

Л. Г. Шагун, И. А. Дорофеев, И. А. Михайлова, В. А. Шагун,  
М. Г. Воронков

**РЕАКЦИЯ  $\alpha,\alpha'$ ,  $\alpha,\alpha'$ -ДИГАЛОГЕНТИОНОВ С ГАЛОГЕНИДАМИ  
8-МЕРКАПТОХИНОЛИНИЯ КАК ПУТЬ К ГИДРОГАЛОГЕНИДАМ  
ТЕТРАГИДРО-1,4-ТИАЗИНОХИНОЛИНИЯ**

Взаимодействием бромида 8-меркаптохинолиния с 1,3-дибромпропан-2-тионом или 3,3-дибромбутан-2-тионом в метаноле синтезированы бромиды 2-бромметил-2-меркаптотетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния и 3-бром-2,3-диметил-2-меркаптотетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния, которые при взаимодействии с перхлоратом натрия в метаноле легко обменивают анион  $\text{Br}^-$  на анион  $\text{ClO}_4^-$ . Окисление бромида 3-бром-2,3-диметил-2-меркаптотетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния диоксидом селена приводит к бромиду 2,2-дитиобис(3-бром-2,3-диметилтетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния).

**Ключевые слова:** 2,2-дибромбутан-3-тион, 1,3-дибромпропан-2-тион, бромиды 2-бромметил-2-меркаптотетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния, 3-бром-2,3-диметил-2-меркаптотетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния и 2,2-дитиобис(3-бром-2,3-диметилтетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния).

Гетероциклические фрагменты хинолина и тиазина входят в состав многих лекарственных средств, обладающих противовоспалительной, анальгетической, антидепрессантной, бактерицидной и другими видами фармакологического действия [1]. В связи с этим, особый интерес представляют биологически активные вещества, одновременно содержащие оба эти гетероцикла. К ним, в частности, относятся соли тетрагидро-1,4-тиазинохинолиния.

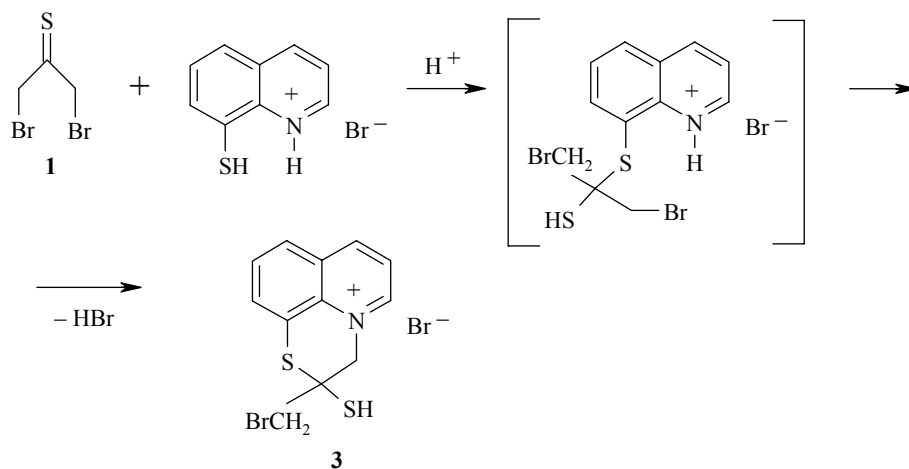
Известный путь их синтеза основан на трех последовательных реакциях [2]:

1. S-Алкилирование 8-меркаптохинолината калия 2-хлорэтанолом;
2. C-Галогенирование S-алкильного заместителя хлористым тиониллом;
3. Внутримолекулярная кватернизация хинолинового атома азота.

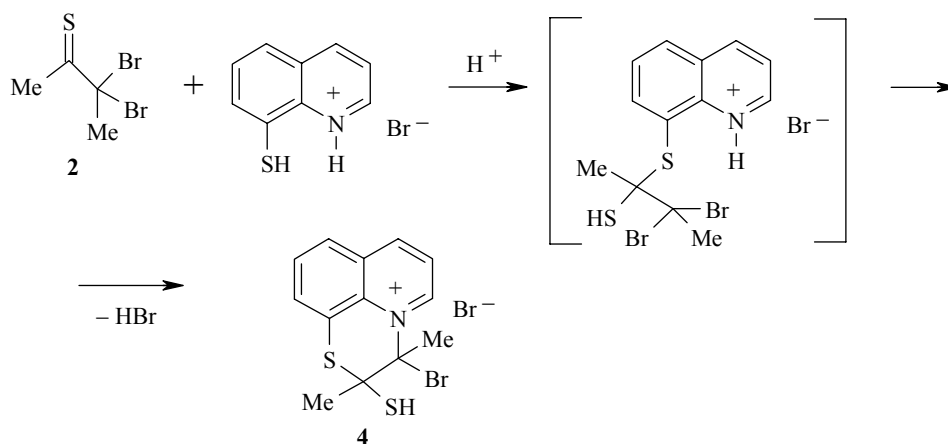
Ранее [3–6] нами был разработан новый подход к синтезу солей тетрагидро-1,4-тиазинохинолиния, основанный на реакции гидрогалогенидов 8-меркаптохинолиния с моногалогензамещенными тиоацетона в этаноле или ДМФА при  $-40^\circ\text{C}$  в присутствии соответствующего галогеноводорода. Развивая эти исследования, мы изучили возможность построения конденсированной системы, включающей хинолиновые и тетрагидротиазиновые гетероциклы, на основе реакции галогенидов 8-меркаптохинолиния с  $\alpha,\alpha'$ - (**1**) и  $\alpha,\alpha'$ -дигалогентионами **2**, синтез которых нам недавно удалось осуществить [7].

Реакция 1,3-дибромпропан-2-тиона (**1**) с бромидом 8-меркаптохинолиния (молярное соотношение реагентов,  $-40^\circ\text{C}$ , 12 ч) в метанольном растворе HCl протекает в одну препаративную стадию и

приводит к ранее неизвестному бромиду 2-бромметил-2-меркапто-тетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния (**3**) с выходом 69%.



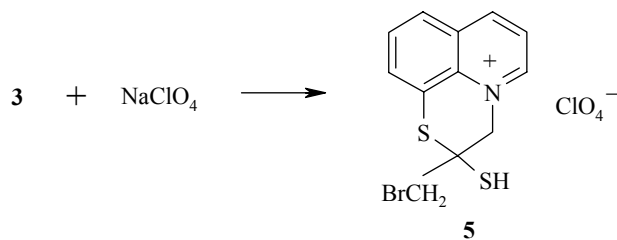
Аналогично протекает взаимодействие 2,2-дибромбутан-3-тиона (**2**) и бромида 8-меркаптохинолиния с образованием бромида 3-бром-2,3-диметил-2-меркаптотетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния (**4**) (выход 85 %).



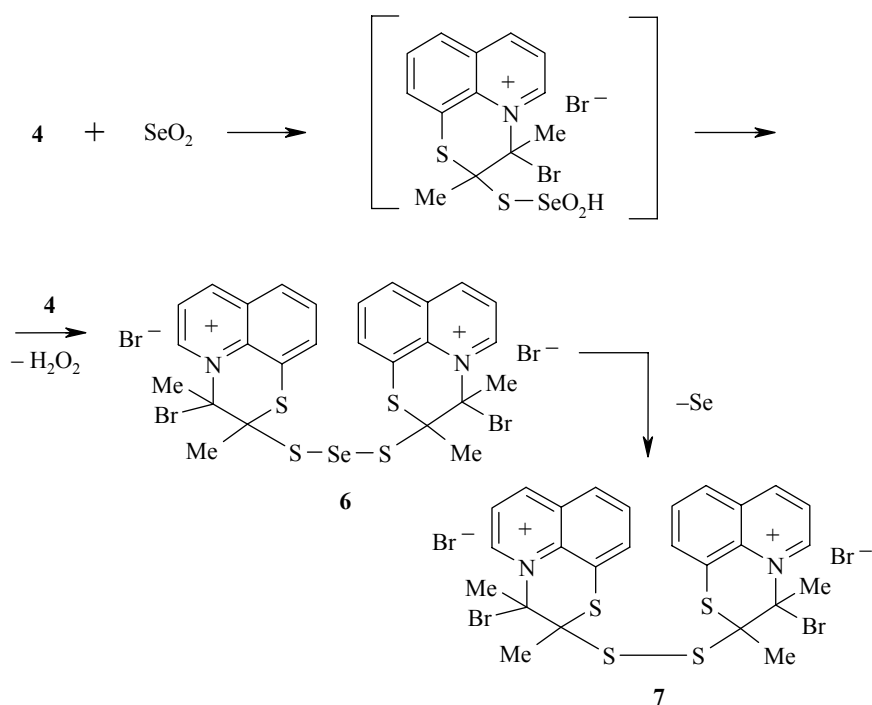
Как и при реакции галогенидов 8-меркаптохинолиния с моногалоген-тиоацетонами [4], процесс образования солей **3,4** начинается с присоединения тиольной группы галогенидов 8-меркаптохинолиния к тиокарбонильной группе тионов **1** или **2** и завершается внутримолекулярной циклизацией, сопровождающейся кватернизацией хинолинового атома азота с элиминированием галогеноводорода.

Полученные соли **3,4** растворимы в спиртах, ДМФА, ДМСО, ограниченно – в воде. При взаимодействии с перхлоратом натрия в метаноле они обменивают анион  $\text{Br}^-$  на  $\text{ClO}_4^-$ .

Мы исследовали способность тиольной группы солей **3,4** окисляться диоксидом селена на примере соединения **4**. Как известно [5, 8], при окислении диоксидом селена группы SH в тиофеноле, индентиоле и хлориде 2-меркапто-2-метил-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния образуются соответствующие дисульфиды или дитиоселениды.



Мы нашли, что продуктом окисления соли **4** диоксидом селена (молярное соотношение 2:1) в среде метанола при 20 °С является бромид 2,2-дигиобис(3-бром-2,3-диметилтетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния) (**7**) (выход 76%).



Реакция, вероятно, протекает через стадию образования тиоселената, взаимодействие которого со второй молекулой соли **4** приводит к дитиоселениду **6**. Последний, элиминируя селен, превращается в дисульфид **7**. Дитиоселенид **6** устойчив только в растворе метанола при –20 °С. При удалении метанола в вакууме (2 мм рт. ст.) выделяется селен в виде красного аморфного порошка. В ИК спектре дисульфида **7** наблюдается полоса поглощения в области 505 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям связи S–S.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C получены на спектрометре DPX-400 (400 и 100 МГц соответственно), внешний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). ИК спектры записаны на спектрометре Bruker IFS-25 в КВг. Протекание реакций контролировалось методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент – CHCl<sub>3</sub>.

**Бромид 2-бромметил-2-меркаптотетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния (3).** К раствору 0.5 г (2 ммоль) тиокетона **1** в 5 мл метанольного раствора HCl при –40 °С добавляют охлажденный до –40 °С раствор 0.4 г (2 ммоль) бромида 8-меркаптохинолиния

в 5 мл метанола, оставляют при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  на 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат в вакууме. Получают 0.58 г (69%) соединения **3** в виде порошка желто-оранжевого цвета с т. разл.  $185\text{--}187\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : сл. 2590 (SH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.39 (1H, с, SH); 3.32, 3.45, 3.47, 3.49 (2H, АВ, к,  $J = 11.3$ ,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ); 2.41, 2.43, 3.57, 3.59 (2H, АВ, к,  $J = 12.9$ ,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 7.90–9.20 (6H, м, Ar). Найдено, %: Br 41.10; S 15.98.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NS}_2$ . Вычислено, %: Br 40.92; S 16.36.

**Бромид 3-бром-2,3-диметил-2-меркаптотетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния (4).** Раствор 1.6 г (6 ммоль) тиокетона **2** в 10 мл безводного метанола смешивают с раствором 1.6 г (6 ммоль) бромидом 8-меркаптохинолиния в 20 мл метанола при  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  и оставляют при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  на 12 ч. После этого к смеси добавляют 5 мл охлажденного до  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  эфира. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат в вакууме. После двукратного переосаждения эфиром из метанольного раствора получают 2.2 г (85%) соли **4**. Т. разл.  $194\text{--}195\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : сл. 2590 (SH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.19 (1H, с, SH); 3.31 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.54 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.77–9.23 (6H, м, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м. д.: 38.37 ( $\text{CH}_3$ ); 39.29 ( $\text{C}(\text{SH})$ ); 61.28 ( $>\text{C}(\text{SH})\text{CH}_3$ ); 122.52 ( $>\text{C}(\text{Br})\text{CH}_3$ ); 129–147 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , Ar). Найдено, %: Br 39.70; S 15.26.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NS}_2$ . Вычислено, %: Br 39.31; S 15.76.

**Перхлорат 2-бромметил-2-меркаптотетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния (5).** К раствору 0.3 г (0.7 ммоль) соли **4** в 2 мл метанола добавляют раствор 0.08 г (0.7 ммоль)  $\text{NaClO}_4$  в 2 мл метанола. Выпавший светло-оранжевый осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат в вакууме. Получают 0.28 г (91%) соли **5**. Т. разл.  $140\text{--}143\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : сл. 2590 (SH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.37 (1H, с, SH); 3.41, 3.43, 3.45, 3.91 (2H, АВ, к,  $^3J = 10.6$ ,  $\text{CH}_2\text{N}^+$ ); 2.30, 2.35, 2.39, 2.41 (2H, АВ, к,  $^2J = 12.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 7.91–9.19 (6H, м, Ar). Найдено, %: C 35.10; H 2.98; N 3.18; S 15.98.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrClO}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 34.91; H 2.66; N 3.39; S 15.52.

**Бромид 2,2-дитиобис(3-бром-2,3-диметилтетрагидро-1,4-тиазино[2,3,3,4-*i,j*]хинолиния) (7).** Раствор 0.3 г (0.7 ммоль) соли **4** в 7 мл метанола смешивают с раствором 0.03 г (0.35 ммоль) диоксида селена в 50 мл метанола, оставляют на 12 ч. После удаления метанола в вакууме остается красный остаток, который экстрагируют этанолом. Этанол удаляют в вакууме и получают 0.22 г (76%) дисульфида **7** в виде бесцветного порошка. Т. разл.  $225\text{--}227\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 507 (S–S). Найдено, %: Br 39.10; S 16.00.  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Br}_4\text{N}_2\text{S}_4$ . Вычислено, %: Br 39.40; S 15.76.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 05-03-32041а, 05-05-64191), Совета по грантам Президента Российской Федерации (НШ-4575.2006.3).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1985.
2. G. Vuchmann, R. Schmuck, *J. Pract. Chem.*, **25**, 279 (1964).
3. Л. Г. Шагун, В. А. Усов, Л. М. Перковская, Т. Л. Усова, Л. Е. Протасова, М. Г. Воронков, *ХГС*, 570 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 505 (1994)].
4. В. А. Усов, Л. Г. Шагун, Г. И. Сарapultова, О. Б. Банникова, М. Г. Воронков, *ЖОрХ*, **30**, 637 (1994).
5. V. A. Usov, L. G. Shagun, V. K. Belskii, T. L. Usova, L. M. Perkovskaya, M. G. Voronkov, *Sulfur Lett.*, **18**, 281 (1995).
6. В. А. Шагун, Л. Г. Шагун, В. А. Усов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2359 (1995).
7. L. G. Shagun, I. A. Dorofeev, I. A. Mikhaylova, V. A. Shagun, M. G. Voronkov, in *Abstracts Intern. Conf. Org. Chem.*, Saint-Petersburg, 2006, p. 69.
8. К. А. Петриашвили, В. А. Усов, М. Ф. Ларин, М. Г. Воронков, *ЖОрХ*, **22**, 454 (1986).

Иркутский институт химии  
им. А. Е. Фаворского СО РАН,  
Иркутск 664033  
e-mail: shag@iioch.irk.ru

Поступило 13.07.2006