

С. В. Амосова, Г. М. Гаврилова, В. И. Гостевская,
А. В. Афонин, Л. И. Ларина

СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОТИАЗИНОВ НА ОСНОВЕ ВИНИЛТИО- ГАЛОГЕНОБЕНЗОЛОВ И 2-МЕРКАПТОЭТИЛАМИНА

При взаимодействии 3,6-бис(винилтио)-1,2,4,5-тетрафтор- и 3-винилтио-6-хлор-1,2,4,5-тетрафторбензолов с 2-меркаптоэтиламином в смеси изопропиловый спирт—вода— диметилформамид при 40...45 °С в присутствии КОН происходит региоселективное нуклеофильное замещение атомов фтора в положениях 2 и 5 бензольного кольца. Полученные продукты дизамещения при нагревании до 100 °С в диметилформамиде в присутствии K₂CO₃ превращаются в 1,4-бензотиазины в результате внутримолекулярного замещения.

Настоящее исследование является продолжением работ по изучению реакционной способности синтезированных нами ранее винилтиополигалогенбензолов [1—3] и посвящено получению полифункциональнозамещенных гетероциклических соединений с помощью реакций нуклеофильного замещения 3,6-бис(винилтио)-1,2,4,5-тетрафтор-(I) и 3-винилтио-6-хлор-1,2,4,5-тетрафторбензола (II) с 2-меркаптоэтиламином. Выбор последнего обусловлен тем, что многие соединения, содержащие фрагмент S—CH₂—CH₂—N, проявляют физиологическую активность. Кроме того, ранее нами были проведены аналогичные реакции винилтиогалогенбензолов с 2-аминоэтанолом [2, 3] и показано, что в зависимости от условий (основность среды, температура) этот амин спирт образует с винилтиогалогенбензолами I, II и 2,3,5,6-тетракис(винилтио)-1,4-дифторбензолом продукты монозамещения с участием либо гидроксильной, либо аминогруппы, а также циклические соединения: 5,8-бис(винилтио)-6,7-дифтор-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин (при взаимодействии с винилтиотетрафторбензолом I) и 5-винилтио-6,7-дифтор-8-хлор-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин (в реакции с винилтиофторхлорбензолом II). При взаимодействии соединений I и II с 2-аминоэтанолом, даже при большом избытке последнего, в присутствии щелочи не удалось синтезировать продукт дизамещения [2, 3].

В настоящей работе показано, что винилтиогалогенбензолы I и II с 2-меркаптоэтиламином могут давать продукты замещения и (или) циклизации с участием как SH-, так и NH₂-функции указанного аминотиола.

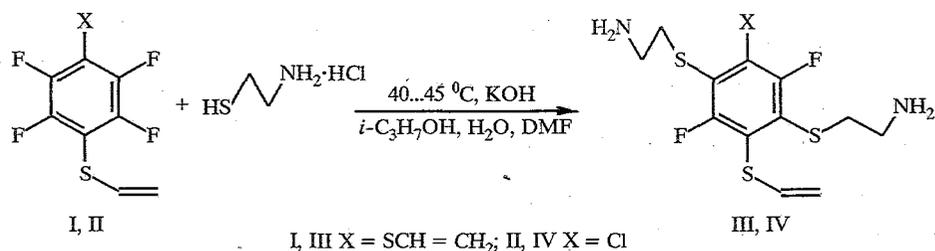
2-Меркаптоэтиламин вводился в реакцию в виде солянокислой соли; для его генерирования были использованы 50% водный изопропиловый спирт и КОН, количества которого варьировали от эквивольного до пятикратного по отношению к исходному гидроклориду. Винилтиогалогенбензолы I и II добавляли в реакционную смесь в виде растворов в диметилформамиде. При 40...45 °С и соотношении реагентов винилтиотетрафторбензол I (винилтиофторхлорбензол II) — гидроклорид 2-меркаптоэтиламина — КОН, равном 1 : 2 : 10, образуется 2,5-бис(2-аминоэтилтио)-3,6-бис(винилтио)-1,4-дифторбензол (III) с выходом 57% или 2,5-бис(2-аминоэтилтио)-3-(винилтио)-1,4-дифтор-6-хлорбензол (IV) с выходом 51% соответственно (выходы рассчитаны на вступившие в реакцию соединения I или II).

В случае соединения III в спектре ЯМР ¹⁹F имеется только один синглет в области -96,46 м. д., свидетельствующий о равноценности всех атомов фтора, которая имеет место при любом варианте замещения на два остатка аминотиола (2,4-, 4,5- и 2,5-). В спектре ПМР сигналы протонов обеих

винилтиогрупп совпадают, что наименее вероятно при 2,4-дизамещении. Вариант 4,5-замещения исключается в связи со способностью соединения III к внутримолекулярной циклизации (см. далее), т. е. указанная структура продукта III представляется наиболее реальной. В спектре ЯМР ^{19}F соединения IV имеется два дублета в области $-104,39$ и $-95,63$ м. д. Такая неравноценность атомов фтора позволяет исключить возможность 2,4-дизамещения. Отсутствие последнего подтверждает также наблюдаемое в спектре ПМР расщепление α -протона винилтиогруппы на атоме фтора, отмеченное нами ранее в работе [1]. Учитывая способность соединения IV к внутримолекулярной циклизации, можно, как и в случае соединения III, считать наиболее вероятным для него *para*-расположение входящих заместителей.

При использовании реагентов в эквимольных количествах также образуются продукты дизамещения. Замена изопропилового спирта на этиловый в смеси растворителей приводит к снижению выхода целевого продукта III до 38%.

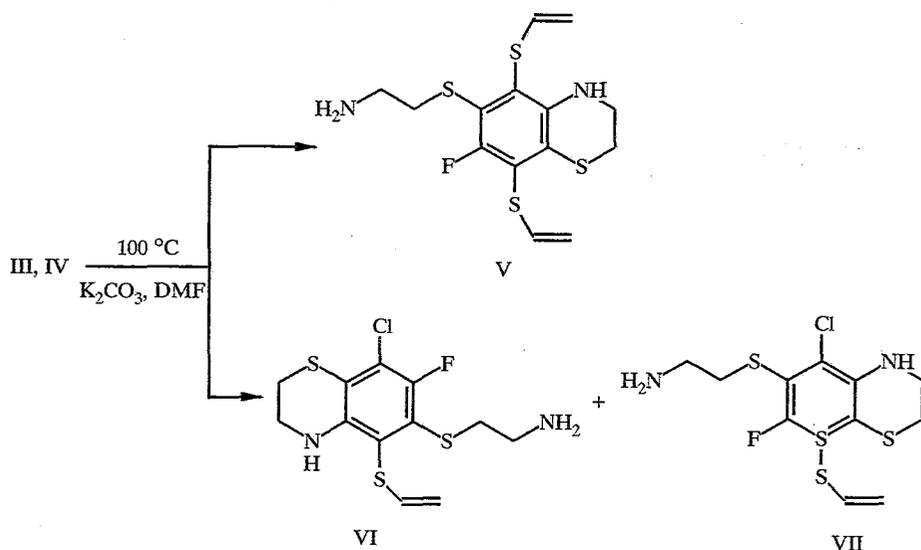
Таким образом, рассматриваемый процесс идет региоселективно с замещением двух атомов фтора, находящихся в *para*-положении относительно друг друга. Такое его направление подтверждают данные спектров ЯМР ^{19}F и ^1H продуктов III и IV, а также результаты их внутримолекулярной циклизации.



При повышении температуры реакционной смеси, состоящей из винилтиотетрафторбензола I, гидрохлорида 2-меркаптоэтиламина и KOH в соотношении 1 : 4 : 4 (KOH взят только для генерации 2-меркаптоэтиламина), до 85 °C (температура кипения смеси растворителей) наряду с образованием продукта дизамещения III (выход ~19%) происходит и его циклизация, приводящая к 6-(2-аминоэтилтио)-5,8-бис(винилтио)-7-фтор-2,3-дигидро-1,4-бензотиазину (V) с выходом ~6,5%, т. е. во взаимодействии участвуют и группа SH, и группа NH₂. По-видимому, в свободном состоянии 2-меркаптоэтиламин существует в виде цвиттер-иона, в котором атом серы несет на себе отрицательный заряд, что облегчает его атаку по атомам фтора и образование продукта дизамещения III. Повышение температуры реакции до 85 °C способствует его внутримолекулярной циклизации с участием группы NH₂.

В спектре ЯМР ^{19}F смеси соединений III и V наряду с синглетом в области $-96,51$ м.д., характерным для продукта дизамещения III, появляется синглет в области $-108,10$ м. д., который отнесен к циклическому соединению V. В спектре ПМР кроме сигналов, соответствующих соединению III, присутствует мультиплет фрагмента 1,4-тиазинового кольца SCH₂CH₂NH при 3,59 м. д., а химические сдвиги в области 4,86, 5,20, 6,21 и 5,05, 5,24, 6,39 м. д. можно отнести к протонам винилтиогрупп циклического соединения V.

Продукт V образуется с выходом 89% также в результате выдерживания соединения III в диметилформамиде при 100 °C в присутствии K₂CO₃ (III : K₂CO₃, 1 : 2). Из соединения IV в тех же условиях получается



трудноразделимая смесь циклических региоизомеров VI и VII в соотношении ~4 : 1 (по данным ПМР).

В спектре ПМР продуктов циклизации VI и VII сигналы в области 4,83 (д), 5,17 (д) и 6,18 (к) м. д. отнесены к протонам винилтиогруппы соединения VI, а сигналы при 5,01 (д), 5,21 (д) и 6,25 (к) м. д., возможно, принадлежат протонам винилтиогруппы соединения VII. Такое отнесение сделано на основании сравнения спектров ПМР соединений V и VII, отличающихся только заместителями в положении 5.

Преимущественное образование циклического соединения VI подтверждает отмеченное ранее [3] влияние винилтиогруппы на подвижность атомов фтора, находящихся по отношению к ней в *орто*-положении. Они легче замещаются, чем атомы фтора, расположенные в *орто*-положении относительно атома хлора. По-видимому, можно отметить общее активирующее влияние винилтиогруппы на способность к нуклеофильному замещению атомов фтора в винилтиополифторбензолах, поскольку, по данным работы [4], взаимодействие гексафторбензола с бифункциональными нуклеофилами происходит при высоких температурах. Однако нельзя исключать и влияние растворителей на исследуемые реакции. Как показано ранее [5], в жидком аммиаке гексафторбензол легко реагирует с этими реагентами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на спектрометре Bruker IFS-25 в тонком слое или в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F регистрировали на приборе JEOL FX 90Q.

2,5-Бис(2-аминоэтилтио)-3,6-бис(винилтио)-1,4-дифторбензол (III). К смеси 2,3 г (19,6 ммоль) гидрохлорида 2-меркаптоэтиламина и 5,5 г (98 ммоль) КОН в 100 мл 50% водного изопропанола при 30 °С добавляют раствор 2,6 г (9,8 ммоль) соединения I в 30 мл диметилформамида, выдерживают 5 ч при 40...45 °С, затем ~16 ч при комнатной температуре и выливают в большое количество воды. Полученную массу экстрагируют диэтиловым эфиром, экстракт промывают водой и сушат MgSO_4 . Мелкокристаллический остаток после удаления эфира промывают гексаном, при охлаждении которого выделяют 0,72 г соединения I. Промытый остаток перекристаллизовывают из горячего гексана и получают 1,54 г (57%) продукта III в виде белых кристаллов. $T_{\text{пл}}$ 78...79 °С. ИК спектр: 1590 ($\text{SCH}=\text{CH}_2$), 1390 cm^{-1} ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3): 1,42 (4H, с, 2 NH_2); 2,78 (4H, т, 2 CH_2S); 3,01 (4H, т, 2 CH_2N); 5,16, 5,31 (4H, два д, 2 $\text{CH}_2=\text{}$); 6,43 м. д. (2H, к, 2CH=), $^3J_{\text{NHдис}} = 9,5$, $^3J_{\text{NHтранс}} = 16,6$ Гц. Спектр ЯМР ^{19}F : -96,46 м. д. (с).

Найдено, %: С 43,73; Н 4,84; F 9,54; N 7,18; S 33,71. $C_{14}H_{18}F_2N_2S_4$. Вычислено, %: С 44,19; Н 4,77; F 9,99; N 7,36; S 33,69.

2,5-Бис(2-аминоэтилтио)-3-винилтио-1,4-дифтор-6-хлорбензол (IV). Соединение IV синтезируют по описанной выше методике. Выход 51%. $T_{пл}$ 40...41 °С. ИК спектр: 1585 (SCH=CH₂), 1395 см⁻¹ (C—F). Спектр ЯМР ¹H, (CDCl₃): 1,69 (4H, с, 2NH₂); 2,78 (4H, м, 2CH₂S); 3,01 (4H, м, 2CH₂N); 5,07 и 5,29 (2H, два д =CH₂), 6,34 м. д. (1H, к. д. =CH), ³J_{HHдис} = 9,5, ³J_{HHтранс} = 16,5, ⁵J_{FN} = 1,5 Гц. Спектр ЯМР ¹⁹F: -95,63 (д, 4-F); -104,39 м. д. (д, 1-F), ⁵J_{1F-4F} = 14,6 Гц. Найдено, %: С 40,83; Н 4,80; Cl 10,05; F 10,23; N 7,68; S 26,94. $C_{12}H_{15}ClF_2N_2S_3$. Вычислено, %: С 40,38; Н 4,24; Cl 9,94; F 10,65; N 7,85; S 26,95.

6-(2-Аминоэтилтио)-5,8-бис(винилтио)-7-фтор-2,3-дигидро-1,4-бензотиазин (V). Перемешивают 0,4 г (1,05 ммоль) соединения III и 0,3 г (2,1 ммоль) K₂CO₃ в 40 мл диметилформамида 6 ч при 100 °С. Охлажденную реакционную массу выливают в холодную воду и экстрагируют CH₂Cl₂. Экстракт промывают водой, сушат MgSO₄. Хлористый метилен отгоняют при уменьшенном давлении, остаток (0,34 г) перекристаллизовывают из горячего гексана, получают 0,33 г соединения V. Выход 89%, $T_{пл}$ 74 °С. ИК спектр: 1583 (SCH=CH₂), 1473 см⁻¹ (C—F). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-D₆): 2,95 (2H, м, CH₂S); 3,07 (2H, м, CH₂NH₂); 3,32 (2H, м, CH₂S в цикле); 3,62 (2H, м, CH₂N в цикле); 4,83, 5,18 и 6,30 (3H, два д и к, 5-SCH=CH₂); 5,02, 5,23 и 6,41 м. д. (3H, два д и к, 8-SCH=CH₂). Спектр ЯМР ¹⁹F: -104,39 м. д. (с). Найдено, %: С 47,10; Н 4,45; F 4,89; N 7,38; S 36,03. $C_{14}H_{17}FN_2S_4$. Вычислено, %: С 46,69; 4,75; F 5,26; N 7,76; S 35,53.

6-(2-Аминоэтилтио)-5-(винилтио)-7-фтор-8-хлор-2,3-дигидро-1,4-бензотиазин (VI) и 6-(2-аминоэтилтио)-8-(винилтио)-7-фтор-5-хлор-2,3-дигидро-1,4-бензотиазин (VII). Аналогично синтезу дигидробензотиазина V из 1 г (2,8 ммоль) соединения IV получают 0,5 г кристаллической смеси региоизомеров VI и VII в соотношении 4 : 1 (по данным ПМР). Выход 53%. ИК спектр: 1583 (SCH=CH₂), 1487 см⁻¹ (C—F). Спектр ЯМР ¹H, (CDCl₃): соединения VI и VII — 1,58 (2H, с, NH₂); 2,75 (2H, м, CH₂S); 2,92 (2H, м, CH₂NH₂); 3,05 (2H, м, CH₂S в цикле); 3,64 (2H, м, CH₂N в цикле); 5,45 (1H, уш. с, NH); соединения VI — 4,83, 5,17 и 6,18 (~2,4H, два д и к, 5-SCH=CH₂); соединения VII — 5,01, 5,21 и 6,25 м. д. (~0,6H, два д и к, 8-SCH=CH₂). Спектр ЯМР ¹⁹F: -116,96 (с) (соединение VI) и -108,04 м. д. (с) (соединение VII). Найдено, %: С 42,55; Н 3,90; F 5,02; Cl 10,32; N 7,98; S 28,0. $C_{12}H_{14}FCIN_2S_3$. Вычислено, %: С 42,78; Н 4,19; F 5,64; Cl 10,52; N 8,31; S 28,55.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 96-03-33264)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосова С. В., Гостевская В. И., Гаврилова Г. М., Афонин А. В., Романенко Л. С., Стефанчик Л. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28. — С. 1463.
2. Амосова С. В., Гостевская В. И., Гаврилова Г. М., Афонин А. В., Торяшинова Д.-С. Д. // ЖОрХ. — 1993. — Т. 29. — С. 2416.
3. Амосова С. В., Гостевская В. И., Гаврилова Г. М., Афонин А. В., Гостевский Б. А. // ЖОрХ. — 1997. — Т. 33. — С. 1169.
4. Burdon J., Damodaran V. A., Tatlow J. C. // J. Chem. Soc. — 1964. — N2 — P. 763.
5. Кизнер Т. А., Штейнгарц В. Д. // ЖОрХ. — 1989. — Т. 25. — С. 2424.

Иркутский институт химии СО РАН,
Иркутск 664033, Россия
e-mail: admin@irioch.irk.ru

Поступило в редакцию 23. 12. 97