

В. Н. Брицун, М. О. Лозинский

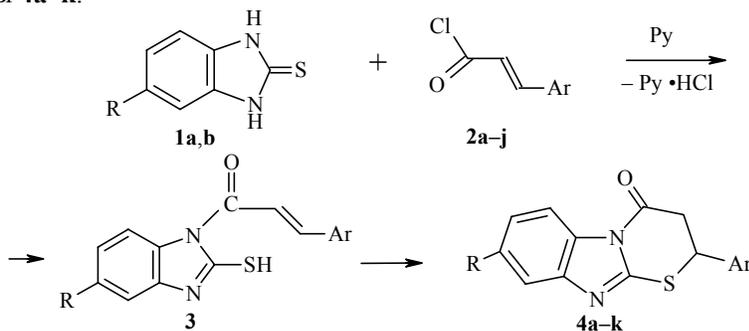
СИНТЕЗ 2-АРИЛ-2,3-ДИГИДРО-4Н-[1,3]ТИАЗИНО[3,2-*a*]-
БЕНЗИМИДАЗОЛ-4-ОНОВ И 7-АРИЛ-2,3,6,7-ТЕТРАГИДРО-5Н-
ИМИДАЗО[2,1-*b*]-1,3-ТИАЗИН-5-ОНОВ

Исследовано взаимодействие 2-меркаптобензимидазола, 2-меркапто-5-этоксibenзимидазола и 2-меркаптоимидазолина с циннамоилхлоридом, его замещенными и гетероаналогами. Найден удобный метод синтеза 2-арил-2,3-дигидро-4Н-[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазол-4-онов и 7-арил-2,3,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазин-5-онов.

Ключевые слова: 2,3-дигидро-4Н-[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазол-4-оны, 7-арил-2,3,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазин-5-оны.

Производные 4Н-1,3-тиазин-4-она обладают различными видами биологической активности и могут применяться как пестициды и гербициды [1], фунгициды [2], антитуберкулезные средства [3]. С этой точки зрения перспективными соединениями являются и конденсированные гетероциклические системы, содержащие структуру 4Н-1,3-тиазин-4-она, например производные 2,3-дигидро-4Н-[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазол-4-она и 2,3,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазин-5-она. Указанные соединения получают, как правило, многостадийным синтезом [4–8]. Сведения о синтезе данных соединений в одну стадию взаимодействием 2-меркаптобензимидазола (**1a**) и 2-меркаптоимидазолина (**5**) с хлорангидридом акриловой кислоты весьма ограничены [9, 10].

По предложенному нами одностадийному методу взаимодействием 2-меркаптобензимидазола **1a** и 2-меркапто-5-этоксibenзимидазола (**1b**) с хлорангидридом коричной кислоты (**2a**), его замещенными **2b–g** и гетероаналогами **2h–j** без выделения промежуточных N-циннамоилимидазолов **3** получены 2-арил-2,3-дигидро-4Н-[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазол-4-оны **4a–k**.

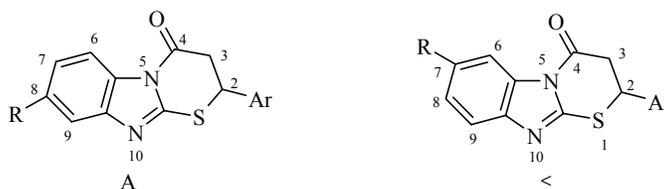


1 a R = H, **b** R = EtO; **2, 4 a–j** R = H, **a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeOC₆H₄, **c** Ar = 4-FC₆H₄,
d Ar = 3-O₂NC₆H₄, **e** Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, **f** Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, **g** Ar = 2-MeOC₆H₄,
h Ar = 2-тиенил, **i** Ar = 2-фурил, **j** Ar = 1-(3,4-метилендиокси)фенил; **4k** R = EtO, Ar = Ph;
3 R = H, Ar = 2-MeOC₆H₄

Данные элементного анализа, температуры плавления и выходы синтезированных соединений представлены в табл. 1, а их спектры ЯМР ^1H – в табл. 2. Контролировать протекание процесса оказалось удобным с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , так как в ходе реакции в спектре ЯМР ^1H вместо двух дублетов в области 7.6–7.9 м. д. (сигналы протонов двойной связи исходного хлорангидрида **2a–j**) появляются сигналы в области 3.3–5.5 м. д. (система АВХ-протонов тиазинового кольца).

Достоинствами предложенного нами одностадийного метода являются доступность исходных соединений, простота проведения эксперимента и высокие выходы целевых соединений. Реакция протекает в мягких условиях при кипячении в смеси пиридин–бензол в течение 2 ч. Наибольшие выходы (69–82%) получены с циннамоилхлоридом **2a** и его *para*- и *meta*-фенилзамещенными **2b–d**. При использовании 3-гетерилакрилоилхлоридов **2h–j** выходы целевых продуктов несколько ниже (61–72%).

В реакции соединений **1b** и **2a** возможно образование двух изомеров – А и Б:

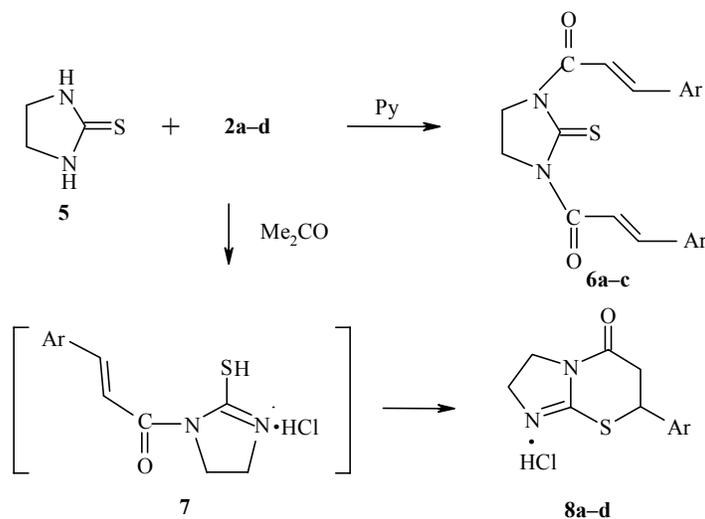


По данным спектроскопии ЯМР ^1H , продукт **4k** представляет собой один из изомеров. Так как этоксигруппа является заместителем 1 рода, есть основания полагать, что в этом случае ацилирование должно протекать преимущественно по атому азота в положении 5 с образованием изомера А. Чтобы выяснить тип образующегося изомера **4k**, нами было проведено соотнесение сигналов протонов 6-Н и 9-Н в спектрах соединений **4a** и **4k**. Установлено, что в спектре соединения **4a** сигнал протона 6-Н под влиянием амидной группы лежит в слабом поле при 8.16 м. д., а сигнал протона 9-Н находится в области 7.42 м. д. В спектре соединения **4k** химический сдвиг протона 6-Н равен 7.99 м. д., причем его сигнал является дублетом ($J = 8.7$ Гц), а химический сдвиг протона 9-Н равен 7.13 м. д. (синглет), что соответствует структуре А.

С экспериментальной точки зрения данная реакция – одностадийный процесс, однако в действительности она представляет собой последовательность по крайней мере двух реакций – N-ацилирования и присоединения меркаптогруппы по двойной связи, причем неясно, какая из них первична, а какая – вторична. Поэтому нам представлялось необходимым выяснить вероятную схему данной реакции. Для этого было изучено взаимодействие соединения **1a** с хлорангидридом *o*-метоксикоричной кислоты **2g**, метоксигруппа которого стерически препятствует гетероциклизации. Из реакционной массы нам удалось выделить продукт **3** ($R = \text{H}$). Так как в спектре ЯМР ^1H этого соединения сигналы протонов двойной связи находятся в области 7.72 и 7.94 м. д., как и в исходных **2**, то оно является продуктом N-ацилирования. В ИК спектре данного соединения присутствуют полосы колебаний как группы NH (3100–2900), так и группы SH

(2600–2450 cm^{-1}). Вероятно, соединение **3** ($R = \text{H}$) находится в виде равновесной смеси тионной и тиольной форм, а гетероциклизация, по всей видимости, протекает через тиольную форму. Таким образом, есть основания полагать, что первичной реакцией является N-ацилирование, затем следует таутомерное превращение тионной формы в тиольную и взаимодействие тиольной группы с активированной двойной связью с образованием тиазинового кольца.

Направление реакции циннамоилхлорида и его замещенных с 2-меркаптоимидазолоном **5** существенно зависит от природы применяемого растворителя. Так, в пиридине образуются лишь продукты N-ацилирования **6a–c** (аналогично ацилированию 2-меркаптоимидазолина уксусным ангидридом [11]), а в ацетоне гладко протекает гетероциклизация (вероятно, через интермедиат **7**) с образованием гидрохлоридов 7-арил-2,3,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазин-5-онов (**8a–d**):



2, 6, 8 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeOC₆H₄, **c** Ar = 3-O₂NC₆H₄; **2, 8 d** Ar = 2-тиенил

Соединения **1a** и **5** могут существовать как в тионной, так и в тиольной формах; разница в их реакционной способности, по всей видимости, состоит в том, что соединение **1a** в существенной степени находится в тиольной форме, а для соединения **5** более характерна тионная форма, причем содержание его тиольной формы возрастает с увеличением полярности растворителя [12]. Поэтому гетероциклизация соединения **5** в продукт **8** проходит только в условиях увеличения содержания тиольной формы (этому отвечает структура соли **7**).

Таким образом, реакции циннамоилхлорида, его замещенных и гетероаналогов с соединениями **1a** и **5** имеют общий характер и являются удобным методом синтеза 2-арил-2,3-дигидро-4H-[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазол-4-онов (**4a–k**) и гидрохлоридов 7-арил-2,3,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазин-5-онов (**8a–d**). Предложена схема гетероциклизации. Строение синтезированных соединений доказано с помощью ЯМР ¹H и ИК спектроскопии, а состав – данными элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры получены на приборе Spesord IR-75 в таблетках КВг.

1-[3-(2-Метоксифенил)акрилоил]бензимидазол-2-тиол (3). К раствору 1.5 г (10 ммоль) соединения **1a** в 5 мл пиридина при 20 °С добавляют раствор 1.96 г 3-(2-метоксифенил)-акрилоилхлорида (**2g**) в 4 мл бензола, перемешивают 20 мин и добавляют 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и высушивают. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3000 (NH), 2500 (SH), 1690 (C=O), 1600 (C=N), 1510 (NH-C=S).

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		C	H	N		
3	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>65.90</u>	<u>4.61</u>	<u>9.08</u>	206–208	52
		65.80	4.52	9.03		
4a	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$	<u>68.65</u>	<u>4.34</u>	<u>10.20</u>	121–123	73
		68.57	4.29	10.00		
4b	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>65.91</u>	<u>4.33</u>	<u>9.09</u>	140–143	69
		65.80	4.52	9.03		
4c	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{OS}$	<u>64.31</u>	<u>3.61</u>	<u>9.53</u>	135–138	71
		64.44	3.69	9.40		
4d	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	<u>59.24</u>	<u>3.17</u>	<u>13.12</u>	192–195	82
		59.08	3.38	12.92		
4e	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>63.54</u>	<u>4.58</u>	<u>8.40</u>	170–173	67
		63.53	4.70	8.23		
4f	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>61.54</u>	<u>4.98</u>	<u>7.50</u>	215–218	68
		61.62	4.86	7.57		
4g	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>65.62</u>	<u>4.35</u>	<u>9.18</u>	100–103	53
		65.80	4.52	9.03		
4h	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$	<u>58.99</u>	<u>3.66</u>	<u>9.71</u>	120–123	72
		58.74	3.50	9.79		
4i	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>62.03</u>	<u>3.51</u>	<u>10.17</u>	130–133	63
		62.22	3.70	10.37		
4j	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>62.71</u>	<u>3.93</u>	<u>8.52</u>	157–160	61
		62.96	3.70	8.64		
4k	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>65.87</u>	<u>4.78</u>	<u>8.83</u>	152–155	68
		66.66	4.94	8.64		
6a	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>69.87</u>	<u>4.48</u>	<u>7.51</u>	197–200	49
		69.61	4.97	7.73		
6b	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	<u>65.28</u>	<u>5.06</u>	<u>6.48</u>	184–185	50
		65.40	5.21	6.63		
6c	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$	<u>55.60</u>	<u>3.68</u>	<u>12.57</u>	207–210	52
		55.75	3.54	12.39		
8a	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OS}$	<u>53.88</u>	<u>4.71</u>	<u>10.30</u>	142–145	50
		53.63	4.84	10.43		
8b	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>52.47</u>	<u>5.21</u>	<u>9.47</u>	175–179	49
		52.26	5.03	9.38		
8c	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$	<u>45.47</u>	<u>3.71</u>	<u>13.17</u>	205–208	54
		45.93	3.83	13.40		
8d	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{OS}_2$	<u>43.57</u>	<u>4.22</u>	<u>10.43</u>	153–156	47
		43.72	4.01	10.20		

* Соединения **4a, c, g–i, 8a** перекристаллизованы из этанола, соединения **4b, e, j, k, 8b, d** – из смеси этанол–пиридин; соединения **3, 4d, f, 6a–c, 8c** – из пиридина.

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **3**, **4a–k**, **6a–c**, **8a–d**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.
3	3.94 (3H, с, CH_3O); 7.17–7.58 (7H, м, Ar); 7.72 (1H, д, Ar); 7.94 (1H, д, Ar); 8.22 (1H, д, Ar)
4a	3.14 (1H, м, H-3); 3.85 (1H, м, H-3); 5.40 (1H, м, CH-2); 7.35–7.60 (8H, м, Ar); 8.16 (1H, д, Ar)
4b	3.75 (3H, с, CH_3O); 3.85 (1H, м, H-3); 5.37 (1H, м, H-2); 7.00–7.52 (6H, м, Ar); 7.62 (1H, д, Ar); 8.17 (1H, д, Ar)
4c	3.43 (1H, м, H-3); 3.80 (1H, м, H-3); 5.41 (1H, м, H-2); 7.26–7.59 (7H, м, Ar); 8.16 (1H, д, Ar)
4d	3.55 (1H, м, H-3); 3.93 (1H, м, H-3); 5.59 (1H, м, H-2); 7.39–8.40 (8H, м, Ar)
4e	3.24 (1H, м, H-3); 3.73 (6H, д, $2\text{CH}_3\text{O}$); 3.85 (1H, м, H-3); 5.31 (1H, м, H-2) 6.99–7.36 (5H, м, Ar); 8.17 (1H, д, Ar); 8.18 (1H, д, Ar)
4f	3.67 (3H, с, CH_3O); 3.79 (6H, с, $2\text{CH}_3\text{O}$); 3.93 (1H, м, H-3); 5.31 (1H, м, H-2); 6.80 (2H, с, Ar), 7.38 (2H, м, Ar); 7.63 (1H, д, Ar); 8.18 (1H, д, Ar)
4g	3.42 (1H, м, H-3); 3.71 (1H, м, H-3); 3.91 (3H, с, CH_3O); 5.55 (1H, м, H-2); 7.02–7.57 (7H, м, Ar); 8.18 (1H, д, Ar)
4h	3.65 (2H, м, CH_2); 5.67 (1H, м, H-2); 7.03–7.65 (6H, м, Ar); 8.16 (1H, д, Ar)
4i	3.61 (2H, м, CH_2); 5.44 (1H, м, H-2); 6.46 (2H, с, Ar); 7.36–7.66 (4H, м, Ar), 8.19 (1H, д, Ar)
4j	3.17 (1H, м, H-3); 3.79 (1H, м, H-3); 5.33 (1H, м, H-2); 6.05 (2H, с, OCH_2O); 6.96–7.37 (5H, м, Ar); 7.60 (1H, д, Ar); 8.17 (1H, д, Ar)
4k	1.35 (3H, т, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3.40 (1H, м, H-3); 3.78 (1H, м, H-3); 4.06 (2H, кв, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 5.37 (1H, м, H-2); 6.90 (1H, д, Ar); 7.13 (1H, с, Ar); 7.31–7.60 (5H, м, Ar); 7.99 (1H, д, Ar)
6a	4.30 (4H, с, 2CH_2); 7.47 (6H, м, Ph); 7.60 (2H, д, $2=\text{CH}-\text{CO}-$); 7.68 (4H, м, Ph); 8.08 (2H, д, $2\text{Ar}-\text{CH}=\text{}$)
6b	3.80 (6H, с, $2\text{CH}_3\text{O}$); 4.38 (4H, с, 2CH_2); 7.04 (4H, д, $p-\text{C}_6\text{H}_4$); 7.61 (6H, м, Ar); 7.98 (2H, д, $2\text{Ar}-\text{CH}=\text{}$)
6c	4.11 (4H, с, 2CH_2); 7.72–8.08 (8H, м, Ar); 8.27 (2H, д, $m-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 8.49 (2H, с, $m-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$)
8a	3.22 (1H, м, H-6); 3.41 (1H, м, H-6); 3.92–4.20 (4H, м, 2CH_2); 5.29 (1H, м, H-7); 7.47 (5H, м, Ph); 8.05 (1H, уш. с, NH)
8b	3.13 (1H, м, H-6); 3.53 (1H, м, H-6); 3.76 (3H, с, CH_3O); 3.81–4.20 (4H, м, 2CH_2); 5.25 (1H, м, H-7); 7.17 (2H, д, $p-\text{C}_6\text{H}_4$); 7.44 (2H, д, $p-\text{C}_6\text{H}_4$); 8.10 (1H, уш. с, NH)
8c	3.36 (1H, м, H-6); 3.58 (1H, м, H-6); 3.85–4.18 (4H, м, 2CH_2); 5.47 (1H, м, H-7); 7.76 (1H, т, $m-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 7.94 (1H, д, $m-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 8.23 (1H, д, $m-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 8.35 (1H, с, $m-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 8.18 (1H, уш. с, NH)
8d	3.32 (1H, м, H-6); 3.63 (1H, м, H-6); 3.67–4.13 (4H, м, 2CH_2); 5.46 (1H, м, H-7); 7.04 (1H, т, Het); 7.16 (1H, д, Het); 7.59 (1H, д, Het); 8.15 (1H, уш. с, NH)

2-Арил-2,3-дигидро-4Н-[1,3]тиазино[3,2-*a*]бензимидазол-4-оны (4a–k), 1,3-ди(3-арил-акрилоил)имидазолин-2-тионы (6a–c). К раствору 10 ммоль 2-меркаптосоединения **1a, b** и **5** в 5 мл пиридина добавляют раствор 10 ммоль 3-арилакрилоилхлорида **2** в 4 мл бензола, кипятят с обратным холодильником 2 ч (в случае **4g** – 12 ч), охлаждают и добавляют 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром, высушивают и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

Гидрохлориды 7-арил-2,3,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазин-5-онов (8a-d). К смеси 10 ммоль 2-меркаптоимидазолина **5** и 20 мл ацетона добавляют 10 ммоль 3-арил-акрилоилхлорида **2**, кипятят с обратным холодильником 4 ч и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и высушивают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Fischer, F. Lieb, M. Ruther, J. Stetter, C. Erdelen, U. Wachendorff-Neumann, M. Dollinger, K. Luerssen, H. Santel, Ger. Pat. 4243818; *Chem. Abstr.*, **121**, 134136 (1994).
2. Н. К. Рожкова, Л. В. Завьялова, С. Ахмедова, К. В. Ананьева, В. В. Нагребетская, З. Ф. Сайфулина, А. А. Умаров, *Фунгициды*, Изд-во АН УзбССР, Ташкент, 1980, 94; *Chem. Abstr.*, **94**, 78267 (1981).
3. J. Nyitrai, J. Fetter, G. Hornyak, K. Zauer, K. Lempert, I. Koczka, I. Sagi, C. Rethati, *Tetrahedron*, **34**, 1031 (1978).
4. И. И. Чижевская, Н. Н. Ховратович, З. М. Грабовская, *ХТС*, 443 (1968).
5. J. Mohan, V. K. Chadha, K. S. Sharma, H. K. Pujari, *Indian J. Chem.*, **14B**, 723 (1976).
6. R. P. Gupta, R. N. Handa, H. K. Pujari, *Indian J. Chem.*, **17B**, 572 (1979).
7. M. D. Nair, K. Nagarajan, J. A. Desai, *Indian J. Chem.*, **18B**, 479 (1979).
8. E. Campaigne, M. C. Wani, *J. Org. Chem.*, **29**, 1715 (1964).
9. K. Endo, M. Tanaka, T. Otsu, *Chem. Express*, **6**, 515 (1991); *Chem. Abstr.*, **115**, 114446 (1991).
10. C. G. Overberger, H. A. Friedman, *J. Org. Chem.*, **29**, 1720 (1964).
11. J. E. Vaer, R. G. Lockwood, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1162 (1954).
12. Е. Д. Штефан, В. Ю. Введенский, *Успехи химии*, **65**, 326 (1996).

*Институт органической химии НАН
Украины, Киев 02094
e-mail: iochkiev@ukrpack.net*

*Поступило в редакцию 06.04.2000
После доработки 16.03.2001*