

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ 5-R-2-ПРОПАРГИЛСУЛЬФАНИЛБЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Е.С. Ильиных, Д.Г. Ким

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

Синтез новых лекарственных веществ и биологически активных соединений, в частности гетероциклических, является неотъемлемой частью развития современной фармакологии. В этом состоит одна из причин устойчивого синтетического и биологического интереса к химии имидазолов и бензимидазолов. Нами алкилированием бензимидазол-2-тиола (**1a**) и 5-метилбензимидазол-2-тиола (**1b**) пропаргилбромидом в системе КОН–ДМФА впервые осуществлен синтез 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2a**) (с выходом 85 %) и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2b**) (с выходом 56 %) соответственно. Структура синтезированных соединений **2a,b** исследована методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а также масс-спектрометрии (ГХ–МС). Найдено, что пропаргилсульфиды **2a,b** при хроматографировании в условиях анализа методом ГХ–МС ввиду высокой температуры в инжекторе ($> 200\text{ }^\circ\text{C}$) претерпевают ацетилен-алленовую перегруппировку и последующие химические превращения. В литературе имеются сведения о синтезе галоген- и селенопроизводных [1,3]тиазинобензимидазола на основе 2-пропаргилсульфанилбензимидазолов. Нами гетероциклизацией соединений **2a,b** в условиях ацетилен-алленовой перегруппировки (при нагревании в системе КОН–ДМСО или MeONa–MeOH) получены трициклические конденсированные [1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолиевые системы. По данным ЯМР ^1H установлено, что реакции пропаргилсульфидов **2a,b** с двукратным избытком йода в хлороформе сопровождаются образованием иодида 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия и полииодида 3-иодметилено-6-метил-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия соответственно. При смене растворителя на более полярный и осуществлении иодирования соединения **2a** в ледяной уксусной кислоте при том же соотношении исходных реагентов (1:2) наблюдается изомеризация продукта гетероциклизации с экзоциклической двойной связью в продукт гетероциклизации с эндоциклической двойной связью в тиазолиевом цикле. В результате выделен индивидуальный полииодид 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия, структура которого доказана методом спектроскопии ЯМР¹.

Ключевые слова: бензимидазол-2-тиол, 5-метилбензимидазол-2-тиол, 2-пропаргилсульфанилбензимидазол, 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол, ацетилен-алленовая перегруппировка, [3,3]-сигматропная перегруппировка, гетероциклизация, иодциклизация, [1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол, [1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазол

*Памяти профессора
Кима Дмитрия Гымнановича посвящается*

Введение

Интенсивное развитие современной фармакологии невозможно без постоянного появления новых лекарственных веществ и биологически активных соединений в первую очередь гетероциклических. В этом одна из причин устойчивого синтетического и биологического интереса к химии имидазолов и бензимидазолов. Структурный фрагмент бензимидазола входит в состав различных лекарственных препаратов (дибазол, омепразол, мебендазол, афобазол и другие). Для многих производных имидазола, бензимидазола и, в частности, бензимидазол-2-тиола зарегистрирован широкий спектр биологической активности (сосудосуживающая, антимикробная, антибактериальная, противоопухолевая, антифунгицидная, противовирусная, противоязвенная, противотуберкулезная и др.) [1–11].

Вместе с тем в литературе практически не исследованы S-алкинильные производные бензимидазол-2-тиолов. Например, среди пропаргильных (пропинильных) производных, имеющих свободный терминальный протон в пропинильном заместителе, известны только 2-пропаргилсульфанилбензимидазол [12] и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол [2]. Серия других синтезированных 2-пропаргилсульфанилбензимидазолов содержит различные алкильные или арильные заместители в пропинильном фрагменте [13, 14].

Синтез трициклических [1,3]тиазоло- и [1,3]тиазинобензимидазольных систем на основе 2-пропаргилсульфанилбензимидазолов является перспективным направлением их модификации. Авторы статей [13, 14] сообщают о гетероциклизации указанных соединений под действием N-галогенсукцинимидов и дифенилдиселенидов, в результате чего получен ряд галоген- и селенопроизводных [1,3]тиазинобензимидазола соответственно. Однако реакции гетероциклизации 2-пропаргилсульфанилбензимидазолов в условиях ацетилен-алленовой перегруппировки, а также под действием йода в литературе не изучены.

Ранее нами было исследовано бромирование S-алкинильного производного бензимидазол-2-тиола – 2-аллилсульфанилбензимидазола [15]. Целью данной работы является исследование реакций иодирования 2-пропаргилсульфанилбензимидазола и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола и их алкин-алленовой перегруппировки.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на аппарате для определения температуры плавления «ПТП ТУ-25-11-1144-76» и не корректировались. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C записаны на приборе «Bruker DRX-400» в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. ГХ–МС анализ проведен на приборе «GC-MS SHIMADZU QP2010 Ultra» в режиме электронной ионизации ЭИ (70 эВ).

Исходные соединения бензимидазол-2-тиол (**1a**), 5-метилбензимидазол-2-тиол (**1b**), пропаргилбромид (3-бромпропен) – коммерческие препараты фирмы Alfa Aesar. A Johnson Matthey Company.

Синтез 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (**2a,b**) (общая методика)

В плоскодонную колбу помещали 0,280 г (5 ммоль) КОН, приливали каплю дистиллированной воды и 10 мл ДМФА. Далее добавляли 0,750 г (5 ммоль) бензимидазол-2-тиола **1a** или 0,820 г (5 ммоль) 5-метилбензимидазол-2-тиола **1b** и 0,38 мл (5 ммоль) пропаргилбромида. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке. Через 4 суток добавляли к реакционной смеси 50 мл дистиллированной воды при внешнем охлаждении льдом. Образовавшиеся осадки отфильтровывали, промывали водой и сушили.

2-Пропаргилсульфанилбензимидазол (2a). Белый кристаллический порошок, выход 0,799 г (85 %), т. пл. 162 °С. Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 188 $[\text{M}]^{++}$ (100), 186 (45), 161 (5), 155 $[\text{M}-\text{SH}]^+$ (10), 143 (5), 134 (10), 129 (15), 102 (13), 94 (12), 75 (7), 63 (5), 59 (7), 51 (3), 39 (7). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 3,21 (1H, т, $^4J = 2,5$, $\equiv\text{C}-\text{H}$); 4,15 (2H, д, $^4J = 2,5$, $-\text{SCH}_2-$); 7,14 (2H, м, H-5, H-6); 7,48 (2H, уш. с, H-4, H-7); 12,65 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19,73 ($-\text{SCH}_2-$); 74,05 ($\equiv\text{C}-\text{H}$); 80,06 ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$); 117,55 (C-4, C-7); 121,29 (C-6); 121,86 (C-5); 135,48 (C-3a, C-7a); 148,35 (C-2).

5-Метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол (2b). Светло-коричневый порошок, выход 0,566 г (56 %), т. пл. 120 °С. Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 202 $[\text{M}]^{++}$ (100), 168 (3), 157 (3), 143 (5), 116 (5), 101 (10), 89 (10), 77 (5), 71 (2), 63 (5), 51 (3), 40 (10). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 2,39 (3H, с, 5- CH_3); 3,20 (1H, т, $^4J = 2,5$, $\equiv\text{C}-\text{H}$); 4,11 (2H, д, $^4J = 2,5$, $-\text{SCH}_2-$); 6,96 (1H, д, $^3J = 8,2$, H-7); 7,30 (2H, м, H-4, H-6); 12,50 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19,81 ($-\text{SCH}_2-$); 21,20 (5- CH_3); 74,05 ($\equiv\text{C}-\text{H}$); 80,08 ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$); 122,91 (C-4, C-5, C-6, C-7); 130,76 (C-3a, C-7a); 147,66 (C-2).

Термическое воздействие на 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол (2b) без растворителя. В пробирку помещали 0,082 г (0,5 ммоль) 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2b** и нагревали на плитке при температуре около 200 °С в течение 1,5 ч. Остаток далее обрабатывали ацетоном, отфильтровывали, из фильтрата отгоняли растворитель. Получали масло темно-оранжевого цвета, которое исследовали методом ГХ–МС. Выход 0,056 г.

Синтез 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (9а). В круглодонную колбу помещали 0,056 г (1 ммоль) КОН, 15 мл ДМСО и 0,188 г (1 ммоль) 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2а**. Реакционную смесь нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 1,5 ч, при этом наблюдали изменение цвета с желтого на темно-желтый. Затем добавляли к реакционной смеси 50 мл воды, отфильтровывали осадок, промывали водой и сушили. Получали порошок светло-желтого цвета, выход 0,105 г (56 %), т. пл. 150 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 2,74 (3H, с (с расщ.), $^4J = 1,3$, 3-CH₃); 6,86 (1H, м, $^4J = 1,3$, -SCH=); 7,25 (1H, м, H-6); 7,34 (1H, м, H-7); 7,69 (1H, д, $^3J = 8,1$, H-8); 7,96 (1H, д, $^3J = 8,1$, H-5).

Реакция 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (2b) в системе ДМСО–КОН. В круглодонную колбу помещали 0,056 г (1 ммоль) КОН, 15 мл ДМСО и 0,202 г (1 ммоль) 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2b**. Реакционную смесь нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 1,5 ч, при этом наблюдали изменение цвета с желтого на желто-оранжевый. Затем добавляли к реакционной смеси 50 мл воды, отфильтровывали осадок, промывали водой и сушили. Получали смесь 3,7-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола **9b** и 3,6-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола **8** в виде порошка светло-коричневого цвета, выход 0,186 г.

3,7-Диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (9b). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 2,55 (3H, с, 7-CH₃); 2,73 (3H, с, 3-CH₃); 6,71 (1H, м, -SCH=); 7,12 (1H, д, $^3J = 8,2$, H-5); 7,51 (1H, уш. с, H-8); 7,74 (1H, д, $^3J = 8,2$, H-6).

3,6-Диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (8). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 2,48 (3H, с, 6-CH₃); 2,71 (3H, с, 3-CH₃); 6,71 (1H, м, -SCH=); 7,01 (1H, д, $^3J = 8,2$, H-8); 7,43 (1H, уш. с, H-5); 7,68 (1H, уш. с, H-7).

Взаимодействие 5-*R*-бензимидазол-2-тиолов (1a,b) с пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH (общая методика). К раствору 0,150 г (1 ммоль) бензимидазол-2-тиола **1a** или 0,164 г (1 ммоль) 5-метилбензимидазол-2-тиола **1b** в 4 мл метанола добавляли при перемешивании раствор 0,08 мл (1 ммоль) пропаргилбромида в 4 мл метанола и 0,023 г (1 ммоль) металлического натрия. Реакционную смесь нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 3 ч, после чего растворитель отгоняли, а остаток обрабатывали ацетоном и фильтровали. После испарения ацетона в случае реакции соединения **1a** получали смесь 2-(1,2-пропадиенил)сульфанилбензимидазола **3a** и тиазолобензимидазола **9a** в виде масла желто-красного цвета с выходом 0,078 г, а в случае реакции соединения **1b** – смесь тиазолобензимидазолов **9b**, **8** и минорного количества 5-метил-2-(1,2-пропадиенил)сульфанилбензимидазола **3b** в виде масла коричневого цвета с выходом 0,113 г.

2-(1,2-Пропиенил)сульфанилбензимидазол (3a). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 5,30 (2H, д, $^4J = 6,4$, =CH₂); 6,63 (1H, т, $^4J = 6,4$, -SCH=); 7,14 (2H, м, H-5, H-6); 7,47 (2H, м, H-4, H-7).

Синтез иодида 3-иодметилено-2,3-дигидро-9H-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (11). К раствору 0,508 г (2 ммоль) йода в 10 мл хлороформа добавляли раствор 0,188 г (1 ммоль) 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2a** в 10 мл хлороформа. Через 7 суток отгоняли растворитель, получали масло темно-коричневого цвета, растворяли его в 10 мл ацетона и добавляли иодид натрия. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили. Получали порошок светло-коричневого цвета, выход 0,088 г (20 %), т. пл. 130 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 4,61 (2H, д, $^4J = 2,4$, -SCH₂-); 6,85 (1H, т, $^4J = 2,4$, =CHI); 7,27 (2H, м, H-7, H-8); 7,49 (1H, м, H-6); 7,90 (1H, м, H-5).

Синтез полииодида 3-иодметилено-6-метил-2,3-дигидро-9H-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (10b). К раствору 0,508 г (2 ммоль) йода в 10 мл хлороформа добавляли раствор 0,202 г (1 ммоль) 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2b** в 10 мл хлороформа. Через 7 суток отгоняли растворитель, получали масло темно-коричневого цвета, растворяли его в 10 мл ацетона и добавляли иодид натрия. Образования осадка иодида не наблюдали, поэтому к реакционной смеси приливали избыток воды. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Получали кристаллы черного цвета, выход 0,031 г, т. пл. 94 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 2,45 (3H, с, 6-CH₃); 4,60 (2H, д, $^4J = 2,1$, -SCH₂-); 6,84 (1H, т, $^4J = 2,1$, =CHI); 7,07 (1H, м, H-8); 7,36 (1H, м, H-7); 7,75 (1H, м, H-5).

Синтез полииодида 3-иодметил-9H-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (12). К раствору 0,508 г (2 ммоль) йода в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли раствор 0,188 г (1 ммоль)

2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2a** в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Через 7 суток отгоняли растворитель, получали масло темно-коричневого цвета, растворяли его в 10 мл ацетона и добавляли иодид натрия. Образования осадка иодида не наблюдали, поэтому к реакционной смеси приливали избыток воды. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Получали кристаллы черного цвета, выход 0,106 г, т. пл. 98 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 4,54 (2H, с, $-\text{CH}_2\text{I}$); 7,24 (1H, уш. с, $-\text{SCH}=\text{}$); 7,35 (2H, м, H-7, H-8); 7,50 (1H, м, H-6); 7,72 (1H, м, H-5).

Обсуждение результатов

Известные ранее методы синтеза 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2a**) и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2b**) основаны на реакциях бензимидазол-2-тиола (**1a**) и 5-метилбензимидазол-2-тиола (**1b**), соответственно, с 3-бромпропином (пропаргилбромидом) в различных системах. Соединение **2a** было получено в системах $\text{NaOH}-\text{H}_2\text{O}$ (выход целевого продукта составил 64 %) [12], $\text{MeONa}-\text{MeOH}$ (66 %) [2], $\text{K}_2\text{CO}_3-\text{Me}_2\text{CO}$ (77 %), $\text{EtOH}-\text{NH}_4\text{OH}$ (79 %) [16], $\text{HTr}-\text{EtOH}$ (HTr – гидротальцит) при MW облучении (82 %) [17], а соединение **2b** – только в системе $\text{NaOH}-\text{H}_2\text{O}$ (51 %) [2].

Нами впервые осуществлен синтез 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2a** и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2b** алкилированием бензимидазол-2-тиола **1a** и 5-метилбензимидазол-2-тиола **1b**, соответственно, пропаргилбромидом в системе $\text{KOH}-\text{DMF}$ (схема 1).

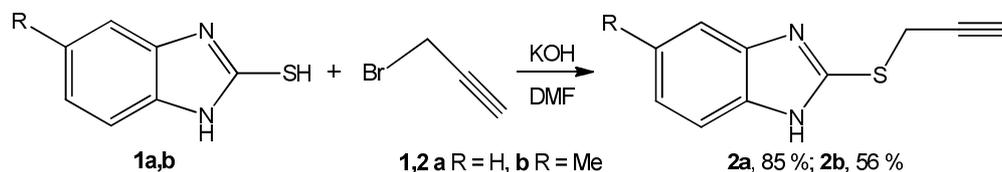


Схема 1. Синтез 5-R-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (**2a,b**)

Структура синтезированных соединений **2a,b** исследована методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а также масс-спектрометрии (ГХ–МС).

Теоретически алкилирование бензимидазол-2-тиолов **1a,b** может протекать как по атому серы, так и по атому азота. Доказательством протекания реакций по направлению S-алкилирования является наличие в спектрах ЯМР ^1H пропаргилсульфидов **2a** и **2b** сигналов протонов $-\text{SCH}_2-$ при δ 4,15 и 4,11 м.д. соответственно. В случае образования продуктов алкилирования по атому азота протоны $-\text{NCH}_2-$ резонировали бы в спектрах в более слабом поле (δ 4,60–5,00 м. д.).

На хроматограммах, полученных в результате анализа растворов соединений **2a** и **2b** методом ГХ–МС, имеются несколько пиков с различным временем удерживания: кроме пиков целевых продуктов **2a** и **2b** присутствуют также пики изомерных им соединений.

Согласно данным ГХ–МС, эти пики принадлежат соединениям с одинаковой молекулярной массой, о чем свидетельствует присутствие в масс-спектрах сигналов соответствующих молекулярных ионов $[\text{M}]^{++}$ с m/z 188 для **2a** и с m/z 202 для **2b**.

По-видимому, пропаргилсульфиды **2a** и **2b** при хроматографировании в условиях анализа методом ГХ–МС ввиду высокой температуры в инжекторе (> 200 °С) претерпевают ацетиленалленовую перегруппировку и последующие химические превращения [18–20], которые теоретически могут протекать с образованием нескольких возможных структур (схема 2).

Поскольку ацетиленалленовая перегруппировка протекает при нагревании, первоначально образующиеся аллены (**3a,b**) в подобных системах способны претерпевать дальнейшую [3,3]-сигматропную перегруппировку в N-аллены (**4a,b**, **5**). Кроме того, наличие свободного атома водорода $-\text{NH}-$ имидазольного цикла в структуре алленов делает возможным их дальнейшую внутримолекулярную циклизацию с замыканием тиазольного цикла и образованием конденсированных [1,3]тиазолобензимидазольных систем (**6a,b**, **9a,b**). Очевидно, что в случае соединения **2b**, где $\text{R} = \text{CH}_3$ и атомы азота являются неравноценными, возможно образование двух дополнительных продуктов циклизации (**7**, **8**).

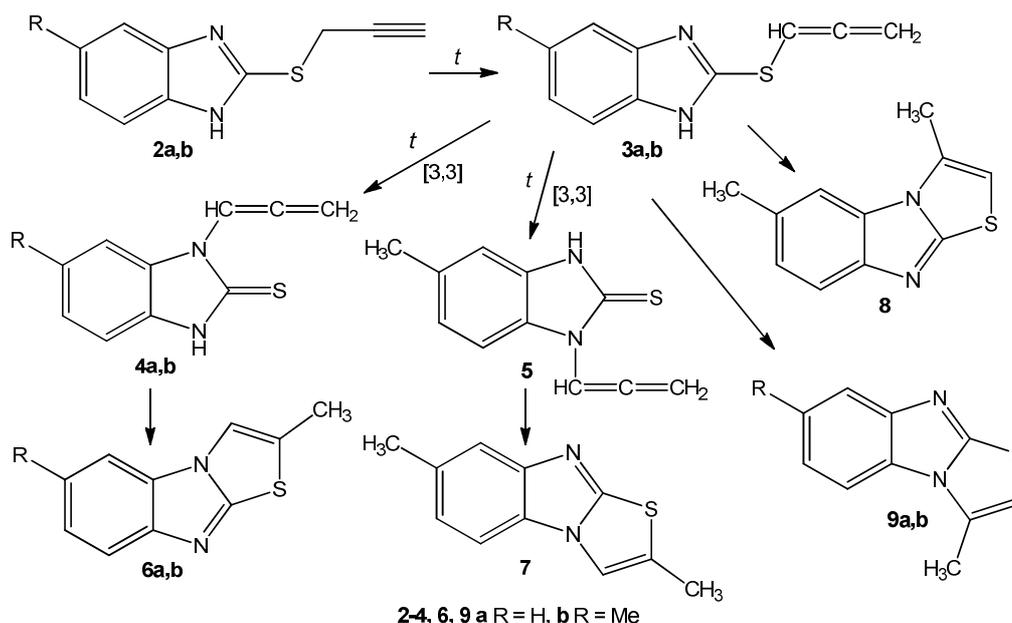


Схема 2. Алкин-алленовая перегруппировка 5-*R*-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2a,b) и последующие химические превращения

С целью дальнейшего исследования в этом направлении и поиска путей синтеза производных [1,3]тиазолобензимидазола в условиях ацетилен-алленовой перегруппировки нами были осуществлены следующие эксперименты:

- 1) термическое воздействие (до 200 °С) на соединение **2b** без растворителя;
- 2) реакции соединений **2a,b** в системе KOH–DMCO;
- 3) взаимодействие бензимидазолтиолов **1a,b** с пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH.

Остаток, полученный после термической обработки 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2b** без растворителя при температуре около 200 °С в течение 1,5 ч, был обработан ацетоном, и выделенное после фильтрования масло исследовано методом ГХ–МС. Согласно данным ГХ–МС анализа, исследуемое масло содержало исходный пропаргилсульфид **2b**, который прореагировал не полностью, однако относительное количество изомерных ему продуктов, образующихся, вероятно, в результате ацетилен-алленовой перегруппировки и последующих превращений, увеличилось.

Нами также были исследованы реакции соединений **2a,b** в системе KOH–DMCO, при этом для *S*-пропаргильного производного **2b** реакция была изучена нами впервые. По данным ЯМР ¹H, в случае 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2a** в результате данной реакции наблюдается внутримолекулярное замыкание цикла и образование трициклической системы 3-метил-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**9a**) с выходом 56 % (схема 3).

В спектре ЯМР ¹H соединения **9a** присутствуют синглеты (с небольшим расщеплением вследствие дальнего спин-спинового взаимодействия) протонов CH₃-группы и ароматического протона тиазолиевого цикла при δ 2,74 и 6,86 м.д. соответственно. Полученные нами спектральные данные ЯМР ¹H полностью совпадают с данными в работах [21, 22]. Кроме того, в работе [22] соединение **9a** было синтезировано взаимодействием бензимидазол-2-тиола **1a** с 1,3-дихлор-ацетоном и исследовано методом РСА.

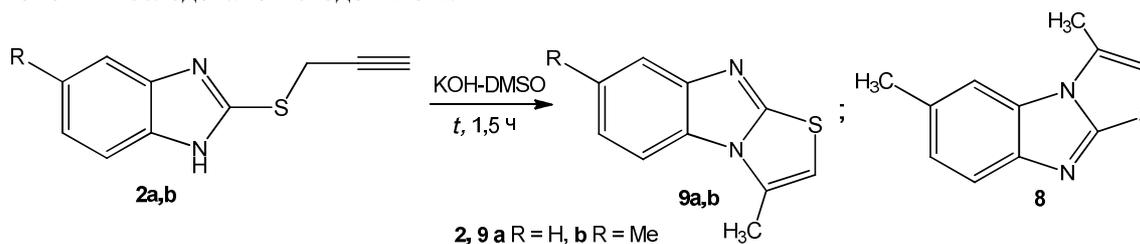


Схема 3. Гетероциклизация 5-*R*-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (2a,b) в системе KOH–DMCO

Найдено, что в отличие от соединения **2a** 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазол **2b** при нагревании в системе KOH–DMCO претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием смеси продуктов ангулярного и линейного строения: 3,7-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]-бензимидазола (**9b**) и 3,6-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**8**) в соотношении $\approx 1,0 : 1,0$.

В спектре ЯМР ^1H смеси тиазолбензимидазолов **9b** и **8** присутствует два набора сигналов протонов. В частности, два синглета протонов $-\text{SCH}=\text{}$ при δ 6,71 м.д. и синглеты протонов двух групп $3-\text{CH}_3$, образующихся в результате циклизации, при δ 2,71 (**8**) и 2,73 (**9b**) м.д.

Исследование взаимодействия бензимидазолтиолов **1a,b** с пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH было осуществлено нами с использованием условий, ранее описанных в статье Ярошенко и соавторов [12]. По данным авторов этой работы, в результате реакции соединения **1a** с пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH был выделен устойчивый в кристаллическом виде аллен – 2-(1,2-пропадиенил)сульфанилбензимидазол (**3a**).

Однако нами в этой же реакции была получена смесь продуктов: образующийся аллен **3a** частично претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию с образованием тиазолбензимидазола **9a** (схема 4). По данным ЯМР ^1H , соотношение аллена **3a** и продукта замыкания цикла **9a** в смеси составляет $\approx 1,0 : 0,5$. Доказательством образования аллена **3a** является наличие в спектре ЯМР ^1H дублета метиленовых протонов $=\text{CH}_2$ при δ 5,30 м.д. и триплета протона $-\text{SCH}=\text{}$ при δ 6,62 м.д., что согласуется с данными, приведенными в работе [12], и со справочными данными [23]. Второй набор сигналов протонов в спектре представлен сигналами, соответствующими структуре трициклической системы **9a** и содержит, в частности, синглеты (с расщеплением) протонов CH_3 -группы и тиазольного протона $-\text{SCH}=\text{}$ при δ 2,74 и 6,86 м.д. соответственно.

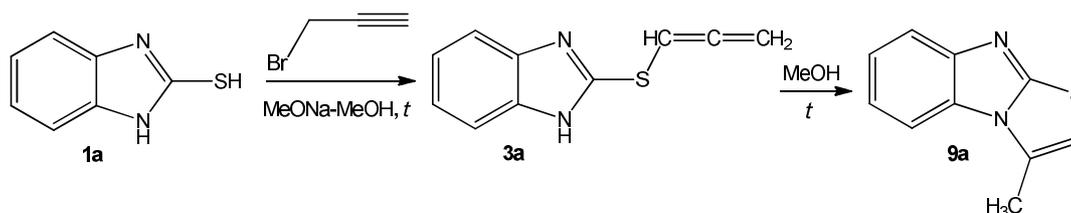


Схема 4. Взаимодействие бензимидазол-2-тиола (**1a**) с пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH

Реакция 5-метилбензимидазол-2-тиола **1b** с пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH (схема 5) исследована нами впервые, в результате чего, по данным ЯМР ^1H , получена смесь двух продуктов гетероциклизации, 3,7-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола **9b** и 3,6-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола **8** в соотношении $\approx 1,0 : 1,0$.

В смеси также присутствует минорное количество аллена – 5-метил-2-(1,2-пропадиенил)сульфанилбензимидазола (**3b**). Об этом свидетельствует наличие в спектре ЯМР ^1H , кроме двух наборов сигналов протонов продуктов гетероциклизации **9b** и **8**, дублета метиленовых протонов $=\text{CH}_2$ при δ 5,30 м.д. и триплета протона $-\text{SCH}=\text{}$ при δ 6,60 м.д. аллена **3b**.

В литературе описаны примеры гетероциклизации 2-пропаргилсульфанил- и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов **2a,b** в различных условиях [16, 17, 24, 25], однако реакции их гетероциклизации под действием галогенов ранее не были изучены.

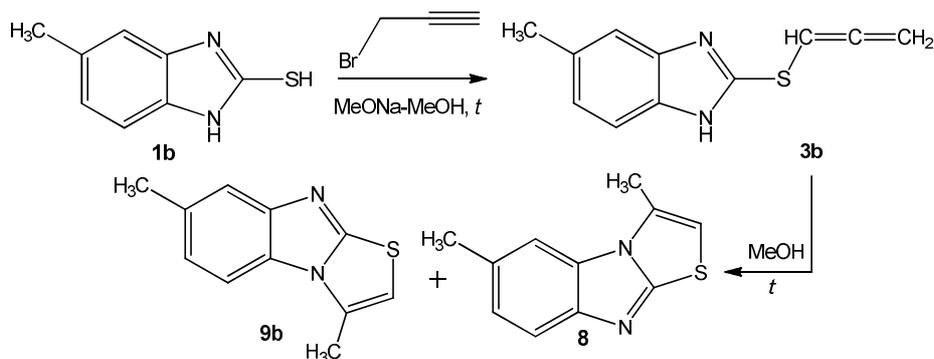


Схема 5. Взаимодействие 5-метилбензимидазол-2-тиола (**1b**) с пропаргилбромидом в системе MeONa–MeOH

Нами впервые исследовано иодирование соединений **2a,b** в хлороформе и соединения **2a** в ледяной уксусной кислоте при соотношении исходных реагентов, равном 1:2.

Установлено, что реакция 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2a** с двукратным избытком йода в хлороформе сопровождается образованием маслянистого полииодида 3-иодметилено-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**10a**), действием на который иодида натрия в ацетоне выделен индивидуальный иодид (**11**). Иодированием 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2b** в аналогичных условиях синтезирован кристаллический полииодид 3-иодметилено-6-метил-2,3-дигидро-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**10b**) (схема 6).

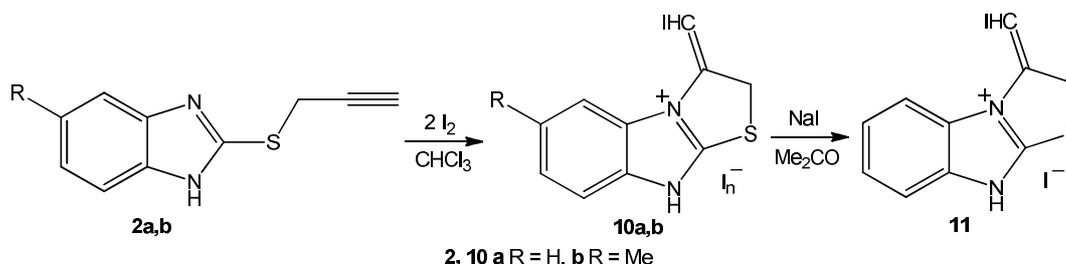


Схема 6. Иодциклизация 5-*R*-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов (**2a,b**) в CHCl_3

Структура иодида **11** и полииодида **10b** доказана методом ЯМР ^1H . Картина расщепления сигналов протонов в их спектрах идентичная: синглеты протонов $-\text{SCH}_2-$ с характерным дублетным расщеплением ($^4J = 2,4$ Гц) вследствие дальнего спин-спинового взаимодействия расположены при δ 4,61 (**11**) и 4,60 (**10b**) м.д., а синглеты протонов $=\text{CHI}$ имеют характерное триплетное расщепление ($^4J = 2,4$ Гц) и резонируют при δ 6,85 (**11**) и 6,84 (**10b**) м.д.

Неожиданный результат реакции наблюдался при смене растворителя и осуществлении иодирования 2-пропаргилсульфанилбензимидазола **2a** в ледяной уксусной кислоте при том же соотношении исходных реагентов (1:2). Первоначально образующийся полииодид **10a** полностью изомеризуется в продукт гетероциклизации с эндоциклической двойной связью – полииодид 3-иодметил-9*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*b*]бензимидазолия (**12**) (схема 7).

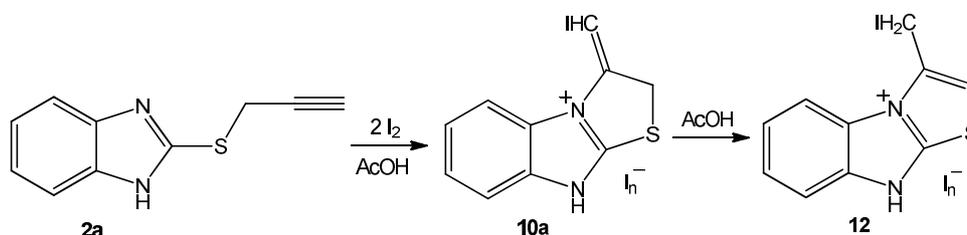


Схема 7. Иодциклизация 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**2a**) в AcOH

Структура кристаллического полииодида **12**, выделенного нами в индивидуальном виде, доказана методом ЯМР ^1H . В спектре, в частности, имеются сигналы протонов группы $-\text{CH}_2\text{I}$ и протона $-\text{SCH}=\text{C}$ тиазольного цикла при δ 4,54 и 7,24 м.д. соответственно. Кроме того, вследствие образования заряженной конденсированной системы сигналы ароматических протонов бензимидазольного цикла закономерно смещены в более слабое поле по сравнению с сигналами искомым протонов в спектре исходного соединения **2a**.

Заключение

Установлено, что гетероциклизация 2-пропаргилсульфанилбензимидазола и 5-метил-2-пропаргилсульфанилбензимидазола в условиях ацетилен-алленовой перегруппировки (при нагревании, в системе $\text{KOH}-\text{DMCO}$ или $\text{MeONa}-\text{MeOH}$) является удобным методом синтеза конденсированных [1,3]тиазолобензимидазольных систем. Иодирование целевых соединений в хлороформе и в ледяной уксусной кислоте позволяет синтезировать иодсодержащие аналоги указанных систем, при этом выявлена зависимость структуры продуктов иодциклизации от природы (полярности) растворителя.

Список источников

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2021. 1216 с.
2. Synthesis of novel benzimidazole and benzothiazole derivatives bearing a 1,2,3-triazole ring system and their acetylcholinesterase inhibitory activity / L. Faraji, S. Shahkarami, H. Nadri et al. // *J. Chem. Res.* 2017. Vol. 41, no. 1. P. 30–35. DOI: 10.3184/174751917X14836231670980.
3. One pot click chemistry: a three component reaction for the synthesis of 2-mercapto-benzimidazole linked coumarinyl triazoles as anti-tubercular agents / A. Anand, M.V. Kulkarni, S.D. Joshi et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. Vol. 26, no. 19. P. 4709–4713. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.08.045.
4. Narasimhan B., Sharma D., Kumar P. Benzimidazole: a medicinally important heterocyclic moiety // *Med. Chem. Res.* 2012. Vol. 21. P. 269–283. DOI: 10.1007/s00044-010-9533-9.
5. Bansal Y., Silakari O. The therapeutic journey of benzimidazoles: a review // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20, no. 21. P. 6208–6236. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.09.013.
6. Yadav G., Ganguly S. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: a mini-review // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 97. P. 419–443. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.11.053.
7. Antihelminthic activity of some newly synthesized 5(6)-(un)substituted-1*H*-benzimidazol-2-ylthioacetyl piperazine derivatives / A.T. Mavrova, K.K. Anichina, D.I. Vuchev et al. // *Eur. J. Med. Chem.* 2006. Vol. 41, no. 12. P. 1412–1420. DOI: 10.1016/j.ejmech.2006.07.005.
8. Desai K.G., Desai K.R. Green route for the heterocyclization of 2-mercapto-benzimidazole into β -lactum segment derivatives containing –CONH– bridge with benzimidazole: screening in vitro antimicrobial activity with various microorganisms // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14, no. 24. P. 8271–8279. DOI: 10.1016/j.bmc.2006.09.017.
9. Susceptibility *in vitro* of clinically metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* to nitazoxanide, toyocamycin, and 2-fluoro-2'-deoxyadenosine / J.M. Wright, L.A. Dunn, Z. Kazimierczuk et al. // *Parasitol. Res.* 2010. Vol. 107. P. 847–853. DOI: 10.1007/s00436-010-1938-3.
10. 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. Vol. 18. P. 1425–1430. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.01.001.
11. 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. Vol. 45, no. 5. P. 1753–1759. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.01.007.
12. Interaction of benzimidazole-2-thione with propargyl bromide and 1,3-dibromopropyne / T.I. Yaroshenko, A.S. Nakhmanovich, L.I. Larina et al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2008. Vol. 44, no. 9. P. 1129–1134. DOI: 10.1007/s10593-008-0166-6.
13. Study on halogen promoted cyclization of 2-alkynylthiobenzimidazoles / I. Misiūnaitė, R. Bukšnaitienė, J. Pošiūnas et al. // *J. Heterocycl. Chem.* 2022. Vol. 59, no. 10. P. 1712–1722. DOI: 10.1002/jhet.4499.
14. Cyclization of thiopropargyl benzimidazoles by combining iron(III) chloride and diorganyl diselenides / T.A.C. Goulart, J.A.G. Kazmirski, D.F. Back et al. // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84, no. 21. P. 14113–14126. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02276.
15. Il'inykh E.S., Kim D.G. Study on reaction of 2-allylthiobenzimidazole with bromine // *Bulletin of the South Ural State University, Ser. Chemistry.* 2015. Vol. 7, no. 3. P. 19–24.
16. Pd–Cu catalyzed heterocyclization during Sonogashira coupling: synthesis of 3-benzylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole / M.M. Heravi, A. Keivanloo, M. Rahimizadeh et al. // *Tetrahedron Lett.* 2004. Vol. 45, no. 29. P. 5747–5749. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.05.094.
17. 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.* 2013. Vol. 45, no. 23. P. 3281–3287. DOI: 10.1055/s-0033-1339763.
18. Balasubramanian K.K., Venugopalan B. Studies in Claisen rearrangement. Claisen rearrangement of 2-propargylthiobenzimidazoles // *Tetrahedron Lett.* 1974. Vol. 15, no. 31. P. 2643–2644. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)92315-9.

19. Трофимов Б.А., Гусарова Н.К. Ацетилен: новые возможности классических реакций // Успехи химии. 2007. Т. 76, № 6. С. 550–570. DOI: 10.1070/RC2007v076n06 АВЕН003712.

20. Темникова Т.И., Семенова С.Н. Молекулярные перегруппировки в органической химии. Ленинград: Химия, 1983. 41 с.

21. Потапов В.А., Малинович Д.А., Амосова С.В. Разработка эффективных методов синтеза новых гетероциклических соединений, содержащих азот и халькогены, с потенциальной биологической активностью // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. Т. 88, № 6. С. 74–76.

22. 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-mercaptobenzimidazole with 1,3-dichloroacetone under phase-transfer catalysis conditions / T. Beresneva, S. Belyakov, E. Abele et al. // Chem. Heterocycl. Compd. 2011. Vol. 46, no. 11. P. 1400–1404. DOI: 10.1007/s10593-011-0678-3.

23. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. М.: Мир, 2009. 439 с.

24. A palladium iodide-catalyzed cyclocarbonylation approach to thiadiazafuorenones / L. Veltri, V. Paladino, P. Plastina et al. // J. Org. Chem. 2016. Vol. 81, no. 14. P. 6106–6111. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01028.

25. Palladium catalyzed cyclocarbonylation approach to thiadiazafuorenones: a correction / L. Veltri, R. Amuso, C. Cuocci et al. // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84, no. 13. P. 8743–8749. DOI: 10.1021/acs.joc.9b01043.

Ильиных Елена Сергеевна – кандидат химических наук, доцент кафедры теоретической и прикладной химии, Южно-Уральский государственный университет (Челябинск). E-mail: ilinykhes@susu.ru.

Ким Дмитрий Гымнанович – доктор химических наук, профессор кафедры теоретической и прикладной химии, Южно-Уральский государственный университет (Челябинск).

Поступила в редакцию 9 ноября 2022 г.

DOI: 10.14529/chem230109

SYNTHESIS AND STUDY OF PROPERTIES OF 5-R-2-PROPARGYLSULFANYLBENZIMIDAZOLES

E.S. Il'inykh, ilinykhes@susu.ru

D.G. Kim

South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Synthesis of new medicinal substances and biologically active compounds, in particular, heterocyclic ones, is an integral part of modern pharmacology development. This is one of the reasons for steady synthetic and biological interest in the chemistry of imidazoles and benzimidazoles. Synthesis of 2-propargylsulfanylbenzimidazole (**2a**) (yielding 85 %) and 5-methyl-2-propargylsulfanylbenzimidazole (**2b**) (yielding 56 %) has been carried out for the first time by alkylation of benzimidazole-2-thiol (**1a**) and 5-methylbenzimidazole-2-thiol (**1b**), respectively, with propargyl bromide in the KOH–DMF system. The structure of the synthesized compounds **2a,b** has been studied by the ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, as well as GC–MS. It has been found that propargyl sulfides **2a,b** undergo acetylene-allene rearrangement and subsequent chemical transformations during chromatography under the GC–MS analysis conditions due to the high temperature in the injector (> 200 °C). The literature data on the synthesis of halogen- and selenium derivatives of [1,3]thiazinobenzimidazole based on 2-propargylsulfanylbenzimidazoles exist. We synthesized tricyclic fused [1,3]thiazolo[3,2-*a*]benzimidazolium systems by heterocyclization of compounds **2a,b** under conditions of acetylene-allene rearrangement (heating in the KOH–DMSO or MeONa–MeOH system). According to the ¹H NMR data, the reactions of propargyl sulfides **2a,b** with a twofold excess of iodine in chloroform proceeded to give 3-

iodomethylene-2,3-dihydro-9*H*-[1,3]thiazolo[2,3-*b*]benzimidazolium iodide (**11**) and 3-iodomethylene-6-methyl-2,3-dihydro-9*H*-[1,3]thiazolo[2,3-*b*]benzimidazolium polyiodide (**10b**), respectively. When the solvent was changed to a more polar one and the iodination of compound **2a** in glacial acetic acid at the same ratio of starting reagents (1:2) was carried out, isomerization of the heterocyclization product having an exocyclic double bond into a heterocyclization product having an endocyclic double bond in the thiazolium ring was observed. As a result, an individual 3-iodomethyl-9*H*-[1,3]thiazolo[2,3-*b*]benzimidazolium polyiodide (**12**) was isolated, and its structure was studied by ¹H NMR spectroscopy.

Keywords: benzimidazole-2-thiol, 5-methylbenzimidazole-2-thiol, 2-propargylsulfanylbenzimidazole, 5-methyl-2-propargylsulfanylbenzimidazole, acetylene-allene rearrangement, [3,3]-sigmatropic rearrangement, heterocyclization, iodocyclization, [1,3]thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole, [1,3]thiazolo[2,3-*b*]benzimidazole

Received 9 November 2022

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Ильиных Е.С., Ким Д.Г. Синтез и исследование свойств 5-*R*-2-пропаргилсульфанилбензимидазолов // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2023. Т. 15, № 1. С. 83–92. DOI: 10.14529/chem230109

FOR CITATION

Il'inykh E.S., Kim D.G. Synthesis and study of properties of 5-*R*-2-propargylsulfanylbenzimidazoles. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry*. 2023;15(1):83–92. (In Russ.). DOI: 10.14529/chem230109
