

Ю. М. Воловенко, Е. В. Реснянская, А. В. Твердохлебов

СИНТЕЗ 3-ГЕТАРИЛ-1,2,4,5-ТЕТРАГИДРОПИРРОЛО[1,2-*a*]-ХИНАЗОЛИН-2,5-ДИОНОВ

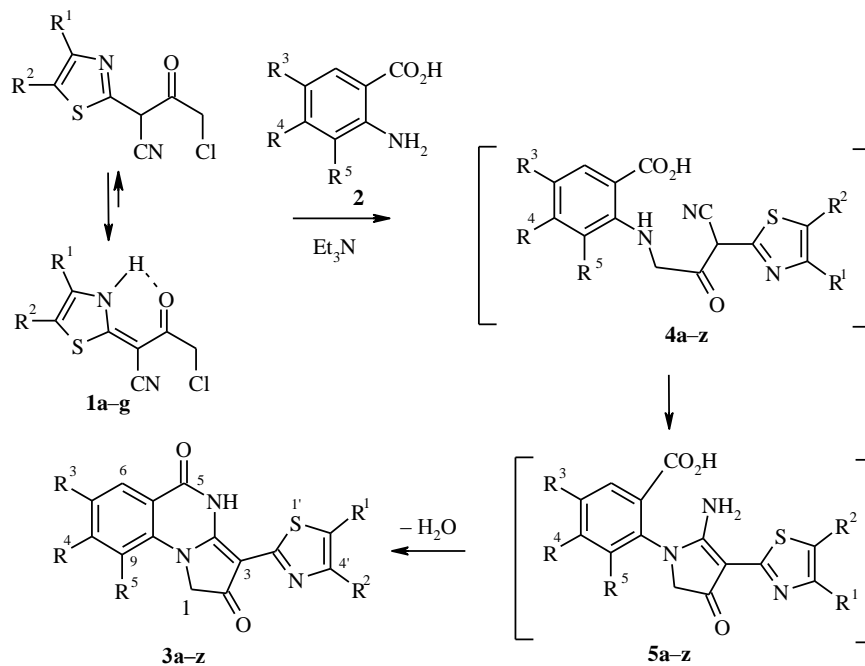
Разработан удобный метод синтеза 3-гетарил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дионов путем взаимодействия 2-гетарил-3-оксо-4-хлорбутиронитрилов с замещенными антраниловыми кислотами.

Ключевые слова: антраниловые кислоты, 3-оксо-4-хлорбутиронитрилы, пирроло[1,2-*a*]хиназолины.

Производные пирроло[1,2-*a*]хиназолина обладают широким спектром биологической активности [1–3]. Среди них найдены соединения, проявляющие анальгетические [1], гипотензивные [2], антиконвульсивные [3] свойства. Это стимулирует синтез новых соединений указанного ряда, среди которых особый интерес представляют пирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дионы, так как их биологические и фармакологические свойства наименее исследованы. В то же время они являются изомерами хиназолиновых алкалоидов ряда пеганина.

Известны две основные стратегии построения скелета пирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дионов. Первая состоит в предварительном построении хиназолинового цикла с последующим аннелированием пиррольного фрагмента по грани *a*. Этот подход предполагает использование в качестве исходных соединений замещенных по аминному [4, 5] и/или амидному [6] атому азота амидов антраниловой кислоты. Вторая опирается на обратную последовательность: к готовому пиррольному кольцу достраивается хиназолиновый цикл, причем аннелирование последнего, как правило, протекает *in situ* в процессе образования пиррольного ядра. Ключевым интермедиатом при таком подходе являются γ -ариламинонитрилы, которые генерируют либо путем ацилирования метиленактивных нитрилов эфиром N-(2-карбоксифенил)глицина, либо аминированием γ -галогеннитрилов эфиром антраниловой кислоты [7–9].

Описанные выше методы синтеза используют функциональные производные антраниловой кислоты и не позволяют получать 6-,7-,8-,9-замещенные пирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дионы. Ввиду большей доступности антраниловых кислот по сравнению с их функциональными производными, представлялось актуальным разработать на их основе метод синтеза пирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дионов. Данная работа посвящена получению 3-гетарилзамещенных пирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дионов из замещенных 2-аминобензойных кислот.



1a $R^1 + R^2 = \text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$, **b** $R^1 = \text{CH}_3$, **c** $R^1 = \text{Ph}$, **d** $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, **e** $R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$,
f $R^1 = 1\text{-Ad}$, **g** $R^1 + R^2 = \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$; **b-f** $R^2 = \text{H}$; **3-5 a-f** $R^1 + R^2 = \text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$,
a $R^3 = R^4 = \text{H}$, **b** $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$, **c** $R^3 = \text{Et}$, $R^4 = \text{H}$, **d** $R^3 = \text{Br}$, $R^4 = \text{H}$, **e** $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Cl}$,
f $R^3 = \text{F}$, $R^4 = \text{H}$; **g, h** $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, **g** $R^3 = R^4 = \text{H}$, **h** $R^3 = R^4 = \text{OCH}_3$; **i, j** $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$,
i $R^3 = R^4 = \text{H}$, **j** $R^3 = R^4 = \text{OCH}_3$; **k-p** $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, **k** $R^3 = R^4 = \text{H}$, **l** $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$,
m $R^3 = R^4 = \text{H}$, **n** $R^3 = R^4 = \text{OCH}_3$, **o** $R^3 = \text{I}$, $R^4 = \text{H}$, **p** $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{CF}_3$; **q-u** $R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$,
 $R^2 = \text{H}$, **q** $R^3 = R^4 = \text{H}$, **r** $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$, **s** $R^3 = R^4 = \text{OCH}_3$, **t** $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Cl}$,
u $R^3 = \text{F}$, $R^4 = \text{H}$; **v, w** $R^1 = 1\text{-Ad}$, $R^2 = \text{H}$, **v** $R^3 = R^4 = \text{H}$, **w** $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$;
x-z $R^1 + R^2 = \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$, **x** $R^3 = R^4 = \text{H}$, **y** $R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$, **z** $R^3 = \text{I}$, $R^4 = \text{H}$;
3-5 a-l, h-z $R^5 = \text{H}$, **m-z** $R^5 = \text{CH}_3$

Взаимодействие 2-гетарил-3-оксо-4-хлорбутиронитрилов **1a-g** с антралиновой кислотой и ее замещенными **2** в диоксане в присутствии эквивалентного количества триэтиламина привело к 3-гетарил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дионам **3a-z** с выходами 55–90%.

Первой стадией реакции является, по-видимому, нуклеофильное замещение атома галогена атомом азота аминогруппы с образованием продукта алкилирования **4a-z**, которое сопровождается внутримолекулярным присоединением аминогруппы к нитрильной, ведущим к 1-арил-2-амино-3-гетарил-4(5Н)-оксопирролам **5a-z**. Последующее внутримолекулярное ацилирование по аминогруппе соединений **5** приводит к конечным продуктам **3a-z**. В описанную реакцию вступают алкил-, алкокси-, галогензамещенные антралиновые кислоты **2** с образованием ранее не известных 7-,8-,9-замещенных 1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дионов **3b-f, h, j, l-p, r-u, w, y, z**. Выходы замещенных пирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дионов коррелируют с основностью аминогруппы антралиновой кислоты и изменяются в интервале от 70 (для менее основных) до 90% (для более основных). В случае использования 3-метилантралиновой кислоты со стерически затрудненной аминогруппой выход соединения **3m** снижается

Характеристика синтезированных соединений **3a–z**

Соединение*	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Выход, %
		N	S	
3a	$C_{18}H_{11}N_3O_2S$	<u>12.54</u>	<u>9.43</u>	82
		12.60	9.62	
3b	$C_{19}H_{13}N_3O_2S$	<u>12.32</u>	<u>9.46</u>	80
		12.10	9.23	
3c	$C_{20}H_{15}N_3O_2S$	<u>11.78</u>	<u>8.74</u>	83
		11.63	8.87	
3d	$C_{18}H_{10}BrN_3O_2S$	<u>10.21</u>	<u>7.76</u>	72
		10.19	7.78	
3e	$C_{18}H_{10}ClN_3O_2S$	<u>11.30</u>	<u>8.63</u>	77
		11.42	8.72	
3f	$C_{18}H_{10}FN_3O_2S$	<u>12.09</u>	<u>8.98</u>	73
		11.96	9.13	
3g	$C_{15}H_{11}N_3O_2S$	<u>14.01</u>	<u>10.89</u>	85
		14.13	10.78	
3h	$C_{17}H_{15}N_3O_4S$	<u>11.88</u>	<u>9.09</u>	69
		11.76	8.97	
3i	$C_{20}H_{13}N_3O_2S$	<u>11.61</u>	<u>9.07</u>	83
		11.69	8.92	
3j	$C_{22}H_{17}N_3O_4S$	<u>10.21</u>	<u>7.79</u>	65
		10.02	7.64	
3k	$C_{20}H_{12}ClN_3O_2S$	<u>10.53</u>	<u>8.33</u>	90
		10.67	8.14	
3l	$C_{21}H_{14}ClN_3O_2S$	<u>10.55</u>	<u>8.08</u>	76
		10.30	7.86	
3m	$C_{21}H_{14}ClN_3O_2S$	<u>10.44</u>	<u>8.01</u>	55
		10.30	7.86	
3n	$C_{22}H_{16}ClN_3O_4S$	<u>9.76</u>	<u>7.66</u>	81
		9.91	7.57	
3o	$C_{20}H_{11}ClN_3O_2S$	<u>8.24</u>	<u>6.28</u>	80
		8.08	6.17	
3p	$C_{21}H_{11}ClF_3N_3O_2S$	<u>8.93</u>	<u>7.06</u>	65
		9.10	6.94	
3q	$C_{20}H_{12}BrN_3O_2S$	<u>9.84</u>	<u>7.49</u>	81
		9.59	7.32	
3r	$C_{21}H_{14}BrN_3O_2S$	<u>9.24</u>	<u>7.00</u>	66
		9.29	7.09	
3s	$C_{22}H_{16}BrN_3O_4S$	<u>8.67</u>	<u>6.68</u>	86
		8.43	6.43	
3t	$C_{20}H_{11}BrClN_3O_2S$	<u>9.10</u>	<u>6.62</u>	63
		8.89	6.78	
3u	$C_{20}H_{11}BrFN_3O_2S$	<u>9.33</u>	<u>6.85</u>	69
		9.21	7.03	
3v	$C_{18}H_{15}N_3O_2S$	<u>12.53</u>	<u>9.39</u>	79
		12.45	9.50	
3w	$C_{19}H_{17}N_3O_2S$	<u>11.88</u>	<u>8.99</u>	82
		11.96	9.12	
3x	$C_{18}H_{14}IN_3O_2S$	<u>9.12</u>	<u>7.13</u>	77
		9.07	6.92	
3y	$C_{24}H_{23}N_3O_2S$	<u>9.91</u>	<u>7.74</u>	81
		10.02	7.68	
3z	$C_{25}H_{25}N_3O_2S$	<u>9.83</u>	<u>7.35</u>	75
		9.74	7.43	

* Соединения **3a–z** плавятся выше 300 °С.

Данные ИК и ЯМР ^1H спектров соединений **3a–z**

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Спектр ЯМР ^1H (в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д., КССВ, J (Гц)
	СО	прочие*	
1	2	3	4
3a	1660, 1720	955 (CSC)	5.16 (2H, с, CH_2); 7.60 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 7.70–8.00 (3H, м, $2\text{H}_{\text{R1+R2}}$, 7-H); 8.18 (3H, м, $2\text{H}_{\text{R1+R2}}$, 8-H); 8.52 (1H, д, $J = 8.0$, 6-H)
3b	1660, 1710	960 (CSC)	2.62 (3H, с, CH_3); 5.15 (2H, с, CH_2); 7.53 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 7.74 (2H, м, $\text{H}_{\text{R1+R2}}$); 8.00–8.19 (3H, м, $2\text{H}_{\text{R1+R2}}$, 8-H); 8.32 (1H, с, 6-H)
3c	1650, 1710	960 (CSC)	1.41 (3H, т, $J = 10.0$, CH_3); 2.94 (2H, к, $J = 10.0$, CH_2CH_3); 5.16 (2H, с, CH_2); 7.55 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 7.68–8.00 (2H, м, $\text{H}_{\text{R1+R2}}$); 8.10 (3H, м, $2\text{H}_{\text{R1+R2}}$, 8-H); 8.35 (1H, с, 6-H)
3d	1670, 1700	955 (CSC)	5.14 (2H, с, CH_2); 7.53 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 7.77–7.95 (2H, м, $\text{H}_{\text{R1+R2}}$); 8.13 (2H, м, $\text{H}_{\text{R1+R2}}$); 8.24 (1H, д, д, $^3J = 8.0$, $^4J = 2.0$, 8-H); 8.60 (1H, д, $J = 2.0$, 6-H)
3e	1710, 1670	970 (CSC)	5.13 (2H, с, CH_2); 7.58–8.02 (4H, м, $2\text{H}_{\text{R1+R2}}$, 7-, 9-H); 8.08–8.25 (2H, м, $\text{H}_{\text{R1+R2}}$); 8.45 (1H, д, $J = 8.0$, 6-H)
3f	1670, 1700	965 (CSC)	5.18 (2H, с, CH_2); 7.60–7.95 (4H, м, $2\text{H}_{\text{R1+R2}}$, 8-, 9-H); 8.07–8.20 (3H, м, 2H_{R4} , 6-H)
3g	1650, 1720		2.70 (3H, с, $4'\text{-CH}_3$); 5.12 (2H, с, CH_2); 7.30 (1H, с, $5'\text{-H}$); 7.50–7.80 (2H, д и т, $J = 8.0$, $J = 8.0$, 9-H, 7-H); 8.10 (1H, т, $J = 8.0$, 8-H); 8.49 (1H, д, $J = 8.0$, 6-H)
3h	1660, 1680	1260 (COC)	2.69 (3H, с, $4'\text{-CH}_3$); 4.17 (3H, с, OCH_3); 4.20 (3H, с, OCH_3); 5.12 (2H, с, CH_2); 7.05 (1H, с, 9-H); 7.26 (1H, с, $5'\text{-H}$); 7.86 (1H, с, 6-H)
3i	1660, 1700		5.17 (2H, с, CH_2); 7.55–7.85 (8H, м, $4'\text{-Ph}$, $5'\text{-}$, 7-, 9-H); 8.12 (1H, т, $J = 8.0$, 8-H); 8.50 (1H, д, $J = 8.0$, 6-H)
3j	1650, 1690	1260 (COC)	4.17 (3H, с, OCH_3); 4.22 (3H, с, OCH_3); 5.21 (2H, с, CH_2); 7.09 (1H, с, 9-H); 7.60–7.80 (6H, м, $4'\text{-Ph}$, $5'\text{-H}$); 7.87 (1H, с, 6-H)
3k	1660, 1700		5.18 (2H, с, CH_2); 7.54–7.83 (7H, м, $4'\text{-Ar}$, $5'\text{-}$, 7-, 9-H); 8.12 (1H, т, $J = 8.0$, 8-H); 8.51 (1H, д, $J = 8.0$, 6-H)
3l	1650, 1700		2.60 (3H, с, CH_3); 5.21 (2H, с, CH_2); 7.50 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 7.58–7.78 (5H, м, $4'\text{-Ar}$, $5'\text{-H}$); 7.95 (1H, д, $J = 8.0$, 8-H); 8.28 (1H, с, 6-H)
3m	1640, 1690		2.92 (3H, с, CH_3); 5.20 (2H, с, CH_2); 7.58–7.80 (6H, м, $4'\text{-Ar}$, $5'\text{-}$, 9-H); 7.95 (1H, д, $J = 8.0$, 8-H); 8.40 (1H, д, $J = 8.0$, 6-H)
3n	1650, 1700	1260 (COC)	4.17 (3H, с, OCH_3); 4.21 (3H, с, OCH_3); 5.20 (2H, с, CH_2); 7.08 (1H, с, 9-H); 7.66 (5H, м, $4'\text{-Ar}$, $5'\text{-H}$); 7.87 (1H, с, 6-H)
3o	1660, 1720		5.20 (2H, с, CH_2); 7.35 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 7.60–7.80 (5H, м, $4'\text{-Ar}$, $5'\text{-H}$); 8.38 (1H, д, д, $^3J = 8.0$, $^4J = 2.0$, 8-H); 8.80 (1H, д, $J = 2.0$, 6-H)
3p	1660, 1700		5.23 (2H, с, CH_2); 7.66 (7H, м, $4'\text{-Ar}$, $5'\text{-}$, 7-, 9-H); 8.56 (1H, д, $J = 8.0$, 6-H)
3q	1670, 1690		5.17 (2H, с, CH_2); 7.55–7.86 (7H, м, $4'\text{-Ar}$, $5'\text{-}$, 7-, 9-H); 8.12 (1H, т, $J = 8.0$, 8-H); 8.50 (1H, д, $J = 8.0$, 6-H)
3r	1650, 1710		2.61 (3H, с, CH_3); 5.16 (2H, с, CH_2); 7.52 (1H, д, $J = 8.0$, 9-H); 7.60–8.00 (6H, м, $4'\text{-Ar}$, $5'\text{-}$, 8-H); 8.29 (1H, с, 6-H)
3s	1640, 1680	1265 (COC)	4.17 (3H, с, OCH_3); 4.22 (3H, с, OCH_3); 5.20 (2H, с, CH_2); 7.09 (1H, с, 9-H); 7.61 (2H, д, $J = 8.0$, $4'\text{-Ar}$); 7.70 (1H, с, $5'\text{-H}$); 7.80 (2H, д, $J = 8.0$, $4'\text{-Ar}$); 7.90 (1H, с, 6-H)
3t	1660, 1700		5.20 (2H, с, CH_2); 7.56–7.77 (7H, м, $4'\text{-Ar}$, $5'\text{-}$, 7-, 9-H); 8.42 (1H, д, $J = 8.0$, 6-H)
3u	1670, 1700		5.16 (2H, с, CH_2); 7.56–7.76 (7H, м, $4'\text{-Ar}$, $5'\text{-}$, 8-, 9-H); 8.15 (1H, д, д, $^3J = 8.0$, $^4J = 4.0$, 6-H)

1	2	3	4
3v	1660, 1700	2820, 2850 (CH)	1.94 (6H, м, 3CH ₂ в Ad); 2.12 (6H, м, 3CH ₂ в Ad); 2.23 (3H, CH _{Ad}); 5.15 (2H, с, CH ₂); 7.29 (1H, с, 5'-H); 7.55 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, 9-H); 7.76 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, 7-H); 8.10 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, 8-H); 8.45 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, 6-H)
3w	1660, 1700	2820, 2850 (CH)	1.94 (6H, м, 3CH ₂ в Ad); 2.12 (6H, м, 3CH ₂ в Ad); 2.23 (3H, CH _{Ad}); 2.59 (3H, с, CH ₃); 5.12 (2H, с, CH ₂); 7.37 (1H, с, 5'-H); 7.48 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, 9-H); 7.92 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, 8-H); 8.29 (1H, с, 6-H)
3x	1640, 1700	2850 (CH)	2.09 (4H, с, H _{R1+R2}); 2.95 (4H, с, H _{R1+R2}); 5.07 (2H, с, CH ₂); 7.50 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, 9-H); 7.71 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, 7-H); 8.1 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, 8-H); 8.45 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, 6-H)
3y	1660, 1720	2850 (CH)	2.09 (4H, с, H _{R1+R2}); 2.59 (3H, с, CH ₃); 2.93 (4H, с, H _{R1+R2}); 5.04 (2H, с, CH ₂); 7.42 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, 9-H); 7.90 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, 8-H); 8.27 (1H, с, 6-H)
3z	1650, 1710		2.07 (4H, с, H _{R1+R2}); 2.93 (4H, с, H _{R1+R2}); 5.47 (2H, с, CH ₂); 7.28 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, 9-H); 8.35 (1H, д, д, ³ <i>J</i> = 8.0, ⁴ <i>J</i> = 2.0, 8-H); 8.75 (1H, д, <i>J</i> = 2.0, 6-H)

* В ИК спектрах бензотиазолилпроизводных **3a–f** наблюдается сильная полоса поглощения CSC, по-видимому, обусловленная асимметричными валентными колебаниями CSC (в ИК спектрах остальных соединений эта полоса слабая и среди других не выделяется); для соединений **3h, j, n, s** сильная полоса поглощения CSC обусловлена асимметричными валентными колебаниями СОС (полоса симметричных колебаний СОС малоинтенсивна и среди других полос не выделяется).

до 55%. Малоосновные антралиловые кислоты, такие как 5-нитро-, 3-метил-5-хлор- и 3,5-дихлорантралиловая, в данную реакцию не вступают.

Предполагаемый механизм реакции подтверждается модельными превращениями галогеннитрилов **1a–e** при их взаимодействии с вторичными [10, 11] и первичными [9, 11, 12] аминами, с образованием продуктов типа **4** и **5** соответственно. Структура продуктов **3a–z** подтверждена данными ИК спектроскопии и ЯМР ¹H, а также идентичностью соединений **3a, g** образцам, полученным другим методом [9].

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a, g, i, k, q, w, x**, записанных в ДМСО-d₆, наблюдается однопротонный дублет протона 6-H в области 8.4–8.5 м. д. Сдвиг этого сигнала в слабое поле по сравнению с сигналом 6-H в исходной антралиловой кислоте (при 7.8 м. д.) обусловлен дезэкранирующим влиянием магнитноанизотропной карбонильной группы в положении 5. В спектрах указанных соединений присутствует также двухпротонный синглет группы CH₂ в области 4.5–4.8 м. д., наличие которого позволяет утверждать, что в данных условиях соединения **3a, g, i, k, q, w, x** существуют в кетонной таутомерной форме. Однако в CF₃COOD сигнал метиленовой группы медленно уменьшается во времени (полностью исчезает через 1–2 ч). Это свидетельствует о дейтерировании соединений **3a–z** по положению 1, протекающему, очевидно, через енольную форму.

В ИК спектрах пирроло[1,2-*a*]хиназолиндионов **3a–z** присутствуют две сильные полосы валентных колебаний карбонильных групп в области 1720–1680 (5-CO) и 1660–1640 см⁻¹ (2-CO)*. Валентные колебания связи N–H наблюдаются в виде слабых полос в области 3200–3150 см⁻¹.

Таким образом, нами разработан метод синтеза 3-гетарил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дионов, которые могут представлять интерес как биологически активные препараты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой полученных веществ осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах хлороформ–метанол, 9 : 1, и бензол–этанол, 9:1. ИК спектры записаны на приборе Pye Unicam SP 3-300 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны в ДМСО-*d*₆, CF₃CO₂D на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц).

Аналитические характеристики 3-гетарил-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дионов приведены в табл. 1, спектральные характеристики – в табл. 2.

2-Гетарил-3-оксо-4-хлорбутиронитрилы **1a–e** [10, 12] и замещенные 2-аминобензойные кислоты **2** [13, 14] получены согласно известным методикам.

2-[4-(1-Адамантил)тиазол-2-ил]-3-оксо-4-хлорбутиронитрил (1f). А. К раствору 9.3 г (0.093 моль) тиоцианацетамида в 50 мл этанола добавляют 24 г (0.093 моль) 1-(α -бромацетил)адамантила [15], при этом происходит разогревание смеси и растворение бромкетона, через 10 мин выпадают желтые кристаллы гидробромида 4-(1-адамантил)-2-цианометилтиазола. Смесь охлаждают, осадок гидробромида отфильтровывают и промывают этанолом. Полученные кристаллы обрабатывают 25% раствором аммиака (около 50 мл), при этом они превращаются в масло, которое отделяют с помощью делительной воронки. Водно-аммиачный слой экстрагируют бензолом (2 × 30 мл), экстракт объединяют с полученным маслом, промывают водой (2 × 50 мл) и высушивают MgSO₄. Бензол отгоняют в вакууме водоструйного насоса, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 176–181 °С (0.07 мм рт. ст.), которая кристаллизуется в приемнике. Получают 17 г (71%) 4-(1-адамантил)-2-цианометилтиазола. Т. пл. 47 °С. Спектр ЯМР ¹H (в ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 7.20 (1H, с, 5-H); 4.50 (2H, с, CH₂); 2.02 (3H, м, 3CH в Ad); 1.92 (6H, м, 3CH₂ в Ad); 1.73 (6H, м, 3CH₂ в Ad). Найдено, %: N 9.92; S 11.01. C₁₅H₁₈N₂S. Вычислено, %: N 9.71; S 11.12.

Б. К раствору 5.1 г (0.02 моль) 4-(1-адамантил)-2-цианометилтиазола и 1.7 мл (0.021 моль) пиридина в 8 мл сухого диоксана добавляют 1.6 мл (0.021 моль) хлорацетилхлорида. При этом происходит разогревание смеси и выпадает желтый осадок. Полученную смесь нагревают на водяной бане 1 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают, промывают диоксаном, затем водой. Получают 6.1 г (91%) соединения **1f**. Т. пл. 178 °С (из диоксана). Спектр ЯМР ¹H (в ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 13.20 (1H, шир. с, NH); 7.25 (1H, с, 5-H); 4.40 (2H, с, CH₂); 2.02 (3H, м, 3CH в Ad); 1.92 (6H, м, 3CH₂ в Ad); 1.76 (6H, м, 3CH₂ в Ad). Найдено, %: Cl 10.52; N 7.79; S 8.93. C₁₇H₁₉ClN₂OS. Вычислено, %: Cl 10.59; N 7.68; S 8.79.

3-Оксо-2-(4,5,6,7-тетрагидробензотиазол-2-ил)-4-хлорбутиронитрил (1g). А. К горячему раствору 40 г (0.4 моль) тиоцианацетамида в 250 мл изопропанола добавляют 70.8 г (0.4 моль) 2-бромциклогексанона и кипятят смесь 1.5 ч. Растворитель упаривают в вакууме, полученное масло обрабатывают 25% раствором аммиака (150 мл). Водно-аммиачный слой экстрагируют бензолом (3 × 50 мл), объединенный экстракт промывают водой (2 × 50 мл) и высушивают MgSO₄. Бензол отгоняют в вакууме водоструйного насоса, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 123–128 °С (0.06 мм рт. ст.). Получают 58 г

* Ранее в работах [7–9] ошибочно было сделано обратное отнесение полос поглощения карбонильных групп. Анализ ИК спектров замещенных синтезированных соединений **3** показал, что введение заместителей в положения 7, 8, и 9 оказывает заметное влияние лишь на положение более коротковолновой полосы поглощения, что позволяет отнести ее как колебание группы 5-CO.

(81%) 4,5,6,7-тетрагидро-2-цианометилбензотиазола. Спектр ЯМР ^1H (в ДМСО- d_6), δ , м. д.: 4.50 (2H, с, CH_2); 2.02 (4H, м, 4-, 4-, 7-, 7- H_2); 1.92 (4H, м, 5-, 5-, 6-, 6- H_2). Найдено, %: N 15.82; S 18.11. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 15.73; S 17.97.

Б. К раствору 3.2 мл (0.02 моль) 2-цианометил-4,5,6,7-тетрагидробензотиазола и 1.7 мл (0.021 моль) пиридина в 10 мл сухого диоксана добавляют 1.6 мл (0.021 моль) хлорацетилхлорида. При этом происходит разогревание смеси и выпадает желтый осадок. Полученную смесь нагревают на водяной бане 1 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают, промывают диоксаном, затем водой. Получают 4.0 г (80%) соединения **1g**. Т. пл. 205 °С (из диоксана). Спектр ЯМР ^1H (в ДМСО- d_6), δ , м. д.: 13.20 (1H, шир. с, NH); 4.40 (2H, с, CH_2); 2.50 (4H, м, $\text{H}_{\text{R1+R2}}$); 1.76 (4H, м, $\text{H}_{\text{R1+R2}}$). Найдено, %: Cl 13.96; N 10.02; S 11.13. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: Cl 13.92; N 11.00; S 11.26.

3-(2-Бензотиазолил)-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дион (3a). (Общая методика синтеза **3-(4-R¹-5R²-тиазолил-2)-1,2,4,5-тетрагидропирроло[1,2-*a*]хиназолин-2,5-дионов (3a-z)**). К суспензии 0.75 г (0.003 моль) 2-(2-бензотиазолил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрила **1a** и 0.45 г (0.0035 моль) антралиновой кислоты **2** в 5 мл диоксана добавляют 0.48 мл (0.0035 моль) триэтиламина и кипятят 6 ч до исчезновения исходного нитрила **1a** из реакционной смеси (ТСХ). Смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают диоксаном, затем водой. Осадок высушивают и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0.80 г соединения **3a**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. Wolf, B. Duffy, US Pat. 3883524; *Chem. Abstr.*, **83**, 131624 (1975).
2. F. Ishikawa, A. Kosasayama, K. Abiko, Jpn Pat. 7844593; *Chem. Abstr.*, **89**, 194584 (1978).
3. M. Suesse, Ger. (East) Pat. 142333; *Chem. Abstr.*, **94**, 175162 (1981).
4. T. Kurihara, T. Tani, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 945 (1980).
5. K. Osaki, Y. Yamada, T. Oine, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2234 (1983).
6. H. G. Nehning, H. Haber, *Monatsch. Chem.*, **119**, 1405 (1988).
7. Ф. С. Бабичев, Ю. М. Воловенко, *Укр. хим. журн.*, **43**, 711 (1977).
8. В. А. Ковтуненко, И. П. Купчевская, В. С. Толмачева, В. М. Кисель, Ю. М. Воловенко, *Укр. хим. журн.*, **61**, 43 (1995).
9. Е. В. Реснянская, Т. В. Шокол, Ю. М. Воловенко, А. В. Твердохлебов, *ХГС*, 1412 (1999).
10. Ю. М. Воловенко, Т. А. Воловченко, А. В. Твердохлебов, *ХГС*, 1101 (2001).
11. А. В. Твердохлебов, Ю. М. Воловенко, Т. В. Шокол, *ХГС*, 50 (1998).
12. Ю. М. Воловенко, Т. В. Шокол, А. С. Меркулов, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **59**, 55 (1993).
13. A. Mooradian, C. Suter, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3507 (1949).
14. Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер, *Изатин и его производные*, Штинца, Кишинев, 1977, 50.
15. H. Stetter, E. Rausher, *Chem. Ber.*, **93**, 2054 (1960).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033,
Украина
e-mail: atver@mail.univ.kiev.ua

Поступило в редакцию 23.06.2000