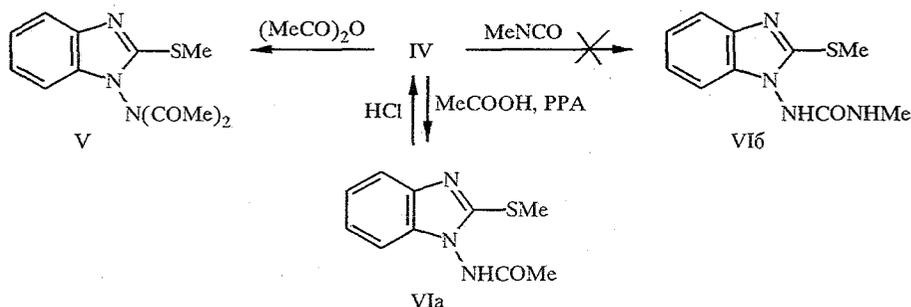


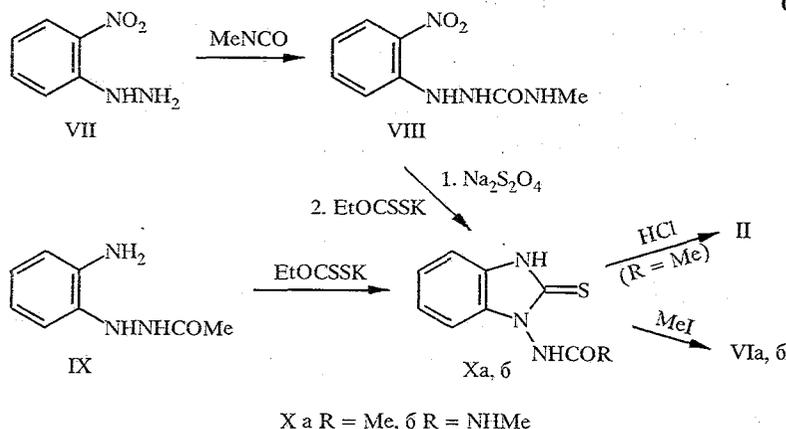
Ацилирование 1-амино-2-метилтиобензимидазола (IV), полученного метилированием тиона II по методу [3], мы изучали, используя различные реагенты. Так, при кипячении соединения IV с ангидридом уксусной кислоты с выходом 64% получен 1-диацетиламино-2-метилтиобензимидазол (V). Нагревание соединения IV с уксусной кислотой в ПФК приводит к образованию моноацетилпроизводного VIa. Однако ацетилирование бензимидазола IV хлорангидридом уксусной кислоты в присутствии триэтиламина положительных результатов не дало.

Схема 2



При попытке получить 1-(3-метилуреидо)-2-метилтиобензимидазол (VIб) взаимодействием соединения IV с метилизоцианатом из реакционной смеси выделено только исходное соединение IV. Поэтому для синтеза соединений VIa,б мы разработали другой способ, используя для получения 1-аминобензимидазолин-2-тиона подход, предложенный в работе [3], т. е. они получены циклизацией 1-замещенных-2-(2-аминофенил)гидразинов с этилхлорангидридом калия с последующим S-метилированием образующихся 1-ациламинобензимидазолин-2-тионов Ха,б йодметаном. 4-Метил-1-(2-нитрофенил)семикарбазид (VIII) был получен путем взаимодействия метилизоцианата с 2-нитрофенилгидразином (VII).

Схема 3



X a R = Me, б R = NHMe

Установлено, что гидролиз ацетилпроизводных VIa и Ха при 24-часовом кипячении в 5% водном растворе гидроксида натрия не протекает, но при 5-часовом нагревании с концентрированной соляной кислотой в 2-пропанол были получены соответствующие 1-аминобензимидазолы IV и II. Гидролиз соединений VIб и Xб в данных условиях не происходит.

В ИК спектрах 1-аминобензимидазолов VIa,б и Ха,б наблюдаются полосы поглощения в областях $3296...3136$ и $1680...1528$ cm^{-1} , вызванные валентными и деформационными колебаниями связи N—H, и полоса поглощения карбонильной группы при $1712...1672$ cm^{-1} . В ИК спектре

Характеристика соединений V, VIa,б, VIII, Xa,б

Соединение	$T_{пл}$, °C (растворитель)	ИК спектр, $см^{-1}$	Спектры ПМР*, δ , м. д.	Выход, %
V	93...95 (EtOH)	1728 (CO), 1699 (CO)	2,36 (6H, с, CH ₃), 2,78 (3H, с, SCH ₃), 7,28...7,41 (4H, м, ArH)	63
VIa	198,5...199,5 (хлороформ)	3168 (NH), 1712 (CO), 1648...1680 (NH)	2,10 (3H, с, CH ₃), 2,65 (3H, с, SCH ₃), 7,11...7,62 (4H, м, ArH)	53 (A) 86 (Б)
VIб	251,5...252 (EtOAc)	3296 (NH), 1700 (CO), 1528 (NH)	2,72 (3H, с, CH ₃), 3,05 (3H, д, $J = 6$ Гц, CH ₃), 6,03 (1H, с, NH), 7,15...7,25 (2H, м, ArH)	53
VIII	203,5...204,5 (MeOH)	3320 (NH), 1699 (CO), 1640 (CO)	2,68 (3H, д, $J = 4$ Гц, CH ₃), 6,87 (1H, д. т, $J = 7$ и 2 Гц, ArH), 7,35 (1H, д. т, $J = 8$ и 2 Гц, ArH), 7,50 (1H, д. д, $J = 8$ и 7 Гц, ArH), 7,82 (1H, д. д, $J = 8$ и 2 Гц, ArH), 9,02 (1H, с, NH)	65
Xa	283...284 (EtOH)	3264 (NH), 1688 (CO)	2,10 (3H, с, CH ₃), 7,17...7,22 (4H, м, ArH), 11,04 (1H, с, NH)	65
Xб	240...242 (PrOH)	3312, 3136 (NH), 1672 (CO), 1580 (NH)	2,58 (3H, д, $J = 6$ Гц, CH ₃), 7,16 (4H, с, ArH), 9,10 (1H, с, NH)	37

* Спектры ПМР соединений VIa, Xa,б получены в (CD₃)₂SO,
V и VIб — CDCl₃, VIII — (CD₃)₂CO.

1-диацетиламино-2-метилтиобензимидазола (V) наблюдаются полосы поглощения карбонильных групп при 1728 и 1699 $см^{-1}$, а в спектре ПМР этого соединения имеется синглет обеих метильных групп при 2,36 м. д. В спектрах ПМР синтезированных соединений VIa,б сигнал метилтиогруппы наблюдается при 2,65 и 2,72 м. д., что согласуется с данными ранее синтезированных 2-метилтиобензимидазолов [1, 2]. Протоны метильной группы соединений VIII, Xб и VIб резонируют в области 2,58...3,05 м. д. в виде дублета.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на приборе Specord M-80. Спектры ПМР получены на спектрометре Tesla BS-587 A (80 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление УФ светом и парами йода.

Данные элементного анализа соединений V, VIa,б, VIII, Xa,б на С, Н и N соответствуют вычисленным.

1-Аминобензимидазолин-2-тион (II). А. Через раствор 8,2 г (200 ммоль) гидроксида натрия в 20 мл воды в течение 2 ч пропускают большой избыток сероводорода. Затем добавляют 15,9 г (75 ммоль) соединения Ia [5] и реакционную смесь доводят до кипения. После самоохлаждения до комнатной температуры подкисляют разбавленной (1 : 1) уксусной кислотой до pH 6, осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают 3,8 г (31%) соединения II. Фильтрат подкисляют конц. HCl до pH 1, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают водой. После очистки растворением в водном растворе гидрокарбоната натрия фильтрованием и подкислением конц. HCl получают 2,2 г (15%) бензимидазол-2-сульфоислоты (III), $T_{пл}$ 368...369 °C (лит. $T_{пл}$ 365...368 °C [6]). Структуру этого соединения подтверждают

Данные элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		
		С	Н	N
V	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	<u>54,74</u>	<u>4,94</u>	<u>15,91</u>
		54,70	4,97	15,95
VIa	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ OS	<u>54,29</u>	<u>5,01</u>	<u>18,99</u>
		53,98	4,91	18,73
VIб	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ OS	<u>50,49</u>	<u>5,21</u>	<u>23,79</u>
		50,83	5,12	23,71
VIII	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₃	<u>46,54</u>	<u>4,95</u>	<u>26,73</u>
		46,22	4,75	26,70
Xa	C ₉ H ₉ N ₃ OS	<u>52,51</u>	<u>4,66</u>	<u>20,05</u>
		52,16	4,38	20,27
Xб	C ₉ H ₁₀ N ₄ OS	<u>48,47</u>	<u>4,44</u>	<u>25,09</u>
		48,63	4,54	25,21

также идентичность ИК спектров и отсутствие депрессии температуры плавления смешанного образца.

Б. Через раствор 0,32 г (14 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл воды в течение 2 ч пропускают избыток сероводорода, затем добавляют 0,4 г (2,4 ммоль) соединения Iб [7], 5 мл 2-пропанола и кипятят 24 ч. 2-Пропанол отгоняют, а остаток подкисляют разбавленной (1 : 1) уксусной кислотой до pH 6, осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают 0,1 г (39%) соединения II.

В. В раствор 0,3 г (1,4 ммоль) соединения IXa в 25 мл 2-пропанола добавляют 3 мл конц. HCl и кипятят 4 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают 0,15 г (63%) соединения II. Во всех случаях $T_{пл}$ 212...213 °C (из этанола) (лит. $T_{пл}$ 212...213 °C [3]).

1-Амино-2-метилтиобензимидазол (IV). Синтезируют аналогично соединению II по методу В из соединения IVa. Выход соединения IV 73%, $T_{пл}$ 209...210 °C (лит. $T_{пл}$ 208...209 °C [3]).

1-Диацетиламино-2-метилтиобензимидазол (V). Раствор 0,5 г (2,8 ммоль) соединения IV в 1 мл уксусного ангидрида кипятят 1 ч. Затем уксусный ангидрид отгоняют в вакууме, а остаток разбавляют водой, осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают соединение V (табл. 1).

1-Ацетиламино-2-метилтиобензимидазол (VIa). А. Смесь 0,5 г (2,8 ммоль) соединения IV и 1,2 мл (20,3 ммоль) ледяной уксусной кислоты в 6 г ПФК при перемешивании нагревают 2,5 ч при 130 °C. После охлаждения реакционную смесь разбавляют водой, нейтрализуют водным аммиаком, осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают соединение VIa (табл. 1).

Б. В раствор 1,9 г (20 ммоль) соединения Xa и 0,41 г (21 ммоль) гидроксида натрия в 40 мл смеси 2-пропанола с водой (1 : 1), охлажденной до 15 °C, при перемешивании добавляют 0,7 г (23 ммоль) йодметана и кипятят с обратным холодильником 1 ч. Затем охлаждают, кристаллический осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают соединение VIa.

2-Метилтио-1-(3-метилуреидо)бензимидазол (VIб). Синтезируют из соединения Xб аналогично соединению VIa по методике Б и получают соединение VIб (табл. 1).

4-Метил-1-(2-нитрофенил)семикарбазид (VIII). Смесь 1 г (6,5 ммоль) соединения VII, 0,38 г (6,5 ммоль) метилизоцианата, 7,5 мл безводного ацетонитрила и 3,25 мл безводного ДМФА выдерживают при комнатной температуре 24 ч, затем выливают в воду, осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают соединение VIII (табл. 1).

1-Ацетиламинобензимидазолин-2-тион (Xa). Раствор 0,4 г (2,4 ммоль) соединения IX [8] и 0,46 г этилксантогената калия (2,9 ммоль) в 5 мл воды и 10 мл 2-пропанола кипятят 3 ч. Затем 2-пропанол отгоняют, остаток подкисляют разбавленной (1 : 1) уксусной кислотой до pH 6, осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают соединение Xa (табл. 1).

1-(3-Метилуреидо)бензимидазолин-2-тион (Хб). К фиолетовому раствору 5,2 г (25 ммоль) соединения VIII в 20 мл 25% водного аммиака и 50 мл 2-пропанола при комнатной температуре и перемешивании порциями добавляют дитионит натрия до получения желтой суспензии. Кристаллы отфильтровывают, а в фильтрат добавляют 5,1 г (32 ммоль) этилксантогената калия. После 30 ч кипячения раствор концентрируют до 1/3 объема и подкисляют разбавленной (1 : 1) уксусной кислотой до pH 6. Осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают соединение Хб (табл. 1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брукштус А. Б., Гаралене В. Н., Сирвидите А. Р-Р., Даукшас В. К. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — № 6. — С. 24.
2. Брукштус А. Б., Гаралене В. Н., Сирвидите А. Р-Р., Даукшас В. К. // Хим.-фарм. журн. — 1995. — № 5. — С. 30.
3. Крышталюк О. В., Кузьменко О. В., Пожарский А. Ф. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28. — С. 2328.
4. Кузьменко В. В., Пожарский А. Ф., Кузьменко Т. А., Крышталюк О. В. // ЖОрХ. — 1993. — Т. 29. — С. 1896.
5. Кузьменко Т. А., Кузьменко В. В., Пожарский А. Ф., Симонов А. М. // ХГС. — 1988. — № 8. — С. 1070.
6. Knobloch W., Rintelen K. // Arch. Pharm. — 1958. — Bd 291. — S. 180; C. A. — 1959. — Vol. 53. — 3197.
7. Пожарский А. Ф., Кузьменко В. В., Бумбер А. А., Петров Э. С., Терехова М. И., Чикина Н. Л., Нанавян И. М. // ХГС. — 1989. — № 2. — С. 221.
8. Abramovich R., Schofield K. // J. Chem. Soc. — 1955. — N 8. — P. 2326.

Вильнюсский университет,
Вильнюс 2006

Поступило в редакцию 15.12.95