

УДК 547.856

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ХИНАЗОЛИНТИОНОВ С ЭФИРАМИ ПРОПИОЛОВОЙ И АЦЕТИЛЕНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТ

О.Д.Буй, И.М.Гелла, С.В.Шишкина*, О.В.Шишкин*,
В.И.Мусатов*, В.Д.Орлов

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина,
61077, Украина, г. Харьков, пл. Свободы, 4. E-mail: ivan.m.gella@univer.kharkov.ua

* Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины

Ключевые слова: этилпропионат; диэтилацетилендикарбоксилат; октагидро-2-хиназолинтионы

Взаимодействием октагидро-2-хиназолинтионов с этилпропионатом и эфирами ацетилендикарбонической кислоты получены ароматические производные гексагидро-2-хиназолинтионов. Строение полученных соединений доказано спектральными методами и РСА.

INTERACTION OF PARTIALLY HYDROGENIZED QUINAZOLINETHIONES WITH THE ESTERS OF PROPIOLIC AND ACETYLENEDICARBOXYLIC ACIDS

O.D.Buy, I.M.Gella, S.V.Shishkina, O.V.Shishkin, V.I.Musatov, V.D.Orlov

The aromatic derivatives of hexahydro-2-quinazolinethiones have been obtained by the interaction of octahydro-2-quinazolinethiones with ethylpropiolate and the esters of acetylenedicarboxylic acid. The structure of the compounds obtained has been proven by the spectral methods and X-ray diffraction analysis.

ВЗАЄМОДІЯ ЧАСТКОВО ГІДРОВАНІХ ХІНАЗОЛІНТІОНІВ З ЕСТЕРАМИ ПРОПІОЛОВОЇ ТА АЦЕТИЛЕНДИКАРБОНОВОЇ КИСЛОТ

О.Д.Буй, І.М.Гелла, С.В.Шишкіна, О.В.Шишкін, В.І.Мусатов, В.Д.Орлов

Взаємодією октагідро-2-хіназолінтіонів з етилпропіолатом та естерами ацетилендикарбонічної кислоти отримані ароматичні похідні гексагідро-2-хіназолінтіонів. Будову отриманих сполук доведено спектральними методами та РСА.

Интерес к производным 2,3-дигидро-5Н-тиазоло[2,3-*b*]хиназолина обусловлен тем, что среди них выявлены соединения, обладающие противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [1]. Одним из удобных методов их получения является процесс присоединения серусодержащих соединений по тройной связи ацетиленкарбоновых кислот. В настоящей работе исследовано строение продуктов присоединения эфиров пропиоловой и ацетилендикарбонической кислот к октагидро-2Н-хиназолинтионам.

При взаимодействии 4-арил-8-арилден-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-2-хиназолинтионов (1а-д) с этилпропиолатом образуются гексагидро-2-хиназолинсульфанил-2-пропеноаты 2, дигидропиримидиновый цикл которых под действием кислорода воздуха легко ароматизуется, образуя соединения 3 (схема 1).

При этом первоначально образуется смесь соединений 2 и 3, что подтверждается ТСХ и данными ПМР спектроскопии. Интермедиат 2b был выделен в индивидуальном состоянии, в его ПМР-спектре наблюдаются сигналы протона Н4 в райо-

не 4,8-4,9 м.д., протона NH группы при 8,2-8,3 м.д., тогда как в спектрах соединений 3 сигналы этих протонов в вышеуказанных интервалах отсутствуют. Наличие сигналов винильных протонов при 6,2 м.д. (1H, д) и 8,4 м.д. (1H, д) с $^3J=10,3$ Гц, что характерно как для соединений 2, так и 3, свидетельствует о том, что эта реакция протекает как транс-присоединение с образованием ациклических продуктов с цис-конфигурацией двойной связи. Физико-химические и спектральные характеристики соединений 2b, 3a-с приведены в табл. 2, 3.

Ранее было установлено, что в случае эфиров ацетилендикарбонической кислоты реакция с соединениями, содержащими тиокарбамоильную группу (тиоамиды, тиомочевины, тиосемикарбазиды), сопровождалась гетероциклизацией в результате внутримолекулярного ацилирования иминного атома азота с образованием тиазолинового или тиазинового цикла [2, 3]. Дальнейшие исследования показали, что предпочтительным является образование пятичленного цикла [4-7]. В случае реакции 2-меркаптобензимидазола с диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD) [8] были иденти-

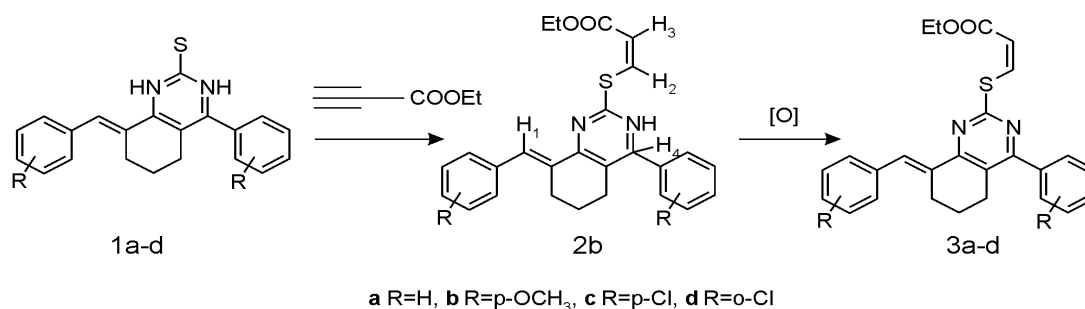


Схема 1

Таблица 1

Экспериментальные и расчётные данные диэдральных углов и КССВ для соединения 5а

Угол ^{a)}	Диэдральные углы, φ°			КССВ, Hz		Эксперимент, 5а ^{c)}
	Данные PCA(5с)	Вычисл., AM 1		Вычисл., ^{b)}		
		5а cis	5а trans	5а cis	5а trans	
8а7е	55,8	58,7	59,9	3,2	2,9	4,3
8е7е	61,6	175,9	57,5	13,8	3,4	5,4
8е7а	56,6	58,4	60,1	3,2	2,9	4,4
8а7а	174,0	58,9	177,6	3,1	13,9	5,7
7а6е	47,9	45,0	42,6	5,9	5,9	4,3
7а6а	165,6	72,3	159,8	1,2	12,4	6,0
7е6а	47,5	45,3	42,1	5,8	6,5	6,8
7е6е	70,2	162,6	75,0	12,8	0,9	4,9

a) - обозначения даны для транс-конфигурации;

b) - расчет величин КССВ выполнен по уравнению Альтона (программа MestRe-J);

c) - экспериментальные КССВ получены итерационной симуляцией экспериментального спектра ПМР.

фицированы оба возможных продукта циклизации. Примечательно, что первоначально образующийся тиазолон способен к рециклизации до соответствующего тиазинона.

При взаимодействии 1а-d с эфирами ацетилендикарбоновых кислот (4а,b) образуются с высоким выходом алкил-2-[3-оксо-5-арил-9-[(Е)-арилиден]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,3]тиазоло[2,3-б]хиназолин-2(3Н)-илиден]ацетаты (5а-d), причём

промежуточных ациклических продуктов выделить не удалось (схема 2).

Образование продуктов гетероциклизации 5а-h подтверждается наличием в ИК-спектрах валентных колебаний циклической С=О группы в районе 1716-1724 см⁻¹, а также спектрами ПМР (см. табл. 2, 3). В них отсутствуют сигналы протонов NH-групп, зато наблюдаются сигналы протонов метилиденовых групп при С-2 и С-8, протона при

Таблица 2

Физико-химические и спектральные данные полученных соединений

Соединение	Формула	T _{пл} , °C	Выход, %	ИК ν(C=O), см ⁻¹ , KBr	Масс, m/z(RI(%))
2b	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₄ S	166-168	60	1704	M ⁺ 490(23)383(41), 115(43), 103(70), 91(42)
3а	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	143-144	43	1696	355(100), 297(8), 115(18), 91(14), 77(13)
3с	C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	149-150	40	1692	M ⁺ 427(14), 425(65), 423(100), 165(34), 125(44)
5а	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	206-207	80	1688, 1720	M ⁺ 442(17), 365(73), 115(78), 91(91), 85(88)
5b	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₅ S	181-183	66	1692, 1720	M ⁺ 502(34), 121(63), 85(54)
5с	C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	203-205	72	1692, 1724	M ⁺ 511(9), 399(100), 401(35), 59(28)
5d	C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	195-197	79	1688	475(100), 85(63)
5е	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	117-118	70	1724	M ⁺ 456(28), 379(100), 115(51), 91(58)
5f	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₅ S	160-162	63	1692, 1724	M ⁺ 516(25), 409(44), 121(74), 85(100)
5g	C ₂₇ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	182-183	76	1688, 1716	M ⁺ 524(19), 413(78), 85(100)
5h	C ₂₇ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	180-181	71	1692, 1724	M ⁺ 524(19), 413(100), 165(31), 125(44), 85(73)
6	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	226-228	85	-	-

Таблица 3

Данные ЯМР ¹H спектров полученных соединений

Соединение	ЯМР ¹ H, δ м.д., DMSO-D ₆
2b	8,4д(1H, J10,6, H ₂) 8,3с(1H, NH) 7,4-7,1м(5H, ar+H ₁) 6,9д(4H, ar) 6,2с(1H, H) 4,2к(2H, CH ₂) 3,8д(6H, 2OCH ₃) 1,2т(3H, CH ₃)
3a	8,6д(1H, J10H, H ₂) 8,2с(1H, H ₁) 7,7-7,2м(10H, ar) 6,1д(1H, J10,0, H ₃) 4,2к(2H, CH ₂) 1,3т(3H, CH ₃)
3с	8,5д(1H, J10,4, H ₂) 8,2с(1H, H ₁) 7,7-7,6м(8H, ar) 6,1д(1H, J9,2, H ₃) 4,2к(2H, CH ₂) 2,8-3,0м(4H, 2CH ₂) 1,8с(2H, CH ₂) 1,3т(3H, CH ₃)
5a	7,4с(1H, H ₁) 7,1-7,2 м(ar, 10H) 6,7с(1H, H ₂) 5,6с(1H, H ₅) 3,8с(3H, OCH ₃)
5b	7,4с(1H, H ₁) 7,2д(4H, ar) 6,8т(4H, ar) 6,7с(1H, H ₂) 5,5с(1H, H ₅) 3,8д(9H, 3OCH ₃) 2,6-2,7м(2H, CH ₂) 2,1м(1H, CH ₂) 1,9м(1H, CH ₂) 1,6м(2H, CH ₂)
5с	7,4с(1H, H ₁) 7,2-7,35д(8H, ar) 6,7с(1H, H ₂) 5,7с(1H, H ₅) 3,6д(3H, OCH ₃) 2,4-2,7м(2H, CH ₂) 2,2м(1H, CH ₂) 1,9м(1H, CH ₂) 1,6 м(2H, CH ₂)
5d	7,4-7,6м(9H, ar+H ₁) 6,7с(1H, H ₂) 6,1с(1H, H ₅) 3,8д(3H, OCH ₃) 2,4м(2H, CH ₂) 2,2м(1H, CH ₂) 1,9м(1H, CH ₂) 1,6м(2H, CH ₂)
5e	7,2-7,4м(11H, ar+H ₁) 6,7с(1H, H ₂) 5,7с(1H, H ₅) 4,2-4,3к(2H, CH ₂) 2,4-2,6м(2H, CH ₂) 2,2м(1H, CH ₂) 1,9м(1H, CH ₂) 1,5м(2H, CH ₂) 1,2т(3H, CH ₃)
5f	7,3с(1H, H ₁) 7,2к(4H, ar) 6,8к(4H, ar) 6,7с(1H, H ₂) 5,5с(1H, H ₅) 4,3к(2H, CH ₂) 3,8д(6H, 2OCH ₃) 1,3т(3H, CH ₃)
5g	7,4с(1H, H ₁) 7,2-7,4м(8H, ar) 6,7с(1H, H ₂) 5,6с(1H, H ₅) 4,3к(2H, CH ₂) 2,4-2,7м(2H, CH ₂) 2,2м(1H, CH ₂) 1,9м(1H, CH ₂) 1,6м(2H, CH ₂) 1,3т(3H, CH ₃)
5h	7,4с(1H, H ₁) 7,2-7,4м(8H, ar) 6,7с(1H, H ₂) 5,7с(1H, H ₅) 4,3к(2H, CH ₂) 2,7м(1H, CH ₂) 2,6м(1H, CH ₂) 2,2м(1H, CH ₂) 1,9м(1H, CH ₂) 1,6м(2H, CH ₂) 1,3т(3H, CH ₃)
6	6,77с(1H, H ₂), 5,90 с(1H, H ₅), 2,34м(1H, H _{6a}), 1,92м(1H, H _{6e}), 2,79м(1H, H _{7a}), 2,67м(1H, H _{7e}), 7,17д(1H, H ₈), 7,24т(1H, H ₉), 7,29т(1H, H ₁₀), 7,84д(1H, H ₁₁), 7,44м(4H, 4-Cl-C ₆ H ₄)

С-4 и мультиплеты протонов трех метиленовых групп. Протоны 7-CH₂- и 5-CH₂-групп однозначно относятся по наличию кросс-пиков от дальних констант спин-спинового взаимодействия (KCCSB) с протонами при С-4 и 8-метиленовой группы в 2D ¹H-COSY спектре.

Использование гетероядерного ¹H-¹³C корреляционного спектра (HMQC) позволило отнести сигналы в спектре ¹³C-ЯМР (см. эксперимент. часть). Тем не менее, однозначно доказать образование тиазолинонового цикла на основании только спектральных данных затруднительно. Поэтому был выращен кристалл соединения 5с и проведен его рентгеноструктурный анализ (рис. 1). Этот эксперимент показал, что в симметрически независимой части элементарной ячейки выявляются две молекулы 5с (А и В), отличающиеся

некоторыми геометрическими параметрами. Дигидропиримидиновое кольцо и пятичленный гетероцикл в обеих формах плоские с точностью до 0,02 Å°. Циклогексеновое кольцо находится в конформации полукресло (параметры складчатости: S = 0,72, Θ = 35,8°, Ψ = 15,2° [9] в молекуле А и S = 0,72, Θ = 35,4°, Ψ = 17,5° в молекуле В). Экзоциклическая двойная связь С(6)-С(20) и эндоциклическая двойная связь С(2)-С(7) несколько развернуты относительно друг друга (торсионный угол С(20)-С(6)-С(7)-С(2) 168,9(4)° в А и 167,8(4)° в В). Такая ориентация двойных связей, вероятно, стабилизирована аттрактивными взаимодействиями между атомами Н(20) и N(1), расстояние между которыми равно 2,36 Å° в А и 2,38 Å° в В, угол С-Н:N- 107° в А и В, что позволяет предположить образование слабой внутримолеку-

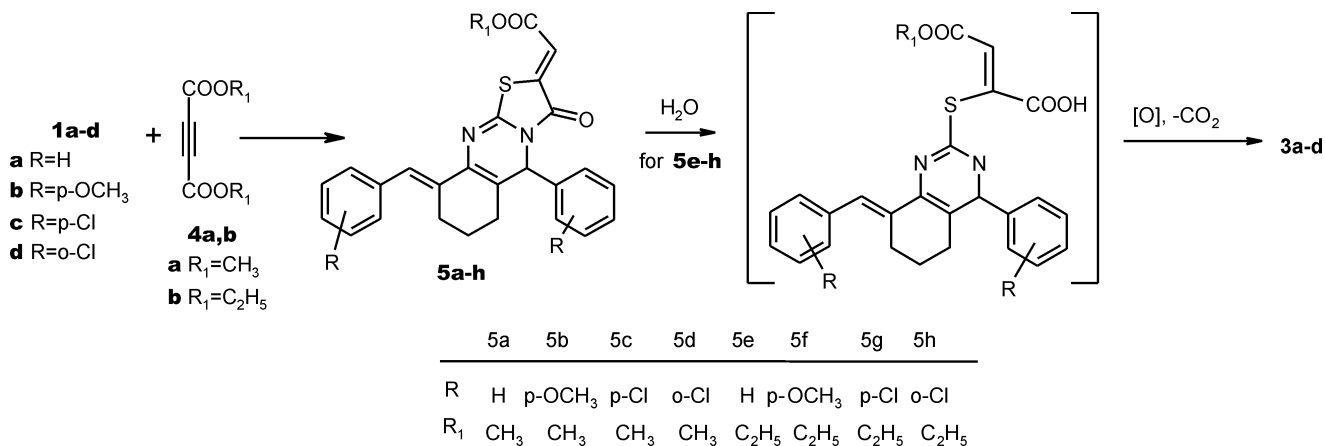


Схема 2

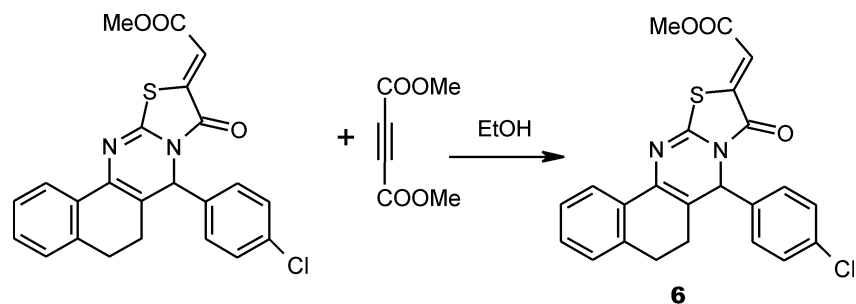


Схема 3

H5a/H5e, H6a, H6e; H5e/H5a, H6a, H6e; H6a/H5e, H5a, H6e; H6e/H5e, H5a, H6a. В ЯМР спектре ^{13}C сигналы атомов углерода, непосредственно связанные с атомами водорода, отнесены на основании гетероядерного корреляционного спектра ^1H - ^{13}C (HSQC), четвертичных атомов углерода на основании ^1H - ^{13}C корреляции по дальним (^2J , ^3J) КССВ (HMBC) (рис. 2). Спектр HMQC содержит следующие корреляционные пары (σ , м.д. (^1H)/ σ , м.д. (^{13}C)): 6,77 (2-Н)/110,2; 5,90 (5-Н)/58,8; 2,34 (6a-Н), 1,92 (6e-Н)/24,6; 2,79 (7a-Н), 2,67 (7e-Н)/26,9; 7,17 (8-Н)/127,9; 7,24 (9-Н)/128,4; 7,29 (10-Н)/127,0; 7,84 (11-Н)/123,2; 7,44 (4-Cl-C6H4)/130,1, 129,3, 133,7.

Как и в предыдущем случае, расчеты показывают возможность существования двух близких по энергии конформеров, образующихся за счет скручивания молекулы вокруг С-С связи между бензольным и пиримидиновым кольцами и различающихся знаком угла поворота. В результате в спектре ПМР наблюдаются усредненные величины химсдвигов и вицинальных КССВ протонов CH_2 - CH_2 группы.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР измерены на приборах VXR-300 VARIAN, Varian-500 JNOVA+ в ДМСО, внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры зарегистрированы в таблетках KBr на приборе Specord IR-75. Масс-спектры сняты на приборе MS MI-1201Э, (4 кэВ, бомбардировка быстрыми атомами Ag в глицериновой матрице) и Varian Mat-311A, 70 эВ. Ход реакции и чистоту полученных веществ контролировали при помощи ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах толуол-этанол (9:1), проявление — пары йода и нагревание.

Этил(Z)-3-((4-хлорофенил)-8-[(E)-(4-хлорофенил)метилен]-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2-хиназолин-2(3H)илиден]ацетат (3c).

1 г (0,0027 Моль) соответствующего тиона растворяют в минимальном количестве смеси растворителей (этанол-толуол) и добавляют 0,29 г (0,0029 Моль) этилпропиолат. Реакционную смесь перемешивают и оставляют на сутки. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают чистым этанолом и сушат на воздухе. Выход — 0,5 г (40%). Т. пл. — 149-150°C.

Соединения 2b, 3a получены аналогично.

Этил 2-[5-(4-хлорофенил)-9-[(E)-(4-хлорофенил)метилен]-3-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,3]тиазоло[2,3-b]хиназолин-2(3H)илиден]ацетат (5g).

К 1 г (0,0025 Моль) тиона (1c) в 20 мл этанола добавляют 0,55 г (0,0032 Моль) диэтилацетилен дикарбоксилата. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником до полного исчезновения исходного тиона в реакционной смеси (контроль по ТСХ) и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают чистым растворителем и сушат на воздухе. Выход — 1 г (76%). Т.пл. — 182-183°C.

Соединения 5e-h получены аналогично. После выделения основного продукта 5e маточный раствор упаривают на ротаторном испарителе, остаток растворяют в толуоле и хроматографируют на колонке с Al_2O_3 . Отбирают фракцию, не содержащую остатков основного продукта, упаривают растворитель. Из полученного остатка закристаллизовалось вещество светло-жёлтого цвета. Полученный продукт отфильтровывают, сушат на воздухе. Данные ЯМР ^1H -, масс-спектров идентичны указанным в табл. 2, 3 для 3a.

В синтезе соединений 5a-d в качестве растворителя используют изопропанол. Для соединения 5a был измерен также спектр ЯМР ^{13}C , σ , м.д.: 22,1(6- CH_2), 27,1(5- CH_2), 27,3(7- CH_2), 53,3(OCH_3), 60,1(4- CH), 116,1(1- C'), 120,9(5a- C), 125,2(= CH -Ar), 127,2(4- C''), 128,1(2 3- C'''), 128,9(2 2- C'''), 129,2(4- C'''), 129,6(2 3- C'''), 129,8(2 2- C'''), 133,8(10- C), 137,9(1- C'''), 139,9(1- C'''), 140,9(2- C), 149,9(3- C), 163,6(2- C'), 166,6(11- C).

Рентгеноструктурный анализ

Кристаллы 5c триклинные, $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}_2$, при 20°C $a = 9,065(4)$, $b = 14,709(8)$, $c = 18,881(9)$ Å, $\alpha = 102,98(4)^\circ$, $\beta = 90,02(4)^\circ$, $\gamma = 99,67(4)^\circ$, $V = 2416(2)$ Å³, $M_r = 511,40$, $Z = 4$, пространственная группа P, $d_{\text{выч}} = 1,406$ г/см³, μ (MoK α) = 0,387 мм⁻¹, $F(000) = 1056$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 8945 отражений (8390 независимых, $R_{\text{int}} = 0,045$) измерены на автоматическом четырехкрупном дифрактометре "Siemens P3/PC" (MoK α , графитовый монохроматор, $2\theta/\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [11]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{эвк}}$ неводородного атома,

связанного с данным водородным ($n=1.5$ для метильной группы и $n=1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2=0,119$ по 8351 отражениям ($R_1=0,058$ по 4108 отражениям с $F4\sigma$ (F), $S=0,975$

Выводы

1. В результате проведенных исследований показано, что присоединение октагидрохиназолинтионов 1a-d к эфирам пропиоловой кислоты сопровождается окислительной ароматизацией пиримидинового цикла.

2. В случае эфиров ацетилендикарбоновой кислоты присоединение сопровождается гетероциклизацией с образованием тиазолонового цикла.

3. В отличие от аналогичных производных 2-меркаптобензимидазола в случае сольволиза тиазолонового цикла происходит не рециклизация, а ароматизация дигидропиримидинового цикла, сопровождающаяся частичным декарбоксилированием.

4. На основании данных рентгеноструктурного анализа, гомо- и гетероядерных корреляционных ЯМР-спектров установили строение продукта циклизации и сделали полное соотношение сигналов протонов в соединениях 5, 6.

Литература

1. Georgiev V.S., Bennett G.A., Radov L.A. et al. // *J. Heterocyc. Chem.* — 1986. — №23. — P. 1359-1362.
2. Giannola L.I., Palazzo S., Agozzino P. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin 1.* — 1978. — P. 1428-1431.
3. Acheson R.M., Wallis J.D. // *J. Chem. Soc. Perkin 1.* — 1981. — P. 415-422.
4. McKillop A., Bellinger G.C.A. // *Tetrahedron Lett.* — 1978. — №29. — P. 2621-2624.
5. Nagarajan K., Nair M.D., Desai J.A. // *Tetrahedron Lett.* — 1978. — №1. — P. 53-56.
6. Berseneva V.S., Tkachev A.V., Morzherin Y. Yu. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* — 1998. — P. 2133-2136.
7. Кауц В.Я., Лиепиньш Э.Э., Калвиньш И.Я., Лукевиц Э. // *XFC* — 1990. — №1. — С. 120-125.
8. Wade J.J. // *J. Org. Chem.* — 1979. — Vol. 44, №11. — P. 1816-1819.
9. Zefirov N.S., Palyulin V.A., Dashevskaya E.E. // *J. Phys. Org. Chem.* — 1990. — Vol. 3. — P. 147-154.
10. Зефирова Ю.В., Зоркий П.М. // *Успехи химии.* — 1989. — Т. 58, №5. — С. 713-776.
11. Sheldrick G.M. *SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data.* — 1998. — Rev. 5.1.

Надійшла до редакції 18.07.2005 р.