

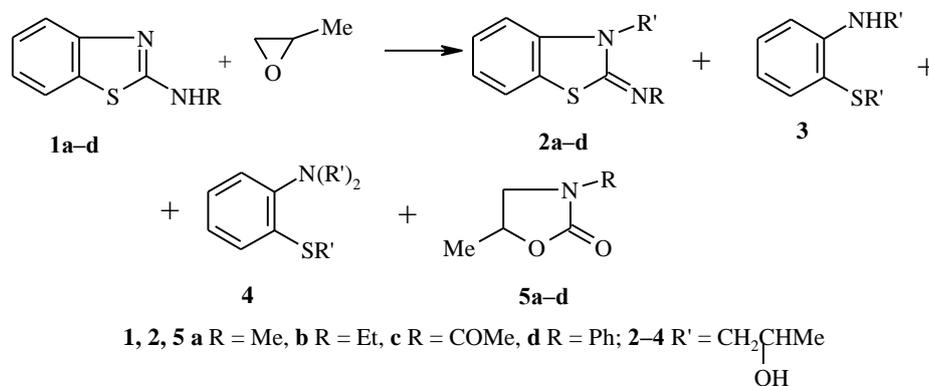
Р. Ф. Амбарцумова, Л. П. Космачева

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА РЕАКЦИЮ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛОВ С ПРОПИЛЕНОКСИДОМ

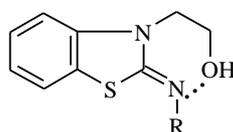
Показано, что при взаимодействии 2-замещенных 2-аминобензотиазолов с пропиленоксидом в протондонорных растворителях синтезируются продукты гидроксиалкилирования как гетероцикла, так и образующегося в результате его расщепления *o*-аминотиофенола. Прослежено влияние природы растворителя, различных добавок, температуры реакции и продолжительности нагревания на данный процесс.

Ключевые слова: 2-аминобензотиазолы, пропиленоксид, гидроксиалкилирование.

В развитие наших исследований по синтезу гетероциклических аминоспиртов [1, 2], а также изучению закономерностей расщепления гетероцикла аминобензотиазолов при взаимодействии с оксиранами [3–5], представлялось интересным изучить влияние характера заместителей в положении 2 аминобензотиазольной системы, а также ряда других факторов на процесс взаимодействия 2-аминобензотиазолов **1a–d** с пропиленоксидом. Нами показано, что при выдерживании аминов **1a–d** с избытком пропиленоксида в метаноле образуются 3-(β-гидроксипропил)-2-(R-имино)-бензотиазолины **2a–d**, а также гидроксипропильные производные *o*-аминотиофенола **3–4**, полученные нами ранее реакцией незамещенного 2-аминобензотиазола с пропиленоксидом [3]. Соединения **2a–c** были выделены из реакционных смесей и охарактеризованы. Соединение **2d**, образующееся с очень низким выходом (табл. 1), не удалось выделить в чистом виде. Помимо соединений **2–4** методом ТСХ путем сравнения с заведомо известными образцами в реакционных смесях были обнаружены 3-R-5-метилоксазолидин-2-оны **5a–d**, образование которых предполагалось по аналогии с ранее изученными реакциями [3–5].



По-видимому, введение гидроксильной группы в алкильную цепочку заместителя у эндоциклического атома азота 2-иминобензотиазолина интенсифицирует процесс раскрытия гетерокольца из-за перераспределения электронной плотности в системе N=C=N, вызванного образованием водородной связи по типу



На примере амина **1b** с помощью метода ВЭЖХ было изучено влияние различных факторов на данный процесс. В табл. 2 представлены результаты влияния природы растворителя (продолжительность реакции 30 сут, температура 25–30 °С, молярное соотношение амин **1b** – пропиленоксид, 1:5, количество растворителя – 1 мл/ммоль амина **1b**). В ряде растворителей амин **1b** не растворялся (вода, фенол) или растворялся плохо, поэтому были использованы смеси этих растворителей с ацетоном, а для сравнения была взята смесь метанол – ацетон. Как и предполагалось, расщепление гетерокольца имеет место лишь в протонных растворителях. В таких апротонных растворителях как бензол, хлороформ, диоксан реакция вообще не идет. В ацетоне и ДМФА обнаружены только следовые количества продукта алкилирования **2b**. Максимальный выход продуктов наблюдается при использовании воды и многоатомных спиртов. В одноатомных спиртах при переходе от низших гомологов к высшим выход продуктов расщепления снижается. Интересно отметить, что в уксусной кислоте при высоком выходе аминоспирта **2b** продукты **3** и **4**

Т а б л и ц а 2

Зависимость выхода продуктов реакции амина **1b** с пропиленоксидом от растворителей

Растворитель	Выход продуктов, %		
	2b	3	4
Метанол	44	25	5
Этанол	48	5	1
Пропанол	50	3	1
Изопропанол	48	1	<1
Бутанол	50	2	<1
Глицерин	70	15	10
Этиленгликоль	50	26	19
Ацетон	<1	–	–
ДМФА	<1	–	–
Метанол–ацетон, 3:1	33	4	<1
Вода–ацетон, 3:1	61	10	5
Вода–ацетон, 1:3	61	2	<1
Фенол–ацетон, 1:3	27	–	–
Этиленгликоль–ацетон, 3:1	51	21	11
Глицерин–ацетон, 3:1	46	6	3
Уксусная кислота	78	–	–

Таблица 3

Зависимость выхода продуктов реакции амина **1b** с пропиленоксидом от добавок

Растворитель	Добавка	Количество добавки моль/моль амина	Выход продуктов, %		
			2b	3	4
Метанол	–	–	44	25	5
Метанол	CH ₃ ONa	2	< 1	–	–
Метанол	NaOH	1	< 1	–	–
Метанол	HCl	1	65	17	5
Метанол	Et ₄ Nl	0.05	36	18	4
Метанол	ZnCl ₂	0.05	48	18	4
Метанол	CoCl ₂	0.05	20	2	1
Метанол	FeBr ₂	0.05	31	12	3
Ацетон	–	–	< 1	–	–
Ацетон	BF ₃ OEt ₂	0.5	51	–	–

вообще не обнаружены. Результаты изучения влияния некоторых агентов, которые могли бы воздействовать на ход реакции, представлены в табл. 3 (условия те же). Хлористый водород и эфират трехфтористого бора подобно уксусной кислоте катализируют синтез аминспирта **2b**, в то время как щелочные агенты почти полностью тормозят процесс как алкилирования гетероцикла, так и его расщепления. Солевые добавки в основном несколько ингибируют оба процесса.

Как видно из табл. 4, повышение температуры реакции до 70 °С приводит к образованию заметных количеств продукта **2b** уже через 5 ч, однако продукты расщепления **3** и **4** появляются лишь при более длительном взаимодействии или дальнейшем повышении температуры. Следует отметить, что проведение реакции при нагревании очень сильно осложняется полимеризацией оксирана.

Таблица 4

Зависимость выхода продуктов реакции амина **1b** с пропиленоксидом (молярное соотношение 1:5) от температуры и продолжительности нагревания

Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Выход продуктов, %		
			2b	3	4
Метанол	70	5	25	–	–
Вода	70	5	35	–	–
Метанол	70	20	49	13	2
Вода	70	20	53	6	2
Метанол	100	10	17	42	5
Этиленгликоль	100	10	15	21	28

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках КВг. УФ спектры записаны на спектрометре Lambda 16 фирмы Perkin-Elmer в этаноле. Масс-спектры сняты на приборе MX 1310 с двойной фокусировкой, прямой ввод пробы СВП 5, температура ионизационной камеры 150–170 °С, ионизирующее напряжение 70 эВ. Условия получения спектра LSIMS аналогичны приведенным в работе [5]. Спектры ЯМР ¹H растворов соединений **2a** и **2c** в CHCl₃-d и соединения **2b** в C₅H₅N-d₅ измерены на спектрометре Jeol C-60 HL (60 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Определение состава реакционных смесей методом ВЭЖХ проведено на хроматографе Милихром-1 на стальной колонке (64 × 2 мм), заполненной сорбентом Silasorb 600. В качестве подвижной фазы использовали смесь гексан–хлороформ–изопропанол, 80:15:5 (А) и 70:20:10 (Б) по объему, скорость элюции – 100 мл/мин, УФ детектирование при 250 нм. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили при помощи ТСХ (Silufol UV-254, ацетон–бензол–хлороформ, 2:1:1). Разделение и очистку веществ проводили при помощи колоночной хроматографии (КХ) на силикагеле L 100/160 мк, элюируя последовательно гексаном, бензолом и ацетоном.

Исходные амины **1a–d** получали по методикам [6–9]. Заведомые образцы оксазолидинонов **5a–d** синтезировали по методикам [10–12]. Характеристики *o*-аминотиофенолов **3** и **4** приведены в работе [3]. При анализе методом ВЭЖХ время удерживания соединений **3** и **4** составляет в системе (А) 8'37" и 12'25", в системе (Б) – 3'58" и 5'52" соответственно.

3-(β-Гидроксипропил)-2-метилиминобензотиазолин (2a). К раствору 1.64 г (10 ммоль) 2-метиламинобензотиазола (**1a**) в 10 мл метанола добавляют 2.9 г (50 ммоль) пропиленоксида и выдерживают при 25–30 °С в течение 30 сут и при периодическом встряхивании. Далее метанол и избыток пропиленоксида удаляют в вакууме, остаток анализируют с помощью ВЭЖХ и продукты выделяют КХ. Получают соединение **2a**, т. пл. 69–70 °С (из гексана), *R_f* 0.59, время удерживания 7'15" (А). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3325 (ОН), 1630 (C=N). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 224 (4.74), 263 (4.34), 304 (4.12). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.16 (3H, д, CH₃); 2.96 (3H, д, CH₃); 3.90 (2H, д, CH₂N); 4.11 (1H, м, CH); 5.10 (1H, ш. с, ОН); 6.58–7.53 (4H, м, H_{аром}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 222 (14) [M]⁺; 207 (10); 177 (20) [M–CH(OH)CH₃]⁺; 173 (17); 165 (18); 164 (100) [M–CH₂CH(OH)CH₃]⁺; 163 (28); 150 (20); 149 (16); 138 (12); 137 (12); 136 (96); 135 (28); 109 (31); 95 (18); 81 (16); 77 (17). Найдено, %: С 59.68; Н 6.22; N 12.92. C₁₁H₁₄N₂OS. Вычислено, %: С 59.46; Н 6.31; N 12.61.

Соединения **2b–d** синтезируют аналогично.

3-(β-Гидроксипропил)-2-этилиминобензотиазолин (2b) получают из 2-этиламинобензотиазола (**1b**). Масло, *R_f* 0.57, время удерживания 5'41" (А). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3280 (ОН), 1630 (C=N). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 224 (4.99), 265 (4.56), 298 (4.21). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.05–1.45 (6H, м, 2CH₃); 3.05–3.39 (2H, м, CH₂); 4.40 (3H, м, CH₂N, CH); 6.95–7.61 (4H, м, H_{аром}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 236 (22) [M]⁺; 221 (13); 192 (10); 191 (22) [M–CH(OH)CH₃]⁺; 179 (19); 178 (100) [M–CH₂CH(OH)CH₃]⁺; 164 (15); 163 (49); 150 (53); 149 (16); 136 (17); 135 (11); 109 (20). Найдено, %: С 61.15; Н 6.55; N 12.13. C₁₂H₁₆N₂OS. Вычислено, %: С 61.02; Н 6.78; N 11.86.

2-Ацетимидо-3-(β-гидроксипропил)бензотиазолин (2c) получают из 2-ацетамидобензотиазола (**1c**). Т. пл. 129–130 °С (из смеси бензол–гексан, 1:1), *R_f* 0.77, время удерживания 4'29" (Б). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3425 (ОН), 1588 (C=N–C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 218 (4.47), 227 пер. (4.37), 258 (3.86), 279 (3.90), 312 (4.38). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.25 (3H, д, CH₃); 2.20 (3H, с, CH₃); 4.15–4.35 (3H, м, CH₂, CH); 4.81 (1H, ш. с, ОН); 7.15–7.65 (4H, м, H_{аром}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 250 (4) [M]⁺; 235 (10); 205 (8) [M–CH(OH)CH₃]⁺; 193 (52); 192 (36) [M–CH₂CH(OH)CH₃]⁺; 191 (20); 177 (32); 164 (20); 163 (26); 151 (32); 150 (100); 149 (22); 136 (32); 109 (24); 105 (16); 104 (12). Найдено, %: С 57.62; Н 5.33; N 11.25. C₁₂H₁₄N₂O₂S. Вычислено, %: С 57.58; Н 5.64; N 11.19.

3-(β-Гидроксипропил)-2-фенилиминобензотиазолин (2d) получают из 2-фениламинобензотиазола (**1d**), время удерживания при анализе методом ВЭЖХ составляет 2'46" (Б), масс-спектр LSIMS: *m/z* 285 [M+H]⁺.

Аналогично проводят взаимодействие амина **1b** с пропиленоксидом в различных растворителях (табл. 2) и в присутствии 10 ммоль различных добавок (табл. 3). Избыток пропиленоксида и низкокипящий растворитель удаляют в вакууме, остаток анализируют методом ВЭЖХ.

Взаимодействие амина **1b** с пропиленоксидом при различных температурах проводят при том же соотношении реагентов в запаянной ампуле, помещенной во вращающуюся печь (табл. 4).

Встречный синтез имида 2a. К раствору 2.28 г (15 ммоль) N-(β-гидроксипропил)-анилина в 7 мл абсолютного бензола добавляют по каплям раствор 1.14 г (16 ммоль) метилизотиоцианата в 2 мл абсолютного бензола. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч, затем кипятят 4 ч. Непрореагировавший амин экстрагируют разбавленной соляной кислотой, затем промывают бензольный слой водой и сушат Na₂SO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении, получают 2.73 г тиомочевины **6**, которую растворяют в 30 мл абсолютного хлороформа. В охлажденный до 0 °С раствор по каплям при перемешивании добавляют раствор 3.04 г (19 ммоль) брома в 10 мл хлороформа с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднималась выше 10 °С. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем кипятят 2 ч. Растворитель и избыток брома удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают 20 мл 25 % раствора NaHSO₃ и водный раствор нейтрализуют NH₄OH до pH 8. Выпавшее масло экстрагируют хлороформом, органический слой сушат Na₂SO₄, растворитель удаляют и остаток перекристаллизовывают из гексана. Выход продукта **2a** 1.19 г (36%), т. пл. 69–70 °С. Смешанная проба имида **2a** с ранее синтезированным образцом не дает депрессии температуры плавления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Ф. Амбарцумова, Л. П. Космачева, *ХТС*, 685 (1991).
2. М. К. Махмудов, Р. Ф. Амбарцумова, Б. Ташходжаев, *ХТС*, 1273 (1996).
3. Е. Г. Мильгром, Л. П. Космачева, Я. В. Рашкес, Р. Ф. Амбарцумова, *ХТС*, 1139 (1994).
4. Л. П. Космачева, Е. Г. Мильгром, Р. Ф. Амбарцумова, *ХТС*, 1279 (1996).
5. Л. П. Космачева, Р. Ф. Амбарцумова, Е. Г. Мильгром, *ХТС*, 1132 (2000).
6. С. Г. Рыклис, Р. П. Вельтман, *Укр. хим. журн.*, **18**, 102 (1952).
7. J. A. VanAllan, G. A. Reynolds, *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 471 (1968).
8. R. Hunter, *J. Chem. Soc.*, 1385 (1926).
9. Л. Р. Давиденков, Б. А. Порай-Кошиц, *ЖОХ*, **26**, 868 (1956).
10. A. V. Steele, US Pat. 2868801; *Chem. Abstr.*, **53**, 10261 (1959).
11. D. Braun, J. Weinert, *Liebigs Ann. Chem.*, 210 (1979).
12. W. J. Close, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 95 (1951).

Институт химии растительных веществ
АН Республики Узбекистан,
Ташкент 700170
e-mail: timal@online.ru

Поступило в редакцию 24.11.99