

Т. Береснева, С. Беляков, Э. Абеле*, Э. Лукевиц

**МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ 3-МЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ
ИМИДАЗО[2,1-*b*]ТИАЗОЛОВ И ИХ БЕНЗОАНАЛОГОВ В РЕАКЦИЯХ
2-МЕРКАПТОИМИДАЗОЛА И 2-МЕРКАПТОБЕНЗИМИДАЗОЛА
С 1,3-ДИХЛОРАЦЕТОНОМ В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА**

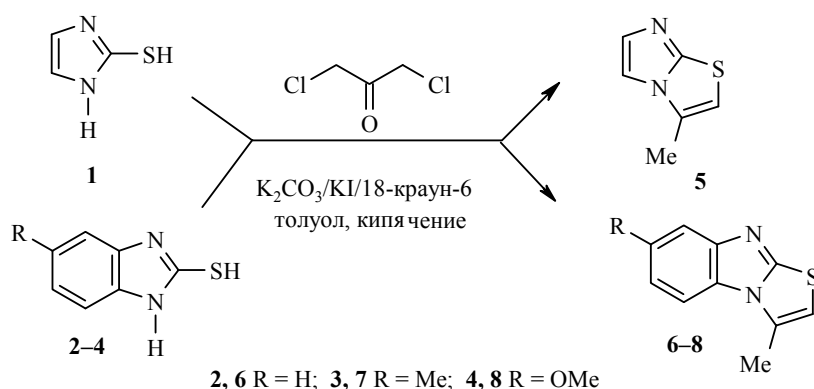
Исследован механизм неожиданного образования 3-метилпроизводных имидазо[2,1-*b*]тиазолов в системе 2-меркаптоимидазол–1,3-дихлорацетон–твёрдый K_2CO_3 –твёрдый KI–18-краун-6–толуол. Структура 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]-бензимидазола подтверждена данными РСА.

Ключевые слова: 3-метилпроизводные имидазо[2,1-*b*]тиазолов, межфазный катализ, РСА.

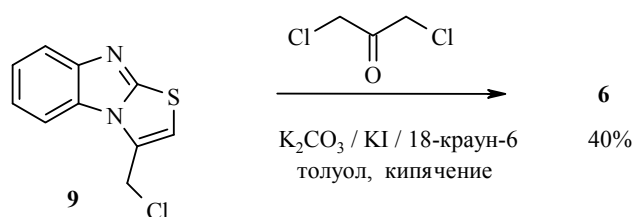
Имидазо[2,1-*b*]тиазолы обладают широким спектром биологической активности [1]. Основной метод синтеза 3-метилзамещённых имидазо[2,1-*b*]тиазолов и 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолов основан на реакции производных 2-меркаптоимидазолов с хлорацетоном в этаноле [2] или щелочном этаноле [3]. 3-Метилбензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолы получены также в результате реакции 2-меркаптобензимидазолов с ацетоном в присутствии I_2 [4] или H_2SO_4 –AcOH [5]. Кроме того, 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол получен в результате циклизации 2-пропаргилтиобензимидазола в системе $Hg(OAc)_2$ – H_2SO_4 –уксусная кислота [6] или из 2-(2-бром-2-пропенилтио)бензимидазола в межфазно-каталитической (МФК) системе KOH–бензилтриэтиламмонийхлорид–DMCO [7]. В литературе есть также сведения о деиодировании 3-иодметил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола до 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола в щелочной среде [8].

При взаимодействии тиолов **1–4** с 1,3-дихлорацетоном в системе твёрдый K_2CO_3 –твёрдый KI–18-краун-6–толуол единственными продуктами реакции вместо ожидаемых хлорметилпроизводных являются метилгетероциклы **5–8** – легкоплавкие кристаллические вещества (экспериментальная часть).

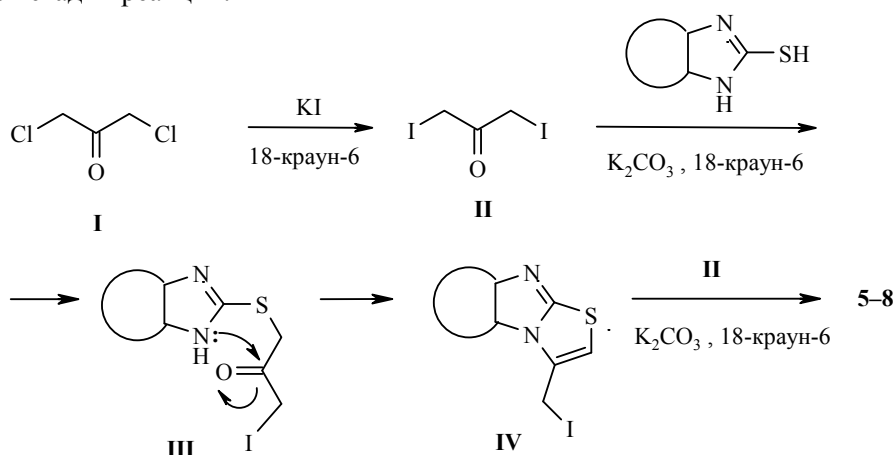
Для определения механизма образования соединений **5–8** мы провели несколько экспериментов. Во-первых, мы установили, что при кипячении 1,3-дихлорацетона с избытком твёрдого KI и твёрдого K_2CO_3 наблюдается образование 1,3-дииодацетона. Реакции перехода галогенов от одной молекулы 1,3-дигалогенацетона к другой, т. е. образования полигалогенацетонов (так называемая реакция *halogen dance*), практически не происходит. Вследствие этого мы предполагаем, что первая стадия реакции происходит по обычному механизму и приводит к иодметилинтермедиату **IV**

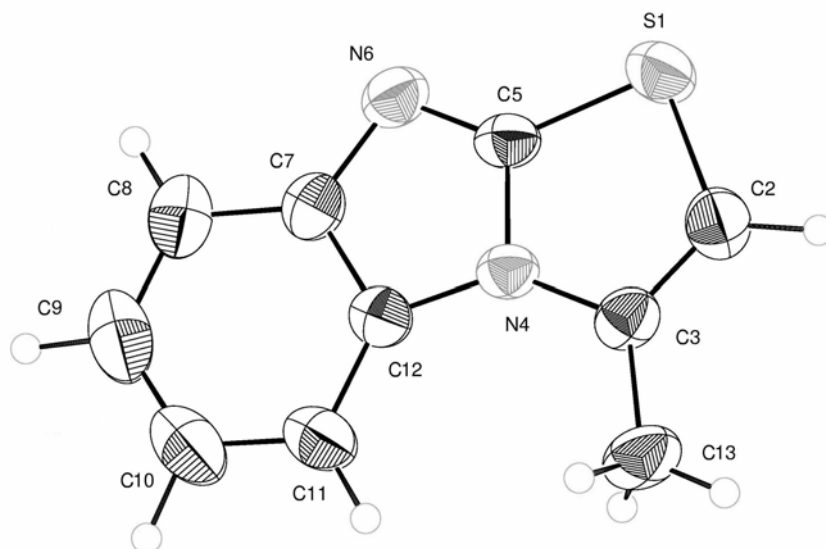


через S-алкилпроизводное **III** [9]. Однако доказательств механизма образования метилпроизводных **5–8** мы по-прежнему не имели, поэтому синтезировали 3-хлорметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (**9**) по известной методике [10]. Далее с целью обнаружения продуктов дехлорирования провели реакцию соединения **9** в системе 1,3-дихлорацетон (1 экв.)–твёрдый K_2CO_3 (4 экв.)–твёрдый KI (4 экв.)–18-краун-6 (10 моль. %)–толуол при 110 °С.



Действительно, после 24-часового кипячения реакционной смеси, по данным хромато-масс-спектрометрии, в реакционной смеси присутствовал 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (**6**) (40%), поэтому мы предполагаем, что деиодирование иодметилпроизводных **IV** происходит на последней стадии реакции.





Молекула 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (**6**) с обозначениями атомов и их эллипсоидами тепловых колебаний

С целью объективного установления строения соединения **6** был проведен РСА его кристаллов. Молекула соединения плоская в пределах ошибки. Длины связей S–C(2) и S–C(5) составляют 1.746(3) и 1.732(3) Å. Длины двойных связей C(2)=C(3) и C(5)=N(6) равны 1.336(4) и 1.307(3) Å. В целом, геометрические параметры молекулы близки к параметрам трёх других тиазолбензимидазолов, для которых установлена структура [11, 12]. В кристаллической структуре молекулы упаковываются на расстояниях не меньших, чем сумма ван-дер-ваальсовых радиусов контактирующих атомов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian 200 Mercury (200 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.), масс-спектры – на хромато-масс-спектрометре GC-MS HP 6890 с энергией ионизирующих электронов 70 эВ.

2-Меркаптоимидазол (**1**), 2-меркаптобензимидазолы **2–4**, 1,3-дихлорацетон (96%) и 18-краун-6 (все AlfaAesar) использовали без дополнительной очистки.

Синтез 3-метилимидазо[2,1-*b*]тиазола (5**)** [13]. К суспензии 0.5 г (5 ммоль) 2-меркаптоимидазола **1**, 2.76 г (20 ммоль) твёрдого, хорошо измельчённого K_2CO_3 , 3.34 г (20 ммоль) твёрдого KI и 0.13 г (0.5 ммоль) 18-крауна-6 в 30 мл толуола прибавляют 0.63 г (5 ммоль) 1,3-дихлорацетона. Реакционную смесь кипятят в течение 12 ч, отфильтровывают и растворитель упаривают при пониженном давлении. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента используют смесь гексан–этилацетат, 1:1. Выход продукта **5** 0.08 г (12%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.39 (3H, с, CH_3); 6.42 (1H, с, H-2); 7.08 и 7.34 (2H, два с, имидазольные протоны). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 138 [M^+] (100), 93 (17), 71 (12).

**Кристаллографические характеристики соединения 6
и параметры уточнения кристаллических структур**

Параметр	
Брутто-формула	C ₁₀ H ₈ N ₂ S
Молекулярная масса	188.252
Форма кристалла	Призма
Размер кристалла, мм	0.12 × 0.17 × 0.28
Сингония	Моноклинная
Параметры кристаллической решетки:	
<i>a</i> , Å	7.0531(2)
<i>b</i> , Å	12.9645(4)
<i>c</i> , Å	9.9273(4)
β, град.	100.753(1)
Объем элементарной ячейки, <i>V</i> , Å ³	891.81(5)
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Число молекул в ячейке, <i>Z</i>	4
<i>F</i> (000)	392
Плотность вещества, ρ _{выч} , г/см ³	1.402
Максимальный угол, 2θ _{max} , град.	55.0
Интервалы индексов Миллера	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9 -16 ≤ <i>k</i> ≤ 15 -12 ≤ <i>l</i> ≤ 12
Коэффициент поглощения, μ, мм ⁻¹	0.31
Число рефлексов	
общее	3806
независимых	2124 (<i>R</i> _{int} = 0.026)
с <i>I</i> > 3σ(<i>I</i>)	1631
<i>R</i> -Фактор	0.046
<i>R</i> -Индексы по всем рефлексам (<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂)	0.063, 0.238
Число уточняемых параметров	118
Goof	0.970
Δρ _{max}	0.44

3-Метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазол (6) получают аналогично соединению **5**. Время реакции 12 ч, выход 19%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.34 (3H, с, CH₃); 6.86 (1H, с, H-2); 7.21–7.38, 7.66–7.70 и 7.95–7.99 (4H, все м, Ar). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 188 [M]⁺ (100), 143 (23), 102 (16), 75 (7). Найдено, %: C 63.26; H 4.17; N 14.61. C₁₀H₈N₂S. Вычислено, %: C 63.80; H 4.28; N 14.88.

Моногидрат 3,7-диметил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (7) получают аналогично соединению **5**. Время реакции 25 ч, выход 1%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.50 и 2.71 (6H, два с, CH₃); 6.30 (1H, с, H-2); 7.03–7.19 и 7.63–7.67 (2H, два м, H-5,6); 7.57 (1H, с, H-8). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 202 [M]⁺ (100), 157 (7), 89 (8). Найдено, %: C 60.19; H 5.46; N 11.96. C₁₁H₁₂N₂OS. Вычислено, %: C 59.97; H 5.49; N 12.72.

Моногидрат 3-метил-7-метокси[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (8) получают аналогично соединению **5**. Время реакции 11 ч, выход 8%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.69 и 3.88 (6H, два с, CH₃); 6.31 (1H, с, H-2); 6.84–6.89 и 7.62–

7.67 (2H, два м, Н-5,6); 7.25 (1H, с, Н-8). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 $[M]^+$ (100), 203 (39), 175 (71), 109 (7). Найдено, %: С 55.30; Н 5.21; N 12.11. $C_{11}H_{12}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 55.91; Н 5.12; N 11.86.

Рентгеноструктурный анализ соединения 6. Дифракционная картина для соединения **6** получена на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker–Nonius КаппаССD. Расшифровка кристаллической структуры проведена прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием комплекса программ *maXus* [14]. Положения атомов водорода локализованы на основе разностных синтезов Фурье электронной плотности и уточнены в изотропном приближении с использованием модели "наездника". Кристаллографические характеристики соединения **6** и параметры уточнения структуры даны в таблице.

Данные геометрической структуры соединения **6** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 721277).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Beresņeva, E. Ābele, I. Šestakova, E. Jaščenko, V. Bridane, I. Kalviņš, *Latv. ķīm. žurn.*, 133 (2009).
2. А. Н. Красовский, П. М. Кочергин, *ХГС*, 321 (1969). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **5**, 243 (1969)].
3. S. Hayashibe, H. Itahana, M. Okada, A. Kohara, K. Maeno, K. Yahiro, I. Shimada, K. Tanabe, K. Negoro, T. Kamikubo, S. Sakamoto, PCT Int. Appl. WO Pat. 0059913 (2000); *Chem. Abstr.*, **133**, 281784 (2000).
4. V. K. Chadha, H. S. Chaudhary, H. K. Pujari, *Indian J. Chem.*, **7**, 769 (1969).
5. A. El-Wareth, A. O. Sarhan, H. A. H. El-Sherief, A. M. Mahmoud, *Tetrahedron*, **52**, 10485 (1996).
6. K. K. Balasubramanian, R. Nagarajan, *Synthesis*, 189 (1976).
7. И. И. Попов, *ХГС*, 567 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 500 (1995)].
8. А. Д. Ким, В. В. Авдин, Л. В. Гаврилова, *ХГС*, 1130 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 986 (1997)].
9. J. J. D'Amico, R. H. Campbell, E. C. Guinn, *J. Org. Chem.*, **29**, 865 (1964).
10. В. М. Дианов, С. В. Сибиряк, Р. Ф. Садьков, Ю. В. Строкин, С. Ф. Хайбуллина, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, 40 (1991).
11. S.-W. Park, W. Ried, W. Schuckmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 106 (1977).
12. W. Schuckmann, H. Fuess, S. W. Park, W. Ried, *Acta Crystallogr.*, **35B**, 96 (1979).
13. И. А. Мазур, П. М. Кочергин, *ХГС*, 512 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 474 (1970)].
14. S. Maskay, C. J. Gilmore, C. Edwards, N. Stewart, K. Shankland, *maXus. Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures*, Bruker Nonius, 1999, The Netherlands, MacScience, Japan, 1999.

Латвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006, Латвия
e-mail: abele@osi.lv

Поступило 12.12.2009
После доработки 19.04.2010