

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**Федеральное государственное автономное образовательное**  
**учреждение высшего образования**  
**«Южно-Уральский государственный университет**  
**(национальный исследовательский университет)»**  
**Институт естественных и точных наук**  
**Факультет «Химический»**  
**Кафедра «Теоретическая и прикладная химия»**

**РАБОТА ПРОВЕРЕНА**

**Рецензент**, заведующий кафедрой химии,  
экологии и методики обучения химии

ЮУрГГПУ, к.х.н., доцент  
\_\_\_\_\_/ А.А. Сутягин /  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ**

**Заведующий кафедрой**, д.х.н., проф  
\_\_\_\_\_/ О.К. Шарутина /  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

**Синтез и исследование свойств 2-аллилсульфанил-  
и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазолов**

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**  
**ЮУрГУ – 04.04.01. 2018. 306-03-94. ВКР**

**Руководитель**, доцент, к.х.н.

\_\_\_\_\_/ Е.С. Ильиных /  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

**Автор**

**студент группы ЕТ – 241**

\_\_\_\_\_/ М.Л. Стрельникова /  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

**Нормоконтролер**, проф., д.х.н.

\_\_\_\_\_/ Д.Г. Ким /  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

**Челябинск 2018**

## РЕФЕРАТ

Стрельникова М. Л. Синтез и исследование свойств 2-аллилсульфанил- и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола – Челябинск: ЮУрГУ, ЕТ-241, 2018. – 45 с., 11 ил., 5 табл., библиогр. список – 41 наим.

2-Аллилсульфанилбензимидазол, 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазол, алкилирование производных бензимидазол-2-тиолов, гетероциклизация, тиоперегруппировка Кляйзена.

Объектами исследования являются 2-аллилсульфанил- и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазолы.

Цель работы – синтез и изучение свойств 2-аллилсульфанил- и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазолов.

Для достижения цели исследования решены следующие задачи:

1. Осуществлено алкилирование бензимидазол-2-тиола и 5-метилбензимидазол-2-тиола бромистым аллилом (3-бромпропеном).
2. Разработаны методы гетероциклизации 2-аллилсульфанил- и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазолов под действием иода и брома.
3. Исследована тиоперегруппировка Кляйзена 2-аллилсульфанил- и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазолов в различных условиях:
  - а) термическое воздействие;
  - б) при нагревании в ДМФА.
4. Структуры синтезированных соединений доказаны физико-химическими методами исследования (ЯМР  $^1\text{H}$ , РСА).

Область применения — полученные данные могут применяться для дальнейшей разработки методов синтеза новых производных 2-аллилсульфанил- и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазол, являющихся потенциальными биологически активными веществами.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	7
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	11
1.1 Синтез бензимидазола и бензимидазол-2-тиола.....	11
1.2 Таутомерия бензимидазола и бензимидазол-2-тиола .....	14
1.3 Алкилирование бензимидазола-2-тиола.....	15
1.4 Гетероциклизация бензимидазол-2-тиола и его производных.....	19
1.5 Тио перегруппировка Кляйзена производных бензимидазол-2-тиола.....	24
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	27
2.1 Синтез 2-аллилсульфанил и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола.....	27
2.2 Синтез 1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола и 5-метил- 1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола .....	28
2.3 Иодирование 2-аллилсульфанилбензимидазола и 5-метил- 2-аллилсульфанил-бензимидазола .....	29
2.4 Бромирование 2-аллилсульфанилбензимидазола и 5-метил- 2-аллилсульфанилбензимидазола.....	38
2.5 Тио-перегруппировка Кляйзена 2-аллилсульфанилбензимидазола .....	40
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	43
3.1 Синтез 2-аллилсульфанилбензимидазола и 5-метил- 2-аллилсульфанилбензи-мидазола (общая методика).....	43
3.2 Синтез 1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола и 5-метил- 1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола (общая методика).....	43
3.3 Иодирование 2-аллилсульфанилбензимидазола в ацетонитриле и хлороформе .....	44
3.4 Иодирование 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола в ацетонитриле и хлороформе (общая методика).....	45
3.5 Бромирование 2-аллилсульфанилбензимидазола и 5-метил- 2-аллилсульфанилбензимидазола в хлороформе (общая методика) .....	46
3.6 Тио-перегруппировка Кляйзена 2-аллилсульфанилбензимидазола и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (общая методика) .....	46
3.7 Тио-перегруппировка Кляйзена 2-аллилсульфанилбензимидазола в ДМФА.....	47
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	48
ABSTRACT .....	49

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Азотсодержащие гетероциклические соединения в настоящее время составляют большинство всех синтезируемых лекарственных веществ [1]. Поскольку эти соединения являются биоизостерами природных нуклеотидов, это позволяет им легко взаимодействовать с биополимерами живых систем, что обуславливает их многочисленные биологические функции [2]. К ним относятся соединения ряда бензимидазол-2-тиола, которые проявляют антимикробную, антигельминтную, антигистаминную, противоязвенную, нейротропную и противосудорожную активность [3], а также используются для обнаружения и удаления следов меди, ртути и свинца в сточных водах [2], антикоррозийной защиты металлов и в качестве пестицидов в сельском хозяйстве для защиты растений [4].

Вместе с тем, в литературе практически не исследованы производные бензимидазол-2-тиолов. Например, среди аллильных производных известны только 5-R-2-аллилсульфанил- и 5-R-2-(2-метилпропенил)сульфанилбензимидазолы, где R=H, OMe. Вместе с тем гетероциклизация 2-аллилсульфанилбензимидазолов под действием галогенов (иода и брома) и различные модификации их структуры являются перспективными направлениями, но недостаточно изучены в литературе.

**Целью работы** является синтез и исследование свойств 2-аллилсульфанил- и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазолов.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Осуществить алкилирование бензимидазол-2-тиола и 5-метилбензимидазол-2-тиола 3-бромпропеном.
2. Разработать методы гетероциклизации 2-аллилсульфанилбензимидазола и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола под действием иода и брома.
3. Исследовать тио-перегруппировку Кляйзена 2-аллилсульфанилбензимидазола и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола.
4. Изучить структуры синтезированных соединений физико-химическими методами анализа (ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопия и РСА).

# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Синтез бензимидазола и бензимидазол-2-тиола

Ладенбург [5] первый отметил, что моноацильные производные *o*-фениленди-амина при нагревании легко переходят в бензимидазолы. Такие превращения происходят при более высокой температуре, чем температура плавления исходного соединения. Из-за доступности моноацильных производных, этот метод является удобным для синтеза бензимидазолов. Чтобы предотвратить окисления моноцильное производное нагревают в атмосфере азота. В таких условиях вещество получается с высоким выходом и легко подвергается очистке [6].

Бензимидазолы также можно синтезировать и из диацильных производных *o*-фенилендиамин при более высокой температуре. Такая температура способствует побочным реакциям, что снижает выход основного продукта [5].

Один из важных методов синтеза бензимидазола заключается в нагревании карбоновой кислоты с *орто*-замещенным бензолом.

Самым эффективным считают использование ортоэфиров (**1.1a-c**) с глиной KSF. Данный способ применяют для синтеза всех трех незамещенных бензо[1,3]-азолов (**1.2**) (схема 1.1). Вместо кислот используют ароматические или алифатические альдегиды в сочетании с нитробензолом, который играет роль окислителя в реакционной смеси [7].

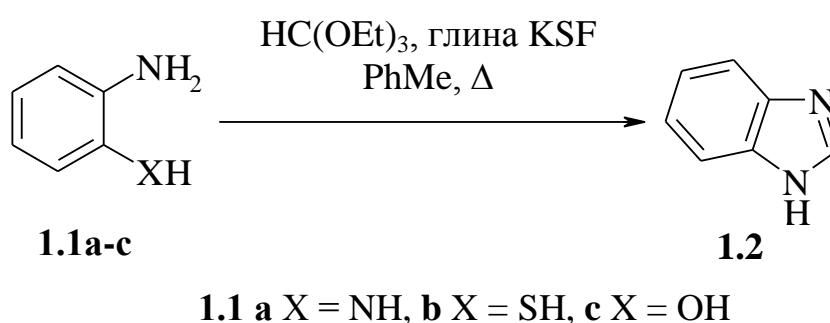


Схема 1.1 — Синтез бензо[1,3]азолов (**1.2**)

Бензимидазол (**1.2**) и его производные возможно получить реакцией конденсации *o*-фенилендиамин (**1.1a**) с муравьиной кислотой (схема 1.2) [8].

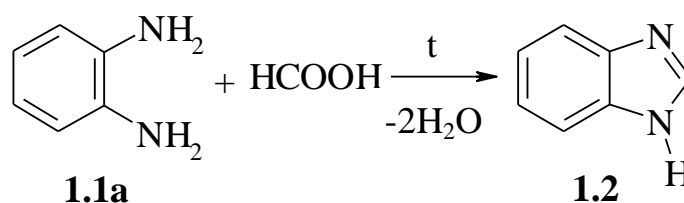


Схема 1.2 — Получение бензимидазола (**1.2**)

В качестве синтетического аналога алкалоида папаверина выступает дибазол (2-бензилбензимидазол) (**1.4**), который является спазмолитиком и используется для снятия спазмов кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры внутренних органов. Его синтезируют циклоконденсацией *o*-фенилендиамина (**1.1a**) с фенилуксусной кислотой (**1.3**) при нагревании (схема 1.3) [9].

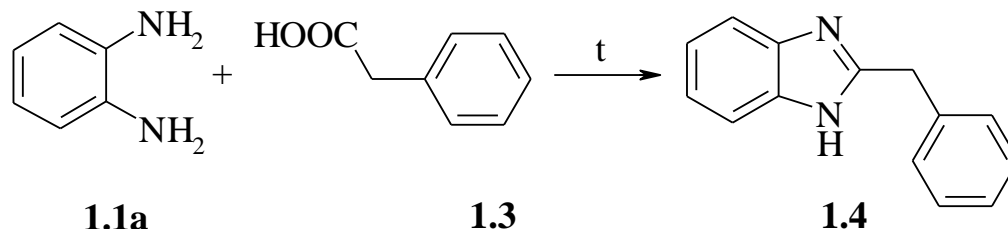


Схема 1.3 — Синтез дибазола (**1.4**)

Использование пролифосфорной кислоты (PPA) при получении 2-винилбензимидазолов (**1.6**) показывает, что температура реакции значительно повышается. 3-Бромпропановая кислота в качестве реагента при взаимодействии с *o*-фенилендиамин (**1.5**) (схема 1.4) облегчает процесс конденсации из-за усиления положительного заряда на атоме углерода, но при этом температуру реакции понижают до 100-120°C [10].

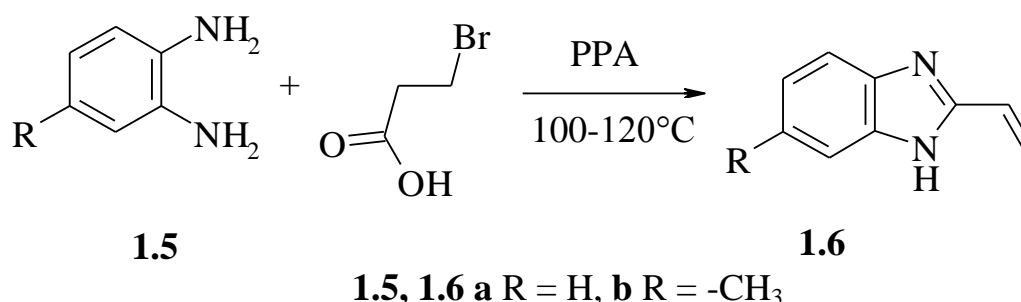


Схема 1.4 — Получение 2-винилбензимидазолов (**1.6**)

А при использовании в качестве реагента трифторуксусной кислоты исчезает потребность в катализаторах и температура синтеза уменьшается до 70°C [11]. Также в работе [12] получены бензимидазолы конденсацией фенилендиамина с муравьиной кислотой при комнатной температуре в течение 3 дней или с трифторуксусной в течение 6 ч.

Авторами работы [13] разработан удобный одnoreакторный синтез широкого ряда бензимидазолов из 2-нитроанилинов и ортоэфиров восстановительной циклизацией в метаноле при комнатной температуре. Так, из анилинов (**1.7**) получены с высокими выходами фторсодержащие бензимидазолы (**1.8a-c**). Метод легко использовать из-за мягких условий проведения реакции и благодаря

чему его применяют для чувствительных к нагреву и кислотам 2-нитроанилинов (схема 1.5).

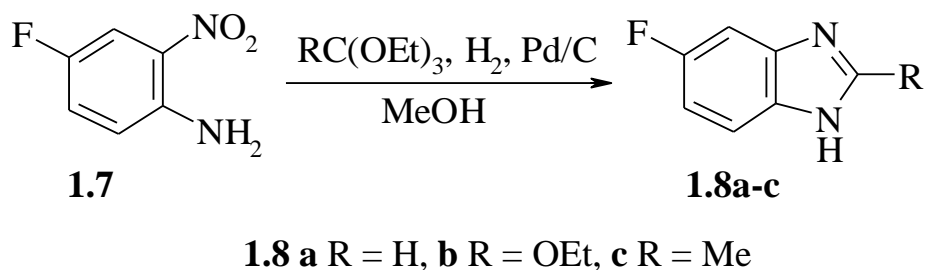


Схема 1.5 — Однореакторный синтез фторсодержащих бензимидазолов (**1.8a-c**)

Одним из перспективных методов синтеза имидазолов и бензимидазолов (**1.9a-c**) является окисление системами на основе йода при взаимодействии *o*-фенилендиамина (**1.1a**) с альдегидами (схема 1.6) [14].

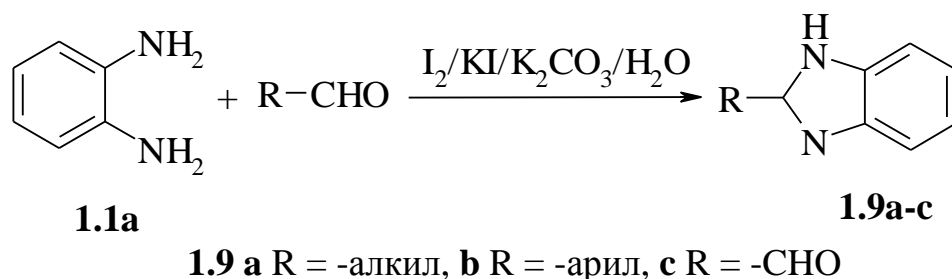


Схема 1.6 — Получение бензимидазолов с использованием окислительных систем (**1.9a-c**)

Синтез полибензимидазола (**1.11**) с высоким выходом удалось осуществить в 1961 году Марвелу при нагревании 3,4-диаминобензойной кислоты (**1.10**) в концентрированной серной кислоте. Эти полимеры обладают высокой термической устойчивостью (схема 1.7) [8].

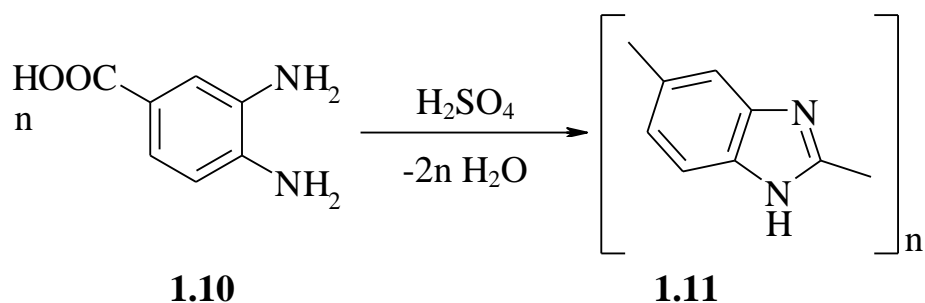


Схема 1.7 — Синтез полибензимидазола (**1.11**)

Впервые бензимидазол-2-тиол был получен Лелманном в 1883 г [2] при помощи нагревания до 120 – 130°C роданистоводородной соли *o*-фенилендиамин. Другим вариантом данного метода служит нагревание *o*-фенилендиамин с водным раствором тиоцианата калия. Данные методы синтеза дальнейшего развития не получили из-за мало доступного сырья.

Современное промышленное производство бензимидазол-2-тиола (**1.14**) начинается с восстановления *o*-нитроанилина (**1.13**) сульфидом натрия с получением *o*-фенилендиамин (**1.10**) [15]. На следующей стадии *o*-фенилендиамин взаимодействует с сероуглеродом. Затем происходит выделение технического бензимидазол-2-тиола бисульфитом натрия, очистка щелочных растворов бензимидазол-2-тиола активированным углем и выделение очищенного бензимидазол-2-тиола серной кислотой (схема 1.8).

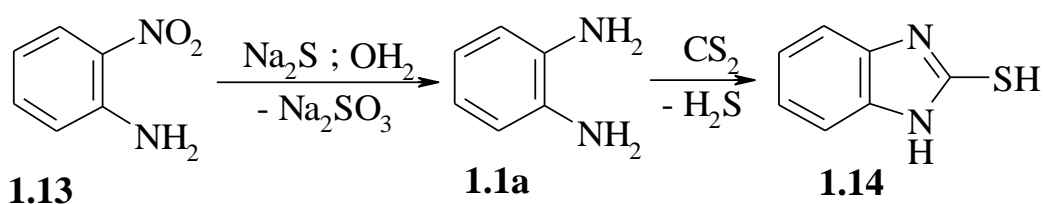


Схема 1.8 — Промышленный способ получения бензимидазол-2-тиола (**1.14**)

## 1.2 Таутомерия бензимидазола и бензимидазол-2-тиола

Первые данные о таутомерии имидазольного кольца в бензимидазоле были получены Кайзером [5]. При восстановлении 3-нитро-4-ацетамидобензойной кислоты и 4-нитро-3-ацетамидобензойной кислоты он получил только 2-метил-5(6)-бензимидазолкарбоновую кислоту.

Фишер и Ромер [16] показали, что при 90 – 100°C и одинаковом количестве бензимидазола и метилиодида в метаноле образуется гидроидид 1-метилбензимидазол. В том случае, когда бензимидазол содержит заместительную группу, возможно образование смеси изомеров; например, 2,5- (**1.15**) или 2,6-диметилбензимидазол в реакции с метилиодидом при комнатной температуре дают смесь 1,2,5- (**1.16**) и 1,2,6-триметилбензимидазолов (**1.17**) (схема 1.9).

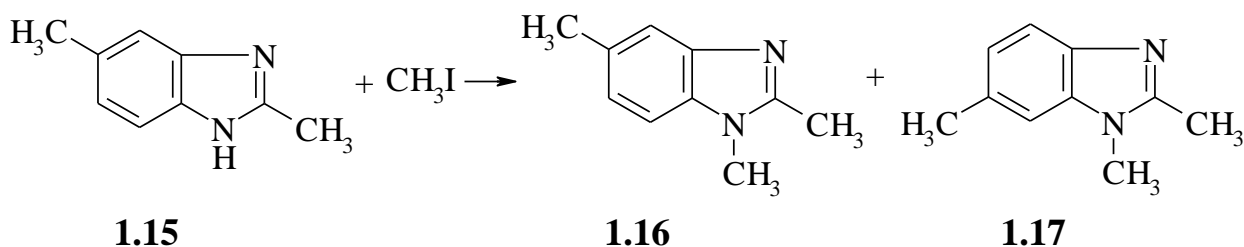


Схема 1.9 — Алкилирование 2,5-диметилбензимидазола (**1.15**)



Так как для бензимидазолов, замещенных в положении 5 или 6, не удавалось выделить две изомерные формы, то принято считать [5], что эти положения равноценны благодаря таутомерной природе имидазольного кольца. Таутомерия невозможна для N-замещенных бензимидазолов, что объясняется образованием двух изомеров при алкилировании 5(6)-замещенных бензимидазолов.

Бензимидазол-2-тиол (**1.14**) может существовать в двух таутомерных формах в следствие тион-тиольной таутомерии [17] (Схема 1.10).

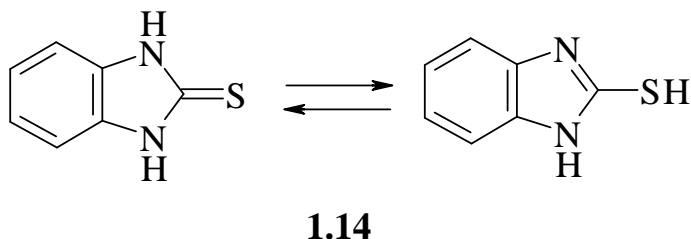
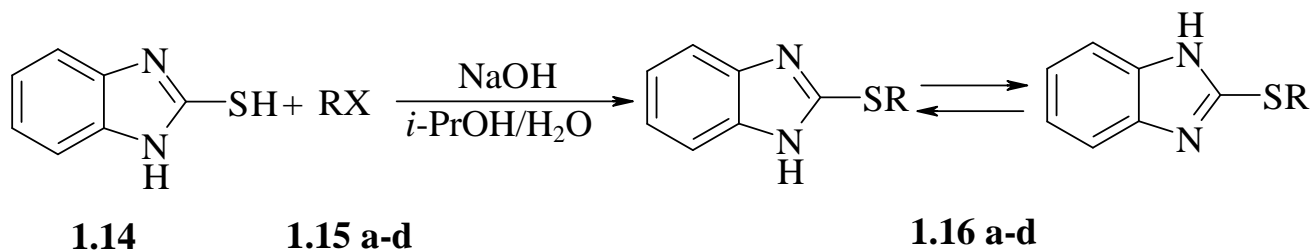


Схема 1.10 — Таутомерные формы бензимидазол-2-тиола (**1.14**)

Таким образом, если допустить наличие быстрой тион-тиольной таутомерии, то можно предположить, что положение равновесия этого процесса сдвинуто в сторону тионной формы [7].

### 1.3 Алкилирование бензимидазол-2-тиола

Авторами работы [2] было осуществлено алкилирование бензимидазол-2-тиола (**1.14**) с целью получения "закрепленной" тиольной формы (схема 1.11). Реакцию проводили в присутствии гидроксида калия этилбромидом, хлорацетатом натрия, этиловым эфиром и амидом хлоруксусной кислоты. Установлено, что реакция проходит по атому серы с образованием 2-(этилсульфанил)-1*H*-бензимидазола (**1.16a**) или производных [(1*H*-бензимидазол-2-ил)сульфанил]уксусной кислоты (**1.16b-d**).



**1.15 a** X = Br, **b-d** X = Cl

**1.15, 1.16 a** R = Et, **b** R = CH<sub>2</sub>COOH, **c** R = CH<sub>2</sub>COOEt, **d** R = CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>

Схема 1.11 — Алкилирование производных бензимидазол-2-тиола (**1.14**)

В работе [18] *S*-алкилирование бензимидазол-2-тиола (**1.14**) проводили в водном растворе KOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с использованием 3-бромпропена в качестве алкилирующего агента, в результате чего был получен 2-аллилсульфанилбензимидазол (**1.17**).

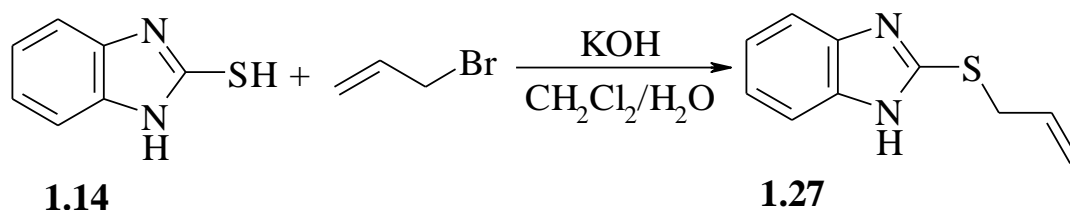


Схема 1.12 — Алкилирование бензимидазол-2-тиола (**1.14**) 3-бромпропеном

Авторами работы [19] 2-аллилсульфанилбензимидазол **1.23** был синтезирован при взаимодействии бензимидазол-2-тиола **1.14** с 3-бромпропеном в системе KOH—DMФА (схема 1.13).

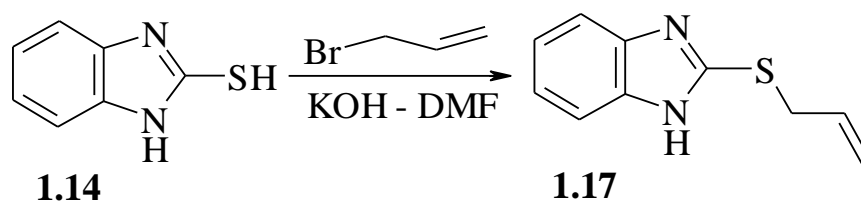


Схема 1.13 — Синтез 2-аллилсульфанилбензимидазола (**1.17**) в системе KOH—DMФА

Для получения 2-(2-пропинил)сульфанилбензимидазола (**1.18**) [20] использована реакция бензимидазол-2-тиола (**1.14**) с бромистым пропаргилом (3-бромпропином) в присутствии NH<sub>4</sub>OH (схема 1.10).

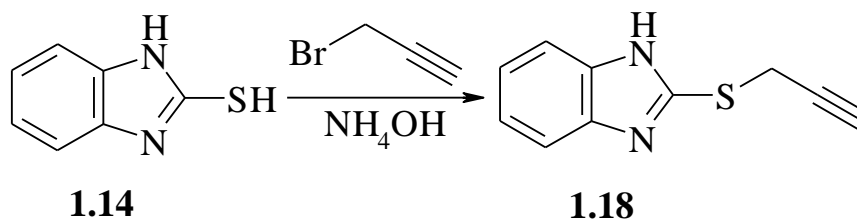


Схема 1.14 — Синтез 2-(2-пропинил)сульфанилбензимидазола (**1.18**)

Синтез 2-этилсульфанилбензимидазола (**1.19**) в работе [21] проводили реакцией алкилирования бензимидазол-2-тиола (**1.14**) бромистым этилом в присутствии аммиака (схема 1.15).

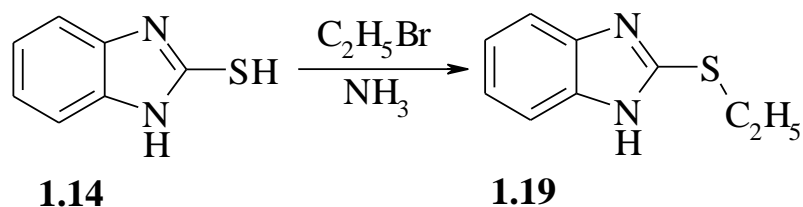


Схема 1.15 — Синтез 2-этилсульфанилбензимидазола (**1.19**)

Реакцию алкилирования бензимидазол-2-тиола [22] также используют для получения активной биологической субстанции дигидрохлорида 3-пиперидино-метилтиазоло[3,2-*a*]бензимидазола, широко используемой в качестве корректора гемореологических нарушений при заболеваниях, осложненных синдромом повышенной вязкости крови. В статье [23] переход от бициклического к трициклическому соединению осуществлен с помощью алкилирования бензимидазол-2-тиола (**1.14**) 1,3-дихлорацетоном в ацетоне, с последующей циклизацией промежуточного 1-(бензимидазол-2-илсульфанил)-3-хлорпропан-2-она (**1.20**) хлор-окисью фосфора (схема 1.6). Полученный 3-хлорметилтиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (**1.21**) является исходным веществом для синтеза дигидрохлорида 3-пиперидинометилтиазоло[3,2-*a*]бензимидазола с выходом 95 % (схема 1.16).

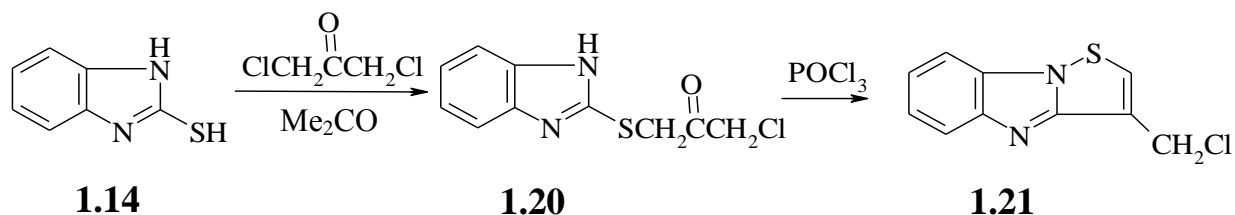
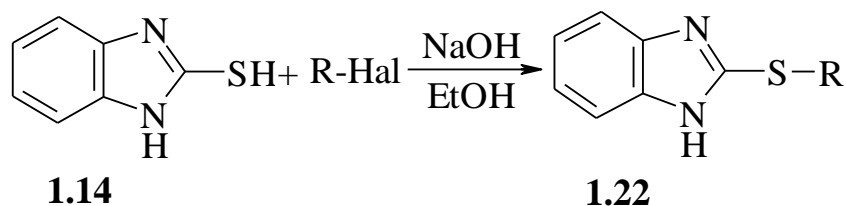


Схема 1.16 — Синтез 3-хлорметилтиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**1.20**)

Авторы работы [24] осуществили алкилирование бензимидазол-2-тиола (**1.14**) в присутствии щелочи различными алкилгалогенидами и арилгалогенидами, в результате чего был получен ряд производных алкил- и арилсульфанилбензимидазолов (**1.22**) (схема 1.17).



R-Hal=CH<sub>3</sub>I, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>I, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

Схема 1.17 — Алкилирование бензимидазол-2-тиола (**1.14**) в системе NaOH—EtOH

В литературе [25] исследованы реакции бензимидазол-2-тиола **1.14** с 3-метилбута-1,2-диенилфосфонитами (**1.23a,b**). В этом случае возможны два альтернативных пути прохождения реакции: когда центральный атом углерода может быть атакован атомом азота (**1.25**) или атомом серы экзоциклической группы углерод тиолов (**1.24**) (схема 1.18).

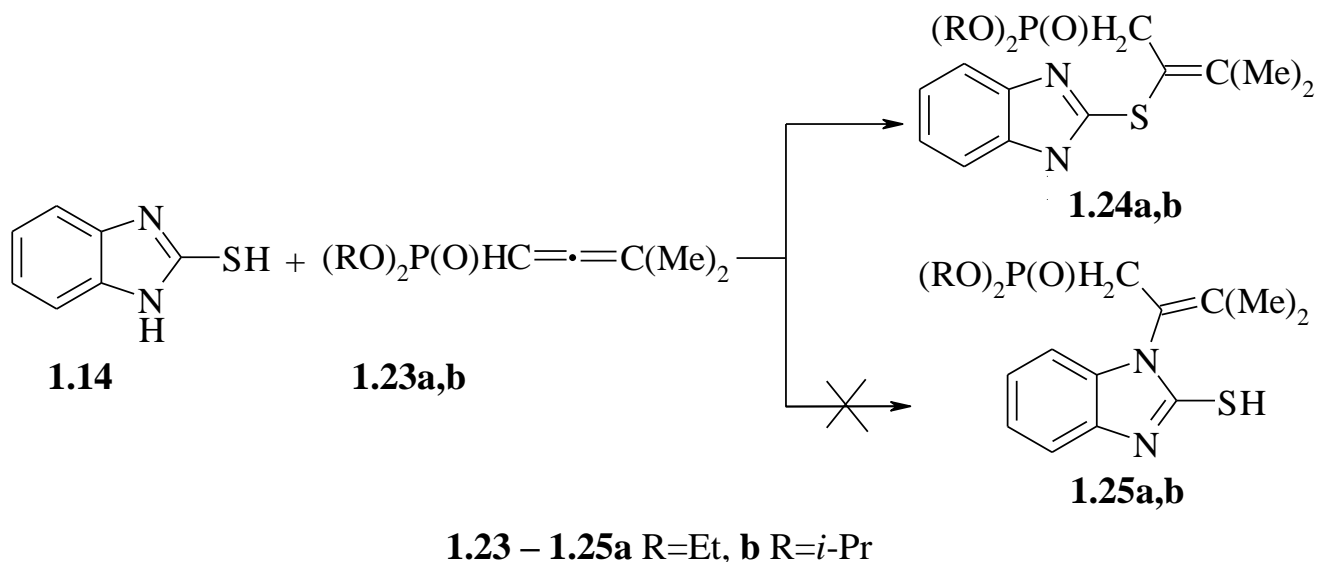


Схема 1.18 — Реакция бензимидазол-2-тиола (**1.14**) с 3-метилбута-1,2-диенилфосфонитами (**1.23a,b**)

Реакцию тиола (**1.14**) в щелочной среде с хлорбромметаном часто применяют для синтеза 2-(хлорметил)сульфанилбензимидазола (**1.24**) (схема 1.19) [1].

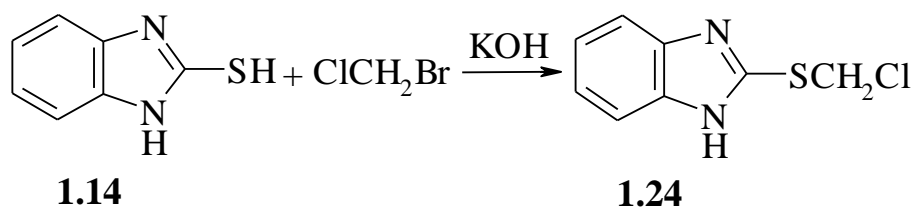


Схема 1.19 — Синтез 2-(хлорметил)сульфанилбензимидазола (**1.24**)

Алкилирование бензимидазол-2-тиола может протекать не только по атому серы, но и по атому азота. Так авторами работы [26] алкилирование бензимидазол-2-тиола (**1.14**) проводили при двукратном избытке этилата натрия в присутствии этилового спирта и бромистого изопропила (**1.25**). В итоге получили 1-изопропил-2-изопропилсульфанилбензимидазол в виде кристаллического вещества белого цвета (**1.26**). Это объясняется наличием в бензимидазол-2-тиоле реакционноспо-

собного атома водорода при атоме азота, который также замещается на алкильную группу в ходе реакции (схема 1.20).

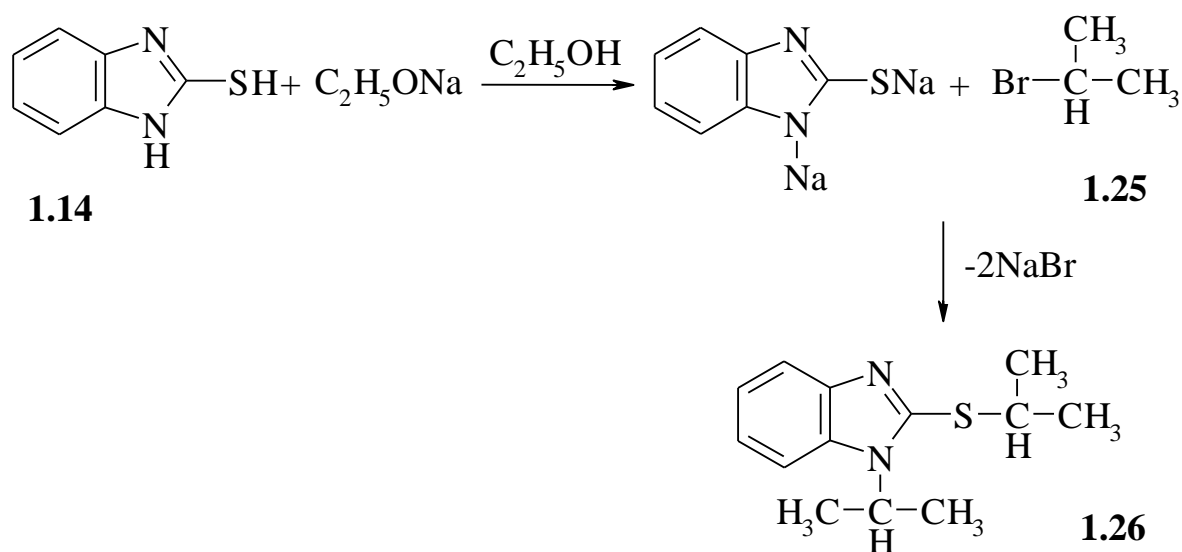


Схема 1.20 — Синтез 1-изопропил-2-изопропилсульфанилбензимидазола (**1.26**)

В работе [1] было установлено, что при кипячении бензимидазол-2-тиола **1.14** с избытком пропаргилбромида в ацетоне в присутствии карбоната калия получен *N*-пропаргил-2-(пропаргилсульфанил)бензимидазол (**1.27**), а взаимодействие тиола **1.14** с тозилатом бут-3-ин-2-ола приводит к бензимидазолу (**1.28**) (схема 1.9).

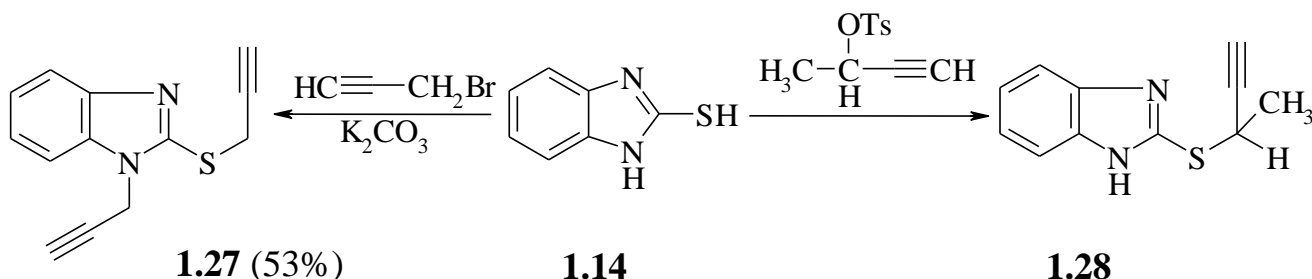


Схема 1.21 — Алкилирование бензимидазол-2-тиола (**1.14**) пропаргилбромидом

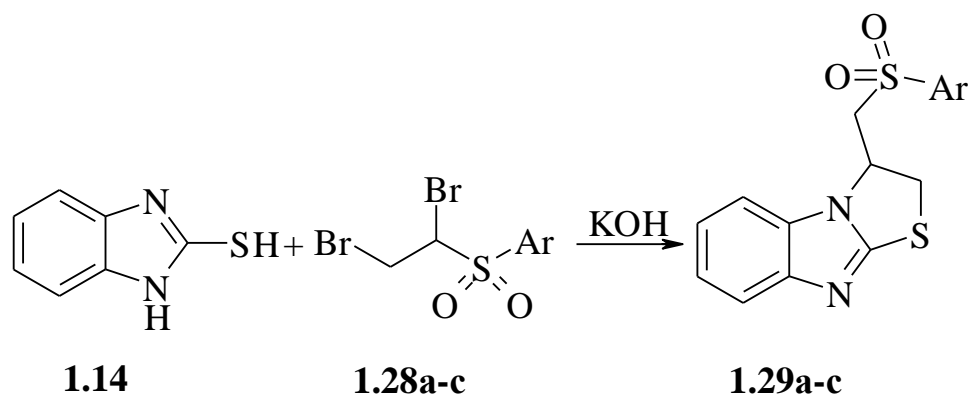
#### 1.4 Гетероциклизация бензимидазол-2-тиола и его производных

Галоидирование бензимидазолов почти не изучалось. Авторами работы [7] показано, что при взаимодействии 2-метилбензимидазола с бромом в ледяной уксусной кислоте образуется 4(7)-бром-2-метилбензимидазол.

Было доказано [27], что при кипячении 1-хлор-2,6-диметилбензимидазола в бензоле атом хлора перемещается на место водорода в ароматическом кольце. При повторении действий таким образом можно заместить все атомы водорода, связанные с бензольным ядром.

Паули и Гундерман [5] сообщили, что 2-иодбензимидазол образуется из бензимидазола и раствора гипоиодита натрия. Данную реакцию воспроизвести в дальнейших исследованиях не удалось.

В работе [28] арилсульфонил (**1.28**) был получен реакцией гетероциклизации 1,2-дибромэтилсульфонила (**1.29**) с бензимидазол-2-тиолом (**1.14**) в присутствии гидроксида калия (схема 1.22).



**1.28, 1.29 a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 1.22 — Реакция бензимидазол-2-тиола (**1.14**)  
с 1,2-дибромэтилсульфонилами (**1.28a-c**).

Взаимодействием бензимидазол-2-тиола (**1.14**) с 3-хлор-3-ацетопропилацетатом (**1.29**) [29] и последующий циклизацией промежуточного 3-ацетил-1-ацетоксипропилбензимидазолтиола (**1.30**) под действием бромоводородной кислоты синтезирован 2-бромэтил-3-метилтиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (**1.31**) (схема 1.23).

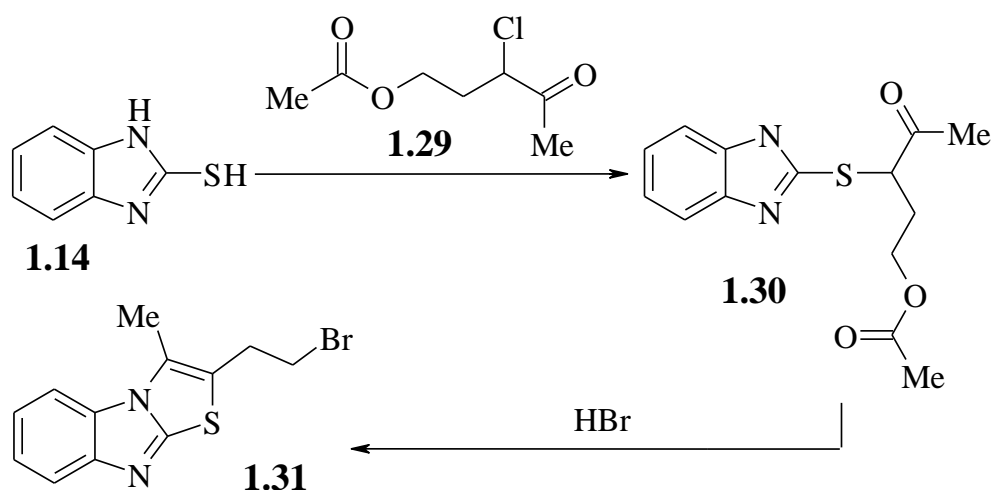
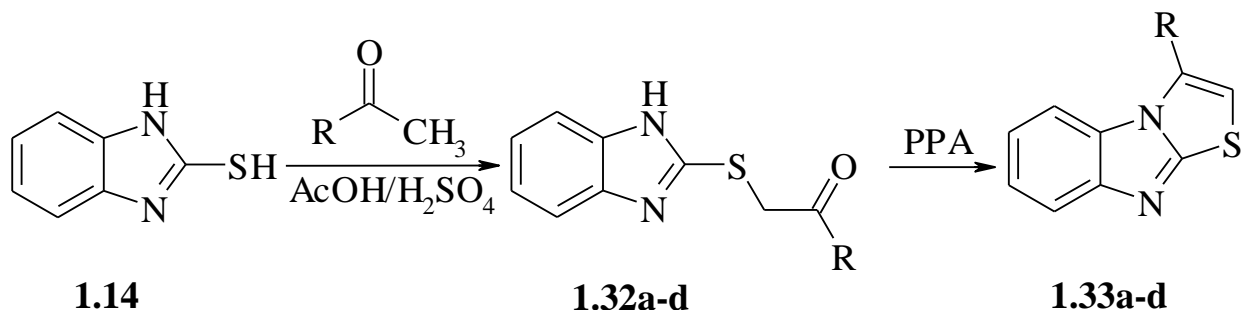


Схема 1.23 — Синтез 2-бромэтил-3-метилтиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**1.31**)

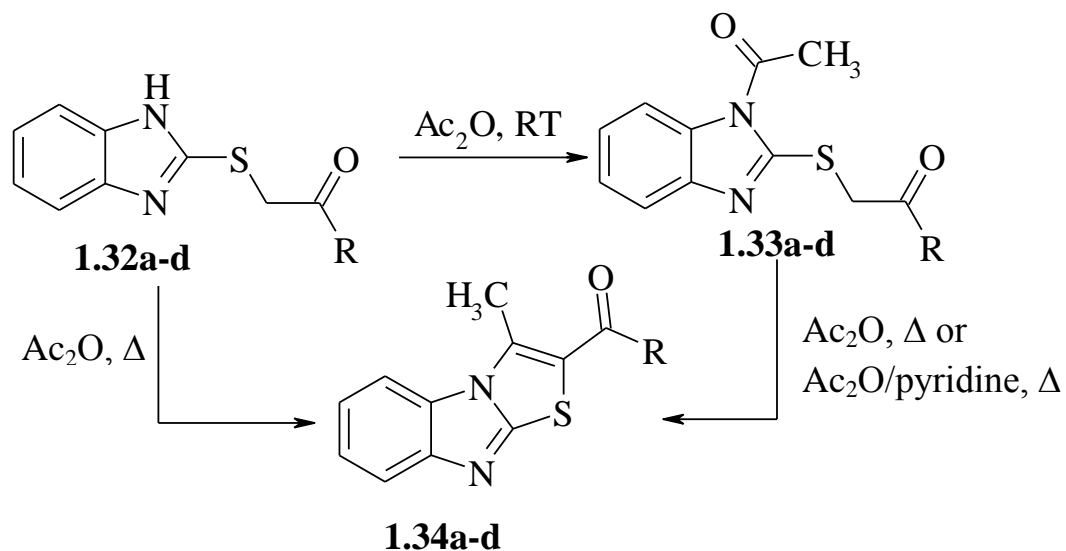
Реакция бензимидазол-2-тиола (**1.14**) с кетонами при нагревании в среде  $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$  позволила получить 2-бензимидазолилсульфанилацетофеноны (**1.32a-d**) [30], которые затем подвергли циклизации в присутствии ПФК для синтеза соответствующего тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**1.33a-d**) (схема 1.24) [20].



**1.32, 1.33 a**  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ , **b**  $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ , **c**  $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ , **d**  $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Схема 1.24 — Реакция бензимидазол-2-тиола (**1.14**) с кетоном

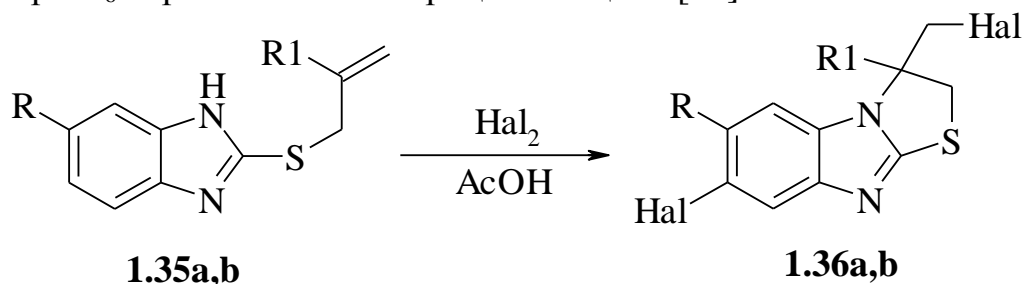
Обработка сульфидов (**1.32a-d**) уксусным ангидридом при комнатной температуре приводит к образованию *N*-ацетильных производных (**1.33a-d**) [20]. При нагревании сульфанилацетофенонов (**1.33a-d**) в уксусном ангидриде или в смеси  $\text{Ac}_2\text{O}$ /пиридин был получен ряд 2-арил-3-метилтиазоло[3,2-*a*]бензимидазолов (**1.34a-d**) (схема 1.25) [31].



**1.32a-d, 1.33a-d, 1.34a-d a**  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ , **b**  $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ , **c**  $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ,  
**d**  $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Схема 1.25 — Синтез 2-арил-3-метилтиазоло[3,2-*a*]бензимидазолов (**1.34a-d**)

Циклизация 2-(аллилсульфанил)-1*H*-бензимидазолов (**1.35**) под действием иода или брома в ледяной уксусной кислоте дает 3-(галометил)-2,3-дигидро-3-метилтиазоло[3,2-*a*]бензимидазолы (**1.36**) (схема 1.26). Бромирование 5-этоксипент-2-алкенилсульфанилбензимидазолов сопровождается также замещением атома водорода при С<sub>6</sub> параллельно с гетероциклизацией [32].



**1.35, 1.36a,b** а R1 = H, **b** R1 = Me; **a** R = H, **b** R = 5-OEt; **a** Hal = Br, **b** Hal = I

Схема 1.26 — Гетероциклизация  
2-(аллилсульфанил)-1*H*-бензимидазолов (**1.36a,b**)

Циклизацией 1-(диметоксиэтил)бензимидазол-2-тиола (**1.37**) [20] в присутствии диэтилового эфира — трифторида бора и сухого CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> получают 2,3-дигидрокситиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (**1.38**) (схема 1.27).

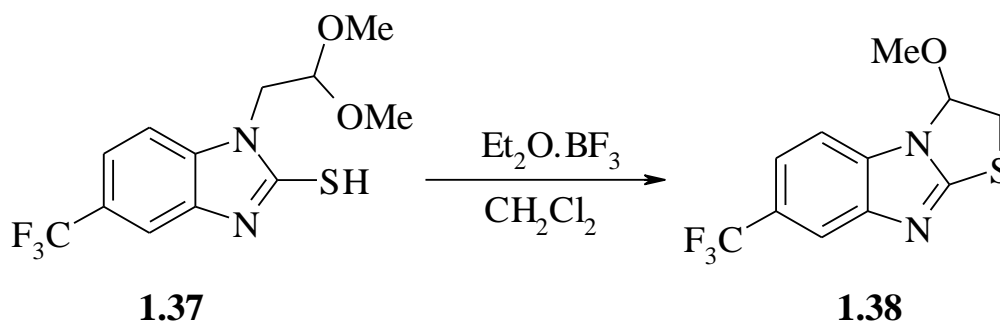
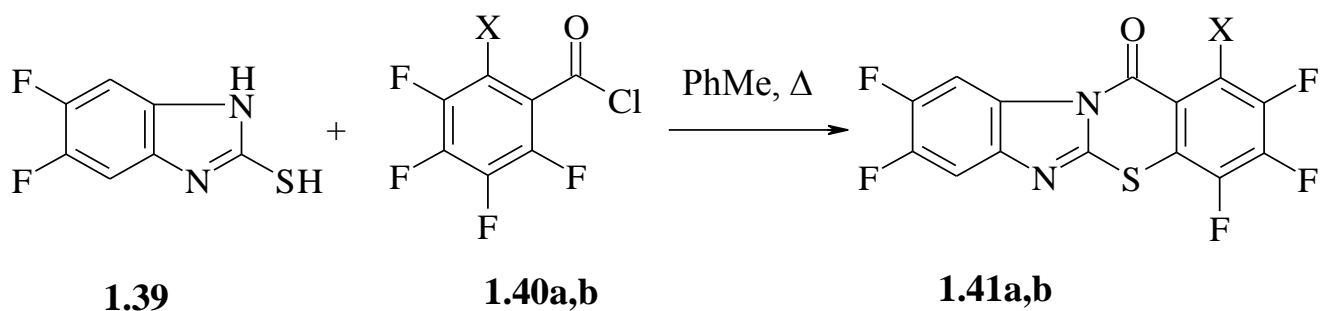


Схема 1.27 — Циклизация 1-(диметоксиэтил)бензимидазол-2-тиола (**1.37**)

Кипячение 5,6-дифторбензимидазол-2-тиола (**1.39**) с хлорангидами тетра- и пентафторбензойных кислот (**1.40a,b**) в толуоле в течение 2–3 ч приводит к образованию бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазин-5-онов (**1.41a,b**) с выходами 67–94% (схема 1.28) [13].





**1.40, 1.41a,b** a X = H, b X = F

Схема 1.28 — Синтез бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазин-5-онов (**1.41a,b**)

При бромировании 2-аллилсульфанилбензимидазолов в уксусной кислоте образуется 2,3-дибромпропилсульфанилбензимидазол (**1.42a-b**) — продукт присоединения брома к олефиновой части, который самопроизвольно или при нагревании в присутствии NaOH либо KOH циклизуется в 3-бромбензимидазо[2,1-*b*]-[1,3]тиазины (**1.43**) или продукты циклодегидробромирования – 2*H*- (**1.44**) или 4*H*-бензимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазины (**1.45**).

В случае использования ДМФА или пиридина как растворителя бромирование 2-аллилсульфанилбензимидазола проходит с образованием смеси соединений, состоящей из тиозинов **1.43**, **1.44** и **1.45** (схема 1.29) [34].

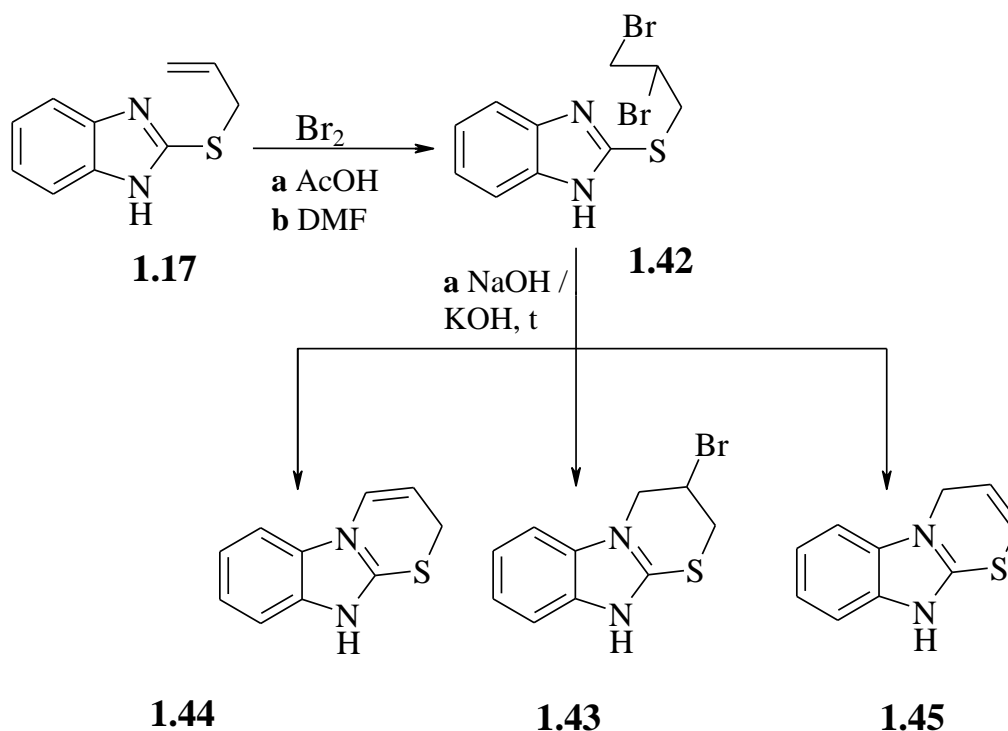


Схема 1.29 — Бромирование 2-аллилсульфанилбензимидазола (**1.17**)

В литературе [4] также изучены реакции взаимодействия 2-аллилсульфанилбензимидазола (**1.17**) с дихлоридом серы в растворе дихлорметана, которое протекает с образованием 2-хлорметил-2,3-дигидро[1,4,2]дитиазино[2,3-*a*]бензимидазола (**1.46**) с выходом 63% (схема 1.30).

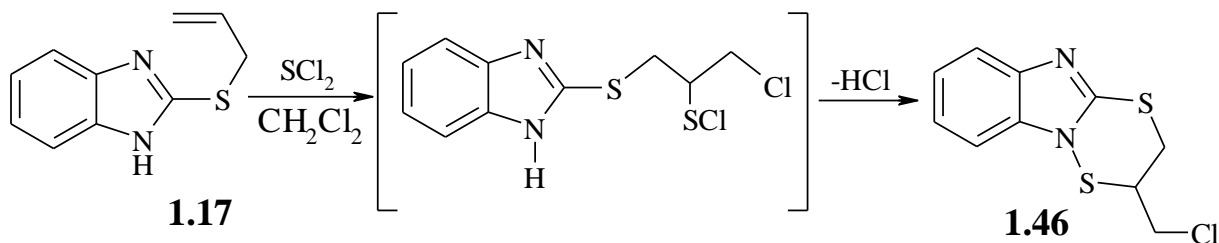


Схема 1.30 — Синтез 2-хлорметил-2,3-дигидро[1,4,2]дитиазино[2,3-*a*]бензимидазола (**1.46**)

В результате реакции  $KICl_2$  с 2-аллилсульфанилбензимидазолом (**1.17**), которая проводилась в смеси метанола и трихлорметана, была получена смесь двух изомерных гетероциклических соединений: 3-иодметил-2,3-дигидро[1,3]-тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (**1.47**) и 3-иод-3,4-дигидро-2*H*-[1,3]тиазино-2*H*-[3,2-*a*]бензимидазол (**1.48**) в отношении 4:1 с общим выходом 75% (схема 1.31).

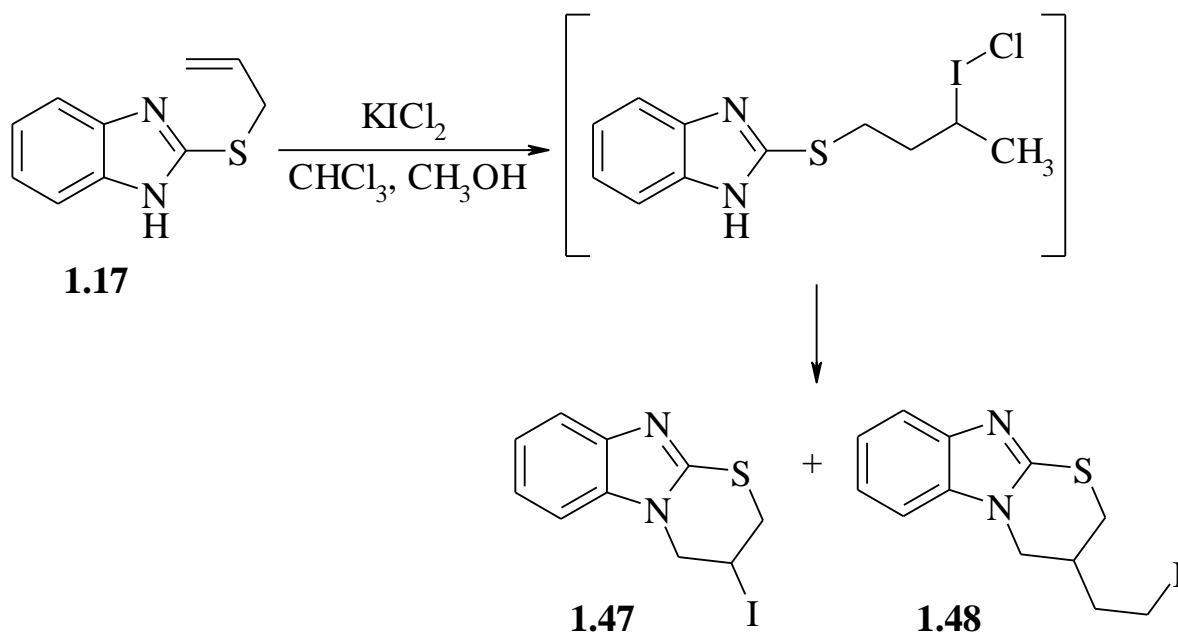


Схема 1.31 — Взаимодействие  $KICl_2$  с 2-аллилсульфанилбензимидазолом (**1.17**)

### 1.5 Тио-перегруппировка Кляйзена производных бензимидазол-2-тиола

В 1912 году Людвиг Кляйзен сообщил об открытии перегруппировки аллиловых эфиров с получением  $\gamma,\delta$ -ненасыщенных карбонильных соединений, кото-

рая стала прототипом для многих родственных сигматропных перегруппировок и явилась первым примером [3,3]-сигматропного сдвига [34].

Впервые о тио-перегруппировке Кляйзена было сообщено в 1962 году Квортон и Хакетом [35]. Реакция является серным аналогом Кляйзенской перегруппировки и представляет собой [3,3]-сигматропный сдвиг в аллиларило-вых сульфидах, приводящий к гомоаллильным тиокарбонильным соединениям. В основном реакция проходит через шестичленное переходное состояние с участием нейтрального или анионного нуклеофила [36].

Перегруппировка тио-Кляйзена является важным синтетическим методом в органической химии серы, благодаря которому получено множество новых гетероциклических и тиокарбонильных соединений, среди которых найдены продукты, обладающие бактерицидными свойствами, а также биологически активные вещества [37].

В работе [38] 2-аллилсульфанилбензимидазол (**1.49**) нагревали при 180°C в ДМСО и наблюдали внутримолекулярную циклизацию аминогруппы алленового фрагмента по атому азота кольца с образованием ранее неизвестного 3-метил-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**1.50**) с выходом 95 % (схема 1.32).

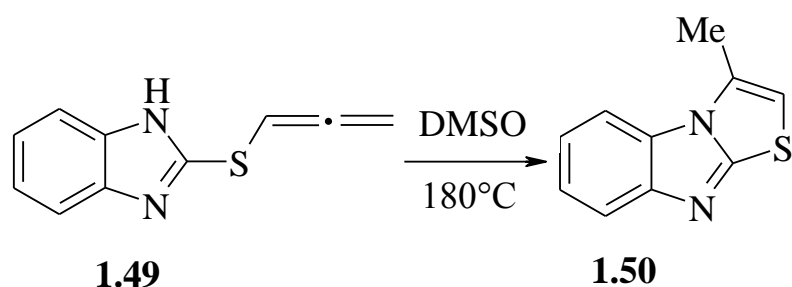


Схема 1.32 — Синтез 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**1.50**)

Изомерные термические превращения 2-аллилсульфанилбензимидазола (**1.17**) протекают при нагревании в течение 2 ч при 190°C с образованием смеси *N*-аллилбензимидазолин-2-тиона (**1.51**), *N,N'*-диаллилбензимидазолин-2-тиона (**1.67**) и бензимидазол-2-тиола (**1.14**) (схема 1.33) [38].

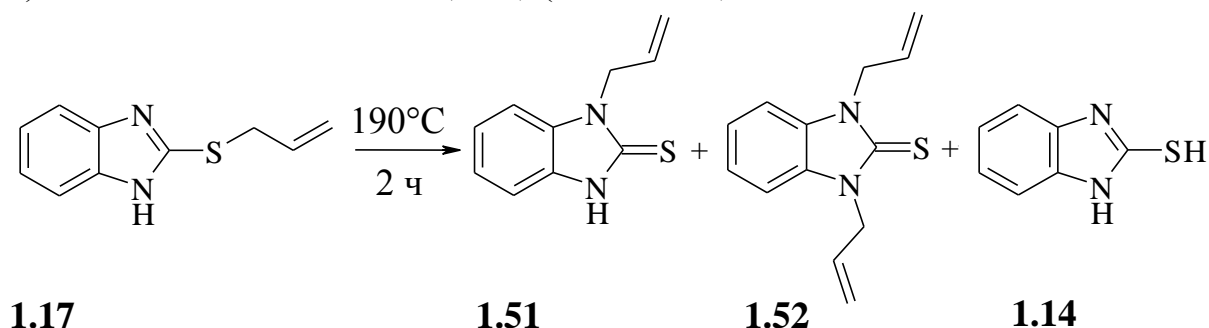


Схема 1.33 — Термические превращения 2-аллилсульфанилбензимидазола (**1.17**)

Сложный состав продуктов реакции объясняется тем, что наряду с 3,3-сигматропной перегруппировкой исходного сульфида (**1.17**) в изомерный тион (**1.51**) происходит диспропорционирование, что, возможно, вызвано сигматропным сдвигом по несогласованному механизму с межмолекулярным переносом аллильной группы, а также наличием в сульфиде (**1.17**) реакционноспособного атома водорода при атоме азота, который замещается на аллильную группу в ходе реакции. Подобный процесс переаллилирования отмечался при перегруппировке аллилтиенилсульфидов.

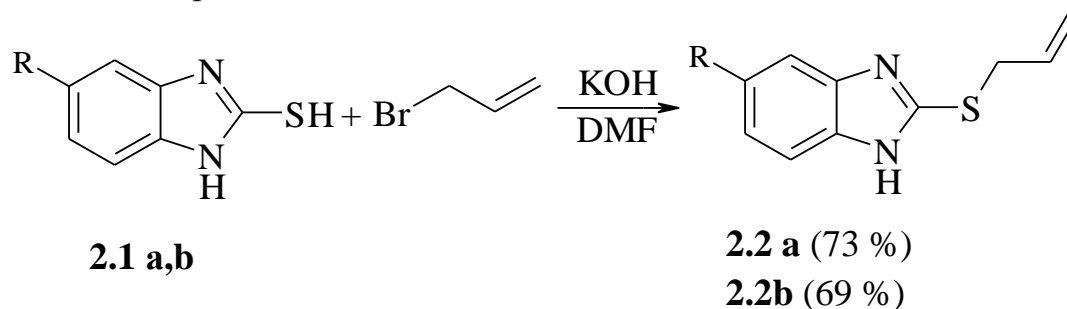
## 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 2.1 Синтез 2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2a) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2b)

Теоретически алкилирование бензимидазол-2-тиолов может протекать по двум альтернативным направлениям, по атомам азота и серы.

Известные в литературе методы синтеза 2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2a), основанные на реакции бензимидазол-2-тиола (2.1a) с 3-бромпропеном в системе ДМФА—KOH [19] и в водном растворе KOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [18], протекают по атому серы (см. схемы 1.11 и 1.12).

Для осуществления алкилирования бензимидазол-2-тиолов (2.1a) и 5-метилбензимидазол-2-тиола (2.1b) 3-бромпропеном нами была выбрана система ДМФА-KOH, при этом алкилирование 2.1b в указанных условиях осуществлено нами впервые (схема 2.1). В результате чего нами получены порошкообразный 2-аллилсульфанилбензимидазол (2.1a) белого цвета с выходом 73 % (T<sub>пл</sub> = 175°C) и неизвестный ранее 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазол (2.2b) в виде порошка светло-коричневого цвета с выходом 69 % (T<sub>пл</sub> = 120°C).



**2.1, 2.2 a R= H, b R= CH<sub>3</sub>**

Схема 2.1 — Синтез 2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2a) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2b)

Строение синтезированных соединений 2.2 a,b было установлено методом ЯМР <sup>1</sup>H (таблица 2.1). Данные ЯМР <sup>1</sup>H соединения 2.2a полностью совпадают с литературными [19]. Доказательством протекания алкилирования по атому серы является сигнал протонов -SCH<sub>2</sub>- при 4.04 м.д.

В спектре соединения 2.2b протоны группы -SCH<sub>2</sub>- образуют дублет при 3.93 м.д., что подтверждает протекание алкилирования 5-метилбензимидазол-2-тиола (2.1b) по атому серы.

Таблица 2.1— Спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2a**) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2b**)

Соединение	ЯМР $^1\text{H}$ спектр, $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц)
<b>2.2a</b>	4.04 (2H, д, $^3J = 6.8$ , $-\text{SCH}_2-$ ); 5.07 (1H, м, $=\text{CH}_2$ ); 5.25 (1H, м, $=\text{CH}_2$ ); 6.03 (1H, м, $-\text{CH}=\text{}$ ), 7.11 (2H, м, $\text{Ar}_\text{H}$ ); 7.46 (2H, м, $\text{Ar}_\text{H}$ )
<b>2.2b</b>	2.37 (3H, с, $-\text{CH}_3$ ); 3.93 (2H, д, $^3J = 6.2$ , $-\text{SCH}_2-$ ); 5.10 (1H, д, $=\text{CH}_2$ ), 5.31 (1H, м, $=\text{CH}_2$ ); 5.99 (1H, м, $-\text{CH}=\text{}$ ), 7.09 (2H, м, $\text{Ar}_\text{H}$ ); 7.42 (1H, м, $\text{Ar}_\text{H}$ )

## 2.2 Синтез 1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.3a**) и 5-метил-1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.3b**)

Нами впервые исследовано взаимодействие 2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2a**) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2b**) с бензилхлоридом в среде  $\text{K}_2\text{CO}_3-\text{CH}_3\text{CN}$ . (схема 2.3).

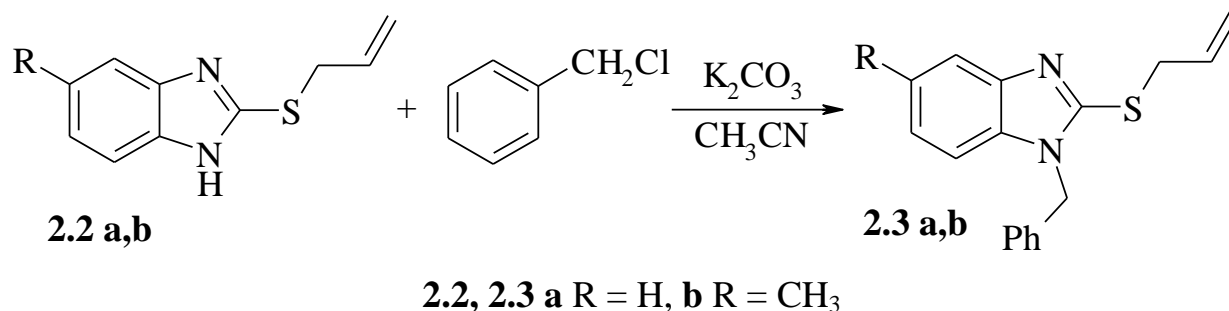


Схема 2.3 — Синтез 1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.3a**) и 5-метил-1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.3b**)

По данным ЯМР  $^1\text{H}$  установлено, что продуктами реакции являются 1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазол (**2.3a**) и 5-метил-1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.3b**). Данные ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений **2.3a,b** представлены в таблице 2.2

Таблица 2.2 — Спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.3a**) и для 5-метил-1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.3b**)

Вещество	ЯМР $^1\text{H}$ спектр, $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц)
<b>2.3a</b>	4.00 (2H, д, $-\text{SCH}_2-$ ); 5.13 (1H, м, $=\text{CH}_2$ ); 5.31 (1H, м, $=\text{CH}_2$ ), 5.40 (2H, с, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 6.00 (1H, м, $-\text{CH}=\text{}$ ); 7.01—7.46 (9H, м, $\text{Ar}_\text{H}$ )
<b>2.3b</b>	2.40 (3H, с, $-\text{CH}_3$ ); 4.00 (2H, д, $-\text{SCH}_2-$ ); 5.09 (1H, м, $=\text{CH}_2$ ); 5.32 (1H, м, $=\text{CH}_2$ ), 5.36 (2H, с, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 6.00 (1H, м, $-\text{CH}=\text{}$ ); 6.98—7.42 (8H, м, $\text{Ar}_\text{H}$ )

### 2.3 Иодирование 2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2a) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2b)

В литературе описаны примеры гетероциклизации бензимидазол-2-тиола и его производных [5, 7, 20, 27-32], однако гетероциклизация 2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2a) под действием иода и брома не достаточно изучена [32], а для 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2b) не изучена вовсе.

Авторами работы [32] была проведена гетероциклизация 2-(аллилсульфанил)-1*H*-бензимидазола с иодом в ледяной уксусной кислоте с образованием индивидуального соединения 3-(иодметил)-2,3-дигидро-3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]-бензимидазола (см. схему 1.26).

Нами впервые исследовано иодирование соединений 2.2a и 2.2b путем смешивания их растворов с иодом в ацетонитриле известной концентрации (44,43 мг/мл) и с иодом в хлороформе также с известной концентрацией (34,80 мг/мл) при соотношении исходных реагентов, равном 1:1, 1:2 и 1:3.

По данным ЯМР <sup>1</sup>H найдено, что в обоих случаях при иодировании 2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2a) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2b) в ацетонитриле и хлороформе образуется смесь продуктов гетероциклизации.

В случае реакции соединения 2.2a с иодом в ацетонитриле и хлороформе получена смесь полииодидов 3-(иодметил)-3,9-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]-бензимидазолия (2.4) и 3-иод-2,3,4,10-тетрагидро-[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазолия (2.5) (схема 2.4).

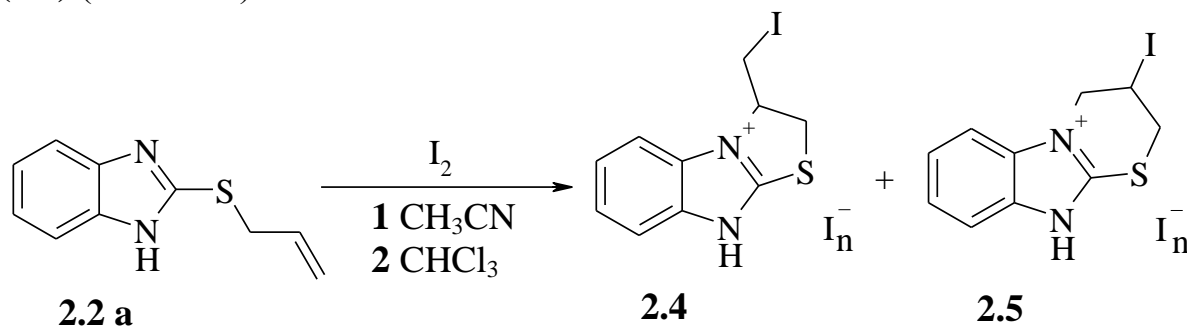


Схема 2.4 — Синтез смеси полииодидов 3-(иодметил)-3,9-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолия (2.4) и 3-иод-2,3,4,10-тетрагидро-[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазолия (2.5)

Соотношение полииодидов в смесях 2.4 и 2.5 изменяется в зависимости от соотношения исходных реагентов при проведении реакции как в ацетонитриле, так и в хлороформе. При этом следует отметить, что с увеличением концентрации иода в ацетонитриле и хлороформе увеличивается доля пятичленного продукта циклизации. Кроме того, по данным ЯМР <sup>1</sup>H, при проведении реакции в хлороформе, сохраняется часть исходного соединения 2.2a (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Соотношение полииодидов в смесях, полученных в реакции 2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2a**) с иодом в ацетонитриле и хлороформе

Растворитель	CH <sub>3</sub> CN			CHCl <sub>3</sub>		
	1:1	1:2	1:3	1:1	1:2	1:3
соотношение реагентов в смеси						
<b>2.4:2.5</b>	≈0,1:1,0	≈0,7:1,0	≈0,7:1,0	≈1,4:1,0	≈2,7:1,0	≈2,2:1,0

Доказательством образования смеси полииодидов **2.4** и **2.5** являются сигналы протонов -CH<sub>2</sub>I- при  $\delta$  3.83 м.д.(**2.4**), -SCH<sub>2</sub>- при  $\delta$  4.85 м.д. и  $\delta$  3.92 м.д. (**2.4**), и при  $\delta$  4.50 м.д. (**2.5**), а также -NCH<sub>2</sub>- при  $\delta$  4.74 м.д. и  $\delta$  4.92 м.д. (**2.5**), -CHI при  $\delta$  5.17 м.д. (**2.5**) и -NCH при  $\delta$  5.34 м.д.(**2.5**). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H смесей при соотношении исходных реагентов в соотношении 1:1, 1:2 и 1:3 в ацетонитриле приведены на рисунках 2.1 - 2.2, а в хлороформе на рисунках 2.3 - 2.5.

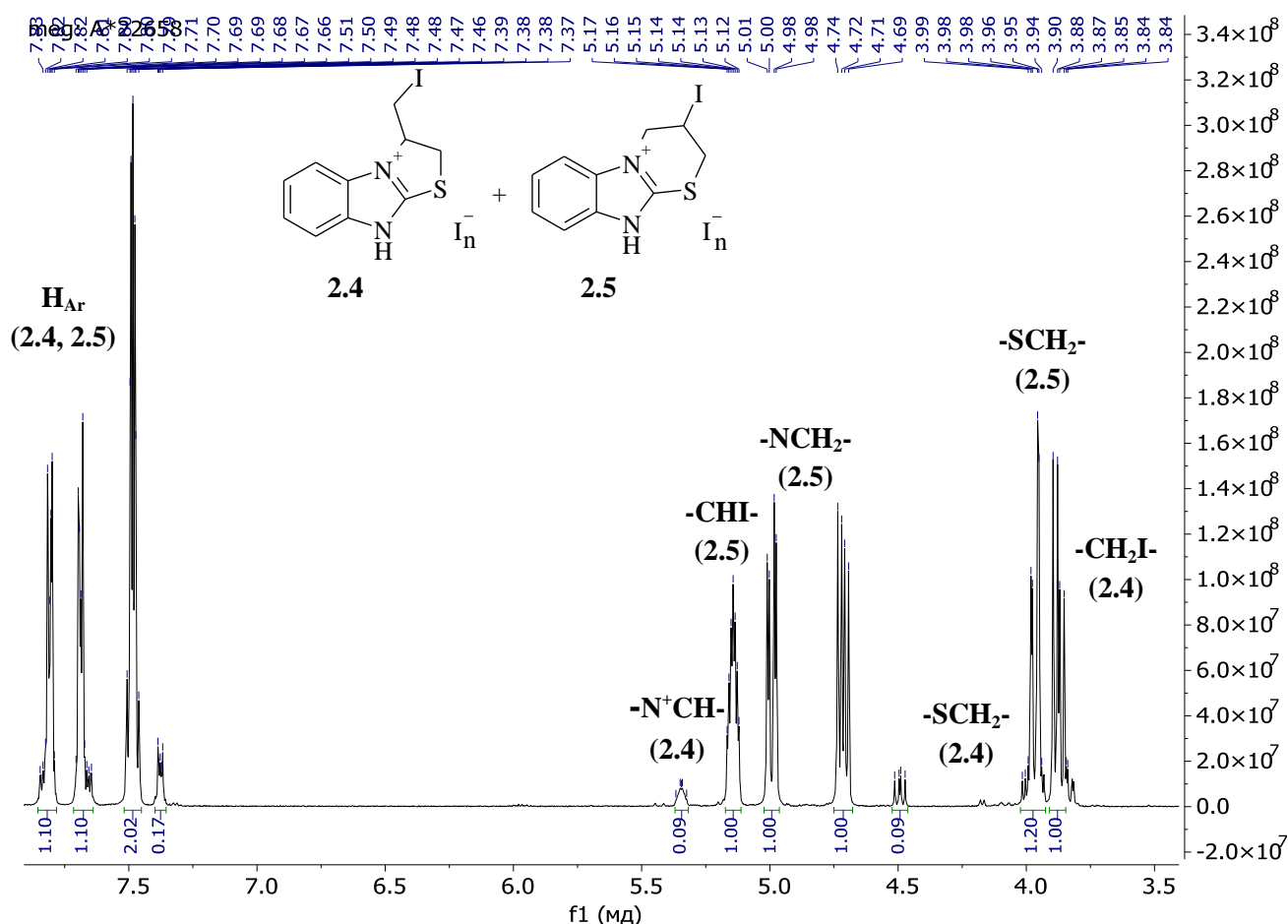


Рисунок 2.1 — Спектр ЯМР <sup>1</sup>H смеси полииодидов 3-(иодметил)-3,9-дигидро-2H-[1,3]тиазоло[3,2-a]бензимидазолия (**2.4**) и 3-иод-2,3,4,10-тетрагидро[1,3]тиазино[3,2-a]бензимидазолия (**2.5**) (1:1)



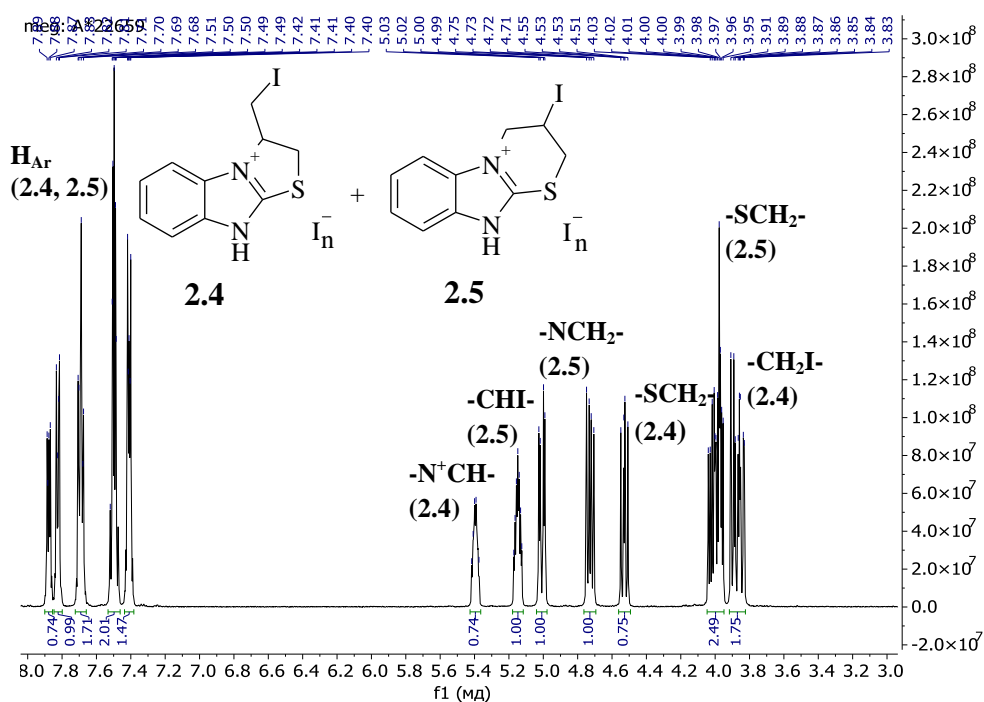


Рисунок 2.2 — Спектр ЯМР  $^1H$  смеси полииодидов 3-(иодметил)-3,9-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолия (**2.4**) и 3-иод-2,3,4,10-тетрагидро[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазолия (**2.5**) (1:2, 1:3)

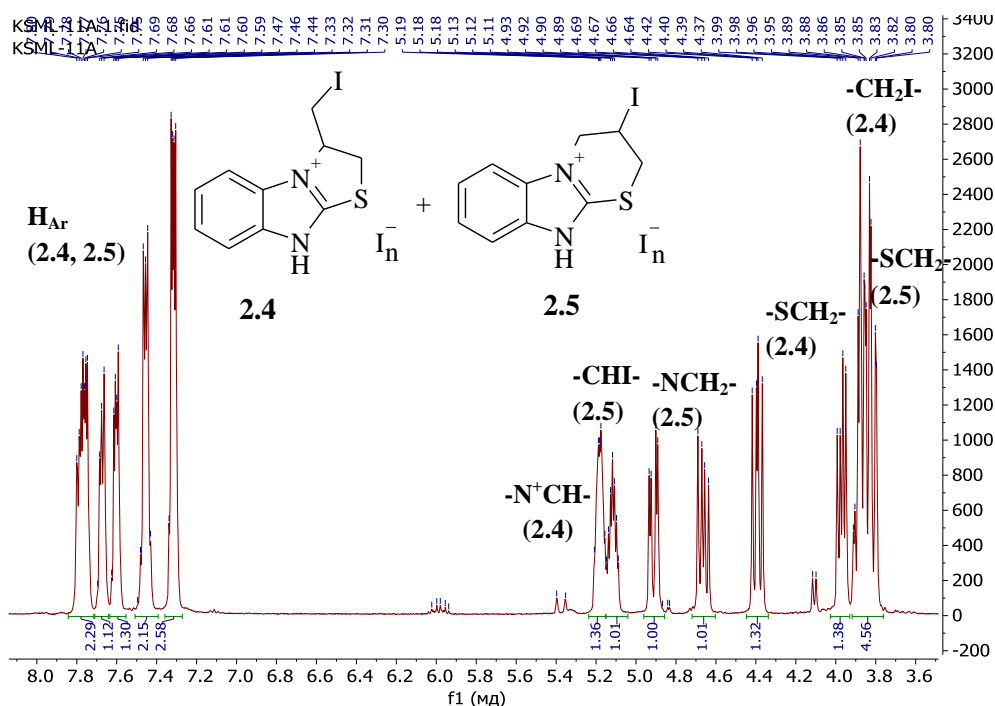


Рисунок 2.3 — Спектр ЯМР  $^1H$  смеси полииодидов 3-(иодметил)-3,9-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолия (**2.4**) и 3-иод-2,3,4,10-тетрагидро[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазолия (**2.5**) (1:1)

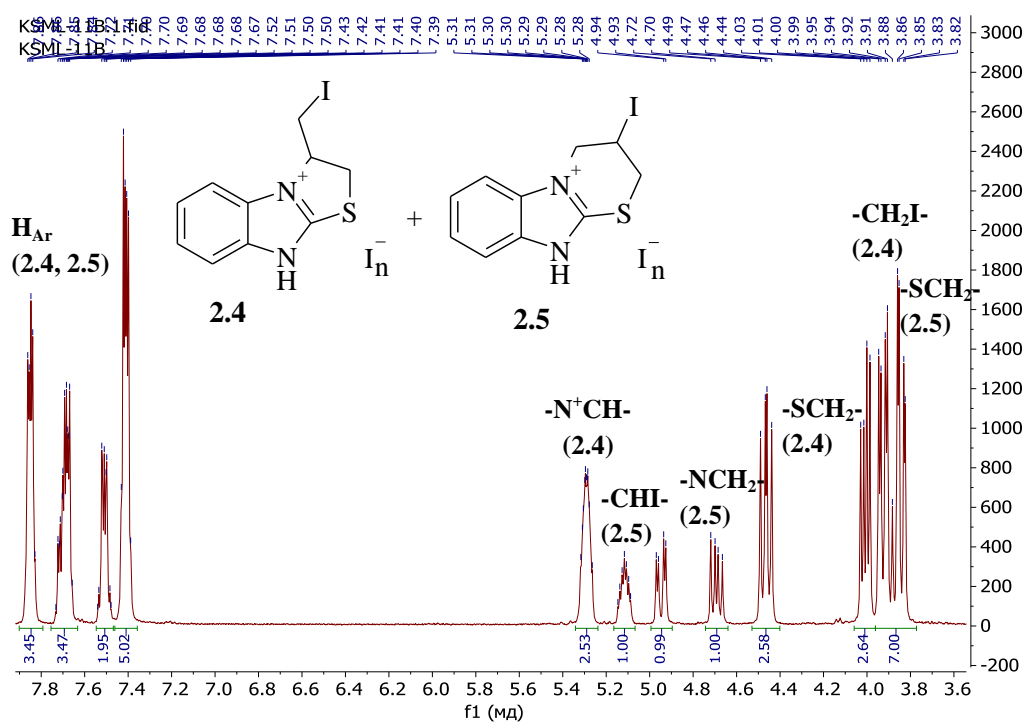


Рисунок 2.4 — Спектр ЯМР  $^1H$  смеси полииодидов 3-(иодметил)-3,9-дигидро-2H-[1,3]тиазоло[3,2-a]бензимидазолия (2.4) и 3-иод-2,3,4,10-тетрагидро[1,3]тиазино[3,2-a]бензимидазолия (2.5) (1:2)

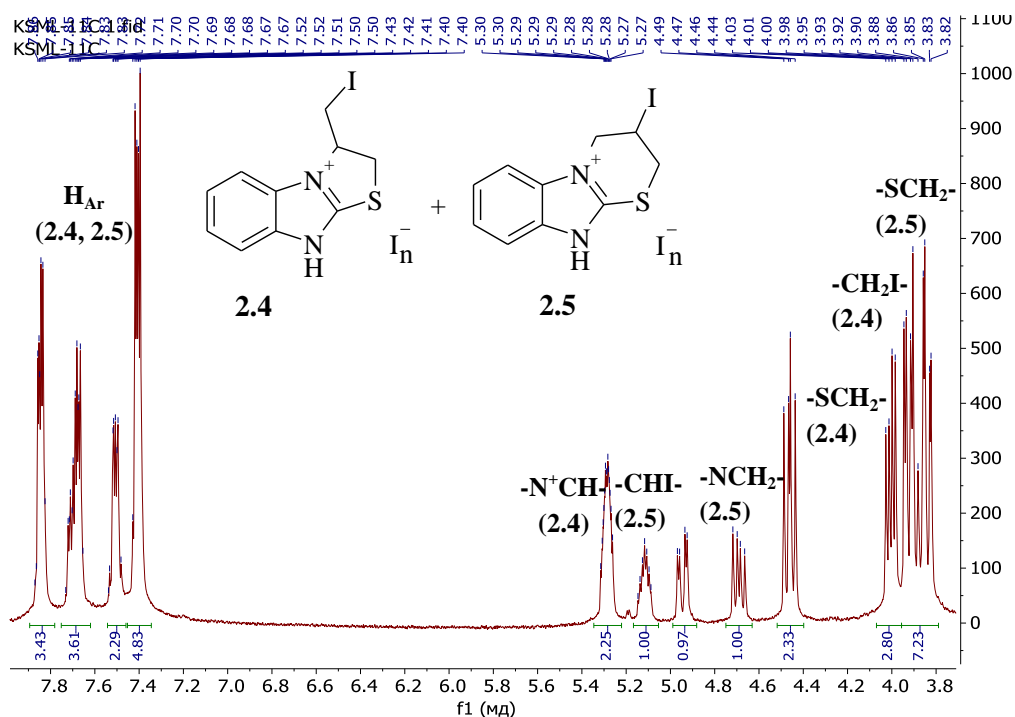


Рисунок 2.5 — Спектр ЯМР  $^1H$  3-(иодметил)-3,9-дигидро-2H-[1,3]тиазоло[3,2-a]бензимидазолия (2.4) и 3-иод-2,3,4,10-тетрагидро[1,3]тиазино[3,2-a]бензимидазолия (2.5) (1:3)

Методом РСА доказано строение триодида **2.4**, монокристалл которого нам удалось выделить из смеси полииодидов (рисунок 2.6).

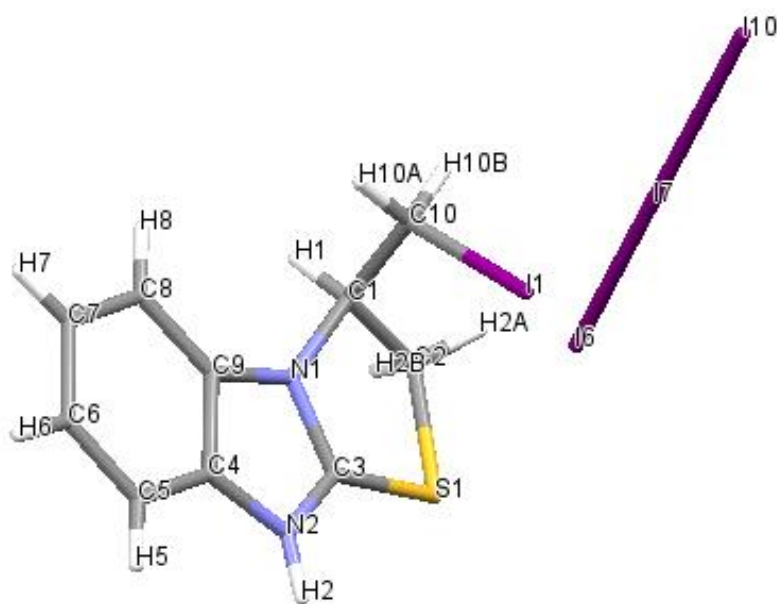


Рисунок 2.6 — Строение молекулы 3-(иодметил)-3,9-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолия (**2.4**)

Длины связей и валентные углы соединения близки к стандартным величинам для данного класса соединений. В частности, длина связи атома серы с алифатическим атомом углерода ( $S(1)-C(2) = 1.845(5) \text{ \AA}$ ,  $S(2)-C(12) = 1.842(5) \text{ \AA}$ ) закономерно больше длины его связи с узловым  $sp^2$ -гибридизованным атомом углерода ( $S(1)-C(3) = 1.712(4) \text{ \AA}$ ,  $S(2)-C(13) = 1.717(4) \text{ \AA}$ ). Все атомы тиазолбензимидазолиевого цикла соединения находятся приблизительно в одной плоскости, а атомы C(1), C(11) и C(2), C(12) выходят из плоскости на незначительное расстояние. Группа  $-CH_2I$  занимает аксиальную позицию относительно плоской трициклической системы.

Молекулярная упаковка характеризуется наличием укороченных контактов между атомом иода и атомом азота N(4) ( $d N(4)...I = 3.500 \text{ \AA}$ ). Трииодид анион  $I_3^-$  также характеризуется наличием укороченных межмолекулярных контактов между атомами иода аниона и встроенных в решетку молекул иода ( $d I(3)...I(8) = 3.652 \text{ \AA}$ ,  $d I(9)...I(10) = 3.271 \text{ \AA}$ ,  $d I(5)...I(6) = 3.506 \text{ \AA}$ ), что меньше суммы соответствующих радиусов Ван-дер-Ваальса ( $4.3 \text{ \AA}$ ) (рисунок 2.7).

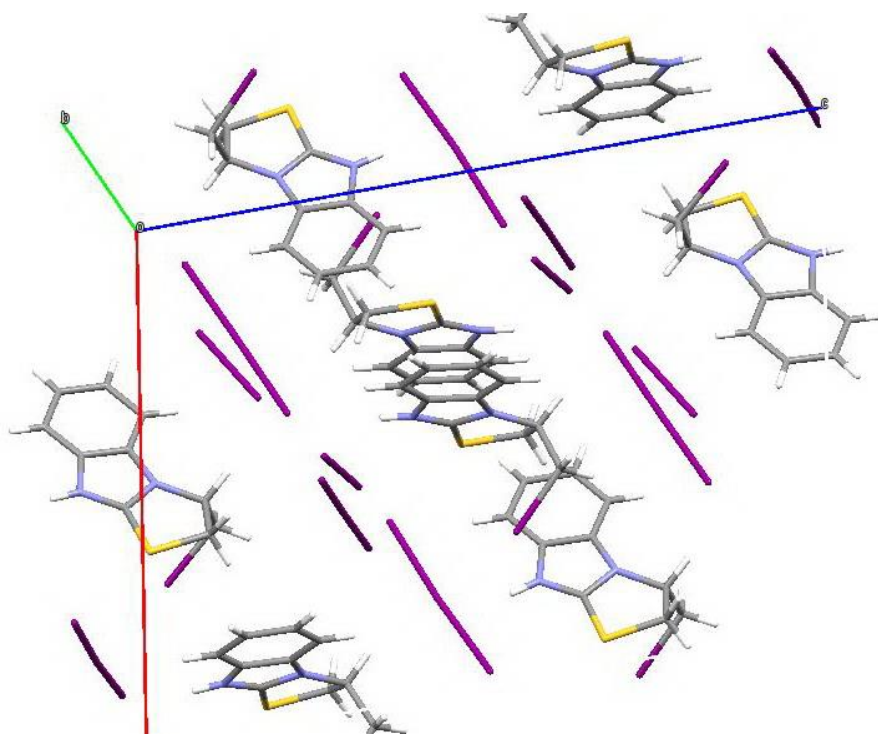


Рисунок 2.7 — Кристаллическая упаковка полииодида 3-(иодметил)-3,9-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолия (2.4)

Основные кристаллографические данные и результаты уточнения приведены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 — Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры 3-(иодметил)-3,9-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолия (2.4)

Параметр	Соединение
Формула	$C_{20}H_{20}N_4S_2I_{10}$
М	1649.52
Т, К	293.15
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/c$
$a/\text{Å}$	14.807(4)
$b/\text{Å}$	12.711(4)
$c/\text{Å}$	19.510(5)
$\alpha/^\circ$	90.00
$\beta/^\circ$	97.005(11)
$\gamma/^\circ$	90.00
Объем/ $\text{Å}^3$	3644.4(17)
Z	4

Продолжение таблицы 2.4

Параметр	Соединение
$\rho_{\text{выч.}}, \text{Г/см}^3$	3.006
$\mu/\text{мм}^{-1}$	8.636
F(000)	2920.0
Размер кристалла, мм	$0.3 \times 0.21 \times 0.08$
Область сбора данных по $\theta$ , град.	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0.71073$ )
Интервалы индексов отражений	5.72 to 74.18
Измерено отражений	$-25 \leq h \leq 25, -21 \leq k \leq 21, -33 \leq l \leq 29$
Независимых отражений	145043
$R_{\text{int}}$	18599 [ $R_{\text{int}} = 0.0484, R_{\text{sigma}} = 0.0366$ ]
Переменных уточнений	18599/0/329
GOOF	1.003
R-факторы по $F^2 > 2\sigma(F^2)$	$R_1 = 0.0461, wR_2 = 0.0793$
R-факторы по всем отражениям	$R_1 = 0.1075, wR_2 = 0.0957$
Остаточная электронная плотность (min/max), $e \text{ \AA}^{-3}$	1.75/-2.37

Окончание таблицы 2.4

При проведении реакции соединения **2.2b** с иодом в ацетонитриле и хлороформе продуктом является смесь полииодидов 3-(иодметил)-6-метил-3,9-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][3,1]бензимидазолия (**2.6**), 3-(иодметил)-7-метил-3,9-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолия (**2.7**), 3-иод-7-метил-2,3,4,10-тетрагидро[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазолия (**2.8**) и 3-иод-8-метил-2,3,4,10-тетрагидро[1,3]тиазино[3,2-*a*][3,1]бензимидазолия (**2.9**) (схема 2.7).

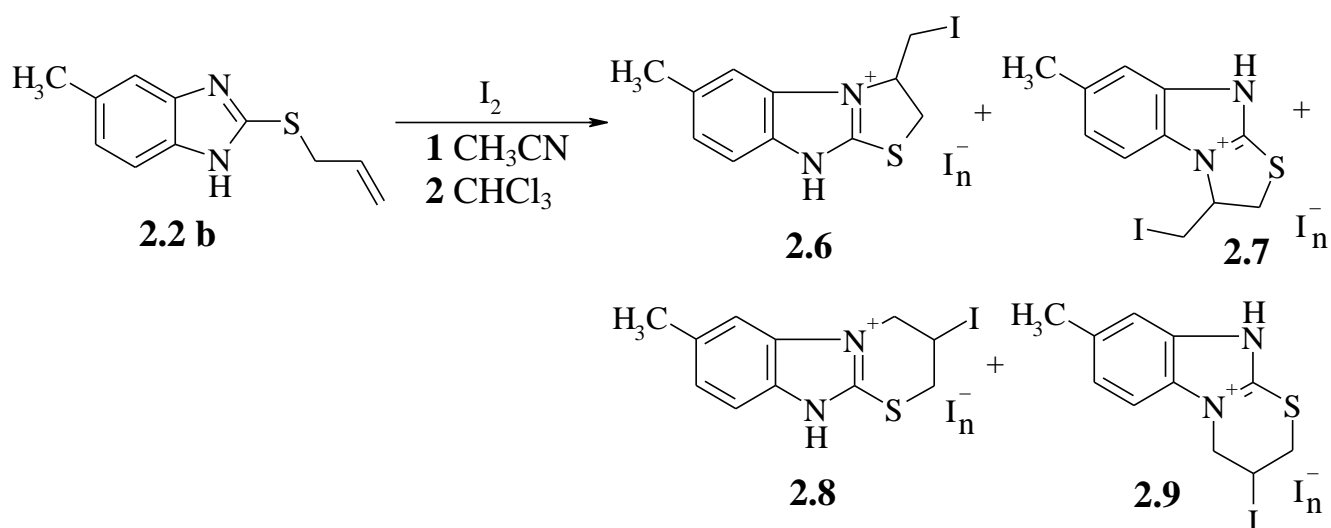


Схема 2.7 — Иодирование 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2b**) в растворе иода в ацетонитриле (метод 1) и хлороформе (метод 2)

Соотношение полииодидов в смесях **2.6**, **2.7** и **2.8**, **2.9** также изменяется в зависимости от соотношения исходных реагентов при проведении реакции как в ацетонитриле, так и в хлороформе. Доля пятичленного продукта циклизации также преобладает с увеличением концентрации иода. По данным ЯМР  $^1\text{H}$  смеси продуктов при проведении реакции в хлороформе, сигналы указывают на присутствие исходного соединения **2.2b** в смеси (таблица 2.5).

Таблица 2.5 — Соотношение полииодидов в смесях, полученных в реакции 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2b**) с иодом в ацетонитриле и хлороформе

Растворитель	CH <sub>3</sub> CN			CHCl <sub>3</sub>		
	соотношение реагентов в смеси	1:1	1:2	1:3	1:1	1:2
( <b>2.6+2.7</b> ) : ( <b>2.8+2.9</b> )	-	≈0,8:1,0	-	≈1,9:1,0	≈2,0:1,0	≈2,5:1,0

В спектре присутствуют сигналы протонов  $-\text{CH}_3$  при  $\delta$  2.45 м.д. (**2.6**, **2.7** и **2.8**, **2.9**),  $-\text{CH}_2\text{I}-$  при  $\delta$  4.00 м.д. (**2.6**, **2.7**),  $-\text{SCH}_2-$  при  $\delta$  3.85 м.д. (**2.8**, **2.9**),  $\delta$  4.02 м.д. и 4.46 м.д. (**2.6**, **2.7**), а также  $-\text{NCH}_2-$  при  $\delta$  4.74 м.д. и  $\delta$  4.88 м.д. (**2.8**, **2.9**),  $-\text{CHI}$  при  $\delta$  5.19 м.д. (**2.8**, **2.9**) и  $-\text{NCH}$  при  $\delta$  5.39 м.д. (**2.6**, **2.7**). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  смесей в соотношении исходных реагентов в соотношении 1:1, 1:2 и 1:3 в ацетонитриле приведены на рисунках 2.8, а в хлороформе на рисунках 2.9 — 2.11.

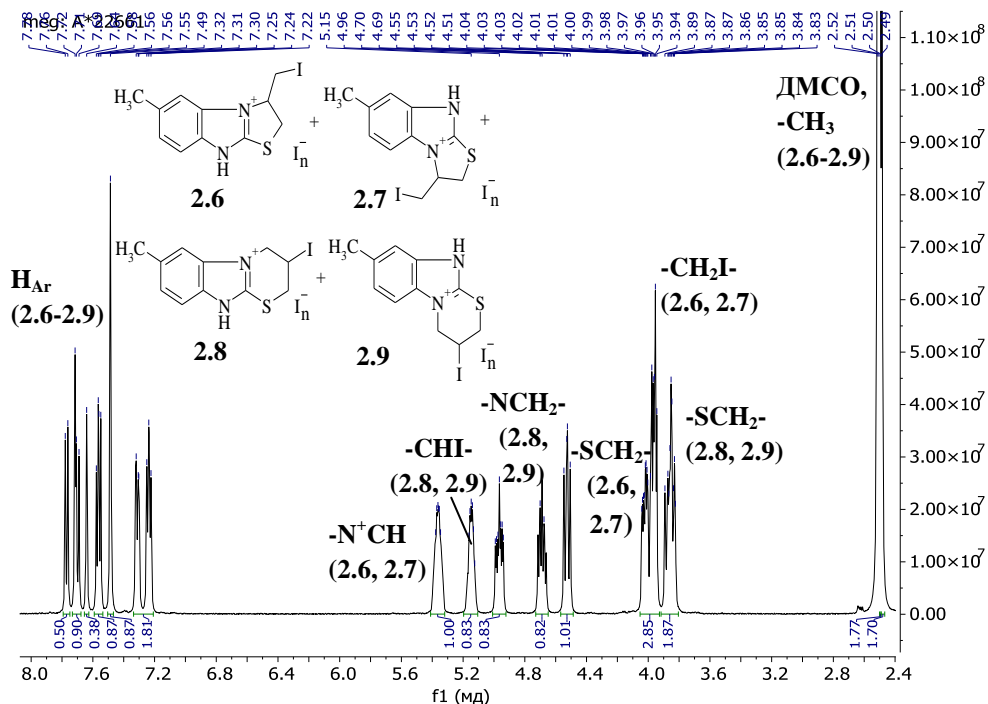


Рисунок 2.8 — Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  смеси продуктов иодциклизации 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2b**) в ацетонитриле (1:2)

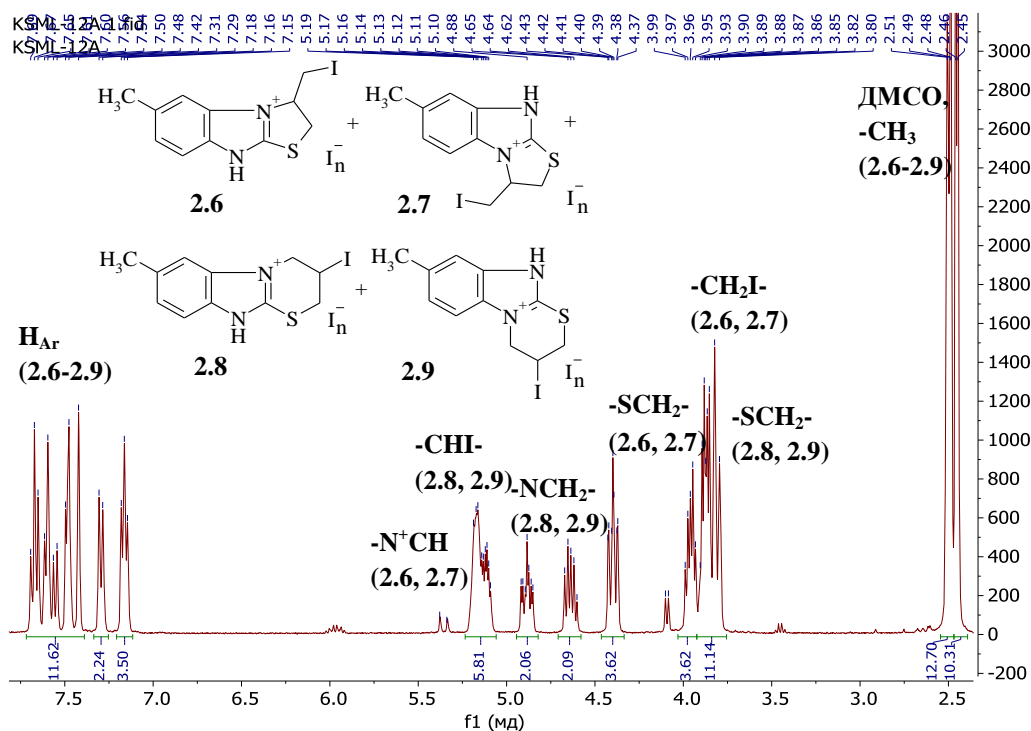


Рисунок 2.9 — Спектр ЯМР  $^1H$  смеси продуктов иодциклизации 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2b**) в хлороформе (1:1)

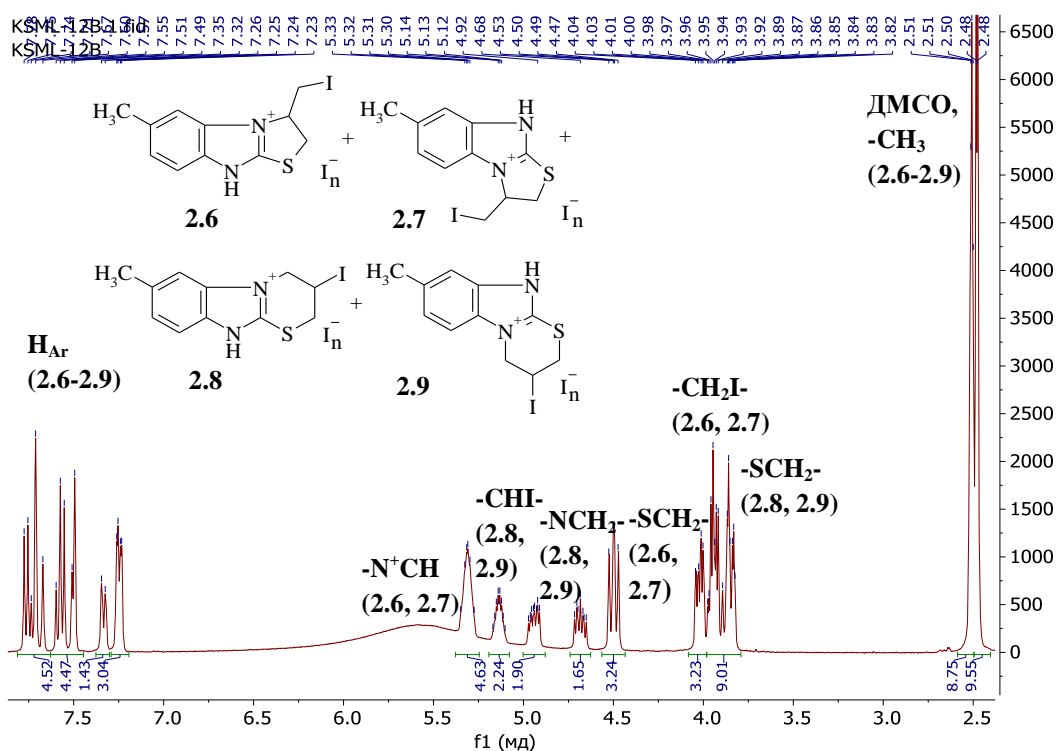


Рисунок 2.10 — Спектр ЯМР  $^1H$  смеси продуктов иодциклизации 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2b**) в хлороформе (1:1)

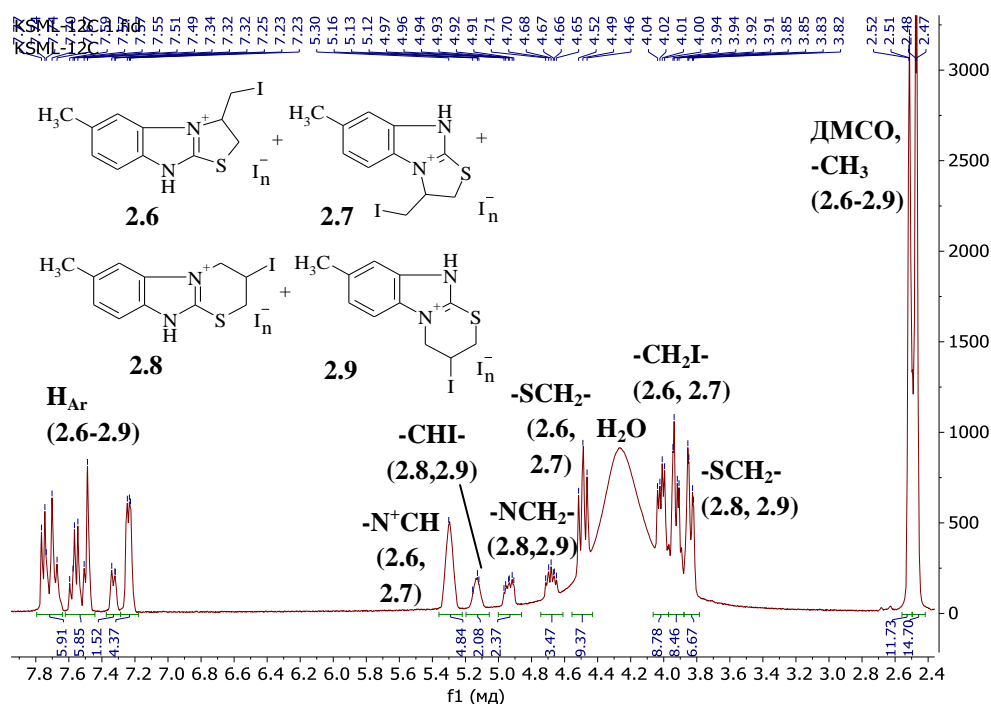


Рисунок 2.11 — Спектр ЯМР  $^1H$  смеси продуктов иодциклизации 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2b**) в хлороформе (1:3)

## 2.4 Бромирование 2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2a**) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2b**)

Для бромирования 2-аллилсульфанилбензимидазола авторы работы [34] использовали уксусную кислоту, в результате чего получали продукт присоединения брома к аллильной части с последующим спонтанным переходом или при нагревании гидробромида в присутствии щелочи в продукты бензо[2,1-*b*]-тиазинов. Смена растворителя на ДМФА или пиридин приводит к образованию смеси соединений, состоящей из тиазинов **1.44**, **1.43** и **1.45** (см. схему 1.29).

Также в литературе [32] описан способ гетероциклизации 2-(алкенилсульфанил)-1*H*-бензимидазола с бромом в уксусной кислоте с образованием индивидуального соединения 3-(бромметил)-2,3-дигидро-3-метилтиазоло[3,2-*a*]бензимидазола.

Нами впервые было проведено бромирование 2-аллилсульфанилбензимидазола в хлороформе при соотношении исходных реагентов 1:2. По данным ЯМР  $^1H$ , в результате получена смесь продуктов бромциклизации бромидов 3-(бромметил)-3,9-дигидро-2*H*-[3,2-*a*]бензимидазолия (**2.10**) и 3-бром-2,3,4,10-тетрагидро[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазолия (**2.11**), а также продукта присоединения брома по двойной связи аллильного фрагмента в виде гидробромида 2-[(1,3-дибромпропил)сульфанил]-1*H*-бензимидазолия (**2.12**) (схема 2.6).



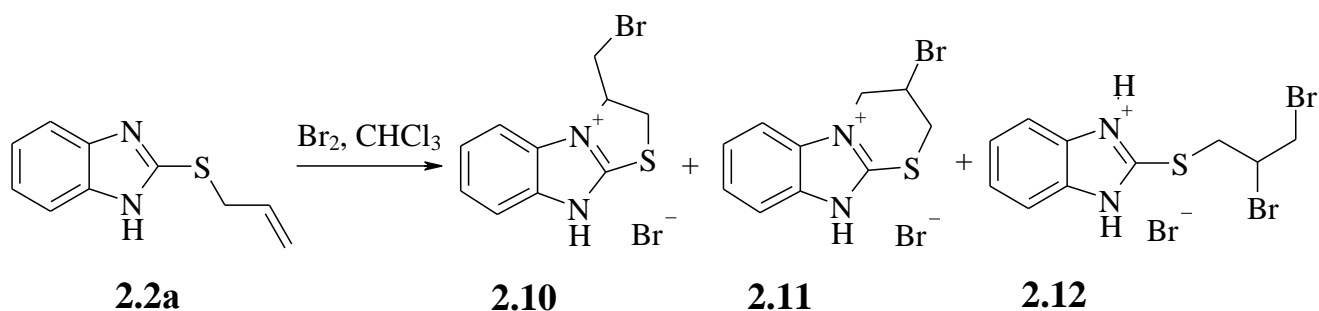


Схема 2.6 — Бромирование 2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2a**) в хлороформе

Доказательством образования смеси бромидов **2.10**, **2.11** и гидробрида **2.12** являются протоны  $-\text{SCH}_2$  при  $\delta$  3.92 м.д. (**2.11**),  $-\text{CH}_2\text{Br}$  при  $\delta$  4.10 м.д. (**2.12**),  $-\text{SCH}_2$  при  $\delta$  4.32 м.д. (**2.10**),  $-\text{SCH}_2$  при  $\delta$  4.26 м.д. (**2.11**),  $-\text{NCH}_2$  при  $\delta$  4.97 м.д. (**2.11**),  $-\text{CHBr}-$  при  $\delta$  5.10 (**2.12**) и  $-\text{NCH}-$  при  $\delta$  5.64 м.д. (**2.11**).

Важно отметить, что бромирование протекает частично, так как в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  имеются сигналы протонов  $-\text{CH}=\text{}$  при  $\delta$  6.00 м.д. и  $-\text{SCH}_2$  при  $\delta$  4.20 м.д. исходного соединения.

Однако в результате взаимодействия 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2b**) с бромом в хлороформе нами был получен только продукт присоединения брома к олефиновой части в виде гидробрида 2-[(1,3-дибромпропил)сульфанил]-5-метил-1*H*-бензимидазолия (**2.13**) (схема 2.7)

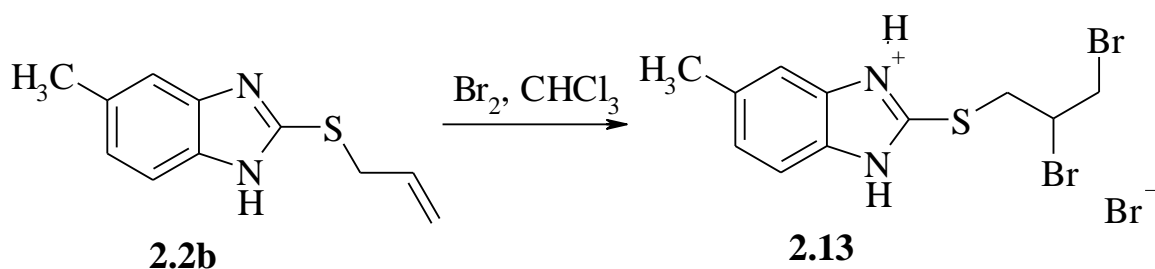


Схема 2.7 — Бромирование 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2b**)

На основании спектра ЯМР  $^1\text{H}$  нами найдено, что 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазол (**2.2b**) также частично вступает в реакцию с бромом: об этом свидетельствует наличие протонов  $-\text{SCH}_2-$  при  $\delta$  4.20 м.д.,  $=\text{CH}_2$  при  $\delta$  5.42 м.д. и  $-\text{CH}=\text{}$  при  $\delta$  6.00 м.д. Протоны в спектре  $-\text{CHBr}-$  при  $\delta$  4.89 м.д. и  $-\text{CH}_2\text{Br}$  при  $\delta$  3.99 м.д. указывают на получение продукта присоединения (**2.13**).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полученного гидробрида 2-[(1,3-дибромпропил)сульфанил]-5-метил-1*H*-бензимидазолия представлен на рисунке 2.12.

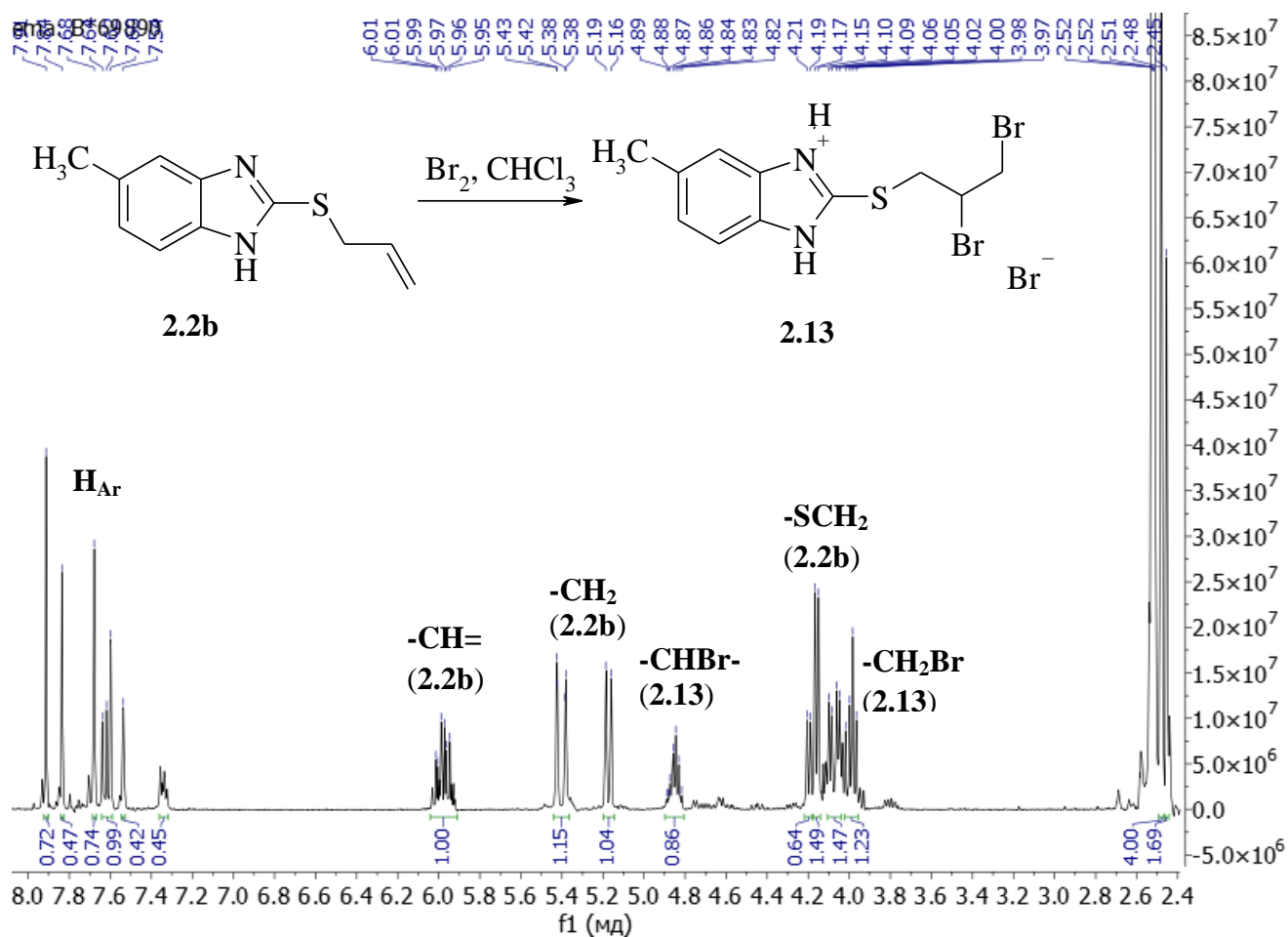


Рисунок 2.12 — Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-[(1,3-дибромпропил)сульфанил]-5-метил-1H-бензимидазола (2.13)

## 2.5 Тио-перегруппировка Кляйзена 2-аллилсульфанилбензимидазола (2.1a)

Авторами работы [38] тио-перегруппировка Кляйзена проводилась при нагревании 2-аллилсульфанилбензимидазола в течение 2 ч при  $190^\circ\text{C}$  с образованием смеси 1-пропенил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тиона, 1,3-ди(пропенил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тиона и бензимидазол-2-тиола (см. схему 1.33).

При проведении нами тио-перегруппировки Кляйзена при нагревании в автоклаве при  $176^\circ\text{C}$  в течение 3 ч нами обнаружено, что при нагревании происходит изменение цвета вещества с белого на черный (схема 2.8).

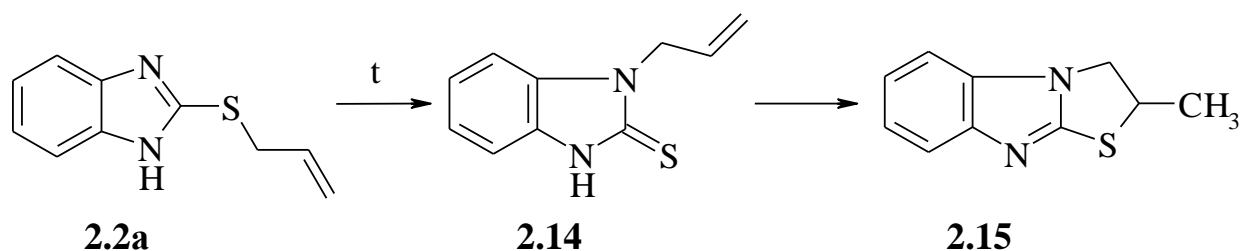


Схема 2.8 – Перегруппировка тио-Кляйзена 2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2a**)

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  указывают на то, что при нагревании 2-аллилсульфанилбензимидазола образующийся 1-аллил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тион, по-видимому, претерпевает дальнейшую циклизацию с образованием 2-метил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-a]бензимидазола (**2.15**). Сигналы протонов ЯМР  $^1\text{H}$   $-\text{CH}_3$  при  $\delta$  3.49 м.д.,  $-\text{NCH}_2$  при  $\delta$  5.20 м.д. и  $-\text{SCH}$  при  $\delta$  5.82 м.д. указывают на наличие соединения **2.15** в составе сложной смеси продуктов.

При нагревании 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола изменения цвета не наблюдалось.

Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  был сделан вывод, что в случае 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола перегруппировка Тио-Кляйзена не происходит (см. таблицу 2.1).

Нами впервые была проведена тио-перегруппировка Кляйзена при нагревании 2-аллилсульфанилбензимидазола в ДМФА.

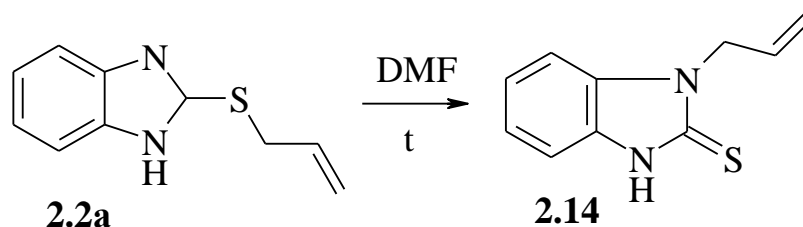


Схема 2.9 — Тио-перегруппировка Кляйзена 2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2a**)

Сигналы в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  указывают на наличие протонов  $-\text{NCH}_2$  при  $\delta$  4,99 м.д.,  $=\text{CH}_2$  при  $\delta$  5.00 м.д. и  $\delta$  5.20 м.д. и  $-\text{CH}=\text{S}$  при  $\delta$  5.65 м.д. На основании этого можно сделать вывод, что перегруппировка прошла частично с образованием продукта перегруппировки **2.14** в количестве около 10% относительно непрореагировавшего исходного соединения (рисунок 2.13).

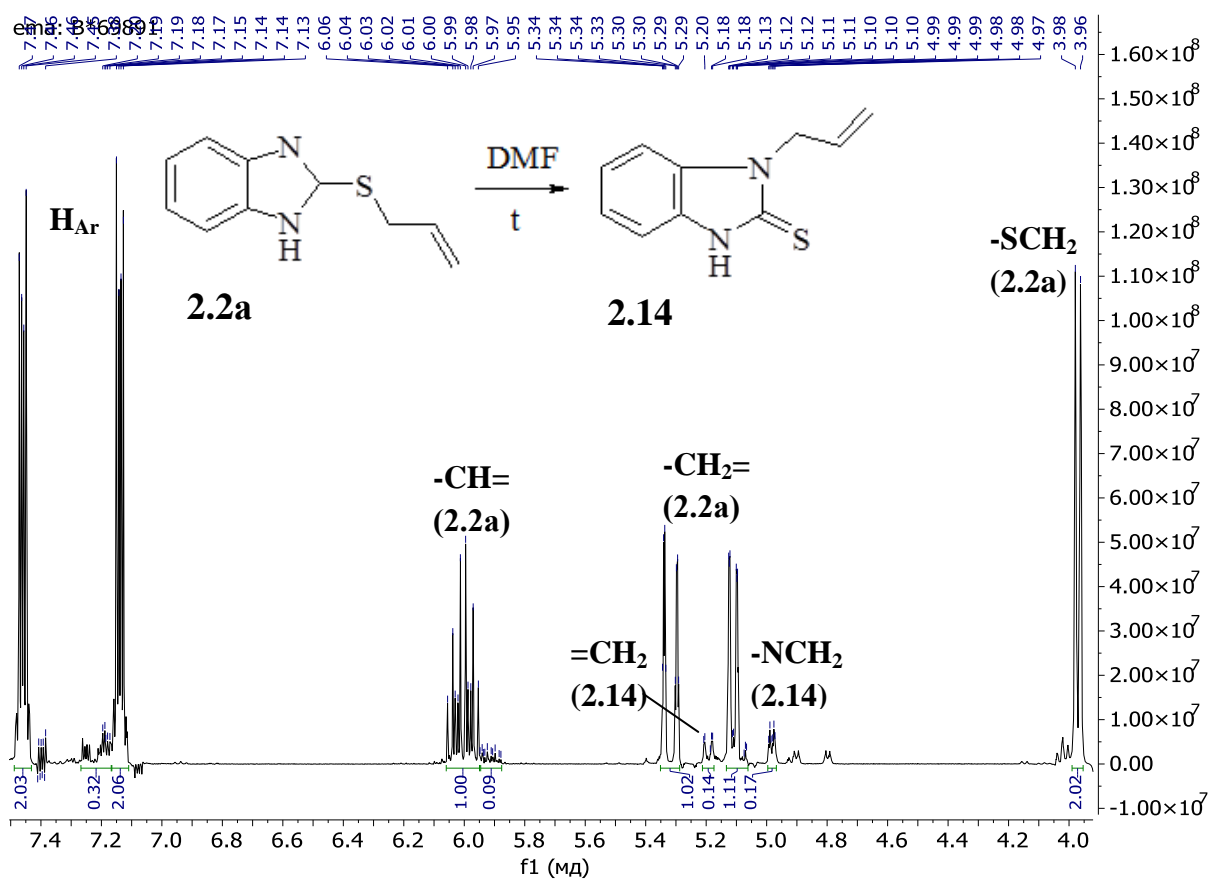


Рисунок 2.13 — Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  1-пропенил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тиона (**2.14**) в смеси с исходным соединением **2.2a**

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на аппарате для определения температуры плавления «ПТП ТУ-25-11-1144-76» и не корректировались. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ , записаны на приборе «Bruker DRX-400» в ДМСО-d<sub>6</sub>. РСА кристалла соединения **2.4b** проводили на дифрактометре Bruker D8 Quest (Mo K $\alpha$  излучение, 10.71073 Å, графитовый монохроматор) при 296(2) К. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-Plus [39]. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены по программам SHELXL/PC [40] и OLEX2 [41]. Структура определена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов.

Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (№ CCDC 1837417; deposit@ccdc.cam.ac.uk; <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

Исходные соединения бензимидазол-2-тиол, 5-метилбензимидазол-2-тиол, аллилбромид – коммерческие препараты фирмы «Alfa Aesar. A Johnson Matthey Company».

#### 3.1 Синтез 2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2a) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2b) (общая методика)

Растворяли КОН (0,3 г, 2 ммоль) в воде (1 мл), прибавляли ДМФА (10 мл), бензимидазол-2-тиол (**2.2a**) (0,75 г, 2 ммоль) и 5-метилбензимидазол-2-тиол (**2.2b**) (0,82 г, 2 ммоль) и 3-бромпропен (0,42 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 7 сут магнитной мешалкой. Затем прибавляли воду (30 мл), охлаждали колбу в контейнере со льдом в течение 10 мин. Полученный осадок отфильтровывали и сушили.

**2-Аллилсульфанилбензимидазол (2.2a)**. Порошок белого цвета. Выход 0,48 г (73 %),  $T_{\text{пл}} = 175^\circ\text{C}$ .

**5-Метил-2-аллилсульфанилбензимидазол (2.2b)**. Порошок светло-коричневого цвета. Выход 0,61 г (69 %),  $T_{\text{пл}} = 120^\circ\text{C}$ .

Спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2.2a** и **2.2b** приведены в таблице 2.1.

#### 3.2 Синтез 1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола (2.3a) и 5-метил-1-бензил-2-аллилсульфанилбензимидазола (2.3b) (общая методика)

В  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) растворяли 2-аллилсульфанилбензимидазол (**2.2a**) (0,38 г, 2 ммоль) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазол (**2.2b**) (0,42 г, 2 ммоль), затем прибавляли бензилхлорид (0,12 мл) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,14 г, 1 ммоль). Полученные смеси

перемешивали магнитной мешалкой 7 сут, затем отфильтровали. После испарения растворителя из фильтрата получили соединение **2.3a** и **2.3b** в виде бесцветного и коричневого масла соответственно, которое частично кристаллизуется.

**1-Бензил-2-аллилсульфанил-2,3-дигидро-1H-бензимидазола (2.3a)** Бесцветное масло. Выход 0,023 г (44 %).

**5-Метил-1-бензил-2-аллилсульфанил-2,3-дигидро-1H-бензимидазола (2.3b)** Коричневое масло. Выход 0,018 г (39%).

Спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2.3a** и **2.3b** приведены в таблице 2.1.

### 3.3 Иодирование 2-аллилсульфанилбензимидазола (**2.2a**) в ацетонитриле и хлороформе (общая методика)

Растворяли 2-аллилсульфанилбензимидазол (**2.2a**) (0,09 г, 5 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл). В колбы прибавили раствор иода в  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $c = 44,43$  мг/мл) при соотношении исходных реагентов 1:1 (2,86 мл, 5 ммоль), 1:2 (5,72 мл, 0,01 моль), 1:3 (8,58 мл, 0,015 моль) и раствор иода в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $c = 34,80$  мг/мл) при соотношении исходных реагентов 1:1 (3,65 мл, 5 ммоль), 1:2 (7,30 мл, 0,01 моль), 1:3 (10,95 мл, 0,015 моль). Спустя 7 сут стояния при комнатной температуре в реакционных смесях с  $\text{CH}_3\text{CN}$ , а в растворах с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  через 2 сут выпали черные кристаллические осадки смесей полииодидов, которые отфильтровывали и сушили. При хранении реакционных смесей с  $\text{CH}_3\text{CN}$  в холодильнике спустя 18 сут также выпали кристаллические осадки смеси полииодидов черного цвета, все растворы фильтровали, кристаллы сушили.

Выходы  $\text{CH}_3\text{CN}$  **1:1** (0,04 г), **1:2** (0,14 г), **1:3** (0,12 г),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  **1:1** (1,37 г), **1:2** (0,36 г), **1:3** (0,37 г).

#### **3-(Иодметил)-3,9-дигидро-2H-[1,3]тиазоло[3,2-a]бензимидазолия (2.4)**

Данные ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц) в  $\text{CH}_3\text{CN}$ : 3.87 (1H, дд,  $J^2 = 12.8$ ,  $J^3 = 8.7$ ,  $-\text{CH}_2\text{I}$ ), 3.97 (1H, м,  $-\text{CHI}$ ), 4.03 (1H, дд,  $J^2 = 12.8$ ,  $J^3 = 2.7$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ), 4.45 (1H, дд,  $J^2 = 11.6$ ,  $J^3 = 8.4$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ), 5.34 (H, м,  $-\text{NCH}$ ), 7.45—7.85 (4H, м,  $\text{Ar}_\text{H}$ )

Данные ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц) в  $\text{CHCl}_3$ : 3.85 (2H, дд,  $J^2 = 23.2$ ,  $J^3 = 10.9$ ,  $-\text{CH}_2\text{I}$ ), 3.95 (1H, м,  $-\text{CHI}$ ), 3.97 (1H, дд,  $J^2 = 11.2$ ,  $J^3 = 6.0$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ), 4.44 (1H, дд,  $J^2 = 12.1$ ,  $J^3 = 9.2$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ), 5.15 (1H, м,  $-\text{NCH}$ ), 7.32—7.72 (9H, м,  $\text{Ar}_\text{H}$ )

#### **3-Иод-2,3,4,10-тетрагидро[1,2]тиазино[3,2-a]бензимидазолия (2.5)**

Данные ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц) в  $\text{CH}_3\text{CN}$ : 2.48 (2H, д,  $-\text{CH}_3$ ), 3.81 (2H, дд,  $J^2 = 11.0$ ,  $J^3 = 2.4$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ), 3.90 (1H, дд,  $J^2 = 10.5$ ,  $J^3 = 4.0$ ,  $-\text{SCH}_2$ ), 4.62 (1H, дд,  $J^2 = 13.3$ ,  $J^3 = 7.5$ ,  $-\text{NCH}_2$ ), 4.96 (1H, дд,  $J^2 = 14.6$ ,  $J^3 = 4.0$ ,  $-\text{NCH}_2-$ ), 5.08 (1H, м,  $-\text{NCH}$ ), 4.96 (1H, м,  $-\text{CHI}$ ), 7.16—7.70 (6H, м,  $\text{Ar}_\text{H}$ )

Данные ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц) в  $\text{CHCl}_3$ : 2.52 (2H, д,  $-\text{CH}_3$ ), 3.83 (2H, дд,  $J^2 = 11.3$ ,  $J^3 = 2.7$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ), 3.93 (1H, дд,  $J^2 = 10.2$ ,  $J^3 = 3.7$ ,  $-\text{SCH}_2$ ), 4.66 (1H, дд,

$J^2 = 13.5$ ,  $J^3 = 7.9$ , -NCH<sub>2</sub>), 4.98 (1H, дд,  $J^2 = 14.9$ ,  $J^3 = 4.3$ , -NCH<sub>2</sub>-), 5.12 (1H, м, -NCH-), 4.99 (1H, м, -CHI-), 7.19—7.70 (6H, м, Ar<sub>H</sub>)

### 3.4 Иодирование 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2b) в ацетонитриле и хлороформе (общая методика)

Растворяли 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазол (2.2b) (0,10 г, 5 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (1 мл) CHCl<sub>3</sub> (1 мл). В колбы прибавляли раствор иода в CH<sub>3</sub>CN (с = 44,43 мг/мл) при соотношении исходных реагентов 1:1 (2,86 мл, 5 ммоль), 1:2 (5,72 мл, 0,01 моль), 1:3 (8,58 мл, 0,015 моль) и раствор иода в CH<sub>3</sub>Cl (с = 34,80 мг/мл) при соотношении исходных реагентов 1:1 (3,65 мл, 5 ммоль), 1:2 (7,30 мл, 0,01 моль), 1:3 (10,95 мл, 0,015 моль). Спустя 7 сут стояния при комнатной температуре в реакционных смесях с CH<sub>3</sub>CN, а в растворах с CH<sub>3</sub>Cl через 2 сут выпали черные кристаллические осадки смесей полииодидов, которые отфильтровывали и сушили. При хранении реакционных смесей с CH<sub>3</sub>CN в холодильнике спустя 18 сут также выпали кристаллические осадки смеси полииодидов черного цвета, все растворы фильтровали, кристаллы сушили.

Выходы CH<sub>3</sub>CN 1:1 (0,005 г), 1:2 (0,17 г), 1:3 (0,04 г), CHCl<sub>3</sub> 1:1 (0,16 г), 1:2 (0,23 г), 1:3 (0,25 г).

#### 3-(Иодметил)-6-метил-3,9-дигидро-2H-[1,3]тиазоло[3,2-а][3,1]бензимидазолия (2.6), 3-(иодметил)-7-метил-3,9-дигидро-2H-[1,3]тиазоло[3,2-а]бензимидазолия (2.7)

Данные ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц) в CH<sub>3</sub>CN: 2.49 (2H, с, -CH<sub>3</sub>), 3.93 (2H, м, -CH<sub>2</sub>I), 4.01 (1H, дд,  $J^2 = 11.3$ ,  $J^3 = 5.8$ , -SCH<sub>2</sub>-), 4.47 (1H, дд,  $J^2 = 11.8$ ,  $J^3 = 8.7$ , -SCH<sub>2</sub>-), 5.29 (1H, м, -CHI), 5.36 (1H, м, -NCH-), 7.21—7.77 (6H, м, Ar<sub>H</sub>)

Данные ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц) в CHCl<sub>3</sub>: 2.50 (2H, с, -CH<sub>3</sub>), 3.93 (2H, м, -CH<sub>2</sub>I), 4.00 (1H, дд,  $J^2 = 11.1$ ,  $J^3 = 5.6$ , -SCH<sub>2</sub>-), 4.47 (1H, дд,  $J^2 = 11.8$ ,  $J^3 = 8.7$ , -SCH<sub>2</sub>-), 5.29 (1H, м, -CHI), 5.36 (1H, м, -NCH-), 7.21—7.77 (6H, м, Ar<sub>H</sub>)

#### 3-(Иодметил)-7-метил-2,3,4,10-тетрагидро [1,3]тиазоло[3,2-а][3,1]бензимидазолия (2.8) и 3-иод-8-метил-2,3,4,10-тетрагидро[1,3]тиазоло[3,2-а]бензимидазолия (2.9)

Данные ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц) в CH<sub>3</sub>CN: 2.49 (2H, д, -CH<sub>3</sub>), 3.84 (2H, дд,  $J^2 = 11.4$ ,  $J^3 = 2.7$ , -SCH<sub>2</sub>-), 3.93 (1H, дд,  $J^2 = 11.4$ ,  $J^3 = 4.2$ , -SCH<sub>2</sub>), 4.69 (1H, дд,  $J^2 = 13.6$ ,  $J^3 = 7.9$ , -NCH<sub>2</sub>), 4.95 (1H, дд,  $J^2 = 13.6$ ,  $J^3 = 3.9$ , -NCH<sub>2</sub>-), 5.12 (1H, м, -NCH-) 5.01 (1H, м, -CHI-), 7.21—7.77 (6H, м, Ar<sub>H</sub>)

Данные ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц) в CHCl<sub>3</sub>: 2.50 (2H, д, -CH<sub>3</sub>), 3.82 (2H, дд,  $J^2 = 11.2$ ,  $J^3 = 2.5$ , -SCH<sub>2</sub>-), 3.91 (1H, дд,  $J^2 = 10.4$ ,  $J^3 = 3.9$ , -SCH<sub>2</sub>), 4.64 (1H, дд,  $J^2 = 13.4$ ,  $J^3 = 7.7$ , -NCH<sub>2</sub>), 4.97 (1H, дд,  $J^2 = 14.8$ ,  $J^3 = 4.1$ , -NCH<sub>2</sub>-), 5.10 (1H, м, -NCH-), 4.98 (1H, м, -CHI-), 7.18—7.70 (6H, м, Ar<sub>H</sub>)

### 3.5 Бромирование 2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2a) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2b) в хлороформе (общая методика)

Растворяли 2-аллилсульфанилбензимидазол (0,38 г, 2 ммоль) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазол (0,41 г, 2 ммоль) в хлороформе (2 мл). При охлаждении льдом к хлороформу (2 мл) добавляли бром (0,2 мл, 4 ммоль). По каплям прибавляли раствор брома в хлороформе к раствору соединений **2.1a** и **2.1b** в хлороформе. Спустя 7 сут стояния при комнатной температуре изменений в реакционных смесях не произошло. Растворы сливали, в первом случае образовалось прозрачное кристаллическое масло, а во втором – кристаллическое масло светло-коричневого цвета. Обрабатывали масла ацетоном, везде выпал осадок белого цвета. Реакционную смесь фильтровали, осадок сушили.

**3-(Бромметил)-3,9-дигидро-2H-[3,2-a]бензимидазолия (2.10), 3-бром-2,3,4,10-тетрагидро[1,3]триазино[3,2-a]бензимидазолия (2.11) и 2-[(1,3-дибромпропил)сульфанил]-1H-бензимидазол (2.12).** Порошок белого цвета. Выход 0,09 г.

Данные ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.92 (1H, м,  $-\text{SCH}_2$ ) (**2.11**) 4.10 (3H, м,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ) (**2.12**), 4.32 (1H, дд,  $J^2 = 11.6$ ,  $J^3 = 4.8$ ,  $-\text{SCH}_2$ ) (**2.10**), 4.26 (1H, м,  $-\text{SCH}_2$ ) (**2.11**), 4.97 (1H, м,  $-\text{NCH}_2$ ) (**2.11**), 5.10 (1H, м,  $-\text{CHBr-}$ ) (**2.12**), 5.64 (1H, м,  $-\text{NCH-}$ ) (**2.11**), 7.43—8.06 (12H, м,  $\text{Ar}_\text{H}$ ) (**2.10-2.12**).

**3-(Бромметил)-6-метил-3,9-дигидро-2H-[1,3]тиазоло[3,2-a]бензимидазолия (2.13)** Порошок бежевого цвета. Выход 0,12 г.

Данные ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.48 (4H, м,  $-\text{CH}_3$ ), 3.98 (1H, м,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ), 4.87 (1H, м,  $-\text{CHBr-}$ ), 7.43—7.91 (3H, м,  $\text{Ar}_\text{H}$ ).

### 3.6 Тио-перегруппировка Кляйзена 2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2a) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2b) (общая методика)

Помещали в автоклав 2-аллилсульфанилбензимидазол (**2.2a**) (0,36 г, 2 ммоль) и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазол (**2.2b**) (0,39 г, 2 ммоль) и нагревали на песчаной бане при  $172^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Вещества при нагревании приобрели черный и коричневый цвета. Остатки растворяли в хлороформе с образованием вещества черного или коричневого цвета. После испарения растворителя в обоих случаях образовалось масло светло-коричневого цвета. После обработки масел петролейным эфиром образовывались коричневые осадки, которые отфильтровывали и сушили. По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , вследствие реакции соединения **2.2a** получили 2-метил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-a]бензимидазол (**2.15**). В случае соединения **2.2b** выделили исходное вещество **2.2b**. Спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.2b** приведены в таблице 2.1.



**2-Метил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (2.15).** Порошок белого цвета. Выход 0,17 г. Данные спектра ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.49 (1H, с,  $-\text{CH}_3$ ), 5.20 (1H, с,  $-\text{NCH}_2$ ), 5.82 (1H, д,  $-\text{SCH}$ ), 7.25—7.42 (1H, м,  $\text{Ar}_\text{H}$ ).

### **3.7 Перегруппировка тио-Кляйзена 2-аллилсульфанилбензимидазола (2.2a) в ДМФА**

Растворили 2-аллилсульфанилбензимидазол (**2.2a**) (0,38 г, 2 ммоль) в ДМФА (5 мл), нагревали в течение 4 ч, бесцветный раствор изменился на желтый. В охлажденный при комнатной температуре раствор добавляли воду (5 мл), выпал осадок белого цвета. Осадок отфильтровывали и сушили. По данным ЯМР  $^1\text{H}$  получили продукт **2.14** в смеси с исходным соединением **2.2a**.

**1-Аллил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тион (2.14).** Порошок белого цвета. Выход 0,29 г. Данные спектра ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 5.00 (2H, м,  $-\text{NCH}_2-$ ), 5.19 (1H, дд,  $J^1 = 10.3$ ,  $J^2 = 1.4$ ,  $=\text{CH}_2$ ), 5.35 (1H, м,  $=\text{CH}_2$ ), 7.14—7.46 (4H, м,  $\text{Ar}_\text{H}$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований в работе были сделаны следующие выводы:

1. Установлено, что алкилирование бензимидазол-2-тиола и 5-метилбензимидазол-2-тиола 3-бромпропаном в системе ДМФА-КОН протекает с образованием 2-аллил- и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазолов. 5-Метил-2-аллилсульфанилбензимидазол синтезирован нами впервые.

2. Впервые исследовано иодирование 2-аллилсульфанилбензимидазола и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола раствором иода в ацетонитриле и хлороформе при соотношении исходных реагентов, равном 1:1, 1:2, 1:3:

а) по данным ЯМР  $^1\text{H}$  найдено, что в обоих случаях происходит замыкание тиазольного и тиазиниевого циклов и образуется смесь продуктов иоциклизации;

б) с увеличением концентрации иода в реакционной смеси увеличивается доля пятичленного продукта гетероциклизации;

в) структура синтезированного трииодида 3-(иодметил)-3,9-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолия доказана также методом РСА.

3. Впервые исследовано бромирование 2-аллилсульфанилбензимидазола и 5-метил-2-аллилсульфанилбензимидазола в хлороформе. Найдено, что в результате реакции образуется смесь продуктов бромциклизации и продукта присоединения брома по двойной связи аллильного фрагмента.

4. По данным ЯМР  $^1\text{H}$  установлено, что тио-перегруппировка Кляйзена при нагревании 2-аллилсульфанилбензимидазола в ДМФА протекает частично с образованием 1-аллил-1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-тиона.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рамазанова, П. А. Синтез алкилпроизводных на основе 2-меркаптобензимидазола, -оксазола и -тиазола / П. А. Рамазанова, Д. Ш. Магомедова // Известия ДГБУ. — 2009. — № 3 — С. 1—9.
2. Беспалова А. Я. Алкилирование и аминометилирование 1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тиона / А. Я. Беспалова // ХГС. — 2014. — № 11, — с. 1684-1696.
3. Мельников, Н. Н. Пестициды. Химия, технология и применение / Н. Н. Мельников. — М.: Химия, 1987 — 712 с.
4. Присоединение  $\text{SCl}_2$ ,  $\text{S}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{KICl}_2$  к аллильным сульфидам — путь к серо-содержащим гетероциклам / А. В. Анисимов, П.А. Рамазанова, М.В. Вагабов и др. // Вестник Московского Университета. Сер. 2. Химия. — 2002. — Т. 43, № 5. — С. 317—320.
5. Гетероциклические соединения: в 8 т. / под ред. Р. Эльдерфильда. — М.: Мир, 1965. — Т.5. — 479 с.
6. Щеголев, А.Е. Органическая химия: учебное пособие / А. Е. Щеголев. — СПб.:, 2016. — 679 с.
7. Джоуль, Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Милле; пер. с англ. Ф. В. Зайцевой и А. В. Карчава. — 2-е переработан. изд. — М.: Мир, 2004. — 728 с.
8. Иванский, В. И. Химия гетероциклических соединений: учебное пособие / В. И. Иванский. — М.: Высш. Школа, 1978. — 559 с.
9. Крыльский, Д.В. Гетероциклические лекарственные вещества: учебное пособие по фармацевтической химии / Д.В. Крыльский, А.И. Сливкин. — Воронеж: Воронежский государственный университет — 2007. — с. 243.
10. Gogoi, P. An efficient and one-pot synthesis of imidazolines and benzimidazoles via anaerobic oxidation of carbon–nitrogen bonds in water / P. Gogoi, D. Konwar // Tetrahedron Lett. — 2006. — V. 47. — P. 79—82.
11. 2-Phenyl-4-piperazinylbenzimidazoles: Orally active inhibitors of the gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor / J.C. Pelletier, M. Chengalvala, J. Cottom et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2008. — V. 16 — P. 6617—6640.
12. Pete B. A facile synthesis of 5(6)-(chloromethyl)benzimidazoles: Replacement of a sulfonic acid functionality by chlorine / B. Pete, B. Szokol, L. Toke // J. Heterocyclic Chem. — 2008. — V. 45 — P. 343—347.
13. Липунова Г. Н. Фторсодержащие бензимидазолы и их [a]- и [b]гетероаннелированные производные: синтез и биологическая активность / Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, В. Н. Чарушин // ХГС — 2014. — № 6 — С. 831—859.
14. Du, L-H. A rapid and efficient synthesis of benzimidazoles using hypervalent iodine as oxidant / L-H. Du, Y-G. Wang // Synthesis — 2007. — V. 5 — P. 675—678.
15. Горбунов, Б. Н. Химия и технология стабилизаторов полимерных материалов / Б. Н. Горбунов, Я. А. Гурвич, И. П. Маслова — М.: Химия, 1981. — 368 с.

16. Wright, John B. Chemistry of the benzimidazoles / John B. Wright // Research Laboratories — 1951. — P. 477—481.
17. Ahamed M. R. Synthesis of 2-mercaptobenzimidazole and some of its derivatives / M. R. Ahamed, S. F. Narren, A. S. Sadiq // Journal of Al-Nahrain University — 2013. — V. 16 (2) — P. 77—83.
18. Wang M. L. Kinetic study of S-alkylation of 2-mercaptobenzimidazole by allyl bromide in the presence of potassium hydroxide / M. L. Wang, Y.C. Liu, // Journal of the Chinese Institute of Chemical Engineers — 2008. — P. 587—595.
19. П'inykh, E.S. Study on reaction of 2-allylthiobenzimidazole with bromine / E.S. П'inykh, D.G. Kim // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 19—24.
20. Khalid, A. Al-Rashood. Thiazolo[3,2-a]benzimidazoles: Synthetic Strategies, Chemical Transformations and Biological Activities / A. Al-Rashood Khalid, Hatem A. Abdel-Aziz // Molecules – 2010. – V. 15 – P.3775—3815.
21. Способ получения 2-этилтиобензимидазола гидробромида / З. И. Куваева, Д. В. Лопатик., В. А. Книжников и др. // Государственное научное учреждение "Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси". — 2013. — С. 1—4.
22. Дианов, В. М. Корректор гемореологических нарушений при заболеваниях, осложненных синдромом повышенной вязкости крови / В. М. Дианов, А. А. Спасов, Л. В. Науменко // Башкирский государственный медицинский университет. — 2013. — С. 1—6.
23. Дианов, В. М. Нарботка и исследование свойств биологически активной субстанции — дигидрохлорида 3-пиперидинометилтиазоло[3,2-*a*]бензимидазола / В. М. Дианов, И. В. Дианов // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). Фармацевтические науки. — 2016.— № 5 (26). — С. 87—90.
24. Bennamane N. Synthesis of benzimidazole-2-thiones from dimedone: An unexpected cyclisation into a five-membered ring / N. Bennamane, K. Zaioua, Y. Akacem // Org. Common — 2009. — С. 49—59.
25. Reactions of mercaptobenzimidazole with allenylphosphonates / N. Khusainova, E. Verdnikov, R. Cherkasov, et al. // Monatsh Chem — 2011. — P. 753-754.
26. Функциональные производные бензтиазолин-2-тиоуксуно й кислоты как новые реагенты тонкого органического синтеза / М. А. Симин, Н. А. Григорьева, В. И. Келарев и др. // Десятая Всероссийская конференция по химическим реактивам «Реактив-97». Тез. Докл. — Уфа — 1997. — С. 59.
27. Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист. — М.: Мир, 1996. — 464 с.
28. Shklyarenko A.A. Aryl 2,3-dibromopropyl sulfones in S,Ntandem heterocyclizations. New synthesis of benzimidazothiazolidines / A.A. Shklyarenko, V.V. Yakovlev, V.N. Chistokletov // Russ. J. Org. Chem. — 2004. — V. 40 — P. 591—592.
29. Reaction of mercaptoazoles with chloroacetopropyl acetate / V.M. Dianov, K.M. Zeleev, D.A. Enikeev et al. // Chem. Abstr. — 2005. — V. 7639 — P. 32-33.

30. Fluoro-containing heterocycles. Synthesis of benzimidazole derivatives / S.K. Kotovskaya, N.M. Perova, Z.M. Baskakova et al. // *Russ. J. Org. Chem.* — 2001. — V. 37 — P. 564–569.
31. Sarhan A.A. A convenient one-pot synthesis of 2-benzimidazolylthioacetophenones and thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles / A.A. Sarhan, H.A. El-Shereif, A.M. Mahmoud // *Tetrahedron* — 1996. — V. 52 — P. 10485—10496.
32. Chemoselectivity and regioselectivity in halogen cyclization reactions of substituted 2-alkenylthiobenzimidazoles / N.Yu. Slivka, Y.I. Gevaza, V.I. Staninets et al. // *Chem. Abstr.* — 2004. — V. 141 — P. 104—110.
33. Коротких Н. И. Гетероциклизация 2-аллилтиобензимидазолов в производные бензимидазо [2,1-*b*]-1,3-тиазинов / Н. И. Коротких, Г. Ф. Раенко, О. П. Швайка // *ХГС* — 1995. — №3 — С. 410-415.
34. Mahmood, A. The steering pathway: Ketene-Claisen rearrangement (KCR)—1978–2016 / A. Mahmood // *Tetrahedron*. — 2017. — P.1-24.
35. Kwart, H. The Claisen rearrangement of allyl aryl sulfide / H. Kwart, C. M. Hackett // *J. Am. Chem. Soc.* — 1962. — V. 84. — № 9 — P. 1754—1755.
36. Kwart, H. Mechanism of the catalyzed thio-Claisen reaction. Triggering of concerted rearrangement processes / H. Kwart, J. L. Schwartz // *J. Org. Chem.* — 1974. — V. 39 — № 11 — P. 1575—1583.
37. Реакции 2-аллилтиобензимидазола, -оксазола и -тиазола и изомерных тионов с дихлоркабеном / П. А. Рамазанова, А. В. Тараканова, М. В. Вагабова и др. // *ХГС*. — 2000. — № 2 — С. 243—248.
38. Амосова С. В. Реакция аннелирования бензимидазольной системы / С. В. Амосова, Д. А. Малинович, В. А. Потапов // *Химические науки. Фундаментальные исследования* — 2012. — № 11 — С. 735—737.
39. Bruker (1998). SHELXTL/PC.Versions 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures From Diffraction Data. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
40. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R.J. Gildea, et al. // *J. Appl. Cryst.* — 2009 — V. 42, Part 2 — P. 339.

## ABSTRACT

Strel'nikova M.L. Synthesis and study of properties of 2-allylsulfanyl- and 5-methyl-2-allylsulfanylbenzimidazoles – Chelyabinsk: SUSU, ET - 241, 2018. – 45 pp., 11 ill., 5 table., Bibliograf. List –41 items.

2-Allylsulfanylbenzimidazole, 5-methyl-2-allylsulfanylbenzimidazole, alkylation of benzimidazole-2-thiol derivatives, heterocyclization, thio-Claisen rearrangement.

The subjects of the research are 2-allylsulfanyl- and 5-methyl-2-allylsulfanylbenzimidazoles.

The research work is aimed on synthesis and study of properties of 2-allylsulfanyl- and 5-methyl-2-allylsulfanylbenzimidazoles.

Following tasks have been accomplished to achieve the aim of research:

1. Alkylation of benzimidazole-2-thiol and 5-methylbenzimidazole-2-thiol with allyl bromide (3-bromopropene).

2. Development of synthetic approaches to heterocyclization of 2-allylsulfanyl- and 5-methyl-2-allylsulfanylbenzimidazoles by the action of iodine and bromine.

3. Study of thio-Claisen rearrangement of 2-allylsulfanyl- and 5-methyl-2-allylsulfanylbenzimidazoles under various conditions:

a) when heated;

b) in DMF under heating.

4. Confirmation of the structure of synthesized compounds by physicochemical analysis ( $^1\text{H}$  NMR spectroscopy, X-ray diffraction analysis).

Scope of application: research data obtained may be used for further development of synthetic approaches to 2-allylsulfanyl- and 5-methyl-2-allylsulfanylbenzimidazoles derivatives possessing potential biological activity.