

УДК 547.379

РЕАКЦИИ АННЕЛИРОВАНИЯ БЕНЗИМИДАЗОЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Потапов В.А., Малинович Д.А., Амосова С.В.

*Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук, Иркутск, e-mail: v.a.potapov@mail.ru*

Разработаны эффективные методы аннелирования бензимидазольной системы на основе реакций 2-пропаргил- и 2-алленилтиобензимидазолов. Нагревание 2-пропаргилтиобензимидазола приводит к 2-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолу с высоким выходом. Можно предполагать, что реакция идет через [3,3]-сигматропную перегруппировку с последующим присоединением тиольной группы к алленовому фрагменту. Если в аналогичных условиях (ДМСО, 180 °С) нагреванию подвергается 2-алленилтиобензимидазол, наблюдается внутримолекулярное присоединение аминогруппы к алленовому фрагменту с образованием изомерного соединения с другим положением метильной группы: ранее неизвестного 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола. Эффективный способ получения 2-пропаргилтиобензимидазола основан на реакции 2-меркаптобензимидазола с пропаргилбромидом. 2-Алленилтиобензимидазол получен прототропной изомеризацией 2-пропаргилтиобензимидазола под действием гидроксида калия.

Ключевые слова: аннелирование, бензимидазол, нуклеофильное присоединение, перегруппировка Кляйзена

ANNELATION REACTIONS OF THE BENZIMIDAZOLE SYSTEM

Potapov V.A., Malinovich D.A., Amosova S.V.

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Division of the Russian Academy
of Sciences, Irkutsk, e-mail: v.a.potapov@mail.ru*

Efficient methods of annelation of the benzimidazole system based on reactions of 2-propargyl and 2-allenylthiobenzimidazoles have been elaborated. Heating 2-propargylthiobenzimidazole leads to 2-methyl[1,3]thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole in high yield. The reaction is supposed to proceed via [3,3]-sigmatropic shift followed by the addition of the thiol group to the allene fragment. If 2-allenylthiobenzimidazole undergoes heating under the same conditions, the intramolecular addition of the amino group to the allene fragment with the formation of isomeric compound with another position of the methyl group, earlier unknown 3-methyl[1,3]thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole, has been observed. The effective method of preparation of 2-propargylthiobenzimidazole has been elaborated based on the reaction of 2-mercaptobenzimidazole with propargyl bromide. 2-Allenylthiobenzimidazole has been obtained by prototropic isomerization of propargylthiobenzimidazole under the action of potassium hydroxide.

Keywords: annelation, benzimidazole, nucleophilic addition, Claisen rearrangement

Производные бензимидазола представляют собой важный класс гетероциклических соединений, представители которых проявляют высокую биологическую активность [1, 2]. Имидазольный цикл входит в состав незаменимой аминокислоты гистидина и является структурным фрагментом гистамина, пуриновых оснований, ряда лекарственных средств (дибазол, метапрот и др.) [1, 2].

В Иркутском институте химии имени А.Е. Фаворского СО РАН проводятся систематические исследования по разработке новых подходов к синтезу новых ненасыщенных халькогенорганических соединений [3–14]. Ряд ненасыщенных халькогенорганических соединений использован нами в реакциях аннелирования гетероциклических соединений [3, 4, 10, 11, 14]. Один из подходов к аннелированию базируется на реакциях [3,3]-сигматропного сдвига в ряду гетероциклических соединений, содержащих пропаргилтиогруппу (тио-перегруппировка Кляйзена). С использованием этого подхода синтезированы новые гетероциклические системы, содержащие кольца тиофена и селенофена [11].

В настоящем сообщении обсуждены результаты, полученные при изучении ре-

акций аннелирования бензимидазольной системы.

Целью исследования является разработка эффективных методов синтеза новых конденсированных соединений на основе аннелирования бензимидазольной системы реакциями 2-пропаргил- и 2-алленилтиобензимидазолов.

Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Bruker DPX-400 (рабочие частоты 400,13, и 100,61 МГц соответственно) в ССl₄, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполнен на приборе Thermo Finigan EA 1112.

Результаты исследования и их обсуждение

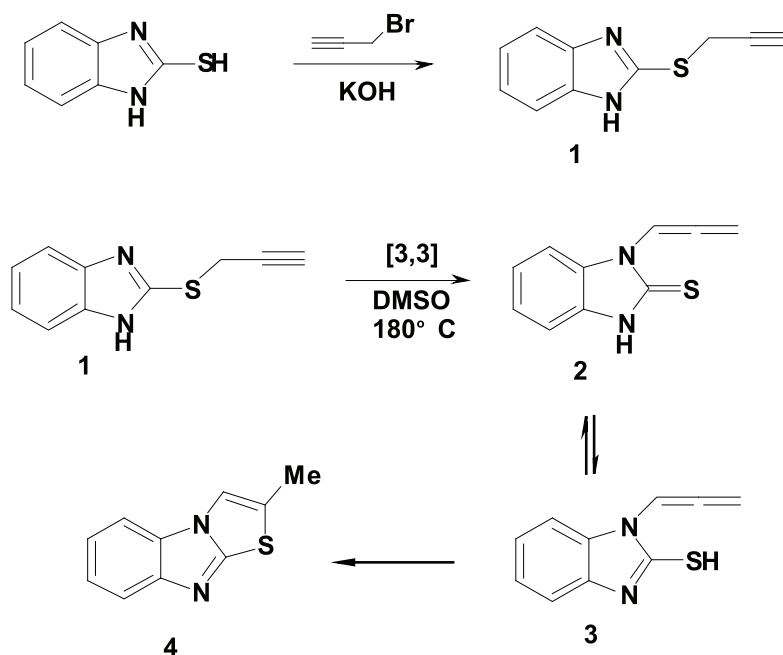
Нами осуществлено аннелирование бензимидазольной системы на основе реакций 2-пропаргил- и 2-алленилтиобензимидазолов.

Разработан эффективный способ получения 2-пропаргилтиобензимидазола (**1**) с выходом 87% реакцией 2-меркаптобензимидазола с пропаргилбромидом в присутствии гидроксида калия в ДМСО.

Нагревание 2-пропаргилтиобензимидазола (ДМСО, 180 °С) приводит к ранее неизвестному 2-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бен-

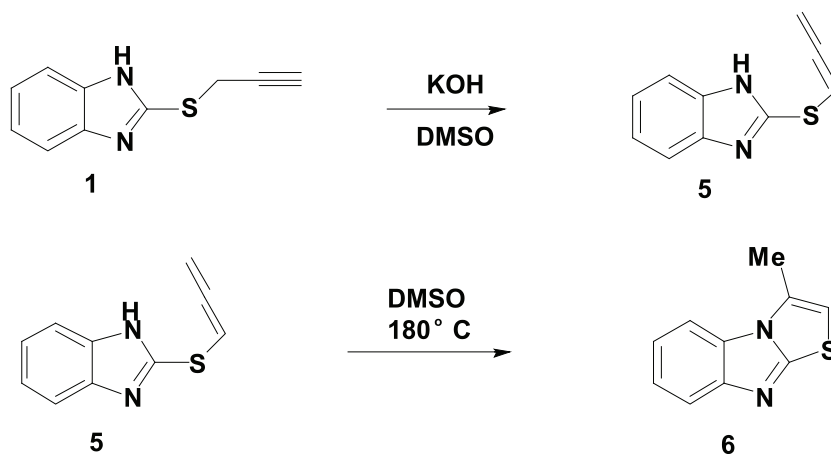
зимидазолу (4) с высоким выходом (90%). Можно предполагать, что реакция идет через [3,3]-сигматропную перегруппировку

с образованием соединения 2 с последующим присоединением тиольной группы к алленовому фрагменту в интермедиате 3.



Если в аналогичных условиях (ДМСО, 180°C) нагреванию подвергается 2-алленилтиобензимидазол (5), наблюдается внутримолекулярное присоединение аминогруппы к алленовому фрагменту

с образованием изомерного соединения с другим положением метильной группы: ранее неизвестного 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*]бензимидазола (6) с выходом 95%.



Эффективный способ получения 2-алленилтиобензимидазола (5) с выходом 82% основан на прототропной изомеризации 2-пропаргилтиобензимидазола (1) под действием гидроксида калия в ДМСО.

Строение синтезированных соединений надежно доказано методами ЯМР ^1H и ^{13}C , в том числе с использованием методик COSY и JMOD, и подтверждено данными элементного анализа. Спектральные характеристики соединений 1,4-6 объединены в табл. 1. Выходы и данные элементного

анализа соединений 1,4-6 представлены в табл. 2.

В ПМР спектре соединения 1 пропаргильная группа проявляется двумя сигналами протонов: дублетом при 3,95 м.д. и триплетом при 2,50 м.д., соответствующим SCH_2 -группе и терминальному ацетиленовому фрагменту, в то время как алленовая группа в ПМР спектре соединения 5 проявляется триплетом при 5,84 м.д. (SCH -группа) и дублетом при 4,81 м.д. (CH_2 -группа).

Таблица 1

Спектральные характеристики соединений 1,4-6

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ м. д.	Спектр ЯМР ¹³ C, δ м.д.
1	2,50 т (1H, ≡CH), 3,95 д (2H, CH ₂), 7,18 м (2H, Ar), 7,48 м (2H, Ar)	159,2 (N = S), 140,4 (Ar), 122,6 (Ar), 114,74 (Ar), 81,1 (≡C-), 73,9 (≡CH), 21,8 (SCH ₃)
4	2,48 с (3H, CH ₃), 7,39 м (1H, NCH =), 7,58 м (1H, Ar), 7,22 м (1H, Ar), 7,34 м (1H, Ar), 7,77 м (1H, Ar)	163,7 (N = C), 138,4(Ar), 126,7 (SC =), 123,1 (Ar), 122,8 (Ar), 122,1 (NCH =), 119,3 (Ar), 113,9 (Ar), 110,1 (Ar), 14,2 (CH ₃)
5	4,81 д (2H, = CH ₂), 5,84 т (2H, SCH), 7,14 м (2H, Ar), 7,44 м (2H, Ar)	206,2 (= C =), 148,5 (N = C), 142,6 (Ar), 122,7 (Ar), 111,7 (Ar), 90,5 (SCH =), 81,8 (= CH ₂)
6	2,59 с (3H, CH ₃), 6,41 с (1H, SCH =), 7,56 м (1H, Ar), 7,16 м (1H, Ar), 7,02 м (1H, Ar), 7,59 м (1H, Ar)	155,6 (N = C), 140,4 (Ar), 132,7 (NC =), 126,4 (Ar), 124,4 (Ar), 123,9 (Ar), 120,4 (Ar), 113,1 (Ar), 111,4 (SCH =), 16,6 (CH ₃)

Таблица 2

Выходы и данные элементного анализа соединений 1,4-6.

Соединение	Выход, %	Найдено, %	Брутто-формула	Вычислено, %
1	87	C 64,13, H 4,32, N 14,58, S 16,83	C ₁₀ H ₈ N ₂ S	C 63,80, H 4,28, N 14,88, S 17,03
4	90	C 63,46, H 4,04, N 15,13, S 17,24	C ₁₀ H ₈ N ₂ S	C 63,80, H 4,28, N 14,88, S 17,03
5	82	C 64,09, H 4,41, N 14,67, S 16,91	C ₁₀ H ₈ N ₂ S	C 63,80, H 4,28, N 14,88, S 17,03
6	95	C 63,69, H 4,36, N 15,08, S 17,11	C ₁₀ H ₈ N ₂ S	C 63,80, H 4,28, N 14,88, S 17,03

В спектре ЯМР ¹³C соединения **1** пропаргильная группа проявляется двумя сигналами ацетиленовых углеродов при 81,1 и 73,9 м.д. Алленовый фрагмент в спектре ЯМР ¹³C соединения **5** проявляется сигналами при 206,2; 90,5 и 81,8 м.д., характерными для алленилтиогруппы. В спектре ЯМР ¹³C соединения **4**, кроме сигналов углеродов бензольного кольца, имеется сигнал при 122,1 м.д., относящийся к sp²-гибризованному атому углерода, связанному с атомом азота (NCH =), в то время как в спектре ЯМР ¹³C соединения **6** имеется сигнал sp²-гибризованного атома углерода СН-группы, связанной с атомом серы (111,4 м.д.).

Выводы

На основе реакций 2-пропаргилтиобензимидазола и 2-алленилтиобензимидазола найдены эффективные подходы к аннелированию бензимидазольной системы и разработаны эффективные способы получения 2-метил и 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-а]бензимидазолов с высокими выходами.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных исследований Отделения химии и наук о материалах РАН и при финансовой поддержке РФФИ (проект № 12-03-01098).

Список литературы

1. Георгиевский В.П., Комиссаренко П.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. – Новосибирск: Наука, 1990. – 333 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
3. Мусалов М.В., Потапов В.А., Амосова С.В. Аннелирование пропаргилфенилового эфира дихлоридом селена // Известия АН. Сер. хим. – 2011. – № 4. – С. 752–753.
4. Мусалов М.В., Потапов В.А., Амосова С.В. Реакция дихлорида селена с аллилфениловым эфиром // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47, № 6. – С. 930–931.
5. Мусалова М. В., Потапов В. А., Панов В. А., Амосова С. В. Синтез дивинилдителлурида из теллура и ацетилена // Журн. орг. химии. – 2012. – Т. 48, № 5. – С. 742–743.
6. Мусалов М.В., Потапов В.А., Амосова С.В., Мусалова М.В., Волкова К.А. Реакции дихлорида и дибромиды селена с диаллилтеллуридом // Журн. общ. химии. – 2011. – Т. 81, № 10. – С. 1749–1750.
7. Потапов В.А., Мусалов М.В., Амосова С.В., Мусалова М.В., Пензик М.В. Реакция дихлорида селена с дивинилтеллуридом // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47, № 6. – С. 932–933.
8. Потапов В.А., Мусалов М.В., Мусалова М.В., Амосова С.В. Реакция тетрахлорида теллура с ацетиленом // Известия АН. Сер. хим. – 2009. – № 11. – С. 2327–2328.
9. Потапов В.А., Мусалова М.В., Амосова С.В. Синтез Е-2-хлорвинилтеллурида трихлорида и Е,Е-бис(2-хлорвинил) дителлурида // Известия АН. Сер. хим. – 2012. – № 1. – С. 201–202.
10. Потапов В.А., Хуриганова О.И., Амосова С.В. Эффективный способ получения 3-бром-2-фенилбензоселенофена из дибромиды селена и дифени-

лацетилена // Журн. орган. химии. – 2010. – Т. 46, № 9. – С. 1417–1418.

11. Brandsma L., Morkved E.H., Bjorlo O., Potapov V.A., Amosova S.V. Application of the [3,3]-sigmatropic rearrangement in the synthesis of condensed bicyclic systems containing chalcogens // Sulfur Lett. – 2000. – Vol. 23, № 5. – P. 215–220.

12. Musalova M.V., Amosova S.V., Potapov V.A. Synthesis of novel E-2-chlorovinyltellurium compounds based on the stereospecific anti-addition of tellurium tetrachloride to acetylene // Molecules. – 2012. – Vol. 17, № 5. – P. 5770–5779.

13. Potapov V.A., Kurkutov E.O., Musalov M.V., Amosova S.V. Reactions of selenium dichloride and dibromide with divinyl sulfone: synthesis of novel four- and five-membered selenium heterocycles // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51, № 40. – P. 5258–5261.

14. Potapov V.A., Musalov M.V., Amosova S.V. Reactions of selenium dichloride and dibromide with unsaturated ethers. Annulation of 2,3-dihydro-1,4-oxaselenine to the benzene ring // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52, № 36. – P. 4606–4609.

References

1. Georgievsky V.P., Komissarenko P.F., Dmitruk S.E. Biologicheski aktivnye veshchestva lekarstvennykh rastenii. Novosibirsk: Nauka, 1990. 333 p.

2. Mashkovsky M.D. Lekarstvennye sredstva. Moscow: Novaya volna, 2010. 1216 p.

3. Musalov M.V., Potapov V.A., Amosova S.V. Annulation of propargyl phenyl ether with selenium dichloride // Russ. Chem. Bull. 2011. Vol. 60, no 4. pp. 767–768.

4. Musalov M.V., Potapov V.A., Amosova S.V. Reaction of selenium dichloride with allyl phenyl ether // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47, no 6. pp. 948–949.

5. Musalova M.V., Potapov V.A., Panov V.A., Amosova S.V. Synthesis of divinyl ditelluride from tellurium and acetylene // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48, no 5. pp. 743–744.

6. Musalov M.V., Potapov V.A., Amosova S.V., Musalova M.V., Volkova K.A. Reaction of selenium dichloride and dibromide with diallyl telluride // Russ. J. Gen. Chem. 2011. Vol. 81, no 10. pp. 2201–2202.

7. Potapov V.A., Musalov M.V., Amosova S.V., Musalova M.V., Penzik M.V. Reaction of selenium dichloride and dibromide with divinyl telluride // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47, no 6. pp. 950–951.

8. Potapov V.A., Musalov M.V., Musalova M.V., Amosova S.V. Reaction of tellurium tetrachloride with acetylene // Russ. Chem. Bull. 2009. Vol. 58, no 11. pp. 2404–2405.

9. Potapov V.A., Musalova M.V., Amosova S.V. Synthesis of E-2-chlorovinyltellurium trichloride and E,E-bis(2-chlorovinyl) ditelluride // Izv. AN. Ser. Khim. 2012. no 1. pp. 201–202.

10. Potapov V.A., Khuriganova O.I., Amosova S.V. Efficient procedure of preparation of 3-bromo-2-phenylbenzo[b] selenophene from selenium dibromide and diphenylacetylene // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46, no 9. pp. 1421–1422.

11. Brandsma L., Morkved E.H., Bjorlo O., Potapov V.A., Amosova S.V. Application of the [3,3]-sigmatropic rearrangement in the synthesis of condensed bicyclic systems containing chalcogens // Sulfur Lett. 2000. Vol. 23, no 5. pp. 215–220.

12. Musalova M.V., Amosova S.V., Potapov V.A. Synthesis of novel E-2-chlorovinyltellurium compounds based on the stereospecific anti-addition of tellurium tetrachloride to acetylene // Molecules. 2012. Vol. 17, no 5. pp. 5770–5779.

13. Potapov V.A., Kurkutov E.O., Musalov M.V., Amosova S.V. Reactions of selenium dichloride and dibromide with divinyl sulfone: synthesis of novel four- and five-membered selenium heterocycles // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51, no 40. pp. 5258–5261.

14. Potapov V.A., Musalov M.V., Amosova S.V. Reactions of selenium dichloride and dibromide with unsaturated ethers. Annulation of 2,3-dihydro-1,4-oxaselenine to the benzene ring // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52, no 36. pp. 4606–4609.

Рецензенты:

Ларина Л.И., д.х.н., ведущий научный сотрудник ИриХ СО РАН, г. Иркутск;

Мартынов А.В., д.х.н., ведущий научный сотрудник ИриХ СО РАН, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 26.10.2012.