

В. А. Мамедов, А. А. Калинин, И. Х. Ризванов, Н. М. Азанчеев,
Ю. Я. Ефремов, Я. А. Левин

ИМИДАЗО[1,5-*a*]- И ТИАЗОЛО[3,4-*a*]ХИНОКСАЛИНЫ НА ОСНОВЕ 3-(α -ТИОЦИАНОБЕНЗИЛ)ХИНОКСАЛИН-2(1H)-ОНА

При нагревании 3-(α -тиоцианобензил-2(1H)-она происходят конкурирующие процессы [*a*]-аннелирования имидазольного или тиазольного циклов с образованием имидазо[1,5-*a*]- и тиазоло[3,4-*a*]хиноксалин-4(5H)-онон.

Ключевые слова: имидазо[1,5-*a*]хиноксалины, тиазоло[3,4-*a*]хиноксалины, хиноксалины, реакция Корнблума.

Наличие в 3-(α -тиоцианобензил)хиноксалин-2(1H)-оне (**1**) [1] способных к таутомеризации эндоциклических иминной, карбамоильной и экзоциклической бензилтиоцианатной функциональных групп, а также реальность изомеризации тиоциано- в изотиоцианогруппу создают возможности получения на его основе разнообразных конденсированных систем. Так, ранее нами было показано, что в кислой среде хиноксалинон **1** изомеризуется в трициклический 1-имино-3-фенилтиазоло[3,4-*a*]хиноксалин-4(5H)-он (**2**) [1]. Настоящая работа посвящена реализации другого направления превращений соединения **1** — в производные трициклической имидазо[1,5-*a*]хиноксалиновой системы.

При температуре плавления тиоцианата **1** (205 °С) происходит быстрая кристаллизация расплава с образованием высокоплавкого труднорастворимого даже в горячих ДМСО и ДМФА соединения. Последнее не идентично соединению **2**, но, судя по данным элементного анализа и масс-спектральным данным (табл. 1), изомерно как ему, так и исходному хиноксалинону **1**. Эти изомерные отношения можно объяснить способностью органических роданидов легко изомеризоваться в изотиоцианаты [2] и предположить следующие превращения при нагревании соединения **1**, включающие изомеризацию тиоцианата **1** в изотиоцианат **3** и циклизацию последнего за счет нуклеофильной атаки атома N₍₄₎ хиноксалинового кольца по атому углерода изотиоцианогруппы. Дальнейшая стабилизация образующегося цвиттер-ионного интермедиата **4** происходит путем миграции бензильного протона на нуклеофильные центры — атомы N₍₂₎ или S с образованием конечных продуктов **5** и/или **6**.

В спектрах ЯМР ¹³C{¹H} и ЯМР ¹³C раствора выделенного продукта в ДМСО (табл. 2) самый слабopольный сигнал при 160.33 м. д. может быть отнесен к атому углерода диады C=N имидазольного кольца таутомера **5**, поскольку атом углерода фрагмента N-C(=S)-N в таутомере **6** обычно резонирует в значительно более слабом поле (190–210 м. д.) [3]. Таким

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений

Со- еди- нение	Брутто- формула	Найдено, <i>M</i> Вычислено, <i>M</i>	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл. *, °C	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆), δ , м. д., (КССВ, <i>J</i> , Гц)	Выход, %
			C	H	N	S				
5	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ OS	<u>293.06015</u> 293.06229	<u>65.85</u> 65.51	<u>4.08</u> 3.78	<u>14.36</u> 14.32	<u>10.88</u> 10.93	>360	1670 (C=O), 1600 (C=C), 1630 (C=N), 2680–3210 (NH, SH)	7.14–7.83 (8H, м, 5H _{Ph} , 6-, 8-H); 10.48 (1H, д, <i>J</i> = 8.25, 9-H); 11.34 (1H, с, NH); 13.72 (1H, с, SH)	90 (A); 45 (B)
8	C ₃₁ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	<u>527.13959</u> 527.14160	<u>69.82</u> 70.57	<u>4.22</u> 4.01	<u>13.87</u> 13.27	<u>5.34</u> 6.08	275–276	1610 (C=N), 1670 (C=O), 2570–3210 (NH)	7.02 (1H, с, CHCl); 7.25–7.59 (18H, м, 10H _{Ph} , 6-, 9-H, 5', 8'-H); 11.39 (1H, с, NH); 12.72 (1H, с, N'H)	62 (A); 30 (B); 68 (B)
11	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ SO	<u>353.12515</u> 353.12715	<u>71.53</u> 72.04	<u>4.67</u> 4.47	<u>10.65</u> 10.96	<u>8.67</u> 8.36	285–287	1610 (C=N), 1657 (C=O), 2600–3220 (NH)	4.74 (2H, с, CH ₂); 7.17–7.52 (11H, м, 5H _{Ph} , 6-, 8-H, 2 <i>m</i> -H _{3-Ph} , 1 <i>p</i> -H _{3-Ph}); 8.23 (2H, уш. д, 2 <i>o</i> -H _{3-Ph}); 8.30 (1H, д, <i>J</i> = 8.36, 9-H); 11.30 (1H, уш. с, NH)	50
13	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₂	<u>266.27115</u> 266.27315	<u>71.96</u> 71.99	<u>3.66</u> 4.03	<u>11.02</u> 11.19	–	276–278	1605 (C=N), 1660 (C=O), 1690 (C=O), 2680–3180 (NH)	7.45–8.08 (9H, м, 5H _{Ph} , 5-, 8-H); 12.92 (1H, с, NH)	70
14	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	<u>294.04575</u> 294.04630	<u>64.93</u> 65.29	<u>3.62</u> 3.42	<u>9.50</u> 9.52	<u>11.02</u> 10.89	312–315	1675 (C=O), 2600–3220 (NH)	7.17–7.66 (8H, м, 5H _{Ph} , 6-, 8-H); 8.90 (1H, д, <i>J</i> = 8.25, 9-H); 11.39 (1H, с, NH)	15
15	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O	<u>261.08850</u> 261.09021	<u>73.82</u> 73.55	<u>4.02</u> 4.24	<u>16.19</u> 16.08	–	>360	1620 (C=N), 1660 (C=O), 2650–3240 (NH)	7.33–7.38 (6H, м, 6-, 8-H, 1 <i>p</i> -H _{3-Ph} , 2 <i>m</i> -H _{3-Ph}); 8.31 (2H, уш. д, <i>J</i> = 8.80, 2 <i>o</i> -H _{3-Ph}); 8.32 (1H, д, <i>J</i> = 8.00, 9-H); 9.22 (1H, с, 1-H); 11.49 (1H, уш. с, NH)	59 (A); 11 (B)

* Растворитель для кристаллизации: ДМФА (8, 11), Ас (13), ДМСО (14), MeCN–ДМСО, 3:2 (15).

Спектры ЯМР ^{13}C соединений 5 и 15 (ДМСО-ацетон- d_6 , 10:1)

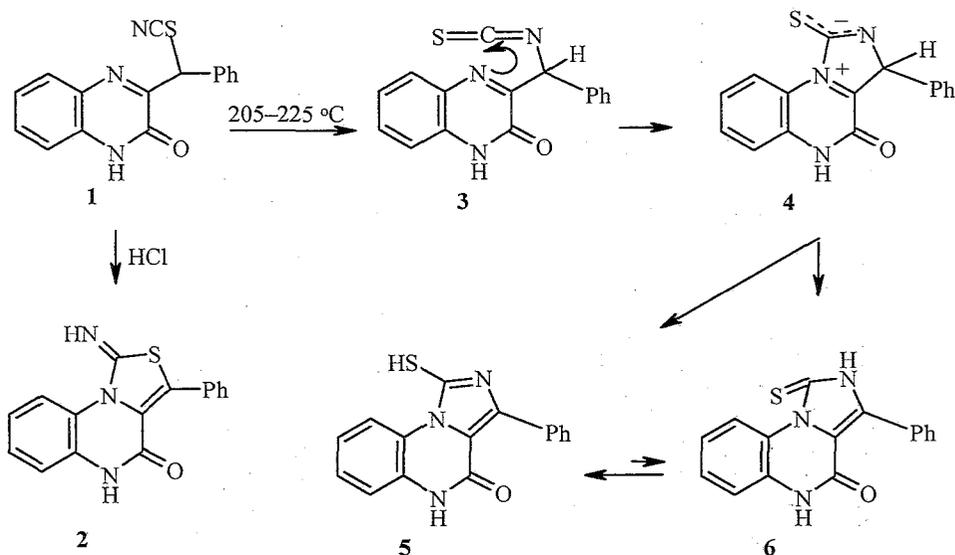
Соединение	Химические сдвиги, δ м. д., (КССВ, J, Гц)							
	C=O, с	C=N	C ₃	C _{3a}	C ₆ , C ₉	C ₇ , C ₈	C _{5a} , C _{9a}	Ph
5	155.05	160.33 (уш. с)	133.37 (с)	130.86 (с)	128,15 (д. д, J = 162.96, 6.61); 122.49 (д. д, J = 165.16; 8.81)	118.53 (д. м, J = 162.52); 116.03 (д. м, J = 158.55)	124.85 (м); 116.03 (м)	131.30 (д. т, J = 160.75, 6.61, C _p); 130.99 (д. т, J = 162.96, 8.15, C _o); 128.92 (д. д, J = 160.75, 6.61, C _m); 127.71 (т, J = 8.81, C _i)
15	159.04	136.55 (д, J = 15.15)	137.14 (т, J = 7.63, C ₃)	147.85 (т, J = 4.58, C _{3a})	131.14 (д. д, J = 163.65; 7.63); 120.88 (д. д, J = 163.65; 7.63)	126.73 (д. д, J = 164.80; 7.63); 119.25 (д. уш. д, J = 164.41; 7.63)	132.84 (т, J = 6.87); 120.25 (т, J = 3.82)	130.06 (д. т, J = 160.98, 6.86, C _o); 131.96 (д. т, J = 160.98, 7.63, C _p); 131.73 (д. д, J = 160.22, 7.63, C _m); 131.73 (д. д, J = 160.22, 7.63, C _m)

Таблица 3

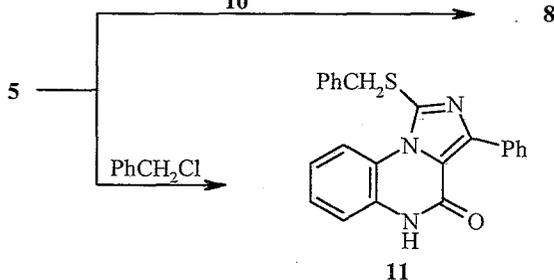
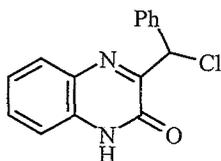
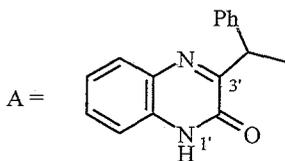
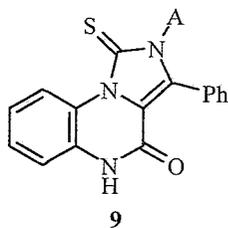
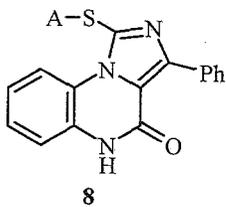
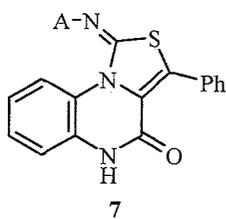
Спектры ЯМР ^{13}C соединения 8 (ДМСО-ацетон- d_6 , 10:1)

Соединение	Химические сдвиги, δ м. д., (КССВ, J, Гц)								
	C=O	C=N	C ₃	C _{3a}	C ₆ , C ₉ , C ₅ , C ₈	C ₇ , C ₈ , C ₆ , C ₇	C ₁₁ или C ₁₂	PhCH	Ph
8	153.11 (д, J = 1.70, C ₂); 154.07 (с, C ₄)	157.85 (уш. д, J = 5.30, C ₃); 139.96 (д, J = 3.20, C ₁)	142.96 (т, J = 4.40, C ₃)	119.07 (д, J = 14.30, C _{3a})	114.94 (д. д, J = 165.5, 7.6); 115.93 (д. д, J = 163.1; 7.5); 121.78 (д. д, J = 161.2; 7.0); 126.44 (д. д, J = 160.3; 7.6)	116.40 (д. м, J = 164.3); 122.91 (д. д, J = 163.9, 8.3, 1.8); 127.91 (д. м, J = 162.5); 129.87 (д. м, J = 153.7)	131.78 (м); 130.79 (м); 128.98 (м); 120.97 (м)	51.60 (д. т, J = 149.11; 2.60)	128.81 (д. т, J = 161.40; 7.10, C _o); 128.49 (д. т, J = 159.50; 7.00, C _o); 128.05 (д. д, J = 160.70; 7.70, C _m); 127.10 (д. д, J = 159.50; 7.60, C _m); 127.64 (д. т, J = 61.50; 7.70, C _p); 127.61 (д. т, J = 160.10; 8.00, C _p); 136.35 (уш. кв, J = 7.20, C _i); 132.10 (т, J = 7.40, C _i)

образом, выбор между таутомерными структурами **5** и **6** может быть сделан скорее в пользу первой из них. Этому выводу не противоречит и спектр ЯМР ^1H полученного соединения в том же растворителе (табл. 1), так как присутствие в нем синглетного пика при 13.72 м. д. (1H) скорее говорит о наличии группы SH, а не группы NH тионного таутомера: последняя для растворов в ДМСО родственных таутомерных систем обычно проявляется в области 8–11 м. д., тогда как группа SH тиолактимного таутомера – вблизи 14 м. д. [4–6].



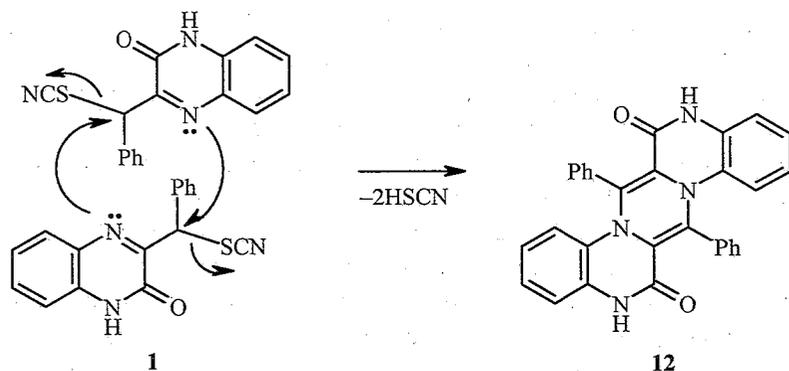
В относительно мягких условиях (в растворе ДМФА при 140 ± 5 °C) роданид **1** претерпевает иное превращение, чем при более высоких температурах, не сводящееся к изомеризации и циклизации с образованием соединений **2** или **5**. Основным продуктом реакции является соединение, имеющее брутто-формулу $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, по данным элементного микроанализа и масс-спектрального определения молекулярной массы, она составлена из двух фрагментов: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ и $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OS}$, т. е. из бензилхиноксалинильного и тиоциано- или изотиоцианобензилхиноксалинильного, имидазохиноксалинильного либо тиазолохиноксалинильного остатков. На основании этого полученному продукту можно было бы приписать структуру одного из возможных изомерных соединений **1–3**, **5**, **6**. Отсутствие в его ИК спектре полос поглощения тиоцианатных и изотиоцианатных групп исключает из рассмотрения производные бициклических соединений **1** и **3**. Поскольку наличие в спектре ЯМР ^1H двух однопротонных синглетов, соответствующих двум разным типам лактамных групп NH, а в спектре ЯМР ^{13}C – двух сигналов атомов углерода группы C=O исключает структуры **5**, **6** и указывает на то, что лактамная группировка трициклической структуры остается незатронутой и имеется дополнительный бензилхиноксалиноновый фрагмент, далее рассмотрим структуры **7–9**.



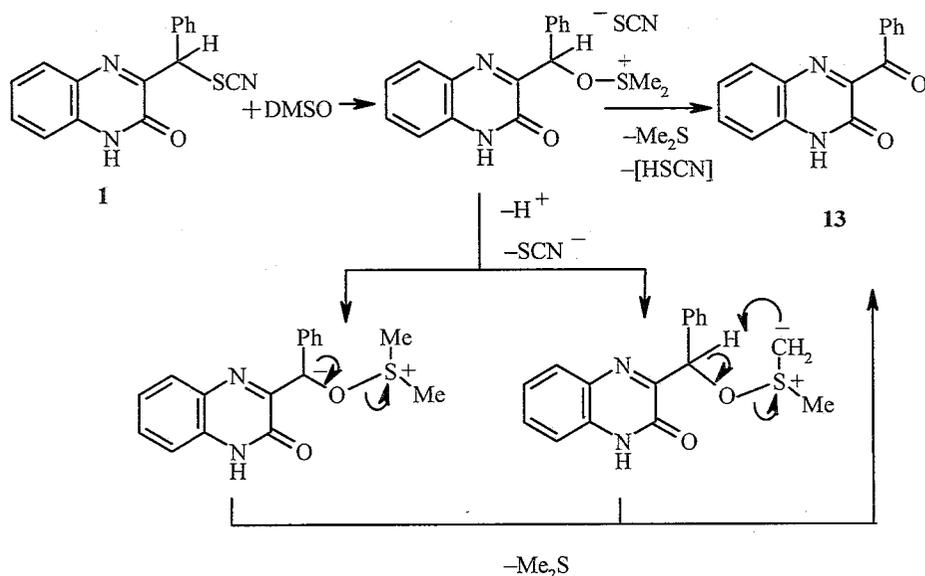
Отсутствие сигнала от тиокарбонильной группы в спектре ЯМР ¹³C в области 190–210 м. д. позволяет исключить из рассмотрения структуру 9. Выбор между структурами 7 и 8 на основании спектральных данных сделать нельзя. Но вполне возможно на основании чисто химических данных. Так, в результате термоллиза соединения 8 при 280±5 °С с хорошим выходом образуется имидазохиноксалин 5, что свидетельствует в пользу имидазохиноксалиновой природы исследуемого соединения, т. е. в пользу структуры 8. И, наконец, однозначным доказательством такого строения полученного продукта служит его встречный синтез: взаимодействие имидазохиноксалина 5 с 3-(α-хлорбензил)хиноксалин-2(1H)-оном (10) приводит к образованию соединения 8, тождественному продукту, образуемому из роданида 1 в ДМФА.

Образование именно S-бензилированного продукта при бензилировании имидазо[3,4-a]хиноксалина 5 подтверждается также взаимодействием последнего с незамещенным бензилхлоридом, что приводит с высоким выходом к бензилтиосоединению 11. Строение продукта 11 установлено на основании спектральных данных, подобно соединению 8 в его спектре ЯМР ¹³C имеется сигнал атома углерода группы C=N при 154.83 м. д. и отсутствует сигнал атома ¹³C группы C=S в области 190–210 м. д.

тиоцианата **1** за счет двойного нуклеофильного замещения, в котором роль электрофила играет тиоцианобензильная группа, а роль нуклеофила – иминный атом азота хиноксалиновой части молекулы (еще один пример поведения роданогруппы в соединении **1** как псевдогалогена).



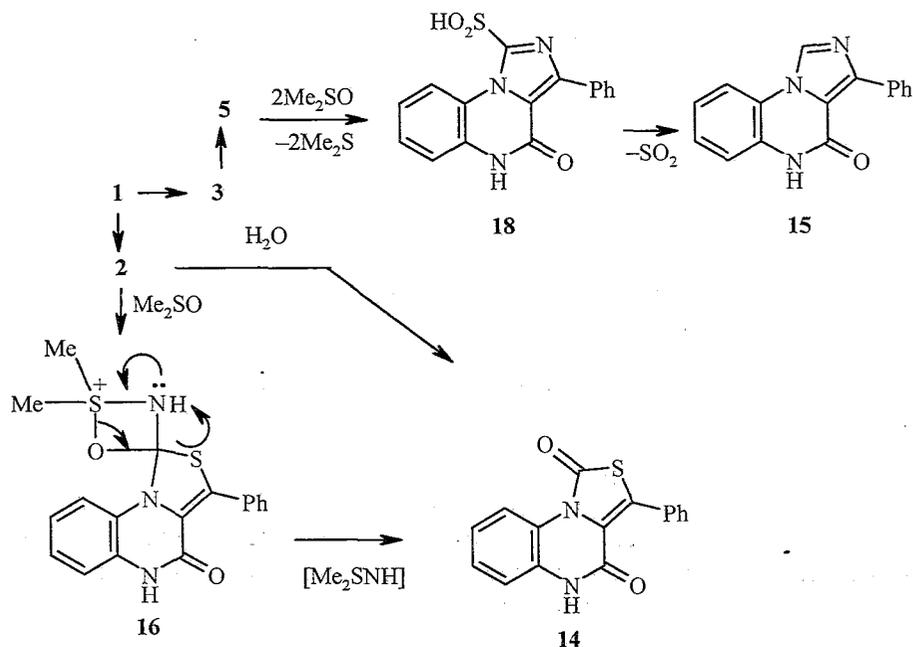
При нагревании тиоцианата **1** в ДМСО в тех же условиях, что и рассмотренное выше нагревание в ДМФА, направление реакции кардинально меняется. Основным продуктом в этом случае является 3-бензоил-хиноксалин-2(1H)-он (**13**), образование которого, по-видимому, можно объяснить протеканием реакции, аналогичной окислению органических галогенидов по Корнблему, в которой роль галогенида играет роданид **1**, а роль основания выполняет хиноксалиновый фрагмент той же молекулы.



Результаты элементного анализа и данные спектральных методов (табл. 1, 4) четко доказывают строение образующегося кетона **13**, причем он представлен лактамным таутомером и в смеси ДМСО–ацетон, 1:5 (по данным ЯМР), и в кристаллическом состоянии (по данным ИК

спектроскопии). Этот же кетон, полученный окислением хромовым ангидридом 3-бензилхиноксалин-2(1H)-она, имел температуру плавления на 20 °С ниже определенной нами [7].

Из реакционной смеси кроме соединения **13** выделяются еще два минорных трициклических конденсированных продукта **14** и **15**, строение которых установлено по совокупности результатов элементного анализа, данных ИК и масс-спектров, а также ЯМР (табл. 1,2). Их образование можно объяснить на основании рассмотренных выше перегруппировки тиоцианата **1** в изотиоцианат **3** и изомеризации соединений **1** и **3** до трициклических конденсированных систем **2** и **5**, соответственно, протекающих при нагревании тиоцианата **1**. В качестве интермедиата тиазолхиноксалин **2** может привести к тиазолинохиноксалиновому конечному продукту **14** как через предварительное нуклеофильное присоединение ДМСО к иминогруппе с промежуточным образованием соединения **16**, так и за счет гидролиза не контролируемой примесью воды того же иминопроизводного **2** до оксопроизводного гетероциклической системы **17**. Берущая начало от изотиоцианата **3** трициклическая имидазохиноксалиновая система может потерять серосодержащую функциональную группу посредством окисления с помощью ДМСО меркаптопроизводного **5** до сульфеновой кислоты **18** с последующим отщеплением SO₂. Подобная потеря атома серы способными к таутомеризации тиолактимными/тиолактимными гетероциклическими соединениями в условиях окисления (окислительное дитионирование, приводящее, по сути, к продукту восстановления) известна для ряда таких систем под действием различных окислителей [8]. Это предположение полностью подтверждается тем, что нагревание соединения **5** в ДМСО при 140 °С действительно приводит к потере им серы и превращению в соединение **15**.



Спектр ЯМР ^{13}C бензилхиноксалина 13 (ДМСО-ацетон- d_6 , 10:1)

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., (КССВ, J , Гц)					Ph
	C=O	C=N	C ₃ , C ₈ д. д.	C ₇ , C ₆ д. д.	C ₁ , C ₁₂ м	
13	191.79 (уш. с, PhC=O); 152.77 (с, C ₂)	155.74 (уш. с)	131.09 ($J=161.10$; 8.10); 123.17 ($J=163.40$; 8.20)	128.50 ($J=163.40$; 8.20); 115.31 ($J=164.00$; 8.10)	130.65; 132.12	129.03 (д. т, $J=161.9$; 6.50, C _o); 133.95 (д. т, $J=163.2$; 7.20, C _p); 128.39 (д. д, $J=163.3$; 3.74, C _m); 134.02 (т, $J=7.11$, C _i)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на столике Voetius. ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 (пасты в вазелине). Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker MCL-250 (250 МГц). Спектры ЯМР ^{13}C на спектрометре Bruker WV-400 (100 МГц). Химические сдвиги приведены в δ -шкале относительно ДМСО- d_6 . Массы молекулярных ионов (электронный удар) регистрировались на масс-спектрометре MX-1310 при разрешении $R = 10\,000$. Ввод образцов осуществлялся системой прямого ввода СВП-5 при температуре источника ионов 160 °С; $U = 60$ эВ.

3-(α -Тиоцианобензил)хиноксалин-2(1H)-он (1) синтезирован из 3-(α -хлорбензил)-хиноксалин-2(1H)-она и роданида калия [1].

3-(α -Хлорбензил)-2(1H)-он (10) получен по известной методике [9] из метилового эфира фенилхлорпировиноградной кислоты [10] и *o*-фенилендиамин.

При проведении синтезов одного вещества разными способами тождественность продуктов устанавливали по совпадению физических и спектральных свойств, а также по отсутствию депрессии температуры плавления смешанной пробы.

1-Меркапто-3-фенилимидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5H)-он (5). А. Нагревают в пробирке 0.50 г (1.70 ммоль) тиоцианата **1** до 225 °С и выдерживают при этой температуре 5 мин. При 205 °С вещество плавится и затем кристаллизуется. После охлаждения кристаллы продукта **5** растирают с 2 мл CF_3COOH , отфильтровывают и промывают ацетоном (2 \times 3 мл).

Б. Нагревают в пробирке 0.12 г (0.23 ммоль) соединения **8** до 290 °С, затем охлаждают, добавляют 5 мл диоксана, смесь доводят до кипения, продукт **5** отфильтровывают и промывают ацетоном (2 \times 3 мл).

1-(α -2-Оксо-1,2-дигидрохиноксалинил-3)бензилтио-3-фенилимидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5H)-он (8). А. Раствор 2.70 г (9.2 ммоль) тиоцианата **1** в 20 мл ДМФА выдерживают 3 ч при 135–145 °С. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают пропанолом-2 (2 \times 5 мл) и перекристаллизовывают из ДМФА. Для удаления остатков ДМФА полученный продукт **8** выдерживают 3 ч в вакууме масляного насоса при 160–200 °С.

Б. Раствор 0.30 г (1.0 ммоль) тиоцианата **1** в смеси 3 мл толуола и 0.5 мл пиридина кипятят 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, кристаллы продукта **8** отфильтровывают, промывают пропанолом-2 (2 \times 3 мл).

В. Раствор 0.20 г (0.68 ммоль) соединения **5** и 0.20 г (7.4 ммоль) хлорида **10** в 15 мл ДМФА выдерживают при 100–110 °С в течение 1 ч 30 мин, охлаждают и выдерживают ~16 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы продукта **8** отфильтровывают и промывают ацетоном (2 \times 5 мл).

1-Бензилтио-3-фенилимидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5H)-он (11). Раствор 0.20 г (0.68 ммоль) соединения **5** и 1 мл бензилхлорида в 10 мл ДМФА выдерживают 1 ч 30 мин при 100–110 °С. Раствор охлаждают и выдерживают ~16 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы продукта **11** отфильтровывают, промывают пропанолом-2 (2 \times 5 мл). К фильтрату добавляют воду, образовавшиеся кристаллы продукта **11** отфильтровывают и промывают пропанолом-2.

3-Фенилимидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5H)-он (15). А. Раствор 0.50 г соединения **5** в 7 мл ДМСО выдерживают 1 ч при 135–155 °С, охлаждают и выливают в 20 мл воды. Выпавшие кристаллы продукта **15** отфильтровывают, промывают водой и пропанолом-2.

Взаимодействие 3-(α -тиоцианобензил)хиноксалин-2(1H)-она (1) с ДМСО. Раствор 1.60 г (5.50 ммоль) соединения **1** [1] в 25 мл ДМСО выдерживают 1 ч при 135–145 °С. Раствор охлаждают и выливают в 50 мл воды. Выпавшую кристаллическую смесь продуктов реакции отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси ДМСО–MeCN, 2:3. Отфильтровывают смесь соединений **14** и **15**. Фильтрат выливают в воду, при этом выпадают кристаллы 3-бензоилхиноксалин-2(1H)-она (**13**). Кристаллическую смесь соединений **14** и **15** разделяют перекристаллизацией из ДМСО; при этом 3-фенил-тиазоло[3,4-*a*]хиноксалин-1,4(5H)-дион (**14**) выпадает в осадок, а соединение **15** высасывают из маточного раствора ДМСО водой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Мамедов, А. А. Калинин, А. Т. Губайдуллин, И. З. Нурхаметова, И. А. Литвинов, Я. А. Левин, *ХГС*, 1664 (1999).
2. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Олписа, Химия, Москва, 1983, 5, 476.
3. Г. Леви, Г. Нельсон, *Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода-13 для химиков-органиков*, Мир, Москва, 1975, 295.
4. К. М. Basavaraja, Y. S. Agasimundin, *Ind. J. Chem.*, **22B**, 458 (1983).
5. K. H. Sinnur, S. Siddappa, Sh. P. Hiremath, M. G. Purovit, *Ind. J. Chem.*, **25B**, 894 (1986).
6. S. M. El-Khawass, N. S. Habib, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 177 (1989).
7. В. Д. Романенко, С. И. Бурмистров, *ХГС*, 852 (1973).
8. C. Roussel, *Thiazole and its Derivatives*, Ed. J. V. Metzger, John Wiley, New York, Part 2, 1979, 393.
9. В. А. Мамедов, И. А. Нуретдинов, Ф. Г. Сибгатулина, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1412 (1989).
10. В. А. Мамедов, И. А. Нуретдинов, Ф. Г. Сибгатулина, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2172 (1988).

*Институт органической и физической
химии им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН,
Казань 420088, Россия
e-mail: tamedov@iopc.kcn.ru*

Поступило в редакцию 27.03.2000