

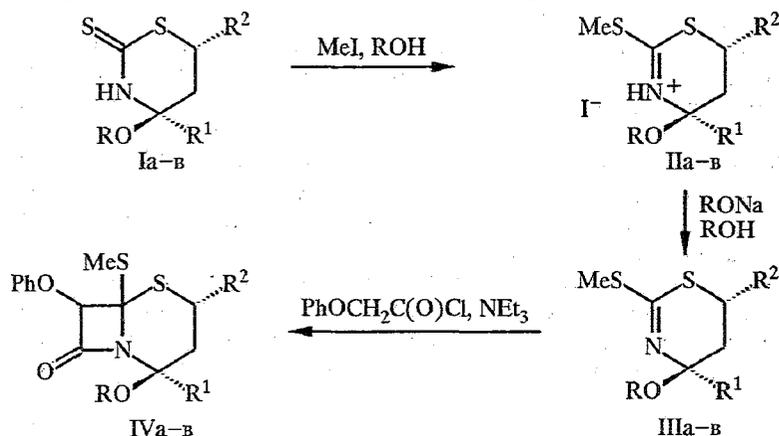
А. Д. Шуталев, М. Т. Пагаев

РЕАКЦИЯ
4-АЛКОКСИ-2-МЕТИЛТИО-5,6-ДИГИДРО-4Н-1,3-ТИАЗИНОВ
С ФЕНОКСИАЦЕТИЛХЛОРИДОМ

Взаимодействием 4-алкокситетрагидро-1,3-тиазин-2-тионов с метилйодидом с последующей обработкой полученных продуктов S-алкилирования соответствующими алкогелятами натрия синтезированы 4-алкокси-2-метилтио-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазины, которые при реакции с феноксиацетилхлоридом в присутствии триэтиламина полностью стереоселективно превращаются в 4-алкокси-6-метилтио-7-феноксифамамы.

Ранее [1] мы разработали простой одностадийный метод получения 4-алкокситетрагидро-1,3-тиазин-2-тионов (I), основанный на взаимодействии α,β -непредельных альдегидов или кетонов с дитиокарбаминовой кислотой в спиртах в присутствии соляной кислоты. Синтезированные соединения, имеющие реакционноспособные дитиокарбаматную и N,O-ацетальную группы, представляют интерес как полупродукты получения разнообразных производных 1,3-тиазина. Одним из направлений синтетического использования алкокситиазинов I является модификация дитиокарбаматного фрагмента этих соединений, в частности при взаимодействии с электрофильными реагентами. В настоящей работе последовательные алкилирование и ацилирование алкокситиазинов I использованы нами для синтеза 1,3-тиазинов, конденсированных с β -лактамным кольцом — 4-алкоксизамещенных цефамов.

Нами показано, что соединения Ia,б легко реагируют с метилйодидом в метаноле при 20 °С с образованием продуктов алкилирования по экзоциклическому атому серы — соответствующих гидройодидов 2-метилтио-4-метокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазинов (IIa,б). Обработкой последних соединений без их выделения эквивалентным количеством метилата натрия в метаноле с выходами 99...100% получены 2-метилтио-4-метокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазины (IIIa,б). Аналогично реакцией этокситиазина Ib с метилйодидом в этаноле с последующим действием на образовавшийся тиазин IIв этанольного раствора этилата натрия с выходом 87% синтезировано 2-метилтио-4-этокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин (IIIв).



I-IV a R = R² = Me, R¹ = H; б R = R¹ = Me, R² = H; в R = Et, R¹ = H, R² = Me

Для конструирования β -лактамового цикла нами использован известный метод, основанный на реакции иминов с ацилхлоридами в присутствии оснований [2—4]. Нами установлено, что тиазины IIIa—в, являющиеся циклическими имидами, взаимодействуют с феноксиацетилхлоридом в присутствии триэтиламина в CH_2Cl_2 при 0 °C, в результате чего с выходами 47...87% полностью диастереоселективно образуются 4-алкокси-6-метилтио-7-феноксифеамы (IVa—в).

Строение синтезированных соединений IIIa—в, IVa—в установлено методами ПМР*, ИК и УФ спектроскопии. В ИК спектрах тиазинов IIIa—в в области 1580...1584 наблюдается интенсивная полоса поглощения валентных колебаний связи C=N, а в интервале 1100...1116 см^{-1} присутствует сильная полоса асимметричных валентных колебаний фрагмента C—O—C. В спектрах феамов IVa—в имеется характерная для β -лактамов [5] полоса валентных колебаний группы C=O в области 1762...1777 см^{-1} , а также полосы поглощения, связанные с колебаниями углерод-углеродных и C—H связей бензольного кольца (см. экспериментальную часть).

УФ спектры 5,6-дигидро-4H-1,3-тиазинов IIIa—в в метаноле характеризуются наличием интенсивной полосы поглощения тиюимидатного хромофора с максимумом при 224...227 нм. В электронных спектрах феамов IVa—в наблюдаются лишь полосы поглощения ароматического хромофора: сильная полоса поглощения в области 204...205 и полоса средней интенсивности в интервале 268...269 нм. Следует отметить, что последняя полоса имеет четко выраженную тонкую структуру с тремя максимумами поглощения.

Взаимодействие тиазинов IIIa—в с феноксиацетилхлоридом в присутствии триэтиламина может приводить к образованию четырех диастереомерных феамов. Однако в спектрах ПМР соединений IVa—в, записанных до их очистки, наблюдается лишь один набор сигналов протонов, что свидетельствует об образовании этих веществ в виде единственного стереоизомера. Так, в спектре феама IVa в CDCl_3 присутствует синглетный сигнал протона 7-H при 5,31, мультиплет протонов ароматического ядра при 6,94...7,39, синглетный сигнал протонов метилтиогруппы при 2,17 м. д., а также сигналы протонов тиазинового фрагмента молекул. На основании КССВ протонов 2-H, 3-H и 4-H в спектрах ПМР феамов IVa,в сделано заключение о *транс*-положении алкоксильных и метильной групп в тетрагидротиазиновои цикле этих соединений, причем алкоксигруппы ориентированы аксиально ($J_{3a,4} = 4,3...4,4$ Гц), а метильная группа расположена экваториально ($J_{2,3a} = 11,7...11,9$ Гц).

Отсутствие атома водорода при C(6) не позволяет на основании полученных спектральных данных однозначно определить положение заместителей в азетидиновои цикле соединений IVa—в. Однако, учитывая литературные данные по стереоселективности образования бициклических β -лактамов конденсацией циклических тиюимидатов с ацилхлоридами в присутствии триэтиламина [2—4, 6, 7], можно ожидать, что атом водорода при C(7) и метилтиогруппа при C(6) полученных феамов IVa—в имеют *цис*-ориентацию. Это предположение косвенно подтверждается тем, что химический сдвиг протонов метилтиогруппы в спектрах ПМР соединений IVa—в имеет характерное для этой группы значение ($\delta = 2,08...2,17$ м. д.), что следует ожидать лишь при *транс*-положении этой группы и магнитно анизотропной феноксигруппы. Изученная нами конденсация 4-алкокси-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазинов IIIa—в с феноксиацетилхлоридом в присутствии триэтиламина характеризуется также полной диастереофазной селективностью, что, очевидно, связано с наличием в молекулах соединений IIIa—в алкоксильного заместителя, соседнего с реакционным центром. В настоящее

* Обсуждение спектров ПМР 5,6-дигидро-4H-1,3-тиазинов III, а также их гидройодидов II будет дано в одной из наших следующих публикаций.

время нами проводится работа по определению полной стереохимии соединений IVa—в.

Цефамы IVa—в являются близкими структурными аналогами β -лактамных антибиотиков пенициллинового и цефалоспоринового рядов. Использование в реакции с ацилхлоридами вместо 4-алкокситиазинов III других 4-функционально замещенных 2-алкилтио-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазинов, которые легко получают из 4-алкокситетрагидро-1,3-тиазин-2-тионов I реакциями амидоалкилирования [1, 8] с последующим S-алкилированием образующихся 4-функционально замещенных тетрагидро-1,3-тиазин-2-тионов, создает предпосылки для синтеза разнообразных цефамов, замещенных по атомам углерода C(4) и C(7), с потенциальной антибактериальной активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений сняты на спектрофотометре Specord 75 IR в тонком слое вещества (для соединений IIIa—в) или на спектрофотометре UR-20 в таблетках KBr (для соединений IVa—в). Электронные спектры записаны на приборе Shimadzu UV-240 в метаноле. Спектры ПМР получены на спектрометрах Bruker WM-250 (250 МГц) и Bruker MSL-200 (200 МГц) для растворов соединений в DMSO-D₆ или в CDCl₃, внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе эфир—гексан, 1 : 1. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 μ . Алкокситиазины Ia—в синтезировали по методике работы [1].

транс-6-Метил-2-метилтио-4-метокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин (IIIa). Смесь 1,266 г (7,14 ммоль) метокситиазина Ia, 0,890 мл (2,028 г; 14,29 ммоль) метилйодида и 8 мл безводного метанола перемешивают в темноте при 20 °С в течение 12 ч. Раствор упаривают в вакууме, маслообразный остаток растворяют в 8 мл безводного метанола, добавляют раствор 0,164 г (7,14 ммоль) металлического натрия в 8 мл метанола. Полученную смесь выдерживают при 20 °С в течение 30 мин, растворитель удаляют в вакууме, остаток экстрагируют гексаном (3 × 10 мл), раствор фильтруют и упаривают в вакууме. Для полного удаления растворителя образовавшийся маслообразный продукт выдерживают в вакууме 0,1 мм в течение 1 ч. Получают 1,363 г (99,8 %) соединения IIIa в аналитически чистом виде. Найдено, %: С 43,89; Н 6,55; N 7,24; S 33,86. C₇H₁₃NOS₂. Вычислено, %: С 43,95; Н 6,85; N 7,32; S 33,52. ИК спектр: 1584 (C=N), 1328, 1208, 1134, 1103 (C—O—C), 1058, 913 см⁻¹. УФ спектр, λ_{\max} (lg ϵ): 227 (3,99), ~238 нм (пл).

4-Метил-2-метилтио-4-метокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин (IIIб). Получают аналогично соединению IIIa из метоксипиримидина Ib с выходом 98,9% в виде маслообразного вещества. Найдено, %: С 44,02; Н 6,85; N 7,12. C₇H₁₃NOS₂. Вычислено, %: С 43,95; Н 6,85; N 7,32. ИК спектр: 1583 (C=N), 1234, 1188, 1116 (C—O—C), 1088, 1055, 918 см⁻¹. УФ спектр, λ_{\max} (lg ϵ): 224 (3,69), ~238 нм (пл).

транс-6-Метил-2-метилтио-4-этокси-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин (IIIв). Получают аналогично соединению IIIa из этоксипиримидина Iv с выходом 87,3% в виде маслообразного вещества, однако в качестве растворителя на обеих стадиях процесса используют абсолютный этиловый спирт. Найдено, %: С 47,07; Н 7,38; N 6,86. C₈H₁₅NOS₂. Вычислено, %: С 46,79; Н 7,36; N 6,82. ИК спектр: 1580 (C=N), 1319, 1100 (C—O—C), 1051, 913 см⁻¹. УФ спектр, λ_{\max} (lg ϵ): 225 (3,91), ~236 нм (пл).

2-Метил-6-метилтио-4-метокси-7-феноксицефам (IVa). К охлажденному до 0 °С раствору 1,060 г (5,54 ммоль) метокситиазина IIIa в 40 мл сухого метиленхлорида приливают холодный (0 °С) раствор 0,561 г (5,54 ммоль) сухого триэтиламина в 5 мл метиленхлорида и далее холодный раствор 0,945 г (5,54 ммоль) феноксиацетилхлорида в 15 мл метиленхлорида. Реакционную смесь выдерживают при 0 °С 12 ч, промывают ледяной водой (3 × 25 мл), холодной (0 °С) 1% соляной кислотой (3 × 25 мл) и вновь ледяной водой (3 × 25 мл), сушат над MgSO₄. После удаления растворителя в вакууме получают 1,561 г (86,6 %) соединения IVa, которое перекристаллизовывают из метанола. T_{пл} 147,5...148,5 °С. Найдено, %: С 55,10; Н 6,00; N 4,28; S 19,59. C₁₅H₁₉NO₃S₂. Вычислено, %: С 55,36; Н 5,88; N 4,30; S 19,70. ИК спектр: 3008 сл (C—H в C₆H₅), 1772 (C=O), 1587 (C=C), 1315, 1230, 1086, 760 (C—H в C₆H₅), 688 см⁻¹ (C—H в C₆H₅). УФ спектр, λ_{\max} (lg ϵ): 205 (4,09), ~216 пл, ~260 пл, 268 (2,97), 275 нм (2,85). Спектр ПМР (CDCl₃): 6,94...7,39 (5H, м, C₆H₅), 5,31 (1H, с, 7-H), 5,10 (1H, д, д, J_{3a,4e} = 4,4, J_{3e,4e} = 2,0 Гц, 4-He), 3,72 (1H, м, 2-Ha), 3,47

(3H, с, OCH₃), 2,19 (1H, д. д. д, $J_{2a,3e} = 2,2$, $J_{3e,3a} = 14,3$ Гц, 3-He), 2,17 (3H, с, S—CH₃), 1,69 (1H, д. д. д, $J_{2a,3a} = 11,7$ Гц, 3-Ha), 1,29 м. д. (3H, д, $J = 6,9$ Гц, 2-CH₃).

4-Метил-6-метилгио-4-метокси-7-феноксифеам (IVб). Получают аналогично соединению IVa с выходом 47,0% при взаимодействии метокситиазина IIIб с феноксиацетилхлоридом в присутствии триэтиламина. После окончания реакции растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируют смесью гексан—этилацетат (10 : 1 — 4 : 1). $T_{пл} 77...77,5$ °C (метанол). Найдено, %: С 55,34; Н 5,76; N 4,71; S 19,17. C₁₅H₁₉NO₃S₂. Вычислено, %: С 55,36; Н 5,88; N 4,30; S 19,70. ИК спектр: 3007 см⁻¹ (C—H в C₆H₅), 1762 (C=O), 1590 (C=C), 1316, 1237, 1061, 765 (C—H в C₆H₅), 696 см⁻¹ (C—H в C₆H₅). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 204 (4,14), ~216 пл, ~260 пл, 269 (2,99), 275 нм (2,90). Спектр ПМР (DMCO-D₆): 6,96...7,40 (5H, м, C₆H₅), 5,63 (1H, с, 7-H), 3,26 (1H, д. д. д, $J_{2e,2a} = 13,5$ Гц, 2-Ha), 3,26 (3H, с, OCH₃), 2,84 (1H, д. д. д, 2-He), 2,15 (1H, д. д. д, $J_{2e,3e} = 6,2$, $J_{2a,3e} = 2,4$, $J_{3e,3a} = 14,1$ Гц, 3-He), 2,08 (3H, с, S—CH₃), 1,89 (1H, д. д. д, $J_{2e,3a} = 3,0$, $J_{2a,3a} = 10,7$ Гц, 3-Ha), 1,67 м. д. (3H, с, 4-CH₃).

2-Метил-6-метилгио-7-фенокси-4-этоксифеам (IVв). Получают аналогично соединению IVa с выходом 64,4% при взаимодействии этокситиазина IIIв с феноксиацетилхлоридом в присутствии триэтиламина. $T_{пл} 106,5...107,5$ °C (этанол). Найдено, %: С 56,25; Н 6,15; N 4,58. C₁₆H₂₁NO₃S₂. Вычислено, %: С 56,61; Н 6,24; N 4,13. ИК спектр: 1777 (C=O), 1590 (C=C), 1316, 1235, 1077, 761 (C—H в C₆H₅), 691 см⁻¹ (C—H в C₆H₅). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 205 (4,11), ~216 пл, ~260 пл, 269 (2,93), 275 нм (2,79). Спектр ПМР (CDCl₃): 6,88...7,36 (5H, м, C₆H₅), 5,32 (1H, с, 7-H), 5,22 (1H, д. д, $J_{3a,4e} = 4,3$, $J_{3e,4e} = 1,8$ Гц, 4-He), 3,78 (1H, д. к, $J_{AB} = 9,4$ Гц, Ha в OCH₂), 3,76 (1H, м, 2-Ha), 3,58 (1H, д. к, Hв в OCH₂), 2,19 (1H, д. д. д, $J_{2a,3e} = 2,4$, $J_{3e,3a} = 14,5$ Гц, 3-He), 2,16 (3H, с, S—CH₃), 1,70 (1H, д. д. д, $J_{2a,3a} = 11,9$ Гц, 3-Ha), 1,30 (3H, д, $J = 7,1$ Гц, 2-CH₃), 1,24 м. д. (3H, т, $J = 7,1$ Гц, CH₃ в OC₂H₅).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научного фонда (грант № ММУ 300).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шуталев А. Д., Пагаев М. Т., Игнатова Л. А. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 1274.
2. Bose A. K., Dayal B., Manhas M. S. // Tetrah. Lett. — 1972. — N 28 — P. 2823.
3. Bose A. K., Manhas M. S., Chib J., Chawla H., Dayal B. // J. Org. Chem. — 1974. — Vol. 39. — N 19. — P. 2877.
4. Sharma S. D., Arora S. K., Mehra U. // Indian J. Chem. — 1985. — Vol. 24B. — P. 895.
5. Сильверстейн Р., Басслер Г., Моррил Т. // Спектрометрическая идентификация органических соединений. — М.: Мир, 1977. — С. 195.
6. Bose A. K., Fahey J. L. // J. Org. Chem. — 1974. — Vol. 39. — P. 115.
7. Bose A. K., Fahey J. L., Manhas M. S. // J. Heterocycl. Chem. — 1973. — Vol. 10. — P. 791.
8. Шуталев А. Д. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1389.

Государственная академия тонкой
химической технологии
им. М. В. Ломоносова,
Москва 117571

Поступило в редакцию 18. 03. 96