

М. Г. Маисурадзе*, В. О. Ананишвили, М. Г. Алапишвили,
Н. З. Гахокидзе, М. М. Матнадзе, Г. А. Палавандишвили

НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3*H*-БЕНЗО[*b*]ТИОФЕН[3,2-*e*]БЕНЗИМИДАЗОЛА

Сплавление дигидрохлорида 1,2-диаминодобензотиофена с мочевиной и тиомочевинной приводит к образованию бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазолон и бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазолтиона. 3*H*-Бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол использован для получения 3-этилбензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазола, 3-этилбензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол-2-тиона и 3-этилбензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол-2-сульфоукислоты.

Ключевые слова: бензимидазол, бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазолон, бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол-2-тион, 3-этилбензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол, 3-этилбензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол-2-сульфоукислота, 3-этилбензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол-2-тион.

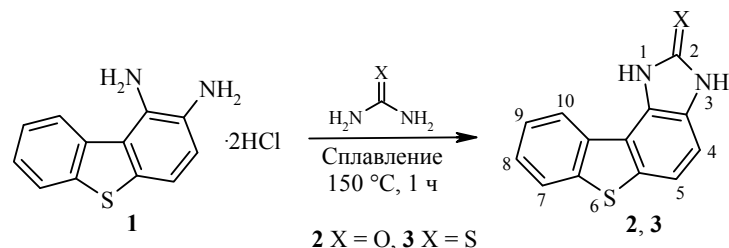
Целью настоящей работы было синтезировать новые производные в ряду полученной нами ранее гетероциклической тетрациклической системы 3*H*-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазола [1].

Как известно, вещества, содержащие гетероциклические фрагменты, наиболее многочисленны среди лекарственных препаратов, а из 25 самых продаваемых медикаментов в 1990 г. они составили 70% [2]. Гетероциклическая система 3*H*-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол содержит два гетерофрагмента: тиофен и имидазол или бензотиофен и бензимидазол, каждый из которых в отдельности характеризуется высокой фармакологической активностью. Среди производных имидазола и бензимидазола найдены вещества с антидепрессантной [3], противоопухолевой [4], антиканцерогенной [5], анальгетической [6], антитуберкулёзной, антибактериальной активностью [7, 8]. Производные имидазола – препараты Эконазол, Кетоназол, Миконазол – применяются против грибковых заболеваний [9].

Среди производных тиофена также найдены вещества с противоаллергической [9], болеутоляющей [10], противовоспалительной активностью [11], глазные гипотензивные средства [12].

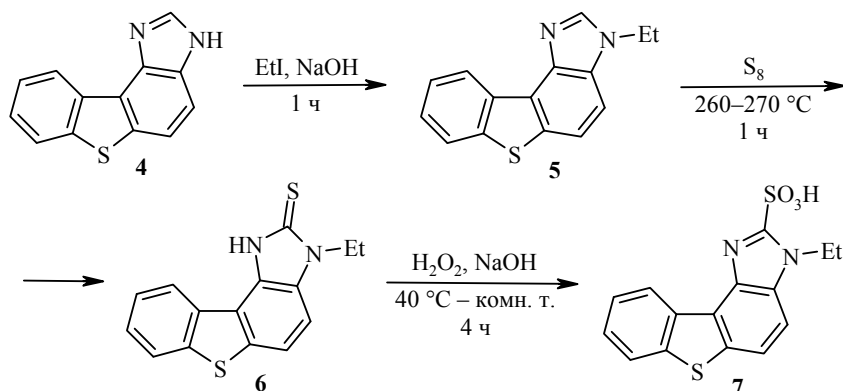
В продолжение работ по синтезу бензимидазолсодержащих соединений, нами были получены новые производные бензо[*b*]тиофенбензимидазола **4**, синтезированного ранее [1]. Как известно, при нагревании дигидрохлорида фенилендиамина с мочевиной образуется 2-бензимидазолон [13]. При сплавлении дигидрохлорида 1,2-диаминодобензотиофена (**1**), полученного кипячением 1,2-диаминодобензотиофена [1, 14] с конц. HCl, с мочевиной или тиомочевинной, конечными продуктами реакции стали бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазолон **2** и бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазолтион **3**. Оба полученных соединения представляют интерес как полупродукты для дальнейших превращений.

В ИК спектрах соединений **2** и **3** наблюдается полоса поглощения связей N–H при 2400 и 3250 см⁻¹, а также полосы поглощения, вызванные валентными колебаниями связей C=O и C=S, при 1735 и 1370 см⁻¹ соответственно.



Спектры ЯМР ^1H соединений **2** и **3** подтверждают их структуру присутствием сигналов ароматических протонов и протонов NH-групп в области 9.75–10.56 м. д., а также отсутствием сигнала протона в положении 2.

Получение других производных бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазола основывалось на алкилировании 3*H*-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазола (**4**) [1] этилиодидом в щелочной среде и на дальнейших превращениях полученного при этом 3-этил-3*H*-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазола (**5**). Сплавлением соединения **5** с серой получен 3-этил-3*H*-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол-2-тион (**6**), окислением которого перекисью водорода была синтезирована 3-этил-3*H*-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол-2-сульфокислота (**7**). Основываясь на лёгкости замещения сульфогруппы различными нуклеофильными агентами, 2-сульфокислоту **7** в дальнейшем можно использовать в качестве удобного промежуточного продукта для получения биологически активных соединений в ряду бензимидазола.



Полученные соединения были охарактеризованы с помощью ИК и ЯМР ^1H спектров. В ИК спектре соединения **5** отсутствует полоса поглощения, вызванная валентными колебаниями связи N–H и появляются полосы поглощения этильной группы при 1930 и 2380 cm^{-1} и связи C=N при 1570 cm^{-1} . В ИК спектре соединения **6** наряду с полосами поглощения этильной группы наблюдаются также полосы поглощения связей N–H и C=S при 3300 и 1335 cm^{-1} соответственно. Данные спектра ЯМР ^1H подтверждают предполагаемое строение полученных соединений **5–7**: отсутствует сигнал протона 3-NH и появляются сигналы протонов этильной группы в спектре соединения **5**, в то время как в соединении **6** наряду с отсутствием сигнала протона Н-2 появляется сигнал протона 1-NH при 10.91 м. д. В спектре ЯМР ^1H соединения **7** вновь исчезает сигнал протона 1-NH и наблюдается сигнал сульфогруппы при 15.14 м. д.

Таким образом, в результате проведённого исследования разработаны методы получения новых производных тетрациклической системы – бензо[*b*]-

тиофен[3,2-*e*]бензимидазола. Структура полученных соединений подтверждена методами ИК, ЯМР ^1H , УФ спектроскопии и данными элементного анализа. Ввиду структурного сходства с некоторыми биологически активными соединениями представляет интерес исследование биологических свойств полученных соединений, что и будет темой дальнейших работ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Thermo Nicolet Avatar 370 в вазелиновом масле. УФ спектр зарегистрирован в этаноле на спектрофотометре Varian Cary 100 Conc UV-Vis. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WM-400 (400 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на анализаторе HP-165B CHN. Температура плавления определены на аппарате Mel-Temp 30. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили на пластинках Silufol UV-254 (элюент бензол–EtOAc, 1:3).

1,3-Дигидро-2*H*-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол-2-он (2). В ступке тщательно измельчают 0.17 г (0.6 ммоль) дигидрохлорида 1,2-диаминодигидро-2-он (1) [1, 14] с 0.11 г (1.8 ммоль) мочевины. Смесь помещают в огнеупорную стеклянную пробирку и нагревают в сплаве Вуда при 150 °С. Вначале смесь плавится и через 10 мин затвердевает. Полученный сплав охлаждают и измельчают в ступке, после чего растворяют в 20% растворе NaOH при кипячении, фильтруют и осаждают 18% HCl. Образовавшийся жёлтый осадок фильтруют и промывают водой до нейтральной реакции. Перекристаллизовывают из бензола. Выход 0.13 г (89%). Бледно-жёлтый порошок. Т. пл. 236–238 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2400 (NH), 1735 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.01 (1H, д, $J = 8.8$, H-4); 7.27–7.82 (4H, м, H-7,8,9,10); 7.81 (1H, д, $J = 8.8$, H-5); 9.75 (1H, уш. с, 1-NH); 10.08 (1H, уш. с, 3-NH). Найдено, %: C 65.00; H 3.36; N 11.62; S 13.30. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 64.98; H 3.36; N 11.66; S 13.34.

1,3-Дигидро-2*H*-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол-2-тион (3) получают аналогично соединению 2 сплавлением 0.17 г (0.6 ммоль) дигидрохлорида 1,2-диаминодигидро-2-он (1) с 0.14 г (1.8 ммоль) тиомочевины. Перекристаллизовывают из бензола. Выход 0.14 г (90%). Т. пл. 236–237 °С. Бледно-жёлтый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (NH), 1370 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.75 (1H, д, $J = 8.8$, H-4); 7.31–7.75 (4H, м, H-7,8,9,10); 7.71 (1H, д, $J = 8.8$, H-5); 10.54 (1H, уш. с, 3-NH); 10.56 (1H, уш. с, 1-NH). Найдено, %: C 60.91; H 3.09; N 10.92; S 25.03. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 60.91; H 3.15; N 10.93; S 25.02.

3-Этил-3*H*-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол (5). К суспензии 0.22 г (0.96 ммоль) 3*H*-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазола (4) [1] в 5 мл 40% NaOH при энергичном перемешивании приливают 0.1 мл (1.25 ммоль) этилиодида. Через 10–15 мин начинается экзотермическая реакция. Смесь охлаждают на ледяной бане, выдерживают приблизительно в течение 1 ч, разбавляют 2 мл H_2O , затем экстрагируют CHCl_3 (2 \times 3 мл). Экстракт сушат над Na_2SO_4 , упаривают в вакууме. Выход 0.21 г (88%). Грязно-белый порошок. Т. пл. 233–235 °С (бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2380 (CH_3); 1930 (CH_2); 1570 (C=N). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 233 (3.75), 276 (3.83), 296 (3.81), 320 (3.75); 334 (3.70). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.45 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 3.71 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 5.34 (1H, д, $J = 9.0$, H-4); 7.45–8.29 (4H, м, H-7,8,9,10); 7.50 (1H, с, H-2); 7.78 (1H, д, $J = 9.0$, H-5). Найдено, %: C 71.40; H 4.77; N 11.15; S 12.70. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 71.40; H 4.79; N 11.10; S 12.71.

3-Этил-3*H*-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол-2-тион (6). 0.15 г (0.6 ммоль) 3-этил-3*H*-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазола (5) и 0.10 г (3.0 ммоль) серы измельчают в ступке, переносят в термостойкую пробирку и нагревают в течение 1 ч при 260–270 °С на сплаве Вуда. Смесь охлаждают до начала кристаллизации, затем растворяют в 10% NaOH и фильтруют. К фильтрату добавляют конц. HCl до pH 3,

выпавший осадок фильтруют и промывают водой до нейтральной реакции. Выход 0.14 г (87%). Сероватый порошок. Т. пл. 280–283 °С (бензол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 1335 (C=S). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 236 (3.80), 269 (3.82), 290 (3.78), 353 (3.75). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 3.98 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 6.57 (1H, д, $J = 8.8$, H-4); 7.16–7.76 (4H, м, H-7,8,9,10); 7.66 (1H, д, $J = 8.8$, H-5); 10.91 (1H, уш. с, 1-NH). Найдено, %: С 63.40; Н 4.22; N 9.84; S 22.53. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 63.35; Н 4.25; N 9.85; S 22.55.

3-Этил-3H-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол-2-сульфо кислота (7). 0.20 г (0.7 ммоль) 3-этил-3H-бензо[*b*]тиофен[3,2-*e*]бензимидазол-2-тиона (6) растворяют в растворе 1.00 г (25.0 ммоль) NaOH в 5 мл H_2O , охлаждают до 20 °С и при энергичном перемешивании добавляют 7 мл 30% H_2O_2 , при этом температура реакции не должна превышать 37–40 °С. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего к полученному продукту добавляют конц. HCl до pH 1–2. Образовавшийся осадок фильтруют и тщательно промывают водой. Выход 0.17 г (75%). Сероватый порошок. Т. пл. 280–285 °С (бензол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 3.36 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 6.83 (1H, д, $J = 9.0$, H-5); 7.40–7.57 (4H, м, H-7,8,9,10); 7.71 (1H, д, $J = 9.0$, H-4); 15.14 (1H, с, SO_3H). Найдено, %: С 54.20; Н 3.64; N 8.42; S 19.26. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 54.20; Н 3.64; N 8.43; S 19.29.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Е. Хоштария, Л. Н. Курковская, Т. З. Гахокидзе, М. Г. Маисурадзе, *XTC*, 1267 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 1024 (2008).]
2. А. Т. Солдатенко, Н. М. Колядина, Н. В. Шендрик, *Основы органической химии лекарственных веществ*, Химия, Москва, 2001, с. 75.
3. F. Nadizadeh, H. Hosseinzadeh, V. Sadat Motamed-Shariaty, M. Seifi, S. Kazemi, *Iran. J. Pharm. Res.*, **7**, 29 (2008).
4. H. M. Refaat, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 2949 (2010).
5. R. Kumar, J. W. Lown, *Eur. J. Med. Chem.*, **40**, 641 (2005).
6. Q. Li, A. Claiborne, T. Li, L. Hasvold, V. S. Stoll, S. Muchmore, C. G. Jakob, W. Gu, J. Cohen, C. Hutchins, D. Frost, S. H. Rosenberg, H. L. Sham, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 5367 (2004).
7. P. Gupta, S. Hameed, R. Jain, *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 805 (2004).
8. A. Tanitame, Y. Oyamada, K. Ofuji, M. Fujimoto, K. Suzuki, T. Ueda, H. Terauchi, M. Kawasaki, K. Nagai, M. Wachi, J. Yamagishi, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 5515 (2004).
9. D. T. Connor, W. A. Cetenko, M. D. Mullican, R. J. Sorenson, P. C. Unangst, R. J. Weikert, R. L. Adolphson, J. A. Kennedy, D. O. Thueson, C. D. Wright, M. C. Conroy, *J. Med. Chem.*, **35**, 958 (1992).
10. W. W. Wardakhan, O. M. Abdel-Salam, G. A. Elmegeed, *Acta Pharm.*, **58**, 1 (2008).
11. A. A. R. Mohamed, M. A. Shehab, S. M. El-Shenawy, *Monatsh. Chem.*, **140**, 445 (2009).
12. S. L. Graham, K. L. Shepard, P. S. Anderson, J. J. Baldwin, D. B. Best, M. E. Christy, M. B. Freedman, P. Gautheron, C. N. Habecker, *J. Med. Chem.*, **32**, 2548 (1989).
13. А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак, *Практические работы по химии гетероциклов*, Изд-во Рост. ун-та, Ростов н/Д, 1988, с. 84.
14. H. Gilman, G. R. Wilder, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2906 (1954).

Грузинский технический университет,
ул. Костава, 77, Тбилиси 0175, Грузия
e-mail: m_maisuradze@gtu.ge

Поступило 27.05.2011