

УДК 547.856.

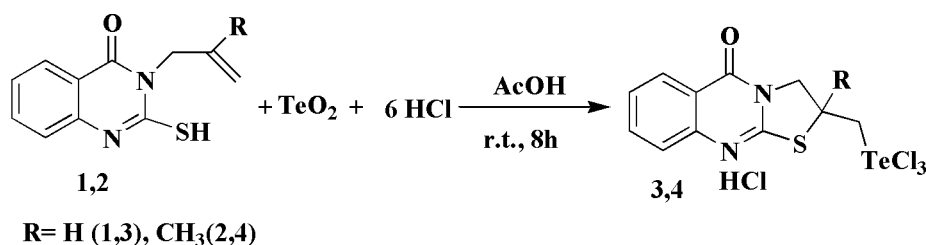
Кут М.М., асист.; Онисько М.Ю., к.х.н., доц.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

ТЕЛУРОЦИКЛІЗАЦІЯ КОНДЕНСОВАНИХ N-АЛКЕНІЛЬНИХ ПОХІДНИХ 4-ОКСОПРИМІДИН-2-ТІОНУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород,
вул. Підгірна, 46; e-mail: mykola.kut@uzhnu.edu.ua

Заміщені хіназоліни та їхні конденсовані аналоги є перспективними об'єктами для раціонального дизайну біологічно активних сполук як прототипів інноваційних лікарських засобів. Це зумовлено тим, що хіназоліновий фрагмент є структурним елементом багатьох природних алкалоїдів [1-3]. Перспективним методом синтезу конденсованих похідних хіназоліну є електрофільна внутрішньомолекулярна гетероциклізація [4-6]. Наше дослідження присвячено синтезу нових функціоналізованих ненасичених конденсованих похідних хіназолін-4-ону та дослідження регіохімії процесу електрофільної гетероциклізації під дією телур тетрахлориду. Вибір такого електрофільного реагенту зумовлено тим, що в останні роки дедалі активніше розвивається органічний синтез халькогеновмісних сполук, зокрема, телуровмісних [7-11], які проявляють широкий спектр біологічної активності [12-14]. Тому синтез телуровмісних сполук на основі хіназолін-4-ону є важливим завданням з огляду на їх перспективні біологічні властивості.

В якості модельних об'єктів використано 3-алкеніл-2-тіохіназолін-4-они **1, 2**. Раніше [11] було досліджено взаємодію



Слід зазначити, що виходи трихлоротелурозаміщених тіазолідинохіназолонів є вищими в порівнянні з виходами продуктів арилтелурогалогенування. Очевидно, це зумовлено більшою електрофільністю

таких хіназолонів з арилтелуртрихлоридами і встановлено, що електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація проходить за участю алкенільного фрагмента та екзоциклічного атома сульфуру в другому положенні хіназоліну. Взаємодію хіназолонів **1, 2** з тетрахлоридом телуру проводили в середовищі льодяної оцтової кислоти при кімнатній температурі та 8 годинному перемішуванні реакційної суміші. В результаті взаємодії отримано тіазолідинохіназолінові системи лінійної будови **3, 4**, аналогічно як описано в роботі [11]. Будову та склад одержаних телуровмісних сполук підтверджено даними спектрів ЯМР та елементного аналізу. В спектрі ПМР сполук **3, 4** спостерігаються сигнали аліфатичних циклічних метиленової та метинові груп і ациклічної трихлоротелурометильної групи, що разом з сигналами ароматичних протонів свідчить про утворення тіазолідинохіназолонів.

Спектр ЯМР ¹³C сполуки **3** засвідчує відсутність сигналу атома карбону C=S групи при 175.8 м.ч., натомість наявність хімічного зсуву при 160.0 м.ч., який відповідає C-S зв'язку, підтверджує запропоновану структуру продукту циклізації **3**.

активністю тетрахлориду телуру в порівнянні з *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами.

Таким чином, нами досліджено регіохімію електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації 3-алкеніл-2-

тіохіназолін-4-онів під дією тетрахлориду телуру і показано, що анелювання тiazолінового циклу відбувається за участю атома сульфуру в другому положенні піримідину з утворенням трициклічних гідрохлоридів лінійної будови.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^1H 400 МГц (^1H) та 100 МГц (^{13}C). Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили на приладі Elementar Vario MICRO. Вихідні хіназоліни синтезовані за методикою [11].

Загальна методика одержання трихлоротелурометил-2,3-дигідро-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-онів

До розчину 0.005 моль відповідного хіназоліну **1, 2** в 20 мл льодяної оцтової кислоти, при постійному перемішуванні прикапують приготований розчин телур тетрахлориду (0.005 моль телур (IV) оксиду в 1 мл конц. хлоридної кислоти) в 5 мл льодяної оцтової кислоти. Суміш перемішують 8 годин при кімнатній температурі. Осад, що випав, фільтрують, промивають оцтовою кислотою та сушать на повітрі.

2-Трихлоротелурометил-2,3-дигідро-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-он гідрохлорид 3. Вихід 61%; $T_{\text{топл}}$ 186-187°C. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 3.93 (дд, $J = 10.4, 3.6$ Гц, 1H); 4.12 (т, $J = 9.2$ Гц, 1H); 4.51 (дд, $J = 10.4, 3.6$ Гц, 1H); 4.83 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H); 4.90-4.93 (м, 1H), 7.45 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.51 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.78 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.07 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): 21.58, 54.24, 68.00, 119.33, 125.26, 126.56, 126.70, 135.27, 147.65, 159.72, 160.44. Вирахувано, % для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OSTe}$: С, 27.09; Н, 2.07; N, 5.74; S, 6.57. Знайдено, %: С, 27.01; Н, 1.98; N, 5.69; S, 6.51.

2-метил-2-трихлоротелурометил-2,3-дигідро-5Н-[1,3]тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5-он гідрохлорид 4. Вихід 66%; $T_{\text{топл}}$ 182-184°C. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ (м.ч.) 2.08 (с, 3H), 4.22-4.26 (м, 2H); 4.32 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H), 5.29 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H), 7.45 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.51 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.78 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 8.07 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): 25.52, 57.06, 57.83, 73.23, 119.39,

125.51, 126.60, 126.78, 135.27, 147.73, 159.45, 160.04. Вирахувано, % для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{OSTe}$: С, 28.73; Н, 2.41; N, 5.58; S, 6.39. Знайдено, %: С, 28.66; Н, 2.37; N, 5.50; S, 6.33.

Список використаних джерел

1. Aniszewski T. Alkaloids – secrets of life. B.: Amsterdam, 2007, P. 316.
2. Armarego W.L.F. Chemistry of Heterocyclic Compounds: Fused Pyrimidines. Part I. *Quinazolines*. 2008, 24, 518.
3. Michael J.P. Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 2005, 22, 627–646.
4. Wippich P., Gutschow M. Regioselective Preparation of 1-(Bromomethyl)-5H-thiazolo [3,2-*a*]quinazolin-5-ones and Analogous 5H-Thieno[3,2-*e*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-ones from Fused 2-(Alkenylthio)pyrimidin-4-ones. *J. Org. Chem.* 2000, 714–720.
5. Orysk V.V., Zborovsky Yu.L., Staninets V.I., Dobosh A.A., Khripak S.M. Synthesis of thiazino and thiazolequinazolinones by cyclization of S-(2-propenyl) derivatives of 2-thioxo-2,3-dihydro-4 (1H)-quinazolinone. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2003, 5, 739–744.
6. Zborovsky Yu.L., Khripak S.M., Staninets V.I. Synthesis of thiazolo and thiazino [3,2*a*] quinazoline derivatives. *Ukr. Chem. Journ.* 2002, 68(12), 95–99.
7. Martynov A.V., Makhaeva N.A., Larina L.I., Amosova S.V. Bis-E-chloromethylidene derivatives of 4-thio- and 4-selenomorpholinamines. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2012, 48(9), 1425–1427.
8. Potapov V.A., Musalov M.V., Musalova M.V., Amosova S.V. Reaction of tellurium tetrachloride with acetylene. *Russ. Chem. Bull.* 2009, 58(11), 2404–2405.
9. Amosova S.V., Martynov A.V., Shagun V.A., Musalov M.V., Larina L.I., Krivdin L.B., Zhilitskaya L.V., Voronkov M.G. Anti-Markovnikov addition of tellurium tetrachloride to trimethyl ethynyl silane. *J. Organomet. Chem.* 2008, 693, 2509–2513.
10. Kut M., Onysko M., Lendel V. Heterocyclization of 5,6-Disubstituted 3-alkenyl-2-thioxothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-one with p-Alkoxyphenyltellurium trichloride. *Heterocycl. Commun.* 2016, 22(6), 347–350.
11. Kut M., Onysko M., Lendel V. The Influence of Condensed Cycle on Regiochemistry of Electrophilic Heterocyclization of 3-Alkenyl-2-Thioxopyrimidin-4-One by p-Alkoxyphenyltellurium Trichloride: Regiochemistry of Electrophilic Heterocyclization of 3-Alkenyl-2-Thioxopyrimidin-4-One by p-Alkoxyphenyltellurium Trichloride. *J. Heterocycl. Chem.* 2018, 55(4), 888–892.
12. Cunha R.L.O.R., Urano M.E., Chagas J.R., Almeida P.C., Bincoletto C., Tersariolb I.L.S.,

Comasseto J.V. Telluriumbased cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium(IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 755–760.

13. Abondanza T.S., Oliveira C.R., Barbosa C.M.V., Pereira F.E.G., Cunha R.L.O.R., Caires A.C.F., Comasseto J.V., Queiroz M.L.S., Valadares M.C.,

Bincoletto C. Bcl-2 expression and apoptosis induction in human HL-60 leukaemic cells treated with a novel organotellurium(IV) compound RT-04. *Food Chem. Toxicol.* 2008, 46, 2540–2445.

14. Cunha R.L.O.R., Gouvea I.E., Juliano L. A glimpse on biological activities of tellurium compounds. *Ann. Braz. Acad. Sci.* 2009, 81, 393–407.

Стаття надійшла до редакції: 21.11.2018.

TELLUROCYCLISATION OF CONDENSED N-ALKENYL DERIVATIVE 4-OXOPYRIMIDINE-2-TION

Kut M., Onysko M., Lendel V.

The derivatives of quinazolines and their fused analogues are promising objects for the rational design of biologically active compounds as prototypes for innovative medicines. This is due to the fact that the quinazoline fragment is a structural unit of many natural alkaloids. Electrophilic intramolecular heterocyclization is a promising method for the synthesis of fused derivatives of quinazoline.

This research is devoted to the synthesis of new functionalized unsaturated condensed derivatives of quinazolin-4-one and the study of the regio chemistry of the process of electrophilic heterocyclization under the action of tellurium tetrachloride. The choice of such an electrophilic reagent is due to the fact that in recent years the organic synthesis of chalcogen-containing compounds, in particular, tellurium compounds that exhibit a wide range of biological activity, is increasingly developing.

It was established that the electrophilic intramolecular cyclization of 3-alkenyl-2-thioquinazolin-4-one under the action of tellurium tetrachloride in an aqueous acetic acid medium at room temperature takes place with the participation of the alkenyl moiety and the exocyclic sulfur atom in the second position of quinazoline. As a result, thiazolidinequinazoline systems of linear structure were obtained. The structure and composition of the obtained tellurium-containing hydrochlorides has been proved by ^1H , ^{13}C NMR spectra and elemental analysis. In the PMR spectrum of hydrochlorides, signals of aliphatic cyclic methylene and methine groups and of the acyclic trichlorotellanylmethyl group are observed, which, together with the signals of aromatic protons, indicates on the formation of thiazolidinequinazolones. The absence of signals characteristic of the C=S group and presence of signals typical for the C-S bond in the ^{13}C NMR spectra are in accord with the proposed structure of the cyclization products.

Thus, we investigated the regio chemistry of the electrophilic intramolecular cyclization of 3-alkenyl-2-thioquinazolin-4-one under the action of tellurium tetrachloride. It was proved that the annelation of the thiazolidine cycle takes place with the participation of the sulfur atom in the second position of the pyrimidine, with the formation of tricyclic hydrochlorides of linear structure.

Keywords: electrophilic heterocyclization, tellurium tetrachloride, 3-alkenyl-2-thioquinazolin-4-ones, thiazolidinequinazolones hydrochlorides.