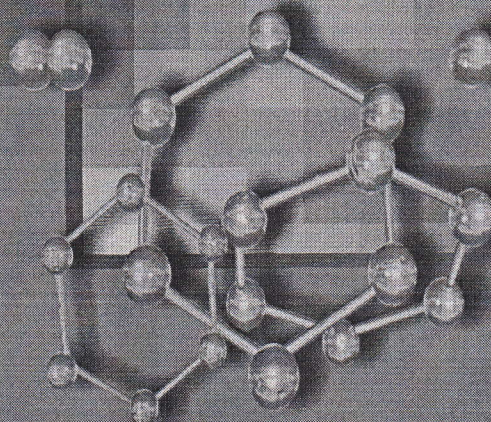


ISSN 1992-9498

KKT

KIMYO 2

VA KIMYO TEXNOLOGIYASI # (32) 2011



ХИМИЯ
И ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 6-НИТРО-ХИНАЗОЛИНОН-4-ИЛ-2-ТИОАМИДОВ

Н.Б. ПИРНАЗАРОВА, У.М. ЯКУБОВ, Д.И. ЭГАМОВ, З.С. ОСМОНОВ,
Х.М. ШАХИДОЯТОВ

Институт химии растительных веществ АН РУз

Maqolada birinchi marta 6-nitro-2-metilxinazolin-4-onni Vilgerodt-Kindler reaksiyasida kirishishi o'rganilgan. U aminlar (anilin, morfolin, piperidin) bilan o'ltinugurt ishtirokida 6-nitroxinazolinon-4-il-2-tiomidlarga aylanishi aniqlangan.

Впервые показана возможность превращения 6-нитро-2-метилхиназолин-4-она в 6-нитрохиназолинон-4-ил-2-тиоамиды под действием аминов (анилин, морфолин, пиперидин) и серы по Вильгеродту-Киндлеру.

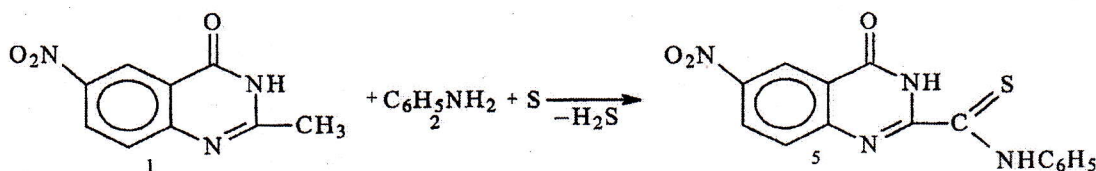
For the first time 6-nitroquinazolinone-4-yl-2-thioamides were synthesized from 6-nitro-2-methylquinazolin-4-ons by action amines (aniline, morpholine, piperidine) and sulfur by Vilgerodt-Kindler reaction.

Известно, что взаимодействие соединений с активированной метильной группой, в том числе гетероциклических соединений, с аминами и серой, приводящее к тиоамидам, широко используется в синтетической органической химии под названием реакции Вильгеродта-Киндлера [1, 2]. Этот метод является удобным и одностадийным способом получения тиоамидов различного строения. В данную реакцию вступают 6-пиколин [3], лугидин [4], хинальдин [5, 6] и многие другие гетероциклические соединения. Ранее было показано, что 2-метилхиназолин-4-он под действием аминов и серы превращается в хиназолинон-4-ил-2-тиоамиды [7].

Продолжая эти исследования в данной работе приводим результаты по взаимодействию 6-нитро-2-метилхиназолин-4-она (1) с аромати-

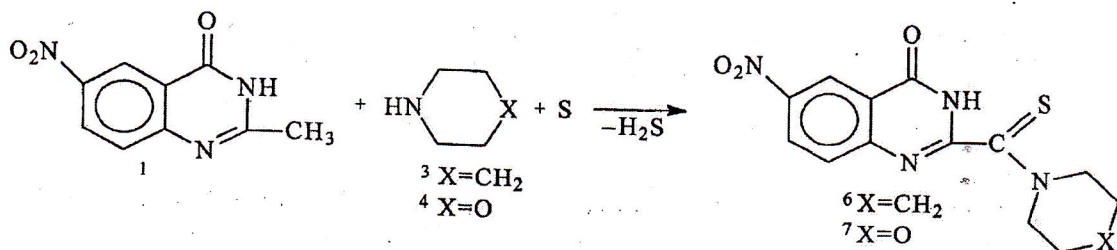
ческими и гетероциклическими аминами. Соединение 1 представляет интерес в связи с наличием электроакцепторной нитрогруппы в положении 6 бензольного кольца. Изучение реакции 1 позволяет, во первых, выяснить роль заместителя на скорость и ход ее, и, во вторых, позволяет осуществить синтез потенциальных биологически активных веществ в ряду тиоамидов хиназолинового ряда. Известно, что многие тиоамиды показывают высокую биологическую активность [8].

В качестве аминов мы использовали среднеосновный анилин (2) и относительно более основные пиперидин и морфолин (3, 4 соответственно). Реакция соединения 1 с 2 проведена при сплавлении смеси 1: анилин:сера в соотношении 1:2:3 при 135-145°C в течение 4-6 час. Реакция идет по следующей схеме:



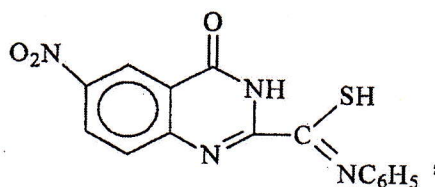
Взаимодействие соединения 1 с 3 и 4 протекает в более мягких условиях, т.е. при 115-130°C в течение 2-3 часов. При этом были

получены соответствующие пиперидид и морфолид 6-нитрохиназолинон-4-ил-2-тиокарбоновой кислоты (соответствуют 6, 7).



Синтезированные соединения 5-6-высокоплавкие вещества, трудно растворяются в воде, хорошо растворяются в этиловом спирте, бензоле, ацетоне и хлороформе.

Строение синтезированных соединений доказано данными ИК- и ^1H ЯМР-спектров. В их ИК-спектре появляются новые полосы поглощения при $1681\text{--}1682\text{ см}^{-1}$, относящиеся к карбонильной группе, 3201 см^{-1} , характерные для NH-группы. Валентные колебания C=N-группы проявляются при $1614, 1634\text{ см}^{-1}$, полосы поглощения NO_2 -группы наблюдаются при $1455, 1463\text{ см}^{-1}$. Для валентных колебаний C=S-группы имеются полосы поглощения при $1246\text{--}1337\text{ см}^{-1}$ и $1207\text{--}1377\text{ см}^{-1}$. В ИК-спектре соединения 5 отсутствуют полосы поглощения при $2500\text{--}2600\text{ см}^{-1}$, соответствующие полосам поглощения SH-группы. Это дает нам повод, что оно существует в форме тиоамида и в нем отсутствует какое-то количество тиольной формы.



Сравнение реакционной способности соединения 1 с незамещенным 2-метилхинозаолин-4-оном показывает, что первое легче выступает в реакцию Вильгеродта-Киндлера по сравнению с незамещенным в положении 6 хинозаолин-4-оном. При этом реакция идет в относительно мягких условиях и соединения 5-7 образуются с более высокими выходами по сравнению с незамещенными аналогами. Такое различие в реакционной способности обусловлено электрооакцепторным характером NO_2 -группы у C-6 соединения 1.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре ИК-Фурье Система 2000 в вазелине. Чистота продуктов и ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Проявитель: УФ свет. Температура плавления полученных соединений определяли на приборе Бюэтуса.

2-Метилхинозаолин-4-он получен по методу [9].

6-Нитро-2-метилхинозаолин-4-он синтезирован из 2-метилхинозаолин-4-она по методу [10]. $T_{\text{пл}} = 296\text{--}299^\circ\text{C}$, литературные данные $T_{\text{пл}} = 298\text{--}299^\circ\text{C}$ [10].

Реакция Вильгеродта-Киндлера 6-нитро-2-метилхинозаолин-4-она (1). Синтез анилида 6-нитрохинозаолин-4-ил-2-тиокарбоновой кислоты (5). Смесь $0,41\text{ г}$ (2 ммоль) 6-нитро-2-метилхинозаолин-4-она, $0,4\text{ г}$ (4 ммоль) анилина и $0,192\text{ г}$ (6 ммоль) серы нагревали 6 часов на масляной бане при температуре $135\text{--}145^\circ\text{C}$. К реакционной смеси, охлажденной до $50\text{--}60^\circ\text{C}$, добавляли 25 мл метанола, оставляли на 10-12 часов. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промывали небольшими порциями спирта и сушили. Выделили $0,44\text{ г}$ (75 %) анилида 6-нитрохинозаолин-4-ил-2-тиокарбоновой кислоты (5) с $T_{\text{пл}} = 273\text{--}275^\circ\text{C}$, $R_f = 0,25$ (бензол:ацетон = 3:1).

ИК-спектр: $\nu_{\text{C=O}} = 1681\text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{NH}} = 3201\text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}} = 1614\text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{NO}_2} = 1455\text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{C=S}} = 1246\text{--}1377\text{ см}^{-1}$.

Синтез пиперида 6-нитрохинозаолин-4-ил-2-тиокарбоновой кислоты (6). Смесь $0,204\text{ г}$ (1 ммоль) 6-нитро-2-метилхинозаолин-4-она, $0,087\text{ г}$ (1 ммоль) пиперидина и $0,12\text{ г}$ (4 ммоль) серы нагревали 3 часа на масляной бане при температуре $120\text{--}130^\circ\text{C}$. Дальнейшую обработку проводили аналогично вышеописанному. Выход пиперида 6-нитрохинозаолин-4-ил-2-тиокарбоновой кислоты (6) составляет $0,23\text{ г}$ (80 %). $T_{\text{пл}} = 230\text{--}232^\circ\text{C}$, $R_f = 0,28$ (бензол:ацетон = 3:1).

Синтез морфолина 6-нитрохинозаолин-4-он-ил-2-тиокарбоновой кислоты (7). Смесь $0,204\text{ г}$ (1 ммоль) 6-нитро-2-метилхинозаолин-4-она, $0,104\text{ г}$ (1,2 ммоль) морфолина и $0,096\text{ г}$ (3 ммоль) серы нагревали 3 часа на масляной бане при температуре $115\text{--}125^\circ\text{C}$. Дальнейшую обработку проводили аналогично вышеописанному. Выход

морфолида 6-нитрохиназолин-4-ил-2-тиокарбонной кислоты (7) составляет 0,17 г (85 %). $T_m = 294-296^\circ\text{C}$, $R_f = 0,2$ (бензол:ацетон= 3:1).

ИК-спектр: $\nu_{\text{C=O}} = 1681 \text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{NH}} = 3212 \text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{C=N}} = 1634 \text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{NO}_2} = 1463 \text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{C=S}} = 1207-1377 \text{ см}^{-1}$.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Kindler K. Studien über den Mechanismus chemischer Reaction. Reduction von Amidem und Oxydation von Aminen // J. Leibigs Ann. Chem., 1923, Bd. 431. - S. 187-222.
2. Петров К.А., Андреев Л.Н. Синтез тиоамидов // Успехи химии, 1969, Вып. 38. - С. 41-64.
3. Ютилов Ю.М., Свертилова И.А. Тиопиколинамид // Методы получения химических реактивов и препаратов, 1969, Вып. 20. - С. 189-191.
4. Сычева Т.П., Шукина М.Н. Соединения с потенциальной противотуберкулезной активностью. Взаимодействие 2,4 и 2,6-лутидинов с серой и аминами // Биол. актив. соедин. - М.: АН СССР, 1965. - С. 42-46.
5. Чупахин Щ.Н., Пушкарева З.Б., Коношка З.Ю., Подгорная М.И. Синтез и свойства тиохинальдинамидов // Журн. орг. хим., 1965, Т. 1, Вып. 4. - С. 772-777.
6. Чупахин Щ.Н., Пушкарева З.Б., Дариенко Е.П. Исследование реакции производных хинальдина. Синтез и свойства некоторых бис-6-тиохинальдинамидов // Журн. орг. хим., 1963, Т. 33, Вып. 7. - С. 2401-2407.
7. Шахидоятов Х.М., Эгамов Д.И., Аскарлов И.Р. Синтез хиназolon-4-ил-2-тиоамидов и их химических превращения // Узб. хим. журн., 1997, № 6. - С. 26-29.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, Т.2, 1986. - 318 с.
9. Bhattacharyya B.R. 2-Methylchinazolon-4 // J. Indian. Chem. Soc., 1927, V. 6. - P. 283-285.
10. Arthur J Tomisek and Bert E. Christensen. Quinazolines IV. Syntheses of Certain 2-Methyl-4-substituted Quinazolines // J. Amer. Chem. Soc., 1948, Vol. 70. - P. 2423.