

РОЗДІЛ II

Органічна хімія

УДК 54.05:542:547.782.9

Ю. І. Геваза – професор кафедри товарознавства та експертизи харчових продуктів Київського національного торговельно-економічного університету;
Н. Ю. Сливка – завідувач кафедри органічної та біологічної хімії Волинського національного університету імені Лесі Українки;
В. М. Ткачук – магістр хімічного факультету Волинського національного університету імені Лесі Українки

Одержання конденсованих похідних 1,1-діоксо[2,3-*b*]імідазолу та їх циклізація

Роботу виконано на кафедрі органічної і біологічної хімії ВНУ ім. Лесі Українки та у відділі механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України

Проведено реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації поліфункціональних ненасичених сполук. Показано, що гетероциклізація 2-алілтїоімідазолу та 2-цинамілтїоімідазолу під дією електрофільних реагентів (Br_2 та I_2) приводить до утворення конденсованих похідних імідазотіазолу та імідазотіазину. Установлено основні фактори та підібрано умови, які сприяють селективному окисненню отриманих сполук до відповідних сульфонів.

Ключові слова: електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація; бромовання; йодування; 2-алілтїоімідазол; 2-цинамілтїоімідазол; тіазолоімідазоли; тіазиноімідазоли; сульфони.

Геваза Ю. І., Сливка Н. Ю., Ткачук В. М. Образование конденсированных производных 1,1-диоксо[2,3-*b*]имидазолу и их циклизация. Проведены реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации полифункциональных ненасыщенных соединений. Показано, что гетероцикллизация 2-алилтиоимидазола и 2-цинамилтиоимидазола под действием электрофильных реагентов (Br_2 и I_2) приводит к образованию конденсированных производных имидазотиазола и имидазотиазина. Установлены основные факторы и подобраны условия, которые способствуют селективному окислению полученных соединений до соответствующих сульфонов.

Ключевые слова: электрофильная внутримолекулярная циклизация; бромирование; иодирование; 2-алилтиоимидазол; 2-цинамилтиоимидазол; тиазолоимидазолы; тиазиноимидазолы; сульфоны.

Gevaza Yu. I., Slyvka N. Yu., Tkachuk V. M. The Receipt of Conditions Derivatives 1,1-dioxo[2,3-*b*]imidazoles and Their Cyclization. An intramolecular electrophilic cyclization reaction of polyfunctional unsaturates substances under action of electrophiles is realization. Heterocyclization of 2-alilthioimidazoles and 2-cinamilthioimidazoles under the influence of electrophilic substances (Br_2 or I_2) causes to the organization of condensed forms of thiazoloimidazoles and thiazinoimidazoles imidazothiazine. The basic factors and conditions, which insured selective oxidization of received combinations to the sulfones, were chosen and installed.

Key words: intramolecular electrophilic cyclization; bromination; iodination; 2-alilthioimidazole; 2-cinamilthioimidazole; thiazoloimidazoles; thiazinoimidazoles; sulfones.

Постановка наукової проблеми та її значення. Аналіз останніх досліджень із цієї проблеми. Сполуки, що містять у своїй основі імідазольний цикл, привертають увагу своєю високою біологічною активністю і використовуються для отримання різноманітних медичних препаратів. Розробка методів одержання гетероциклічних систем на основі імідазолу шляхом внутрішньомолекулярної циклізації його алкенільних похідних має важливе практичне значення. Використання новітніх мето-

дів дає змогу отримати цілий спектр цікавих за своєю будовою та властивостями сполук, які можуть і безпосередньо використовуватись, і слугувати синтетичними блоками для отримання структур більш складного характеру, що значно розширює пошук корисних із фізіологічної точки зору сполук [1]. Оскільки окиснення конденсованих систем на основі тіоімідазолу раніше не вивчалось, тому **метою** нашої роботи є розроблення препаративних методик синтезу похідних тіазолоімідазолу і тіазіноімідазолу та дослідження впливу різних за будовою алкєнільних замісників на проходження реакцій їх галогєноциклізації та окиснення.

Матеріали та методи. Контроль за ходом реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufor UV-254 (єлюєнт: хлороформ–метанол–ацетон у співвідношенні 14:5:3).

Спектри ЯМР ^1H розчинів отриманих речовин записані на спектрометрі “Varian VXR – 300” у ДМСО – D_6 ; ПМР – 299,95 МГц (внутрішній стандарт – ТМС (тетраметилсилан)).

2-алілтїоімідазол (1). В однокорлу колбу на 100 мл, обладнану зворотним холодильником, додають 35 мл етанолу, 1,4 г (0,014 моль) імідазолу, 1,064 г (0,019 моль) КОН, 1,55 мл (0,019 моль) алілхлориду. Реакційну суміш нагрівають протягом 4 год при температурі 75 °С. Осад КСІ відфільтровують, розчинник випарюють. Одержано осад білого кольору.

Вихід 43 %. Спектр ПМР у ДМСО – D_6 (δ , м. ч., J, Гц): 3,56 (2H, д., J = 8,6, SCH₂); 5,12 (1H, д., J = 10,4, CH=); 5,20 (1H, д., J = 10,6, CH=); 5,79 (1H, м., CH=); 6,89 (2H, д., 4-H, 5-H); 12,50 (1H, ш. с., NH). Знайдено, %: С 51,03; N 20,32; S 22,64; H 6,01. C₆H₈N₂S. Розраховано, %: С 51,43; N 20,00; S 22,86; H 5,71.

Аналогічно одержано сполуку 3.

Трибромід 3-бромметил-2,3-дигідротїазоло[2,3-*b*]імідазолію (2а). До 0,54 г (0,0039 моль) 2-алілтїоімідазолу (1), розчиненого в 10 мл хлороформу, додають 0,4 мл (0,0077 моль) Br₂, розчиненого в 15 мл хлороформу. Перемишування проводять при охолодженні протягом 2 год. Потім реакційну суміш залишають на 24 год. Отриманий осад жовтого кольору відфільтровують та сушать при кімнатній температурі.

Вихід 30 %, T_{топл.} 138–139 °С. Спектр ПМР у ДМСО – D_6 (δ , м. ч., J, Гц): 3,60 (2H, д., SCH₂); 4,46 (2H, м., CH₂Br); 5,11 (1H, м., 3-H); 6,76 (2H, д., 5-H, 6-H); 12,51 (1H, ш. с., NH). Знайдено, %: С 15,72; N 6,29; S 6,72; H 1,94; Br 69,33. C₆H₈N₂SBr₄. Розраховано, %: С 15,65; N 6,09; S 6,96; H 1,74; Br 69,57.

Аналогічно одержано сполуку 4а.

Трійодид 3-йодметил-2,3-дигідротїазоло[2,3-*b*]імідазолію (2б). До 0,3 г (0,002 моль) 2-алілтїоімідазолу (1) в 10 мл етанолу додають при перемишуванні розчин 1,02 г (0,004 моль) I₂ в 20 мл етанолу. Перемишування проводять при охолодженні протягом 2,5 год. Потім реакційну суміш залишають на 24 год. Отриманий осад коричневого кольору відфільтровують та сушать при кімнатній температурі.

Вихід 71 %, T_{топл.} 152 °С. Спектр ПМР у ДМСО – D_6 (δ , м. ч., J, Гц): 3,62 (2H, д., SCH₂); 4,49 (2H, м., CH₂I); 5,13 (1H, м., 3-H); 6,75 (2H, д., 5-H, 6-H); 12,53 (1H, ш. с., NH). Знайдено, %: С 11,02; N 4,58; S 5,07; H 1,42; I 77,91. C₆H₈N₂SI₄. Розраховано, %: С 11,11; N 4,32; S 4,94; H 1,23; I 78,40.

Аналогічно одержано сполуку 4б.

2-цінамілтїоімідазол (3). Вихід 78 %. Спектр ПМР у ДМСО – D_6 (δ , м. ч., J, Гц): 4,08 (2H, д., SCH₂); 6,36 (1H, м, CH=); 6,65 (1H, д, CH–C₆H₅); 6,89 (2H, д, 4-H, 5-H); 7,31...7,69 (5H, м, H аром.); 12,50 (1H, ш. с., N–H). Знайдено, %: С 66,45; H 5,63; N 13,15; S 14,77. C₁₂H₁₂N₂S. Розраховано, %: С 66,63; H 5,59; N 12,95; S 14,82.

Трибромід 3-бром-4-фєніл-8-Н-2,3,4-тригідротїазино[2,3-*b*]імідазолію (4а). Вихід 43 %, T_{топл.} 158–160 °С. Спектр ПМР у ДМСО – D_6 (δ , м. ч., J, Гц): 3,84 (2H, м, SCH₂); 5,64 (1H, м, CHBr); 6,61 (1H, д., CH–C₆H₅); 6,82 (2H, д., 6-H, 7-H); 7,24...7,65 (5H, м, H аром.). Знайдено, %: С 26,65; H 2,45; Br 59,86; N 5,32; S 5,72. C₁₂H₁₂Br₄N₂S. Розраховано, %: С 26,87; H 2,24; Br 59,7; N 5,22; S 5,97.

Трійодид 3-бром-4-фєніл-8-Н-2,3,4-тригідротїазино[2,3-*b*]імідазолію (4б). Вихід 62 %, T_{топл.} 175–177 °С. Спектр ПМР у ДМСО – D_6 (δ , м. ч., J, Гц): 3,83 (2H, м, SCH₂); 5,60 (1H, м, CHI); 6,63 (1H, д., CH–C₆H₅); 6,81 (2H, д., 6-H, 7-H); 7,21...7,60 (5H, м, H аром.). Знайдено, %: С 19,67; H 1,75; I 70,19; N 3,75; S 4,64. C₁₂H₁₂I₄N₂S. Розраховано, %: С 19,89; H 1,66; I 70,17; N 3,87; S 4,42.

Сульфєн 2-алілтїоімідазолу (5). До розчину 0,53 г (0,0038 моль) 2-алілтїоімідазолу і 0,31 г (0,00094 моль) Na₂WO₄·2H₂O в 30 мл етанолу, охолодженого до 5 °С, повільно, при перемишуванні, додають 4 мл (0,039 моль) 30 %-го гідрогєн пероксиду. Реакційну суміш витримують при кімнатній

температурі протягом 96 год. Після закінчення реакції (контроль за допомогою ТШХ) до розчину додають 20 мл 10%-го розчину NaHCO_3 . Через 10 хв випадає білий осад, який відфільтровують та промивають водою.

Вихід 75 %. Спектр ПМР у ДМСО – D_6 (δ , м. ч., J, Гц): 4,11 (2H, д., SCH_2); 5,12 (1H, д., $\text{CH}=\text{}$); 5,24 (1H, д., $\text{CH}=\text{}$); 6,09 (1H, м, CH); 6,85 (2H, д, 4-H, 5-H); 12,53 (1H, ш. с., N–H). Знайдено, %: C 41,73; H 4,81; N 16,20; O 18,36; S 18,9. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: C 41,85; H 4,68; N 16,27; O 18,58; S 18,62.

Сульфон 2-(2,3-дибромпропілтіо)імідазолу (6). До 0,88 г (0,005 моль) сульфону 2-алілтїоімідазолу, розчиненого в 15 мл хлороформу, додають по краплях при перемішуванні розчин 0,26 мл (0,005 моль) Br_2 у 10 мл CHCl_3 впродовж 3 год. Осад, що утворився, відфільтровують та сушать при кімнатній температурі.

Вихід 45 %. Спектр ПМР у ДМСО – D_6 (δ , м. ч., J, Гц): 4,22 (2H, м, SCH_2); 4,48 (2H, м, CH_2Br); 5,10 (1H, м, CHBr); 6,83 (2H, д, 4-H, 5-H); 12,53 (1H, ш. с., N–H). Знайдено, %: C 21,56; H 2,34; Br 48,33; N 8,56; O 9,77; S 9,44. $\text{C}_6\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: C 21,71; H 2,43; Br 48,13; N 8,44; O 9,64; S 9,66.

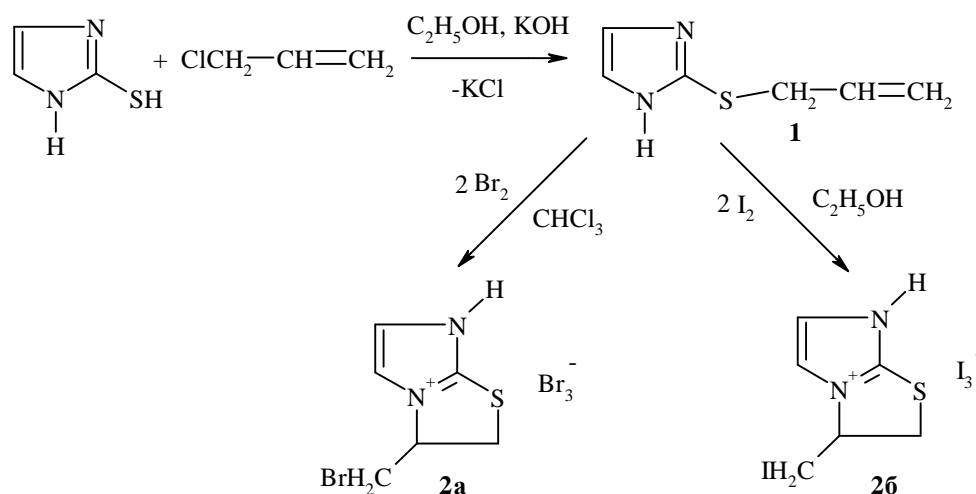
2,3,4-Тригідро-1,1-діоксотіазино[2,3-*b*]імідазол (7). До розчину 0,88 г (0,005 моль) сульфону 2-алілтїоімідазолу в 25 мл ДМСО додають порціями водний розчин 0,41 г (0,005 моль) CH_3COONa і перемішують на магнітній мішалці протягом 2,5 год. Осад відфільтровують та промивають діетиловим етером, сушать при 80 °С.

Вихід 20 %. Спектр ПМР у ДМСО – D_6 (δ , м. ч., J, Гц): 2,84 (2H, ш. м, CH_2); 3,78...4,03 (2H, ш. м, SCH_2); 4,17 (2H, м, N– CH_2); 6,80 (1H, д., 6-H, 7-H). Знайдено, %: C 41,89; H 4,75; N 16,39; O 18,66; S 18,31. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: C 41,85; H 4,68; N 16,27; O 18,58; S 18,62.

3-Бром-2,3,4-тригідро-1,1-діоксо[2,3-*b*]імідазол (8). До розчину 0,76 г (0,0023 моль) диброміду **6** у 20 мл ДМСО додають при перемішуванні водний розчин 0,0023 моль CH_3COONa і залишають на 3 год. Осад, що випав, відфільтровують, промивають діетиловим етером та сушать при 80°C. Вихід 38 %. Спектр ПМР у ДМСО – D_6 (δ , м. ч., J, Гц): 4,28 (2H, м, SCH_2); 5,23 (1H, м, CHBr); 5,92 (2H, м, N– CH_2); 6,83 (2H, д, 4-H, 5-H); 12,53 (1H, ш. с., N–H). Знайдено, %: C 28,76; H 2,83; N 11,34; S 12,85; O 12,57; Br 31,65. $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$. Розраховано, %: C 28,69; H 2,79; N 11,16; S 12,75; O 12,75; Br 31,87.

Виклад основного матеріалу й обґрунтування отриманих результатів дослідження. Взаємодія 2-тіоімідазолу з невеликим надлишком (співвідношення 1:4/3) алілхлориду приводить до утворення 2-алілтїоімідазолу (**1**). Реакцію проводили нагріванням в етанолі при 75 °С протягом 4 год (схема 1). Склад та будову вперше синтезованих сполук доведено елементним аналізом та методом ЯМР ^1H спектроскопії. У спектрі сполуки **1** ідентифіковано сигнали алільного радикалу: дублет двох протонів групи SCH_2 при 3,56 м.ч.; два дублети груп $\text{HC}=\text{}$ при 5,12 м. ч. та 5,20 м. ч., що відповідає цис- та транс-положенню атомів Гідрогену; мультиплет групи $-\text{CH}=\text{}$ при 5,79 м. ч., що надійно підтверджує будову цього гетероциклу.

Схема 1

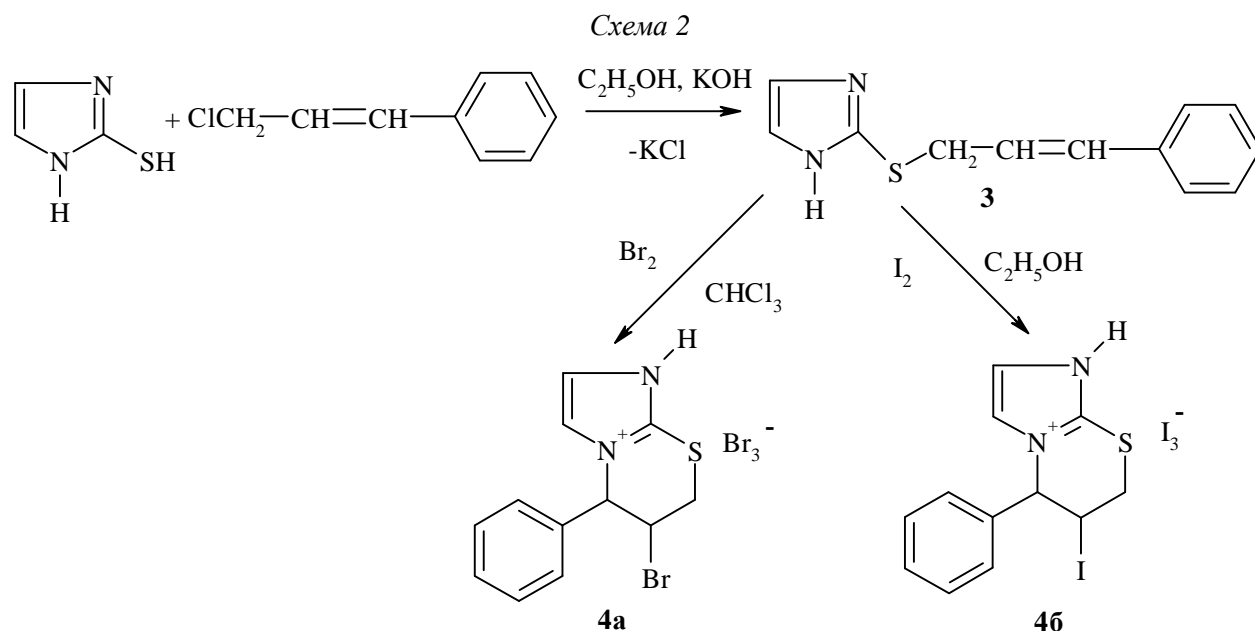


При взаємодії 2-алілімідазолу з бромом у хлороформі та йодом в етанолі в співвідношенні 1:2 відбувається утворення відповідно триброміду та трийодиду 3-бром(йод)метил-2,3-дигідротіазоло[2,3-*b*]імідазолію (**2 а, б**).

Циклізація відбувалася при постійному перемішуванні й охолодженні реакційної суміші льодом (температура близько 5 °С). Підтвердженням утворення тіазольного кільця в сполуках **2 а, б** є дані ЯМР ¹Н спектроскопії. Характерною особливістю спектральних даних сполуки **2а** є наявність мультиплету двох протонів групи CH₂Br при 4,46 м. ч.; дублету двох протонів групи SCH₂ при 3,60 м. ч.; мультиплет протону групи СН тіазольного кільця при 5,11 м. ч.

Отже, приєднання галогену до алкенільного замісника відбувається за механізмом A_E2 з утворенням проміжного онієвого катіона і подальшою циклізацією по нуклеофільному центру (атом N). Розмір утвореного циклу визначається довжиною алкенільного замісника. Оскільки замісником є алільний радикал, то циклізація відбувається з утворенням п'ятичленного (тіазольного) циклу.

Для порівняння впливу будови алкенільного радикалу на проходження реакції галогеноциклізації замість алілхлориду використано більш об'ємний замісник цинамілхлорид, який створює додаткові стеричні перешкоди при перебігу реакції циклізації. При взаємодії 2-тіоімідазолу з невеликим надлишком цинамілхлориду (співвідношення 1:4/3) утворюється 2-цинамілтіоімідазол (**3**) (схема 2).

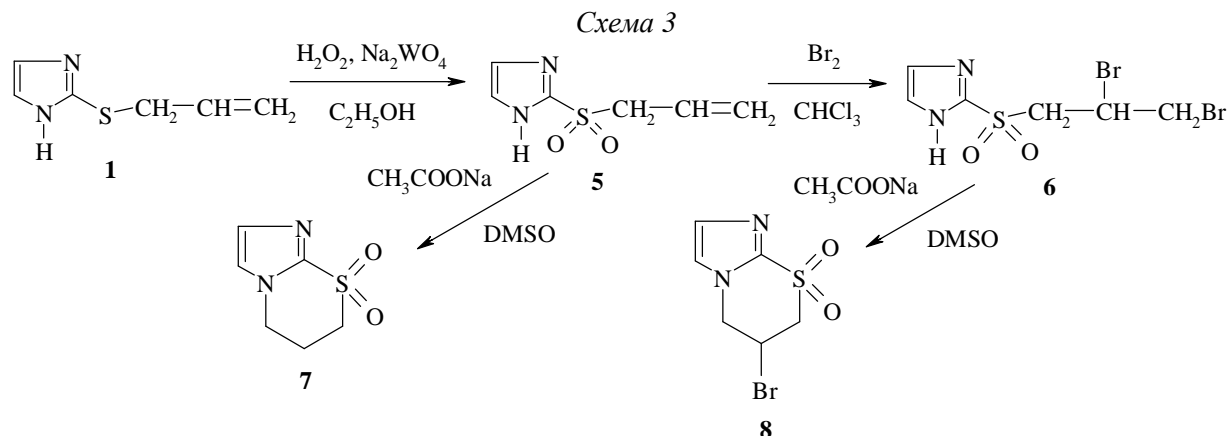


Синтез тривав 4,5 год із періодичним інтенсивним помішуванням реакційної суміші. Контроль повноти перебігу реакції здійснювався методом ТШХ. Підтвердженням проходження реакції алкілювання слугують дані ПМР спектроскопії. У спектрі сполуки **3** ідентифіковано сигнали цинамільного радикалу: дублет двох протонів групи SCH₂ при 4,08 м. ч.; мультиплет протона групи -CH= при 6,36 м. ч.; дублет одного протона групи =CH-C₆H₅ при 6,65 м. ч.; мультиплет п'яти протонів групи C₆H₅ при 7,31...7,69 м. ч.

Дією на сполуку **3** бром у хлороформі та йоду в етанолі одержано гетероциклічні сполуки **4а** та **4б** відповідно. Реакції галогеноциклізації проводилися протягом 3,5 год при постійному перемішуванні й охолодженні реакційної суміші льодом. Підтвердженням утворення тіазінового кільця у сполуках **4 а, б** є дані ЯМР ¹Н спектроскопії. У спектрах цих галогенідів виявлено мультиплети двох протонів групи SCH₂ при 3,84, 3,83 м. ч.; мультиплети протона групи СН-Х при 5,64, 5,60 м. ч.; дублети одного протона групи СН-C₆H₅ при 6,61, 6,63 м. ч. відповідно.

У подальшому планувалося отримати сульфони, що містять у своїй структурі імідазольний фрагмент та встановити особливості проходження реакції окиснення залежно від будови алкенільного замісника [2-4].

На початковому етапі при дії на спиртовий розчин 2-алілітіоімідазолу (**1**) 30%-го розчину гідроген пероксиду в присутності Na₂WO₄·2H₂O вдалося виділити сульфон (**5**) (схема 3).



Сульфен 2-алілітіоімідазолу в ДМСО при дії еквімолярної кількості натрій ацетату легко циклізується з утворенням 2,3,4-тригідро-1,1-діоксотіазино[2,3-*b*] імідазолу (**7**).

Якщо ж на сполуку **5** подіяти розчином бром у CHCl_3 , то відбувається лише приєднання Br_2 до подвійного зв'язку з утворенням сульфону 2-(2,3-дибромпропілтіо)імідазолу (**6**). Така поведінка утвореного сульфону 2-алілітіоімідазолу пояснюється електроноакцепторними властивостями сульфогрупи, під впливом якої відбувається і зменшення електронної густини подвійного зв'язку, і пониження основності атома Нітрогену.

При дії на 2-(2,3-дибромпропілтіо)імідазолу еквімолярної кількості натрій ацетату в розчині ДМСО одержано продукт циклізації 3-бром-2,3,4-тригідро-1,1-діоксотіазино[2,3-*b*]імідазол (**8**).

Склад та будова синтезованих сполук **5–8** підтверджено елементним аналізом, даними ЯМР ^1H спектроскопії та методом ІЧ-спектроскопії.

Так, ІЧ-спектри ациклічних сульфонів **5–6** характеризуються смугами поглинання асиметричних при $1365\text{--}1340\text{ см}^{-1}$ та симетричних валентних коливань сульфогрупи при $1145\text{--}1135\text{ см}^{-1}$, а циклічних сульфонів **7–8** – в області $1355\text{--}1340\text{ см}^{-1}$ та $1135\text{--}1120\text{ см}^{-1}$ відповідно.

У спектрі ПМР сполуки **5** наявний дублет двох протонів групи SCH_2 при 4,11 м. ч.; два дублети груп HC= при 5,12 м. ч. та 5,24 м. ч., що відповідає цис- та транс-положенню атомів Гідрогену; мультиплет одного протона групи $-\text{CH=}$ при 6,09 м. ч. Для сполуки **6** сигнал двох протонів SCH_2 зміщений у слабшу область порівняно зі сполукою **5** і спостерігається при 4,22 м. ч.; мультиплет двох протонів групи CH_2Br спостерігається при 4,48 м. ч.; мультиплет одного протона групи CHBr при 5,10 м. ч. Сигнали протонів груп CH_2N і CHBr тіазину **8** помітно зміщені в слабке поле порівняно з аналогічними сигналами CH_2Br і CHBr диброміду **6**. Сигнал групи SCH_2 тіазину **8** спостерігається практично в тій же області, що й для сульфону 2-(2,3-дибромпропілтіо)імідазолу (**6**). Для сполуки **7** характерним є широкий мультиплет групи CH_2 при 2,84 м. ч., та широкий мультиплет SCH_2 при 3,78...4,03; мультиплет двох протонів групи N-CH_2 при 4,17 м. ч.

Висновки. Розроблено препаративні методики синтезу конденсованих похідних тіазолоімідазолу та тіазіноімідазолу. Підібрано умови, які сприяють селективному окисненню отриманих сполук до відповідних сульфонів. Установлено, що при галогенуванні сульфонів 2-алкенілітіоімідазолів реакція зупиняється на стадії електрофільного приєднання галогену до подвійного зв'язку.

Література

1. Геваза Ю. И. Реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации алкенил- и алкинилзамещенных гетероциклов, протекающие с участием их нуклеофильных центров / Ю. И. Геваза, В. И. Станинец // Укр. хим. журн. – 2002. – Т. 68, № 12. – С. 67–75.
2. Сливка Н. Ю. Синтез 1,1-діоксотіазоло[2,3-*b*]бензімідазолу, 1,1-діоксотіазино[2,3-*b*]бензімідазолу та сульфонів заміщених 2-алкенілітіобензімідазолів / Н. Ю. Сливка, В. І. Станинец, Ю. І. Геваза // Укр. хим. журн. – 2004. – Т. 70, № 2. – С. 108–113.
3. Bland J. M. An intramolecular bromonium to thiiranium ion rearrangement / J. M. Bland, C. H. Stammer // J. Org. Chem. – 1983. – Vol. 48. – P. 4393–4394.
4. Charette A. B. An copedient approach to E,Z-dienes using the Julia olefination / A. B. Charette, C. Berthelette, D. St.-Martin // Tetrahedron Lett. – 2001. – Vol. 26, № 9. – P. 5149–5153.

Адреса для листування:
м. Луцьк, вул. Потапова, 9.
Тел. 24-99-07.

Статтю подано до редколегії
24.02.2010 р.