

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 ШЕСТИВОДНОГО ХЛОРНОГО ЖЕЛЕЗА

Исследовано взаимодействие хиназолин-2,4-дионов с хлорангидридами ароматических кислот в присутствии $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в нитробензоле. Выявлены оптимальные условия реакции ацилирования, приведён ряд относительной активности использованных 4-замещённых бензоилхлоридов, зависящий от степени их электрофильности.

Ключевые слова: 6-ароилхиназолин-2,4-дионы, хиназолин-2,4-дионы, хлорангидриды ароматических кислот, ацилирование, РСА.

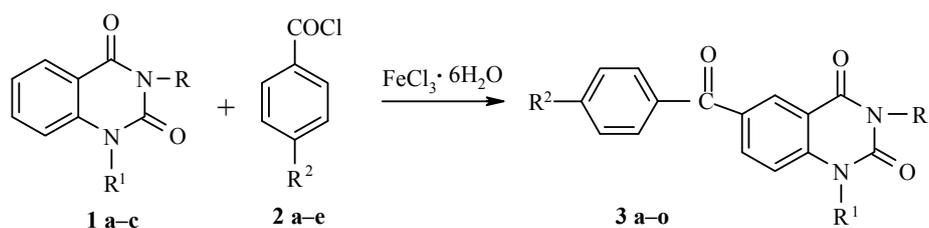
Производные хиназолина обладают широким спектром биологической активности. Среди них найдены фунгициды, инсектициды, бактерициды, регуляторы роста растений [2], а также обнаружены вещества, обладающие антихолинэстеразным, противосудорожным, седативным, транквилизирующим, бронхорасширяющим и другим действием [3–8].

Ранее нами было изучено ацилирование бензоксазолин-2-онов [9, 10], бензотиазолин-2-онов [11, 12] и бензимидазолин-2-онов [13, 14] хлорангидридами ароматических кислот с использованием малых количеств катализаторов. В продолжение исследований по электрофильному замещению в ряду производных хиназолина [1] и с целью расширения границ выявленных ранее закономерностей [9–14] в настоящей работе изучено ацилирование хиназолин-2,4-дионов **1a–c** хлорангидридами ароматических кислот **2a–e** в присутствии малых количеств шестиводного хлорного железа. Физико-химические характеристики синтезированных с хорошими выходами 6-ароилхиназолин-2,4-дионов **3a–o** представлены в табл. 1.

Нами определены оптимальные условия реакции ацилирования: наиболее высокие выходы соединений **3** достигнуты при мольном соотношении реагентов **1** : **2** : $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ = 1 : 1.5 : 0.01.

Показано, что результат реакции зависит от характера замещения реагентов **1** и **2**. Так, выходы продуктов **3** больше в случае 1,3-диметилхиназолин-2,4-диона **1c**, чем в случае хиназолин-2,4-диона **1a**.

* Сообщение 3 см. [1].



1 a R = R¹ = H, **b** R = H, R¹ = Me, **c** R = R¹ = Me; **2 a** R² = H, **b** R² = Me, **c** R² = OMe, **d** R² = Br, **e** R² = NO₂; **3 a–e** R = R¹ = H, **f–j** R = H, R¹ = Me, **k–o** R = R¹ = Me, **a, f, k** R² = H, **b, g, l** R² = Me, **c, h, m** R² = OMe, **d, i, n** R² = Br, **e, j, o** R² = NO₂

Это, вероятно, можно объяснить положительным индукционным (+I) и мезомерным (+M) эффектами метильных групп, повышающими нуклеофильность молекулы диона и облегчающими электрофильную атаку со стороны ацилирующего агента **2**.

Результаты опытов, проведённых в одинаковых условиях с ацилирующими агентами **2 a–e**, свидетельствуют о разной активности последних, убывающей в ряду:



Таким образом, введение в молекулу бензоилхлорида электроноакцепторных заместителей (NO₂, Br) приводит к увеличению выходов продуктов ацилирования **3**, а введение электронодонорных групп (Me, MeO) – к их уменьшению.

Состав и строение синтезированных соединений **3 a–o** подтверждены результатами элементного анализа и данными ИК спектров и масс-спектрометрии (табл. 2), спектров ЯМР ¹H (табл. 3), а в случае соединения **3 k** – также данными РСА.

Для ИК спектров соединений **3 a–o** характерными являются полосы поглощения валентных колебаний группы 6-C=O (1670–1685 см⁻¹) и неплоских деформационных колебаний СН 1,2,4-тризамещённого бензольного кольца (805–825 и 870–885 см⁻¹) (табл. 2).

В масс-спектрах соединений **3 a–o** обнаружены пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры (табл. 2). Масс-спектры соединений **3 a–o** независимо от природы заместителей R, R¹ и R² показывают однотипную фрагментацию с разрывом связи Ar–CO.

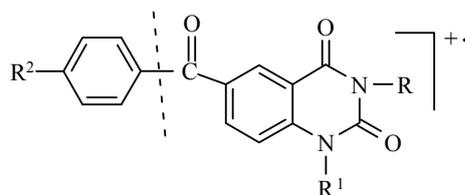


Таблица 1

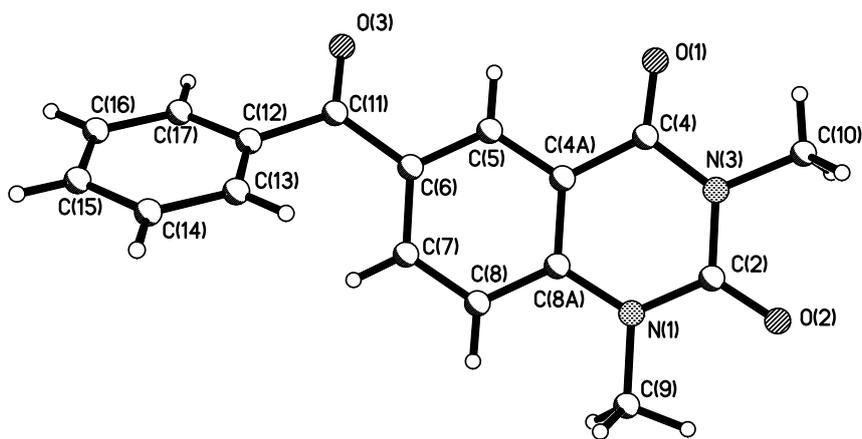
Физико-химические характеристики соединений 3а–о

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %	Т. пл., °С*	Выход, %
		Вычислено, %		
		N		
3а	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>11.26</u> 10.52	325–326	54
3b	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>9.81</u> 10.00	338–339	45
3c	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₄	<u>9.76</u> 9.45	331–333	41
3d	C ₁₅ H ₉ BrN ₂ O ₃	<u>7.93</u> 8.11	380–382	70
3e	C ₁₅ H ₉ N ₃ O ₅	<u>13.26</u> 13.50	298–300	76
3f	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>9.81</u> 10.00	302–304	62
3g	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>9.35</u> 9.52	307–308	51
3h	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>8.69</u> 9.03	300–301	45
3i	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	<u>8.14</u> 7.79	296–298	74
3j	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₅	<u>13.29</u> 12.92	310–311	82
3k	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>9.83</u> 9.52	191–192	68
3l	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>9.33</u> 9.09	140–141	55
3m	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>8.86</u> 8.64	133–135	49
3n	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	<u>7.81</u> 7.50	218–220	77
3o	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₅	<u>12.17</u> 12.38	240–241	86

* Растворители для перекристаллизации: этанол (соединения **3а–j, n, o**) и бензол (соединения **3k–m**).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3а–о** (табл. 3) имеются характерные сигналы протонов хинолиндионного фрагмента: дублеты Н-5 в области 8.18–8.21 (^mJ = 1.7–1.9), дублет дублетов Н-7 при 8.03–8.07 (^mJ = 1.7–1.9 и ^oJ = 8.5–8.6), а также дублет Н-8 при 7.59–7.66 м. д. (^oJ = 8.5–8.6 Гц). Мультиплеты ароматических протонов ацильного остатка находятся при 7.45–7.55 м. д., сигналы протонов алкильных заместителей R, R¹ и R² – в достаточно сильном поле (2.30–3.81), а протоны группы NH в слабом поле (9.51–11.87 м. д.).

Для представления о пространственном строении продуктов ацилирования **3** нами проведено рентгеноструктурное исследование соединения **3k**. Общий вид молекулы **3k** приведён на рисунке. Длины связи и валентные углы близки к обычным значениям [15].



Пространственное строение молекулы соединения **3k**

Хиназолиндионовое ядро и бензольное кольцо плоские с точностью ± 0.035 и ± 0.005 Å соответственно. Группа 6-C=O повернута относительно плоскостей бензольного кольца и хиназолиндионного ядра на $31.3(1)$ и $28.0(1)^\circ$, соответственно, что характерно для карбонильных групп, связанных с ароматическими системами [16]. В кристалле не обнаруживаются аномально короткие межмолекулярные контакты.

Т а б л и ц а 2

ИК и масс-спектры соединений **3a–o**

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Масс-спектр, $[M]^+$ m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
	2-C=O, 4-C=O, 6-C=O	1-NH, 3-NH	
3a	1715, 1700, 1670	3200, 3090	266 (27)
3b	1710, 1695, 1675	3210, 3100	280 (37)
3c	1710, 1695, 1675	3220, 3110	296 (41)
3d	1715, 1700, 1680	3230, 3120	344 (52) (для ^{79}Br)
3e	1715, 1700, 1685	3240, 3130	311 (36)
3f	1715, 1700, 1670	3070	280 (41)
3g	1710, 1695, 1675	3080	294 (61)
3h	1710, 1700, 1675	3090	310 (43)
3i	1715, 1700, 1680	3100	358 (48) (для ^{79}Br)
3j	1715, 1700, 1685	3110	325 (54)
3k	1710, 1700, 1670	–	294 (100)
3l	1710, 1695, 1675	–	308 (86)
3m	1710, 1695, 1675	–	324 (81)
3n	1710, 1700, 1680	–	372 (83) (для ^{79}Br)
3o	1710, 1700, 1685	–	339 (77)

Спектры ЯМР ^1H соединений За-о

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
3a	11.87 (1H, с, H-3); 9.51 (1H, с, H-1); 8.18 (1H, д, $J_{5,7} = 1.7$, H-5); 8.05 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.7, J_{7,8} = 8.5$, H-7); 7.62 (1H, д, $J_{8,7} = 8.5$, H-8); 7.45 (5H, м, C_6H_5)
3b	11.86 (1H, с, H-3); 9.53 (1H, с, H-1); 8.19 (1H, д, $J_{5,7} = 1.7$, H-5); 8.03 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.7, J_{7,8} = 8.6$, H-7); 7.63 (1H, д, $J_{8,7} = 8.6$, H-8); 7.48 (4H, м, C_6H_4); 2.30 (3H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$)
3c	11.84 (1H, с, H-3); 9.53 (1H, с, H-1); 8.19 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 8.01 (1H, д. д, $J_{7,5} = 2.2, J_{7,8} = 8.6$, H-7); 7.59 (1H, д, $J_{8,7} = 8.6$, H-8); 7.48 (4H, м, C_6H_4); 3.81 (3H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$)
3d	11.81 (1H, с, H-3); 9.55 (1H, с, H-1); 8.21 (1H, д, $J_{5,7} = 1.8$, H-5); 8.03 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.8, J_{7,8} = 8.6$, H-7); 7.64 (1H, д, $J_{8,7} = 8.6$, H-8); 7.50 (4H, м, C_6H_4)
3e	11.85 (1H, с, H-3); 9.60 (1H, с, H-1); 8.24 (1H, д, $J_{5,7} = 1.7$, H-5); 8.05 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.7, J_{7,8} = 8.5$, H-7); 7.65 (1H, д, $J_{8,7} = 8.5$, H-8); 7.51 (4H, м, C_6H_4)
3f	11.72 (1H, с, H-3); 8.21 (1H, д, $J_{5,7} = 1.7$, H-5); 8.08 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.7, J_{7,8} = 8.5$, H-7); 7.62 (1H, д, $J_{8,7} = 8.5$, H-8); 7.53 (5H, м, C_6H_5); 3.45 (3H, с, 1- CH_3)
3g	11.71 (1H, с, H-3); 8.20 (1H, д, $J_{5,7} = 1.8$, H-5); 8.07 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.8, J_{7,8} = 8.6$, H-7); 7.65 (1H, д, $J_{8,7} = 8.6$, H-8); 7.50 (4H, м, C_6H_4); 3.44 (3H, с, 1- CH_3); 2.31 (3H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$)
3h	11.69 (1H, с, H-3); 8.19 (1H, д, $J_{5,7} = 1.8$, H-5); 8.06 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.8, J_{7,8} = 8.6$, H-7); 7.64 (1H, д, $J_{8,7} = 8.6$, H-8); 7.55 (4H, м, C_6H_4); 3.82 (3H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$); 3.44 (3H, с, 1- CH_3)
3i	11.70 (1H, с, H-3); 8.20 (1H, д, $J_{5,7} = 1.7$, H-5); 8.05 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.7, J_{7,8} = 8.6$, H-7); 7.66 (1H, д, $J_{8,7} = 8.6$, H-8); 7.52 (4H, м, C_6H_4); 3.44 (3H, с, 1- CH_3)
3j	11.71 (1H, с, H-3); 8.20 (1H, д, $J_{5,7} = 1.8$, H-5); 8.04 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.8, J_{7,8} = 8.5$, H-7); 7.63 (1H, д, $J_{8,7} = 8.5$, H-8); 7.49 (4H, м, C_6H_4); 3.44 (3H, с, 1- CH_3)
3k	8.21 (1H, д, $J_{5,7} = 1.9$, H-5); 8.03 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.9, J_{7,8} = 8.6$, H-7); 7.64 (1H, д, $J_{8,7} = 8.6$, H-8); 7.47 (5H, м, C_6H_5); 3.38 (3H, с, 1- CH_3); 3.22 (3H, с, 3- CH_3)
3l	8.19 (1H, д, $J_{5,7} = 1.8$, H-5); 8.04 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.8, J_{7,8} = 8.5$, H-7); 7.67 (1H, д, $J_{8,7} = 8.5$, H-8); 7.45 (4H, м, C_6H_4); 3.37 (3H, с, 1- CH_3); 3.21 (3H, с, 3- CH_3); 2.31 (3H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$)
3m	8.20 (1H, д, $J_{5,7} = 1.8$, H-5); 8.05 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.8, J_{7,8} = 8.6$, H-7); 7.66 (1H, д, $J_{8,7} = 8.6$, H-8); 7.46 (4H, м, C_6H_4); 3.80 (3H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$); 3.36 (3H, с, 1- CH_3); 3.21 (3H, с, 3- CH_3)
3n	8.21 (1H, д, $J_{5,7} = 1.7$, H-5); 8.05 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.7, J_{7,8} = 8.5$, H-7); 7.63 (1H, д, $J_{8,7} = 8.5$, H-8); 7.46 (4H, м, C_6H_4); 3.37 (3H, с, 1- CH_3); 3.20 (3H, с, 3- CH_3)
3o	8.19 (1H, д, $J_{5,7} = 1.8$, H-5); 8.03 (1H, д. д, $J_{7,5} = 1.8, J_{7,8} = 8.6$, H-7); 7.62 (1H, д, $J_{8,7} = 8.6$, H-8); 7.45 (4H, м, C_6H_4); 3.36 (3H, с, 1- CH_3); 3.20 (3H, с, 3- CH_3)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Spectrum GX фирмы Perkin-Elmer, в пластинках, спрессованных КВг. Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре UNITY 400⁺ (400 МГц) в ДМСО, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Kratos MS-30 с непосредственным вводом образца в источник ионов (энергия ионизации 70 эВ). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществлялся методом ТСХ

на пластинках Sorbfil (Россия) и Whatman® UV-254 (Германия) в системе растворителей бензол–этанол, 5:1, проявитель – 1 г KMnO_4 в 4 мл H_2SO_4 и 96 мл H_2O .

6-Бензоилхиназолин-2,4-дион (3a). Смесь 1.62 г (10 ммоль) хиназолин-2,4-диона **1a**, 2.1 г (15 ммоль) бензоилхлорида **2a** и 0.027 г (0.1 ммоль) $\text{FeC}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 15 мл нитробензола выдерживают 4 ч при температуре 200–210 °С. Растворитель отгоняют с водяным паром, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают. Получают 1.43 г (54%) соединения **3a**.

6-Ароилхиназолин-2,4-дионы 3b–o синтезируют аналогично.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы 6-бензоил-1,3-диметилхиназолин-2,4-диона (**3k**) получают из раствора в ацетоне путём медленного испарения растворителя. Рентгеноструктурное исследование проводят на дифрактометре Stoe Stadi-4 (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $\omega/2\theta$ -сканирование) при комнатной температуре. Поправка на поглощение не вводилась. Кристаллографические данные: моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/n$, $a = 7.665(4)$, $b = 14.388(6)$, $c = 13.032(9)$ Å, $\beta = 105.73(5)^\circ$, $V = 1383.4(13)$ Å³, $M_r = 294.30$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.413$ г/см³, $\mu = 0.099$, область сканирования $2\theta \leq 50^\circ$, размеры кристалла $0.50 \times 0.25 \times 0.25$ мм.

Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXS-97 и уточнена МНК в изотропно-анизотропном приближении по программе SHELXL-97. Координаты атомов водорода метильных групп найдены из разностного синтеза электронной плотности. Положения остальных атомов водорода установлены геометрически и уточнены с фиксированными параметрами изотропного смещения $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$, где $n = 1.2$ для метиленовых групп и ароматического кольца, а U_{eq} – эквивалентный изотропный параметр смещения соответствующих атомов углерода. Параметры уточнения: $wR_2 = 0.143$, $S = 1.19$ (по всем 2436 отражениям), $R_1 = 0.065$ ($1145 I \geq 2\sigma(I)$).

Материалы PCA в виде CIF файла депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 765943).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Ш. Курязов, Н. С. Мухамедов, Д. А. Душамов, Р. Я. Окманов, Х. М. Шахидоятов, Б. Ташходжаев, *ХГС*, 737 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 585 (2010)].
2. А. Н. Amin, D. R. Mehta, S. S. Samarth, *Progr. Drug. Res.*, 218 (1970).
3. Н. Туляганов, Х. Алимджанов, Ф. Н. Джахангиров, в кн.: *Фармакология природных веществ*, Фан, Ташкент, 1978, с. 61.
4. Т. Hisano, К. Shoji, М. Ichikawa, *Org. Prep. Proced. Int.*, **4**, 271 (1975).
5. Н. Туляганов, в кн. *Фармакология природных веществ*, Фан, Ташкент, 1978, с. 56.
6. О. Н. Волжина, Л. Н. Яхонтов, *Хим.-фарм. журн.*, **16**, № 10, 23 (1982).
7. Л. Н. Яхонтов, С. С. Либерман, Г. П. Жихарева, К. К. Кузьмина, *Хим.-фарм. журн.*, **11**, № 5, 14 (1977).
8. S. John, *Pharmazie*, **36**, 583 (1981).
9. Н. С. Мухамедов, Ш. Т. Тауметова, Н. А. Алиев, *ЖОрХ*, **27**, 880 (1991).
10. Н. С. Мухамедов, Э. Л. Кристаллович, В. Н. Плугарь, К. Гиясов, Н. А. Алиев, Н. Д. Абдуллаев, *ХГС*, 1136 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 982 (1994)].
11. Н. С. Мухамедов, Д. А. Душамов, Н. А. Алиев, Х. М. Бобокулов, М. Г. Левкович, Н. Д. Абдуллаев, *ХГС*, 380 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 344 (2002)].

12. Д. А. Душамов, Н. С. Мухамедов, Н. А. Алиев, Х. М. Бобокулов, М. Г. Левкович,

- Н. Д. Абдуллаев, *XTC*, 503 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 438 (2002)].
13. У. Х. Якубов, Ю. Р. Тахиров, Д. А. Душамов, Н. С. Мухамедов, *Узб. хим. журн.*, 8 (2008).
14. У. Х. Якубов, Ю. Р. Тахиров, Д. А. Душамов, Ф. М. Журабоев, Н. С. Мухамедов, *Химия и хим. технология*, 15 (2009).
15. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, No. 1/2, S. 1 (1987).
16. Cambridge Crystallographic Data Center, version Mogul 1.2 (2003–2009).

*Институт химии растительных веществ
им. акад. С. Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан,
Ташкент 100170, Республика Узбекистан
e-mail: nasirxon@rambler.ru
e-mail: k.rustam80@rambker.ru*

Поступило 05.05.2010