

Н. И. Коротких, Г. Ф. Раенко, О. П. Швайка

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ 2-АЛЛИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛОВ  
В ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗО[2,1-*b*]-1,3-ТИАЗИНОВ

Установлено, что при бромировании 2-аллилтиобензимидазолов в органических растворителях образуются продукты присоединения брома к олефиновой связи — 2,3-дибромпропилтиобензимидазолы, которые спонтанно или при нагревании циклизуются в 3-бромбензимидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазины или продукты циклодегидробромирования — 2Н- или 4Н-бензимидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазины.

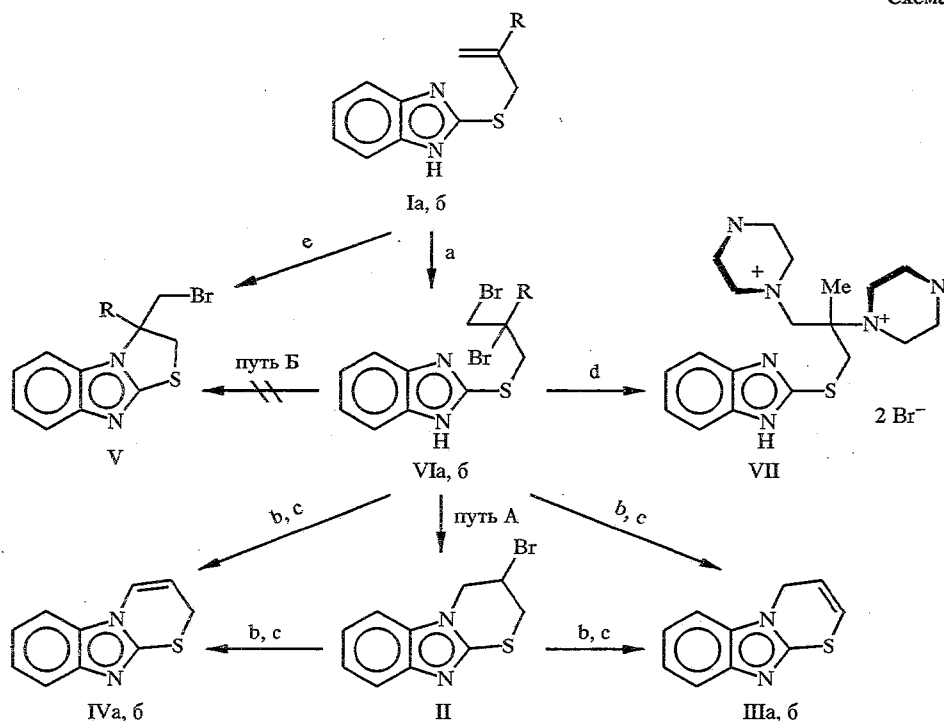
Продолжая изучение путей гетероциклизации в азольных системах, в настоящей работе мы исследовали превращения 2-аллилтиобензимидазолов Ia, б с бромом в разных растворителях и температурных условиях. При бромировании азола Ia в ДМФА или пиридине выделяется смесь соединений, состоящая из тиазана II и тиозинов IIIa и IVa. Азол Ib в тех же условиях наряду с тиазинами IIIб и IVб образует также около 30% тиазолина V.

Образование тиозинов IIIa и IVa можно было бы представить как результат дегидробромирования тиазана II. Однако контрольные опыты по превращению тиазана II или его соли II · НВг в тиозины IIIa и IVa как путем длительной выдержки при комнатной температуре (около месяца), так и при кипячении в ацетонитриле демонстрируют их достаточную стабильность и лишь при нагревании в более жестких условиях ( $\geq 100^\circ\text{C}$  в ДМФА) получается незначительное количество тиозинов IIIa и IVa. Механизм их образования, следовательно, иной. По-видимому, суммарный процесс гетероциклизации, приводящий к упомянутой смеси соединений, состоит по крайней мере из четырех параллельных реакций, имеющих некоторый общий интермедиат.

Как известно [1], гетероциклизации в ненасыщенных системах трактуются как электрофильные внутримолекулярные реакции олефиновых связей, где в лимитирующей стадии возникает карбениевый центр или формируется переходное состояние с участием галоидного  $\pi$ -комплекса и нуклеофильного циклообразующего атома. При достаточной основности последнего (как в случае азольных систем) протоактивность растворителя может существенно сказываться на течении процесса, вплоть до подавления того или другого направления, что должно было бы обнаруживаться даже при синтетическом методе исследования.

Действительно, при бромировании азолов Ia, б в уксусной кислоте образуются продукты присоединения брома к олефиновой связи — 2,3-дибромпропилтиобензимидазолы VIa, б. Последние частично (10...30%) выделяются непосредственно из реакционной смеси в виде гидробромидов VIa, б · НВг, а частично при обработке реакционной смеси бромистоводородной кислотой, в итоге достигаются хорошие выходы указанных солей (56...63%) (см. схему, табл. 1).

Под действием слабых щелочных агентов (гидрокарбонат или ацетат натрия) соли VIa, б · НВг переходят в основания VIa, б. 2-Незамещенный дибромид VIa оказался весьма лабильным соединением. Уже при комнатной температуре в ацетоне, ацетонитриле или в расплаве он медленно циклизуется в гидробромид 3-бромтиазана II · НВг и в 2Н- и 4Н-тиазины IIIa и IVa. Гидробромид II · НВг легко переходит в основание II под действием слабых щелочных агентов (NaOAc, NaHCO<sub>3</sub>).



Реагенты: а Br<sub>2</sub>, AcOH; б Δ; с NaOH или KOH; d DABCO; e Br<sub>2</sub>, Py  
I—IVa, VIa R = H; I—IVб, VIб, VII R = CH<sub>3</sub>

Кристаллическая смесь тиазинов IIIa и IVa (мольное отношение изомеров ~1 : 1) образуется с высоким выходом (90%) также при кипячении 3-бромтиазана II с метанольными растворами щелочей, аналогично превращению 3-хлораналога тиазана III, описанному в работе [2].

2-Метилзамещенный дибромид VIб более устойчив, чем его аналог VIa, очищается перекристаллизацией из спиртов, заметно не изменяется при длительном кипячении в ацетонитриле. Лишь при нагревании в ДМФА при 100...120 °С образует продукты циклизации — 2Н- и 4Н-тиазины IIIб и IVб. Под действием диазабицикло[2,2,2]октана дибромид IIб превращается в бисаммониевую соль VII, в то время как его аналог VIa в этих же условиях дает тиазаны II, II · НВг и тиазины IIIa и IVa.

В спектрах ПМР соединений IIa, б, IIa, б · НВг отсутствуют сигналы oleфиновых протонов, а химический сдвиг сигнала фрагмента CH<sub>2</sub>Br примерно соответствует сдвигу аналогичных протонов в спектре дибромэтана (3,7 м. д.). Солеобразное строение соединений VIa, б · НВг подтверждается наличием сигналов протонов группы NH при 9,1...11,2 м. д. Спектры соединений VIa, б и VIa, б · НВг (CH<sub>2</sub>S 3,7...4,0, CH<sub>2</sub>Br 3,9...4,1, СНВг 4,5...4,9 м. д.) существенно отличаются от спектров тиазанов II, II · НВг, в которых сигналы групп CH<sub>2</sub>N и СНВг проявляются при 4,52...4,89 и 5,24...5,42 м. д. соответственно.

Соединение VIб и альтернативный 3-метил-3-бромметилбензимидазо[2,1-*b*]тиазолин (V), полученный при bromировании соединения Iб в пиридине, обнаруживают в пробе смешения депрессию температуры плавления и различия в спектральных и хроматографических характеристиках (табл. 1, 2). Неидентичными между собой оказались также соединения VIб и 2-метил-2-бромметилбензимидазо[2,1-*b*]тиазолин (VIII), который получается bromированием N-металлилбензимидазол-2-тиона.

Соединения VIa,б не содержат в молекуле солеобразно связанного бромистого водорода, о чем свидетельствует их неизменность при действии слабых щелочных агентов (NaHCO<sub>3</sub>, NaOAc) при комнатной температуре в течение нескольких часов. Гидробромиды VIa,б · HBr получены нами также независимым синтезом из бензимидазол-2-тиона и 1,2,3-трибромпропана без акцепторов бромистого водорода в ДМФА.

Приведенные факты позволяют однозначно отнести структуру соединений VIa,б, VIa,б · HBr к ациклическим дибромидам — продуктам присоединения брома к олефиновой связи аллилтиоазолов Ia,б.

Особенностью спектров ПМР тиазинов IIIa,б и IVa,б является наличие в них сигналов групп 2-Н и 4-Н (6,00...7,00 м. д.), причем для 3-незамещенных тиазинов IIIa и IVa эти сигналы проявляются в виде дублетов с КССВ 6,8 и 10,2 Гц соответственно. Сигналы протонов центральных групп 3-Н в спектрах соединений IIIa и IVa, как и следовало ожидать, мультиплетны (5,54 и 6,00 м. д.).

В ИК спектрах соединений II, II · HBr, VIa,б, VIa,б · HBr обнаруживаются полосы валентных колебаний связей С—Br (740...750) и групп СН (3080...3135 см<sup>-1</sup>). В спектрах тиазинов IIIa,б и IVa,б проявляются полосы поглощения связей С=C ( $\nu$  1650...1655) олефиновых фрагментов, ароматических связей С=C ( $\nu$  1500...1520 и 1575...1640) и С—Н ( $\nu$  3080...3120 см<sup>-1</sup>).

Итак, при бромировании производных азолов типа I в апротонном и протоактивном растворителях образование циклических соединений II—V или дибромзамещенных VI существенно определяется состоянием циклообразующего атома азота азольного ядра. В апротонном растворителе заметно протекает циклизация, а ее направленность в значительной степени обусловлена основностью гетероатома. Так, для наиболее основных бензимидазольных систем ( $pK_a$  гетероядра 5,5) наблюдается образование тиазолинов V, для менее основных бензтиазолов ( $pK_a \sim 3$ ) — образование тиазаниевых солей [3]. В уксусной же кислоте нуклеофильный атом азота гетероядра, ответственный за внутримолекулярный процесс, блокируется водородными связями (или даже солеобразованием) с растворителем и реакция идет в сторону получения дибромпроизводных VIa,б, которые могут

Таблица I

Выходы и основные константы синтезированных тиазанов II, II · HBr, тиазинов IIIa,б, IVa, 2,3-дибромпропилбензимидазолов VIa,б, VIa,б · HBr, бисаммониевой соли VII

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$ , °С (растворитель для кристаллизации)	$R_f^*$	Выход, %
II	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> S	165...166 (ацетонитрил)	0,49* <sup>2</sup>	76
II · HBr	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	242...244 (уксусная кислота)	0,09	50
IIIa, IVa	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S	136...137* <sup>3</sup> (изопропиловый спирт—вода, 2 : 1)	0,60* <sup>2</sup> ; 0,67* <sup>2</sup>	90
IIIб	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S	153...154 (изопропиловый спирт)	0,76; 0,67* <sup>2</sup>	14
V	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> S	101...102 (гексан)	0,75	11
VIa	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	Смолообразный продукт, нестабилен	0,79	100
IVб	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	139...140 (изопропиловый спирт)	0,79	100
VIa · HBr	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	158,5...160 (уксусная кислота)	0,13	63
VIб · HBr	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	164...166 (уксусная кислота)	0,12	56
VII	C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>6</sub> S	203 (разл.) (вода)	0,02	94

\* Элюент — смесь хлороформ — метанол, 10 : 1.

<sup>2</sup> Элюент — эфир.

<sup>3</sup> Температура плавления смеси изомеров IIIa и IVa, 1 : 1.

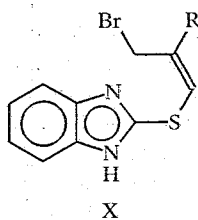
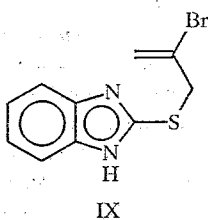
Химические сдвиги сигналов протонов в спектрах ПМР и основные полосы поглощения в ИК спектрах синтезированных соединений  
 II, II • HBr, IIIa,б, IVa, VIa,б, VIa,б • HBr, VII\*

Соединение	Спектр ПМР, $\delta$ , м. д.	ИК спектр, $\text{см}^{-1}$
II	3,65 (1H, м, CH <sub>2</sub> S), 3,80 (1H, м, CH <sub>2</sub> S), 4,52 (1H, м, CH <sub>2</sub> N), 4,63 (1H, м, CH <sub>2</sub> N), 5,24 (1H, м, CHBr), 7,17...7,47 (4H, м, H <sub>аром</sub> )	3055 (CH <sub>аром</sub> ), 1610, 1575 (C=C <sub>аром</sub> ), 740 (CBr)
II • HBr	3,90 (1H, м, CH <sub>2</sub> S), 4,10 (1H, м, CH <sub>2</sub> S), 4,89 (2H, м, CH <sub>2</sub> N), 5,42 (1H, м, CHBr)	3430 (N <sup>+</sup> H), 3080, 3020 (CH <sub>аром</sub> ), 1605, 1520 (C=C <sub>аром</sub> ), 750 (CBr)
IIIa	4,80 (2H, с, CH <sub>2</sub> N), 5,54 (1H, м, CH=C), 6,33 (1H, д, CH=C), 7,22...7,64 (H <sub>аром</sub> )	3050, 3020 (CH <sub>аром</sub> ), 1650, 1620, 1595, 1570 (C=C <sub>тиаз, аром</sub> )
IIIб	1,98 (3H, с, CH <sub>3</sub> C), 4,63 (2H, с, CH <sub>2</sub> N), 6,00 (1H, с, CH=C), 7,23...7,72 (4H, м, H <sub>аром</sub> )	3045 (CH <sub>аром</sub> ), 1655 (C=C <sub>тиаз</sub> ), 1605 (C=C <sub>аром</sub> )
IVa	3,63 (2H, с, CH <sub>2</sub> S), 6,00 (1H, м, CH=C), 7,00 (1H, д, CH=C)* <sup>2</sup> , 7,22...7,64 (4H, м, H <sub>аром</sub> )	—
VIa • HBr	4,10 (4H, м, CH <sub>2</sub> S, CH <sub>2</sub> Br), 4,95 (1H, м, CHBr), 7,49...7,74 (4H, м, H <sub>аром</sub> )	3135 (CH), 3060, 3020 (CH <sub>аром</sub> ), 1640, 1520 (C=C <sub>аром</sub> ), 746 (CBr)
VIб • HBr	1,94 (3H, с, CH <sub>3</sub> C), 4,17 (4H, м, CH <sub>2</sub> S, CH <sub>2</sub> Br), 7,50...7,73 (4H, м, H <sub>аром</sub> )	3060, 3020 (CH <sub>аром</sub> ), 1620, 1520 (C=C <sub>аром</sub> ), 746 (CBr)
VIa	3,82 (2H, м, CH <sub>2</sub> S), 4,10 (2H, м, CH <sub>2</sub> Br), 4,57 (1H, м, CHBr), 7,38...7,77 (4H, м, H <sub>аром</sub> )	3132 (CH), 3065, 3015 (CH <sub>аром</sub> ), 1625, 1595, 1508 (C=C <sub>аром</sub> ), 760 (CBr)
VIб	1,93 (3H, с, CH <sub>3</sub> C), 3,97 (2H, д, CH <sub>2</sub> S), 4,07 (2H, д, CH <sub>2</sub> Br)* <sup>3</sup> , 7,12...7,45 (4H, м, H <sub>аром</sub> )	3070, 3050 (CH <sub>аром</sub> ), 1610, 1580 (C=C <sub>аром</sub> ), 745 (CBr)
VII	2,15 (3H, с, CH <sub>3</sub> C), 3,05 (1H, м, CH <sub>2</sub> C), 3,42 (3H, м, CH <sub>2</sub> C, CH <sub>2</sub> S), 4,06 (2H, м, CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> ), 7,18...7,50 (4H, м, H <sub>аром</sub> )	3080, 3030 (CH <sub>аром</sub> ), 1605 (C=C <sub>аром</sub> )

\* Спектры ПМР соединений II • HBr VIa,б • HBr и VII записаны в ДМСО-D<sub>6</sub>, остальные — в CDCl<sub>3</sub>; NH O для соединений II • HBr 9,50 м. д., VIa • HBr 11,20 м. д., VIб • HBr 9,10 м. д. Положение их весьма нестабильно. ИК спектры соединений II—VII записаны в нуйоле, спектр соединения IIIa приведен для смеси его с изомерным тиазином IVa (1 : 1).

<sup>2</sup> J 6,8 Гц.  
<sup>3</sup> J 10,2 Гц.

быть выделены в качестве промежуточных продуктов гетероциклизаций. Далее в процессе циклодегидробромирования атом азота гетероядра может играть роль основного центра в элиминировании, в результате которого возникают бромзамещенные этилен- или аллилбромиды (интермедиаты типа IX, X), или же являться циклообразующим атомом, замещающим по соответствующему механизму (например, S<sub>N</sub>1, S<sub>N</sub>2 или Ad<sub>N</sub>E) бром в упомянутых интермедиатах, вследствие чего и получают бромтиазан II или тиазины III, IV.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на приборе Gemini 200 фирмы Varian, внутренний стандарт ТМС или ГМДС, ИК спектры — на спектрометре UR-20, щелевая программа 4, скорость регистрации  $160 \text{ см}^{-1}/\text{мин}$ . Хроматографирование в тонком слое вели на пластинках Silufol в системе хлороформ—метанол, 10 : 1, и эфире; проявитель — пары йода.

Данные элементного анализа соединений II—VII на С, Н, Br, N, S соответствуют вычисленным.

Взаимодействие 2-аллилтиобензимидазолов Ia,б с бромом в ДМФА. К раствору 10 ммоль одного из 2-аллилбензимидазолов Ia,б в 10 мл ДМФА по каплям при комнатной температуре прибавляют 0,52 мл (10 ммоль) брома. К полученному раствору добавляют в один прием 0,82 г (10 ммоль) безводного ацетата натрия, перемешивают в течение 15 мин и анализируют методом ТСХ. В продуктах превращения азолов Ia,б обнаруживают 2-(2,3-дибромпропилтио)бензимидазолы VIa,б, а также небольшие количества 3-бромбензимидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазана (II) (превращение азола Ia) или 3-метил-3-бромбензимидазо[2,1-*b*]тиазолин (V) (превращение азола Ib). Нагревают реакционную смесь при  $80^\circ\text{C}$  в течение 5 ч, из азола Ia получают смесь тиазана II и тиазинов IIIa и IVa, из метильного аналога — тиазины IIIб, IVб, тиазолин V, непрореагировавший дибромид VIб. Последующее нагревание в течение 8 ч при  $120^\circ\text{C}$  дает в случае превращения азола Ia только тиазины IIIa, IVa, а в результате реакции азола Ib — тиазолин V и, главным образом, смесь тиазинов IIIб, IVб.

Гидробромиды 2,3-дибромпропилтиобензимидазолов (VIa,б · HBr). К раствору 0,1 моль одного из 2-аллилтиобензимидазолов Ia,б в 300 мл уксусной кислоты при перемешивании прибавляют по каплям 5,68 мл (0,11 моль) брома. Перемешивание продолжают еще 2 ч и оставляют на ночь. Выпавший осадок соответствующего гидробромиды IVa,б · HBr отфильтровывают и сушат. К маточному раствору прибавляют 20 мл концентрированной бромистоводородной кислоты и раствор упаривают до 1/5 его объема, оставляют на 6...8 ч при  $5...10^\circ\text{C}$ . Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат, объединяют с первой порцией вещества и перекристаллизовывают. Соединения VIa,б · HBr представляют собой бесцветные пластинчатые кристаллы, устойчивые при хранении и теряющие частично бромистый водород лишь при  $100^\circ\text{C}$  в вакууме.

Для выделения свободных оснований VIa,б лучше применять слабые щелочные агенты (ацетат или гидрокарбонат натрия) при  $20^\circ\text{C}$ , так как в этих условиях не происходит дальнейшего взаимодействия полученных дибромидов Ia,б с указанными нуклеофилами.

К суспензии 0,1 моль тщательно растертой соли VIб · HBr в воде прибавляют 16,4 г (0,2 моль) ацетата натрия и перемешивают в течение 2...3 ч. Осадок основания VIб отфильтровывают и перекристаллизовывают.

В случае менее устойчивого дибромиды VIa взаимодействие соли VIa · HBr с ацетатом или гидрокарбонатом натрия осуществляют в двухфазной системе хлороформ—вода или бензол—вода при соотношении гидробромид—ацетат, 1 : 2.

3-Бромбензимидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазана гидробромид (II · HBr). К суспензии 15,3 г (35,5 ммоль) гидробромиды VIa · HBr прибавляют 2,91 г (43,7 ммоль) ацетата натрия и 20 мл ацетонитрила. Смесь нагревают при  $80^\circ\text{C}$  до кристаллизации продукта реакции (около 1...1,5 ч), после чего добавляют 15 мл ацетонитрила и продолжают нагревание в течение 1 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом и эфиром, сушат. Выход 7,65 г (62%).

3-Бромбензимидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазан (III). Смесь 0,7 г (1,62 ммоль) гидробромиды VIa · HBr, 6 мл ацетонитрила, 2 мл воды и 0,17 г (2 ммоль) гидрокарбоната натрия перемешивают до полной гомогенизации и оставляют при комнатной температуре на 7 сут (до полного реагирования дибромиды VIa, контроль ТСХ). К полученному раствору прибавляют еще 0,17 г (2 ммоль) гидрокарбоната натрия и после перемешивания в течение 1 ч раствор упаривают в вакууме досуха. Остаток промывают водой, осадок отфильтровывают, сушат. Выход тиазана II 0,41 г (94%).

Взаимодействие тиазана II со щелочами. К раствору 7 г (26 ммоль) тиазана II в 20 мл метанола прибавляют раствор 7,84 г (0,14 моль) едкого кали в 20 мл метанола и кипятят смесь в течение 6 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции промывных вод, сушат. Получают 2,3 г бесцветного кристаллического вещества. Маточный раствор упаривают в вакууме досуха, к полученному кристаллическому остатку прибавляют 50 мл воды и тщательно перемешивают. Осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции промывных вод, сушат и получают дополнительно 2,1 г вещества, по составу не отличающегося от первой порции. Общий выход 4,4 г (90%). Продукт реакции представляет собой примерно эквимолекулярную смесь двух тиазинов IIIa и IVa, которые кристаллизуются совместно

из спиртов или их смесей с водой.  $T_{пл}$  смеси 136...137 °С (изопропиловый спирт—вода, 2 : 1).  $R_f$  0,60; 0,67 (элюент — эфир).

3-Метил-4Н-бензимидазо[2,1-*b*]-1,3-тиазин (IVб). Раствор 2 г (5,49 ммоль) дибромида VIб в 25 мл ДМФА нагревают при 120 °С в течение 6 ч. Раствор разбавляют 100 мл хлороформа, добавляют раствор 0,82 г (10 ммоль) ацетата натрия в 30 мл воды и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Хлороформный слой отделяют, промывают (4 × 30 мл) водой и сушат безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняют в вакууме, из полученного маслянистого остатка при обработке гексаном и охлаждении до 0 °С выделяют 0,2 г (18%) кристаллического тиазина IVб, который очищают перекристаллизацией. В маточной жидкости содержится эквимолекулярная смесь 4Н- и 2Н-тиазинов IVб и Vб (по данным ТСХ и спектров ПМР).

2-Метил-2,3-бис(1,4-дизабицикло[2,2,2]-1-аммоний)пропилтиобензимидазол (VII). К раствору 3,5 г (9,6 ммоль) дибромида VIб в 8 мл ацетонитрила прибавляют 2,15 г (19,2 ммоль) 1,4-дизабицикло[2,2,2]октана и кипятят смесь 30 мин. Через 3...5 мин выпадает обильный бесцветный осадок бисаммониевой соли VII, который после охлаждения суспензии отфильтровывают. Соединение VII растворимо в ДМСО, ДМФА, умеренно — в воде, при нагревании — в спиртах, уксусной кислоте.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гевая Ю. И., Станинец В. И., Зефилов Н. С. Электрофильная внутримолекулярная циклизация олефинов. — Киев: Наукова думка, 1990. — 156 с.
2. Sawlewicz J., Grzybowski M. // Acta pol. pharm. — 1978. — Т. 35. — S. 7.
3. Коротких Н. И., Асланов А. Ф., Швайка О. П. // ХГС. — 1990. — № 6. — С. 855.

Институт физико-органической химии и углехимии НАН Украины, Донецк 340114

Поступило в редакцию 12.12.94