

SYNTHESIS AND STRUCTURE OF
1-METHYL-2-METHYLSULPHANYL-1H-IMIDAZOLE HYDROIODIDE

**Leo Štefan,¹ Dubravka Matković-Čalogović,²
Lara Saftić Martinović,³ Miljenko Dumić³**

¹ JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, HR-51 000 Rijeka

² Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemski odsjek, Horvatovac 102a, HR-10 000 Zagreb

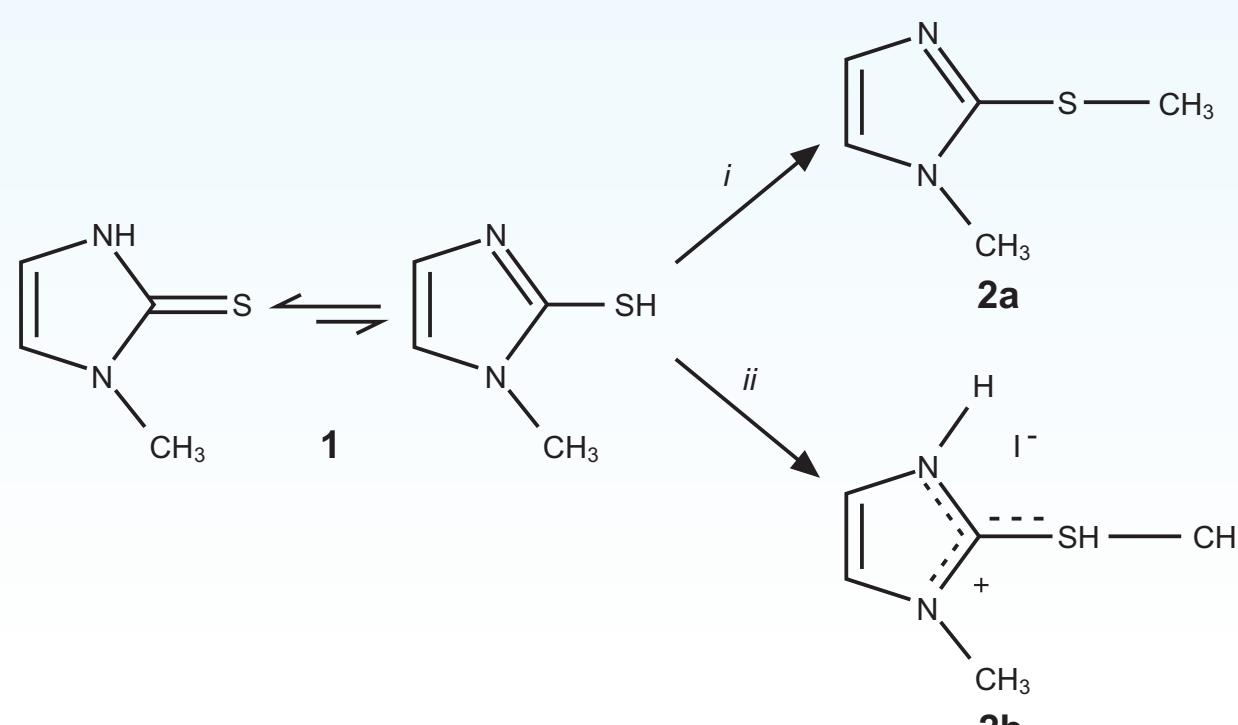
³ Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju, Radmila Matejčić 2, HR-51 000 Rijeka

UVOD

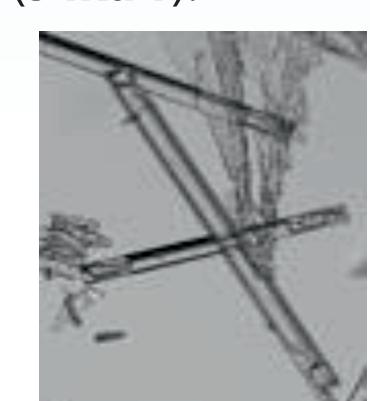
Godine 1979. objavljena je priprava 1-metil-2-(metilsulfanil)-1H-imidazol hidrojodida (**2b**) [1], tj. hidrojodidne soli 1-metil-2-(metilsulfanil)-1H-imidazola (**2a**), poznatog kao onečišćenje C tireostatika metimazola (**1**) [2], ali i važnog prekursora za sintezu ionskih tekućina [3]. Već ranije je utvrđeno da su detalji opisane reakcije su bili šturi i nejasni [3], a struktura **2b** nije bila do sada određena. Kako metimazol (**1**), karakteriziran tioamidnom strukturom, može, ovisno o uvjetima, reagirati u tiolnoj (**1a**) i tionskoj (**1b**) formi [3], radi razjašnjenja toga proveli smo pripravu **2b** direktnom metilacijom **1** s jodmetanom, i sveobuhvatnu karakterizaciju dobivenog produkta.

SINTEZA I KRISTALIZACIJA

Baza **2a** pripravljena je prema modificiranom postupku iz lit. [3] (slika 1, i); Metimazol (**1**) (43 mmol) otopljen je u 1,5 M Na₂CO₃ (50 mL) i metiliran s jodmetanom (67 mmol). Nakon ekstrakcije s diklorometanom i sušenjem nad Na₂SO₄, dobiven je uljasti, kromatografski čist **2a** (iskorištenje 95%).



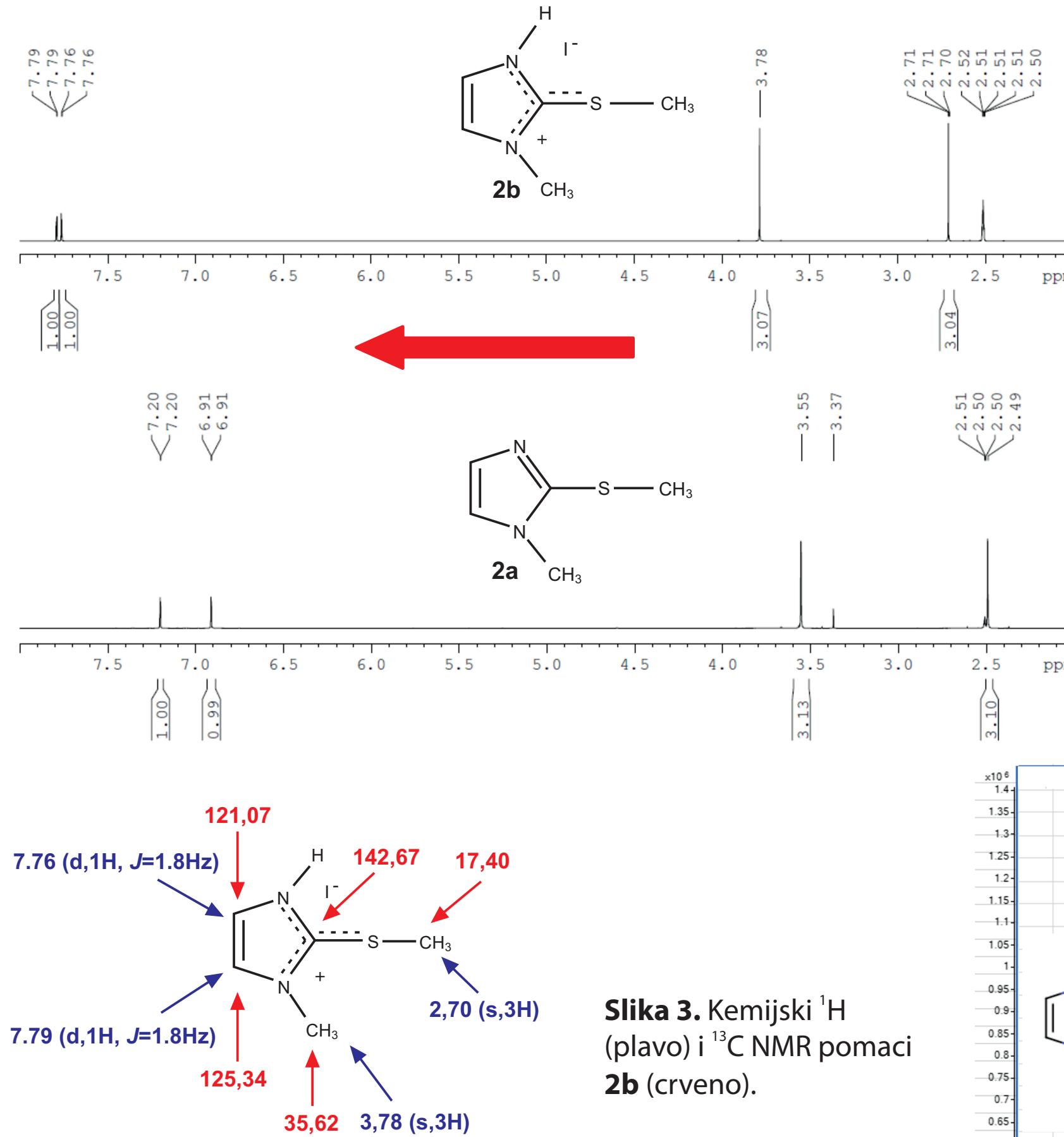
Slika 1. Mikrograf monoklinskih kristala **2b**.



Slika 1. Reagensi i otapala: i) CH₃I, Na₂CO₃, s.t.; ii) CH₃I, Aceton, N₂, s.t.

Karakterizacija hidrojodidne soli **2b**
NMR spektri

¹H (600 MHz) i ¹³C (150 MHz) NMR spektri snimljeni su na uređaju Bruker u DMSO-d6. Kemski pomaci u strukturi **2b** pomaknuti su, u odnosu na bazu **2a** prema nižim vrijednostima magnetskih polja kao posljedica protoniranja imidazolnog dušika (slika 2). Asignirani kemski pomaci navedeni su u odnosu na TMS kao interni standard (slika 3).



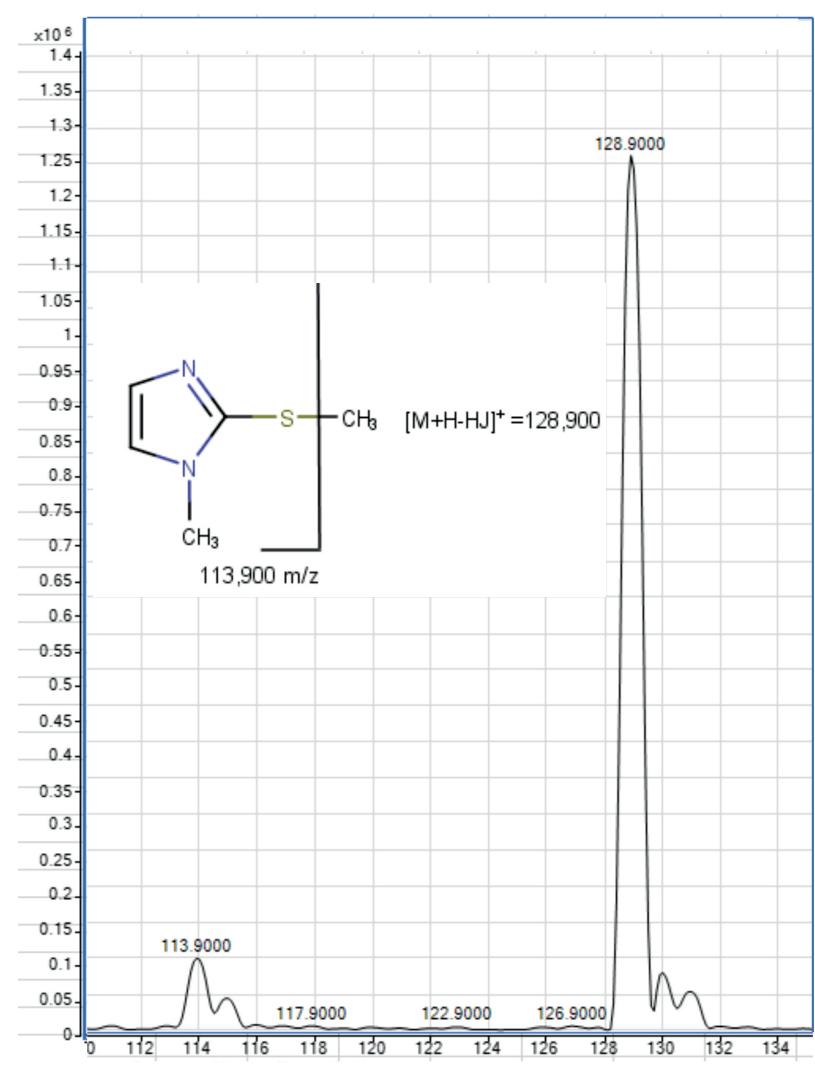
Slika 2. ¹H NMR spektri hidrojodidne soli **2b** (gore) i baze **2a** (dolje).



Slika 3. Kemski ¹H (plavo) i ¹³C NMR pomaci **2b** (crveno).

MS analiza

MS i MS/MS spektri **2b** snimljeni su masenim spektrometrom s trostrukim kvadripol detektorem i elektrosprej ionizacijom u pozitivnom načinu snimanja (Agilent Technologies) (slika 4). Ion najvećeg intenziteta pri 128,9 m/z odgovara [M+H-HJ]⁺. Fragment pri 113,9 m/z odgovara cijepanju S-CH₃ veze.

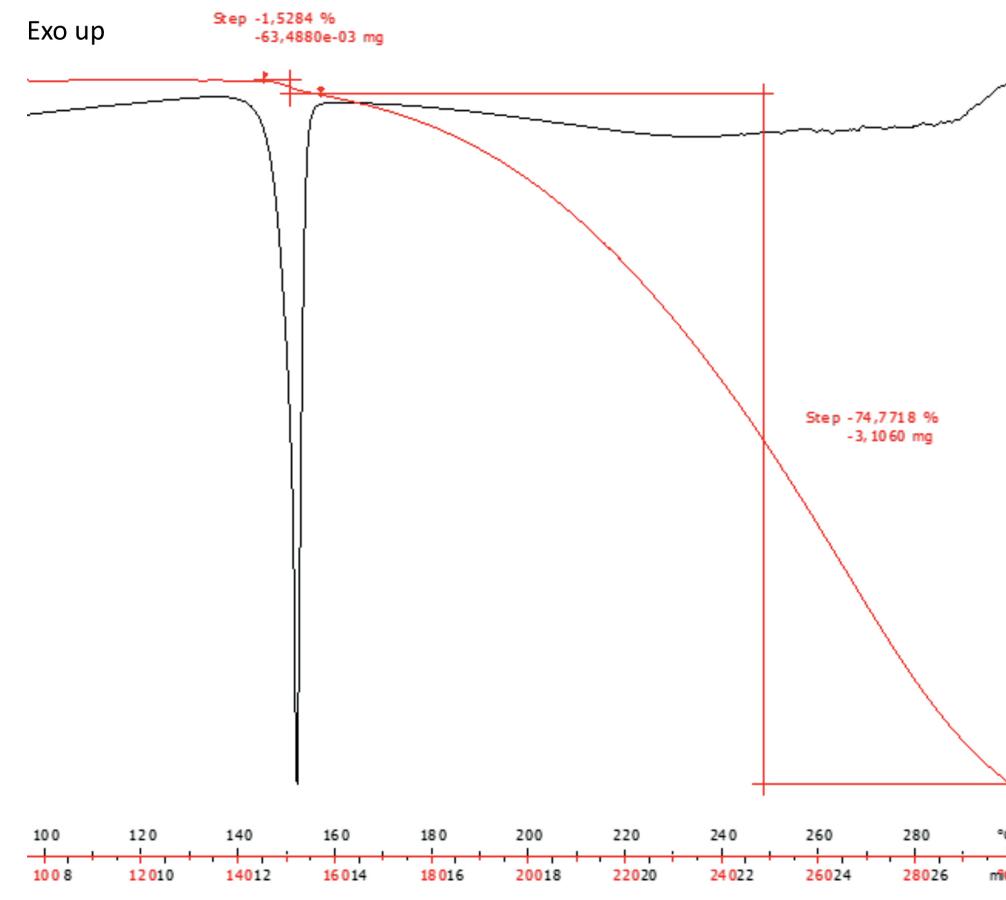


Slika 4. Maseni spektar hidrojodidne soli **2b**.

STABILNOST HIDROJODIDNE SOLI **2b**

Hidrojodidna sol **2b** u čvrstom je stanju termalno stabilna do temperature tališta. Endotermički pik (DSC) odgovara temperaturi tališta **2b** t_r (onset), 147°C (slika 9), dok se prema TGA, pri temperaturama iznad tališta, uočava znatan gubitak mase.

Slika 9. DSC i TGA termogrami hidrojodidne soli **2b** snimljeni uz brzinu grijanja od 10°C/min u temp. rasponu od 25 do 220°C te uz protok N₂ od 55 mL/min.



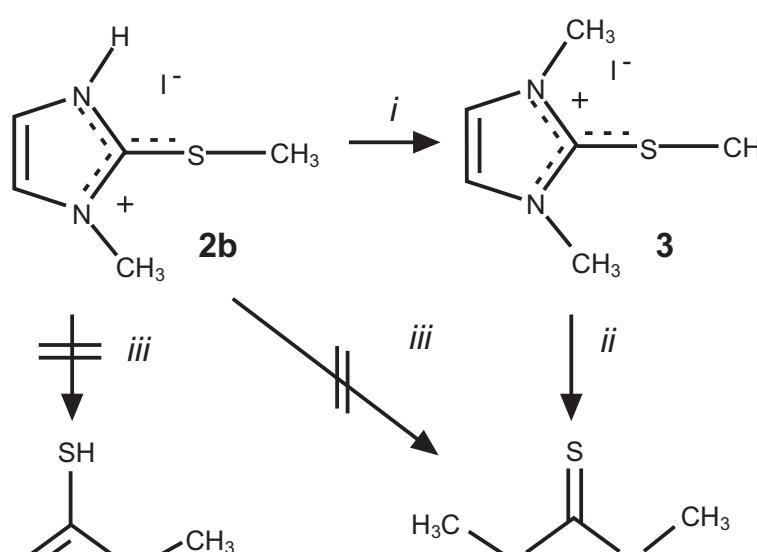
LITERATURA

- [1] J. Kister, et al. Can. J. Chem. 57 (1979) 813–821.
- [2] European Pharmacopoeia 7.0, Thiamazole, Council of Europe, Strasbourg, 2011, str. 3071-3072.
- [3] A. I. Siriwardana et al, J. Org. Chem. 73 (2008) 4676-4679.

- [4] G. Vampa et al. J. Heterocyclic Chem. 32 (1995) 227 – 234.
- [5] A.J. Arduengo, August, 1976, dissertation
- [6] X.L. Tao, Synth. Comm. 37 (2007) 399–408.
- [7] R. Guterman, J. Org. Chem. 83 (2018) 684–689.

Radi utvrđivanja kemijske stabilnosti poglavito je li dolazi do S→N pomaka metilne skupine provedena je direktna metilacija **2b** (0,39 mmol) u heterogenom sustavu (slika 2, i). Dobiven je 1,3-dimetil-2-metilioimidazolijum jodid (**3**) u 75% iskoristenju, a konstante odgovaraju literaturnim podacima [5].

Zagrijavanjem **3** (0,39 mmol) u heterogenom sustavu (slika 2, ii) pripravljen je 1,3-dimetilimidazolin-2-tion (**4**) u 64% iskoristenju, a NMR i MS odgovaraju literaturnim podacima [6].



Iako je poznat labilni karakter S-CH₃ veze, kao kod demetilacije **3** u **4** [7], naš pokušaj demetilacije **2b**, pri istim uvjetima, čak i pri višoj temperaturi, ne dovodi do intramolekularnog S→N pomaka metilne skupine u **4**, kao niti demetilacije **2b** u **1** (slika 2, iii).

ZAKLJUČAK

Provedena je priprava i kromatografska, spektroskopska i strukturna karakterizacija 1-metil-2-(metilsulfanil)-1H-imidazola hidrojodida (**2b**), tj. hidrojodidne soli poznatog onečišćenja C metimazola (**2a**) te je dan osvrta na njegovu fizičku i kemijsku stabilnost.