

Р. Ф. Амбарцумова, Л. П. Космачева

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-(R-АМИНО)БЕНЗОТИАЗОЛОВ С 3-ФУРФУРИЛОКСИ-1,2-ЭПОКСИПРОПАНОМ-2

3-Фурфурилокси-1,2-эпоксипропан реагирует с 2-аминобензотиазолом по эндо- и экзоциклическому атомам азота, а с его R-аминопроизводными — только по атому азота тиазольного цикла. Изомерные полученным продуктам соединения синтезированы взаимодействием того же оксирана с 2-имино-3-метилбензотиазолином, а также метиламинам с последующей обработкой 2-хлорбензотиазолом.

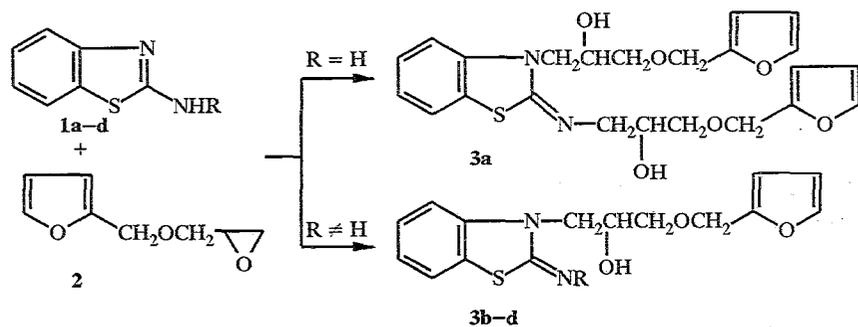
Ключевые слова: фурфурилглицидиловый эфир, 2-аминобензотиазол, алкилирование, реакционная способность, спектральные характеристики.

Аминоспирты, молекулы которых содержат гетероциклы, представляют несомненный интерес благодаря разнообразию их химических превращений, а также высокой биологической активности многих соединений этого ряда [1, 2].

В продолжение систематического изучения 2-аминобензотиазолов в реакциях с оксиранами [3—5] в настоящей работе исследовано взаимодействие 2-(R-амино)бензотиазолов 1a—d с 3-фурфурилокси-1,2-эпоксипропаном (2).

Реакции оксирана 2 с гетероциклическими аминами до настоящего времени не были изучены. Описано лишь несколько случаев гидроксиалкилирования алифатических аминов этим соединением [6—8]. Введение фуранового кольца в молекулу эпоксида 2 из-за явного электроноакцепторного характера этого заместителя могло бы привести к повышению реакционной способности оксиранового цикла, однако вследствие быстрого затухания индукционного эффекта, а также легкой окисляемости фурфурильных производных нельзя априори предсказать активность оксирана 2 в реакциях нуклеофильного замещения.

Взаимодействие незамещенного 2-аминобензотиазола 1a с избытком эпоксида 2 при 100 °С в присутствии каталитического количества воды приводит к образованию продукта бисприсоединения 3a, т. е. гидроксилируются как эндо-, так и экзоциклический атомы азота. Раскрытие оксиранового цикла, согласно правилу Красуского [9], происходит у наименее замещенного циклического атома углерода.



a R = H, b R = Me, c R = C₂H₅, d R = COMe

В тех же условиях в замещенных аминах 1b—d гидроксиалкилируется только циклический атом азота и образуются соответствующие продукты 3b—d. Замена алкильного остатка на ацильный негативно сказывается на выходе продукта 3d (табл. 1). Выходы соединений 3a—d существенно не отличаются от выходов продуктов взаимодействия аминов 1a—d с фенилглицидиловым эфиром [10]. Таким образом, замена фенильной группы на фурфурильную не изменяет реакционной способности оксирана.

Т а б л и ц а 1

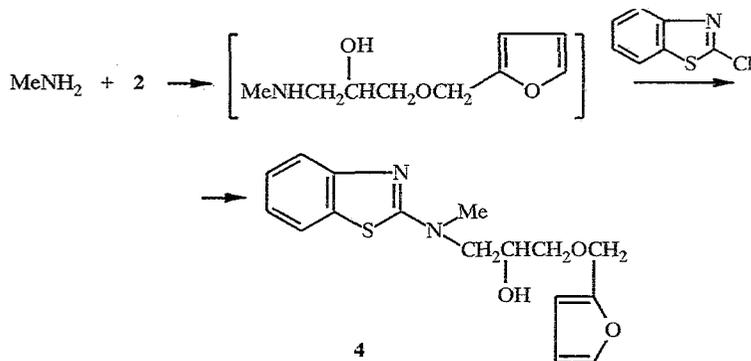
Характеристики соединений 3, 4

Соединение	Брутто-формула	Найдено %, Вычислено, %			Т. пл., °С	R _f	Выход, %
		С	Н	N			
3a	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₆ S	<u>60,06</u>	<u>5,51</u>	<u>6,30</u>	Масло*	0,66	22
		60,26	5,68	6,11			
3b	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	<u>60,51</u>	<u>5,82</u>	<u>8,92</u>	86—87,5	0,32	48
		60,38	5,66	8,81			
3c	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	<u>61,27</u>	<u>6,20</u>	<u>8,65</u>	83,5—85	0,36	62
		61,45	6,02	8,43			
3d	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	<u>59,19</u>	<u>5,41</u>	<u>8,32</u>	108—109	0,77	19
		58,96	5,20	8,09			
4	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	<u>60,55</u>	<u>5,80</u>	<u>9,01</u>	76—78	0,67	74
		60,38	5,66	8,81			
5	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	<u>60,13</u>	<u>5,85</u>	<u>8,68</u>	Масло* ²	0,71	23
		60,38	5,66	8,81			

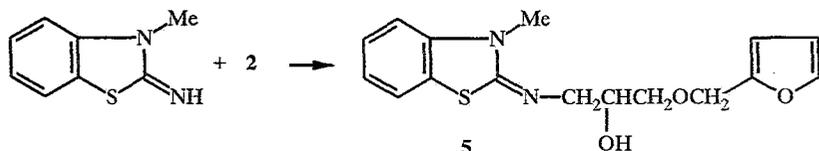
* Т. пл. гидрохлорида 148—150 °С.

*² Т. пл. гидрохлорида 146—147 °С.

С использованием эпоксида 2 нами были синтезированы производные аминокбензотиазола 4 и 5, содержащие α-фурфурилокси-β-гидроксипропильный заместитель только у экзоциклического атома азота. Так, аминокспирт 4 был получен конденсацией метиламина с оксираном 2 и последующей обработкой полученного аддукта 2-хлорбензотиазолом:



Изомерный соединениям 3b и 4 аминокспирт 5 образовался в результате реакции оксирана 2 с 2-имино-3-метилбензотиазолином.



Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}		УФ спектр, λ_{max} , нм	Спектр ПМР, δ , м. д.*	Масс-спектр, m/z (I , % от I_{max})			
	ОН	C=N			M^+	X	Y	прочие ионы
3a	3430	1630	222, 266, 303	3,50–3,85 (6H, м, CH_2N , $2\text{CH}_2\text{O}$); 4,30–4,61 (8H, м, 2CH , $2\text{CH}_2\text{O}$, CH_2N); 6,19–6,50 (4H, м, H_{Fur}); 7,05–7,65 (6H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	458(10)	304(45)	317(100)	378(11), 377(42), 347(28), 318(23), 305(11), 221(13), 208(25), 193(10), 164(18), 163(39), 150(17), 136(16), 81(40)
3b	3240	1620	222, 262, 303	3,05 (3H, с, CH_3); 3,50 (2H, д, CH_2O); 3,95–4,23 (3H, м, CH , CH_2N); 4,45 (2H, с, CH_2O); 6,00 (1H, ш. с, OH); 6,35 (2H, д, H_{Fur}); 7,12–7,50 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	318(15)	164(100)	177(17)	238(16), 237(10), 208(10), 207(54), 178(20), 166(15), 165(24), 163(14), 136(28), 135(12)
3c	3210	1620	230, 265, 303	1,23 (3H, т, CH_3); 2,95–3,50 (4H, м, CH_2O , CH_2CH_3); 3,95–4,24 (3H, м, CH_2N , CH); 4,31 (2H, с, CH_2O); 6,30–6,45 (3H, м, OH, H_{Fur}); 6,95–7,45 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	332(15)	178(100)	191(16)	252(12), 251(58), 222(11), 221(55), 192(11), 179(25), 177(25), 164(12), 163(27), 150(36), 136(23), 134(20), 109(14), 81(24)
3d	3415	1600* ²	208, 233 (пер), 313	2,25 (3H, с, CH_3); 3,50 (2H, д, CH_2O); 4,10–4,35 (1H, м, CH); 4,40 (2H, с, CH_2O); 4,50 (2H, д, CH_2N); 5,41 (1H, ш. с, OH); 6,36 (2H, д, H_{Fur}); 7,33–7,75 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	346(12)	192(58)	205(7)	265(51), 250(37), 245(44), 223(40), 206(22), 194(12), 193(71), 191(20), 177(11), 175(13), 164(20), 163(23), 151(29), 150(100), 136(20), 81(61)
4	3260	1570	223, 273	3,13 (3H, с, CH_3); 3,50 (2H, д, CH_2O); 3,71 (2H, д. д, CH_2N); 3,95–4,25 (1H, м, CH); 4,50 (2H, с, CH_2O); 4,92 (1H, ш. с, OH); 6,35 (2H, д, H_{Fur}); 6,95–7,75 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	318(35)	164(62)	177(100)	237(26), 207(36), 179(12), 178(34), 165(13), 163(10), 149(25), 136(41), 135(12), 120(10), 109(11), 81(15)
5	3470	1645	222, 264, 301	3,70 (3H, с, CH_3); 3,55–3,85 (4H, м, CH_2N , CH_2O); 4,43–4,73 (3H, м, CH , CH_2O); 6,27–6,45 (2H, м, H_{Fur}); 7,08–7,73 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	318(35)	164(10)	177(84)	237(10), 223(18), 222(100), 207(20), 205(12), 179(24), 178(62), 163(10), 149(16), 136(51), 135(11), 109(21), 81(19)

*.2 $\text{H}_{\text{аром}}$ — протоны фрагмента C_6H_4 и H_{Fur} .
Колебания сопряженной системы $\text{C}=\text{N}-\text{C}=\text{O}$.

Судя по выходу соединения 5, гидроксилкирование иминобензотиазолина протекает намного труднее, чем его аминоизомера 1b.

Строение синтезированных соединений согласуется с результатами элементного анализа и подтверждается данными ПМР, ИК и УФ спектров (табл. 2), а в случае спиртов 3b, 4, 5 — также сопоставлением этих спектральных характеристик. Так, в ИК спектрах заметно различаются полосы поглощения валентных колебаний экзоциклической (в соединениях 3a—d, 5) и эндоциклической (в соединении 4) связей C=N.

В УФ спектрах при переходе от аминобензотиазола 4 к иминобензотиазолинам 3a—d, 5 появляется длинноволновый максимум, который претерпевает существенный гипсохромный сдвиг при наличии сопряженной цепи атомов C=N—C=O (см. 3d).

В спектрах ПМР резонансные сигналы метиленовых протонов, соседствующих с эндоциклическим атомом азота, наблюдаются в более слабом поле, нежели сигналы тех же протонов у экзоциклического атома азота. В масс-спектрах соотношение интенсивностей пиков ионов $[M-CH_2CH(OH)CH_2OCH_2Fur]^+$ (ионы X в табл. 2) и $[M-CH(OH)CH_2OCH_2Fur]^+$ (ионы Y в табл. 2) четко характеризует как амино- или иминостроение гетероциклического аминок спирта, так и месторасположение гидроксилкильного заместителя [11].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры записаны на спектрометре MX-1303 (прямой ввод пробы), спектры ПМР растворов соединений 3a, 5 в дейтеропиридине и соединений 3b—d и 4 в дейтерохлороформе измерены на спектрометре Jeol C-60 HL, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры сняты на приборе UR-20 для таблеток KBr, УФ спектры — на спектрометре Hitachi EPS-3T для растворов в этаноле. Разделение и очистку веществ проводили на колонках с силикагелем L 100/125, элюируя последовательно гексаном, бензолом и ацетоном. Индивидуальность полученных веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах бензол—хлороформ—ацетон, 1 : 1 : 2 (соединения 3a, d, 4, 5) и бензол—ацетон, 5 : 1 (соединение 3b, c).

2-Аминобензотиазол (1a) — коммерческий продукт. Перечисленные ниже соединения синтезированы по известным методикам: 1b [12], 1c [13], 1d и 2-имино-3-метилбензотиазолин [14], 2 [6], 2-хлорбензотиазол [15].

2-(γ -Фурфурилокси- β -гидроксипропил)имино-3-(γ -фурфурилокси- β -гидроксипропил)-2,3-дигидробензотиазол (3a), 2-R-имино-3-(γ -фурфурилокси- β -гидроксипропил)-2,3-дигидробензотиазолы (3b—d), 2-(γ -фурфурилокси- β -гидроксипропил)-3-метил-2,3-дигидробензотиазол (5). К смеси 10 ммоль аминобензотиазола 1a—d и 15 ммоль оксирана 2 добавляют 1 каплю воды, полученную массу перемешивают 20 ч при 100 °С. После охлаждения из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии выделяют соответствующий продукт 3a—d, который перекристаллизовывают из бензола (соединение 3b), смеси гексан—бензол, 5 : 1 (соединение 3c) или этанола (соединение 3d, гидрохлориды соединений 3a и 5).

2-[N-Метил-N-(γ -фурфурилокси- β -гидроксипропил)амино]бензотиазол (4). К раствору 3,72 г (120 ммоль) метиламина в 15 мл абсолютного метанола приливают 2 г (13 ммоль) оксирана 2 и полученную смесь выдерживают в запаянной ампуле 10 ч при 100 °С. После охлаждения растворитель и избыток метиламина упаривают, к остатку приливают 1,34 г (8 ммоль) 2-хлорбензотиазола, перемешивают 2 ч при 130 °С, затем охлаждают и промывают водой. Из промытой сухой реакционной массы колоночной хроматографией выделяют продукт 4, который перекристаллизовывают из этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1 (1984).
2. Н. Н. Мельников, *Пестициды*, Химия, Москва (1987).
3. Р. Ф. Амбарцумова, Л. П. Космачева, *Узб. хим. журн.*, № 2, 48 (1993).

4. Е. Г. Мильгром, Л. П. Космачева, Я. В. Рашкес, Р. Ф. Амбарцумова, *ХГС*, № 8, 1139 (1994).
5. Л. П. Космачева, Е. Г. Мильгром, Р. Ф. Амбарцумова, *ХГС*, № 9, 1279 (1996).
6. М. С. Малиновский, В. И. Гольцев, *Укр. хим. журн.*, 33, 920 (1967).
7. С. И. Садых-Заде, Л. Г. Мамедова, *ДАН АзербССР*, 25, 30 (1969).
8. С. И. Садых-Заде, Л. Г. Рагимова, *ЖОрХ*, 2, 158 (1966).
9. К. А. Красуский, *ЖОХ*, 6, 463 (1936).
10. Л. П. Космачева, Р. Ф. Амбарцумова, *ХГС*, № 5, 685 (1991).
11. Я. В. Рашкес, Р. Ф. Амбарцумова, В. А. Сапрыкина, Н. К. Рожкова, *ЖОрХ*, 14, 1980 (1978).
12. С. Г. Рьклис, Р. П. Вельтман, *Укр. хим. журн.*, 18, 102 (1952).
13. V. J. A. Reynolds, *J. Heterocycl. Chem.*, 5, 471 (1968).
14. R. Hunter, *J. Chem. Soc.*, N 6, 1385 (1926).
15. Н. С. Дроздов, В. И. Ставровская, *ЖОХ*, 7, 2813 (1937).

*Институт химии растительных веществ
АН Республики Узбекистан, Ташкент 700170*

Поступило в редакцию 14.10.98