

УДОБНЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ – ТИОПИРАНО[4,3-*c*]ХИНОЛИНА

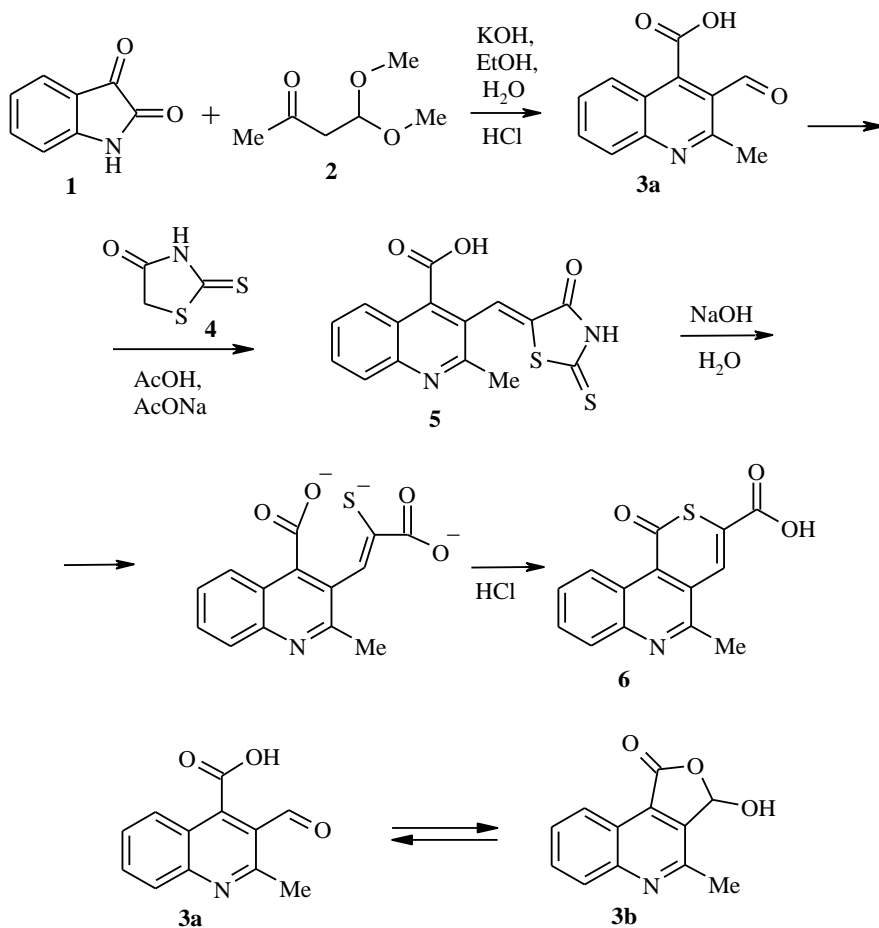
Ключевые слова: тиопиран, тиопирано[4,3-*c*]хинолин, хинолин, гетероцикли-зация.

1Н-2-Бензотиопираны (1Н-изотиохромены) – сравнительно мало изученный класс гетероциклов, что обусловлено прежде всего трудно-доступностью исходных соединений для их синтеза [1–6].

Среди производных 1Н-2-бензотиопирана найдены биологически активные соединения ([7] и цитированные там работы). На основе упомянутых выше методов синтеза 1Н-2-бензотиопиранов и тиоизокума-ринов проблематично создавать библиотеки этих соединений, что сдерживает исследование их биологической активности. Это касается и гетероциклических соединений с аннелированным тиопирановым циклом.

В настоящем сообщении описан удобный метод аннелирования тиопиранового цикла к хинолиновому фрагменту. Установлено, что при взаимодействии изатина **1** с диметилацеталем ацетоуксусного альдегида (4,4-ди-метокси-2-бутанон) **2** в условиях реакции Пфитцингера образуется 2-метил-3-формилхинолин-4-карбоновая кислота **3a**. Последняя в кислой среде переходит в циклическую форму – 3-гидрокси-4-метил-3Н-фуоро[3,4-*c*]-хинолин-1-он **3b**, что подтверждают данные спектроскопии ЯМР ¹H.

Исследуя взаимодействие соединения **3** с роданином (2-тиоксотиазо-лидин-4-оном) **4**, мы обнаружили, что продукт конденсации **5** вследствие рециклизации в условиях гидролиза образует тиопирановый цикл. Таким образом, получен первый представитель тиопирано[4,3-*c*]хинолинов **6**.



Варьированием реагентов **1** и **2**, вероятно, можно получить кислоты **6** с различными заместителями в хинолиновом фрагменте. Кислота **6** может быть использована в комбинаторном синтезе.

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian Unity +400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Agilent 1100 LC/MSD с химической ионизацией.

3-Гидрокси-4-метилфуро[3,4-с]хинолин-1(3Н)-он (3b). Растворяют при нагревании 5.5 г (37.4 ммоль) изатина **1** в растворе 10.9 г (194.6 ммоль) КОН в 50 мл воды и 10 мл этанола. Прибавляют 5 мл (37.5 ммоль) 4,4-диметокси-2-бутанона **2** и кипятят 7 ч. Охлаждают, смешивают со 100 мл воды, подкисляют AcOH до pH 6–7, осадок отфильтровывают. Растворяют в диоксане (~2 г в 10 мл), прибавляют 0.5 мл конц. HCl и кипятят 1 мин. Разбавляют водой и нейтрализуют раствор. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из этанола. Выход 76%, т. пл. 243–244 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.94 (3H, с, CH_3); 7.77 (1H, т, $^3J = 7.8$, хинолин Н-6); 7.94 (1H, т, $^3J = 7.8$, хинолин Н-7); 8.06 (1H, с, CH); 8.37 (1H, д, $^3J = 7.8$, хинолин Н-5); 8.74 (1H, д, $^3J = 8.8$, хинолин Н-8). Масс-спектр, m/z : 216 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 66.79; Н 4.07; N 6.71. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 66.97; Н 4.22; N 6.51.

2-Метил-3-[(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]-4-хинолин-карбоновая кислота (5). Смесь 2.2 г (10 ммоль) соединения **3**, 1.3 г (10 ммоль) роданина **4** и 2 мл триэтиламина в 25 мл уксусной кислоты кипятят 2 ч с обрат-ным холодильником. Образовавшийся при охлаждении продукт отфильтровывают и после высушивания на воздухе очищают перекристаллизацией из уксусной кислоты. Выход 76%, т. пл. 287–288 °С. Масс-спектр, m/z : 331 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 54.79; Н 3.07; N 8.31. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 54.53; Н 3.05; N 8.48.

5-Метил-1-оксо-1Н-тиопирано[4,3-с]хинолин-3-карбоновая кислота (6). Прибавляют 3.3 г (10 ммоль) соединения **5** в раствор 2.24 г (40 ммоль) КОН в 50 мл воды и кипятят 3 ч. Реакционную смесь выливают в 15 мл конц. HCl и 75 г льда. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из этанола. Выход 69%, т. пл. 246–247 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.73 (3H, с, CH_3); 7.56 (1H, т, $^3J = 7.8$, хинолин Н-6); 7.71 (1H, т, $^3J = 7.8$, хинолин Н-7); 7.79 (1H, с, тиопиран); 7.95 (1H, д, $^3J = 8.8$, хинолин Н-5); 8.69 (1H, д, $^3J = 7.8$, хинолин Н-8). Масс-спектр, m/z : 272 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 62.09; Н 3.09; N 5.11, S 11.67. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 61.98; Н 3.34; N 5.16, S 11.82.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. Lasac'h, L. Legrand, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1787 (1964).
2. L. Legrand, N. Lasac'h, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2244 (1970).
3. G. Kobayashi, Y. Matsuda, R. Natsuki, H. Yamaguchi, Y. Tominaga, *Yakugaku Zasshi*, **92**, 449 (1972).
4. A. Couture, H. Cornet, P. Grandclaude, *Synthesis*, 1133 (1990).
5. W. Dölling, M. Biedermann, H. Hartung, *Eur. J. Org. Chem.*, 1237 (1998).
6. R. D. Barry, *Chem. Rev.*, **64**, 229 (1964).
7. T. R. Klein, M. Bergemann, N. A. M. Yehia, E. Fanghänel, *J. Org. Chem.*, **63**, 4626 (1998).

Н. Т. Походьло, В. С. Матийчук, Н. Д. Обушак*

Львовский национальный университет
им. Ивана Франко, Львов 79005, Украина
e-mail: obushak@in.lviv.ua

Поступило 21.12.2008