смеси абсолютный эфир-ледяная CH_3COOH .

Синтез 2-[2-арилсульфонил(тио)этил]бензолов (1a-o). Кипятят смесь 10 ммоль гидрохлорида иминоэфира 3a-i и 10 ммоль *o*-фенилендиамин, *o*-аминофенола или *o*-аминотиофенола в абсолютном метаноле в течение 4–6 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и выливают в водный раствор 10 ммоль гидрокарбоната натрия. Выпавший осадок продукта 3 отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из водного спирта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Aikawa, K. Aoki, Jpn. Pat. 07.228.530; *Chem. Abstr.*, **124**, 784n (1995).
2. P. Osei-Gyimah, S. E. Sherba, Пат. США 5091399; *РЖХим*, **10**, 0287П (1993).
3. Заявка Японии № 3223260; *РЖХим*, **18**, 042П (1993).
4. Б. И. Степанов, *Введение в химию и технологию органических красителей*, Химия, Москва, 1984.
5. H. Omokawa, N. Ichizen, S. Tabogami, T. Takematsu, *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 3551 (1985).
6. Е. М. Алов, С. Э. Новиков, А. В. Никифоров, Ю. А. Москвичев, Пат. СССР 1806134; *Б. И.*, № 10 (1993).
7. А. Н. Мирскова, Ю. И. Крюкова, Г. Г. Левковская, С. А. Гусева, М. Г. Воронков, *ЖОрХ*, **20**, 602 (1984).
8. Г. Г. Левковская, Ю. И. Крюкова, Г. С. Миронов, Г. Г. Крюкова, А. Н. Мирскова, М. Г. Воронков, Ю. А. Москвичев, *Хим.-фарм. журн.*, 431 (1984)
9. Е. И. Зильберман, *Реакции нитрилов*, Химия, Москва, 1972.
10. В. И. Келарев, Г. А. Швехгеймер, *ХГС*, 645 (1980).
11. В. И. Зарецкий, А. с. СССР 115896; *Б. И.*, № 11, 28 (1958).
12. *Препаративная органическая химия*, под ред. Н. С. Вульфсона, Госхимиздат, Москва, 1959, 888.
13. И. Денеш, *Титрование в неводных средах*, Мир, Москва, 1971.

Ярославский государственный
технический университет,
Ярославль 150023, Россия
e-mail: sver@future.ystu.yar.ru

Поступило в редакцию 28.06.2000
После доработки 11.03.2001