

У

На правах рукописи

Лаева

Лаева Анастасия Анатольевна



**ФТОРХИНОЛОНЫ, ИХ АЗА- И ТИААНАЛОГИ:
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург
2008

Работа выполнена на кафедре органической химии ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет - УПИ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (г. Екатеринбург).

Научный руководитель:

академик

Чарушин Валерий Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор

Миронов Владимир Федорович

Институт органической и физической химии

им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра

РАН, г. Казань

доктор химических наук, профессор

Сосновских Вячеслав Яковлевич

Уральский государственный университет

им. А. М. Горького, г. Екатеринбург

Ведущая организация:

Институт технической химии УрО РАН, г. Пермь

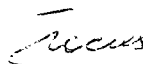
Защита состоится 17 ноября 2008 г в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д.212.285.08 в ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет - УПИ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» по адресу: г. Екатеринбург, ул. Мира 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория Х-420.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург К-2, ул. Мира, 19, УГТУ-УПИ, ученому секретарю совета Университета, тел. (343) 375-45-74, факс (343) 375-41-35, e-mail: orgchem@mail.ustu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УГТУ-УПИ.

Автореферат разослан 17 октября 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, к.х.н.



Т. А. Поспелова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В последние два десятилетия химия органических соединений фтора, в том числе фторсодержащих гетероциклов, бурно развивается. Интерес к созданию новых фторорганических соединений обусловлен их уникальными физико-химическими и биологическими свойствами, такими как способность проникать через клеточные мембраны, образовывать водородные связи F–H, ингибировать специфичные ферменты и связываться с ДНК. Существует много примеров успешного введения атомов фтора в гетероциклы и создания на этой основе лекарственных препаратов: противоопухолевый фторурацил, фунгицидный флюконазол и другие. Благодаря введению атома фтора в 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты разработано новое поколение антибактериальных агентов, так называемых «фторхинолонов» (пемфлоксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин, марбофлоксацин и другие). Огромное количество научных публикаций посвящено структурным модификациям бензольного кольца фторхинолонов в плане поиска более эффективных ингибиторов ДНК-гиразы. Среди направлений модификации фторхинолонов, активно развиваемых в последние годы, важным является аннелирование циклов к *a*-, *b*- или *c*-граням пиридинового кольца. Другой перспективный подход заключается в модификации гетероциклического фрагмента, при этом в качестве структурных аналогов хинолонов могут выступать хиназолиноны и бензотиазиноны. Известно, что в ряду нефторированных производных хиназолина и бензотиазина найдены соединения, способные воздействовать на генетический аппарат клетки. В этой связи синтез производных фторсодержащих хинолонов, хиназолинонов и бензотиазинонов, обладающих повышенной способностью проникать в клетку и связываться с ДНК, представляется исключительно перспективным направлением поиска биологически активных веществ.

Целью работы является разработка новых синтетических подходов к фторсодержащим хинолонам, их аза- и тиааналогам на основе производных фторбензойной и фторантрацилиновой кислот; изучение конкурентных направлений и особенностей циклоконденсации *орто*-фторбензоилхлоридов с аминоазинами и аминоазолами; исследование реакционной способности *орто*-фторбензоилизотиоцианатов, ранее не применявшихся для построения конденсированных фторсодержащих гетероциклов; изучение биологической активности полученных соединений.

Новизна и научное значение. Впервые синтезированы фторсодержащие производные имидазо[*a*]- и пиридо[*a*]хинолонов, ангулярно (пиразоло[*a*]-) и линейно (пиразоло[*b*]-) аннелированных хиназолинонов и других конденсированных систем, в которых хиназолиноновый остов имеет [*a*]-сочленение с имидазольным, тиазольным, триазольным и пиридиновым циклами. Значительно расширены синтетические возможности такого метода построения гетероциклических систем, как циклоконденса-

ция *орто*-фторзамещённых бензоилхлоридов с бифункциональными нуклеофилами, что позволило осуществить синтез 4(3*H*)-хиназолин-4-онов и их разнообразных производных.

Найдены удобные подходы к построению 5-фторхиназолин-4-онов, основанные на циклоконденсации амида 6-фторантрапировой кислоты с хлорангидридами (ангидридами), либо ароматическими (гетероциклическими) альдегидами. Для получения фторсодержащих 2,3-дизамещённых хиназолин-4-онов использован новый синтон – 3,4,5-трифторантрапировая кислота.

Впервые получены *орто*-фторбензоилизотиоцианаты и изучены возможности их участия в реакциях с циклоалкилиминами, аминоказолами и аминоказинами, а также СН-активными бензимидазолами и 2-цианометилпиридином, что позволило получить широкий ряд 2-замещённых фторсодержащих 1,3-бензотиазин-4-онов.

Практическое значение. Разработаны методы синтеза ранее неизвестных фторсодержащих производных бензазинов: хинолонов, хиназолинонов, бензотиазинонов и других. Предложены новые фторсодержащие синтоны, открывающие широкие возможности для построения азиновых систем. Полученные соединения прошли биологические испытания в ГНЦ ВБ «Вектор» (г. Новосибирск) и Институте фтизиопульмонологии (г. Екатеринбург). Выявлен ряд веществ, обладающих противовирусной и туберкулостатической активностью.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2004, Казань, 2005, Москва, 2006, Уфа, 2007), международной конференции по химии гетероциклических соединений (Москва, 2005), четвертой международной конференции молодых ученых по органической химии “Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования” (Санкт-Петербург, 2005), Всероссийской конференции “Техническая химия. Достижения и перспективы” (Пермь, 2006), международной конференции по органической химии “Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности” (Санкт-Петербург, 2006), 7-ой Всероссийской конференции “Химия фтора” (Москва, 2006), Всероссийской научной конференции “Современные проблемы органической химии” (Новосибирск, 2007).

Публикации. Основной материал диссертационной работы опубликован в 10 статьях, а также представлен на 11 международных и всероссийских конференциях. Данная работа* выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 03-03-32254, № 06-03-32791, № 04-03-96107-Урал и № 04-03-96011-Урал), Совета по грантам при Президенте Российской Федерации

* Выражаю искреннюю благодарность доценту, к.х.н. Носовой Эмили Владимировне за постоянное внимание, консультации и ценные советы при выполнении данной работы.

(программа государственной поддержки ведущих научных школ РФ, грант НШ-9178.2006.3), а также программы BRHE (грант CRDF BP2M05).

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, шести глав и выводов. Работа изложена на 180 страницах, содержит 12 таблиц и 16 рисунков. Список цитируемой литературы содержит 170 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Фторарены в синтезе бензоаннелированных азгетероциклов (литературный обзор)

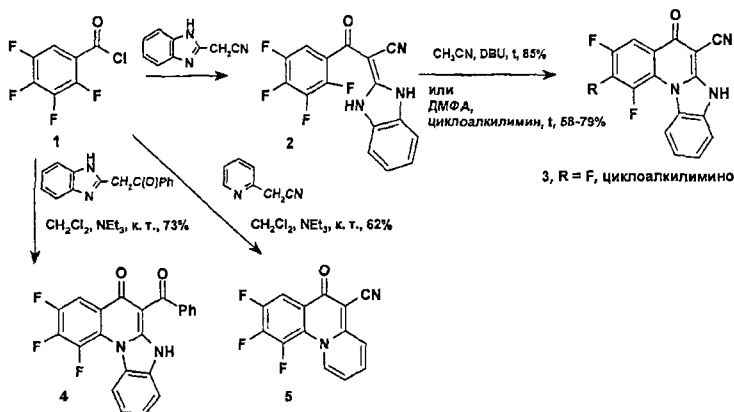
В обзоре рассмотрены возможности использования фторсодержащих анилинов, бензойных кислот, ацетофенонов, фенолов и других фтораренов в синтезе гетероциклов, содержащих атомы фтора в бензольном кольце.

2. Синтез фторсодержащих [a]-аннелированных хинолонов

В качестве одного из синтетических подходов к фторсодержащим бензадинам было использовано взаимодействие *орто*-фторбензоилхлоридов с различными бифункциональными нуклеофилами.

С целью получения [a]-аннелированных хинолонов исследовано взаимодействие *орто*-фторбензоилхлоридов с *C,N*-динуклеофилами, в качестве которых были взяты СН-активные 2-цианометил- и 2-бензоилметилбензимидазолы, а также 2-цианометилпиридин (схема 1).

Схема 1



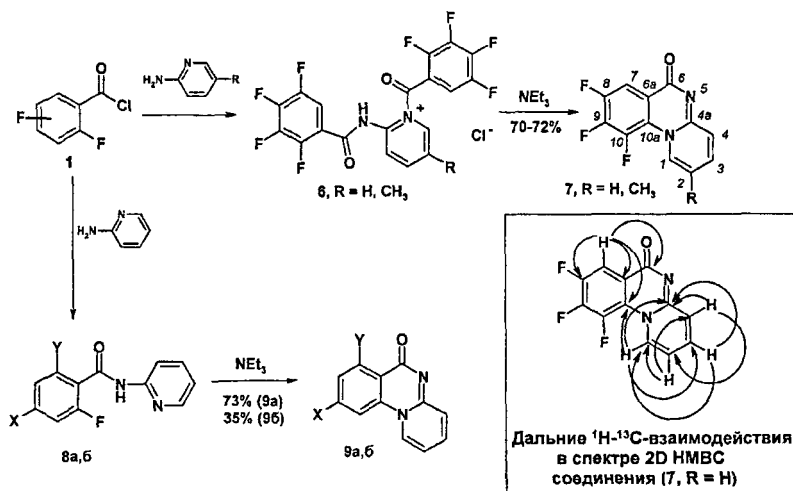
Показано, что ацилирование 2-цианометилбензимидазола тетрафторбензоилхлоридом 1 приводит к открытоцепному интермедиату 2, который при нагревании в при-

судствии оснований [диазабиклоундец-7-ена (DBU) или циклоалкилиминов] циклизуется в тетрациклическое производное 3. Взаимодействие тетрафторбензоилхлорида 1 с 2-бензоилметилбензимидазолом и пиридин-2-ацетонитрилом протекает более активно: при комнатной температуре в присутствии триэтиламина происходит не только *C*-ацилирование, но и внутримолекулярное нуклеофильное замещение атома фтора, что ведет к бензимидазо[1,2-*a*]- и пиридо[1,2-*a*]хинолонам 4 и 5, соответственно (схема 1).

3. Синтез фторсодержащих [*a*]- и [*b*]-аннелированных хиназолинонов

Особенность реакций фторсодержащих бензоилхлоридов с такими *N,N'*-динулеофилами, как аминоазины и аминоазолы, состоит в том, что ацилированию может подвергаться как аминогруппа, так и циклический атом азота. В зависимости от этого *N*-ацильные интермедиаты циклизируются в [*a*]- или [*b*]-аннелированные хиназолиноны. Так, реакция тетрафторбензоилхлорида 1 с 2-аминопиридинами ведет к образованию диароильных производных 6, в то время как при взаимодействии 2-аминопиридина с хлорангидридами 2,4- и 2,6-дифторбензойных кислот 1 ацилированию подвергается только экзоциклическая аминогруппа, что ведет к амидам 8а,б (схема 2). В обоих случаях нагревание амидов 6 и 8а,б в толуоле в присутствии триэтиламина завершает формирование трициклической системы пиридохиназолинонов 7 и 9а,б.

Схема 2

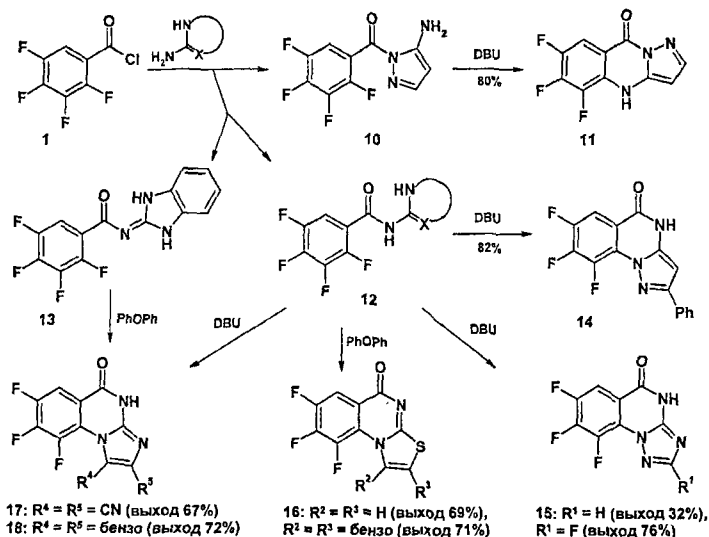


Дальние ¹H-¹³C-взаимодействия в спектре 2D НМВС соединения (7, R = H)

Наличие в спектрах ЯМР соединений **7** спин-спиновых взаимодействий F(10)-H(1), F(10)-H(2) доказывает их ангулярное строение; структура соединения **7** (R = CH₃) дополнительно подтверждена двумерными гетероядерными экспериментами HetCOR и HMBC.

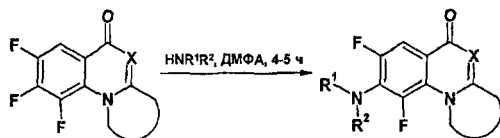
3-Аминопиразол ацилируется тетрафторбензоилхлоридом по циклическому атому азота, нагревание интермедиата **10** в присутствии DBU ведет к образованию трициклического хиназолинона линейного строения **11** (схема 3). При взаимодействии хлорангидрида **1** с 2-амино-5-фенилпиразолом образуется *N*-(5-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-2,3,4,5-тетрафторбензамид (структура **12**), который подвергается циклизации в пиразоло[1,5-*a*]хиназолин-5-он **14**. Ацилирование 3-амино-1,2,4-триазолов, 2-аминотиазола, 2-аминобензтиазолов, 2-амино-4,5-имидазолдикарбонитрила и 2-аминобензимидазола и происходит исключительно по экзоциклической аминогруппе. Такое направление реакции, вероятно, обусловлено пониженной нуклеофильностью атома азота цикла вследствие введения мезомерно акцепторных заместителей или аннелирования бензольного кольца. Циклизация *N*-ароильных интермедиатов **12** и **13** в азоло[*a*]-аннелированные хиназолиноны **15-18** происходит при нагревании в высококипящем дифениловом эфире, либо в ацетонитриле в присутствии основания.

Схема 3



Показано, что атом фтора в аннелированных хинолонах **3-5** и хиназолинонах **7**, **11**, **14-18** легко замещается на остаток циклоалкилимина при кипячении в диметил-

формамиде, что открывает перспективы введения фармакофорных групп в структуру фторсодержащих бензазинов:

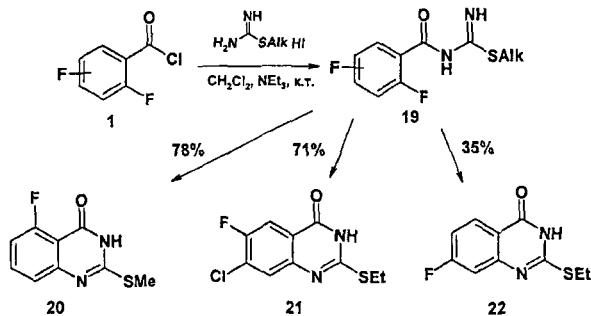


$\text{NR}^1\text{R}^2 =$ пирролидин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-ил, 3-метилпиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, этоксикарбонилпиперазин-1-ил, 2,6-диметилморфолин-4-ил.

4. Синтез бициклических хиназолинонов

С целью получения монофторированных 4(3*H*)-хиназолинонов **20-22** в реакцию с хлорангидридами 2,6-дифтор-, 2,5-дифтор-4-хлор- и 2,4-дифторбензойных кислот **19** были вовлечены *S*-алкилизотиомочевины в качестве N,N' -динуклеофилов (схема 4). Такой подход к синтезу фторсодержащих 4(3*H*)-хиназолинонов предложен в работе впервые. Показано, что *N*-ароил-*S*-алкилизотиомочевины **19** образуются при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, а циклизация интермедиатов **19** в хинолиноны **20-22** может быть реализована при кипячении в ДМФА.

Схема 4

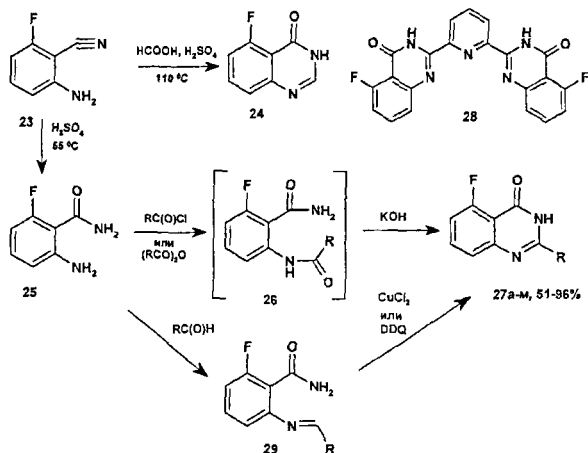


Показана возможность использования 2-амино-6-фторбензонитрила **23** для синтеза 5-фтор-4(3*H*)-хиназолин-4-онов. Так, нагреванием 2-аминонитрила **23** с муравьиной кислотой в присутствии серной кислоты осуществлен простой синтез 5-фторхинолинон-4-она **24** (схема 5). Гидролиз нитрила 6-фторантралиловой кислоты приводит к образованию 2-амино-6-фторбензамида **25**, использование которого дает возможность широко варьировать заместитель в положении 2 хинолинонов. Из амида 6-фторантралиловой кислоты **25** получены фторсодержащие 4(3*H*)-хинолиноны **27а-г** (схема 5). Превращение осуществляли в кипящем уксусном ангидриде, либо обработкой амида **25** хлорангидридами бензойной, никотиновой или изоникоти-

новой кислот при комнатной температуре в присутствии триэтиламина. Полученные при этом интермедиаты **26** подвергались циклизации при кратковременном кипячении в 5%-ом растворе КОН. Реакция хлорангидрида 2,6-пиридинкарбоновой кислоты с 2-аминобензамидом **25** в аналогичных условиях привела к образованию 2,6-бис(5-фтор-1,4-дигидрохиназолин-4-он-2-ил)пиридина **28**, который интересен как потенциальный тридентатный лиганд.

Для расширения набора заместителей во втором положении 5-фторхиназолин-4-онов, в реакцию с 2-амино-6-фторбензамидом введены ароматические и гетероциклические альдегиды. Основания Шиффа **29** были получены взаимодействием амида **25** с альдегидами в кипящем этаноле, далее они подвергались окислительной циклизации в хиназолиноны **27д-м** при нагревании в присутствии CuCl_2 или DDQ (схема 5).

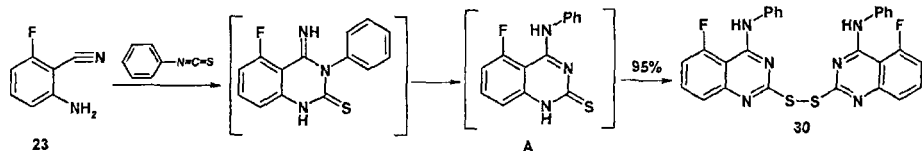
Схема 5



27: R = CH_3 (а), Ph (б), 4-пиридил (в), 3-пиридил (г), 2-фурил (д), 2-пиридил (е), 2-гидроксифенил (ж), 2-гидрокси-5-нитрофенил (з), 4-метоксифенил (и), 2,4-дигидроксифенил (к), 4-фторфенил (л), 4-трифторметилфенил (м).

Показано, что взаимодействие 2-амино-6-фторбензонитрила **23** с фенилизотиоцианатом при 100°C в течение 3-х часов приводит к образованию дисульфида **30** (схема 6), структура которого подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

Схема 6



Следует отметить, что реакция нефторированного аналога **23** с PhNCS протекает медленнее и останавливается на стадии образования тиона А. Сплавлением 6-фторантралиновой кислоты **31** с фенилтиомочевинной при температуре 160-170 °С в течение 1 ч получен 2,2'-дитио-бис(3-фенил-5-фторхиназолин-4-он) **32** (схема 7). В масс-спектрах дисульфидов **30** и **32** присутствуют пики m/z 537 и m/z 547, соответствующие $[M]^+$, а полосы 440 см^{-1} и 445 см^{-1} в ИК спектрах этих соединений могут быть отнесены к колебаниям S-S связи. Синтез хиназолин-2,4-диона **33** осуществлен сплавлением 6-фторантралиновой кислоты **31** с мочевиной.

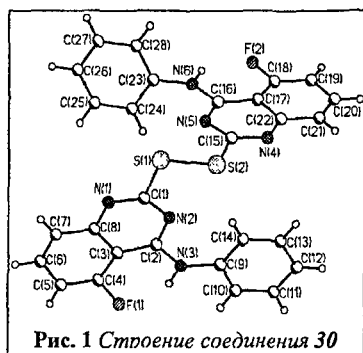
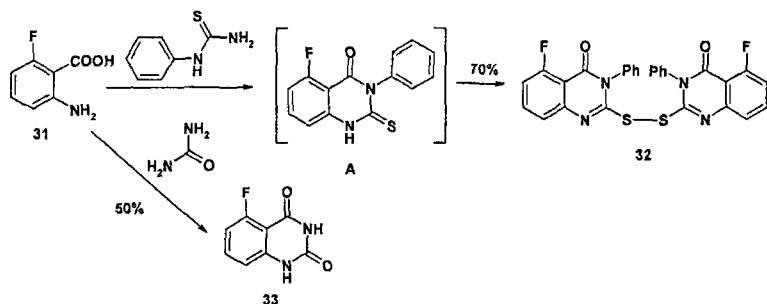


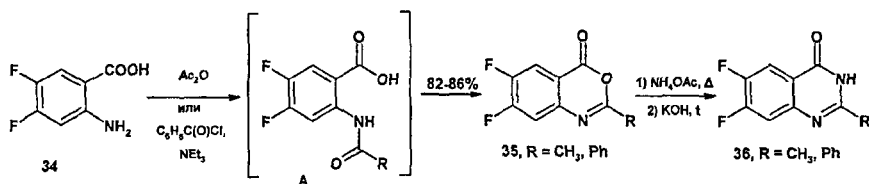
Рис. 1 Структура соединения **30**

Схема 7



Реализован также синтез ряда новых 6,7-дифторзамещенных хиназолин-4-онов путем трансформации 3,1-бензоксазин-4-онов **35**. Последние получены кипячением дифторантралиновой кислоты **34** с уксусным ангидридом, либо реакцией **34** с бензоилхлоридом в присутствии триэтиламина (схема 8). Сплавление бензоксазинонов **35** с ацетатом аммония с последующим кипячением в растворе KOH ведет к 6,7-дифтор-3H-хиназолин-4-онам **36**.

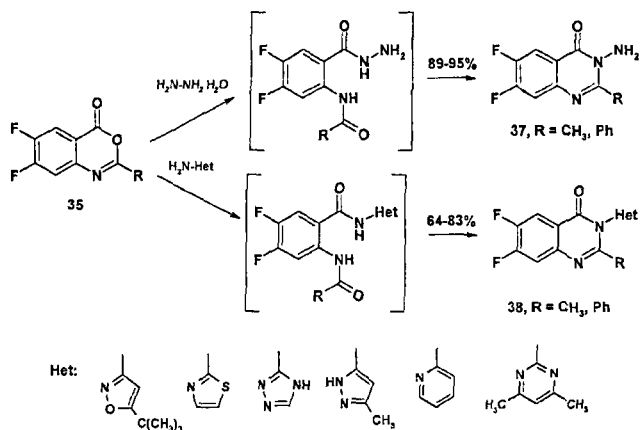
Схема 8



Реакцией бензоксазинонов **35** с гидразингидратом в кипящем этаноле получены 3-аминопроизводные 6,7-дифтор-3H-хиназолин-4-она **37** (схема 9). С целью получения хиназолин-4-онов **38**, содержащих в положении 3 гетероциклические фармако-

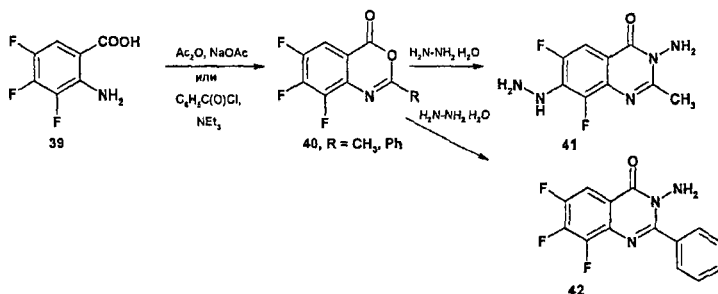
форные заместители, осуществлены реакции бензоксазионов **35** с гетериламинами. Взаимодействие гладко протекает при сплавлении реагентов в течение 20-40 мин, либо при кипячении в ДМФА в течение 1 ч. Введение в реакцию с бензоксазионом **35** более слабых нуклеофилов – 2-аминопиримидинов – не привело к образованию ожидаемых хиназолин-4-онов. Так, при взаимодействии соединения **35** с 2-амино-4,6-диметилпиримидином образуется 2-ацетиламино-N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-4,5-дифторбензамид, а в реакции **35** с 2-аминопиримидином был выделен только исходный бензоксазион.

Схема 9



3,4,5-Трифторантралиловая кислота **39**, впервые синтезированная сотрудниками Института катализа СО РАН (г. Новосибирск), была использована для получения бензоксазионов **40**. Синтез 3-аминохиназолинонов **41** и **42** осуществлен кипячением трифторбензоксазионов **40** с гидразингидратом (схема 10).

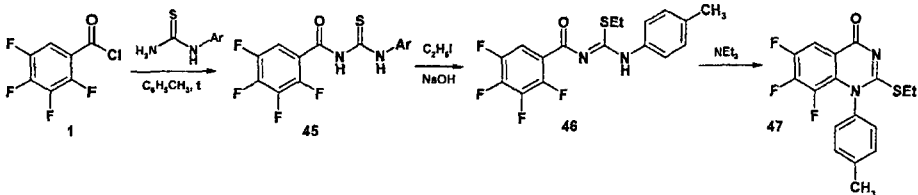
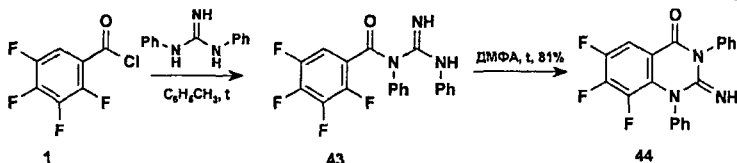
Схема 10



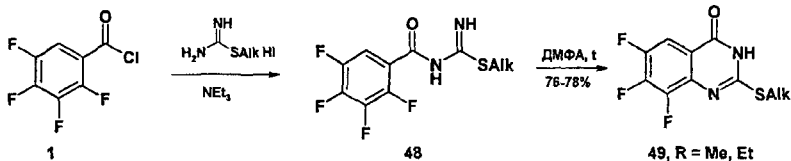
Нужно отметить, что при взаимодействии 2-метил-6,7,8-трифторбензоксазин-4-она **40** (R = CH₃) с гидразингидратом наблюдается не только трансформация бензок-

сазинового цикла в хиναзолиновый, но и замещение атома фтора бензокольца на гидразиногруппу, ведущее к соединению **41** (схема 10).

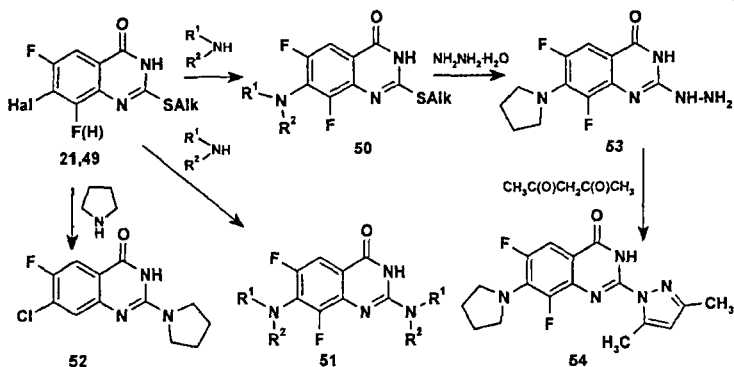
6,7,8-Трифторхиназолины **44** и **47**, содержащие фенильные заместители в положениях 1 или 3, могут быть получены циклоконденсацией тетрафторбензоилхлорида **1** с *N,N'*-дифенилгуанидином или *N*-(*n*-толил)тиомочевиной, соответственно (схемы 11 и 12). *S*-Алкилирование тиомочевин **45** осуществлялось с целью исключения альтернативного направления циклизации интермедиата в 1,3-бензотиазин-4-он.



Аналогично из тетрафторбензоилхлорида **1** и *S*-алкилизотиомочевин получены трифторхиназолины **49** (схема 13).



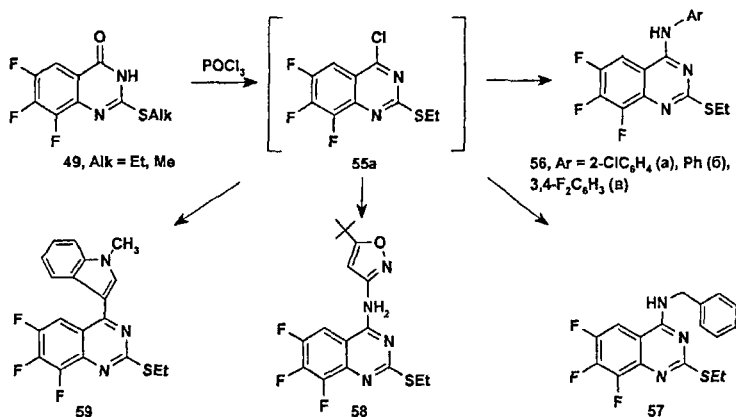
С целью модификации фторсодержащих хинаязолин-4-онов **21** и **49** изучены их химические свойства. Показано, что реакции нуклеофильного замещения галогена при С-7 и группировки SAlk в положении 2 могут конкурировать друг с другом и, в зависимости от природы нуклеофила и условий процесса, ведут к соединениям **50-52** (схема 14). Гидразин **53** использован для синтеза 2-пирозолилхинаязолинона **54**.



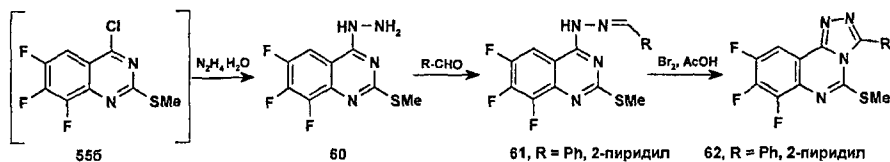
50: NR^1R^2 = пирролидин-1-ил, морфолин-4-ил, 3-(морфолин-4-ил)-1-пропанамин, 3-метилпиперидин-1-ил; 51: NR^1R^2 = пирролидин-1-ил, морфолин-4-ил.

Обработка хиназолинонов 49 хлорокисью фосфора и последующее взаимодействие 4-хлорпроизводных 55a,б с арил(гетерил)аминами, бензиламином, 1-метилиндолом и гидразиингидратом привели к 4-замещенным хиназолинам 56-60 (схемы 15 и 16).

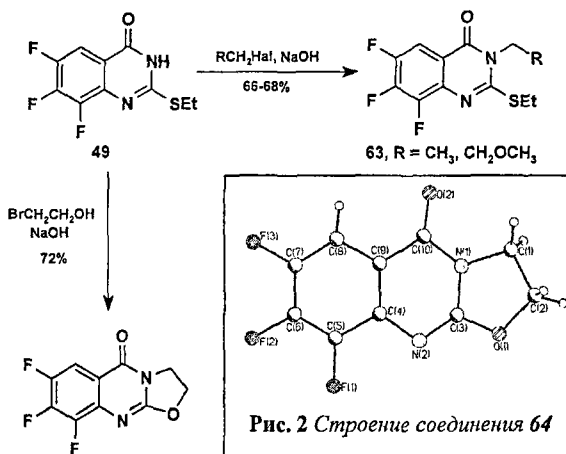
Схема 15



Наличие гидразиногруппы в положении 4 соединения 60 позволяет аннелировать триазольный цикл к [c]-границе хиназолинового остова. Реакция гидразина 60 с бензальдегидом или пиридин-2-карбоксальдегидом приводит к гидразонам 61, которые подвергаются окислительной циклизации в [1,2,4]триазоло[c]-хиназолины 62 в уксусной кислоте в присутствии брома (схема 16).

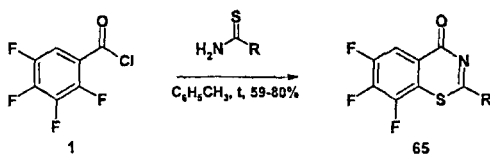


N-Замещенные хиназолиноны **63** могут быть получены взаимодействием соединения **49** с йодистым этилом, а также 2-бромэтилметиловым эфиром в присутствии NaOH (схема 17). В реакции **49** с 2-бромэтанолом происходит не только N-алкилирование, но и внутримолекулярное нуклеофильное замещение этилтиогруппы, ведущее к циклической системе 2,3*H*-оксазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-она **64**, что подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

Рис. 2 Структура соединения **64**

5. Синтез фторсодержащих 1,3-бензотиазин-4-онов

Конденсация фторсодержащих бензоилхлоридов с *S,N*-динуклеофилами открывает путь к 1,3-бензотиазин-4-оном. Действительно, в результате нагревания тетрафторбензоилхлорида **1** с тиамидами в толуоле образуются соединения **65**, причем промежуточные N-ацилированные производные в этих условиях выделить не удалось.

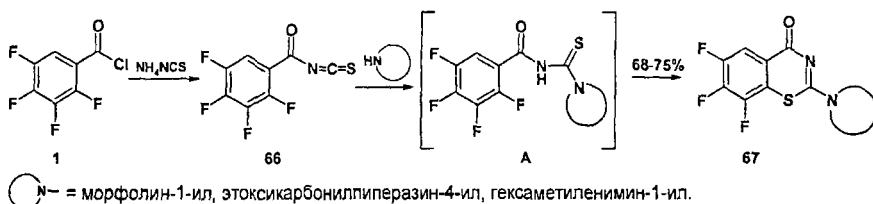


$\text{R} = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-пиридил.}$

Для расширения возможностей варьирования заместителей в положении 2 фторсодержащих 1,3-бензотиазинов в работе предложено использовать новые фторсодержащие *орто*-фторбензоилизотиоцианаты, полученные действием роданистого аммония на *орто*-фторбензоилхлориды.

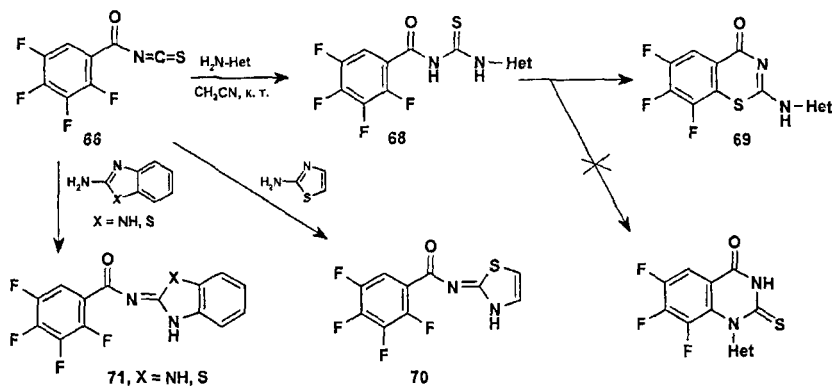
Нагреванием циклоалкилиминов с тетрафторбензоилизотиоцианатом 66 в присутствии триэтиламина получены 2-циклоалкилимино-1,3-бензотиазин-4-оны 67 без выделения промежуточных тиомочевин А (схема 19).

Схема 19



Показано, что присоединение 2-аминопиридинов, 2-аминопиримидинов или 3-аминопиразолов к тетрафторбензоилизотиоцианату 66 идет гладко в ацетонитриле при комнатной температуре с образованием соединений 68 (схема 20).

Схема 20

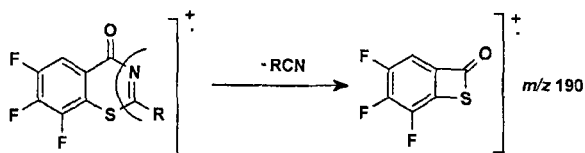


Het = пиридин-2-ил, 6-метилпиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, 4,6-диметилпиримидин-2-ил, 5-метилпиразол-3-ил, 5-фенилпиразол-3-ил.

N-(Гетерил)-тиомочевины **68** подвергаются внутримолекулярной циклизации в 1,3-бензотиазин-4-оны **69** при кипячении в толуоле в присутствии триэтиламина или при кратковременном нагревании реагентов в ДМСО:

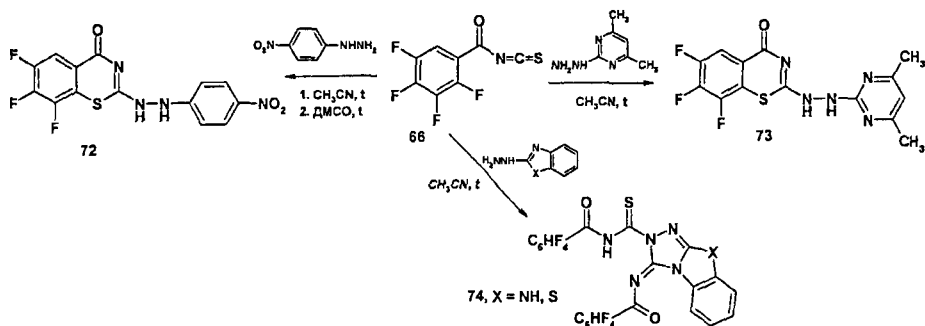
Het	Условия циклизации	Выход, %
Пиридин-2-ил	C ₆ H ₅ CH ₃ , NEt ₃ , t, 3 ч	61
	ДМСО, t, 3 мин	90
6-Метилпиридин-2-ил	C ₆ H ₅ CH ₃ , NEt ₃ , t, 3 ч	70
	ДМСО, t, 3 мин	87
Пиримидин-2-ил	ДМСО, t, 3 мин	89
4,6-Диметилпиримидин-2-ил	ДМСО, t, 3 мин	85
5-Метилпиразол-3-ил	C ₆ H ₅ CH ₃ , NEt ₃ , t, 6 ч	66
5-Фенилпиразол-3-ил	C ₆ H ₅ CH ₃ , NEt ₃ , t, 6 ч	66

Следует отметить, что циклизация *N*-(тетрафторбензоил)-*N*'-арилгиомочевин **45**, полученных по схеме 12, может происходить по двум направлениям – с замыканием тиазинового и пиримидинового циклов, то есть с образованием смеси бензотиазинонов и хиназолинонов. В пользу замыкания тиазинового цикла при циклизации *N*-(тетрафторбензоил)-*N*'-гетерилтиомочевин **68** свидетельствует наличие в масс-спектрах соединений **69** максимального по интенсивности пика, обусловленного распадом молекулярного иона путем элиминирования молекулы RCN:

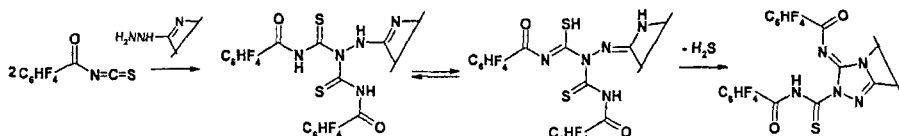


По-иному протекает взаимодействие тетрафторбензоилизотиоцианата **66** с 2-аминотиазолом и 2-аминобензазолами, ведущее не к тиомочевинам, а к бензамидам **70** и **71** в результате замещения группы NCS (схема 21).

Присоединение *para*-нитрофенилгидразина к тетрафторбензоилизотиоцианату **66** дает тиосемикарбазид, циклизацию которого в бензотиазинон **72** проводили в кипящем диметилсульфоксиде, а нагревание изотиоцианата **66** с 4,6-диметил-2-гидразинопиримидином в кипящем ацетонитриле привело к фторсодержащему 1,3-бензотиазин-4-ону **73**. 2-Бензазолгидразины при взаимодействии с тетрафторбензоилизотиоцианатом ведут себя по-иному, трансформируясь в аннелированные триазолы **74** (схема 21).

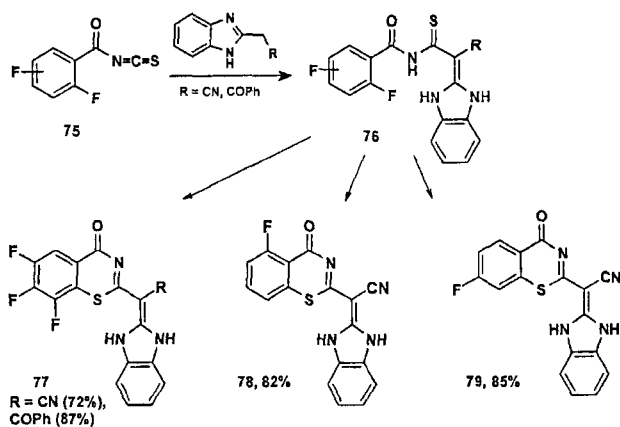


Образование соединений **74** протекает, вероятно, путем присоединения концевой H_2N -группы гидразина к $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ связям двух молекул изотиоцианата с последующей конденсацией, сопровождающейся выделением H_2S :



Реакции тетрафторбензоилизотиоциана **75** с C -нуклеофилами, такими как 2-цианометил- или 2-бензоилметилзамещенные бензимидазолы протекает в мягких условиях (ацетонитрил, 20°C), однако приводит к образованию смеси продуктов присоединения и циклизации **76** и **77** (схема 22).

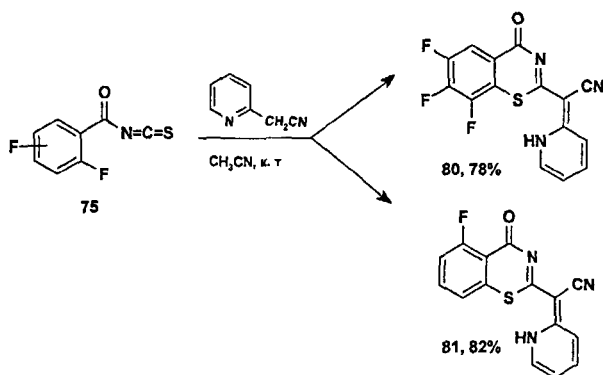
Схема 22



Нагревание полученной смеси в толуоле в присутствии триэтиламина оказалось действенным приемом для получения индивидуальных бензотиазинов 77. Взаимодействие изотиоцианатов 2,6- и 2,4-дифторбензойных кислот с 2-цианометилбензимидазолом приводит исключительно к продуктам присоединения 76, циклизация которых в бензотиазины 78 и 79 также была реализована при нагревании в толуоле в присутствии основания.

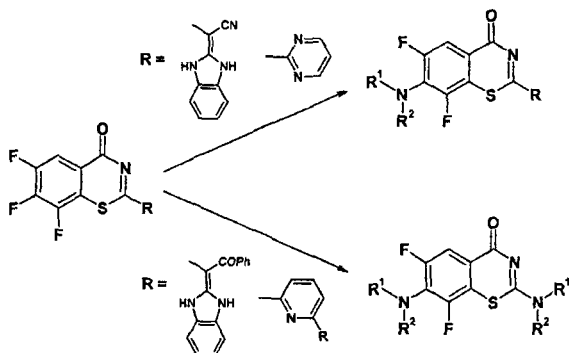
Более легко (при комнатной температуре) протекает реакция тетрафтор- и 2,6-дифторбензоилизотиоцианатов 75 с 2-цианометилпиридином, ведущая к образованию бензотиазинов 80 и 81 (схема 23).

Схема 23



Установлено, что в реакциях 6,7,8-трифторбензотиазинов 69 и 77 с морфолином или этоксикарбонилпиперазином в кипящем ДМФА замещению на остаток амина подвергается не только атом фтора при С-7, но и группировка при С-2, что дает 7-или 2,7-бис(циклоалкилимино)бензотиазины (схема 24).

Схема 24



NR^1R^2 = морфолин-4-ил, этоксикарбонилпиперазин-1-ил.

6. Биологическая активность синтезированных соединений

Ряд полученных веществ был передан для скрининга в Уральский НИИ Фтизиопульмонологии (г. Екатеринбург). Минимальная ингибирующая концентрация соединений **4, 7, 21, 22, 32, 36, 50, 54, 56, 65, 69** и **77** в отношении лабораторного штамма *Micibacterium tuberculosis H₃₇R* составила 0,36 мкг/мл [препарат сравнения - изониазид (МИК 0,15 мкг/мл)], что свидетельствует о перспективности поиска в ряду синтезированных фторсодержащих бензазинов препаратов, активных к изониазидоустойчивым штаммам микобактерий.

Противовирусная активность ряда веществ в отношении семейства поксвирусов (табл. 1) исследована в ГНЦ ВБ «Вектор» (г. Новосибирск).

Таблица 1

Цитотоксическая и противовирусная активность
2-этилсульфанил-4-апилино-6,7,8-трифторхиназолинов **56a-в**.

Соединение	Ar	Ортопоксвирусы	TC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл	IS
56a	2-ClC ₆ H ₄	осповакцина	>100	1,44	>69,4
		оспа обезьян		0,15	>666,7
		эктромелия		1,49	>67,1
56б	Ph	осповакцина	>100	0,05	>2000
		оспа обезьян		<0,05	>2000
		эктромелия		0,05	>2000
56в	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	осповакцина	7,69	0,09	85,4
		оспа обезьян		<0,05	>153,8
		эктромелия		0,11	69,9

Индекс эффективности (IS) рассчитывали как отношение цитотоксической активности (TC₅₀ мкг/мл) к противовирусной активности (IC₅₀ мкг/мл). Высокие значения индекса селективности IS ≥ 10.0 свидетельствуют о перспективности поиска новых активных соединений в ряду фторсодержащих производных хинозолинов.

Выводы

1. Определены новые пути синтеза фторсодержащих бензазинов - хинолонов, хиназолинонов и бензотиазинонов, основанные на конденсации *орто*-фторбензоилхлоридов с *C,N*-, *N,N'*- и *N,S*-бифункциональными нуклеофилами. Установлено, что направление конкурентных циклизаций определяется природой динуклеофила. Найденны условия получения фторсодержащих производных имидазо[*a*]- и пиридо[*a*]-аннелированных хинолонов, имидазо[*a*]-, тиазоло[*a*]-, триазоло[*a*]- и пиридо[*a*]хиназолинонов, а также ангулярно [a]- и линейно [b]-сочлененных пиразолохиназолинонов.

2. Тандемные S_N-S_N реакции *орто*-фторбензоилхлоридов с *S*-алкилизотиомочевинами являются общим методом синтеза 4(3*H*)-хиназолинонов с различным количеством атомов фтора. Осуществлена модификация полученных соединений с использованием реакций нуклеофильного замещения фтора F-7 и группы -SAlk, а также путем N-алкилирования и аннелирования циклов к хиназолиновому остову.

3. Показаны перспективы использования фторсодержащих антрапиловых кислот, их нитрилов и амидов для построения широкого ряда фторхиназолин-4-онов.

4. Впервые в синтезе фторсодержащих гетероциклов применены *орто*-фторбензоилизотиоцианаты. Показано, что присоединение *N*- и *C*-нуклеофилов к *орто*-фторбензоилизотиоцианатам с последующей циклизацией образующихся тиомочевин является новым методом синтеза производных 1,3-бензотиазин-4-она. Изучены конкурентные направления циклизаций фторсодержащих тиомочевин, образованных в результате присоединения гетерилгидразинов к тетрафторбензоилизотиоцианату.

5. Выявлены соединения, обладающие значительной активностью в отношении микобактерий туберкулеза, а также вещества с противовирусной активностью.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

Статья:

1. Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, А. А. Лаева, М. И. Кодесс, В. Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. XII. Фторсодержащие хиназолин-4-оны и производные азоло[*a*]хиназолинонов. *Журнал органической химии*. 2005. Том 41, № 7. 1092-1100.
2. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, А. А. Лаева, В. Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. XIII. Фторсодержащие производные тиазоло[3,2-*a*]-, бензотиазоло[3,2-*a*]- и бензимидазо[3,2-*a*]хиназолинонов. *Журнал органической химии*. 2005. Том 41, № 11. 1705-1711.

3. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, А. А. Лаева, В. Н. Чарушин. Полифторбензоилхлориды и изотиоцианаты в реакциях с СН-активными бензимидазолами. *Известия Академии наук, серия химическая*. 2005. № 3. 720-724.
4. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, А. А. Лаева, В. Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. XV. Реакции полифторбензоилизотиоцианатов с аминоазинами и аминозолами. *Журнал органической химии*. 2006. Том 42, № 10. 1555-1562.
5. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, А. А. Лаева, Л. П. Сидорова, В. Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы. XVI. Реакции тетрафторбензоилизотиоцианатов с гидразинами и их производными. *Журнал органической химии*. 2007. Том 43, № 1. 67-74.
6. А. А. Ласва, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, Т. В. Трашахова, В. Н. Чарушин. Синтез 5- и 7-фторзамещенных хиназолин-4(1H)-онов. *Известия Академии наук, серия химическая*. 2007. № 9. 1758-1764.
7. A. A. Layeva, E. V. Nosova, G. N. Lipunova, T. V. Trashakhova, V. N. Charushin. A new approach to fluorinated 4(3H)-quinazolinones. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2007. Vol. 128, № 7. 748-754.
8. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, М. А. Кравченко, А. А. Лаева, В. Н. Чарушин. Синтез и туберкулостатическая активность фторсодержащих производных хинолона, хиназолинона, бензотиазинона. *Химико-фармацевтический журнал*. 2008. Том 42, № 4. 14-18.
9. Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, А. А. Лаева, Т. В. Трашахова, П. А. Слепухин, В. Н. Чарушин. Фторсодержащие гетероциклы XVII. (Тetraфторбензоил)гиомочевины в синтезе фторсодержащих азатгетероциклов. *Журнал органической химии*. 2008. Том 44, № 5. 749-757.
10. А. А. Лаева, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин. Фторарены в синтезе бензоаннелированных азотсодержащих гетероциклов. *Известия Академии наук, серия химическая*. 2008. № 5. 931-966.
11. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, А. А. Лаева, Н. Н. Мочульская, В. Н. Чарушин. Синтез 2-замещенных фторсодержащих [1,3]-бензотиазин-4-онов. *Сборник трудов "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов"*. Саратов. 2004. 209-212.
12. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, А. А. Лаева, В. Н. Чарушин. Синтез фторсодержащих производных пиридо[1,2-а]хинолона и [1,3]бензотиазин-4-она. *Сборник трудов "Современной проблемы теоретической и экспериментальной химии"*. Саратов. 2005. 80-82.
13. А. А. Лаева, Э. В. Носова, Т. В. Трашахова, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин. Синтез 4-замещенных производных 6,7,8-трифторхиназолинов. *Сборник трудов "Совре-*

менной проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов. 2007. 111-113.

Тезисы докладов на конференциях:

1. Э. В. Носова, Е. В. Цой, А. А. Лаева, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин. Производные 2-аминотиазола в синтезе фторсодержащих конденсированных гетероциклов. *Сборник тезисов. VII Молодежная научная школа-конференция по органической химии*. Екатеринбург. 2004. 115.
2. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, А. А. Лаева, В. Н. Чарушин. Полифторбензоилизотиоцианаты в реакциях с гидразинопроводными. *Сборник тезисов. VIII Молодежная научная школа-конференция по органической химии*. Казань. 2005. 325.
3. Э. В. Носова, А. А. Лаева, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин. Производные полифторбензойных кислот в реакциях с азгетерилацетонитрилами. *Сборник тезисов. Международная конференция по химии гетероциклических соединений*. Москва. 2005. 259.
4. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, А. А. Лаева, В. Н. Чарушин. (Полифторбензоил)изотиоцианаты в реакциях гетероциклизации. *Сборник тезисов. Четвертая международная конференция молодых ученых по органической химии "Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования"*. С.-Петербург. 2005. 300-301.
5. Э. В. Носова, А. А. Лаева, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин. Фторсодержащие производные [1,3]бензотиазинона, имидазо[2,3,6]бензотиазинона и бензтиазоло[2,3-с][1,2,4]триазола, обладающие туберкулостатической активностью. *Сборник трудов: "Новые лекарственные средства: успехи и перспективы"*. Уфа. 2005. 55-56.
6. Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, А. А. Лаева, В. Н. Чарушин. (1,3-Дигидробензимидазол-2-илиден)-(5-У-6,7,8-трифтор-4-оксо-4Н-бензо[е][1,3]-триазин-2-ил)ацетонитрилы и 2-(1,3-дигидробензимидазол-2-илиден-2-(5-У-6,7,8-трифтор-4-оксо-4Н-бензо[е][1,3]триазин-2-ил)ацетофеноны. *Сборник трудов под ред. В. Г. Карцева. Азотосодержащие гетероциклы*. Том 2. 2006. 406.
7. А. А. Лаева, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин. (Тетрафторбензоил)тиомочевины в синтезе фторсодержащих азгетероциклов. *Сборник тезисов. Всероссийская конференция "Техническая химия. Достижения и перспективы."* Пермь. 2006. 121-124.
8. А. А. Лаева, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин. Синтез фторсодержащих хиназолин-4-онов. *Сборник тезисов. Международная конференция по органической химии "Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности"*. С.-Петербург. 2006. 302.

9. Э. В. Носова, А. А. Лаева, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин. Синтез и свойства фторсодержащих хинолонов, хиназолинонов, бензотиазинонов. *Сборник тезисов. 7-я Всероссийская конференция "Химия фтора"*. Москва. 2006. 22.
10. А. А. Лаева, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, Т. В. Трашахова, В. Н. Чарушин. Синтез и свойства фторсодержащих хиназолин-4-онов. *Сборник тезисов. IX Молодежная научная школа-конференция по органической химии*. Москва. 2006. 224
11. А. А. Ласва, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, Т. В. Трашахова, В. Н. Чарушин. Синтез 5-фторхиназолин-онов на основе 6-фторантралиловой кислоты и ее производных. *Сборник тезисов. Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии"*. Новосибирск. 2007. 192.
12. Э. В. Носова, А. А. Лаева, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин. Фторсодержащие 1*H*-хиназолин-4-оны и 1,3-бензотиазин-4-оны: синтез и свойства. *Сборник тезисов. Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии"*. Новосибирск. 2007. 195.
13. Т. В. Трашахова, А. А. Лаева, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин. Синтез и туберкулостатическая активность фторсодержащих хиназолинов и 1*H*-хиназолин-4-онов. *Сборник тезисов. IV Всероссийская конференция "Енамины в органическом синтезе"*. Пермь. 2007. 285-289.
14. Т. В. Трашахова, А. А. Лаева, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин. Фторсодержащие хиназолиновые и хиназолин-4-оновые лиганды. *Сборник тезисов. X Молодежная конференция по органической химии*. Уфа. 2007. 288.