

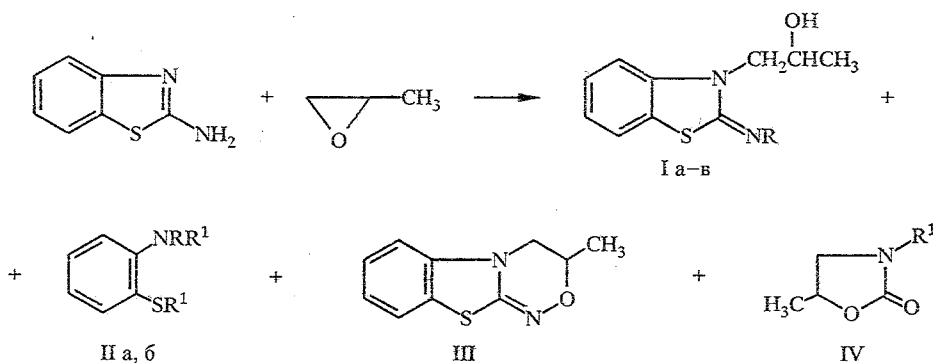
Е. Г. Мильгром, Л. П. Космачева, Я. В. Рашкес,  
Р. Ф. Амбарцумова

## РАСЩЕПЛЕНИЕ 2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛА ПРИ ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ПРОПИЛЕНОКСИДОМ

Взаимодействие 2-аминобензотиазола с пропиленоксидом в протонных растворителях наряду с образованием продуктов алкилирования приводит к раскрытию гетерокольца. Показано влияние природы растворителя на ход реакции. Масс-спектрометрическим методом изучены составы реакционных смесей и динамика образования продуктов реакций. Строение выделенных соединений подтверждено физико-химическими методами исследования.

Реакции гетероциклических аминов с оксиранами изучены в литературе на большом числе объектов. Обычно они протекают как оксиалкилирование аминогруппы с образованием гетероциклических аминоспиртов [1, 2], но могут иметь место также вторичные процессы алкилирования [3] или внутримолекулярной циклизации [4].

Занимаясь систематическим изучением реакций 2-аминобензотиазолов с оксиранами [5—7], мы провели взаимодействие незамещенного 2-аминобензотиазола с пропиленоксидом в протонодонорных растворителях (метанол, глицерин) при температуре 20...25 °С и обнаружили, что наряду с ожидаемыми продуктами моно- (Ia), бис- (Iб) и триалкилирования (Iв) 2-аминобензотиазола образуются производные *o*-аминотиофенола (IIa, б), доля которых в реакционной смеси растет с увеличением продолжительности взаимодействия. Через 25...30 сут суммарный выход соединений IIa, б составляет около 90% [8].



Ia R = H, б R = CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, в R = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>;

IIa R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, б R = R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>;

IV R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>

Более подробно мы изучили рассматриваемую реакцию, используя масс-спектрометрию электронного удара, масс-спектрометрию вторичных ионов с использованием жидких матриц (LSIMS), химическую ионизацию с регистрацией положительных ионов, дейтерирование, анализ дейтеропродуктов, а также масс-спектрометрию высокого разрешения.

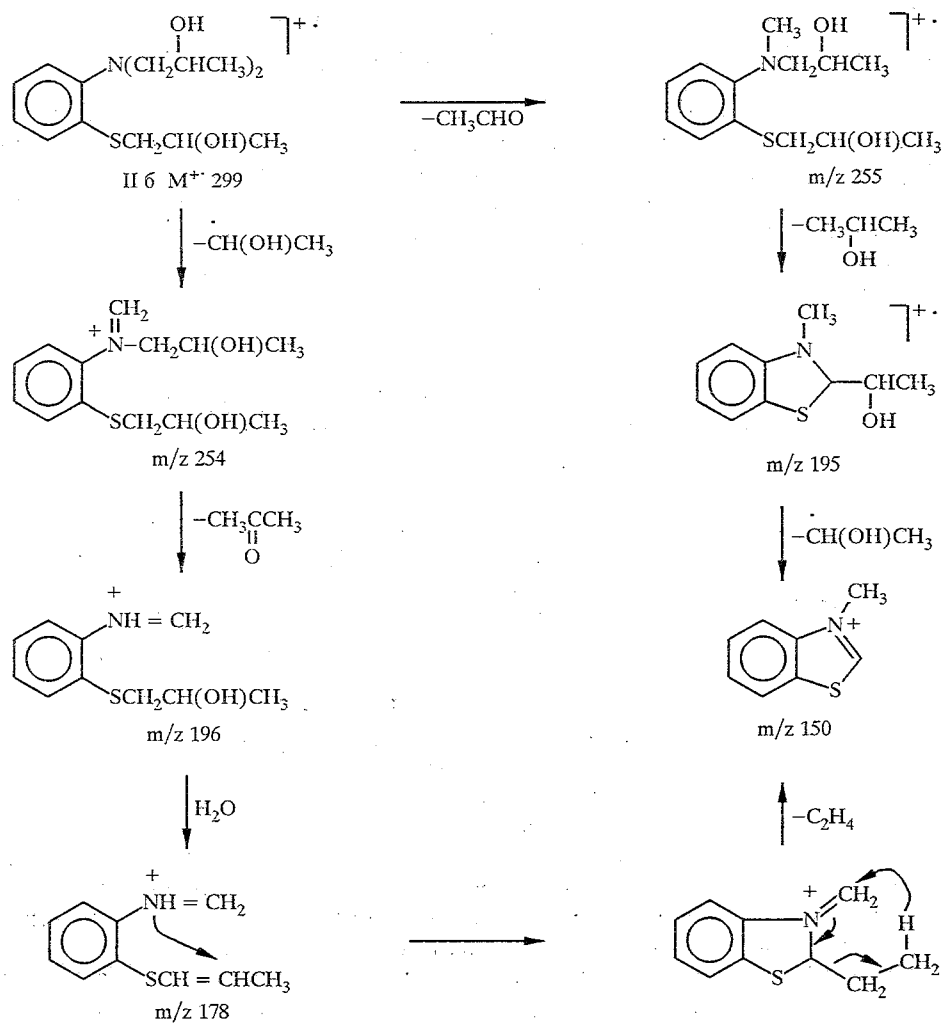
Масс-спектральные данные по различным методам ионизации продуктов реакции, выделенных в индивидуальном виде с помощью колоночной или тонкослойной хроматографии, приведены в таблице 1.

В масс-спектрах электронного удара 2-имино- (Ia) и 2-(2-гидрокси-пропилимино)-3-(2-гидроксипропил)бензотиазолина (Iб) пики молекулярных ионов малоинтенсивны (3...5%). Наиболее стабильны фрагменты, образованные в результате удаления молекулы ацетона либо последовательного удаления молекулы ацетона и оксиэтильного радикала. В случае производных *o*-аминотиофенола основной путь фрагментации заключается в отрыве оксиэтильного радикала.

В спектрах LSIMS всех анализируемых соединений максимален пик протонированного молекулярного иона  $[M + H]^+$ .

Поскольку соединение IIб, наряду с предложенной структурой, могло иметь также иное строение [IIв, R = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>)], мы провели его дейтерирование и показали наличие в молекуле трех гидроксильных групп, а анализ данных по вхождению дейтерометки во фрагментные ионы и анализ спектров метастабильной дефокусировки, позволяющих проследить образование фрагментов, дал однозначное подтверждение структуры IIб.

Изолированное из реакционной смеси в следовых количествах соединение (III) с молекулярной массой 206 имело элементный состав C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS, т. е. в нем на два протона меньше, чем у соединения Ia. Как показало дейтерирование, оно не содержит активных атомов водорода. Можно предположить, что соединение III является результатом 1,3-дипо-



Массовые числа и относительные интенсивности ключевых ионов в спектрах выделенных соединений

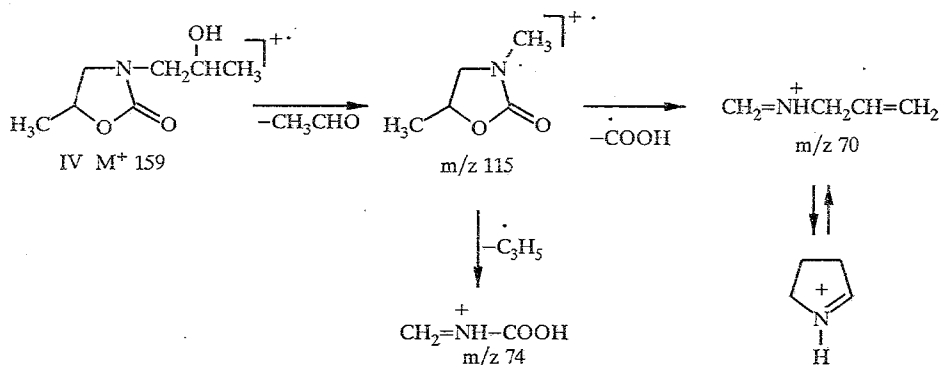
Соединение	Способ ионизации	$m/z$ (I, %)
Ia	Электронный удар	208 $M^+$ (5), 193(5), 164(16), 163(21), 150(100), 136(50), 123(8), 122(9), 109(29), 96(8)
	LSIMS	209 $[M+H]^+$ (100), 193(5), 151(12), 150(9), 136(5)
Iб	Электронный удар	266 $M^+$ (3), 251(3), 221(83), 208(27), 175(13), 163(100), 150(27), 136(55), 109(25)
	LSIMS	267 $[M+H]^+$ (100), 221(4), 208(7), 164(5), 168(6), 150(8), 136(6)
	Химическая ионизация	267 $[M+H]^+$ (73), 248(22), 221(100), 207(48), 162(54), 149(18), 136(15), 109(7)
IIa	Электронный удар	241 $M^+$ (93), 223(3), 196(100), 183(7), 178(35), 166(8), 150(9), 145(12), 138(56), 136(60), 124(23)
	LSIMS	242 $[M+H]^+$ (100), 241(47), 196(33), 182(20), 164(16), 138(31), 136(33), 124(18), 106(18)
IIб	Электронный удар	299 $M^+$ (8), 254(100), 196(6), 195(23), 182(6), 178(10), 164(12), 150(54), 136(31), 109(15)
	LSIMS	300 $[M+H]^+$ (100), 282(11), 254(83), 196(22), 195(18), 195(18), 164(28), 150(25), 136(44)
	Химическая ионизация	300 $[M+H]^+$ (55), 282(16), 254(100), 221(7), 194(9)
III	Электронный удар	206 $M^+$ (100), 164(28), 162(23), 150(20), 148(23), 136(26), 109(25)
	LSIMS	207 $[M+H]^+$ (100), 206 $M^+$ (95), 164(23), 163(20), 136(26)
IV	Электронный удар	159 $M^+$ (1), 115(100), 74(53), 70(17), 56(5)
	LSIMS	160 $[M+H]^+$ (100), 319 $[2M+H]^+$ (18), 478 $[3M+H]^+$ (1)
	Химическая ионизация	160(100), 142(56), 115(63), 102(12), 98(59), 74(10), 72(4)

лярного циклоприсоединения пропиленоксида к аминобензотиазолу, аналогично образованию оксазольного цикла из оксиранов и соединений с C=N-связью [9], и, вероятно, имеет указанную на схеме структуру. Помимо описанных выше продуктов в исследуемой реакции нам удалось зафиксировать и выделить соединение IV, которое, судя по спектру ПМР, не содержит ароматического кольца, но имеет карбонильную группу. В его масс-спектре электронного удара максимален пик иона с  $m/z$  115 состава  $C_5H_9NO_2$ . Это фрагментный ион, так как в спектре метастабильной дефокусировки данного иона имеется пик перехода  $115^+ \rightarrow 159^+$ . Кроме того, отмечено образование ионов с  $m/z$  74 и 70 состава  $C_2H_4NO_2$  и  $C_4H_8N$  соответственно.

В спектре LSIMS соединения IV пик протонированного молекулярного иона с  $m/z$  160 ( $C_7H_{14}NO_3$ ) является максимальным. Имеются также менее интенсивные пики кластеров с  $m/z$  319  $[2M+H]^+$  и 478  $[3M+H]^+$ .

В режиме химической ионизации вещество IV дает очень характерный спектр. Все приведенные выше данные позволили приписать соединению IV строение 3-(оксипропил)-5-метилоксазолидин-2-она [10].

Большая стабильность ионов  $[M+H]^+$  в режиме LSIMS позволила провести качественный анализ реакционных смесей без разделения на отдельные компоненты. В спектрах этих смесей обнаружен интенсивный пик иона с  $m/z$  325 ( $[M+H]^+$ ,  $C_{16}H_{24}N_2O_3S$ ), которому была приписана структура Iв. Кроме того, в реакционной смеси на различных временных



стадиях удалось зарегистрировать и определить элементные составы следующих примесей:  $m/z$  322 ( $[M+H]^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{NO}_6$ );  $m/z$  350 ( $[M+H]^+$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_7$ );  $m/z$  426 ( $[M+H]^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ), представляющие собой, вероятно, продукты олигомеризации пропиленоксида с включением иных молекул.

Строение соединений Ia,б, IIa,б, III, IV подтверждено также данными ИК, УФ и ПМР спектров.

Другой задачей нашего исследования было изучение динамики накопления основных продуктов реакции. Масс-спектрометрия вторичных ионов дает возможность не только качественно, но и полуколичественно анализировать реакционные смеси. Для определения относительной чувствительности исследуемых продуктов предварительно были приготовлены 0,01 молярные растворы образцов Ia,б и IIa,б, а из них — эквимольный раствор смеси указанных соединений. По относительной интенсивности ионов  $[M+H]^+$  в спектрах LSIMS стандартной смеси установлено, что относительная чувствительность соединений Ia,б и IIa,б примерно одинакова, а следовательно, по изменению относительной интенсивности пиков ионов  $[M+H]^+$  в спектрах реакционных смесей можно судить о накоплении или уменьшении содержания этих продуктов (табл. 2). Следует заметить, что продукт Ib не был выделен в индивидуальном виде и его относительная чувствительность не была определена, поэтому нельзя делать выводы о его содержании в реакционной смеси по интенсивности пика иона  $[M+H]^+$ . Следует также отметить, что в спектрах реакционных смесей пики ионов  $[M+H]^+$  соединений III и IV малоинтенсивны. Причиной этого может быть небольшое количество этих соединений в поверхностном слое матрицы.

Таблица 2

Относительные интенсивности пиков ионов  $[M+H]^+$  соединений Ia—в, IIa,б в спектрах вторичных ионов реакционных смесей

Растворитель	Время реакции, сут	I, %				
		Ia	Iб	Iв	IIa	IIб
Метанол	5	42	76	100	4	2
Глицерин	5	21	67	100	25	23
Метанол	12	9	29	100	10	4
Глицерин	12	9	22	100	41	56
Метанол	19	10	29	100	19	10
Глицерин	19	4	24	82	55	100
Метанол	48	6	17	100	35	18
Глицерин	48	1	5	75	60	100

Масс-спектры вторичных ионов реакционных смесей  
в апротонных растворителях

Растворитель	Время реакции, месяцев	$m/z$ ( $I$ , %)
Ацетон	4	151(67), 191(15), 209(100), 249(30), 267(27), 325(7)
ДМФА	6	267(23), 325(86), 383(100), 441(42), 499(9), 557(3), 249(17), 307(25), 365(12), 423(5), 278(23), 346(22)

Как видно из данных табл. 2, наиболее интенсивно процесс расщепления протекает в глицерине. В метаноле в первые две недели преобладают продукты простого алкилирования Ia—в. Продукты раскрытия гетерокольца — Па,б в следовых количествах появляются уже через 5 сут и со временем накапливаются. Замедление накопления продуктов расщепления является результатом недостатка оксида пропилена в реакционной смеси. Анализ спектров реакционной смеси после добавления пропиленоксида показывает резкое увеличение содержания продуктов Па,б.

Для выяснения роли растворителя в данном процессе нами была изучена реакция 2-аминобензотиазола с пропиленоксидом и в апротонных растворителях при температуре 20...25 °С (табл. 3). Как видно из таблиц 2, 3, реакционная среда оказывает существенное влияние не только на скорость протекания процесса, но и на качественный состав реакционных смесей. В апротонных растворителях раскрытие бензотиазольного цикла не наблюдается. В ацетоновой пробе помимо исходного аминобензотиазола и продуктов его алкилирования Ia—в обнаружены продукты дегидратации соединений Ia,б с  $m/z$  191 ( $[M + H]^+$ ,  $C_{10}H_{10}N_2S$ ) и  $m/z$  249 ( $[M + H]^+$ ,  $C_{13}H_{16}N_2OS$ ).

В ДМФА обнаружено несколько групп соединений разного типа, каждая из которых состоит из 2...6 членов, отличающихся друг от друга количеством оксипропильных единиц (т. е. 58 а. е. м.). Как видно из таблицы 3, самая многочисленная группа — это продукты алкилирования аминобензотиазола. В спектре LSIMS имеются пики ионов  $[M + H]^+$  соединений Ib,в, а также ионов с массовыми числами 383, 441, 499, 557, т. е. олигомерных продуктов алкилирования. Следовательно, применение апротонного биполярного растворителя способствует процессам более глубокого алкилирования 2-аминобензотиазола. Родоначальником другой группы является продукт дегидратации соединения Ib с  $m/z$  249. К третьему ряду относятся пики двух ионов неизвестного происхождения с  $m/z$  278 и 346.

Необходимо отметить, что все выделенные продукты алкилирования аминобензотиазола пропиленоксидом имеют иминную структуру, т. е. первоначально атакуется эндоциклический атом азота амбифункциональной системы  $N-C=N-$ . Таким образом, впервые обнаружено явление раскрытия гетерокольца в реакциях гетероциклических аминов с оксиранами.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Обзорные масс-спектры регистрировались на приборе MX-1310 с двойной фокусировкой. Условия получения обзорных спектров электронного удара — прямой ввод пробы СВП 5, температура ионизационной камеры 150...170 °С, температура ампулы — нагревателя 80...120 °С, ионизирующее напряжение 70 В, ток коллектора 60 мкА; условия получения спектров метастабильной дефокусировки приведены в работе [11].

Для регистрации спектров вторичных ионов использовали источник ионов LSIMS, энергия пучка ускоренных ионов  $Cs^+$  7 кэВ, ускоряющее напряжение 5 кВ. Образцы диспергировались в глицерине и наносились на стальную мишень прямого ввода пробы. Спектры химической ионизации получены на хромато-масс-спектрометре MS-25 RF (Англия), комбинированный источник

СИ/ЕІ, ускоряющее напряжение 4 кВ, ионизирующее напряжение 75 В, температура источника 300 °С, температура системы прямого ввода пробы 100...120 °С, газ-реагент метан. Брутто - состав молекулярных и фрагментных ионов установлен на основании масс-спектров высокого разрешения. ИК спектры сняты в таблетках КВг на спектрофотометре UR-20, УФ спектры — на спектрометре EPS-3T Hitachi в этаноле, спектры ПМР — на приборе Jeol C-60-NL в дейтерохлороформе, внутренний стандарт ГМДС.

Взаимодействие 2-аминобензотиазола с пропиленоксидом. К раствору 1,5 г (0,01 моль) аминобензотиазола в 10 мл метанола добавляют 2,9 г (0,05 моль) пропиленоксида и оставляют при комнатной температуре, периодически встряхивая. Далее метанол и избыток пропиленоксида упаривают. Остаток анализируют масс-спектрометрически и хроматографируют колонке с силикагелем L 100/160 (элюент гексан, смесь бензол—гексан и бензол) или на пластинках Silufol UV-254 (элюент ацетон—бензол—хлороформ, 2 : 1 : 1, детектирование УФ светом).

Соединения Ia, б, IIa, б, III, IV являются маслообразными веществами. Взаимодействие 2-аминобензотиазола с пропиленоксидом в других растворителях осуществляют по описанной выше методике. После упаривания растворителя (ацетон, ДМФА) остатки анализируют масс-спектрометрически. Реакционную смесь в глицерине анализируют без удаления растворителя.

2-Имино-3-(2-гидроксипропил)бензотиазолин (Ia, C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S). R<sub>f</sub> 0,28. ИК спектр: 1610 (C=N), 3300 см<sup>-1</sup> (O—H, N—H). УФ спектр, λ<sub>max</sub>: 223, 263, 300 нм. Спектр ПМР: 1,15 (3H, д, CH<sub>3</sub>), 3,85 (2H, д, CH<sub>2</sub>), 4,15 (1H, м, CH), 5,8 (2H, ш. с, NH, OH), 6,85...7,35 м. д. (4H, м, H<sub>аром</sub>).

2-(2-Гидроксипропил)имино-3-(2-гидроксипропил)бензотиазолин (Iб, C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S). R<sub>f</sub> 0,43. ИК спектр: 1630 (C=N), 3380 см<sup>-1</sup> (O—H). УФ спектр, λ<sub>max</sub>: 225, 266, 305 нм. Спектр ПМР: 1,2 (6H, д, 2CH<sub>3</sub>), 3,3 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 4,0 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 4,1 (2H, м, 2CH), 6,8...7,4 м. д. (4H, м, H<sub>аром</sub>). Гидрохлорид, T<sub>пл</sub> 199...200 °С.

o-[N,S-Ди(2-гидроксипропил)]аминотиофенол (IIa, C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S). R<sub>f</sub> 0,69. ИК спектр: 3370 см<sup>-1</sup> (N—H, O—H). УФ спектр, λ<sub>max</sub>: 210, 244, 257 нм, 312,5 нм. Спектр ПМР: 1,15 (6H, м, 2CH<sub>3</sub>), 2,4...3,25 (7H, м, 2CH<sub>2</sub>, 2CH, NH), 3,63 (1H, с, OH), 3,95 (1H, с, OH), 6,45...7,35 м. д. (4H, м, H<sub>аром</sub>).

o-[N,N,S-Три(2-гидроксипропил)]аминотиофенол (IIб, C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S). R<sub>f</sub> 0,56. ИК спектр: 3380 см<sup>-1</sup> (O—H). УФ спектр, λ<sub>max</sub>: 207, 247, 312 нм. Спектр ПМР: 1,05 (6H, д, 2CH<sub>3</sub>), 1,25 (3H, д, CH<sub>3</sub>), 2,95 (5H, м, CH<sub>2</sub>, 3OH), 3,7 (7H, м, 2CH<sub>2</sub>, 3CH), 7,2 м. д. (4H, м, H<sub>аром</sub>).

3-Метил-1,2,4-оксадиазино[3,4-*b*]бензотиазол (III, C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S). R<sub>f</sub> 0,85. ИК спектр: 1660 см<sup>-1</sup> (C=N). УФ спектр, λ<sub>max</sub>: 222, 247,5, 269 нм, 296 нм.

3-(2-Гидроксипропил)-5-метилоксазолидин-2-он (IV, C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0,58. ИК спектр: 1735 (C=O), 3430 см<sup>-1</sup> (O—H). Спектр ПМР: 1,1 (3H, д, CH<sub>3</sub>), 1,35 (3H, д, CH<sub>3</sub>), 3,1...3,85 (6H, м, 2CH<sub>2</sub>, CH, OH), 4,6 м. д. (1H, м, CH).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малиновский М. С. Окиси олефинов и их производные. — М.: Госхимиздат, 1961. — С. 248.
2. Амбарцумова Р. Ф., Космачева Л. П. // Узб. хим. журн. — 1993. — № 2. — С. 48.
3. Kreuzberger A., Meyer B. // Arch. Pharm. — 1976. — Bd 309. — S. 643.
4. Кремзер А. А., Строкин Ю. В., Ключев Н. А., Буряк В. П. // ХГС. — 1981. — № 8. — С. 1102.
5. Космачева Л. П., Амбарцумова Р. Ф. // Узб. хим. журн. — 1991. — № 2. — С. 41.
6. Космачева Л. П., Амбарцумова Р. Ф. // XIV Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Тез. докл. — Москва; Ташкент, 1989. — С. 270.
7. Амбарцумова Р. Ф., Космачева Л. П. // ХГС. — 1991. — № 5. — С. 685.
8. Космачева Л. П., Амбарцумова Р. Ф. // ЖОРХ. — 1993. — Т. 29. — С. 209.
9. Яновский В. Н., Караван В. С., Темникова Т. И. // Усп. химии. — 1970. — Т. 39. — С. 600.
10. Пат. 2868801 USA / Steele A. B. // С. А. — 1959. — Vol. 53. — 10261.
11. Рашкес Я. В., Юнусов М. С. // ХПС. — 1984. — № 4. — С. 481.