

Н. И. Мукаррамов, Б. А. Ураков, Х. М. Шахидоятов

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ ТИО(СЕЛЕНО)МОЧЕВИН

4*. ЭЛЕКТРОННЫЕ ЭФФЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ И СРЕДЫ

Изучено влияние электронного эффекта заместителей, стерических факторов, среды и природы окислителя на окислительную циклоконденсацию 2-тиоксохиназолон-4 и его замещенных. Выявлено, что электронодонорные заместители облегчают, а электроноакцепторные препятствуют протеканию реакции.

Ключевые слова: 8Н,15Н-1,2,4-тиадиазоло[3,2-*b*:5,4-*b'*]дихиназолин-8,15-дион, 2-тиоксохиназолон-4, хиनाзолин-2,4-дион, окислительная циклоконденсация, электронные эффекты заместителей.

Известно достаточно много способов получения 1,2,4-тиа(селено)диазолов из алифатических тио(селено)амидов [2–5], тиомочевин [6–9], тиоцианатов и их производных [10, 11], амидинов, амидоксимов и амидинотиомочевин [12–14], изотиомочевин [15], тиобиуретов и тиогуанидинов [2, 16], тиатиазолов, дитиазолов, оксазаринов и гетерокумуленов [17–21]. Наиболее простым и доступным оказался метод, основанный на окислении тиоамидов и тиомочевин. Синтез из амидинопроизводных можно рассматривать как промежуточную стадию получения их из тиомочевин и тиоамидов. Механизм образования 1,2,4-тиа(селено)диазолов из тиоамидов и тиомочевин еще детально не изучен. Не исследовано также влияние различных факторов (электронных эффектов заместителей, стерических факторов, температуры, природы растворителя, окислителя и др.) на ход реакции. Эти реакции не исследовались вообще для циклических тиомочевин. Что же касается 1,2,4-селенодиазолов, то описан только их синтез из селенобензамидов [22, 23] и амидинов [11]. Синтезированы всего несколько производных этого класса соединений.

Циклические тио(селено)мочевины составляют огромный класс гетероциклических соединений. Конденсированные с бензольным, тиофеновым и пиридиновым кольцами пиримидиноны – циклические аналоги тио(селено)мочевин – представляют большой интерес для теоретической органической химии в связи с их существованием в различных таутомерных формах.

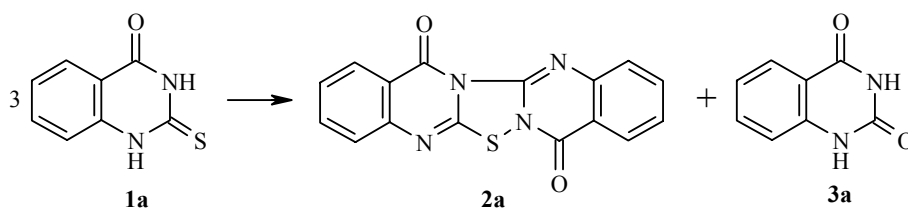
* Сообщение 3 см. [1].

В настоящее время синтезировано большое количество производных этих соединений. Среди них найдены вещества, обладающие пестицидной, а также другими видами физиологической активности.

Большая часть препаратов этого ряда используется в сельском хозяйстве и медицине. Несмотря на накопленный огромный материал и появление новой информации по изучению их реакционной способности, в литературе отсутствуют данные о реакциях окислительной циклоконденсации циклических тиомочевин и их аналогов.

Однако синтез многоядерных конденсированных производных 1,2,4-тиа(селено)диазолов на основе простых циклических тио(селено)мочевин представляет большой теоретический и практический интерес. Поэтому исследование недавно открытой нами новой реакции симметричной и несимметричной окислительной циклоконденсации циклических тио(селено)мочевин [24] и поиск биологически активных соединений среди конденсированных 1,2,4-тиадиазолов являются актуальной задачей.

Ранее, изучая синтез и реакционную способность гетероциклических систем, содержащих различные гетероатомы в экзоциклическом положении (2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, аминопиримидины, тиено[2,3-*d*]-пиримидины, хиназолины и их замещенные), мы обнаружили, что 2-тиоксохиназолон-4 (**1a**) в ДМСО в присутствии P₂O₅ образует 8H,15H-1,2,4-тиадиазоло[3,2-*b*:5,4-*b'*]дихиназолин-8,15-дион (**2a**) [24], т. е. подвергается окислительной циклоконденсации.



С целью изучения влияния природы окислителя и растворителя нами в реакции окислительной циклоконденсации кроме ДМСО и P₂O₅ были использованы другие растворители и различные окислители. Проведение реакции в сухом ДМСО в присутствии P₂O₅ в течение 1 ч приводит к образованию соединения **2a** с выходом 30% (табл. 1). Увеличение продолжительности реакции до 10 ч повышает выход продукта до 60%, однако наряду с этим наблюдается образование 2-оксохиназолина-4 (хиназолин-2,4-диона) (**3a**) – продукта окисления исходного соединения **1a** (8%).

Реакции в ДМФА, диоксане или в спирте в отсутствие или в присутствии P₂O₅ не проходят. Циклоконденсация не идет в этих растворителях и в присутствии конц. H₂SO₄. В ДМСО при замене P₂O₅ на концентрированную серную кислоту происходит реакция циклоконденсации. В этих условиях содержание побочного продукта **3a** немного повышается (10%). При увеличении продолжительности реакции (6 ч) в этом растворителе в присутствии H₂SO₄ количество хиназолиндиона **3a** еще больше возрастает. В абсолютном метаноле в присутствии иода

Влияние природы растворителя и конденсирующего агента на окислительную циклоконденсацию 2-тиоксохиналона-4

Условия реакция		Выход, %	
Растворитель–окислитель	Время, ч	2а	3а
ДМСО*		0	0
ДМСО + P ₂ O ₅	1	30	0
ДМСО + P ₂ O ₅	2	50	0
ДМСО + P ₂ O ₅	4	55	Следы
ДМСО + P ₂ O ₅	6	58	5
ДМСО + P ₂ O ₅	10	60	8
ДМФА + P ₂ O ₅	2	0	0
ДМФА + P ₂ O ₅	6	0	0
Диоксан + P ₂ O ₅	2	0	0
Диоксан + P ₂ O ₅	6	0	0
ДМСО + H ₂ SO ₄	1	20	0
ДМСО + H ₂ SO ₄	2	66	7
ДМСО + H ₂ SO ₄	6	70	10
ДМФА + H ₂ SO ₄	6	0	50
Диоксан + H ₂ SO ₄	6	0	Следы
Метанол абс. + I ₂	5 мин	45	0
Метанол абс. + I ₂	10 мин	50	0
Метанол абс. + I ₂	20 мин	58	0

реакция идет очень быстро, и через 5–20 мин образуется продукт реакции окислительной циклоконденсации **2а** (выход 45–58%); при этом образование

соединения **3а** не наблюдается. Увеличение времени реакции существенно не влияет на выход продукта. Таким образом, полученные результаты показывают, что для проведения окислительной циклоконденсации необходимо присутствие растворителя–окислителя типа ДМСО [25], водоотнимающих агентов, а в абсолютном метаноле требуется наличие молекулярного иода как окислителя. Для протекания циклоконденсации необходимо присутствие кислот, роль которых заключается в катализе окислительного процесса.

С целью изучения влияния температуры на ход данной реакции мы проводили ее при температурах 0, 25, 80, 140 °С в ДМСО в присутствии конц. H₂SO₄ или P₂O₅. Можно было предположить, что при проведении реакции в присутствии серной кислоты наряду с повышением выхода продукта **2** резко увеличится выход хиназолиндиона **3а** вследствие кислотного гидролиза исходного соединения. Однако эксперименты показали, что содержание соединения **3** заметно не повысилось (табл. 2).

При проведении реакции в присутствии P₂O₅ выходы продуктов ниже, чем при использовании серной кислоты, но образование продукта **3а**

Зависимость выхода продукта 2 от температуры и растворителя*

T, °C	Конверсия исходного соединения, %	Выход, %		T, °C	Конверсия исходного соединения, %	Выход, %	
		2a	3a			2a	3a
ДМСО + P ₂ O ₅ **				ДМСО + H ₂ SO ₄ **			
0	10	10	0	0	30	30	0
25	56	55	0	25	76	68	8
80	66	65	Сл.	80	90	81	9
140	77	74	3	140	100	90	10

* Продолжительность реакции 4 ч.

** Растворитель + окислитель.

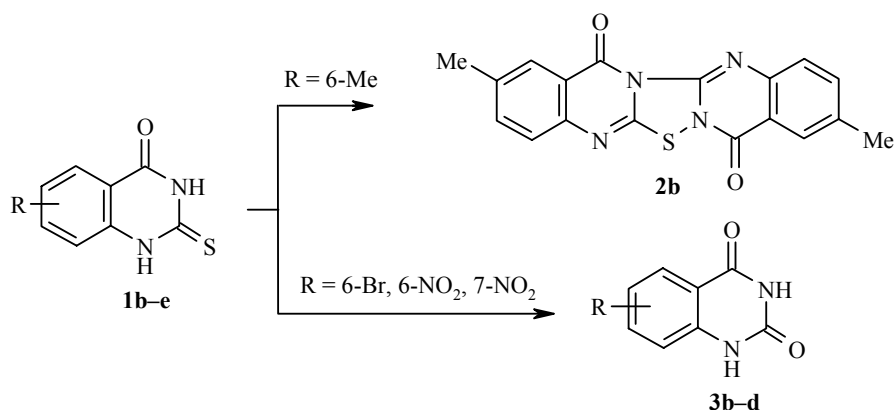
меньше, чем во втором случае. В целом, повышение температуры приводит к увеличению выхода продукта реакции, и, соответственно, конверсия исходного соединения в продукт возрастает.

Выход продуктов реакции резко возрастает при повышении температуры от 0 до 25 °С. Дальнейшее повышение температуры реакции до 140 °С плавно увеличивает выход продукта. Полученные результаты свидетельствуют, что реакцию окислительной циклоконденсации целесообразно проводить при комнатной температуре, поскольку в этом случае отсутствуют побочные соединения и целевой продукт легко выделяется из реакционной смеси.

С целью изучения влияния электронных эффектов заместителей в ароматическом кольце 2-тиоксохиназолин-4-она и для расширения сферы применения реакции мы исследовали окислительную циклоконденсацию 6-метил-, 6-бром-, 6-нитро- и 7-нитро-2-тиоксохиназолин-4-онов **1b–e** в ДМСО в присутствии конц. H₂SO₄ при комнатной температуре. 6-Метил-2-тиоксохиназолин-4-он (**1b**) в этих условиях подвергается окислительной циклоконденсации и легко образует соответствующий тиадиазолдихиназолиндион **2b** с выходом 75%. Тиоксохиназолины-4 **1c–e** в аналогичных условиях не вступают в реакцию. Вместо ожидаемых продуктов образуются соответствующие 6-бром-, 6-нитро- и 7-нитрохиназолин-2,4-дионы **3b–d**.

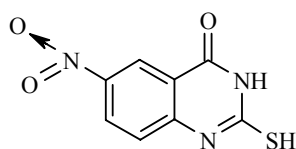
Образование продуктов циклоконденсации из соединений **1c–e** не наблюдалось даже при повышении температуры (140 °С) и увеличении продолжительности реакции (10 ч).

Полученные данные позволяют заключить, что электроноакцепторные заместители или заместители с *-I*-эффектом препятствуют протеканию реакции, в то время как электронодонорные заместители благоприятствуют окислительной циклоконденсации. Такое влияние электроноакцепторных заместителей связано, по-видимому, с их сильным отрицательным индуктивным и мезомерным эффектами, т. е. в данном случае происходит делокализация электронной плотности атома серы через цепь сопряжения,



1b R = 6-Me, **1c**, **3b** R = 6-Br, **1d**, **3c** R = 6-NO₂, **1e**, **3d** R = 7-NO₂

проходящую через пиримидиновое и бензольное кольца. В результате связь C–S поляризуется в большей степени, чем в самом 2-тиоксохиназолине-4. Это облегчает разрыв данной связи под действием окислителя, как в случае соединения **1c**.



Таким образом, на ход реакции окислительной циклоконденсации производных 2-тиоксохиназолина-4 существенное влияние оказывает электронный эффект заместителей. При введении в положение 6 ароматического кольца электронодонорного заместителя реакция идет легко и продукт окислительной циклоконденсации получается с хорошим выходом. Введение же электроноакцепторных заместителей усиливает процессы окисления и гидролиза и приводит к образованию производных хиназолин-2,4-дион **3b–d**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в таблетках KBr и на приборе ИК-29 в спиртовом растворе, УФ спектры – на спектрометре Hitachi EPS-ST (растворитель этиловый спирт), масс-спектры – на спектрометре MX-1303, MX-1321, и MX-1310, спектры ЯМР ¹H – на приборе JNM-4H-100 (100 МГц) и Tesla BS-567A, внутренние стандарты ТМС, ГМДС (0.05 м. д.). Значения R_f определены на Silufol UV-254. Проявители пары иода, УФ свет, KMnO₄+H₂SO +H₂O (0.5 г + 2 мл + 48 мл). Растворители очищены и абсолютированы по методике [26].

2-Тиоксохиназолон-4 (1a) синтезирован по методике работы [27].

6-Метил-2-тиоксохиназолон-4 (1b). К раствору 3 г (20 ммоль) 5-метилантралиновой кислоты в *o*-ксилоле добавляют 1.65 г (20 ммоль) роданистого аммония и 1.2 мл конц. HCl. Кипятят в течение 6 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Полученные кристаллы растворяют в 2 н. растворе NaOH (100 мл), затем нейтрализуют разбавленной уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают,

промывают водой, сушат. Выход 3 г (80%), т. пл. 288–290 °С, R_f 0.61 (ацетон–бензол, 1:4).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 1680 (C=O), 3110, 3310 (NH). Масс-спектр, m/z (I , %): 192 $[\text{M}]^+$ (100), 177 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (30), 164 $[\text{M}^1-\text{CO}]^+$ (70), 149 $[\text{M}-\text{HNCO}]^+$ (45), 133 $[\text{M}-\text{HNCS}]^+$ (40). Спектр ЯМР ^1H (CF_3COOH), δ , м. д.: 6.90–8.70 (3H, м, аром. протон.); 2.12 (3H, с, $\text{C}_{(6)}-\text{CH}_3$). Данные соответствуют приведенным в работе [28].

6-Бром-2-тиоксохиназolon-4 (1c). К раствору 7.6 г (35 ммоль) 5-бромантрапириловой кислоты в *o*-ксилоле добавляют 2.85 г (35 ммоль) роданистого натрия и 2 мл конц. HCl. Кипятят в течение 6 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Полученные кристаллы растворяют в 2 н. растворе NaOH (150 мл), затем нейтрализуют разбавленной уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3 г (30%), т. пл. 323–325 °С, R_f 0.74 (ацетон–бензол, 1:9). Данные соответствуют приведенным в работе [28].

6-Нитро-2-хлорхиназolon-4. Растворяют 2.07 г (10 ммоль) 6-нитро-2,4-дихлорхиназолина в 10 мл POCl_3 и добавляют несколько капель триэтиламина. Реакционную смесь кипятят в течение 2 ч при температуре кипения хлороксида фосфора. После чего избыток последнего отгоняют и выпавший осадок промывают дистиллированной водой. К остатку добавляют 20 мл 10% раствора NaOH и кипятят в течение 1 ч. Раствор подкисляют 10% HCl. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из спирта. Получают 1.45 г (74%) 6-нитро-2-хлорхиназолона-4. Т. пл. 243–244 °С (спирт). Масс-спектр, m/z (I , %)*: 225/227 $[\text{M}]^+$ (100), 197/199 $[\text{M}-\text{CO}]^+$ (75), 189 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ (55). Данные соответствуют приведенным в работе [29].

6-Нитро-2-тиоксохиназolon-4 (1d). К раствору 4.5 г (20 ммоль) 6-нитро-2-хлорхиназолона-4 в 100 мл водного спирта (1:3) добавляют 1.8 г (25 ммоль) гидросульфида калия. Нагревают на водяной бане при 85–90 °С в течение 4 ч. Охлаждают, разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из спирта. Выделяют 1.78 г (40%) вещества с т. пл. 267–268 °С, R_f 0.7 (метанол–хлороформ, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1350 (NO), 1685 (CO), 3190, 3330 (NH). Масс-спектр, m/z (I , %): 223 $[\text{M}]^+$ (100), 195 $[\text{M}-\text{CO}]^+$ (70), 144 $[\text{M}-\text{HNCS}]^+$ (30). Спектр ЯМР ^1H (CF_3COOH), δ , м. д.: 7.10–8.70 (3H, м, аром. протоны).

7-Нитро-2-тиоксохиназolon-4 (1e). Смесь 2 г (10 ммоль) 4-нитроантрапириловой кислоты и 1.1 г (15 ммоль) роданистого аммония сплавляют при 200–220 °С в течение 20 мин. Охлаждают, растворяют в 2 н. NaOH, не растворившийся осадок отфильтровывают. Маточный раствор нейтрализуют, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход продукта 0.25 г (10%). Т. пл. 250–252 °С (спирт), R_f 0.6 (ацетон–бензол, 2:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1350 (NO), 1680 (CO), 3190, 3325 (NH). Масс-спектр, m/z (I , %): 223 $[\text{M}]^+$ (100), 195 $[\text{M}-\text{CO}]^+$ (55), 144 $[\text{M}-\text{HNCS}]^+$ (45). Спектр ЯМР ^1H (CF_3COOH), δ , м. д.: 7.20–8.85 (3H, м, аром. протоны). Данные соответствуют приведенным в работе [29].

8H,15H-1,2,4-Тиадиазоло[3,2-*b*:5,4-*b'*]дихиназولين-8,15-дион (2a). Методы А, Б см. [24]. В. К раствору 1.78 г (10 ммоль) 2-тиоксохиназолона-4 в 30 мл абсолютного метанола при кипячении добавляют 2.54 г (15 ммоль) иода. Реакционную смесь кипятят 15 мин, охлаждают, разбавляют водой. Водный раствор кипятят до исчезновения темно-коричневого цвета. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из ДМФА, сушат. Выход продукта 58%. Физико-химические и спектральные данные полученного продукта идентичны данным [24].

2,10-Диметил-8H,15H-1,2,4-тиадиазоло[3,2-*b*:5,4-*b'*]дихиназولين-8,15-дион (2b). К раствору 1.90 г (10 ммоль) соединения **1b** в 10 мл ДМСО при перемешивании добавляют 2 мл конц. H_2SO_4 . Перемешивают в течение 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, затем ДМФА и сушат. Выход продукта 75%. Т. пл. 267–268 °С, R_f 0.46 (ацетон–бензол, 2:3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1685 (CO) (в виде уширенной полосы). Масс-спектр, m/z (I , %): 348 $[\text{M}]^+$ (100), 320 $[\text{M}-\text{CO}]^+$ (82), 290 (46), 275 $[\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 68.40; H 3.72; N 17.59. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 68.35; H 3.79; N 17.72.

2-Оксохиназолон-4 3b–d получают аналогично реакцией окислительной циклоконденсации 6-бром-, 6-нитро-, 7-нитро-2-тиоксохиназолонов-4 **1b–e**. Свойства соединений **3b–d** соответствуют описанным в работе [29].

* Значения m/z приведены для ионов с изотопом ^{35}Cl .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. И. Мукаррамов, Б. А. Ураков, *Химия природ. соедин.*, спец. выпуск, 109 (1999).
2. Р. Эльдерфилд, *Гетероциклические соединения*, Мир, Москва, 1965, 427.
3. J. Goerdeler, M. Willig, *Chem. Ber.*, **88**, 1071 (1955).
4. J. Goerdeler, A. Fincke, *Chem. Ber.*, **89**, 1033 (1956).
5. S. Lotz, G. Gattow, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **581**, 99 (1990).
6. G. Barnikov, J. Bodeker, *Chem. Ber.*, **100**, 1394 (1967).
7. C. P. Joshua, N. P. Kesavan, *Indian J. Chem.*, **12**, 962 (1974).
8. C. P. Joshua, N. P. Kesavan, *Indian J. Chem.*, **13**, 241 (1975).
9. C. P. Joshua, K. N. Rajasekharan, *Aust. J. Chem.*, **30**, 1819 (1977).
10. D. Griffiths, R. Hull, T. P. Seden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2608 (1980).
11. D. J. Greig, D. G. Hamilton, M. McPherson, R. M. Paton, J. Crosby, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 607 (1987).
12. J. Goerdeler, *Chem. Ber.*, **87**, 57 (1954).
13. P. Kruger, *Ber.*, **18**, 1053 (1885).
14. B. F. Kurzer, *J. Chem. Soc.*, 1 (1955).
15. J. Goerdeler, F. Bechlars, *Chem. Ber.*, **88**, 843 (1955).
16. N. S. Cho, H. I. Shon, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1645 (1991).
17. A. R. Katritzky, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **3**, 263 (1965).
18. G. L'abbe, E. V. Lock, R. Albert, S. Toppet, G. Verhelst, G. Smets, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3973 (1974).
19. R. Neidlein, K. Salzmann, *Synthesis*, 52 (1975).
20. G. L'abbe, G. Verhelst, Ch.-Ch. Ju, S. Toppet, *J. Org. Chem.*, **40**, 1728 (1975).
21. G. L'abbe, Ch. Yu, *Chem. Ind. (London)*, No. 8, 312 (1977).
22. J. Goerdeler, D. Gross, R. Keinke, *Chem. Ber.*, **96**, 1289 (1963).
23. V. I. Cohen, *Synthesis*, 768 (1978).
24. X. M. Шахидиятов, Б. А. Ураков, Н. И. Мукаррамов, М. А. Аширматов, В. П. Брусков, *ХГС*, 845 (1996).
25. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1983, **5**, с. 253.
26. *Органикум: Практикум по органической химии*, пер. с нем., Мир, Москва, 1979, **2**, с. 353.
27. S. J. Niementowski, *J. Prakt. Chem.*, **51**, 564 (1895).
28. С. Янгибаев, Дис. канд. хим. наук, Ташкент, 1985.
29. Б. А. Ураков, Дис. канд. хим. наук, Алма-Ата, 1990.

Институт химии растительных веществ
им. акад. С. Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан, Ташкент 700170
e-mail: shakhi@icps.org.uz

Поступило в редакцию 01.12.2003
После доработки 27.10.2005