

Р. Ф. Амбарцумова, Л. П. Космачева

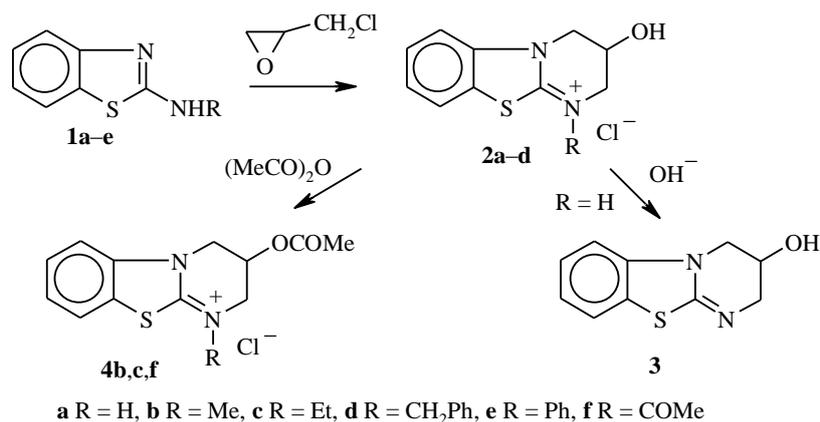
О РЕАКЦИИ ЭПИХЛОРИДРИНА С 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛОМ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫМИ

Показано, что 2-аминобензотиазолы с эпихлоргидрином образуют хлориды 3-гидрокситетрагидропиримидо[2,1-*b*]бензотиазолия, а 2-иминобензотиазолины – 2-(γ -хлор- β -гидроксипропил)иминобензотиазолины.

Ключевые слова: 2-аминобензотиазол, хлориды тетрагидропиримидобензотиазолия, эпихлоргидрин, алкилирование, спектральные характеристики.

Взаимодействие эпихлоргидрина с алифатическими и ароматическими аминами приводит к образованию продуктов различного строения [1, 2]. Аналогично ведут себя гетероциклические амины. Так, амбифункциональные нуклеофилы типа 2-аминоимидазола в зависимости от условий взаимодействия образуют гетероциклизгалогенгидрины, эпоксиалкильные производные или продукты бисгетероциклической структуры [3, 4].

Целью настоящей работы являлось изучение взаимодействия аминокбензотиазолов и иминобензотиазолинов с эпихлоргидрином. В нейтральной среде (бензол, метанол, ацетон) 2-аминобензотиазол (**1a**) и его 2-алкилпроизводные **1b–d** при 20 °С образуют продукты реагирования по обоим реакционным центрам амбифункциональной системы атомов $H_2N-C=N$ – хлориды тетрагидропиримидобензотиазолия **2a–d**, однако выход их не превышает 2%.



Повышение температуры взаимодействия до 60–65 °С приводит к полимеризации реакционной смеси. В литературе отмечены случаи самопроизвольной полимеризации уже при комнатной температуре при реакции эпихлоргидрина с такими азотсодержащими гетероциклами, как

бензимидазол [5] и 4-амино-1,2,4-триазол [6]. В кислой среде при 60–65 °С полимеризация не наблюдается. Продуктами взаимодействия и в этих условиях являются четвертичные соли **2a–d**, однако выход их значительно выше (табл. 1). В случае амина **1e** получить продукт взаимодействия не удалось. Термостатирование реакции позволило установить, что введение алкильного заместителя в молекулу 2-аминобензотиазола (соединения **1b,c**) незначительно снижает выход продуктов, в то время как присутствие аралкильного заместителя (соединение **1d**) сказывается явно отрицательно.

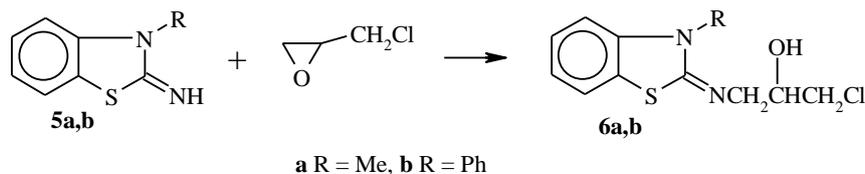
При нейтрализации четвертичной соли **2a** удается выделить соответствующее основание **3**. Химические свойства продуктов **2a–c** изучены на примере реакции ацетилирования, которая приводит к O-ацил- (соединения **4b,c**) или N,O-диацил- (соединение **4f**) производным.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R_f	Выход, %
		С	Н	N			
2a	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₂ OS	<u>49.36</u>	<u>4.48</u>	<u>11.55</u>	276 разл.	0.10	61
		49.48	4.54	11.55			
2b	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₂ OS	<u>51.62</u>	<u>5.09</u>	<u>11.04</u>	233–235	0.16	60
		51.46	5.07	10.92			
2c	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₂ OS	<u>53.55</u>	<u>5.74</u>	<u>10.62</u>	150–152	0.24	55
		53.23	5.58	10.35			
2d	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ OS	<u>61.59</u>	<u>5.10</u>	<u>8.51</u>	124–125	0.42	28
		61.34	5.15	8.40			
3	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS	<u>58.36</u>	<u>4.91</u>	<u>13.73</u>	244 разл.	0.21	90
		58.25	4.85	13.59			
4b	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	<u>52.05</u>	<u>4.97</u>	<u>9.23</u>	253–254	0.32	92
		52.26	5.03	9.38			
4c	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	<u>53.92</u>	<u>5.54</u>	<u>9.15</u>	194–196	0.36	94
		53.76	5.44	8.96			
4f	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ S	<u>51.15</u>	<u>4.71</u>	<u>8.64</u>	143–145	0.34	75
		51.45	4.63	8.57			
6a	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₂ OS	<u>51.29</u>	<u>4.96</u>	<u>10.90</u>	90–91	0.74	50
		51.46	5.07	10.92			
6b	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ OS	<u>60.47</u>	<u>4.84</u>	<u>8.91</u>	79.5–81	0.73	32
		60.28	4.71	8.79			

Взаимодействие 3-замещенных 2-иминобензотиазолинов **5a,b** с эпихлоргидрином в этаноле при нагревании протекает региоселективно по иминогруппе, причем циклизация образовавшихся 2-(γ-хлор-β-гидрокси-пропил)иминобензотиазолинов **6a,b** не происходит.



Этот факт позволяет предположить, что промежуточными веществами при взаимодействии соединений **1a–d** с эпихлоргидрином являются продукты алкилирования по эндоциклическому атому азота. В противном случае внутримолекулярная циклизация в условиях реакции не имела бы места. Полимеризация продуктов в этих случаях также не наблюдается, хотя реакции проводятся в нейтральной среде.

Выводы о структуре синтезированных соединений были сделаны на основе совместного анализа масс- (табл. 2), ИК и ЯМР ^1H спектров (табл. 3), которые хорошо согласуются с их строением, и подтверждены элементным анализом (табл. 1). В масс-спектрах солей **2c**, **2d** и **4f** молекулярные ионы не фиксируются, но наблюдаются пики ионов $[\text{M}-\text{HCl}]^+$ (кроме соединения **4f**) и $[\text{M}-\text{RCl}]^+$. Масс-спектр четвертичной соли **2a** идентичен с масс-спектром основания **3**.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **2–4** сигналы метиленовых групп, связанных с циклическими атомами азота, проявляются в виде достаточно узких мультиплетов с неразрешенной структурой из-за заторможенности вращения вокруг связи $\text{C}=\text{N}$. Аналогично проявляются сигналы метиновых групп.

Таким образом, строение продуктов взаимодействия производных 2-аминобензотиазола с эпихлоргидрином зависит от амино- или имино-строения субстрата.

Т а б л и ц а 2

Масс-спектры синтезированных соединений

Соединение	m/z (интенсивность, %)
2b	258 (3), 256 (8), 220 (61), 206 (90), 189 (50), 187 (100), 178 (59), 163 (62), 162 (55), 149 (49), 136 (75), 135 (81)
2c	234 (25), 206 (40), 191 (35), 187 (31), 178 (39), 163 (97), 150 (100), 149 (35), 136 (52), 135 (70)
2d	297 (2), 207 (16), 206 (100), 189 (8), 164 (40), 163 (44), 147 (7), 137 (14), 136 (53), 127 (57)
3	206 (100), 189 (28), 175 (14), 163 (78), 162 (67), 161 (14), 149 (22), 137 (11), 136 (28), 135 (89), 134 (11)
4c	314 (26), 312 (61), 248 (15), 216 (15), 203 (17), 188 (55), 187 (100), 178 (24), 163 (53), 150 (33), 136 (31), 135 (40)
4f	249 (5), 206 (11), 189 (66), 188 (100), 177 (38), 164 (13), 163 (15), 150 (24), 137 (30), 136 (53)
6a	258 (2), 256 (5), 206 (3), 178 (4), 177 (16), 176 (100), 164 (5), 150 (4), 149 (8), 137 (4), 136 (34), 135 (5), 109 (16)
6b	320 (4), 318 (12), 269 (6), 241 (7), 240 (20), 239 (100), 225 (3), 212 (5), 211 (6), 198 (3), 180 (7), 149 (3)

Спектры ИК и ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.			
	ОН, (CO)	C=N	CH ₃	CH ₂ -N	CH, (OH)	H _{аром} , м
2a	3250	1630	–	3.5 м; 4.0 м	4.6 м (8.2 с)	6.75–7.54
2b	3165	1635	3.07 с	3.65 м; 4.07 м	4.7 м	7.02–7.50
2c	3220	1620	1.05 т	3.32 к; 3.55 м; 4.05 м	4.68 м	7.15–7.50
2d	3400	1615	–	3.53 м; 4.08 м; 4.45 с	4.53 м	6.80–7.51
3	3150	1630	–	3.45 м; 4.0 м	4.6 м	6.77–7.48
4b	(1740)	1635	1.70 с; 3.05 с	3.6 м; 4.09 м	5.55 м	7.20–7.40
4c	(1740)	1625	1.08 м; 1.78 с	3.40 м; 3.62 м; 4.12 м	5.55 м	7.02–7.45
4f	(1720), (1750)	1630	1.75 с; 2.25 с	3.85–4.73 м (4H)	5.7 м	7.10–7.72
6a	3260	1615	3.30 с	3.20 д; 3.55 д*	(3.0 ш. с) 3.8–4.05 к	6.70–7.30
6b	3320	1610	–	3.25 д; 3.45 д*	(2.8 ш. с) 3.7–4.05 к	6.52–7.50

* Сигналы CH₂Cl.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H соединений **2a**, **6a** и **6b** в CDCl₃ и остальных соединений в трифторуксусной кислоте записаны на приборе Tesla BS-567 (100 МГц) при 20–25 °С, внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры получены на приборе МХ-1310 при энергии ионизации 50 эВ, с прямым вводом пробы в ионный источник. Для ТСХ использовали пластинки Silufol UV-254, проявление парами иода. Соединения **6a, b** хроматографировали в системе бензол–хлороформ–ацетон, 1 : 1 : 2, остальные соединения элюировали этанолом.

2-Аминобензотиазол **1a** – коммерческий продукт. Перечисленные ниже соединения синтезированы по известным методикам: **1b, c** [7], **1d** [8], **1e** [9], **5a** [10], **5b** [11].

Хлориды 1-R-3-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидропиримидо[2,1-*b*]бензотиазолия (2a–d). К раствору 10 ммоль амина **1a–d** в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 20 ммоль эпихлоргидрина, перемешивают при 65 °С 7 ч. Уксусную кислоту отгоняют при пониженном давлении, в маслянистый остаток добавляют 50 мл дистиллированной воды. Непрореагировавший амин **1a–d** выпадает в осадок, его отфильтровывают. Фильтрат упаривают, остаток обрабатывают 50 мл сухого ацетона, нерастворившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

3-Гидрокси-2,3,4,5-тетрагидропиримидо[2,1-*b*]бензотиазол (3). Растворяют 2.43 г (10 ммоль) соли **2a** в 20 мл воды, нейтрализуют раствором NH₄OH до щелочной реакции. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1.85 г (90%) соединения **3**, т. пл. 244 °С (разл.).

Хлориды 1-R-3-ацетокси-2,3,4,5-тетрагидропиримидо[2,1-*b*]бензотиазолия (4b,c,f). Смесь 5 ммоль четвертичной соли **2a-c** и 20 ммоль уксусного ангидрида кипятят 2.5 ч. Избыток ангидрида отгоняют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

2-(γ -Хлор- β -гидроксипропил)имино-3-метилбензотиазолин (6a). К раствору 1.64 г (10 ммоль) 2-имино-3-метилбензотиазолина в 15 мл этанола добавляют 1.85 г (20 ммоль) эпихлоргидрина. Перемешивают 5 ч при 65 °С. Этанол отгоняют, остаток многократно экстрагируют гексаном. Из экстракта удаляют растворитель. Выход соединения **6a** 1.28 г (50%), т. пл. 90–91 °С (из смеси бензол–гексан, 1:1).

2-(γ -Хлор- β -гидроксипропил)имино-3-фенилбензотиазолин (6b). Получают аналогично из 1.13 г (5 ммоль) 2-имино-3-фенилбензотиазолина и 0.92 г (10 ммоль) эпихлоргидрина в 15 мл этанола. Продукт очищают хроматографированием на колонке с силикагелем L 100/160, элюируя смесью бензол–хлороформ, 1:1. Выход 0.51 г (32%), т. пл. 79.5–81 °С (из гексана).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. H. Higgins, M. R. Watson, W. J. Faircloth, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 383 (1988).
2. M. Laquerre, C. Boyer, G. Leger, A. Carry, *Canad. J. Chem.*, **67**, 1514 (1989).
3. R. Rastogi, S. Sharma, *Synthesis*, 861 (1983).
4. А. А. Кремзер, Ю. В. Строкин, Н. А. Клюев, В. П. Буряк, *ХГС*, 1102 (1981).
5. С. Р. Мирсалимова, И. И. Исмаилов, А. Т. Джалилов, *Узб. хим. журн.*, № 4, 27 (1985).
6. С. Р. Мирсалимова, И. И. Исмаилов, А. Т. Джалилов, *Узб. хим. журн.*, № 5, 33 (1985).
7. С. Г. Рыклис, Р. П. Вельтман, *Укр. хим. журн.*, **18**, 102 (1952).
8. H. Grube, H. Suhr, *Chem. Ber.*, **102**, 1570 (1969).
9. Л. Р. Давиденко, Б. А. Порай-Кошиц, *ЖОрХ*, **26**, 868 (1956).
10. R. Hunter, *J. Chem. Soc.*, 1385 (1926).
11. H. Passing, *J. prakt. Chem.*, **153**, 1 (1939).

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

Поступило в редакцию 14.07.99