

**В. В. Орысык, Ю. Л. Зборовский^а, В. И. Станинец^а,
А. А. Добощ, С. М. Хрипак**

**СИНТЕЗ ТИАЗИНО- И ТИАЗОЛОХИНАЗОЛИНОВ
ЦИКЛИЗАЦИЕЙ S-(2-ПРОПЕНИЛЬНЫХ) ПРОИЗВОДНЫХ
2-ТИОКСО-2,3-ДИГИДРО-4(1H)-ХИНАЗОЛИНОНА**

Взаимодействие калиевой соли хиназолин-2-тиол-4-она с γ -замещенными аллилгалогенидами проходит, в зависимости от строения карбонильного радикала, с образованием тиазолохиназолинонов линейного или углового строения. S-Аллилзамещенные хиназолин-2-тиол-4-она при действии галогенов образуют иминиевые соли тиазинохиназолинонов углового строения. Изучено превращение этих солей в соответствующие основания и тиазолохиназолиноны.

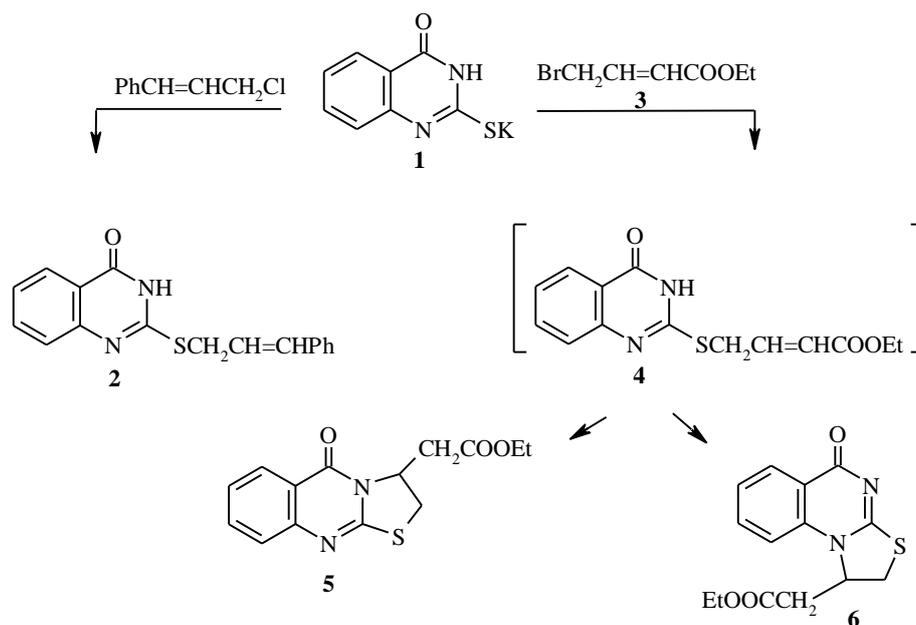
Ключевые слова: тиазинохиназолиноны, тиазолохиназолиноны, циклизация, перегруппировка.

Конденсированные производные пиримидина играют важную роль в процессах метаболизма, а их синтетические аналоги обладают широким спектром физиологической активности [1, 2], поэтому привлекают внимание многих исследователей.

Трициклические системы, в которых пиримидиновое ядро конденсировано с бензольным и тиазольным (или тиазиновым), изучены, однако, недостаточно. Описан [3] метод синтеза линейных трициклических систем, содержащих бензольное, пиримидиновое и тиазольное ядра, циклизацией 2-меркапто-3-(2-пропенил)-4(1H)-хиназолинона под действием брома.

В настоящей работе описана циклизация производных S-аллилхиназолин-2-тион-4-она с целью получения трициклических соединений со структурой тиазино(тиазоло)хиназолинонов линейного и углового строения.

Известно, что алкилирование солей хиназолин-2-тиол-4-онов алкилгалогенидами протекает с образованием их 2-S-алкильных производных [4]. Нами установлено, что алкилирование калиевой соли хиназолин-2-тиол-4-она (**1**) циннамилхлоридом происходит аналогично, с образованием S-алкильного производного **2**. Однако при попытке алкилирования соли **1** этиловым эфиром 4-бромкотоновой кислоты (**3**), вместо ожидаемого 2-(3-карбэтокси-2-пропенилтио)-4(3H)-хиназолинона (**4**), мы получили продукты его циклизации – соединения **5** и **6**:



Образование последних объясняется тем, что наличие у двойной связи электроноакцепторной карбэтоксильной группы в значительной степени увеличивает электрофильность β -углеродного атома 2-бутенильного фрагмента, что в свою очередь облегчает нуклеофильную атаку равноудаленными атомами азота N(1) или N(3) на стадии внутримолекулярной циклизации промежуточного продукта **4**.

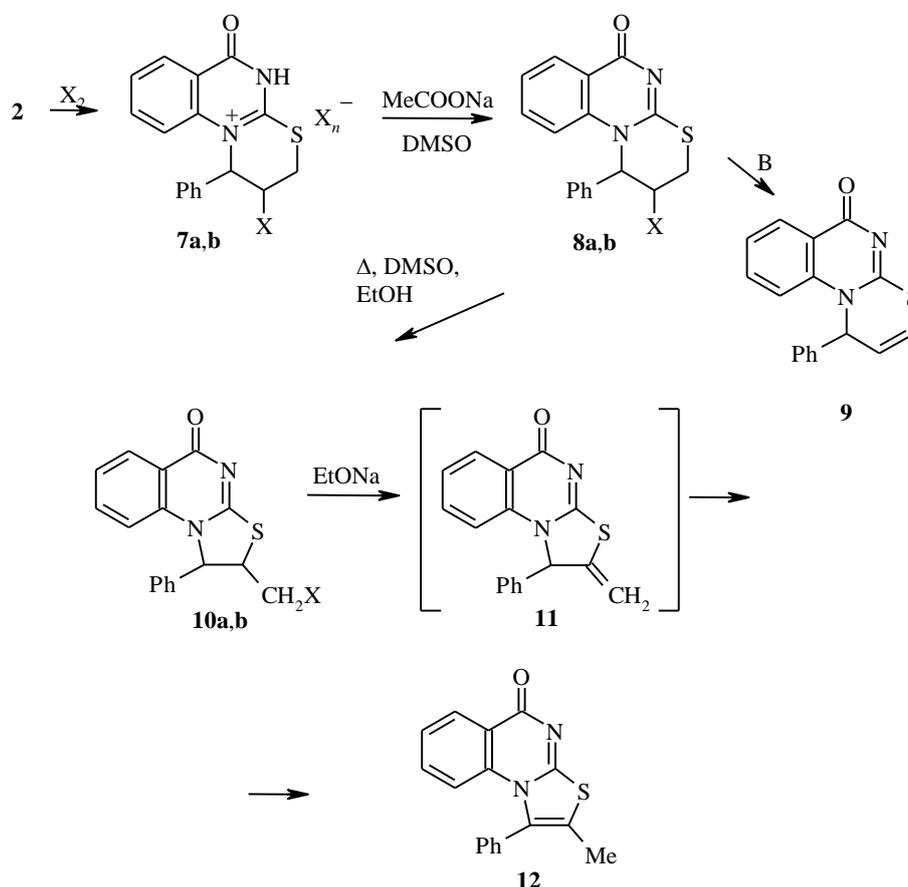
Следует отметить, что при проведении реакции в кипящем этаноле, образуется только ангулярное соединение **6**, а проведение реакции при более низких температурах (10–15 °С) дает смесь двух продуктов циклизации – линейного и ангулярного.

При действии брома или иода на раствор соединения **2** в уксусной кислоте при температуре 15–20 °С с почти количественным выходом образуются тиазинохиназолиноны ангулярного строения **7a,b**. Проведение реакции при более высокой температуре или в хлороформе приводит к незначительному осмолению и образованию смеси производных тиазино- и тиазолохиназолинона.

Выход соединений **7a,b** зависит от количества введенного в реакцию галогена. Так, при молярном соотношении галоген–соединение **2**, 1:1, выход продуктов циклизации **7a,b** составляет 30%. При повышении указанных соотношений до 2:1 в случае брома и 3:1 (в случае иода) соединений **7a,b** можно получить с почти количественными выходами. Бромпроизводное **7a** окрашено в оранжево-желтый, а иодпроизводное **7b** – в темно-коричневый цвет.

Обработкой солей **7a,b** ацетатом натрия получены соответствующие основания **8a,b**, которые при действии органических оснований (морфолин или пиперидин) отщепляют галогеноводород, превращаясь в соединение **9**. Тиазинохиназолиноны **8a,b** при нагревании в смеси этанол–ДМСО претерпевают перегруппировку, в результате которой образуются

тиазолохиназолиноны **10a,b**. Последние под действием этилата натрия отщепляют молекулу галогеноводорода с образованием промежуточного продукта **11**, который затем подвергается внутримолекулярной перегруппировке, сопровождающейся миграцией экзоциклической двойной связи в тиазольное ядро, что, в конечном итоге, дает соединение **12**.



7, 8, 10 a $X = \text{Br}$, $n = 3$; **b** $X = \text{I}$, $n = 5$; **B** = морфолин, пиперидин

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, спектрами ЯМР ^1H и ИК спектроскопией (табл. 1 и 2). Следует отметить, что положение полосы поглощения карбонильной группы хиназолонового фрагмента в ИК спектрах производных тиазино- и тиазолохиназолинонов линейного и ангулярного строения существенно отличается. Так, в спектрах соединений ангулярного строения эта полоса располагается в области $1665\text{--}1650\text{ см}^{-1}$, а в спектрах линейных гетероциклических систем – в области $1695\text{--}1670\text{ см}^{-1}$ [5, 6]. Это обстоятельство использовано нами для подтверждения строения полученных соединений.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	Hal	N	S		
2	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>69.61</u>	<u>4.77</u>	–	<u>9.75</u>	<u>10.36</u>	191–193	90
		69.36	4.79		9.52	10.89		
5	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>58.08</u>	<u>4.87</u>	–	<u>9.73</u>	<u>11.03</u>	108–109	42
		57.92	4.86		9.65	11.04		
6	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>57.89</u>	<u>5.00</u>	–	<u>9.70</u>	<u>11.00</u>	158–159	84
		57.92	4.86		9.65	11.04		
7a	C ₁₇ H ₁₄ Br ₄ N ₂ O ₃ S	<u>33.09</u>	<u>2.10</u>	<u>52.71</u>	<u>4.42</u>	<u>5.12</u>	202–205	95
		33.26	2.30	52.06	4.56	5.22		
7b	C ₁₇ H ₁₄ I ₆ N ₂ O ₃ S	<u>19.08</u>	<u>1.15</u>	<u>70.90</u>	<u>2.46</u>	<u>2.89</u>	136–137	97
		19.34	1.34	72.12	2.65	3.04		
8a	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ S	<u>54.59</u>	<u>3.40</u>	<u>21.38</u>	<u>7.42</u>	<u>8.49</u>	194–195	88
		54.70	3.51	21.41	7.50	8.59		
8b	C ₁₇ H ₁₃ IN ₂ O ₃ S	<u>48.50</u>	<u>3.04</u>	<u>30.19</u>	<u>6.40</u>	<u>7.51</u>	187–188	75
		48.58	3.12	30.20	6.67	7.63		
9	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	<u>69.82</u>	<u>4.02</u>	–	<u>9.51</u>	<u>10.89</u>	198–200	95
		69.84	4.14		9.58	10.96		
10a	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ S	<u>54.64</u>	<u>3.47</u>	<u>21.42</u>	<u>7.43</u>	<u>8.51</u>	182–183	82
		54.70	3.51	21.41	7.50	8.59		
10b	C ₁₇ H ₁₃ IN ₂ O ₃ S	<u>48.55</u>	<u>3.07</u>	<u>30.23</u>	<u>6.51</u>	<u>7.54</u>	196–197	74
		48.58	3.12	30.20	6.67	7.63		
12	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	<u>69.84</u>	<u>4.09</u>	–	<u>9.54</u>	<u>10.91</u>	292–293	67
		69.84	4.14		9.58	10.96		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-10 в таблетках KBr; спектры ЯМР ¹H получены на приборе Varian-VXR (300 МГц) в DMSO-d₆, внутренний стандарт TMS.

2-(3-Фенил-2-пропенилтио)-4(3H)-хиназолинон (2). К раствору 4.32 г (20 ммоль) соединения **1** в смеси 80 мл этанола и 20 мл воды добавляют 3.1 г (20 ммоль) циннамилхлорида и кипятят смесь 60–70 мин. Выкристаллизовавшийся хиназолинон **2** отделяют фильтрованием, промывают 40 мл воды, нагретой до 35–40 °С, спиртом и эфиром. Перекристаллизация из смеси этанол–диоксан, 4:1.

Взаимодействие соединения 1 с этиловым эфиром 4-бромкроденовой кислоты 3. А. К смеси 30 мл этанола и 2 мл воды добавляют 1.08 г (5 ммоль) соединения **1** и нагревают при перемешивании до полного растворения осадка. Раствор охлаждают до 10–15 °С и, поддерживая эту температуру, при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 1.0 мл (6 ммоль) соединения **3**. Через 20 ч образовавшийся осадок отделяют фильтрованием, промывают водой, спиртом. Получают 1.33 г белого мелкокристаллического вещества, содержащего (по данным спектроскопии ЯМР ¹H) около 45% соединения **6** и 55% 3-карбэтоксиметил-2,3-дигидро-5H-тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-она (**5**). Дробной кристаллизацией из этанола оба соединения были получены в чистом виде.

Б. **1-Карбэтоксиметил-1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хиназолин-5-он (6).** В смеси 20 мл этанола и 10 мл воды растворяют 1.08 г (5 ммоль) вещества **1** и добавляют 1.0 мл (6 ммоль) соединения **3**. Смесь кипятят в течение 1 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, нагретой до 30–40 °С, а затем этанолом и эфиром. Кристаллизация из этанола.

Спектральные характеристики полученных соединений

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	ИК спектр, $\nu(\text{C}=\text{O})$, см^{-1}
2	4.10 (2H, д, $J = 7.2$, CH_2); 6.42 (1H, д. т, $J = 7.2$ и $J = 15.9$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$); 6.76 (1H, д, $J = 15.9$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$); 7.23–7.34 (3H, м, ArH); 7.41–7.44 (3H, м, ArH); 7.60–7.63 (1H, м, ArH); 7.76–7.81 (1H, м, ArH); 8.03–8.06 (1H, м, ArH); 12.59 (1H, с, NH)	1685*
5	1.15 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 2.82 (д. д) и 2.95 (д. д) (2H, $J = 15.8$ и $J = 3.6$, $J = 15.8$ и $J = 8.7$, SCH_2); 3.32 (м) и 3.90 (м) (2H, CH_2COO); 4.08 (2H, к, $J = 7.2$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 5.31 (1H, м, CH); 7.42–7.52 (2H, м, ArH); 7.77 (1H, м, ArH); 8.06 (1H, м, ArH)	1690* 1730**
6	1.16 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.70 (д. д) и 2.95 (д. д) (2H, $J = 16.0$ и $J = 3.2$, $J = 16.0$ и $J = 9.2$, SCH_2); 3.46 (м) и 3.96 (м) (2H, CH_2COO); 4.07 (2H, к, $J = 7.0$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 5.58 (1H, м, CH); 7.43–7.54 (2H, м, ArH); 7.80 (1H, м, ArH); 8.04 (1H, м, ArH)	1655* 1735**
7a	3.30 (2H, м, CH_2); 5.63 (1H, м, SCH_2CH); 6.54 (1H, м, CH); 7.47 (7H, м, ArH); 7.74 (1H, м, ArH); 8.14 (1H, м, ArH)	1720*
7b	3.10 (2H, м, CH_2); 5.58 (1H, м, SCH_2CH); 6.46 (1H, м, CH); 7.44 (7H, м, ArH); 7.74 (1H, м, ArH); 8.16 (1H, м, ArH)	1710*
8a	3.26 (2H, м, CH_2); 5.59 (1H, м, SCH_2CH); 6.44 (1H, м, CH); 7.44 (7H, м, ArH); 7.67 (1H, м, ArH); 8.09 (1H, м, ArH)	1660*
8b	3.04 (2H, м, CH_2); 5.56 (1H, м, SCH_2CH); 6.38 (1H, м, CH); 7.46 (7H, м, ArH); 7.68 (1H, м, ArH); 8.09 (1H, м, ArH)	1650*
9	6.49 (1H, д. д, $J = 6.6$ и $J = 9.7$, $\text{SCH}=\text{CH}$); 6.71 (1H, д, $J = 9.7$, $\text{SCH}=\text{CH}$); 6.90 (1H, д, $J = 6.6$, CH); 7.28–7.35 (5H, м, ArH); 7.50 (1H, м, ArH); 7.72–7.81 (2H, м, ArH); 8.09 (1H, м, ArH)	1655*
10a	4.07 (3H, м, CH_2-CH); 6.24 (1H, м, CH); 7.22–7.45 (7H, м, ArH); 7.61–7.69 (1H, м, ArH); 8.07 (1H, м, ArH)	1650*
10b	3.93 (3H, м, CH_2-CH); 6.13 (1H, м, CH); 7.23–7.44 (7H, м, ArH); 7.65 (1H, м, ArH); 8.07 (1H, м, ArH)	1650*
12	2.14 (3H, с, CH_3); 6.62 (1H, м, ArH); 7.35 (1H, м, ArH); 7.45 (1H, м, ArH); 7.56–7.64 (5H, м, ArH); 8.17 (1H, м, ArH)	1650*

* – (C=O хиразолинового фрагмента).

** – (C=O карбэтоксильной группы).

2-Бром-6-оксо-1-фенил-1,2-дигидро-3H,5H-[1,3]тиазино[3,2-*a*]хиназолинийтрибромид (7a). К суспензии 0.441 г (1.5 ммоль) вещества **2** в 35 мл ледяной уксусной кислоты при непрерывном перемешивании в течение 30–40 мин прибавляют по каплям раствор 0.16 мл (3 ммоль) брома в 15 мл уксусной кислоты. При этом температуру реакционной смеси поддерживают в интервале 15–18 °С. Через 8–10 ч выделившийся мелкокристаллический осадок оранжевого цвета отфильтровывают, промывают уксусной кислотой, спиртом и сушат в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 .

2-Иод-6-оксо-1-фенил-1,2-дигидро-3H,5H-[1,3]тиазино[3,2-*a*]хиназолинийпентаиодид (7b). В 40 мл ледяной уксусной кислоты при нагревании растворяют 0.441 г (1.5 ммоль) вещества **2**. Раствор охлаждают до 20 °С и при непрерывном перемешивании в течение 1 ч прибавляют к нему по каплям раствор 1.14 г (4.5 ммоль) иода в 100 мл уксусной кислоты. Перемешивание продолжают еще в течение 20–25 ч, образовавшийся коричневый осадок отфильтровывают, промывают уксусной кислотой, эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 .

2-Бром-1-фенил-1,2-дигидро-3H-[1,3]тиазино[3,2-*a*]хиназолин-6-он (8a) и 2-иод-1-фенил-1,2-дигидро-3H-[1,3]тиазино[3,2-*a*]хиназолин-6-он (8b). В 25 мл ДМСО растворяют 2 ммоль соответствующей соли **7a** или **7b**. После полного растворения при перемешивании и охлаждении в водяной бане (15 °С) к раствору добавляют 15 мл 20% водного раствора ацетата натрия. Через 1.5–2 ч образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают водой. Соединение **8b** частично осмолется, поэтому его растирают с 30–40 мл ацетона и снова отфильтровывают. Оба вещества сушат в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 .

1-Фенил-1Н-[1,3]тиазино[3,2-а]хиназолин-6-он (9). В 10 мл морфолина (или пиперидина) при 10–15 °С растворяют 3 ммоль соединения **8a** или **8b**. Раствор оставляют при комнатной температуре на 20 ч, после чего добавляют 20 мл воды. Образовавшийся осадок отделяют фильтрованием, промывают спиртом и эфиром. Сушат в вакуум-эксикаторе над P₂O₅.

2-Бромметил-1-фенил-1,2-дигидротиазоло[3,2-а]хиназолин-5-он (10a) и 2-идметил-1-фенил-1,2-дигидротиазоло[3,2-а]хиназолин-5-он (10b). К 20 мл смеси этанол–ДМСО (1:1) добавляют 3 ммоль соединения **8a** или **8b** и кипятят реакционную смесь 1.5 ч, после чего ее охлаждают и добавляют 30 мл воды. Через 10–15 ч образовавшийся осадок отделяют фильтрованием, промывают спиртом и эфиром. Оба продукта перекристаллизовывают из этанола.

2-Метил-1-фенилтиазоло[3,2-а]хиназолин-5-он (12). К 10 мл 5% раствора этилата натрия в этаноле добавляют 3 ммоль вещества **10a** или **10b** и оставляют на 4–5 ч, после чего добавляют 20 мл воды. Через 20 ч образовавшийся осадок отделяют фильтрованием и промывают спиртом, эфиром. Кристаллизуют из ДМФА, а затем для удаления ДМФА продукт кипятят в спирте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. C. Liu, J. W. Chern, M. H. Yen, Y. O. Lin, *Arch. Pharm.*, **316**, 569 (1983); *Chem. Abstr.*, **99**, 88155 (1983).
2. G. Seybold, B. Wuerzer, Ger. Offen. Pat. 3142728; *Chem. Abstr.*, **99** 18106 (1983).
3. C. Y. Shiau, J. W. Chern, K. C. Liu, C. H. Chan, M. H. Yen, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1467 (1990).
4. Л. М. Юн, С. Янгибаев, Х. М. Шахидоятов, В. Я. Алексеева, К. А. Вьюнов, *ХГС*, 254 (1987).
5. L. I. Giannola, S. Palazzo, L. Lamartina, L. R. Sanseverino, P. Sabatino, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2095 (1986).
6. M. Gutschow, S. Leistner, *Synthesis*, 1488 (1995).

Ужгородский государственный
университет, Ужгород 88000, Украина

Поступило в редакцию 17.10.2000

^aИнститут органической химии НАН
Украины, Киев 02094, Украина