

1,2-BIS[(1-METIL-1H-IMIDAZOL-2-IL)TIO]ETAN SINTEZA, KARAKTERIZACIJA I TRANSFORMACIJA U ČVRSTOM STANJU

1,2-BIS[(1-METHYL-1H-IMIDAZOL-2-YL)THIO]ETHANE SYNTHESIS, CHARACTERISATION AND SOLID STATE TRANSFORMATION

Leo Štefan¹, Dubravka Matković-Čalogović², Miljenko Dumić³

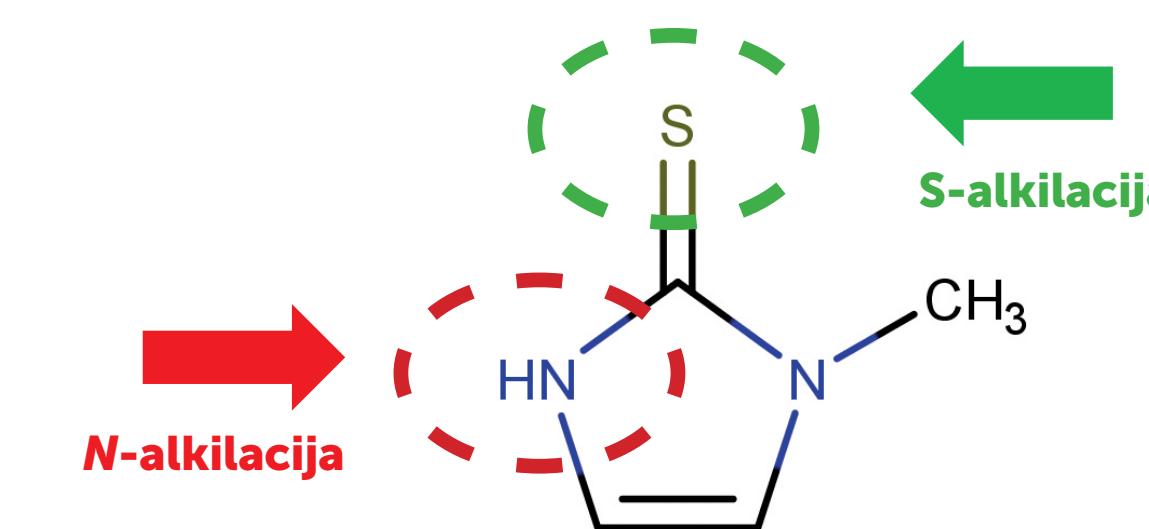
¹ JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, HR-51 000 Rijeka

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

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

Uvod

Metimazol (1-metil-2,3-dihidro-1H-imidazol; **1**), karakteriziran tioamidnom strukturom, inhibira sintezu tiroidnih hormona i koristi se u liječenju bolesti štitnjače [1]. Na tržištu je dostupan u formi tableta i injekcija. Poznato je da tioamidni spojevi sudjeluju u aza [2] i tio [3] alkilacijskim reakcijama. U okviru studija stabilnosti tireostatika metimazola ispitana je stabilnost u otopini 1,2-dikloretana te je nađeno da dolazi do spontane S-alkilacije na svjetlu ili u mraku pri čemu nastaje 1,2-bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)thio]etan (**2**), izoliran u formi dihidroklorida tetrahidrata (**2a**). Obzirom da je 1,2-dikloretan često korišteno otapalo u organskoj kemiji, karakterizacija produkta postavila se kao jedan od zadataka.



Sinteza i kristalizacija spojeva **2**

1,2-Bis[(1-metil-1H-imidazol-2-il)thio]etan (**2**) pripravljen je spontanom reakcijom **1** u otopini 1,2-dikloretana pri sobnoj temperaturi, a izoliran je u formi dihidroklorida tetrahidrata **2a**. Otopina metimazola (0,87 mmol) u 1,2-dikloretanu (10 ml) stajala je pri sobnoj temperaturi tijekom 15 dana u mraku ili svjetlu (shema 1). Izlučeni kristalni produkt je odijeljen i ispran s 1,2-dikloretanom pri čemu su dobiveni bezbojni kristali kromatografski čistog **2a** (isk. 30,9%, 208,14°C). **2a** je otopljen u vodi, neutraliziran do pH 7 i ekstrahiran s diklormetanom. Organski je sloj posušen i uparen u vakuumu, a bijeli uparni ostatak, sirov **2**, kristaliziran iz smjese acetona i vode 1:1 daje bezbojne kristale naslovne supstancije u formi dihidrata (**2b**). Potonji pak tijekom sušenja gubi kristalnu vodu i prelazi u bezvodnu formu **2**, koja prema difraktogramu praha odgovara spoju **2** pripravljenim kristalizacijom sirovog **2** iz diklormetana u bezvodnim uvjetima (shema 1).

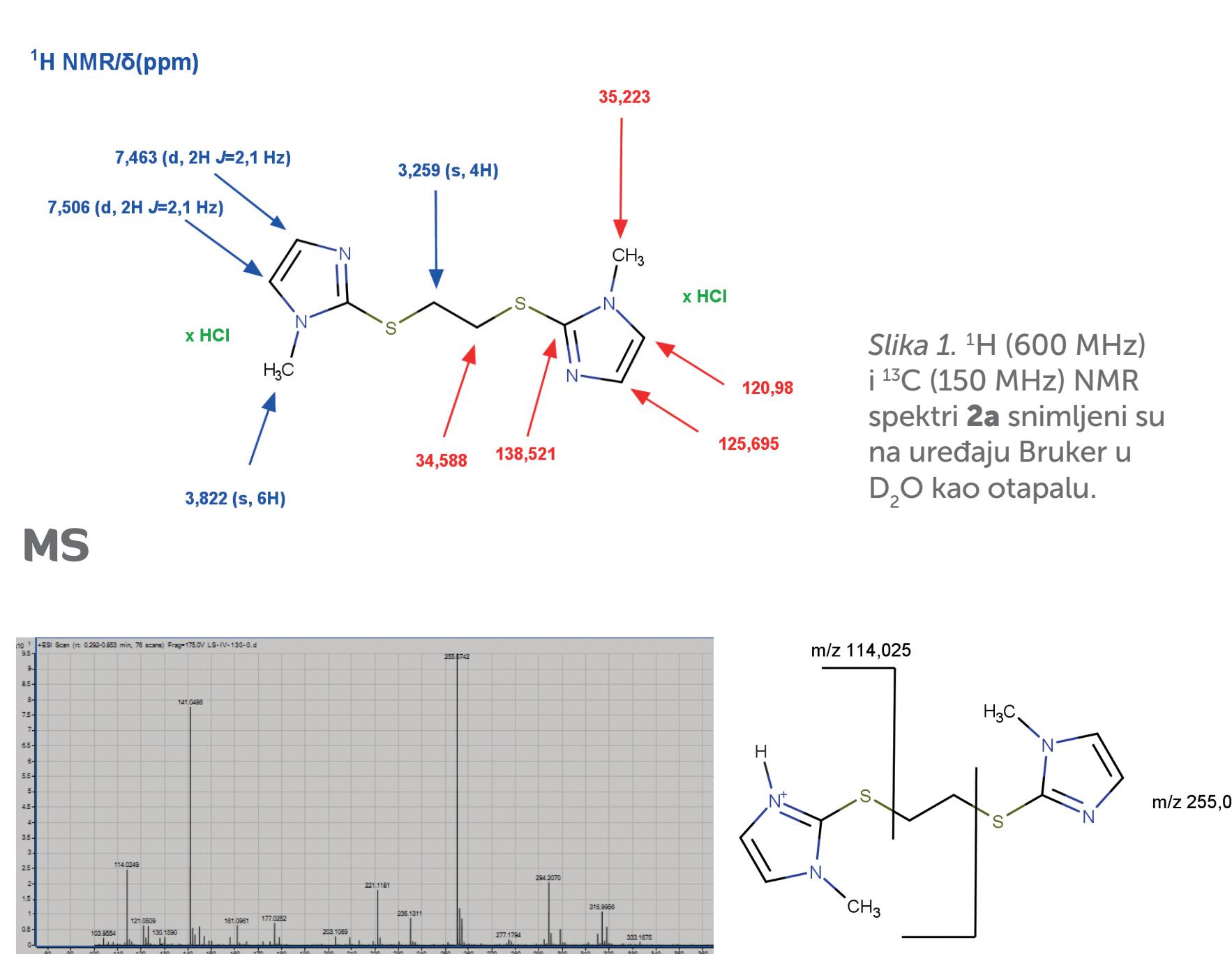
Karakterizacija spoja **2**

IR

FTIR-ATR	Apsorpcione vrste
ν /cm⁻¹	2725,93 2637,12 2618,16 1600,43
	1573,21 1504,54 1486,84 1476,16
	1293,52 1280,57 1229,5 1149,28
	1138,51 1128,65 917,51 903,15
	884,36 866,72 809,7 783,28
	772,69 764,83 698,14 679,36

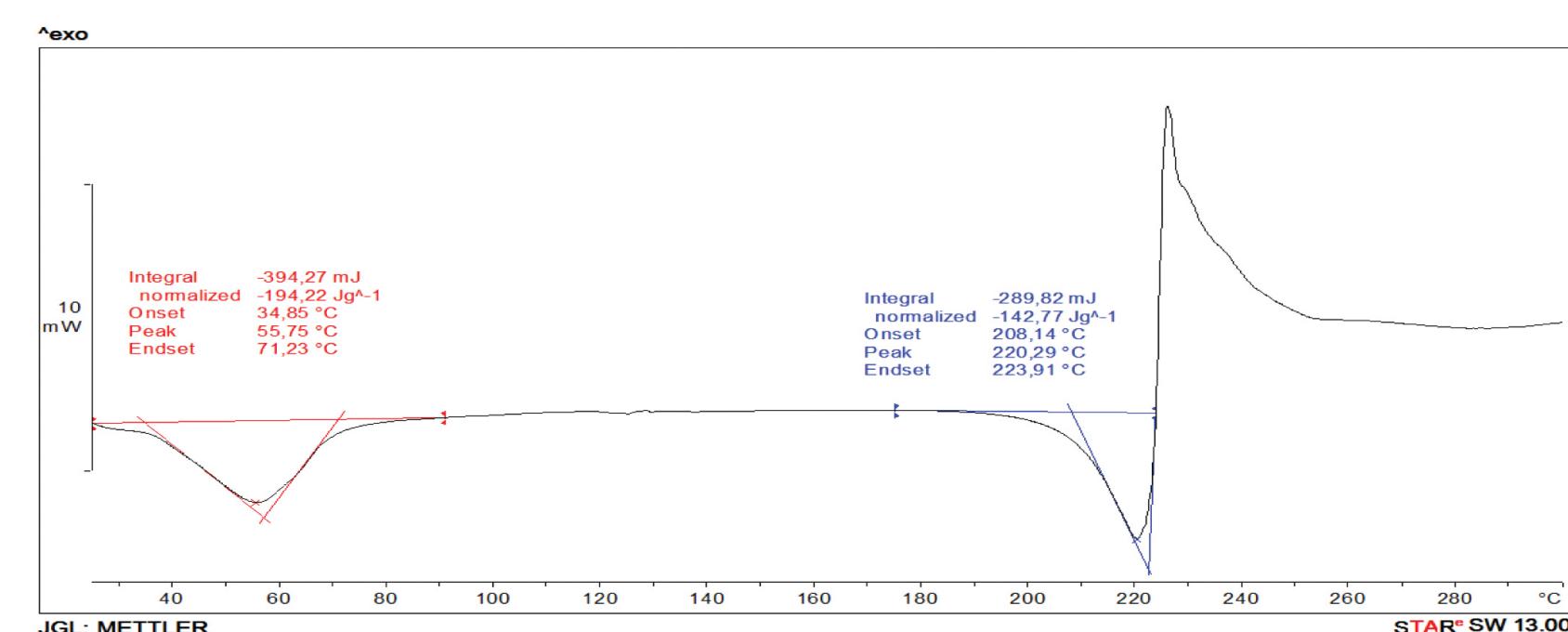
Tablica 1. IR spektar **2** snimljen je primjenom FTIR-ATR tehnike.

NMR



Sljika 2. MS analiza **2a** je provedena na instrumentu Agilent LC-Q-TOF MS-MS u ESI (+) modu uz snagu kolizije od 175.0 V.

DSC



Sljika 3. DSC termogram **2a** snimljen na uređaju Mettler Toledo DSC 822e brzina grijanja od 10°C/min, u temp. rasponu od 25 do 220°C te uz protok N₂ od 55 ml/min.

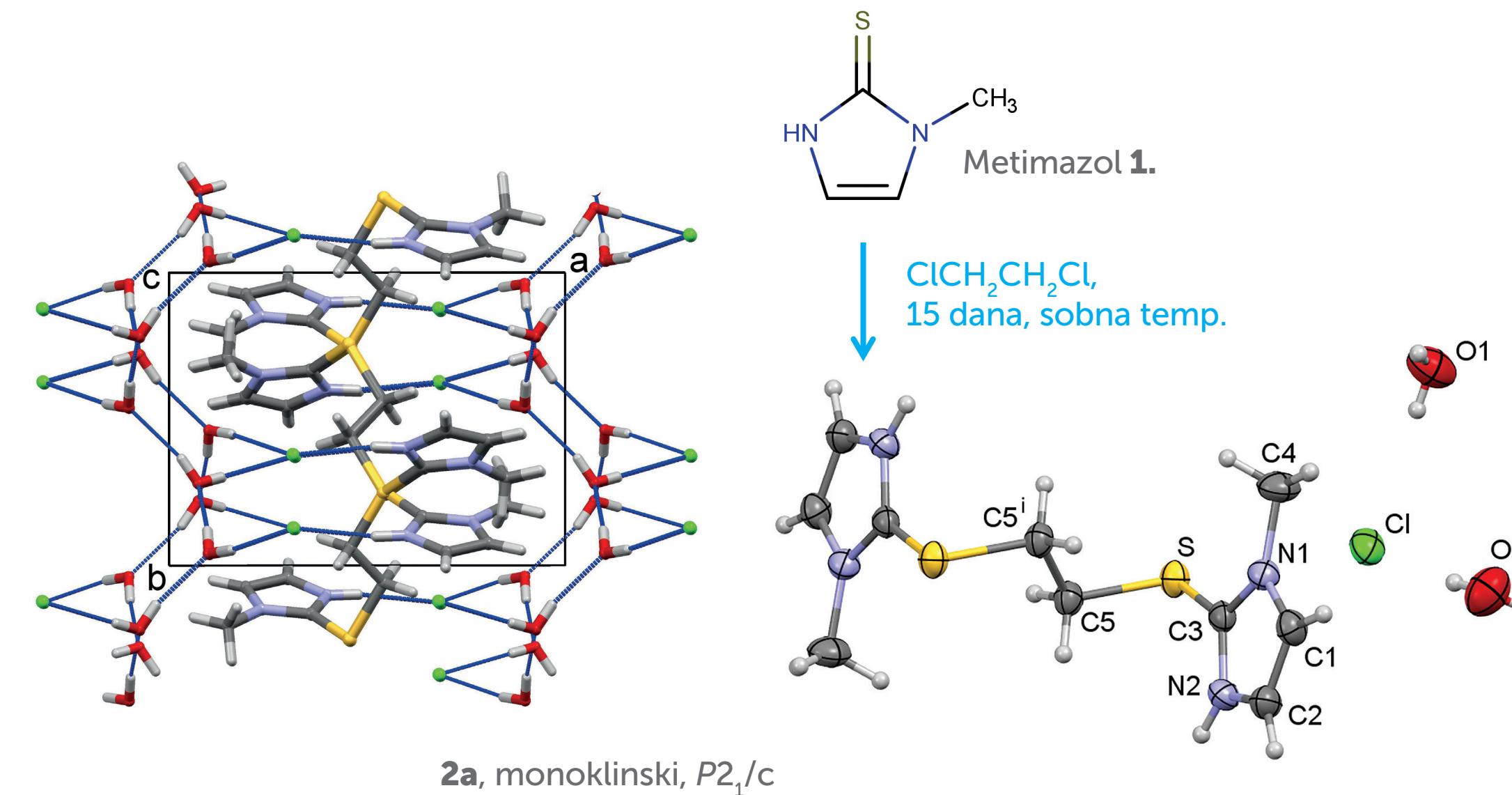
Literaturna vrela

[1] A. B. Emiliano, L. Governale, M. Parks, D. S. Cooper, *Clin Endocrinol Metab* **95** (5) (2010) 2227–2233.

[2] Q. Liu, D. Shi, K. Yu, J. Xu, *Acta Crystallogr. E* **59** (2003) 356–357.

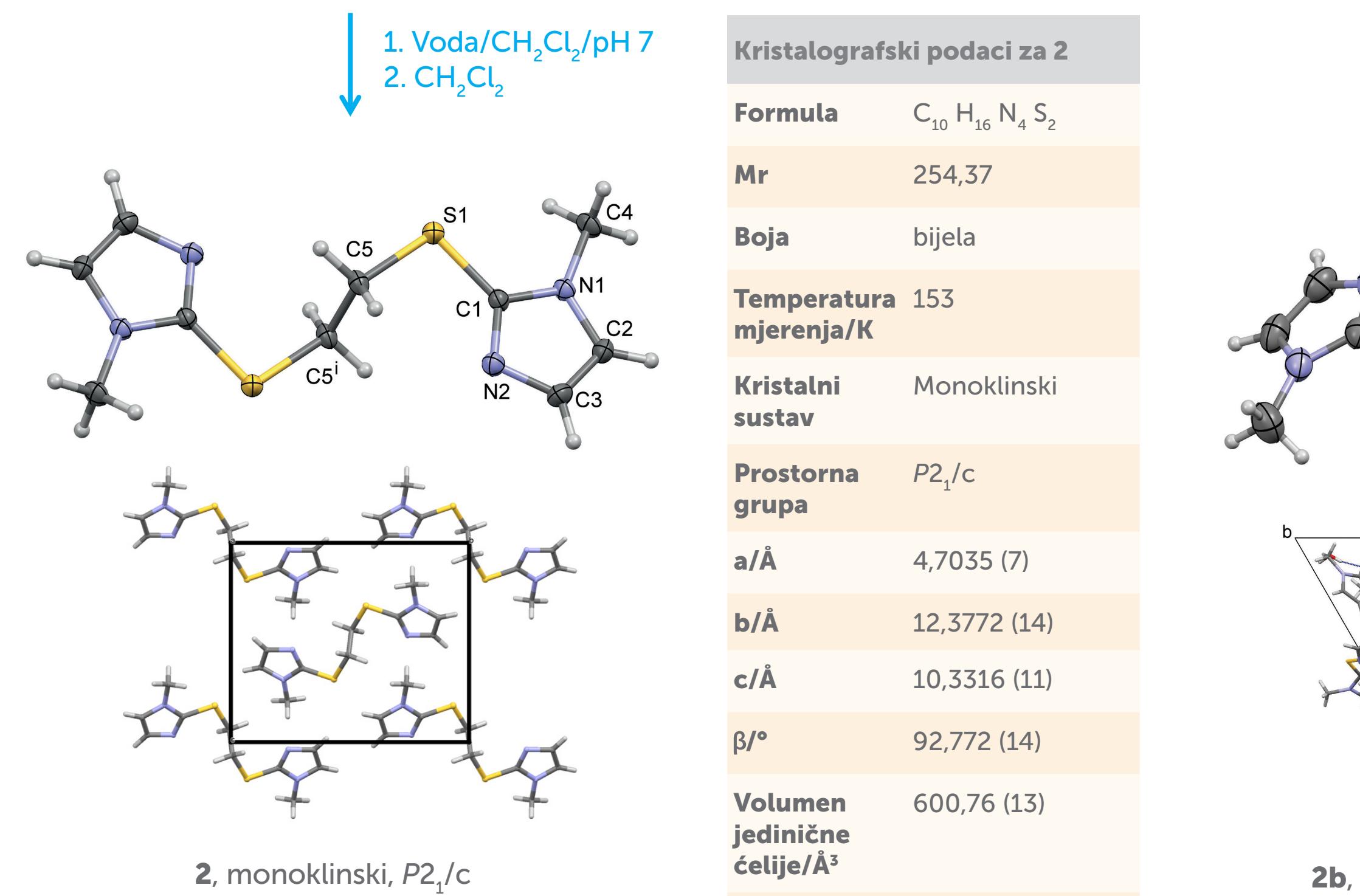
[3] A.I. Siriwardana, et al., *J. Org. Chem.* **73** (2008) 4676–4679.

Priprava i konverzije bezvodne i solvatisirane forme **2** (shema 1)



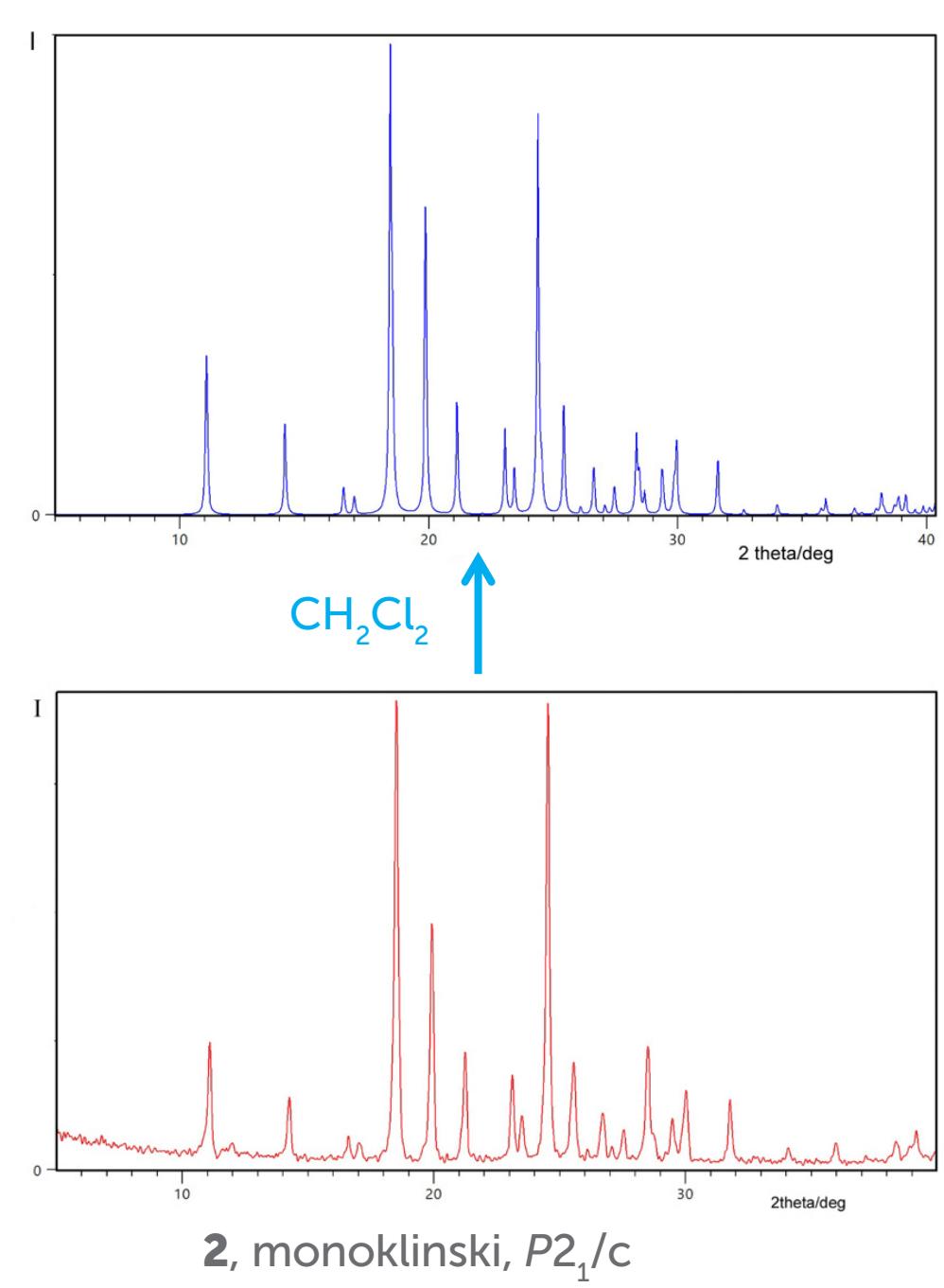
Kristalografski podaci za 2a			
Formula	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ S ₂ ·2(H ₂ O)	c/Å	11,8970(13)
Mr	399,35	β/°	109,637 (11)
Boja	bezbojna	Volumen jedinice/Å ³	971,32(18)
Temperatura mjerena/K	292	Z	2
Kristalni sustav	Monoklinski	R	0,049
Prostorna grupa	P2 ₁ /c (No. 14)	Rw	0,1272
a/Å	11,1667(10)	S	0,900
b/Å	7,7629(7)		

U strukturi **2a** - diklorida tetrahidrata dvostruko protoniranog spoja **2** protonirani atomi dušika N2, kloridni ioni i molekule vode učestvuju u vodikovim vezama.

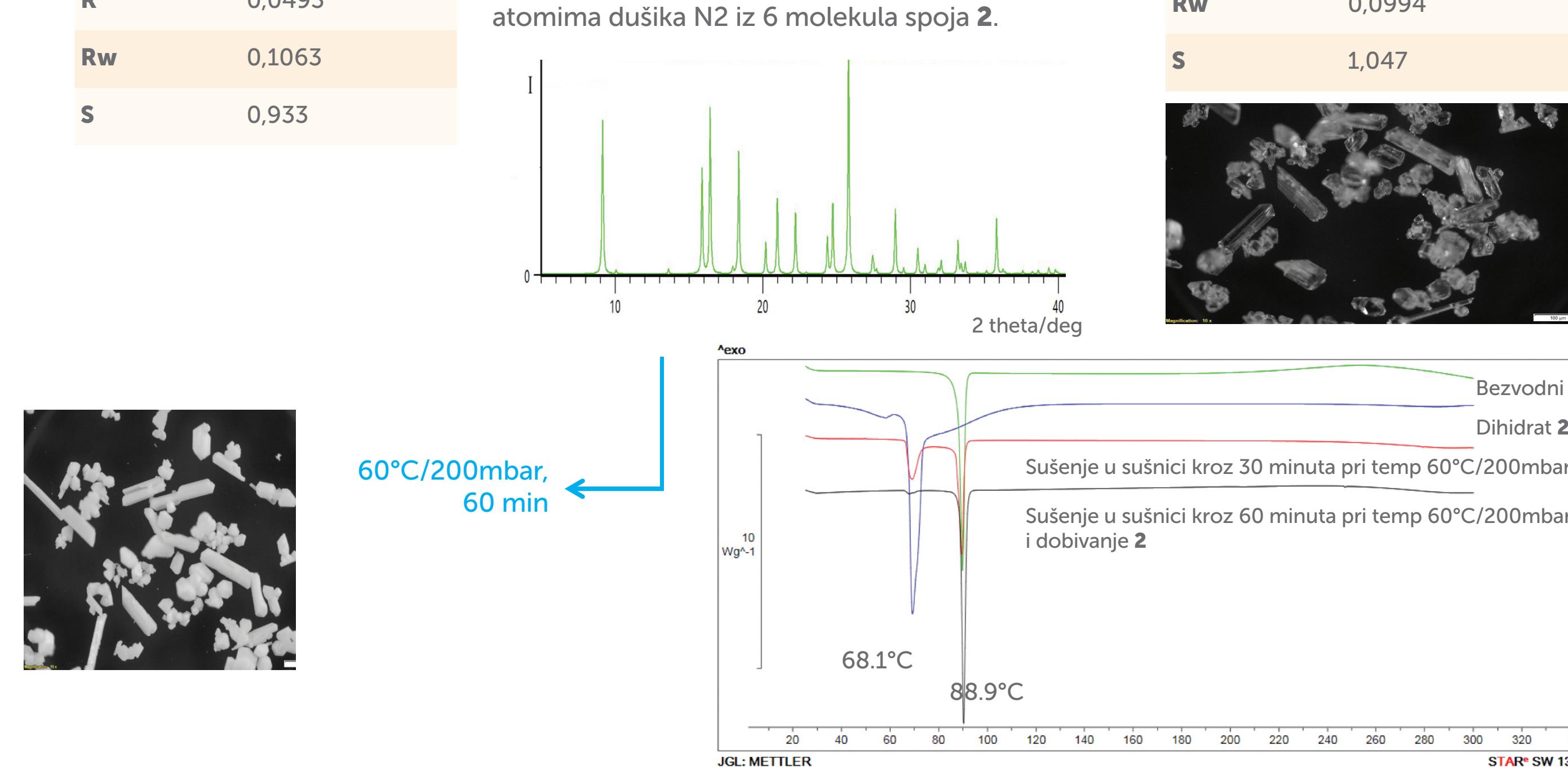


Kristalografski podaci za 2b			
Formula	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ S ₂ ·2(H ₂ O)		
Mr	290,40		
Boja	bezbojna		
Temperatura mjerena/K	292		
Kristalni sustav	Trigonski		
Prostorna grupa	R-3		
a/Å	19,3142(13)		
b/Å	10,3283(5)		
c/Å	12,0777(14)		
β/°	92,777 (14)		
Volumen jedinice/Å ³	3336,75 (5)		
Z	9		
R	0,0398		
Rw	0,0994		
S	1,047		

U kristalnoj strukturi molekule su povezane Van der Waalsovim interakcijama.



Dihidrat **2b** koji kristalizira u R-3 grupi trigonskog sustava tijekom procesa sušenja gubi kristalnu vodu pri čemu dolazi do kristalizacije bezvodnog spoja **2**. Kristali pogodni za rješavanje strukture dobiveni su prekristalizacijom spoja **2** iz diklormetana.



Bezvodni **2** i Dihidrat **2b** sušenje u sušnici kroz 30 minuta pri temp 60°C/200mbar

Sušenje u sušnici kroz 60 minuta pri temp 60°C/200mbar i dobivanje **2**

Sušenje u sušnici kroz 60 minuta pri temp 60°C/200mbar i dobivanje **2**

Bezvodni **2** i Dihidrat **2b** sušenje u sušnici kroz 30 minuta pri temp 60°C/200mbar

Sušenje u sušnici kroz 60 minuta pri temp 60°C/200mbar i dobivanje **2**

Bezvodni **2** i Dihidrat **2b** sušenje u sušnici kroz 30 minuta pri temp 60°C/200mbar

Sušenje u sušnici kroz 60 minuta pri temp 60°C/200mbar i dobivanje **2**

Bezvodni **2** i Dihidrat **2b** sušenje u sušnici kroz 30 minuta pri temp 60°C/200mbar

Sušenje u sušnici kroz 60 minuta pri temp 60°C/200mbar i dobivanje **2**

Bezvodni **2** i Dihidrat **2b** sušenje u sušnici kroz 30 minuta pri temp 60°C/200mbar

Sušenje u sušnici kroz 60 minuta pri temp 60°C/200mbar i dobivanje **2**

Bezvodni **2** i Dihidrat **2b** sušenje u sušnici kroz 30 minuta pri temp 60°C/200mbar

Sušenje u sušnici kroz 60 minuta pri temp 60°C/200mbar i dobivanje **2**

Bezvodni **2** i Dihidrat **2b** sušenje u sušnici kroz 30 minuta pri temp 60°C/200mbar

Sušenje u sušnici kroz 60 minuta pri temp 60°C/200mbar i dobivanje **2**

Bezvodni **2** i Dihidrat **2b** sušenje u sušnici kroz 30 minuta pri temp 60°C/200mbar

Sušenje u sušnici kroz 60 minuta pri temp 60°C/200mbar i dobivanje **2**

Bezvodni **2** i Dihidrat **2b** sušenje u sušnici kroz 30 minuta pri temp 60°C/200mbar

Sušenje u sušnici kroz 60 minuta pri temp 60°C/200mbar i dobivanje **2**

Bezvodni **2** i Dihidrat **2b** sušenje u sušnici kroz 30 minuta pri temp 60°C/200mbar

Sušenje u sušnici kroz 60 minuta pri temp 60°C/200mbar i dobivanje **2**

Bezvodni **2** i Dihidrat