

К. Руткаускас, З.-И. Бересневичюс

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
2-АМИНОТИОФЕНОЛА С АКРИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ
И ПРЕВРАЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ АДДУКТОВ

В реакции акриловой кислоты с 2-аминотиофенолом получены 5-карбоксиэтил-2,3-дигидро-5Н-бензо-[b][1,4]-тиазепин-4-он и N-[2-(карбоксиэтилтио)фенил]-β-аланин, а с бис-(2-аминофенил)дисульфидом – бис[2-(карбоксиэтиламино)фенил]дисульфид. Действием роданистого калия в кислой среде на карбоксиэтиламинопроизводные синтезированы 1-[2-(карбоксиэтилтио)фенил]дигидро-4(1Н,3Н)-пиримидин-2-тион, бис-{2-[дигидро-4(1Н,3Н)пиримидин-2-тион-1-ил]фенил}дисульфид и 3-(2-меркаптобензтиазол-3-ил)пропановая кислота.

Ключевые слова: акриловая кислота, β-аланин, 2-аминотиофенол, гидробензотиазепин, дисульфид, меркаптобензтиазол, фенилдигидропиримидинтион.

Продукты взаимодействия ароматических аминов с акриловой кислотой и ее гомологами – N-замещенные β-аланины – являются исходными для синтеза производных гексагидропиримидина, хинолининона, хинолизидиндиона и других гетероциклических систем [1–3]. В большинстве случаев получение соответствующих N-замещенных β-аланинов не представляет особых трудностей и течение реакции не вызывает сомнений. Однако в случае анилинов, имеющих в *o*-положении активные группы, прямое получение соответствующих аланинов не всегда возможно.

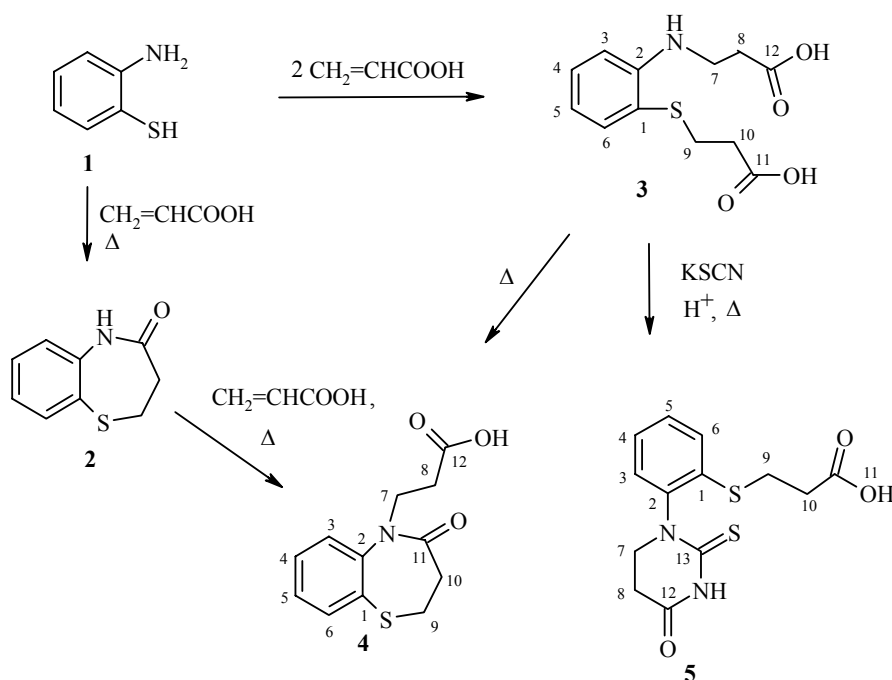
В работе [4] описано взаимодействие 2-аминотиофенола (1) с рядом ненасыщенных соединений, в том числе и акриловой кислотой. Отмечено, что при повышенной температуре с выходом около 25% образуется 2,3-дигидро-5Н-бензо[b][1,4]-тиазепин-4-он (2), т. е. в реакцию нуклеофильного присоединения к ненасыщенной α,β-связи акриловой кислоты вступает меркаптогруппа, а аминогруппа подвергается внутримолекулярному ацилированию.

Продолжая исследования в области превращений N-замещенных β-аланинов в гетероциклические соединения, мы более подробно изучили взаимодействие 2-аминотиофенола с акриловой кислотой. При соотношении тиофенола 1 с акриловой кислотой 1:1 как при комнатной температуре в толуоле, так и при нагревании основным выделяемым продуктом реакции является бициклическое соединение 2. Увеличение количества акриловой кислоты способствует образованию N-(2-карбоксиэтилтиофенил)-β-аланина (3), причем он выкристаллизовывается из реакционной смеси в ходе реакции как при комнатной температуре в толуоле, так и при нагревании. В случае трехкратного количества акриловой кислоты выход соединения 3

достигает 65%, а бициклическое соединение 2 из реакционной массы 256

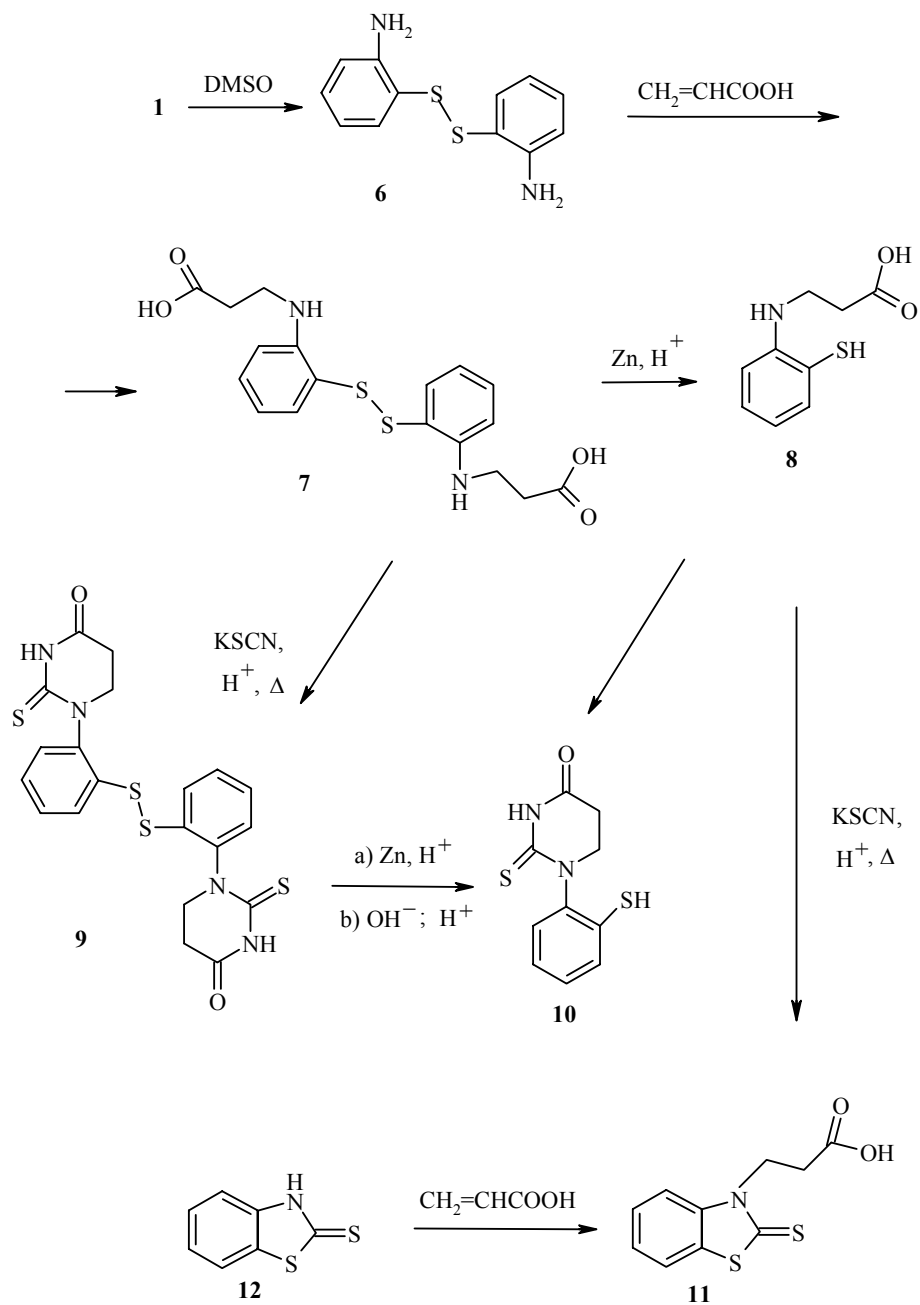
выделяется кристаллизацией. В спектре ЯМР ^1H соединения **3** имеется набор четырех триплетов протонов метиленовых групп, причем протоны группы NCH_2 проявляются в более слабом поле, чем протоны группы SCH_2 .

Нагреванием соединения **2** с акриловой кислотой в толуоле получен 5-карбоксиэтил-2,3-дигидро-5Н-бензо[*b*][1,4]тиазепин-4-он (**4**). То же самое соединение **4** образуется в результате внутримолекулярного ацилирования дикарбоксипроизводного **3** при кипячении в толуоле до прекращения выделения воды. В спектре ЯМР ^1H соединения **4** отсутствует сигнал протона амидной группы при 5.51, а в спектре ЯМР ^{13}C нет сигнала атома углерода карбоксильной группы при 172.78 и появляется сигнал группы $\text{C}=\text{O}$ при 170.73 м. д.



Кипячением дикарбоксикислоты **3** с роданистым калием в ледяной уксусной кислоте с последующим добавлением соляной кислоты синтезирован 1-[2-(карбоксиэтилтио)фенил]дигидро-4(1Н,3Н)-пиримидинон-2-тион (**5**). В спектре ЯМР ^{13}C соединения **5**, по сравнению со спектром кислоты **3**, отсутствует сигнал карбоксильной группы карбоксиэтиламинного фрагмента при 173.28 и появляются два новых сигнала групп $\text{C}=\text{S}$ и $\text{C}=\text{O}$ гетероциклического кольца при 179.02 и 166.86 м. д. соответственно. Сигнал группы SCH_2 (33.78) и сигнал углерода метиленовой группы фрагмента CH_2COOH (28) остаются неизменными, в то время как другие два сигнала атомов углерода метиленовых групп смещаются от 33.36 до 30.55 и от 38.72 до 47.63 м. д. В спектре ЯМР ^1H сигнал вторичной аминогруппы, наблюдавшийся в исходном соединении **3** при 5.51, исчезает и появляется новый сигнал амидной группы гетероциклического кольца при 12.31 м. д. Атомы водорода метиленовых групп гетероцикла,

по-видимому, из-за заторможенного вращения вокруг связи азот–углерод становятся неэквивалентными, вследствие чего протоны группы NCH_2 дают два дублета дублетов дублетов с КССВ 7.5 и 13.5 Гц, а протоны группы CH_2CO проявляются в виде мультиплета при 3.10–3.26 м. д.



Так как из 2-аминотиофенола непосредственно N-(2-меркаптофенил)-

β -аланин (**8**) получить невозможно, он был синтезирован путем восстановительного разрыва дисульфидного мостика бис[(2-карбоксииэтиламино)фенил]дисульфида (**7**), полученного в реакции диаминодифенилдисульфида **6** с акриловой кислотой в толуоле. В свою очередь диамин **6** синтезирован окислением аминотиофенола **1** нагреванием его в ДМСО.

Бис{2-[дигидро-4(1Н,3Н)-пиримидинон-2-тион-1-ил]фенил} дисульфид (**9**) синтезирован из дикислоты **7** и роданистого калия аналогично синтезу дигидропиримидинотиона **5**. Действием цинковой пыли в смеси соляной кислоты и 2-пропанола на соединение **9** проведен восстановительный разрыв дисульфидной связи и получен 1-(2-меркаптофенил)дигидро-4(1Н,3Н)пиримидинон-2-тион (**10**). Соединение **10** можно получить непосредственно из дикислоты **7**, минуя стадию выделения пиримидинондисульфида **9**. Биспиримидинотион **9** превращен в соединение **10** также при действии раствора NaOH с последующим кипячением с HCl. При действии растворов щелочей может произойти и раскрытие дигидроурацилового цикла, который вновь образуется под влиянием сильных кислот и нагревания [1, 2].

N-Фенил- β -аланины, имеющие в *o*-положении гидроксид- или аминогруппу при взаимодействии с мочевиной образуют производные бензоксазола [5] или бензимидазола [6]. Нами же действием роданистого калия на N-(2-меркаптофенил)- β -аланин (**6**) синтезирована 3-(2-меркаптобензотиазол-3-ил)пропановая кислота (**11**), полученная также и нагреванием меркаптобензотиазола **12** с акриловой кислотой в толуоле.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборах JOEL FX-100 (100 МГц), Varian 300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС или ГМДС (δ 0.05 м. д.), растворитель – ДМСО- d_6 (для соединения **11** – ацетон- d_6). Масс-спектры получали на приборе Waters (micromas) ZQ 2000; хемоионизация, ионизирующее напряжение 20 эВ. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol 254 и Silufol UV-254.

2,3-Дигидро-5Н-бензо[*b*]1,4]тиазепин-4-он (2). Кипятят 6.25 г (50 ммоль) 2-аминотиофенола, 3.4 мл (50 ммоль) акриловой кислоты и 20 мл толуола 2 ч. Охлаждают, кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и получают 3.5 г (39.5%) соединения **2**. Т. пл. 220–221 °С (из смеси 2-пропанол–вода, 1:1, т. пл. 220–221 °С [4]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 9.73 (1Н, с, NH); 7.51 (1Н, д, *J* = 7.3, ArH); 7.34 (1Н, д, *J* = 7.3, ArH); 7.12 (2Н, т, *J* = 7.3, ArH); 3.37 (2Н, т, *J* = 6.9, SCH₂); 2.43 (2Н, т, *J* = 6.9, COCH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 179.3 [M]⁺ (40). Найдено, %: С 59.80; Н 5.60; N 7.90. С₉Н₉НОS. Вычислено, %: С 60.31; Н 5.06; N 7.81.

N-[2-(Карбоксииэтилтио)фенил]- β -аланин (3). А. Кипятят 8.8 г (70 ммоль) аминотиофенола **1**, 10.2 мл (15 ммоль) акриловой кислоты и 20 мл толуола 5 ч. Растворитель декантируют, оставшуюся массу кристаллизуют из смеси 2-пропанол–вода, 1:1. Получают 5.6 г (29.5%) соединения **3**. Т. пл. 129–130 °С.

Б. Смесь 1.25 г (10 ммоль) 2-аминотиофенола, 2.1 мл (30 ммоль) акриловой кислоты в 10 мл толуола выдерживают при комнатной температуре 3 сут. Выделившиеся из раствора светло-зеленоватые кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, кристаллизуют из смеси 2-пропанол–вода, 1:1. Выход 1.76 г (65.4%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 12.31 (2Н, с, 2OH); 7.31 (1Н, д, *J* = 7.5, ArH); 7.19 (1Н, т, *J* = 7.5, ArH); 6.67 (1Н, д, *J* = 7.5, ArH); 6.58 (1Н, т, *J* = 7.5, ArH); 5.51 (1Н, с, NH); 3.38 (2Н, т, *J* = 6.8, NCH₂); 2.84 (2Н, т, *J* = 6.8, SCH₂); 2.55 (2Н, т, *J* = 6.8, COCH₂); 2.40 (2Н, т, *J* = 6.8, COCH₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.:

173.28 (C₍₁₂₎); 172.78 (C₍₁₁₎); 148.55 (C₍₂₎); 135.77 (C₍₃₎); 130.12 (C₍₄₎); 116.24 (C₍₅₎); 116.05 (C₍₆₎); 109.96 (C₍₁₎); 38.72 (C₍₇₎); 33.77 (C₍₁₀₎); 33.36 (C₍₈₎); 29.04 (C₍₉₎). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270.3 [M]⁺ (100); 252 [M-H₂O]⁺ (5). Найдено, %: С 53.91; Н 5.63; N 5.40. C₁₂H₁₅NO₄S. Вычислено, %: С 53.56; Н 5.57; N 5.20.

5-Карбоксиэтил-2,3-дигидро-5Н-бензо[*b*][1,4]тиазепин-4-он (4). Раствор 1.39 г (5.2 ммоль) аланина **3** в 30 мл толуола кипятят с насадкой Дина-Старка 10 ч. Растворитель отгоняют. Получают 0.35 г (27%) соединения **4**. Т. пл. 105–106 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 11.71–12.72 (1H, уш. с, OH); 7.3 (1H, д, *J* = 15, H-6 Ar); 7.20 (1H, т, *J* = 15, H-4 Ar); 6.56 (1H, д, *J* = 15, H-3 Ar); 6.62 (1H, т, *J* = 15, H-5 Ar); 3.37 (2H, т, *J* = 6.6, NCH₂); 2.84 (2H, т, *J* = 6.6, COCH₂); 2.55 (2H, т, *J* = 7.2, COCH₂); 2.40 (2H, т, *J* = 7.2, SCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 173.4 (C₍₁₂₎); 170.7 (C₍₁₁₎); 145.2 (C₍₂₎); 135.2 (C₍₆₎); 130.1 (C₍₅₎); 127.2 (C₍₃₎); 127.12 (C₍₄₎); 109.9 (C₍₁₎); 44.5 (C₍₇₎); 39.2 (C₍₉₎); 33.4 (C₍₈₎); 29.1 (C₍₁₀₎). Найдено, %: С 57.52; Н 5.41; N 5.62. C₁₂H₁₃NO₃S. Вычислено, %: С 57.36; Н 5.21; N 5.57.

1-[2-(Карбоксиэтилтио)фенил]дигидро-4(1Н,3Н)-пиримидин-2-тион (5). Смесь 1.35 г (5 ммоль) дикислоты **3**, 2.5 г (25 ммоль) роданистого калия и 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 8 ч, добавляют 5 мл конц. HCl и продолжают нагревать еще 30 мин. В реакционную смесь добавляют 100 мл воды. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают водой, этанолом, сушат. Получают 0.7 г (23%) соединения **5**. Т. пл. 181–182 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 11.36 (1H, с, NH); 7.55 (1H, д, *J* = 7.5, ArH); 7.31–7.37 (3H, м, ArH); 3.88 (1H, д. д. д, *J* = 7.5; *J* = 13.5, NCH); 3.71 (1H, д. д. д, *J* = 7.5; *J* = 13.5, NCH); 3.26–3.10 (2H, м, *J* = 7.5, COCH₂); 2.82 (2H, т, *J* = 7.5, COCH₂); 2.54 (2H, т, *J* = 7.5, SCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 179.21 (C₍₁₂₎); 172.62 (C₍₁₁₎); 166.86 (C₍₁₃₎); 143.59 (C₍₂₎); 133.98 (C₍₃₎); 129.31 (C₍₄₎); 128.68 (C₍₆₎); 128.45 (C₍₅₎); 127.12 (C₍₁₎); 47.63 (C₍₇₎); 33.78 (C₍₈₎); 30.54 (C₍₁₀₎); 27.49 (C₍₉₎). Найдено, %: С 50.83; Н 5.62; N 9.11. C₁₃H₁₄N₂O₃S₂. Вычислено, %: С 50.33; Н 5.55; N 9.03.

Бис(2-аминофенил)дисульфид (6) получают с выходом 77% по методике [7] из 2-аминотиофенола нагреванием в ДМСО при 80–90 °С в течение 8 ч.

Бис[2-(карбоксиэтиламино)фенил]дисульфид (7). Смесь 4.96 г (20 ммоль) дисульфида **6**, 2.9 г (40 ммоль) акриловой кислоты и 30 мл толуола нагревают 5 ч при 70–80 °С. Жидкие фракции отгоняют в вакууме, оставшуюся густую массу промывают водой, растворяют в 10% NaOH, экстрагируют эфиром (3 × 20 мл), щелочной раствор обрабатывают активированным углем, фильтруют и подкисляют уксусной кислотой до pH 4–5. Выпавший осадок фильтруют, получают 1.95 г (25%). Т. пл. 98–99.5 °С (из смеси 2-пропанол–вода, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.74 (2H, с, 2NH); 7.05–7.60 (8H, м, ArH); 2.43 (4H, т, *J* = 7.2, 2NCH₂); 3.4 (4H, т, *J* = 7.2, 2COCH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 393.4 [M]⁺ (20). Найдено, %: С 55.42; Н 5.34; N 7.28. C₁₈H₂₀N₂O₄S₂. Вычислено, %: С 55.10; Н 5.10; N 7.14.

N-(2-Меркаптофенил)-β-аланин (8). Растворяют 3.92 г (10 ммоль) дисульфида **7**, в 15 мл 2-пропанола, прибавляют 20 мл 10% HCl и 3 г цинковой пыли и нагревают 15 мин. Раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и получают 3.75 г (90%) соединения **8**. Т. пл. 132–133.5 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.27 (1H, д, *J* = 9.4, ArH); 7.03 (1H, д, *J* = 9.4, ArH); 6.85–6.89 (2H, м, ArH); 5.47 (1H, с, 1NH); 4.95 (1H, с, SH); 2.49 (2H, т, *J* = 5.5, NCH₂); 2.43 (2H, т, *J* = 5.5, COCH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 198.3 [M]⁺ (100), 180.3 [M-18]⁺ (35). Найдено, %: С 54.98; Н 5.81; N 7.22. C₉H₁₁NO₂S. Вычислено, %: С 54.80; Н 5.62; N 7.10.

Бис-[2-[дигидро-2(1Н,3Н)-пиримидин-2-тион-1-ил]фенил]дисульфид (9). Смесь 3.7 г (10 ммоль) дикислоты **7**, 7.8 г (80 ммоль) роданистого калия и 20 мл уксусной кислоты кипятят 18 ч, прибавляют 5 мл конц. HCl и кипятят еще 15 мин. После охлаждения выпавшую густую массу кристаллизуют из 2-пропанола. Выход 5.7 г (60%). Т. пл. 286–287.5 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 10.2 (2H, с, 2NH); 7.30–7.62 (8H, м, ArH); 3.5 (4H, т, *J* = 7.1, 2NCH₂); 2.54 (4H, т, *J* = 7.1, 2COCH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 475.7 [M]⁺ (20). Найдено, %: С 50.41; Н 4.02; N 12.05. C₂₀H₁₈N₄O₂S₄. Вычислено, %: С 50.61; Н 3.82; N 11.80.

1-(2-Меркаптофенил)дигидро-2(1Н,3Н)-пиримидин-2-тион (10). А. Кипятят 2.37 г (50 ммоль) дисульфида **9** в течение 10 мин в 30 мл 10% NaOH, фильтруют, фильтрат подкисляют HCl до pH 3, кипятят 10 мин. Получают 1.6 г (67.2%) соединения **10**. Т. пл. 241–242.5 °С.

Б. Растворяют 2.37 г (50 ммоль) дисульфида **9** в 10 мл 2-пропанола, прибавляют 15 мл

10% HCl. В раствор при нагревании и перемешивании прибавляют 3 г цинковой пыли. Нагревают при 60–70 °С до исчезновения бурового оттенка. Горячий раствор фильтруют, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, получают 1.62 г (68%) соединения **10**. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 11.62 (1H, с, NH); 7.28–7.60 (4H, м, ArH); 3.2 (2H, т, J = 7.1, NCH₂); 2.51 (2H, т, J = 7.1, COCH₂). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 239.5 [M]⁺ (20). Найдено, %: С 50.82; Н 4.13; N 11.87. С₁₀H₁₀N₂OS₂. Вычислено, %: С 50.40; Н 4.23; N 11.75.

3-(2-Меркаптобензтиазол-3-ил)пропановая кислота (11). Смесь 3.34 г (20 ммоль) 2-меркаптобензтиазола (**12**), 1.58 г (22 ммоль) акриловой кислоты и 15 мл толуола кипятят 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, получают 2.2 г (45.8 %) соединения **11**. Т. пл. 141–142 °С (из смеси 2-пропанол–вода, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.3–8.2 (4H, м, ArH); 3.54 (2H, т, J = 6.9, NCH₂); 2.92 (2H, т, J = 6.9, COCH₂). Найдено, %: С 50.71; Н 3.93; N 5.98. С₁₀H₉N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 50.21; Н 3.76; N 5.86.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Мицкявичюс, М. Мицкявичюс, Р. Вайцкелёнене, *XTC*, 911 (2004).
2. К. Руткаускас, З.-И. Бересневичюс, *XTC*, 923 (2004).
3. К. Кантминене, Г. Микульскене, О. Хорми, З.-И. Бересневичюс, *XTC*, 932 (2000).
4. W. H. Mills, J. V. Whitworth, *J. Chem. Soc.*, (B), 2, 2738 (1927).
5. Р. С. Балтрушис, З.-И. Г. Бересневичюс, В. Ю. Мицкявичюс, Ю. Х. Хапчаев, Л. Л. Миронова, А. с. СССР 1143745; *Б. И.*, № 9 (1985).
6. В. Мицкявичюс, Б. Сапиянскяйте, *XTC*, 1277 (1997).
7. С. N. Yiannios, J. V. Karabinos, *J. Org. Chem.*, 28, 3246 (1963).

Каунасский технологический университет,
Каунас LT-50254, Литва
e-mail: zigmuntas.beresnevicius@ktu.lt

Поступило в редакцию 12.12.2004