

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 кислых 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.

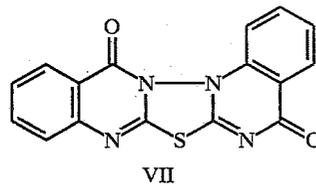
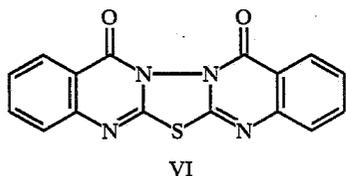
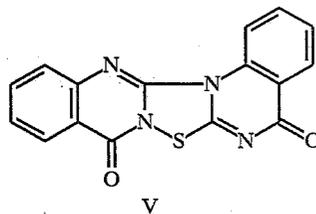
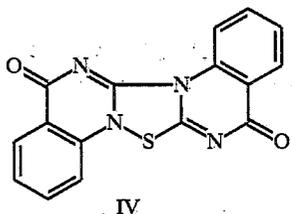
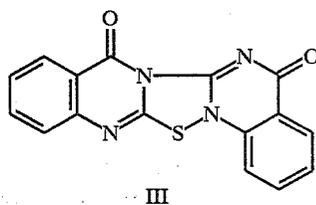
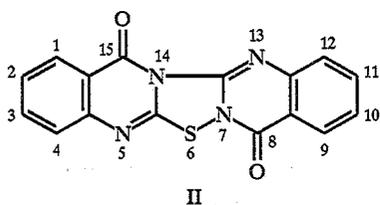
Продолжая систематические исследования в ряду 2-замещенных пиримидин-4-онов, конденсированных с бензольным, тиофеновым и другими кольцами [1—4] мы обнаружили, что 2-тиоксохиназолон-4 (I) в диметилсульфоксиде в кислой среде превращается в соединение с молекулярной массой 320. По данным элементного анализа 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 гидроксида натрия, гидроксида натрия и триэтиламина. Судя по спектральным данным и химическому поведению, это соединение можно отнести к конденсированным производным тиадиазолов [5].

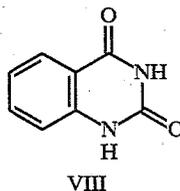
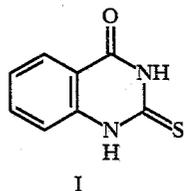
Для полученного соединения теоретически можно предположить шесть структурных формул (II—VII) в зависимости от расположения молекул I при циклоконденсации.

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-тиоксохиназолон-4). В дальнейшем происходит циклизация их в результате выделения молекулы сероводорода с образованием соединений VI и VII. Другие направления реакции с участием



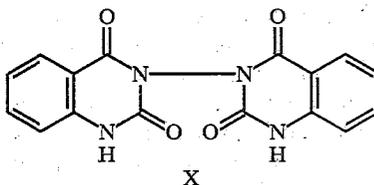
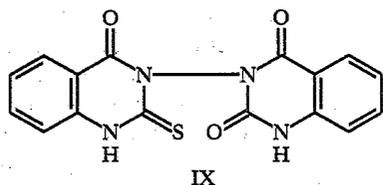
упомянутого выше 2,2'-ди(4-оксохиназолил)дисульфида могут привести к образованию соединений II—V.

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 °С) дает смесь 2-оксо- (VIII) и тиоксохиназолонов-4 (I).

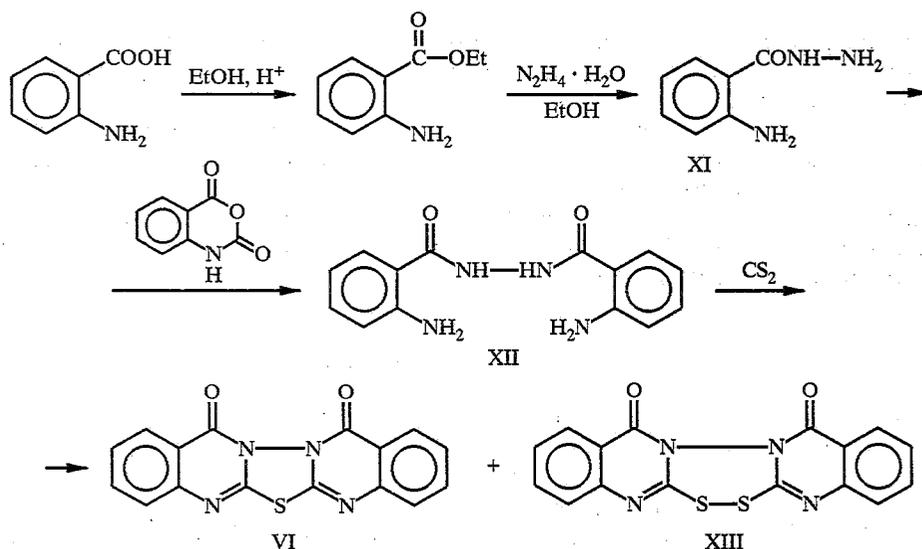


Если при комнатной температуре (в течение 8 ч) тиадиазол гидролизуется наполовину, то при нагревании до 80...85 °С (в течение 4 ч) — полностью.

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)хиназолон-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'-бисантраноил-гидразин (XII). Конденсация его с сероуглеродом в щелочной среде приводит к смеси 1,2,4,5-дигиазидинодихиназолиндиона (XIII) и 12Н,15Н-1,3,4-тиадиазоло [2,3-*b*:5,4-*b'*] дихиназолин-12,15-диона (VI).



Сравнение спектральных характеристик (масс- и ИК спектров) полученного соединения и продукта димеризации 2-тиоксохиназолона-4 показывает, что для обоих соединений эти данные почти идентичны, если не учесть уширенный сигнал полосы поглощения карбонильных групп в области  $1675 \dots 1680 \text{ см}^{-1}$  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-тиоксохиназолона-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-тиадиазоло [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-тиоксохиназолинов-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
$\Delta H_f$ , 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 — 8H,15N-1,2,4-тиадиазоло[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 KBr 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,  $KMnO_4 + H_2SO_4 + H_2O$  (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%).  $T_{пл}$  121...122 °С.

*N,N'*-Бисантраилолгидразин (XII). К раствору 1,63 г (10 ммоль) изатого 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%).  $T_{пл}$  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 ( $\nu_{CO}$ ), 3220 ( $\nu_{CO}$ ), 3300  $cm^{-1}$  ( $\nu_{CO}$ ).

12H,15N-1,3,4-Тиадиазоло[2,3-*b*:5,4-*b'*]дихиназолин-12,15-дион (VI) и 1,2,4,5-дитадиазино[3,4-*b*:5,6-*b'*]дихиназолин-12,15-дион (XIII). К раствору 0,4 г (1,4 ммоль) *N,N'*-бисантраилолгидразида 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%).  $T_{пл}$  303...305 °С.  $R_f$  0,45 (ацетон—бензол, 3 : 4). ИК спектр: 1675  $cm^{-1}$  ( $\nu_{CO}$ ). 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, %: C 60,10, H 2,55, N 17,27.  $C_{16}H_8N_4O_2S$ . Вычислено, %: C 60,00, H 2,50, N 17,50. Соединение XIII, выход 0,08 г (30%).  $T_{пл}$  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, %: C 54,40, H 2,15, N 15,86.  $C_{16}H_8N_4O_2S_2$ . Вычислено, %: C 54,54, H 2,27, N 15,90.

8H,15N-1,2,4-Тиадиазоло[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%).  $T_{пл}$  322...324 °С (ДМФА).  $R_f$  0,34 (ацетон—бензол, 2 : 5). ИК спектр: 1680...1685  $cm^{-1}$  ( $\nu_{CO}$ ).

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 АМРАС 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