ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, Том 55, № 1, с. 111–115

УДК 547.832.7

УДОБНЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ 2-АРИЛ-5*H*-[1,3,4]ТИАДИАЗОЛО[3,2-*a*]-ХИНАЗОЛИН-5-ОНОВ

© 2019 г. Э. В. Носова[a, b, *], А. Д. Потеева[a], П. А. Слепухин[a, b]

[a] *Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира 19*
**e-mail: emily74@rambler.ru*
[b] *ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН (ИОС УрО РАН), 620137, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской 22/20*

Поступила в редакцию 20 июня 2018 г.
После доработки 26 июня 2018 г.
Принята к публикации 4 июля 2018 г.

Разработан эффективный синтетический подход к новым фторсодержащим [1,3,4]-тиадиазоло[*a*]-аннелированным хиназолинонам, основанный на внутримолекулярной циклизации фторпроизводных *N*-(*N′*-бензоилгидразинкарботиоил)бензамидов, полученных из тетрафторбензоилизотиоцианатов и арилгидразидов.

Ключевые слова: аннелированные хиназолины, фторсодержащие бензазины, гидразиды, бензоилизотиоцианаты, реакции циклоконденсации.

DOI: 10.1134/S05147492190099

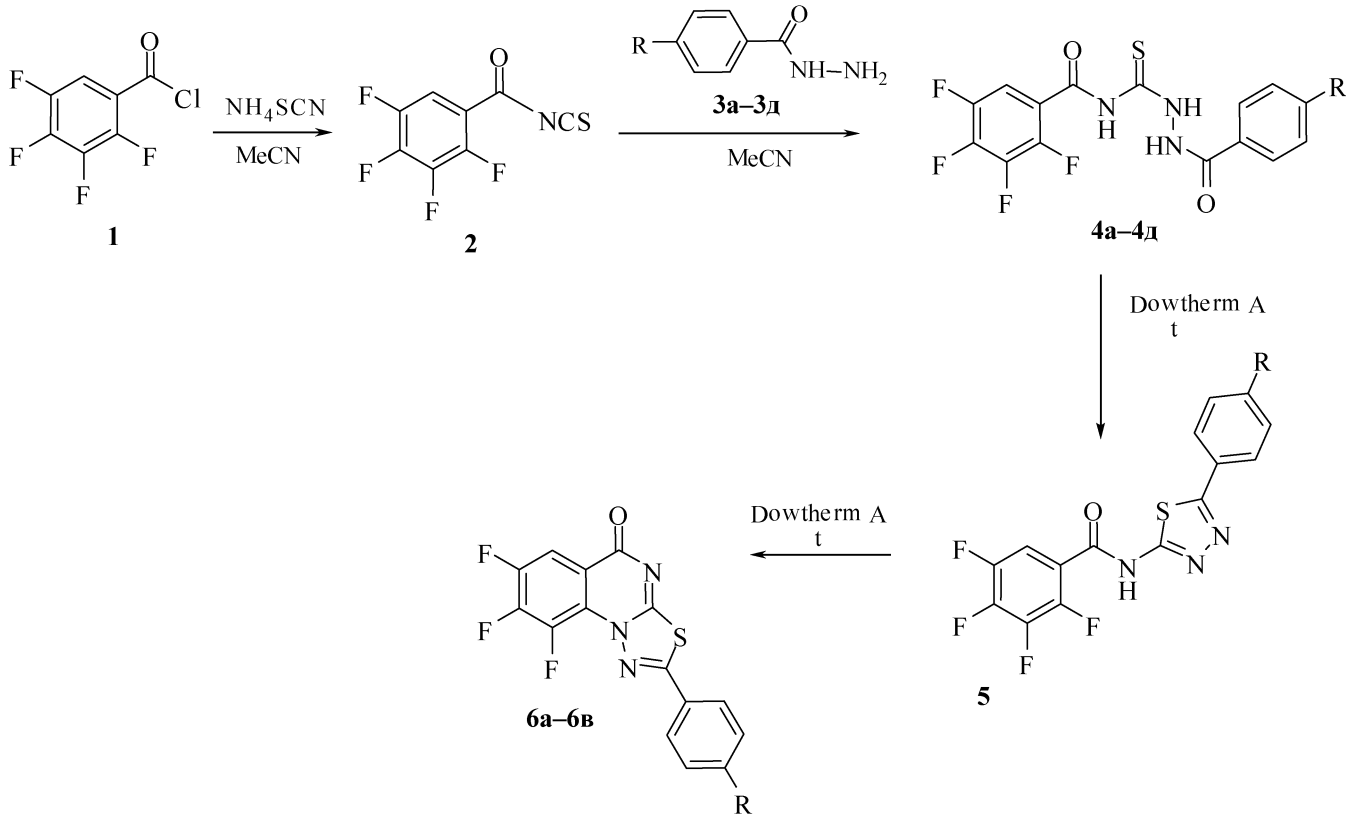
Значительный интерес к фторсодержащим [*a*]-аннелированным хиназолин-4-онам обусловлен их биологической активностью, в частности, способностью выступать в качестве антипсихотических агентов [1, 2], антагонистов рецепторов холецистокинина CCK-B [3] и соединений, обладающих лейшманицидной активностью [4]. Ранее нами был описан синтез 7,8,9-трифторпроизводных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-, пиразоло[1,5-*a*]- и имидазо[1,2-*a*]-хиназолин-5-онов путем внутримолекулярной циклизацией *N*-азолил-2,3,4,5-тетрафторбензамидов [5], а также получение 6,7,8-трифтортиазоло[3,2-*a*]хиназолин-4-она [6].

К настоящему времени известно только два метода получения [1,3,4]тиадиазоло-[3,2-*a*]хиназолин-5-онов: взаимодействие 2-диазобензойной кислоты с фенацилтиоцианатами в присутствии ацетата натрия [7] или цикло-конденсация 2-амино-1,3,4-тиадиазолов с 2-галогенбензоилхлоридами [8]. Следует отме-тить, что 2-амино-5-арил-1,3,4-тиадиазолы труднодоступны.

В данной работе мы предлагаем удобный метод синтеза новых тиадиазоло-аннелированных хиназолинонов на основе тетрафторбензоилизотиоцианата и арилгидразидов.

Реакция арилгидразидов **3а–3д** с тетрафторбензоилизотиоционатом **2** реализуется при кипячении в ацетонитриле (в течение 1 ч) с образованием бензоилтиосемикарбаздов **4а–4д** с высокими выходами (91–94%) (схема 1). Структура соединений **4а–4д** согласуется с данными ^{1}H и ^{19}F ЯМР спектров. Термическая циклизация **4а–4в** в Dowtherm A в течение 12 ч привела к тиадиазолохиназолинам **6а–6в**, строение которых подтверждено данными ЯМР ^{1}H, ^{19}F и масс-спектров, а также рентгеноструктурным анализом для производного **6б** (см. рисунок). В спектрах ПМР трициклических производных **6а–6в** отсутствуют сигналы протонов NH групп, наличие трех сигналов атомов фтора в спектре ЯМР ^{19}F свидетельствует о протекании циклизации в бензоаннелированное гетероциклическое производное.

Схема 1.



3, 4: R = H (**а**), Me (**б**), *t*-Bu (**в**), OMe (**г**), Cl (**д**); **5, 6**: R = H (**а**), Me (**б**), *t*-Bu (**в**).

Согласно данным РСА, соединение кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе симметрии. Неводородные атомы молекулы **6б** лежат в одной плоскости в пределах 0.1 Å, тем не менее, плоскостная симметрия молекулы нарушена пространственной ориентацией протонов метильной группы. Распределение длин связей в пиримидиноновом цикле указывает на сильное нарушение ароматичности данного цикла и относительную изолированность π-систем тиадиазольного и арильного циклов. Так, длина связи C^1–C^9 (рис. 1.) 1.489 Å, типична для одинарных связей при sp^2-гибридных углеродах и оказывается даже несколько длиннее, чем экзоциклическая связь C^3–C^{10} 1.466 Å. Симметрия C–S связей тиадиазольного цикла практически не нарушена. Длины связей фрагмента O^1=C^1–N^3=C^2- типичны на для сопряжённых систем с участием карбонильной группы. Укладка молекул в кристалле стопочная (см. доп. файл). Любопытным является наличие укороченных межмолекулярных π-контактов C^1…F^2 [*x*, *y*, *z*–1] 3.045 Å (на 0.125 Å меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса), связанных, очевидно, с диполь-дипольным взаимодействием полярных группировок C_{sp2}–F и C=O.

4-Хлор- и 4-метоксипроизводные **4г, 4д** не удалось подвергнуть циклизации при кипячении в тетрагидрофуране, толуоле, ацетонитриле и др. растворителях в присутствии в оснований (карбонат калия, триэтиламин, гидрид натрия, DBU) либо при нагревании в даутерме. По-видимому, заместители с мезомерным донорным эффектом снижают реакционную способность карбонильной группы.

Нам удалось выделить промежуточное соединение **5а** при термической циклизации **4а** в даутерме в течение 1 ч. В спектре ЯМР ^{1}H тиадиазола **5а** проявляется один уширенный сигнал фрагмента NH в области 13.4 м.д., мультиплет тетрафтор-

фенильного фрагмента, а также сигналы фенильного остатка. В спектре ЯМР ^{19}F имеется четыре сигнала. Пик *m/z* 121 в масс-спектре производного **5а**, соответствующий Ph-C=S, свидетельствует в пользу структуры тиадиазола.

Таким образом, посредством циклизации тетрафтор-*N*-(*N*′-бензоилгидразинокрботиоил)бензамидов в даутерме нами были получены новые фторсодержащие [1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]хиназолин-5-оны.

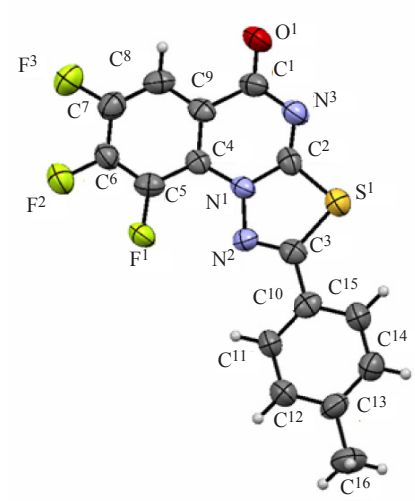
Ранее нами сообщалось о синтезе тетрафторбензоилизотиоцианата **2** из тетрафторбензоилхлорида **1** [9]. Методика получения и характеристики соединений **4** приведены в дополнительном файле.

*Общая методика получения соединений **5а** и **6***

2,3,4,5-Тетрафтор-*N*-(5-фенил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)бензамид (5а). Раствор соединения **5а** (1.1 г, 2.96 ммоль) в даутерме (1.5 мл) кипятили в течении 1 часа, после охлаждения осадок соединения **5а** отфильтровали, промыли этанолом (8 мл) и перекристаллизовали из ДМСО. Выход 0.89 г (85 %), $T_{пл}$ 225–227°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 7.51 м (3H, Ph), 7.74 м (1H, H$^{6'}$), 7.93 м (2H, Ph), 13.4 уш. с (1H, NH). ^{19}F ЯМР (DMSO-d_6): –137.06 м (1F), –138.19 м (1F), –150.41 м (1F), –154.59 м (1F). Масс-спектр (*m/z*, I_{rel} %): 353 (25) [M^+], 177 (100), 149 (23), 121 (15). Вычислено: $C_{15}H_7F_4N_3OS$: C 50.99; H 2.00; N 11.89. Найдено: C 50.95; H 1.98; N 11.87.

2-Фенил-7,8,9-трифтор-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]хиназолин-5-он (6а). Раствор соединения **5а** (0.26 г, 0.73 ммоль) в даутерме (1.0 мл) кипятили в течении 12 ч, после охлаждения осадок соединения **6а** отфильтровали, промыли этанолом (5 мл) и перекристаллизовали из ДМСО. Выход 0.22 г (92%), $T_{пл}$ 281–283 °C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 7.59–7.67 м (5H, Ph), 7.98 (д.д.д, 1H, H-7, $^3J_{H–F}$ 9.9, $^4J_{H–F}$ 7.7, $^5J_{H–F}$ 2.2 Гц). ^{19}F ЯМР (DMSO-d_6): –133.10 д (1F, F-8, $^3J_{F–F}$ 22.2 Гц), –140.05 д (1F, F-10, $^3J_{F–F}$ 16.1 Гц), 149.90 т (1F, F-9, $^3J_{F–F}$ 21.3). Масс-спектр (*m/z*, I_{rel} %): 333 (100) [M^+], 305 (28), 202 (14), 174 (22), 144 (94), 130 (11), 121 (23), 103 (12), 77 (22), 76 (17), 75 (12), 69 (22), 51 (13). Вычислено $C_{15}H_6F_3N_3OS$: C 54.06; H 1.81; N 12.61. Найдено: C 54.13; H 1.88; N 12.54.

Соединения **6б, 6в** были синтезированы аналогично.



Молекулярная структура хиназолина **6б** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

2-(*n*-Толил)-7,8,9-трифтор-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]хиназолин-5-он (6б). Выход 88%, $T_{пл}$ 270–272°C. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): 2.95 с (3H, CH_3), 7.42 д (2H, H-3', H-5', $^3J_{H-F}$ 8 Гц), 7.86 д (2H, H-2', H-6', $^3J_{H–F}$ 8.2 Гц), 7.95 д.д.д (1H, H-7, $^3J_{H–F}$ 12.5, $^4J_{H–F}$ 4.9, $^5J_{H–F}$ 1.6 Гц). ^{19}F{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): –133.21 д (1F, F-8, $^3J_{F–F}$ 22.0 Гц), –139.94 д (1F, F-10, $^3J_{F–F}$ 18.5 Гц), 150.06 т (1F, F-9, $^3J_{F–F}$ 21.8 Гц). Масс-спектр (*m/z*, I_{rel} %): 347 (100) [M^+], 319 (21), 202 (11), 174 (23), 158 (13), 144 (70), 135 (22), 130 (12), 117 (14), 116 (18), 91 (15), 90 (11), 89 (15), 69 (17), 63 (11). Найдено $C_{16}H_8F_3N_3OS$: 55.33; H 2.32; N 12.10. Вычислено: 55.28; H 2.25; N 12.15.

2-(4-*m*-Бутил)-7,8,9-трифтор-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]хиназолин-5-он (6в). Вывод 89%, $T_{пл}$ 232–234°C. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): 1.40 с (9H, 3CH_3), 7.60 д (2H, H-3', H-5', $^3J_{H–H}$ 8.5), 7.87 д (2H, H-2', H-6', $^3J_{H–H}$ 8.5 Гц), 7.93 д.д.д (1H, H-6', $^3J_{H–F}$ 11.5, $^4J_{H–F}$ 7.9, $^5J_{H–F}$ 2.1 Гц). ^{19}F{^{1}H} ЯМР (DMSO-d_6): –133.18 д.д (1F, F-8, $^3J_{F–F}$ 22.3, $^4J_{F–F}$ 5.4 Гц), –140.01 д.д (1F, F-10, $^3J_{F–F}$ 18.8, $^4J_{F–F}$ 5.4 Гц), 149.93 м (1F, F-9). Масс-спектр (*m/z*, I_{rel} %): 389 (23) [M^+], 375 (22), 374 (100), 159 (12), 116 (17), 41 (13). Вычислено $C_{19}H_{14}F_3N_3OS$: C 58.61; H 3.62; N 10.79. Найдено: C 58.67; H 3.71; N 10.72.

Спектры ЯМР ^{1}H записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стан-

дарт – $SiMe_4$. Температуры плавления измеряли на приборе Boëtius. Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II фирмы “Bruker Daltonics” (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer.

Структура соединения **6б** была определена на дифрактометре Xcalibur E. Монокристалл (коричневые призмы, 0.35×0.30×0.25) соединения **6б** ($C_{16}H_8F_3N_3OS$) был использован для рентгеноструктурного анализа. Анализ был выполнен при 295(2) K на дифрактометре Xcalibur E с использованием графитового монохроматора CuK_α (λ = 154.184 pm) и детектора CCD. Была применена эмпирическая коррекция абсорбции (μ = 2.499 mm^{-1}). Кристаллы моноклинные, пространственная группа $C2/c$ с a = 7.783 (4), b = 28.50(3) и c = 6.301(3) Å, V = 1397.6(18) Å^3, Z = 4. При углах 3.10° < θ < 66.73° было собрано 9905 отражений, среди них 2145 уникальных отражений (R_{int} = 0.0922), 1125 отражений с $I > 2\sigma(I)$. Завершенность до θ = 66.73° составляет 98.8 %. Структура была решена прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов при F^2 с использованием пакета программ S HELXTL. Все неводородные атомы были разрешены анизотропно, положения водородных атомов были вычислены в модели наездника в изотропном приближении. Сходимость при F^2 1.004; окончательные значения R [$I > 2\sigma(I)$], R_1 = 0.0498, wR_2 = 0.1121; значения R (все отражения) R_1 = 0.0789, wR_2 = 0.1164. Наибольшая разница пика и щели 0.318 и –0.308 e Å^{-3}.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант 15-13-00077П) и Министерства образования РФ (госконтракт 4.6351.2017/8.9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. *Фторсодержащие азины и бензазины: монография*. – Екатеринбург: УрО РАН, **2011**.
2. *Imidazoquinazoline compounds and their use.* Holger C. Hansen, Marit Kristiansen. Pat. US5371080 A, **1994**.
3. Padia J. K., Field M., Hinton J. *J. Med. Chem*. **1998**. *41*(7), 1042–1049.
4. Ram V. J., Goel A., Verma M., Kaul I. B., Kapil A. *Bioorganic Med. Chem. Lett*. **1994**. *4*(17), 2087–2090.
5. Липунова Г.Н., Носова Э.В., Лаева А.А., Кодесс М.И., Чарушин В.Н. *Журнал органической химии.* **2005**, *41*(7), 1092–1100. [Lipunova G.N., Nosova E.V., Laeva A.A., Kodess M.I., Charushin V.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2005**, *41*(7), 1071–1080.]
6. Носова Э.В., Липунова Г.Н., Лаева А.А., Чарушин В.Н. *Журнал органической химии*. **2005**, *41*(11), 1705–1711. [Nosova E.V., Lipunova G.N., Laeva A.A., Charushin V.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2005**, *41*(11), 1671–1677.]
7. Shawali A.S., Abdelhamid A.O., Hassaneen H.M., Shetta A. *J. Heterocycl. Chem*. **1982**, *19*, 73–75.
8. Шленев. Р.М. Дис. канд. хим. наук, Иваново, **2017**.
9. Носова Э.В., Липунова Г.Н., Лаева А.А., Сидорова Л.П., Чарушин В.Н. *Журнал органической химии*. **2007**, *43*(1), 67–74 [Nosova E.V., Lipunova G.N., Laeva A.A., Sidorova L.P., Charushin V.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2007**. *43*, 68–76.]

Convenient Approach to Fluorine-Containing 2-Aryl-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-*a*]quinazolin-5-ones

E. V. Nosova[a, b, *], A. D. Poteeva[a], and P. A. Slepukhin[a, b]

[a] *Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, 620002, Russia, Yekaterinburg, ul. Mira 19*
**e-mail: emily74@rambler.ru,*
[b] *Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Division, RAS,*
620137, Russia, Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, ul. Sofia Kovalevskaya 22/20

Received June 20, 2018
Revised June 26, 2018
Accepted July 4, 2018

Efficient synthetic approach to novel fluorine-containing [1,3,4]-thiadiazolo[*a*]-annelated quinazolinones, based on intramolecular cyclization of fluorinated derivatives of *N*-(*N*′-benzoylhydrazinocarbothioyl)benzamides, obtained from tetrafluorobenzoylisothiocyanates and arylhydrazides, has been developed.

Keywords: annelated quinazolines, fluorine-containing benzazines, hydrazides, benzoylisothiocyanates, cyclocondensation reactions