



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1014473** **A**

(51) C 07 D 235/30

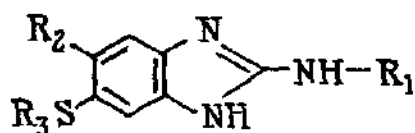
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

РРФК

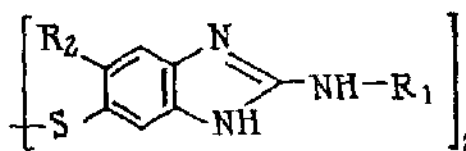
- (21) 2615450/23-04
(22) 10.05.78
(31) C1-1759/77
(32) 29.07.77
(33) ВНР
(46) 23.04.83. Бюл. № 15
(72) Чаба Гёнци, Деже Корбонитш,
Пал Киши, Эндре Палоши, Гергей Хейа,
Дьердьнь Свобода, Габорне Чер,
Тиборне Сомор, Дьердь Кермеци и Анд-
раш Келемен (ВНР)
(71) Хиноин Дьедьсер еш Ведьесети
Термекек Дьяра РТ (ВНР)
(53) 547.785.5.07(088.8)
(56) 1. Патент США № 3929821,
кл. 260-309.2, опублик. 1968.
(54) (57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
5(6)-ТИБЕНЗИМИДАЗОЛА общей формулы



- где R_1 - водород, или алкоксикарбо-
нильная группа, в которой ал-
кил с 1-4 атомами углерода;
 R_2 - водород, галогид, алкил с
1-6 атомами углерода, три-
фторметил или группа OR_4 ,

- где R_4 - алкил с 1-4 атомами
углерода, фенил или бензил;
 R_3 - алкил с 1-4 атомами углеро-
да, циклоалкил с 5-7 атома-
ми углерода, алкенил или ал-
кинил с 3-5 атомами углерода,
бензил, незамещенный фенил
или замещенный одной или дву-
мя нитрогруппами,

отличающийся тем, что,
с целью упрощения процесса, дисульфид
общей формулы

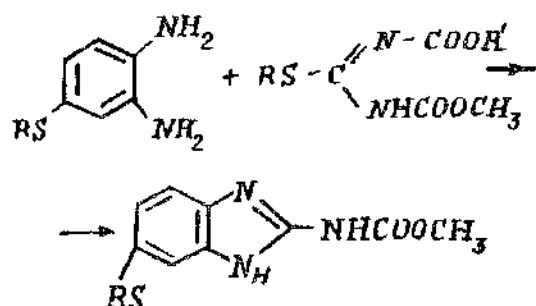


где R_1 и R_2 имеют указанные значения,
восстанавливают комплексным гидридом
металла возможно в присутствии кис-
лоты Льюиса или щелочным металлом
в спирте, или сульфидом щелочного ме-
талла в щелочной среде, или металлом,
например цинком, в присутствии кис-
лоты с последующими алкилированием
соединением формулы $R_4 X$, где R_3 име-
ет указанные значения; Y - галоген,
и выделением целевого продукта.

(19) **SU** (11) **1014473** **A**

Изобретение относится к улучшенному способу получения производных 5(6)-тиобензимидазола, которые находят применение в качестве противогельминтных средств.

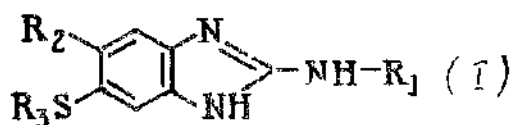
Известен способ [1] получения производных 5(6)-тиобензимидазола, таких как 5(6)-пропилтиобензимидазолил-2-метилкарбамат, 5(6)-фенилтиобензимидазолил-2-метилкарбамат, взаимодействием 1,2-диамино-4-пропил- или 1,2-диамино-4-фенилтиобензола с 1,3-бис(алкоксикарбонил)-S-алкилизотиомочевинами по схеме



Недостатками способа являются многостадийность (7 стадий) синтеза исходных соединений, образование высокотоксичных продуктов (цианистый водород) в синтезе этих исходных соединений

Цель изобретения - упрощение процесса получения производных 5(6)-тиобензимидазола за счет использования более доступных исходных продуктов, синтез которых не сопровождается образованием высокотоксичных продуктов.

Поставленная цель достигается согласно способу получения производных 5(6)-тиобензимидазола общей формулы



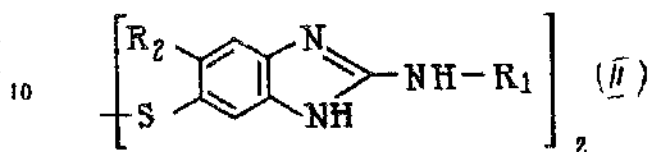
где R_1 - водород или алкоксикарбонильная группа, в которой алкил с 1-4 атомами углерода;

R_2 - водород, галогид, алкил с 1-6 атомами углерода, трифторметил или группа OR_4 , где R_4 - алкил с 1-4 атомами углерода, фенил или бензил;

R_3 - алкил с 1-4 атомами углерода, циклоалкил с 5-7 атомами углерода, алкинил или

алкинил с 3-5 атомами углерода, бензил, незамещенный фенил или замещенный одной или двумя нитрогруппами,

5 заключающемся в том, что дисульфид общей формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения, восстанавливают комплексным гидридом металла возможно в присутствии кислоты Льюиса, или щелочным металлом в спирте, или сульфидом щелочного металла в щелочной среде или металлом, например цинком, в присутствии кислоты с последующими алкилированием соединением формулы R_3X , где R_3 имеет указанные значения, а X - галоген, и выделением целевого продукта.

Пример 1. 4,4 г 2-(метокси-карбониламино)бензимидазол-5(6)-илдисульфида растворяют в 800 мл триамида гексаметилфосфорной кислоты. К полученному раствору добавляют при энергичном перемешивании в течение 1-1,5 ч при 20-25°C в атмосфере азота 8 г боргидрида натрия. При добавлении первой порции восстановителя окраска раствора меняется на коричневую.

Через 2 ч к смеси добавляют раствор 24,6 г пропилбромид в 600 мл абсолютного спирта и смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляют 1 л воды, выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из н-пропанола. В результате получают 40,7 г (77%) 5(6)-пропилтиобензимидазолил-2-метилкарбамата с т.пл. 214-215°C.

Пример 2. 4,4 г 2-(метокси-карбониламино)бензимидазол-5(6)-илдисульфида растворяют в 60 мл диметилформамида при нагревании. Затем раствор охлаждают до комнатной температуры и добавляют к нему в течение полчаса в атмосфере азота при энергичном перемешивании порциями 0,8 г боргидрида натрия. Пропускание азота и перемешивание продолжают еще в течение полутора часа, а затем добавляют к смеси раствор 2,5 г пропилбромид в 50 мл спирта и перемешивают ее при комнатной температуре в течение 3 ч.

После этого смесь разбавляют 120 мл воды. выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, тщательно промывают водой и высушивают. В результате получают 4,9 г (92,5%) 5(6)-пропилтиобензимидазолил-2-метилкарбамата с т.пл. 208-211°C. После перекристаллизации из н-пропанола т.пл. 214-215°C.

Пример 3. Процесс проводят аналогично примерам 1 и 2, но вместо н-пропилбромид используют аллилбромид, пропаргилбромид, бензилхлорид, 4-нитробензол или 2,4-динитрохлорбензол. В результате получают 5(6)-аллилтиобензимидазолил-2-метилкарбамат; 5(6)-(пропин-2-илтио)бензимидазолил-2-метилкарбамат; 5(6)-(бензилтио)бензимидазолил-2-метилкарбамат; 5(6)-(4-нитрофенилтио)бензимидазолил-2-метилкарбамат; 5(6)-(2,4-динитрофенилтио)бензимидазолил-2-метилкарбамат.

Пример 4. Готовят суспензию 4,4 г 2-(метоксикарбониламино)бензимидазол-5(6)-илдисульфида в 30 мл метанола и добавляют к ней раствор 1,12 г гидроокиси калия в 15 мл метанола. К приготовленному раствору в атмосфере азота при постоянном перемешивании при 25°C добавляют в течение 30 мин порциями 2,5 г пропилбромид и 0,6 г боргидрида натрия. Смесь перемешивают в течение 3 ч, а затем разбавляют 50 мл воды. выпадающий в осадок продукт после отстаивания отфильтровывают, промывают и высушивают. В результате получают 3 г сырого 5(6)-пропилтиобензимидазолил-2-метилкарбамата с т.пл. 206-208°C. Выход 57%, после перекристаллизации из н-пропанола т.пл. 214-215°C. Полученный продукт идентичен продукту, полученному в соответствии с примерами 1 и 2.

Пример 5. Готовят суспензию 4,4 г 2-(метоксикарбониламино)бензимидазол-5(6)-илдисульфида в 30 мл метанола и добавляют к ней в атмосфере азота горячий раствор 1,2 г гидроокиси калия в 15 мл метанола. К полученному раствору добавляют в течение 30-40 мин 0,8 г боргидрида натрия. После 30 мин перемешивания к смеси добавляют 1,2 мл уксусной кислоты, а затем раствор 2,5 г пропилбромид в 10 мл метанола и перемешивание продолжают в течение еще 2 ч. Затем смесь разбавляют 50 мл воды. После

отстаивания выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают и высушивают. В результате получают 3,9 г (73,5%) 5(6)-пропилтиобензимидазолил-2-метилкарбамата с т.пл. 212-214°C.

Пример 6. Готовят суспензию 2,2 г 2-(метоксикарбониламино)бензимидазол-5(6)-илдисульфида в 20 мл спирта и добавляют к ней 1,2 мл триэтиламина, а затем 0,8 г меркаптоэтанола. Смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 5 ч.

Затем растворяют 0,56 г гидроокиси калия в 10 мл абсолютного спирта, добавляют 1,3 г пропилбромид и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 2-3 ч, после чего разбавляют ее водой. В результате получают 1,4 г (53%) 5(6)-пропилтиобензимидазолил-2-метилкарбамата, т.пл. 211-213°C.

Пример 7. К суспензии 4,4 г 2-(метоксикарбониламино)бензимидазол-5(6)-илдисульфида в 100 мл горячего спирта добавляют раствор 11,2 г гидроокиси калия в 15 мл воды, а затем в атмосфере азота добавляют порциями раствор 12 г кристаллического сульфида натрия в 15 мл воды. Продолжительность операции 30-45 мин. Затем к горячей реакционной смеси добавляют в течение 10-15 мин приготовленный из 1,9 г анилина раствор хлорида фенилдиазония с добавкой ацетата натрия в качестве буфера. При этом происходит энергичное вспенивание, прекращающееся через 15-20 мин. Устанавливают pH смеси 6,5. выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают и высушивают. В результате получают 3,2 г 60% 5(6)-фенилтиобензимидазолил-2-метилкарбамата, т.пл. 243°C(разл.).

Пример 8. 2,2 г 2-(метоксикарбониламино)бензимидазол-5(6)-илдисульфида растворяют в 60 мл горячей уксусной кислоты. Затем добавляют к раствору в атмосфере азота порциями 0,8 г порошка цинка. После полного растворения цинка смесь упаривают в вакууме досуха. Остаток перемешивают в течение 1 ч в атмосфере азота с спиртовым раствором гидроокиси калия. Смесь фильтруют и к спиртовому раствору добавляют 1,3-пропилбромид. Смесь оставляют стоять в течение 2 ч при комнатной

температуре, разбавляют водой, выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают и высушивают. В результате получают 1,8 г (68%) 5(6)-пропилтиобензимидазол-2-метилкарбамата, т.пл. 211-214°C.

Пример 9. 2,2 г 2-(метоксикарбониламино)бензимидазол-5(6)-илдисульфида растворяют в 40 мл спирта, содержащего 0,6 г гидроокиси калия, и к горячему раствору добавляют в течение 1 ч раствор 1 г глюкозы в 15 мл воды. Смесь выдерживают в течение 15 мин при температуре кипения, а затем фильтруют в атмосфере азота через друк-фильтр. Спиртовой раствор охлаждают до комнатной температуры и добавляют к нему 1,3 г пропилбромид. Через 3 ч смесь разбавляют 40 мл воды. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают и высушивают. В результате получают 1,6 г (60%) 5(6)-пропилтиобензимидазол-2-метилкарбамата, т.пл. 210-213°C.

Пример 10. Готовят суспензию 2,2 г 2-(метилкарбониламино)бензимидазол-5(6)-илдисульфида в 10 мл этанола, содержащего 1,6 г гидроокиси калия, и добавляют к ней 2 г аминоиминометансульфиновой кислоты и 1 каплю спиртового раствора цетилпиридинийбромид (или гексадецилтрибутилфосфонийхлорида). Смесь выдерживают в течение 2-3 ч в атмосфере азота при температуре кипения, затем охлаждают до комнатной температуры и добавляют к ней 1,3 г пропилбромид. Через 3 ч смесь разбавляют 40 мл воды и устанавливают pH, равный 6. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают и высушивают. В результате получают 2,1 г (79%) 5(6)-пропилтиобензимидазол-2-метилкарбамата, т.пл. 210-212°C.

Примеры 11-22. Аналогично примерам 1-10 с использованием соответствующих исходных веществ получают соединения общей формулы I (R_1 - метоксикарбонил).

Данные приведены в таблице.

Пример	R_2	R_3	Т.пл., °C
11	Фтор	н-Пропил	252-253
12	Хлор	н-Пропил	266-269
13	Хлор	Бензил	234-236
14	Хлор	Аллил	203-205
15	Хлор	Пропинил	305-307
16	Хлор	Этил	237-238
17	Хлор	Циклогексил	294-295
18	Бром	н-Пропил	191-193
19	Метил	н-Пропил	230-232 (разл.)
20	Метокси	н-Пропил	296-298
21	Бутил	н-Пропил	202-204
22	Трифтор-метил	н-Пропил	252

ВНИИПИ Заказ 3044/68 Тираж 416 Подписное

Филиал ППЧ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4