

Х. М. Шахидоятов, Б. А. Ураков, Н. И. Мукаррамов,
М. А. Аширматов, В. П. Брусков

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ ТИО(СЕЛЕНО)АМИДОВ И МОЧЕВИН

1. 2-ТИОКСОХИНАЗОЛОН-4

Впервые обнаружено, что 2-тиоксохиназолон-4 в присутствии кислотных катализаторов в диметилсульфоксиде превращается в 8Н,15Н-1,2,4-тиадиазол [3,2- b:5,4-b'] дихиназолин-8,15-дион. Реакция идет через окислительную циклоконденсацию. Предпочтительность образования этой структуры по сравнению с другими пятью предполагаемыми изомерами обоснована с помощью квантово-химических методов.

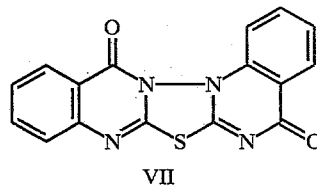
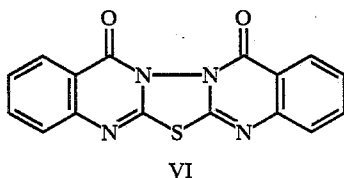
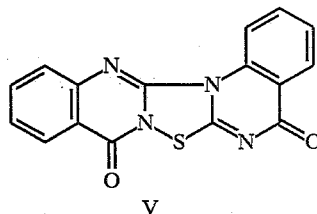
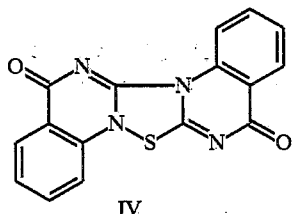
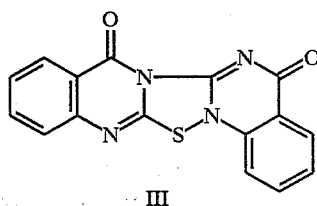
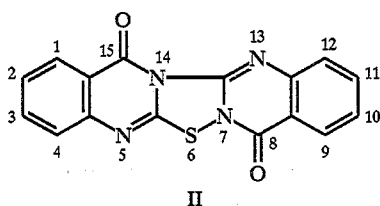
Продолжая систематические исследования в ряду 2-замещенных пиримидин-4-онов, конденсированных с бензольным, тиофеновым и другими кольцами [1—4] мы обнаружили, что 2-тиоксохиназолон-4 (I) в диметилсульфоксиде в кислой среде превращается в соединение с молекулярной массой 320. По данным элементного анализа и масс-спектрометрии, продукт имеет брутто-формулу $C_{16}H_8N_4O_2S$, что указывает на образование его из двух молекул 2-тиоксохиназолон-4 с отщеплением молекулы сероводорода и потерей двух атомов водорода. В масс-спектре имеются пики молекулярного иона M^+ с m/z 320 (100%) и пики ионов, характеризующие фрагментацию M^+ с m/z 292 (M^+-28 , 5%), 262 (M^+-58 , 15%), 234 (M^+-86 , 20%), 160 (M^+-2 , 12%).

В ИК спектре отсутствуют полосы поглощения группы NH в области 3100...3400 cm^{-1} . Карбонильная группа проявляется в виде уширенной полосы при 1680...1685 cm^{-1} . Полосы поглощения валентных и деформационных колебаний C—N, C=O связей уширены и сдвинуты в более высокочастотную область, что свидетельствует о наличии напряжения гетероцикла в целом. Синтезированное новое соединение нерастворимо в воде, этаноле, эфире, ацетоне и других растворителях, мало растворимо в диметилсульфоксиде.

Вещество не вступает в реакции алкилирования и ацилирования в присутствии и в отсутствие гидрида натрия, гидроксида натрия и триэтиламина. Судя по спектральным данным и химическому поведению, это соединение можно отнести к конденсированным производным тиадиазолов [5].

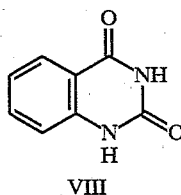
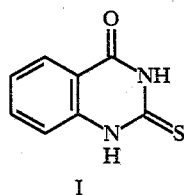
Для полученного соединения теоретически можно предположить шесть структурных формул (II—VII) в зависимости от расположения молекул I при циклоконденсации.

Образование указанных соединений можно объяснить, учитывая, что диметилсульфоксид, используемый как растворитель, играет роль и окислителя. Так, окисление соединения I по атому азота в положении 3 или серы дает 3-гидрокси-2-тиоксохиназолон-4 или 2,2'-ди(4-оксохиназолил)ди-сульфид соответственно. Первый взаимодействует с непрореагировавшим 2-тиоксохиназолоном-4, отщепляя молекулу воды; при этом образуются 3,3'- и 1,3'-бис(2-тиоксохиназоны-4). В дальнейшем происходит циклизация их в результате выделения молекулы сероводорода с образованием соединений VI и VII. Другие направления реакции с участием



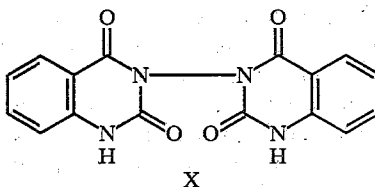
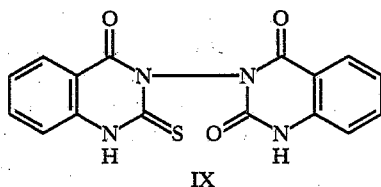
упомянутого выше 2,2'-ди(4-оксохиназолил)дисульфида могут привести к образованию соединений II—V.

Данные ИК, масс-спектров и элементного анализа однозначно не подтверждают ни одну из этих структур. Поэтому возникла необходимость изучения некоторых химических превращений полученного вещества. Так, гидролиз в щелочной и кислой средах как при комнатной температуре, так и при нагревании (80...85 °C) дает смесь 2-оксо- (VIII) и тиоксохиназолонов-4 (I).

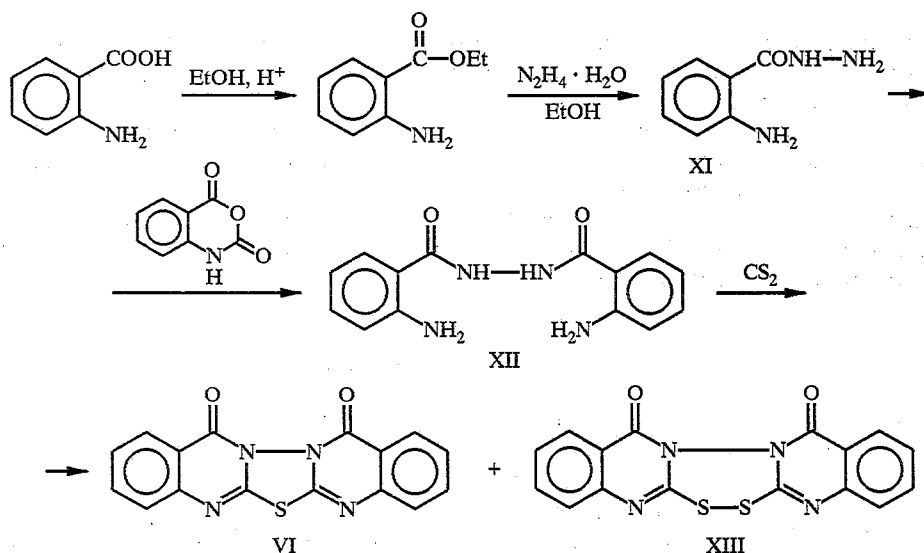


Если при комнатной температуре (в течение 8 ч) тиадиазол гидролизуется наполовину, то при нагревании до 80...85 °C (в течение 4 ч) — полностью.

Если учесть достаточную устойчивость N—N-связи в молекулах производных 1,3,4-тиадиазолов (VI, VII) к действию щелочей и кислот, то при гидролизе полученного соединения должен образоваться 2-тиоксо-3-(2,4-диоксохиназол-3-ил)хиназolon-4 (IX) или 2,2',4,4'-тетраоксо-3,3-бихиназолин (X) вместо VIII и I.



Для однозначного доказательства структуры полученного нами продукта мы провели встречный синтез соединения VI из этилового эфира антраниловой кислоты через гидразид антраниловой кислоты (XI), который при взаимодействии с изатовым ангидридом дает N,N'-бисантраноилгидразин (XII). Конденсация его с сероуглеродом в щелочной среде приводит к смеси 1,2,4,5-дитиадиазинодихиназолиндиона (XIII) и 12Н,15Н-1,3,4-тиадиазола [2,3-*b*:5,4-*b'*]дихиназолин-12,15-диона (VI).



Сравнение спектральных характеристик (масс- и ИК спектров) полученного соединения и продукта димеризации 2-тиоксохиназола-4 показывает, что для обоих соединений эти данные почти идентичны, если не учесть уширенный сигнал полосы поглощения карбонильных групп в области $1675\text{--}1680\text{ см}^{-1}$ в случае соединения VI. Однако их температуры плавления отличаются и проба смешения при плавлении дает депрессию. Вещества отличаются также по растворимости в органических растворителях. Полученные данные реакции щелочного, кислого гидролиза и результаты встречного синтеза показывают, что продукт реакции димеризации 2-тиоксохиназола-4 не является производным 1,3,4-тиадиазола (VI). На основании этих же данных отвергается и структура VII.

Наиболее вероятная структура обсуждаемого соединения — 8Н,15Н-1,2,4-тиадиазол[3,2-*b*:5,4-*b'*]дихиназолин-8,15-дион (II). Результаты кислого и щелочного гидролиза полностью подтверждают структуру II. Так, в условиях кислого катализа атаке протоном подвергается один из атомов азота в положении 1 хиназолинового цикла, предпочтительно N-13. Такое протонирование облегчает атаку атома углерода C-2 хиназолинового кольца гидроксильным анионом. В дальнейшем происходит разрыв C—N-связи тиадиазольного цикла и образуется неустойчивый промежуточный продукт, распадающийся до 2-оксо- и 2-тиоксохиназола-4. Атака атома азота N-13 идет легче потому, что электронная плотность на нем больше, чем на N-5, благодаря меньшему оттягиванию электронов соседним атомом серы от N-5.

В случае щелочного гидролиза происходит прямая атака углеродного атома C-2 хиназолинового кольца гидроксид-ионом, а в дальнейшем идет расщепление молекулы.

Проведенные квантово-химические расчеты энтальпий образования изомеров II—VII (таблица) показали, что соединения II—V устойчивее, чем их аналоги VI, VII. Энергетически наиболее выгоден изомер II. Можно заметить, что молекулы, в которых гетероатомы чередуются с атомами

Квантово-химические расчеты энтальпий
образования изомеров II—VII

Изомер	II	III	IV	V	VI	VII
ΔH_f , ккал/моль	31,7	37,8	41,6	36,3	64,2	74,6

углерода, более стабильны. В дальнейшем предполагается провести детальное квантово-химическое изучение электронной структуры соединений II—VII и механизма димеризации.

На основании спектральных характеристик, химических превращений и результатов квантово-химических расчетов для продукта димеризации 2-тиоксохиназолона-4 можно предложить структуру II — 8Н,15Н-1,2,4-тиадиазола [3,2-*b*:5,4-*b'*]дихиназолин-8,15-диона. Его образование из 2-тиоксохиназолона-4 идет через стадии окисления, отщепления сероводорода и воды с одновременной димеризацией.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в таблетках КВг и на приборе ИК-29 в спиртовом растворе, масс-спектры — на спектрометре MX-1303 и MS25RS. Значения R_f определены на Silufol UV-254. Проявители — пары йода, УФ свет, $\text{KMnO}_4 + \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}$ (0,5 г + 2 мл + 48 мл).

2-Тиоксохиназолон-4 синтезирован по методике [6].

Гидразид антраниловой кислоты. В трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, механической мешалкой и термометром, помещают 21 мл (400 ммоль) гидразингидрата. При перемешивании добавляют по каплям 60 мл (400 ммоль) этилового эфира антраниловой кислоты. Реакционную смесь нагревают до 160 °С и перемешивают при этой температуре в течение 4 ч. Смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Перекристаллизовывают из метанола. Выход 47,1 г (78%). $T_{\text{пл}}$ 121...122 °С.

N,N'-Бисантраноилгидразин (XII). К раствору 1,63 г (10 ммоль) изатогового ангидрида [7] в 40 мл спирта добавляют 1,51 г (10 ммоль) гидразида антраниловой кислоты. Реакционную смесь кипятят на водяной бане в течение 6 ч. Выход 1,81 г (67%). $T_{\text{пл}}$ 192 °С, R_f 0,55 (ацетон—бензол, 3 : 4). Масс-спектр, m^+/z (%): 270 (M^+ , 24), 258 (M^+ —18, 6), 239 (M^+ —31, 18), 120 (M^+ —150, 100). ИК спектр: 1660 (ν_{CO}), 3220 (ν_{CO}), 3300 cm^{-1} (ν_{CO}).

12Н,15Н-1,3,4-Тиадиазола [2,3-*b*:5,4-*b'*]дихиназолин-12,15-дион (VI) и 1,2,4,5-дитаиадiazин [3,4-*b*:5,6-*b'*]дихиназолин-12,15-дион (XIII). К раствору 0,4 г (1,4 ммоль) N,N'-бисантраноилгидразида и 0,12 г (2,1 ммоль) едкого кали в 35 мл этанола при перемешивании добавляют по каплям 0,5 мл (8,2 ммоль) сероуглерода. Реакционную смесь кипятят на водяной бане в течение 4 ч. Оставляют на ночь, выпавший осадок, представляющий собой смесь продуктов VI и XIII, отфильтровывают, промывают водой, сушат и подвергают дробной кристаллизации из смеси ацетон—хлороформ с выделением соединений VI и XIII. Соединение VIб, выход 0,061 г (26%). $T_{\text{пл}}$ 303...305 °С. R_f 0,45 (ацетон—бензол, 3 : 4). ИК спектр: 1675 cm^{-1} (ν_{CO}). Масс-спектр, m^+/z (%): 320 (M^+ , 100), 292 (M^+ —28, 18), 262 (M^+ —58, 30), 234 (M^+ —86, 33), 176 (M^+ —144, 76), 160 (M^+ —2, 40), 144 (M^+ —176, 89). Найдено, %: С 60,10, Н 2,55, N 17,27. $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 60,00, Н 2,50, N 17,50. Соединение XIII, выход 0,08 г (30%). $T_{\text{пл}}$ 350...352 °С. R_f 0,67 (ацетон—бензол, 3 : 4). Масс-спектр, m^+/z (%): 352 (M^+ , 23), 318 (M^+ —34, 100), 260 (M^+ —92, 12), 234 (M^+ —118, 15), 213 (M^+ —139, 12), 177 (M^+ —175, 66), 161 (M^+ —191, 65), 145 (M^+ —207, 54), 133 (M^+ —219, 40), 119 (M^+ —233, 53). Найдено, %: С 54,40, Н 2,15, N 15,86. $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 54,54, Н 2,27, N 15,90.

8Н,15Н-1,2,4-Тиадиазола [3,2-*b*:5,4-*b'*]дихиназолин-8,15-дион (II). А. К раствору 0,18 г (1 ммоль) 2-тиоксохиназолона-4 в 10 мл ДМСО добавляют 2 г (1,4 ммоль) пентоксида фосфора. Перемешивают при комнатной температуре 4 ч, разбавляют водой, выпадающий осадок отфильтровывают, промывают водой, затем диметилформамидом и сушат. Выход 0,16 г (60%). $T_{\text{пл}}$ 322...324 °С (ДМФА). R_f 0,34 (ацетон—бензол, 2 : 5). ИК спектр: 1680...1685 cm^{-1} (ν_{CO}).

Масс-спектр, m^+/z (%): 320 (M^+ , 100), 292 ($M^+ - 28$, 5), 262 ($M^+ - 58$, 15), 234 ($M^+ - 86$, 20).
Найдено, %: С 60,18, Н 2,61, N 17,58. $C_{16}H_8N_4O_2S$. Вычислено, %: С 60,00, Н 2,50, N 17,50.

Б. К раствору 0,3 г (1,6 ммоль) 2-тиоксохиназолона-4 в 15 мл ДМСО при перемешивании добавляют 3 мл конц. H_2SO_4 . Перемешивание продолжают в течение 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,19 г (70%). Спектральные данные совпадают с образцом, полученным по методу А.

Квантово-химические расчеты проводят с использованием пакета компьютерных программ AMPAC методом MNDO-PM3 [8].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шахидоятов Х. М. Хиназолоны-4 и их биологическая активность. — Ташкент: Фан, 1988. — 137 с.
2. Аширматов М. А., Шахидоятов Х. М. // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 1246.
3. Шахидоятов Х. М., Шодиев М. Х., Аминов З. О. // ДАН УзССР. — 1990. — № 10. — С. 32.
4. Шодиев М. Х., Ураков Б. А., Мукаррамов Н. И., Шахидоятов Х. М. // ХГС. — 1993. — № 11. — С. 1574.
5. Шахидоятов Х. М., Ураков Б. А. // ДАН РУз. — 1993. — № 3. — С. 31.
6. Niemętowski S. J. // J. prakt. Chem. — 1895. — Bd 51. — S. 564.
7. Шахидоятов Х. М., Арсланова О., Ешимбетов Ж., Абдусаматов А. // ДАН УзССР. — 1989. — № 7. — С. 41.
8. Stewart J. J. P. // J. Comput. Chem. — 1989. — Vol. 10. — P. 209.

Институт химии растительных веществ
АН РУз, Ташкент 700170

Поступило в редакцию 27.11.95