

Посвящается академику Б. А. Трофимову в связи с его 70-летием

**Т. И. Ярошенко, А. С. Нахманович, Л. И. Ларина, В. Н. Елохина,
С. В. Амосова**

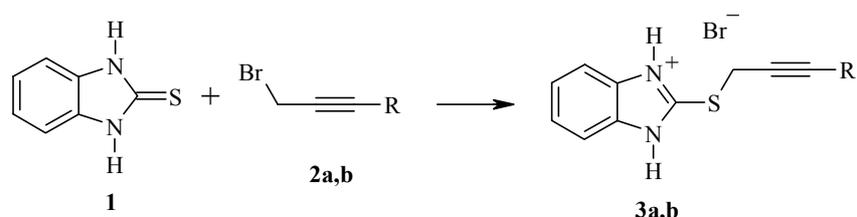
**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ТИОНА
С ПРОПАРГИЛБРОМИДОМ И 1,3-ДИБРОМПРОПИНОМ**

При взаимодействии бензимидазол-2-тиона с пропаргилбромидом найдены условия, позволяющие осуществить направленный синтез 2-(2-пропинилсульфанил)-3Н-1,3-бензимидазолийбромид, основания – 2-(2-пропинилсульфанил)-1Н-1,3-бензимидазола, устойчивого кристаллического 2-(1,2-пропадиенилсульфанил)-1Н-1,3-бензимидазола и 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]бензимидазола. Реакция бензимидазол-2-тиона с 1,3-дибромпропином в хлороформе или абсолютном метаноле приводит к 2-(3-бром-2-пропинилсульфанил)-3Н-1,3-бензимидазолийбромиду, а в абсолютном метаноле в присутствии двукратного избытка метилата натрия реакция идет стерео- и региоселективно с образованием 3-[(*Z*)-бромметилен][1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]бензимидазола.

Ключевые слова: бензимидазол-2-тион, 2-(3-бром-2-пропинилсульфанил)-3Н-1,3-бензимидазолийбромид, 3-[(*Z*)-бромметилен][1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]бензимидазол, 1,3-дибромпропин, 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]бензимидазол, 2-(1,2-пропадиенилсульфанил)-1Н-1,3-бензимидазол, пропаргилбромид, 2-(2-пропинилсульфанил)-1Н-1,3-бензимидазол, 2-(2-пропинилсульфанил)-3Н-1,3-бензимидазолийбромид, внутримолекулярная циклизация.

Тионы азотсодержащих гетероциклических соединений в силу своих синтетических возможностей и полезных свойств привлекают внимание исследователей. Реакции этих соединений с производными ацетиленом до настоящего времени остаются относительно малоизученными. Известно, что 4-тиоурацил- и 3-тио-1,2,4-триазин-3,5-дион реагируют с пропаргилбромидом и 1-бром-2-бутином в присутствии катализаторов (NaOMe, PdCl₂(PhCN)₂), образуя замещенные тиазоло[2,3-*c*]пиримидин-5-оны и тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазин-4-оны [1]. Аналогичные продукты получены реакцией этих соединений с 1-ацил-2-бромацетиленами в ДМФА в присутствии триэтиламина [2, 3]. В работе [4] сообщается, что продуктами реакций бензимидазол-2-тиона с ацетиленовыми кетонами и дибензоилацетиленом в MeOH, MeCN являются 2-(ацилвинилтио)бензимидазолы. Изучены реакции бензимидазол-2-тиона с эфирами фенилпропиоловой, акриловой, ацетилендикарбоновой кислот [5–8]. Реакцией бензимидазол-2-тиона с 1-фенил-2-цианоацетиленом в диоксане в присутствии KOH получен 2-имино-4-фенилбензимидазо[2,3-*b*]-1,3-тиазин [9].

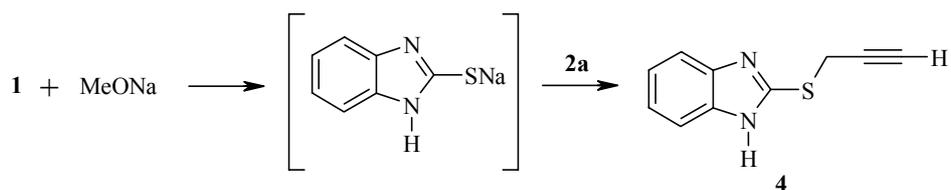
В настоящей работе установлено, что бензимидазол-2-тион (**1**) легко вступает в реакцию нуклеофильного замещения с пропаргилбромидом **2a** или 1,3-дибромпропином **2b** в среде сухого хлороформа или абсолютного метанола, образуя 2-(2-пропинилсульфанил)-3H-1,3-бензимидазолий-бромид (**3a**) или 2-(3-бром-2-пропинилсульфанил)-3H-1,3-бензимидазолий-бромид (**3b**) с выходом 78 и 87% соответственно.



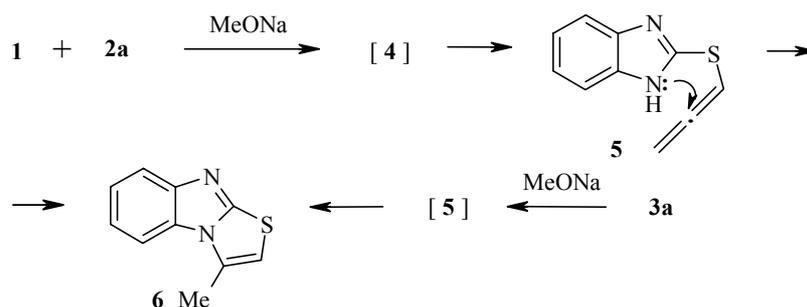
2, 3 a R = H, b R = Br

В ИК спектрах бромидов **3a,b** присутствуют полосы поглощения тройной связи при 2110 и 2220 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹H бромида **3a** имеется сигнал протона C≡CH при 3.42 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3a,b** наблюдаются сигналы атомов углерода групп ≡CH и ≡CBr при 76.20 и 46.87 м. д. соответственно.

Важную роль в направлении реакции играет порядок смешения реагентов. Так, при добавлении тиона **1** в раствор метилата натрия (соотношение 1:1) с последующим прибавлением пропаргилбромидом **2a** и нагреванием при 60 °С в течение 3 ч образуется 2-(2-пропинилсульфанил)-1H-1,3-бензимидазол (**4**) с выходом 66%. В ИК спектре соединения **4** присутствует полоса поглощения тройной связи при 3293 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹H наблюдается сигнал терминальной группы ≡CH при 3.18 м. д., а в спектре ЯМР ¹³C имеются сигналы атомов углерода ацетиленовой связи при 74.03 и 80.03 м. д.



При проведении реакции тиона **1** с пропаргилбромидом **2a** в абсолютном MeOH с последующей генерацией *in situ* эквимольного количества метилата натрия при 60 °С в течение 3 ч образуется стабильный на воздухе кристаллический продукт алленовой структуры – 2-(1,2-пропадиенилсульфанил)-1H-1,3-бензимидазол (**5**) с выходом 81%.



В ИК спектре соединения **5** имеется интенсивная полоса поглощения алленовой группы $-\text{HC}=\text{C}=\text{CH}_2$ при 1945 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов группы $=\text{CH}$ в виде триплета при 6.62 и группы CH_2 в виде дублета при 5.29 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы группы $=\text{CH}_2$ и $=\text{CH}$ при 80.65 и 82.23 м. д. и сигнал атома углерода алленового фрагмента ($=\text{C}=\text{C}=\text{C}$) при 207.94 м. д.

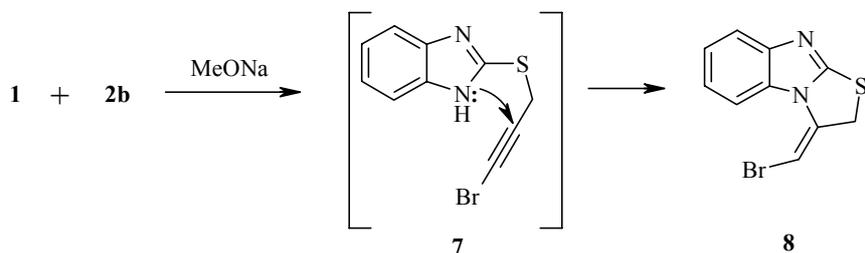
Катализируемая основаниями ацетилен-алленовая изомеризация подробно изучена в целом ряде работ [10–14], а также описана ранее нами в работах [15, 16].

При действии эквимольных количеств метилата натрия на алленилсульфид **5** в метанольном растворе с выходом 75% образуется 3-метил-[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]бензимидазол (**6**). Обнаружено, что алленилсульфид **5** при стоянии в растворе ДМСО при 20–25 °С также претерпевает внутримолекулярную циклизацию. Методом ЯМР ^1H показано, что через 24 ч соотношение соединений **5** : **6** = 1:1, а при стоянии в течение 1 мес основным продуктом является гетероцикл **6** (соотношение соединений **5** : **6** = 1: 6).

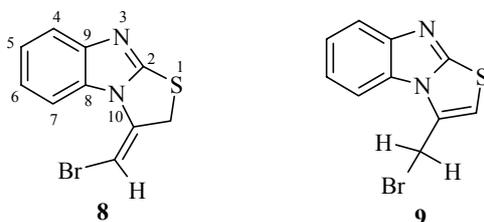
Соединение **6** получено с выходом 68% при взаимодействии бромида **3a** с двукратным избытком метилата натрия в абсолютном метаноле при 60 °С. В ходе реакции, очевидно, образуется алленовый интермедиат **5**, который циклизуется с образованием трициклического продукта **6**. Соединение **6** с выходом 79% образуется также при взаимодействии исходного тиона **1** с пропаргилбромидом **2a** в абсолютном метаноле в присутствии двукратного избытка метилата натрия.

В спектре ЯМР ^1H соединения **6** имеется сигнал протонов группы CH_3 в виде дублета при 2.73 м. д. и сигнал протона группы $=\text{CH}$ при 6.85 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы атомов углерода групп $=\text{CH}$ и CH_3 при 105.30 и 13.39 м. д.

Взаимодействие эквимольных количеств тиона **1** с 1,3-дибромпропином **2b** в абсолютном метаноле с последующим добавлением двукратного избытка метилата натрия, приводит к образованию с выходом 63% 3-[(*Z*)-бромметилен][1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]бензимидазола (**8**). Реакция очевидно, включает промежуточное образование 2-(3-бром-2-пропинилсульфанил)-3Н-1,3-бензимидазола (**7**), который в условиях синтеза циклизуется в *Z*-изомер **8**. Его образование можно объяснить стереоселективным нуклеофильным *анти*-присоединением атома азота к активированной атомом брома тройной связи.



Можно было бы предположить образование в результате реакции изомерного соединения **9** с эндоциклической двойной связью. Однако данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C однозначно подтверждают структуру **8**. В спектрах ЯМР ^{13}C без развязки от протонов гетероцикла **8** наблюдается триплетное расщепление сигнала атома С-2 (159.05 м. д.) на протонах метиленовой группы (4.64 м. д., $^3J = 2.6$ Гц). Кроме того в двумерных спектрах ЯМР НМВС ^1H - ^{13}C данного соединения протоны CH_2 имеют кросс-пики как с атомом С-2, так и с атомами углерода фрагментов $\text{C}=\text{CHBr}$ (136.02) и $=\text{CHBr}$ (85.51 м. д.). 2D ЯМР NOESY ^1H - ^1H спектр свидетельствует о наличии кросс-пика протонов CH_2 и протона группы $=\text{CHBr}$. На основании этого можно утверждать, что полученное соединение является *Z*-изомером **8**.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Specord IR-75 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N изученных соединений зарегистрированы на спектрометрах Bruker DPX-400 и Bruker AV-400 (400, 100 и 40.56 МГц соответственно) в DMSO-d_6 при 27 °С. Значения химических сдвигов ^1H , ^{13}C измерены относительно ТМС, точность измерений составляет 0.01, 0.02 м. д. соответственно. КССВ J_{CH} определены с точностью 0.1 Гц. Для отнесения сигналов и установления строения соединений использованы методики гетероядерной двумерной ЯМР спектроскопии ^1H - ^{13}C HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) и НМВС (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) и гомоядерной – NOESY ^1H - ^1H . Химические сдвиги ^{15}N соединений определены с точностью 0.1 Гц относительно внешнего стандарта – CH_3NO_2 с использованием 2D методики НМВС- ^1H - ^{15}N .

2-(2-Пропинилсульфанил)-3Н-1,3-бензимидазолийбромид (3а). К раствору 0.75 г (5 ммоль) тиона **1** в 20 мл сухого хлороформа добавляют при перемешивании раствор 0.6 г (5 ммоль) пропаргилбромида **2а** в 15 мл сухого хлороформа, перемешивают 3 ч при 60 °С. Реакционную смесь охлаждают до 0 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре небольшим количеством эфира и сушат в вакууме. Выход 1.05 г (78%), т. пл. 194–196 °С (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 590 (C–S), 1455 (CH_2 , деф.), 1520, 1615 (C=N, C=C), 2110 (C≡C), 2940 (CH_2 , вал.), 3220 (NH цикла). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.42 (1H, т, $J = 2.4$, ≡CH); 4.42 (2H, д, $J = 2.4$, CH_2); 7.48–7.73 (4H, м, C_6H_4); 11.52 (2H, ш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.87 (CH_2); 76.20 (≡CH); 78.37 (CH_2 –C≡); 113.53, 125.43, 132.98 (C аром.); 148.54 (HN–C–S). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: –209.3 (NH). Найдено, %: C 44.76; H 3.38; Br 30.17; N 9.98; S 11.74. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 44.61; H 3.35; Br 29.74; N 10.41; S 11.90.

При проведении реакции в абсолютном метаноле при 60 °С соединение **3а** получают с выходом 38%.

2-(3-Бром-2-пропинилсульфанил)-3Н-1,3-бензимидазолийбромид (3б). К раствору 0.75 г (5 ммоль) тиона **1** в 20 мл абсолютного метанола прибавляют раствор 0.99 г (5 ммоль) 1,3-дибромпропина **2б** в 15 мл абсолютного метанола и реакционную смесь перемешивают при 20 °С в течение 2 ч. Выход 1.52 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 135–137 °С (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 615 (C–S), 1415 (CH_2 , деф.), 1520, 1625 (C=N, C=C), 2220 (C≡C), 2940 (CH_2 , вал.), 3465 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.35 (2H, с, CH_2); 7.40–7.66 (4H, м, C_6H_4); 11.55 (2H, ш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.54 (CH_2); 46.87 (≡CBr); 74.83 (CH_2 –C≡); 113.72, 124.79, 134.36 (C аром.); 148.43 (HN–C–S). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д.: –209.5 (NH). Найдено, %: C 34.25; H 2.38; Br 45.65; N 8.25; S 9.16. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 34.48; H 2.30; Br 45.98; N 8.06; S 9.20.

2(2-Пропинилсульфанил)-1Н-1,3-бензимидазол (4). В раствор метилата натрия, приготовленный из 0.12 г (5 ммоль) натрия в 20 мл абсолютного метанола, медленно добавляют 0.75 г (5 ммоль) тиона **1**, перемешивают 20 мин при комнатной температуре, а затем добавляют по каплям раствор 0.6 г (5 ммоль) пропаргилбромида **2а** в 10 мл абсолютного метанола. Реакционную смесь нагревают при 60 °С в течение 3 ч при перемешивании. Затем охлаждают до 0 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой и сушат в вакууме. Выход 0.56 г (66%), т. пл. 164–165 °С (из эфира). ИК спектр, ν , см^{-1} : 637 (C–S), 1443 (CH_2 деф.), 1506, 1516 (C=C, C=N), 3293 (C≡C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.18 (1H, т, $^4J = 2.5$, ≡CH); 4.14 (2H, д, $^4J = 2.5$, CH_2); 7.15–7.47 (4H, м, C_6H_4); 12.20 (1H, ш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.74 (CH_2); 74.03 (≡CH); 80.03 (CH_2 –C); 114.30–140.20 (C аром.); 148.24 (C-2). Найдено, %: C 63.55; H 3.96; N 14.65; S 16.85. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.83; H 4.26; N 14.89; S 17.02.

2-(1,2-Пропадиенилсульфанил)-1Н-1,3-бензимидазол (5). К раствору 0.75 г (5 ммоль) тиона **1** в 20 мл абсолютного метанола при перемешивании прибавляют раствор 0.6 г (5 ммоль) пропаргилбромида **2а** в 15 мл абсолютного метанола и затем 0.12 г мелко нарезанного металлического натрия. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при 60 °С, охлаждают до 0 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной реакции и сушат в вакууме. Выход 0.76 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 198–200 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 545 (C–S), 1510 (C=N), 1945 (C=C=C), 1440 (CH_2 , деф.), 3005 (CH_2 , вал.), 3450 (NH в цикле). Спектр ЯМР ^1H (J , Гц), δ , м. д.: 5.29 (2H, д, $J = 6.2$, = CH_2); 6.62 (1H, т, $J = 6.2$, CH=); 7.14–7.47 (4H, м, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 80.65 (=CH $_2$); 82.23 (CH=); 121.50, 121.55, 175.50 (C аром.); 140.00 (N=C–S); 207.84 (C=C). Найдено, %: C 63.77; H 4.56; N 14.60; S 16.89. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.83; H 4.26; N 14.89; S 17.02.

3-Метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]бензимидазол (6). А. К раствору 0.75 г (5 ммоль) тиона **1** в 20 мл абсолютного метанола, добавляют 0.6 г (5 ммоль) пропаргилбромид **2a**, затем прибавляют раствор метилата натрия (0.23 г натрия в 15 мл абсолютного метанола) и перемешивают в течение 24 ч. Выход 0.74 г (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 159–161 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 560 (C–S), 1520, 1675 (C=N, C=C), 2970 (CH₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.73 (3H, д, *J* = 1.3, CH₃); 6.85 (1H, кв, *J* = 1.3, =CH); 7.24–7.95 (4H, м, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 105.30 (=CH); 13.39 (CH₃); 111.38, 118.38, 120.42, 122.95, 130.08, 147.99 (C аром.); 130.29 (S–CH=); 156.61 (N=C–S). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ , м. д.: –162.4 (N=C–S); –190.1 (N=C–CH). Найдено, %: С 63.60; Н 4.05; N 14.44; S 16.88. С₁₀H₈N₂S. Вычислено, %: С 63.83; Н 4.26; N 14.89; S 17.02.

Б. К раствору 0.54 г (2 ммоль) бромид **3a** в 10 мл абсолютного метанола добавляют раствор метилата натрия (0.09 г натрия в 20 мл абсолютного метанола) при 60 °С в течение 3 ч. Выход соединения **6** 0.26 г (68%), т. пл. 159–161 °С.

В. К раствору 0.38 г (2 ммоль) алленилсульфида **5** в 15 мл абсолютного метанола прибавляют раствор метилата натрия (0.05 г натрия в 5 мл метанола) при 60 °С в течение 3 ч. Выход соединения **6** 0.28 г (75%) с т. пл. 162–163 °С.

3-[(*Z*)-Бромметилен][1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]бензимидазол (8). К раствору 0.75 г (5 ммоль) тиона **1** в 20 мл абсолютного метанола прибавляют раствор 0.99 г (5 ммоль) 1,3-дибромпропина **2b** в 15 мл абсолютного метанола и при перемешивании добавляют раствор метилата натрия (0.24 г натрия в 15 мл абсолютного метанола). Реакционную смесь нагревают до 60 °С, перемешивают в течение 3 ч, охлаждают до 0 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной среды и сушат в вакууме. Выход 0.92 г (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 103–105 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 630 (C–S), 1450 (CH₂, деф.), 1530, 1615 (C=N, C=C), 2930 (CH₂, вал). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.64 (2H, д, *J* = 1.3, CH₂); 6.43 (1H, т, *J* = 1.3, =CHBr); 7.23–8.02 (4H, м, C₆H₄); 11.54 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 41.60 (CH₂); 85.51 (=CHBr); 114.66, 118.42, 122.07, 123.12, 131.65, 148.46 (C аром.); 136.02 (C=CHBr); 159.05 (N–C–S). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ , м. д.: –148.1 (N=C–S); –209.7 (N=C=CHBr). Найдено, %: С 45.12; Н 2.64; Br 30.05; N 10.22; S 12.18. С₁₀H₇BrN₂S. Вычислено, %: С 44.94; Н 2.62; Br 29.96; N 10.49; S 11.99.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Mizutani, Y. Sanemitsu, *Tetrahedron*, **42**, 305 (1986).
2. В. Н. Елохина, А. С. Нахманович, З. В. Степанова, В. А. Лопырев, О. Б. Банникова, Ю. Т. Стручков, О. В. Шишкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2306 (1996).
3. В. Н. Елохина, А. С. Нахманович, Т. Н. Комарова, Р. В. Карнаухова, О. Б. Банникова, В. А. Лопырев, Ю. Т. Стручков, О. В. Шишкин, К. А. Потехин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2971 (1996).
4. Л. В. Андриянкова, Т. Н. Комарова, А. С. Нахманович, Н. Д. Абрамова, Г. Г. Скворцова, *ЖОрХ*, **21**, 2610 (1985).
5. M. D. Nair, K. Nagarajan, J. A. Desai, *Indian J. Chem.*, **18B**, 479 (1979).
6. D. V. Saxena, R. K. Khajuria, O. P. Suri, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 681 (1982).
7. K. Nagarajan, M. D. Nair, J. A. Desai, *Tetrahedron Lett.*, 53 (1979).
8. J. J. Wade, *J. Org. Chem.*, **44**, 1816 (1979).
9. Г. Г. Скворцова, Н. Д. Абрамова, А. Г. Малькина, Ю. М. Скворцов, Б. В. Тржцинская, А. И. Албанов, *ХТС*, 963 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 736 (1982)].

10. A. Claesson, I. Tamnefors, L. I. Olsson, *Tetrahedron Lett.*, 1509 (1975).
11. M. Kalli, P. D. Landor, S. R. Landor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1347 (1973).
12. D. R. Taylor, *Chem. Rev.*, **67**, 317 (1967).
13. P. Crabbe, E. Barreiro, J. M. Dallat, J. L. Luche, *Tetrahedron Lett.*, 4615 (1975).
14. L. Brandsma, H. D. Verkruijsse, *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes*, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, 1981, p. 106.
15. Л. В. Каницкая, В. Н. Елохина, С. В. Федоров, А. М. Шулунова, А. С. Нахманович, В. К. Турчанинов, В. А. Лопырев, *ЖОХ*, **72**, 832 (2002).
16. В. Н. Елохина, Л. И. Ларина, А. С. Нахманович, В. А. Лопырев, *ЖОХ*, **70**, 1860 (2000).

Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск 664033
e-mail: yaroshenko@irioch.irk.ru

Поступило 29.05.2008