

**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 разработка методов гетероциклизации S-непредельных  
производных бензимидазол-2-тиола**

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**  
**ЮУрГУ – 04.04.01. 2020. 088. ПЗ ВКР**

**Руководитель, к.х.н., доцент**

\_\_\_\_\_ / Е.С. Ильиных /

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**Автор**

**студент группы ЕТ – 241**

\_\_\_\_\_ / Д.О. Самойлова /

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**Нормоконтролер, к.х.н., доцент**

\_\_\_\_\_ / О.Н. Груба /

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**Челябинск 2020**

## РЕФЕРАТ

Самойлова Д.О. Синтез и разработка методов гетероциклизации S-непредельных производных бензимидазол-2-тиола – Челябинск: ЮУрГУ, ЕТ–241, 2020. – 52 с., 41 ил., 8 табл., библиогр. список – 23 наим., 1 прил.

Бензимидазол-2-тиол (бензимидазол-2-тион, 2-меркаптобензимидазол), алкилирование бензимидазол-2-тиола, 2-метил-3-хлорпропен, 2-метил-4-бром-2-бутена, *транс*-1-фенил-3-хлорпропен, метил-4-бромбутен-2-оата, гетероциклизация.

Объектами исследования являются S-непредельные производные бензимидазол-2-тиола.

Цель работы – синтез и исследование свойств S-непредельных производных бензимидазол-2-тиола.

Для достижения цели ВКР решены следующие задачи:

1) анализ литературных данных и написание литературного обзора, охватывающего методы синтеза бензимидазол-2-тиола и его S-производных реакциями алкилирования и методы их гетероциклизации;

2) алкилирование бензимидазол-2-тиола 2-метил-3-хлорпропеном, 2-метил-4-бром-2-бутеном, *транс*-1-фенил-3-хлорпропеном и метил-4-бромбутен-2-оатом;

3) разработка методов гетероциклизации полученных S-непредельных производных бензимидазол-2-тиола под действием йода и брома в различных условиях;

4) установление строения синтезированных соединений методами масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК спектроскопии.

Область применения – разработанные методики алкилирования и гетероциклизации могут быть использованы для дальнейших исследований методов получения производных бензимидазол-2-тиола, которые являются удобными прекурсорами для синтеза гетероциклических соединений с потенциально высокой биологической активностью.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
1.1 Общие свойства и таутомерия бензимидазол-2-тиола.....	8
1.2 Методы синтеза бензимидазол-2-тиола.....	8
1.3 Алкилирование бензимидазол-2-тиола.....	9
1.4 Гетероциклизация производных бензимидазол-2-тиола.....	14
1.5 Механизмы гетероциклизации соединений, содержащих алкенильный фрагмент под действием галогенов (галогенциклизации).....	16
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
2.1 Синтез алкенилсульфанилбензимидазолов (2.3a-d) (общая методика).....	19
2.2 Гетероциклизация S-непредельных производных бензимидазол-2-тиола (2.3a-d).....	22
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	
3.1 Алкилирование бензимидазол-2-тиола (2.1).....	27
3.2 Гетероциклизация S-непредельных производных бензимидазол-2-тиола (2.3a-d) под действием йода и брома.....	34
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	43
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	44
АВСТРАКТ.....	46
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	47

## ВВЕДЕНИЕ

Бензимидазол-2-тиол и его производные находят широкое применение в различных сферах жизнедеятельности человека. Бензимидазол-2-тиол используют в качестве стабилизатора различных синтетических каучуков – бутадиен-стирольных, бутадиен-нитрильных, уретановых. Также он применяется в качестве антиоксиданта для резиновых смесей на основе натуральных и синтетических каучуков; пассивирует действие металлов переменной валентности. Является эффективным термостабилизатором полиэтилена, полипропилена, полиолефиновых волокон, акриловых полимеров; предотвращает обесцвечивание эластичных пенополиуретанов при экзотермических реакциях, развивающихся в процессе формирования; предотвращает полимеризацию бензальдегида [1].

Эффективность бензимидазол-2-тиола значительно повышается в сочетании с такими стабилизаторами, как пространственно затрудненные фенолы, 4-гидрокси-фенил-2-нафтиламин и метилмеркаптобензимидазол [1].

Кроме того, производные бензимидазола привлекают постоянное внимание исследователей благодаря их широкому спектру биологического действия [2 – 7]. Имидазольный цикл входит в состав незаменимой аминокислоты гистидина и является структурным фрагментом гистамина, пуриновых оснований, ряда лекарственных средств [8, 9]. Среди лекарственных препаратов бензимидазольного ряда применяются, в частности, спазмолитик дибазол, нейролептики пимозид, дроперидол, антигистаминный препарат астемизол и др. [10, 11].

Вместе с тем, в литературе практически не исследованы S-непредельные производные бензимидазол-2-тиола. При этом их гетероциклизация и различные модификации структуры являются перспективными направлениями для исследований.

**Цель работы** – синтез и исследование свойств S-непредельных производных бензимидазол-2-тиола.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

- 1) анализ литературных данных и написание литературного обзора, охватывающего методы синтеза бензимидазол-2-тиола и его S-производных реакциями алкилирования и методы их гетероциклизации;
- 2) алкилирование бензимидазол-2-тиола 2-метил-3-хлорпропеном, 2-метил-4-бром-2-бутеном, *транс*-1-фенил-3-хлорпропеном и метил-4-бромбутен-2-оатом;
- 3) разработка методов гетероциклизации полученных S-непредельных производных бензимидазол-2-тиола под действием йода и брома в различных условиях;
- 4) установление строения синтезированных соединений методами масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК спектроскопии.

# 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Общие свойства и таутомерия бензимидазол-2-тиола

Бензимидазол-2-тиол (2-меркаптобензимидазол) (**1.1**) представляет собой белый порошок с температурой плавления 304 °С. Растворяется в ацетоне, этаноле, петролейном эфире. Не растворяется в бензоле, бензине, хлороформе, толуоле, четыреххлористом углероде, воде. Легко окисляется с образованием дисульфида. Структурная формула бензимидазол-2-тиола представлена на рисунке 1.1 [1, 12].

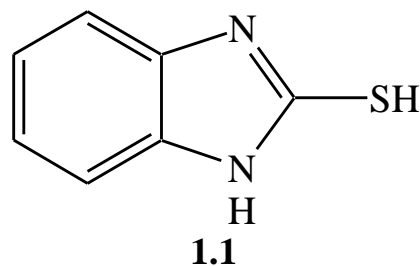


Рисунок 1.1 – Структурная формула бензимидазол-2-тиола (**1.1**)

Бензимидазол-2-тиол **1.1** может существовать в двух таутомерных формах (тион-тиольная таутомерия) с преобладанием тионной формы (схема 1.1) [1].

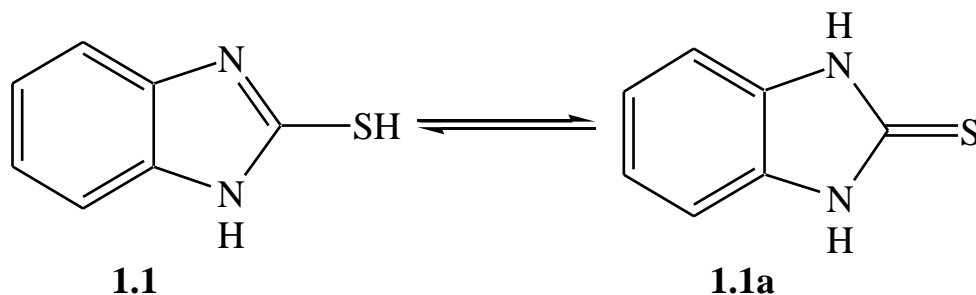


Схема 1.1 – Таутомерные формы бензимидазол-2-тиола

## 1.2 Методы синтеза бензимидазол-2-тиола

Впервые бензимидазол-2-тиол **1.1** был получен Лемманном в 1883 г. нагреванием роданистоводородной соли (тиоционат) *o*-фенилендиамина при 120 – 130 °С. Другой вариант этого метода – нагревание *o*-фенилендиамина с водным раствором тиоцианата калия. Метод получения бензимидазол-2-тиола **1.1** из тиоцианатов развития не получил: сырье малодоступно, выход продукта невысок [1].

Практическое значение имеет способ тиацилирования *o*-фенилендиамин или *o*-нитроанилина сероуглеродом в присутствии восстановителя. На этой основе в Германии было организовано промышленное производство бензимидазол-2-тиола **1.1** [1].

В настоящее время промышленное значение имеют оба варианта – из *o*-фенилендиамин и *o*-нитроанилина, в зависимости от ресурсов сырья.

Получение бензимидазол-2-тиола **1.1** из *o*-фенилендиамин проводят в среде 2-пропанола в присутствии гидроксида аммония с почти теоретическим выходом или в среде бензтиазола в присутствии щелочи с выходом примерно 98 %. Применение бензтиазола в качестве растворителя позволяет проводить реакцию в гомогенной фазе [1].

Синтез бензимидазол-2-тиола **1.1** проводят в водной среде в присутствии  $H_2S$  или  $NaSH$ . Преимущество этого способа состоит в том, что бензимидазол-2-тиол **1.1** получают в свободном виде, а не в виде щелочных солей, благодаря чему исключается одна технологическая стадия – нейтрализация щелочных растворов, необходимая в первом варианте [1].

Промышленное производство бензимидазол-2-тиола состоит из следующих стадий: восстановление *o*-нитроанилина (**1.2**) сульфидом натрия с получением *o*-фенилендиамин (**1.3**), взаимодействие *o*-фенилендиамин **1.3** с сероуглеродом, выделение технического бензимидазол-2-тиола **1.1** активированным углем и выделение очищенного бензимидазол-2-тиола **1.1** серной кислотой (схема 1.2).

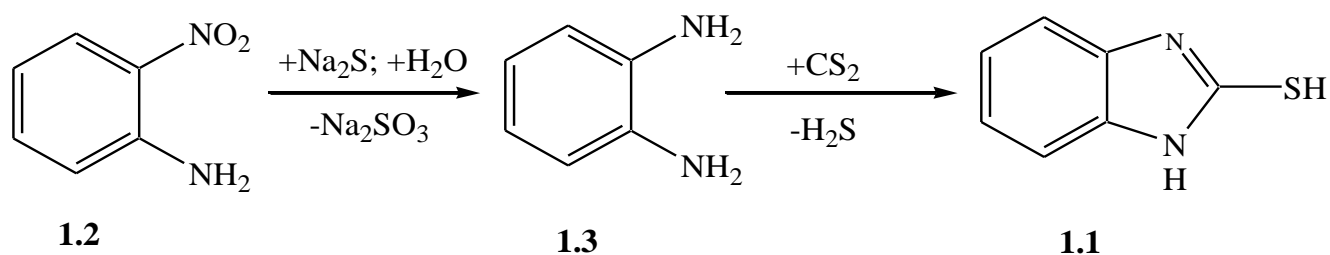


Схема 1.2 – Промышленное производство бензимидазол-2-тиола (**1.1**)

По окончании взаимодействия *o*-фенилендиамин **1.3** с сероуглеродом избыток последнего остается в реакционной массе связанным (в виде тритиокарбоната натрия) и выделяется в свободном состоянии при последующей обработке реакционной массы кислотой [1].

Для выделения целевого продукта обрабатывают реакционную массу бисульфитом натрия при 97 – 98 °С для удаления избыточного сероуглерода. В осадке не содержится свободной серы, что дает возможность при дальнейшей очистке продукта растворять его в щелочи, а не в растворе извести с последующим осаждением бензимидазол-2-тиола из раствора серной кислотой вместо соляной [1].

### 1.3 Алкилирование бензимидазол-2-тиола

Химические свойства бензимидазол-2-тиола определяются наличием подвижного атома водорода и неподеленных электронных пар у атомов серы и азота. При этом именно для атома серы характерна более высокая нуклеофильность в сочетании с относительно низкой основностью [13].

Авторы работы [13] предполагают, что на скорость алкилирования бензимидазол-2-тиола и образования конечных продуктов может повлиять строение алкирующего агента, а также различная реакционная способность гетероатомов азота в кольце.

Например, в бромистом аллиле (3-бромпропене) галоген находится в сопряжении с  $\pi$ -электронами двойной связи за счет смещения  $\pi$ -электронной плотности в сторону  $\text{CH}_2$ -группы, связанной с бромом, при этом электрофильность атома углерода понижается, соответственно галоген при таком атоме углерода менее подвижен. Но если сравнивать подвижность галогена и, например, подвижность гидроксильной группы, связанной также с  $\text{CH}_2$ -группой, то галоген более подвижен, поэтому аллилбромид является более удобным алкирующим агентом в указанных реакциях с бензимидазол-2-тиолом.

В качестве доказательства данной теории можно привести результаты исследования [14], авторы которого разработали эффективный способ получения 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**1.4**) с выходом 87 % реакцией бензимидазол-2-тиола **1.1** с пропаргилбромидом в присутствии гидроксида калия в ДМСО.

Нагревание 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **1.4** в ДМСО при 180 °С приводит к ранее неизвестному 2-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолу (**1.7**) с высоким выходом (90 %). Авторы предполагают, что реакция идет через [3,3]-сигма-тропную перегруппировку с образованием соединения (**1.5**) с последующим присоединением тиольной группы к алленовому фрагменту в интермедиате (**1.6**) (схема 1.3).

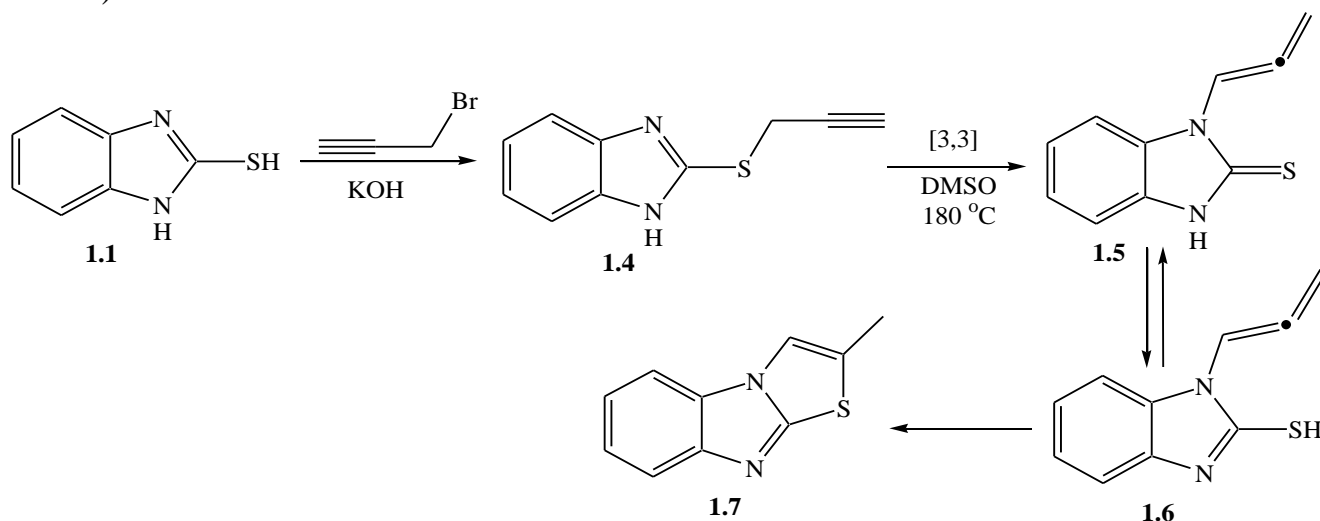


Схема 1.3 – Получение 2-пропаргилтиобензимидазола (**1.4**) и его последующая внутримолекулярная гетероциклизация

Другим примером может служить реакция алкилирования, представленная в работе [15]. Алкилирование соединения **1.1** (схема 1.4) эквимольным количеством *транс*-1-фенил-3-хлорпропена протекает по атому серы с образованием 2-циннамилсульфанилбензимидазола (**1.8**) (выход 36 %). Если же проводить реакцию в соотношении 1:2, то алкилирование проходит в большей степени по атому серы и атому азота (1-циннамил-2-(циннамилтио)бензимидазол (**1.9**), выход 52 %), нежели чем по двум атомам азота (1,3-дициннамилтиобензимидазол (**1.10**), выход 7 %).

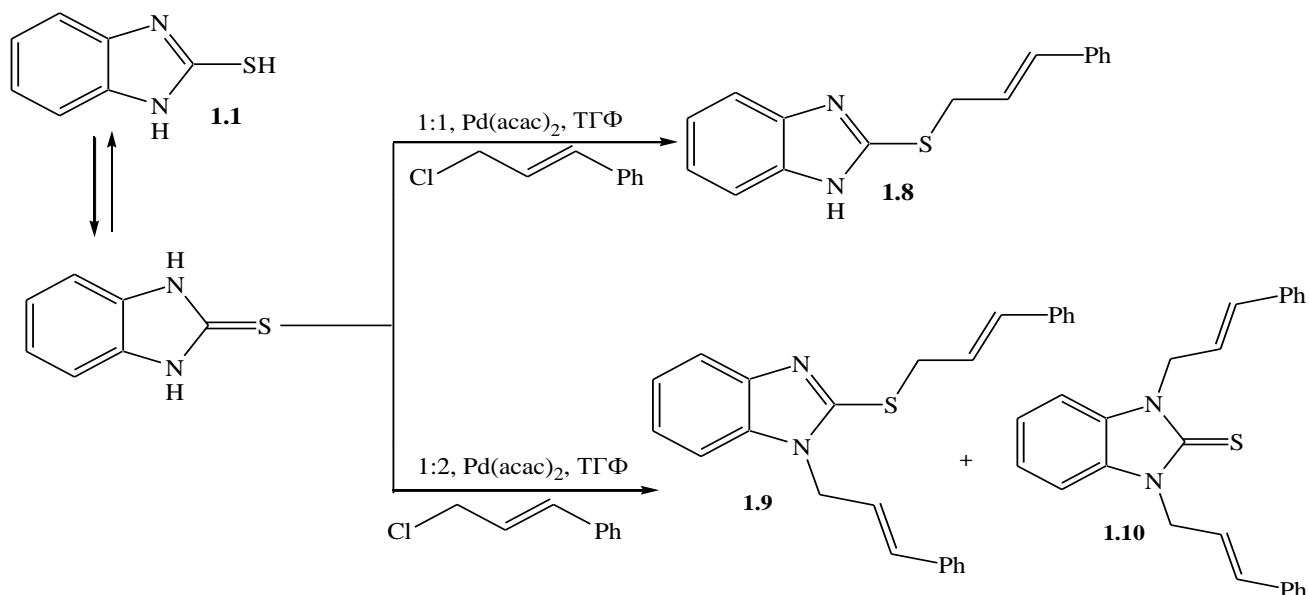


Схема 1.4 – Алкилирование бензимидазол-2-тиола (**1.1**) *транс*-1-фенил-3-хлорпропеном

Бензимидазол-2-тиол **1.1**, а также его алкильные производные, используют в синтезе 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов. Данные соединения обладают широкой фармакологической активностью, а также являются эффективными ингибиторами коррозии стали в кислых средах. В последние годы катализируемое соединениями меди (I) 1,3-диполярное циклоприсоединение (также известное как реакция Гуйсгена-Мелдала-Шарплеса) является наиболее универсальной стратегией синтеза 1,2,3-триазолов.

В работе [17] исследователи описали синтез новых моно- и бис-1,2,3-триазольных производных бензимидазол-2-тиола.

Первая стадия синтеза включала получение S-производного **1.4** и 1-пропаргил-2-(пропаргилтио)бензимидазола (**1.11**) путем пропаргилирования соединения **1.1** пропаргилбромидом в присутствии восстановленного гидротальцита (HTr). После обработки и очистки выделяли алкины **1.4** и **1.11** с выходом 89 % и 88 %, соответственно (схема 1.5).



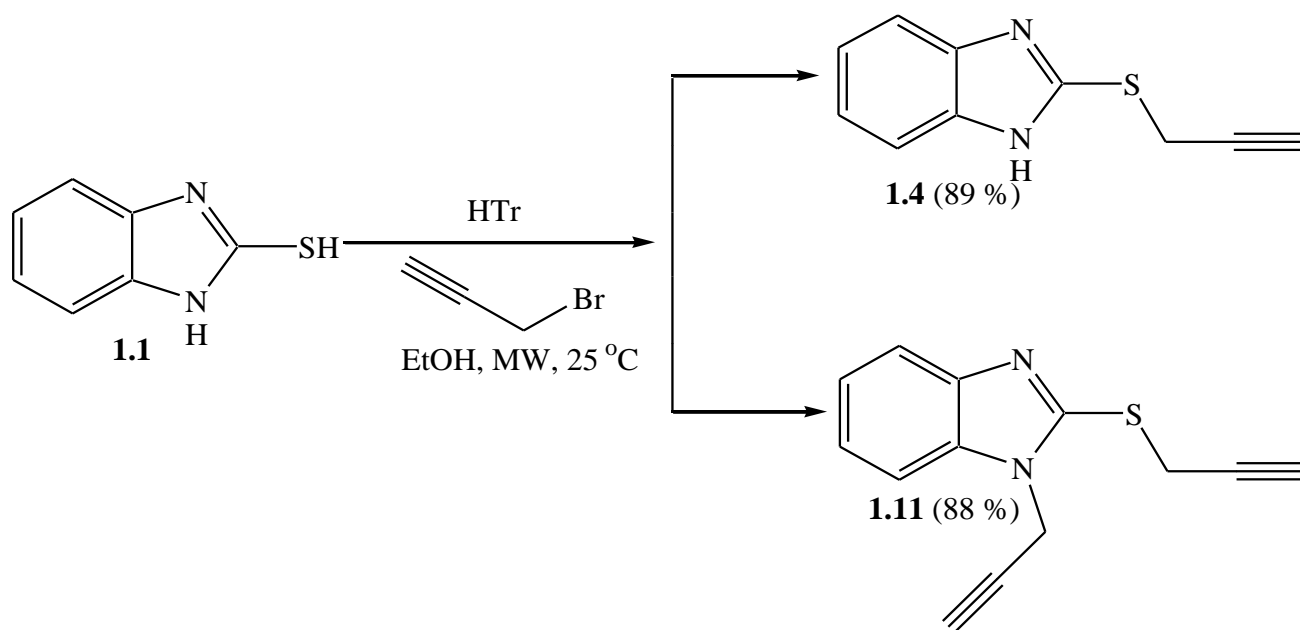


Схема 1.5 – Микроволновый синтез алкинов **1.4** и **1.11** в присутствии HTr

Затем с S-производным бензимидазол-2-тиола **1.4** было выполнено осуществлено трехкомпонентное 1,3-диполярное циклоприсоединение, катализируемое соединениями меди (I), для региоселективного синтеза гетероциклических соединений (**1.12–1.16**). Реакцию между субстратом **1.4**, азидом натрия и различными бензилгалогенидами проводили в присутствии каталитического количества моногидрата ацетата меди, моногидрата 1,10-фенантролина в качестве лиганда и аскорбината натрия в качестве восстановителя в среде EtOH–H<sub>2</sub>O при комнатной температуре в течение 18 ч. Целевые продукты 1,2,3-триазолобензимидазолтиолы **1.12 – 1.16** были выделены с выходами 90 – 94 % (схема 1.6, таблица 1.1).

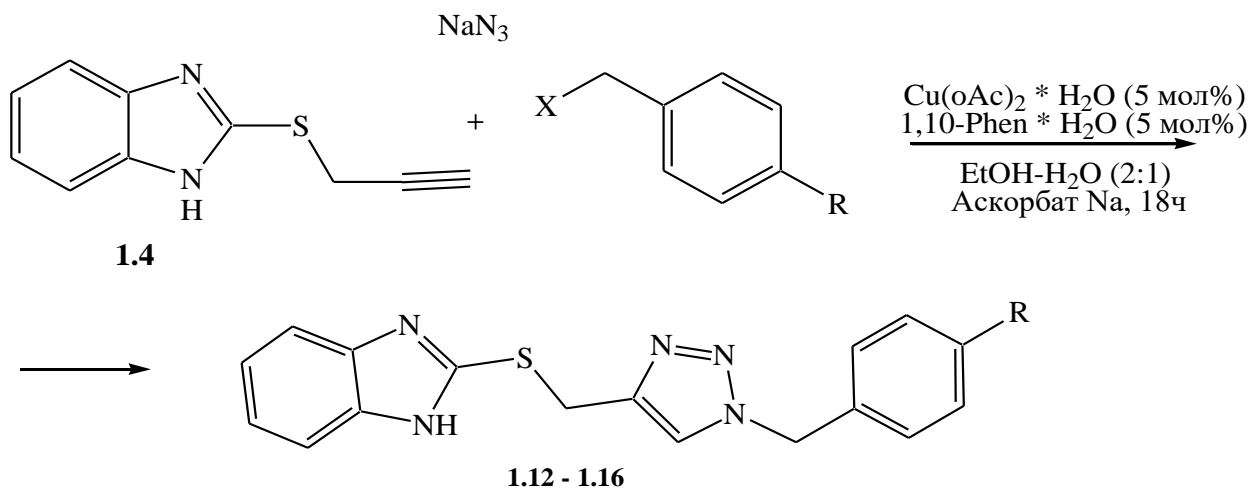


Схема 1.6 – Однореакторный трехкомпонентный клик-синтез для соединений **1.12–1.16**

Таблица 1.1 – Выходы продуктов одnoreакторной трехкомпонентной клик-реакции синтеза **1.12–1.16**

№	Продукт	X	R	Выход, %
1	<b>1.12</b>	Cl	H	94
2	<b>1.13</b>	Cl	F	92
3	<b>1.14</b>	Cl	Cl	90
4	<b>1.15</b>	Br	Br	90
5	<b>1.16</b>	Br	I	93

Чтобы получить ряд бис-1,2,3-триазольных производных бензимидазол-2-тиола, реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, катализируемую соединениями меди (I), проводили с диалкином **1.11**, азидом натрия и различными бензилгалогенидами в тех же экспериментальных условиях. Во всех случаях реакции циклоприсоединения показали полное превращение через 24 ч при перемешивании при комнатной температуре. Соответствующие бис-1,2,3-триазолы (**1.17 – 1.21**) были выделены с выходами 85 – 92 % (схема 1.7, таблица 1.2).

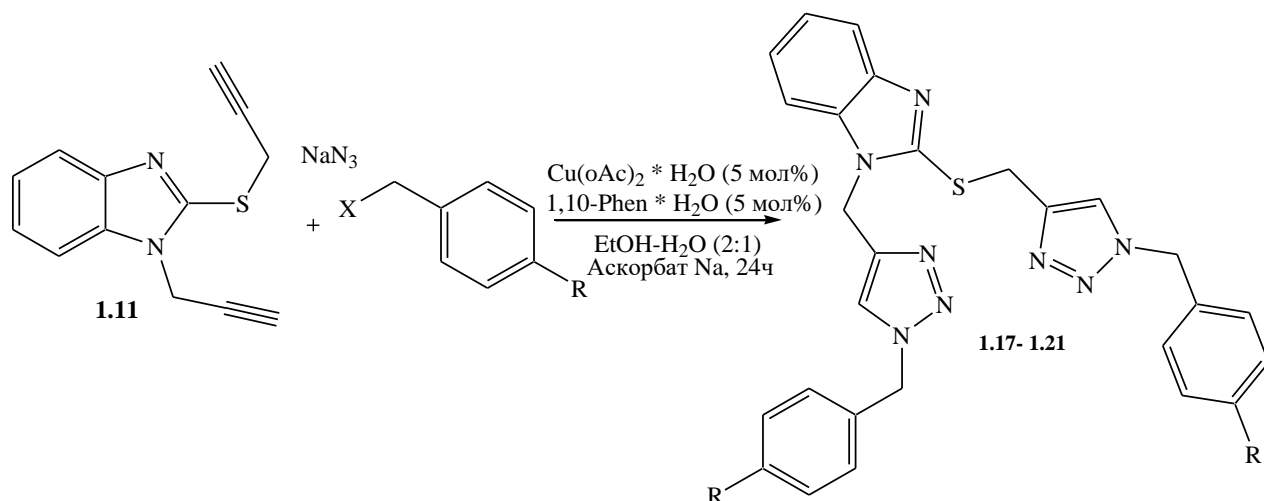


Схема 1.7 - Одnoreакторный трехкомпонентный клик-синтез соединений **1.17–1.21**

Таблица 1.2 – Выходы продуктов одnoreакторной трехкомпонентной клик-реакции синтеза **1.17–1.21**

№	Продукт	X	R	Выход, %
1	<b>1.17</b>	Cl	H	92
2	<b>1.18</b>	Cl	F	86
3	<b>1.19</b>	Cl	Cl	85
4	<b>1.20</b>	Br	Br	87
5	<b>1.21</b>	Br	I	89

## 1.4 Гетероциклизация производных бензимидазол-2-тиола

Авторы [16] в своей работе исследовали взаимодействие 2-алкенилтиобензимидазолов (**1.22a,b**) с бромом в различных растворителях и при различных температурных условиях. При бромировании азола **1.22a** в ДМФА или пиридине образуется смесь соединений, состоящая из тиазина (**1.23**) и тиазинов (**1.24a**) и (**1.25a**). Азол **1.22b** в тех же условиях наряду с тиазинами (**1.24b**) и (**1.25b**) также образует около 10 % тиазолина (**1.26**).

Образование тиазинов **1.24a** и **1.25a** происходит в результате дегидробромирования тиазина **1.23**. По-видимому, общий процесс гетероциклизации, который приводит к указанной смеси соединений, состоит по меньшей мере из четырех параллельных реакций, которые имеют некоторое общее промежуточное соединение.

Как известно, гетероциклизации в ненасыщенных системах рассматриваются как реакции внутримолекулярного электрофильного присоединения, в которых лимитирующей стадией является образование карбокатиона ( $\sigma$ -комплекса).

Действительно, бромирование азолов **1.22a,b** в уксусной кислоте приводит к образованию продуктов присоединения брома по двойной связи — 2,3-дибромпропилтиобензимидазолов (**1.27a,b**). Последние частично (10 – 30 %) выделены в форме гидробромидов **1.27a,b**·HBr и частично при обработке реакционной смеси бромистоводородной кислотой, так что указанные соли были получены с хорошими выходами (56 – 63 %) (схема 1.8).

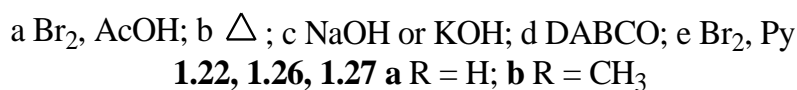
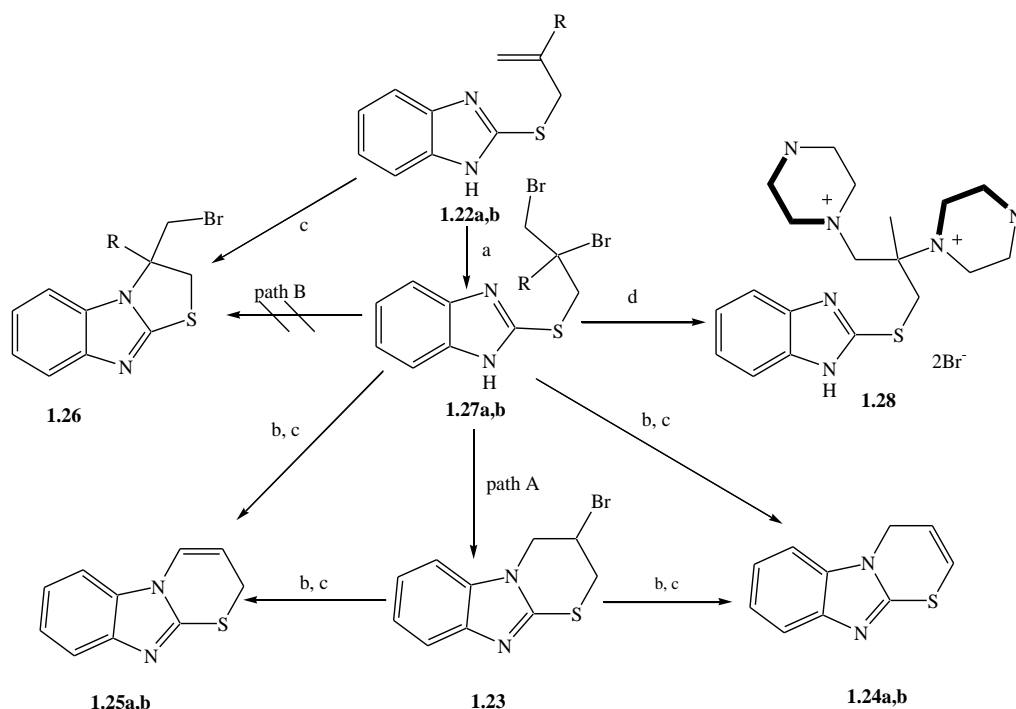


Схема 1.8 – Гетероциклизация 2-алкенилтиобензимидазолов (**1.22a,b**)

Под действием слабощелочных агентов (гидрокарбонат или ацетат натрия) соли **1.27a,b**·HBr превращаются в основания **1.27a,b**. Было обнаружено, что незамещенный гидробромид **1.27a** является очень лабильным соединением; даже при комнатной температуре в ацетоне или в ацетонитриле он медленно циклизуется в гидробромид 3-бромтиазина **1.23**·HBr и в 2*H*- и 4*H*-тиазины **1.24a** и **1.25a**. Гидробромид **1.23**·HBr легко превращается в основание **1.23** под действием слабощелочных агентов (NaOAc, NaHCO<sub>3</sub>).

Кристаллическая смесь тиразинов **1.24a** и **1.25a** (молярное соотношение изомеров – 1:1) образуется с высоким выходом (90 %) также путем кипячения 3-бромтиазана **1.23** с метанольными растворами щелочей.

2-Метилзамещенный гидробромид **1.25b** более стабилен, чем его аналог **1.27a**. Он очищается перекристаллизацией из спиртов и не изменяется заметно после длительного кипячения в ацетонитриле. Под действием диазабицикло[2,2,2]октана (DABCO) дибромид **1.27b** превращается в бисаммониевую соль **1.28**, а его аналог **1.27a** в тех же условиях дает тиазаны **1.23**, **1.23**·HBr и тиазины **1.24a** и **1.25a**.

Соединения **1.27b** и 3-метил-3-бромметилбензимидазол[2,1-*b*]тиазолин **1.26** также получены путем бромирования соединения **1.22b** в пиридине.

Таким образом, авторы [16] сделали вывод, что при бромировании азольных производных типа **1.22** в апротонном и протоактивном растворителях образование циклических соединений **1.23-1.26** или дибромзамещенных соединений **1.27** в значительной степени определяется состоянием атома азота азольного ядра. В апротонном растворителе циклизация происходит в значительной степени, и ее направление определяется основностью гетероатома. Таким образом, для наиболее основной бензимидазольной системы наблюдается образование тиазолинов **1.26**, а для менее основных бензотиазолов наблюдается образование солей тиазана. Однако при использовании уксусной кислоты в качестве растворителя нуклеофильный атом азота гетероциклического ядра, ответственный за внутримолекулярный процесс, блокируется водородными связями (или даже образованием соли) с растворителем, и реакция происходит в направлении образования дибромпроизводных **1.27a,b**, которые могут быть выделены в качестве промежуточных продуктов гетероциклизации. Кроме того, в процессе циклодегидробромирования атом азота гетероциклического ядра может играть роль как основного центра в элиминировании, что приводит к образованию этиленбромидов или аллилбромидов (промежуточных соединений типов **1.29**, **1.30**) (рисунок 1.2), так и быть образующим кольцо атомом, при этом посредством соответствующего механизма (например, S<sub>N</sub>1, S<sub>N</sub>2 или Ad<sub>N</sub>E) получают бромтиазан **1.23** или тиазины **1.24**, **1.25**.

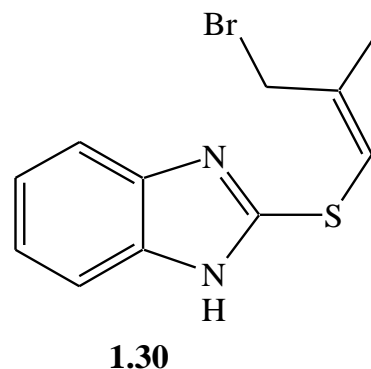
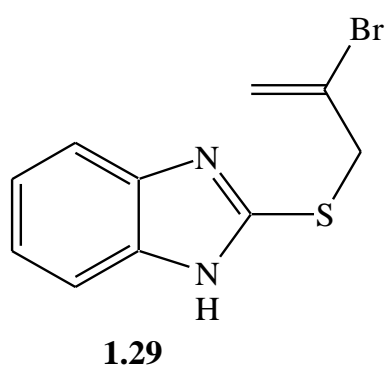


Рисунок 1.2 – Промежуточные соединения в реакции циклодегидробромирования азольных производных **1.22**

### 1.5 Механизмы гетероциклизации соединений, содержащих алкенильный фрагмент под действием галогенов (галогенциклизация)

В настоящее время выделяют три возможных механизма реакции галогенциклизации – механизм «присоединение-циклизация», синхронный и галогенониевый механизмы.

#### *Механизм «присоединение-циклизация»*

Изначально считалось, что галогенциклизация алкенов, содержащих гетероатом в структуре, протекает в две стадии. На первой стадии происходит присоединение галогена по двойной связи, на второй – внутримолекулярная гетероциклизация (схема 1.9).

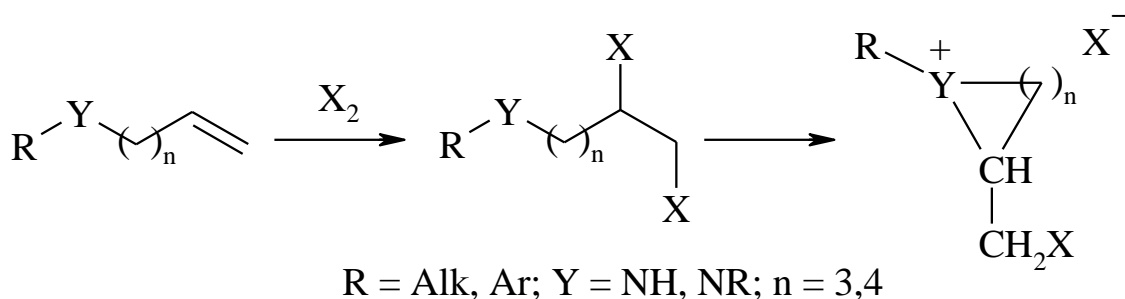


Схема 1.9 – Галогенциклизация алкенов по механизму «присоединение-циклизация»

#### *Синхронный механизм*

В ходе дальнейших исследований [18 – 20] было высказано предположение, что галогенциклизация протекает по синхронному механизму, т.е. происходит одновременная атака электрофила (галогена) и гетероатома (нуклеофила) на различные атомы углерода при двойной связи (схема 1.10). Однако протеканию реакции по данному механизму может препятствовать способность нуклеофильного атома азота вступать в комплексообразование с молекулой галогена. Кроме того, данный

подход исключает аннелирование шестичленного цикла и подходит только для объяснения образования пятичленных продуктов галогенциклизации.

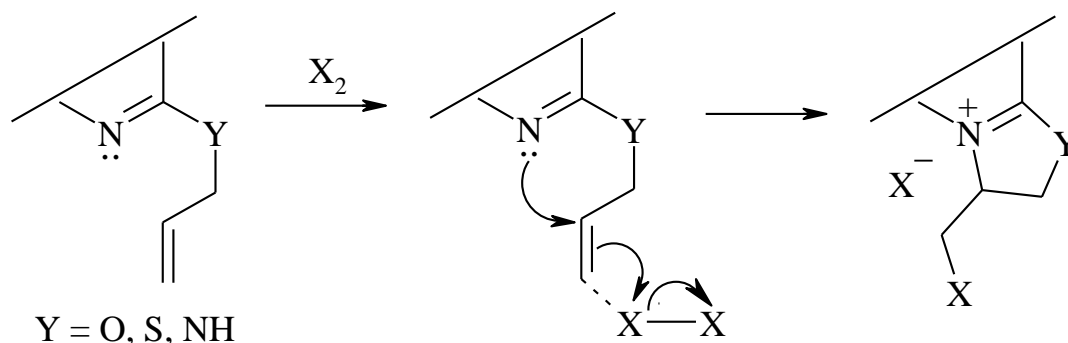


Схема 1.10 – Синхронный механизм галогенциклизации

#### Галогенониевый механизм

Галогены вступают в реакцию с алкенами по электрофильному механизму присоединения. Исходя из этого авторы исследований [21, 22], сделали предположение, что галогенциклизация протекает через промежуточное образование гетероциклического интермедиата – галогенониевого иона (схема 1.11).

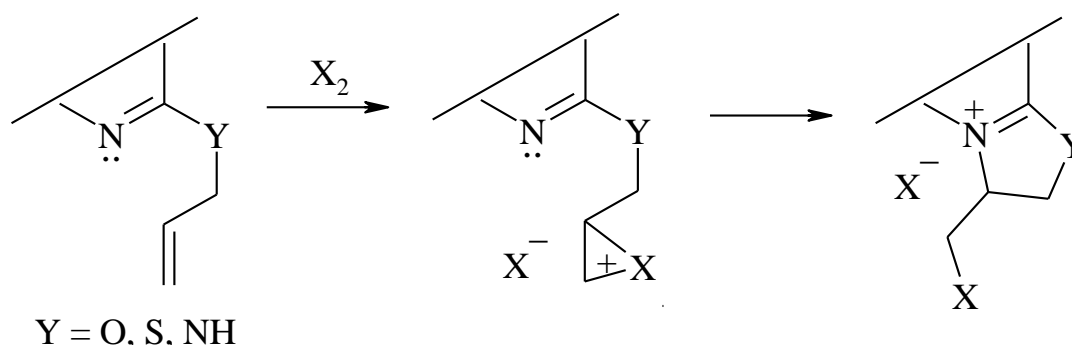


Схема 1.11 – Галогенониевый механизм галогенциклизации

Имеется прямое доказательство этого предположения. С помощью ЯМР  $^1H$  спектроскопии было зарегистрировано образование бромониевого иона при ионизации 2-бром-3-фтор-3-метилбутана и действии  $SbF_5$  в растворе жидкой двуокиси серы при  $-80\text{ }^\circ C$  (схема 1.12). Образующийся катион достаточно стабилен в данных условиях, но мгновенно разрушается при действии любых нуклеофильных агентов или при нагревании [23].

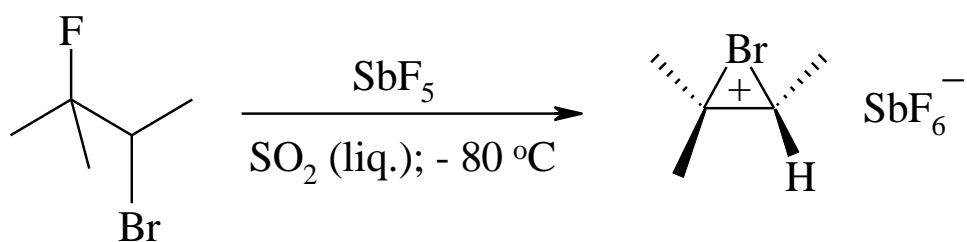


Схема 1.12 – Образование бромониевого иона при ионизации 2-бром-3-фтор-3-метилбутана

Исходя из полученных нами данных можно сделать вывод о том, что в литературе практически не описаны реакции гетероциклизации *S*-алкенильных производных бензимидазол-2-тиола под действием галогенов, кроме информации, полученной из источника [16].

## 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления полученных веществ определены на аппарате для определения температуры плавления «ПТП ТУ-25-11-1144-76» и не корректировались. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе «Bruker DRX-400» в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO-d}_6$ , внутренний стандарт – ТМС. ГХ–МС анализ проведен на приборе «GCMS Agilent Technologies» (газовый хроматограф 6890N, масс-селективный детектор 5975) в режиме электронной ионизации ЭИ (70 эВ). ИК спектры получены на приборе «Varian 800 FT-IR». Исходный бензимидазол-2-тиол **2.1** и алкилирующие реагенты **2.2a-d** – коммерческие препараты фирмы «Alfa Aesar. A Johnson Matthey Company».

### 2.1 Синтез алкенилсульфанилбензимидазолов (2.3a-d) (общая методика)

К раствору КОН (0,112 г, 0,002 ммоль) в воде (1 мл) приливали ДМФА (5 мл) и небольшими порциями при перемешивании добавляли бензимидазол-2-тиол **2.1** (0,300 г, 0,002 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 мин до полного растворения бензимидазол-2-тиола. Затем к реакционной смеси добавляли 2 ммоль алкенилгалогенида (2-метил-3-хлорпропена (**2.2a**), 2-метил-4-бром-2-бутена (**2.2b**), *транс*-1-фенил-3-хлорпропена (**2.2c**) или метил-4-бромбутен-2-оата (**2.2d**)) и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре, после чего приливали избыток воды (10 мл) и содержимое колбы охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали на складчатом фильтре, промывали несколько раз водой до нейтральной среды и сушили на воздухе. Получали 2-металлилсульфанилбензимидазол (**2.3a**), 2-пренилсульфанилбензимидазол (**2.3b**), *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазол (**2.3c**) и метил[4-((1*H*-бензимидазол-2-ил)тио)бутен-2-оат] (**2.3d**).

**2-Металлилсульфанилбензимидазол (2.3a).** Выход 0,284 г (70 %), Т.пл. 162 °С, белый порошок, растворяется в хлороформе. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1,91 (3H, с,  $-\text{CH}_3$ ); 3,97 (2H, с,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,94 (1H, с,  $=\text{CH}_2$ ); 5,08 (1H, с,  $=\text{CH}_2$ ); 7,23 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,54 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 204  $[\text{M}]^+$  (40), 189 (100), 171 (65), 149 (40), 122 (75).

Таблица 2.1 – Положение характеристических полос в ИК спектре 2-металлилсульфанилбензимидазола (**2.3a**)

Структурные фрагменты	Волновые числа, $\text{cm}^{-1}$	Типы колебаний
$-\text{CH}_3$	2968	$\nu_{\text{as}}$
$-\text{CH}_3$	1429	$\delta_{\text{as}}$
$-\text{CH}_2-$	2883 2812	$\nu_{\text{s}}$
$-\text{CH}_2-$	1456	$\delta$
$\text{RR}'\text{C}=\text{CH}_2$	3073	$\nu_{\text{C-H}}$
$\text{RR}'\text{C}=\text{CH}_2$	895	$\delta_{\text{CH}}$



## Окончание таблицы 2.1

Структурные фрагменты	Волновые числа, см <sup>-1</sup>	Типы колебаний
Колебания ароматического кольца	1506	$\gamma$
Колебания ароматического кольца	1012,63 754,17	$\delta$ (плоскостные) $\delta$ (внеплоскостные)
C=N	1653 1636	$\nu$

**2-Пренилсульфанилбензимидазол (2.3b).** Выход 0,262 г (60 %), Т.пл. 148 °С, белый порошок, растворяется в хлороформе. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400,1 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1,71 (3H, с, –CH<sub>3</sub>); 1,75 (3H, с, –CH<sub>3</sub>); 3,99 (2H, д, <sup>3</sup>J = 6,9, –SCH<sub>2</sub>); 5,42 (2H, м, –CH=); 7,22 (2H, м, H<sub>аром</sub>); 7,54 (2H, уш.с., H<sub>аром</sub>). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), *m/z* (I<sub>отн.</sub>, %): 218 [M]<sup>+</sup> (20), 185 (23), 150 (100), 122 (44).

Таблица 2.2 – Положение характеристических полос в ИК спектре 2-пренилсульфанилбензимидазола (2.3b)

Структурные фрагменты	Волновые числа, см <sup>-1</sup>	Типы колебаний
–CH <sub>3</sub>	2970	$\nu_{as}$
–CH <sub>3</sub>	1437	$\delta_{as}$
–CH <sub>2</sub> –	2631	$\nu_s$
–CH <sub>2</sub> –	1456	$\delta$
RR <sup>1</sup> C=CR <sup>2</sup> H	845	$\delta_{CH}$
Колебания ароматического кольца	1522	$\gamma$
Колебания ароматического кольца	1223 1013 741	$\delta$ (плоскостные) $\delta$ (внеплоскостные)
C=N	1636 1816	$\nu$

**Транс-2-циннамилсульфанилбензимидазол (2.3c).** Выход 0,173 г (65 %), Т.пл. 165 °С, белый порошок, растворяется в хлороформе. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400,1 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 4,16 (2H, д, <sup>3</sup>J = 7,2, –SCH<sub>2</sub>–); 6,46 (1H, м, –CH=); 6,69 (1H, д, <sup>3</sup>J = 15,7, =CHPh); 7,13 (2H, м, H<sub>аром</sub>); 7,23 (1H, м, H<sub>аром</sub>); 7,30 (2H, м, H<sub>аром</sub>); 7,39 (2H, д, J = 7,6, H<sub>аром</sub>); 7,47 (2H, м, H<sub>аром</sub>).

Таблица 2.3 – Положение характеристических полос в ИК спектре *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазола (2.3с)

Структурные фрагменты	Волновые числа, см <sup>-1</sup>	Типы колебаний
–CH <sub>2</sub> –	2878	$\nu_s$
–CH <sub>2</sub> –	1437	$\delta$
–CH=CH–	3030	$\nu_{C-H}$
–CH=CH–	1265 959	$\delta_{CH}$ (плоское) $\delta_{CH}$ (неплоское)
Колебания ароматического кольца	1506	$\gamma$
Колебания ароматического кольца	982 742	$\delta$ (плоскостные) $\delta$ (внеплоскостные)
C=N	1653	$\nu$

**Метил[4-((1*H*-бензимидазол-2-ил)тио)бутен-2-оат] (2.3d).** Выход 0,106 г (21 %), Т.пл. 119 °С, белый порошок, растворяется в хлороформе. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400,1 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 3,69 (3H, с, –CH<sub>3</sub>); 4,05 (2H, д, <sup>3</sup>J = 5,9, –SCH<sub>2</sub>–); 6,03 (1H, д, <sup>3</sup>J = 15,5, =CH<sub>A</sub>–); 7,03 (1H, м, –CH<sub>B</sub>=); 7,21 (2H, м, H<sub>аром</sub>); 7,50 (2H, уш.с., H<sub>аром</sub>).

Таблица 2.4 – Положение характеристических полос в ИК спектре метил[4-((1*H*-бензимидазол-2-ил)тио)бутен-2-оата] (2.3d)

Структурные фрагменты	Волновые числа, см <sup>-1</sup>	Типы колебаний
–CH <sub>2</sub> –	2949	$\nu_{as}$
–CH <sub>2</sub> –	1456	$\delta$
–CH=CH–	3022	$\nu_{C-H}$
–CH=CH–	1400 737	$\delta_{CH}$ (плоское) $\delta_{CH}$ (неплоское)
Колебания ароматического кольца	1506	$\gamma$
Колебания ароматического кольца	1041; 1013 752	$\delta$ (плоскостные) $\delta$ (внеплоскостные)
–CH=CH–COOCH <sub>3</sub>	1719	$\nu$
C=N	1636	$\nu$

## 2.2 Гетероциклизация S-непредельных производных бензимидазол-2-тиола (2.3a-d)

### *Иодид 3-иодметил-3-метил-2H,9H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3]тиазолия (2.4)*

К 2-металлилсульфанилбензимидазолу **2.3a** (0,204 г, 1 ммоль) приливали  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин до полного растворения соединения **2.3a**. Навеску  $\text{I}_2$  (0,508 г, 2 ммоль) также растворили в  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (3 мл). Добавили к раствору йода раствор соединения **2.3a**. Спустя 7 сут выпадение осадка не наблюдалось. Добавили NaI (0,500 г, 3 ммоль). По прошествии 7 сут видимых изменений не наблюдалось. В колбу добавляли избыток дистиллированной воды. Спустя 3 сут наблюдали образование сероватого осадка. Осадок отфильтровали, промыли водой, сушили. Выход 0,040 г (12 %). Т.пл. 106 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2,35 (3H, с,  $-\text{CH}_3$ ); 4,13 (1H, д,  $^2\text{J} = 12,0$ ,  $-\text{SCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-$ ); 4,31 (1H, д,  $^2\text{J} = 12,0$ ,  $-\text{SCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-$ ); 5,59 (2H, АВ-квартет,  $^2\text{J}_{\text{AB}} = 19,0$ ,  $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{I}-$ ); 7,56 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,83 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 8,13 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ).

Таблица 2.5 – Положение характеристических полос в ИК спектре иодида 3-иодметил-3-метил-2H,9H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3]тиазолия (2.4)

Структурные фрагменты	Волновые числа, $\text{cm}^{-1}$	Типы колебаний
$-\text{CH}_3$	2826	$\nu_s$
$-\text{CH}_3$	1445	$\delta$
$-\text{CH}_2-$	2920	$\nu_{\text{as}}$
$-\text{CH}_2-$	1468	$\delta$
Колебания ароматического кольца	1518	$\gamma$
Колебания ароматического кольца	1221	$\delta$ (плоскостные)
	744	$\delta$ (внеплоскостные)
C-I	542	$\nu$

### *Иодид 3-иод-4,4-диметил-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3]тиазолия (2.5)*

**Метод А.** К 2-пренилсульфанилбензимидазолу **2.3b** (0,218 г, 1 ммоль) приливали  $\text{CHCl}_3$  (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин до полного растворения соединения **2.3b**. Навеску  $\text{I}_2$  (0,508 г, 2 ммоль) также растворяли в  $\text{CHCl}_3$  (3 мл). Добавили к раствору йода раствор соединения **2.3b**. Спустя 3 сут выпадения осадка не наблюдалось. Хлороформ отогнали, остаток растворили в ацетоне (4 мл). Добавили NaI (0,500 г, 3 ммоль). Образовавшийся осадок иодида **2.5** отфильтровали, промыли ацетоном, сушили. Выход 0,347 г (74 %), Т.пл. 165 °С, светло-желтый порошок.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1,88 (3H, с,  $-\text{CH}_3$ ); 2,05 (3H, с,  $-\text{CH}_3$ ); 3,81 (1H, д.д,  $^3\text{J} = 7,0$ ,  $^2\text{J} = 14,0$ ,  $-\text{SCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-$ ); 4,05 (1H, д.д,  $^3\text{J} = 2,6$ ,  $^2\text{J} = 14,0$ ,

–SCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–); 5,31 (1H, м, –CH); 7,44 (2H, м, H<sub>аром</sub>); 7,67 (1H, м, H<sub>аром</sub>); 8,00 (3H, м, H<sub>аром</sub>).

**Метод В.** К 2-пренилсульфанилбензимидазолу **2.3b** (0,218 г, 1 ммоль) приливали CH<sub>3</sub>CN (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин до полного растворения соединения **2.3b**. Навеску I<sub>2</sub> (0,508 г, 2 ммоль) также растворяли в CH<sub>3</sub>CN (3 мл). Добавили к раствору йода раствор соединения **2.3b**. Спустя 3 сут выпадения осадка не наблюдалось. Ацетонитрил отогнали, остаток растворили в ацетоне (4 мл). Добавили NaI (0,500 г, 3 ммоль). Образовавшийся осадок иодида **2.5** отфильтровали, промыли ацетоном, сушили. Выход 0,238 г (51 %), Т.пл. 165 °С, светло-желтый порошок.

**Метод С.** К 2-пренилсульфанилбензимидазолу **2.3b** (0,218 г, 1 ммоль) приливали (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин до полного растворения соединения **2.3b**. Навеску I<sub>2</sub> (0,508 г, 2 ммоль) также растворяли в (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (3 мл). Добавили к раствору йода раствор соединения **2.3b**. Спустя 3 сут выпадения осадка не наблюдалось. Добавили NaI (0,500 г, 3 ммоль). Образовавшийся осадок иодида **2.5** отфильтровали, промыли ацетоном, сушили. Выход 0,318 г (68 %), Т.пл. 165 °С, светло-желтый порошок.

### **3-Иод-4-фенил-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3]тиазин (2.6)**

К *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазолу **2.3c** (0,228 г, 0,8 ммоль) приливали CHCl<sub>3</sub> (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин до полного растворения соединения **2.3c**. Навеску I<sub>2</sub> (0,406 г, 1,6 ммоль) также растворяли в CHCl<sub>3</sub> (3 мл). Добавили к раствору йода раствор соединения **2.3c**. Спустя 7 сут выпадения осадка не наблюдалось. Хлороформ отогнали, темно-коричневый маслянистый осадок растворили в ацетоне (4 мл). Добавили NaI (0,500 г, 3 ммоль) и затем избыток H<sub>2</sub>O. Осевшее масло снова растворили в ацетоне (3 мл) и добавили затем насыщенный раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> до обесцвечивания раствора. Затем провели экстракцию хлороформом. После испарения хлороформа наблюдали образование темно-коричневого осадка соединения **2.6**. Выход 0,159 г (51 %), Т.пл. 185 °С, темно-коричневый порошок.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400,1 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 3,25 (1H, д.д, <sup>3</sup>J = 2,5, <sup>2</sup>J = 14,3, –SCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–); 3,45 (1H, д.д, <sup>3</sup>J = 4,5, <sup>2</sup>J = 14,2, –SCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>–); 5,47 (1H, м, –CH); 6,48 (1H, м, –NCH–); 7,21 (2H, м, H<sub>аром</sub>); 7,25 (1H, м, H<sub>аром</sub>); 7,31 (1H, м, H<sub>аром</sub>); 7,35 (1H, м, H<sub>аром</sub>); 7,39 (3H, м, H<sub>аром</sub>); 7,68 (1H, м, H<sub>аром</sub>). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 392 [M]<sup>+</sup>, 264 (100), 231 (40), 204 (20), 187 (65), 115 (43), 44 (49).

### **Иодид 3-иод-4-фенил-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3]тиазиния (2.7)**

**Метод А.** К *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазолу **2.3c** (0,206 г, 0,8 ммоль) приливали (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин до полного растворения соединения **2.3c**. Навеску I<sub>2</sub> (0,406 г, 1,6 ммоль) также растворили в (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (3 мл). Добавили к раствору йода раствор соединения **2.3c**. Спустя

7 сут выпадение осадка не наблюдалось. Добавили NaI (0,500 г, 3 ммоль). Образовавшийся осадок иодида **2.7** отфильтровали, промыли ацетоном, сушили. Выход 0,306 г (98 %), Т.пл. 190 °С, темно-коричневый порошок.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 3,27 (1H, д.д.,  $^3\text{J} = 2,5$ ,  $^2\text{J} = 14,3$ ,  $-\text{SCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-$ ); 3,40 (1H, д.д.,  $^3\text{J} = 4,6$ ,  $^2\text{J} = 14,2$ ,  $-\text{SCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-$ ); 5,46 (1H, м,  $-\text{CH}$ ); 6,40 (1H, м,  $-\text{N}^+\text{CH}-$ ); 7,19 (3H, м,  $\text{H}_\text{аром}$ ); 7,31 (3H, м,  $\text{H}_\text{аром}$ ); 7,39 (3H, м,  $\text{H}_\text{аром}$ ).

**Метод В.** К *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазолу **2.3c** (0,206 г, 0,8 ммоль) приливали  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин до полного растворения соединения **2.3c**. Навеску  $\text{I}_2$  (0,406 г, 1,6 ммоль) также растворили в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл). Добавили к раствору йода раствор соединения **2.3c**. Спустя 7 сут выпадение осадка не наблюдалось. Ацетонитрил отогнали, темно-коричневый маслянистый осадок растворили в ацетоне (4 мл) и добавили NaI (0,500 г, 3 ммоль). Образовавшийся осадок иодида **2.7** отфильтровали, промыли ацетоном, сушили. Выход 0,157 г (50 %), Т.пл. 190 °С, темно-коричневый порошок.

### ***Иодид 3-иод-4-(метоксикарбонил)-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3]тиазиния (2.8)***

К метил[4-((1*H*-бензимидазол-2-ил)тио)бутен-2-оату] **2.3d** (0,045 г, 0,2 ммоль) приливали  $\text{CHCl}_3$  (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин до полного растворения соединения **2.3d**. Навеску  $\text{I}_2$  (0,102 г, 0,4 ммоль) также растворили в  $\text{CHCl}_3$  (3 мл). Добавили к раствору йода раствор соединения **2.3d**. Спустя 2 сут остаток после испарения  $\text{CHCl}_3$  темно-коричневый маслянистый осадок растворили в ацетоне (4 мл) и добавили NaI (0,500 г, 3 ммоль). Образовавшийся осадок иодида **2.8** сушили в течение 2 сут. Выход 0,337 г (90 %), Т.пл. 135 °С, темно-коричневый порошок.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 3,73 (3H, с,  $-\text{CH}_3$ ); 4,05 (1H, д.д.,  $^3\text{J} = 3,7$ ,  $^2\text{J} = 12,3$ ,  $-\text{SCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-$ ); 4,55 (1H, д.д.,  $^3\text{J} = 9,0$ ,  $^2\text{J} = 12,3$ ,  $-\text{SCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-$ ); 5,25 (1H, м,  $-\text{CH}$ ); 5,43 (1H, м,  $-\text{N}^+\text{CH}-$ ); 7,36 (2H, м,  $\text{H}_\text{аром}$ ); 7,64 (1H, м,  $\text{H}_\text{аром}$ ); 7,79 (1H, м,  $\text{H}_\text{аром}$ ).

### ***Бромид 3-бромметил-3-метил-2*H*,9*H*-бензо[4,5]имидазо[2.1-b][1,3]тиазолия (2.9)***

К 2-металлилсульфанилбензимидазолу **2.3a** (0,204 г, 1 ммоль) приливали ледяную уксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин до полного растворения соединения **2.3a**. К полученному раствору при охлаждении до 0 – 5 °С прикапывали раствор  $\text{Br}_2$  (0,052 мл, 1 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (3 мл). Спустя 24 ч выпадения осадка не наблюдалось. Уксусную кислоту отогнали. Образовавшийся белый маслянистый осадок обработали ацетоном, отфильтровали осадок бромиды **2.9**. Выход 0,038 г (10 %), Т.пл. 185 – 190 °С, белый порошок.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1,94 (3H, с,  $-\text{CH}_3$ ); 4,18 (2H, м,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,24 (2H, м,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ); 7,45 (2H, м,  $\text{H}_\text{аром}$ ); 7,70 (2H, м,  $\text{H}_\text{аром}$ ).

### **Бромирование 2-пренилсульфанилбензимидазола (2.3b)**

К 2-пренилсульфанилбензимидазолу **2.3b** (0,218 г, 1 ммоль) приливали  $\text{CHCl}_3$  (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин до полного растворения соединения **2.3b**. К полученному раствору при охлаждении до 0 – 5 °С прикапывали раствор  $\text{Br}_2$  (0,052 мл, 1 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (3 мл). Спустя 3 сут выпадения осадка не наблюдалось. После испарения  $\text{CHCl}_3$  остаток обработали ацетоном и получили смесь бромидов **2.11** и **2.12**. Осадок отфильтровали. Выход 0,449 г.

**Бромид 3-бром-4,4-диметил-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (2.11)**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1,86 (3H, с,  $-\text{CH}_3$ ); 2,05 (3H, с,  $-\text{CH}_3$ ); 4,15 (2H, м,  $-\text{SCH}_2-$ ); 5,38 (1H, м,  $-\text{CHBr}$ ); 7,41–7,51 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,67–7,74 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ).

**Бромид 3-(2-бром-2-метилпропил)-3,9-дигидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (2.12)**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1,70 (3H, с,  $-\text{CH}_3$ ); 1,71 (3H, с,  $-\text{CH}_3$ ); 3,80 (1H, д.д.,  $^2\text{J} = 14,1$ ,  $^3\text{J} = 6,1$   $-\text{SCH}_A\text{H}_B-$ ); 3,95 (1H, д.д.,  $^2\text{J} = 14,1$ ,  $^3\text{J} = 6,1$   $-\text{SCH}_A\text{H}_B-$ ); 5,03 (1H, м,  $-\text{N}^+\text{CH}-$ ); 7,41–7,51 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,67–7,74 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ).

### **Бромид 3-бром-4-фенил-2,3,4,10-тетрагидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (2.13)**

**Метод А.** К *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазолу **2.3c** (0,238 г, 0,9 ммоль) приливали  $\text{CHCl}_3$  (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин до полного растворения соединения **2.3c**. К полученному раствору при охлаждении до 0 – 5 °С прикапывали раствор  $\text{Br}_2$  (0,046 мл, 0,9 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (3 мл). Спустя 3 сут выпадения осадка не наблюдалось. Хлороформ отогнали. Образовавшийся желтоватый маслянистый осадок обработали ацетоном, желтый осадок бромида **2.13** отфильтровали. Выход 0,229 г (74 %), Т.пл. 190 °С, желтый порошок.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 3,52 (1H, д.д.,  $^3\text{J} = 2,3$ ,  $^2\text{J} = 14,4$ ,  $-\text{SCH}_A\text{H}_B-$ ); 3,63 (1H, д.д.,  $^3\text{J} = 4,0$ ,  $^2\text{J} = 14,4$ ,  $-\text{SCH}_A\text{H}_B-$ ); 5,57 (1H, м,  $-\text{CHBr}$ ); 6,56 (1H, м,  $-\text{N}^+\text{CH}-$ ); 7,26 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,31 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7,42 (5H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7,73 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ).

Таблица 2.6 – Положение характеристических полос в ИК спектре бромида 3-бром-4-фенил-3,4-дигидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**2.13**)

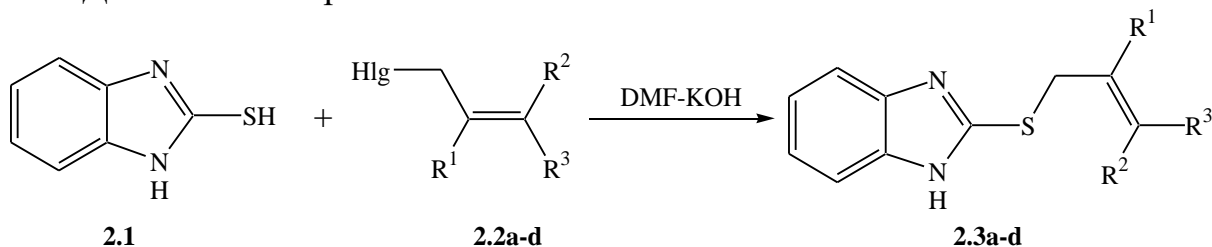
Структурные фрагменты	Волновые числа, $\text{cm}^{-1}$	Типы колебаний
$-\text{CH}_2-$	2910	$\nu_{\text{as}}$
$-\text{CH}_2-$	1458	$\delta$
Колебания ароматического кольца	1508; 1447	$\gamma$
Колебания ароматического кольца	1223; 1175 754	$\delta$ (плоскостные) $\delta$ (внеплоскостные)
C–Br	563	$\nu$

**Метод В.** К *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазолу **2.3с** (0,150 г, 0,6 ммоль) приливали ледяную уксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 мин до полного растворения соединения **2.3с**. К полученному раствору при охлаждении до 0 – 5 °С прикапывали раствор Br<sub>2</sub> (0,031 мл, 0,6 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (3 мл). Спустя 24 ч выпадения осадка не наблюдалось. Уксусную кислоту отогнали. Образовавшийся коричневый маслянистый осадок обработали ацетоном. После испарения ацетона отфильтровали желтый осадок бромида **2.13**. Выход 0,185 г (60 %), Т.пл. 190 °С, желтый порошок.

### 3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

#### 3.1 Алкилирование бензимидазол-2-тиола (2.1)

Нами было установлено, что алкилирование бензимидазол-2-тиола (2.1) различными алкенилгалогенидами (2-метил-3-хлорпропен (2.2a), 2-метил-4-бром-2-бутен (2.2b), *транс*-1-фенил-3-хлорпропен (2.2c) или метил-4-бромбутен-2-оат (2.2d)) в системе ДМФА–KOH протекает согласно схеме 3.1.



2.2, 2.3 a R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; выход 70%; b R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>; выход 60%;  
c R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Ph; выход 65%; d R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; выход 21%  
2.2 a, c Hlg = Cl; b, d = Br

Схема 3.1 – Синтез 2-алкенилсульфонилбензимидазолов (2.3a-d)

В результате были получены 2-металлилсульфанилбензимидазол (2.3a) с выходом 70 %, 2-пренилсульфанилбензимидазол (2.3b) с выходом 60 %, *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазол (2.3c) с выходом 65 % и метил[4-((1*H*-бензимидазол-2-ил)тио)бутен-2-оат] (2.3d) с выходом 21 %. Синтез *S*-производных 2.3a, 2.3b и 2.3d осуществлен нами впервые. Соединение 2.3c было получено ранее с использованием другого метода, указанного в работе [15] (выход составил 36%). Нами был осуществлен синтез соединения 2.3c с выходом 65%.

Строение полученных соединений было подтверждено методами ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии, ИК спектроскопии, а так же ГХ–МС анализом.

Теоретически, алкилирование бензимидазол-2-тиола 2.1 вследствие тион-тиольной таутомерии может протекать по атомам серы или азота. Нами установлено, что исследуемые реакции протекают по пути *S*-алкилирования: в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сигналы протонов –SCH<sub>2</sub>– находятся в области 3,97 – 4,16 м.д. В случае образования *N*-производных, –NCH<sub>2</sub>– протоны резонировали бы в более слабом поле (около 5,00 м.д.)

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения 2.3a представлен на рисунке 3.1. Сигнал протонов CH<sub>3</sub> группы наблюдается при 1,91 м.д. в виде синглета; группе SCH<sub>2</sub> соответствует синглет при 3,97 м.д.; сигналы =CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub> протонов наблюдаются при 5,08 м.д. и 4,94 м.д. в виде двух синглетов, соответственно. Сигналы протонов ароматического кольца расщепляются на мультиплеты при 7,23 и 7,54 м.д.



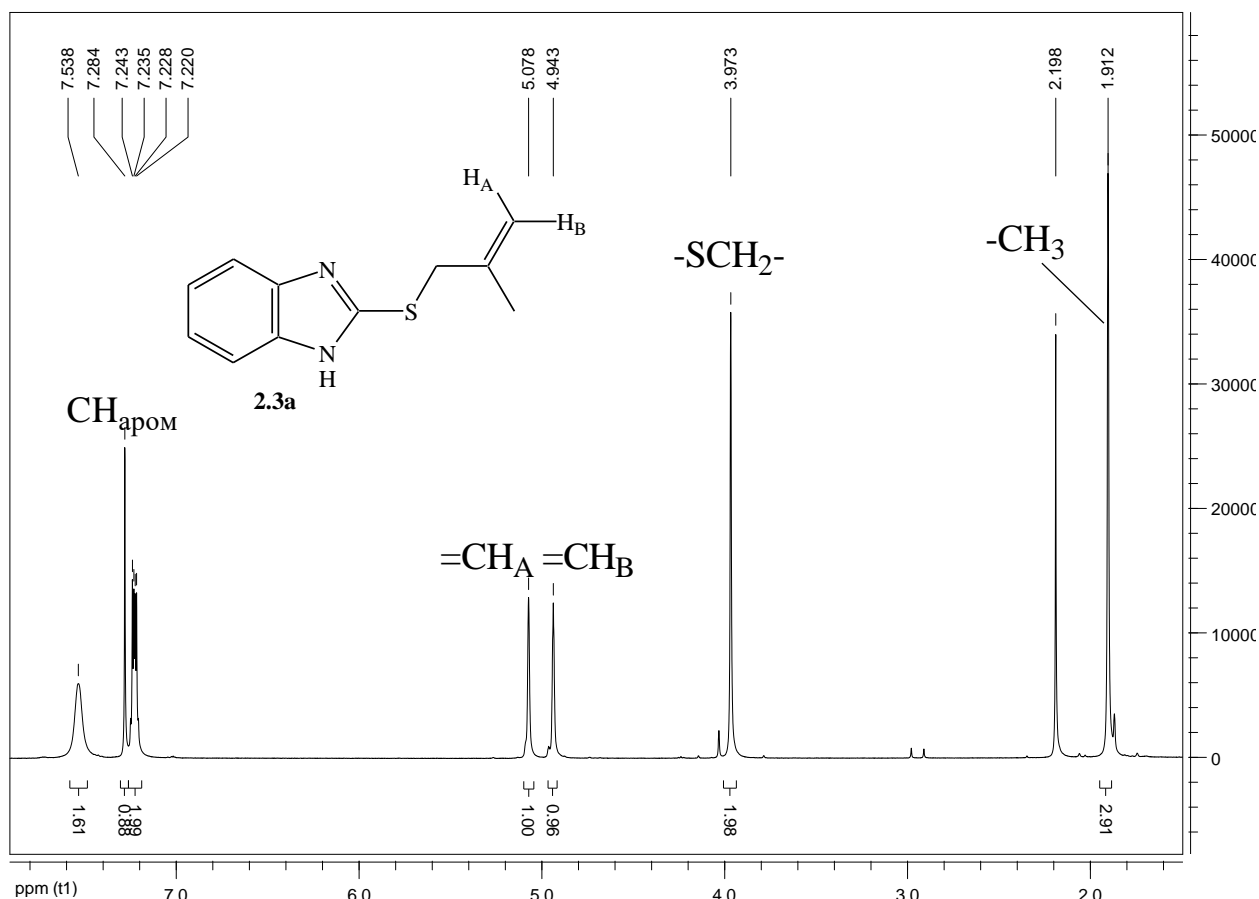


Рисунок 3.1 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-металлилсульфанилбензимидазола (**2.3a**)

Строение соединения **2.3a** было также подтверждено методом ИК спектроскопии (приложение А, рисунок А.1).

Полоса при  $2968\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным асимметричным колебаниям  $\text{CH}_3$  группы алканов;  $1429\text{ см}^{-1}$  – деформационные асимметричные колебания  $\text{CH}_3$  группы алканов. Полосы при  $2883\text{ см}^{-1}$  и  $2812\text{ см}^{-1}$  соответствуют валентным симметричным колебаниям  $\text{CH}_2$  алканов;  $1456\text{ см}^{-1}$  – деформационные колебания  $\text{CH}_2$  алканов. Полоса при  $3073\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям  $\text{C-H}$  связи в структурном фрагменте  $\text{RR}'\text{C}=\text{CH}_2$  в алкенах;  $865\text{ см}^{-1}$  – деформационные колебания  $\text{C-H}$  связи в структурном фрагменте  $\text{RR}'\text{C}=\text{CH}_2$  в алкенах. Полоса при  $1506\text{ см}^{-1}$  соответствует скелетным колебаниям в ароматическом кольце;  $1013\text{ см}^{-1}$  и  $754\text{ см}^{-1}$  – деформационные плоскостные и внеплоскостные колебания  $\text{C-H}$  связи в ароматическом кольце. Полосы при  $1653\text{ см}^{-1}$  и  $1633\text{ см}^{-1}$  соответствуют валентным колебаниям связи  $\text{C=N}$ .

Из анализа ИК спектра следует, что в структуре полученного соединения содержатся группы  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $=\text{CH}_2$  и отсутствует  $-\text{SH}$  группа (отсутствует полоса, характерная для колебания  $\text{S-H}$ ), что свидетельствует об образовании продукта **2.3a**.

Из данных анализа 2-металлилсульфанилбензимидазола **2.3a** методом ГХ–МС (рисунок 3.2) можно сделать вывод о чистоте полученного соединения. На хроматограмме имеется один отчетливо выраженный пик, а в масс-спектре – пик молекулярного иона с  $m/z$  204 (40 %), что свидетельствует о стабильности образующегося катион-радикала. Фрагментарный ион:  $[M-CH_3]^+$  ( $m/z$  189, 100 %). Фрагментация 2-металлилсульфанилбензимидазола **2.3a** приведена на схеме 3.2.

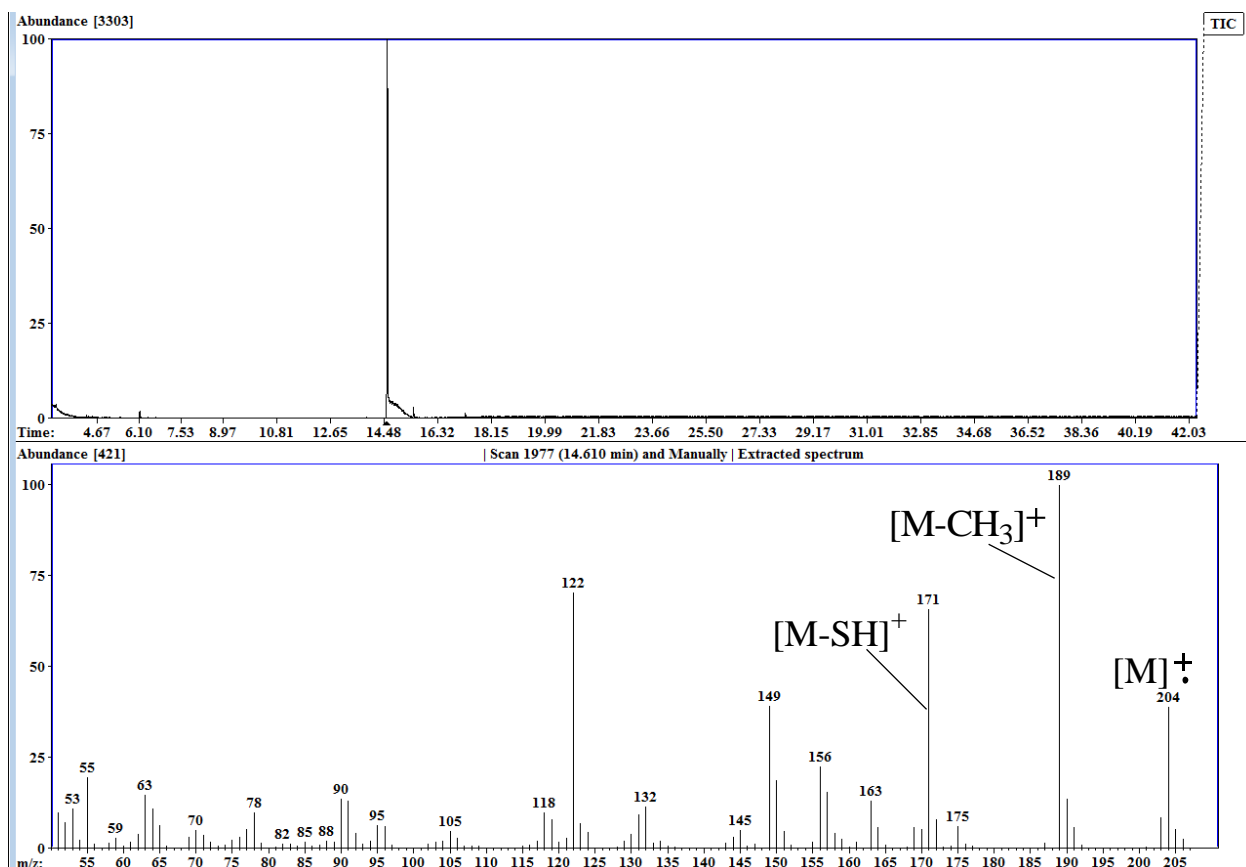


Рисунок 3.2 – Результаты ГХ–МС анализа 2-металлилсульфанилбензимидазола (**2.3a**)

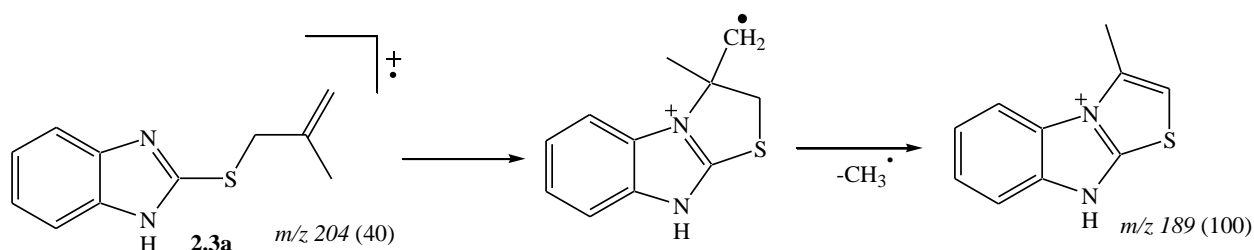


Схема 3.2 – Фрагментация молекулы соединения **2.3a** при ГХ–МС анализе

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.3b** представлен на рисунке 3.3. Сигналы протонов двух  $\text{CH}_3$  групп наблюдаются при 1,71 м.д. и 1,75 м.д. в виде синглетов; группе  $\text{SCH}_2$  соответствует дублет при 3,99 м.д.; сигнал протона группы  $-\text{CH}=\text{}$  наблюдается при 5,42 м.д. в виде мультиплета. Сигналы протонов ароматического кольца представляют собой мультиплет и уширенный синглет при 7,22 и 7,54 м.д., соответственно.

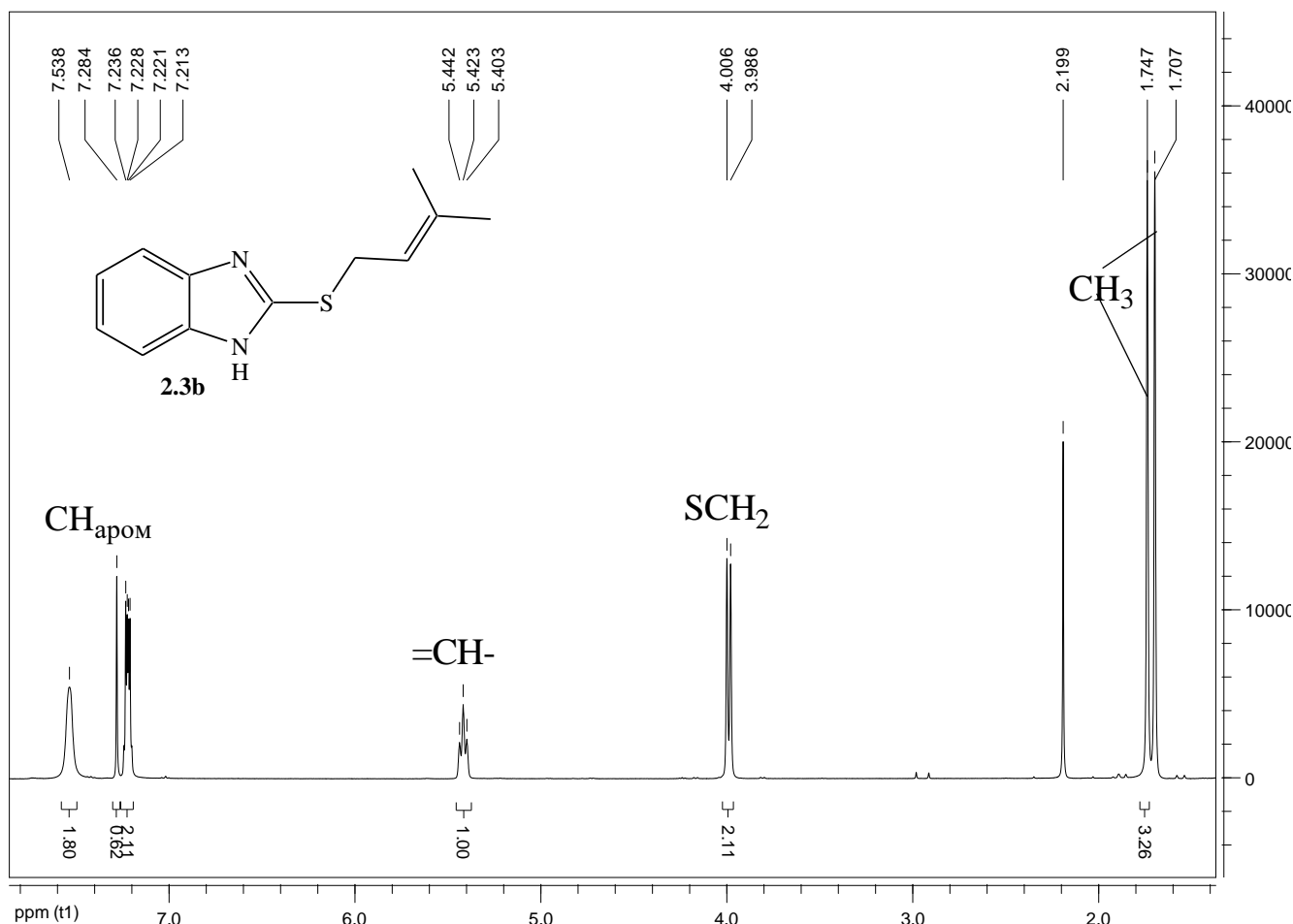


Рисунок 3.3 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-пренилсульфанилбензимидазола (**2.3b**)

Строение соединения **2.3b** было также подтверждено методом ИК спектроскопии (приложение А, рисунок А.2).

Полоса при  $2970\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным асимметричным колебаниям  $\text{CH}_3$  группы алканов;  $1437\text{ см}^{-1}$  – деформационные асимметричные колебания  $\text{CH}_3$  группы алканов. Полоса при  $2631\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным симметричным колебаниям  $\text{CH}_2$  алканов;  $1456\text{ см}^{-1}$  – деформационные колебания  $\text{CH}_2$  алканов. Полоса при  $845\text{ см}^{-1}$  соответствует деформационным колебаниям  $\text{C}-\text{H}$  связи в структурном фрагменте  $\text{RR}^1\text{C}=\text{CR}^2\text{H}$  в алкенах. Полоса при  $1522\text{ см}^{-1}$  соответствует скелетным колебаниям в ароматическом кольце;  $1223\text{ см}^{-1}$ ,  $1013\text{ см}^{-1}$  и  $741\text{ см}^{-1}$  – деформационные плоскостные и внеплоскостные колебания  $\text{C}-\text{H}$  связи в

ароматическом кольце. Полосы при  $1654\text{ см}^{-1}$  и  $1816\text{ см}^{-1}$  соответствуют валентным колебаниям связи  $\text{C}=\text{N}$ .

Из анализа ИК спектра следует, что в структуре полученного соединения содержатся группы  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CR}_2$  и отсутствует  $-\text{SH}$  группа (отсутствует полоса, характерная для колебания  $\text{S}-\text{H}$ ), что свидетельствует об образовании продукта **2.3b**.

Из данных анализа 2-пренилсульфанилбензимидазола **2.3b** методом ГХ-МС (рисунок 3.4) можно сделать вывод о чистоте полученного соединения. На хроматограмме имеется один отчетливо выраженный пик, а в масс-спектре – пик молекулярного иона с  $m/z$  218 (20 %), что свидетельствует о стабильности образующегося катион-радикала. Фрагментарные ионы:  $[\text{M}-\text{SH}]^+$  ( $m/z$  185, 25 %),  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8]^+$  ( $m/z$  150, 100 %). Фрагментация 2-пренилсульфанилбензимидазола **2.3b** приведена на схеме 3.3.

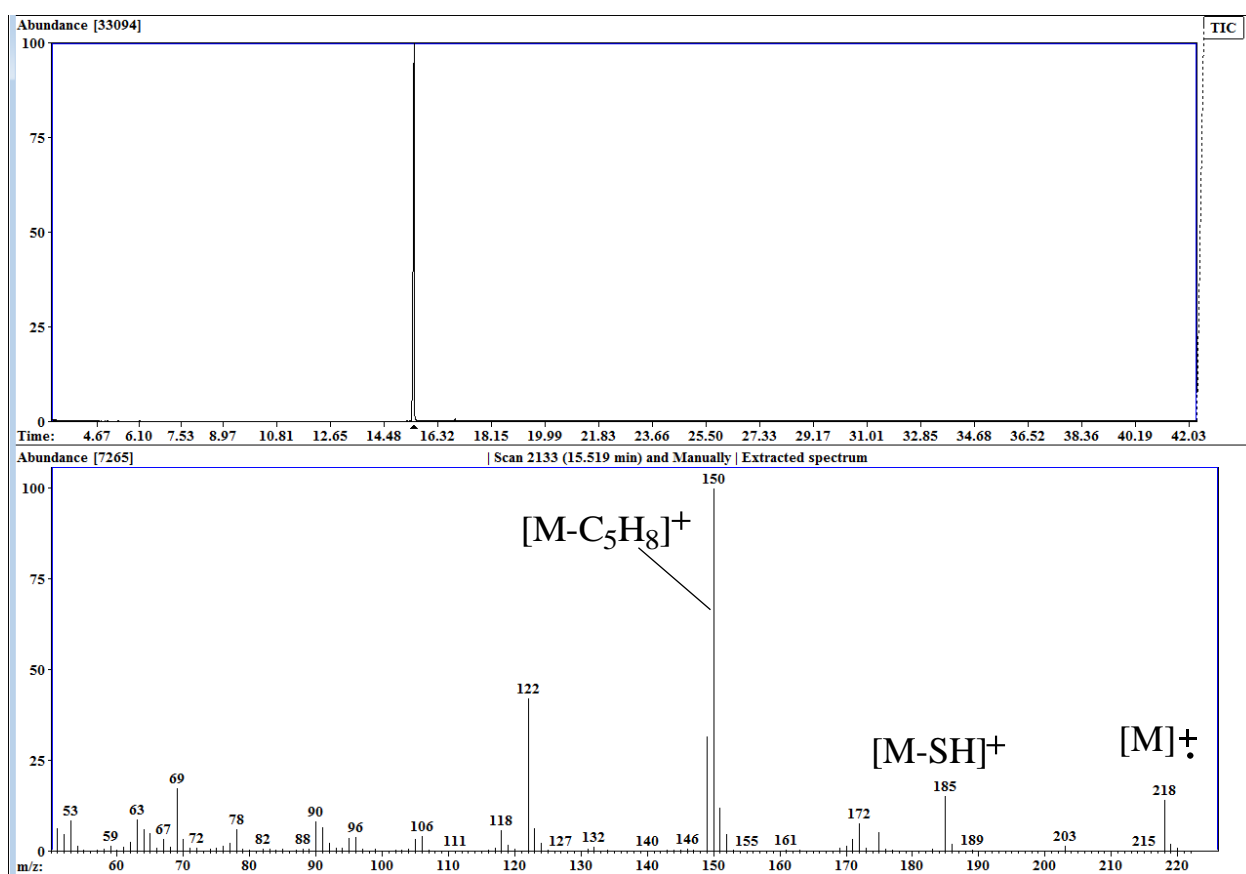


Рисунок 3.4 – Результаты ГХ-МС анализа 2-пренилсульфанилбензимидазола (**2.3b**)

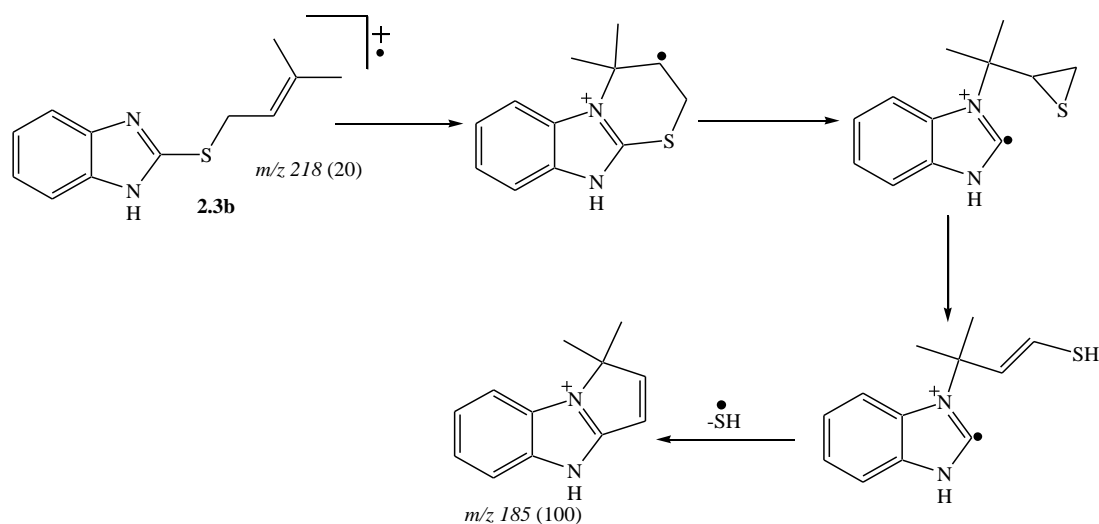


Схема 3.3 – Фрагментация молекулы соединения **2.3b** при ГХ–МС анализе

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.3c** представлен на рисунке 3.5. Группе  $\text{SCH}_2$  соответствует дублет при 4,16 м.д.; сигнал протона группы  $-\text{CH}=\text{}$  наблюдается при 6,46 м.д. в виде мультиплета. Сигнал протона  $=\text{CHPh}$  наблюдается при 6,69 м.д. в виде дублета (*транс*-КССВ  $^3J = 15,7$  Гц). Сигналы протонов ароматического кольца расщепляются на мультиплеты при 7,13, 7,23, 7,30, 7,39 и 7,47 м.д.

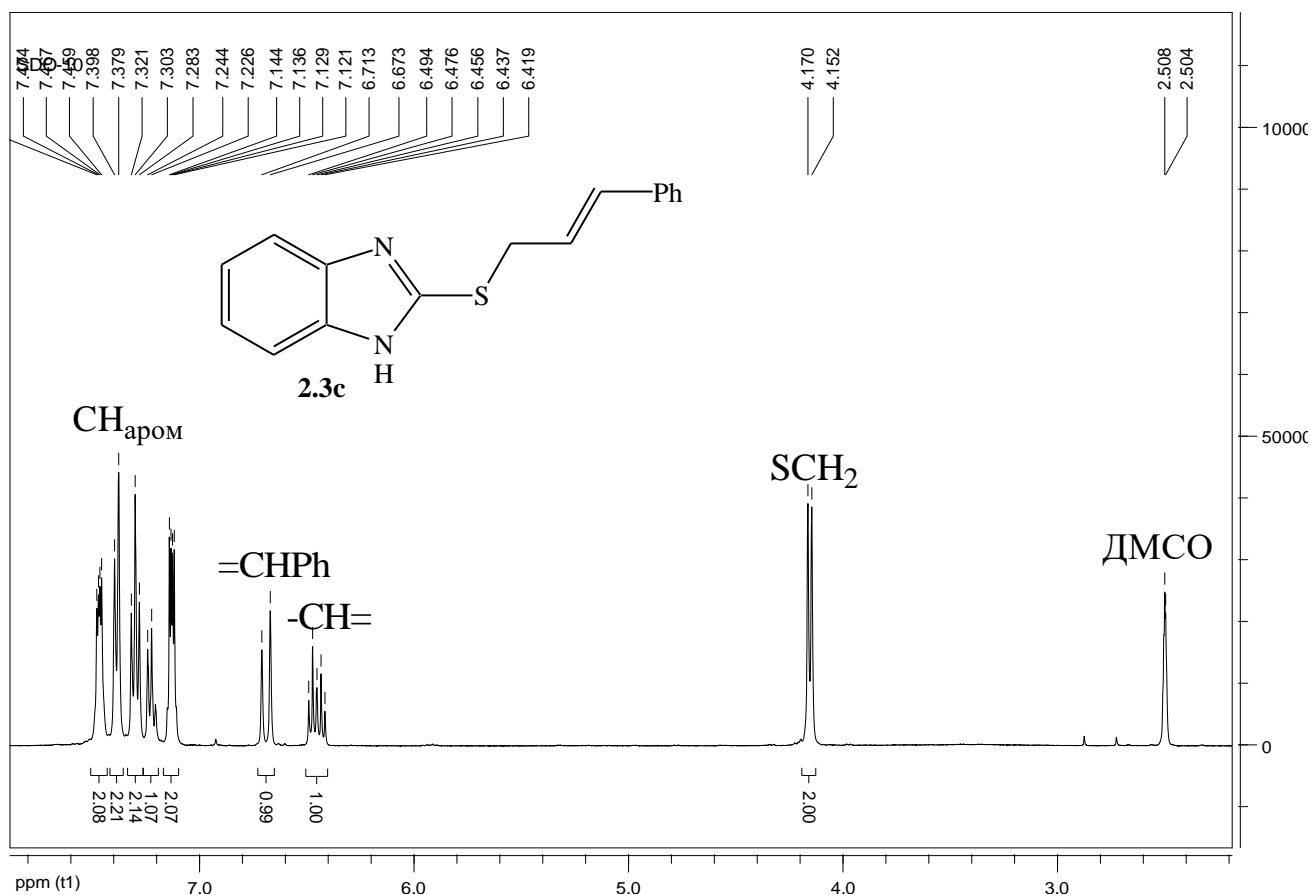


Рисунок 3.5 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазола (**2.3c**)

Строение соединения **2.3c** было также подтверждено методом ИК спектроскопии (приложение А, рисунок А.3).

Полоса при  $2878\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным симметричным колебаниям  $\text{CH}_2$  алканов;  $1437\text{ см}^{-1}$  – деформационные колебания  $\text{CH}_2$  алканов. Полоса при  $3030\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям  $-\text{CH}=\text{CH}-$  алкенов;  $1265\text{ см}^{-1}$  и  $959\text{ см}^{-1}$  – деформационные колебания  $-\text{CH}=\text{CH}-$  алкенов. Полоса при  $1506,41\text{ см}^{-1}$  соответствует скелетным колебаниям в ароматическом кольце;  $982\text{ см}^{-1}$  и  $742\text{ см}^{-1}$  – деформационные плоскостные и внеплоскостные колебания  $\text{C}-\text{H}$  связи в ароматическом кольце. Полоса при  $1653\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям связи  $\text{C}=\text{N}$ .

Из анализа ИК спектра следует, что в структуре полученного соединения содержатся группы  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  и отсутствует  $-\text{SH}$  группа (отсутствует полоса, характерная для колебания  $\text{S}-\text{H}$ ), что свидетельствует об образовании продукта **2.3c**.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.3d** представлен на рисунке 3.6. Сигнал протонов  $\text{CH}_3$  группы наблюдается при 3,68 м.д. в виде синглета. Сигнал протона  $=\text{CH}_\text{A}-$  наблюдается при 6,03 м.д. в виде дублета, а сигнал протона  $=\text{CH}_\text{B}-$  наблюдается при 7,03 м.д. в виде мультиплета. Группе  $\text{SCH}_2$  соответствует дублет при 4,05 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца расщепляются на мультиплет и уширенный синглет при 7,21 и 7,50 м.д.

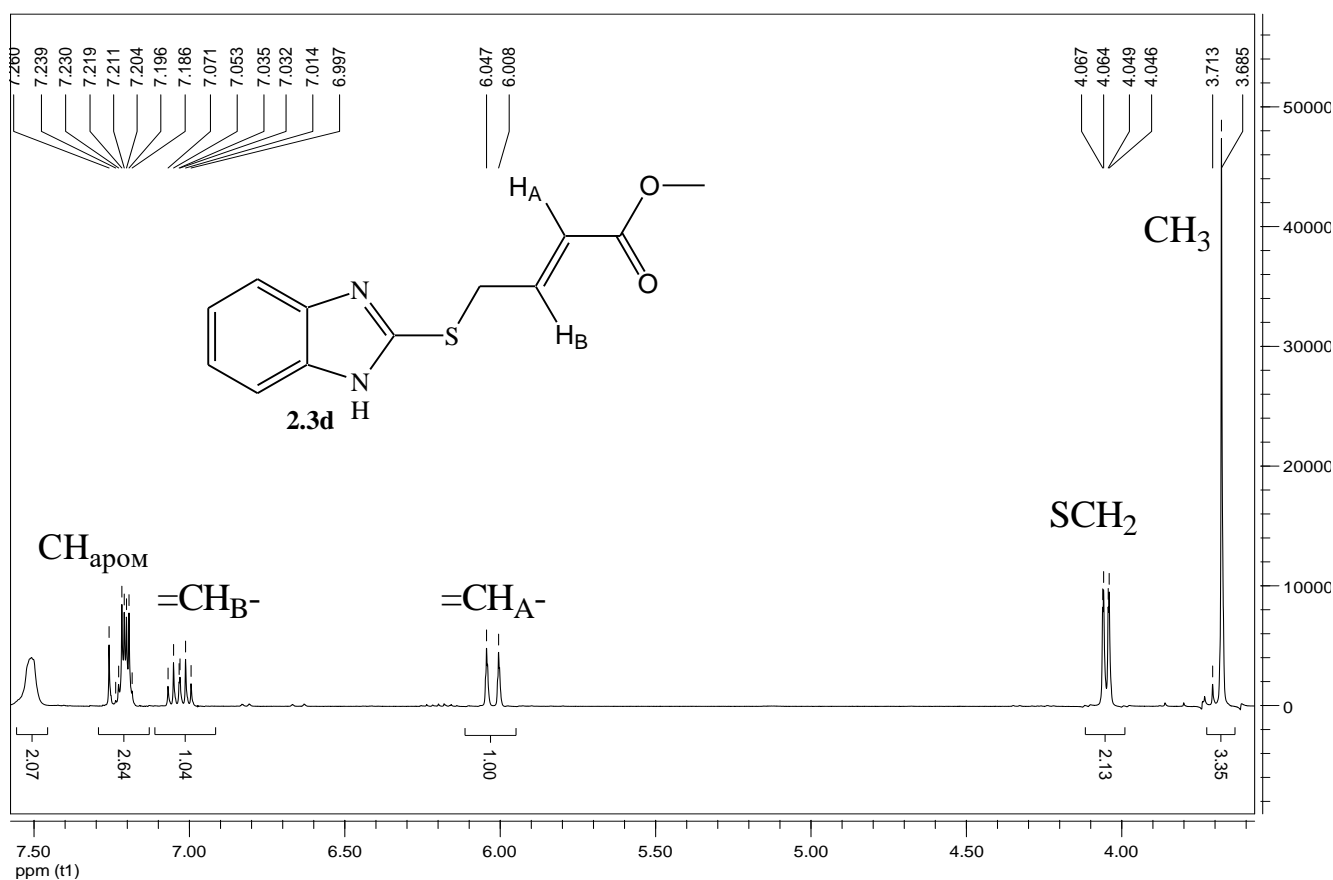


Рисунок 3.6 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  метил[4-((1H-бензимидазол-2-ил)тио)бутен-2-оата] (**2.3d**)

Строение соединения **2.3d** было также подтверждено методом ИК спектроскопии (приложение А, рисунок А.4).

Полоса при  $2949\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным симметричным колебаниям  $\text{CH}_2$  алканов;  $1456\text{ см}^{-1}$  – деформационные колебания  $\text{CH}_2$  алканов. Полоса при  $3022\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям  $-\text{CH}=\text{CH}-$  алкенов;  $1400\text{ см}^{-1}$  и  $737\text{ см}^{-1}$  – деформационные колебания  $-\text{CH}=\text{CH}-$  алкенов. Полоса при  $1506\text{ см}^{-1}$  соответствует скелетным колебаниям в ароматическом кольце;  $1041\text{ см}^{-1}$ ,  $1013\text{ см}^{-1}$  и  $752\text{ см}^{-1}$  – деформационные плоскостные и внеплоскостные колебания  $\text{C}-\text{H}$  связи в ароматическом кольце. Полоса при  $1718\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям группы  $\text{C}=\text{O}$ . Полоса при  $1636\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям связи  $\text{C}=\text{N}$ .

Из анализа ИК спектра следует, что в структуре полученного соединения содержатся группы  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOCH}_3$  и отсутствует  $-\text{SH}$  группа (отсутствует полоса, характерная для колебания  $\text{S}-\text{H}$ ), что свидетельствует об образовании продукта **2.3d**.

### 3.2 Гетероциклизация S-непредельных производных бензимидазол-2-тиола (**2.3a-d**) под действием йода и брома

В литературе отсутствуют данные о гетероциклизации 2-алкенилсульфанилбензимидазолов **2.3a-d** под действием галогенов. Нами с целью синтеза новых конденсированных гетероциклических систем исследованы реакции соединений **2.3a-d** с йодом и бромом.

Гетероциклизация 2-метилсульфанилбензимидазола **2.3a** под действием йода в  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  протекает с образованием иодида 3-йодметил-3-метил-2*H*,9*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолия (**2.4**) согласно схеме 3.4.

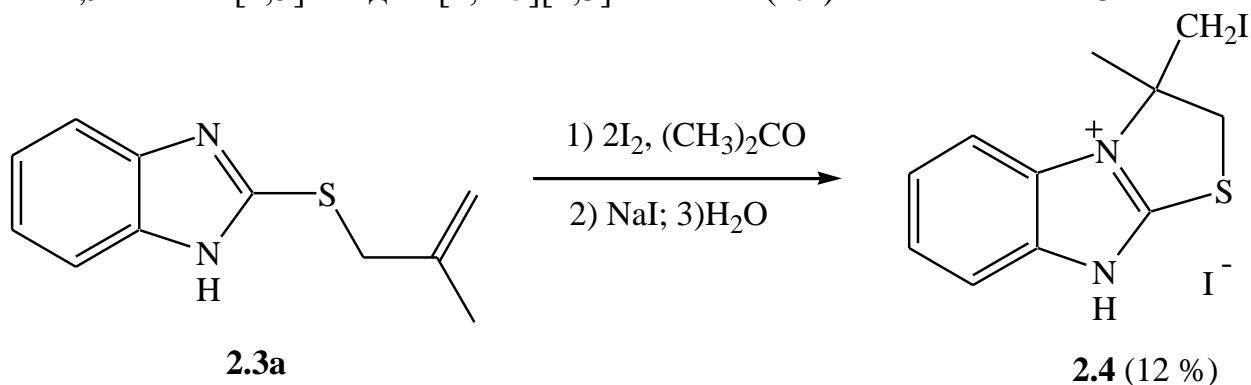


Схема 3.4 – Синтез иодида 3-йодметил-3-метил-2*H*,9*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолия (**2.4**)

Из анализа спектра ЯМР  $^1\text{H}$  иодида **2.4**, следует, что сигнал протонов  $\text{CH}_3$  группы наблюдается при 2,35 м.д. в виде синглета. Протонам группы  $\text{SCH}_2$  соответствуют два дублета дублетов при 4,13 м.д. и 4,31 м.д. Группе  $-\text{CH}_2\text{I}$

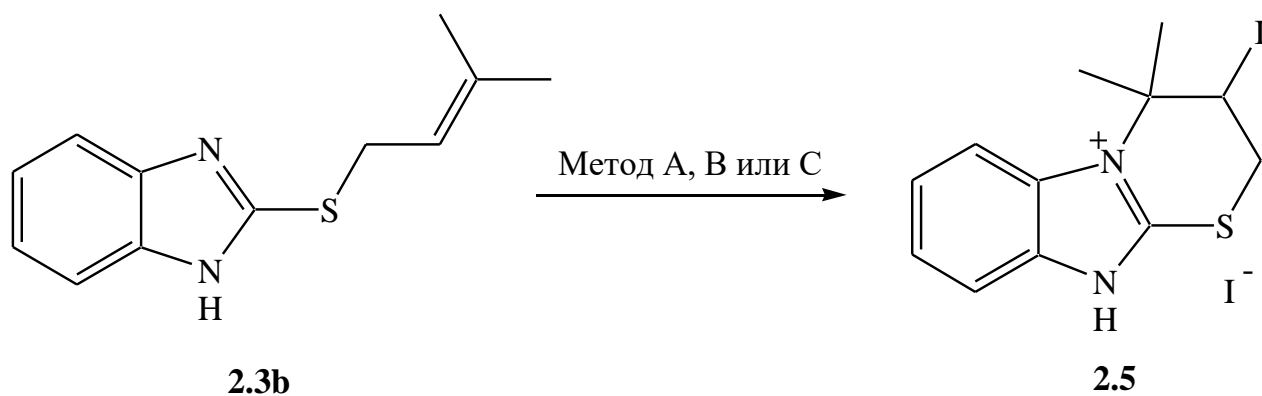
соответствует АВ-квартет при 5,59 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца расщепляются на мультиплеты при 7,56, 7,83 и 8,13 м.д.

Строение соединения **2.4** было также подтверждено методом ИК спектроскопии (приложение А, рисунок А.5).

Полоса при  $2826\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным симметричным колебаниям  $\text{CH}_3$  алканов;  $1445\text{ см}^{-1}$  – деформационные колебания  $\text{CH}_3$  алканов. Полоса при  $2920\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным асимметричным колебаниям  $\text{CH}_2$  алканов;  $1468\text{ см}^{-1}$  – деформационные колебания  $\text{CH}_2$  алканов. Полоса при  $1518\text{ см}^{-1}$  соответствует скелетным колебаниям в ароматическом кольце;  $1221\text{ см}^{-1}$  и  $744\text{ см}^{-1}$  – деформационные плоскостные и внеплоскостные колебания  $\text{C-N}$  связи в ароматическом кольце. Полоса при  $542\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям группы  $\text{C-I}$ .

Из анализа ИК спектра следует, что в структуре полученного соединения содержатся группы  $\text{C-I}$  и отсутствует  $=\text{CH}_2$  группа (отсутствует полоса, характерная для колебания  $=\text{CH}_2$ ), что свидетельствует об образовании продукта **2.4**.

По данным ЯМР  $^1\text{H}$  установлено, что гетероциклизация 2-пренилсульфанил-бензимидазола **2.3b** под действием иода в хлороформе, в ацетонитриле и в ацетоне, в отличие от соединения **2.3a**, сопровождается замыканием шестичленного цикла и приводит к образованию одного и того же продукта – иодида 3-иод-4,4-диметил-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**2.5**) (схема 3.5). Образование одного и того же продукта в каждом из трех методов А, В, С было доказано идентичными спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и Т.пл.



**А:** 1)  $2\text{I}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; 2)  $\text{NaI}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ; выход 74 %

**В:** 1)  $2\text{I}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 2)  $\text{NaI}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ; выход 51 %

**С:** 1)  $2\text{I}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ; 2)  $\text{NaI}$ ; выход 68 %

Схема 3.5 – Синтез иодида 3-иод-4,4-диметил-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**2.5**)



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  иодида **2.5** представлен на рисунке 3.7. Сигналы протонов двух  $\text{CH}_3$  групп наблюдаются при 1,88 м.д. и 2,05 м.д. в виде синглетов. Группе  $\text{SCH}_2$  соответствуют два дублета дублетов при 3,81 м.д. и 4,05 м.д. Группе  $-\text{CH}_2-$  соответствует мультиплет при 5,31 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца расщепляются на мультиплеты при 7,44, 7,67 и 8,00 м.д.

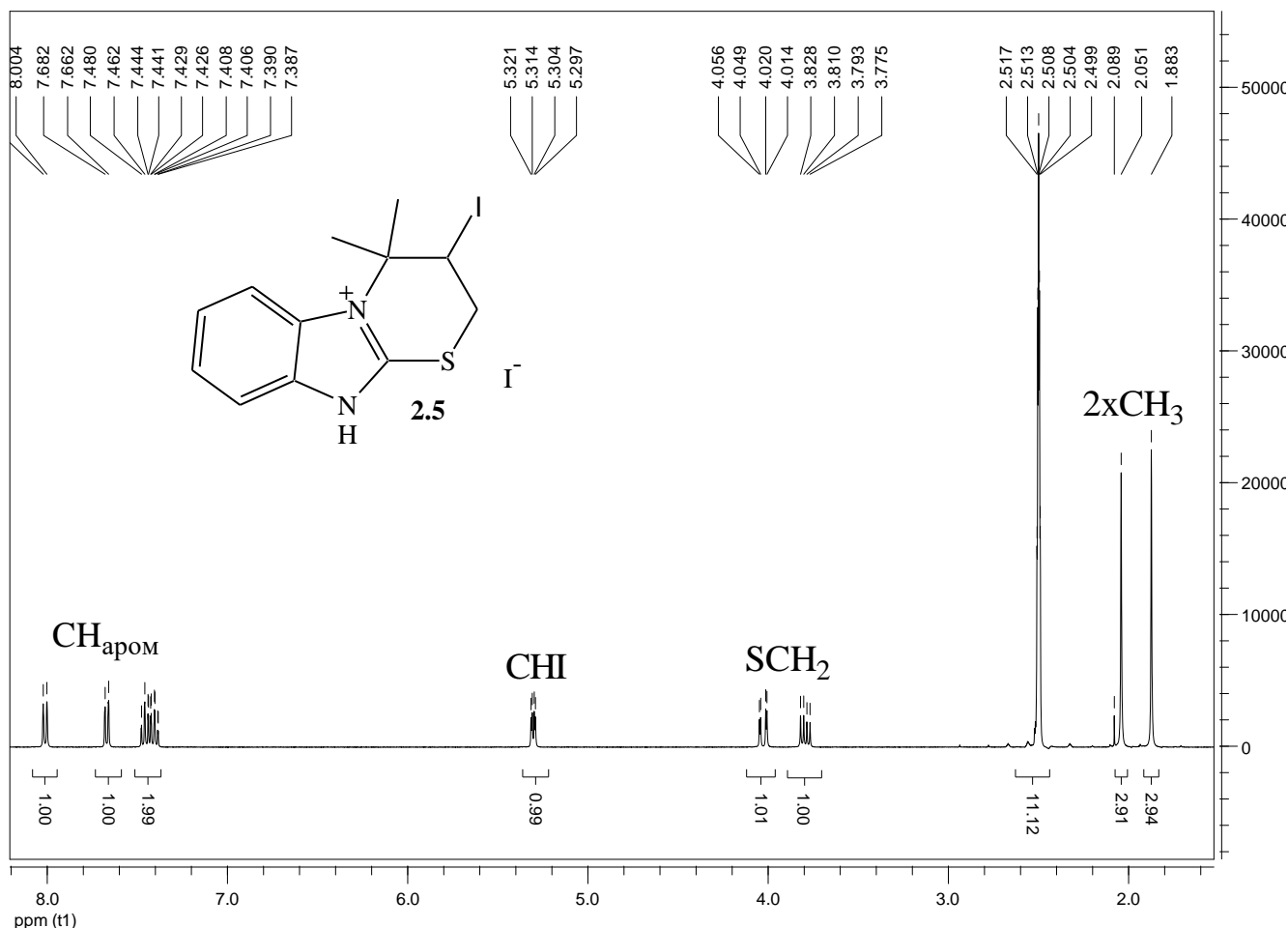


Рисунок 3.7 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  иодида 3-иод-4,4-диметил-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**2.5**)

Иодирование *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазола **2.3с** в различных растворителях ( $\text{CHCl}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) аналогично реакции соединения **2.3b** с йодом сопровождается замыканием тиазинового цикла.

При проведении реакции в  $\text{CHCl}_3$  нами был выделен нейтральный продукт гетероциклизации – 3-иод-4-фенил-3,4-дигидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазин (**2.6**) с выходом 51 %, а в  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  и  $\text{CH}_3\text{CN}$  – иодид 3-иод-4-фенил-2,3,4,10-тетрагидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**2.7**) (схема 3.6).

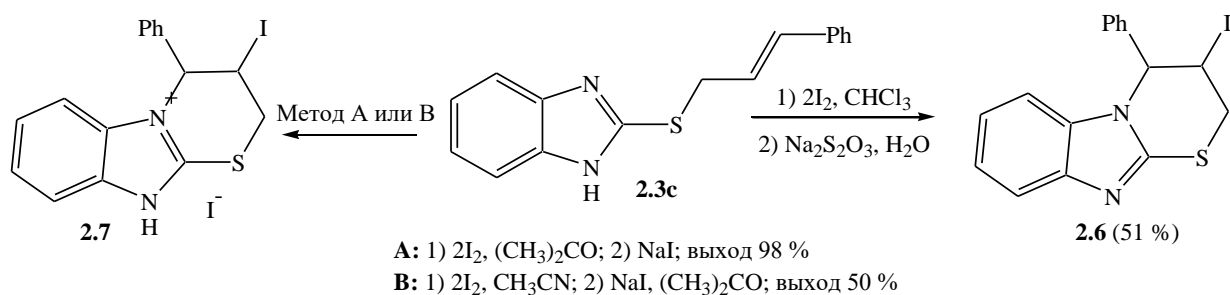


Схема 3.6 – Синтез 3-иод-4-фенил-3,4-дигидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина (**2.6**) и иодида 3-иод-4-фенил-2,3,4,10-тетрагидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**2.7**)

В масс-спектре основания **2.6** (рисунок 3.8) отсутствует пик молекулярного иона  $m/z$  392, что свидетельствует о нестабильности образующегося катион-радикала. Фрагментарный ион:  $[\text{M}-\text{HI}]^+$  ( $m/z$  264, 100 %). Фрагментация молекулы соединения **2.6** при ГХ–МС анализе приведена на схеме 3.7.

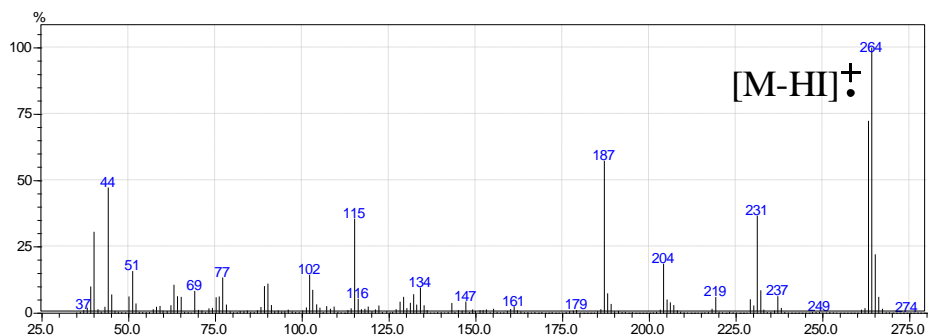


Рисунок 3.8 – Масс-спектр 3-иод-4-фенил-3,4-дигидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазина (**2.6**)

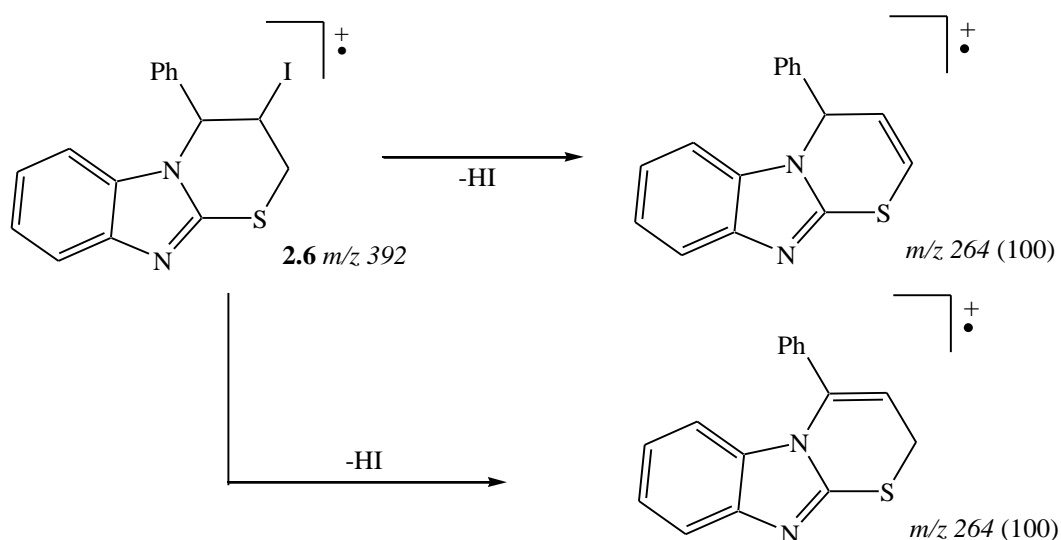


Схема 3.7 – Фрагментация молекулы соединения **2.6** при ГХ–МС анализе

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  иодида **2.7** представлен на рисунке 3.9. Группе  $\text{SCH}_2$  соответствуют два дублета дублетов при 3,27 м.д. и 3,40 м.д. Протонам  $-\text{CH}_2-$  и  $-\text{N}^+\text{CH}-$  соответствуют мультиплеты при 5,46 и 6,40 м.д., соответственно. Сигналы протонов ароматического кольца расщепляются на мультиплеты в области 7,17 – 7,65 м.д.

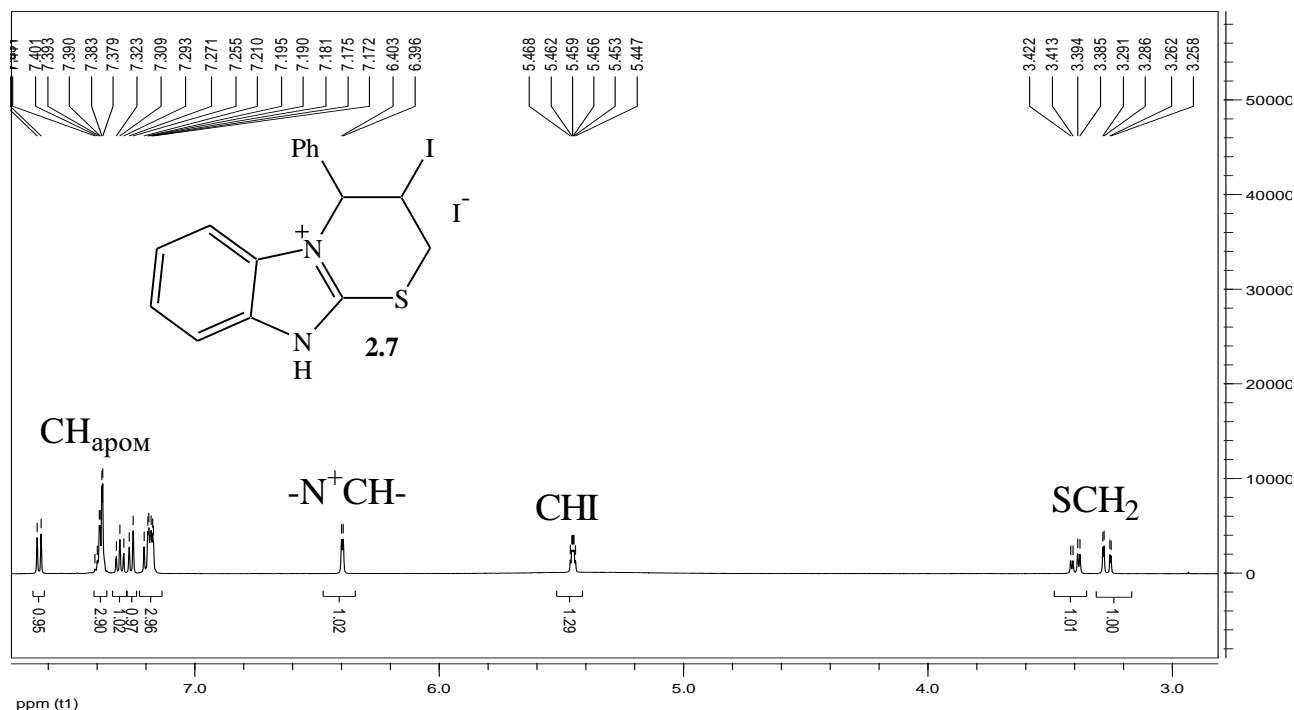


Рисунок 3.9 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  иодида 3-иод-4-фенил-2,3,4,10-тетрагидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**2.7**)

Найдено, что при иодировании метил[4-((1*H*-бензимидазол-2-ил)тио)бутен-2-оата] **2.3d** в  $\text{CHCl}_3$  происходит галогенциклизация согласно схеме 3.8 с образованием иодида 3-иод-4-(метоксикарбонил)-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**2.8**).

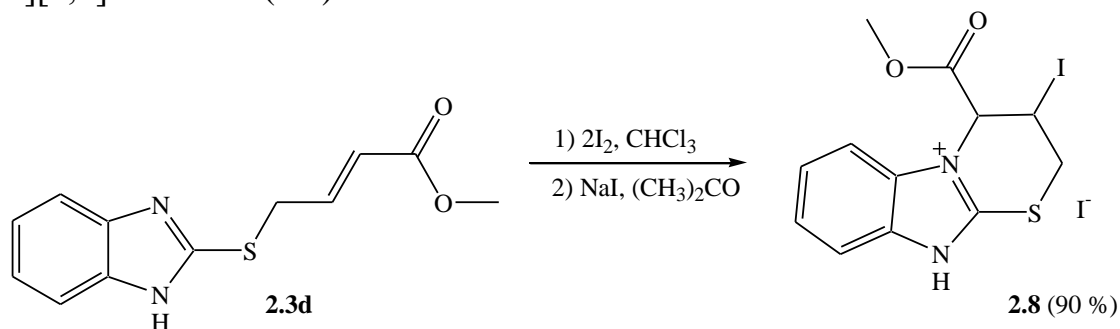


Схема 3.8 – Синтез иодида 3-иод-4-(метоксикарбонил)-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**2.8**) в  $\text{CHCl}_3$

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.8** представлен на рисунке 3.10. Группе  $\text{CH}_3$  соответствует синглет при 3,73 м.д. Группе  $\text{SCH}_2$  соответствуют два дублета дублетов при 4,05 м.д. и 4,55 м.д. Протону  $-\text{CHI}$  соответствует мультиплет при 5,25 м.д., а  $-\text{N}^+\text{CH}-$  протону – мультиплет при 5,43 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца расщепляются на мультиплеты при 7,19, 7,36, 7,64 и 7,79 м.д.

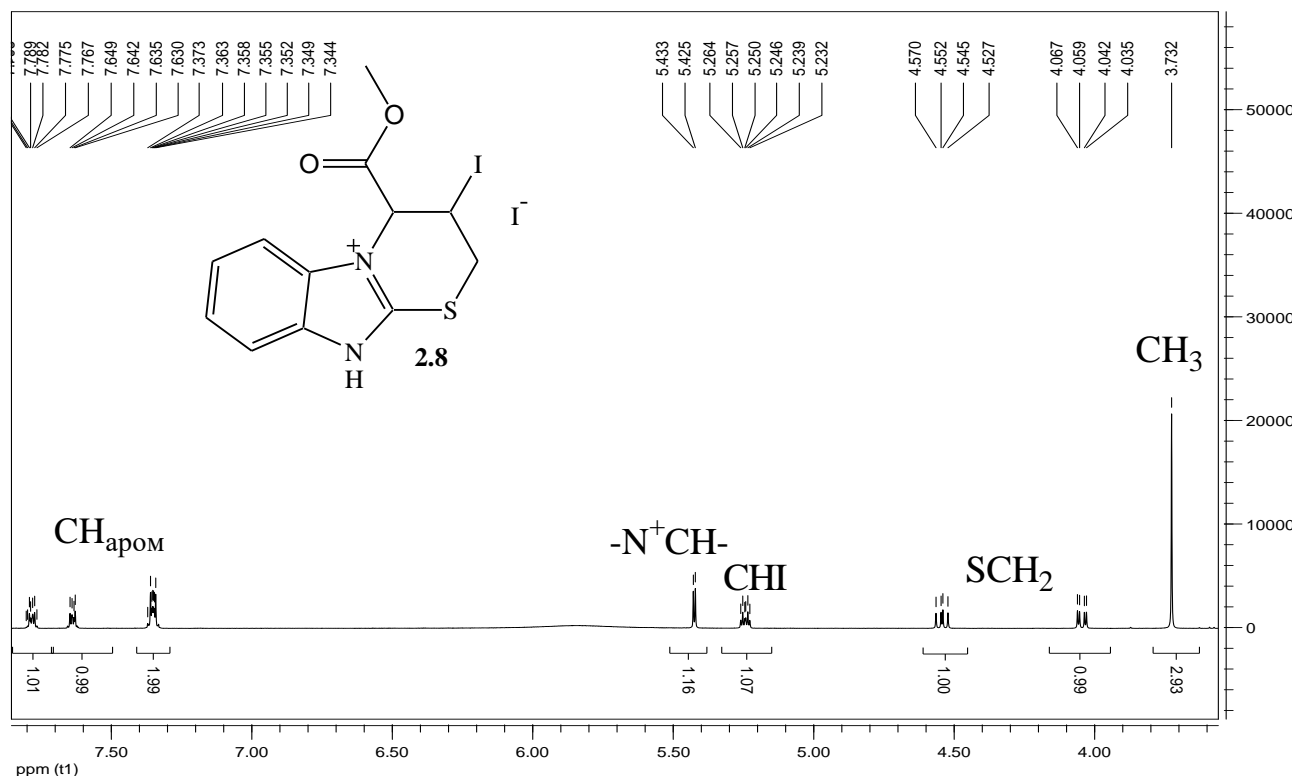


Рисунок 3.10 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  иодида 3-иод-4-(метоксикарбонил)-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**2.8**)

Бромирование 2-металлилсульфанилбензимидазола **2.3a** в среде ледяной уксусной кислоты протекает аналогично его иодированию с аннелированием пятичленного цикла и образованием бромида 3-бромметил-3-метил-2*H*,9*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолия (**2.9**) согласно схеме 3.9.

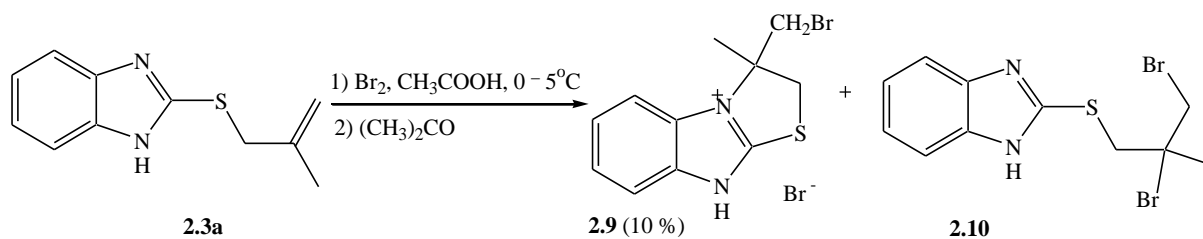


Схема 3.9 – Бромирование 2-металлилсульфанилбензимидазола **2.3a**

Выход бромида **2.9** составил всего 10 %. Вероятно, основным продуктом реакции является продукт присоединения брома, 2-(2,3-дибром-2-метилпропил)сульфанилбензимидазол (**2.10**), однако его структура не была исследована методом ЯМР  $^1\text{H}$ . В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  бромида **2.9** группе  $-\text{CH}_3$  соответствует синглет при 1,94 м.д. Группе  $\text{SCH}_2$  соответствует мультиплет при 4,18 м.д. Протонам  $-\text{CH}_2\text{Br}$  соответствует мультиплет при 4,24 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца расщепляются на мультиплеты при 7,45 и 7,70 м.д.

По данным ЯМР  $^1\text{H}$  установлено, что бромирование 2-пренилсульфанилбензимидазола **2.3b** в  $\text{CHCl}_3$ , в отличие от его реакции с йодом, сопровождается образованием смеси продуктов бромциклизации, бромида 3-бром-4,4-диметил-2,3-дигидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния **2.11** и бромида 3-(2-бром-2-метилпропил)-3,9-дигидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния **2.12** согласно схеме 3.10.

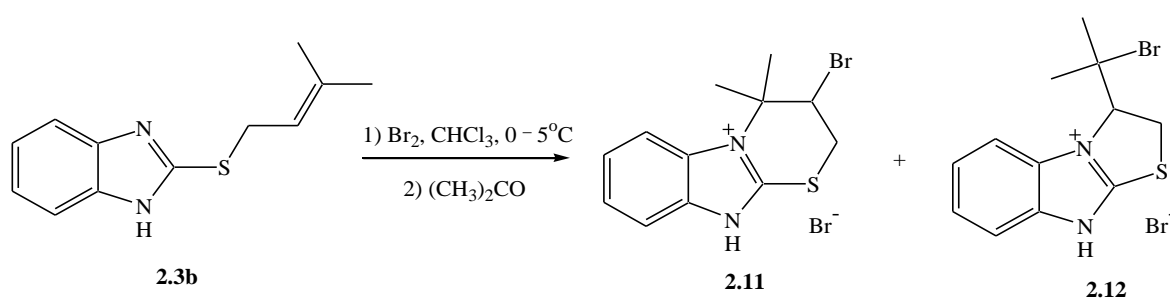


Схема 3.10 – Гетероциклизация 2-пренилсульфанилбензимидазола (**2.3b**) под действием брома

Соотношение бромидов **2.11** и **2.12** в смеси составляет примерно 1,0 : 0,4.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  бромида **2.11** группе  $-\text{CH}_3$  соответствует синглет при 1,90 м.д. Группе  $-\text{SCH}_2-$  соответствует мультиплет при 4,17 м.д. Протону  $-\text{CHBr}$  соответствует мультиплет при 5,38 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца расщепляются на мультиплеты при 7,47 и 7,71 м.д.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  бромида **2.12** группе  $-\text{CH}_3$  соответствует синглет при 1,86 м.д. Группе  $-\text{SCH}_2-$  соответствует мультиплет при 3,80 м.д. Протону  $-\text{N}^+\text{CH}-$  соответствует мультиплет при 5,03 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца расщепляются на мультиплеты при 7,47 и 7,71 м.д. Нами исследовано взаимодействие *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазола **2.3c** с бромом в хлороформе и в ледяной уксусной кислоте. Найдено, что в обоих случаях образуется бромид 3-бром-4-фенил-2,3,4,10(**2.13**) (схема 3.11).

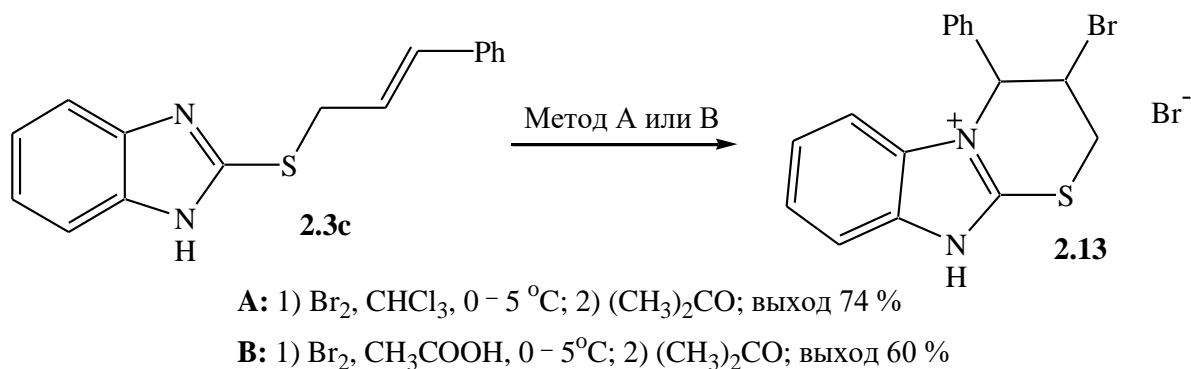


Схема 3.11 – Синтез бромида 3-бром-4-фенил-2,3,4,10-тетрагидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**2.13**)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.13** представлен на рисунке 3.11. Группе  $\text{SCH}_2$  соответствуют два дублета дублетов при 3,52 м.д. и 3,61 м.д. Протонам  $-\text{CHBr}$  и  $-\text{N}^+\text{CH}-$  соответствуют мультиплеты при 5,57 и 6,56 м.д., соответственно. Сигналы протонов ароматического кольца расщепляются на мультиплеты при 7,26, 7,31, 7,42 и 7,73 м.д.

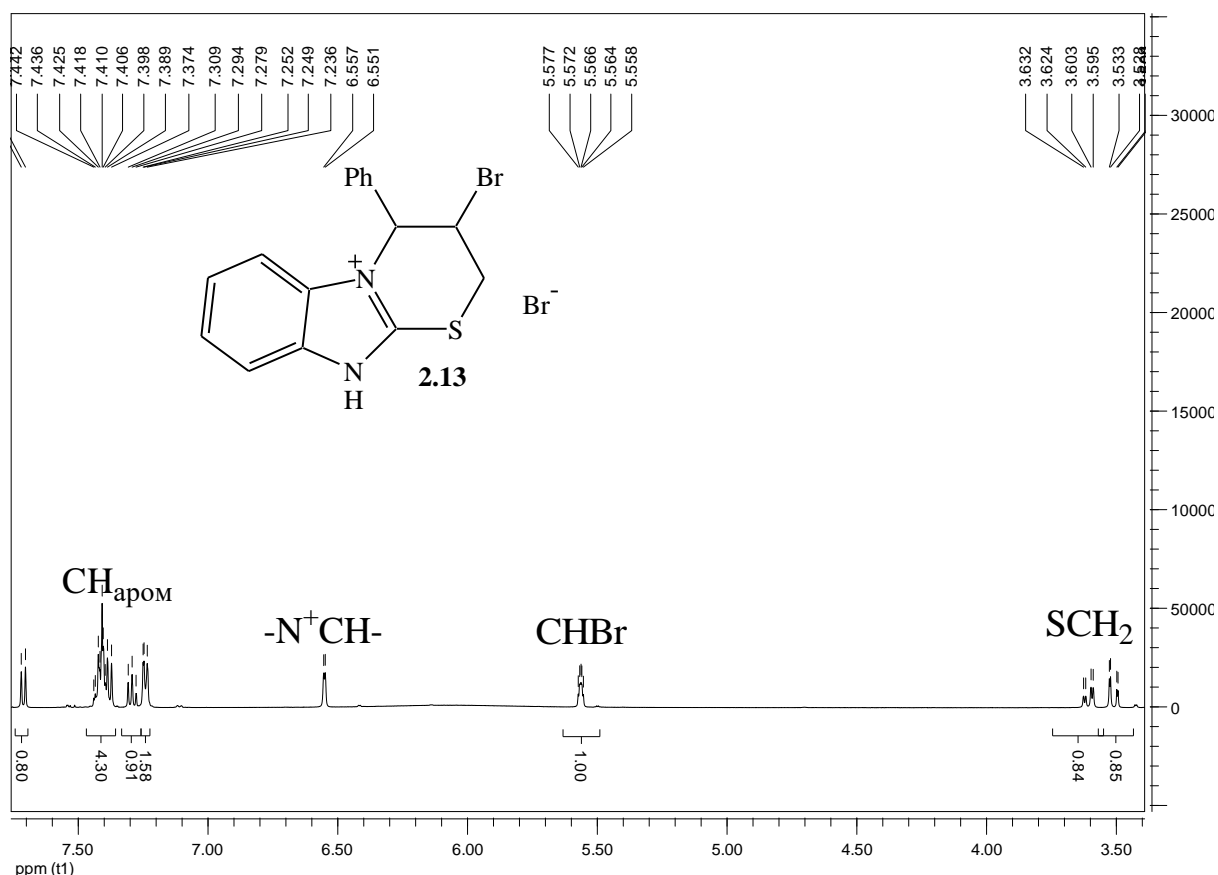


Рисунок 3.11 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  бромида 3-бром-4-фенил-2,3,4,10-тетрагидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**2.13**)

Строение соединения **2.13** было также подтверждено методом ИК спектроскопии (приложение А, рисунок А.6).

Полоса при  $2910\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным асимметричным колебаниям  $\text{CH}_2$  алканов;  $1458\text{ см}^{-1}$  – деформационные колебания  $\text{CH}_2$  алканов. Полоса при  $1510\text{ см}^{-1}$  соответствует скелетным колебаниям в ароматическом кольце;  $1223\text{ см}^{-1}$ ,  $1176\text{ см}^{-1}$  и  $754\text{ см}^{-1}$  – деформационные плоскостные и внеплоскостные колебания  $\text{C-H}$  связи в ароматическом кольце. Полоса при  $582\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям группы  $\text{C-Br}$ .

Из анализа ИК спектра следует, что в структуре полученного соединения содержатся группы  $\text{C-Br}$  и отсутствует  $-\text{CH}=\text{CH}-$  группа (отсутствует полоса, характерная для колебания  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), что свидетельствует об образовании продукта **2.13**.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований в работе были сделаны следующие выводы:

1. Осуществлен синтез 2-металлилсульфанилбензимидазола, 2-пренилсульфанилбензимидазола, *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазола и метил-[4-((1*H*-бензимидазол-2-ил)тио)бутен-2-оата] алкилированием бензимидазол-2-тиола в системе ДМФА–КОН 2-метил-3-хлорпропеном, 2-метил-4-бром-2-бутеном, *транс*-1-фенил-3-хлорпропеном и метил-4-бромбутен-2-оатом, соответственно. Все указанные S-производные, кроме *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазола, получены нами впервые. Структуры синтезированных соединений исследованы методами хромато-масс-спектрометрии, ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии.

2. Разработаны методы синтеза ряда новых галогенсодержащих бензо[4,5]-имидазо[1,3]тиазолиевых и бензо[4,5]имидазо[1,3]тиазиниевых гетероциклических систем с мостиковым атомом азота:

– гетероциклизацией 2-металлилсульфанилбензимидазола под действием йода и брома синтезированы индивидуальные галогениды 3-галогенметил-3-метил-2*H*,9*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолия;

– установлено, что взаимодействие *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазола, 2-пренилсульфанилбензимидазола и метил-[4-((1*H*-бензимидазол-2-ил)тио)бутен-2-оата] с йодом, в отличие от иодирования 2-металлилсульфанилбензимидазола, сопровождается замыканием шестичленного (тиазиниевого) цикла и образованием полийодидов 3-йодбензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазиния;

– найдено, что бромирование 2-пренилсульфанилбензимидазола приводит к образованию смеси двух продуктов гетероциклизации, тогда как в реакции *транс*-2-циннамилсульфанилбензимидазола с бромом нами выделен индивидуальный бромид 3-бром-4-фенил-2,3,4,10-тетрагидро-2*H*-бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]-тиазиния.



## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1 Горбунов, Б.Н. Химия и технология стабилизаторов полимерных материалов / Б.Н. Горбунов, Я.А. Гурвич, И.П. Маслова. – М.: Химия, 1981. – 368 с.
- 2 Вахрушев, Я.М. Оценка эффективности сочетанного применения препарата Урсосан и анксиолитика 2-меркаптобензимидазола на ранней стадии холелитиаза / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева // ЭИКГ. – 2010. – № 4. – С. 105–108.
- 3 Ряскина, Е.В. Взаимодействие производных 2-меркаптобензимидазола с  $\sigma 1$  рецепторами / Е.В. Ряскина, М.В. Воронин, С.Б. Середин // Хим.-фарм. журнал. – 2012. – Т. 46, № 6. – С. 12–13.
- 4 New One-Pot Procedure for the Synthesis of 2-Substituted Benzimidazole / K. Anandarajagopal, R.N. Tiwari, K.G. Bothara et al. // Pelagia Res library. – 2010. – V. 1. – P. 132–137.
- 5 Dahiya, R. Synthesis and Anthelmintic Potential of a Novel Series of 2-Mercaptobenzimidazolepeptides / R. Dahiya, R. Kaur // Biotech. Res. Asia. – 2007. – V. 4. – P. 561–566.
- 6 Mahdavian, M. Corrosion Inhibition Performance of 2-Mercaptobenzimidazole and 2-Mercaptobenzoxazole Compounds for Protection of Mild Steel in Hydrochloric Acid Solution / M. Mahdavian, S. Ashhari // Electrochim. Acta. – 2010. – V. 55. – P. 1720–1724.
- 7 Synthesis of 2-Mercaptobenzthiazole and 2-Mercapto-benzimidazole Derivatives Condensed with Carbohydrates as a Potential Antimicrobial Agents / V.A. Mauro, H.C. Silvia, V.A. Joao et al. // J. Sulfur Chem. – 2007. – V.28, N 1. – P. 17–28.
- 8 Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М: Изд-во Новая волна, 2002. – Т. 1. – 608 с.
- 9 Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский – М: Изд-во Новая волна, 2005. – Т. 2. – 1200 с.
- 10 Георгиевский, В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, С.Е. Дмитрук. – Новосибирск: Наука, 1990. – 333 с.
- 11 Изучение реакционных центров 2-меркаптобензимидазола в реакциях алкилирования / П.А. Рамазанова, А.М.М. Али, Х.А. Магомедова и др. // Известия ДГПУ. Естественные и точные науки. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 25–31.
- 12 Кельман, Г.Я. Токсические свойства химикатов – добавок для полимерных материалов / Г.Я. Кельман. – М.: Медицина, 1974. – 126 с.
- 13 Аллильные производные 2-меркаптобензимидазола, - оксазола и тиазола / П.А. Рамазанова, А.Р. Маллаев, К.Г. Магомедов и др. // Известия ДГПУ. Естественные и точные науки. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 1–9.
- 14 Потапов, В.А. Реакции аннелирования бензимидазольной системы / В.А. Потапов, Д.А. Малинович, С.В. Амосова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 11 – С. 735–738.

15 Palladium-Catalyzed Allylation of 5-Membered Heterocyclic Ambident Sulfur Nucleophiles / Y. Arredondo, M. Moreno-Manas, R. Pleixats et al. // *Tetrahedron*. – 1993. – V. 49, N 7. – P. 1465–1470.

16 Korotkikh, N.I. Heterocyclization of 2-Allylthiobenzimidazoles into Derivatives of Benzimidazo[2,1-*b*]-1,3-thiazines / N.I. Korotkikh, G.F. Raenko, O.P. Shvaika // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1995. – № 3. – P. 359–363.

17 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. González-Olvera, G. E. Negrón-Silva et al. // *Synthesis*. – 2014. – № 46. – P. 1217–1223.

18 Геваза, Ю.И. Электрофильная внутримолекулярная циклизация олефинов / Ю.И. Геваза, В.И. Станинец, Н.С. Зефирова. – Киев: Наукова думка, 1990. – 156 с.

19 Станинец, В.И. Реакции присоединения с внутримолекулярным образованием цикла / В.И. Станинец, Е.А. Шилов // *Успехи химии*. – 1971. – Т. 40, № 3. – С. 491–512.

20 Реакции циклизации нитрилов. Региоселективный синтез 6-арил-3-циано-2-(1*H*)-пиридинтионов и соответствующих селенонов и их характеристики / Л.А. Родиновская, Ю.А. Шаранин, А.М. Шестопапов и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 1988. – № 6. – С. 805–812.

21 Undheim, K. The Novel Dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyridinium-8-olate and Closely Related Systems: Syntheses and Reactions / K. Undheim // *Heterocycles*. – 1981. – V. 15, N 2. – P. 1349–1394.

22 Cardillo, G. Stereocontrolled Cyclofunctionalizations of Double Bonds Through Heterocyclic Intermediates / G. Cardillo, M. Orena // *Tetrahedron*. – 1990. – V. 46, N 10. – P. 3221–3408.

23 Носова, Э.В. Методы установления механизмов органических реакций: учебное пособие / Э.В. Носова. – Екатеринбург: УГТУ УПИ, 2010. – 114 с.

## ABSTRACT

Samoilova D.O. Synthesis and Development of Heterocyclization Methods for S-Unsaturated Benzimidazole-2-thiol Derivatives – Chelyabinsk: SUSU, ET-241, 2020. – 52 p., 41 fig., 8 tables, 23 references, 1 app.

Benzimidazole-2-thiol (benzimidazole-2-thione, 2-mercaptobenzimidazole), alkylation of benzimidazole-2-thiole, 2-methyl-3-chloropropene, 2-methyl-4-bromo-2-butene, *trans*-1-phenyl-3-chloropropene, methyl-4-bromobutene-2-oate, heterocyclization.

The research objects are S-unsaturated derivatives of benzimidazole-2-thiol.

The research work is aimed on the synthesis and study of the properties of S-unsaturated derivatives of benzimidazole-2-thiol.

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

1) analysis of literature data and writing a literature review covering the synthesis methods of benzimidazole-2-thiol and its S-derivatives by alkylation reactions and methods for their heterocyclization;

2) alkylation of benzimidazole-2-thiol with 2-methyl-3-chloropropene, 2-methyl-4-bromo-2-butene, *trans*-1-phenyl-3-chloropropene and methyl-4-bromobutene-2-oat;

3) development of methods for heterocyclization of the obtained S-unsaturated derivatives of benzimidazole-2-thiol under the action of iodine and bromine under various conditions;

4) establishment of the structure of synthesized compounds by mass-spectrometry,  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy, IR spectroscopy.

Scope of application: the developed methods of alkylation and heterocyclization can be used for further studies of methods for the preparation of benzimidazole-2-thiol derivatives, which are convenient precursors for the synthesis of heterocyclic compounds with potentially high biological activity.

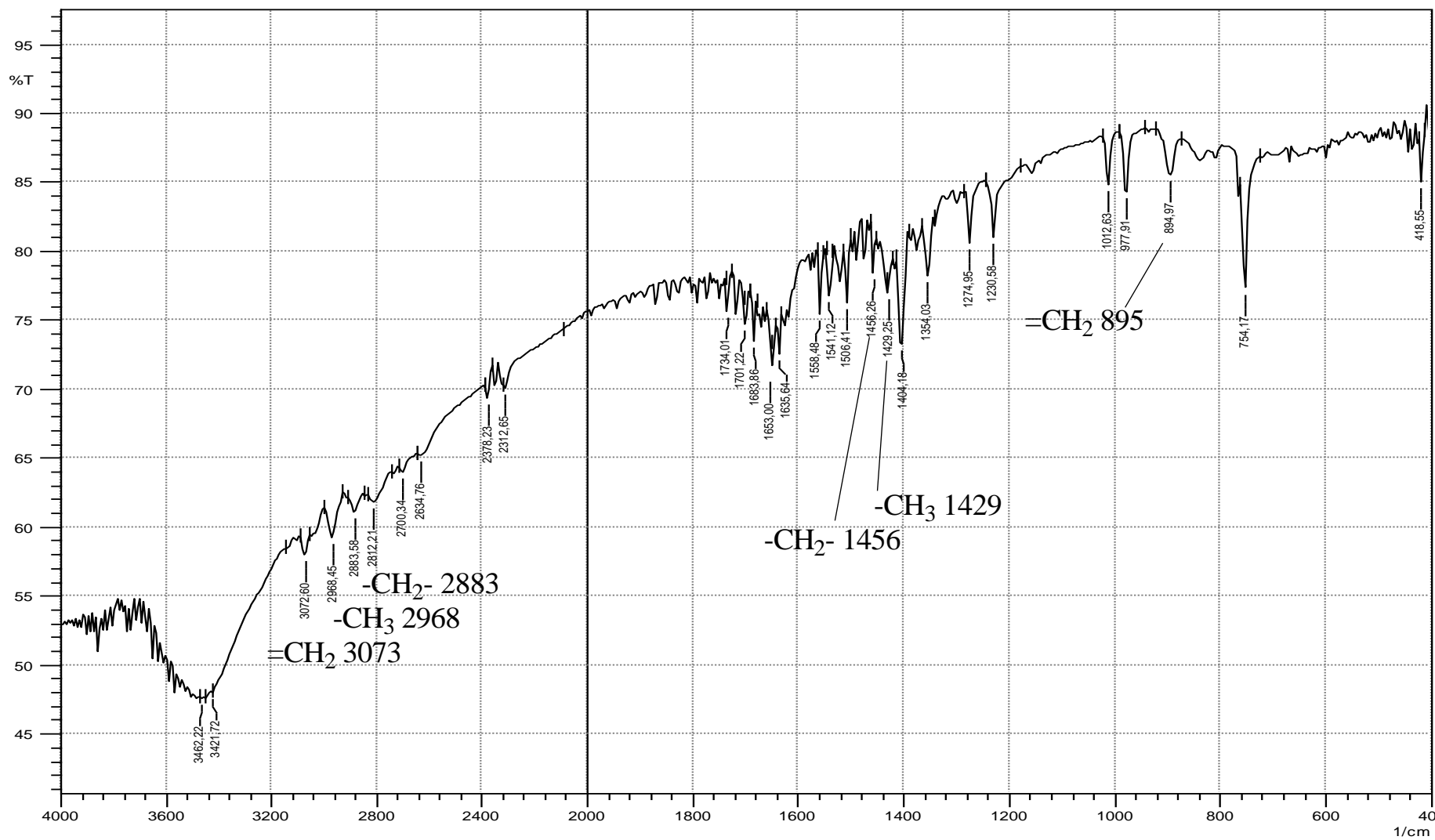


Рисунок А.1 – ИК-спектр 2-металлилсульфанилбензимидазола **2.3a**

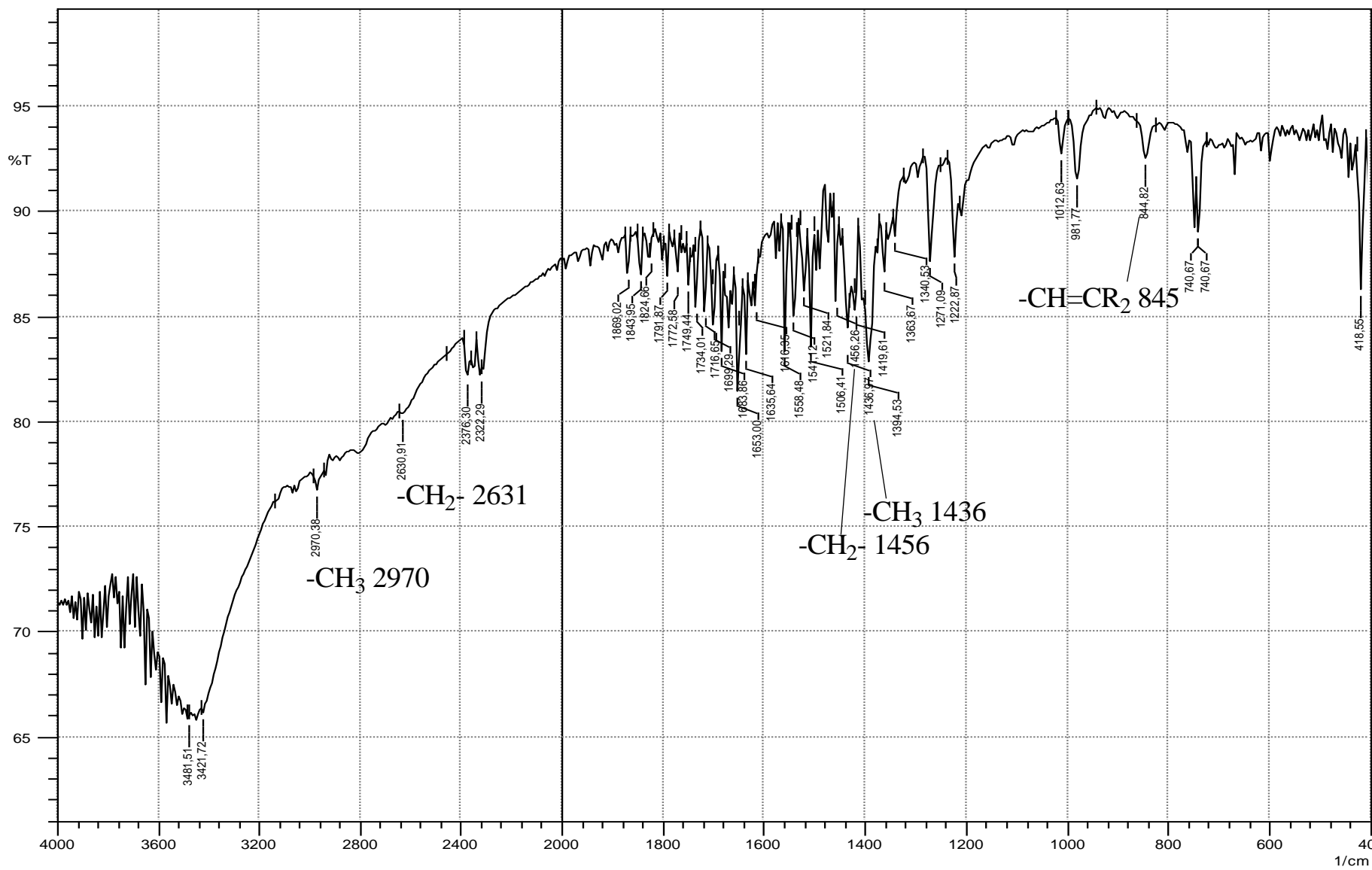


Рисунок А.2 – ИК-спектр 2-пренилсульфанилбензимидазола **2.3b**

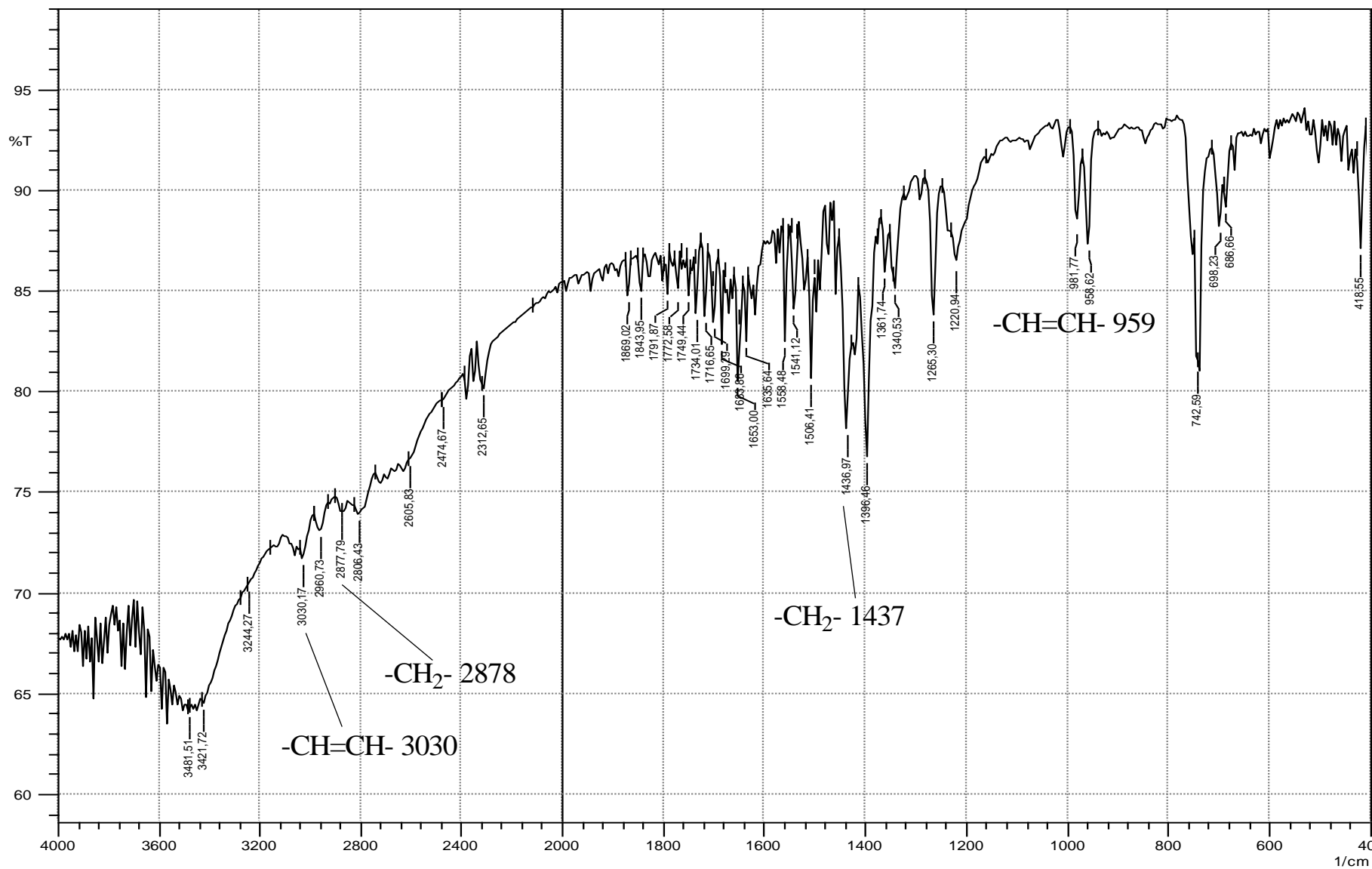


Рисунок А.3 – ИК-спектр 2-циннамилсульфанилбензимидазола 2.3с

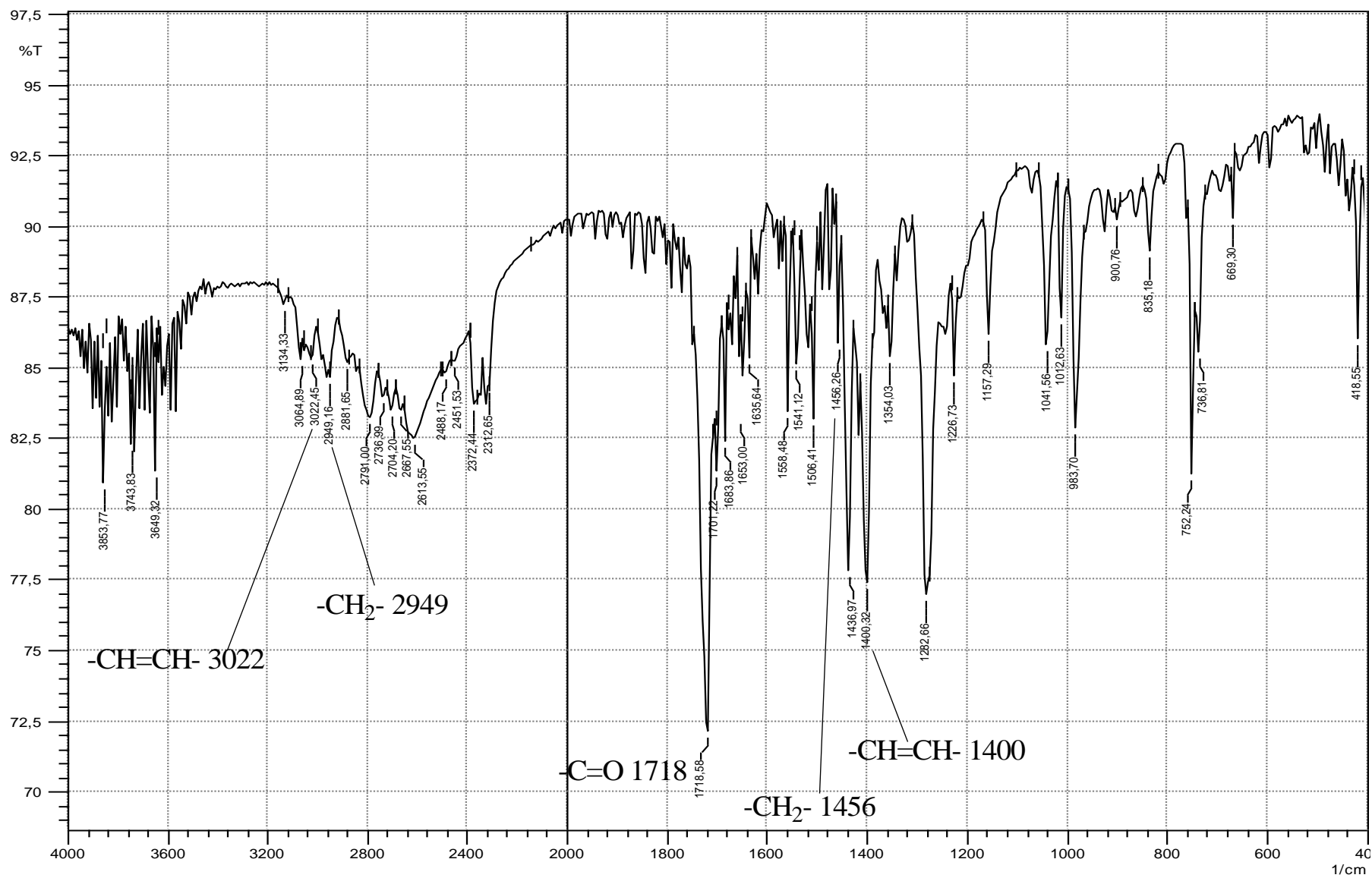


Рисунок А.4 – ИК-спектр метил[4-((1H-бензимидазол-2-ил)тио)бутен-2-оата] 2.3d

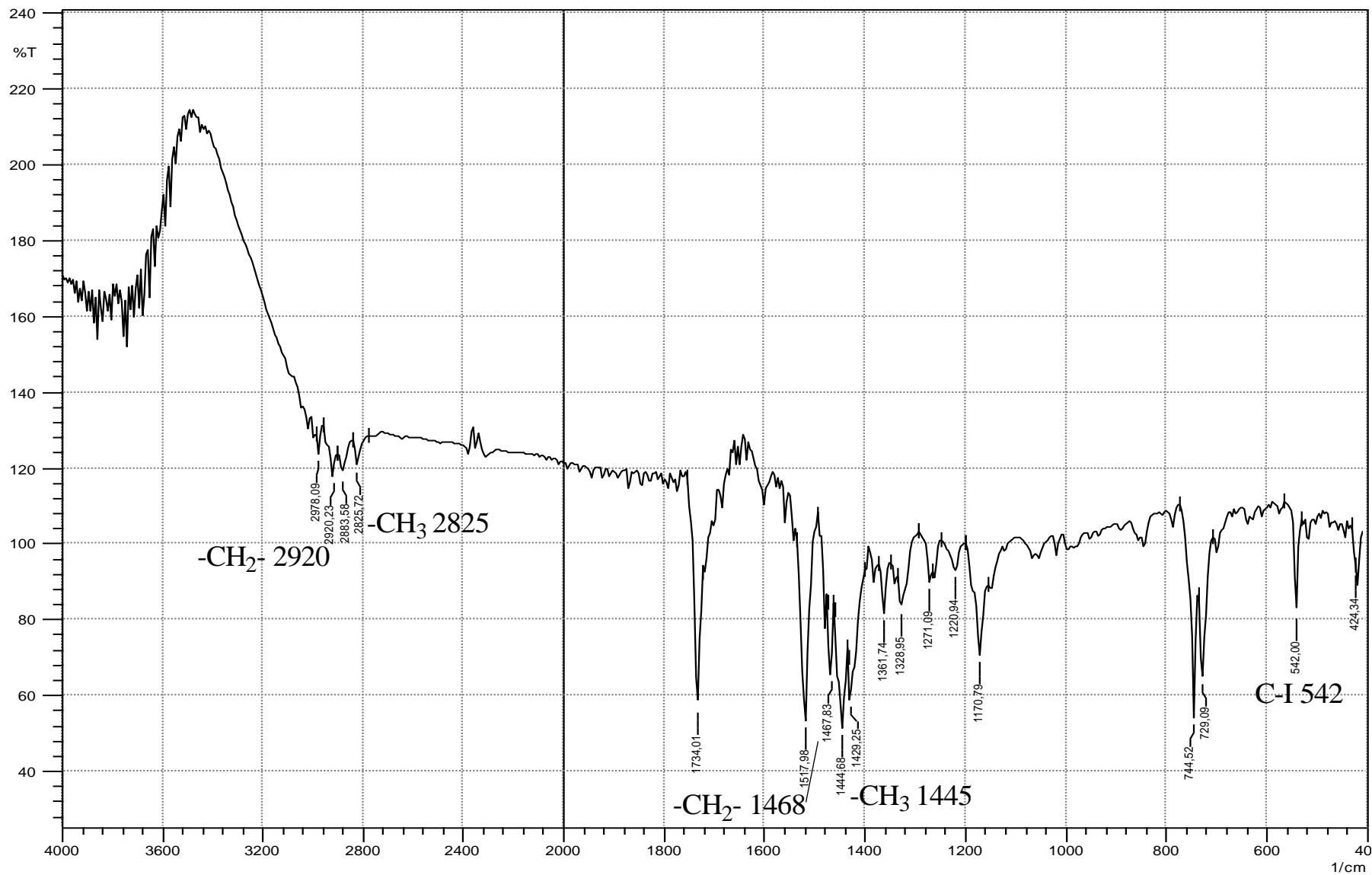


Рисунок А.5 – ИК-спектр иодида 3-иодметил-3-метил-2H-[1,3]тиазоло[3,2-a]-бензимидазолия 2.4



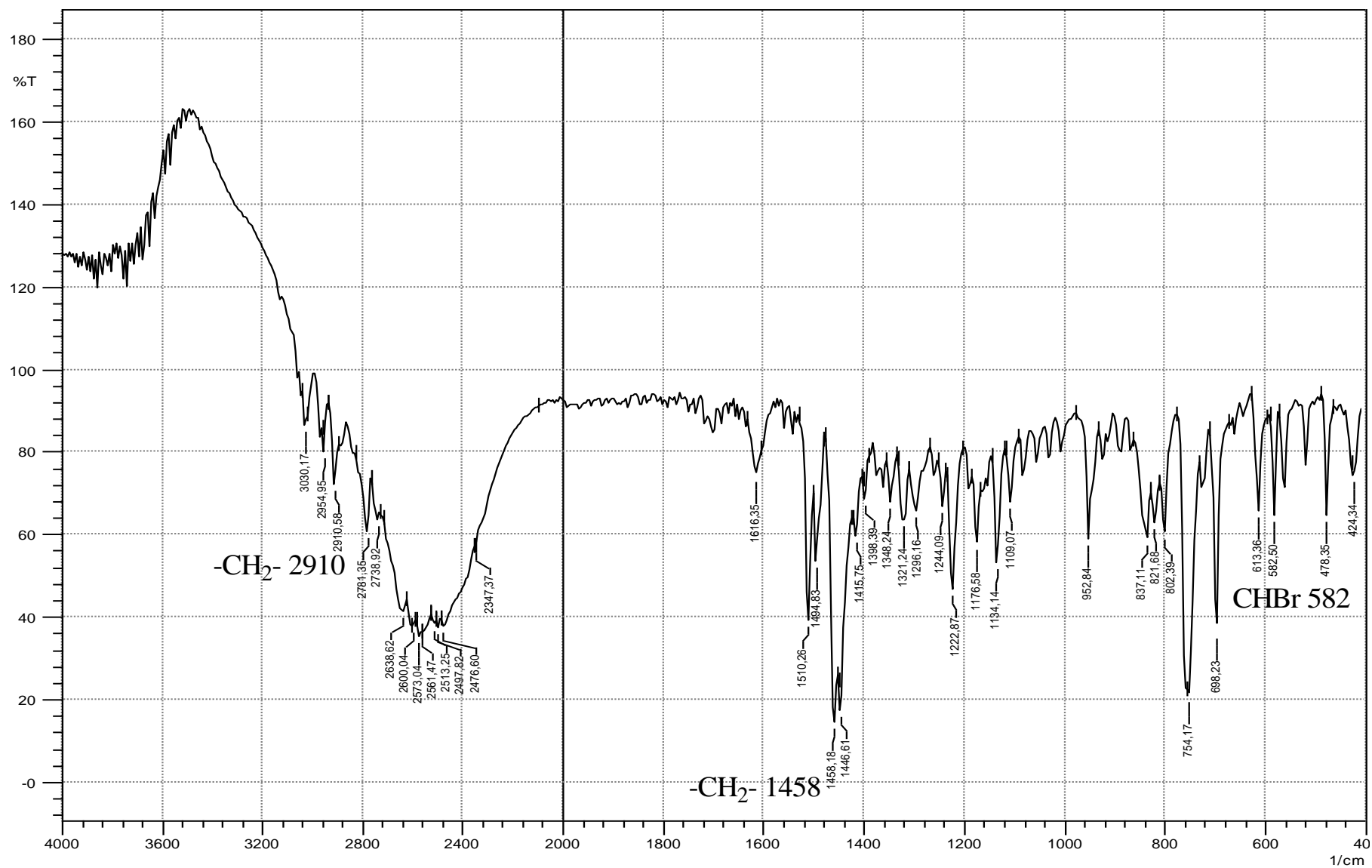


Рисунок А.6 – ИК-спектр бромида 3-бром-4-фенил-2,3,4,10-тетрагидро-2H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b][1,3]тиазиния (2.13)