

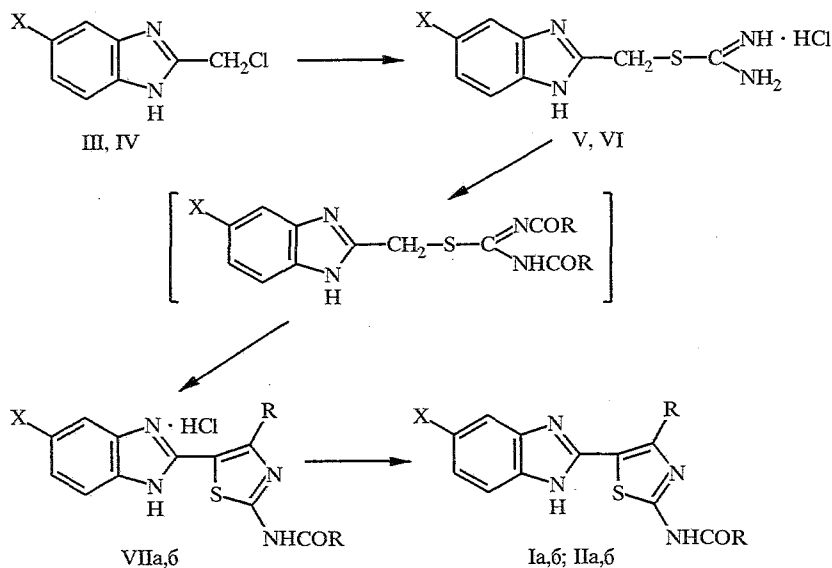
Е. Б. Усова, Е. Ю. Камбулов, В. Е. Заводник, Г. Д. Крапивин

АЛКИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АЦЕТИЛАМИНО-5-(БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ-2)ТИАЗОЛА

Исследовано алкилирование производных 2-ацетиламино-5-(бензимидазолил-2)тиазола. Показано, что в системе ДМСО — порошкообразный КОН преимущественно метилируется атом азота амидной группы, в системе ацетон—концентрированный водный раствор КОН — пиррольный атом азота имидазольного цикла.

Основность и нуклеофильность — ключевые понятия, применяемые при описании химических свойств азотсодержащих соединений. Ранее [1] нами описан путь синтеза производных 2-ацетиламино-5-(бензимидазолил-2)тиазолов (Ia,б и IIa,б) из 2-хлорметилбензимидазола III и его 5-нитропроизводного IV через ацилирование соответствующих тиурониевых солей V и VI с последующей внутримолекулярной циклизацией промежуточных диацетилтиомочевин, приводящей к целевым продуктам (схема 1). Последние имеют в своем составе четыре атома азота, которые в принципе могут проявлять основные (координировать протон) и нуклеофильные (координировать электрофил) свойства.

Схема 1

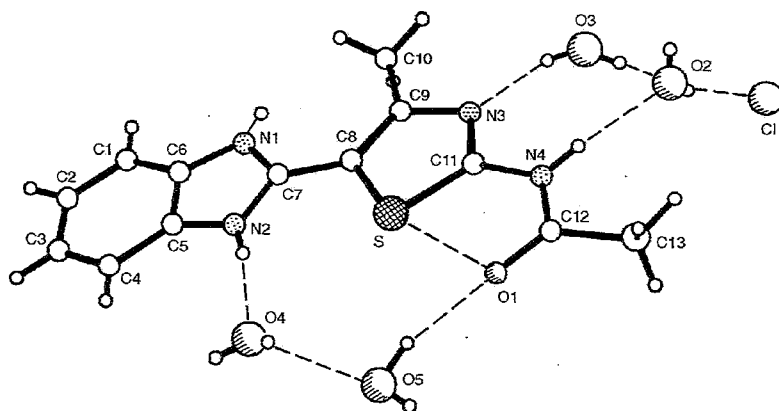


Ia,б, III, V, VIIa,б, X = H; IIa,б, IV, VI X = NO₂; Ia, IIa, VIIa R = Me; Ib, IIb, VIIb R = Et

Координация протона (по крайней мере в кристаллическом состоянии) однозначно решается рентгеноструктурным исследованием гидрохлорида 2-ацетиламино-5-(2-бензимидазолил)-4-метилтиазола (VIIa) — промежуточного продукта в синтезе ранее описанного тиазола Ia [1].

Монокристалл гидрохлорида VIIa получен многократной кристаллизацией из водного спирта. На рисунке представлены пространственная

проекция катиона этого соединения, его окружения в кристалле (молекул воды и аниона хлора) и нумерация атомов. Координаты атомов, межатомные расстояния в Å и величины некоторых валентных и торсионных углов в катионе гидрохлорида VIIa приведены в таблицах 3...5*.



Проекция пространственной молекулы катиона гидрохлорида 2-ацетиламино-5-(бензимидазоллил-2)-4-метилтиазола VIIa

Как видно из рисунка, протон координирован атомом азота имидазольного кольца. В результате протонирования существенно изменяются межатомные расстояния в имидазольном фрагменте гидрохлорида VIIa по сравнению с таковыми в свободном основании Ia. Происходит выравнивание связей $N(1)-C(7)$ и $N(2)-C(7)$ до значений 1,345(4) и 1,334(5) Å, в отличие от молекулы 2-ацетил-5-(бензимидазоллил-2)-4-метилтиазола, в которой длины связей $N(1)-C(7)$ и $N(2)-C(7)$ составляют 1,323(3) и 1,374(3) Å соответственно [1]. Длины связей $N(1)-H(1N)$ и $N(2)-H(2N)$ по сравнению со связью $N(2)-H(2N)$ в свободном основании, имеющей значение 0,93(3) Å [1], также выравнены и составляют 0,852(3) и 0,773(5) Å.

Смещение электронной плотности с тиазольного цикла на электронодефицитный катион бензимидазолония гидрохлорида VIIa приводит к следующим изменениям по сравнению со структурой Ia [1].

Уменьшается длина связи $C(7)-C(8)$ между гетероциклами с 1,456(3) до 1,443(3) Å. Катион гидрохлорида 2-ацетил-5-(бензимидазоллил-2)-4-метилтиазола в целом более плоский. Тиазольный цикл повернут по связи $C(7)-C(8)$ на $2,9^\circ$ относительно плоскости имидазольного цикла (для свободного основания Ia величина этого торсионного угла составляет $10,8^\circ$) [1]. Амидный фрагмент, как и свободного основания Ia, плоский (поворот по связи $N(4)-C(12)$ составляет $0,6^\circ$) и вывернут на $1,9^\circ$ по связи $C(11)-N(4)$ относительно плоскости тиазольного кольца. Карбонильный фрагмент амидной группы, как и в молекуле ацетиламинотиазола Ia [1], находится в *s-цис*-конформации по отношению к тиазольному циклу с межатомным расстоянием $S...O$ равным 2,671 Å, что значительно меньше суммы эффективных ван-дер-ваальсовых атомов O и S (1,40 и 1,85 Å соответственно [2]).

Соединения Ia,б представляют собой интересные объекты для алкилирования, так как их молекулы содержат разные типы атомов азота: два пиридиновых, пиррольный и амидный. Пиридиновые атомы азота, как

* В монокристалле соединения VIIa наблюдается довольно сложная система межмолекулярных водородных связей с участием четырех молекул воды, органического катиона и аниона хлора, которая будет предметом специального сообщения.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Т _{пл.} , °С	УФ спектр, λ _{мах.} , нм (lg ε)	ИК спектр, см ⁻¹	Выход, %
		С	Н	Ν	О	S				
1	2	3	4	5	5	6	7	8	9	10
VIa	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ OS · HCl · 4H ₂ O	<u>41,01</u>	<u>5,67</u>	<u>14,75</u>	<u>21,15</u>	<u>8,56</u>	344...345	318 (4,32)	1680	71
		40,99	5,69	14,71	21,00	8,42				
VIIб	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OS · HCl · 4H ₂ O	<u>44,25</u>	<u>6,35</u>	<u>13,76</u>	<u>19,28</u>	<u>7,91</u>	296...298	317 (4,51)	1640, 3200, 3280	75
		44,06	6,16	13,70	19,56	7,84				
VIIa	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ OS	<u>58,57</u>	<u>4,99</u>	<u>19,77</u>	<u>5,72</u>	<u>10,95</u>	296...298	321 (4,24)	1660	85
		58,72	4,93	19,57	5,59	11,19				
VIIIб	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ OS	<u>61,07</u>	<u>5,82</u>	<u>17,93</u>	<u>5,13</u>	<u>10,05</u>	218...220	317 (4,33)	1600	52
		61,12	5,77	17,82	5,09	10,20				
IXa	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ OS	<u>58,63</u>	<u>5,07</u>	<u>19,73</u>	<u>5,40</u>	<u>11,17</u>	138...140	298 (4,14)	1680	70
		58,72	4,93	19,57	5,59	11,19				
IXб	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ OS	<u>61,25</u>	<u>5,71</u>	<u>17,75</u>	<u>5,08</u>	<u>10,21</u>	125...127	291 (4,08)	1660	46
		61,12	5,77	17,82	5,09	10,20				
Xa	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ S · HCl · H ₂ O	<u>46,47</u>	<u>4,58</u>	19,51	<u>5,66</u>	<u>11,11</u>	360	320 (3,88)	—	76
		46,40	4,60	19,67	5,62	11,16				
Xб	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ S · HCl · H ₂ O	<u>48,18</u>	<u>4,15</u>	<u>18,83</u>	<u>5,51</u>	<u>10,67</u>	295 (разл.)	323 (4,48)	—	85
		48,24	4,05	18,75	5,35	10,73				
XIa	C ₁₂ H ₁₃ N ₄ S	<u>58,86</u>	<u>5,77</u>	<u>22,91</u>	—	<u>12,46</u>	195...197	309 (4,19)	—	82
		58,99	5,78	22,93	—	12,30				
XIб	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ S	<u>60,38</u>	<u>5,48</u>	<u>21,69</u>	—	<u>12,45</u>	231...232	299 (4,16)	—	78
		60,44	5,46	21,68	—	12,42				

1	2	3	4	5	5	6	7	8	9	10
XIIIa	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	<u>60,01</u> 59,98	<u>5,41</u> 5,37	<u>18,72</u> 18,65	<u>5,31</u> 5,33	<u>10,55</u> 10,67	240...241	298 (4,42)	1680	86
XIIIб	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	<u>62,30</u> 62,16	6,03 6,14	<u>17,11</u> 17,06	4,88 4,87	9,68 9,77	112...122	280 (4,43)	1660	74
XIV	C ₁₆ H ₁₉ IN ₄ O ₃ S	<u>43,43</u> 43,45	<u>4,35</u> 4,32	<u>12,53</u> 12,67	<u>3,67</u> 3,61	7,33 7,25	314...315	309 (4,45)	1665	82
XVа*	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	<u>52,33</u>	<u>4,47</u>	<u>20,34</u>	<u>13,74</u>	<u>9,12</u>	—	250 (4,23), 299(4,21), 327 (4,25)	1650	81
XVIа	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	52,16	4,38	20,28	13,89	9,29	—	250 (4,21), 299 (4,20), 325 (4,13)	1660	77
XVб*	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	<u>54,72</u>	5,05	<u>18,91</u>	<u>12,64</u>	<u>8,68</u>	—	250 (4,21), 299 (4,20), 325 (4,13)	1660	77
XVIб	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	54,68	5,13	18,75	12,85	8,59	—	250 (4,21), 299 (4,20), 325 (4,13)	1660	77

* Данные приведены для смеси изомеров

Спектры ПМР синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., КССВ (J , Гц)				
	4-R	COR	CON—CH ₃ (3H, c)	N _{Het} —CH ₃ (3H, c)	Наром
VIIa	2,70 (3H, c)	2,30 (3H, c)	—	—	7,4...8,0 (4H, симм. м, AA'BB')
VIIб	3,03 (3H, т); 1,25 (2H, к) $J = 7,2$	2,62 (3H, т); 1,17 (2H, к) $J = 7,2$	—	—	7,4...8,0 (4H, симм. м, AA'BB')
VIIIa	2,70 (3H, c)	2,42 (3H, c)	3,77	—	7,4...8,0 (4H, симм. м, AA'BB')
VIIIб	1,18 (3H, т); 2,75 (2H, к)	1,30 (3H, т); 3,05 (2H, к) $J = 7,2$	3,75	—	7,4...8,0 (4H, симм. м, AA'BB')
IXa	2,47 (3H, c)	2,40 (3H, c)	—	4,13	7,4...8,0 (4H, асимм. м, ABCD)
IXб	1,17 (3H, т); 2,80 (2H, к) $J = 7,2$	1,20 (3H, т); 2,62 (2H, к) $J = 7,2$	—	4,10	7,5...8,0 (4H, асимм. м, ABCD)
Xa	2,63 (3H, c)	—	—	—	7,4...8,0 (4H, симм. м, AA'BB')
Xб	1,27 (3H, т); 2,80 (2H, к) $J = 7,2$	—	—	—	7,4...8,0 (4H, симм. м, AA'BB')
XIIa	2,45 (3H, c)	—	—	4,17	7,4...8,0 (4H, асимм. м, ABCD)
XIIб	1,21 (3H, т); 2,75 (2H, к) $J = 7,2$	—	—	4,13	7,4...8,0 (4H, асимм. м, ABCD)
XIIIa	2,47 (3H, c)	2,40 (3H, c)	3,73	4,10	7,4...8,0 (4H, асимм. м, ABCD)
XIIIб	1,21 (3H, т); 2,77 (2H, к) $J = 7,2$	1,15 (3H, т); 2,68 (2H, к) $J = 7,2$	3,73	4,08	7,4...8,0 (4H, асимм. м, ABCD)
XIV	2,43 (3H, c)	2,33 (3H, c)	3,75	3,95	7,4...8,0 (4H, симм. м, AA'BB')
XVa	2,52 (3H, c)	2,45 (3H, c)	3,75	4,18	8,82 (HA); 8,45 (HB); 8,02 (HC) $J_{AB} = 2,5; J_{BC} = 9,0$
XVIa	2,52 (3H, c)	2,45 (3H, c)	3,75	4,25	8,79 (HA); 8,42 (HB); 8,03 (HC) $J_{AB} = 2,5; J_{BC} = 9,0$
XVб	1,23 (3H, т); 2,73 (2H, к) $J = 7,2$	1,17 (3H, т); 2,0 (2H, к) $J = 7,2$	3,72	3,87	8,78 (HA); 8,37 (HB); 8,03 (HC) $J_{AB} = 2,5; J_{BC} = 9,0$
XVIб	1,23 (3H, т); 2,73 (2H, к) $J = 7,2$	1,17 (3H, т); 2,00 (2H, к) $J = 7,2$	3,72	3,93	8,70 (HA); 8,37 (HB); 8,08 (HC) $J_{AB} = 2,2; J_{BC} = 9,0$

Координаты атомов ($\times 10^4$) катиона гидрохлорида
2-ацетиламино-5-(бензимидазол-2)-4-метилпиазола* VIIa

Атом	x	y	z	Атом	x	y	z
S	7652(1)	4124(1)	6276(1)	C(2)	6678(11)	8481(5)	840(7)
O(1)	7794(4)	3191(2)	8977(3)	C(3)	6554(11)	8785(5)	2128(8)
Cl	6208(8)	-1239(4)	6975(5)	C(4)	6710(10)	8090(5)	3376(7)
O(2)	580(3)	-1400(3)	7084(2)	C(5)	7010(9)	7067(5)	3283(6)
O(3)	7555(9)	716(4)	4240(6)	C(6)	7146(5)	6767(2)	1996(3)
O(4)	6830(9)	6478(4)	7109(5)	C(7)	7500(4)	5391(2)	3683(3)
O(5)	6981(6)	5098(2)	9680(3)	C(8)	7771(4)	4350(2)	4443(3)
N(1)	7454(4)	5710(2)	2280(3)	C(9)	8144(5)	3449(2)	3970(3)
N(2)	7242(4)	6192(2)	4321(3)	C(10)	8403(6)	3296(3)	2470(4)
N(3)	8300(5)	2590(2)	5023(3)	C(11)	8083(4)	2844(2)	6265(3)
N(4)	8198(8)	2106(4)	7480(5)	C(12)	8040(5)	2311(2)	8795(3)
C(1)	6964(10)	7470(5)	742(7)	C(13)	8176(6)	1402(3)	9984(4)

* Координаты атомов водорода и значения температурных факторов могут быть получены у авторов.

Т а б л и ц а 4

Некоторые длины связей в катионе гидрохлорида VIIa

Связь	Длина связи, Å	Связь	Длина связи, Å
C(1)—C(2)	1,371(10)	C(7)—C(8)	1,443(4)
C(2)—C(3)	1,385(11)	C(8)—C(9)	1,367(5)
C(3)—C(4)	1,375(9)	C(9)—C(10)	1,500(5)
C(4)—C(5)	1,387(9)	S—C(8)	1,736(3)
C(5)—C(6)	1,381(7)	S—C(11)	1,713(3)
C(1)—C(6)	1,387(9)	N(3)—C(9)	1,377(4)
N(1)—C(6)	1,385(4)	N(3)—C(11)	1,306(5)
N(2)—C(5)	1,389(6)	N(4)—C(11)	1,380(5)
N(1)—C(7)	1,345(4)	N(4)—C(12)	1,351(6)
N(2)—C(7)	1,334(5)	N(4)—H(4N)	0,82(3)
N(1)—H(1N)	0,85(3)	O(1)—C(12)	1,222(4)
N(2)—H(2N)	0,77(5)	C(12)—C(13)	1,499(4)

известно [3], обладают высокой нуклеофильностью и могут непосредственно алкилироваться галоидалкилами или диалкилсульфатами. Однако нам не удалось подобрать подходящий растворитель, в котором можно было бы провести такого рода алкилирование 2-ацетиламино-5-(бензимидазол-2)-4-метилпиазола Ia с достаточно хорошим выходом какого-либо индивидуального продукта. В полярных апротонных растворителях в присутствии сильных оснований (в системах ДМСО—КОН и ацетон—КОН), по мнению авторов работ [3, 4, 5], алкилирование происходит иначе: КОН выступает в роли не столько агента, связывающего выделяющийся галогеноводород, сколько служит депротонирующим средством — отрывает протон от пиррольного или амидного атомов азота, в результате чего резко возрастают нуклеофильные свойства последних. Именно в этих системах проведено изучение реакции алкилирования соединений Ia,б и IIa,б иодистым метилом при различном соотношении реагентов (схемы 2, 3).

При соотношении соединение Ia,б : CH_3I , равном 1 : 1, в системе ДМСО—КОН были получены продукты монометилирования по атому азота амидной группы (VIIIa,б), спектр ПМР которых имеет новый синглет

Некоторые валентные (θ , град.) и торсионные (ψ , град.) углы в катионе гидрохлорида VIIa

Угол	θ	Угол	θ
C(1)—C(2)—C(3)	121,7(0,6)	S—C(8)—C(9)	110,3(0,2)
C(2)—C(3)—C(4)	121,9(0,6)	C(8)—S—C(11)	88,4(0,1)
C(3)—C(4)—C(5)	116,7(0,6)	N(3)—C(9)—C(8)	114,6(0,3)
C(4)—C(5)—C(6)	121,3(0,6)	N(3)—C(9)—C(10)	117,4(0,3)
C(5)—C(6)—C(1)	121,7(0,6)	C(9)—N(3)—C(11)	110,5(0,3)
C(6)—C(1)—C(2)	116,7(0,6)	S—C(11)—N(3)	116,2(0,2)
N(1)—C(6)—C(5)	106,4(0,3)	N(3)—C(11)—N(4)	120,7(0,3)
N(2)—C(5)—C(6)	107,7(0,5)	C(11)—N(4)—C(12)	124,0(0,4)
C(5)—N(2)—C(7)	107,6(0,4)	C(11)—N(4)—H(4N)	115,5(1,8)
N(1)—C(7)—N(2)	110,0(0,3)	O(1)—C(12)—N(4)	120,8(0,3)
C(6)—N(1)—C(7)	108,3(0,3)	N(4)—C(12)—C(13)	116,0(0,3)
C(7)—N(1)—H(1N)	128,0(1,5)		
C(7)—N(2)—H(2N)	131,8(3,5)	Угол	ψ
N(2)—C(7)—C(8)	122,9(0,3)	S—C(8)—C(7)—N(2)	2,9
C(7)—C(8)—C(9)	131,0(0,3)	C(12)—N(4)—C(11)—S	-1,9
		O(1)—C(12)—N(4)—C(11)	-0,6

метильных протонов при 3,77 м. д. Сигналы протонов ацильных и алкильных групп (RCO и R) практически не смещаются по сравнению с системами аналогичных протонов исходных веществ Ia,б [1]. Ароматическим протонам бензольного кольца соответствует симметричный мультиплет AA'BB' спиновой системы (табл. 2).

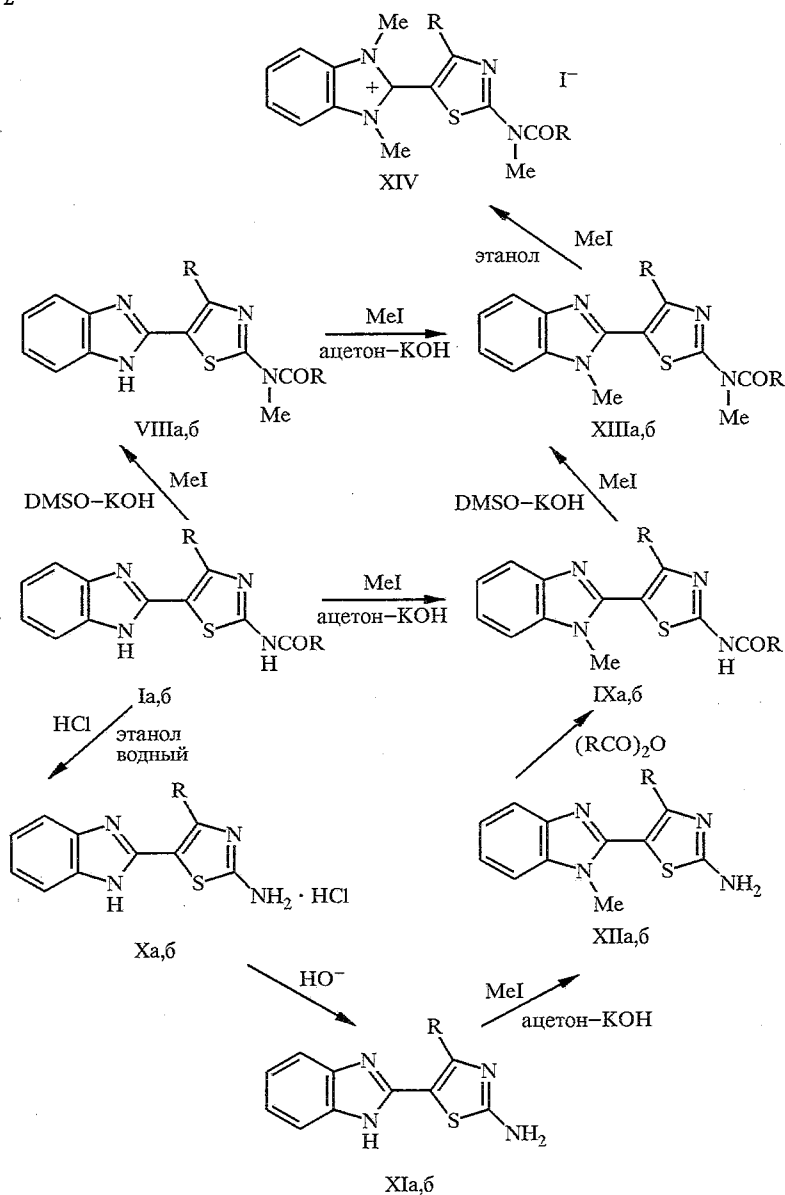
При метилировании соединений Ia,б в системе ацетон—KOH получены продукты метилирования имидазольного атома азота (IXa,б). Они имеют в спектре ПМР синглет протонов введенной метильной группы в области 4,10...4,13 м. д., смещенные в сильное поле сигналы алкильной группы R в положении 4 тиазольного цикла, а также сигналы протонов бензольного кольца, образующие несимметричный мультиплет ABCD спиновой системы.

Кислотным гидролизом амидов Ia,б в водно-спиртовой среде получены соответствующие амины, выделенные в виде гидрохлоридов (Xa,б). Обработка последних водным раствором аммиака приводит к основаниям (XIa,б). При метилировании соединений XIa,б в двухфазной системе ацетон—концентрированный водный раствор KOH, подобно 2-аминобензи-мидазолу [6], образуются продукты алкилирования имидазольного атома азота (XIIa,б). В спектре ПМР этих соединений протоны группы NCH₃ резонируют в области 4,13...4,17 м. д., ароматическим протонам бензольного кольца соответствует несимметричный мультиплет ABCD спиновой системы (табл. 2).

Дальнейшее ацилирование аминов XIIa,б ангидридами карбоновых кислот приводит к амидам IXa,б, полученным, как было указано выше, при метилировании соединений Ia,б в системе ацетон—KOH.

Взаимодействием аминов VIIa,б и IXa,б с избытком иодистого метила, как в системе ДМСО—KOH, так и в системе ацетон—KOH, получают продукты метилирования обеих групп NH — соединения XIIIa,б. В их спектрах ПМР (табл. 2) наблюдаются два сигнала протонов групп NCH₃ и несимметричный мультиплет протонов бензольного кольца.

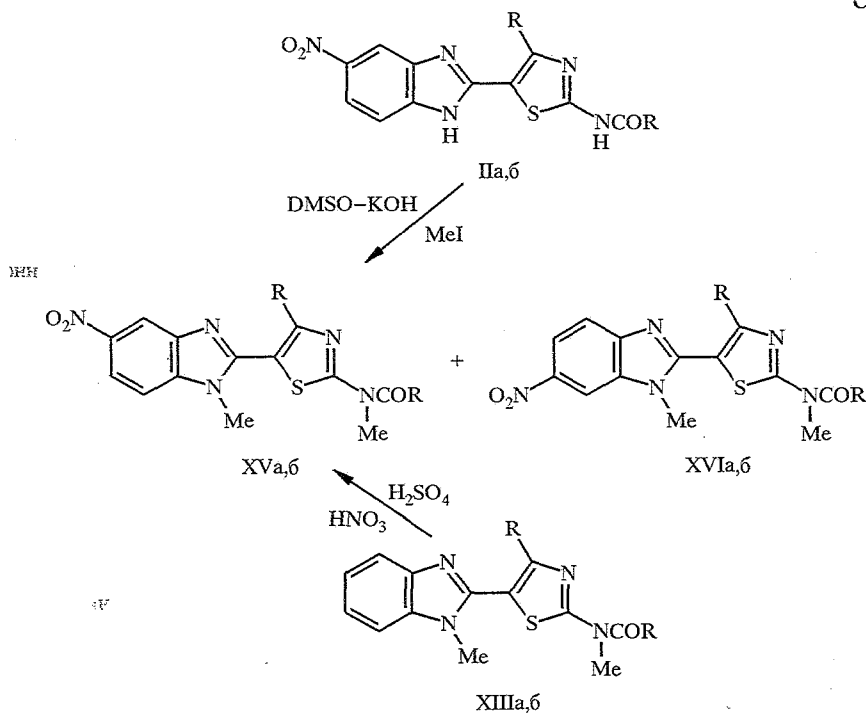
При последующей обработке соединения XIIIa избытком иодистого метила в этаноле в отсутствие оснований образуется солеобразный продукт XIV, имеющий в спектре ПМР два синглета групп NCH₃, соотношение



Ia, VIIIa—XIIIa, XIV R = Me; Ib, VIIIb—XIIIb R = Et

интенсивностей которых составляет 2 : 1, причем более интенсивным является слабополюный сигнал. Появление в спектре ПМР симметричного мультиплета AA'BB' спиновой системы ароматических протонов бензольного кольца позволяет сделать заключение, что избыточное метилирование происходит по пиридиновому атому азота имидазольного, а не тиазольного цикла.

Структурные различия соединений VIII и IX проявляются и в УФ спектрах. Длинноволновая полоса поглощения продуктов N-монометилирования имидазольного фрагмента амидов IXa,b (табл. 1) гипсохромно смещена по отношению к таковой неметилированных бензимидазолилтиазолов Ia,b, которые имеют $\lambda_{\text{max}} = 317...318$ нм [1]. Полосы поглощения



Ia, XIIIa, XVa, XVIa R = Me; Ib, XIIIb, XVb, XVIb R = Et

продуктов amidного монометилирования VIIa,b и неметилированных соединений Ia,b практически совпадают.

В случае реакции нитропроизводных IIa,b с иодистым метилом при соотношении этих реагентов 1 : 1 в системах как ДМСО—КОН, так и ацетон—КОН нам не удалось выделить индивидуальных продуктов моноалкилирования. Алкилирование в избытке CH₃I в системе ДМСО—КОН приводит к метилированию атомов азота имидазольного кольца и amidной группы, но из-за несимметричности нитробензимидазольного фрагмента молекулы образуется смесь 5- и 6-нитробензимидазолов (XV и XVI) (схема 3). Соотношение изомеров XVa : XVIa, определенное по спектрам ПМР, составляет 3 : 1, изомеров XVb : XVIb — 55 : 45.

Та же смесь изомеров XV и XVI образуется и при нитровании соединений XIIIa,b смесью азотной и серной кислот. Их соотношение в этих случаях близко к 1 : 1.

Синтезированные алкилпроизводные — кристаллические, в большинстве случаев высокоплавкие вещества, растворимые в полярных растворителях, но не растворимые в воде (табл. 1).

Следует отметить, что в настоящей работе алкилирование эквимольным количеством CH₃I всегда сопровождалось образованием продуктов диалкилирования (5...10%), которые удаляли перекристаллизацией, поэтому выходы продуктов монометилирования не превышали 85%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электронные спектры записаны на спектрофотометре Specord M-40 в этаноле, ИК спектры — на приборе Specord в вазелиновом масле. Спектры ПМР сняты на спектрометре Tesla BS-467 (60 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Монокристалл гидрата гидрохлорида VIIa выращен многократной кристаллизацией из водно-спиртового раствора. Рентгеноструктурное исследование проведено на автоматическом дифрактометре CAD-4. Расчет проведен прямым методом в анизот-

ропном (изотропном для атомов водорода) приближении до фактора расходимости $R = 0,030$ и $R_w = 0,034^*$.

2-Ацетиламино-5-(бензимидазол-2)-4-метилтиазол (Ia), 5-(бензимидазол-2)-2-пропиониламино-4-этилтиазол (Iб) и соответствующие им гидрохлориды VIIa,б синтезировали как описано ранее [1].

2-Ацетиламино-4-метил-5-[5(6)-нитробензимидазол-2]тиазол (IIa), 5-[5(6)-нитробензимидазол-2]-2-пропиониламино-4-этилтиазол (IIб) получали нитрованием соединений Ia,б по известной методике [6] и циклизацией через тиурониевую соль VI [1].

2-(N-Ацетил-N-метил)амино-5-(бензимидазол-2)-4-метилтиазол (VIIIa). К раствору 2,5 г (7 ммоль) соединения Ia в 20 мл ДМСО добавляют 0,78 г (14 ммоль) тонкоизмельченного КОН и 1,61 г (8 ммоль) CH_3I . Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 3 ч и выливают в 100 мл воды. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола.

Аналогично из соединения Iб получают 5-(бензимидазол-2)-2-(N-пропионил-N-метил)амино-4-этилтиазол (VIIIб).

2-Ацетиламино-4-метил-5-(1-метилбензимидазол-2)тиазол (IXa). А. К раствору 1,2 г (5 ммоль) соединения Ia в 20 мл ацетона добавляют 10 мл 50% водного раствора КОН и при интенсивном перемешивании и температуре 5...10 °С добавляют по каплям 0,85 г (6 ммоль) CH_3I . Реакционную массу перемешивают 20...30 мин, органический слой отделяют, водный экстрагируют ацетоном (2 × 15 мл). Объединенный ацетоновый экстракт упаривают досуха, остаток продукта IXa перекристаллизовывают из этанола.

Аналогично получают из соединения Iб 5-(1-метилбензимидазол-2)-2-пропиониламино-4-этилтиазол (IXб), из соединения XIa 2-амино-4-метил-5-(1-метилбензимидазол-2)тиазол (XIIa), из соединения XIб 2-амино-5-(1-метилбензимидазол-2)-4-этилтиазол (XIIб).

Б. Раствор 1 г (4 ммоль) амина XIIa в 10 мл уксусного ангидрида кипятят 10...15 мин, избыток ангидрида гидролизуют 10 мл воды. Выпавший после охлаждения осадок продукта IXa перекристаллизовывают из этанола.

Аналогично из амина XIIб и пропионового ангидрида получают амид IXб.

Моногидрат гидрохлорида 2-амино-5-(бензимидазол-2)-4-метилтиазола (Xa). Раствор 8,5 г (22 ммоль) соединения Ia в смеси 50 мл этанола и 20 мл 20% водного раствора HCl кипятят 5 ч, затем охлаждают. Осадок продукта Xa отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного этанола.

Аналогично из соединения Iб получают моногидрат гидрохлорида 2-амино-5-(бензимидазол-2)-4-этилтиазола (Xб).

2-(N-Ацетил-N-метил)амино-4-метил-5-(1-метилбензимидазол-2)тиазол (XIIIa). К раствору 2,5 г (6,6 ммоль) соединения IXa в 20 мл ДМСО добавляют 0,78 г (14 ммоль) тонкоизмельченного КОН и 1,42 г (10 ммоль) CH_3I , перемешивают при комнатной температуре 2 ч и добавляют еще 0,4 г 7 ммоль и 1,42 г 10 ммоль CH_3I . Перемешивают 3 ч, выливают в 100 мл воды, осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола.

Из соединения IXб аналогично получают 4-метил-5-(1-метилбензимидазол-2)-2-(N-пропионил-N-метил)аминотиазол (XIIIб).

Иодид 2-[(N-ацетил-N-метил)амино-4-метилтиазол-5]-1,3-диметилбензимидазолия (XIV). К раствору 1,5 г (5 ммоль) соединения VIa в 30 мл этанола добавляют 2,1 г (15 ммоль) CH_3I . Раствор кипятят 5 ч, охлаждают, разбавляют 50 мл эфира. Выпавший осадок продукта XIV промывают эфиром и сушат на воздухе.

2-(N-Ацетил-N-метил)амино-4-метил-5-(1-метил-5-нитробензимидазол-2)тиазол (XVa), 2-(N-ацетил-N-метил)амино-4-метил-5-(1-метил-6-нитробензимидазол-2)тиазол (XVIa). А. К раствору 2,18 г (5 ммоль) соединения IIa в 25 мл ДМСО добавляют 0,87 г (15,6 ммоль) тонкоизмельченного КОН, 1,1 г (7,6 ммоль) CH_3I и перемешивают 3 ч. Смесь разбавляют водой (100 мл), осадок отделяют и перекристаллизовывают из этанола.

Б. К раствору 2,18 г (5 ммоль) соединения XIIIa в 4 мл концентрированной серной кислоты при температуре 10...15 °С по каплям добавляют нитрующую смесь, состоящую из 0,8 мл HNO_3 ($\rho = 1,4 \text{ г/см}^3$) и 1,2 мл концентрированной H_2SO_4 . Реакционную массу оставляют при комнатной

* Кристаллическая структура гидрата гидрохлорида VIIa будет предметом специального сообщения.

температуре на 20...30 мин, затем выливают на 30 г измельченного льда. Остаток перекристаллизовывают из этанола.

Аналогичным образом из соединений Пб и ХПб получают смесь 5-(1-метил-5-нитробензимидазолил-2)-2-(N-пропионил-N-метил)амино-4-этилтиазол (XVб) и 5-(1-метил-6-нитробензимидазолил-2)-2-(N-пропионил-N-метил)амино-4-этилтиазол (XVIб).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крапивин Г. Д., Усова Е. Б., Заводник В. Е., Кульневич В. Г. // ХГС. — 1992. — № 8. — С. 1063.
2. Гордон А., Форд Р. // Спутник химика. — М.: Мир, 1976. — С. 331.
3. Пожарский А. Ф. // Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — С. 145.
4. Milata V., Ilavsky d., Goljer I. // Coll. Czech. Chem. Commun. — 1989. — Vol. 54, N 3. — P. 713.
5. Усова Е. Б., Крапивин Г. Д., Кульневич В. Г. // ХГС. — 1985. — № 10. — С. 1337.
6. Пожарский А. Ф., Анисимова В. А., Цупак Е. Б. // Практические работы по химии гетероциклов. — Ростов-на-Дону: Изд-во РГУ, 1988. — С. 105.

Кубанский государственный технологический
университет, Краснодар 350072, Россия
e-mail: zaval@cc.nifhi.ac.ru
organics@kubstu.ru

Поступило в редакцию 02.02.98