

УДК 547.789.6

НОВЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ 2-АМИНО(БЕНЗО)ТИАЗОЛОВ

© 2004 г. А.А. Павленко, Г.И. Ермолова, Е.С. Зеницева, Х.С. Шихалиев

Воронежский государственный университет

Изучено взаимодействие 2-аминотиазола и ряда замещенных 2-аминобензотиазолов с производными малоновой кислоты, приводящее к образованию конденсированных гетеролитических систем.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что соединения ряда 2-амино(бензо)тиазолов известны давно и изучены довольно подробно, число примеров реакций с образованием конденсированных циклических систем, включающих пиримидиновый фрагмент, ограничено. В литературе известно всего лишь два примера образования конденсированных пиримидиновых систем на основе 2-аминобензотиазола и производных малоновой кислоты [1]. Задача настоящей работы заключалась в изучении возможности проведения реакции гетероциклизации 2-аминотиазола **1a** и 2-амино-R-бензотиазолов **1б-е** с производными малоновой кислоты. В качестве синтонных аналогов малоновой кислоты были выбраны диэтиловый эфир малоновой кислоты, этоксиметилендиэтилмалонат и этил (этоксиметиленциано)ацетат.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Классическим способом образования пиримидинового цикла является взаимодействие мочевины с малоновым эфиром, в молекуле 2-аминотиазола можно выделить амидиновый фрагмент, и логично предположить, что его взаимодействие с малоновым эфиром также будет приводить к образованию гетероциклических систем, содержащих пиримидиновый фрагмент.

Осуществить взаимодействие 2-аминотиазола с диэтиловым эфиром малоновой кислоты удалось в результате продолжительного нагревания смеси реагентов в диметиловом эфире диэтиленгликоля (диглим).

Продукту реакции в соответствии с [2] приписали формулу тиазолопиримидиндиона **2**, который может существовать в виде двух таутомерных форм. Мы полагаем, что структура 5-гидро-

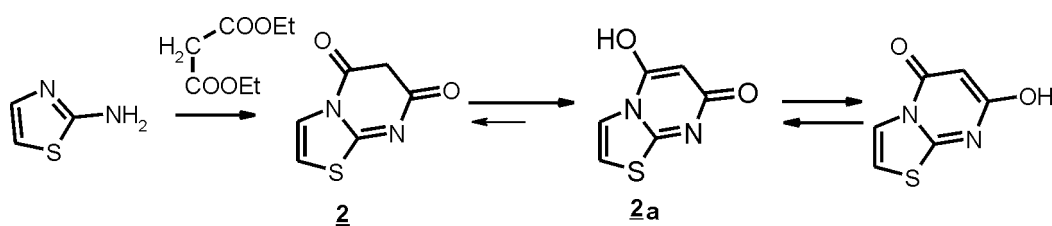


схема 1

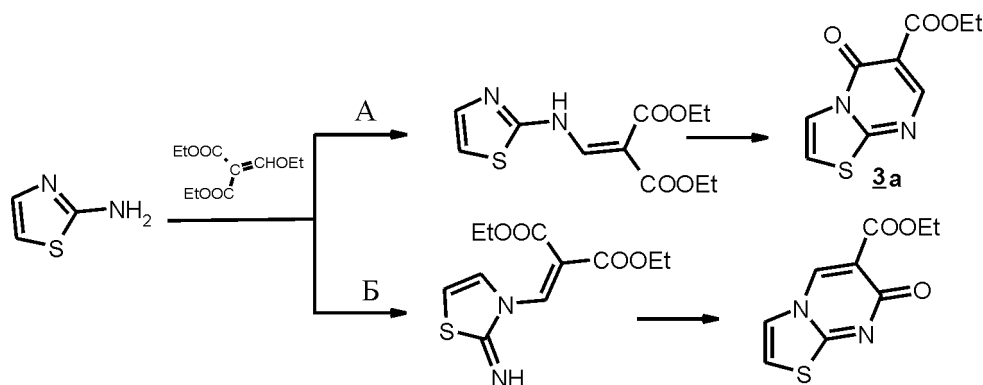


схема 2

кси-7*H*-[1,3]тиазоло-[3,2-а]пиримидо-7-он **2a**, имеющая хиноидное строение, является более предпочтительной. (схема 1)

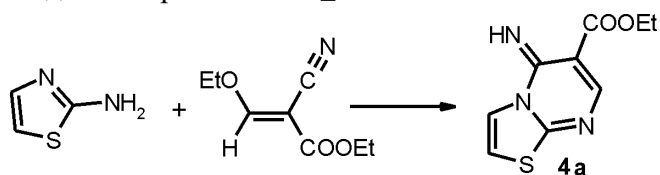
Структура соединения **2a** подтверждена методом ПМР-спектроскопии. В спектре ПМР присутствует резонансный сигнал при $\delta=12,25$ м.д. (1H, с), принадлежащий протону гидроксильной группы, протоны тиазольного цикла проявляются в виде дублетов при $\delta=7,20$ (1H) и $7,50$ м. д. (1H), пиримидинового цикла при $\delta=3,85$ м. д. (C=CH, с).

Кипячение 2-аминотиазола с этоксиметилендиэтилмалонатом в диоксане в течение 30 часов привело к образованию целевого продукта. (схема 2)

Образовавшемуся соединению, согласно данным спектроскопии протонного магнитного резонанса, соответствует одна из представленных циклических структур в зависимости от того, подвергается ли алкилированию экзо- или эндо-атом азота с последующей гетероциклизацией за счет элиминирования молекулы этанола. Путь «А», на наш взгляд, более вероятен и в связи с этим образовавшемуся продукту приписали структуру этил-5-оксо-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилата **3a**.

Спектр поглощения ПМР содержит резонансные сигналы восьми протонов, соответствующие циклической форме **3a**. Поглощение метильной группы отмечено в виде триплета в области 1,30-1,45 м. д. (OCH₂CH₃), метиленовой в интервале 4,20-4,40 м.д. (OCH₂CH₃, м), протонов тиазольного цикла при $\delta=7,70$ м.д. (1H, д) и $8,20$ м. д. (1H, д) и пиримидинового при $\delta=8,65$ м. д. (1H, с). Характеристики **2a** и **3a** приведены в табл. 1.

Взаимодействие 2-аминотиазола с этил(этоксиметиленциано)ацетатом протекало в аналогичных условиях с образованием новой азагетеросистемы – этил-5-имино-5*H*-[1.3]тиазоло[3.2-а]пиримидин-6-карбоксилата **4a**:



В ПМР-спектре соединения **4a** присутствуют сигналы девяти протонов. Протоны тиазольно-

го и пиримидинового циклов проявляются при $\delta=7,50 - 8,25$ м. д. (3H). Химические сдвиги протонов группы =NH отмечены в виде синглета при $8,70$ м. д. (1H). Сигнал при $4,20-4,35$ м.д. (OCH₂CH₃, (2H), м) соответствует двум протонам метиленовой группы, а сигнал в области $1,45-1,30$ м. д. (OCH₂CH₃, (3H), т) – протонам метильной группы. Характеристики **4a** приведены в табл. 1

С целью получения новых поликонденсированных азагетероциклических систем изучалось также взаимодействие 2-амино-*R*-бензотиазолов **1б-е** с малоновым эфиром, этоксиметилендиэтилмалонатом и этил(этоксиметиленциано)ацетатом в различных условиях. В качестве растворителей использовались диглим, диоксан, этанол, ДМФА. Наиболее благоприятными условиями взаимодействия 2-амино-*R*-бензотиазолов с малоновым эфиром, этоксиметилендиэтилмалонатом и этил(этоксиметиленциано)ацетатом оказалось кипячение реагентов в диоксане.

При этом по данным спектроскопии протонного магнитного резонанса взаимодействие 2-амино-6-хлор-бензотиазола **1б** и 2-амино-4-метоксибензотиазола **1в** с этоксиметилендиэтилмалонатом и этил(этоксиметиленциано)ацетатом соответственно не приводит к образованию конденсированных пиримидиновых структур, а образуются лишь продукты линейного строения диэтиловый эфир 2-[[6-хлор-2,3-дигидро-2-бензотиазол)амино]метиле]-пропандикарбоновой кислоты **3б** и этиловый эфир 2-циано-3-[(2,3-дигидро-4-метокси-2-бензотиазол)амино]-2-пропановой кислоты. Их характеристики приведены в табл.2. (схема 3)

Как следует из спектров ПМР, в соединении **3б** содержится 15 протонов, что однозначно подтверждает его линейную структуру. Сигнал NH проявляется в виде дублета при $\tau^M = 11,4$ м. д. (1H), олефиновый протон отмечен при $8,70$ м. д. (1H, д), химические сдвиги трех ароматических протонов находятся в области $7,35-7,90$ м.д., двух метиленовых групп – $4,15 - 4,30$ м. д. (OCH₂CH₃, 4H, м) и двух метильных групп – $1,30 - 1,40$ м. д. (OCH₂CH₃, 6H, м). В спектре соединения **4в** присутствует 13 протонов. Сигналы олефинового протона и NH-группы отмечены в виде дублетов

Таблица 1

Характеристики замещенных тиазолопиримидинов **2a**, **3a**, **4a**

Соединение	Брутто-формула	Т.пл., °C	М	Выход, %	Содержание N, %	
					Найдено	Вычисл.
2a	C ₆ H ₄ N ₂ S	260-1	168,17	36	16,66	16,58
3a	C ₉ H ₈ N ₂ O ₃ S	176-8	224,23	40	11,66	16,63
4a	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S	108-9	223,25	33	18,82	18,88

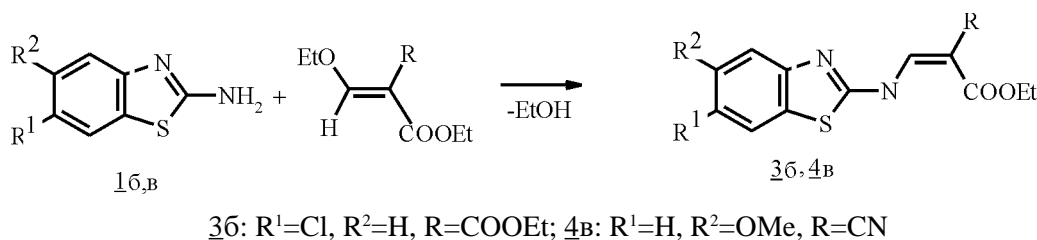


схема 3

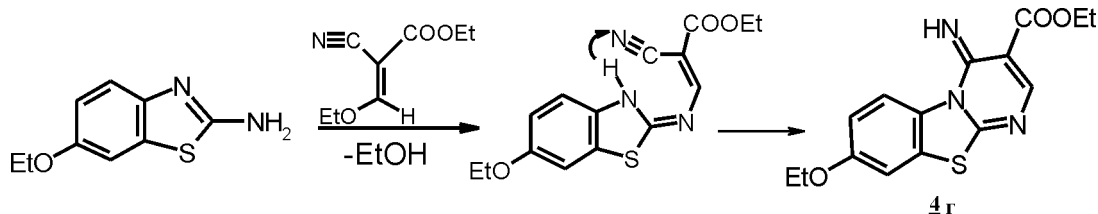


схема 4

при $\delta=8,65$ м.д. (1H) и $\delta=11,00$ (1H) соответственно, что подтверждает линейную структуру соединения IVв. Протоны ароматического кольца, метиленовой и двух метильных групп проявляются в области $\delta = 7,25 - 7,80$ м. д. (3H, м), 4,30 м. д. (OCH_2CH_3 , 2H, м), 1,25 – 1,40 м. д. (OCH_2CH_3 , 3H, т) и 4,00 м. д. (OCH_3 , 3H, с) соответственно.

В отличие от 4-метокси- и 6-хлор-2-аминобензотиазолов взаимодействие 2-амино-6-этоксibenзотиазола 1г с этил(этоксиметиленциано)ацетатом идет с образованием этилового эфира 4-имино-8-этокси-4H-пиримидо[2,1-в]бензотиазолкарбоновой кислоты 4г. Путь взаимодействия может быть представлен схемой 4.

Такое заключение было сделано на основании изучения ПМР-спектра образовавшегося продукта 4г. В ПМР-спектре соединения 4г в отличие от 4в не наблюдаются расщепления сигнала протона NH-группы, который проявляется в виде синглета при $\delta = 9,50$ м.д. (1H). Химические сдвиги ароматических протонов отмечены в области $\delta = 7,00 -$

8,20 м. д. (3H, с, 2д) и пиримидинового цикла при $\delta=8,80$ м.д. (1H, с), двух метиленовых групп при $\delta=4,00 - 4,40$ м.д. (OCH_2CH_3 , 4H, м) и двух метильных при $\delta=1,20 - 1,35$ м.д. (OCH_2CH_3 , 6H, м)

Полученные результаты хорошо согласуются с имеющимися в литературе сведениями о том, что на реакционную способность 2-аминобензотиазолов значительное влияние оказывает природа заместителя именно в шестом положении [3].

Следует отметить, что на пластинах Silufol линейные и конденсированные производные проявляются по-разному.

Поэтому, на основании выше сказанного, продуктам взаимодействия 2-амино-6-этоксibenзотиазола 1г с малоновым эфиром и этоксиметиленмалоновым эфиром, а также 2-амино-6-этил-бензотиазола 1д с этоксиметиленмалоновым эфиром были приписаны структуры конденсированных соединений 8-этокси-4-гидрокси-2-Н-пиримидо[2,1-в]бензотиазол-2-она 2г, этил-8-*R*-4-оксо-4H-пиримидо[2,1-в][1,3]бензотиазол-3-карбоксилата 3г,д (схема 5)

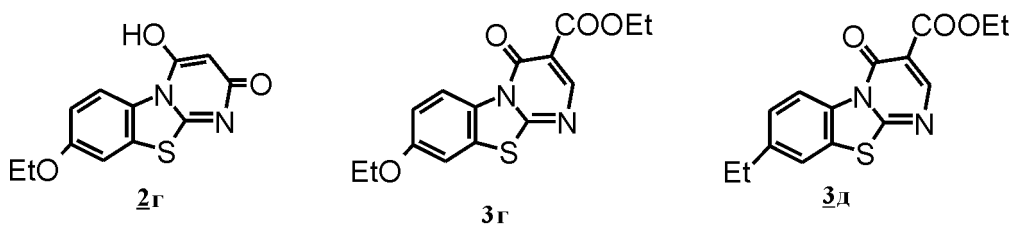


схема 5

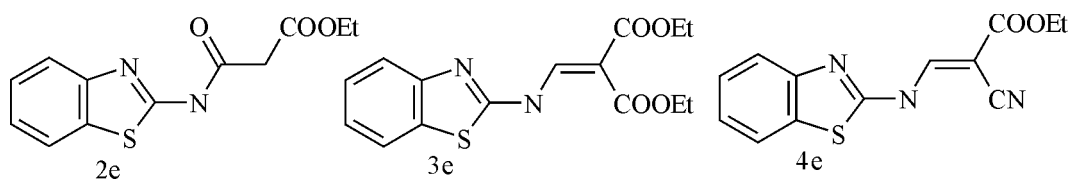


схема 6

Характеристики целевых веществ линейной структуры

Соединение	Брутто-формула	Т.пл., °С	М	Выход, %	Содержание N, %	
					Найдено	Вычис.
<u>2е</u>	C ₁₁ H ₁₁ N ₂ O ₃ S	87-9	251.28	24	11.15	11.17
<u>3б</u>	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S	159-1	356.82	26	7.85	7.81
<u>3в</u>	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	110-4	350.39	68	7.99	8.01
<u>3е</u>	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	86-8	320.36	31	8.74	8.75
<u>4в</u>	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	174-7	305.35	69	13.85	13.91
<u>4е</u>	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	88-9	273.31	34	15.37	15.34

Таблица 3

Характеристики целевых веществ ряда бензотиазолопиримидинов

Соединение	Брутто-формула	Т.пл., °С	М	Выход, %	Содержание N, %	
					Найдено	Вычис.
<u>2г</u>	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	144-6	262.29	30	10.68	10.63
<u>3г</u>	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	161-3	318.34	55	8.80	8.85
<u>3д</u>	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O ₃ S	122-4	279.25	32	9.27	9.24
<u>4г</u>	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	165-6	306.38	50	9.14	9.18

Продукты, полученные на основе реакции незамещенного 2-аминобензотиазола с малоновым эфиром, этоксиметиленмалонатом и этил(этоксиметиленциано)ацетатом, были идентифицированы, как соединения с линейной структурой этил2-(1,3-бензотиазол-2-илкарбамоил)ацетат 2е, 2-[(2-аминобензотиазол)-метиле]-диэтиловый эфир пропандикарбоновой кислоты 3е и 3-(2-аминобензотиазол)-2-циано-этиловый эфир 2-пропеновой кислоты 4е. Данное заключение было сделано на основании данных ПМР-спектра продукта 3е. (схема б)

В ПМР-спектре соединения 3е присутствуют резонансные сигналы протонов двух этоксильных групп, группы =CH, NH и четырех ароматических протонов: 1,20-1,40 м.д. (OCH₂CH₃, 6H, м), 4,15-4,35 м.д. (OCH₂CH₂, 4H, м), 7,25-8,10 м.д. (аром. 4H, м), 8,65-8,80 м.д. (=CH, 1H, д), 11,40 м.д. (NH, 1H, д). Присутствие двух сложноэфирных фрагментов однозначно служит доказательством линейной структуры вещества 3е.

Характеристики полученных соединений приведены в табл. 2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, в качестве элюента использовали индивидуальные растворители и их смеси в различных соотношениях, проявители – УФ излучение, пары йода. Спектры ПМР снимали на приборе Bruker AM-300, внутрениий стандарт – ТМС.

Исходные 2-амино-*R*-бензотиазолы (1б-д) получали, как описано в [4].

Взаимодействие 2-амино-(*R*-бензо)тиазолов с малоновым эфиром

В круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную обратным холодильником помещали 0,005 моль 2-амино-(*R*-бензо)тиазола и 0,005 моль малонового эфира, растворенные в 10 мл. диоксана, и кипятили 10-18 часов. Продукт выделяли путем выливания реакционной массы в воду. Отфильтрованный осадок переосаждали, растворяя в 25 мл 10%-ного раствора щелочи и подкисляя конц. соляной кислотой до слабо кислой реакции среды с последующей перекристаллизацией из диметилформамида. Характеристики целевых веществ 2а приведены в табл. 1, 2г – табл. 2, 2е – табл. 3.

Взаимодействие замещенных 2-амино-(*R*-бензо)тиазолов с диэтил (этоксиметилен)малонатом и этил(этоксиметиленциано)ацетатом

В круглодонную колбу емкостью 50 мл. помещали эквимольные количества (0,005 моль) исходного 2-амино-(*R*-бензо)тиазола и соответствующего реагента, растворенные в 10 мл. диоксана. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10-20 часов. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана или этанола. Характеристики синтезированных веществ 3а приведены в табл. 1; 3б, 3в, 3е – табл. 3; 3г, 3д – табл. 2; 4а в табл. 1; 4в, 4г – табл. 2; 4е – табл. 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Habata A.A., Finry R.M., Moustafa H.Y. *J. Indian. Chem. Soc.* 1997, 74, 818. *РЖХим.*, **1998**, 11ж258.
2. Терней А. Современная органическая химия. М., Мир, **1981**, 2, 467.
3. Sawhney Shanti N, Boyrin David Withers. *J. Org. Chem.* **1979**. V. 44, 7, 1136-1142.
4. Органические реакции. Сборник 3. М.: Издательство иностранной литературы, 1951 г. С.238-241