

**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 13 мая 2011 года в 14<sup>00</sup> часов на заседании Объединенного 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](mailto: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 11 апреля 2011 года

**Ученый секретарь Объединенного специализированного совета**  
кандидат химических наук

**А.Х. Хайитбоев**

## 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, бензотиазолин-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 кислот Льюиса 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 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», 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-дионов хлорангидами ароматических кислот с использованием  $1 \cdot 10^{-2}$  молей катализаторов и хлорсульфонирования; проведение реакции нуклеофильного замещения образующихся 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-дионов с хлорангидами бензойной, п-толуиловой, анисовой, п-бром- и п-нитробензойной кислот в присутствии  $1 \cdot 10^{-2}$  молей кислот Льюиса;

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

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

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

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

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

- поиск среди синтезированных веществ БАС.

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

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

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

**Гипотеза исследования.** Предполагается изучение ацилирования, хлорсульфонирования хиназолин-2,4-дионов, проведение превращений на основе полученных хлорсульфонильных производных и поиск 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 синтез 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); 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 БАС среди синтезированных веществ.

### **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 - водой, аминами, спиртами. 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 органическом синтезе;

• 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 разработан метод синтеза 6-ароилхиназолин-2,4-дионов. Установлен ряд относительной активности катализаторов и 4-замещенных (H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Br, NO<sub>2</sub>) бензоилхлоридов, зависящий от степени кислотности кислот Льюиса и электрофильной активности ацилирующих агентов.

Взаимодействием хиназолин-2,4-диола, 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-диола. Разработаны препаративные методы получения 2,4-диоксохиназолин-6-, и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфокислот, их эфиров, амидов, 6-меркапто- и 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-дионов.

Среди синтезированных соединений выявлены вещества с гербицидным и ростстимулирующим действиями.

**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 статьях и 7 тезисах докладов.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), обсуждения полученных результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), выводов, списка использованной 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 темы 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 кислот Льюиса, а также сульфонилирования их.

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

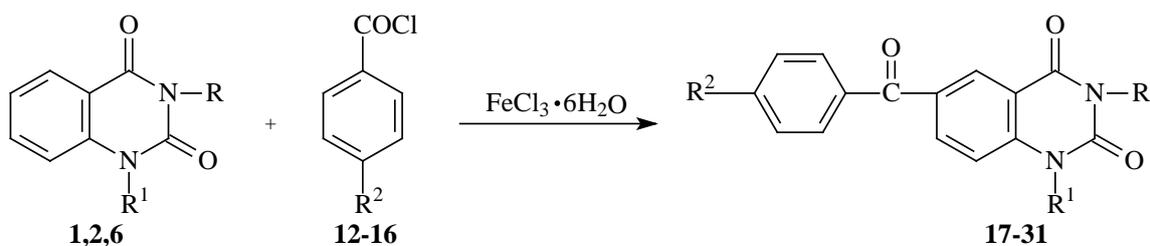
### Ацилирование хиназолин-2,4-дионов хлорангидридами ароматических кислот с использованием $1 \cdot 10^{-2}$ молей катализаторов

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, РСА и данными элементного анализа.

В ИК их 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=R<sup>1</sup>=H, **2** R=R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, **6** R=H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>; **12** R<sup>2</sup>=H, **13** R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>, **14** R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>, **15** R<sup>2</sup>=Br,  
**16** R<sup>2</sup>=NO<sub>2</sub>; **17** R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H; **18** R=R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>; **19** R=R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>; **20** R=R<sup>1</sup>=H,  
R<sup>2</sup>=Br; **21** R=R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=NO<sub>2</sub>; **22** R=R<sup>2</sup>=H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>; **23** R=H, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>; **24** R=H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>,  
R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>; **25** R=H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=Br; **26** R=H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=NO<sub>2</sub>; **27** R=R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=H;  
**28** R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>; **29** R=R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=OCH<sub>3</sub>; **30** R=R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=Br; **31** R=R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=NO<sub>2</sub>

**Таблица 1**

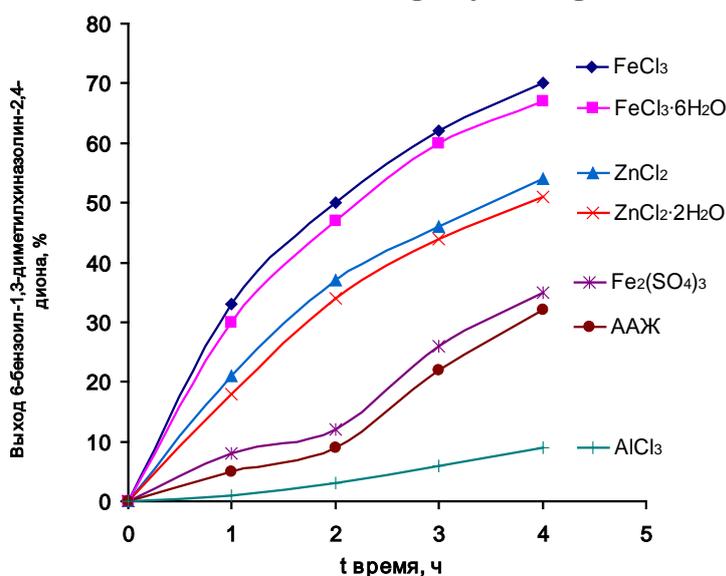
**Выходы и некоторые физико-химические свойства соединений 17-31**

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

В ЯМР <sup>1</sup>N спектрах соединений **17-31** имеются характерные сигналы протонов хиазолинового фрагмента: дублеты Н-5 в области 8.18-8.24 (<sup>m</sup>J=1.7-2.2 Гц), дублет дублетов Н-7 при 8.01-8.08 (<sup>m</sup>J=1.7-2.2 Гц и <sup>o</sup>J=8.5-8.6 Гц), а также дублет Н-8 при 7.59-7.67 м.д. (<sup>o</sup>J=8.5-8.6 Гц). Мультиплеты ароматических протонов ацильного остатка проявляются при 7.45-7.55 м.д. Сигналы протонов алкильных заместителей R, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> наблюдаются в сильном поле (2.30-3.82 м.д.), а протоны группы NH- в слабом поле (9.51-11.87 м.д.).

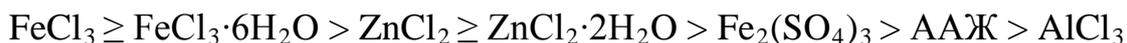
В их масс-спектрах имеются пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры. Масс-спектры соединений **17-31** независимо от природы заместителей R, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> показывают однотипную фрагментацию с разрывом связи Ag-CO.

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 кислот Льюиса участие последних не ограничивается активацией ацилирующих агентов, а сопровождается с образованием комплекса с продуктом реакции. Сильные кислоты Льюиса ( $\text{AlCl}_3$ ) образуют более прочные комплексы с кетонами, а в случае более слабых ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , и т.д.) – менее прочные комплексы, которые взаимодействуя 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  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{AlCl}_3$  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 –  $\text{AlCl}_3$  является следствием прочности его комплекса с продуктом реакции.



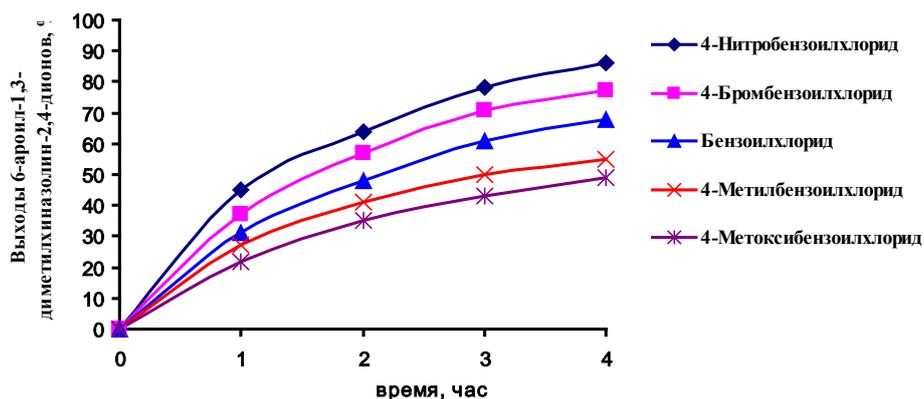
**Рис. 1. Относительная активность катализаторов при бензоилировании 1,3-диметилхиназолин-2,4-диона**

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 в данной реакции нами исследовано ацилирование 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, ароилхлориды можно расположить в следующий ряд относительной активности:



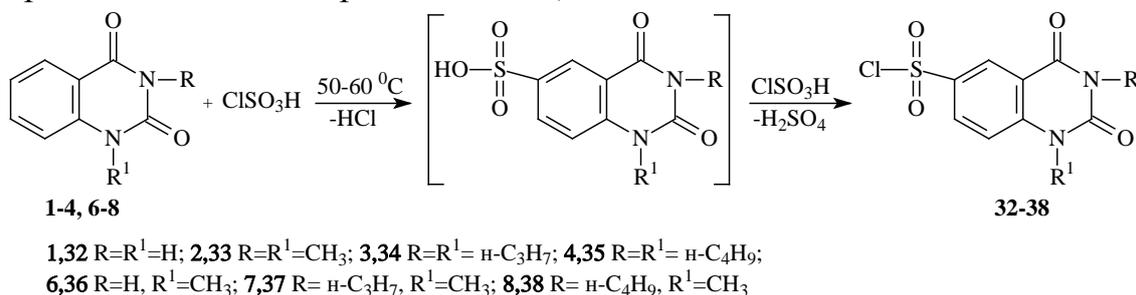
Как видно из рис.2, при введении в молекулу ацилирующих агентов Br и NO<sub>2</sub> групп выходы соответствующих 6-ароилхинозолин-2,4-дионов увеличиваются. Вероятно, это объясняется возрастанием величины положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы ацилирующего агента.

При введении электронодонорных групп (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O) наблюдается обратная картина и выход соответствующих 6-ароилхинозолин-2,4-дионов снижается, что 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)хинозолин-2,4-дионов с хлорсульфоновой кислотой**

Продолжая систематические исследования по реакциям электрофильного замещения в ряду хинозолина нам представлялось интересным изучить взаимодействие хинозолин-2,4-диона и 1,3-диалкилхинозолин-2,4-дионов с ХСК. При реакции хинозолин-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-сульфокислоты 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 <sup>1</sup>H спектроскопии, масс-спектрометрии.

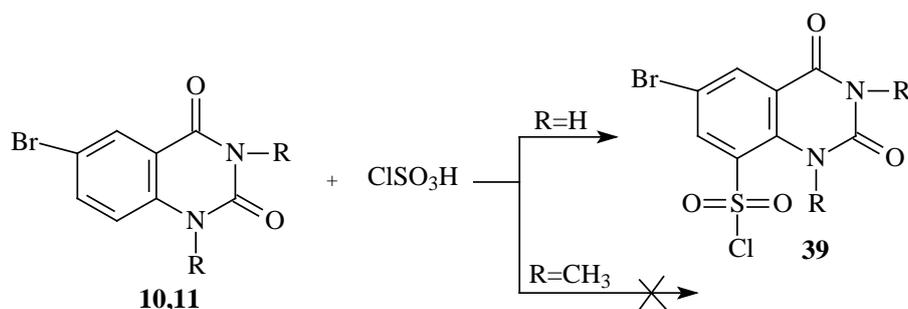
В ИК спектрах их имеются характерные полосы поглощения валентных асимметрических (1360-1380 см<sup>-1</sup>) и симметрических (1160-1180 см<sup>-1</sup>) колебаний групп SO<sub>2</sub>, групп C-S (710-725 см<sup>-1</sup>), а также неплоских деформационных колебаний групп СН 1,2,4-тризамещенного бензольного кольца (805-825 и 870-885 см<sup>-1</sup>).

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**) первый акт фрагментации происходит с разрывом связи S-Cl, а в 6-хлорсульфонил-1-метил- (**36**) и -1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионах (**33-35,37,38**) сначала отщепляются алкильные группы, а затем связи S-Cl.

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

Таким образом, реакции электрофильного замещения идут по 6-му атому углерода хиринолин-2,4-дионов, так как π-электронная плотность в нем является наибольшей в данном положении. Представлялось интересным изучение взаимодействия 6-бромхиринолин-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 хиринолин-2,4-дионов) не дает положительных результатов. Повышение температуры до 130-140°C в случае соединения **10** приводит к 6-бром-8-хлорсульфонилхиринолин-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 <sup>+</sup> ] m/z, %	R <sub>f</sub> (бен.:ац.-10:1)	Т.пл., °С	Выход, %
<b>32</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	260/262 (37)	0,35	307-309	77
<b>33</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	288/290 (42)	0,40	146-148	74
<b>34</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	344/346 (30)	0,60	96-97	72
<b>35</b>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	372/374 (14)	0,71	84-85	67
<b>36</b>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	274/276 (82)	0,30	208-210	86
<b>37</b>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	316/318 (72)	0,41	136-138	88
<b>38</b>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	330/332 (78)	0,44	128-130	94
<b>39</b>	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 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 <sup>1</sup>H спектроскопии, масс-спектрометрии.

В ИК спектре соединения **39** наблюдаются характерные полосы поглощения валентных асимметрических (1375 см<sup>-1</sup>) и симметрических (1185 см<sup>-1</sup>) колебаний группы SO<sub>2</sub> и групп C-S (715 см<sup>-1</sup>). Характерные полосы поглощения неплоских деформационных колебаний групп СН 1,2,3,5-тетразамещенного бензольного кольца проявляются в области 840-850 см<sup>-1</sup>. В его спектре ЯМР <sup>1</sup>H имеются дублеты Н-5 при 8.17 м.д. (<sup>m</sup>J=2.4 Гц), Н-7 при 8.11 м.д. (<sup>m</sup>J=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-сульфо кислоты выделить не удалось. Поэтому синтез последних мы решили осуществить гидролизом соответствующих сульфохлоридов **32-39**.

Реакции проводились нагреванием смеси реагентов **32-39** : H<sub>2</sub>O, взятых при молярном соотношении 1:10, при температуре 95-100°C и с высокими выходами синтезированы соответствующие 2,4-диоксохиназолин-6-сульфо кислоты (**40-46**) и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфо кислота (**47**) (табл.3).

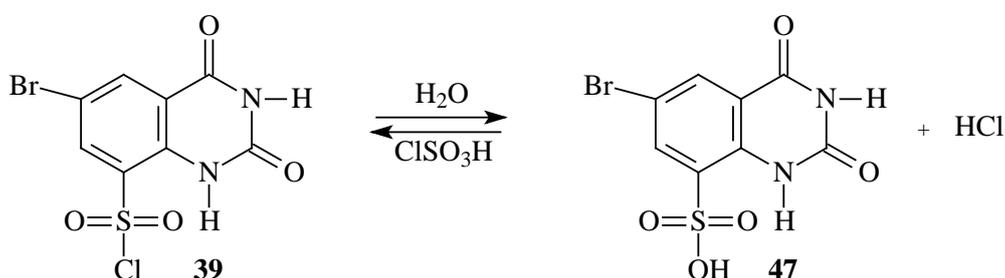
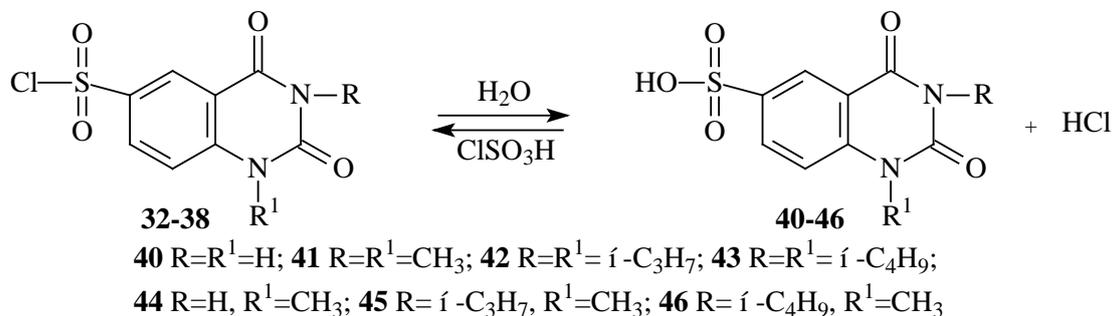
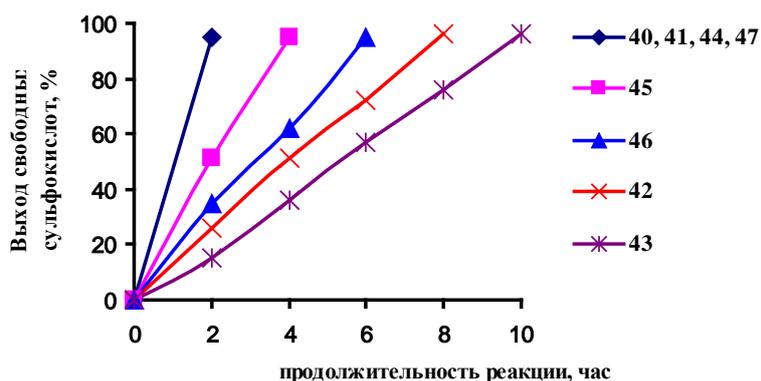


Таблица 3

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

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, [M <sup>+</sup> ] m/z, %	R <sub>f</sub> (ац.:бен.-10:1)	Продолжительность реакции, ч	Т.пл., °С	Выход, %
<b>40</b>	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	242 (51)	0,21	2	365-367	95
<b>41</b>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	270 (49)	0,25	2	236-238	96
<b>42</b>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	326 (32)	0,23	8	182-184	96
<b>43</b>	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	354 (25)	0,30	10	72-73	96
<b>44</b>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	256 (45)	0,19	2	314-316	95
<b>45</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	298 (47)	0,25	4	220-222	95
<b>46</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	312 (44)	0,22	6	113-115	95
<b>47</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> 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, она обратно пропорциональна числу атомов углерода 1,3-диалкильных цепочек (рис.3).

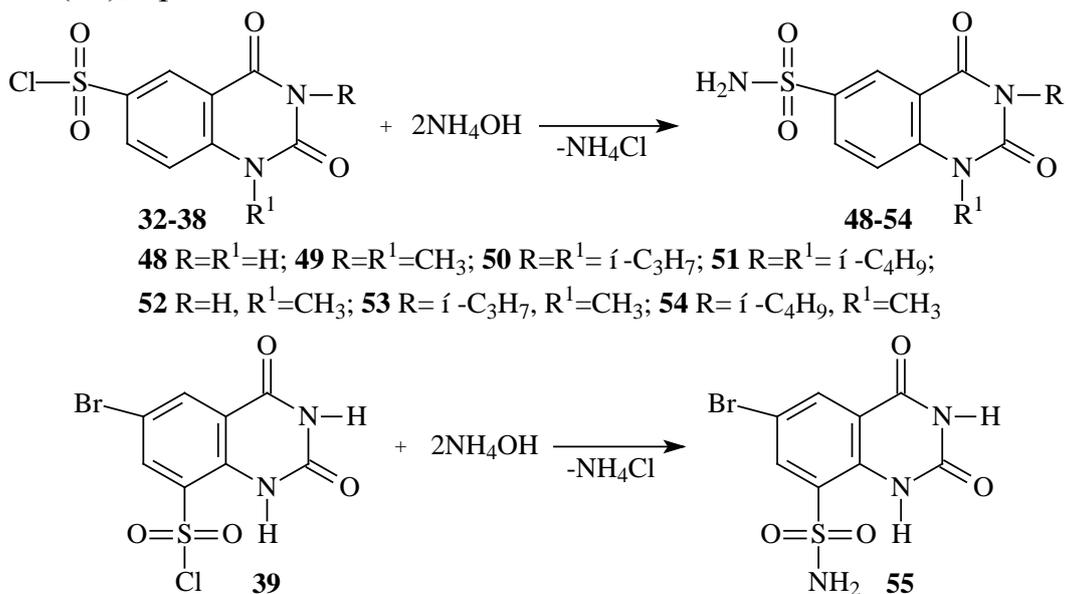


**Рис. 3. Зависимость выхода свободных сульфокислот от продолжительности реакции сульфохлоридов с водой**

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.

Мы показали, 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 синтезировали 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, что показывает определяющую роль основности аммиака.

Таблица 4

## Некоторые физико-химические характеристики соединений 48-55

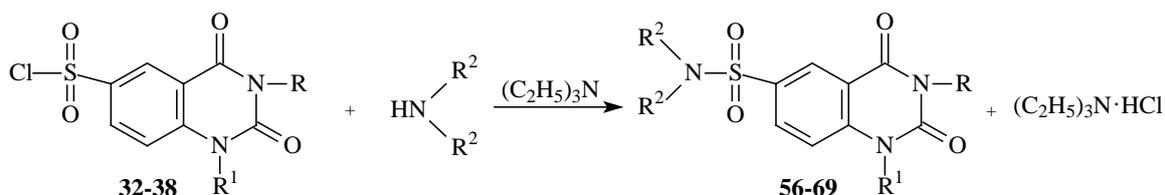
Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, [M <sup>+</sup> ] m/z, %	R <sub>f</sub> (бен.:ац.-5:1)	Т.пл., °С	Выход, %
48	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	241 (100)	0,18	334-336	86
49	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	269 (100)	0,22	270-271	96
50	C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

В ИК спектрах соединений **48-55** характерным является наличие полос поглощения валентных колебаний асимметрических (1330-1390 см<sup>-1</sup>) и симметрических (1150-1190 см<sup>-1</sup>) колебаний групп SO<sub>2</sub>, групп C-S (700-760 см<sup>-1</sup>) и валентных колебаний ассоциированных групп NH<sub>2</sub> (3300-3600 см<sup>-1</sup>). В масс-спектрах соединений **48-55** обнаружены пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры.

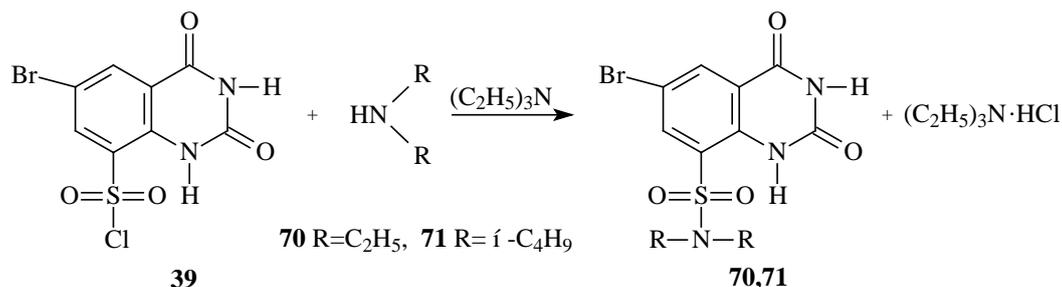
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **48-54** имеются характерные сигналы протонов хиназолинового фрагмента: дублет Н-5 в области 8.31-8.47 (<sup>m</sup>J=2.2-2.3 Гц), дублет дублетов Н-7 в области 7.88-8.04 (<sup>m</sup>J=2.2-2.3 Гц; <sup>o</sup>J=8.9-9.2 Гц) и дублет Н-8 в области 7.20-7.55 м.д. (<sup>o</sup>J=8.9-9.2 Гц). В спектре соединения **55** имеются дублеты Н-5 при 8.17 м.д. (<sup>m</sup>J=2.4 Гц) и Н-7 при 8.12 м.д. (<sup>m</sup>J=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 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-диалкиламиды 2,4-диоксохиназолин-6- и 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфоокислот (**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=R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **57** R=R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **58** R=R<sup>1</sup>=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;  
**59** R=R<sup>1</sup>=i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **60** R=H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **61** R=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>,  
R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **62** R=i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **63** R=R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **64** R=R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>,  
R<sup>2</sup>=i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **65** R=R<sup>1</sup>=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>2</sup>=i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **66** R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **67** R=H, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>,  
R<sup>2</sup>=i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **68** R=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **69** R=R<sup>2</sup>=i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>



**70** R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, **71** R=i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

Таблица 5

Некоторые физико-химические свойства соединений 56-71

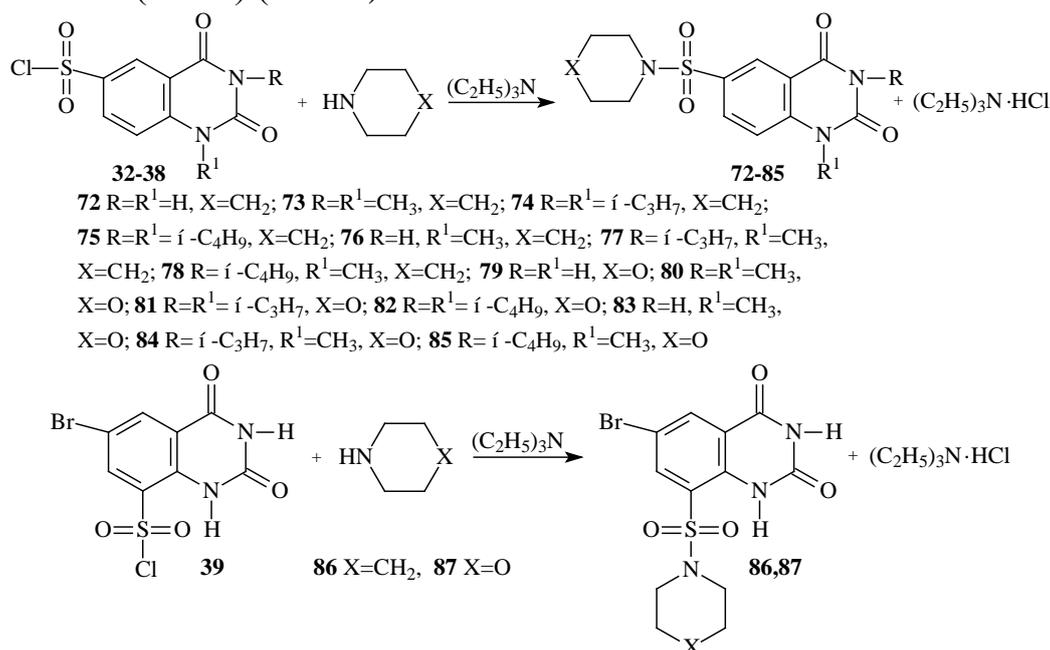
Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, [M <sup>+</sup> ] m/z, %	R <sub>f</sub> (бен.:ац.- 10:1)	Т.пл., °С	Выход, %
<b>56</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	297 (14)	0,21	300-302	80
<b>57</b>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	325 (38)	0,28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

\*бензол:ацетон- 5:1

Далее изучена 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 длина алкильных групп в положениях 1 и 3, не влияет на выходы продуктов **72-87**.

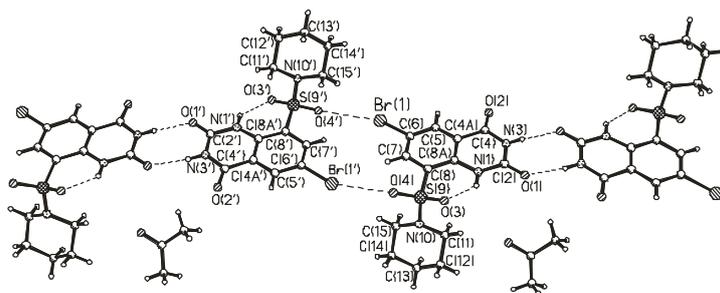
Таблица 6

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

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

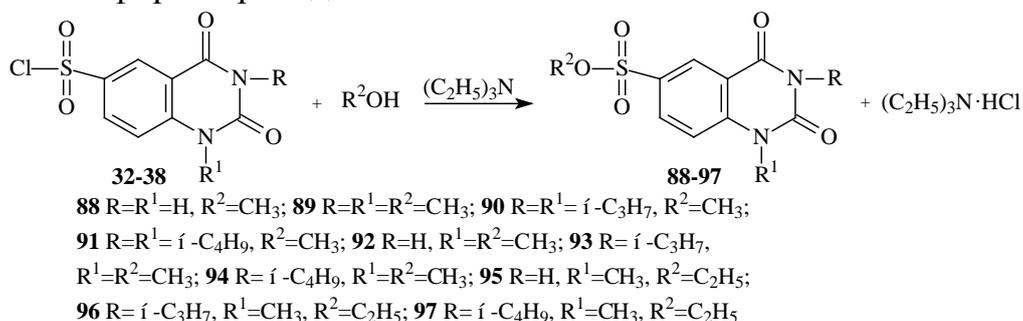
\*бензол:ацетон- 5:1

Строение пиперида 6-бром-2,4-диоксохиназолин-8-сульфонокислоты (**86**) наряду с другими методами 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.

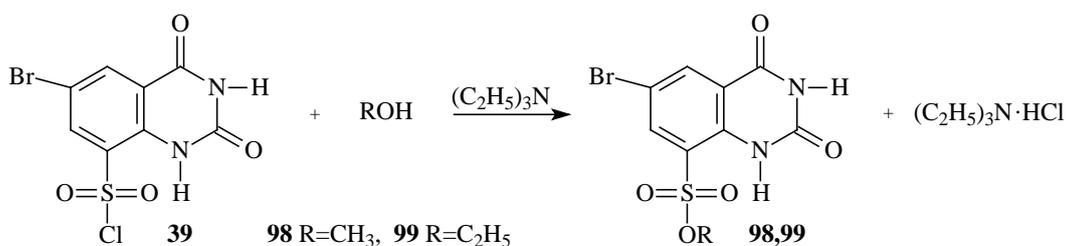


**Таблица 7**

**Некоторые физико-химические свойства соединений 88-99**

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

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

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, SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O и соляная кислота). При этом самые хорошие результаты получены при восстановлении сульфохлоридов **32-39** с помощью SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O в соляной кислоте и с высокими выходами (69-80%) синтезированы соответствующие 6-меркапто- (**100-106**) и 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-дионы (**107**) (табл.8).

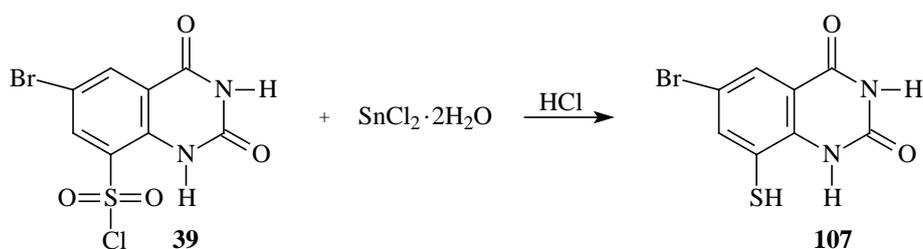
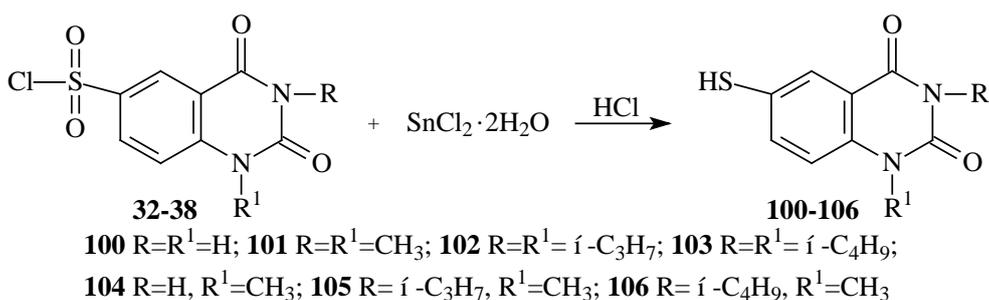


Таблица 8

## Некоторые физико-химические характеристики соединений 100-107

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, [M <sup>+</sup> ] m/z, %	R <sub>f</sub> (бен:ац.- 10:1)	Т.пл., °С	Выход, %
100	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	194 (75)	0,26	422-424	75
101	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	222 (82)	0,32	320-322	80
102	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	278 (74)	0,51	116-118	72
103	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	306 (68)	0,62	148-150	69
104	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	208 (100)	0,12	390-392	77
105	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	250 (87)	0,18	204-206	74
106	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	264 (78)	0,41	160-162	71
107	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 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 SO<sub>2</sub> и появляются новые полосы поглощения валентных колебаний групп SH в области 2500-2600 см<sup>-1</sup>. В их масс-спектрах имеются пики молекулярных ионов и фрагментов, подтверждающие предложенные структуры.

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

**Биологическая активность.** Биологическая активность синтезированных соединений изучена в лаборатории фитотоксикологии ИХРВ АН РУз. По результатам первичных испытаний среди 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 хиназолин-2,4-дионов. Ацилированием их хлорангидридами ароматических кислот с использованием 1·10<sup>-2</sup> молей катализаторов осуществлен синтез новых 6-ацилхиназолин-2,4-дионов. Впервые показана возможность хлорсульфонилирования хиназолин-2,4-дионов и осуществлен синтез соответствующих 6- и 8-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов. Взаимодействием полученных соединений с нуклеофильными реагентами разработаны препаративные методы синтеза 2,4-диоксохиназолин-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 и 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 осуществлен синтез 6-меркапто- и 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-дионов, которые могут быть использованы в качестве синтонов для синтеза новых соединений.
8. Среди синтезированных соединений выявлены перспективные вещества, обладающие ростстимулирующим и гербицидным действиями.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

1. Курязов Р.Ш., Душамов Д.А., Мухамедов Н.С., Шахидоятов 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., Шахидоятов Х.М. Синтез и хлорсульфонилирование несимметричных 1-метил-3-алкилхиназолин-2,4-дионов // Хим. и хим. техн. - Ташкент, 2008. -№ 1. -С. 50-53.

3. Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Хиназолины. 1\*. Синтез и химические превращения 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионов // Химия гетероцикл. соед. -Рига, 2008. -№3. -С. 420-427.
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 ноябр, 2009. -Самарқанд, 2009. -Б. 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. Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Хиназолины. 2\*. Несимметричные 1,3-диалкил-6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы в реакциях нуклеофильного замещения // Химия гетероцикл. соед. -Рига, 2009. -№12. -С. 1870-1877.
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. Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Душамов Д.А., Окманов Р.Я., Шахидоятов Х.М., Ташходжаев Б. Хиназолины. 3\*. Синтез 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-диона и его взаимодействие с нуклеофильными реагентами // Химия гетероцикл. соед. -Рига, 2010. - №5. -С. 737-744.
12. Р.Ш.Курязов, Ю.Р.Тахиров, Д.А.Душамов, Н.С.Мухамедов, К.К.Тургунов, Х.М.Шахидоятов, Б.Ташходжаев. Хиназолины. 4\*. Ацилирование хиназолин-2,4-дионов хлорангидридами ароматических кислот в присутствии малых количеств шестиводного хлорного железа // Химия гетероцикл. соед. -Рига, 2010. -№11. -С. 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  $^1\text{H}$  спектроскопия усуллари, масс-спектрометрия, ЮҚХ, РТТ.

**Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги:** хиназолин-2,4-дионларни ароматик кислота хлорангидридлари билан  $1 \cdot 10^{-2}$  моль Льюис кислоталари 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  $^1\text{H}$  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 ростстимулирующим и гербицидным действиями. 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  $^1\text{H}$  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: