

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-ПРОПАРГИЛСУЛЬФАНИЛХИНАЗОЛИНА С БРОМОМ И ИОДОМ

© 2020 г. Д. Г. Ким, Е. И. Бахтеева\*, В. В. Шарутин

Южно-Уральский государственный университет, пр. Ленина 76, Челябинск, 454080 Россия  
\*e-mail: evgesheck1990@gmail.com

Поступило в Редакцию 3 июля 2020 г.

После доработки 3 июля 2020 г.

Принято к печати 19 июля 2020 г.

Циклизацией 4-пропаргилсульфанилхиназолина под действием иода получен трийодид 3-йодметил[1,3]-тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния, который восстанавливается иодидом натрия с образованием иодида 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния. Взаимодействие с бромом в дихлорметане приводит к образованию бромиды 3-бромметил[1,3]тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния, а в уксусной кислоте – гидробромиды 2-(2-аминофенил)-4-дибромметил-1,3-тиазола.

**Ключевые слова:** хиназолин-4(3*H*)-тион, 4-пропаргилсульфанилхиназолин, тиазоло[3,2-*c*]-хиназолин, галогенциклизация, 2-(2-аминофенил)-4-дибромметил-1,3-тиазол, домино-реакция

**DOI:** 10.31857/S0044460X20110086

Структуры, содержащие ядро хиназолина, обладают противоаллергической, антигипертонической, антимикробной, противогрибковой, противотуберкулезной и противосудорожной активностью [1–4]. В то же время в литературе практически отсутствуют данные о синтезах тиазоло[3,2-*c*]хиназолиниевых системах, что является целью настоящего исследования.

Известно, что алкилирование 2-меркапто-(3*H*)-хиназолин-4-она пропаргилбромидом осуществляют в этаноле или диоксане в присутствии гидроксида калия [5, 6]. В настоящей работе нами взаимодействием хиназолин-4(3*H*)-тиона **1** с пропаргилбромидом в водно-спиртовой среде (4:1) в присутствии гидроксида калия синтезирован 4-пропаргилсульфанилхиназолин **2** (схема 1) и изучено его взаимодействие с галогенами.

Состав и строение сульфида **2** подтверждается данными масс-спектрометрии и ЯМР. Так, в масс-спектре соединения **2** присутствуют характерные пики  $[M - H]^+$ ,  $[M - SAlk]^+$ ,  $[M - Alk]^+$ . Значительную интенсивность в спектре имеют пики ионов  $[M - SC_3H_3]^+$ ,  $[M - C_3H_3]^+$ .

В работе [7] описано взаимодействие 2-пропаргилсульфанилхиназолин-4-она с иодом в уксусной кислоте с образованием иодида 1-йодметилден-1,2-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]хиназолиния с экзоциклической двойной связью. Нами обнаружено, что реакция 4-пропаргилсульфанилхиназолина с иодом в хлороформе не останавливается на стадии образования трийодида 3-йодметилден-2,3-дигидротиазоло[3,2-*c*]хиназолиния **3a**, а идет дальнейшая изомеризация с образованием трийодида 3-йодметил[1,3]тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния **3b** с эндоциклической двойной связью (схема 2). При добавлении к раствору трийодида **3b** в ацетоне 10-кратного объема диэтилового эфира был выделен иодид 3-йодметил[1,3]тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния **3в**. Интересно, что при обработке трийодида **3b** иодидом натрия в ацетоне не образуется

Схема 1.

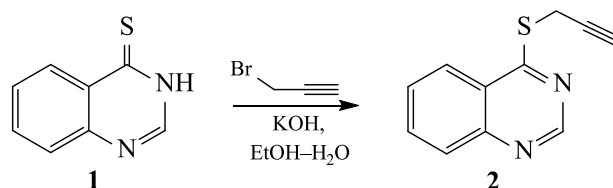


Схема 2.

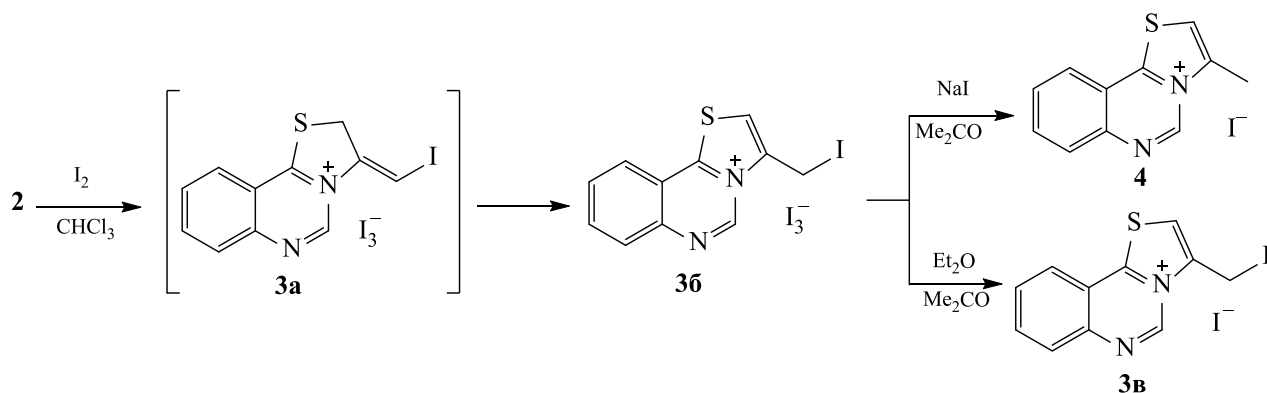
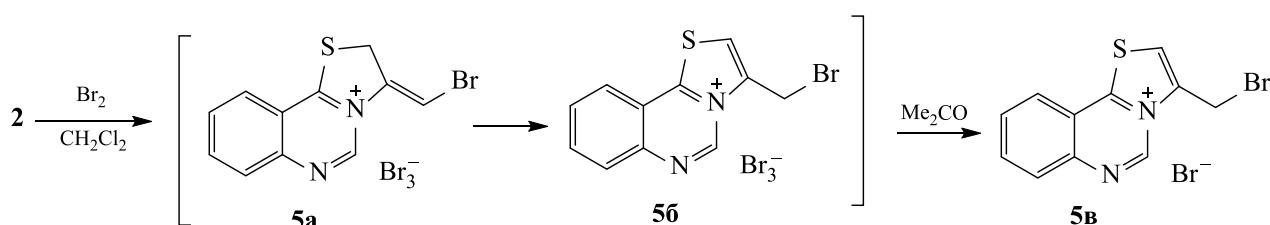


Схема 3.



моноиодид, как в работе [8], а происходит восстановление иодметильной группы в метильную с образованием иодида 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*c*]-хиназолиния **4**. По-видимому, происходит реакция иода с ацетоном с образованием иодоводорода, который восстанавливает иодметильную группу в метильную.

В спектре ЯМР  $^1H$  соединения **4** присутствуют сигналы протонов метильной группы при 2.90 м. д., а сигнал ароматического протона 5-Н смещен в область слабого поля на 0.84 м. д. по сравнению с сигналом протона 2-Н исходного сульфанила **2**.

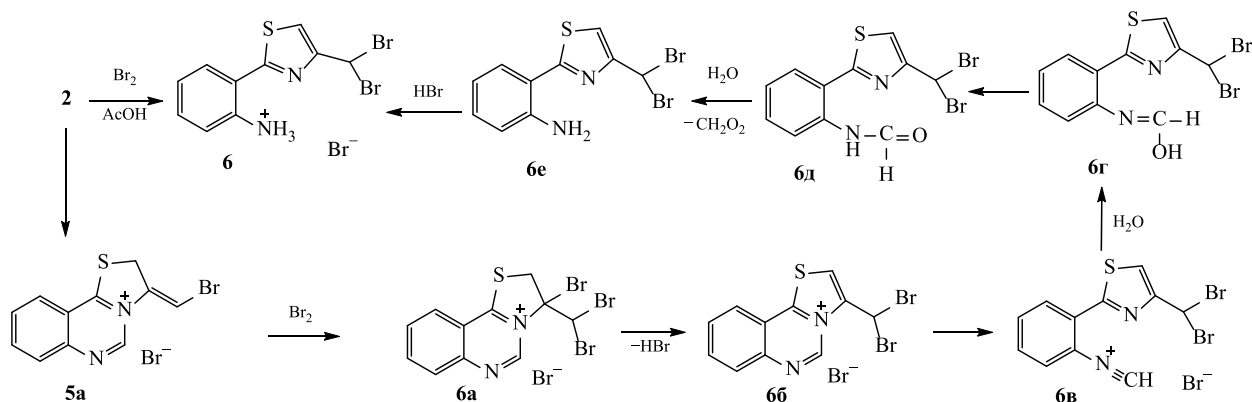
По литературным данным, 2-арил-4-пропаргилсульфанилхиназолины реагируют с бромом в  $CCl_4$  с образованием бромидов 3-бромметил-5-арил[1,3]тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния [9]. Мы изучили взаимодействие 4-пропаргилсульфанилхиназолина с бромом в дихлорметане и обнаружили, что происходит бромциклизация с образованием трибромидов 3-бромметил[1,3]тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния **5b**, который при обработке ацетоном превращается в бромид 3-бромметил[1,3]тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния **5b** (схема 3). По-видимому, образование бромидов **5b** с эндоциклической двойной связью протекает в результате изомеризации трибромидов **5a** с экзоциклической двойной связью.

В спектре ЯМР  $^1H$  бромидов **5b** сигнал протона 5-Н смещен в слабое поле на 0.68 м. д. по сравнению с сигналом протона 2-Н соединения **2**, что обусловлено появлением положительного заряда на атоме азота. Протоны групп  $SCH$  и  $CH_2Br$  резонируют при 8.05 и 4.72 м. д. соответственно, а сигналы протонов группы  $SCH_2$  отсутствуют.

Иначе протекает взаимодействие сульфидов **2** с бромом в уксусной кислоте, содержащей следы воды. Вместо ожидаемого бромидов **5b** получен гидробромид 2-(2-аминофенил)-4-дибромметил-1,3-тиазола **6** (схема 4). По-видимому, происходит домино-реакция: вначале, как и в дихлорметане, происходит бромциклизация с образованием трибромидов **5a**, затем протекают присоединение брома по двойной связи (**6a**), элиминирование бромоводорода (**6b**), раскрытие цикла (**6в**), затем гидролиз (**6г-е**) и взаимодействие с  $HBr$  с образованием тиазола **6** (схема 4). Ранее 2-(2-аминофенил)-4-фенилтиазол, близкий по структуре к соединению **6**, был получен нагреванием 2-(4-хиназолинсульфанил)ацетофенона с оксихлоридом фосфора [10].

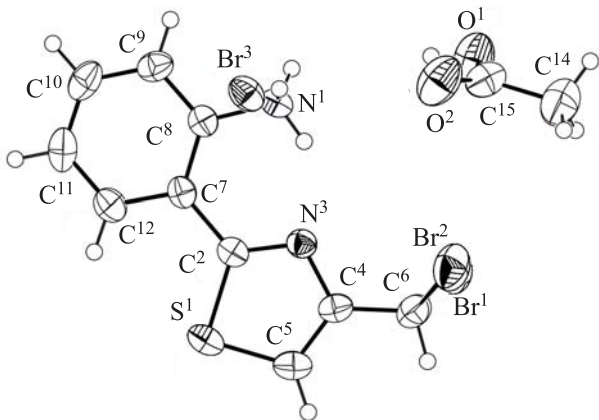
Структура гидробромидов **6** была установлена методом РСА (см. рисунок). Комплекс **6** содержит гетероциклический катион  $[C_{10}H_9N_2SBr_2]^+$ , анион  $Br^-$  и молекулу уксусной кислоты.

Схема 4.



Соединение **6** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе  $P2_1/n$  моноклинной сингонии в виде сольвата с уксусной кислотой. Тиазольный фрагмент в катионе плоский. Атомы  $\text{Br}^1$  и  $\text{Br}^2$  выходят из плоскости остальных атомов на 1.69 и 1.51 Å соответственно.

Таким образом, 4-пропаргилсульфанилхиназолин реагирует с иодом с образованием трииодида 3-иодметил[1,3]тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния, который при обработке ацетоном и диэтиловым эфиром превращается в иодид 3-иодметил[1,3]-тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния, а с иодидом натрия в ацетоне – в иодид 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния. При взаимодействии пропаргилсульфида с бромом в дихлорметане образуется бромид 3-бромметил[1,3]тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния, а в уксусной кислоте протекает домино-реакция с образованием гидробромида 2-(2-аминофенил)-4-дибромметил-1,3-тиазола.

Общий вид молекулы соединения **6** в кристалле.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц) записаны на приборах Bruker DRX-400, внутренний стандарт – ТМС, растворитель –  $\text{DMSO-}d_6$ . Масс-спектры сняты на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 UltraShimadzu (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108.

Соединение **1** синтезировано взаимодействием хиназолин-4(3*H*)-она с пентасульфидом фосфора в безводном пиридине по известному методу [11]. Пропаргилбромид – коммерческий продукт (Acros Organics).

**4-Пропаргилсульфанилхиназолин (2).** К раствору 0.81 г (5 ммоль) хиназолин-4-тиона и 0.28 г (5 ммоль) КОН в 30 мл воды добавляли 0.89 мл (10 ммоль) пропаргилбромида в 1 мл этанола. Полученную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок песочного цвета отфильтровывали и сушили. Выход 0.952 г (95%), т. пл. 82°C (хлороформ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.25 т (1H,  $\equiv\text{CH}$ ,  $J = 2.7$  Гц), 4.19 д (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J = 2.7$  Гц), 7.65–7.57 м (1H, 6-H), 7.88 д. д. д (1H, 5-H,  $J_1 = 8.3$ ,  $J_2 = 7.1$ ,  $J_3 = 1.2$  Гц), 8.07–7.98 м (2H, 8-H, 7-H), 9.03 с (1H, 2-H). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 200 (100)  $[M]^+$ , 199 (28)  $[M - \text{H}]^+$ , 172 (10)  $[M - \text{C}_2\text{H}_4]^+$ , 168 (18)  $[M - \text{S}]^+$ , 167 (25)  $[M - \text{SH}]^+$ , 168 (16), 161 (5)  $[M - \text{C}_3\text{H}_3]^+$ , 160 (9)  $[M - \text{C}_3\text{H}_4]^+$ , 155 (18), 130 (8), 129 (22)  $[M - \text{SC}_3\text{H}_3]^+$ , 103 (36), 102 (35), 76 (16), 75 (16), 71 (9), 51 (7), 39 (15). Найдено, %: С 65.73; Н 4.25; N 14.17.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 65.98; Н 4.03; N 13.99.

**Трииодид 3-иодметил[1,3]тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния (3б).** К раствору 0.06 г (0,3 ммоль) 4-пропаргилсульфанилхиназолина в 3 мл хлороформа прибавляли 0.156 г (0,6 ммоль) иода в

2 мл хлороформа. Полученную смесь оставляли на сутки при комнатной температуре. Образовавшийся коричневый осадок отфильтровывали и сушили. Выход 0.175 г (82%), т. пл. 136–138°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4.71 д (2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ,  $J = 3.0$  Гц), 8.05 м (1H, SCH), 8.23 д (1H, 7-H,  $J = 8.3$  Гц), 8.29 т (1H, 8-H,  $J = 3.0$  Гц), 8.40 м (1H, 9-H), 8.52 д (1H, 10-H,  $J = 8.2$  Гц), 9.70 с (1H, 5-H). Найдено, %: С 18.83; Н 1.29; N 3.77.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{I}_4\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 18.66; Н 1.14; N 3.96.

**Иодид 3-иодметил[1,3]тиазоло[3,2-с]хиназолиния (3в).** К раствору 0.106 г (0.15 ммоль) трииодида **3б** в 0.5 мл ацетона добавляли 10 мл диэтилового эфира. Полученную смесь оставляли на сутки при 0°C. Желтый осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.061 г (89%), т. пл. 161–163°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4.71 д (2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ,  $J = 2.9$  Гц), 8.04 т (1H, SCH,  $J = 7.7$  Гц), 8.23 д (1H, 7-H,  $J = 8.4$  Гц), 8.29 т (1H, 8-H,  $J = 3.0$  Гц), 8.40 м (1H, 9-H), 8.51 д (1H, 10-H,  $J = 8.2$  Гц), 9.70 с (1H, 5-H). Найдено, %: С 29.33; Н 1.89; N 6.34.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{I}_2\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 29.10; Н 1.78; N 6.17.

**Иодид 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-с]хиназолиния (4).** Смесь 0.071 г (0.1 ммоль) трииодида **3б**, 0.223 г (1.2 ммоль) иодида натрия (дигидрат) и 6 мл ацетона оставляли на 1 ч. Оранжевый осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.024 г (74%), т. пл. 180–182°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.90 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 1.0$  Гц), 8.09 д. д (1H, SCH,  $J = 8.2$ , 7.0, 1.3 Гц), 8.30 м (2H, H-7, H-8), 8.35 д. д (1H, H-10,  $J = 8.5$ , 1.3 Гц), 8.81 д. д (1H, H-9,  $J = 8.3$ , 1.3 Гц), 9.88 с (1H, H-5). Найдено, %: С 40.43; Н 2.85; N 8.77.  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{I}_1\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 40.26; Н 2.76; N 8.54.

**Бромид 3-бромметил[1,3]тиазоло[3,2-с]хиназолиния (5в).** К раствору 0.12 г (0.6 ммоль) 4-пропаргилсульфанилхиназолина в 5 мл дихлорметана прибавляли раствор 0.09 мл (0.9 ммоль)  $\text{Br}_2$  в 5 мл дихлорметана при охлаждении льдом. Смесь оставляли на сутки при комнатной температуре, затем удаляли растворитель. Остаток обрабатывали 5 мл ацетона и оставляли на 1 ч. Полученный белый осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.18 г (83%), т. пл. 116–118°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4.72 д (2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $J = 3.0$  Гц), 8.05 т (1H, SCH,  $J = 7.7$  Гц), 8.23 м (1H, 7-H), 8.31 д (1H, 8-H,  $J = 3.0$  Гц), 8.41 т (1H, 9-H,

$J = 7.8$  Гц), 8.52 д (1H, 10-H,  $J = 8.2$  Гц), 9.72 с (1H, 5-H). Найдено, %: С 36.84; Н 2.85; N 7.67.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 36.69; Н 2.24; N 7.78.

**Гидробромид 2-(2-аминофенил)-4-дибромметил-1,3-тиазола (6).** К раствору 0.5 г (2.5 ммоль) 4-пропаргилсульфанилхиназолина в 3 мл уксусной кислоты прибавляли раствор 0.21 мл (4 ммоль)  $\text{Br}_2$  в 3 мл уксусной кислоты при охлаждении льдом. Смесь оставляли на сутки при комнатной температуре. Образовавшийся кристаллический осадок коричневого цвета отфильтровывали и обрабатывали 5 мл ацетона. Выход 0.707 г (58%), т. пл. 210–212°C (разл.). Найдено, %: С 28.24; Н 2.32; N 6.69.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}_3\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 28.00; Н 2.11; N 6.53.

**Рентгеноструктурный анализ.** Набор экспериментальных отражений образца получен на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 QUEST Bruker ( $\text{MoK}_\alpha$ -излучение,  $\lambda = 0.71073$  Å, графитовый монохроматор). Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены с помощью программ SMART и SAINT-Plus [12]. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены с помощью программ SHELXL/PC [13], OLEX2 [14]. Структура определена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов.

Кристаллы соединения **6** моноклинные, пространственная группа  $P2_1/n$ ,  $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{SBr}_2]^+ \cdot [\text{Br}]^- \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $M = 489.03$ ,  $a = 11.606(5)$ ,  $b = 9.772(4)$ ,  $c = 15.181(9)$  Å,  $\beta = 104.05(3)^\circ$ ,  $V = 1670.4(14)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.945$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu = 7.371$  см<sup>-1</sup>. Измерено 40409 отражений, из них 7163 независимых ( $R_{\text{int}} = 0.0908$ ) и 3107 наблюдаемых отражений [ $I \geq 2\sigma(I)$ ], 184 параметр уточнения:  $R_1 = 0.0674$ ,  $wR_2 = 0.1178$ . Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1913587) и могут быть запрошены по адресу <http://www.ccdc.cam.ac.uk>.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. LeMahieu R.A., Carson M., Nason W.C., Parrish D.R., Welton A.F., Baruth H.W., Yaremko B. // *J. Med. Chem.* 1983. Vol. 26. N 3. P. 420. doi 10.1021/jm00357a018
2. Liu K.C., Hsu L.Y. // *Arch. Pharm.* 1985. Vol. 318. N 6. P. 502. doi 10.1002/ardp.19853180605
3. Lamberth C., Hillesheim E., Bassand D., Schaub F. // *Pest Manag. Sci.* 2000. Vol. 56. N 1. P. 94. doi 10.1002/(sici)1526-4998(200001)56:1<94::aid-ps105>3.0.co;2-3
4. Waisser K., Klimešová V., Odlerová Ž. *Antituberculosics* // *Folia Pharm. Univ. Carol.* 1995. Vol. 18. P. 31.
5. Bakherad M., Keivanloo A., Kalantar Z., Keley V. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 211. Vol. 186. N 3. P. 464. doi 10.1080/10426507.2010.503211
6. Song P., Cui F., Li N., Xin J., Ma Q., Meng X., Liu H. // *Chinese J. Chem.* 2017. Vol. 35. N 10. P. 1633. doi 10.1002/cjoc.201700005
7. Zborovskii Y.L., Orysyk V.V., Dobosh A.A., Staninets V.I., Pirozhenko V.V., Chernega A.N. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2003. Vol. 39. N 8. P. 1099. doi 10.1023/b:cohc.0000003532.58469.cc
8. Bakhteeva E.I., Kim D.G., Dmitriev M.V., Krylova Yu.E. // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 55. N 6. P. 748. doi 10.1134/S1070428019060022
9. Molina P., Arques A., Vinader M.V. // *Eur. J. Org. Chem.* 1987. Vol. 2. P. 103. doi 10.1002/jlac.198719870203
10. Singh H., Deep K. // *Tetrahedron.* 1984. Vol. 40. N 23. P. 4937. doi 10.1016/s0040-4020(01)91329-8
11. Kuneš J., Bažant J., Pour M., Waisser K., Šlosárek M., Janota J. // *Il Farmaco.* 2000. Vol. 55. N 11–12. P. 725. doi 10.1016/s0014-827x(00)00100-2
12. SMART and SAINT-Plus. Versions 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Madison, WI, USA, Bruker AXS, 1998.
13. SHELXTL/PC. Versions 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data. Madison, USA, Bruker AXS, 1998.
14. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/s0021889808042726

## Reactions of 4-Propargylsulfanylquinazoline with Bromine and Iodine

D. G. Kim, E. I. Bakhteeva\*, and V. V. Sharutin

*South Ural State University, Chelyabinsk, 454080 Russia*

*\*e-mail: evgesheck1990@gmail.com*

Received July 3, 2020; revised July 3, 2020; accepted July 19, 2020

Cyclization of 4-propargylsulfanylquinazoline under the action of iodine gave 3-iodomethyl[1,3]thiazolo[3,2-*c*]-quinazolinium triiodide, which is reduced with sodium iodide to form 3-methyl[1,3]thiazolo[3,2-*c*]quinazolinium iodide. The reaction with bromine in dichloromethane leads to the formation of 3-bromomethyl[1,3]-thiazolo[3,2-*c*]quinazolinium bromide, and in acetic acid – 2-(2-aminophenyl)-4-dibromomethyl-1,3-thiazole hydrobromide.

**Keywords:** quinazoline-4(3*H*)-thione, 4-propargylsulfanylquinazoline, thiazolo[3,2-*c*]quinazoline, halocyclization, 2-(2-aminophenyl)-4-dibromomethyl-1,3-thiazole, domino reaction