

И. Тумосене, З. И. Бересневичюс*

К ВОПРОСУ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
АМИНТРИАЗОЛТИОНОВ ИЗ N-АРИЛ-N-КАРБОКСИЭТИЛ-
β-АЛАНИНОВ

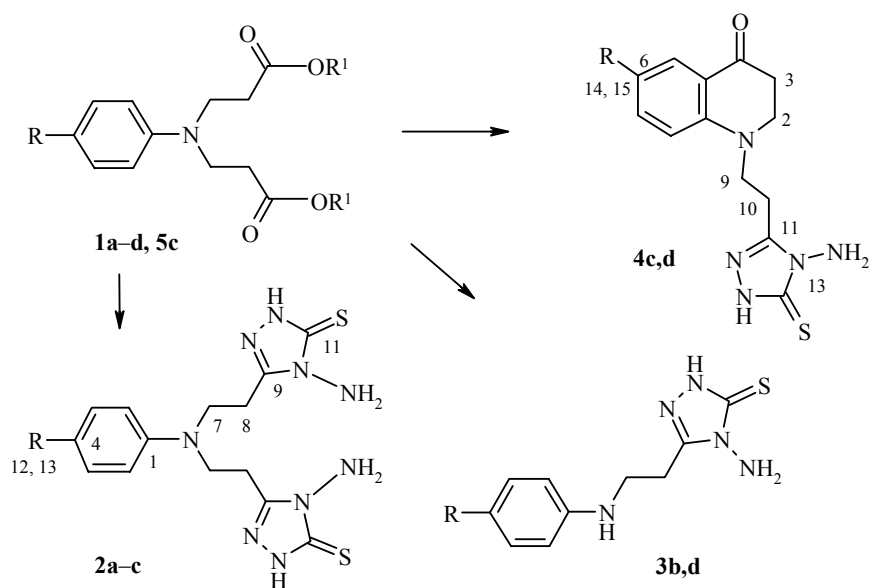
При сплавлении N-арил-N-карбоксиэтил-β-аланинов с тиокарбогидразидом в зависимости от заместителей в арильном радикале получены ди- или монотриазольные производные – 4-амино-3-(2-{[2-(4-амино-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]анилино}этил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионы, 1-[2-(4-амино-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-2,3-дигидрохиолин-4(1H)-оны, 4-амино-3-[2-(4-метил- и 4-амино-3-[2-(4-этоксанилино)этил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионы. Дитриазолтионное производное получено также и из диэтилового эфира N-(4-этоксифенил)-N-карбоксиэтил-β-аланина.

Ключевые слова: дигидрохиолинон, карбоксиаланин, триазол, циклизация.

В работе [1] по синтезу соединений, имеющих по два одинаковых пиразольных, оксадиазольных или триазольных цикла, мы осуществили синтез 4-амино-3-(2-{[2-(4-амино-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]анилино}этил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-5-тиона (**2a**) и его метильного производного **2b**, воздействуя гидразином на соответствующее 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тионовое производное. В продолжение исследований и в поисках более короткого пути синтеза целевых продуктов, представляющих интерес как потенциально биоактивные вещества, в настоящей работе мы провели известную реакцию [2, 3] взаимодействия карбоновых кислот с тиокарбогидразидом. При подробном изучении данной реакции на примере N-арил-N-карбоксиэтил-β-аланинов (**1**) мы установили, что на результат реакции влияют как условия реакции, так и характер заместителя в N-арильном остатке.

При сплавлении дикислоты **1a** с тиокарбогидразидом с выходом, достигающим 80%, получено дитриазольное производное **2a**, а в случае N-(4-метилфенил)-N-карбоксиэтил-β-аланина (**1b**) вследствие его dealкилирования наряду с дитриазолтионом **2b** образуется и 4-амино-3-[2-(4-метиланилино)этил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (**3b**), выделенный из фильтрата с помощью колоночной хроматографии. Процесс dealкилирования N-арил-N-карбоксиэтил-β-аланинов в реакции циклизации в производные гидрохиолинона был отмечен и в работе [4].

Наличие алкоксигруппы в арильном фрагменте карбоксикислот **1c,d** способствует внутреннему ацилированию, в результате чего образуются 6-алкокси-1-[2-(4-амино-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-2,3-дигидрохиолин-4(1H)-оны **4**, причем при сплавлении аланина **1d**



1, 2 a R = H; 1–3 b R = Me; 1, 2, 4, 5 c R = MeO; 1, 3, 4 d R = EtO; 1a–d R¹ = H, 5c R¹ = Et

с тиокарбонгидразидом происходит и деалкилирование с образованием 4-амино-3-[2-(4-этоксанилино)этил]-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-иона (**3d**). Присутствие хинолинового цикла в соединениях **4** доказывает синглет при 6.81–6.83 м. д. протона ароматической части в спектрах ЯМР ¹H. В спектрах ЯМР ¹H всех синтезированных соединений **2–4** имеются сигналы групп N–NH в виде синглетов в области 13.53 м. д. Протоны первичных аминогрупп дигидрохинолинопроизводных аминоктриазолтионов **4** проявляются двумя синглетами в интервале 5.56–5.61 м. д.

Соединение **2c** получено также и из диэтилового эфира дикислоты **5c** кипячением [5] его с тиокарбонгидразидом в метанольном растворе метилата натрия с последующим подкислением реакционной смеси.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Varian 300 Inova (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре Perkin–Elmer Spectrum Bx FT-IR в таблетках KBr. Масс-спектры сняты на приборе Waters (micromas) ZQ 2000; хемоионизация. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol 254 и Silufol UV-254.

4-Амино-3-(2-{[2-(4-амино-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-анилино}этил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (2a). Смесь 2.37 г (10 ммоль) N-карбоксиэтил-N-фенил-β-аланина (**1a**) и 2.12 г (20 ммоль) тиокарбонгидразида нагревают 1 ч 30 мин при 160 °С. Сплав охлаждают, растворяют в 50 мл этанола. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, кристаллизуют из этанола. Выход 1.87 г (79%). Т. пл. 200–201 °С (т. пл. 200–201 °С [1]).

4-Амино-3-(2-{[2-(4-амино-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-

4-метиланилино}этил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тион (2b), 4-амино-3-[2-(4-метиланилино)этил]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тион (3b). Смесь 5.02 г (20 ммоль) β-аланина **1b** и 4.25 г (40 ммоль) тиокарбондигидрида нагревают 1 ч 30 мин при 160 °С. Сплав охлаждают, растворяют в 50 мл этанола. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, кристаллизуют из этанола. Выход соединения **2b** 4.85 г (62%). Т. пл. 165–166 °С (т. пл. 165–166 °С [1]).

Этанольный фильтрат упаривают, остаток пропускают через колонку с Silica gel 60, элюент ацетон–гексан, 1 : 1. Получают 0.9 г (18%) маслообразного вещества **3b**. R_f 0.5 (ацетон–гексан, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, 4-CH₃); 2.89 (2H, т, $J = 7.2$, CH₂CN); 3.37 (2H, т, $J = 7.2$, CH₂N); 5.52 (2H, ш. с, NH₂); 5.59 (1H, с, NH–Ar); 6.54 (2H, д, $J = 8.1$, H-2, 6 Ar); 6.91 (2H, д, $J = 8.1$, H-3, 5 Ar); 13.54 (1H, с, NNH). Масс-спектр (20 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 250 [M + H]⁺ (70). Найдено, %: C 52.85; H 6.12; N 28.10. C₁₁H₁₅N₅S. Вычислено, %: C 52.99; H 6.06; N 28.09.

4-Амино-3-(2-{[2-(4-амино-5-тиоксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-6-метоксианилино}этил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тион (2c). В раствор метилата натрия, полученного из 0.535 г (23.25 ммоль) металлического натрия в 50 мл абсолютного метанола, прибавляют 13.27 г (125 ммоль) тиокарбондигидрида. После 15 мин кипячения добавляют 12.1 г (41 ммоль) диэтилового эфира **5c** и кипятят 4 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 20 мл воды и уксусную кислоту до pH 4. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из смеси ДМФА–H₂O. Получают 10.68 г (64%). Т. пл. 212–213 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1240 (C=S); 3233 (NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (J , Гц): 2.86 (4H, т, $J = 7.3$, CH₂CN); 3.60 (4H, т, $J = 7.3$, CH₂N); 3.68 (3H, с, CH₃O); 5.61 (4H, с, 2NH₂); 6.83 (4H, с, H Ar); 13.53 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 22.56 (C-8); 47.64 (C-7); 55.24 (C-11); 114.20 (C-2,6); 114.80 (C-3,5); 140.97 (C-1); 150.45 (C-9); 151.18 (C-4); 165.93 (C-10). Масс-спектр (20 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 [M + H]⁺ (100). Найдено, %: C 44.59; H 5.34; N 30.95. C₁₅H₂₁N₉O₂S. Вычислено, %: C 44.21; H 5.19; N 30.93.

1-[2-(4-Амино-5-тиоксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-6-метокси-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-он (4c). Из 2.67 г (10 ммоль) дикислоты **1c** и 2.65 г (25 ммоль) тиокарбондигидрида аналогично триазолтиону **2b** получают 2.41 г (76%) дигидрохинолинона **4c**. Т. пл. 142–143 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (J , Гц): 2.81 (2H, т, $J = 6.3$, CH₂CN); 2.85–2.90 (4H, м, 2CH₂); 3.67 (3H, с, CH₃O); 3.78 (2H, т, $J = 6.3$, CH₂N); 5.56 (1H, с, NH₂); 5.59 (1H, с, NH₂); 6.57 (1H, д, $J = 8.7$, H-8 Ar); 6.72 (1H, д, $J = 8.7$, H-7 Ar); 6.83 (1H, с, H-5 Ar); 13.53 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 18.11, 22.54 (C-2,3); 23.85 (C-10); 47.34 (C-9); 55.42 (C-14); 113.25 (C-8); 114.17 (C-5); 115.41 (C-7); 142.37 (C-8a); 149.99, 150.41, 150.63 (C-4a,6,11); 165.79, 165.86 (C-4,13). Масс-спектр (15 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 320 [M + H]⁺ (50). Найдено, %: C 52.61; H 5.34; N 21.89. C₁₄H₁₇N₅O₂S. Вычислено, %: C 52.65; H 5.37; N 21.93.

1-[2-(4-Амино-5-тиоксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил]-6-этокси-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-он (4d), 4-амино-3-[2-(4-этоксанилино)этил]-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тион (3d). Из 1.41 г (5 ммоль) кислоты **1d** и 1.06 г (10 ммоль) тиокарбондигидрида аналогично триазолтиону **2b** получают 1.15 г (69%) дигидрохинолинона **4d**. Т. пл. 92–93 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 6.9$, CH₃CH₂O); 2.88 (2H, т, $J = 7.2$, CH₂CN); 3.31–3.57 (4H, м, 2CH₂); 3.61 (2H, м, CH₂N); 3.92 (2H, кв, $J = 6.9$, CH₃CH₂O); 5.59 (0.67H, с, NH₂); 5.61 (1.33H, с, NH₂); 6.56 (1H, д, $J = 8.7$, H-8 Ar); 6.73 (1H, д, $J = 8.7$, H-7 Ar); 6.81 (1H, с, H-5 Ar); 13.53 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 14.82 (C-15); 18.29, 22.56 (C-2,3); 24.56 (C-10); 47.59 (C-9); 63.21 (C-14); 113.22 (C-8); 114.16 (C-5); 115.35 (C-7); 142.35

(C-8a); 149.98, 150.39, 150.65 (C-4a,6,11); 165.83, 165.85 (C-4,13). Масс-спектр (15 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 334 $[M + H]^+$ (40). Найдено, %: С 54.14; Н 5.73; N 21.04. $C_{15}H_{19}N_5O_2S$. Вычислено, %: С 54.04; Н, 5.74; N 21.01.

Триазолтион **3d** выделяют из фильтрата аналогично соединению **3b**. Выход 0.21 г (15%). Т. пл. 179–180 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1299 (C=S); 3185 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 6.9$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.87 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2CN); 3.33 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2N); 3.91 (2H, кв, $J = 6.9$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 5.31 (2H, с, NH_2); 5.59 (1H, с, NH-Ar); 6.56 (2H, д, $J = 9.0$, H-2, 6 Ar); 6.72 (2H, д, $J = 9.0$, H-3, 5 Ar); 13.52 (1H, с, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.84 (C-13); 24.57 (C-8); 47.99 (C-7); 63.21 (C-12); 113.24 (C-2,6); 115.36 (C-3,5); 142.35 (C-1); 150.66 (C-9); 152.10 (C-4); 165.85 (C-11). Масс-спектр (20 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280 $[M + H]^+$ (100). Найдено, %: С 51.54; Н 6.19; N 25.03. $C_{12}H_{17}N_5OS$. Вычислено, %: С 51.59; Н 6.13; N 25.07.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Тумосене, З. И. Бересневичюс, *XTC*, 1353 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1148 (2007)].
2. G. Mekuskiene, S. Tumkevicius, P. Vainilavicius, *J. Chem. Res. (S)*, 213 (2002).
3. Г. Мякушкене, П. Вайнилавичюс, *XTC*, 1088 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 919 (2007)].
4. К. Кантминене, Дис. докт. хим. наук, Каунас, 1998.
5. N. Demirbas, A. Demirbas, S. A. Karaoglu, E. Eelik, *ARKIVOC*, (i), 75 (2005).

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

Поступило 06.03.2009