

547.856.1'582.1

6-ХЛОРСУЛЬФОНИЛХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНЫ В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Бобонур Атажанов¹, Нилуфар Нуруллаева¹, Амирхон Шоназаров²,
Комила Омонбоева²

¹Магистр Ургенчского государственного университета,

²Бакалавр Ургенчского государственного университета

E-mail: atajanovbobonur@gmail.com

Взаимодействием хиназолин-2,4-диона, его симметричных 1,3-диметилпроизводных 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 хиназолин-2,4-дион-6-сульфоокислоты, 6-сульфамидохиназолин-2,4-дионы и амиды хиназолин-2,4-дион-6-сульфоокислот.

Ключевые слова: хиназолин-2,4-дионы, 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы, хиназолин-2,4-дион-6-сульфоокислоты, амиды хиназолин-2,4-дион-6-сульфоокислот, электрофильное и нуклеофильное замещение.

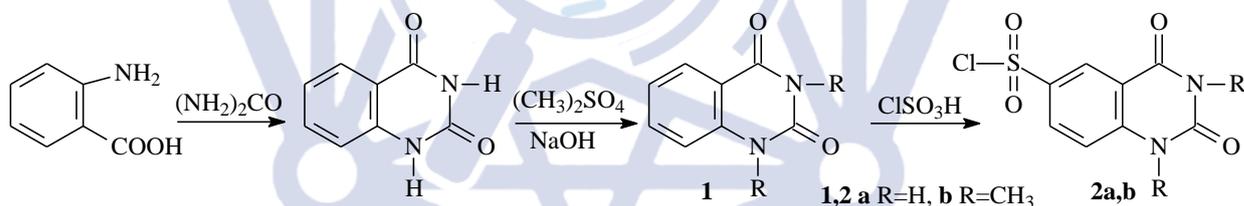
В ряду производных хиназолина найдены фунгициды, бактерициды, инсектициды, регуляторы роста растений [1]. Среди них обнаружены также вещества, обладающие антихолинэстразным, снотворным, противосудорожным, седативным, транквилизирующим, мышечно-расслабляющим, антиревматическим, гипотензивным, бронхорасширяющим, биуретическим, 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. Известно также, что трициклические хиназолиновые алкалоиды подвергаются хлорсульфонилированию [11], приводя к 6-хлорсульфонилпроизводным, которые были выделены в виде соответствующих сульфамидов. Продолжая исследования по электрофильному замещению в ряду азотсодержащих гетероциклических соединений [9-14], представлялось интересным изучить

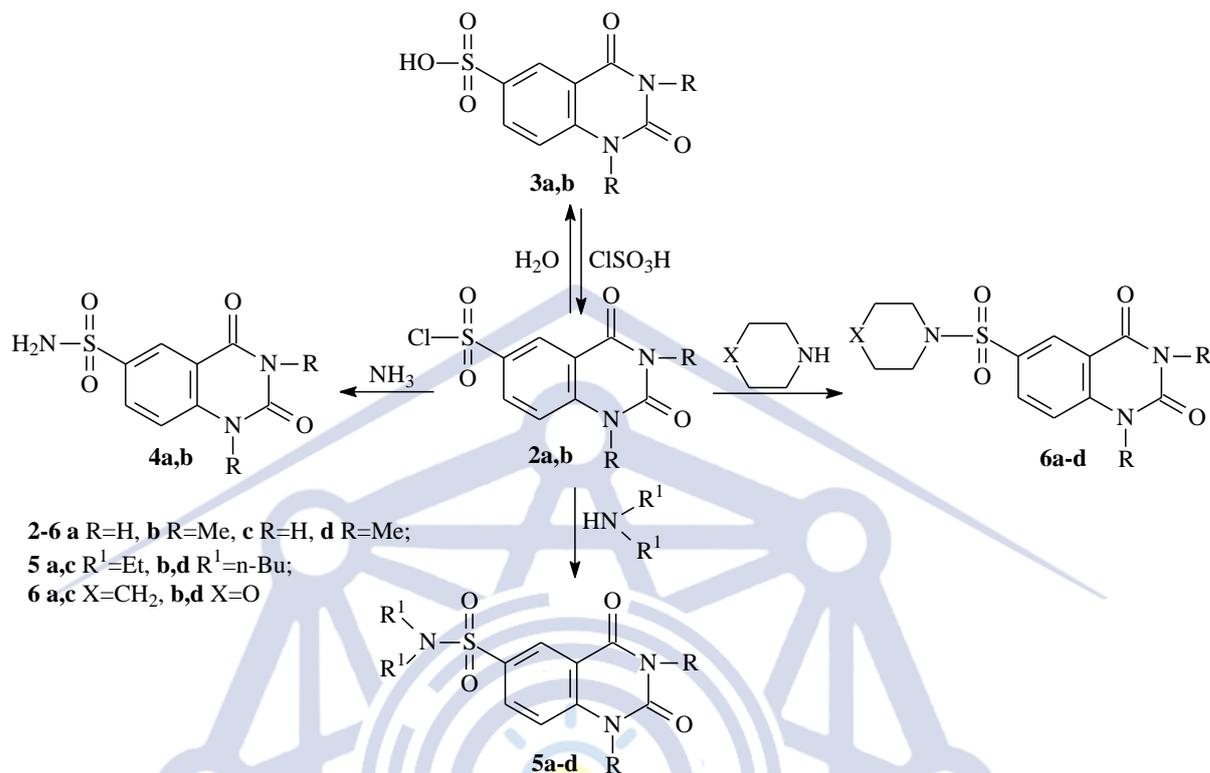
хлорсульфонирование хиназолин-2,4-диона, его симметричных 1,3-диметилпроизводных и осуществить химические превращения на основе полученных соединений.

С целью получения хиназолин-2,4-дион-6-сульфоновых кислот (**3a,b**) реакции хиназолин-2,4-дионов (**1a,b**) с хлорсульфоновой кислотой (ХСК) проводили в различных соотношениях. Однако, даже при использовании эквимолекулярных количеств **1a,b** и ХСК заведомые сульфокислоты (**3a,b**) выделить не удалось, а образуются соответствующие 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы (**2a,b**). Наилучшие выходы последних достигнуты при мольном соотношении реагентов $1a,b:ХСК=1:5$. Это, вероятно, объясняется легкостью реакции нуклеофильного замещения гидроксильной группы промежуточно образующихся сульфокислот (**3a,b**) на атом хлора ХСК из-за повышенного положительного заряда атома серы сульфогруппы.

Свободные хиназолин-2,4-дион-6-сульфокислоты (**3a,b**) удалось синтезировать гидролизом соответствующих 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов (**2a,b**) с количественными выходами (табл. 1.). Если для перевода **2a,b** в соответствующие сульфокислоты **3a,b** достаточно 2-х часового нагревания.



Research Science and
Innovation House



Следует отметить, что хиназолин-2,4-дион-6-сульфо кислоты (**3a,b**) при взаимодействии с ХСК гладко превращаются в соответствующие 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы (**2a,b**) с количественными выходами.

Т а б л и ц а 1

Выходы, и некоторые физико-химические характеристики синтезированных соединений (**2-4 a,b, 5,6 a-d**)

Со еди нен ие	Брутто формула	Найдено %N	Т.пл., °C	Растворитель для перекристалли- зации	Выход, %
		Вычис- лено,%N			
1	2	3	4	5	6
2a	C ₈ H ₅ ClN ₂ O ₄ S	$\frac{11,02}{10,76}$	307-309	гептан	77
2b	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₄ S	$\frac{9,51}{9,72}$	146-148	гексан	74

3a	$C_8H_6N_2O_5S$	$\frac{11,21}{11,57}$	365-367	вода	95
3b	$C_{10}H_{10}N_2O_5S$	$\frac{10,01}{10,37}$	236-238	вода	91
4a	$C_8H_7N_3O_4S$	$\frac{17,08}{17,42}$	334-336	этанол	86
4b	$C_{10}H_{11}N_3O_4S$	$\frac{15,87}{15,61}$	270-271	водный этанол	96
5a	$C_{12}H_{15}N_3O_4S$	$\frac{13,86}{14,14}$	300-302	метанол	80
5b	$C_{14}H_{19}N_3O_4S$	$\frac{12,61}{12,92}$	214-216	метанол	87
5c	$C_{18}H_{27}N_3O_4S$	$\frac{10,86}{11,02}$	146-148	водный метанол	92
5d	$C_{20}H_{31}N_3O_4S$	$\frac{10,61}{10,26}$	112-113	водный метанол	89
6a	$C_{13}H_{15}N_3O_4S$	$\frac{13,21}{13,59}$	304-306	этанол	85
6b	$C_{15}H_{19}N_3O_4S$	$\frac{12,09}{12,46}$	246-248	водный этанол	89
6c	$C_{19}H_{27}N_3O_4S$	$\frac{10,89}{10,68}$	164-166	водный этанол	92
6d	$C_{21}H_{31}N_3O_4S$	$\frac{10,28}{9,97}$	138-140	бензол	89

Реакция соединений **2a,b** с аммиаком, алифатическими и гетероциклическими аминами протекают гладко и не зависит от длины алкильных групп в положениях 1 и 3. Кипячением соединений **2a,b** с концентрированным раствором аммиака синтезированы соответствующие б-сульфамидохинозолин-2,4-дионы (**4a-d**). Реакцией соединений **2a-d** с алифатическими аминами в присутствии триэтиламина при комнатной

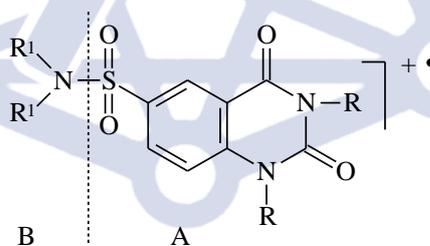


температуре осуществлен синтез соответствующих N,N-диалкилами́дов хи́назолин-2,4-дион-6-сульфо́кислот (**5a-d**), а взаимодействием с гетероциклическими аминами –N-пиперидил- и N-морфолилами́дов хи́назолин-2,4-дион-6-сульфо́кислот (**6a-d**) с высокими выходами (табл. 1). Вероятно, в данных реакциях определяющим фактором является основность использованных аминов.

Строение синтезированных соединений **2-4a,b**, **5,6a-d** доказано методами ИК, ПМР спектроскопии, масс-спектрометрии и подтверждено данными элементного анализа.

В ИК спектрах соединений **2-6** характерным являются полосы поглощения валентных асимметрических и симметрических колебаний SO₂ групп в области 1100-1400см⁻¹. В случае свободных хи́назолин-2,4-дион-6-сульфо́кислот (**3a,b**) наряду с вышеотмеченными полосами наблюдаются также полосы поглощения валентных колебаний S-O группы (600-700см⁻¹).

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 показывает однотипную фрагментацию с разрывом связи SO₂-N(R¹)₂ и образованием фрагментов A[M⁺-N(R¹)₂] и B[N(R¹)₂].



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

Спектры ЯМР ^1H соединений **2-6** также подтверждают их структуру. В части спектра хиназолин-2,4-дионового кольца наблюдаются дублет Н-5 при 8,25-8,47 м.д. с мета-константой $J=1,97-2,30$ Гц, дублет дублетов Н-7 при 7,80-7,93 м.д. с орто- и мета- константами $J=8,83-9,20$ Гц и $J=2,28-2,31$ Гц, а также дублет Н-8 при 7.20-7,30 м.д. с орто- константой $J=8,83-9,20$ Гц. Протоны 1,3-диалкильных и алкильного остатка амидной групп проявляются в достаточно сильном (0,46-3,57 м.д.) поле.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры исследуемых соединений записаны на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H снимали на спектрометре UNITY 400⁺ (рабочая частота 400 МГц, внутренний стандарт ТМС, шкала δ) в CD_3COOD . 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 – 1г KMnO_4 + 4мл H_2SO_4 + 96мл H_2O .

Хиназолин-2,4-дион (**1a**) получают циклизацией антралиновой кислоты с мочевиной [15], а симметричные 1,3-диметилхиназолин-2,4-дионы (**1b**) алкилированием **1a** соответствующими алкилгалогенидами или диалкилсульфатами в условиях реакции межфазного катализа [16].

6-Хлорсульфонилхиназолин-2,4-дион (2a). Метод А. К охлажденной до 5-10 $^{\circ}\text{C}$ 5,83 г (50 ммоль) хлорсульфоновой кислоте порциями добавляют 1,62 г (10 ммоль) **1a** при температура реакционной массы не превышала 15 $^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь нагревают до 50-60 $^{\circ}\text{C}$ и выдерживают при этой температуре в течение 6 ч и выливают в измельченный лед. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из гептана. Выход 2,0 г (77%).

Метод Б. К охлажденной до 0 $^{\circ}\text{C}$ 2,33 г (20 ммоль) хлорсульфоновой кислоте порциями добавляют 2,42 г (10 ммоль) хинозолин-2,4-дион-6-сульфокислоты (**3a**) с такой скоростью, чтобы температура реакционной

массы не превышала 10 °С. Смесь нагревают до 50-60 °С и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч и выливают в измельченный лед. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из гептана. Выход 2,47 г (95%).

Аналогично синтезируют остальные 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы (**2b**). Физико-химические характеристики соединений **2a,b** представлены в табл. 1.

Хиназолин-2,4-дион-6-сульфоуксусная кислота (3a). Смесь 2,6 г (10 ммоль) соединения **2a** и 20 мл воды кипятят в течение 2 ч, растворитель частично отгоняют. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Выход 2,29 г (95%).

Аналогично получают другие хиназолин-2,4-дион-6-сульфоуксусные кислоты (**3b**). Физико-химические характеристики соединений **3a,b** представлены в табл. 1.

6-Сульфамидохиназолин-2,4-дион (4a). Смесь 2,6 г (10 ммоль) соединения **2a** и 100 мл концентрированного аммиака нагревают в течение 2 ч при перемешивании и оставляют на ночь. Полученный осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2,07 г (86%).

Аналогично синтезируют остальные 6-сульфамидохиназолин-2,4-дионы (**4b**). Физико-химические характеристики соединений **4a,b** представлены в табл. 1.

N,N-Диэтиламид хиназолин-2,4-дион-6-сульфоуксусной кислоты (5a). К раствору 2,6 г (10 ммоль) соединения **2a** в 30 мл ацетона каплями добавляют 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, остаток обрабатывают 100 мл воды. Полученный осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из метанола. Выход 2,37 г (80%).

Аналогично получают остальные N,N-диэтил- и N,N-ди-н-бутиламиды хиназолин-2,4-дион-6-сульфоуксусной кислоты (**5b-d**). Физико-химические характеристики соединений **5a-d** представлены в табл. 1.

N-Пиперидиламид хиназолин-2,4-дион-6-сульфоуксусной кислоты (6a). Аналогично соединению **5a**, из 2,6 г (10 ммоль) соединения **2a**, 0,85 г (10 ммоль) пиперидина и 1,01 г (10 ммоль) триэтиламина получают 2,62 г (85%) соединения **6a**.

Аналогично синтезируют другие N-пиперидил- и N-морфолиламида хиназолин-2,4-дион-6-сульфокислот (**6b-d**), представленные в табл. 1.

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, *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).