

РОЗДІЛ III

Органічна хімія

УДК 54.05:542:547.782.9

Ю. І. Геваза – доктор хімічних наук, професор кафедри товарознавства та експертизи харчових продуктів Київського національного торговельно-економічного університету;
Н. Ю. Сливка – кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної та біоорганічної хімії Волинського національного університету імені Лесі Українки;
Т. В. Хартонюк – магістр хімічного факультету Волинського національного університету імені Лесі Українки

Одержання конденсованих сполук на основі 4,5-дифеніл-2-тіоїмідазолу

Роботу виконано на кафедрі органічної і біоорганічної 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 галогеноциклізація 2-алілтїоїмідазолу та 2-цинамїлтїоїмідазолу під дією електрофільних реагентів (Br_2 та I_2) приводить до утворення конденсованих похідних тїазолоїмідазолу та тїазиноїмідазолу. Встановлено основні фактори та підібрано умови, які сприяють селективному окисненню 4,5-дифеніл-2-алілтїоїмідазолу до відповідного сульфону.

Ключові слова: електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація, бромовання, йодування, 4,5-дифеніл-2-алілтїоїмідазол, 4,5-дифеніл-2-цинамїлтїоїмідазол, тїазолоїмідазоли, тїазиноїмідазоли, сульфон.

Геваза Ю. І., Сливка Н. Ю., Хартонюк Т. В. Образование конденсированных соединений на основе 4,5-дифенил-2-тиоимидазола. Проведены реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации полифункциональных ненасыщенных соединений. Показано, что гетероцикллизация 2-алилтиоимидазола та 2-цинамилтиоимидазола под действием электрофильных реагентов (Br_2 та I_2) приводит к образованию конденсированных производных тїазолоимидазола и тїазиноимидазола. Установлены основные факторы и подобраны условия, которые способствуют селективному окислению 4,5-дифенил-2-алилтиоимидазола к соответствующему сульфону.

Ключевые слова: электрофильная внутримолекулярная циклизация, бромирование, иодирование, 4,5-дифенил-2-алилтиоимидазол, 4,5-дифенил-2-цинамилтиоимидазол, тїазолоимидазолы, тїазиноимидазолы, сульфон.

Gevaza Yu. I., Slyvka N. Yu., Khartoniuk T. V. The Receipt of Conditions Compaundes on Base 4,5-difenil-2-tioimidazola. 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 electrophylic substances (Br_2 or I_2) causes to the organization of condensed forms of thiazoloimidazoles and thiazinoimidazoles. The basic factors and conditions, which insured selective oxidization of received combinations to the sulfon, were chosen and installed.

Key words: intramolecular electrophilic cyclization, bromination, iodination, 4,5-difenil-2-alilthioimidazole, 4,5-difenil-2-cinamilthioimidazole, thiazoloimidazoles, thiazinoimidazoles, sulfon.

Постановка наукової проблеми та її значення. Аналіз останніх досліджень із цієї проблеми. Реакції електрофільної гетероциклізації функціонально заміщених олефінів і ацетиленів стали ширше застосовуватися для вирішення проблем синтетичного дизайну гетероциклів і гетероциклічних систем. Цьому сприяє пошук нових варіантів цієї реакції за участю ще недостатньо вивчених функціональних груп ненасичених сполук і залучення нових електрофільних реагентів. Останнім часом

© Геваза Ю. І., Сливка Н. Ю., Хартонюк Т. В., 2011

особливу увагу дослідники звертають на реакції ЕВЦ алкеніл- і алкінілзаміщених гетероциклів. Розробка методів одержання гетероциклічних систем на основі імідазолу способом внутрішньо-молекулярної циклізації його алкенільних похідних має важливе практичне значення. Використання новітніх методів дає змогу отримати цілий спектр цікавих за своєю будовою та властивостями сполук, які можуть і безпосередньо використовуватися, і слугувати синтетичними блоками для отримання структур більш складного характеру [1].

Мета дослідження – на основі реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації розробити препаративні методики синтезу алкенілтіозаміщених похідних 4,5-дифенілімідазолу, оскільки вони володіють широким спектром біологічної активності та підібрати умови, що сприятимуть регіоселективному окисненню алкенілзаміщених похідних тіоімідазолу.

Матеріали та методи. Контроль за ходом реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufor UV–254 (елюент : хлороформ (14 мл) : ацетон (7 мл) : метанол (3 мл), хлороформ (14) : ацетон (7), хлороформ (20) : етанол (4) : ацетон (1)).

Спектри ЯМР¹H розчинів отриманих речовин записано на спектрометрі «Varian VXR–300» в ДМСО–d₆; ПМР – 299,95 МГц (внутрішній стандарт – ТМС (тетраметилсилан)).

4,5-Дифеніл-2-тіоімідазол (1). Суміш 10,7 г (0,1 моль) бензоїну, 3,8 г (0,1 моль) тіосечовини і 60 мл *n*-гексилового спирту кип'яють у приладі Діна-Старка п'ять годин. Після закінчення нагрівання реакційну масу охолоджують до кімнатної температури, осад відфільтровують, промивають водою. Відфільтрований білий осад сушать при кімнатній температурі.

Вихід 40,16 %. $T_{\text{пл}} = 307\text{--}310\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ПМР у ДМСО–d₆ (δ , м. д., J, Гц): 7,11–7,63 (10H, м., $H_{\text{аром}}$), 2 протони NH-груп у цьому випадку не проявляються. Знайдено (%): C 71,32; H 4,65; N 10,95; S 12,6. $C_{15}H_{12}N_2S$. Розраховано (%): C 71,4; H 4,79; N 11,1; S 12,71.

4,5-Дифеніл-2-алілтіоімідазол (2). В одnogорлу колбу місткістю 250 мл, оснащену зворотним холодильником, поміщають 60 мл етилового спирту, 3 г (0,012 моль) 4,5-дифеніл-2-тіоімідазолу, 1,01 г (0,018 моль) KOH, 1,47 мл (0,018 моль) алілхлориду. Реакційну суміш кип'яють протягом трьох годин. Осад KCl відфільтровують, розчинник випарюють. Одержаний осад 4,5-дифеніл-2-алілтіоімідазолу кристалізують із суміші спирт : вода – 2:1, сушать при кімнатній температурі.

Вихід 68 %. $T_{\text{пл}} = 151\text{--}152\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ПМР у ДМСО–d₆ (δ , м. д., J, Гц): 2,78 (2H, д, J = 7,6, SCH₂); 4,91 (1H, д, J = 10,3, CH=); 4,94 (1H, д, J = 18,2, CH=); 5,55 (1H, м, CH); 7,25–8,00 (10H, м, $H_{\text{аром}}$). Знайдено (%): C 73,78; H 5,45; N 9,47; S 10,85. $C_{18}H_{16}N_2S$. Розраховано (%): C 73,93; H 5,52; N 9,58; S 10,97.

Трибромід 3-бромметил-2,3-дигідро-4,5-дифенілтіазоло[2,3-*b*]імідазолію (3). У плоскодонну колбу на 100 мл поміщають 0,4 г (0,00137 моль) 4,5-дифеніл-2-алілтіоімідазолу в 10 мл хлороформу. В колбу поступово прикапують із крапельної лійки 0,106 мл (0,0027 моль) бром, розчиненого в 10 мл хлороформу. Перемішування проводять при охолодженні (~ 0 °C) протягом двох годин. Потім реакційну суміш залишають на 24 години. Отриманий осад відфільтровують та сушать на повітрі.

Вихід 76 %, $T_{\text{пл}} = 165\text{--}166\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ПМР у ДМСО–d₆ (δ , м. д., J, Гц): 3,72 (2H, д, J = 7,2, SCH₂); 4,28 (2H, м, CH₂Br); 5,11 (1H, м, 3–H); 7,32–7,60 (10H, м, $H_{\text{аром}}$). Знайдено (%): C 47,7; H 3,41; Br 35,19; N 6,02; S 6,95. $C_{18}H_{16}Br_4N_2S$. Розраховано (%): C 47,81; H 3,51; Br 35,34; N 6,19; S 7,09.

Трійодид 3-йодметил-2,3-дигідро-4,5-дифенілтіазоло[2,3-*b*]імідазолію (4). У колбу на 100 мл поміщають 0,4 г (0,00137 моль) 4,5-дифеніл-2-алілтіоімідазолу в 10 мл хлороформу, додають 0,522 г (0,002055 моль) йоду розчиненого в 25 мл хлороформу. Перемішування проводять при охолодженні (~ 0 °C) протягом трьох годин. Потім реакційну суміш залишають на 24 години. Отриманий осад відфільтровують та сушать на повітрі.

Вихід 66 %, $T_{\text{пл}} = 156\text{--}157\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ПМР у ДМСО–d₆ (δ , м. д., J, Гц): 3,73 (2H, д, J = 7,2, SCH₂); 4,30 (2H, м, CH₂I); 5,13 (1H, м, 3H); 7,34–7,59 (10H, м, $H_{\text{аром}}$). Знайдено (%): C 39,4; H 2,79; I 46,3; N 4,98; S 5,69. $C_{18}H_{16}I_4N_2S$. Розраховано (%): C 39,58; H 2,95; I 46,47; N 5,13; S 5,87.

4,5-Дифеніл-2-цинамілтіоімідазол (5). У колбу місткістю 250 мл, оснащену зворотним холодильником, поміщають 60 мл етилового спирту, 3 г (0,012 моль) 4,5-дифеніл-2-тіоімідазолу, 1,01 г (0,018 моль) KOH, 2,763 мл (0,018 моль) цинамілхлориду. Реакційну суміш кип'яють протягом 3,5 годин. Осад KCl відфільтровують, розчинник випарюють. Одержаний осад 4,5-дифеніл-2-цинамілтіоімідазолу кристалізують із суміші спирт : вода – 2:1, сушать при кімнатній температурі.

Вихід 96 %, $T_{\text{пл}} = 160\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ПМР у ДМСО–d₆ (δ , м. д., J, Гц): 3,04 (2H, д, J = 7,6, SCH₂); 6,10 (1H, д, J = 18,2, CH=); 6,28 (1H, д, J = 10,5, CH–C₆H₅); 7,17–8,00 (15H, м, $H_{\text{аром}}$). Знайдено (%): C 78,05; H 5,34; N 7,47; S 8,62. $C_{24}H_{20}N_2S$. Розраховано (%): C 78,23; H 5,47; N 7,6; S 8,7.

Трибромід 3-бром-4-феніл-8-Н-2,3,4-тригідро-4,5-дифенілтіазино[2,3-*b*] імідазолію (6). До 0,4 г (0,00109 моль) 4,5-дифеніл-2-цинамілтіоімідазолу (3) в 10 мл хлороформу додають при перемішуванні розчин 0,084 мл (0,00163 моль) бром у 10 мл хлороформу. Перемішування проводять при охолодженні (~0 °С) протягом 3,5 години. Потім реакційну суміш залишають на 24 години. Отриманий осад відфільтровують та сушать на повітрі.

Вихід 73 %, $T_{пл} = 154-155$ °С. Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м. д., J, Гц): 3,23–3,41 (2H, м, SCH₂); 5,45 (1H, м, СНBr); 6,58 (1H, д, J = 10,2, СН–C₆H₅); 7,28–7,73 (15H, м, H_{аром}). Знайдено (%): С 54,4; Н 3,68; Br 36,14; N 5,13; S 5,9. C₂₄H₂₀Br₄N₂S. Розраховано (%): С 54,56; Н 3,82; Br 36,25; N 5,3; S 6,07.

Трийодид 3-йод-4-феніл-8-Н-2,3,4-тригідро-4,5-дифенілтіазино[2,3-*b*] імідазолію (7). До 0,4 г (0,00109 моль) 4,5-дифеніл-2-цинамілтіоімідазолу (3) в 10 мл хлороформу додають при перемішуванні розчин 0,4143 г (0,00163 моль) йоду в 25 мл хлороформу. Перемішування проводять при охолодженні (~0 °С) протягом трьох годин. Потім реакційну суміш залишають на 24 години. Отриманий осад відфільтровують та сушать на повітрі.

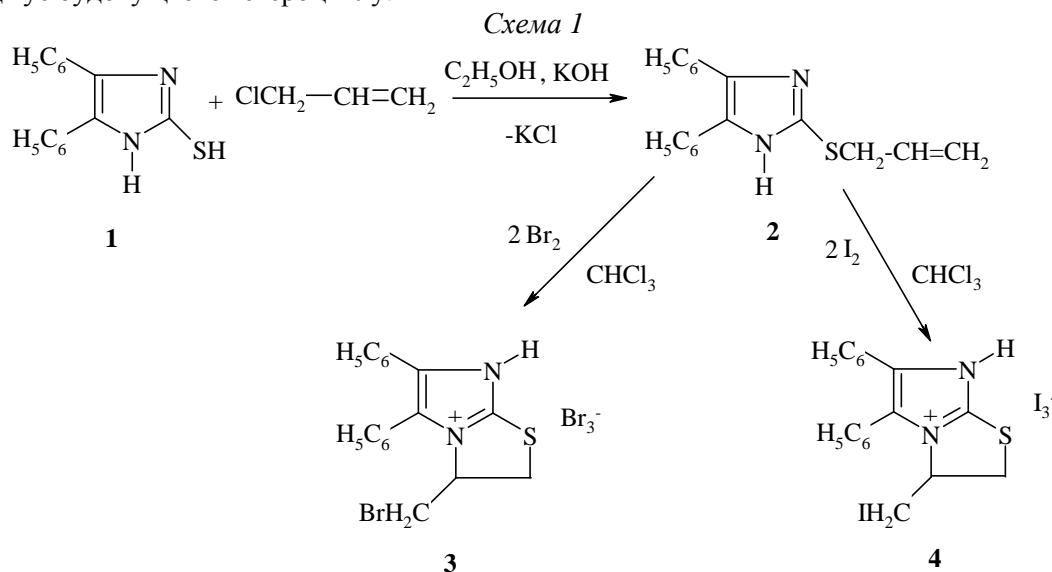
Вихід 45 %, $T_{пл} = 166-167$ °С. Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м. д., J, Гц): 3,63–3,78 (2H, м, SCH₂); 5,67 (1H, м, СНI); 6,69(1H, д, J = 10,5, СН–C₆H₅); 7,37–7,84 (15H, м, H_{аром}). Знайдено (%): С 46,17; Н 3,06; I 40,6; N 4,32; S 5,02. C₂₄H₂₀I₄N₂S. Розраховано (%): С 46,32; Н 3,24; I 40,78; N 4,5; S 5,15.

Сульфон 4,5-дифеніл-2-цинамілтіоімідазолу (8). До розчину 3 г (0,0082 моль) 4,5-дифеніл-2-цинамілтіоімідазолу в 60 мл етилового спирту додають 0,49 г (0,0021 моль) Na₂MoO₄·2H₂O, охолоджують до 0 °С і повільно, перемішуючи, додають 6,57 мл (0,0082 моль) 30%-го пероксиду водню. Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі 48 годин. По закінченні реакції (контроль за допомогою ТШХ) до розчину додають 20 мл 10%-го розчину бісульфіту натрію. Через деякий час, після екстрагування діетиловим етером, випадав білий осад, який відфільтровують і сушать на повітрі.

Вихід 30 %. $T_{пл} = 105-106$ °С. Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м. д., J, Гц): 3,37 (2H, д, J = 7,6, SCH₂); 6,93 (1H, д, J = 10,5, СН–C₆H₅); 6,59 (1H, д, J = 18,2, СН=); 7,27–8,50 (15H, м, H_{аром}). Знайдено (%): С 71,72; Н 5,03; O 8,2; N 7; S 8,4. C₂₄H₂₀O₂N₂S. Розраховано (%): С 71,9; Н 5; O 8; N 7,1; S 8.

Виклад основного матеріалу й обґрунтування отриманих результатів дослідження. Для виконання поставленої мети на початковому етапі було синтезовано 4,5-дифеніл-2-тіоімідазол (1) способом взаємодії бензоїну з тиосечовиною в *n*-гексанолі при кип'ятінні [2]. У спектрі цієї сполуки наявний мультиплетний сигнал ароматичних протонів при 7,11–7,63 м. д., 2 протони NH-груп у цьому випадку не проявляються.

Взаємодія 4,5-дифеніл-2-тіоімідазолу (1) з невеликим надлишком (співвідношення 1:3/2) алілхлориду приводить до утворення 4,5-дифеніл-2-алілтіоімідазолу (2). Реакцію проводили нагріванням в етанолі при кип'ятінні протягом трьох годин (схема 1). Склад та будову вперше синтезованих сполук доведено елементним аналізом та методом ЯМР ¹H спектроскопії. У спектрі сполуки 2 ідентифіковано сигнали алільного радикалу: дублет двох протонів групи SCH₂ при 2,78 м. д.; дублети двох протонів СН₂-групи при 4,91 м. д., 4,94 м. д., мультиплет протона СН-групи при 5,55 м. д., що підтверджує будову цього гетероциклу.

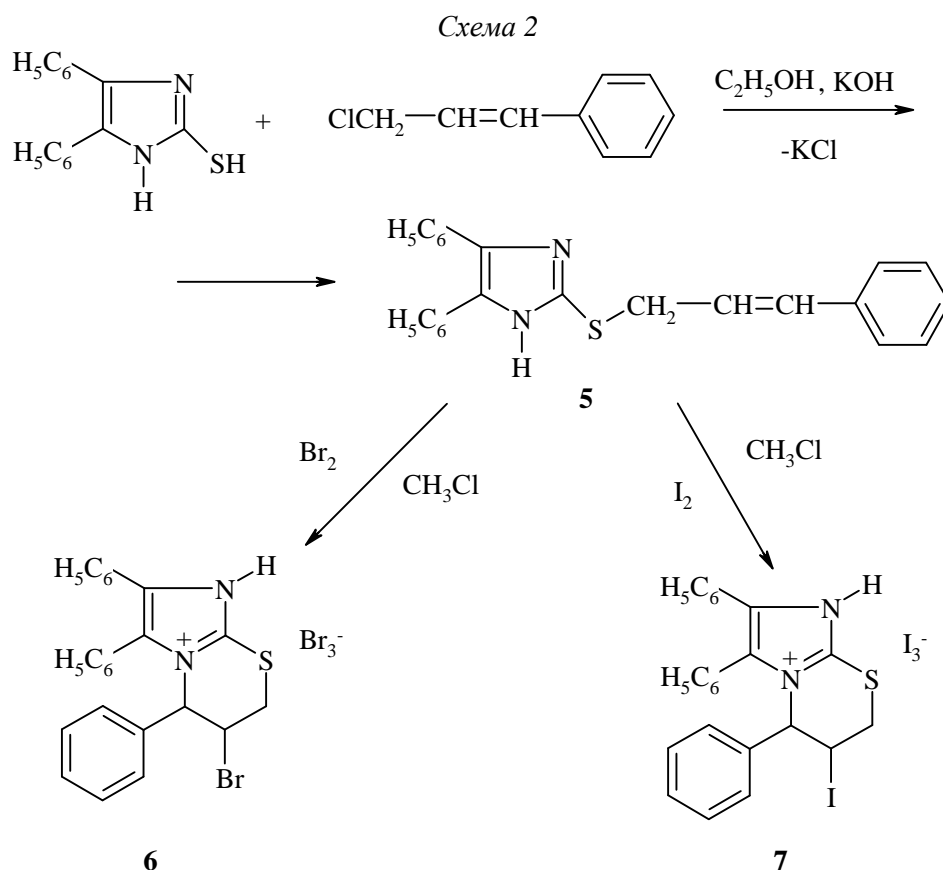


При взаємодії 4,5-дифеніл-2-алілітіоімідазолу з бромом у хлороформі та йодом у хлороформі в співвідношенні 1:2 відбувається утворення відповідно триброміду та трийодиду 3-бром(йод)метил-2,3-дигідро-4,5-дифенілтіазоло[2,3-*b*]імідазолію (**3**, **4**).

Циклізація відбувалася при постійному перемішуванні й охолодженні реакційної суміші льодом (температура близько 5 °С). Підтвердженням утворення тіазольного кільця в сполуках **3**, **4** є дані ЯМР ¹H спектроскопії. Характерною особливістю спектральних даних сполуки є наявність мультиплету двох протонів групи CH₂NHg при 4,28 та 4,30 м. д.; дублету двох протонів групи SCH₂ при 3,72, і 3,73 м. д.; мультиплет протону групи CH тіазольного кільця при 5,11 і 5,13 м. д. відповідно.

Отже, реакція галогеноциклізації алкенілзаміщених похідних 2-алілі-тіоімідазолу відбувається регіоселективно з утворенням тіазольного (п'ятичленного) циклу у складі конденсованих сполук **3**, **4**. Селективність реакції визначається природою і положенням замісників в алільному фрагменті, зв'язаному з атомом сірки.

Для порівняння впливу будови алкенільного радикала на проходження реакції галогеноциклізації замість алілхлориду використано більш об'ємний замісник цинамілхлорид, який створює додаткові стеричні перешкоди при перебігу реакції циклізації. Для цього 4,5-дифеніл-2-тіоімідазол **1** вводили в реакцію алкілювання з цинамілом хлористим (співвідношення 1:3/2) і еквімолярною кількістю KOH (схема 2). Одержали сполуку 4,5-дифеніл-2-цинамілтіоімідазол (**5**).



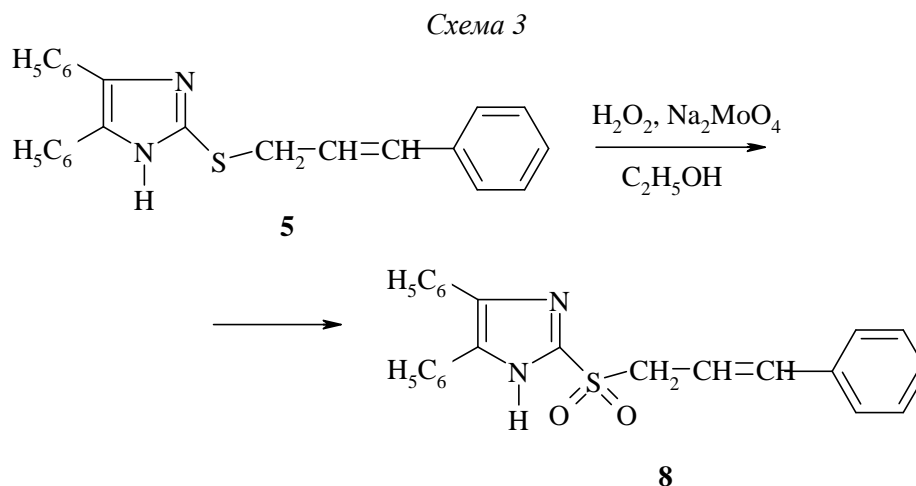
Синтез тривав три години з періодичним інтенсивним помішуванням реакційної суміші. Контролювали повноту перебігу реакції методом ТШХ. Підтвердженням проходження реакції алкілювання слугують дані ПМР спектроскопії. У спектрі сполуки **5** ідентифіковано сигнали цинамільного радикала: дублет двох протонів групи SCH₂ при 3,04 м. д.; мультиплет протона групи -CH= при 6,10 м. д.; дублет одного протона групи -CH-C₆H₅ при 6,28 м. д.

Під час дії на 4,5-дифеніл-2-цинамілтіоімідазол (**5**) бромом чи йодом у хлороформі було виділено осад – триброміду 3-бром-4-феніл-8-Н-2,3,4-тригідро-4,5-дифенілтіазино[2,3-*b*]імідазолію (**6**) та трийодиду 3-йод-4-феніл-8-Н-2,3,4-тригідро-4,5-дифенілтіазино[2,3-*b*]імідазолію (**7**), що містять тіазиний (шестичленний) цикл у своєму складі (схема 2). Підтвердженням цього є дані ЯМР ¹H спектроскопії. У спектрах цих галогенідів виявлено мультиплети двох протонів групи SCH₂ в області 3,23–3,41

та 3,63–3,78 м. д.; мультиплети протона групи CHNal_g при 5,45 і 5,67, м. д.; дублети одного протона групи $\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ при 6,58 та 6,69 м. д. відповідно.

Надалі планувалося отримати сульфони, що містять у своїй структурі імідазольний фрагмент, та встановити особливості проходження реакції окиснення залежно від будови алкенільного замісника [3].

Внаслідок окиснення сполуки **5** гідроген пероксидом у присутності $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1:4) як каталізатора, при кімнатній температурі вдалося виділити сулфон **8** (див. схему 3).



Після закінчення реакції проводили контроль за допомогою методу ТШХ, у результаті чого підтверджено індивідуальність синтезованої речовини. Склад та будову синтезованої сполуки **8** підтверджують елементний аналіз, дані ЯМР ^1H спектроскопії та метод ІЧ-спектроскопії.

Так, ІЧ-спектри ациклічного сульфону характеризуються смугами поглинання асиметричних при $1365\text{--}1340\text{ см}^{-1}$ та симетричних валентних коливань сульфогрупи при $1145\text{--}1135\text{ см}^{-1}$.

У спектрі сполуки **8** виявлено сигнали цинамільного радикала: дублет двох протонів групи SCH_2 при 3,37 м. д.; мультиплет протона групи $-\text{CH}=\text{CH}-$ при 6,59 м. д.; дублет одного протона групи $=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ при 6,93 м. д., що підтверджує будову цього гетероциклу.

Висновки. Розроблено препаративні методики синтезу конденсованих похідних тiazолоімідазолу та тiazиноімідазолу. Реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації для алкенілзаміщених похідних імідазолу відбуваються регіоселективно, у результаті чого одержано лише один продукт циклізації. Конкурентне утворення п'яти- або шестичленних гетероциклів у реакції галогенциклізації 2-алкенілтіоімідазолів може бути передбачено на підставі теоретичних уявлень правила Марковникова.

Підібрано умови, які сприяють селективному окисненню алкенілтіоаміщених похідних 4,5-дифенілімідазолу до відповідних сульфонів.

Список використаної літератури

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. Кочергин П. М. Улучшенная методика получения 2-меркаптоимидазолов из α -оксикетонів / П. М. Кочергин // Журн. орг. хим. – 1961. – Т. 31 (4). – С. 1093–1096.
3. Сливка Н. Ю. Синтез 1,1-діоксотіазоло[2,3-*b*]бензімідазолу, 1,1-діоксотіазино[2,3-*b*]бензімідазолу та сульфонів заміщених 2-алкенілтіобензімідазолів / Н. Ю. Сливка, В. І. Станинец, Ю. І. Геваза // Укр. хим. журн. – 2004. – Т. 70, № 2. – С. 108–113.

Статтю подано до редколегії
20.10.2011 р.