

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА
имени МИРЗО УЛУГБЕКА**

На правах рукописи

УДК 547.856.1' 582.1+546.131'226

КУРЯЗОВ РУСТАМХОН ШОНАЗАРОВИЧ

**АЦИЛИРОВАНИЕ И ХЛОРСУЛЬФОНИЛИРОВАНИЕ
ХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНОВ**

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Ташкент-2011

Работа выполнена в отделе органического синтеза Института химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шахидоятов Хуснутдин Мухитович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Ташмухамедова Айниса Каримовна

кандидат химических наук, доцент
Осмонов Зиловиддин Низомиддинович

Ведущая организация: **Ташкентский химико-технологический институт**

Защита состоится «_____» _____2011 года в _____ часов на заседании Специализированного совета Д 067.02.09. при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека по адресу: 100174, г. Ташкент, Вузгородок, Химический факультет, аудитория 225.

Тел: (998-71) 227-12-24, Факс: (998-71) 246-53-21, 246-02-24.

E-mail: k.rustam80@rambler.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Национального университета Узбекистана имени Мирзо Улугбека по адресу: 100174, г. Ташкент, Вузгородок.

Автореферат разослан «_____» _____2011 г

**Ученый секретарь Объединенного
специализированного совета
доктор химических наук, профессор**

Х.И. Акбаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Основную часть применяемых в народном хозяйстве веществ составляют органические соединения и с каждым днем спрос на них растет. Поэтому разработка удобных, простых методов получения органических соединений является одной из актуальных задач, стоящих перед химиками.

Реакции электрофильного замещения в ряду ароматических и гетероциклических соединений являются одним из основных методов решения этих задач. Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о том, что реакции электрофильного замещения, в том числе ацилирования и хлорсульфонилирования, широко изучены на примере ароматических соединений. Однако электрофильные реакции шестичленных гетероциклических соединений, конденсированных с ароматическим кольцом, одним из которых является хиназолин-2,4-дионы, практически не изучены. Реакции ацилирования с использованием каталитических количеств кислот Льюиса были исследованы на примере бензоксазолин-2-онов, бензтиазолин-2-онов и бензимидазолин-2-онов. Подобные реакции в ряду хиназолин-2,4-дионов не были изучены. Поэтому проведение систематических исследований реакций электрофильного замещения ароматического кольца хиназолин-2,4-дионов является актуальной проблемой химии гетероциклических соединений.

Соединения ряда хиназолинов имеют важное значение с практической точки зрения. На базе этих соединений созданы многие биологически активные вещества – пестициды и фармакологически активные препараты. Поэтому поиск биологически активных соединений (БАС) в данном ряду представляет особый практический интерес.

Степень изученности проблемы. Реакции электрофильного замещения в ряду гетероциклических соединений до настоящего времени в литературе остаются мало освещенными. Ацилирование бензазолин-2-онов с использованием избытка или каталитических количеств льюисовских кислот начаты в 80-х годах прошлого века. Однако подобные исследования на примере их шестичленных аналогов - хиназолин-2,4-дионов не проводились. Поэтому проведение систематических исследований реакций ацилирования, хлорсульфонилирования в ряду хиназолин-2,4-дионов, изучение факторов, влияющих на направление реакций, проведение химических превращений на основе синтезированных соединений с целью получения потенциальных биологически активных веществ является фундаментальной задачей органической химии. Решению перечисленных вопросов и посвящена данная диссертационная работа.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР.

Диссертационная работа выполнена в отделе органического синтеза Института химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова АН РУз и является частью фундаментальных работ по программе ФА-ФЗ-Т-047: «Теоретические основы создания нового метода образования углерод -

углеродной связи в ряду алкалоидов и их синтетических аналогов» и ФПФИ 70-08: «Множественная реакционная способность циклических амидов и тиоамидов» и ФА-А6-Т114 «Создание гербицида Мебинол избирательного типа действия».

Цель исследования. Систематическое исследование реакций ацилирования хиназолин-2,4-дионон хлорангидридами ароматических кислот с использованием $1 \cdot 10^{-2}$ молей катализаторов и хлорсульфонилирования; проведение реакции нуклеофильного замещения хлорсульфонильных производных; выявление основных закономерностей протекания реакций и поиск среди синтезированных соединений биологически активных веществ.

Задачи исследования: для достижения поставленной цели необходимо было выполнить следующие задачи:

- изучение реакций ацилирования хиназолин-2,4-дионон хлорангидридами бензойной, п-толуиловой, анисовой, п-бром- и п-нитробензойной кислот в присутствии $1 \cdot 10^{-2}$ молей льюисовских кислот;

- выявление ряда относительной активности используемых катализаторов и ароилхлоридов в реакциях каталитического ацилирования хиназолин-2,4-дионон;

- синтез 1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионон и изучение их реакций с хлорсульфоновой кислотой (ХСК);

- определение направления и хода реакций 6-бромхиназолин-2,4-дионон с ХСК;

- исследование реакций хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионон с О- и N-нуклеофильными реагентами;

- изучение реакций восстановления хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионон до соответствующих меркаптопроизводных;

- поиск среди синтезированных веществ БАС.

Объект и предмет исследования. Объектами исследования являются продукты реакции электрофильного замещения хиназолин-2,4-дионон хлорангидридами ароматических кислот и ХСК, а также продукты их химических превращений с нуклеофильными реагентами и восстановления.

Предмет исследования: 6-ароил-, -хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионон, 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дион, 1,3-диалкил-2,4-диоксохиназолин-6- и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфокислоты, их амиды и эфиры, 6-меркапто- и 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-дионон.

Методы исследования. Тонкий органический синтез, ИК-, ЯМР ^1H -спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ (РСА), тонкослойная хроматография (ТСХ), элементный анализ.

Гипотеза исследования. Предполагается изучение ацилирования, хлорсульфонилирования хиназолин-2,4-дионон и проведение превращений на основе полученных хлорсульфонильных производных, а также поиска биологически активных соединений.

Основные положения, выносимые на защиту:

- методы ацилирования хиназолин-2,4-дионов хлорангидридами ароматических кислот с использованием $1 \cdot 10^{-2}$ молей катализаторов и синтез 6-ароилхиназолин-2,4-дионов;

- результаты сравнения относительной активности катализаторов и замещенных бензоилхлоридов в реакциях каталитического ароилирования хиназолин-2,4-дионов;

- разработка методов хлорсульфонилирования 1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионов, 6-бромхиназолин-2,4-дионов ХСК и синтеза 6-хлорсульфонил- и 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов;

- результаты взаимодействия 6-хлорсульфонил- и 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов с нуклеофильными агентами (вода, аммиак, амины, спирты) и синтез 2,4-диоксохиназолин-6- и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфокислот, их амидов и эфиров;

- данные по восстановлению 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов, 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-диона $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и синтез 6-меркапто- и 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-дионов;

- результаты поиска среди синтезированных веществ БАС.

Научная новизна:

- впервые систематически исследованы реакции электрофильного замещения в ряду хиназолин-2,4-дионов: изучены реакции ацилирования хиназолин-2,4-дионов с хлорангидридами ароматических кислот в присутствии $1 \cdot 10^{-2}$ молей катализаторов;

- выявлен ряд относительной активности катализаторов и 4-замещенных ($\text{H}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{Br}, \text{NO}_2$) бензоилхлоридов в реакциях каталитического ацилирования хиназолин-2,4-дионов;

- изучены реакции 1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионов с ХСК. Показано, что при этом независимо от количества взятого субстрата и реагента в качестве продуктов реакции образуются исключительно 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы;

- определено влияние атома брома в положении 6 хиназолин-2,4-диона, на ход и направление реакции хлорсульфонилирования, частично ухудшающего реакцию и направляющего хлорсульфонильную группу в положение 8 хиназолин-2,4-диона;

- изучены реакции хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов с O-, N-нуклеофильными реагентами - вода, амины, спирты. Впервые разработаны методы синтеза 2,4-диоксохиназолин-6-, 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфокислот, их амидов и эфиров;

- впервые восстановлением 6-хлорсульфонил- и 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов осуществлен синтез соответствующих 6-меркапто- и 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-дионов, которые в будущем могут служить как синтоны в органических синтезах;

- в результате проведенных исследований синтезированы **107**

соединений, из которых **94** являются новыми;

• среди синтезированных соединений выявлены перспективные вещества, обладающие ростстимулирующим и гербицидным действиями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Ацилированием хиназолин-2,4-дионов хлорангидридами ароматических кислот с использованием $1 \cdot 10^{-2}$ молей кислот Льюиса разработаны методы синтеза 6-ароилхиназолин-2,4-дионов. Установлен ряд относительной активности катализаторов и 4-замещенных (H, CH₃, OCH₃, Br, NO₂) бензоилхлоридов, зависящий от степени кислотности льюисовских кислот и электрофильной активности ацилирующих агентов.

Взаимодействием хиназолин-2,4-диона, 1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионов, 6-бромхиназолин-2,4-дионов с ХСК разработан метод получения 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов и 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-диона. Хлорсульфонилирование 6-бромхиназолин-2,4-дионов позволяет синтезировать 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дион. Разработаны препаративные методы получения 2,4-диоксохиназолин-6-, и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфо кислот, их эфиров, амидов, 6-меркапто- и 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-дионов.

Среди синтезированных соединений выявлены вещества с гербицидным и ростстимулирующим активностями.

Реализация результатов. Полученные экспериментальные данные могут быть использованы в научно-исследовательских работах по исследованию электрофильного замещения в ряду гетероциклических соединений. Разработанный способ может быть применен для практики ацилирования и хлорсульфонилирования гетероциклических соединений. Среди синтезированных соединений выявлены вещества с гербицидной и ростстимулирующей активностью, которые в перспективе могут быть использованы в сельском хозяйстве.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы доложены на конференциях: «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2009), «Химия и медицина, Орхимед-2009, 2010» (Уфа, 2009, 2010), «Кимёнинг долзарб муаммолари», (Самарқанд, 2009), «Проблемы биоорганической химии» (Наманган, 2006, 2009).

Опубликованность результатов. Основные результаты работы изложены в 12 научных работах, в том числе 5 статьёй и 7 тезисов докладов.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), обсуждения полученных результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), выводов, списка цитированной литературы, содержащего 124 отечественных и зарубежных источников и приложения. Работа изложена на 120 страницах компьютерного текста, содержит 24 таблицы и 7 рисунков.

Автор выражает искреннюю благодарность кандидату химических наук, старшему научному сотруднику Н.С. Мухамедову за научное содействие при выполнении диссертационной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность задачи и степень изученности проблемы, сформулированы цели и задачи диссертационной работы, изложены основные положения, выносимые на защиту, указаны научная новизна и практическая ценность полученных результатов.

В главе 1 приведен обзор литературы, посвященный вопросам ацилирования гетероциклических соединений с использованием стехиометрических и каталитических количеств льюисовских кислот, а также сульфонилирования их.

В главах 2,3 обсуждены полученные результаты, приведены экспериментальная часть и основные выводы.

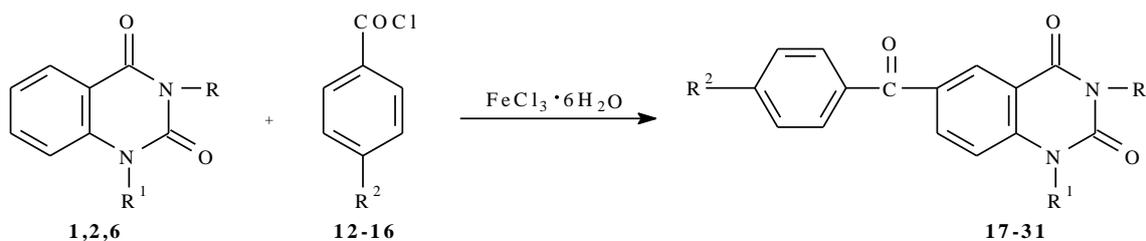
Ацилирование хиназолин-2,4-дионов хлорангидридами ароматических кислот с использованием $1 \cdot 10^{-2}$ молей катализаторов

Известно, что пятичленные гетероциклические соединения, конденсированные с ароматическим кольцом (бензоксазолин-2-оны, бензотиазолин-2-оны, бензимидазолин-2-оны) способны вступать в реакции ацилирования по Фриделю-Крафтсу как в присутствии избытка $AlCl_3$, так и при использовании каталитических количеств кислот Льюиса. Но данные реакции на примере представителей их шестичленных аналогов – хиназолин-2,4-дионов не изучены. Поэтому нам представлялось интересным распространить полученные закономерности в вышеотмеченных работах на хиназолин-2,4-дионы.

Взаимодействием хиназолин-2,4-диона (1), 1,3-диметилхиназолин-2,4-диона (2) и 1-метилхиназолин-2,4-диона (6) с хлорангидридами бензойной, п-толуиловой, анисовой, п-бром- и п-нитробензойной кислот (12-16) в присутствии $1 \cdot 10^{-2}$ молей $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ при температуре 200-210°C в нитробензоле с хорошими выходами синтезированы соответствующие 6-ароилхиназолин-2,4-дионы (17-31) (табл.1). С целью выявления оптимальных условий ацилирования 1,2,6 мы исследовали влияние количества $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, температуры и продолжительности реакции на выход продукта бензоилирования 1,3-диметилхиназолин-2,4-диона (2). Как показали исследования, оптимальными условиями являются: соотношение реагентов $2:12:FeCl_3 \cdot 6H_2O = 1:1,5:1 \cdot 10^{-2}$, температура 200-210°C, продолжительность реакции 4 ч, растворитель нитробензол. В этих условиях выходы 6-ароилхиназолин-2,4-дионов (17-31) составляют 41-86% (табл.1).

Строение соединений 17-31 подтверждено методами ИК, ЯМР 1H спектроскопии, масс-спектрометрии, в случае же соединения 27 РСА и данными элементного анализа.

В ИК спектрах характерными являются полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы в положении 6 ($1670-1685 \text{ см}^{-1}$), положении 2 ($1710-1720 \text{ см}^{-1}$), положении 4 ($1690-1710 \text{ см}^{-1}$) и неплоских деформационных колебаний групп СН 1,2,4-тризамещенного бензольного кольца ($805-825$ и $870-885 \text{ см}^{-1}$).



1 R=R¹=H, 2 R=R¹=CH₃, 6 R=H, R¹=CH₃; 12 R²=H, 13 R²=CH₃, 14 R²=OCH₃, 15 R²=Br,
 16 R²=NO₂; 17 R=R¹=R²=H; 18 R=R¹=H, R²=CH₃; 19 R=R¹=H, R²=OCH₃; 20 R=R¹=H,
 R²=Br; 21 R=R¹=H, R²=NO₂; 22 R=R²=H, R¹=CH₃; 23 R=H, R¹=R²=CH₃; 24 R=H, R¹=CH₃,
 R²=OCH₃; 25 R=H, R¹=CH₃, R²=Br; 26 R=H, R¹=CH₃, R²=NO₂; 27 R=R¹=CH₃, R²=H;
 28 R=R¹=R²=CH₃; 29 R=R¹=CH₃, R²=OCH₃; 30 R=R¹=CH₃, R²=Br; 31 R=R¹=CH₃, R²=NO₂

Таблица 1

Выходы и некоторые физико-химические свойства соединений 17-31

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, [M ⁺] m/z, %	R _f (бен.:сп.-5:1)	Т.пл., °С	Выход, %
17	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₃	266 (27)	0,44	325-326	54
18	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃	280 (37)	0,42	338-339	45
19	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₄	296 (41)	0,43	331-333	41
20	C ₁₅ H ₉ BrN ₂ O ₃	344/346 (52)	0,45	380-382	70
21	C ₁₅ H ₉ N ₃ O ₅	311 (36)	0,47	298-300	76
22	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃	280 (41)	0,45	302-304	62
23	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	294 (61)	0,43	307-308	51
24	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	310 (43)	0,44	300-301	45
25	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	358/360 (48)	0,46	296-298	74
26	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₅	325 (54)	0,48	310-311	82
27	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	294 (100)	0,52	191-192	68
28	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	308 (86)	0,49	140-141	55
29	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	324 (81)	0,50	133-135	49
30	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	372/374 (83)	0,54	218-220	77
31	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₅	339 (77)	0,57	240-241	86

В ЯМР ¹H спектрах соединений **17-31** имеются характерные сигналы протонов хиназолинового фрагмента: дублеты Н-5 в области 8.18-8.24 (^mJ=1.7-2.2 Гц), дублет дублетов Н-7 при 8.01-8.08 (^mJ=1.7-2.2 Гц и ^oJ=8.5-8.6 Гц), а также дублет Н-8 при 7.59-7.67 м.д. (^oJ=8.5-8.6 Гц). Мультиплет ароматических протонов ацильного остатка проявляются при 7.45-7.55 м.д. Сигналы протонов алкильных заместителей R, R¹ и R² наблюдаются в достаточно сильном поле (2.30-3.82 м.д.), а протоны группы NH- в слабом поле (9.51-11.87 м.д.).

В их масс-спектрах имеются пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры. Масс-спектры соединений **17-31** независимо от природы заместителей R, R¹ и R² показывают однотипную фрагментацию с разрывом связи Ar-CO.

Известно, что успешное осуществление реакций ацилирования зависит от активности катализаторов. Обычно ход реакции ацилирования в присутствии стехиометрических и избыточных количеств катализаторов определяется активацией ими ацилирующих агентов. При ацилировании с использованием каталитических количеств льюисовских кислот участие последних не ограничивается активацией ацилирующих агентов, а сопровождается с образованием комплекса с продуктом реакции. Сильные кислоты Льюиса (AlCl_3) образуют более прочные комплексы с кетонами, а в случае более слабых (FeCl_3 , ZnCl_2 , и т.д.) – менее прочные комплексы, которые взаимодействуют с ацилирующим агентом освобождают катализатор для дальнейшей реакции. Для сравнения относительной активности различных катализаторов мы исследовали бензоилирование 1,3-диметилхиназолин-2,4-диона в присутствии $1 \cdot 10^{-2}$ молей FeCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ZnCl_2 , $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, AlCl_3 и ацетилацетоната железа (ААЖ) при температуре 200-210°C в нитробензоле (рис.1). Данные рис.1 показывают, что наилучшую каталитическую активность проявляет хлорное железо, наименьшую активность – хлористый алюминий. Шестиводное хлорное железо и двухводный хлористый цинк по каталитической активности не уступают соответствующим безводным хлоридам металлов. Вероятно, скорость образования комплекса бензоилхлорида с катализатором в начальной стадии больше у хлорного железа из-за его большей активности по сравнению с хлористым цинком. Относительно низкая скорость реакции в случае хлористого цинка объясняется его меньшей комплексообразующей способностью и малой электрофильностью образующегося комплекса. Наименьшая активность более сильной кислоты Льюиса – AlCl_3 является следствием прочности его комплекса с продуктом реакции.

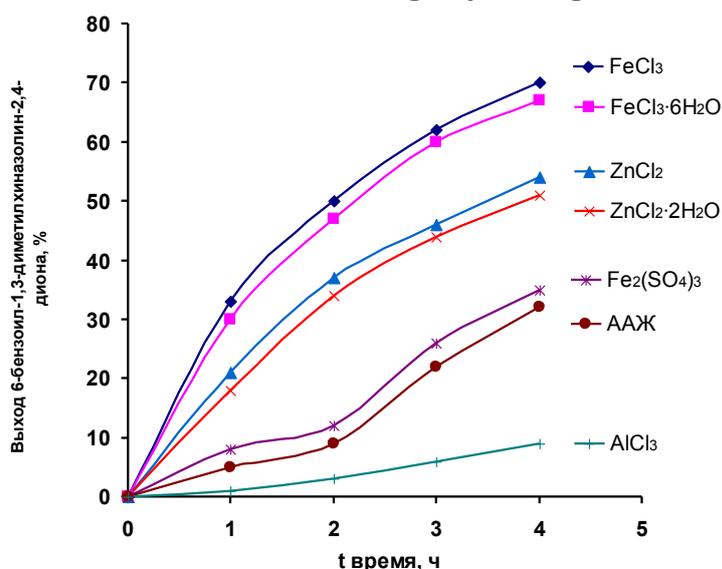


Рис. 1. Относительная активность катализаторов при бензоилировании 1,3-диметилхиназолин-2,4-диона

Эти результаты позволяют расположить катализаторы для данной реакции в следующий ряд относительной активности:



Как известно, осуществление реакций ацилирования зависит также от реакционной способности ацилирующих агентов, т.е. с увеличением электроотрицательности заместителя в бензольном кольце активность ацилирующих агентов возрастает.

С целью сравнения относительной активности хлорангидридов ароматических кислот нами исследованы реакции ацилирования 1,3-диметилхиназолин-2,4-диона (**2**) 4-замещенными бензоилхлоридами в присутствии $1 \cdot 10^{-2}$ молей шестиводного хлорного железа (рис.2).

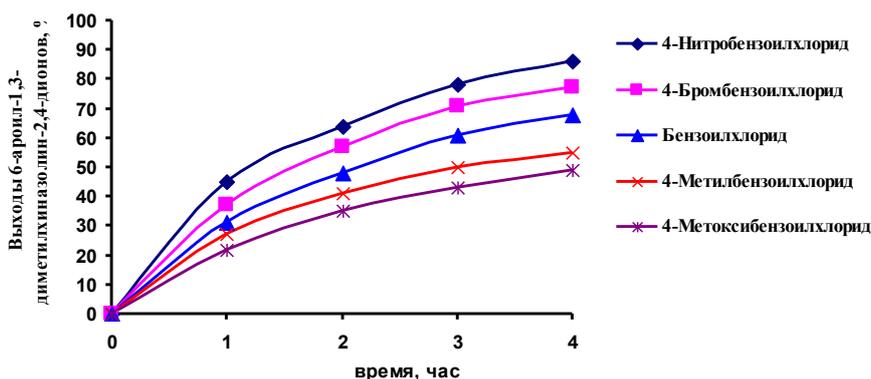


Рис. 2. Относительная активность 4-замещенных ароилхлоридов в реакциях ацилирования 1,3-диметилхиназолин-2,4-диона

Результаты исследований показали, что бензоилхлориды также отличаются по активности. Судя по выходам 6-ароилхиназолин-2,4-дионов (**17-31**), ароилхлориды можно расположить в следующий ряд относительной активности:



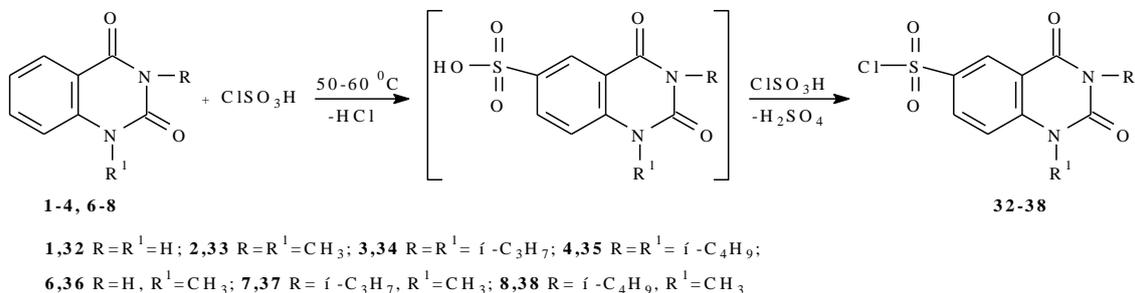
Как видно из рис.2, при введении в молекулу ацилирующих агентов Br и NO₂ групп выходы соответствующих 6-ароилхиназолин-2,4-дионов увеличиваются. Вероятно, это объясняется возрастанием величины положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы ацилирующего агента.

При введении электронодонорных групп (CH₃, CH₃O) наблюдается обратная картина и выход соответствующих 6-ароилхиназолин-2,4-дионов снижается. Вероятно, это объясняется уменьшением величины положительного заряда атома углерода карбонильной группы ацилирующего агента. Такой ряд относительной активности идентичен с рядом полученным при каталитическом ацилировании бензазолин-2-онов.

Взаимодействие 6Н(бром)хиназолин-2,4-дионов с хлорсульфоновой кислотой

Продолжая систематические исследования по реакциям электрофильного замещения в ряду хиназолина нам представлялось интересным изучить взаимодействие хиназолин-2,4-диона и 1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионов с ХСК. При реакции хиназолин-2,4-дионов

(1-4,6-8) с ХСК независимо от соотношения реагентов образуются соответствующие 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы (32-38) (табл.2); при этом свободные 2,4-диоксохиназолин-6-сульфо кислоты выделить не удалось. Наилучшие выходы 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов достигнуты при молярном соотношении реагентов 1-4,6-8 : ХСК = 1:5.



Строение 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов (32-38) доказано методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии, масс-спектрометрии.

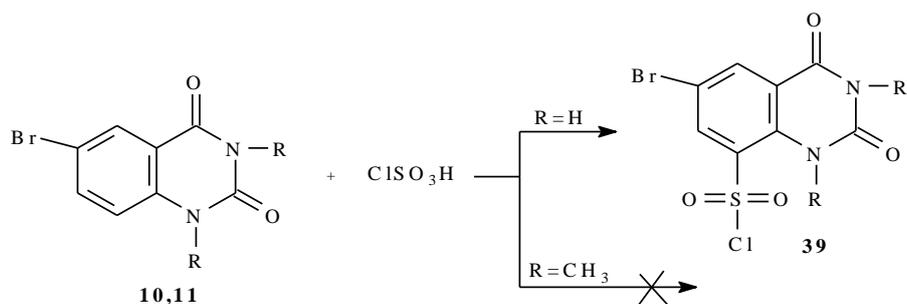
В ИК спектрах соединений 32-38 имеются характерные полосы поглощения валентных асимметрических (1360-1380 см⁻¹) и симметрических (1160-1180 см⁻¹) колебаний групп SO₂, групп C-S (710-725 см⁻¹), а также неплоских деформационных колебаний групп СН 1,2,4-тризамещенного бензольного кольца (805-825 и 870-885 см⁻¹).

В масс-спектрах соединений 32-38 обнаружены пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры. Следует отметить, что в 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионе (32) в первых актах фрагментации происходит разрыв связи S-Cl, а в 6-хлорсульфонил-1-метил- (36) и -1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионах (33-35,37,38) в начале разрываются алкильные группы, а затем связи S-Cl.

Спектры ЯМР ¹H соединений 32-38 также подтверждают предложенные структуры. В части спектра ароматического кольца наблюдаются дублет протонов Н-5 при 8.25-8.35 (^mJ=2.2-2.3 Гц), дублет дублетов протонов Н-7 при 7.86-7.95 (^mJ=2.2-2.3 Гц и ^oJ=8.6-9.2 Гц) дублет Н-8 при 7.23-7.43 м.д. (^oJ=8.6-9.2 Гц). Протоны групп NH соединений 32,36,39 наблюдаются в слабом поле (9.45-11.86), а протоны 1,3-диалкильных групп проявляются в сильном (0.85-3.99 м.д.) поле.

Как было показано, реакции электрофильного замещения идут по 6-му положению хиназолин-2,4-дионов, так как π-электронная плотность является наибольшей в данном положении. Представлялось интересным изучение взаимодействия 6-бромхиназолин-2,4-дионов (10,11) с ХСК для выяснения направления реакции.

Взаимодействие соединений 10,11 с ХСК при 50-60°C (условия хлорсульфонирования незамещенных в ароматическом ядре хиназолин-2,4-дионов) не дает положительных результатов. Повышение температуры до 130-140°C в случае соединения 10 приводит к 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-диону (39) с выходом 70%.



При этом в отличие от 6-галогенбензазолин-2-онов возможный орто-изомер - 6-бром-7-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дион не был обнаружен.

Необходимо отметить, что хлорсульфонилирование 6-бром-1,3-диметилхиназолин-2,4-диона (**11**) в аналогичных условиях не идет.

Таблица 2

Некоторые физико-химические характеристики соединений 32-39

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, [M ⁺] m/z, %	R _f (бен.:ац.- 10:1)	Т.пл., °С	Выход, %
32	C ₈ H ₅ ClN ₂ O ₄ S	260/262 (37)	0,35	307-309	77
33	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₄ S	288/290 (42)	0,40	146-148	74
34	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S	344/346 (30)	0,60	96-97	72
35	C ₁₆ H ₂₁ ClN ₂ O ₄ S	372/374 (14)	0,71	84-85	67
36	C ₉ H ₇ ClN ₂ O ₄ S	274/276 (82)	0,30	208-210	86
37	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S	316/318 (72)	0,41	136-138	88
38	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ S	330/332 (78)	0,44	128-130	94
39	C ₈ H ₄ BrClN ₂ O ₄ S	338/340/342 (42)	0,38*	222-224	70

*бензол:ацетон- 5:1

Строение 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-диона (**39**) подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H спектроскопии, масс-спектрометрии.

В ИК спектре соединения **39** наблюдаются характерные полосы поглощения валентных асимметрических (1375 см⁻¹) и симметрических (1185 см⁻¹) колебаний группы SO₂ и групп C-S (715 см⁻¹). Характерные полосы поглощения неплоских деформационных колебаний групп СН 1,2,3,5-тетразамещенного бензольного кольца проявляются в области 840-850 см⁻¹. В его спектре ЯМР ¹H имеются дублеты Н-5 при 8.17 м.д. (^mJ=2.4 Гц), Н-7 при 8.11 м.д. (^mJ=2.4 Гц), синглеты Н-3 (11.84 м.д.) и Н-1 (9.46 м.д.).

Реакции 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов и 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-диона с нуклеофильными реагентами

Несмотря на варьирование соотношения реагентов в реакциях хиназолин-2,4-дионов с ХСК соответствующие промежуточно образующиеся 2,4-диоксохиназолин-6- и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфоукислоты выделить не удалось. Поэтому синтез последних мы решили осуществить гидролизом соответствующих сульфохлоридов **32-39**.

Реакции проводились нагреванием смеси реагентов **32-39** : H₂O, взятых при молярном соотношении 1:10, при температуре 95-100°C и с высокими выходами синтезированы соответствующие свободные 2,4-диоксохиназолин-6-сульфо кислоты и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфо кислота (**40-47**) (табл.3).

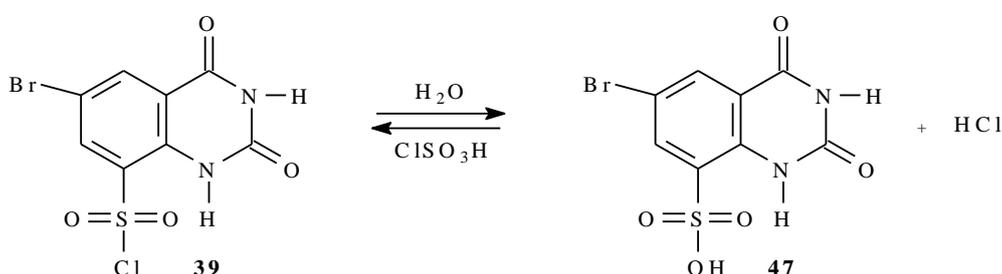
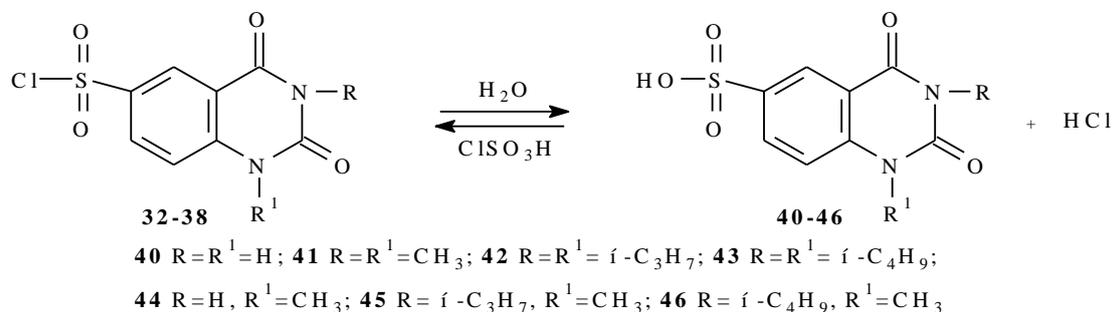


Таблица 3

Некоторые физико-химические свойства соединений **40-47**

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, [M ⁺] m/z, %	R _f (ац.:бен.-10:1)	Продолжительность реакции, ч	Т.пл., °С	Выход, %
40	C ₈ H ₆ N ₂ O ₅ S	242 (51)	0,21	2	365-367	95
41	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₅ S	270 (49)	0,25	2	236-238	96
42	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	326 (32)	0,23	8	182-184	96
43	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	354 (25)	0,30	10	72-73	96
44	C ₉ H ₈ N ₂ O ₅ S	256 (45)	0,19	2	314-316	95
45	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	298 (47)	0,25	4	220-222	95
46	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	312 (44)	0,22	6	113-115	95
47	C ₈ H ₅ BrN ₂ O ₅ S	320/322 (39)	0,18	2	314-316	94

Следует отметить, что скорость реакции сульфохлоридов **32-39** с водой зависит от природы заместителей в положении 1 и 3. Как показали исследования, скорость реакции гидролиза обратно пропорциональна числу атомов углерода 1,3-диалкильных цепочек (рис.3).

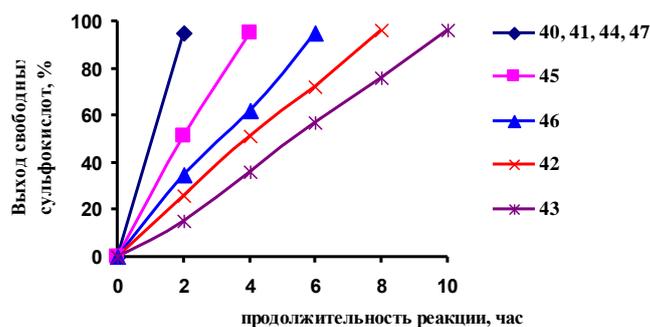
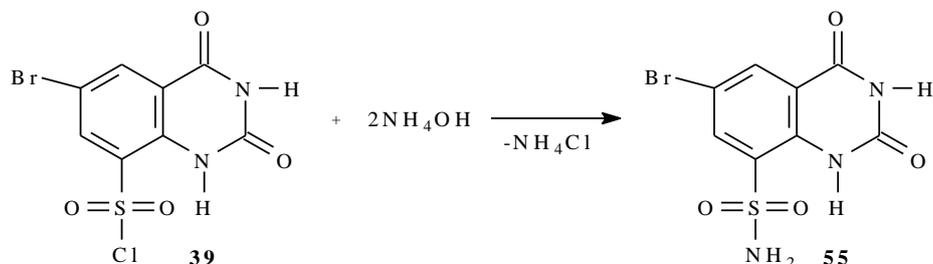
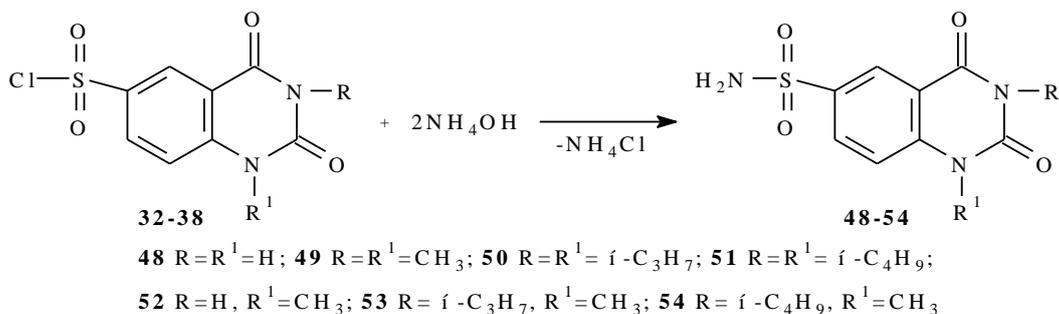


Рис. 3. Зависимость выхода свободных сульфокислот от продолжительности реакции сульфохлоридов с водой

Как видно из данных рис. 3, с удлинением алкильных цепочек в 1,3-диалкил-6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионах скорость реакции нуклеофильного замещения атома хлора на гидроксильную группу затрудняется. Это, вероятно, объясняется увеличением прочности связи S-Cl в сульфохлоридах из-за электронодонорных свойств удлиненных алкильных цепочек.

Следует также отметить, что сульфокислоты **40-47** при взаимодействии с ХСК гладко превращаются в соответствующие сульфохлориды **32-39**.

С целью синтеза новых производных хиназолин-2,4-диона мы изучили реакции 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов (**32-38**) и 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-диона (**39**) с концентрированным раствором аммиака и с высокими выходами синтезированы соответствующие 6-сульфамидохиназолин-2,4-дионы (**48-54**) и 6-бром-8-сульфамидохиназолин-2,4-дион (**55**), представленные в таблице 4.



Следует отметить, что реакции с аммиаком протекают гладко и не зависят от длины алкильных групп в положениях 1 и 3 как в случае гидролиза. При этом определяющим фактором является основность аммиака.

Таблица 4

Некоторые физико-химические характеристики соединений 48-55

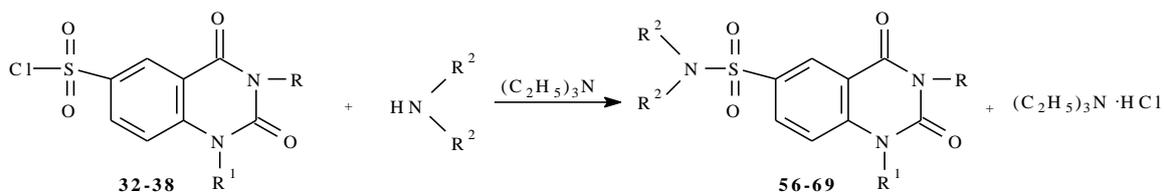
Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, [M ⁺] m/z, %	R _f (бен.:ац.-5:1)	Т.пл., °С	Выход, %
48	C ₈ H ₇ N ₃ O ₄ S	241 (100)	0,18	334-336	86
49	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	269 (100)	0,22	270-271	96
50	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	325 (85)	0,20	230-232	97
51	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	353 (73)	0,26	206-208	95
52	C ₉ H ₉ N ₃ O ₄ S	255 (100)	0,16	338-340	41
53	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	297 (100)	0,23	264-266	76
54	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	311 (100)	0,19	212-214	86
55	C ₈ H ₆ BrN ₃ O ₄ S	319/321 (79)	0,16	350	82

В ИК спектрах соединений **48-55** характерным является появление полосы поглощения валентных колебаний асимметрических (1330-1390 см⁻¹) и симметрических (1150-1190 см⁻¹) колебаний групп SO₂, групп C-S (700-760 см⁻¹) и валентных колебаний ассоциированных групп NH₂ (3300-3600 см⁻¹). В масс-спектрах соединений **48-55** обнаружены пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры.

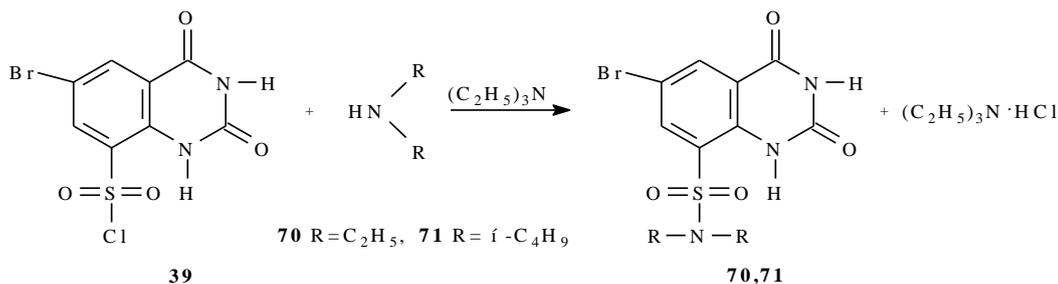
В спектрах ЯМР ¹H соединений **48-54** имеются характерные сигналы протонов хиназолинового фрагмента: дублет Н-5 в области 8.31-8.47 (^mJ=2.2-2.3 Гц), дублет дублетов Н-7 в области 7.88-8.04 (^mJ=2.2-2.3 Гц; ^oJ=8.9-9.2 Гц) и дублет Н-8 в области 7.20-7.55 м.д. (^oJ=8.9-9.2 Гц). В спектре соединения **55** имеются дублеты Н-5 при 8.17 м.д. (^mJ=2.4 Гц) и Н-7 при 8.12 м.д. (^mJ=2.4 Гц), синглеты Н-3 (11.84 м.д.), Н-1 (9.46 м.д.). Сигналы протонов алкильных заместителей в положениях 1 и 3 проявляются в достаточно сильном поле (0.90-3.98 м.д.).

Далее мы исследовали реакции сульфохлоридов **32-39** с N-нуклеофильными реагентами - алифатическими диалкиламинами. Реакции проводились в присутствии дегидрогалогенирующего агента – триэтиламина с использованием стехиометрических количеств реагентов при комнатной температуре и с высокими выходами синтезированы N,N-диалкиламины 2,4-диоксохиназолин-6- и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфокислот (**56-71**), представленные в таблице 5.

Необходимо отметить, что реакции соединений **32-39** с N,N-диэтил- и N,N-ди-н-бутиламинами также протекает гладко и не зависят от длины алкильных групп. Удлинение алкильных цепочек в диалкиламинах также не оказывает существенного влияния на выходы соответствующих амидов **56-71** (табл.5).



56 R=R¹=H, R²=C₂H₅; **57** R=R¹=CH₃, R²=C₂H₅; **58** R=R¹=*i*-C₃H₇, R²=C₂H₅;
59 R=R¹=*i*-C₄H₉, R²=C₂H₅; **60** R=H, R¹=CH₃, R²=C₂H₅; **61** R=*i*-C₃H₇, R¹=CH₃,
R²=C₂H₅; **62** R=*i*-C₄H₉, R¹=CH₃, R²=C₂H₅; **63** R=R¹=H, R²=*i*-C₄H₉; **64** R=R¹=CH₃,
R²=*i*-C₄H₉; **65** R=R¹=*i*-C₃H₇, R²=*i*-C₄H₉; **66** R=R¹=R²=*i*-C₄H₉; **67** R=H, R¹=CH₃,
R²=*i*-C₄H₉; **68** R=*i*-C₃H₇, R¹=CH₃, R²=*i*-C₄H₉; **69** R=R²=*i*-C₄H₉, R¹=CH₃



70 R=C₂H₅, **71** R=*i*-C₄H₉

Таблица 5

Некоторые физико-химические свойства соединений 56-71

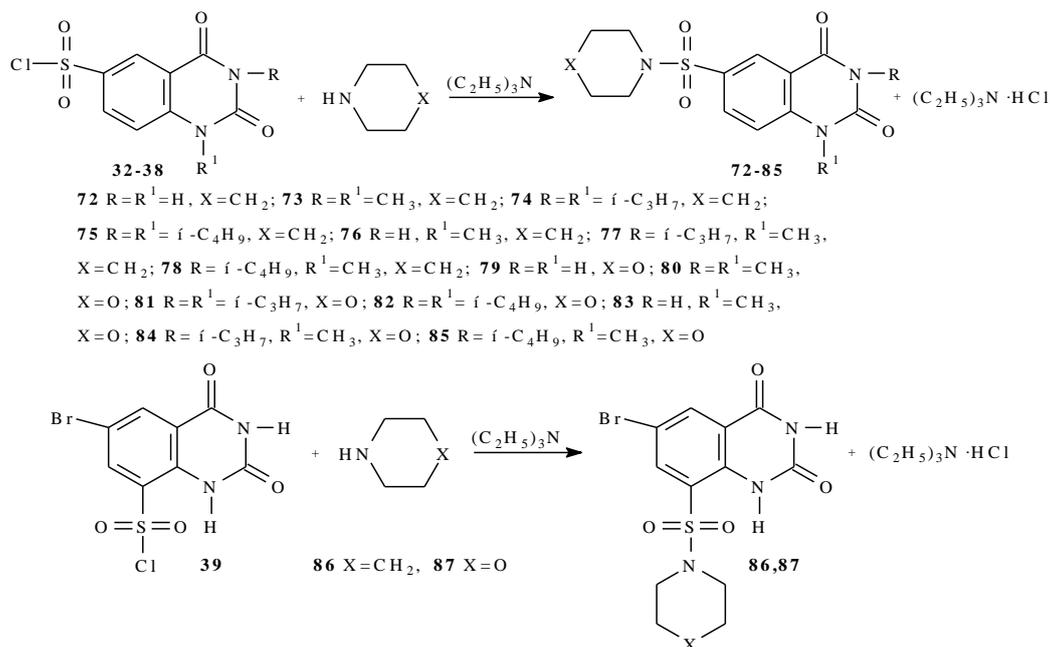
Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, [M ⁺] m/z, %	R _f (бен.:ац.-10:1)	Т.пл., °С	Выход, %
56	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	297 (14)	0,21	300-302	80
57	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	325 (38)	0,28	214-216	87
58	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₄ S	381 (33)	0,33	146-148	92
59	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₄ S	409 (23)	0,42	112-113	89
60	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	311 (13)	0,22	304-306	89
61	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	353 (15)	0,45	200-202	94
62	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	367 (20)	0,31	162-164	83
63	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	353 (12)	0,28	225-227	80
64	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₄ S	381 (35)	0,35	138-140	97
65	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₄ S	437 (18)	0,44	86-88	95
66	C ₂₄ H ₃₉ N ₃ O ₄ S	465 (14)	0,53	82-83	79
67	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	367 (18)	0,34	186-188	89
68	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₄ S	409 (19)	0,48	202-204	90
69	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₄ S	423 (22)	0,37	180-182	86
70	C ₁₂ H ₁₄ BrN ₃ O ₄ S	375/377 (62)	0,46*	254-256	82
71	C ₁₆ H ₂₂ BrN ₃ O ₄ S	431/433 (6)	0,50*	180	95

*бензол:ацетон- 5:1

Изучена также реакция 6-хлорсульфонил- и 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-диононов с гетероциклическими (пиперидин, морфолин) аминами.

Реакции хлорсульфонилпроизводных **32-39** с последними проводились в присутствии триэтиламина при комнатной температуре и с высокими выходами синтезированы соответствующие пиперидиды и морфолиды

1,3-диалкил-2,4-диоксохиназолин-6- и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфонокислот (**72-87**) (табл.6).



Реакции сульфохлоридов **32-39** с пиперидином и морфолином протекают гладко и скорость их также не зависит от длины алкильных групп в положениях 1 и 3.

Таблица 6

Некоторые физико-химические характеристики соединений **72-87**

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, [M ⁺] m/z, %	R _f (бен.:ац.-10:1)	Т.пл., °С	Выход, %
72	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	309 (31)	0,30	304-306	85
73	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	337 (41)	0,33	246-248	89
74	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₄ S	393 (29)	0,52	164-166	92
75	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₄ S	421 (23)	0,63	138-140	89
76	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	323 (100)	0,26	320-322	90
77	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	365 (100)	0,38	224-226	70
78	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	379 (100)	0,40	204-206	87
79	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₅ S	311 (48)	0,19	302-303	87
80	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	339 (39)	0,22	244-246	90
81	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	395 (25)	0,26	142-144	96
82	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅ S	423 (18)	0,35	96-98	94
83	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	325 (7)	0,17	334-336	80
84	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₅ S	367 (10)	0,23	194-196	91
85	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	381 (9)	0,25	170-172	98
86	C ₁₃ H ₁₄ BrN ₃ O ₄ S	387/389 (42)	0,54*	268-270	96
87	C ₁₂ H ₁₂ BrN ₃ O ₅ S	389/391 (65)	0,44*	298	97

*бензол:ацетон- 5:1

Строение пиперида 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфонокислоты (**86**) установлено РСА. Монокристаллы выращенные из ацетона, содержат сольватный ацетон (2:1).

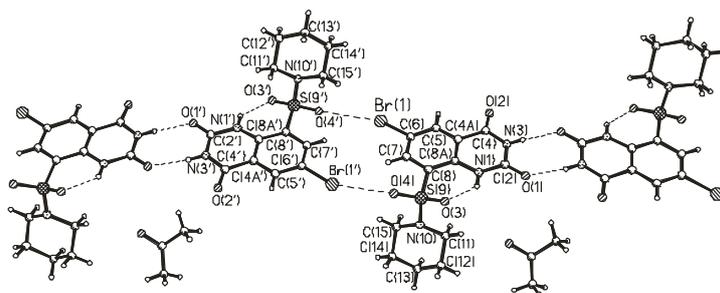


Рис. 4. Пространственное строение и нумерация атомов меж- и внутримолекулярных слабых связей в кристаллической структуре пиперида 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфо кислоты (86)

Представлял интерес изучить реакции хлорсульфонильных производных хиназолин-2,4-дионов с O-нуклеофильными реагентами. Реакции сульфохлоридов (32-39) с метанолом и этанолом проводили в присутствии триэтиламина при комнатной температуре в ацетоне и с высокими выходами получили соответствующие эфиры 2,4-диоксохиназолин-6- и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфо кислот (88-99). Физико-химические свойства полученных эфиров приведены в табл.7.

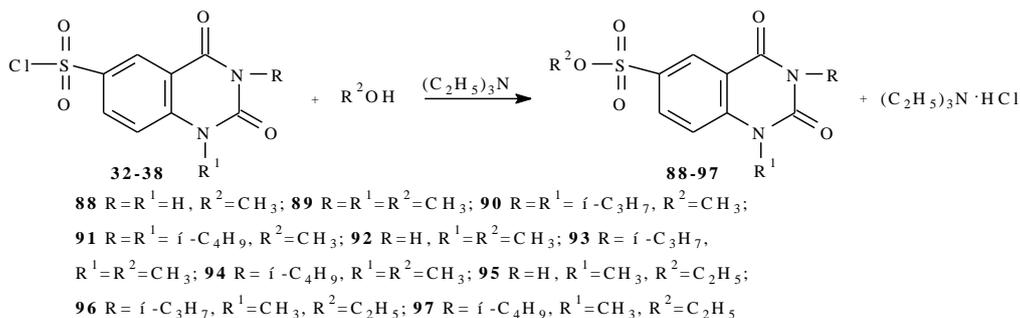
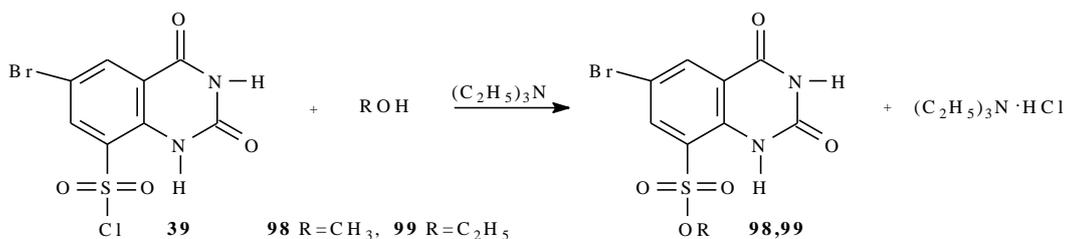


Таблица 7

Некоторые физико-химические свойства соединений 88-99

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, [M ⁺] m/z, %	R _f (бен:ац.-10:1)	Т.пл., °С	Выход, %
88	C ₉ H ₈ N ₂ O ₅ S	256 (86)	0,24	274-275	85
89	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	284 (89)	0,36	166-167	93
90	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	340 (75)	0,56	124-126	83
91	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₅ S	368 (64)	0,67	110-111	81
92	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₅ S	270 (83)	0,19	262	90
93	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	312 (72)	0,17	159-160	86
94	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	326 (67)	0,39	165-166	82
95	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	284 (100)	0,21	258-260	83
96	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	326 (91)	0,28	152-153	78
97	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	340 (85)	0,42	114-115	75
98	C ₉ H ₇ BrN ₂ O ₅ S	334/336 (31)	0,45*	252-254	77
99	C ₁₀ H ₉ BrN ₂ O ₅ S	348/350 (33)	0,47*	248-250	74

*бензол:ацетон- 5:1



Строение метиловых и этиловых эфиров 2,4-диоксохиназолин-6- и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфокислот (**88-99**) подтверждено методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

Восстановление 6-хлорсульфонил- и 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионон. Синтез 6-меркапто- и 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-дионон

Известно, что 5-меркапто-2-метоксикарбониламинобензимидазол является промежуточным продуктом в синтезе высокоэффективных антигельминтных препаратов. Для синтеза их хиназолиновых аналогов мы провели восстановление сульфохлоридов до соответствующих меркаптопроизводных. В качестве восстановителей использованы несколько вариантов (боргидрид натрия, красный фосфор и иод, цинк и соляная кислота, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и соляная кислота). Однако самые хорошие результаты получены при восстановлении сульфохлоридов **32-39** с помощью $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в соляной кислоте и с высокими выходами (69-80%) синтезированы соответствующие 6-меркапто- (**100-106**) и 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-диононы (**107**) (табл.8).

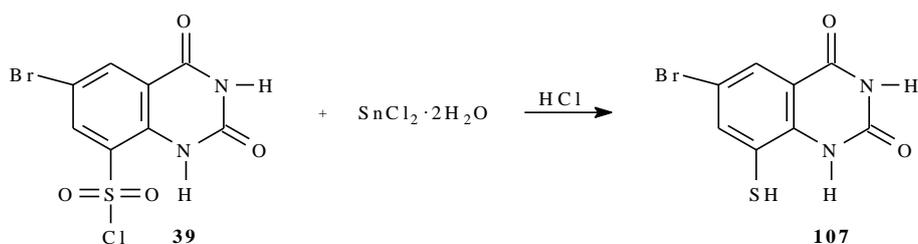
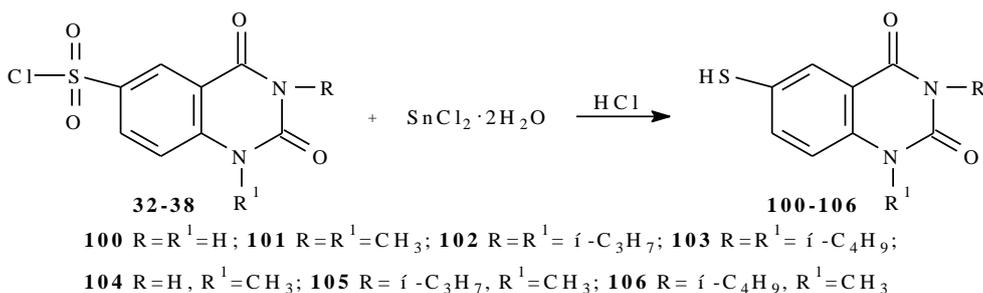


Таблица 8

Некоторые физико-химические характеристики соединений 100-107

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, [M ⁺] m/z, %	R _f (бен:ац.- 10:1)	Т.пл., °С	Выход, %
100	C ₈ H ₆ N ₂ O ₂ S	194 (75)	0,26	422-424	75
101	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	222 (82)	0,32	320-322	80
102	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	278 (74)	0,51	116-118	72
103	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	306 (68)	0,62	148-150	69
104	C ₉ H ₈ N ₂ O ₂ S	208 (100)	0,12	390-392	77
105	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	250 (87)	0,18	204-206	74
106	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	264 (78)	0,41	160-162	71
107	C ₈ H ₅ BrN ₂ O ₂ S	272 (41)	0,20*	340-342	70

*бензол:ацетон- 5:1

В ИК спектрах соединений **100-107** отсутствуют полосы поглощения валентных асимметрических и симметрических колебаний групп SO₂ и появление новых полос поглощения валентных колебаний групп SH в области 2500-2600 см⁻¹. В их масс-спектрах имеются пики молекулярных ионов и фрагментов, подтверждающие предложенные структуры.

Спектры ЯМР ¹H соединений **100-107** также полностью подтверждают предложенные структуры. Сигналы протонов хиначолинового фрагмента остаются почти без изменений, т.е. они имеют такие же химсдвиги как и в случае амидов **56-87** и эфиров 2,4-диоксохиначолин-6- и 6-бром-2,4-диоксохиначолин-8-сульфокислот (**88-99**).

Биологическая активность. Биологическая активность синтезированных соединений изучена в лаборатории фитотоксикологии ИХРВ АН РУЗ. По результатам первичных испытаний из ряда синтезированных соединений хорошую гербицидную активность в дозе 5 кг/га проявляет **КР-15**, а соединение под шифром **КР-1** в концентрации 0,1% обладает ростстимулирующей активностью, увеличивая длину корней хлопчатника до 119,9%, а стебля до 115,8%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведены систематические исследования по реакциям электрофильного замещения в ряду хиначолин-2,4-дионов. Ацилированием последних хлорангидридами ароматических кислот с использованием 1·10⁻² молей катализаторов осуществлен синтез новых 6-ацилхиначолин-2,4-дионов. Впервые показана возможность хлорсульфонилирования хиначолин-2,4-дионов и осуществлен синтез соответствующих 6- и 8-хлорсульфонилхиначолин-2,4-дионов. Взаимодействием последних с нуклеофильными реагентами разработаны препаративные методы синтеза 2,4-диоксохиначолин-6- и -8-сульфокислот, их эфиров и амидов.

На основе вышеизложенного сделаны следующие **выводы**:

1. Впервые проведены систематические исследования по электрофильному замещению в ряду хиназолин-2,4-дионов. Ацилированием хиназолин-2,4-дионов хлорангидридами ароматических кислот с использованием $1 \cdot 10^{-2}$ молей катализаторов впервые осуществлен синтез новых 6-ароилхиназолин-2,4-дионов.
2. Установлен ряд относительной активности катализаторов и 4-замещенных бензоилхлоридов в реакциях ацилирования хиназолин-2,4-дионов, что согласуется с данными, полученными при ацилировании бензазолин-2-онов.
3. Впервые осуществлено хлорсульфонилирование хиназолин-2,4-дионов, приводящее к синтезу новых 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов.
4. Установлено, что введение в положение 6 хиназолин-2,4-диона атома брома влияет на ход реакции хлорсульфонилирования, для осуществления которой требуется более высокая температура и образуется 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дион.
5. Взаимодействием 6-хлорсульфонил- и 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов с O,N-нуклеофильными реагентами (вода, аммиак, алифатические и гетероциклические амины, спирты) осуществлен синтез новых 2,4-диоксохиназолин-6- и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфокислот, их амидов и эфиров.
6. Исследованием реакций 1,3-диалкил-6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов с водой установлено, что скорость гидролиза обратно пропорциональна числу атомов углерода алкильных групп.
7. Впервые восстановлением 6-хлорсульфонил- и 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в соляной кислоте показана возможность перехода к 6-меркапто- и 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-дионам, которые могут быть использованы в качестве синтонов для синтеза новых соединений.
8. Среди синтезированных соединений выявлены перспективные вещества, обладающие ростстимулирующей и гербицидной активностями.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Курязов Р.Ш., Душамов Д.А., Мухамедов Н.С., Шахидояттов Х.М. Хлорсульфонилирование хиназолин-2,4-дионов // Актуальные проблемы биоорганической химии: Тез. докл. V-Респ. конф. молодых ученых. -Наманган. 2006. - С. 39-40.
2. Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидояттов Х.М. Синтез и хлорсульфонилирование несимметричных 1-метил-3-алкилхиназолин-2,4-дионов // Хим. и хим. техн. - Ташкент, 2008. -№ 1. -С. 50-53.

3. Kuryazov R.Sh., Mukhamedov N.S., Shakhidoyatov Kh.M. Quinazolines. 1*. Synthesis and chemical transformations of 6-chlorosulphonylquinazolin-2,4-diones // Chem. Heterocycl. Comp. -New-York, 2008. -V. 44, -No. 3. -P. 324-329.
4. Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Хлорсульфонилирование 1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионов // Актуальные проблемы химии природных соединений: Тез. докл. -Ташкент. 2009. - С. 113.
5. Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Синтез и превращения 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов // Актуальные проблемы химии природных соединений: Тез. докл. - Ташкент. 2009. - С. 114.
6. Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Хлорсульфонилирование 6-бромхиназолин-2,4-диона и трансформация 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-диона // Всероссийская конф. «Химия и медицина, Орхимед-2009» 1-5 июня, 2009. Уфа, 2009. - С. 201.
7. Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Восстановление 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов // Кимёнинг долзарб муаммолари: Респ. илмий-амалий конф. 6-7 ноябрь, 2009. -Самарқанд, 2009. -С. 92-93.
8. Курязов Р.Ш., Душамов Д.А., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Ацилирование хиназолин-2,4-дионов хлорангидридами ароматических кислот в присутствии малых количеств шестиводного хлорного железа // Проблемы биоорганической химии: Тез. докл. VI-Респ. конф. молодых химиков. 20-21 ноября, 2009. -Наманган, 2009. - С. 99-100.
9. Kuryazov R.Sh., Mukhamedov N.S., Shakhidoyatov Kh.M. Quinazolines. 2*. Unsymmetric 1,3-dialkyl-6-chlorosulphonylquinazolin-2,4-diones in nucleophilic substitution reactions // Chem. Heterocycl. Comp. -New-York, 2009. -V. 45, -No. 12. -P. 1508-1514.
10. Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Синтез 6-меркаптохиназолин-2,4-дионов // Всероссийская конф. «Химия и медицина, Орхимед-2010» 1-5 апреля, 2010. Уфа, 2010. - С. 204.
11. Kuryazov R.Sh., Mukhamedov N.S., Dushamov D.A., Okmanov R.Ya., Shakhidoyatov Kh.M., Tashkhodzhaev B. Quinazolines. 3*. Synthesis of 6-bromo-8-chlorosulphonylquinazolin-2,4(1H,3H)-dione and its interaction with nucleophilic reagents // Chem. Heterocycl. Comp. -New-York, 2010. -V. 46, -No. 5. P. 585-591.
12. Kuryazov R.Sh., Takhirov Yu.R., Dushamov D.A., Mukhamedov N.S., Turgunov K.K., Shakhidoyatov Kh.M., B. Tashkhodjaev. Quinazolines. 4*. Acylation of quinazolin-2,4-diones with acid chlorides of aromatic acids at the presence of small amounts of six-aqueous ferric chloride // Chem. Heterocycl. Comp. -New-York, 2010. -V. 46, -No. 11. P. 1702-1708.

Кимё фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Курязов Рустамхон Шоназаровичнинг 02.00.03 – Органик кимё ихтисослиги бўйича “Хиназолин-2,4-дионларни ациллаш ва хлорсульфониллаш” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: хиназолин-2,4-дионлар, ациллаш, Льюис кислоталари, хлорсульфониллаш, бензоилхлоридлар, нисбий фаоллик, электрофил ва нуклеофил алмашилиш.

Тадқиқот объектлари: хиназолин-2,4-дионлар.

Ишнинг мақсади: хиназолин-2,4-дионлар қаторида ациллаш, хлорсульфониллаш реакцияларини систематик тадқиқ этиш. Ациллаш ва хлорсульфониллаш реакцияларининг йўналиши ва боришига таъсир этувчи омилларни топиш. Хиназолин-2,4-дион ҳосилаларини синтез қилишнинг қулай ва самарали усулларини ишлаб чиқиш, улар орасида биологик фаол моддалар излаш.

Тадқиқот методлари: нозик органик синтез, ИҚ-, ЯМР ^1H спектроскопия усуллари, масс-спектрометрия, ЮҚХ, РТТ.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: хиназолин-2,4-дионларни ароматик кислота хлорангидридлари билан Льюис кислоталарининг $1 \cdot 10^{-2}$ моль иштирокидаги ациллаш реакциялари систематик равишда илк бор ўрганилиб, уларнинг бориши ва йўналишига таъсир этувчи омиллар аниқланган.

Хиназолин-2,4-дионларни каталитик ациллаш реакцияларида катализаторлар ва 4-алмашинган бензоилхлоридларнинг нисбий фаоллик қатори топилган.

Хиназолин-2,4-дионларни хлорсульфон кислота билан реакцияларида хлорсульфонил гуруҳ хиназолин-2,4-дионларнинг 6-ҳолатига, 6-бромхиназолин-2,4-дионларнинг эса 8-ҳолатига бориши аниқланган. Бу 6- ёки 8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионларни синтез қилиш имкониятини беради.

Амалий аҳамияти: тадқиқотлар натижасида 6-ацилхиназолин-2,4-дионлар, 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионлар, 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дион, 6-меркапто- ва 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-дионлар, 2,4-диоксохиназолин-6- ва 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфо кислоталар, уларнинг амидлари ва эфирларини синтез қилиш имкониятлари кўрсатилган. 6-Хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионларни синтез қилишнинг препаратив усуллари ишлаб чиқилган. Синтез қилинган моддалар орасида биологик фаол моддалар борлиги аниқланган.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: синтез қилинган моддалар орасида ўстирувчилик ва гербицидлик фаолликка эга бўлган моддалар топилган. Улар келажакда қишлоқ хўжалигида қўлланилиши мумкин.

Қўлланиш соҳаси: органик кимё, қишлоқ хўжалиги.

РЕЗЮМЕ

диссертации Курязова Рустамхона Шоназаровича на тему: “Ацилирование и хлорсульфонилирование хиназолин-2,4-дионов” на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Ключевые слова: хиназолин-2,4-дионы, ацилирование, кислоты Льюиса, хлорсульфонилирование, бензоилхлориды, относительная активность, электрофильное и нуклеофильное замещение.

Объекты исследования: хиназолин-2,4-дионы.

Цель работы: систематическое исследование реакций ацилирования и хлорсульфонилирования хиназолин-2,4-дионов. Выявление факторов, влияющих на ход и направление реакций ацилирования и хлорсульфонилирования. Разработка удобных, эффективных методов синтеза производных хиназолин-2,4-диона и изыскание среди них биологически активных веществ.

Методы исследования: тонкий органический синтез, методы ИК-, ЯМР ^1H спектроскопии, масс-спектрометрия, ТСХ, РСА.

Полученные результаты и их новизна: впервые проведено систематическое изучение ацилирования хиназолин-2,4-дионов хлорангидридами ароматических кислот в присутствии $1 \cdot 10^{-2}$ молей льюисовских кислот, а также выявлены факторы влияющие на ход и направление реакции.

Установлен ряд относительной активности катализаторов и 4-замещенных бензоилхлоридов в реакциях каталитического ацилирования хиназолин-2,4-дионов.

При изучении реакций хиназолин-2,4-дионов с хлорсульфоновой кислотой установлено, что хлорсульфонильная группа направляется в положение 6 хиназолин-2,4-дионов, а в случае 6-бромхиназолин-2,4-дионов - в положение 8, что дает возможность синтеза 6- или 8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов.

Практическая значимость: в результате проведенных исследований разработаны методы синтеза 6-ацилхиназолин-2,4-дионов, 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов, 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-диона, 6-меркапто- и 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-дионов, 2,4-диоксохиназолин-6- и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфокислот, их амидов и эфиров. Создан препаративный метод синтеза 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов. Среди синтезированных соединений выявлены биологически активные вещества.

Степень внедрения и экономическая эффективность: среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие ростстимулирующей и гербицидной активностями. В перспективе они могут найти применение в сельском хозяйстве.

Область применения: органическая химия, сельское хозяйство.

RESUME

Thesis of Kuryazov Rustamkhon Shonazarovich on the scientific degree competition of the doctor of philosophy in chemistry on speciality 02.00.03 – Organic chemistry subject: “**Acylation and chlorosulphonation quinazolin-2,4-diones**”

Key words: quinazolin-2,4-diones, acylation, Lewis acids, chlorosulphonation, benzoylchlorides, relative activity, electrophilic and nucleophilic substitutions.

Subjects of research: quinazolin-2,4-diones.

Purpose of work: a systematic studying of the reactions of acylation and chlorosulphonation of quinazolin-2,4-diones.

Revealing of the factors influencing to a course and a direction of acylation and chlorosulphonation reactions.

Development of convenient, effective methods of the synthesis of derivatives quinazolin-2,4-dione and search for biologically activity compounds among them.

Methods of research: fine organic syntheses, methods of IR-, NMR ^1H spectroscopy, mass-spectrometry, TLC, X-ray.

The results obtained and their novelty: for the first time, an acylation of quinazolin-2,4-diones with aromatic acid chlorides in the presence $1 \cdot 10^{-2}$ mol of Lewis acids was investigated and the factors influencing to a course and a direction of reactions is determined.

The relative activity series of 4-substituted benzoylchlorides and catalysts in the reactions of catalytic acylation of quinazolin-2,4-diones have been established.

It was found that in reactions of quinazolin-2,4-diones with chlorosulphonic acid chlorosulphonylic group is directed to 6-position of quinazolin-2,4-diones, in the case of 6-bromoquinazolin-2,4-diones to the position 8. It gives possibility of synthesis of 6- and 8-chlorosulphonylquinazolin-2,4-diones.

Practical value: in the result of conducted studies the possibility of syntheses of 6-acylquinazolin-2,4-diones, 6-chlorosulphonylquinazolin-2,4-diones, 6-bromo-8-chlorosulphonylquinazolin-2,4-dione, 6-mercapto- and 6-bromo-8-mercaptoquinazolin-2,4-diones, 2,4-dioxoquinazolin-6- and 6-bromo-2,4-dioxoquinazolin-8-sulphoacids, their amides and esters are shown.

The preparative method for syntheses 6-chlorosulphonylquinazolin-2,4-diones were developed. Among synthesized compounds the biologically active substances are revealed.

Degree of embed and economic effectivity: among synthesized compounds are revealed substances, which posses plant growing and herbicide activities. In future they can find using in agriculture.

Field of application: organic chemistry, agriculture.

Соискатель: