

С. В. Литвиненко, В. И. Савич, Л. Д. Бобровник

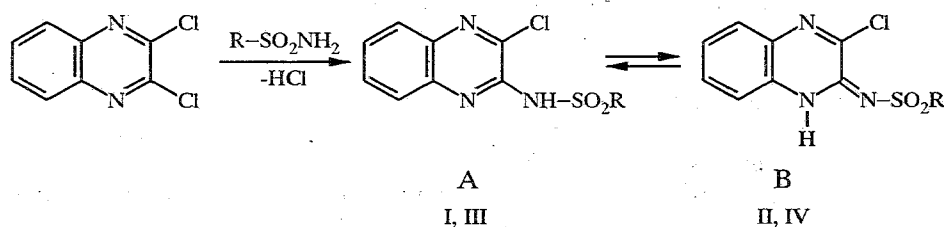
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ N-(3-ХЛОР-2-ХИНОКСАЛИЛ)АРИЛСУЛЬФОНАМИДОВ

Разработан метод синтеза N-(3-хлор-2-хиноксалил)сульфонамидов взаимодействием 2,3-дихлорхиноксалина с замещенными арилсульфонамидами. На основе ИК спектров установлено, что в твердом состоянии синтезированные соединения существуют в виде амидных таутомеров. Алкилирование этих соединений приводит к N-метил-N-(3-хлор-2-хиноксалил)арилсульфонамидам. Показана возможность нуклеофильного замещения галогена под действием О- и N-нуклеофилов. Использование бифункциональных нуклеофилов приводит к конденсированным хиноксалинам.

Разработка новых методов синтеза производных сульфонамидов и изучение их химических свойств обусловлены широким применением этих соединений в качестве препаратов комплексного спектра действия [1]. Продолжая исследования в области химии сульфонон гетероциклического ряда [2, 3], мы изучили взаимодействие 2,3-дихлорхиноксалина с различными ароматическими сульфонамидами и некоторые химические свойства полученных при этом соединений.

Ранее были описаны продукты реакции 2,3-дихлорхиноксалина с арилсульфонамидами [4], однако условия проведения синтеза (сплавнение реагентов при 180 °С в присутствии K₂CO₃ и металлической меди в течение 8 ч) и низкие выходы целевых соединений не позволяют считать данный метод препаративным. Мы нашли, что при непродолжительном нагревании реагентов в ДМФА или ДМСО в присутствии K₂CO₃ с выходами, близкими к количественным, образуются N-(3-хлор-2-хиноксалил)арилсульфонамиды I—IV, которые могут существовать в амидной (А) или имидной (В) формах:

Схема I



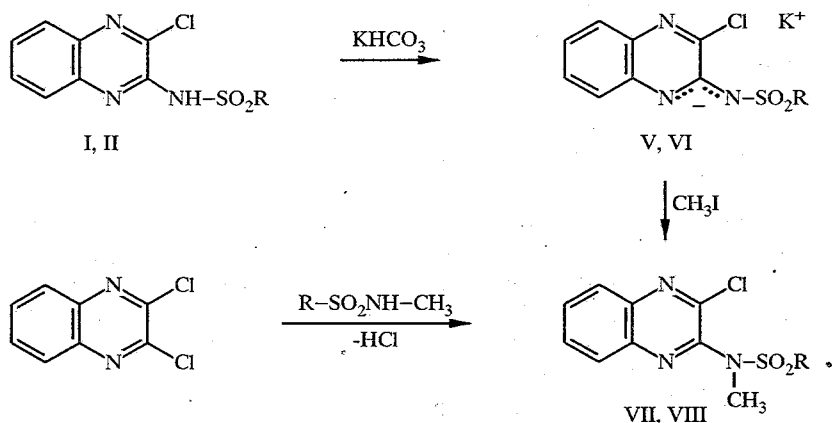
I R = C₆H₅; II R = 4-CH₃C₆H₄; III R = 4-NO₂C₆H₄; IV R = 4-CH₃CONHC₆H₄

Выбор между таутомерными формами А и В соединений I—IV можно сделать на основании анализа их ИК спектров. Ранее [5] было изучено положение таутомерного равновесия типа «сульфонамид—сульфонимид» для 2-замещенных триадиазолов и разработаны четкие критерии оценки положения таутомерного равновесия на основе данных ИК спектроскопии. Так, наличие интенсивных полос поглощения в области 870...890, 1160...1190 и 1350...1380 (что характерно для ИК спектров соединений I—IV) и

отсутствие таковых в области $1250...1280\text{ см}^{-1}$ позволяет утверждать, что в твердом виде хлорпроизводные I—IV существуют в виде амидных таутомеров А. В УФ спектрах всех полученных соединений присутствуют два близко расположенных длинноволновых максимума при 335 ($\epsilon = 3500$) и 348 нм ($\epsilon = 3300$), положение и интенсивность которых практически не зависят от природы R.

Наличие двух электроноакцепторных заместителей, связанных с атомом азота сульфонамидной группы, обуславливает высокую NH-кислотность синтезированных соединений. Так, они легко растворяются в водном растворе поташа с образованием соответствующих калиевых солей V, VI. Алкилирование солей (в качестве алкилирующего реагента мы использовали йодистый метил) может приводить к двум изомерным соединениям, однако во всех случаях реакция проходит однозначно и образуются N-метил-N-(3-хлор-2-хиноксалил)арилсульфонамиды VII, VIII. Направление метилирования соединений I и II однозначно доказано нами с помощью встречного синтеза производных VII и VIII из 2,3-дихлорхиноксалина и N-метиларилсульфонамидов:

Схема 2



I, II V R = C₆H₅; VI R = 4-CH₃C₆H₄; VII R = C₆H₅; VIII R = 4-CH₃C₆H₄

В ИК спектрах метилированных производных VII и VIII наблюдаются те же закономерности, что и в спектрах соединений I—IV — отсутствие заметного поглощения в области $1250...1280$ и сильные полосы при 880, 1360 и 1180 см^{-1} . Это подтверждает сделанные выше заключения о существовании соединений I—IV в твердом состоянии в виде амидных таутомеров А, поскольку для производных VII и VIII подобная таутомерия невозможна. УФ спектры соединений I—VIII весьма близки по положению и значениям экстинкции полос поглощения. Так, длинноволновый максимум в спектрах всех соединений находится при $360...365\text{ нм}$ ($\epsilon = (3,1...3,5) 10^4$).

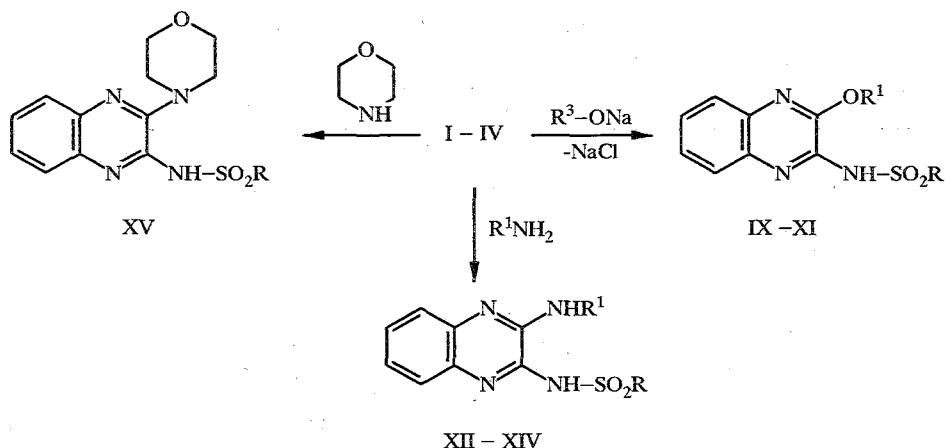
Мы изучили возможность замещения активного атома хлора в соединениях I—IV при действии различных нуклеофилов. Так, алкоголяты щелочных металлов легко реагируют с ними с образованием соответствующих алкоксипроизводных IX—XI. При действии различных первичных и вторичных монофункциональных аминов происходит замещение хлора на остаток амина (соединения IX—XV):

Характеристики соединений I—XVIII

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C^*$	Характерные сигналы в спектре ПМР (δ , м. д., J, Гц) ²	Выход, %
I	$C_{14}H_{10}ClN_3O_2S$	174	5,4 (1H, уш. с, NH-); 7,57...8,35 (8H, м, ароматические атомы H)	98
II	$C_{15}H_{12}ClN_3O_2S$	251	2,31 (3H, с, CH_3 -); 7,37 (2H, д, 8,0, атомы H в o-положениях к группе CH_3 -); 7,6...7,9 (4H, м, 4H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H); 8,02 (2H, д, 8,0, атомы H в o-положениях к группе SO_2 -)	95
III	$C_{14}H_9ClN_4O_4S$	252	5,82 (1H, уш. с, NH-); 7,56...7,97 (4H, м, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H); 8,43 (4H, с, атомы водорода бензольного ядра)	78
IV	$C_{14}H_8ClN_5O_6S$	224 (разл.)	7,49...8,12 (5H, м, атомы H бензольного ядра); 8,51 (1H, с, 6-H); 8,88 (1H, с, 7-H)	92
VII	$C_{15}H_{12}ClN_3O_2S$	168	3,51 (3H, с, CH_3); 7,38...8,27 (9H, м, ароматические атомы H)	80
VIII	$C_{16}H_{14}ClN_3O_2S$	128	2,26 (3H, с, CH_3 -); 3,45 (3H, с, N— CH_3); 7,32 (2H, д, 8,0, атомы H в o-положениях к группе CH_3 -); 7,61...7,89 (4H, м, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H); 8,01 (2H, д, 8,0, атомы H в o-положениях к группе SO_2 -)	91
IX	$C_{15}H_{13}N_3O_3S$	173	4,34 (3H, с, O— CH_3); 7,62...8,24 (9H, м, ароматические атомы H)	93
X	$C_{16}H_{16}N_4O_3S$	234	1,7 (3H, т, CH_3 -); 4,95 (2H, д, CH_2 -); 7,89...8,53 (8H, м, ароматические атомы H)	61
XI	$C_{17}H_{17}N_3O_3S$	163	1,55 (6H, д, $(CH_3)_2$); 5,56 (1H, м, CH-); 7,67...8,21 (9H, м, ароматические атомы H)	78
XII	$C_{18}H_{15}N_4O_2S$	127	1,02 (3H, т, CH_3 -); 1,49 (2H, м, CH_3 — CH_2 -); 1,88 (2H, м, CH_3 — CH_2 — CH_2 — CH_2 NH); 3,75 (2H, т, CH_2 —NH); 7,58...8,15 (4H, м, ароматические атомы H)	94
XIII	$C_{22}H_{20}N_4O_3S$	188	4,01 (3H, с, O— CH_3); 7,22 (2H, д, 8,0, атомы H в o-положениях к группе CH_3 -); 7,72 (2H, д, 8,0, атомы H в o-положениях к группе SO_2 -); 7,37...8,2 (8H, м, ароматические атомы H)	90
XIV	$C_{22}H_{16}ClF_3N_4O_2O_2S$	267	2,57 (3H, с, CH_3 -); 7,42...8,1 (11H, м, ароматические атомы H)	83
XV	$C_{18}H_{18}N_4O_2S$	187	4,14 (4H, т, $(CH_2)_2N$); 4,41 (4H, т, $(CH_2)_2O$); 7,70...8,09 (4H, м, ароматические атомы H)	96
XVI	$C_{22}H_{15}F_3N_4O_2S$	>300	2,60 (3H, с, CH_3 -); 7,70...8,41 (11H, м, ароматические атомы H)	43
XVII	$C_{14}H_{10}N_4$	>300	7,39 (2H, с, H-1, H-4); 7,50...8,09 (6H, м, 3-H, 4-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H)	96
XVIII	$C_{14}H_9N_3O$	>300	7,20...7,89 (8H, м, ароматические атомы H)	87

* Спектры соединений I—IV записаны в $DMCO-D_6$, остальных соединений — в CF_3COOD .
² Соединения I—IV, VII—XIII перекристаллизованы из изопропанола, XIV, XV — из o-ксилола, XVI—XVIII — из ДМФА.

Схема 3.

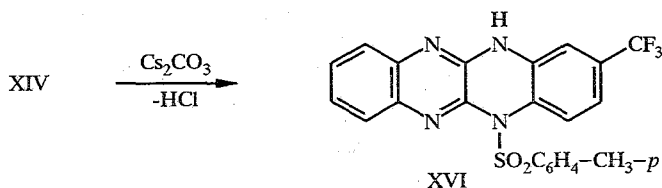


IX R = C₆H₅, R¹ = CH₃; X R = 4-NH₂C₆H₄, R¹ = C₂H₅; XI R = C₆H₅, R¹ = *i*-C₃H₇; XII R = C₆H₅, R¹ = *n*-C₄H₉; XIII R = 4-CH₃C₆H₄, R¹ = *p*-CH₃OC₆H₄; XIV R = 4-CH₃C₆H₄, R¹ = 2-Cl-5-CF₃C₆H₃; XV R = C₆H₅

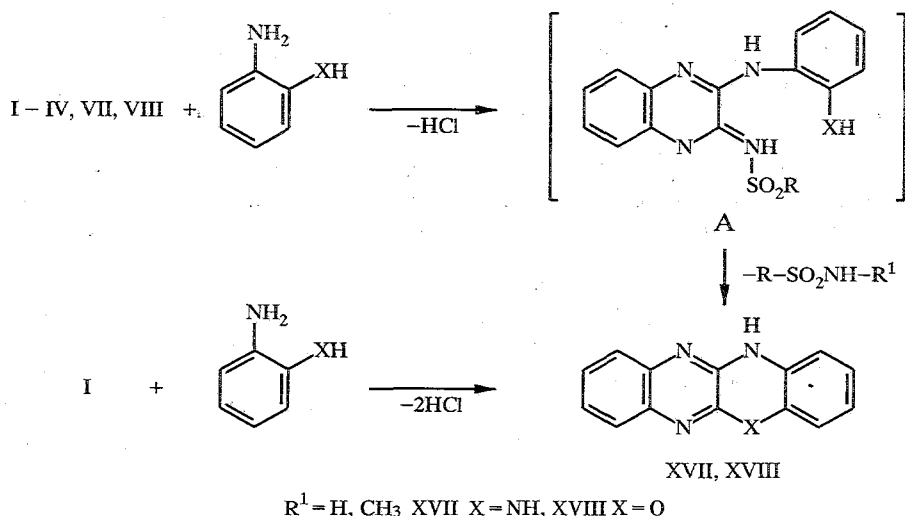
Строение синтезированных соединений, учитывая их спектральные характеристики (см. таблицу) и данные элементного анализа, не вызывает сомнений.

Взаимодействие I и II с некоторыми бифункциональными первичными аминами не останавливается на стадии первичного замещения атома хлора. Так, при нагревании амина XIV с Cs₂CO₃ в N-метилпирролидоне происходит арилирование сульфамидного атома азота и образуется 11,12-дигидро-2-трифторметил-12-(4-метилфенилсульфонил)хиноксалино [2,3-*b*]хиноксалин (XVI) :

Схема 4



При нагревании хлорпроизводных I—IV с *o*-фенилендиамином из реакционной смеси с высокими выходами, независимо от арильного заместителя R, выделяется один и тот же продукт — 7,11-дигидрохиноксалино [2,3-*b*]хиноксалин (XVII). Введение в данную реакцию *o*-аминофенола приводит соответственно к 12-*n*-хиноксалино [2,3-*b*] [1,4]бензоксазину (XVIII). Реакция заканчивается после кипячения реагентов в диметилформамиде в течение 10 мин, причем выходы целевых соединений XVII и XVIII близки к количественным. Характеристики полученных продуктов совпадают с константами циклических соединений, синтезированных ранее при реакции 2,3-дихлорхиноксалина с *o*-фенилендиамином и *o*-аминофенолом соответственно [6] :



Представляет интерес тот факт, что взаимодействие *o*-фенилендиамина и *o*-аминофенола с *N*-метилпроизводными VII и VIII также приводит к циклическим соединениям XVII и XVIII, однако в этом случае реакция идет значительно медленнее (6...8 ч кипячения в ДМФА). Попытки остановить реакцию на стадии образования предполагаемого продукта первичного замещения галогена оказались безуспешными — во всех случаях из реакционной среды удавалось выделить только циклические соединения XVII и XVIII.

Арилсульфонамиды при проведении этой реакции были нами выделены из реакционной среды и идентифицированы с заведомо известными образцами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Рус Унисат SP3-300 в таблетках КВг. Спектры ПМР записаны на Фурье-спектрометре Bruker WP-100 с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент смесь хлороформ—метанол, 9 : 1.

3-Хлор-2-(*N*-арилсульфонамидо)хиноксалины (I—IV). К раствору 1,99 г (0,01 моль) 2,3-дихлорхиноксалина в 20 мл ДМФА добавляют 0,01 моль соответствующего арилсульфонамида и 1,4 г (0,01 моль) прокаленного мелко растертого карбоната калия. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 1 ч, избыток растворителя удаляют в вакууме, к остатку добавляют 20 мл воды, полученный раствор подкисляют 3 мл уксусной кислоты, осадок отфильтровывают.

Синтез калиевых солей V и VI. К раствору 0,70 г (0,005 моль) карбоната калия в 50 мл воды добавляют 0,012 моль соответствующего соединения I, II. Образующуюся суспензию перемешивают 1 ч при температуре 50 °С, отфильтровывают нерастворившийся осадок. Фильтрат упаривают досуха в вакууме. Выходы солей V, VI — количественные. Для дополнительной очистки используют метод пересаживания солей V, VI из их водных растворов (1 г соли на 20 мл воды) 30 мл ацетона.

3-Хлор-2-(*N*CH₃—*N*-арилсульфонамидо)хиноксалины (VII, VIII). А. К раствору 0,01 моль соответствующего соединения I, II в 10 мл сухого ДМСО добавляют 0,01 моль карбоната калия и 1 мл йодистого метила. Реакционную смесь нагревают на водяной бане при 40 °С 5...6 ч, растворитель удаляют в вакууме, к остатку добавляют 20 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают.

Б. К раствору 1,99 г (0,01 моль) 2,3-дихлорхиноксалина в 20 мл сухого ДМФА добавляют 0,01 моль *N*-метиларилсульфонамида и 1,4 г (0,01 моль) прокаленного карбоната калия. Реакционную смесь кипятят 3 ч, последующая обработка продукта аналогична способу А.

3-Алкокси-2-(*N*-арилсульфонамиды) (IX—XI). К раствору алкоголята натрия (0,23 г (0,01 моль) металлического натрия в 50 мл соответствующего спирта) добавляют 0,01 моль соеди-

нения I—IV, реакционную смесь кипятят 1 ч, избыток спирта упаривают в вакууме. Добавляют 30 мл воды, подкисляют полученный раствор 3 мл уксусной кислоты, выпавший осадок отфильтровывают.

3-Амино-2-(N-арилсульфонамиды) (XII—XV). К раствору 0,01 моль соответствующего хлорпроизводного I—IV в 10 мл ДМФА добавляют 0,02 моль амина, полученный раствор кипятят 1...3 ч (контроль — ТСХ). Последующая обработка реакционной смеси аналогична обработке при синтезе соединений IX—XI.

11,12-Дигидро-2-трифторметил-12-(4-метилфенилсульфонил)хиноксалино[2,3-*b*]хиноксалин (XVI). Смешивают раствор 1 г соединения XIV в 10 мл N-метилпирролидона с 2 г прокаленного карбоната цезия, полученную смесь кипятят 16 ч, добавляют 50 мл воды, осадок отфильтровывают.

Конденсированные хиноксалины (XVII, XVIII). К раствору 0,01 моль соединения I или II в 5 мл ДМФА добавляют 0,02 моль *o*-фенилендиамин или *o*-аминофенола, реакционную смесь кипятят 10...15 мин, упаривают растворитель в вакууме досуха, к остатку добавляют 10 мл 40% раствора КОН, полученную смесь нагревают при 60 °С в течение 10 мин, осадок соединений XVII или XVIII отфильтровывают, фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH 3 и отфильтровывают осадок сульфонида.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nagwer M. Organo-chemical drugs and their synonyms. — Berlin: Akad. Verlag, 1987. — S. 2470.
2. Литвиненко С. В., Воловенко Ю. М., Бабичев Ф. С. // ХГС. — 1993. — № 3. — С. 167.
3. Литвиненко С. В., Воловенко Ю. М., Бабичев Ф. С. // ХГС. — 1993. — № 2. — С. 224.
4. Dandegaonker S. H., Mesta C. K. // J. Med. Chem. — 1965. — Vol. 8(6). — P. 884.
5. Пципачев В. П., Шейнкер Ю. Н., Постовский И. Я. // ХГС. — 1966. — № 2. — С. 350.
6. Pat. 971048 Brit. /Riedel G., Deuschel W. // C. A. — Vol. 62, — P1775b.

Украинский государственный университет
пищевых технологий, Киев 252017

Поступило в редакцию 03.12.93