

УДК 547.856.1+547.789

Кут Д.Ж., асп., Кут М.М., к.х.н., доц., Онисько М.Ю., д.х.н., доц.,
Лендел В.Г. д.х.н., проф.

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕГІО- ТА СТЕРЕО-СЕЛЕКТИВНОСТІ ГАЛОГЕНОІНДУКОВАНОЇ ЦИКЛІЗАЦІЇ ТЕРМІНАЛЬНИХ ПРОПАРГІЛЬНИХ ТІОЕТЕРІВ 3-АЛКІЛ(ФЕНІЛ)ХІАЗОЛІН-4- ОНІВ

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

Поліциклічні конденсовані похідні хіназоліну є цінними у біологічному відношенні сполуками, які знайшли своє використання у фармацевтичній та медичній хімії. Практичне використання робить такі сполуки цікавими та перспективними, а їх синтез – актуальним завданням. У даній роботі досліджено регіо- та стерео-селективність реакції галоциклізації пропаргільних тіоетерів 2-тіоксохіназолін-4-ону бромом, йодом та бромідом йоду, вплив полярності розчинника, акцепторного замісника у положенні 7 хіназоліну, стеричного впливу замісника біля N(3) хіназоліну на перебіг процесу електрофільної гетероциклізації. Встановлено, що галогенування 3-алкіл-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів у хлороформі чи льодяній оцтовій кислоті відбувається регіо- та стерео-селективно з утворенням солеподібних продуктів тіазолохіназоліній галогенідів. Натомість, стерео-селективність галогенування 3-феніл заміщеного пропаргільного тіоетеру хіназоліну залежить від полярності розчинника і у хлороформі приводить до утворення суміші конфігураційних ізомерів тіазолохіназоліній триброміду, а в оцтовій кислоті утворюється один геометричний ізомер, імовірно. Будову одержаних поліциклічних систем доведено на основі даних ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу.

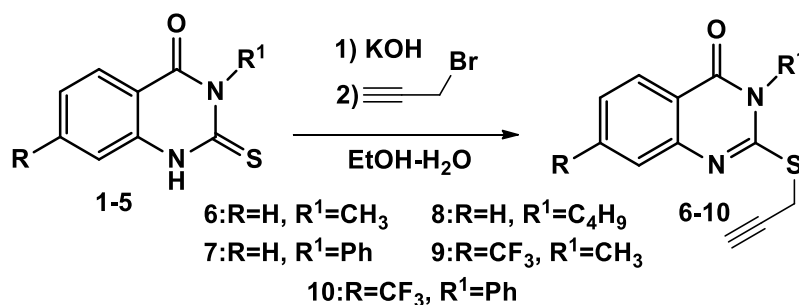
Ключові слова: пропаргільні тіоетери; галогенування; стерео-селективність; регіо-селективність; тіазолохіназоліній галогеніди.

Поліконденсовані хіназоліни зарекомендували себе перспективними біологічно активними сполуками, що проявляють протипухлинну [1], анти-оксидантну [2], противірусну [3], проти-грибову [4], болезаспокійливу [5], проти-запальну [6] та протисудомну [7] дії. Ненасичені похідні хіназоліну є зручними вихідними сполуками для одержання азагетероциклів методом електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації з анельованим тіазолоновим циклом [8-15]. Раніше було досліджено та описано телурогетероциклізацію пропаргільних тіоетерів, з одержанням тіазолохіназолінів ангулярної будови у вигляді одного конфігураційного ізомеру [10]. Групою авторів було вивчено галогеноциклізацію інтернальних пропаргільних тіоетерів хіназоліну бромом та йодом з одержанням тіазолохіназолінів *E*-конфігурації, що надійно

доведено рентгеноструктурним аналізом [12]. Разом з цим, детальні дослідження впливу різних чинників на регіо- й стерео-хімію зазначеного процесу не проводились.

Метою даної роботи є вивчення різних факторів впливу на регіо- та стерео-селективність процесу електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації пропаргільних тіоетерів хіназоліну: природа наявності замісника біля ендочиклічного атома N(3), присутність CF₃ групи в положенні 7 хіназоліну, природи галогену та полярності розчинника.

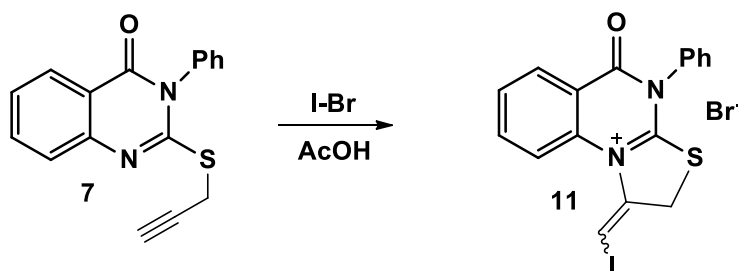
Вихідними сполуками для проведення дослідження було обрано 3-алкіл(феніл)-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)хіназолін-4(3*H*)-они **6-10**, які одержували алкілуванням 3-алкіл(феніл)-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів **1-5** пропаргільбромідом в спиртово-лужному середовищі.



Будову тіоетерів **6-10** було доведено на основі спектральних даних ЯМР ^1H та ^{13}C . Наявність нуклеофільного центру кратного зв'язку алкінільного фрагменту та додаткового N(1)-нуклеофільного центру в пропаргільних тіоетерах хіназоліну створює передумови для анелювання азаетероциклу до остова хіназоліну з екзоциклічним подвійним зв'язком з фіксованою геометрією.

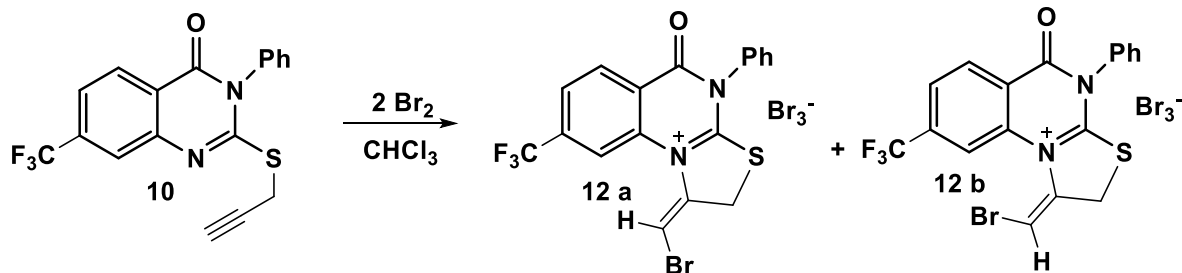
З літературних даних відомо, що при бромованні та йодуванні пропаргільних тіоетерів в оцтовій кислоті регіоселективно одержані тiazолохіназоліни у вигляді одного конфігураційного ізомеру [15]. Актуальним було вивчити вплив електрофільної природи галогену на регіо- та стерео-хімію гетероциклізації. Для цього було досліджено реакцію галоциклізації 3-феніл-2-пропаргільтіо-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-ону **7** під дією гібридного галогену броміду йоду,

який одержували змішуванням еквімолярних кількостей бром та йоду в оцтовій кислоті. Галогеноциклізацію проводили шляхом 12-ти годинного перемішування реагентів в оцтовій кислоті із співвідношенням реагентів 1:1. Встановлено, що природа галогену не впливає на регіо- та стерео-селективність процесу галоциклізації, в результаті чого одержано йодометилідензаміщений тiazолохіназоліній бромід **11** у вигляді одного геометричного ізомеру, очевидно *E*-конфігурації. Доказом утворення тільки одного продукту реакції галоциклізації є хімічний зсув сигналу йодометиліденового протону в спектрі ЯМР ^1H сполуки **11** у вигляді синглету при 7.82 м.ч. Спектральні характеристики анелюваного азаетероциклу чітко корелюють з тiazолохіназолінами описаними в літературі [15].



Для дослідження впливу полярності розчинника на процес електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації ми провели бромциклізацію пропаргільного тіоетеру хіназоліну **10**. Реакцію 3-феніл-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-7-(трифлуорометил)хіназолін-4(3*H*)-ону з бромом проводили у хлороформі, при кімнатній температурі та двократного надлишку галогену, шляхом перемішування реагентів протягом 8 годин. Встановлено, що

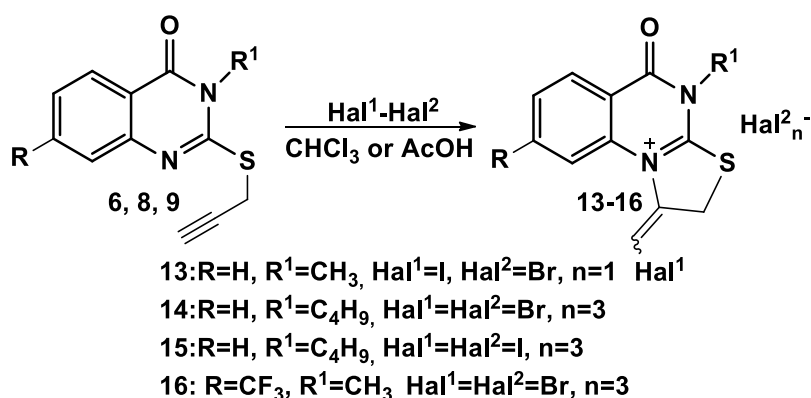
бромгетероциклізація тіоетеру **10** відбувається регіо-селективно, з анелюванням тiazольного циклу до хіназоліну, проте стерео-неселективно, з утворенням суміші конфігураційних ізомерів солей (1-бромометиліден)-5-оксо-4-феніл-8-(трифлуорометил)-1,2,4,5-тетрагідротiazоло[3,2-*a*]хіназоліній трибромідів **12 a, b**. Спектральні дані ЯМР ^1H вказують на співвідношення ізомерів *E:Z* як 1:1.



Отже, зниження полярності розчинника призводить до втрати стерео-селективності процесу галогеноіндукованої циклізації пропаргільних 3-фенілзаміщених тіоетерів хіназоліну **7, 10**.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення впливу на регіо- та стерео-селективність галогенотетрациклізації пропаргільних тіоетерів природи титульного гетероциклу. Зокрема, як вихідні сполуки було досліджено 3-алкіл-2-пропаргільтіо-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-они **6, 8, 9** з різною довжиною алкільного замісника в положенні 3 та CF₃ групи в положенні 7 хіназоліну під дією бром, йоду та гібридного галогену. Реакцію галогенування проводили з

використанням різних за полярністю розчинників. Встановлено, що в результаті реакції регіо- та стерео-селективно утворюються продукти анелювання тіазольного циклу у вигляді солей: 1-(йодометиліден)-4-метил-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-*a*]хіназоліній броміду **13**, 1-(бромометиліден)-4-бутил-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-*a*]хіназоліній броміду **14**, 4-бутил-1-(йодометиліден)-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-*a*]хіназоліній йодиду **15** та 1-(бромометиліден)-4-метил-5-оксо-8-(трифлуорометил)-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-*a*]хіназоліній броміду **16**.



Будову одержаних солей **13-16** встановлено на основі спектральних даних ЯМР ¹H та ¹³C. Так, у спектрі ЯМР ¹H 1-(йодометиліден)-4-метил-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-*a*]хіназоліній броміду **13** сигнал протону метиленової групи анелюваного тіазольного циклу проявляється у вигляді синглету при 4.70 м.ч. Протони фенільного кільця хіназоліну проявляються у вигляді двох дублетів та двох триплетів у діапазоні від 7.75 до 8.30 м.ч., а сигнал протонів CH₃ групи як синглет при 3.62 м.ч. Синглет протону йодометиліденової групи при 7.71 м.ч.

свідчить про стерео-селективне утворення одного конфігураційного ізомеру йодометилідентіазолохіназоліній броміду **13**, імовірно *E*-конфігурації, хімічний зсув якого корелює з даними авторів [15]. Отже, нами встановлено, що наявність алкільного замісника в положенні 3 хіназоліну, як і природа галогену не впливає на перебіг електрофільної циклізації пропаргільних тіоетерів 3-алкілхіназолінів **6, 8, 9**. Наявність трифторометильного замісника в положенні 7 хіназоліну не впливає на результат галоциклізації, хоча введення такого фармакофорного замісника може

суттєво підвищити біоактивність солей тіазолохіназолінію.

Висновки

Таким чином, при галоциклізації термінальних пропаргільних тіоетерів хіназоліну регіо-селективно утворюються галогеніди тіазолохіназолінію незалежно від виду замісників у положенні 3 та 7 хіназоліну, природи галогену та полярності розчинника. Stereo-селективність процесу залежить від полярності розчинника в залежності виду замісника в положенні 3 хіназоліну.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^1H 400 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30.

3-Алкіл(феніл)-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-они **1-5** одержано за відомою методикою [16] з використанням в якості розчинника триетиламіну. Синтез пропаргільних тіоетерів **6, 7, 9, 10** проводили згідно описаних методик [10, 15].

Методика синтезу 3-бутил-2-пропаргільтіохіназолін-4-ону **8**

До водно-спиртового розчину 0.01 моль вихідного тіону в 10 мл етанолу додають пропаргільбромід кількістю 0.01 моль. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Осад, що утворився, фільтрують, промивають сумішшю спирт-вода у співвідношенні 1:1, кристалізують з етилового спирту.

Вихід 66%. $T_{\text{пл}}$ 93-94 °C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.04 – 3.96 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Загальна методика одержання галогенідів тіазолохіназоліну **11, 13**.

До розчину вихідного тіоетеру **6, 7** (3 ммоль) розчиненого в 10 мл льодяної оцтової кислоти прикапують 60 мл

розчину бромиду йоду в оцтовій кислоті (C(ІBr) = 0,05 моль/л) при постійному перемішуванні. Реакційну суміш перемішують протягом 12 год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровували, промивали льодяною оцтовою кислотою та сушили на повітрі.

1-(Йодометиліден)-5-оксо-4-феніл-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-*a*]хіназоліній бромід **11.** Вихід (93%) $T_{\text{пл}}$. 201-202 °C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H). Вираховано, % для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrIN}_2\text{OS}$: C, 40.82; H, 2.62; N, 5.60; S, 6.41. Знайдено, %: C, 40.75; H, 2.57; N, 5.53; S, 6.37.

1-(Йодометиліден)-4-метил-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-*a*]хіназоліній бромід **13.** Вихід (88%) $T_{\text{пл}}$. 200-201 °C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.62 (s, 3H). Вираховано, % для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrIN}_2\text{OS}$: C, 32.90; H, 2.53; N, 6.39; S, 7.32. Знайдено, %: C, 32.84; H, 2.49; N, 6.32; S, 7.28.

Загальна методика одержання бромідів тіазолохіназоліну **12, 14-16**.

До розчину вихідного тіоетеру **8-10** (2 ммоль) розчиненого в 15 мл хлороформу або льодяної оцтової кислоти, прикапують 4 ммоль галогену в 10 мл хлороформу або льодяної оцтової кислоти і перемішують при кімнатній температурі (бром – 8 год, йод – 24 год). Осад, що випав, відфільтровували, промивали розчинником та сушили на повітрі.

1-(Бромометиліден)-5-оксо-4-феніл-8-(трифлуорометил)-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-*a*]хіназоліній трибромід **12 a, b.** Вихід (77%) $T_{\text{пл}}$. 128-130 °C. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.84 (dd, J = 14.5, 8.4 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 14.5, 8.9 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 8.7 Hz, 1H). Вираховано, % для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Br}_4\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$: C, 31.75; H, 1.78; N, 4.11;

S, 4.71. Знайдено, %: C, 31.70; H, 1.73; N, 4.07; S, 4.66.

1-(Бромометиліден)-4-бутил-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-а]тіазоліній трибромід 14. Вихід (87%) $T_{пл}$. 132-134 °C. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.92 (t, J = 6.2 Hz, 3H). Вираховано, % для $C_{15}H_{17}Br_4N_2OS$: C, 30.38; H, 2.89; N, 4.72; S, 5.41. Знайдено, %: C, 30.34; H, 2.85; N, 4.66; S, 5.36.

1-(Йодометиліден)-4-бутил-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-а]тіазоліній трийодид 15. Вихід (84%) $T_{пл}$. 149-150 °C. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.10 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H). Вираховано, % для $C_{15}H_{17}I_4N_2OS$: C, 23.07; H, 2.19; N, 3.59; S, 4.11. Знайдено, %: C, 23.02; H, 2.13; N, 3.53; S, 4.07.

1-(Бромометиліден)-4-метил-5-оксо-8-(трифлуорометил)-1,2,4,5-тетрагідротіазоло[3,2-а]хіназоліній трибромід 16. Вихід (90%) $T_{пл}$. 176-177 °C. 1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.09 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.28 (s, 4H). Вираховано, % для $C_{13}H_{10}Br_4F_3N_2OS$: C, 25.23; H, 1.63; N, 4.53; S, 5.18. Знайдено, %: C, 23.18; H, 1.59; N, 4.50; S, 5.14.

Список використаної літератури

1. Mir S.A., Dash G.C., Meher R.K., Mohanta P.P., Chopdar K.S., Mohapatra P.K., Baitharu I., Behera A.K., Raval M.K., Nayak B. In Silico and In Vitro Evaluations of Fluorophoric Thiazolo-[2,3-b]quinazolinones as Anti-cancer Agents Targeting EGFR-TKD. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2022, 194, 4292–4318. Doi: 10.1007/s12010-022-03893-w.

2. Decker M., Kraus B., Heilmann J. Design, synthesis and pharmacological evaluation of hybrid molecules out of quinazolinimines and lipoic acid lead to highly potent and selective butyrylcholinesterase inhibitors with antioxidant properties. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16(8), 4252–4261. Doi: 10.1016/j.bmc.2008.02.083.

3. Safakish M., Hajimahdi Z., Aghasadeghi M.R., Vahabpour R., Zarghi A. Design, Synthesis, Molecular Modeling and Anti-HIV Assay of Novel Quinazolinone Incorporated Coumarin Derivatives. *Current HIV Research.* 2020, 18(1), 41–51. Doi: 10.2174/1570162X17666191210105809.

4. Qin T.H., Liu J.C., Zhang J.Y., Tang L.X., Ma Y.N., Yang Rui. Synthesis and biological evaluation of new 2-substituted-4-aminoquinolines and -quinazoline as potential antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2022, 72, 128877. Doi: 10.1016/j.bmcl.2022.128877.

5. Jain N., Jain H., Jain A., Ravichandran V., Jain P. Design, synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic and antibacterial activity of 2, 4, 6-trisubstituted quinazoline derivatives. *Ovidius University Annals of Chemistry.* 2018, 29(2), 97–102. Doi: 10.2478/auoc-2018-0014.

6. Panneer S.T., Vijayaraj K.P. Synthesis of Novel 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-5-hydroxyphenyl-2-benzylidene-3-substituted Hydrazino Thiazolo (2,3-b) Quinazoline as Potent Antinociceptive and Anti-inflammatory Agents. *Bulletin of the Korean Chemical Society.* 2010, 31(11), 3265–3271. Doi: 10.5012/bkcs.2010.31.11.3265.

7. Voskoboynik O.Y., Kolomoets O.S., Palchikov V.A., Kovalenko S.I., Belenichev I.F., Shishkina S.V. [1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolines 2*. Synthesis, structure, and anticonvulsant activity of new 3'-R1-spiro[aza/oxa/thia]cycloalkyl-1(3, 4),6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2'(7H)-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017, 53, 1134–1147. Doi: 10.1007/s10593-017-2184-8.

8. Wippich P., Gütschow M., Leistner S. 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. *Synthesis.* 2000, 5, 714–720. Doi: 10.1055/s-2000-6390.

9. Sabo T., Kut D., Kut M., Onysko M., Lendel V. Telluro-induced cyclisation 2-(but-2-enylthio)quinolinecarbaldehyde and quinoline-4-one. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2022, 48(2), 73–78.

10. Kut D.Zh., Kut M.M., Onysko M.Yu., Lendel V.G. Electrophilic cyclization of propargyl thioethers of 3-methyl(phenyl)-2-(prop-2-ynylthio)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(3H)-ones by tellurium tetrahalides. *Vopr. Khim. Khim. Tekhnol.* 2021, 6, 40–44. Doi: 10.32434/0321-4095-2021-139-6-40-44.11. Kut M.M., Onysko M.Yu. Synthesis of functionalized azolo(azino)quinazolines by electrophilic cyclization (microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021, 57, 528–530. Doi: 10.1007/s10593-021-02937-z.

12. Zborovskii Y.L., Orysyk V.V., Dobosh A.A., Staninets V.I., Pirozhenko V.V., Chernega A.N. Heterocyclization Reactions of 2-(2-Propynylthio)-4(1H)-quinazolinone Derivatives when Treated with Electrophilic and Nucleophilic Reagents. *Chem Heterocycl Comp.* 2003, 39, 1099–1106. Doi: 10.1023/B:COHC.0000003532.58469.cc.

13. Orysk V.V., Zborovsky Yu.L., Staninets V.I., Dobosh A.A., Khripak S... 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, 39(5), 640–644. Doi: 10.1023/A:1025154317771.

14. 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.

15. Orysk V.V., Zborovsky Yu.L., Dobosh A.A., Staninets V.I., Khripak S.M. Halogenocyclization of 2-(2-propenylthio)- and 2-(2-propenylthio)-3-R-4(1H)-quinazolinones. *Ukr. Chem. Journ.* 2002, 68(5), 36–40.

16. Lakham R., Singh O.P. Syntheses of Some New 4(3H)-Quinazolinones as Potential CNS Active Agents. *Arch. Pharm.* 1985, 318(3), 228–238. Doi: 10.1002/ardp.19853180310.

Стаття надійшла до редакції: 31.10.2023.

STUDY OF REGIO- AND STEREO-SELECTIVITY OF HALOGEN-INDUCED CYCLIZATION OF TERMINAL PROPARGYL THIOETHERS OF 3-ALKYL(PHENYL)QUINAZOLINE-4-ONES

Kut D., Kut M., Onysko M., Lendel V.

*Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine
e-mail: dianakut@uzhnu.edu.ua*

Polycyclic condensed quinazoline derivatives are biologically valuable compounds that have found their application in pharmaceutical and medicinal chemistry. Their practical use makes such compounds interesting and promising, and their synthesis is an urgent task. In the present work, the regio- and stereo-selectivity of the halocyclic reaction of propargyl thioethers of 2-thioxoquinazoline-4-one with bromine, iodine and iodine bromide, the effect of solvent polarity, acceptor substituent at position 7 of quinazoline, and the steric effect of the substituent at N(3) of quinazoline on the course of the electrophilic heterocyclic reaction were investigated. It was found that the halogenation of 3-alkyl-2-thioxo-2,3-dihydroquinazoline-4(1H)-ones in chloroform or ice-cold acetic acid proceeds regio- and stereo-selectively with the formation of salt-like thiazoloquinazoline halides. On the contrary, the stereoselectivity of halogenation of the 3-phenyl substituted propargyl thioether of quinazoline depends on the polarity of the solvent and in chloroform leads to the formation of a mixture of configurational isomers of thiazoloquinazoline tribromide, while in acetic acid, presumably, one geometric isomer is formed. The structure of the obtained polycyclic systems was proved on the basis of NMR spectroscopy and elemental analysis.

Keywords: propargyl thioethers; halogenation; stereo-selectivity; regio-selectivity; thiazoloquinazoline halides.

References

1. Mir S.A., Dash G.C., Meher R.K., Mohanta P.P., Chopdar K.S., Mohapatra P.K., Baitharu I., Behera A.K., Raval M.K., Nayak B. In Silico and In Vitro Evaluations of Fluorophoric Thiazolo-[2,3-b]quinazolinones as Anti-cancer Agents Targeting EGFR-TKD. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2022, 194, 4292–4318. Doi: 10.1007/s12010-022-03893-w.
2. Decker M., Kraus B., Heilmann J. Design, synthesis and pharmacological evaluation of hybrid molecules out of quinazolinimines and lipoic acid lead to highly potent and selective butyrylcholinesterase inhibitors with antioxidant properties. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16(8), 4252–4261. Doi: 10.1016/j.bmc.2008.02.083.

3. Safakish M., Hajimahdi Z., Aghasadeghi M.R., Vahabpour R., Zarghi A. Design, Synthesis, Molecular Modeling and Anti-HIV Assay of Novel Quinazolinone Incorporated Coumarin Derivatives. *Current HIV Research*. 2020, 18(1), 41–51. Doi: 10.2174/1570162X17666191210105809.
4. Qin T.H., Liu J.C., Zhang J.Y., Tang L.X., Ma Y.N., Yang Rui. Synthesis and biological evaluation of new 2-substituted-4-amino-quinolines and -quinazoline as potential antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2022, 72, 128877. Doi: 10.1016/j.bmcl.2022.128877.
5. Jain N., Jain H., Jain A., Ravichandran V., Jain P. Design, synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic and antibacterial activity of 2, 4, 6-trisubstituted quinazoline derivatives. *Ovidius University Annals of Chemistry*. 2018, 29(2), 97–102. Doi: 10.2478/auoc-2018-0014.
6. Panneer S.T., Vijayaraj K.P. Synthesis of Novel 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-5-hydroxyphenyl-2-benzylidene-3-substituted Hydrazino Thiazolo (2,3-b) Quinazoline as Potent Antinociceptive and Anti-inflammatory Agents. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2010, 31(11), 3265–3271. Doi: 10.5012/bkcs.2010.31.11.3265.
7. Voskoboynik O.Y., Kolomoets O.S., Palchikov V.A., Kovalenko S.I., Belenichev I.F., Shishkina S.V. [1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolines 2*. Synthesis, structure, and anticonvulsant activity of new 3'-R1-spiro[aza/oxa/thia]cycloalkyl-1(3, 4),6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin]-2'(7'H)-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017, 53, 1134–1147. Doi: 10.1007/s10593-017-2184-8.
8. Wippich P., Gütschow M., Leistner S. 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. *Synthesis*. 2000, 5, 714–720. Doi: 10.1055/s-2000-6390.
9. Sabo T., Kut D., Kut M., Onysko M., Lendel V. Telluro-induced cyclisation 2-(but-2-enylthio)quinolinecarbaldehyde and quinoline-4-one. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2022, 48(2), 73–78 [in Ukr.].
10. Kut D.Zh., Kut M.M., Onysko M.Yu., Lendel V.G. Electrophilic cyclization of propargyl thioethers of 3-methyl(phenyl)-2-(prop-2-ynylthio)-7-(trifluoromethyl)quinazolin(4H)-ones by tellurium tetrahalides. *Vopr. Khim. Khim. Tekhnol.* 2021, 6, 40–44. Doi: 10.32434/0321-4095-2021-139-6-40-44.11. Kut M.M., Onysko M.Yu. Synthesis of functionalized azolo(azino)quinazolines by electrophilic cyclization (microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021, 57, 528–530. Doi: 10.1007/s10593-021-02937-z.
12. Zborovskii Y.L., Orysk V.V., Dobosh A.A., Staninets V.I., Pirozhenko V.V., Chernega A.N. Heterocyclization Reactions of 2-(2-Propynylthio)-4(1H)-quinazolinone Derivatives when Treated with Electrophilic and Nucleophilic Reagents. *Chem Heterocycl Compd.* 2003, 39, 1099–1106. Doi: 10.1023/B:COHC.0000003532.58469.cc.
13. Orysk V.V., Zborovsky Yu.L., Staninets V.I., Dobosh A.A., Khripak S... 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, 39(5), 640–644. Doi: 10.1023/A:1025154317771.
14. 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 [in Ukr.].
15. Orysk V.V., Zborovsky Yu.L., Dobosh A.A., Staninets V.I., Khripak S.M. Halogenocyclization of 2-(2-propenylthio)- and 2-(2-propenylthio)-3-R-4(1H)-quinazolinones. *Ukr. Chem. Journ.* 2002, 68(5), 36–40 [in Ukr.].
16. Lakham R., Singh O.P. Syntheses of Some New 4(3H)-Quinazolinones as Potential CNS Active Agents. *Arch. Pharm.* 1985, 318(3), 228–238. Doi: 10.1002/ardp.19853180310.