

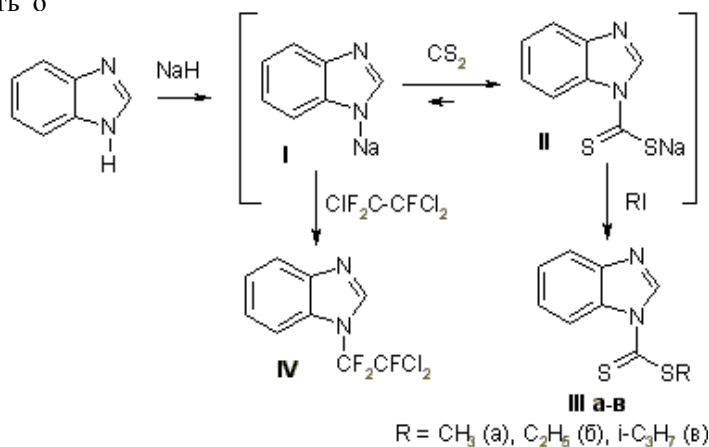
РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ 1-ДИТИОКАРБОКСИБЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Исследованы реакции алкилирования 1-дитиокарбоксібенимидазола различными алкилгалогенидами. Показана обратимость взаимодействия бензимидазол-натрия с сероуглеродом. Проведено алкилирование 1-метилдитиокарбоксии-производных бензимидазола и 2-метилбензимидазола. Синтезирован первый краситель с метилдитиокарбоксии-группой у атома азота.

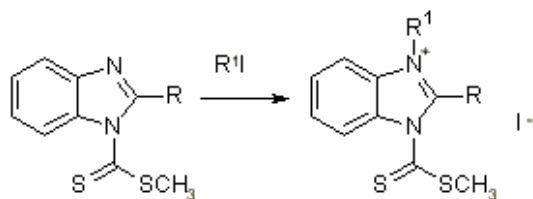
Продукты взаимодействия сероуглерода с вторичными аминами известны давно. Некоторые из них применяются в медицине, например, тетраэтилтиурамдисульфид (тетурам) — известное средство от алкоголизма. Реакции азотистых гетероциклов с сероуглеродом до недавнего времени не изучались, что, по-видимому, объясняется низкой нуклеофильностью субстрата. Ранее было показано, что натриевые производные имидазола [1], 2-метилбензимидазола [2], бензотриазола, карбазола и индазола [3] реагируют с сероуглеродом только в безводных условиях с образованием 1-дитиокарбоксийлатов, алкилированием которых метилйодидом получены соответствующие 1-метилдитиокарбоксии производные этих гетероциклов. Взаимодействие с другими алкилирующими агентами не изучалось. Полученные метилдитиокарбоксии ввели в реакции десульфогалогенирования [3] или передачи всей дитиокарбоксии группы от гетероцикла на другие объекты [1].

В настоящей работе мы изучали взаимодействие натриевой соли незамещенного бензимидазола (I) с сероуглеродом с последующим алкилированием образовавшейся дитиокарбоксийлатной соли (II) различными алкилиодидами. По скорости перехода оранжево-красной окраски, характерной для дитиокарбоксии соли, в желтую окраску алкилдитиокарбоксии можно было судить о времени прохождения реакции. Было найдено, что скорость алкилирования сильно зависит от активности алкилиодида. Так, взаимодействие с иодметаном проходит за 1–2 мин и сопровождается значительным экзотермическим эффектом. Этилиодид реагирует в течение 7–8 мин, а время взаимодействия изопропилиодида составило около 45 мин. Во всех случаях с хорошим выходом были получены алкилдитиокарбоксии III а–в. Мы решили проверить возможность алкилирования еще более слабым электрофилом — 1,2,2-трихлортрифторэтаном (фреоном-113). Как и ожидалось, реакция протекала крайне медленно.

Через 7 дней, хотя окраска реакционной смеси еще оставалась оранжево-красной, то есть алкилирование до конца не прошло, реакционную смесь обработали и неожиданно обнаружили, что продукт алкилирования не содержит серы. Согласно физическим константам и спектральным данным выделенный продукт оказался 1-(2,2-дихлортрифторэтил)бензимидазолом (IV), описанным недавно в работе [4]. Такое протекание реакции предположительно может быть объяснено обратимостью процесса взаимодействия бензимидазол-натрия с сероуглеродом. Хотя обычно серосодержащие нуклеофилы, как правило, более активны, чем соответствующие азотистые нуклеофилы, бензимидазолдитиокарбоксийлат натрия (II), поскольку заряд делокализован между двумя атомами серы, является более слабым нуклеофилом, чем бензимидазол-натрий (I). В безводной среде в присутствии избытка сероуглерода равновесие практически нацело смещено в сторону образования соли II, которая легко реагирует с активными электрофилами. В случае слабых электрофилов, таких как фреон-113, дитиокарбоксийлат II вообще не реагирует, а находящийся в незначительной концентрации более сильный нуклеофил — бензимидазол-натрий (I), медленно взаимодействует с образованием соединения IV.



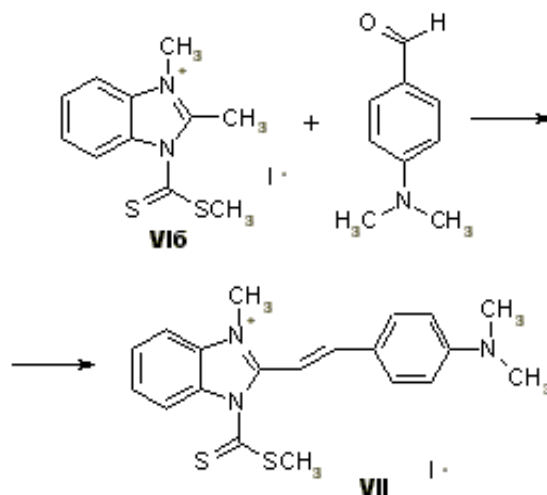
Нами были изучены реакции полученных дитиокарбоксилатов III а–в с метил- и этилиодидами. Известно, что алкилдитиокарбаматы вторичных аминов алкилируются по атому серы, тогда как замещенные по положению 1 бензимидазолы — по атому азота в положении 3. Следовательно, дитиокарбоксилаты III а–в, исходя из строения их молекул, могут алкилироваться как по атому серы, так и по атому азота. Для исследования нами были выбраны 1-метилдитиокарбокситбензимидазол (III а) и описанный ранее [2] 1-метилдитиокарбоксит-2-метилбензимидазол (V). Реакции проводили путем длительного кипячения соединений III а и V с алкилиодидами в ацетонитриле. Окончание реакции определяли методом ТСХ. Во всех случаях получены продукты алкилирования только по атому азота (VI а–г), строение которых однозначно доказывается спектрами ЯМР. Так, при метилировании соединения III а получена четвертичная соль, в спектрах ЯМР которой метильные группы сильно различаются по значениям химических сдвигов (3.3 и 4.0 м.д. соответственно), что указывает на N-алкилирование. В случае S-алкилирования должна была получиться соль с одинаковыми или очень близкими значениями химических сдвигов для метильных групп. Скорость алкилирования сильно зависит как от активности электрофила, так и от наличия заместителя во втором положении бензимидазольного ядра. Так, время алкилирования III а метилиодидом составило 6 ч, тогда как соединение V было полностью прометиловано за 1.5 ч. Время взаимодействия с этилиодидом составило 18 и 5 ч соответственно.



III а: R = H. V: R = CH₃. VI а–г: R = H, R¹ = CH₃ (а); R = CH₃, R¹ = CH₃ (б); R = H, R¹ = C₂H₅ (в); R = CH₃, R¹ = C₂H₅ (г).

Соли VI а,в, не содержащие во втором положении гетероцикла метильной группы, являются гидролитически неустойчивыми, и при растворении в воде или содержащих воду растворителях разлагаются с образованием 1-метилбензимидазола гидроиодида, сероокси углерода и метилмеркаптана. В отличие от них соли VI б,г более стабильны за счет донорного влияния метильной группы, что приводит к стабилизации положите-

льного заряда. Взаимодействием соли VI б с диметиламинобензальдегидом был получен устойчивый краситель с дитиокарбаматной группой у атома азота (VII), имеющий максимум поглощения 461 нм:



Таким образом, нами впервые получены 1-дитиокарбокситные производные незамещенного бензимидазола, показаны зависимости времени алкилирования от электрофильности алкилирующих агентов, изучены возможности получения четвертичных солей и красителей исходя из соответствующих дитиокарбаматов.

Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹⁹F регистрировались на приборе Varian VXR-300 (рабочая частота 300 МГц, внутренние стандарты — ТМС и фтортрихлорметан), используя в качестве растворителя дейтерохлороформ для соединений III а–в, и DMSO-d₆ для остальных веществ. Коммерчески доступный гидрид натрия использовали в виде 50 %-й суспензии в минеральном масле (Aldrich). Диметилформамид перегоняли над гидридом кальция после предварительной фракционной перегонки. Ацетонитрил очищали перегонкой над P₂O₅. Результаты исследования соединений III а–в и VI а–г приведены в таблице.

1-Алкилдитиокарбоксит-бензимидазолы (III а–д). Суспендировали в атмосфере аргона 0.52 г (0.011 моль) 50 %-го гидрида натрия в 10 мл безводного ДМФА и при охлаждении до 0–10 °С прикапывали раствор 1.18 г (0.01 моль) бензимидазола в 10 мл безводного ДМФА. Перемешивали при комнатной температуре 20 мин и снова охлаждали до 5 °С. Прибавляли 1.5 г (0.2 моль) безводного сероуглерода и перемешивали еще 20 мин при этой температуре. К образовавшемуся красному раствору прибавляли в один прием 0.2 моль соответ-

Данные элементного анализа и спектров ПМР соединений III а-в и IV а-г

Соединение	Выход, %	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		Спектры ПМР
			S	I		S	I	
III а	72	61–62	30.64	—	$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$	30.79	—	2.91 с (3H, CH_3), 7.35–7.45 м (2H, $\text{H}_{аром}$), 7.79–7.83 м (1H, $\text{H}_{аром}$), 8.51–8.55 м (1H, $\text{H}_{аром}$), 8.89 с (1H, $\text{H}_{аром}$)
б	65	31–32	28.63	—	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$	28.84	—	1.46 т (3H, CH_3), 3.42 кв (2H, CH_2), 7.38–7.47 м (2H, $\text{H}_{аром}$), 7.77–7.84 м (1H, $\text{H}_{аром}$), 8.52–8.56 м (1H, $\text{H}_{аром}$), 8.86 с (1H, $\text{H}_{аром}$)
в	74	47–48	27.25	—	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$	27.13	—	1.59 д (6H, CH_3), 4.15 кв (1H, CH), 7.33–7.41 м (2H, $\text{H}_{аром}$), 7.76–7.82 м (1H, $\text{H}_{аром}$), 8.52–8.56 м (1H, $\text{H}_{аром}$), 8.84 с (1H, $\text{H}_{аром}$)
IVа	82	167–168	—	36.07	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{S}$	—	36.13	3.31 с (3H, CH_3), 4.02 с (3H, CH_3), 7.85–7.91 м (2H, $\text{H}_{аром}$), 8.09–8.13 м (1H, $\text{H}_{аром}$), 8.41–8.45 м (1H, $\text{H}_{аром}$), 10.59 с (1H, $\text{H}_{аром}$)
б	94	153–155	—	34.55	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{S}$	—	34.71	2.96 с (3H, CH_3), 3.38 с (3H, CH_3), 4.06 с (3H, CH_3), 7.75–7.81 м (2H, $\text{H}_{аром}$), 7.95–8.00 м (1H, $\text{H}_{аром}$), 8.11–8.15 м (1H, $\text{H}_{аром}$)
в	62	132–134	—	34.37	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{S}$	—	34.71	1.53 т (3H, CH_3), 2.99 с (3H, CH_3), 4.61 кв (2H, CH_2), 7.78–7.87 м (2H, $\text{H}_{аром}$), 7.96–7.99 м (1H, $\text{H}_{аром}$), 8.15–8.25 м (1H, $\text{H}_{аром}$), 10.66 с (1H, $\text{H}_{аром}$)
г	83	125–127	—	33.81	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{S}$	—	33.46	1.48 т (3H, CH_3), 2.99 с (3H, CH_3), 3.05 с (3H, CH_3), 4.58 кв (2H, CH_2), 7.78–7.87 м (2H, $\text{H}_{аром}$), 7.96–7.99 м (1H, $\text{H}_{аром}$), 8.15–8.25 м (1H, $\text{H}_{аром}$)

ствующего иодистого алкила. Перемешивали при комнатной температуре до перехода окраски раствора из красной в желтую. Выливали в 200 мл воды. Экстрагировали выпавший продукт диэтиловым эфиром (3×50 мл). Эфирные вытяжки промывали водой (3×100 мл), сушили сульфатом магния. Эфир упаривали досуха, остаток кристаллизовали из гексана.

1-Метилдитиокарбоксо-3-алкилбензимидазольный иодиды и 1-метилдитиокарбоксо-2-метил-3-алкилбензимидазольный иодиды (IV а-г). Кипятили 0.005 моль соответствующего метилдитиокарбоната и 0.01 моль метил- или этилиодида в 10 мл перегнанного ацетонитрила, контролируя полностью прохождения реакции методом ТСХ. После исчезновения исходного продукта отгоняли 6–7 мл ацетонитрила и к остатку прибавляли 20 мл без-

водного диэтилового эфира. Образовавшиеся при затирании кристаллы отфильтровывали, промывали 20 мл диэтилового эфира и сушили.

2-[2-(4-Диметиламинофенил)-винил]-1-метил-3-метилдитиокарбоксо-бензимидазольный иодид (VII). Смесь 0.7 г (0.002 моль) 1-метилдитиокарбоксо-2,3-диметилбензимидазольный иодида (IV б), 0.2 г (0.0026 моль) диметиламинобензальдегида и 3 мл уксусного ангидрида кипятили в течение 1 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли при нагревании в 10 мл изопропанола и обрабатывали 0.2 г активированного угля. После фильтрации к горячему раствору прибавляли 3 мл гексана. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.35 г (42 %). $T_{пл.} = 185\text{--}187^\circ\text{C}$ (разл), $\lambda_{\text{макс}} = 461\text{ нм}$.

Найдено, %: S 12.86, I 26.46. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{IN}_3\text{S}_2$.

Вычислено, %: S 13.60, I 26.92.

Спектр ПМР, DMSO- d_6 (δ , м.д.): 3.06 с (6H, CH₃), 3.08 с (3H, SCH₃), 4.17 с (3H, CH₃), 6.85 д (1H, CH=CH, $J=10$ Гц), 6.95–7.03 м (1H, H_{аром}), 7.12 д (1H, CH=CH, $J=10$ Гц), 7.72–7.83 м (5H, H_{аром}), 7.85–7.95 м (1H, H_{аром}), 8.04–8.08 м (1H, H_{аром}).

РЕЗЮМЕ. Досліджено реакції алкілування 1-дитіокарбоксібензімідазолу різними алкілгалогенідами. Показано зворотність взаємодії бензімідазоліл-натрію з сірковуглецем. Проведено алкілування 1-метилдітіокарбоксі-похідних бензімідазолу та 2-метилбензімідазолу. Синтезовано перший барвник з дитіокарбоксілатною групою біля атома нітрогену.

Институт органической химии НАН Украины, Киев
Киевский национальный университет технологий и дизайна

SUMMARY. The alkylation reactions of 1-dithiocarboxybenzimidazoles with different alkylhalogenides were investigated. The equilibrium of interaction between benzimidazolyl-sodium and carbon disulfide was shown. The alkylation of 1-methyldithiocarboxy derivatives of benzimidazole was studied. The first dye with methyldithiocarboxy group near nitrogen atom was obtained.

1. *Yoko U., Gamamoto H.* // *Org. Lett.* -1998. -P. 312—315.
2. *Grandest H.* // *Nature.* -1995. -№ 7. -P. 45—49.
3. *Yagupolskii L.M., Petko K.I., Fedyuk D.V. et al.* // *J. Fluorine Chem.* -2000. -**106**, № 2. -P. 181—187.
4. *Petko K.I., Yagupolskii L.M.* // *Synth. Commun.* -2006. -**36**, № 14. -P. 1967—1972.

Поступила 10.04.2008