

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

ХИНАЗОЛИНЫ

2*. НЕСИММЕТРИЧНЫЕ

1,3-ДИАЛКИЛ-6-ХЛОРСУЛЬФОНИЛХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНЫ В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Взаимодействием 1-метилхиназолин-2,4-диона и его 3-алкилзамещенных с хлорсульфоновой кислотой синтезированы соответствующие 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы. Обработкой последних нуклеофильными агентами (водой или аммиаком, алифатическими и циклическими аминами) получены 2,4-диоксохиназолин-6-сульфоокислоты или их амиды.

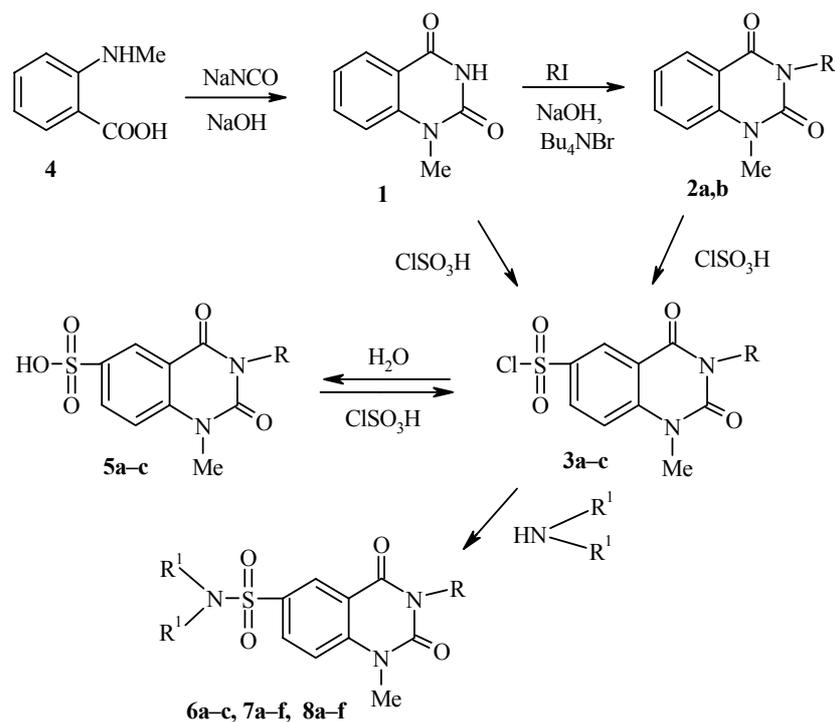
Ключевые слова: амиды 2,4-диоксохиназолин-6-сульфоокислот, 2,4-диоксохиназолин-6-сульфоокислоты, несимметричные 1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионы, 6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы, нуклеофильное и электрофильное замещение.

Высокая биологическая активность и широкий спектр действия производных хиназолина [2–7] обуславливают повышенный к ним интерес. Недавно нами было осуществлено хлорсульфонилирование симметричных 1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионов и изучены некоторые химические превращения полученных 6-хлорсульфонилпроизводных [1]. В продолжение исследований по электрофильному замещению в указанном ряду соединений нами в настоящей работе изучены хлорсульфонилирование несимметричных 1-метилхиназолин-2,4-диона (**1**) и его 3-алкилзамещенных **2a,b**, а также поведение полученных 6-хлорсульфонилпроизводных **3a–c** в реакциях с нуклеофильными реагентами.

Исходное соединение **1** не удалось получить непосредственным алкилированием хиназолин-2,4-диона из-за образования сложной смеси продуктов, поэтому оно было получено циклизацией N-метилантрапиновой кислоты (**4**) с цианатом натрия в щелочной среде. Последующим алкилированием соединения **1** алкилиодидами в условиях межфазного катализа [8] синтезированы несимметричные 3-алкил-1-метилхиназолин-2,4-дионы **2a,b**.

Нами показано, что подобно симметричным 1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионам [1] их несимметрично замещенные аналоги **1** и **2a,b** при реакции с хлорсульфоновой кислотой (ХСК) образуют соответствующие 6-хлорсульфонилпроизводные **3a–c**. При этом промежуточно образующиеся 2,4-диоксохиназолин-6-сульфоокислоты **5a–c** выделить не удалось, несмотря на варьирование соотношения реагентов и условий реакции.

* Сообщение 1 см. [1].



2 a R = *n*-Pr, **b** R = *n*-Bu; **3, 5 a** R = H, **b** R = *n*-Pr, **c** R = *n*-Bu; **6a-c** R¹ = H, **a** R = H, **b** R = *n*-Pr, **c** R = *n*-Bu; **7, 8 a, d** R = H, **b, e** R = *n*-Pr, **c, f** R = *n*-Bu; **7a-c** R¹ = Et, **d-f** R¹ = *n*-Bu; **8 a-c** R¹ + R¹ = (CH₂)₅, **d-f** R¹ + R¹ = (CH₂)₂O(CH₂)₂

Сульфокислоты **5a-c** были синтезированы с высокими выходами (табл. 1) гидролизом соответствующих 6-сульфонилхлоридов **3a-c**. Установлено, что скорость гидролиза зависит от заместителя R. Так, если для превращения сульфохлорида **3a** (R = H) в сульфокислоту **5a** достаточно нагревания реакционной смеси в течение 2 ч, то гидролиз соединений **3b,c** (**b** R = *n*-Pr, **c** R = *n*-Bu) происходит за 4 и 6 ч соответственно.

Сульфокислоты **5a-c** при взаимодействии с ХСК легко превращаются в соответствующие хлорсульфонилпроизводные **3a-c** с почти количественными выходами.

Реакции соединений **3a-c** с аммиаком, алифатическими и циклическими аминами протекают гладко и не зависят от заместителя R. Обработка сульфохлоридов **3a-c** концентрированным водным раствором аммиака приводит к соответствующим 6-сульфамидохинозаолин-2,4-дионам **6a-c**. При взаимодействии соединений **3a-c** с алифатическими аминами в присутствии триэтиламина при комнатной температуре образуются N,N-диалкиламиды 2,4-диоксохинозаолин-6-сульфокислот **7a-f**, а с пиперидином и морфолином, соответственно, N-пиперидино- и N-морфолинозамещенные амиды тех же кислот **8a-f**.

Состав и строение синтезированных соединений **3, 5-8** подтверждены данными ИК, ЯМР ¹H спектроскопии, масс-спектрометрии и результатами элементного анализа.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 3, 5–8

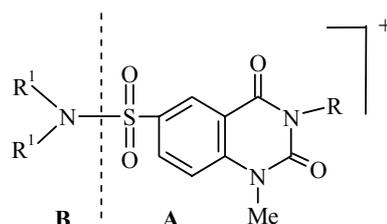
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, % N	Т. пл., °С (растворитель для перекристаллизации)	Выход, %
3a	C ₉ H ₇ ClN ₂ O ₄ S	<u>9.87</u> 10.20	208–210 (гептан)	86*
3b	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S	<u>9.15</u> 8.84	136–138 (гексан)	88*
3c	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ S	<u>8.26</u> 8.47	128–130 (бензол)	94*
5a	C ₉ H ₈ N ₂ O ₅ S	<u>11.25</u> 10.93	314–316 (вода)	96
5b	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	<u>9.12</u> 9.39	220–222 (вода)	88
5c	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	<u>9.22</u> 8.97	113–115 (вода)	85
6a	C ₉ H ₉ N ₃ O ₄ S	<u>16.21</u> 16.47	338–340 (этанол)	41
6b	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	<u>13.85</u> 14.14	264–266 (водный этанол)	76
6c	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	<u>13.11</u> 13.50	212–214 (водный этанол)	86
7a	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	<u>13.69</u> 13.50	304–306 (метанол)	89
7b	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	<u>12.21</u> 11.89	200–202 (метанол)	94
7c	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	<u>11.68</u> 11.44	162–164 (водный метанол)	83
7d	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	<u>11.09</u> 11.44	186–188 (этанол)	89
7e	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₄ S	<u>10.58</u> 10.26	202–204 (водный метанол)	90
7f	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₄ S	<u>10.23</u> 9.92	180–182 (водный этанол)	86
8a	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	<u>12.77</u> 13.00	320–322 (этанол)	90
8b	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	<u>11.81</u> 11.50	224–226 (водный этанол)	70
8c	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₄ S	<u>10.83</u> 11.08	204–206 (водный этанол)	87
8d	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	<u>13.20</u> 12.92	334–336 (бензол)	80
8e	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₅ S	<u>11.68</u> 11.44	194–196 (этанол)	91
8f	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	<u>10.74</u> 11.02	170–172 (водный этанол)	98

* Выход по методике А.

В ИК спектрах соединений 3, 5–8 характерными являются полосы

поглощения валентных асимметрических и симметрических колебаний групп SO_2 в области $1100\text{--}1400\text{ см}^{-1}$. В случае сульфокислот **5a–c** наряду с ними наблюдаются также полосы поглощения валентных колебаний группы S–O ($600\text{--}700\text{ см}^{-1}$) (табл. 2).

В масс-спектрах хиназолиндионов **3, 5–8** имеются пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры. Независимо от природы заместителя R и характера замещения аминогруппы эти спектры показывают однотипную фрагментацию с разрывом связи $\text{SO}_2\text{--N}(\text{R}^1)_2$ и образованием фрагментов **A** $[\text{M}^+\text{--N}(\text{R}^1)_2]$ и **B** $[\text{N}(\text{R}^1)_2]$.



6–8

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений **3, 5–8**

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}		Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
	$\text{SO}_2(\text{as}), \text{SO}_2(\text{s}), \text{C–S}$	$\text{S–O}, \text{NH}_2$	
3a	1370, 1180, 710	–	274 $[\text{M}]^+$ (82) (для ^{35}Cl)
3b	1365, 1170, 720	–	316 $[\text{M}]^+$ (72)
3c	1375, 1175, 725	–	330 $[\text{M}]^+$ (78)
5a	1233, 1063, 744	650	256 $[\text{M}]^+$ (45)
5b	1245, 1026, 733	670	298 $[\text{M}]^+$ (47)
5c	1247, 1026, 728	675	312 $[\text{M}]^+$ (44)
6a	1338, 1164, 756	3565	255 $[\text{M}]^+$ (100)
6b	1345, 1164, 749	3370	297 $[\text{M}]^+$ (100)
6c	1365, 1168, 752	3360	311 $[\text{M}]^+$ (100)
7a	1366, 1175, 744	–	311 $[\text{M}]^+$ (13)
7b	1358, 1161, 748	–	353 $[\text{M}]^+$ (15)
7c	1338, 1161, 751	–	367 $[\text{M}]^+$ (20)
7d	1341, 1166, 752	–	367 $[\text{M}]^+$ (18)
7e	1340, 1160, 749	–	409 $[\text{M}]^+$ (19)
7f	1339, 1160, 750	–	423 $[\text{M}]^+$ (22)
8a	1342, 1166, 749	–	323 $[\text{M}]^+$ (100)
8b	1342, 1165, 747	–	365 $[\text{M}]^+$ (100)
8c	1342, 1166, 749	–	379 $[\text{M}]^+$ (100)
8d	1345, 1153, 743	–	325 $[\text{M}]^+$ (7)
8e	1348, 1165, 748	–	367 $[\text{M}]^+$ (10)
8f	1348, 1164, 748	–	381 $[\text{M}]^+$ (9)

Таблица 3

Спектры ЯМР ^1H соединений 3, 5–8

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
1	2
3a	11.86 (1H, с, NH); 8.26 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 7.95 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.2$, $J_{7,8} = 8.6$, H-7); 7.40 (1H, д, $J_{8,7} = 8.6$, H-8); 3.44 (3H, с, 1-CH ₃)
3b	8.29 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 7.96 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.2$, $J_{7,8} = 8.6$, H-7); 7.35 (1H, д, $J_{8,7} = 8.6$, H-8); 3.95 (2H, т, $J = 7.2$, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃); 3.51 (3H, с, 1-CH ₃); 1.64 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0.87 (3H, т, $J = 7.2$, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃)
3c	8.25 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 7.92 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.2$, $J_{7,8} = 8.6$, H-7); 7.40 (1H, д, $J_{8,7} = 8.6$, H-8); 3.90–3.96 (2H, м, 3-CH ₂ C ₃ H ₇); 3.50 (3H, с, 1-CH ₃); 1.55 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ C ₂ H ₅); 1.31 (2H, м, 3-C ₂ H ₄ CH ₂ CH ₃); 0.90 (3H, м, 3-C ₃ H ₆ CH ₃)
5a	11.67 (1H, с, NH); 8.19 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 7.95 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.2$, $J_{7,8} = 8.9$, H-7); 7.31 (1H, д, $J_{8,7} = 8.9$, H-8); 3.35 (3H, с, 1-CH ₃)
5b	8.21 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 7.96 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.2$, $J_{7,8} = 8.9$, H-7); 7.32 (1H, д, $J_{8,7} = 8.9$, H-8); 3.97 (2H, т, $J = 7.2$, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃); 3.37 (3H, с, 1-CH ₃); 1.69 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0.89 (3H, т, $J = 7.2$, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃)
5c	8.20 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 7.95 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.2$, $J_{7,8} = 8.9$, H-7); 7.32 (1H, д, $J_{8,7} = 8.9$, H-8); 3.91–3.97 (2H, м, 3-CH ₂ C ₃ H ₇); 3.37 (3H, с, 1-CH ₃); 1.57 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ C ₂ H ₅); 1.32 (2H, м, 3-C ₂ H ₄ CH ₂ CH ₃); 0.91 (3H, м, 3-C ₃ H ₆ CH ₃)
6a	11.66 (1H, уш. с, NH); 8.34 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 8.04 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.2$, $J_{7,8} = 8.9$, H-7); 7.54 (1H, д, $J_{8,7} = 8.9$, H-8); 3.41 (3H, с, 1-CH ₃)
6b	8.32 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 8.03 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.2$, $J_{7,8} = 8.9$, H-7); 7.55 (1H, д, $J_{8,7} = 8.9$, H-8); 3.96 (2H, т, $J = 7.2$, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃); 3.42 (3H, с, 1-CH ₃); 1.70 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0.90 (3H, т, $J = 7.2$, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃)
6c	8.31 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 8.01 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.2$, $J_{7,8} = 8.9$, H-7); 7.53 (1H, д, $J_{8,7} = 8.9$, H-8); 3.90–3.97 (2H, м, 3-CH ₂ C ₃ H ₇); 3.41 (3H, с, 1-CH ₃); 1.58 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ C ₂ H ₅); 1.31 (2H, м, 3-C ₂ H ₄ CH ₂ CH ₃); 0.90 (3H, м, 3-C ₃ H ₆ CH ₃)
7a	11.79 (1H, с, NH); 8.19 (1H, д, $J_{5,7} = 2.3$, H-5); 8.02 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.3$, $J_{7,8} = 8.9$, H-7); 7.54 (1H, д, $J_{8,7} = 8.9$, H-8); 3.41 (3H, с, 1-CH ₃); 2.45 (4H, κ, $J = 6.9$, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 1.00 (6H, т, $J = 7.2$, N(CH ₂ CH ₃) ₂)
7b	8.27 (1H, д, $J_{5,7} = 2.3$, H-5); 8.02 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.3$, $J_{7,8} = 8.9$, H-7); 7.55 (1H, д, $J_{8,7} = 8.9$, H-8); 3.86 (2H, т, $J = 3.6$, 3-CH ₂ C ₂ H ₅); 3.48 (3H, с, 1-CH ₃); 2.45 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 1.56 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.02–0.84 (3H, т, $J = 7.1$, 3-C ₂ H ₄ CH ₃); 1.01 (6H, т, $J = 7.3$, N(CH ₂ CH ₃) ₂)
7c	8.27 (1H, д, $J_{5,7} = 2.3$, H-5); 8.02 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.3$, $J_{7,8} = 8.9$, H-7); 7.55 (1H, д, $J_{8,7} = 8.9$, H-8); 3.87–3.91 (2H, м, 3-CH ₂ C ₃ H ₇); 3.48 (3H, с, 1-CH ₃); 2.44 (4H, κ, $J = 7.3$, N(CH ₂) ₂); 1.51–1.54 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ C ₂ H ₅); 1.29 (2H, м, 3-C ₂ H ₄ CH ₂ CH ₃); 1.02 (6H, т, $J = 7.3$, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 0.83–0.87 (3H, м, 3-C ₃ H ₆ CH ₃)
7d	11.8 (1H, с, NH); 8.18 (1H, д, $J_{5,7} = 2.3$, H-5); 8.03 (1H, д, д, $J_{7,5} = 2.3$, $J_{7,8} = 9.0$, H-7); 7.54 (1H, д, $J_{8,7} = 9.0$, H-8); 3.41 (3H, с, 1-CH ₃); 3.01 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 1.32–1.44 (4H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂); 0.95–1.24 (4H, м, N(C ₂ H ₄ CH ₂) ₂); 0.78–0.84 (6H, м, N(C ₃ H ₆ CH ₃) ₂)

1	2
7e	8.26 (1H, д, $J_{5,7} = 2.3$, H-5); 8.02 (1H, д. д, $J_{7,5} = 2.3$, $J_{7,8} = 8.9$, H-7); 7.55 (1H, д, $J_{8,7} = 8.9$, H-8); 3.88 (2H, т, $J = 7.3$, 3-CH ₂ C ₂ H ₅); 3.49 (3H, с, 1-CH ₃); 3.02–3.22 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 1.56 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.50–1.65 (4H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂); 1.35–1.45 (4H, м, N(C ₂ H ₄ CH ₂) ₂); 1.23 (3H, т, $J = 7.1$, 3-C ₂ H ₄ CH ₃); 0.75–0.85 (6H, м, N(C ₃ H ₆ CH ₃) ₂)
7f	8.28 (1H, д, $J_{5,7} = 2.3$, H-5); 8.02 (1H, д. д, $J_{7,5} = 2.3$, $J_{7,8} = 8.9$, H-7); 7.55 (1H, д, $J_{8,7} = 8.9$, H-8); 3.85–3.95 (2H, м, 3-CH ₂ C ₃ H ₇); 3.49 (3H, с, 1-CH ₃); 3.01–3.10 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 1.50–1.60 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ C ₂ H ₅); 1.36–1.46 (4H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂); 1.31 (2H, м, 3-C ₂ H ₄ CH ₂ CH ₃); 1.16–1.28 (4H, м, N(C ₂ H ₄ CH ₂) ₂); 0.90 (3H, м, 3-C ₃ H ₆ CH ₃); 0.76–0.86 (6H, м, N(C ₃ H ₆ CH ₃) ₂)
8a	11.83 (1H, с, NH); 8.13 (1H, д, $J_{5,7} = 2.3$, H-5); 7.96 (1H, д. д, $J_{7,5} = 2.3$, $J_{7,8} = 8.7$, H-7); 7.57 (1H, д, $J_{8,7} = 8.7$, H-8); 3.59 (4H, т, $J = 6.5$, N(CH ₂) ₂); 3.42 (3H, с, 1-CH ₃); 2.83 (4H, т, $J = 6.9$, N(CH ₂ CH ₂) ₂); 2.45 (2H, м, N(C ₂ H ₄) ₂ CH ₂)
8b	8.20 (1H, д, $J_{5,7} = 2.3$, H-5); 7.97 (1H, д. д, $J_{7,5} = 2.3$, $J_{7,8} = 8.9$, H-7); 7.59 (1H, д, $J_{8,7} = 8.9$, H-8); 3.85 (2H, т, $J = 7.2$, 3-CH ₂ C ₂ H ₅); 3.49 (3H, с, 1-CH ₃); 2.86 (4H, т, $J = 6.5$, N(CH ₂) ₂); 2.45 (4H, т, $J = 6.9$, N(CH ₂ CH ₂) ₂); 1.62 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.52 (2H, м, N(C ₂ H ₄) ₂ CH ₂); 0.85 (3H, т, $J = 7.2$, 3-C ₂ H ₄ CH ₃)
8c	8.21 (1H, д, $J_{5,7} = 2.3$, H-5); 7.95 (1H, д. д, $J_{7,5} = 2.3$, $J_{7,8} = 8.7$, H-7); 7.58 (1H, д, $J_{8,7} = 8.7$, H-8); 3.90 (2H, т, $J = 7.3$, 3-CH ₂ C ₃ H ₇); 3.49 (3H, с, 1-CH ₃); 2.95 (4H, т, $J = 6.5$, N(CH ₂) ₂); 1.57 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ C ₂ H ₅); 1.44 (4H, д. т, $J = 6.9$, N(CH ₂ CH ₂) ₂); 1.31 (2H, м, 3-C ₂ H ₄ CH ₂ CH ₃); 1.25 (2H, м, N(C ₂ H ₄) ₂ CH ₂); 0.93 (3H, т, $J = 7.1$, 3-C ₃ H ₆ CH ₃)
8d	11.83 (1H, с, NH); 8.14 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 7.97 (1H, д. д, $J_{7,5} = 2.2$, $J_{7,8} = 8.8$, H-7); 7.6 (1H, д, $J_{8,7} = 8.8$, H-8); 3.58 (4H, т, $J = 6.0$, N(CH ₂) ₂); 3.42 (3H, с, 1-CH ₃); 2.82 (4H, т, $J = 8.0$, O(CH ₂) ₂)
8e	8.22 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 7.97 (1H, д. д, $J_{7,5} = 2.2$, $J_{7,8} = 8.8$, H-7); 7.62 (1H, д, $J_{8,7} = 8.8$, H-8); 3.87 (2H, т, $J = 7.2$, 3-CH ₂ C ₂ H ₅); 3.58 (4H, т, $J = 6.0$, N(CH ₂) ₂); 3.50 (3H, с, 1-CH ₃); 2.82 (4H, т, $J = 8.0$, O(CH ₂) ₂); 1.55 (2H, м, $J = 5.7$, 3-CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0.85 (3H, т, $J = 7.2$, 3-C ₂ H ₄ CH ₃)
8f	8.20 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 7.96 (1H, д. д, $J_{7,5} = 2.2$, $J_{7,8} = 8.8$, H-7); 7.61 (1H, д, $J_{8,7} = 8.8$, H-8); 3.88 (2H, т, $J = 7.3$, 3-CH ₂ C ₃ H ₇); 3.58 (4H, т, $J = 6.0$, N(CH ₂) ₂); 3.49 (3H, с, 1-CH ₃); 2.84 (4H, т, $J = 8.0$, O(CH ₂) ₂); 1.52 (2H, м, 3-CH ₂ CH ₂ C ₂ H ₅); 1.26 (2H, м, 3-C ₂ H ₄ CH ₂ CH ₃); 0.85 (3H, т, $J = 7.1$, 3-C ₃ H ₆ CH ₃)

Следует отметить, что в случае соединений **6a–c** и **8a–c** максимальными являются пики молекулярных ионов M⁺, соединений **7a–f**, **8d–f** – пики фрагментов **A**. В начале фрагментации в незамещенном по положению 3 сульфохлориде **3a** происходит разрыв связи S–Cl, а в случае его алкилпроизводных **3b,c** отщепляется заместитель 3-R.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3**, **5–8** (табл. 3) имеются характерные сигналы протонов хиринолидинового фрагмента: дублет H-5 в области 8.13–8.34 (³J = 2.2–2.3 Гц), дублет дублетов H-7 при 7.92–8.04 (³J = 8.6–9.0 и ⁴J = 2.2–2.3 Гц), а также дублет H-8 при 7.32–7.62 м. д. (³J = 8.6–9.0 Гц). Сигналы протонов алкильных заместителей R и R¹ проявляются в достаточно сильном поле (0.46–3.57 м. д.), а протон группы NH в слабом поле (11.66–11.83 м. д.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на фурье-спектрометре Perkin–Elmer 2000 в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Unity 400⁺ (400 МГц) в CD_3COOD , 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 Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–ацетон, 10:1, проявитель – 1 г KMnO_4 в 4 мл H_2SO_4 и 96 мл H_2O .

1-Метилхиназолин-2,4-дион (1). К раствору 1.51 г (10 ммоль) *N*-метилантраниловой кислоты (**4**) и 0.1 мл уксусной кислоты в 53 мл воды добавляют при перемешивании 0.91 г (14 ммоль) цианата натрия в 18 мл воды. Температуру реакционной смеси поднимают до 40 °С и добавляют порциями 11.68 г (292 ммоль) NaOH , при этом температура поднимается до 75 °С. Перемешивание продолжают без охлаждения в течение 4 ч, после чего выпавшие кристаллы отфильтровывают и растворяют в 30 мл кипящей воды. Полученный раствор осторожно подкисляют ~50% H_2SO_4 до pH 1–2. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции, перекристаллизовывают из 50% MeCOOH и получают 1.47 г (84%) соединения **1**, т. пл. 276–278 °С (т. пл. 277–279 °С [9]).

3-Алкил-1-метилхиназолин-2,4-дионы 2a,b. К смеси 1.76 г (10 ммоль) соединения **1**, раствора 2 г (50 ммоль) NaOH в 20 мл воды, 1.28 г (4 ммоль) бромид тетрабутиламмония и 40 мл бензола добавляют 15 ммоль *n*-алкилиодида. Реакционную массу нагревают до 60 °С и выдерживают при этой температуре в течение 6 ч. После охлаждения органический слой отделяют, промывают водой до нейтральной реакции, сушат Na_2SO_4 . Бензол отгоняют, остаток перекристаллизовывают. При использовании *n*-пропилиодида получают 1.98 г (91%) продукта **2a**, т. пл. 90–92 °С (т. пл. 91–93 °С [9]). При реакции с *n*-бутилиодидом получают 1.9 г (82%) соединения **2b**, т. пл. 70–72 °С (т. пл. 71–73 °С [9]).

1-Метил-6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дион (3a) и 3-алкил-1-метил-6-хлорсульфонилхиназолин-2,4-дионы 3b,c. А. К 5.83 г (50 ммоль) хлорсульфоновой кислоты, охлажденной до 5–10 °С, порциями добавляют 10 ммоль соединения **1** или **2a,b** при перемешивании с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 15 °С. Далее реакционную смесь нагревают до 50–60 °С, выдерживают при этой температуре 6 ч и выливают на измельченный лед. Полученный осадок продукта **3** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

Соединения **3a–c** получают также из сульфокислот **5a–c** по методике Б (см. ниже).

1-Метил-2,4-диоксохиназолин-6-сульфокислота (5a) и 3-алкил-1-метил-2,4-диоксохиназолин-6-сульфокислоты 5b,c. Смесь 10 ммоль соединения **3** и 20 мл воды кипятят 2 ч, растворитель частично отгоняют, осадок продукта **5** отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды.

Сульфокислоты **5a–c** обрабатывают хлорсульфоновой кислотой по методике Б и получают соединения **3a–c**.

Б. К 2.33 г (20 ммоль) хлорсульфоновой кислоты, охлажденной до 0 °С, порциями добавляют 10 ммоль сульфокислоты **5** с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 10 °С. Смесь нагревают до 50–60 °С, выдерживают при этой температуре 2 ч и выливают на измельченный лед. Полученный осадок продукта **3** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают. Выходы продуктов **3a–c** близки к количественным. Образцы соединений **3a–c**, полученные по методикам А и Б, идентичны (отсутствие

депрессии температуры плавления смешанной пробы).

1-Метил-6-сульфамидохиназолин-2,4-дион (6a) и 3-алкил-1-метил-6-сульфамидохиназолин-2,4-дионы 6b,c. Смесь 10 ммоль соединения **3** и 100 мл концентрированного раствора аммиака нагревают на кипящей водяной бане 2 ч при перемешивании, далее выдерживают при комнатной температуре 16 ч. Выпавший осадок продукта **6** отфильтровывают и перекристаллизовывают.

N,N-Диэтил- и N,N-дибутиламиды 1-метил-2,4-диоксохиназолин-6-сульфонокислот 7a,d и 3-алкил-1-метил-2,4-диоксохиназолин-6-сульфонокислот 7b,c,e,f. К раствору 10 ммоль соединения **3** в 30 мл ацетона добавляют по каплям 10 ммоль диэтил- или дибутиламина и 1.01 г (10 ммоль) триэтиламина в 15 мл ацетона. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем ацетон отгоняют, к остатку добавляют 100 мл воды. Полученный осадок продукта **7** отфильтровывают и перекристаллизовывают.

N-Пиперидиды и N-морфолиды 1-метил-2,4-диоксохиназолин-6-сульфонокислот 8a,d и 3-алкил-1-метил-2,4-диоксохиназолин-6-сульфонокислот 8b,c,e,f синтезируют аналогично диалкиламидам **7a-f**, используя вместо диалкиламина 10 ммоль пиперидина или морфолина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Ш. Курязов, Н. С. Мухамедов, Х. М. Шахидоятов, *XTC*, 420 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 324 (2008)].
2. О. Н. Волжина, Л. Н. Яхонтов, *Хим.-фарм. журн.*, **16**, № 10, 23 (1982).
3. Н. Туляганов, в кн. *Фармакология природных веществ*, Фан, Ташкент, 1978, с. 56.
4. Т. Hisano, К. Shoji, М. Ichikawa, *Org. Prep. Proced. Int.*, **4**, 271 (1975).
5. S. Johnе, *Pharmazie*, **36**, 583 (1981).
6. Л. Н. Яхонтов, С. С. Либерман, Г. П. Жихарева, К. К. Кузьмина, *Хим.-фарм. журн.*, **11**, № 5, 14 (1977).
7. Н. Туляганов, в кн. *Фармакология природных соединений*, Фан, Ташкент, 1979, с. 71.
8. М. Hedayatullah, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 339 (1981).
9. Б. А. Ураков, Дис. канд. хим. наук, Алма-Аты, 1990.

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

Поступило 17.10.2008
После доработки 17.03.2009