МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ 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, к.т.н., доцент
_____/ О.И. Кропачева /
«___» _____20___ г.

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ
Заведующий кафедрой, д.х.н., проф.
_____/ О.К. Шарутина /
«___» _____20____ г.

Синтез и исследование свойств 2-пропаргилсульфанил- и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
ЮУрГУ – 04.04.01. 2019. 076. ПЗ ВКР

Руководитель, к.х.н., доцент
_____/ Е.С. Ильиных /
«____» _____20___ г.

Автор
студент группы ЕТ – 241
_____/ А.П. Воротникова /
«____» _____20___ г.

Нормоконтролер, к.х.н., доцент
_____/ О.Н. Груба /
«____» _____20___ г.

Челябинск 2019

РЕФЕРАТ

Воротникова А.П. Синтез и исследование свойств 2-пропаргилсульфанил- и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов – Челябинск: ЮУрГУ, ЕТ–241, 2019. – 62 с., 52 ил., 6 табл., библиогр. список – 39 наим., 5 прил.

Бензимидазол-2-тиол (бензимидазол-2-тион, 2-меркаптобензимидазол), 5-метилбензимидазол-2-тиол, алкилирование производных бензимидазол-2-тиола, пропаргилбромид, алкин-алленовая перегруппировка, гетероциклизация.

Объектами исследования являются 2-пропаргилсульфанил- и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолы.

Цель работы – синтез и исследование свойств 2-пропаргилсульфанилбензимидазола и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола.

Для достижения цели НИР решены следующие задачи:

1) осуществление алкилирования бензимидазол-2-тиола и 5-метилбензимидазол-2-тиола пропаргилбромидом (3-бромпропином);

2) исследование алкин-алленовой перегруппировки 2-пропаргилсульфанил- и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов в различных условиях:

а) в системе ДМСО–КОН;

б) в системе MeONa–MeOH.

3) осуществление алкилирования 2-пропаргилсульфанил и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов аллилбромидом, пропаргилбромидом, этилбромидом;

4) разработка методов гетероциклизации 2-пропаргилсульфанил- и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов под действием иода, а также 2-пропаргилсульфанилбензимидазола – под действием HBr;

5) проведение окисления 2-пропаргилсульфанилбензимидазола в системах CH_3COOH–$KMnO_4$, CH_3COOH–H_2O_2;

7) идентификация структуры синтезированных соединений физико-химическими методами анализа (ГХ–МС, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопия, РСА).

Область применения – полученные результаты исследования могут применяться для дальнейшей разработки методов синтеза производных бензимидазол-2-тиолов, являющихся простыми и удобными прекурсорами для дальнейшего органического синтеза гетероциклических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 7
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР
1.1 Синтез и таутомерия бензимидазол-2-тиолов 8
1.2 Алкилирование бензимидазол-2-тиолов 9
1.3 Ацетилен-алленовая перегруппировка в ряду производных имидазолов и бензимидазолов 12
1.4 Гетероциклизация 2-пропаргилсульфанилбензимидазолов 16
1.5 Присоединение галогенов к 2-аллилсульфанилбензоксазолу и 2-аллилсульфанилбензтиазолу 18
1.6 Окисление аллилсульфидов хинолина 18
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
2.1 Синтез 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b) 20
2.2 Исследование ацетилен-алленовой перегруппировки 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b) 22
2.3 Алкилирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b) . 27
2.4 Иодирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b) 29
2.5 Взаимодействие 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2a) с HBr .. 36
2.6 Окисление 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2a) 37
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ
3.1 Синтез и исследование алкин-алленовой перегруппировки 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b) 39
3.2 Алкилирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b) . 42
3.3 Иодирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b) 44
3.4 Взаимодействие 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2a) с HBr .. 48
3.5 Окисление 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2a)……48
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..50
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК 51
ABSTRACT..... 54
ПРИЛОЖЕНИЯ..... 55

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Синтез новых лекарственных веществ и биологически активных соединений, в частности, гетероциклических способствует развитию современной фармакологии. Это является одной из причин устойчивого синтетического и биологического интереса к химии имидазолов и бензимидазолов. Большинство производных бензимидазол-2-тиолов используется на практике в медицине (омепразол, дибазол), в качестве биологически активных соединений, которые обладают сосудосуживающим, антимикробным, антибактериальным и противоязвенным эффектами, а еще применяются в сельском хозяйстве в роли пестицидов для защиты растений (тиабендазол) [1 – 13].

Следует отметить, что в литературе в действительности совсем мало исследованы S-непредельные производные бензимидазол-2-тиолов. Например, среди пропаргильных (пропинильных) производных известны только 2-пропаргилсульфанилбензимидазол [14] и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол [15]. Однако, гетероциклизация 2-пропаргилсульфанилбензимидазолов под действием иода является одним из перспективных направлений их модификации, но не исследована в литературе.

Целью работы является синтез и исследование свойств 2-пропаргилсульфанилбензимидазола и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1) осуществление алкилирования бензимидазол-2-тиола и 5-метилбензимидазол-2-тиола пропаргилбромидом (3-бромпропином);

2) исследование алкин-алленовой перегруппировки 2-пропаргилсульфанил- и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов в различных условиях:

а) в системе ДМСО–КОН;

б) в системе MeONa–MeOH.

3) осуществление алкилирования 2-пропаргилсульфанил и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов аллилбромидом, пропаргилбромидом, этилбромидом;

4) разработка методов гетероциклизации 2-пропаргилсульфанил- и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов под действием иода, а также для 2-пропаргилсульфанилбензимидазола – под действием минеральной кислоты (HBr);

5) исследование окисления 2-пропаргилсульфанилбензимидазола в системах CH_3COOH–$KMnO_4$ и CH_3COOH–H_2O_2;

6) идентификация структуры синтезированных соединений физико-химическими методами анализа (ГХ–МС, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопия, РСА).

Результаты исследований были представлены на X Международной конференции молодых ученых по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017» (Санкт-Петербург, 2017 г.) [16].

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Синтез и таутомерия бензимидазол-2-тиолов

Бензимидазол-2-тиол (**1.2a**) можно получить, сплавляя бензимидазол (**1.1**) с серой (схема 1.1) [17].

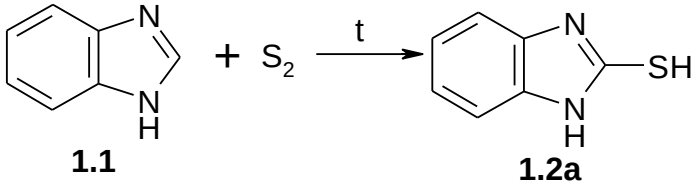


Схема 1.1

Бензимидазол-2-тиол **1.2a** еще можно синтезировать кипячением с обратным холодильником *о*-фенилендиамина (**1.3)** и сероуглерода в этаноле в течение 3 часов в присутствии KOH (1,05 экв) (выход 59 %), гидротальки́тов (HTr) (100 мг) (выход 75 %), которые применяются как основания, здесь реакция с применением последнего имела результаты намного лучше (схема 1.2) [18].

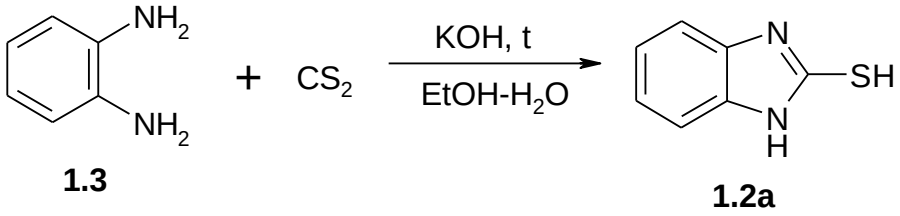


Схема 1.2

Большинство гетероароматических соединений могут находиться в двух и более таутомерных формах. В растворе наступает равновесие только лишь тогда, когда альтернативными центрами протонирования являются два или несколько гетероатомов, это можно объяснить быстрым внутримолекулярным переносом протона между кольцевым атомом азота и атомом азота или серы заместителя, как представлено на схеме 1.3. При этом тионная форма является устойчивой [17].

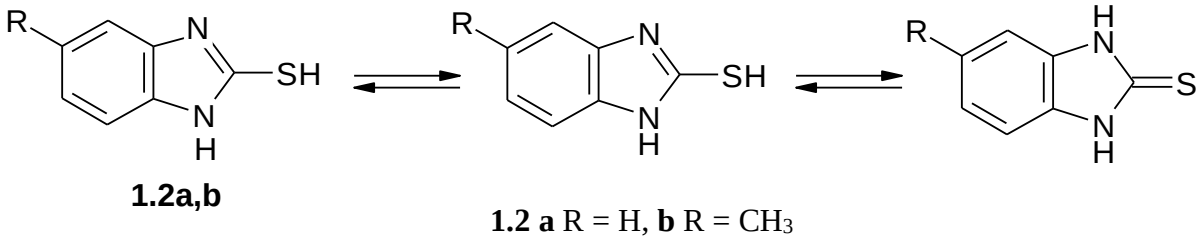


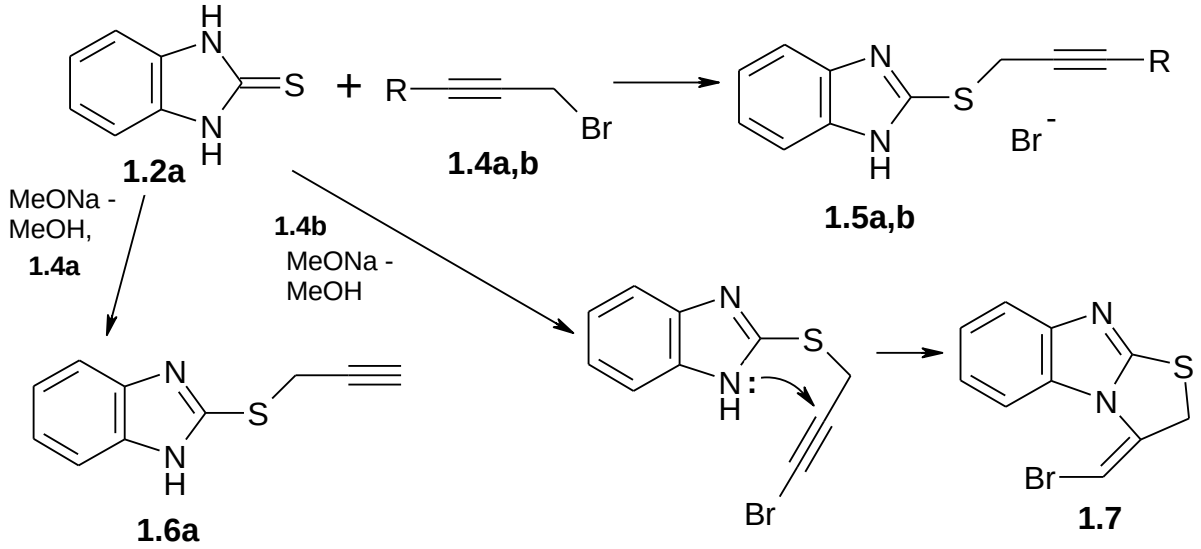
Схема 1.3

Таким образом, из-за таутомерии реакции алкилирования бензимидазол-2-тиолов могут идти по двум равновозможным нуклеофильным реакционным центрам (атомы S и N). Однако, согласно литературным данным [1, 17] реакции

алкилирования различных азолтионов алкилгалогенидами проходят только по атому серы.

1.2 Алкилирование бензимидазол-2-тиолов

Ярошенко и соавторами было найдено, что реакция бензимидазол-2-тиола **1.2a** с пропаргилбромидом (**1.4a**) и 1,3-дибромпропином (**1.4b**) идет с образованием бромида 2-(2-пропаргилсульфанил)-3*H*-1,3-бензимидазолия (**1.5a**) и бромида 2-(3-бром-2-пропинилсульфанил)-3*H*-1,3-бензимидазолия (**1.5b**), соответственно. Помимо этого авторами были синтезированы 2-(2-пропаргилсульфанил)-1*H*-1,3-бензимидазол (**1.6a**) и 3-[(*Z*)-бромметиледен][1,3]тиазоло-[3,2-*a*]бензимидазол (**1.7**) реакцией бензимидазол-2-тиола **1.2a** с пропаргилбромидом **1.4a** и 1,3-дибромпропином **1.4b**, в системе MeONa–MeOH, соответственно (схема 1.4) [14].



1.4, 1.5 a R = H, **b** R = Br

Схема 1.4

Щелочь используют в качестве катализатора для алкилирования бензимидазол-2-тиолов, это необходимо для того, чтобы перевести тионную структуры в таутомерную тиольную форму, после чего в анион. Плохая растворимость иодистого метила является недостатком метилирования в водной щелочи, из-за чего реакция протекает в диффузионной области. Во многих реакциях для метилирования используют водно-спиртовую щелочь. Применение метилата натрия нужно в качестве компенсации пониженной ионизирующей способности растворителя и для сохранения необходимой большой концентрации тиольной формы при метилировании [17].

Ранее был осуществлен синтез 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **1.6a** алкилированием бензимидазол-2-тиола **1.2a** пропаргилбромидом **1.4a** в водно-щелочной среде [14].

В 2013 г. Крузом-Гонсалесом и его сотрудниками было осуществлено диалкилирование бензимидазол-2-тиола **1.2a** пропаргилбромидом **1.4a** в присутствии гидроталькита HTr, используя микроволновое нагревание (схема 1.5) [18]. В итоге получилась смесь соединения **1.6a** и диалкилированного производного, 1-пропаргил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**1.8**), которые удалось разделить колоночной хроматографией. Соотношение соединений **1.6a** и **1.8** составляет 1:5.

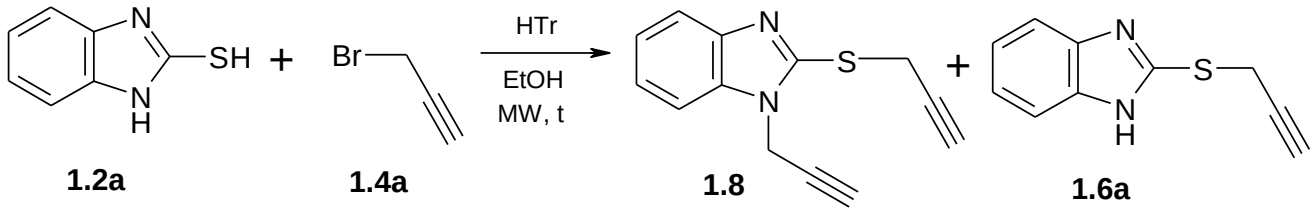


Схема 1.5

Алкилирование бензимидазол-2-тиола **1.2a** и 5-метилбензимидазол-2-тиола (**1.2b**) пропаргилбромидом **1.4a** в использовании NaOH (4 %) при температуре 25 °C на протяжении 5 ч было проведено Фараджи, в результате чего были получены 2-пропаргилсульфанилбензимидазол **1.6a** и 5-метил-2-пропаргил-сульфанилбензимидазол (**1.6b**). Использование системы катализаторов $Cu(OAc)_2$/аскорбат натрия в этаноле показало наилучший результат (схема 1.6) [15].

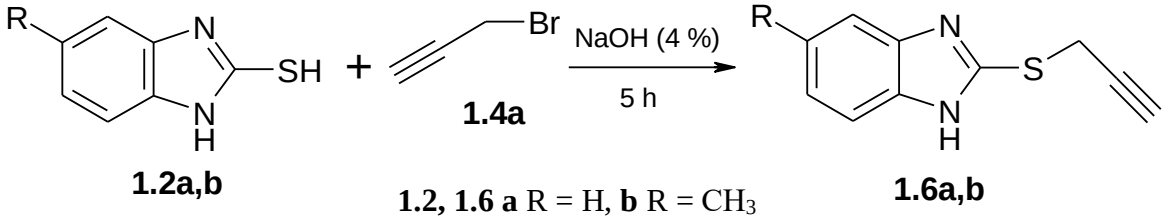


Схема 1.6

Херави осуществил взаимодействие бензимидазол-2-тиола **1.2a** с пропаргил-бромидом **1.4a** при кипячении с обратным холодильником в EtOH с использованием NH_4OH, в ходе которого был получен 2-пропаргилсульфанил-бензимидазол **1.6a** (схема 1.7) [19].

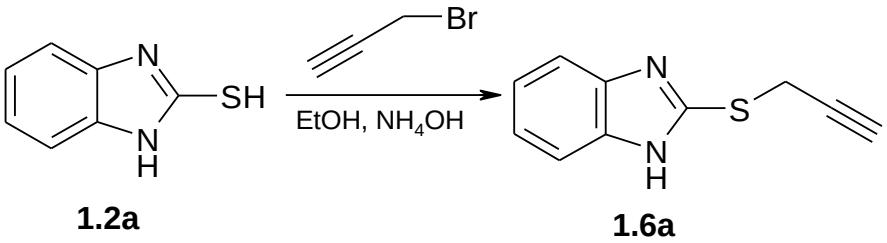


Схема 1.7

Круз-Гонсалес и его сотрудники в 2014 г. модифицировали 2-пропаргилсульфанилбензимидазол **1.6a** при помощи 1,3-диполярного

циклоприсоединения, применяя ацетата меди (I) как катализатор для того, чтобы селективно синтезировать серии гетероциклических соединений (**1.10a-e**). Данный способ основан на реакции бензилгалогенидов (**1.9**) и 2-пропаргил-сульфанилбензимидазола **1.6a** с использованием азида натрия. В ходе чего, предполагаемые продукты, 1,2,3-триазолилметилсульфанилбензимидазолы (**1.10a-e**), были получены с высокими выходами, а также для них имеются данные спектральных методов анализа. Эффективность ингибирования коррозии ранее неизвестных гетероциклических соединений в 1 М HCl, например, стали класса APL 5L X52, с применением электрохимической импедантной спектроскопии. В итоге эксперимента, можно утверждать, что эти ранее неизвестные органические соединения обладают ингибирующими свойствами для коррозии стали в кислых средах (схема 1.8, таблица 1.1) [20].

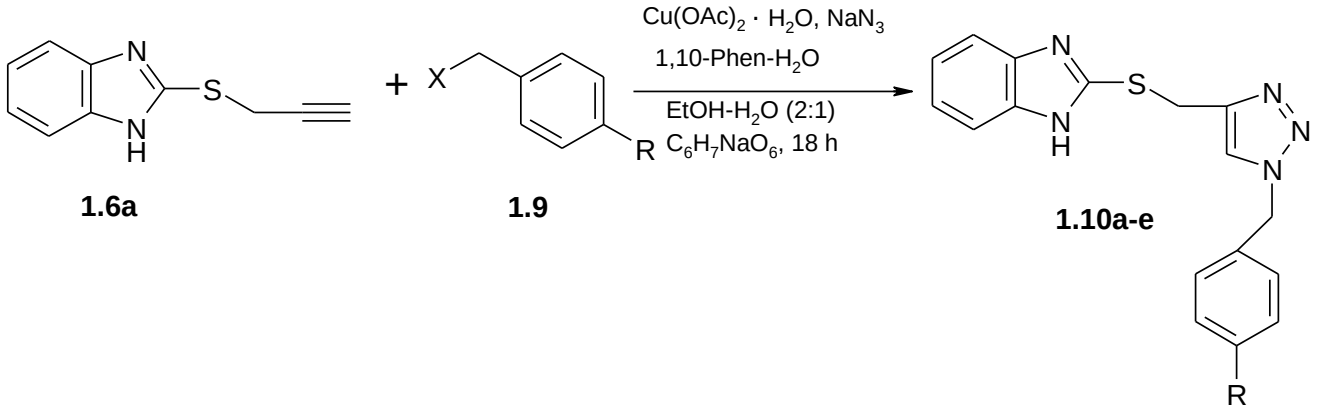


Схема 1.8

Таблица 1.1 – Выходы соединений **1.10a-e** под действием трехкомпонентного катализа

№	Продукт	X	R	Выход, %
1	**1.10a**	Cl	H	94
2	**1.10b**	Cl	F	92
3	**1.10c**	Cl	Cl	90
4	**1.10d**	Br	Br	90
5	**1.10e**	Br	I	93

Преимуществом использования фазообменного катализа для синтеза органических веществ является увеличение скорости реакции, а также получение высокоселективного основного продукта. В 2007 г. Халилом и его сотрудниками данный поход был использован для сравнительного исследования *S,N*-алкилирования и ацилирования 5-метилбензимидазол-2-тиола с использованием моно- и дигалогеновых органических веществ, в качестве современной и эффективной техники алкилирования. Установлено, что моноалкилирование 5-метилбензимидазол-2-тиола, катализируемое основанием, протекает исключительно

по атому S, в то время как моноацилирование протекает по атому N. После обширных исследований были оптимизированы условия фазобменного катализа взаимодействия 5-метилбензимидазол-2-тиола с органилгалогенидами в системе $CH_3CN–K_2CO_3$, в виде жидкой и твердой фаз в присутствии бромида тетрабутиламмония как катализатора при перемешивании в течение 4 – 8 ч. при 25 °С. Алкилирование 5-метилбензимидазол-2-тиола бромацетилацетоном, этилбромацетатом и 6-(хлорметил)пиримидин-4-(3*H*)-он, в соотношении 1:3, было оптимизированно фазообменным катализом. Данные реакции протекают исключительно по пути *S*-алкилирования с образованием следующих продуктов: 3-[(5-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)сульфанил]пентан-2,4-диона (**1.11**), этил[(5-метил)-1*H*-бензимидазол-2-ил)сульфанил]ацетата (**1.12**) и 6-{[(5-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)сульфанил]-метил}пиримидин-4(3*H*)-она (**1.13**), соответственно.

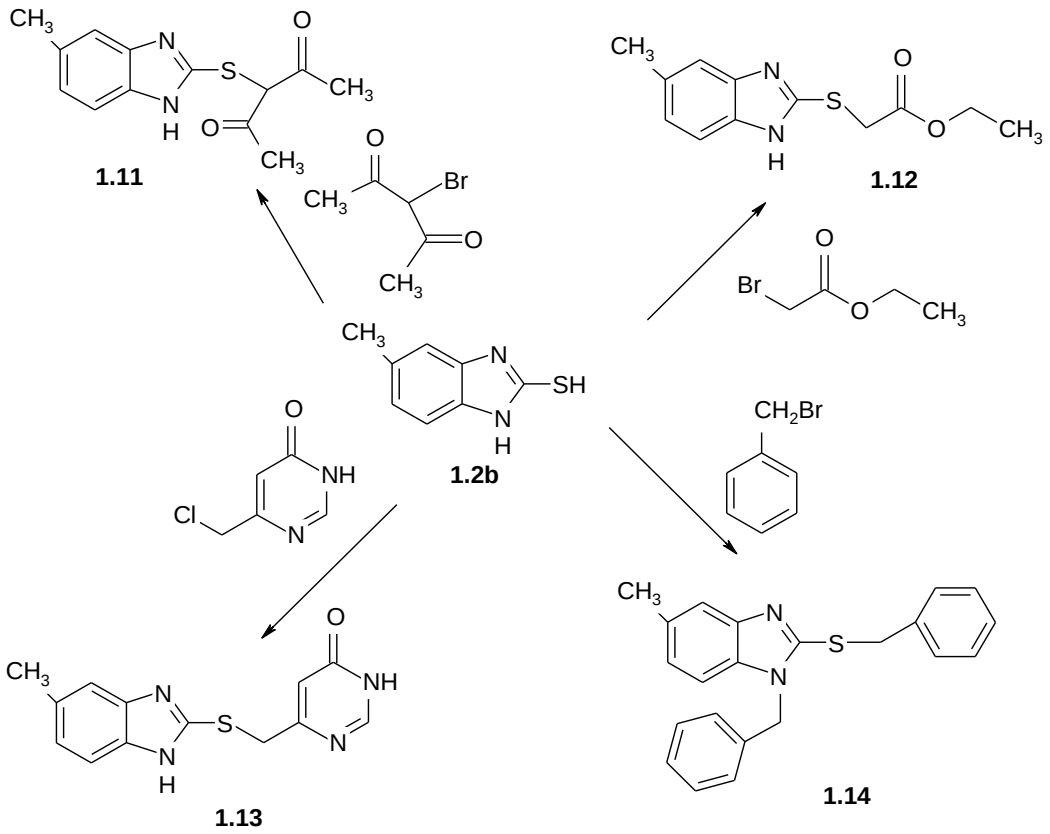
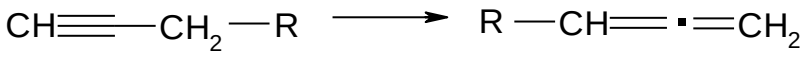


Схема 1.9

Однако, фазообменное алкилирование 5-метилбензимидазол-2-тиола бензилбромидом протекает как по атому S, так и по атому N с образованием 1-бензил-2-(бензилсульфанил)-5-метил-1*H*-бензимидазола (**1.14**) (схема 1.9) [21].

1.3 Ацетилен-алленовая перегруппировка в ряду производных имидазолов и бензимидазолов

В 1888 г. А.Е. Фаворским в первый раз была исследована ацетилен-алленовая перегруппировка. Преобразование ацетиленовых соединений в алленовые под действием перегруппировки протекает по схеме 1.10 [22].

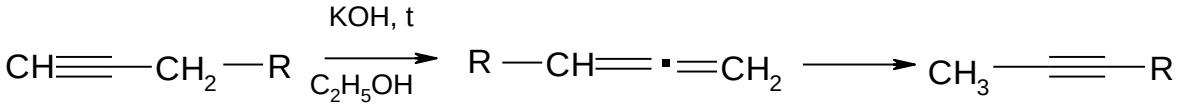


1.15a-c **1.16a-c**

1.15, 1.16 a R = H, **b** R = OH, **c** R = X

Схема 1.10

Перегруппировка Фаворского представляет собой изомеризацию ацетиленовых углеводородов под действием щелочей, при этом ацетилен-алленовая перегруппировка является промежуточной стадией (схема 1.11) [22].



1.15a-c **1.16a-c** **1.17**

1.15, 1.16 a R = H, **b** R = OH, **c** R = X

Схема 1.11

К.К. Баласубраманлан в 1974 г. в индийском институте технологии исследовал [3,3]-сигматропную перегруппировку 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **1.6a** применяя кипячение с обратным холодильником в гексаметилфосфоротриамиде (HMPT) на протяжении 40 мин в атмосфере азота в итоге образовались продукты циклизации – 2-метил[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазол (**1.20**) и 3-метил-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазол (**1.21**) через промежуточный аллен **1.14**, а также помимо продукта **1.20** образовался продукт **1.19** (схема 1.12) [23].

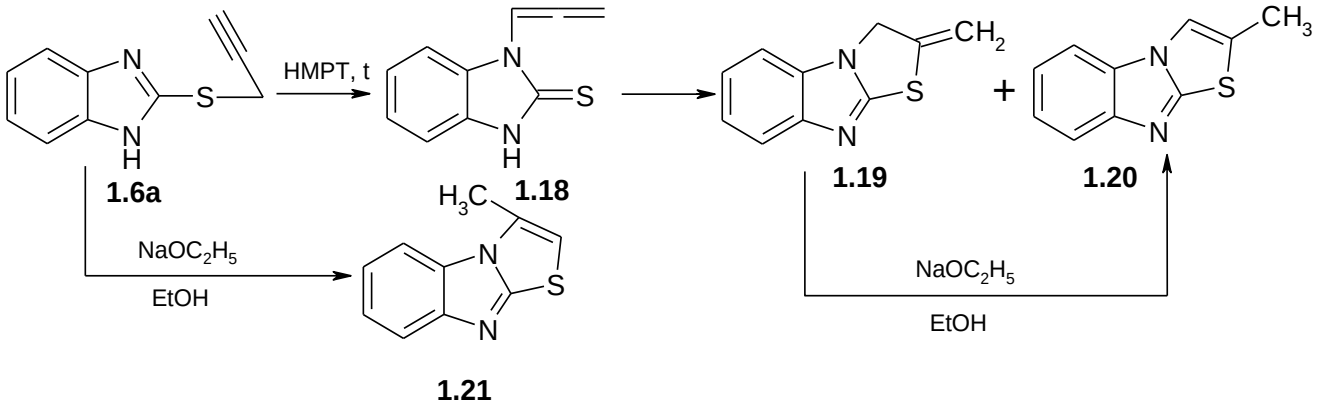


Схема 1.12

В 2007 г. Трофимов установил, что азолы можно алленилировать, например, имидазол (**1.22**) с применением суперосновной среды КОН–ДМСО [24] (схема 1.13). *N*-Алленилимидазол (**1.23**) был выделен с выходом 75 %.

В 1977 г. Трофимов в первый раз ввел понятие суперосновности: «под суперосновной понимается среда, состоящая из сильного основания и растворителя или реагента, способного связывать катион, «обнажая» сопряженный анион» [25]. Системы, у которых есть функции кислотности Гаммета (*H_*) выше 18,5, можно отнести к суперосновным, то есть системы с

такой основностью, которую не получается получить в гидроксилсодержащих растворителях (воде и спиртах) из-за ограничений, связанных с кислотностью самой среды.

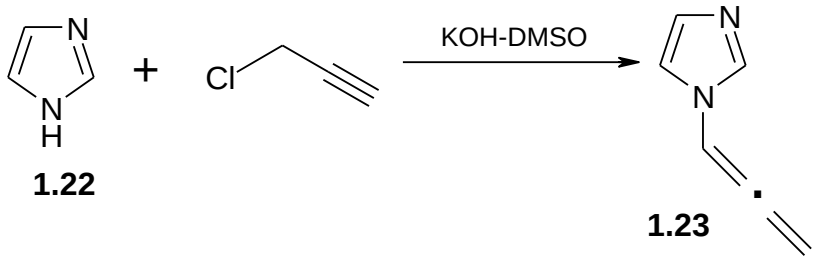


Схема 1.13

Если рассматривать в качестве примера, ацетилен, то для него предпочтительна система, из нескольких вариантов, оказалась ДМСО–КОН, которая представляется самой удобной, доступной и универсальной [26, 27].

В системе ДМСО–КОН возможно регулирование основностью. Например, если снижать содержания воды в ДМСО до 25 %, то система может переходить в область суперосновности ($H_$ > 20). Если и дальше продолжать снижать концентрацию воды значение $H_$ очень увеличится, приближаясь к 30 – 32 в области ДМСО, 99 % [28]. Система ДМСО–КОН способна к самонастраиванию: основность ее стоит на одном уровне из-за поглощения воды (если она выделяется в результате реакции) твердой фазой (КОН); концентрация КОН в жидкой фазе небольшая (примерно 0,04 моль·л$^{-1}$ для чистого ДМСО) и в ходе расходования восполняется из твердой фазы, именно так поддерживается на одном уровне.

Алкилаллениловые эфиры получают с использованием суперосновной системы ДМСО–КОН, это влечет за собой изомеризацию пропаргиловых эфиров [29]. Выяснилось, что, применяя системы ДМСО–КОН, появилась возможность селективно изомеризовать пропаргильную группу аллилпропаргилового эфира в алленовую, не затрагивая при этом аллильный фрагмент.

N-Алленилпирролы можно синтезировать, применяя и пропаргилхлорид и гораздо более дешевые 2,3-дихлор-1-пропен и 1,2,3-трихлорпропан. Отличительной особенностью здесь является то, что система ДМСО–КОН применяется как катализатор и как реагент, поэтому берется в сверхстехиометрическом количестве.

Ярошенко и соавторами было проведено взаимодействие бензимидазол-2-тиола **1.2a** с пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH, которое идет через образование аллена, 2-алленилсульфанилбензимидазола (**1.24**), которое является промежуточным продуктом, и [3,3]-сигматропную перегруппировку с образованием 3-метил[1,3]-тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **1.21** [14] (схема 1.14).

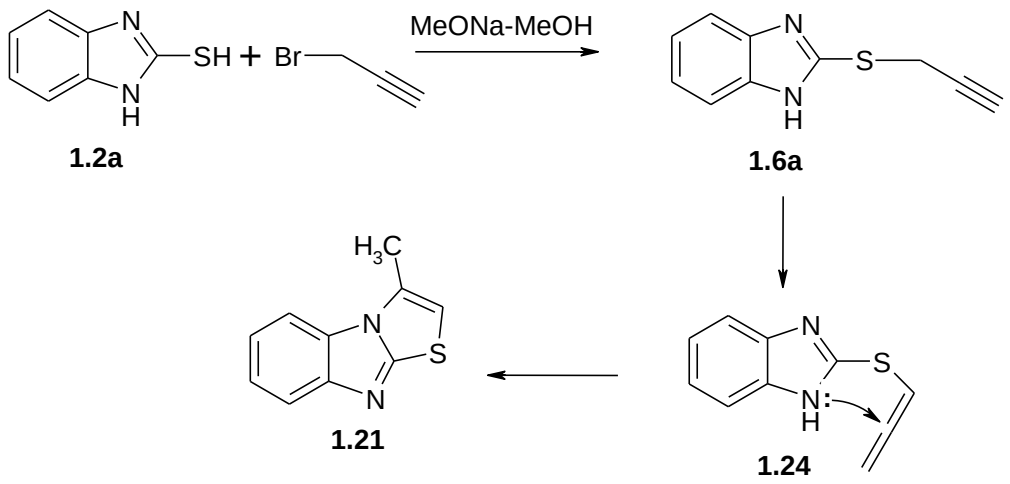
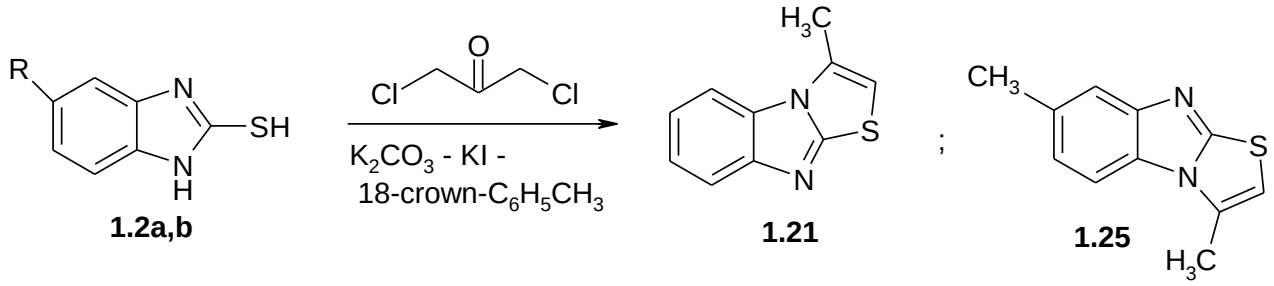


Схема 1.14

В своей работе Потапов действовал на исходное вещество системой ДМСО–КОН, в ходе чего был выделен тот же циклический продукт **1.21** [30].

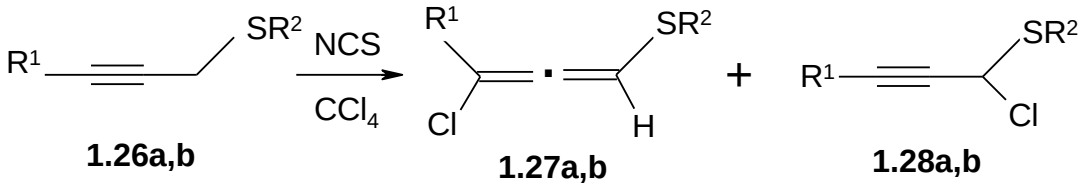
Синтез 3-метил[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **1.21** и 3,7-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**1.25**) был описан в работе [31], как реакция соединений **1.2a,b** с 1,3-дихлорацетоном в системе K_2CO_3–KI–18-краун-6–толуол (схема 1.15).



1.2 a R = H, **b** R = CH_3

Схема 1.15

В 2004 г. Шаврин подвергал хлорированию 1-органилтиоалкил-2-ины (**1.26a,b**) *N*-хлорсукцинимидом при перемешивании равных количеств реагентов в CCl_4 при 20 °С на протяжении 1 – 10 ч. По данным ЯМР спектроскопии, в ходе данной реакции была получена смесь изомерных алленов (**1.27a,b**) и ацетиленов (**1.28a,b**) при соотношении 1:1 и 1:3, соответственно. Анализ этих смесей в $CDCl_3$ ЯМР-спектроскопией доказал, что ацетилены **1.28a,b** способны изомеризоваться в аллены **1.27a,b** при температуре 25 °С (схема 1.16) [32].



1.26, 1.27, 1.28 a R^1 = t-Bu, R^2 = Ph, **b** R^1 = Ph, R^2 = CH_3

Схема 1.16

1.4 Гетероциклизация 2-пропаргилсульфанилбензимидазолов

Херави синтезировал замещенные 3-бензилтиазоло[2,3-*b*]бензимидазолы (**1.30a-e**) с хорошим выходом (схема 1.17).

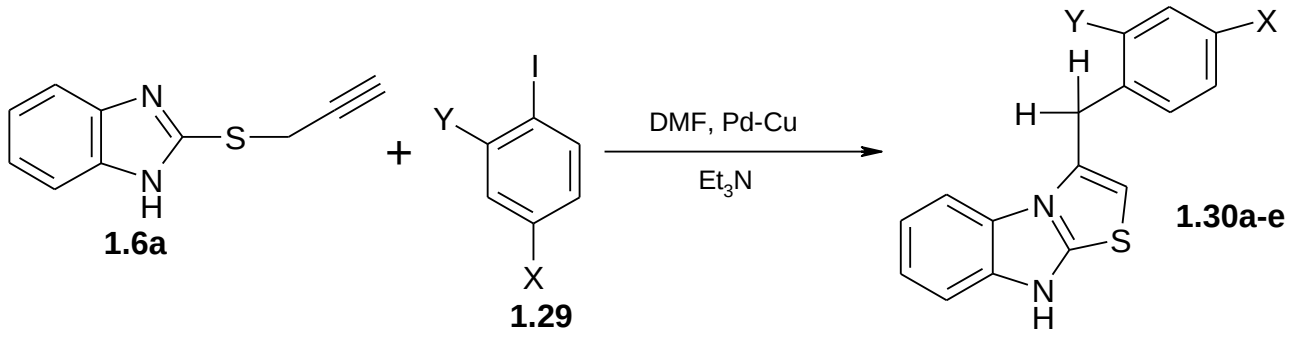


Схема 1.17

Синтез осуществлен взаимодействием 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **1.6a** с арилгалогенидами (**1.29**) и триэтиламином под действием хлорида бис(трифенилфосфин)палладия и иодида меди в ДМФА при 25 °С (таблица 1.2) [19].

Таблица 1.2 – Температуры плавления и выходы для соединений **1.30a-e**

Продукт	**ArI**		**Т.пл., °С**	**Выход, %**
	X	**Y**		
1.27a	NO_2	H	191	82
1.27b	NO_2	Cl	180	85
1.27c	H	NO_2	147	78
1.27d	CN	H	209	79
1.27e	Cl	CN	214	81

Синтез 1-тио-4*a*,9-диазофлуорен-4-она (**1.31**) (схема 1.18) с использованием циклокарбонилирования легко доступного 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **1.6a**, который выступает в качестве нуклеофила, в системе PdI_2–KI с добавлением смеси CO/CO_2 при 100 °С на протяжении 3 ч в этиловом спирте был исследован Вельтри [33].

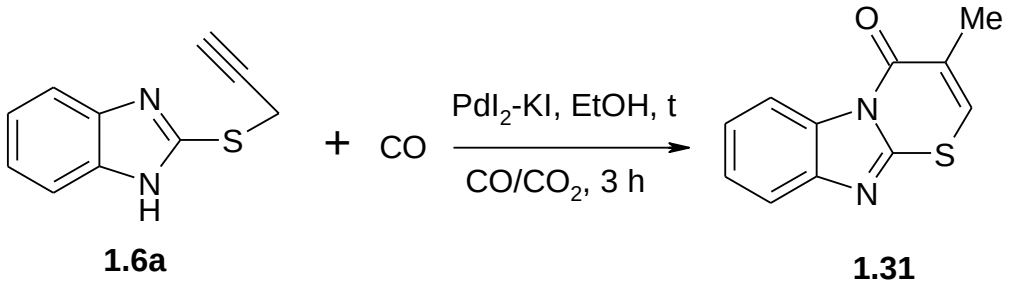


Схема 1.18

Круз-Гонсалес осуществил взаимодействие бензимидазол-2-тиола **1.2a** с пропаргилбромидом **1.4a** с использованием гидроталькита HTr при 70 °С и

установил, что по истечении 20 мин с начала реакции 2-пропаргилсульфанил-бензимидазол **1.6a** не образуется. В результате реакции была получена трициклическая система 3-метил[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **1.21**, которая образуется под действием ацетилен-алленовой перегруппировки, после которой идет внутримолекулярная циклизация (схема 1.19).

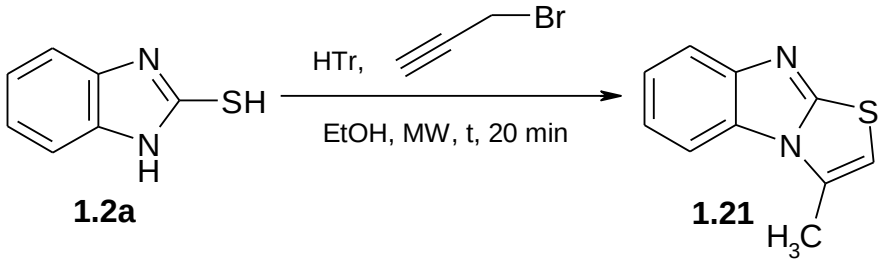


Схема 1.19

Однако, остановить образование соединения **1.21** возможно применив микроволновое облучение с интенсивным одновременным охлаждением [18].

Группа К.М. Дэйвода проводили реакцию бензимидазол-2-тиола **1.2a** с бис-гидразоноилхлоридами (**1.32**) при кипячении с обратным холодильником в этаноле в присутствии триэтиламина с образованием 2,3-бис-(арилгидразоно)-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]бензимидазолов (**1.33**) с высокими выходами (схема 1.20).

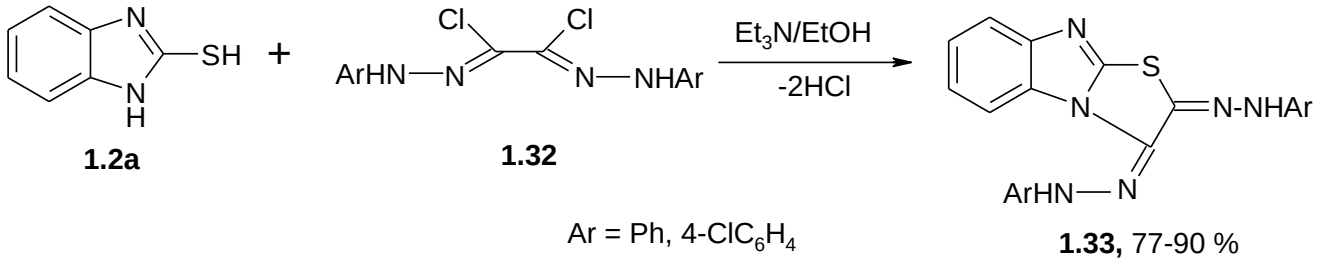


Схема 1.20

Нагревание бензимидазол-2-тиолов **1.2a** с ацетилендикарбоксилатными эфирами (**1.34**) при микроволновом облучении дает смесь 4-оксотиазино[3,2-*a*]-бензимидазол-2-карбоксилатов (**1.35**) и (**1.36**) (схема 1.21) [34].

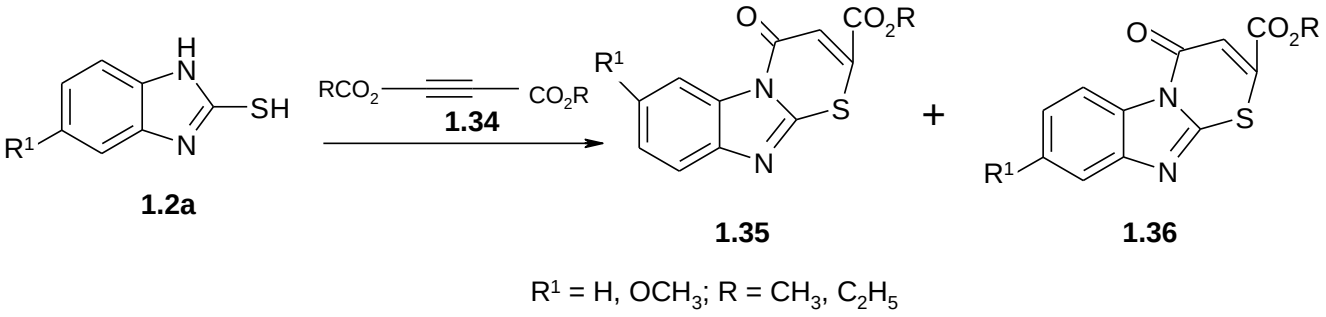


Схема 1.21

1.5 Присоединение галогенов к 2-аллилсульфанилбензоксазолу и 2-аллилсульфанилбензтиазолу

Анисимовым и сотрудниками было осуществлено взаимодействие 2-аллилсульфанилбензоксазола (**1.37**) с $KICl_2$ в сухом хлористом метилене: в ходе реакции образуется только один продукт иодхлорирования аллильной двойной связи, 2-(3-хлор-2-иодпропил)сульфанилбензоксазола (**1.38**). Кроме того, присоединение $KICl_2$ к 2-аллилсульфанилбензтиазолу (**1.39**) протекает с образованием смеси двух нециклических соединений, 2-(2-хлор-3-иодпропил)сульфанилбензтиазола (**1.40**) и 2-(3-хлор-2-иодпропил)сульфанилбензтиазола (**1.41**). Авторам стало ясно, что различия в поведении сульфидов **1.37** и **1.39** может быть вызвано наличием в их пятичленных гетероциклах различных гетероатомов – кислорода и серы, именно поэтому возникает различная поляризация двойной связи в аллильной группе (схема 1.22) [35].

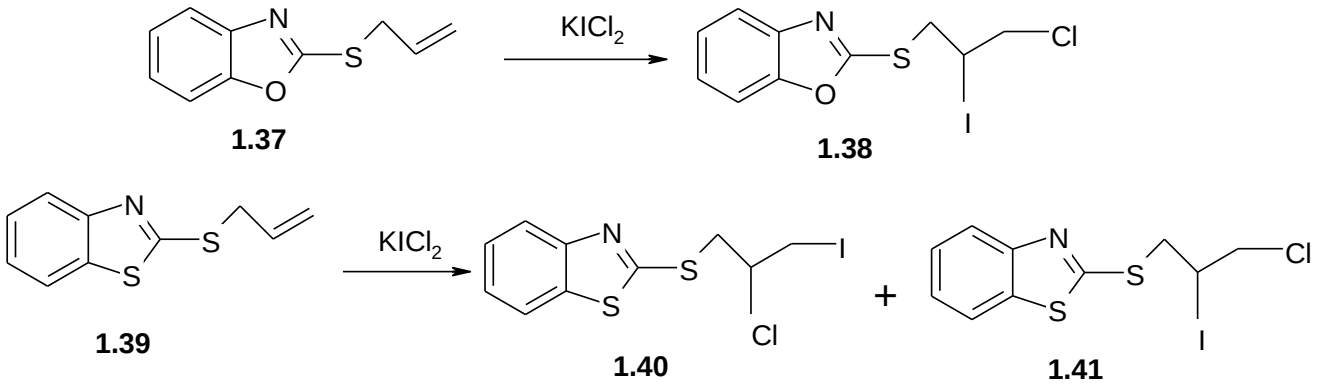
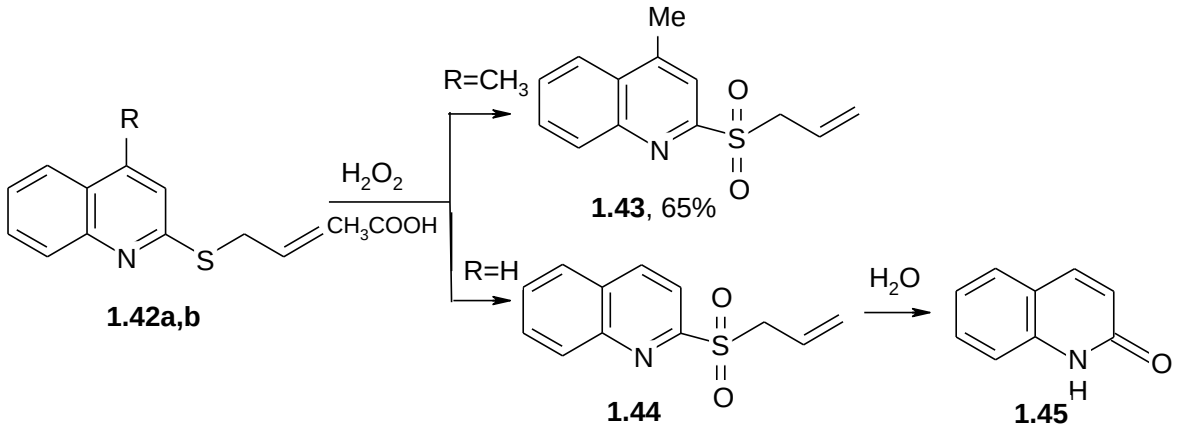


Схема 1.22

1.6 Окисление аллилсульфидов хинолина

Известно, что сульфиды окисляются избытком H_2O_2 с образованием сульфонов (схема 1.23).



1.42 a R = H, **b** R = CH_3

Схема 1.23

В работе Вершининой Е.А. [36] было установлено, что окисление 2-аллилсульфанил-4-метилхинолина (**1.42b**) в муравьиной и уксусной кислотах при температуре 25 °С идет с образованием 2-аллилсульфонил-4-метилхинолина (**1.43**), являющимся кристаллическим веществом белого цвета. Однако, окисляя 2-аллилсульфанилхинолина (**1.39a**) заместо 2-аллилсульфонилхинолина (**1.44**), был выделен хинолин-2(1*H*)-он (**1.45**). В теории хинолин-2(1*H*)-он может быть получен при гидролизе как 2-аллилсульфанилхинолина, так и 2-аллилсульфонилхинолина (**1.44**). Автор предполагает, что вероятнее всего протекание реакции идет по второму пути. Это подтверждает, что 2-аллилсульфанилхинолин под действием разбавленного раствора HCOOH не гидролизуется.

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Синтез 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b)

В теории алкилирование бензимидазол-2-тиолов может проходить по атому серы или азота. Присутствие в спектрах ЯМР ^{1}H сигналов протонов –SCH_2– при δ 4,15 и 4,11 м.д., соответственно, является доказательством того, что реакция идет по направлению *S*-алкилирования. Если бы реакция шла по пути *N*-алкилирования, то в спектре присутствовали бы сигналы протонов –NCH_2– группы в более слабом поле (δ 4,60 – 5,00 м.д.).

Для синтеза 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2a**) и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2b**) ранее были использованы реакции бензимидазол-2-тиола (**2.1a**) и 5-метилбензимидазол-2-тиола (**2.1b**) с 3-бромпропином (пропаргилбромидом) в системе MeONa–MeOH (выход целевого продукта 66 %) [14], NaOH, 4 % (64 %) [15], HTr–EtOH–MW (82 %) [18], EtOH–NH_4OH (79 %) [19] для соединения **2.2a** и в растворе NaOH, 4 % (51 %) [15] для соединения **2.2b**.

Нами осуществлен синтез 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2a** и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2b** алкилированием бензимидазол-2-тиола **2.1a** и 5-метилбензимидазол-2-тиола **2.1b**, соответственно, пропаргилбромидом в системе ДМФА–КОН (схема 2.1).

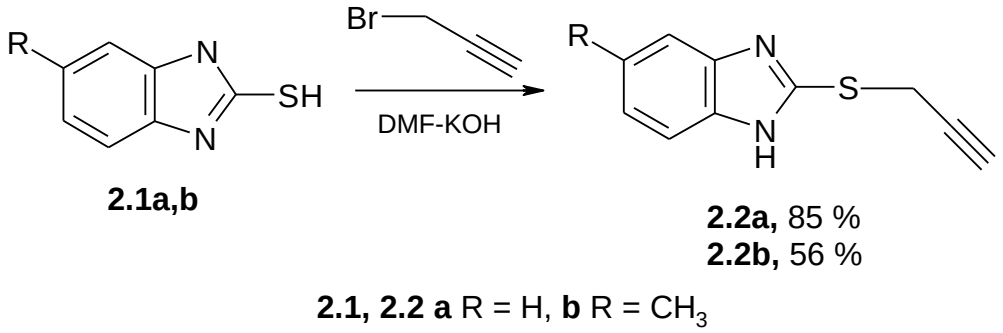


Схема 2.1 – Синтез 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (**2.2a,b**) в системе ДМФА–КОН

Структура полученных соединений **2.2a,b** доказана методами масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C. Данные ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектров соединений **2.2a,b** приведены в таблице 3.1 (см. главу 3).

Нами было проведено сравнение данных ЯМР ^{1}H и ^{13}C для соединения **2.2a** и установлено, что они одинаковы с данными, приведенными в статьях Ярошенко [14], Круза-Гонсалеса [18], а для соединения **2.2b** – в статье Фараджи [15].

Однако, как изображено на схеме 2.2, при использовании двукратного избытка гидроксида калия образуется 3-метилено[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазол (**2.3**) и 2-алленилсульфанилбензимидазол (**2.4a**), который в дальнейшем подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**2.5a**). Это подтверждается данными ЯМР ^{1}H: наличие сигналов протонов –SCH_2– при δ 4,35 м.д., сигналы протонов =CH_2 при δ 5,65 м.д. и

δ 5,94 м.д. для соединения **2.3**; сигналы протонов =CH_2 при δ 5,20 м.д., протонов –SCH= при δ 6,58 м.д. для соединения **2.4a**, сигналы протонов –CH_3 группы при δ 2,74 м.д., протонов –SCH= при δ 6,74 м.д. для соединения **2.5a**.

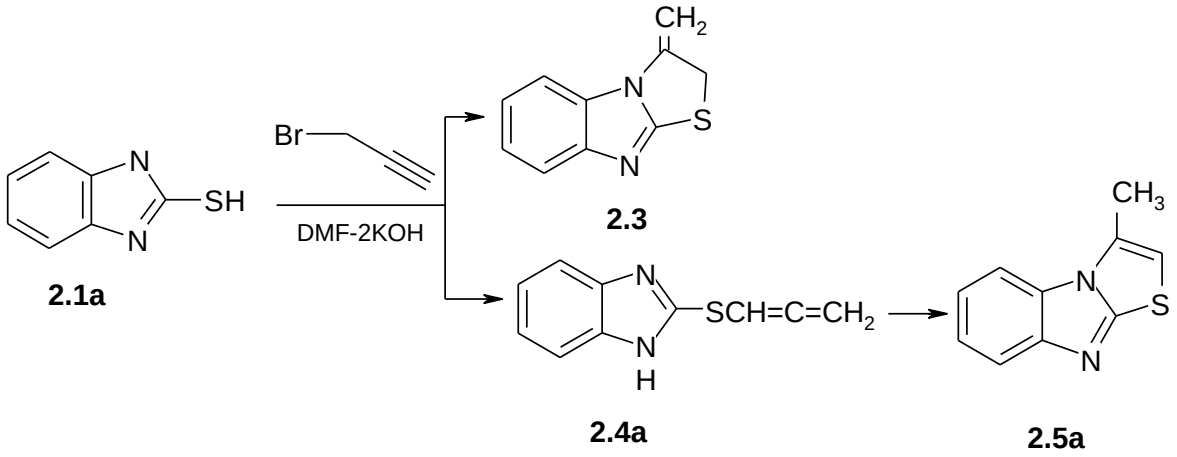


Схема 2.2 – Алкилирование бензимидазол-2-тиола (**2.1a**) пропаргилбромидом в системе ДМФА–2КОН

Впервые нами были получены данные РСА для монокристалла соединения **2.2a** (рисунок 2.1). Полная кристаллографическая информация, полученная в результате РСА монокристалла соединения **2.2a**, депонирована в Кембриджском банке структурных данных (№ CCDC 1473382).

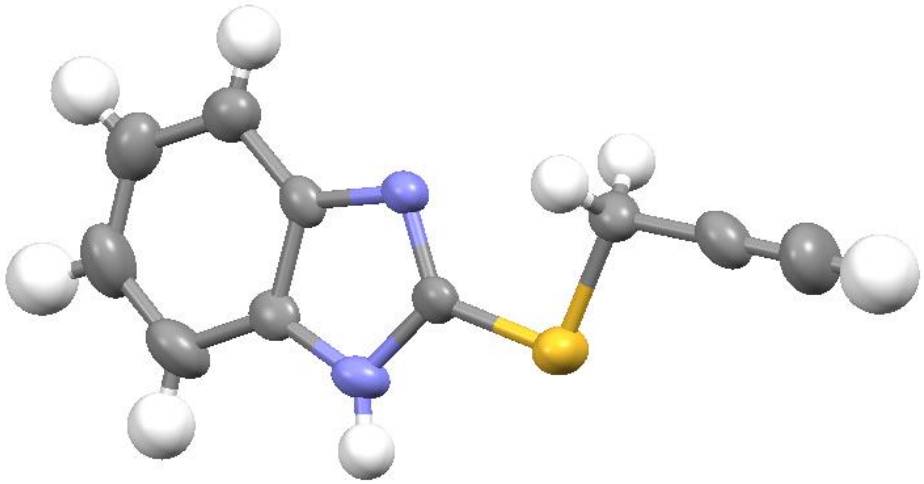


Рисунок 2.1 – Данные РСА для монокристалла соединения 2-пропаргил-сульфанилбензимидазола (**2.2a**)

Кристаллографические данные для соединения **2.2a** представлены в приложении А в таблице А.1.

По результатам анализа соединений **2.2a** и **2.2b** методом ГХ–МС на хроматограммах присутствуют пики целевых и изомерных им продуктов с различным временем удерживания.

По данным ГХ–МС, эти пики относятся к соединениям с одинаковой молекулярной массой, это доказывает наличие в масс-спектрах сигналов соответствующих молекулярных ионов $[M]^{+\bullet}$ с *m/z* 188 для **2.2a** и с *m/z* 202 для **2.2b** (приложения Б, В).

Отсюда следует, что соединения **2.2a** и **2.2b** подвергаются ацетилен-алленовой перегруппировке и последующим химическим превращениям из-за высокой температуры в инжекторе (> 200 ºС), когда проводится хроматографирование в условиях анализа методом ГХ–МС.

2.2 Исследование ацетилен-алленовой перегруппировки 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b)

Для соединений **2.2a,b** теоретически могут образовываться следующие структуры, представленные на схеме 2.3, в результате протекания ацетилен-алленовой перегруппировки.

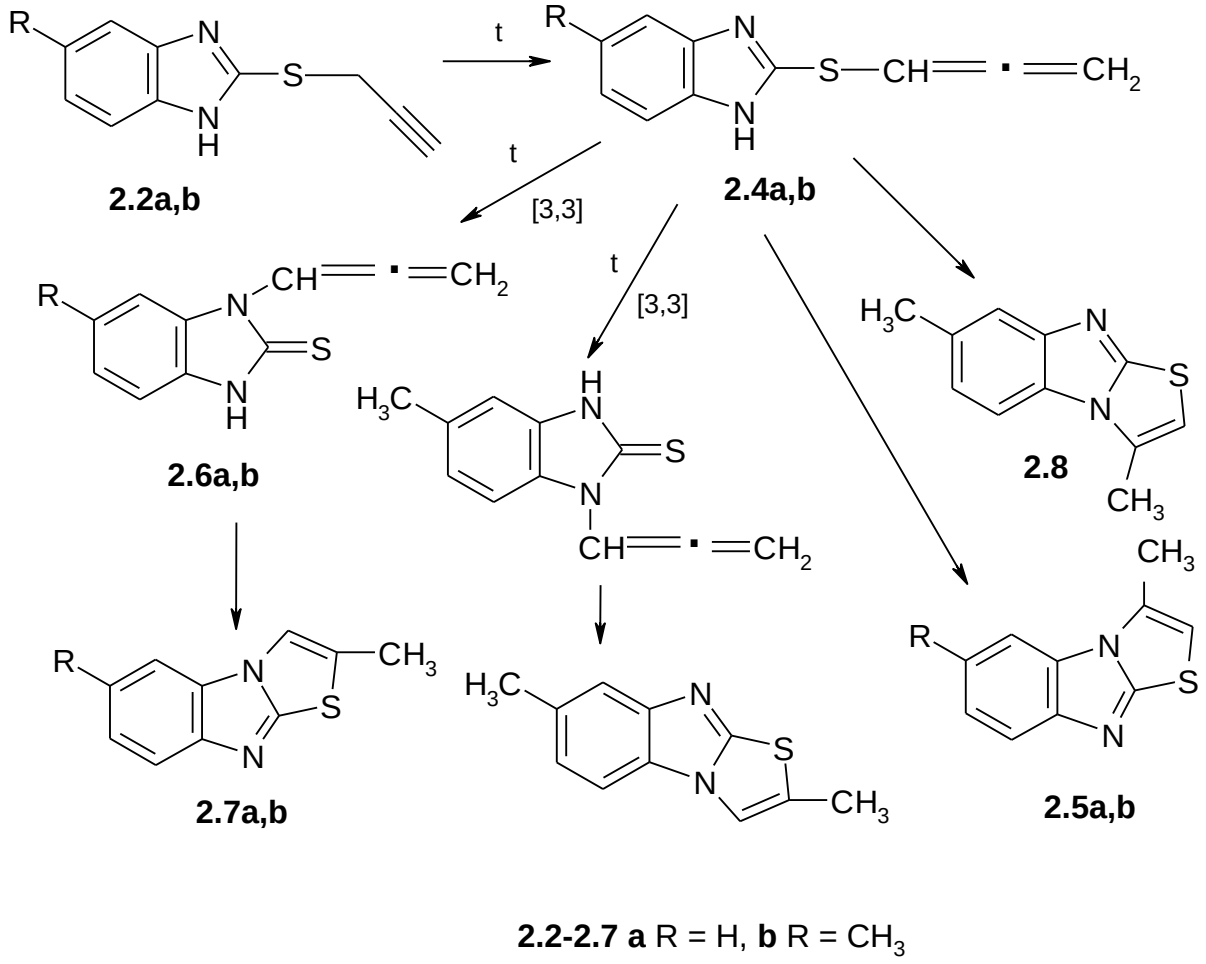


Схема 2.3 – Ацетилен-алленовая перегруппировка для 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (**2.2a,b**)

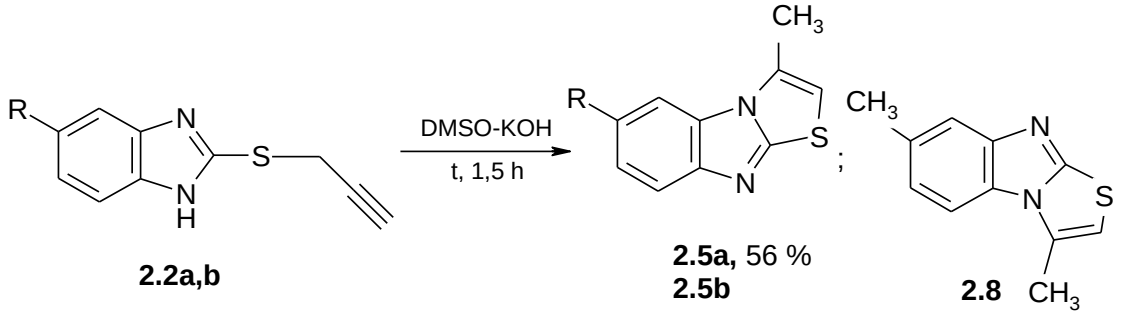
Полученный аллен в таких системах может подвергаться дальнейшей [3,3]-сигматропной перегруппировке, так как ацетилен-алленовая перегруппировка идет при нагревании. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация с замыканием тиазолиевого цикла становится возможной из-за наличия атомов водорода в структуре бензимидазол-2-тиола (имидазольного цикла). На две структуры больше будет для случая соединения **2.2b**, когда R = CH_3.

Для дальнейшего исследования ацетилен-алленовой перегруппировки нами были проведены следующие эксперименты:

1) реакции соединений **2.2a,b** в системе ДМСО–КОН;

2) реакции соединений **2.1a,b** с пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH.

Для соединений **2.2a,b** мы провели реакцию в системе ДМСО–КОН, при этом для соединения **2.2b** реакция была изучена нами впервые.



2.2, 2.5 a R = H, **b** R = CH_3

Схема 2.4 – Ацетилен-алленовая перегруппировка 5-R-2-пропаргил-сульфанилбензимидазолов (**2.2a,b**) в системе ДМСО–КОН

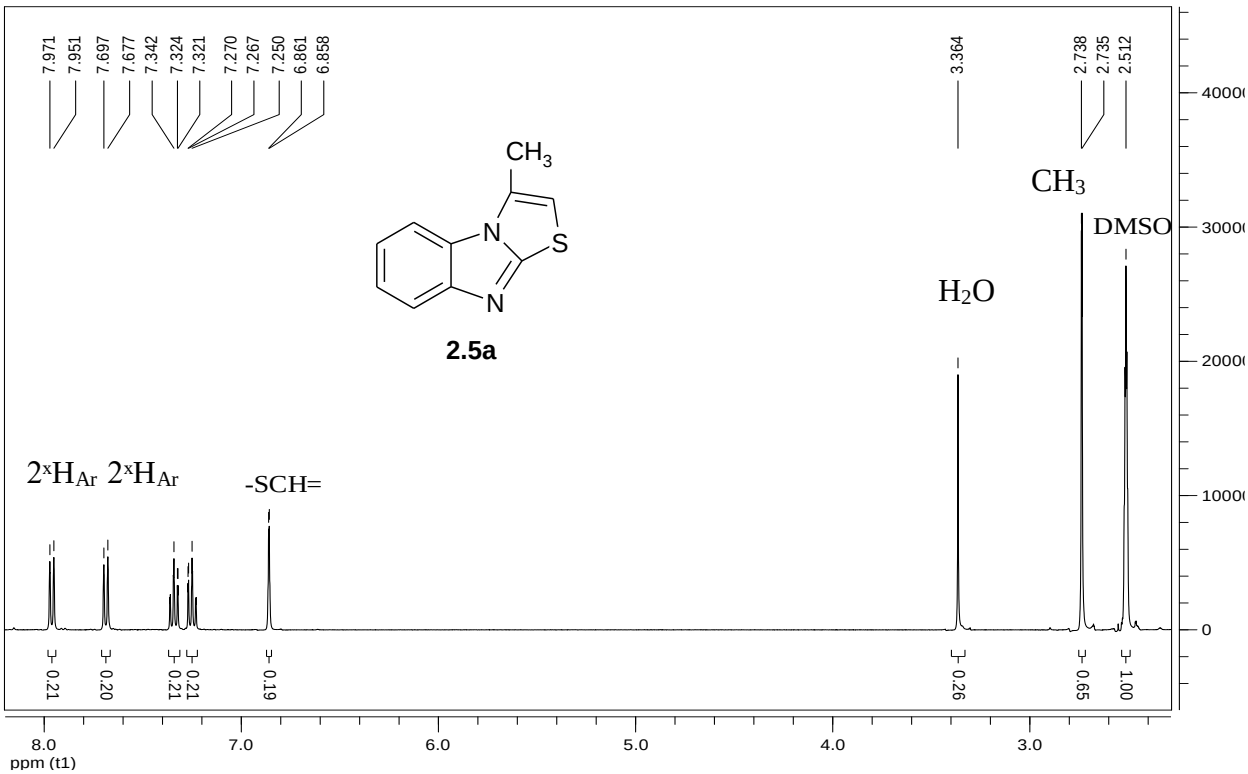


Рисунок 2.2 – Спектр ЯМР ^{1}H 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**2.5a**)

Для соединения **2.2a** данная реакция протекает с замыканием цикла и образованием трициклической системы – 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**2.5a**) (схема 2.4). Спектр ЯМР ^{1}H соединения **2.5a** представлен на рисунке 2.2.

По данным ЯМР ^{1}H в спектре соединения **2.5a** имеются синглеты (с небольшим расщеплением за счет дальнего взаимодействия) протонов CH_3-группы и протона тиазолиевого цикла при δ 2,74 м.д. и δ 6,86 м.д., соответственно. Полученные нами сигналы протонов в спектрах ЯМР ^{1}H одинаковы с данными в работах [29, 30]. Следует отметить, что данное соединение было ранее синтезировано Потаповым и исследовано методом РСА [29].

Установлено, что 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2b** при нагревании в системе ДМСО–КОН подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием смеси продуктов ангулярного и линеарного строения, 3,7-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**2.5b**) и 3,6-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазола (**2.8**), в соотношении ≈ 1:1, в отличие от соединения **2.2a**.

В спектре ЯМР ^{1}H имеются два набора сигналов протонов для **2.5b** и **2.8**: –SCH= при δ 6,71 м.д. и 3-CH_3 при δ 2,71 м.д. и δ 2,73 м.д., соответственно (рисунок 2.3).

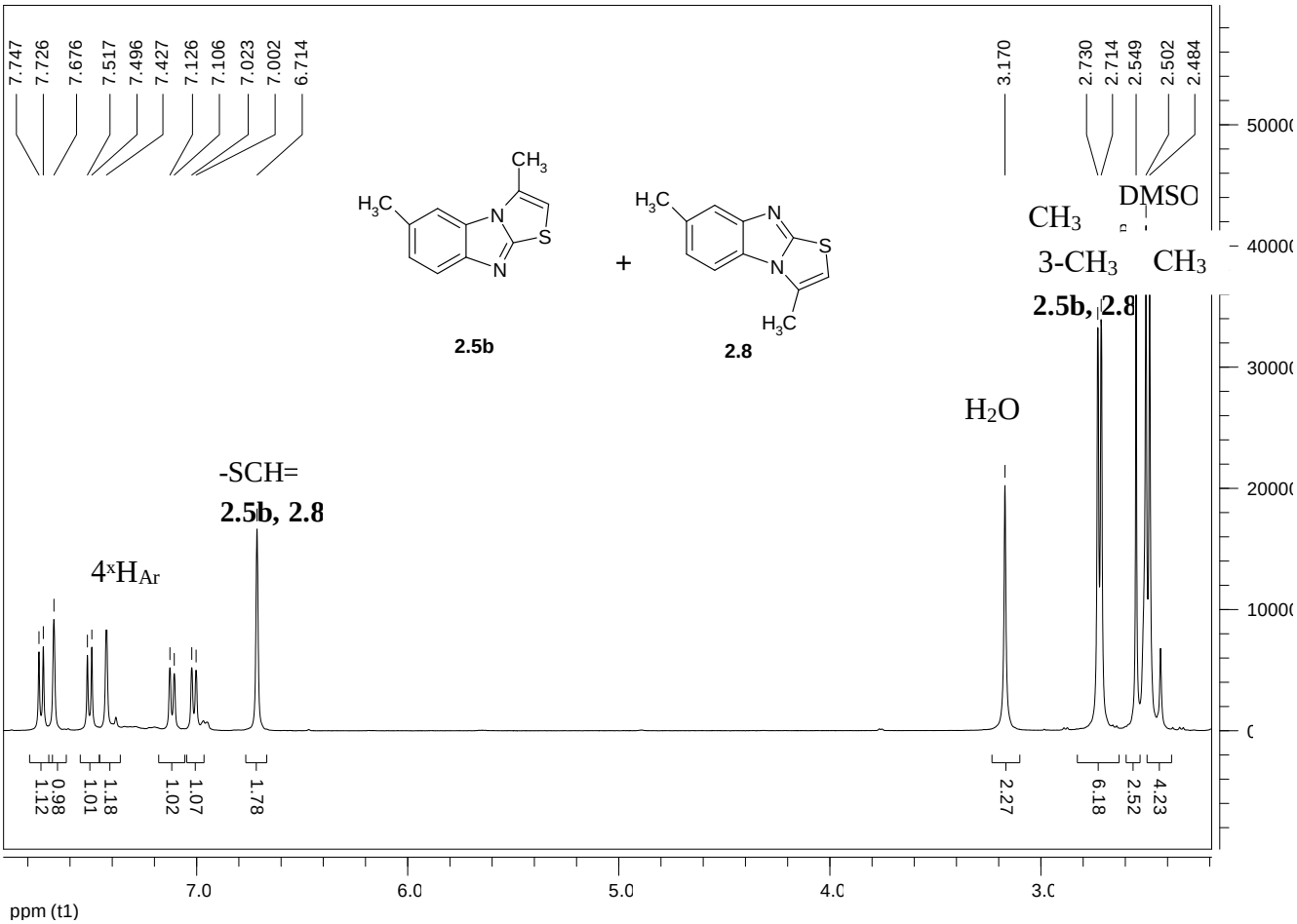


Рисунок 2.3 – Спектр ЯМР ^{1}H 3,7-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**2.5b**) и 3,6-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазола (**2.8**)

Нами была проведена реакция соединений **2.1a,b** с пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH при использовании условий, которые ранее применялись и были описаны в статье Ярошенко и соавторов [14]. По данным работы, авторами был выделен аллен в виде индивидуального соединения, однако нами была получена смесь продуктов. Это объясняется тем, что образовавшийся аллен частично подвергается внутримолекулярной гетероциклизации с образованием соответствующих тиазолобензимидазолиевых систем.

Для соединения **2.1a** было установлено по данным ЯМР ^{1}H, что реакция идет образование смеси аллена, 2-алленилсульфанилбензимидазола (**2.4a**), и продукта замыкания цикла, 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]-бензимидазола **2.5a**, в соотношении ≈ 1,0:0,3 (схема 2.5). Сигналы протонов –SCH= при δ 6,62 м.д. (**2.4a**) и δ 6,86 м.д. (**2.5a**), а также 3-CH_3 при δ 2,74 м.д. (**2.5a**) и сигналы =CH_2 группы аллена **2.4a** при δ 5,30 м.д. это доказывают (рисунок 2.4). Полученные нами данные ЯМР ^{1}H аналогичны данным, приведенным в работе [14].

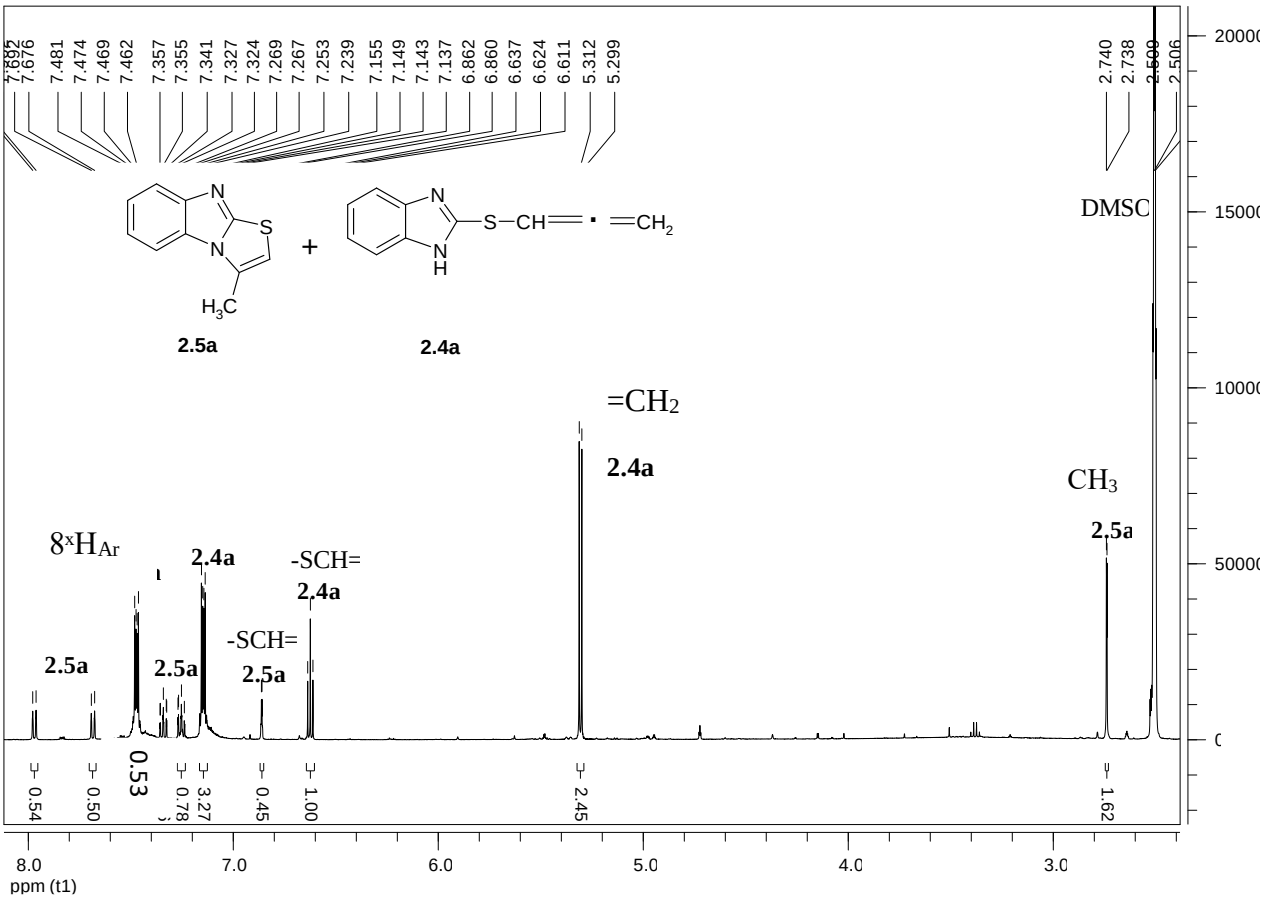


Рисунок 2.4 – Спектр ЯМР ^{1}H 2-алленилсульфанилбензимидазола (**2.4a**) и 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазола (**2.5a**)

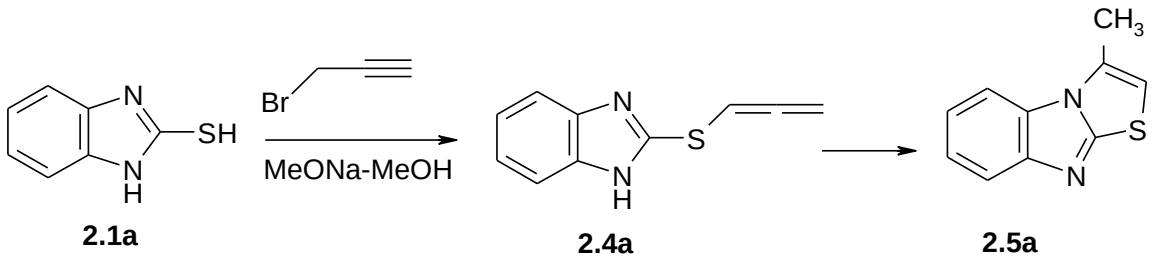


Схема 2.5 – Алкилирование бензимидазол-2-тиола (**2.1a**) пропаргил-бромидом в системе MeONa–MeOH

Впервые нами была проведена данная реакция для 5-метилбензимидазол-2-тиола **2.1b**, в ходе которой была получена смесь продуктов гетероциклизации, 3,7-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола **2.5b** и 3,6-диметил[1,3]тиазоло-[3,2-*b*]бензимидазола (**2.8**) в соотношении ≈ 1,0:1,0. Кроме того, в смеси еще есть небольшая примесь аллена, 2-алленилсульфанил-5-метилбензимидазола (**2.4b**). На рисунке 2.6 приведен спектр ЯМР ^{1}H смеси соединений **2.5b** и **2.8**. Их образование подтверждают сигналы протонов –SCH= при δ 6,81 м.д. для **2.5b** и **2.8**, сигналы =CH_2 аллена **2.4b** при δ 5,22 м.д., сигналы 3-CH_3 при δ 2,70 м.д. и δ 2,72 м.д. для **2.5b** и **2.8**, соответственно (схема 2.6).

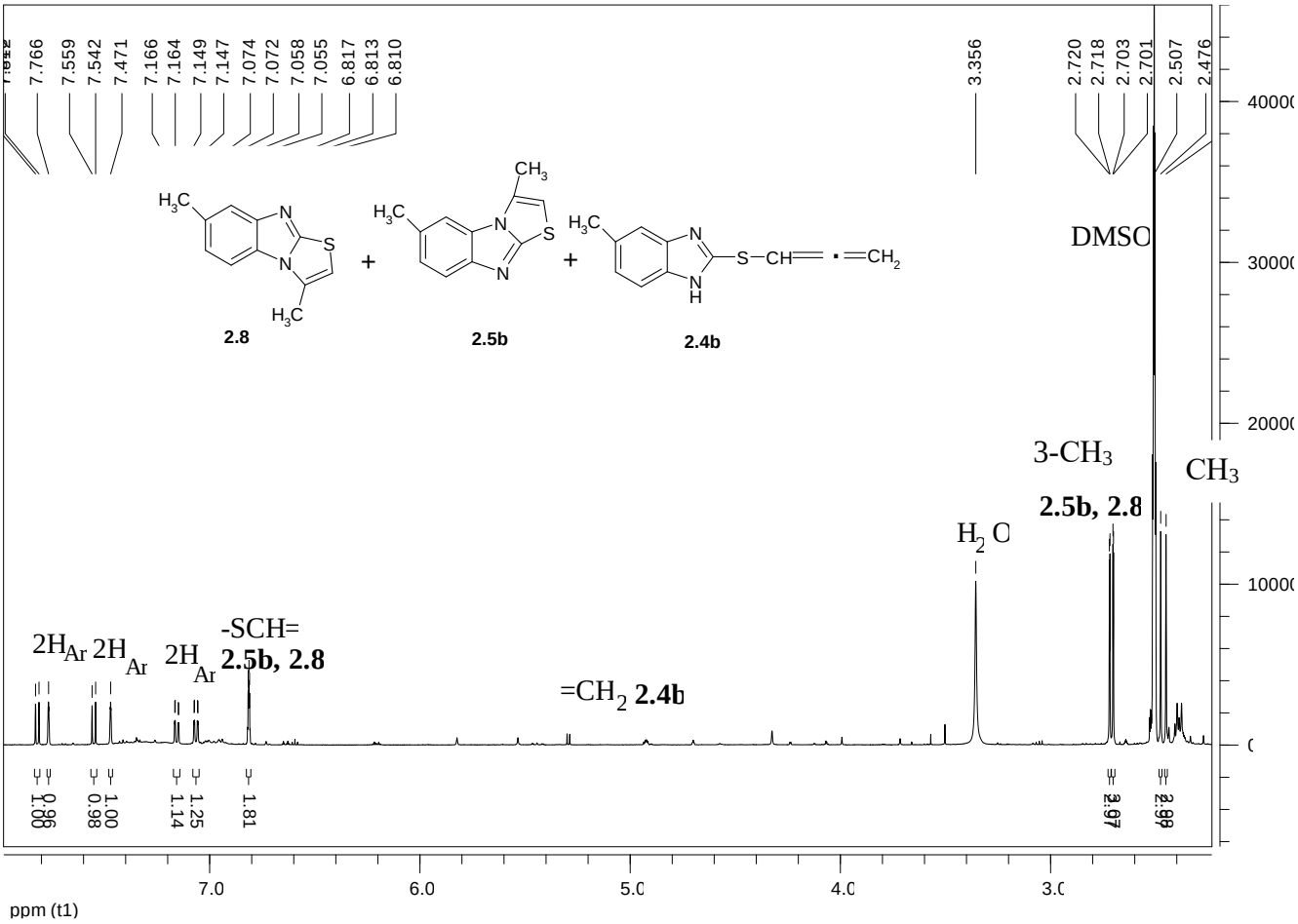


Рисунок 2.5 – Спектр ЯМР ^{1}H 3,7-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**2.5b**), 3,6-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазола (**2.8**) и 2-аллелилсульфанил-5-метилбензимидазола (**2.4b**)

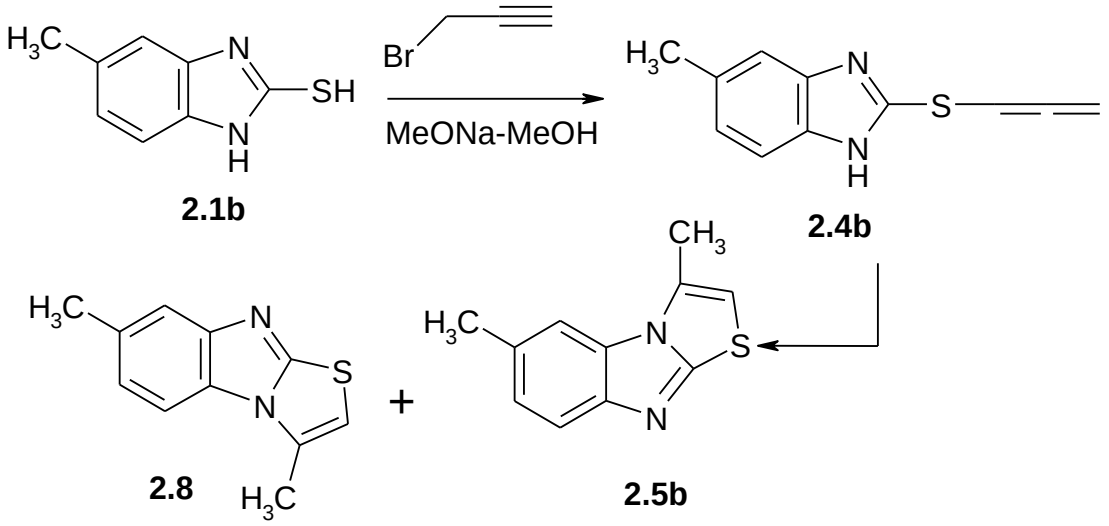
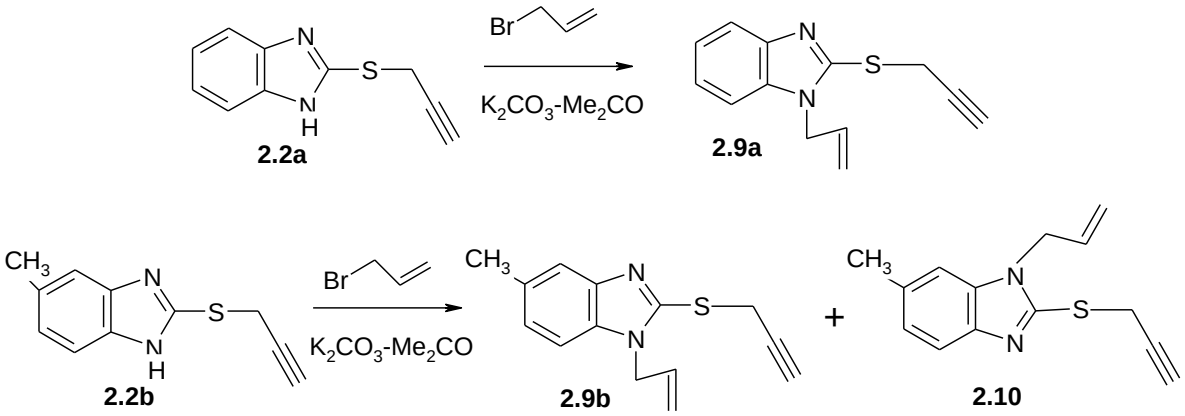


Схема 2.6 – Алкилирование 5-метилбензимидазол-2-тиола (**2.1b**) пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH

2.3 Алкилирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b)

С целью дальнейшей модификации соединений **2.2a,b** нами впервые исследовано их взаимодействие с аллилбромидом (3-бромпропиленом) в системе K_2CO_3–Me_2CO. По данным ЯМР ^{1}H алкилирование протекает не полностью, с образованием 1-аллил-5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (**2.9a,b**). Однако, в случае 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2b**) дальнейшее алкилирование протекает по двум атомам азота, и помимо соединения **2.9b** образуется 3-аллил-5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол (**2.10**) (схема 2.7).



2.9b:2.10 = 1,0:1,0

Схема 2.7 – Алкилирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (**2.2a,b**) аллилбромидом в системе K_2CO_3–Me_2CO

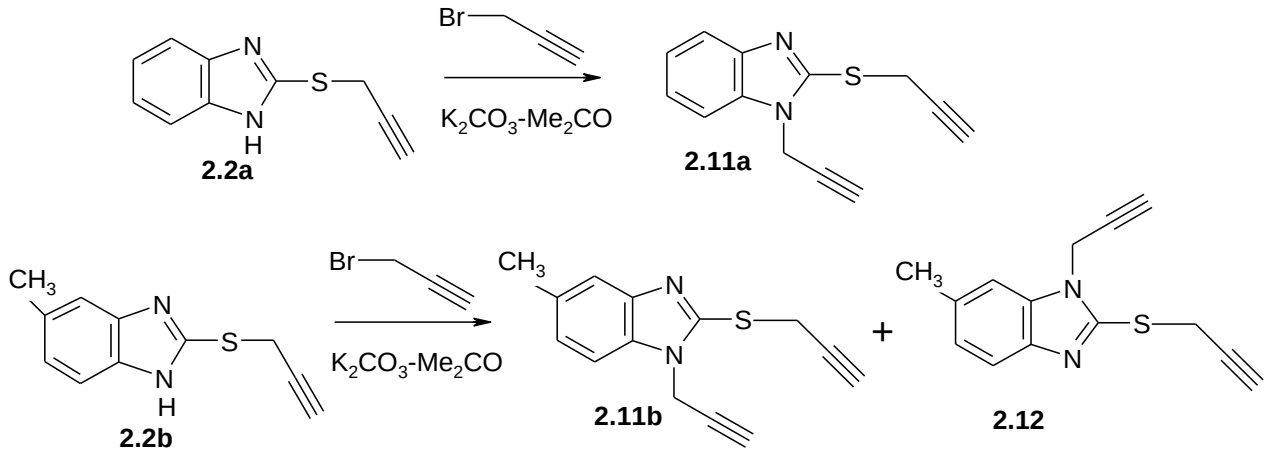
В спектре ЯМР ^{1}H помимо сигналов протонов, соответствующих исходным соединениям **2.2a**,**b**, присутствуют также сигналы протонов продукта

алкилирования **2.9a**: –NCH_2– при δ 4,82 м.д., протоны =CH_2 при δ 5,17 м.д., протон –CH= при δ 5,95 м.д, а также появляются дополнительные протон ≡CH при δ 3,22 м.д. и ароматические протоны в области при δ 7,13 – 7,22 м.д.

Для соединения **2.9b** и **2.10** в спектре ЯМР ^{1}H присутствуют сигналы –NCH_2– при δ 4,77 – 4,79 м.д., протоны =CH_2 при δ 4,97 м.д. и δ 5,17 м.д., протон –CH= при δ 5,89 – 5,90 м.д, а также появляются протон ≡CH при δ 3,19 – 3,21 м.д. и ароматические протоны в области δ 7,00 – 7,47 м.д.

Аналогично, не полностью протекает алкилирование соединений **2.2a,b** пропаргилбромидом в системе K_2CO_3–Me_2CO, с образованием 5R-1-пропаргил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (**2.11a,b**). В случае алкилирования соединения **2.2b** также образуется 5-метил-3-пропаргил-2-пропаргилсульфанил-бензимидазол (**2.12**) (схема 2.8).

В спектре ЯМР ^{1}H помимо сигналов протонов, соответствующих исходным соединениям **2.2a**,**b** имеются сигналы протонов –NCH_2– при δ 5,10 м.д. продукта алкилирования **2.11a**, протоны –SCH_2– при δ 4,21 м.д., а также появляются дополнительные протоны ≡CH при δ 3,23 – 3,46 м.д. и в области δ 7,25 – 7,60 м.д. ароматические протоны.



2.11b:2.12 = 1,0:1,0

Схема 2.8 – Алкилирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (**2.2a,b**) пропаргилбромидом в системе K_2CO_3–Me_2CO

В спектре ЯМР ^{1}H присутствуют сигналы –NCH_2– при δ 5,05 – 5,06 м.д., протоны –SCH_2– при δ 4,18 м.д. и δ 4,19 м.д., а также появляются дополнительные протон ≡CH при δ 3,22–3,23 м.д. и протоны в области δ 6,96 – 7,46 м.д., соответствующие ароматическому кольцу, для соединений **2.11b** и **2.12**, соответственно.

В системе ДМФА–КОН нами было осуществлено взаимодействие 2-пропаргилсульфанил- и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов **2.2a,b** с этилбромидом. В результате реакции соединения **2.2a** была получена смесь 2-пропаргилсульфанил-1-этилбензимидазола (**2.13a**) и продукта перегруппировки 2-алленилсульфанил-1-этилбензимидазола (**2.14**), с преобладанием первого

(алкилирование прошло не полностью). Однако в случае алкилирования соединения **2.2b** была получена смесь, состоящая из 5-метил-2-пропаргилсульфанил-1-этилбензимидазола (**2.13b**) и 5-метил-2-пропаргилсульфанил-3-этилбензимидазола (**2.15**), в соотношении 1:1 (схема 2.9).

Алкилирование прошло не полностью, что подтверждается данными спектроскопии ЯМР ^{1}H: сигналы протона ≡C–H находятся при δ 3,23 м.д. для **2.13a** и при δ 3,21 м.д. для **2.13b**, протоны –SCH_2– при δ 4,17 м.д. для **2.13a** и при δ 4,13 м.д. для **2.12b**, сигналы этильной группы представляют собой набор сигналов (триплет при δ 1,29 м.д. и квартет при δ 3,32 м.д. для **2.13a**, триплет при δ 1,35 м.д. и квартет при δ 3,28 м.д. для **2.13b** и **2.14**), сигналы протонов –NCH_2– при δ 2,95 м.д. для **2.13a,b**, а также сигналы протонов =CH_2 при δ 5,32 м.д. и протона –SCH= при δ 6,82 м.д. для соединения **2.15**.

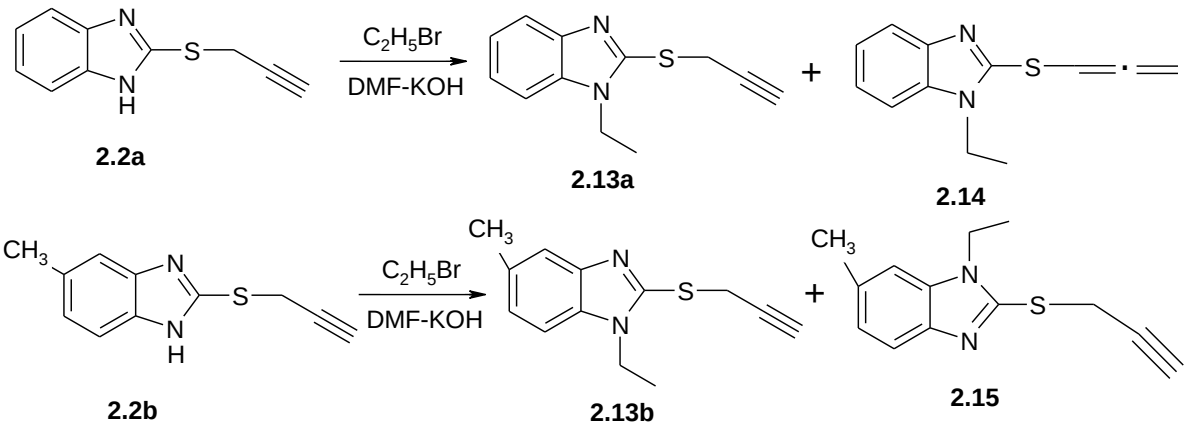


Схема 2.9 – Алкилирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (**2.2a,b**) этилбромидом в системе ДМФА–КОН

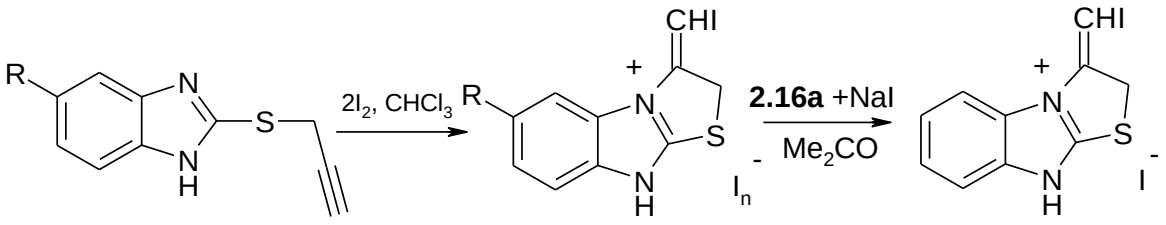
На основании данных экспериментов, можно сделать вывод о том, что дальнейшее алкилирование соединений **2.2a,b** протекает не селективно.

2.4 Иодирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b)

В литературе описаны примеры гетероциклизации 2-пропаргилсульфанил- и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов **2.2a,b** в совсем разных условиях [18, 19, 33], однако гетероциклизация под действием галогенов ранее не была изучена.

Иодирование соединений **2.2a,b** нами проведено впервые в хлороформе, ацетонитриле, диэтиловом эфире и еще для соединения **2.2a** в ледяной уксусной кислоте, при соотношении исходных реагентов, равном 1:1, 1:2, 1:3.

При иодировании 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2a** в хлороформе был получен полииодид 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**2.16a**), который под действием иодида натрия в ацетоне переходит в соответствующий иодид (**2.17**), структура которого была доказана методом ЯМР ^{1}H (схема 2.10).



2.2, 2.16 a R = H, **b** R = CH_3

Схема 2.10 – Иодирование 5-R-пропаргилсульфанилбенз-имидазолов (**2.2a,b**) в хлороформе

Иодирование 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2b** в хлороформе протекает аналогично, в результате чего образуется полииодид 3-иодметилено-2,3-дигидро-6-метил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**2.16b**) в виде кристаллического продукта. По данным ЯМР ^{1}H в спектрах иодида **2.17** и полииодида **2.16b** имеются сигналы протонов –SCH_2– при δ 4,61 м.д. и δ 4,60 м.д., соответственно, и сигналы протона =CHI при δ 6,85 м.д. и δ 6,84 м.д., соответственно. Для примера на рисунке 2.6 представлен спектр ЯМР ^{1}H для иодида 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия **2.17**.

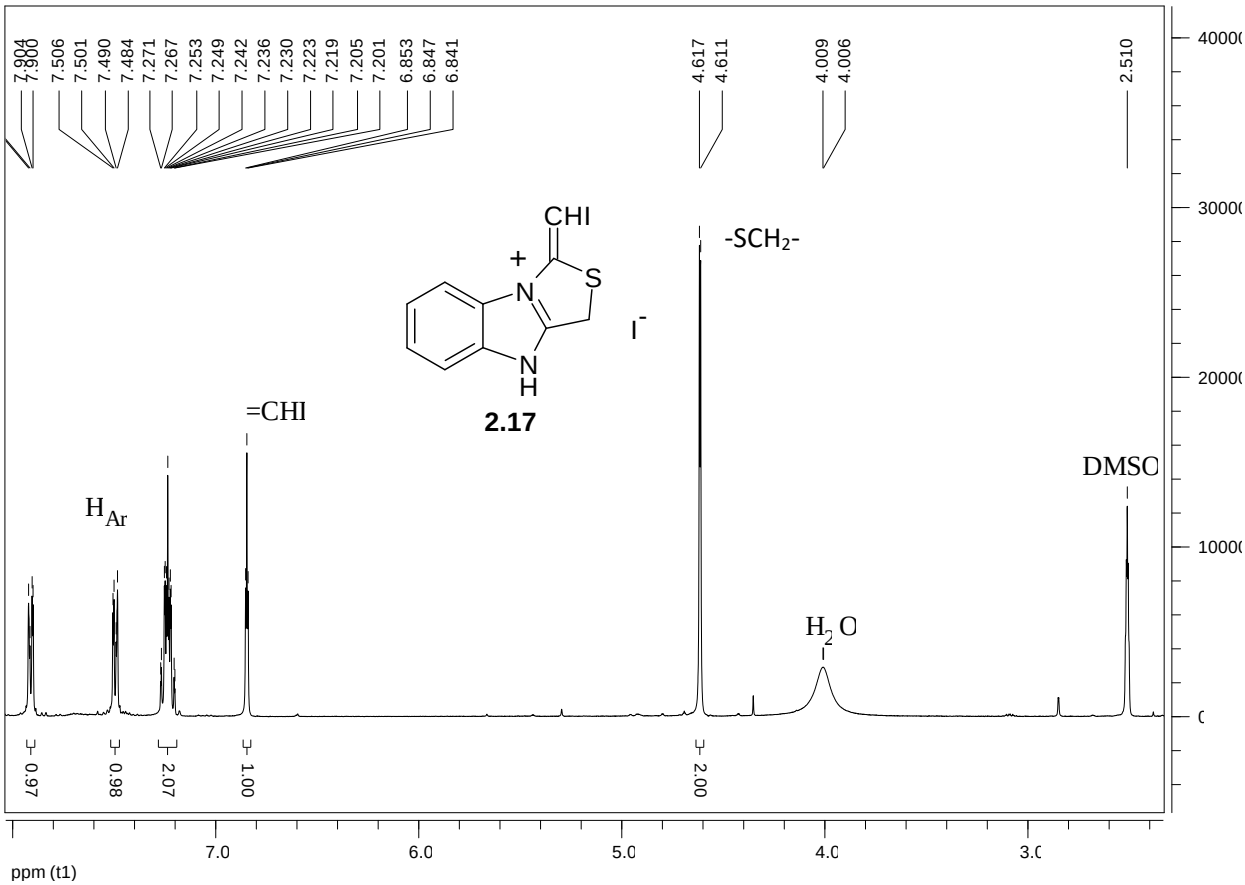


Рисунок 2.6 – Спектр ЯМР ^{1}H иодида 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**2.17**)

Для исследования иодирования 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2а** нами впервые применена альтернативная методика с использованием раствора иода в безводном хлороформе, концентрация которого была установлена методом титрования, ($C(I_2)$ = 34,80 мг/мл), при соотношении исходное соединение : иод, равном, 1:1 и 1:2. При соотношении 1:1 образовалась смесь иодида 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия **2.17** и иодида 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**2.18а**) при соотношении 1,0:1,2. Однако при соотношении 1:2 была получена смесь, представляющая собой полииодид 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**2.19**) с эндоциклической двойной связью и кристаллический продукт присоединения иода по тройной связи, гидротрииодид 2-(2,3-дииод-2-пропенил)сульфанил-1*H*-бензимидазолия (**2.20**), в соотношении ≈ 1,0:0,1 (схема 2.11).

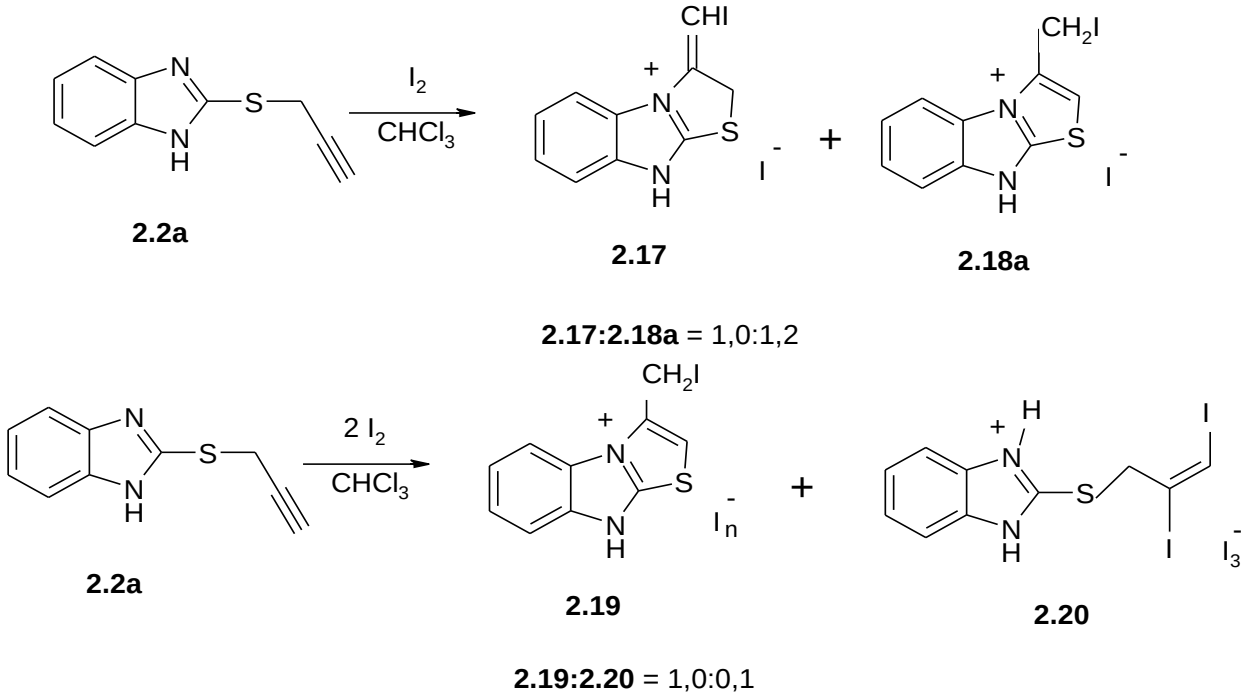


Схема 2.11 – Иодирование 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2а**) в хлороформе при соотношении исходных реагентов 1:1 и 1:2

В спектре ЯМР ^{1}H (соотношение реагентов 1:1) имеются сигналы протонов $–CH_2I$ при δ 4,50 м.д. и сигналы протона –SCH= при δ 7,41 м.д., характерные для иодида **2.17**, сигналы протонов $–SCH_2–$ при δ 4,63 м.д. и сигналы протонов =CHI при δ 6,88 м.д., характерные для соединения **2.18а**. При соотношении 1:2 в спектре ЯМР ^{1}H имеются сигналы протонов $–CH_2I$ при δ 4,53 м.д. и сигналы протона –SCH= при δ 7,54 м.д., характерные для полииодида **2.19**, сигналы протонов $–SCH_2–$ при δ 4,66 м.д. и сигналы протона =CHI при δ 6,97 м.д., характерные для соединения **2.20**.

Для трииодида **2.20** нами впервые получены данные РСА (рисунок 2.7). Полная кристаллографическая информация, полученная в результате РСА

трииодида **2.20**, депонирована в Кембриджском банке структурных данных (№ CCDC 1854668).

Кристаллографические данные для соединения **2.20** представлены в приложении Г, в таблице Г.1

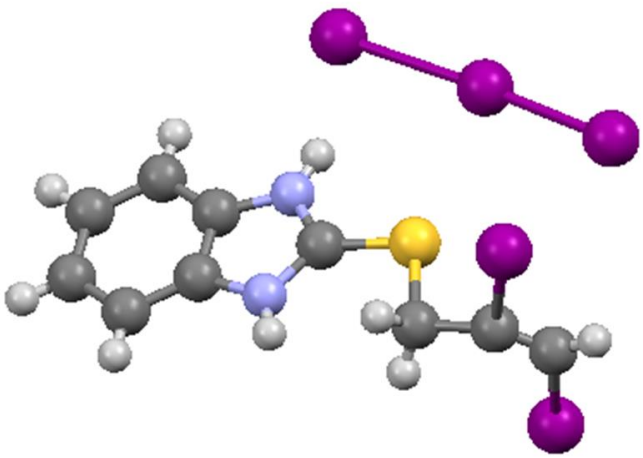


Рисунок 2.7 – Данные РСА трииодида 2-(2,3-дииод-2-пропенил)сульфанил-1*H*-бензимидазолия (**2.20**)

Нами исследовано взаимодействие 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2b**) с раствором иода в безводном хлороформе, концентрация которого установлена методом титрования ($C(I_2)$ = 34,80 мг/мл), при соотношении исходное соединение : иод, равном 1:1. В результате получили смесь иодида 5-метил-3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**2.18b**) и кристаллического продукта присоединения, иодида 2-(2,3-дииод-2-пропенил)-5-метилсульфанил-1*H*-бензимидазолия (**2.21**), в соотношении ≈ 1,0:0,1 (схема 2.12).

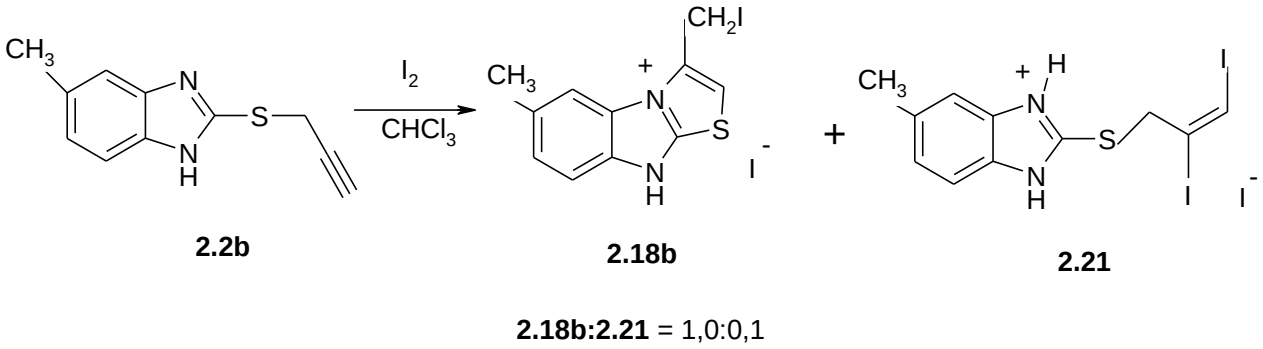


Схема 2.12 – Иодирование 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2b**) в хлороформе при соотношении исходных реагентов 1:1

В спектре ЯМР ^{1}H имеются сигналы протонов $–CH_2I$ при δ 4,50 м.д. и сигналы протона -SCH= при δ 6,87 м.д., характерные для иодида **2.18b**, сигналы протонов

–SCH_2– при δ 4,63 м.д. и сигналы протона =CHI при δ 7,38 м.д., характерные для соединения **2.21**.

Нами также осуществлено взаимодействие 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2a** и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2b** с раствором иода в безводном ацетонитриле, концентрация которого установлена методом титрования ($C(I_2)$ = 44,43 мг/мл). При эквимольном соотношении соединения **2.2a** и иода нами был получен продукт с экзоциклической двойной связью, иодид 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия **2.17**. Однако, в случае иодциклизации соединения **2.2b** был выделен продукт с эндоциклической двойной связью, иодид 5-метил-3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия **2.18b** (схема 2.13).

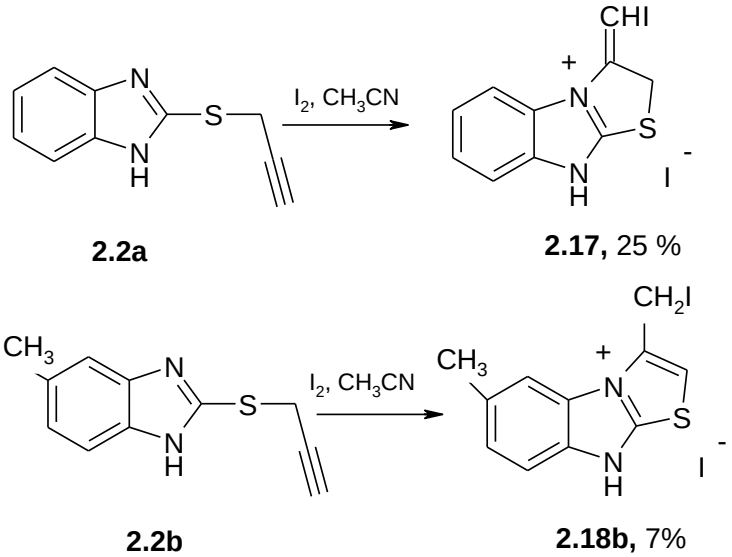


Схема 2.13 – Иодирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (**2.2a,b**)в безводном ацетонитриле при соотношении исходных реагентов 1:1

По данным ЯМР ^{1}H строение иодидов **2.17** и **2.18b** подтверждает наличие сигналов протонов –SCH_2– при δ 4,68 м.д., протона =CHI– при δ 6,98 м.д., а также сигналов протонов –CH_2I при δ 4,46 м.д., и сигнала протона –SCH= при δ 7,18 м.д., соответственно.

Проведено иодирование 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2a** в ледяной уксусной кислоте, при соотношении исходных реагентов 1:2 (схема 2.14).

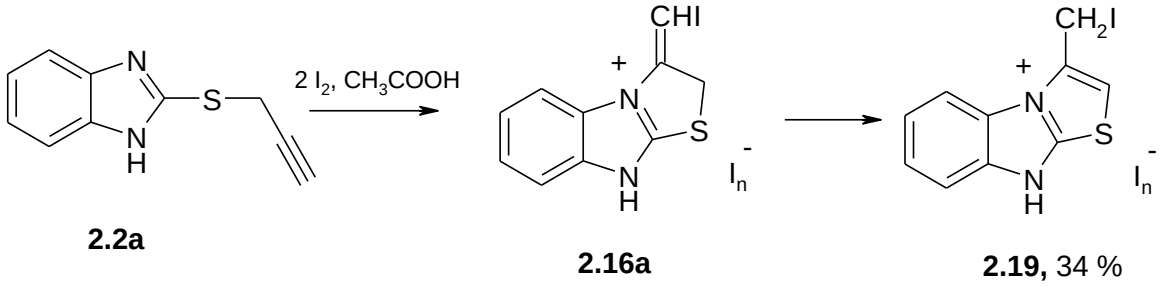


Схема 2.14 – Иодирование 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2a**) в уксусной кислоте при соотношении исходных реагентов 1:2

Сначала образовался полииодид **2.16а**, который полностью изомеризуется в продукт гетероциклизации с эндоциклической двойной связью, полииодид 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**2.19**). Структура соединения **2.19**, который был получен нами в индивидуальном виде, доказана методом ЯМР ^{1}H. В спектре ЯМР ^{1}H имеются сигналы протонов –CH_2I при δ 4,54 м.д. и протона –SCH= при δ 7,24 м.д.

В результате исследования иодирования соединения **2.2а** в диэтиловом эфире при различных соотношениях исходное соединение : иод, равных, 1:1, 1:2, 1:3, установлено, что в ходе реакции сначала образуются полииодиды 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия **2.19** и 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]-тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия **2.16а**, представляющие собой соли, которые находятся в равновесии с основаниями, образующимися при отщеплении HI – 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолом (**2.22**) и 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолом (**2.23**), соответственно (схемы **2.15** и **2.16**).

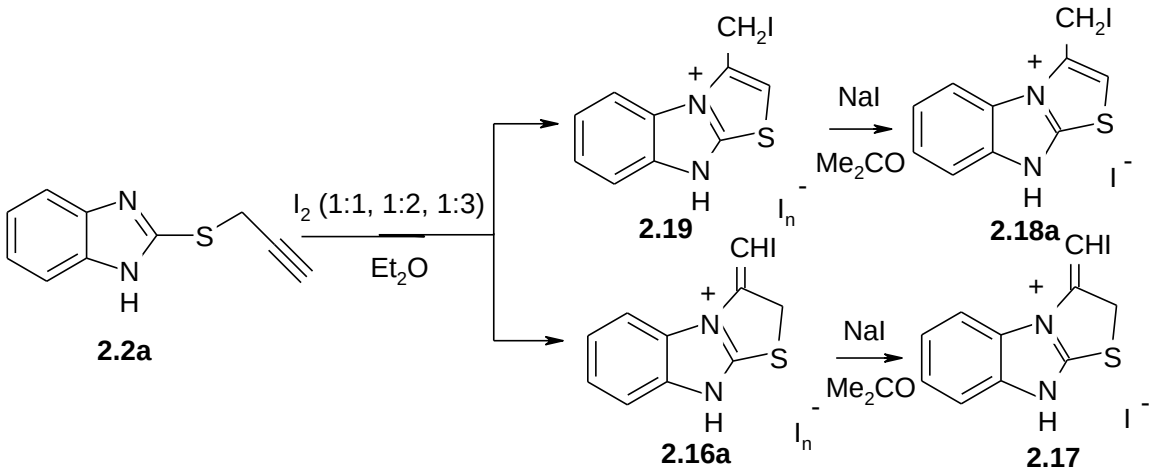


Схема 2.15 – Иодирование 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2а**) в диэтиловом эфире при соотношениях исходных реагентов 1:1, 1:2 и 1:3

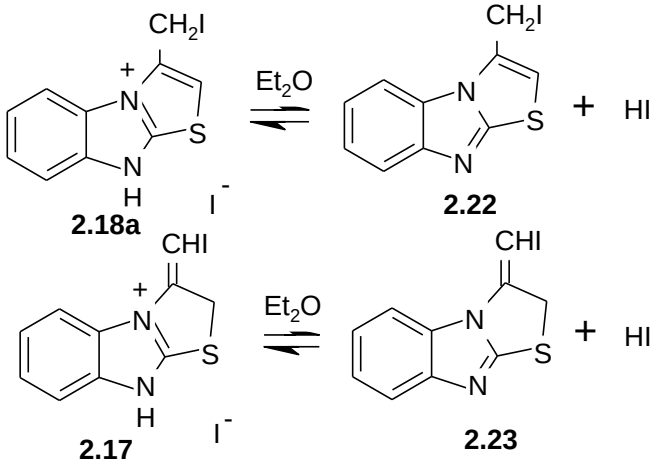


Схема 2.16 – Таутомерное равновесие иодидов **2.17, 2.18а** и оснований **2.22**, **2.23**

Следует отметить, что свободный HI может восстанавливать либо соль, либо основание. Мы предположили, что частично восстанавливаются основания **2.22**, **2.23** с образованием 3-метил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола (**2.24**) и 3-метилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола (**2.25**) (схема 2.17). Из выше сказанного, следует что при увеличении содержания иода в реакционной смеси, увеличивается относительное содержание продуктов восстановления **2.24** и **2.25**, примерно в 6 раз. Данные ЯМР ^{1}H для соединений **2.22 – 2.25** приведены в таблице 2.3.

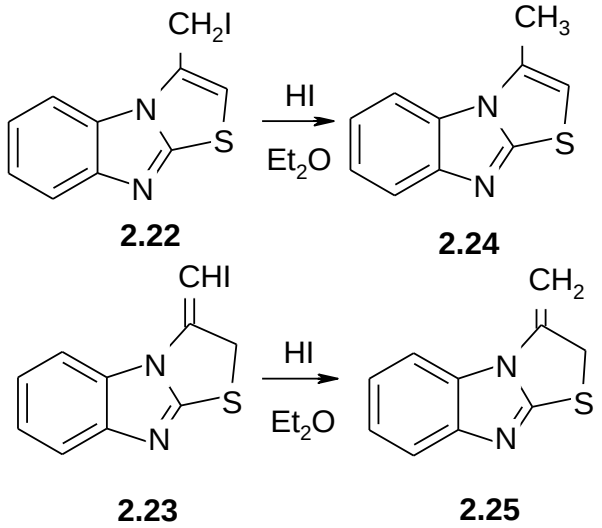


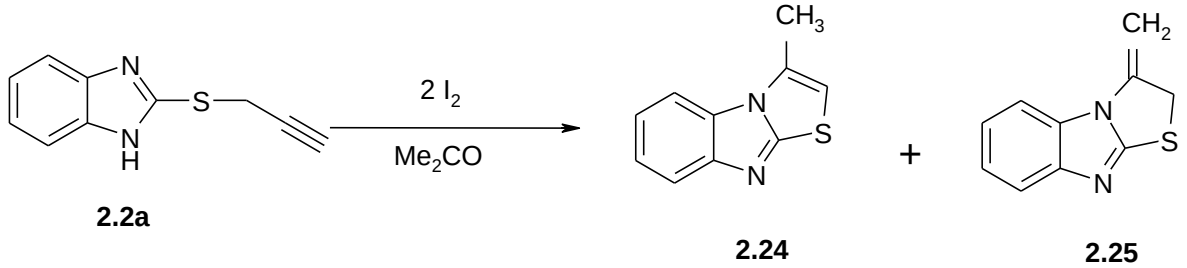
Схема 2.17 – Восстановление оснований **2.22** и **2.23** под действием HI

Таблица 2.3 – Данные ЯМР ^{1}H для 3-(иодметил)-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]-бензимидазола **(2.22),** 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола (**2.23**), 3-метил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **(2.24)** и 3-метилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **(2.25)**

Соединения	**Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц):**
2.22	4,61 (2H, д, –CH_2I); 7,62 (1H, уш. с, –SCH=); 7,20 – 7,23 (2H, м, Ar_H); 7,46 – 7,48 (2H, м, Ar_H)
2.23	4,91 (2H, д, –SCH_2–); 6,84 (1H, с, =CHI); 7,24 – 7,25 (2H, м, Ar_H); 7,59 – 7,61 (2H, м, Ar_H)
2.24	2,37 (3H, с, –CH_3); 7,63 (1H, уш. с, –SCH=); 7,63 – 7,67 (4H, м, Ar_H)
2.25	4,95 (2H, д, –SCH_2–); 5,65 (2H, с, =CH_2); 7,83 – 7,93 (4H, м, Ar_H)

Найдено, что иодирование соединения **2.2а** в ацетоне при соотношении исходных реагентов, равном 1:2, так же идет через восстановление солеобразных продуктов иодциклизации свободным HI, аналогично как в диэтиловом эфире.

Однако в данном случае образуется смесь исключительно нейтральных соединений, 3-метил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **2.24** и 3-метилено-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **2.25** при соотношении ≈ 1,0:0,7 (схема 2.18).



2.24:2.25 = 1,0:0,7

Схема 2.18 – Иодирование 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2a**) в ацетоне при соотношении исходных реагентов 1:2

В спектре ЯМР ^{1}H имеются сигналы протонов –CH_3 при δ 2,38 м.д. и сигналы протона SCH= при δ 7,63 м.д., характерные для соединения **2.24**, а также сигналы протонов –SCH_2– при δ 4,94 м.д. и сигналы протонов =CH_2 при δ 5,65 м.д., характерные для соединения **2.25**.

2.5 Взаимодействие 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2a) с HBr

Найдено, что взаимодействие соединения **2.2a** с HBr, 40 % в ацетоне протекает с образованием бромида 2-пропаргилсульфанил-1*H*-бензимидазолия (**2.26**). При сравнении спектров ЯМР ^{1}H исходного соединения **2.2a** и полученного продукта **2.26** наблюдается смещение сигналов протонов в более слабую область, что, по-видимому, объясняется появление заряда в кольце (схема 2.19).

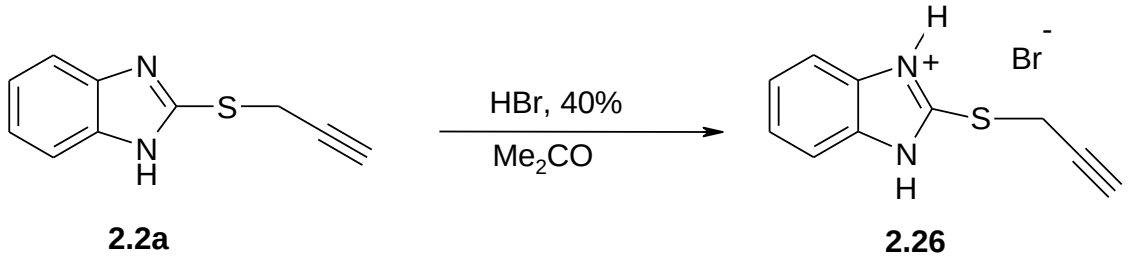


Схема 2.19 – Синтез бромида 2-пропаргил-сульфанил-1*H*-бензимидазолия (**2.26**)

Однако взаимодействие 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2a** с HBr, 40 % без растворителя, протекает с образованием сложной смеси продуктов **2.24, 2.25** и 2-(2-бромпропен-2-ил)сульфанилбензимидазола (**2.27**), при соотношении ≈ 1:1:3.

В спектре ЯМР ^{1}H имеются сигналы протонов –CH_3 при δ 2,87 м.д., протонов –SCH_2Br при δ 4,29 м.д., протонов =CH_2 при δ 5,58 м.д.

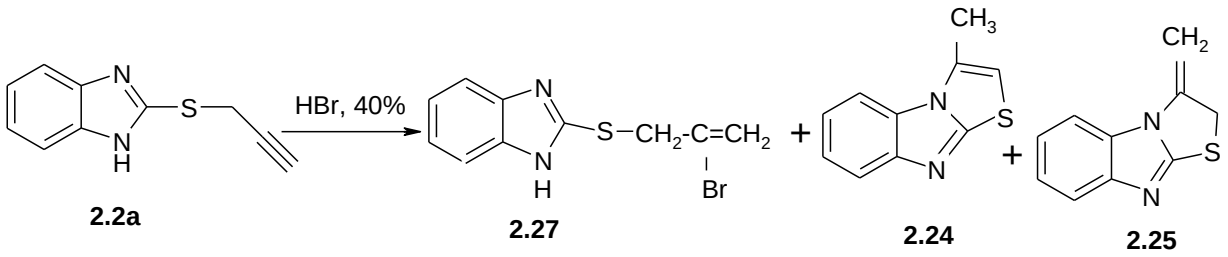


Схема 2.20 – Взаимодействие 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2a**) с HBr

2.6 Окисление 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2a)

В литературе ранее не было изучено окисление 2-пропаргилсульфанилбензимидазолов. Нами впервые был синтезирован 2-пропаргилсульфонилбензимидазол (**2.28**) в системе H_2O_2, 30 %–CH_3COOH (схема 2.21).

По данным ЯМР ^{1}H (рисунок 2.8) для соединения **2.28** можно сказать, что окисление прошло лишь частично, так как присутствуют сигналы –SO_2–CH_2– группы при δ 6,92 м.д. Их мы сравнили с данными, приведенными в статье, где исследовалось окисление аллилсульфидов хинолина [36].

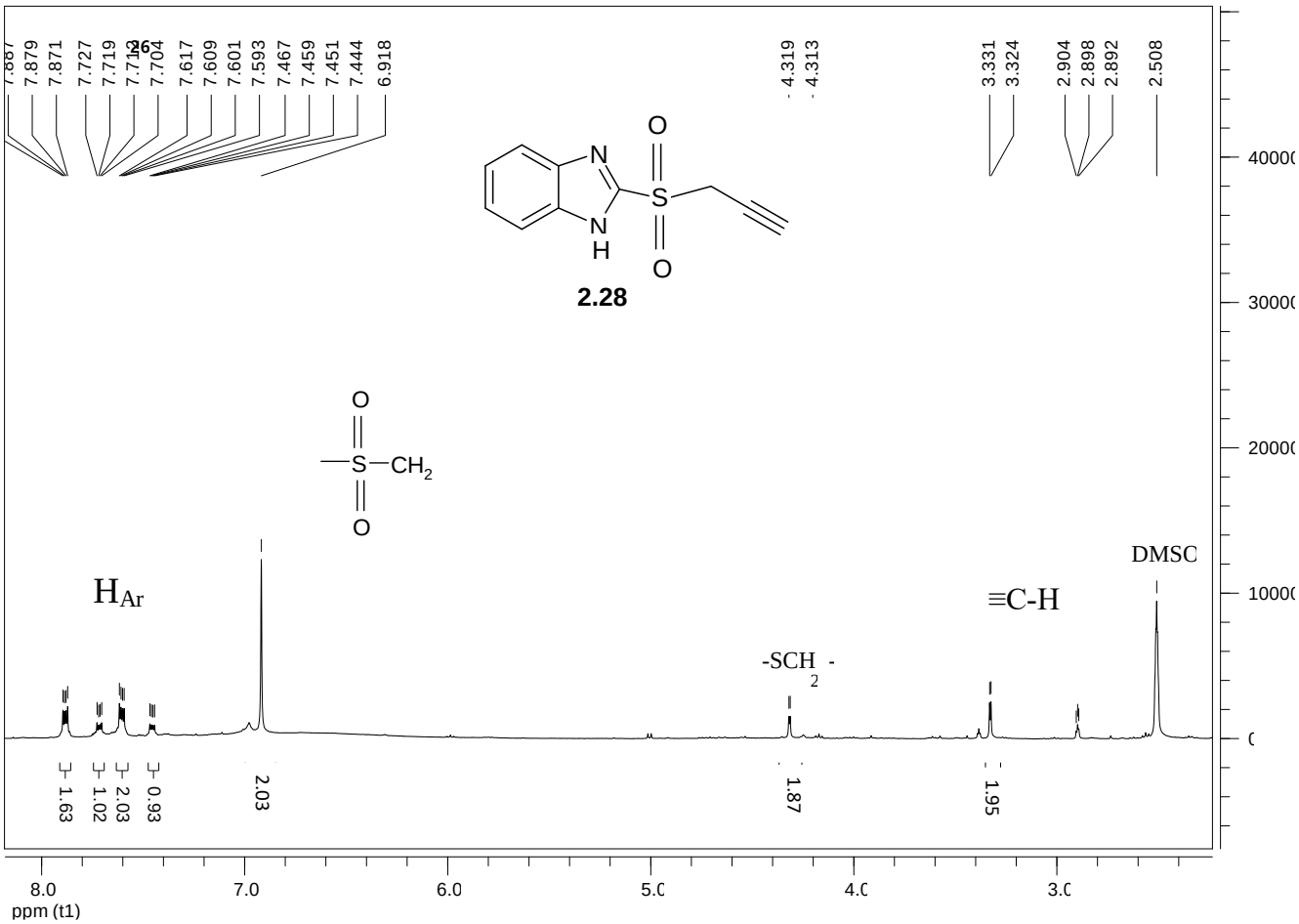


Рисунок 2.8 – Спектр ЯМР ^{1}H 2-пропаргилсульфонилбензимидазола (**2.28**)

Однако по данным ЯМР ^{1}H, окисление в системе $KMnO_4$–CH_3COOH не произошло, сульфон **2.28** не образовался.

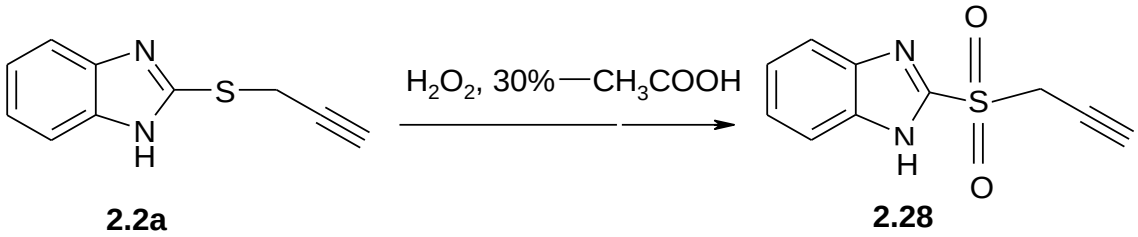


Схема 2.21 – Окисление 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2a**)

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления установлены на аппарате для определения температуры плавления «ПТП ТУ-25-11-1144-76» и не корректировались. Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C записаны на приборах «Bruker DRX-400» и «AVANCE-500» в ДМСО-d_6 и $CDCl_3$, внутренний стандарт – ТМС. ГХ–МС анализ проведен на приборе «GCMS SHIMADZU QP2010 Ultra» в режиме электронной ионизации ЭИ (70 эВ). РСА кристалла соединения **2.2a** и **2.20** проводили на дифрактометре Bruker D8 Quest (Mo K_{α}-излучение, λ 0,71073 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* [37]. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены по программам SHELXL/PC [38] и OLEX2 [39]. 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 1473382 для соединения **2.2a** № CCDC 1854668 для соединения **2.20**; deposit@ccdc.cam.ac.uk; http://www.ccdc.cam.ac.uk).

Исходные соединения бензимидазол-2-тиол **2.1a**, 5-метилбензимидазол-2-тиол **2.1b**, пропаргилбромид (3-бромпропин), аллилбромид (3-бромпропен), 2,3-дибромпропен – коммерческие препараты фирмы «Alfa Aesar. A Johnson Matthey Company».

3.1 Синтез и исследование алкин-алленовой перегруппировки 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b)

Синтез 2-пропаргилсульфанил- (2.2a) и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2b) (общая методика)

В плоскодонную колбу поместили КОН (0,29 г, 0,005 моль), затем добавили каплю дистиллированной воды и ДМФА (5 мл). После чего поместили бензимидазол-2-тиол **2.1a** (0,771 г, 0,005 моль) или 5-метилбензимидазол-2-тиол **2.1b** (0,825 г, 0,005 моль) и пропаргилбромид (0,43 мл, 0,005 моль). Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке. Через 4 сут к реакционной смеси прилили дистиллированную воду (50 мл) при внешнем охлаждении. Осадки отфильтровали, сушили.

2-Пропаргилсульфанилбензимидазол (**2.2a**). Белые кристаллы, выход 1,105 г (85 %), Т.пл. 162 °С. Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн.}$, %): 188 $[M]^{+\bullet}$ (100), 186 (45), 161 (5), 155 (10), 143 (5), 134 (10), 129 (15), 102 (13), 94 (12), 75 (7), 63 (5), 59 (7), 51 (3), 39 (7).

5-Метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол (**2.2b**). Светло-коричневый порошок, выход 0,768 г (56 %), Т.пл. 120 °С. Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), *m/z*

($I_{отн.}$, %): 202 $[M]^{+\bullet}$ (100), 168 (3), 157 (3), 143 (5), 116 (5), 101 (10), 89 (10), 77 (5), 71 (2), 63 (5), 51 (3), 40 (10).

Спектральные данные ЯМР ^{1}H и ^{13}C полученных соединений **2.2a,b** приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Спектральные данные ЯМР ^{1}H и ^{13}C (500,13 и 125,76 МГц, DMSO-d_6) соединений **2.2a,b**

Соединение	Данные ЯМР: химический сдвиг, δ, м.д. (КССВ, J, Гц)
2.2a	**^{1}H**: 3,21 (1H, т, ^{4}J = 2,5, ≡C–H); 4,15(2H, д, ^{4}J = 2,5, –SCH_2–); 7,14 (2H, м, H-5, H-6); 7,48 (2H, уш. с, H-4, H-7); 12,65 (1H, уш. с, NH)
	^{13}C: 117,55 (C-4, C-7); 121,29 (C-6); 121,86 (C-5); 135,48 (C-3a, C-7a); 148,35 (C-2)
2.2b	**^{1}H**: 2,39 (3H, с, –CH_3); 3,20 (1H, т, ^{4}J = 2,5, ≡C–H); 4,11 (2H, д, ^{4}J = 2,5, –SCH_2–); 6,96 (1H, д, ^{3}J = 8,2, H-6); 7,30 (2H, м, H-4, H-7); 12,50 (1H, уш. с, NH)
	^{13}C: 21,20 (5-CH_3); 122,91 (C-6); 130,76 (C-3a, C-7a); 147,66 (C-2)

Алкилирование бензимидазол-2-тиола (2.1a) пропаргилбромидом в системе ДМФА–2КОН

В плоскодонную колбу поместили КОН (0,56 г, 0,010 моль), затем добавили каплю дистиллированной воды и ДМФА (5 мл). После чего поместили бензимидазол-2-тиол **2.1a** (0,751 г, 0,005 моль) и пропаргилбромид (0,43 мл, 0,005 моль), раствор сразу помутнел. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке. Через 3 сут добавляли к реакционной смеси дистиллированную воду (50 мл) при внешнем охлаждении. Осадок светло-желтого цвета, представляющий смесь 3-метилено[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазола (**2.3a**), 2-алленилсульфанилбензимидазола (**2.4a**) и 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**2.5a**) отфильтровали, сушили. Выход 0,327 г, Т.пл. 208 – 210 °С.

3-Метилено[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазол (2.3a). Данные ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (КССВ, J, Гц): 4,35 (2H, д, ^{4}J = 2,4, –SCH_2–); 5,65 (1H, с, =CH); 5,94 (1H, с, =CH); 7,08 – 7,10 (2H, м, Ar_H); 7,40 – 7,42 (2H, м, Ar_H).

2-Алленилсульфанилбензимидазол (2.4a). Данные ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (КССВ, J, Гц): 5,20 (2H, д, ^{4}J = 6,4, =CH_2); 6,58 (1H, т, ^{4}J = 6,4, –SCH=); 7,13 – 7,15 (2H, м, Ar_H); 7,47 – 7,49 (2H, м, Ar_H).

3-Метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (2.5a). Данные ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (КССВ, J, Гц): 2,74 (3H, д, ^{4}J = 1,1, –CH_3); 6,74 (1H, д, ^{4}J = 1,2, –SCH=); 7,27 – 7,29 (2H, м, Ar_H); 7,62 – 7,87 (2H, м, Ar_H).

Синтез 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-a]бензимидазола (2.6a)

В круглодонную колбу поместили КОН (0,056 г, 1 ммоль), ДМСО (15 мл) и 2-пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2a** (0,206 г, 1 ммоль). Смесь желтоватого цвета грели на водяной бане с обратным холодильником. После того как смесь закипела, нагрев продолжили в течение 1,5 – 2 ч, при этом заметили изменение цвета раствора на темно-желтый. Добавили воду (50 мл), отфильтровали осадок, сушили. Получили порошок светло-желтого цвета. Выход 0,105 г (56 %), Т.пл. 150 °С. Данные ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (КССВ, J, Гц): 2,74 (3H, д, ^{4}J = 1,3, 3-CH_3); 6,86 (1H, м, –SCH=); 7,25 (1H, м, Ar_H); 7,34 (1H, м, Ar_H); 7,69 (1H, м, Ar_H); 7,96 (1H, м, Ar_H).

Реакция 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2b) в системе ДМСО–КОН

В круглодонную колбу поместили КОН (0,056 г, 1 ммоль), ДМСО (15 мл) и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2b** (0,206 г, 1 ммоль). Смесь желтоватого цвета грели на водяной бане с обратным холодильником. После того как смесь закипела, нагрев продолжили в течение 1,5 – 2 ч., заметили, что изменился цвет раствора на желто-оранжевый. Добавили воду (50 мл), отфильтровали осадок, сушили. Получили порошок светло-коричневого цвета, который представляет собой смесь 3,7-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**2.6b**) и 3,6-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазола (**2.7**) с выходом 0,186 г, Т.пл. 108 – 115 °С.

3,7-Диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (2.6b). Данные ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (КССВ, J, Гц): 2,71 (6H, д, ^{4}J = 1,3, 3-CH_3, 7-CH_3); 6,71 (1H, м, –SCH=); 7,11 (1H, м, Ar_H); 7,68 (1H, м, Ar_H); 7,75 (1H, м, Ar_H).

3,6-Диметил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазол (2.7). Данные ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (КССВ, J, Гц): 2,73 (6H, д, ^{4}J = 1,3, 3-CH_3, 6-CH_3); 6,71 (1H, м, –SCH=); 7,01 (1H, м, Ar_H); 7,24 (1H, м, Ar_H), 7,43 (1H, м, Ar_H).

Взаимодействие 5-R-бензимидазол-2-тиолов (2.1a,b) с пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH (общая методика)

Смешали два раствора при перемешивании, первый из которых состоял из пропаргилбромида (0,09 мл, 1 ммоль) и метанола (3 мл), а второй – бензимидазол-2-тиола **2.2a** (0,189 г, 1 ммоль) или 5-метилбензимидазол-2-тиола **2.2b** (0,205 г, 1 ммоль) и метанол (4 мл). Далее в смесь поместили металлический натрий (0,030 г, 1 ммоль). Грели на водяной бане без перемешивания с обратным холодильником в течение 3 ч, охладили раствор до 0 ºС, но осадок не выпал. Вылили смесь на чашку Петри, остаток после испарения растворителя обработали ацетоном и отфильтровали. После испарения ацетона в результате реакции соединения **2.1a** образовалось масло желто-красного цвета, которое по данным ЯМР ^{1}H является смесью 2-алленилсульфанилбензимидазола **2.4a** и 3-метил[1,3]-тиазоло[3,2-*b*]бензимидазола **2.5a** с выходом 0,078 г, а в реакции соединения **2.1b** – коричневое масло, представляющее собой смесь 3,7-диметил[1,3]тиазоло-

[3,2-*a*]бензимидазола (**2.5b**) и 3,6-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазола (**2.8**) с выходом 0,113 г.

2-Алленилсульфанилбензимидазол (2.4a). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 5,30 (2H, д, ^{4}J = 6,4, =CH_2); 6,63 (1H, т, ^{4}J = 6,4, –SCH=); 7,14 (1H, м, Ar_H); 7,15 (1H, м, Ar_H); 7,46 (1H, м, Ar_H); 7,49 (1H, м, Ar_H).

3-Метил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазола (2.5a). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 2,74 (3H, д, ^{4}J = 1,4, –CH_3); 6,86 (1H, т, ^{4}J = 1,3, –SCH=); 7,26 (1H, м, Ar_H); 7,32 (1H, м, Ar_H); 7,70 (1H, м, Ar_H); 7,95 (1H, м, Ar_H).

3,7-Диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (2.5b). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 2,45 (3H, с, 7-CH_3); 6,81 (1H, т, –SCH=); 2,70 (1H, д, ^{4}J = 1,4, 3-CH_3); 7,15 (1H, м, Ar_H); 7,77 (1H, м, Ar_H); 7,82 (1H, м, Ar_H).

3,6-Диметил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазол (2.8). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 2,48 (3H, с, 6-CH_3); 6,81 (1H, т, –SCH=); 2,72 (1H, д, ^{4}J = 1,4, 3-CH_3); 7,06 (1H, м, Ar_H); 7,47 (1H, м, Ar_H); 7,55 (1H, м, Ar_H).

3.2 Алкилирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b)

Реакция 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b) с 3-бромпропеном в системе K_2CO_3–Me_2CO (общая методика)

2-Пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2a** (0,188 г, 1 ммоль) или 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2b** (0,188 г, 1 ммоль) растворили в ацетоне (10 мл), после чего добавили K_2CO_3 (0,138 г, 1 ммоль) и 3-бромпропен (аллилбромид) (0,086 мл, 1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь на мешалке 7 сут, отфильтровали, из фильтрата испарили растворитель. По данным ЯМР ^{1}H алкилирование протекает не полностью в обоих случаях. Полученный в результате реакции соединения **2.2a** кристаллический осадок для соединения **2.2a** светло-желтого цвета представляет собой смесь исходного соединения **2.2a** и 1-аллил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.9a**) массой 0,110 г. В результате реакции соединения **2.2b** получили масло коричневого цвета, которое представляет собой смесь исходного соединения **2.2b**, 1-аллил-5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.9b**) и 3-аллил-5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.10**) массой 0,090 г.

1-Аллил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол (2.9a). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 3,20 (1H, т, ≡C–H); 4,20 (2H, д, ^{4}J = 2,6, –SCH_2–); 4,82 (2H, м, –NCH_2–); 5,00 (1H, д, ^{4}J = 2,3, =CH_2); 5,20 (1H, д, ^{4}J = 2,1, =CH_2); 5,95 (1H, м, –CH=); 7,13 – 7,22 (4H, м, Ar).

1-Аллил-5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол (2.9b). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 2,42 (3H, с, –CH_3); 3,22 (1H, т, ≡C–H); 4,16 (2H, д, –SCH_2–); 4,77 (2H, м, –NCH_2–); 4,97 (1H, д, =CH_2); 5,03 (1H, д, ^{4}J = 2,4, =CH_2); 5,90 (1H, м, –CH=); 7,27 – 7,36 (3H, м, Ar).

3-Аллил-5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол (2.10). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 2,51 (3H, с, –CH_3); 3,21 (1H, т, ^{4}J = 2,6, ≡C–H); 4,17 (2H, д, –SCH_2–); 4,79 (2H, м, –NCH_2–); 5,10 (1H, д, ^{4}J = 2,3, =CH_2); 5,20 (1H, д, ^{4}J = 2,1, =CH_2); 5,95 (1H, м, –CH=); 7,40 – 7,47 (3H, м, Ar).

Реакция 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b) с 3-бромпропином в системе K_2CO_3–Me_2CO (общая методика)

2-Пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2a** (0,188 г, 1 ммоль) или 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2b** (0,202 г, 1 ммоль) растворили в ацетоне (10 мл), после чего добавили K_2CO_3 (0,138 г, 1 ммоль) и 3-бромпропин (пропаргилбромид) (0,086 мл, 1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь на мешалке 7 сут. Отфильтровали, после испарения растворителя получили смесь 1-пропаргил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.11a**) и исходного соединения **2.2a**, в виде кристаллического осадка светло-коричневого цвета. Выход 0,141 г, Т.пл. 90 – 93 °С; в случае реакции соединения **2.2b** получили смесь 5-метил-1-пропаргил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.11b**), 5-метил-2-пропаргил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.12**), представляющую собой масло с кристаллическим осадком массой 0,210 г.

1-Пропаргил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол (2.11a). Данные ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 3,23 (1H, т, ≡C–H); 3,46 (1H, т, ≡C–H); 4,21 (2H, д, –SCH_2–); 5,10 (2H, м, –NCH_2–); 7,60 – 7,62 (4H, м, Ar).

5-Метил-1-пропаргил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол (2.11b). Данные ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 2,41 (3H, с, –CH_3); 3,22 (2H, т, ≡C–H); 4,18 (2H, д, –SCH_2–); 5,05 (2H, м, –NCH_2–); 7,06 – 7,09 (3H, м, Ar).

5-Метил-3-пропаргил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол (2.12). Данные ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 2,45 (3H, с, –CH_3); 3,45 (2H, т, ≡C–H); 4,19 (2H, д, –SCH_2–); 5,06 (2H, м, –NCH_2–); 7,40 – 7,46 (3H, м, Ar).

Реакция 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b) с этилбромидом в системе ДМФА–КОН (общая методика)

В плоскодонную колбу поместили КОН (0,112 г, 0,002 моль), добавили каплю дистиллированной воды и ДМФА (5 мл). Затем поместили 2-пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2a** (0,376 г, 0,002 моль) или 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2b** (0,404 г, 0,002 моль) и этилбромид (0,15 мл, 0,002 моль). Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке. Через 9 сут прилили к реакционной смеси дистиллированную воду (50 мл). В обоих случаях осадок не образовался, реакционную смесь вылили на чашку Петри, образовавшееся масло после испарения растворителя и воды, обработали ацетоном, выпавший неорганический осадок отфильтровали. Остаток после испарения ацетона, в виде масла, обработали хлороформом, после этого отфильтровали светло-желтый осадок выход 0,065 г, Т.пл. 138 – 140 °С, в случае реакции соединения **2.2a**; в случае реакции соединения **2.2b** получили осадок выход 0,023 г, Т.пл. 105 – 107 °С. Из фильтрата (реакции соединения **2.2a**), в виде масла коричневого цвета, получили смесь 2-пропаргилсульфанил-1-этилбензимидазола (**2.13a**) и 2-алленилсульфанил-1-этилбензимидазола (**2.14**). Выход 0,148 г. Из фильтрата соединения **2.2b**, в виде масла коричневого цвета, получили смесь 5-метил-2-пропаргилсульфанил-1-этилбензимидазола (**2.13b**) и 5-метил-2-пропаргилсульфанил-3-этилбензимидазола (**2.15**). Выход 0,294 г.

2-Пропаргилсульфанил-1-этилбензимидазол (2.13a). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 1,22 (3H, т, ^{3}J = 7,2, –CH_3); 2,95 (2H, м, –NCH_2–); 3,23 (1H, т, ≡C-H); 3,33 (2H, кв, –CH_2–); 4,20 (2H, д, ^{4}J = 2,3, –SCH_2–); 7,47 (1H, м, Ar_H); 7,53 (1H, м, Ar_H); 7,55 (1H, м, Ar_H).

2-Алленилсульфанил-1-этилбензимидазол (2.14). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 1,29 (3H, т, ^{3}J = 6,2, –CH_3); 2,95 (2H, м, –NCH_2–); 3,23 (1H, т, ≡C-H); 3,33 (2H, кв, –CH_2–); 4,20 (2H, д, ^{4}J = 2,3, –SCH_2–); 5,32 (2H, д, =CH_2); 6,35 (1H, т, –SCH=); 7,13 (1H, м, Ar_H); 7,15 (1H, м, Ar_H); 7,22 (1H, м, Ar_H).

5-Метил-2-пропаргилсульфанил-1-этилбензимидазол (2.13b). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 1,22 (3H, т, –CH_3); 2,39 (3H, с, –CH_3); 2,95 (2H, м, -NCH_2-); 3,21 (1H, т, ^{4}J = 2,5, ≡C-H); 3,29 (2H, кв, –CH_2–); 4,13 (2H, д, ^{4}J = 2,5, –SCH_2–); 6,94 (1H, м, Ar_H); 6,96 (1H, м, Ar_H); 6,98 (1H, м, Ar_H).

5-Метил-2-пропаргилсульфанил-3-этилбензимидазол (2.15). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 1,35 (3H, т, ^{3}J = 7,3, –CH_3); 2,39 (3H, с, –CH_3); 2,95 (2H, м, -NCH_2-); 3,21 (1H, т, ^{4}J = 2,5, ≡C-H); 3,29 (2H, кв, –CH_2–); 4,13 (2H, д, ^{4}J = 2,5, –SCH_2–); 7,23 (1H, м, Ar_H); 7,32 (1H, м, Ar_H); 7,35 (1H, м, Ar_H).

3.3 Иодирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b)

Синтез иодида 3-иодметилено-2,3-дигидро-9H-[1,3]тиазоло[2,3-b]бензимидазолия (2.17) в хлороформе и безводном ацетонитриле

Метод А. К раствору иода (0,147 г, 1,6 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавили раствор 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2a** (0,246 г, 0,8 ммоль) в хлороформе (10 мл). Через 7 сут вылили раствор в чашку Петри, после того как испарился хлороформ получили масло темно-коричневого цвета, растворили его в ацетоне и добавили NaI. Образовался светло-коричневый осадок иодида 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**2.17**), который фильтровали и сушили. Выход 0,086 г (20 %), Т.пл. 143 – 145 °С. Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 4,61 (2H, д, ^{4}J = 2,4, –SCH_2–); 6,85 (1H, м, ^{4}J = 2,4, =CHI); 7,27 (1H, м, Ar_H); 7,49 (1H, м, Ar_H); 7,50 (1H, м, Ar_H); 7,90 (1H, м, Ar_H).

Метод Б. 2-Пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2a** (0,188 г, 1 ммоль) растворили в безводном ацетонитриле (10 мл) и добавили раствора иода в безводном ацетонитриле (C(I_2) = 44,43 мг/мл) (5,72 мл, 1 ммоль). Через неделю образовался осадок иодида 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]-бензимидазолия **2.17.** Выход 0,109 г (25 %), Т.пл. 150 – 152 °С, светло-коричневый осадок.

Синтез полииодида 3-иодметилено-6-метил-2,3-дигидро-9H-[1,3]тиазоло-[2,3-b]бензимидазолия (2.16b) в хлороформе

К раствору иода (0,129 г, 1,4 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавили раствор 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2b** (0,212 г, 0,7 ммоль) в хлороформе (10 мл). Через 7 сут вылили раствор в чашку Петри, после того как испарился хлороформ получили масло темно-коричневого цвета, растворили его в ацетоне и добавили NaI. Образования осадка иодида не наблюдали, поэтому

прилили воду (50 мл). В результате образовался черный кристаллический осадок полииодида 3-иодметилено-6-метил-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**2.16b**). Выход 0,031 г (10 %), Т.пл. 94 °С. Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 2,45 (3H, с, –CH_3); 4,60 (2H, д, ^{4}J = 2,0, –SCH_2–); 6,84 (1H, т, ^{4}J = 2,1, =CHI); 7,07 (1H, м, Ar_H); 7,36 (1H, м, Ar_H); 7,75 (1H, м, Ar_H).

Иодирование 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2.2a,b) с использованием заранее приготовленного раствора иода в безводном хлороформе с концентрацией (C(I_2) = 34,80 мг/мл), установленной методом титрования, при соотношении исходных реагентов 1:1 (общая методика)

2-Пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2a** (0,094 г, 0,5 ммоль) или 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2b** (0,101 г, 0,5 ммоль) растворили в безводном хлороформе (10 мл) и добавили раствор иода в безводном хлороформе (C(I_2) = 34,80 мг/мл) (3,65 мл, 0,5 ммоль). В обоих случаях при комнатной температуре образовалось небольшое количество осадка коричневого цвета, выдержали реакционную смесь 21 сут при температуре –18 °С, осадка стало больше. Осадки фильтровали и сушили. В случае реакции соединения **2.2a** получили маслянистый кристаллический осадок коричневого цвета, который представляет собой смесь, иодида 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло-[2,3-*b*]бензимидазолия **2.17** и иодида 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**2.18a**). Выход 0,200 г, Т.пл. 128 – 130 °С. В случае реакции соединения **2.2b** получили маслянистый коричневый осадок, представляющий собой смесь, иодида 3-иодметил-5-метил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**2.18b**) и продукта присоединения иода, иодида 2-(2,3-дииод-2-пропенил)-5-метилсульфанил-1*H*-бензимидазолия (**2.21**). Выход 0,020 г, Т.пл. 160 – 162 °С.

Иодид 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (2.18a). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 4,50 (2H, с, –CH_2I); 7,41 (1H, с, –SCH=); 7,23 – 7,37 (4H, м, Ar_H).

Иодид 3-иодметил-5-метил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (2.18b). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 2,44 (3H, с, –CH_3); 4,63 (2H, с, –CH_2I–); 7,33 (1H, с, –SCH=); 7,40 – 7,43 (4H, м, Ar_H).

Иодид 2-(2,3-дииод-2-пропенил)-5-метилсульфанил-1*H*-бензимидазолия (2.21). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 2,45 (3H, с, –CH_3); 4,50 (2H, с, –SCH_2–); 6,87 (1H, с, =CHI); 7,84 – 7,87 (4H, м, Ar_H).

Иодирование 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2a) с использованием заранее приготовленного раствора иода в безводном хлороформе с концентрацией (C(I_2) = 34,80 мг/мл), установленной методом титрования, при соотношении исходных реагентов 1:2

2-Пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2a** (0,094 г, 0,5 ммоль) растворили в безводном хлороформе (10 мл) и добавили раствор иода в безводном хлороформе (C(I_2) = 34,80 мг/мл) (7,30 мл, 1 ммоль). При комнатной температуре образовалось небольшое количество осадка черного цвета, выдержали 21 сут при температуре -18 °С, осадка стало больше. Отфильтровали маслянистый кристаллический

осадок черного цвета, который представляет собой смесь полииодида 3-(иодметил)-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**2.19**) и трииодида 2-(2,3-дииод-2-пропенил)сульфанил-1*H*-бензимидазолия (**2.20**). Выход 0,309 г, Т.пл. 86 – 90 °С.

Полииодид 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (2.19). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 4,53 (2H, с, –CH_2I); 7,45 (2H, с, –SCH=); 7,52 – 7,55 (4H, м, Ar_H); 7,73 – 7,75 (4H, м, Ar_H).

Трииодид 2-(2,3-дииод-2-пропенил)сульфанил-1*H*-бензимидазолия (2.20). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 4,66 (2H, д, ^{4}J=2,4, –SCH_2–), 6,97 (2H, с, =CHI), 7,22 – 7,35 (4H, м, Ar_H).

Синтез иодида 3-иодметил-5-метил-9H-[1,3]тиазоло[2,3-b]бензимидазолия (2.18b) в безводном ацетонитриле

5-Метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2b** (0,202 г, 1 ммоль) растворили в безводном ацетонитриле (10 мл) и добавили раствор иода в безводном ацетонитриле (C(I_2) = 44,43 мг/мл) (5,72 мл, 1 ммоль). Через неделю выпал иодид 3-иодметил-5-метил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия **2.18b**. Выход 0,034 г (7 %), светло-коричневый осадок, Т.пл. 110 – 112 °С.

Синтез полииодида 3-иодметил-9H-[1,3]тиазоло[2,3-b]бензимидазолия в ледяной уксусной кислоте (2.19)

К раствору иода (0,514 г, 2 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (10 мл) прилили раствор 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2a** (0,190 г, 1 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (10 мл). Через 7 сут вылили раствор в чашку Петри, после того как испарился растворитель получили масло темно-коричневого цвета, обработали его ацетоном и добавили NaI. Образования осадка иодида не наблюдали, поэтому прилили воду (50 мл). Образовался черный кристаллический осадок полииодида 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия **2.19**. Выход 0,106 г (34 %), Т.пл. 98 °С.

Иодирование 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2a) в диэтиловом эфире

Метод А (при соотношении исходных реагентов 1:1). К раствору иода (0,254 г, 1 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) добавили раствор 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2a** (0,188 г, 1 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл). В течение 21 сут ничего не образовалось, вылили раствор в чашку Петри, после испарения растворителя получили масло темно-коричневого цвета, растворили его в ацетоне и добавили NaI. Образования осадка иодида не наблюдали, поэтому прилили воду (50 мл), на дне образовалось масло, воду декантировали. Получили смесь 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола (**2.22**) и 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола (**2.23**), а также 3-метил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола (**2.24**) и 3-метилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола (**2.25**) в виде осадка темно-коричневого цвета. Выход 0,078 г, Т.пл. 90 – 95 °С.

3-Иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазол (2.22). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 4,61 (2H, д, ^{4}J = 2,4, –CH_2I); 7,62 (1H, уш. с, –SCH=); 7,20 – 7,23 (2H, м, Ar_H); 7,46 – 7,48 (2H, м, Ar_H).

3-Иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазол (2.23). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 4,91 (2H, д, ^{4}J = 2,5, –SCH_2–); 6,84 (1H, с, =CHI); 7,24 – 7,25 (2H, м, Ar_H); 7,59 – 7,61 (2H, м, Ar_H).

3-Метил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазол (2.24) Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 2,37 (3H, с, –CH_3); 7,63 (1H, уш. с, –SCH=); 7,63 – 7,67 (4H, м, Ar_H).

3-Метилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазол (2.25). Данные ЯМР ^{1}H, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 4,95 (2H, д, ^{4}J = 2,5, –SCH_2–); 5,65 (2H, с, =CH_2); 7,83 – 7,93 (4H, м, Ar_H).

Метод Б (при соотношении исходных реагентов 1:2). К раствору иода (0,508 г, 2 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) добавили раствор 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2а** (0,188 г, 1 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл). В течение 21 сут ничего не образовалось, вылили раствор в чашку Петри, после испарения растворителя получили масло темно-коричневого цвета, растворили его в ацетоне и добавили NaI. Образования осадка иодида не наблюдали, поэтому прилили воду (50 мл), на дне образовалось масло, воду декантировали. Получили смесь, 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **2.22** и 3-иодометилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **2.23**, а также 3-метил-9*H*-[1,3]-тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **2.24** и 3-метилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло-[2,3-*b*]бензимидазола **2.25** в виде осадка темно-коричневого цвета. Выход 0,126 г, Т.пл. 80 – 86 °С.

Метод В (при соотношении исходных реагентов 1:3). К раствору иода (0,762 г, 3 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) добавили раствор 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.2а** (0,188 г, 1 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл). В течение 21 сут ничего не образовалось, вылили раствор в чашку Петри, после испарения растворителя получили масло темно-коричневого цвета, растворили его в ацетоне и добавили NaI. Образования осадка иодида не наблюдали, поэтому прилили воду (50 мл), на дне образовалось масло, воду декантировали. Получили смесь, 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **2.22** и 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **2.23**, а также 3-метил-9*H*-[1,3]-тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **2.24** и 3-метилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]-бензимидазола **2.25** в виде осадка черного цвета. Выход 0,286 г, Т.пл. 70 – 75 °С.

Иодирование 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2а) в ацетоне при соотношении исходных реагентов 1:2

2-Пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2а** (0,094 г, 0,5 ммоль) растворили в ацетоне (7 мл) и добавили раствор иода (0,508 г, 2 ммоль) в ацетоне. Через две недели при комнатной температуре ничего не образовалось, добавили NaI (0,5 г), сразу выпал осадок светло-желтого цвета, представляющий собой смесь 3-метил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **2.24** и 3-метилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола **2.25**. Выход 0,077 г, Т.пл. 196 – 198 °С.

3.4 Взаимодействие 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2а) с HBr

Синтез бромида 2-пропаргилсульфанил-1Н-бензимидазолия (2.26) в ацетоне

2-Пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2а** (0,188 г, 1 ммоль) растворили в ацетоне (10 мл) и добавили по каплям HBr, 40 % (0,20 мл). Сразу выпал белый хлопьевидный осадок гидробромида 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2.26**. Выход 0,222 г (83 %), Т.пл. 180 – 183°С. Данные ЯМР 1Н, δ, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 3,20 (1Н, т, ^{4}J = 2,5, ≡СН), 4,46 (2Н, д, ^{4}J = 2,5, $–SCH_2–$); 7,45 – 7,49 (2Н, м, Ar_H), 7,73 – 7,75 (2Н, м, Ar_H).

Взаимодействие 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2а) с HBr без растворителя

К 2-пропаргилсульфанилбензимидазолу **2.2а** (0,188 г, 1 ммоль) добавили раствор HBr, 40 % (10 мл) и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч, при этом смесь из светло-желтой стала коричневой. Вылили все на чашку Петри, после испарения HBr, полученное масло растворили в дихлорметане, небольшое количество осадка отфильтровали, из фильтрата выделили масло оранжево-коричневого цвета. Выход 0,178 г. Масло представляет собой сложную смесь продуктов.

3.5 Окисление 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2а)

Окисление 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2а) в системе $CH_3COOH–H_2O_2$

2-Пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2а** (0,094 г, 0,5 ммоль) растворили в ледяной уксусной кислоте (0,5 мл) и добавили по каплям перекись водорода, 30% (0,125 мл). При охлаждении не выпал осадок, через сутки раствор изменил окраску из светло-желтой в коричневую. После испарения растворителя получили 2-пропаргилсульфонилбензимидазол (**2.28**), представляющий собой масло коричневого цвета. Выход 0,040 г (36 %). Данные ЯМР ^{1}Н, *δ*, м.д. (КССВ, *J*, Гц): 3,32 (1Н, т, ≡С-Н); 6,92 (2Н, с, $–SO_2–CH_2–$); 7,45 (1Н, м, Ar_H); 7,60 (1Н, м, Ar_H), 7,72 (1Н, м, Ar_H); 7,89 (1Н, м, Ar_H).

Реакция 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2.2а) с $KMnO_4$, 7 % в ледяной уксусной кислоте

2-Пропаргилсульфанилбензимидазол **2.2а** (0,094 г, 0,5 ммоль) растворили в ледяной уксусной кислоте (1,25 мл), нагрели до 60 °С и добавили по каплям раствор $KMnO_4$, 7 % (3 мл) до тех пор, пока капля реакционной смеси на фильтровальной бумаге не оставила устойчивого коричневого окрашивания. После охлаждения раствор обесцвечивали насыщенным раствором сернисто-кислого натрия, но осадка не образовалось, поэтому всю смесь вылили на чашку Петри. Затем экстрагировали смесь хлороформом, после испарения растворителя,

обработали остаток ацетоном, выпавший неорганический осадок белого цвета отфильтровали, из фильтрата после испарения растворителя получили осадок светло-оранжевого цвета. Выход 0,042 г, Т.пл. 151 – 153 °С. По данным ЯМР ^{1}Н окисление не прошло.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований в работе сделаны следующие выводы.

1. Впервые в системе ДМФА–КОН осуществлен синтез 2-пропаргилсульфанилбензимидазола и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола взаимодействием бензимидазол-2-тиола и 5-метилбензимидазол-2-тиола, соответственно, с пропаргилбромидом. Структура полученных соединений исследована методами хромато-масс-спектрометрии, спектроскопия ЯМР ^{1}H и ^{13}C и РСА.

2. Найдено, что 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол в системе ДМСО–КОН образует смесь продуктов внутримолекулярной циклизации, 3,7-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола и 3,6-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]бензимидазола.

3. Установлено, что взаимодействие 2-бензимидазол-2-тиола и 5-метилбензимидазол-2-тиола с пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH приводит к образованию 5-R-2-алленилсульфанилбензимидазолов, которые далее претерпевают внутримолекулярную циклизацию.

4. Показано, что 2-пропаргилсульфанил- и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолы в различных растворителях и при разном соотношении реагируют с иодом с образованием неизвестных ранее солей 3-иодметилено-6-R-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]-тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия и 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия.

5. Найдено, что продукты иодциклизации 2-пропаргилсульфанил- и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов в ацетоне претерпевают восстановление под действием HI с образованием 3-метил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола и 3-метилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазола.

6. Установлено, что окисление 2-пропаргилсульфанилбензимидазола в системе CH_3COOH–H_2O_2 протекает с образованием 2-пропаргилсульфонилбензимидазола.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1 Общая органическая химия: в 12 т. / под ред. П.Г. Сэммса; пер. с анг. Н.К. Кочеткова. – М.: Химия, 1985. – Т. 8. – 752 с.

2 A Comprehensive Review in Current Developments of Benzothiazole-based Molecules in Medicinal Chemistry / R.S. Keri, M.R. Patil, S.A. Patil et al. // J. Eur. Med. Chem. – 2015. – V. 89. – P. 207.

3 Георгиевский, В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, П.Ф. Коммисаренко, С.Е. Дмитрук. – Новосибирск: Наука: Сибирское отделение, 1990. – 333 с.

4 Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.

5 Narasimhan, B. Benzimidazole: a Medicinally Important Heterocyclic Moiety / B. Narasimhan, D. Sharma, P. Kumar // Med. Chem. Res. – 2012. – V. 21. – P. 269.

6 Bansal, Y. The Therapeutic Journey of Benzimidazoles: / Y. Bansal, O. Silakari // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – V. 20. – P. 6208.

7 Chawla, A. Microstructure-based Modeling of the Deformation Behavior of Particle Reinforced Metal Matrix Composites / A. Chawla, R. Kaur, A. Goyal // J. Chem. Pharm. Res. – 2011. – V. 3. – P. 925.

8 Yadav, G. Structure Activity Relationship (SAR) Study of Benzimidazole Scaffold for Different Biological Activities / G. Yadav, S. Ganguly // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 97. – P. 419.

9 Antihelminthic Activity of Some Newly Synthesized 5(6)-(un)Substituted-1*H*-benzimidazol-2-ylthioacetylpiperazine Derivatives / A.T. Mavrova, K.K. Anichina, D.I. Vuchev et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2006. – V. 41. – P. 1412.

10 Desai, K.G. Green Route for the Heterocyclization of 2-Mercaptobenzimidazole into *β*-Lactum Segment Derivatives Containing –CONH– Bridge with Benzimidazole: Screening in vitro Antimicrobial Activity with Various Microorganisms / K.G. Desai, K.R. Desai // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – V. 14. – P. 8271.

11 Susceptibility in vitro of Clinically Metronidazole-Resistant Trichomonas Vaginalis to Nitazoxanide, Toyocamycin, and 2-Fluoro-2′-deoxyadenosine / J.A. Kazimierczuk, P. Upcroft, A. Upcroft et al. // Acta Biochim. Pol. – 2002. – V. 49. – P. 185.

12 Proline Bis-Amides as Potent Dual Orexin Receptor Antagonists / J.M. Bergman, A.J. Roecker, S.P. Mercer et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – V. 18. – P. 1425.

13 ChemInform Abstract: Derivatives of Benzimidazole Pharmacophore: Synthesis, Anticonvulsant, Antidiabetic and DNA Cleavage Studies / R.V. Shingalapur, K.M. Hosamani, R.S. Keri et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45. – P. 1753.

14 Yaroshenko, T.I. Interaction of Benzimidazole-2-thione with Propargyl Bromide and 1,3-Dibromopropyne / T.I. Yaroshenko, A.S. Nakhmanovich; L.I. Larina // Chem. Het. Comp. – 2008. – V. 44, N 9. – P. 1130–1131.

15 Synthesis of Novel Benzimidazole and Benzothiazole Derivatives Bearing a 1,2,3-Triazole Ring Aystem and Their Acetylcholinesterase Inhibitory Activity / F. Laleh, S. Shiva, N. Hamid et al. // J. Chem. Res. – 2017. – V. 41, N 1. – P. 30–35.

16 Воротникова, А.П. Синтез и исследование свойств 2-пропаргилтио- и 5-метил-2-пропаргилтиобензимидазолов / А.П. Воротникова, Е.С. Ильиных, Д.Г. Ким // X Международная конференция молодых ученых по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017». Санкт-Петербург, 4 – 7 апреля 2017 г.: тез. докл. – Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ, 2017. – С. 281.

17 Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист. – М.: Мир, 1996. – 464 с.

18 The Activity of Magnesium/Aluminum ‘Memory Effect’ Reconstructed Hydrotalcites in the Microwave-Assisted Synthesis of 2-Benzimidazolethiol and its Alkylated Derivatives / D.Y. Cruz-Gonzalez, R. González-Olvera, D. Angeles-Beltrán et al. // Synthesis (Germany). – 2013. – V. 45, N 23. – P. 3281–3287.

19 Pd–Cu Catalyzed Heterocyclization During Sonogashira Coupling: Synthesis of 3-Benzylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole / M. Heravi, A. Keivanloo, M. Rahimizadeh et al. // Tetrahedron Letters. – 2004. – V. 45, N 29. – P. 5747–5749.

20 One-Pot Three-Component Synthesis of New Mono- and Bis-1,2,3-triazole Derivatives of 2-Benzimidazolethiol with a Promising Inhibitory Activity against Acidic Corrosion of Steel / D.Y. Cruz-Gonzalez, R. Gonzalez-Olvera, E. Guillermo et al. // Synthesis (Germany). – 2014. – V. 46, N 9. – P. 1217–1233.

21 Kh. Khalil, A. Phase-Tranfer Catalyzed Alkylation and Acylation of 2-Mercapto-5-methyl-1*H*-benzimidazole / Ali Kh. Khalil // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 2007. – V. 23, N 8. – P. 815–823.

22 Травень, В.Ф. Органическая химия: учебник для вузов. В 2 т. / В.Ф. Травень. – М.: ИКЦ Академкнига, 2004. – Т. 2. – 582 с.

23 Balasubramanian, K.K. Studies in Claisen Rearrangement Claisen Rearrangement of 2-Propargylthiobenzimidazoles / K.K. Balasubramanian, B. Venugopalan // Tetrahedron Letters. – 1974. – P. 2643–2644.

24 Трофимов, Б.А. Ацетилен: новые возможности классических реакций / Б.А. Трофимов, Н.К. Гусарова // Успехи химии. – 2007. – № 76(6). – С. 551.

25 Фундаментальные исследования. Химические науки / Б.А. Трофимов, С.В. Амосова, А.И. Михалева и др. – Новосибирск: Изд-во Наука, 1977. – 174 с.

26 Trofimov, B.A. Acetylene and its Derivatives in Reactions with Nucleophiles: Recent Advances and Current Trends / B.A. Trofimov // Curr. Org. Chem. – 2002. – V. 6. – P. 1121.

27 Trofimov, B.A. Further Development of the Ketoxime-Based Pyrrole Synthesis / B.A. Trofimov, A.I. Mikhaleva // Heterocycles. – 1994. – V. 37. – P. 1193.

28 Трофимов, Б.А. / Б.А. Трофимов // Совр. пробл. орг. химии. – 2004. – V. 14. – P. 131.

29 А.с. 1444334 СССР. Способ получения аллениловых эфиров / Б.А. Трофимов. – 4243885/31-04; заявл. 25.03.87; опубл. 15.12.88, Бюл. № 46.

30 Потапов, В.А. Разработка эффективных методов синтеза новых гетероциклических соединений, содержащих азот и халькогены, с потенциальной биологической активностью / В.А. Потапов, Д.А. Малинович, С.В. Амосова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 6(88). – P. 74–76.

31 Mechanism of Formation of 3-Methyl Derivatives of Imidazo[2,1-*b*]thiazoles and their Benzo Analogs in the Reactions of 2-Mercaptoimidazole and 2-Mercapto-benzimidazole with 1,3-Dichloroacetone under Phase-Transfer Catalysis Conditions / T. Beresneva, S. Belyakov, E. Abele et al. // Chem. Het. Comp. – 2010. – V. 46, N 11. – P. 1400–1404.

32 Shavrin, K.N. (Alk-1-ynyl)organylthiocarbenes: Generation and Reactions with Olefins / K.N. Shavrin, V.D. Gvozdev, I.Yu. Pinus // Russian Chem. Bulletin. – 2004. – V. 53, N 11. – P. 2546.

33 Palladium Iodide-Catalyzed Cyclocarbonylation Approach to Thiadiaza-fluorenones / L. Veltri, V. Paladino, P. Plastina et al. // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81, N 14. – P. 6106–6111.

34 Dawood, K.M. Recent Advances on the Synthesis of Azoles, Azines and Azepines Fused to Benzimidazole /K.M. Dawood, N.M. Elwan, B.F. Abdel-Wahab // ARKIVOC. – 2011. – P. 111–195.

35 Присоединение SCl_2, S_2Cl_2 и $KICl_2$ к аллильным сульфидам – путь к серосодержащим гетероциклам / А.В. Анисимов, П.А. Рамазанова, М.В. Вагабов и др. // Вестник МГУ. – 2002. – № 5(43). – Р. 317–320.

36 Вершинина, Е.А. Галогенциклизация N-, O- и S- производных хинолин-2(1*H*)-онов и тионов: дис. … канд. хим. наук / Е.А. Вершинина. – Челябинск, 2017. – 140 с.

37 Bruker (1998). SMART and SAINT-Plus. Versions 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

38 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.

39 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

Vorotnikova A.P. Synthesis and Study of Properties of 2-Propargylsulfanyl- and 5-Methyl-2-propargylsulfanylbenzimidazoles – Chelyabinsk: SUSU, ET–241, 2019. – 62 p., 52 fig., 6 tables, 39 references, 5 app.

Benzimidazol-2-thiole (benzimidazol-2-thione, 2-mercaptobenzimidazole), 5-methylbenzimidazol-2-thiole, alkylation of benzimidazole-2-thiole derivatives, propargyl bromide, alkene-allene rearrangement, heterocyclization, oxidation.

The research objects are 2-propargylsulfanyl- and 5-methyl-2-propargylsulfanylbenzimidazoles.

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

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

1) alkylation of benzimidazole-2-thiole and 5-methylbenzimidazol-2-thiole with propargyl bromide (3-bromopropene);

2) study of alkyne-allene rearrangement of 2-propargylsulfanyl- and 5-methyl-2-propargylsulfanylbenzimidazoles under various conditions:

a) in the DMSO–KOH system;

b) in the MeONa–MeOH system.

3) alkylation of 2-propargylsulfanyl- and 5-methyl-2-propargylsulfanylbenzimidazoles with allyl bromide, propargyl bromide and ethyl bromide;

4) development of synthetic approaches to heterocyclization of 2-propargylsulfanyl- and 5-methyl-2-propargylsulfanylbenzimidazoles by the action of iodine as well as for 2-propargylsulfanylbenzimidazole by the action of HBr;

5) study of oxidation of 2-propargylsulfanylbenzimidazole in the CH_3COOH–$KMnO_4$ and CH_3COOH–H_2O_2 systems;

6) study of the structure of synthesized compounds by physicochemical analysis (GC–MS, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, X-ray diffraction analysis).

Scope of application: research data obtained may be used for further development of synthetic approaches to benzimidazole-2-thiole derivatives that are simple and available precursors for directed organic synthesis of heterocyclic compounds possessing potential biological activity.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

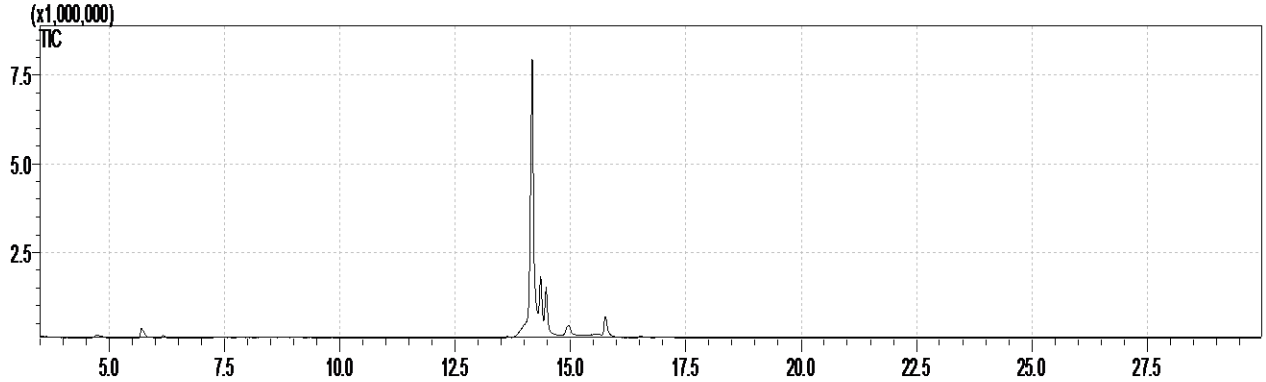
Данные РСА 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2а**)

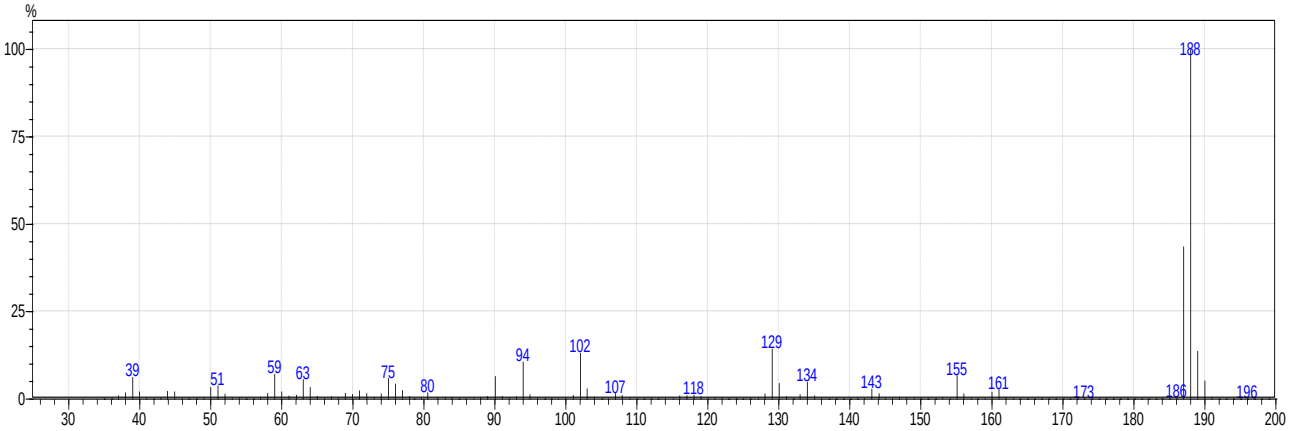
Таблица А.1 – Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2а**)

Параметр	**Соединение 2.2а**
Брутто-формула	$C_{10}H_8N_2S$
Размер кристалла, мм^3	0,69x0,36x0,22
Цвет кристалла	Бесцветный
Кристаллическая система	Ромбическая
Параметры элементарной ячейки	
a, Å	8,3660(7)
b, Å	10,0423(8)
c, Å	12,1379(10)
α, °	69,266(3)
β, °	79,764(4)
Объем (Å^3), *Z*	936,85(13), 2
μ, мм$^{-1}$	0,295
Диапазон значений θ, °	$7{,}04^o < \theta < 42{,}36^o$
Число измеренных отражений	5325
Независимые отражения (R_{int})	1236 (0,0257)
Отражения с $I > 2\sigma(I)$	3907
Приближение по F^2	1,184
R_1 [$I > 2\sigma(I)$]	0,0479
wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0,0971
R_1 (для всех отражений)	0,0658
wR_2 (для всех отражений)	0,1124
Остаточная электронная плотность, ēÅ^{-3}	0,18/–0,26

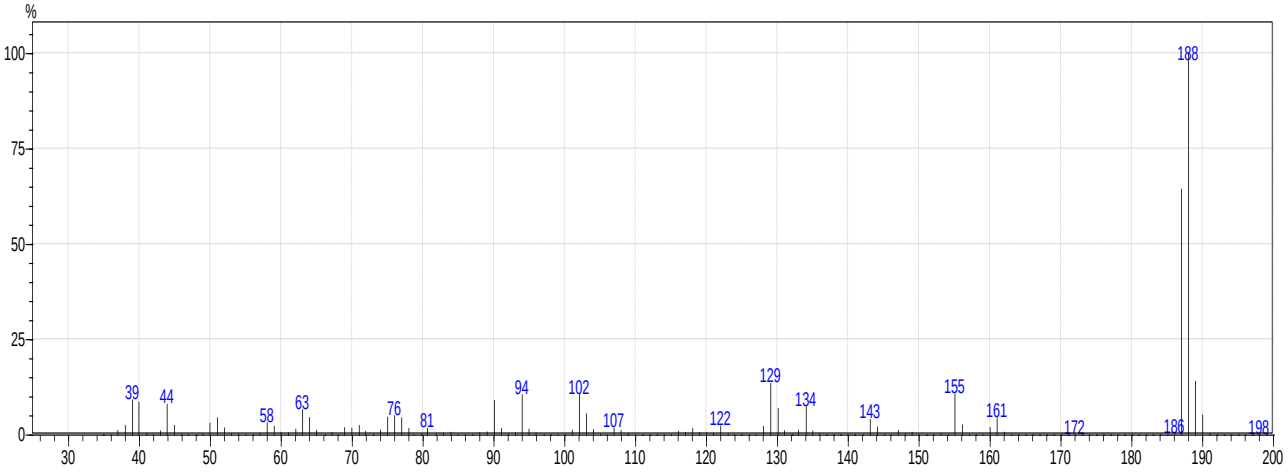
ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Данные ГХ–МС анализа 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2а**)

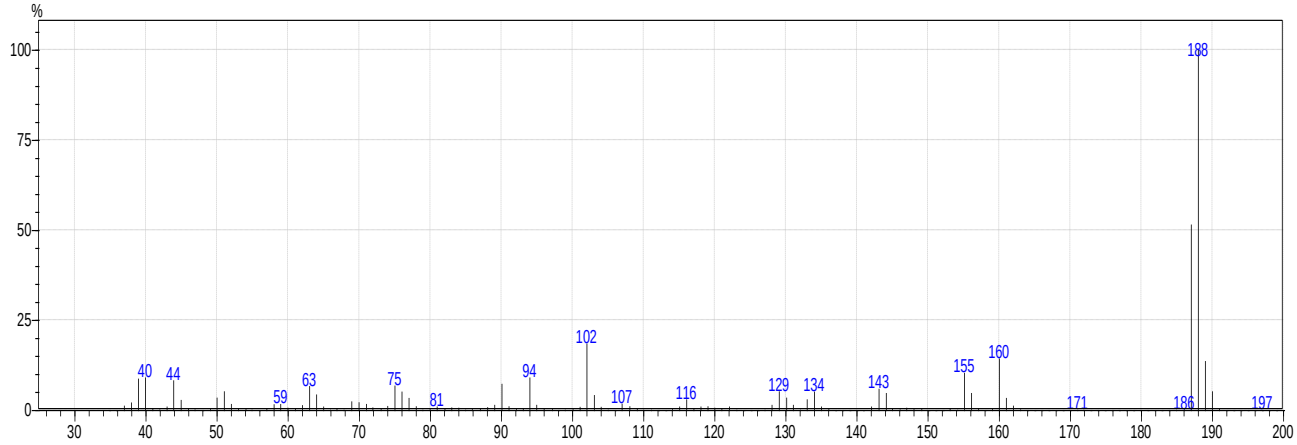




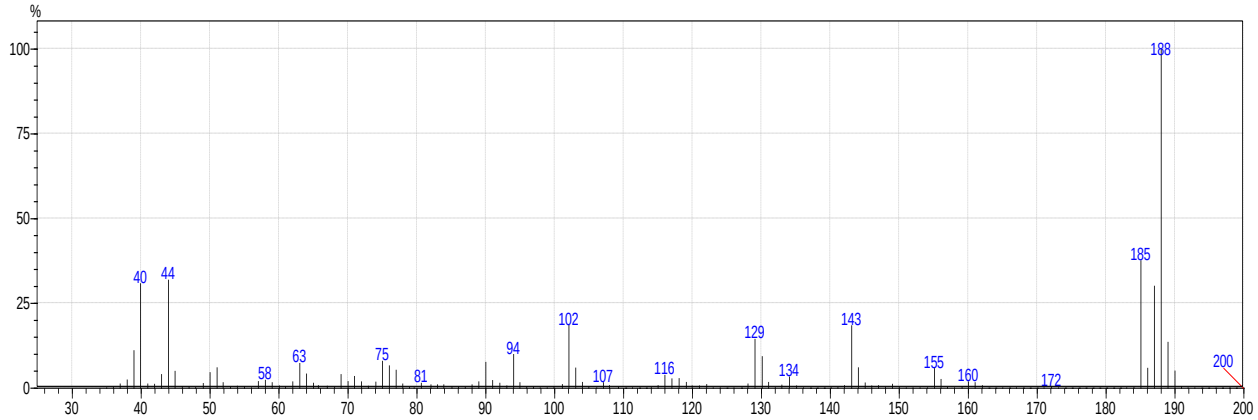
Event#1:Scan Ret.Time : [14.165] Scan# : [2134]



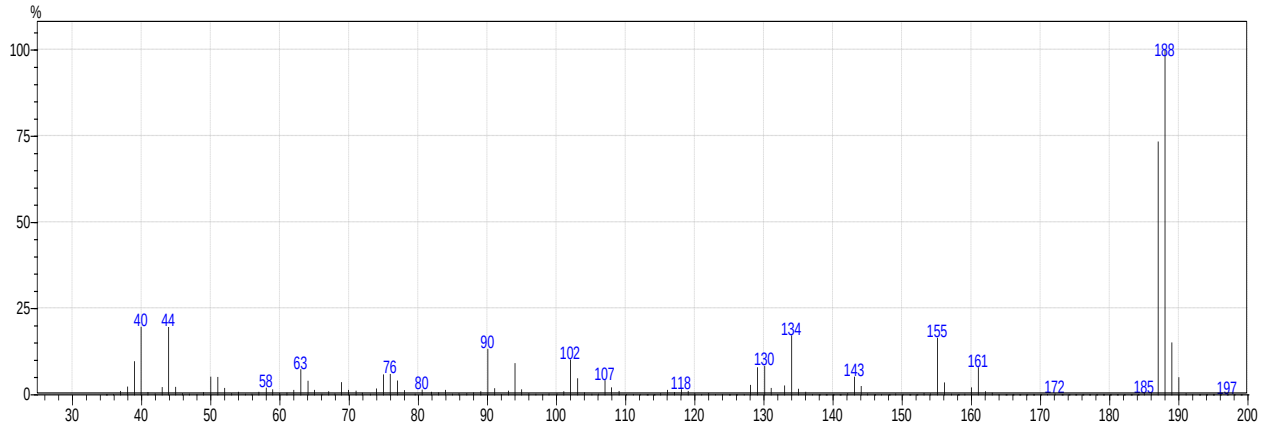
Event#1:Scan Ret.Time : [14.350] Scan# : [2171]



Event#1:Scan Ret.Time : [14.470] Scan# : [2195]



Event#1:Scan Ret.Time : [14.950] Scan# : [2291]

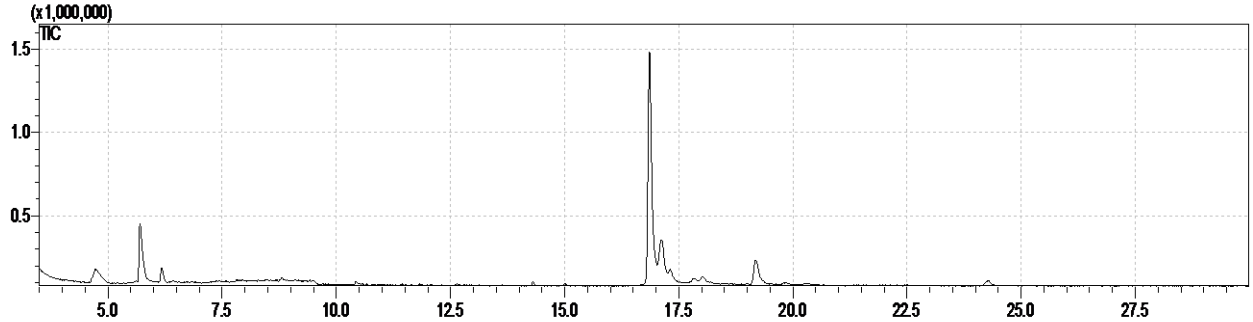


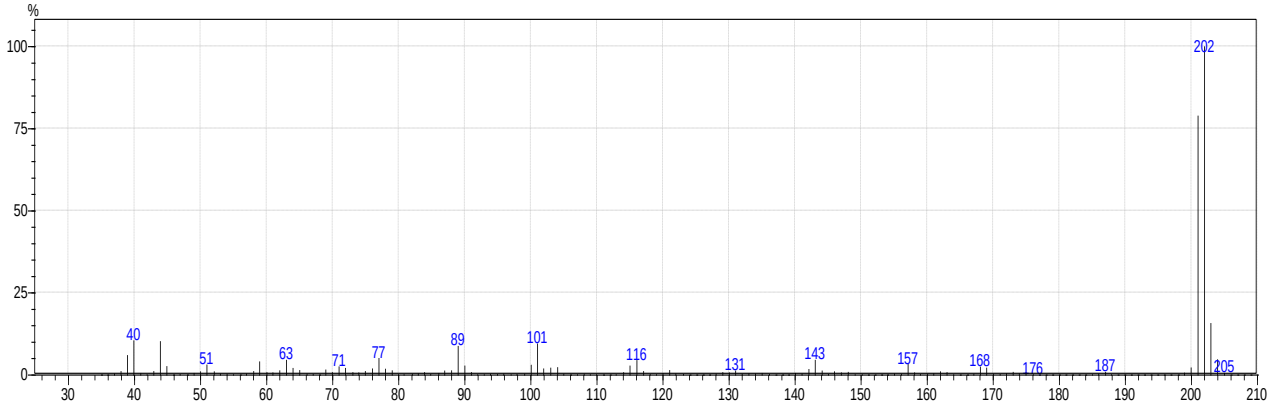
Event#1:Scan Ret.Time : [15.750] Scan# : [2451]

Рисунок Б.1 – Хроматограмма и масс-спектры 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2а**)

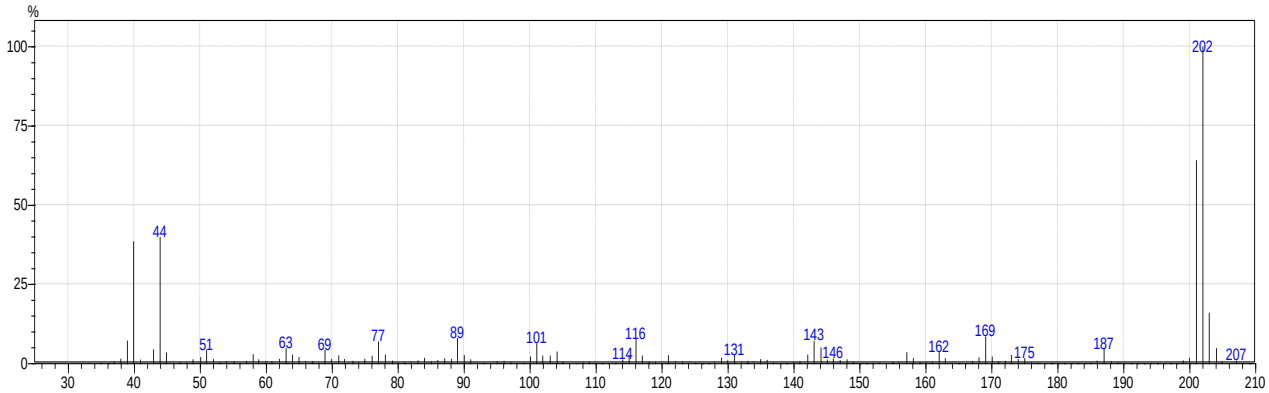
ПРИЛОЖЕНИЕ В

Данные ГХ–МС анализа 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2b**)

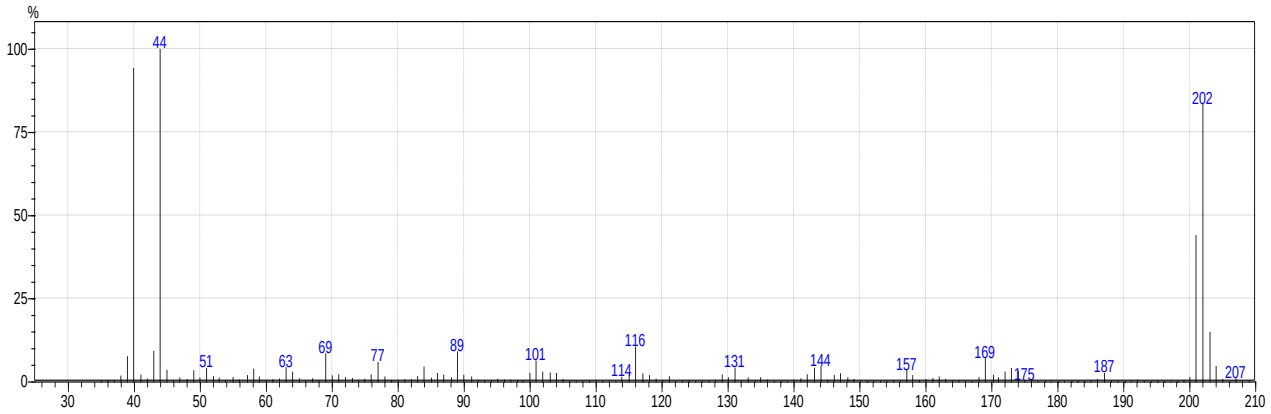




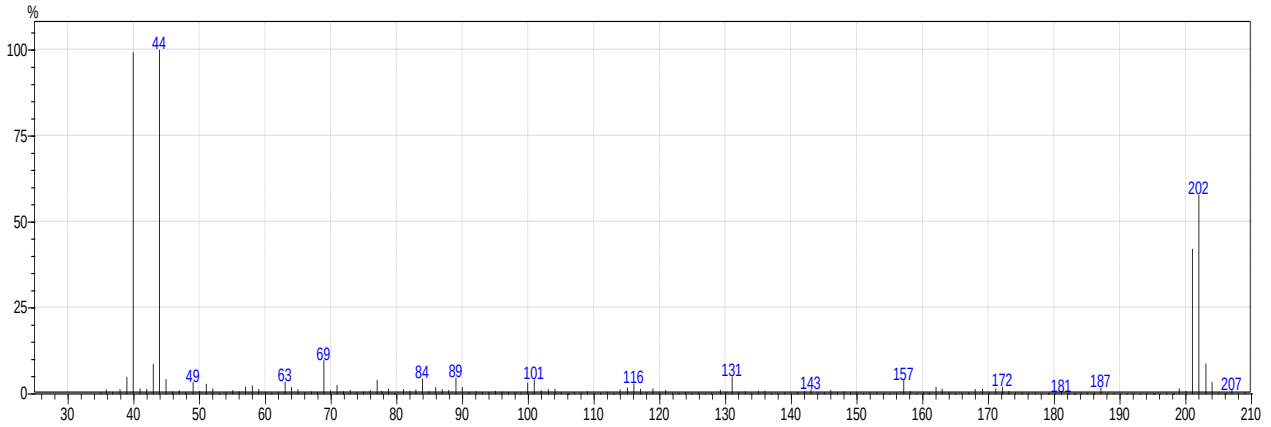
Event#1:Scan Ret.Time : [16.865] Scan# : [2674]



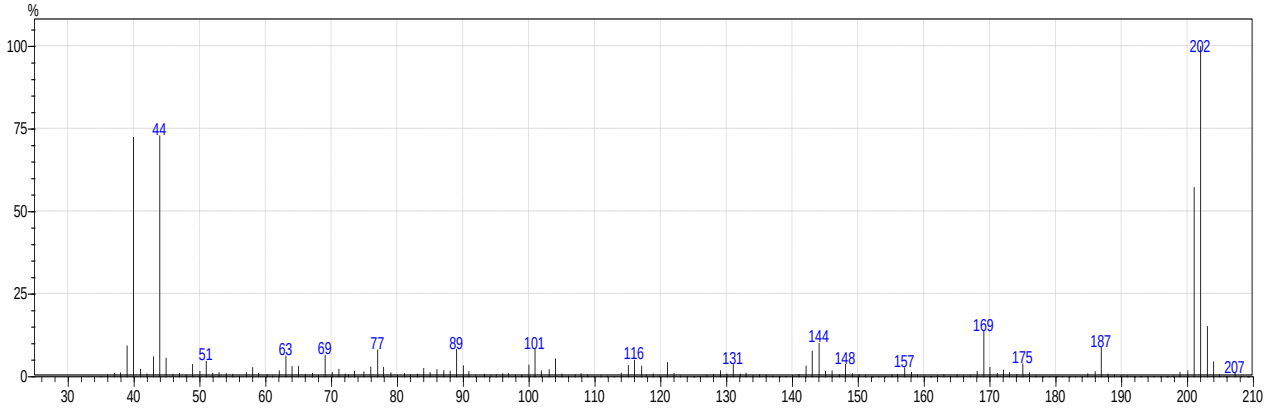
Event#1:Scan Ret.Time : [17.125] Scan# : [2726]



Event#1:Scan Ret.Time : [17.320] Scan# : [2765]



Event#1:Scan Ret.Time : [18.020] Scan# : [2905]

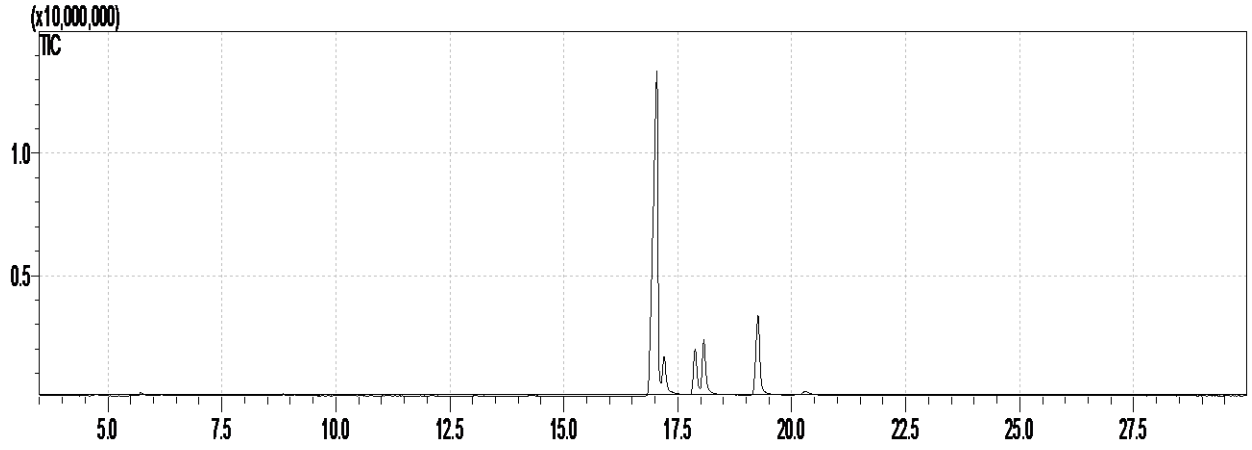


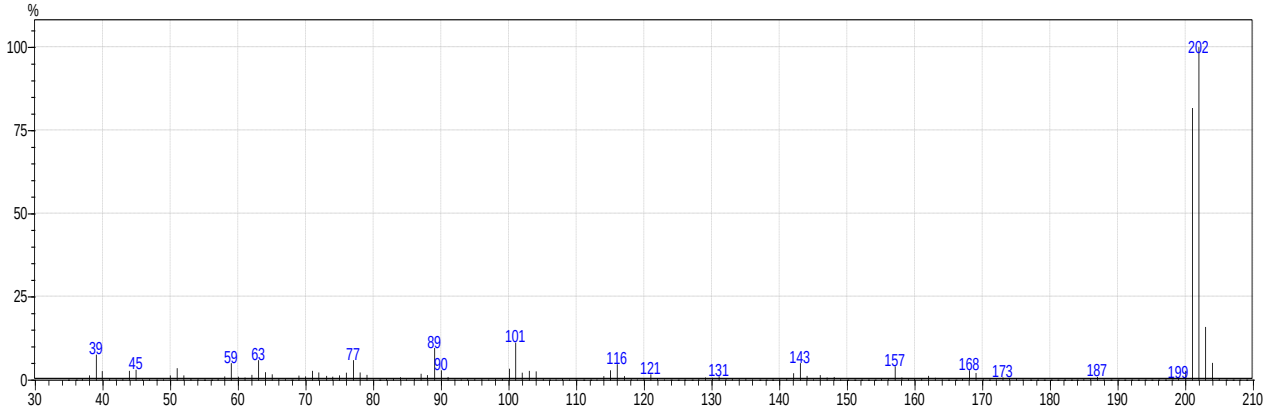
Event#1:Scan Ret.Time : [19.185] Scan# : [3138]

Рисунок В.1 – Хроматограмма и масс-спектры 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2b**)

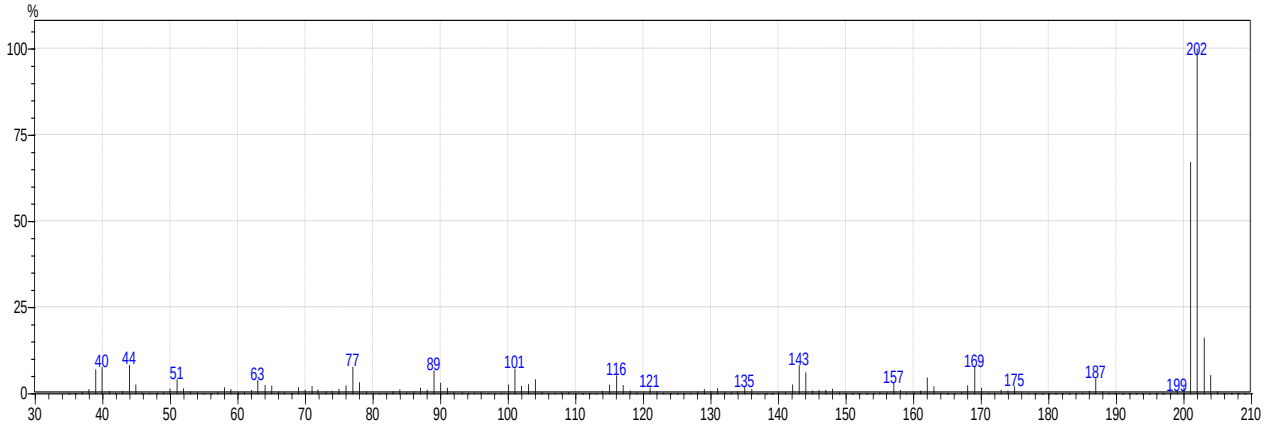
ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Данные ГХ–МС анализа фильтрата, полученного после термической обработки 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2b**)

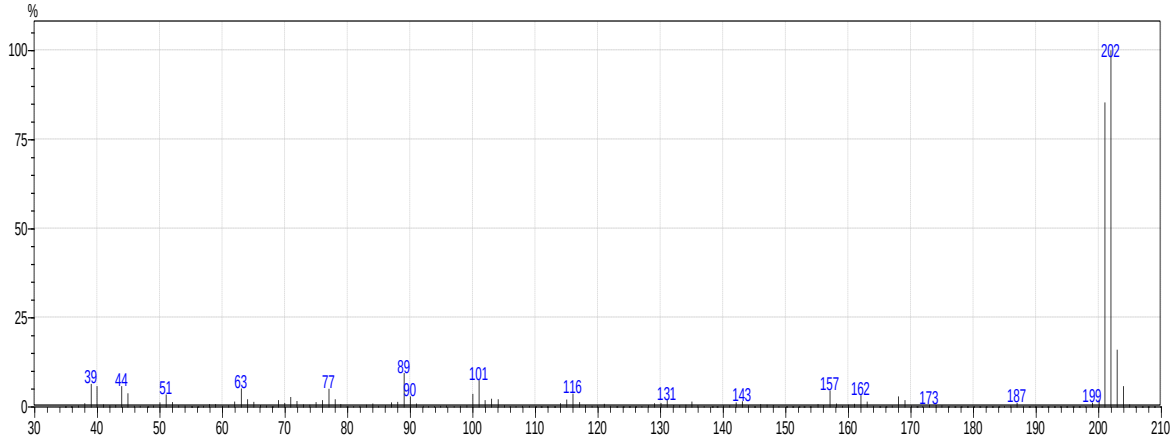




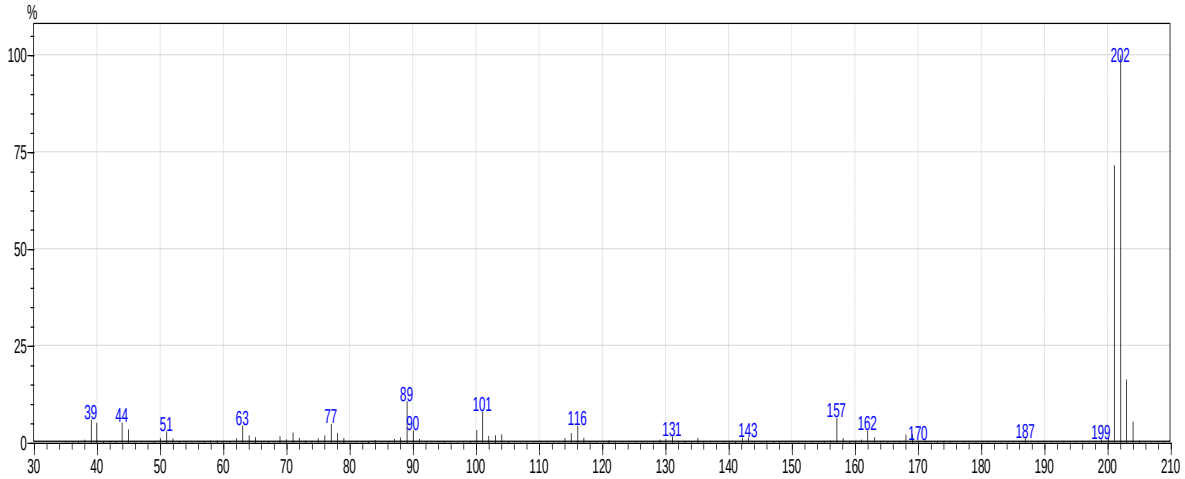
Event#1:Scan Ret.Time : [17.045] Scan# : [2710]



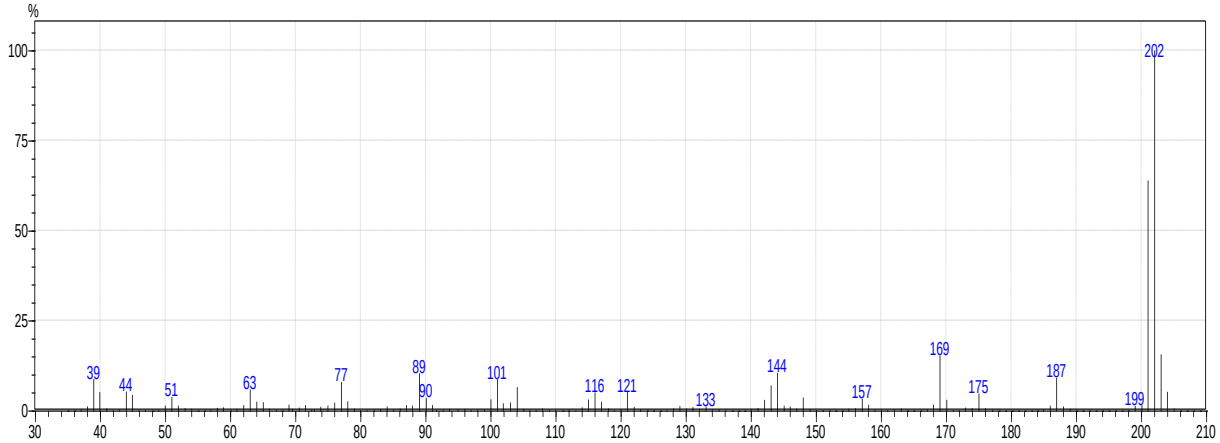
Event#1:Scan Ret.Time : [17.205] Scan# : [2742]



Event#1:Scan Ret.Time : [17.880] Scan# : [2877]



Event#1:Scan Ret.Time : [18.075] Scan# : [2916]



Event#1:Scan Ret.Time : [19.265] Scan# : [3154]

Рисунок Г.1 – Хроматограмма и масс-спектры после термической обработки 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2.2b**)

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Данные РСА трииодида 2-(2,3-дииод-2-пропенил)-сульфанил-1*H*-бензимидазолия (**2.20**)

Таблица Д.1 – Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры трииодида 2-(2,3-дииод-2-пропенил)сульфанил-1*H*-бензимидазолия (**2.20**)

Параметр	**Соединение 2.20**
Брутто-формула	$C_{10}H_9N_2SI_5$
Размер кристалла, мм^3	0,40x0,34x0,09
Цвет кристалла	Бесцветный
Кристаллическая система	Триклинная
Параметры элементарной ячейки	
a, Å	8,172(4)
b, Å	9,338(3)
c, Å	13,395(5)
α, °	89,302(13)
β, °	75,915(18)
γ, °	72,537(14)
Объем (Å^3), *Z*	943,7(7), 2
μ, мм$^{-1}$	8,338
Диапазон значений θ, °	6,18° < θ < 86,62°
Число измеренных отражений	103310
Независимые отражения (R_{int})	14092 (0,0634)
Отражения с $I > 2\sigma(I)$	3907
Приближение по F^2	0,997
R_1 [$I > 2\sigma(I)$]	0,0584
wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0,1282
R_1 (для всех отражений)	0,1665
wR_2 (для всех отражений)	0,1650
Остаточная электронная плотность, ēÅ^{-3}	1,64/–1,21