

Р. Ш. Курязов, Н. С. Мухамедов, Х. М. Шахидоятов

ХИНАЗОЛИНЫ

1. СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 6-ХЛОРСУЛЬФОНИЛХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНОВ

Взаимодействием хиназолин-2,4-диона и его симметричных 1,3-диалкилпроизводных с хлорсульфоновой кислотой синтезированы соответствующие 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы. При действии на полученные соединения нуклеофильных агентов (вода, аммиак, алифатические и циклические амины) получены соответствующие свободные 2,4-диоксохиназолин-6-сульфокислоты, 6-сульфами-дохиназолин-2,4-дионы и амиды 2,4-диоксохиназолин-6-сульфокислот.

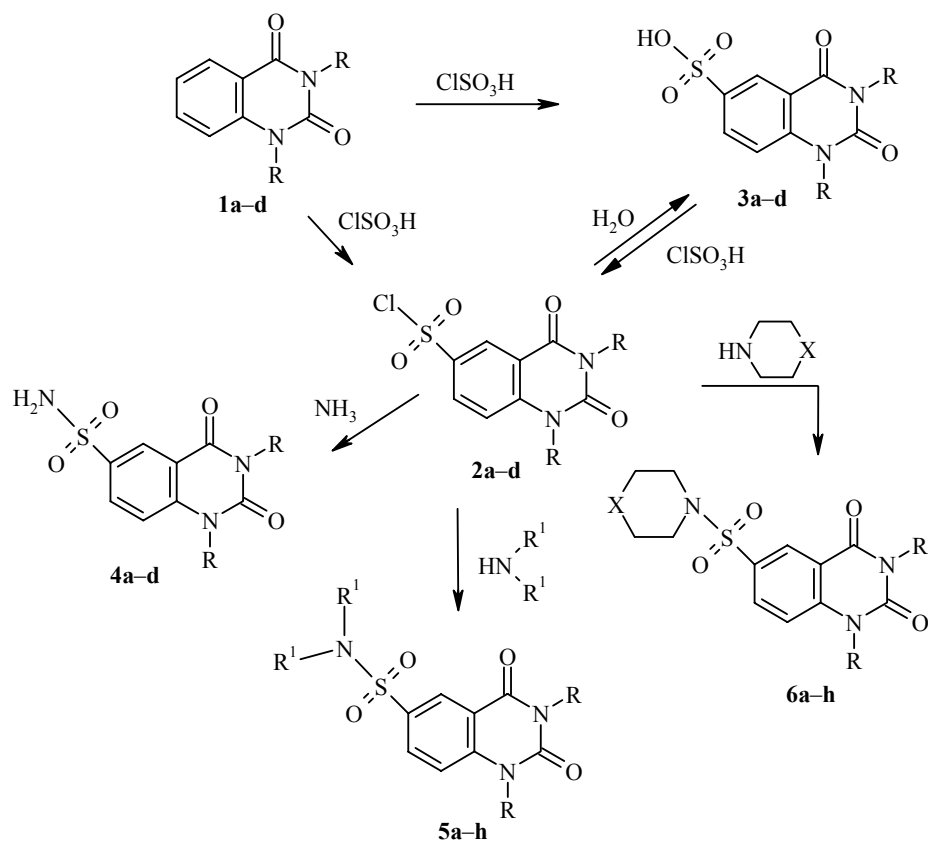
Ключевые слова: амиды 2,4-диоксохиназолин-6-сульфокислот, 2,4-диоксохиназолин-6-сульфокислоты, симметричные 1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионы, 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы, нуклеофильное и электрофильное замещение.

В ряду производных хиназолина найдены фунгициды, бактерициды, инсектициды, регуляторы роста растений [1]. Среди них обнаружены также вещества, обладающие антихолинэстеразным, спотворным, противосудорожным, седативным, транквилизирующим, мышечно-расслабляющим, антиревматическим, гипотензивным, бронхорасширяющим, диуретическим, антималярийным и другими свойствами [1–8].

Ранее нами было исследовано хлорсульфонилирование бензоксазолин-2-онов [9], бензотиазолин-2-онов [10] и синтезированы соответствующие 6-хлорсульфонилбензазолин-2-оны. В продолжение исследования по электрофильному замещению в ряду азотсодержащих гетероциклических соединений [9–13], нам представлялось интересным изучить хлорсульфонилирование хиназолин-2,4-диона, его симметричных 1,3-диалкилпроизводных и осуществить химические превращения на основе полученных соединений.

Оказалось, что при реакции хиназолин-2,4-дионов **1a–d** с хлорсульфоновой кислотой (ХСК) вне зависимости от соотношения реагентов образуются соответствующие 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы **2a–d**. Наилучшие выходы последних достигнуты при молярном соотношении реагентов **1a–d**–ХСК, 1:5. Это, вероятно, объясняется легкостью реакции нуклеофильного замещения гидроксильной группы промежуточно образующихся сульфокислот **3a–d** на атом хлора ХСК из-за повышенного положительного заряда атома серы сульфогруппы.

Свободные 2,4-диоксохиназолин-6-сульфокислоты **3a–d** удалось синтезировать с количественными выходами (табл. 1) гидролизом соответствующих 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов **2a–d**. Следует отметить,



1-4 a R = H, b R = Me, c R = *n*-Pr; d R = *n*-Bu; 5, 6 a, e R = H, b, f R = Me, c, g R = *n*-Pr, d, h R = *n*-Bu; 5 a-d R¹ = Et, e-h R¹ = *n*-Bu; 6 a-d X = CH₂, e-h X = O

что с удлинением алкильной цепочки 1,3-диалкил-6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов **2c,d** скорость реакции гидролиза уменьшается. Если для перевода сульфохлоридов **2a,b** в соответствующие сульфокислоты **3a,b** достаточно нагревания в течение 2 ч, то для гидролиза соединений **2c,d** продолжительность реакции составляет 6 и 10 ч соответственно.

Следует отметить, что сульфокислоты **3a-d** при взаимодействии с ХСК с количественными выходами гладко превращаются в соответствующие 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы **2a-d**.

Реакции соединений **2a-d** с аммиаком, алифатическими и гетероциклическими аминами протекают гладко и не зависят от длины алкильных групп в положениях 1 и 3. Кипячением соединений **2a-d** с концентрированным раствором аммиака синтезированы соответствующие 6-сульфамидохиназолин-2,4-дионы **4a-d**. Взаимодействие соединений **2a-d** с алифатическими аминами в присутствии триэтиламина при комнатной температуре приводит к образованию соответствующих N,N-диалкиламидов 2,4-диоксохиназолин-6-сульфокислот **5a-h**, а с гетероциклическими аминами – N-пиперидида и N-морфолида 2,4-диоксохиназолин-6-сульфокислот **6a-h** с высокими выходами (табл. 1). Вероятно, в данных реакциях определяющим фактором является основность использованных аминов.

Таблица 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 2–6

| Соединение | Брутто-формула | <u>Найдено N, %</u> Вычислено N, % | Т. пл., °С (Растворитель для перекристаллизации) | Выход, % (метод) |
|------------|---|---------------------------------------|---|---------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2a | C ₈ H ₅ ClN ₂ O ₄ S | <u>11.02</u> 10.74 | 307–309 (Гептан) | 77 (А) 95 (Б) |
| 2b | C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₄ S | <u>9.51</u> 9.70 | 146–14 (Гексан) | 74 |
| 2c | C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S | <u>7.83</u> 8.12 | 96–97 (Бензол) | 72 |
| 2d | C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₄ S | <u>7.80</u> 7.51 | 84–85 (Хлороформ) | 67 |
| 3a | C ₈ H ₆ N ₂ O ₅ S | <u>11.21</u> 11.57 | 365–367 (Вода) | 95 |
| 3b | C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₅ S | <u>10.01</u> 10.37 | 236–238 (Вода) | 91 |
| 3c | C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ S | <u>8.89</u> 8.58 | 182–184 (Вода) | 96 |
| 3d | C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ S | <u>8.21</u> 7.90 | 72–73 (Вода) | 91 |
| 4a | C ₈ H ₇ N ₃ O ₄ S | <u>17.08</u> 17.42 | 334–336 (Этанол) | 86 |
| 4b | C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₄ S | <u>15.87</u> 15.61 | 270–271 (Водный этанол) | 96 |
| 4c | C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₄ S | <u>13.04</u> 12.32 | 230–232 (Водный этанол) | 97 |
| 4d | C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₄ S | <u>11.67</u> 11.89 | 206–208 (Водный этанол) | 95 |
| 5a | C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₄ S | <u>13.86</u> 14.14 | 300–302 (Метанол) | 80 |
| 5b | C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₄ S | <u>12.61</u> 12.92 | 214–216 (Метанол) | 87 |
| 5c | C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₄ S | <u>10.86</u> 11.02 | 146–148 (Водный метанол) | 92 |
| 5d | C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₄ S | <u>10.61</u> 10.26 | 112–113 (Водный метанол) | 89 |
| 5e | C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₄ S | <u>12.21</u> 11.89 | 225–227 (Этанол) | 80 |
| 5f | C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₄ S | <u>10.77</u> 11.02 | 138–140 (Водный этанол) | 97 |
| 5g | C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₄ S | <u>10.02</u> 9.61 | 86–88 (Водный этанол) | 95 |
| 5h | C ₂₄ H ₃₉ N ₃ O ₄ S | <u>8.74</u> 9.03 | 82–83 (Водный этанол) | 79 |
| 6a | C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₄ S | <u>13.21</u> 13.59 | 304–306 (Этанол) | 85 |
| 6b | C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₄ S | <u>12.09</u> 12.46 | 246–248 (Водный этанол) | 89 |
| 6c | C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₄ S | <u>10.89</u> 10.68 | 164–166 (Водный этанол) | 92 |

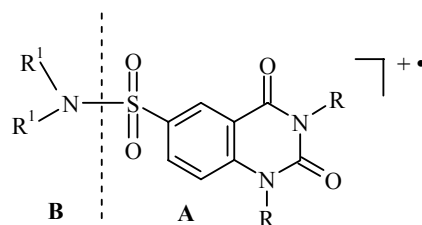
Окончание таблицы 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------|---|-----------------------|----------------------------|----|
| 6d | C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₄ S | <u>10.28</u> 9.97 | 138–140 (Бензол) | 89 |
| 6e | C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₅ S | <u>13.82</u> 13.50 | 302–303 (Этанол) | 87 |
| 6f | C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₅ S | <u>12.09</u> 12.38 | 244–246 (Водный этанол) | 90 |
| 6g | C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₅ S | <u>10.21</u> 10.63 | 142–144 (Водный этанол) | 96 |
| 6h | C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ S | <u>7.83</u> 8.12 | 96–98 (Бензол) | 94 |

Строение синтезированных соединений **2–6** доказано методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии, масс-спектрометрии и подтверждено данными элементного анализа.

В ИК спектрах соединений **2–6** характерными являются полосы поглощения валентных асимметрических и симметрических колебаний групп SO₂ в области 1100–1400 см⁻¹. В случае свободных 2,4-диоксохиназолин-6-сульфо кислот **3a–d** наряду с отмеченными полосами наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний группы S–O (600–700 см⁻¹) (табл. 2).


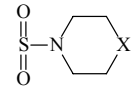
В масс-спектрах соединений **2–6** обнаружены пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры. Масс-спектры соединений **4–6** независимо от природы заместителей R и R¹ показывают однотипную фрагментацию с разрывом связи SO₂–NR¹₂ и образованием фрагментов **A** [M⁺–NR¹₂] и **B** [NR¹₂].



Следует отметить, что если в соединениях **4a–d** пики молекулярных ионов M⁺ обладают максимальной интенсивностью, то в соединениях **5a–h**, **6a–h** максимальной интенсивностью обладают пики фрагментов **A**. Если в первых актах фрагментации в соединении **2a** происходит разрыв связи S–Cl, то в сульфохлоридах **2b–d** отщепляются 1,3-диалкильные заместители. Направления фрагментации, связанные с элиминированием хиназолин-2,4-дионового кольца, выражены слабо.

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений 2–6

| Соединение | ИК спектр, ν , cm^{-1} | | | Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) | | | | | | Масс-спектр, $[\text{M}]^+$ m/z ($I_{\text{отн}}$, %) | |
|------------|-------------------------------------|-----------------------------|------------------|--|--|---------------------------|------------------------------|------------------------------|---|---|---|
| | $\nu_{\text{as}}\text{SO}_2$ | $\nu_{\text{s}}\text{SO}_2$ | $\nu \text{S-O}$ | H-5 (1H, д) | H-7 (1H, д, д) | H-8 (1H, д) | 1-CH ₃ (3H, с) | 3-CH ₃ (3H, с) |  | |  |
| 2a | 1370 | 1180 | – | 8.32 ($J_{5,7}=2.3$) | 7.86 ($J_{7,8}=9.2$, $J_{7,5}=2.3$) | 7.23 ($J_{8,7}=9.2$) | – | – | – | – | 260 (37) (для ^{35}Cl) |
| 2b | 1375 | 1170 | – | 8.35 ($J_{5,7}=2.3$) | 7.84 ($J_{7,8}=9.2$, $J_{7,5}=2.3$) | 7.30 ($J_{8,7}=9.2$) | 3.38 | 3.22 | – | – | 288 (42) |
| 3a | 1170 | 1150 | 700 | 8.34 ($J_{5,7}=2.3$) | 7.89 ($J_{7,8}=9.2$, $J_{7,5}=2.3$) | 7.26 ($J_{8,7}=9.2$) | – | – | – | – | 242 (51) |
| 3b | 1180 | 1155 | 690 | 8.36 ($J_{5,7}=2.3$) | 7.85 ($J_{7,8}=9.2$, $J_{7,5}=2.3$) | 7.28 ($J_{8,7}=9.2$) | 3.37 | 3.20 | – | – | 270 (49) |
| 4a | 1390 | 1160 | – | 8.42 ($J_{5,7}=2.3$) | 7.88 ($J_{7,8}=9.2$, $J_{7,5}=2.3$) | 7.28 ($J_{8,7}=9.2$) | – | – | – | – | 241 (100) |
| 4b | 1380 | 1170 | – | 8.47 ($J_{5,7}=2.3$) | 7.93 ($J_{7,8}=9.2$, $J_{7,5}=2.3$) | 7.20 ($J_{8,7}=9.2$) | 3.36 | 3.20 | – | – | 269 (100) |

| | | | | | | | | | | | |
|-----------|------|------|---|---------------------------|--|---------------------------|------|------|---|---|-------------|
| 5b | 1330 | 1180 | – | 8.31 ($J_{5,7}=2.3$) | 7.87 ($J_{7,8}=8.8$, $J_{7,5}=2.3$) | 7.23 ($J_{8,7}=8.8$) | 3.36 | 3.20 | 2.94 (4H, κ, $J=6.7$, CH ₂ –N–CH ₂); 0.77 (6H, τ, $J=6.9$, 2CH ₃) | – | 325 (38) |
| 5f | 1340 | 1170 | – | 8.32 ($J_{5,7}=2.3$) | 7.86 ($J_{7,8}=9.2$, $J_{7,5}=2.3$) | 7.22 ($J_{8,7}=9.2$) | 3.36 | 3.21 | 2.86–2.89 (4H, τ, $J=7.5$, α-2CH ₂); 1.15–1.89 (4H, д. τ, $J_1=8.2$, $J_2=7.9$, $J_3=7.2$, β-2CH ₂); 0.87–0.93 (4H, τ. τ, $J_1=7.5$, $J_2=7.2$, γ-2CH ₂); 0.48 (6H, с, 2CH ₃) | – | 381 (35) |
| 6b | 1350 | 1165 | – | 8.25 ($J_{5,7}=2.3$) | 7.81 ($J_{7,8}=8.8$, $J_{7,5}=2.3$) | 7.25 ($J_{8,7}=8.8$) | 3.36 | 3.21 | – | 2.70–2.72 (4H, τ, $J=5.6$, α-CH ₂); 1.24–1.27 (4H, д. τ, $J_1=6.2$, $J_2=4.7$, β-2CH ₂) 1.08–1.09 (2H, уш. д, γ-CH ₂) | 337 (41) |
| 6f | 1360 | 1170 | – | 8.28 ($J_{5,7}=2.3$) | 7.80 ($J_{7,8}=9.2$, $J_{7,5}=2.3$) | 7.26 ($J_{8,7}=9.2$) | 3.37 | 3.21 | – | 3.57–3.60 (4H, τ, $J=4.9$, α-2CH ₂); 2.82–2.85 (4H, τ, $J=4.6$, β-2CH ₂) | 339 (39) |

Спектры ЯМР ^1H соединений **2–6** (табл. 2) также подтверждают предложенные структуры. В части спектра хиазолин-2,4-дионного кольца наблюдаются дублет протонов Н-5 при 8.25–8.47 м. д. ($^mJ = 2.30$ Гц), дублет дублетов протонов Н-7 при 7.80–7.93 м. д. ($^cJ = 8.8–9.2$ и $^mJ = \sim 2.3$ Гц) и дублет протонов Н-8 при 7.20–7.30 м. д. ($^cJ = 8.8–9.2$ Гц). Протоны групп NH наблюдаются в слабом (9.20–10.10 м. д.) поле. Протоны 1,3-диалкильных и алкильного остатка амидной групп проявляются в сильном (0.46–3.57 м. д.) поле (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры исследуемых соединений получали на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H снимали на спектрометре UNITY 400⁺ (400 МГц) в CD_3COOD , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры регистрировали на приборе MS-30 (Kratos) с непосредственным вводом образца в источник ионов (энергия ионизации 70 эВ). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–ацетон, 10:1, проявитель – 1 г $\text{KMnO}_4 + 4$ мл $\text{H}_2\text{SO}_4 + 96$ мл H_2O .

Хиазолин-2,4-дион (**1a**) получали циклизацией антрапиловой кислоты с моче-виной [14], а симметричные 1,3-диалкилхиазолин-2,4-дионы **1b–d** – алкилированием соединения **1a** соответствующими алкилгалогенидами в условиях реакции межфазного катализа [15].

6-Хлорсульфонилхиазолин-2,4-дион (2a). А. К 5.83 г (50 ммоль) хлорсульфоновой кислоты, охлажденной до 5–10 °С, порциями добавляют 1.62 г (10 ммоль) соединения **1a** при перемешивании с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 15 °С.

Реакционную смесь нагревают до 50–60 °С, выдерживают при этой температуре 6 ч и выливают в измельченный лед. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из гептана. Выход 2.0 г.

Б. К 2.33 г (20 ммоль) хлорсульфоновой кислоты, охлажденной до 0 °С, порциями добавляют 2.42 г (10 ммоль) 2,4-диоксохиазолин-6-сульфокислоты (**3a**) с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 10 °С. Смесь нагревают до 50–60 °С, выдерживают при этой температуре 2 ч и выливают в измельченный лед. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из гептана. Выход 2.47 г.

6-Хлорсульфонилхиазолин-2,4-дионы 2b–d синтезируют аналогично.

2,4-Диоксохиазолин-6-сульфокислота (3a). Смесь 2.6 г (10 ммоль) соединения **2a** и 20 мл воды кипятят 2 ч, растворитель частично отгоняют. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Выход 2.29 г.

2,4-Диоксохиазолин-6-сульфокислоты 3b–d получают аналогично.

Амино-6-сульфонилхиазолин-2,4-дион (4a). Смесь 2.6 г (10 ммоль) соединения **2a** и 100 мл концентрированного аммиака нагревают 2 ч при перемешивании и оставляют на ночь. Полученный осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.07 г.

6-Сульфамидохиазолин-2,4-дионы 4b–d синтезируют аналогично (табл. 1).

N,N-Диэтиламид 2,4-диоксохиазолин-6-сульфокислоты (5a). К раствору 2.6 г (10 ммоль) соединения **2a** в 30 мл ацетона добавляют по каплям смесь 0.73 г (10 ммоль) диэтиламина и 1.01 г (10 ммоль) триэтиламина в 15 мл ацетона. Перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, ацетон упаривают, к остатку добавляют 100 мл воды. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола. Выход 2.37 г.

N,N-Диэтил- и N,N-ди-*n*-бутиламиды 2,4-диоксохиназолин-6-сульфо-кислот 5b-h получают аналогично.

N-Пиперидид 2,4-диоксохиназолин-6-сульфокислоты (6a) получают аналогично соединению **5a** из 2.6 г (10 ммоль) соединения **2a**, 0.85 г (10 ммоль) пиперидина и 1.01 г (10 ммоль) триэтиламина. Выход 2.62 г.

N-Пиперидид- и N-морфолид 2,4-диоксохиназолин-6-сульфокислот 6b-h синтезируют аналогично.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. H. Amin, D. R. Mehta, S. S. Samarth, *Progr. Drug. Res.*, 218 (1970).
2. S. Johne, *Pharmazie*, **36**, 583 (1981).
3. Л. Н. Яхонтов, С. С. Либерман, Г. П. Жихарева, К. К. Кузьмина, *Хим.-фарм. журн.*, **11**, № 5, 14 (1977).
4. О. Н. Волжина, Л. Н. Яхонтов, *Хим.-фарм. журн.*, **16**, № 10, 23 (1982).
5. T. Hisano, K. Shoji, M. Ichikawa, *Org. Prep. Proced. Int.*, **4**, 271 (1975).
6. Н. Туляганов, в кн. *Фармакология природных веществ*, Фан, Ташкент, 1978, с. 56.
7. Н. Туляганов, Х. Алимджанов, Ф. Н. Джахангиров, в кн. *Фармакология природных веществ*, Фан, Ташкент, 1978, с. 61.
8. Н. Туляганов, в кн. *Фармакология природных соединений*, Фан, Ташкент, 1979, с. 71.
9. Д. А. Душамов, Н. С. Мухамедов, Н. А. Алиев, в кн. *Сб. науч. тр. конф. "Проблемы развития химии и технологии органических соединений в Узбекистане"*, Ташкент, 1998, с. 12.
10. Д. А. Душамов, Н. С. Мухамедов, Х. М. Бобокулов, Н. А. Алиев, *Химия природ. соед.*, 83 (2001).
11. Н. С. Мухамедов, Э. Л. Кристаллович, В. Н. Плугарь, К. Гиясов, Н. А. Алиев, Н. Д. Абдуллаев, *ХГС*, 1136 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 982 (1994)].
12. Н. С. Мухамедов, Д. А. Душамов, Н. А. Алиев, Х. М. Бобокулов, М. Г. Левкович, Н. Д. Абдуллаев, *ХГС*, 380 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 344 (2002)].
13. Д. А. Душамов, Н. С. Мухамедов, Н. А. Алиев, Х. М. Бобокулов, М. Г. Левкович, Н. Д. Абдуллаев, *ХГС*, 503 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 438 (2002)].
14. S. Gabriel, J. Colmen, *Ber.*, **38**, 3561 (1905).
15. M. Hedayatullah, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 339 (1981).

Институт химии растительных веществ
им. акад. С. Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан,
Ташкент 700170
e-mail: nasirxon@rambler.ru

Поступило 11.12.2007
После доработки 25.01.2008