

В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский

### СИНТЕЗ

#### 2-АРИЛ-5Н-[1,3,4]ТИАДИАЗОЛО[2,3-*b*]ХИНАЗОЛИН-5-ОНОВ

3-Амино-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны при взаимодействии с карбоновыми кислотами и  $\text{POCl}_3$  превращаются в 2-арил-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-оны. 3-Арилметиленамино-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны при окислении хлоратом калия в уксусной кислоте также циклизуются в 2-арил-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-оны, а при нагревании дезаминируются в 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-4-он и арилнитрилы.

**Ключевые слова:** 3-амино-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он, 3-арилметиленамино-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны, арилнитрилы, 2-арил-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-оны, 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он, хлорат калия, дезаминирование, циклизация.

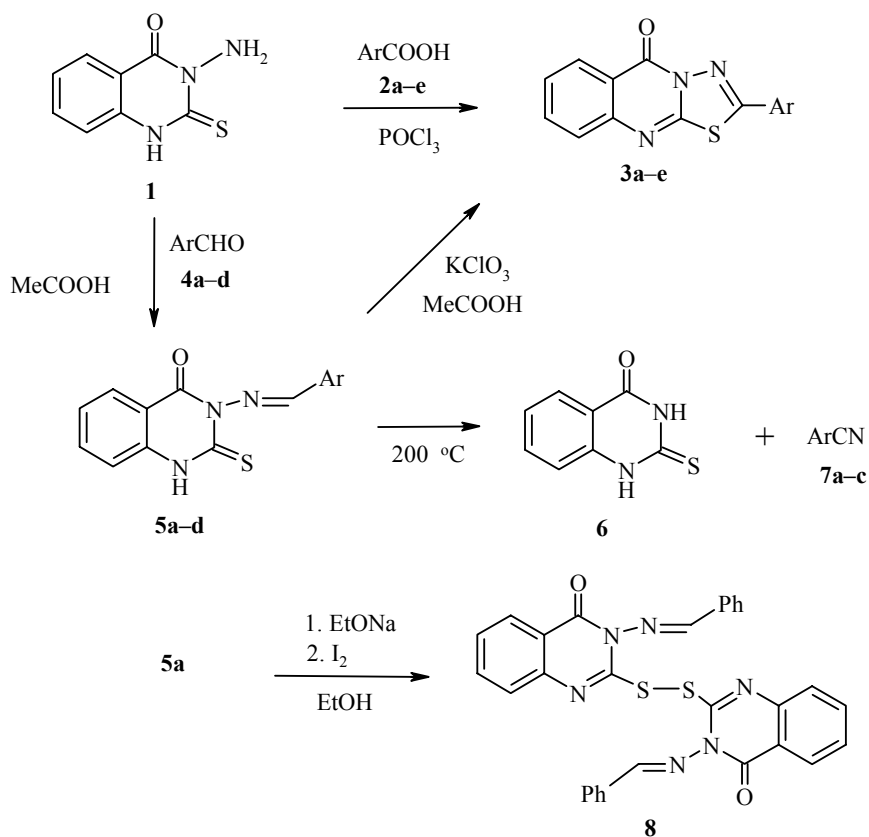
3-Амино-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он (**1**) содержит два реакционных центра – тиоксо- и аминогруппы, и может использоваться для синтеза конденсированных гетероциклов [1–5], в том числе и обладающих антигипертоническими, антибактериальными и фунгицидными свойствами [4, 5]. Поэтому получение новых гетероциклов, содержащих в своей структуре фрагмент хиназолин-4-она, является актуальной синтетической задачей.

Целью данной работы является синтез 2-арил-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-онов, которые, исходя из общих методов образования конденсированных систем, содержащих 1,3,4-тиадиазол [6], могут быть получены конденсацией соединения **1** с карбоновыми кислотами в присутствии водоотнимающих реагентов, а также окислительной циклизацией 3-арилметиленамино-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов.

Нами установлено, что 2-арил-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-оны **3а–е** образуются при нагревании соединения **1** с ароматическими карбоновыми кислотами **2а–е** в  $\text{POCl}_3$  в течение 2 ч. Выходы **3а–е** при этом составляют 66–73%.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3а–е** характеристическими являются сигналы протонов хиназолинового и ароматического колец (7.11–8.41 м. д.), а в ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения групп  $\text{C}=\text{O}$  и  $\text{C}=\text{N}$  (соответственно 1690–1710 и 1580–1610  $\text{cm}^{-1}$ ).

3-Арилметиленамино-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны **5а–д** были получены с выходами 67–79% реакцией соединения **1** с ароматическими альдегидами **4а–д** в уксусной кислоте. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  азометинов **5а–д** характеристическими являются сигналы протонов азометиновых ( $\text{N}=\text{CH}$ ) и тиоамидных групп ( $\text{NH}-\text{C}=\text{S}$ ) (соответственно 8.51–8.91 и 13.00–13.21 м. д.).



2–7 a Ar = Ph, b Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2c–5c Ar = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 2d, 3d Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
4d, 5d, 7c Ar = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2e, 3e Ar = 3-тиенил

При попытке провести окислительную циклизацию азометинов **5a,b,d** в [1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-оны **3** методом нагревания в нитробензоле (как это было предложено в работе [7] для получения [1,2,4]-триазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тиадиазола) из 5-тиоксо-4-фенилметилиденамино-4Н-1,2,4-триазола нами было установлено, что в данных условиях протекает не циклизация, а дезаминирование азометинов **5a,b,d** с образованием 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она **6** и арилнитрилов **7a–c**. Это же превращение происходит при нагревании азометинов **5a,b,d** без растворителя при 200 °С.

По всей видимости, дезаминирование азометинов **5a,b,d** объясняется тем, что электронная плотность атома N<sub>(3)</sub> 1,3-диазинового цикла азометинов **5a–d** частично смещена в сторону соседних акцепторных групп С=О и С=S, что, в свою очередь, делает связь N<sub>(3)</sub>–N неустойчивой и способной легко разрываться в условиях повышенной температуры.

При попытке провести окислительную циклизацию азометина **5a** было выяснено, что его взаимодействие с иодом в присутствии этилата натрия приводит к образованию ди(3-фенилметилиденамино-3,4-дигидро-4-оксохинозолин-2-ил)дисульфида **8**.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>3a*</b>	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>64.72</u>	<u>3.41</u>	<u>15.29</u>	227–230	73
		64.50	3.25	15.04		
<b>3b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>61.85</u>	<u>3.81</u>	<u>13.33</u>	225–227	68
		62.12	3.58	13.58		
<b>3c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>59.89</u>	<u>4.02</u>	<u>12.60</u>	262–265	69
		60.17	3.86	12.38		
<b>3d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>55.82</u>	<u>2.20</u>	<u>17.01</u>	308–310	70
		55.55	2.49	17.28		
<b>3e</b>	C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>	<u>55.01</u>	<u>2.24</u>	<u>14.97</u>	262–264	66
		54.72	2.47	14.73		
<b>5a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>63.82</u>	<u>4.21</u>	<u>15.17</u>	272–274	75
		64.04	3.94	14.94		
<b>5b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>62.00</u>	<u>4.04</u>	<u>13.22</u>	282–284	73
		61.72	4.21	13.50		
<b>5c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>60.07</u>	<u>4.19</u>	<u>12.52</u>	278–280	67
		59.81	4.43	12.31		
<b>5d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>55.50</u>	<u>2.80</u>	<u>16.92</u>	273–275	79
		55.21	3.09	17.17		
<b>6</b>	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> OS	<u>54.15</u>	<u>3.20</u>	<u>16.00</u>	299–302 (304–305 [11])	64
		53.92	3.39	15.72		
<b>7a</b>	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> N	<u>81.76</u>	<u>5.16</u>	<u>13.40</u>	–**	59
		81.53	4.89	13.58		
<b>7b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO	<u>71.96</u>	<u>5.42</u>	<u>10.35</u>	53–55 (57–59 [13])	52
		72.17	5.30	10.52		
<b>7c</b>	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>56.48</u>	<u>3.01</u>	<u>19.20</u>	112–115 (115–117 [14])	49
		56.76	2.72	18.91		
<b>8</b>	C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	<u>63.98</u>	<u>3.50</u>	<u>15.21</u>	299–301	69
		64.27	3.60	14.99		

\* Найдено, %: S 11.22. Вычислено, %: S 11.48.

\*\* Т. кип. 185–188 °С (760 мм рт. ст.); т. кип. 191 °С [12].

Нами разработан новый метод окислительной циклизации азометиннов **5** в [1,3,4]гиадиазола[2,3-*b*]хиназолин-5-оны **3**, который заключается во взаимодействии азометиннов **5** с хлоратом калия в кипящей уксусной кислоте. Однако реакция протекает только с азометинами **5b,c**, которые содержат донорные заместители в фенильном кольце, причем вследствие побочных окислительных процессов выходы целевых продуктов **3b,c** составляют всего 32–38%. По всей видимости, данная реакция, как и окислительная циклизация 1-(*R*-метилиденамино)-2-амино(гидрокси)бензолов в 2-*R*-бензимидазол (2-*R*-бензоксазол), протекающая при действии тетраацетата свинца [8, 9] и диацетата меди [10] в уксусной кислоте, осуществляется по свободно-радикальному механизму.

Таким образом, нами разработаны два метода синтеза 2-арил-5Н-

[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-онов, один из которых (нагревание 3-амино-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она и ароматических кар-боновых кислот в POCl<sub>3</sub>) имеет препаративное значение.

Т а б л и ц а 2

ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м. д. (J, Гц)
<b>3a</b>	3100, 1700 (C=O), 1590 (C=N), 1565, 1555, 1505, 1475	7.54 (2H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.64 (3H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.87 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 8.00 (2H, м, H <sub>Ar</sub> ); 8.29 (1H, д, J = 7.5, H <sub>Ar</sub> )
<b>3b</b>	3000, 1700 (C=O), 1610 (C=N), 1580, 1550, 1505, 1460	3.84 (3H, с, CH <sub>3</sub> O); 7.11 (2H, д, J = 8.1, <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.53 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.65 (1H, д, J = 8.4, H <sub>Ar</sub> ); 7.88 (3H, м, H <sub>Ar</sub> ); 8.25 (1H, д, J = 8.4, H <sub>Ar</sub> )
<b>3c</b>	3100, 3000, 1690 (C=O), 1600 (C=N), 1580, 1560, 1520, 1470	3.86 (3H, с, CH <sub>3</sub> O); 3.90 (3H, с, CH <sub>3</sub> O); 7.14 (1H, д, J = 7.8, H <sub>Ar</sub> ); 7.46–7.57 (3H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.67 (1H, д, J = 7.8, H <sub>Ar</sub> ); 7.88 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 8.26 (1H, д, J = 8.7, H <sub>Ar</sub> )
<b>3d</b>	3100, 1710 (C=O), 1600 (C=N), 1580, 1560, 1470, 1410	7.58 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.70 (1H, д, J = 7.8, H <sub>Ar</sub> ); 7.91 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 8.25–8.31 (3H, м, H <sub>Ar</sub> ); 8.41 (2H, д, J = 8.7, <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
<b>3e</b>	3100, 1700 (C=O), 1610 (C=N), 1580, 1560, 1505, 1465	7.31 (1H, д, д, J <sub>1</sub> = 5.1, J <sub>2</sub> = 2.8, H <sub>Het-4</sub> ); 7.55 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.68 (1H, д, J = 7.8, H <sub>Ar</sub> ); 7.86–7.93 (2H, м, H <sub>Ar</sub> ); 8.03 (1H, д, J = 5.1, H <sub>Het-3</sub> ); 8.27 (1H, д, J = 8.4, H <sub>Ar</sub> )
<b>5a</b>	3250, 1680 (C=O), 1620 (C=N), 1540, 1490, 1410	7.32–7.40 (2H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.59 (3H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.74 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.95–8.01 (4H, м, H <sub>Ar</sub> ); 8.67 (1H, с, N=CH); 13.09 (1H, с, NH)
<b>5b</b>	3250, 3000, 1660 (C=O), 1630 (C=N), 1610, 1570, 1540, 1490	3.87 (3H, с, CH <sub>3</sub> O); 7.12 (2H, д, J = 8.5, <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.36 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.44 (1H, д, J = 8.1, H <sub>Ar</sub> ); 7.76 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.88 (2H, д, J = 8.5, <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 8.01 (1H, д, J = 8.1, H <sub>Ar</sub> ); 8.53 (1H, с, N=CH); 13.00 (1H, с, NH)
<b>5c</b>	3200, 3000, 1710 (C=O), 1620 (C=N), 1600, 1580, 1540, 1520	3.85 (3H, с, CH <sub>3</sub> O); 3.87 (3H, с, CH <sub>3</sub> O); 7.14 (1H, д, J = 8.4, H <sub>Ar</sub> ); 7.37 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.45 (2H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.55 (1H, д, J = 1.2, H <sub>Ar</sub> ); 7.78 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 8.00 (1H, д, J = 7.2, H <sub>Ar</sub> ); 8.51 (1H, с, N=CH); 13.08 (1H, с, NH)
<b>5d</b>	3200, 3100, 3000, 1690 (C=O), 1620 (C=N), 1540, 1490	7.39 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.47 (1H, д, J = 8.4, H <sub>Ar</sub> ); 7.81 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.90 (1H, м, H <sub>Ar</sub> ); 8.02 (1H, д, J = 7.5, H <sub>Ar</sub> ); 8.39 (1H, д, J = 7.8, H <sub>Ar</sub> ); 8.50 (1H, д, J = 8.4, H <sub>Ar</sub> ); 8.76 (1H, с, H <sub>Ar</sub> ); 8.91 (1H, с, N=CH); 13.21 (1H, с, NH)
<b>8</b>	3100, 1680 (C=O), 1600 (C=N), 1580, 1550, 1470	7.52–7.70 (4H, м, H <sub>Ar</sub> ); 8.02 (2H, м, H <sub>Ar</sub> ); 8.15 (2H, д, J = 7.5, H <sub>Ar</sub> ); 9.68 (2H, с, N=CH)

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Varian 300 (300 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках КВг. Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

**Синтез 2-арил-5Н-[1,3,4]гиадiazоло[2,3-*b*]хиназолин-5-онов 3а-е.** А. Раствор 2.1 ммоль кислоты **2а-е** и 0.386 г (2 ммоль) 3-амино-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она **1** в 2.30 г (15 ммоль)  $\text{POCl}_3$  кипятят с обратным холодильником 2 ч. Охлаждают, выливают в 10 мл холодной воды, отфильтровывают продукт **3а-е**, промывают его 5 мл 5% водного раствора NaOH, 10 мл воды, сушат и перекристаллизовывают из уксусной кислоты.

Б. Раствор 10 ммоль азометина **5b,c** и 0.49 г (4 ммоль) хлората калия в 10 мл уксусной кислоты кипятят 30 мин, охлаждают и разбавляют 30 мл воды. Осадок **3b,c** отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Выход **3b** 38%, **3c** 32%.

**Синтез 3-арилметилденамино-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов 5а-d.** Раствор 10 ммоль альдегида **4а-d** и 10 ммоль соединения **1** в 15 мл уксусной кислоты кипятят 7 ч, охлаждают, отфильтровывают азометин **5а-d**, промывают его диэтиловым эфиром (2 × 5 мл) и сушат.

**Дезаминирование соединений 5а,b,d.** Нагревают 10 ммоль азометина **5а,b,d** 30 мин при 200 °С, охлаждают и реакционную массу обрабатывают 10 мл диэтилового эфира. Осадок 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она **6** отфильтровывают и сушат. Эфирный раствор упаривают и нитрил **7а** очищают перегонкой, а нитрилы **7b,c** – перекристаллизацией из 2-пропанола.

**Синтез ди(3-фенилметилденамино-3,4-дигидро-4-оксохиназолин-2-ил)дисульфида (8).** К раствору 1.405 г (5 ммоль) азометина **5а** и 5 ммоль этилата натрия в 10 мл безводного этанола добавляют по каплям раствор 0.635 г (2.5 ммоль) иода в 10 мл этанола. Осадок дисульфида **8** отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из бензонитрила.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. К. Gakhar, S. Kiran, S. B. Gupta, *Monatsh. Chem.*, **113**, 1145 (1982).
2. Н. К. Gakhar, S. K. Gupta, N. Kumar, *Indian J. Chem.*, **20B**, 14 (1981).
3. M. Santagati, M. Modica, L. Scolaro, A. Santagati, *J. Chem. Res. (S)*, **2**, 86 (1999); *Chem. Abstr.*, **130**, 267409 (1999).
4. K. Ch. Liu, M. K. Hu, *Arch. Pharm.*, **320** (2), 166 (1987).
5. K. Ch. Liu, M. K. Hu, G. O. Lin, *Chung-hun Yao Hsueh Tsa Chih.*, **42** (1), 83 (1990); *Chem. Abstr.*, **114**, 23910 (1991).
6. О. В. Дябло, А. Ф. Пожарский, *XГС*, 1155 (1997).
7. A. A. El-Emam, M. A. Moustafa, H. J. El-Subbagh, M. B. El-Ashmawy, *Monatsh. Chem.*, **121**, 221 (1990).
8. F. F. Stevens, J. D. Bower, *J. Chem. Soc.*, 2971 (1949).
9. F. F. Stevens, J. D. Bower, *J. Chem. Soc.*, 1722 (1950).
10. R. Weidenhagen, *Ber.*, **69**, 2263 (1936).
11. J. Ch. Howard, G. Klein, *J. Org. Chem.*, **27**, 3701 (1962).
12. *Beil.*, **9**, 275 (1926).
13. *Beil.*, **10**, 168 (1927).
14. *Beil.*, **9**, 385 (1926).

