

УДК 547.789.1 + 547.792.7

## СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ 2-МЕРКАПТОБЕНЗІМІДАЗОЛА

Кривов'яз А.О., Кривов'яз О.О., Балог І.М., Лендел В.Г.

Ужгородський національний університет, 88000, м. Ужгород, вул О. Фединця 53/1

В продовження [1, 2] досліджень елетрофільної циклізації за участю  $\text{PhSeBr}_3$  та  $\text{Br}_2$  нами був вибраний 2-аліл- або 2-пропаргілтіобензімідазол. Такий вибір частково пояснюється тим, що деякі похідні 2-меркаптобензімідазолу відомі як лікарські засоби (Бемітіл) [3] і тому одержані нами циклічні продукти можуть становити інтерес для подальших досліджень.

В результаті проведеного синтезу був отриманий продукт 2 взаємодією  $\text{PhSeBr}_3$  з сполукою 2 (схема 1).

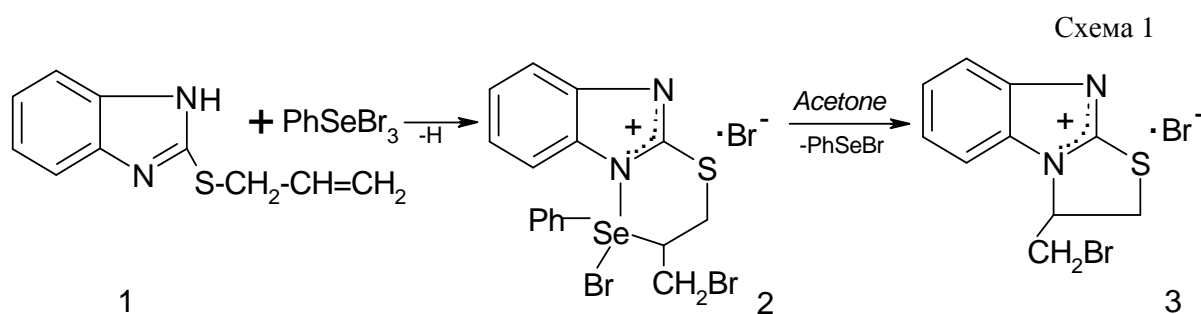
Продукт циклізації 2 був виділений, ідентифікований, а далі була вивчена його стійкість у ацетоні, де відбувся його розклад. Деструкція супроводжувалася відщепленням молекули фенілселененілброміда, що підтверджено ЯМР  $^1\text{H}$  спектрами, в яких були знайдені два мультиплети ароматичних

протонів  $\text{PhSeBr}$  ( $\delta$  7.26 м.ч. та 7.62 м.ч.) [4] і утворенням стійкої сполуки 3.

Отже, реакція  $\text{PhSeBr}_3$  з сполукою 2 проходить повільніше ніж аналогічна реакція з тетрабромідом селену, через його меншу елетрофільність. Приєднання фенілселеній триброміду відбувається регіоспецифічно, проти правила Марковнікова.

Одержана сполука 2 виявилася стійкою у твердому стані, але нестійка у органічних розчинниках, де вона розкладається із виділенням  $\text{PhSeBr}$  із збереженням циклічної будови продукту розкладу 3.

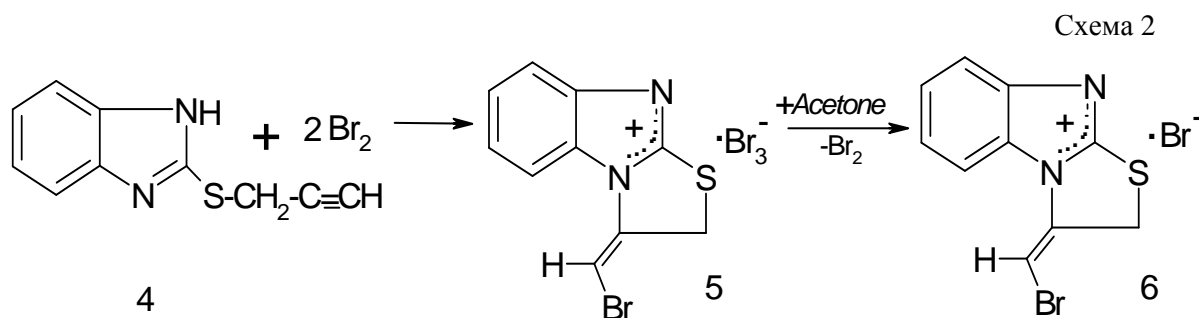
Запропонована будова продуктів 2 та 3 узгоджується з характером розщеплення протонів у ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах та не суперечить даним елементного аналізу цих сполук.



Реакцію сполуки 4 з бромом проводили в середовищі оцтової кислоти при температурі  $+10$  °С. Кінцевим продуктом такої реакції виявився гетероциклічний тіазол 5 (схема 2). Його реакція з ацетоном проходить з

відщепленням бромацетону із збереженням тіазолової системи 6.

Продукти 5 та 6 є стійкими в твердому стані та розчинах органічних розчинників (окрім ацетону).

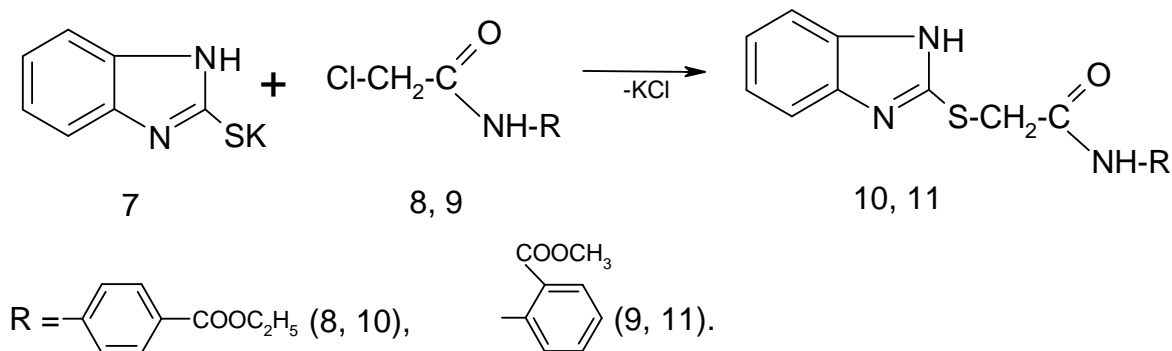


Також нами були проведені реакції функціоналізації К-солі 7. Так утворення кінцевих продуктів 10 та 11 відбувалося в результаті дії реагентів 8 або 9 в спиртовому середовищі на калієву сіль 7 протягом 30 хвилин (схема 3). Усі описані в схемах 1-3 продукти були нами індивідуально виділені

та ідентифіковані даними ЯМР  $^1\text{H}$  спектрів та елементного аналізу.

Високі виходи усіх цільових продуктів дозволяють використовувати дані методики в препаративних цілях.

Схема 3



### Експериментальна частина

Сpektри ПМР зняті на приладі “Varian VXR-300” (300 МГц) в ДМСО- $d_6$  та  $\text{CDCl}_3 - d_6$  з внутрішнім стандартом ТМС.

$\text{PhSeBr}_3$  одержано по методиці [5].

#### Методика одержання сполук (1, 4).

До теплового розчину (40 °С), що містить 0.030 моль S- калієву сіль бензімідазолу 7 в 40 мл етилового спирту, при перемішуванні додають 3.8 мл (0.045 моль) алілу або пропаргілу бромистого в 20 мл етилового спирту і реакційну суміш повільно нагрівають при 60 °С, 15 хвилин. Реакційну масу фільтрують від осаду  $\text{KBr}$  і залишають для

кристалізації. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, етиловим спиртом та сушать на повітрі при 60 °С.

#### 2-Алілсульфоніл-1H-бензо[d]імідазол (1).

Вихід 84%.  $T_{\text{топл.}}$  107-110 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.) 3,96 д (2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,19 2д (2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,00 м (1H, CH); 7,11 м (2H, 2CH); 7,47 м (2H, 2CH); 12,20 м (1H, NH).

Розраховано, %: N 14.72.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$

Знайдено, % N 14.68.

#### 2-Пропаргілсульфоніл-1H-бензо[d]імідазол (4).

Вихід 77%.  $T_{\text{топл.}}$  161-163 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.ч.)

3,21 д (2H, CH<sub>2</sub>); 4,14 д (2H, CH<sub>2</sub>); 7,13 м (2H, 2CH); 7,47 м (2H, 2CH); 12,60 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 14.87. C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S

Знайдено, % N 14.84.

**3-Бромометил-3,9-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіаселеназин-4-іум бромід (2).**

До розчину 0.015 моль сполуки 1 в 15 мл безводного хлороформу або оцтової кислоти, при перемішуванні, на протязі 1 години та температурі +10 °С, додають розчин 0.015 моль фенілселенійтриброміду в 20 мл хлороформу або оцтової кислоти. Перемішують реакційну суміш 3 години, а потім залишають на 20 годин. До розчину додають 35 мл діетилового етеру і утворений темно-жовтий осад відфільтровують, промивають діетиловим етером і сушать в ексікаторі над фосфорним ангідридом протягом 2 діб.

Вихід 70%. T<sub>топл.</sub> 142-144 °С.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H в CDCl<sub>3</sub>-D<sub>6</sub> (δ, м.ч.)

5,18, 5,45 2д (2H, CH<sub>2</sub>); 5,78, 6,26 м (2H, CH<sub>2</sub>); 7,40 м (5H, 5CH); 7,61 м (1H, CH); 7,79 м (4H, 4CH).

Розраховано, %:N 4.78. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>SSe

Знайдено, % N 4.71.

**Методика одержання сполук (3) та (6).**

В 40 мл ацетону розчиняють 0.010 моль сполуки 2 або 5. Розчин перемішують 30 хвилин, при температурі 18-20 °С. При цьому відбувається знебарвлення ацетонового розчину, випадає білий осад, який відфільтровують, промивають ацетоном та діетиловим етером. Продукт сушать на повітрі протягом 2 днів.

**3-Бромометил-3,9-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-4-іум бромід (3).**

Вихід 83%. T<sub>топл.</sub> 173-176 °С.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H в ДМСО-D<sub>6</sub> (δ, м.ч.)

3,54, 3,60 2д (2H, CH<sub>2</sub>); 3,77 м (2H, CH<sub>2</sub>); 5,02 м (1H, CH); 7,65 м (2H, CH<sub>2</sub>); 8,04 м (2H, CH<sub>2</sub>).

Розраховано, %:N 8.00. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S

Знайдено, % N 7.91.

**3-Бромометиліден-3,9-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-4-іум бромід (6).**

Вихід 88%. T<sub>топл.</sub> 186-189 °С.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H в ДМСО-D<sub>6</sub> (δ, м.ч.)

4,58 д (2H, CH<sub>2</sub>); 7,16 с (1H, CH); 7,48 м (2H, 2CH); 7,71 м (2H, 2CH).

Розраховано, %:N 8.05. C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S

Знайдено, % N 7.98.

**3-(1-Бромометиліден)-3,9-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-4-іум трибромід (5).**

До розчину 0.015 моль сполуки 4 в 20 мл оцтової кислоти, при перемішуванні, протягом 30 хвилин додають розчин 0.030 моль бромиду в 25 мл оцтової кислоти. Перемішування реакційної суміші продовжують 7 годин, при температурі 15-20 °С. Утворений світло-жовтий осад відфільтровують, промивають діетиловим етером і сушать у вакуум-ексікаторі протягом 2 діб.

Вихід 88%. T<sub>топл.</sub> 196-199 °С.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H в ДМСО-D<sub>6</sub> (δ, м.ч.)

4,50 д (2H, CH<sub>2</sub>); 6,70 с (1H, CH); 7,54 м (2H, 2CH); 7,91 м (2H, 2CH).

Розраховано, %:N 5.51. C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S

Знайдено, % N 5.46.

**Загальна методика одержання сполук (8) та (9).**

Нагрівають (0.30 моль) етилового етеру хлороцтової кислоти в 50 мл етанолу, а потім додають (0.45 моль) відповідного первинного аміну у 30 мл етилового спирту і реакційну суміш нагрівають (60+80 °С) протягом 30 хвилин. При цьому спостерігається утворення кристалічного осаду продуктів 2-9. Розчин охолоджують, фільтрують. Білі кристали промивають водою, етиловим спиртом. Сушать в сушильній шафі протягом 6 годин при 60 °С.

**Етил-4-хлорометилкарбоксамідо-бензоат (8).**

Вихід 83%. T<sub>топл.</sub> 173-176 °С.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H в ДМСО-D<sub>6</sub> (δ, м.ч.)

1,31 т (3H, CH<sub>3</sub>); 4,29 м (4H, 2CH<sub>2</sub>); 7,74 д (2H, 2CH); 7,93 д (2H, 2CH); 10,65 с (1H, NH).

Розраховано, %:N 5.79. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>

Знайдено, % N 5.71.

**Метил-4-хлорометилкарбоксамідо-бензоат (9).**

Вихід 77%. T<sub>топл.</sub> 156-158 °С.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H в ДМСО-D<sub>6</sub> (δ, м.ч.)

3,89 с (3H, CH<sub>3</sub>); 4,44 д (2H, CH<sub>2</sub>); 7,48 м (2H, 2CH); 8,19 м (2H, 2CH); 11,32 с (1H, NH).

Розраховано, %:N 6.15. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub>

Знайдено, % N 6.01.

**Методика одержання продуктів 10, 11 взаємодією калієвої солі бензімідазолу 7 з сполуками (8) або (9).**

До (0.030 моль) калієвої солі бензімідазолу 7 в 45 мл етилового спирту додають (0.045 моль) відповідного реагенту 8 або 9 в 30 мл гарячого етилового спирту і реакційну суміш нагрівають (60+80 °С) протягом 30 хвилин. При цьому спостерігається утворення осаду КСІ. Гарячий розчин фільтрують і залишають для кристалізації. Білий осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, етиловим спиртом. Сушать в сушильній шафі протягом 6 годин при 60 °С.

**Етил-4-(1Н-бензо[*d*]імідазол-2-сульфанілметилкарбоксамідо)бензоат (10).**

Вихід 83%.  $T_{\text{топл}}$  188-190 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $\text{D}_6$  ( $\delta$ , м.ч.)

1,31 т (3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,27 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,32 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,12 м (2H, 2CH); 7,45 м (2H, 2CH); 7,73 д (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,93 м (2H, 2CH); 12,18 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 11.82.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

Знайдено, % N 11.78.

**Метил-4-(1Н-бензо[*d*]імідазол-2-сульфанілметилкарбоксамідо)бензоат (11).**

Вихід 75%.  $T_{\text{топл}}$  178-181 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $\text{D}_6$  ( $\delta$ , м.ч.)

3,78 д (3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,29 д (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,13 м (2H, 2CH); 7,43 м (2H, 2CH); 7,19 м (1H, CH); 7,61 м (1H, CH); 7,90 м (1H, CH); 8,35 м (1H, CH); 11,24 с (1H, NH); 12,18 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 12.30.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

Знайдено, % N 12.26.

## Література

1. Лендел В.Г., Кривов'яз А.О., Зборовський Ю.Л., Станинець В.І. Реакції похідних 2-аліл оксотієно[2,3-*d*]піримидин-4-онів з фенілселентри бромідом. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. -В.6 -2001.-С. 171-173.
2. Лендел В.Г., Кривов'яз А.А., Зборовський Ю.Л., Станинець В. І. Гетероциклізація 2-аллил тиотієно[2,3-*d*]піримидин-4-онов под действием

фенілселентригалогенидов // Укр. хим. ж. – 2002. - т. 68. - № 3-4. - С. 111-114.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Новая Волна. – М. – 2000. – С. 122.

4. The Aldrich Library of NMR spectra. Edition 2.- Vol 1. – S.974.

5. Houben-Weyl. Methoden zur Herstellung und Umwandlung organischer Selen-und Tellur – Verbindungen. Stuttgart. Georg Thieme Verlag. – 1955. – Bd 9.

## SYNTHESIS OF FUNCTIONAL DERIVATIVES OF 2-MERCAPTobenzoimidazole

**Kryvovyaz A.A., Kryvovyaz A.A., Balog I.M., Lendel V.G.**

It was stated that interaction between 2-allyl, 2-propargylthio-benzoimidazole with phenylseleniumthreebromide and bromide leads to formation of functional derivatives thiaselenazinium bromide and thiasoleum treebromide. These synthesis can be perspective for investigations of reaction of electrophilic heterocyclization.

*Дослідження проводились за підтримки Українсько-Турецького гранту № М/48–2008 «Синтез та дослідження електрохімічних властивостей неорганічних та гетероциклічних органічних сполук – матеріалів для створення іон-селективних сенсорів».*