

Химия

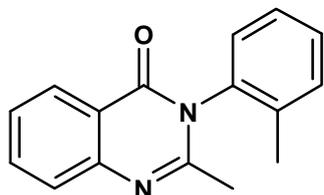
УДК 547. 856

Г. С. МЕЛИКЯН, А. А. ОВАННИСЯН, Л. А. АРИСТАКЕСЯН

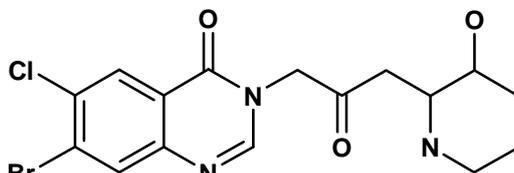
НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ НА БАЗЕ АНТРАНИЛОВОГО ЭФИРА

Приведен новый простой и доступный метод получения 3-замещенных хиназолин-4-онов, основанный на использовании синтетических возможностей нового 2-диметиламинометиленамино производного метилового эфира бензойной кислоты, получаемого взаимодействием антранилового эфира с диметилацеталем диметилформаида. Циклоконденсацией с различными первичными аминами получен ряд 3-замещенных хиназолин-4-онов с хорошими выходами.

Неослабевающий интерес к методам синтеза хиназолин-4-онов связан с использованием их производных в медицинской практике и с проявляемой ими разноплановой биологической и фармакологической активностью [1–7]. В частности, метаквалон [8] (2-метил-3-(о-толил)-4-хиназолинон) и его производные – дипроквалон, этаквалон, метилметаквалон, мекоквалон, меброквалон и хлораквалон – с 60-х годов XX в. по настоящее время используются в качестве седативных, снотворных, противосудорожных, противокашлевых средств; они также усиливают действие барбитуратов, анальгетиков, нейролептиков и кодеина [9]. Галофугинон, первоначально выделенный из китайской *Dichroa febrifuga*, используется в ветеринарии [10]:



Метаквалон

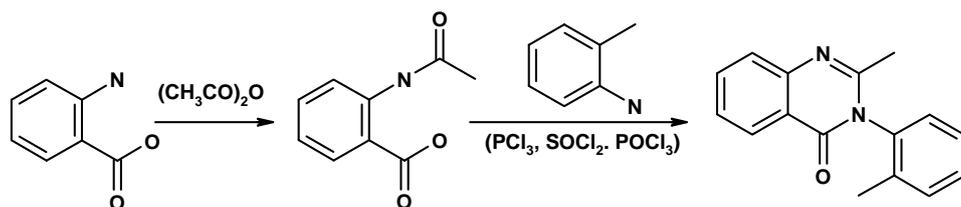


Галофугинон

Представители этого класса соединений также проявляют антибактериальную, антигипнотическую и антималярийную активности; некоторые незамещенные N-3,4-дигидро-4-оксохиназолиноны-3 образуют азиридины стереоселективных конфигураций при кислотном катализе [11–15]. Радио-

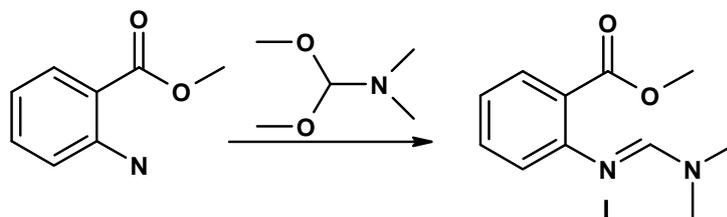
йодированные производные хиназолинонов используются в диагностике и лечении раковых заболеваний [16]. К этому классу относятся и некоторые алкалоиды [17].

Наиболее используемый метод получения 3-арил-хиназолин-4-онов основан на конденсации антралиловой кислоты и уксусного ангидрида с дальнейшим взаимодействием полученного N-ацетилпроизводного с различными аминами. В частности для получения метаквалона проводят конденсацию с орто-толуидином:



Ограничения применения данного метода следующие: обязательное наличие в получаемых хиназолинонах метилового заместителя при атоме С-2, использование контролируемых продуктов (уксусного ангидрида) для синтеза промежуточного соединения и жесткие условия проведения конечных синтезов, связанные с применением галогенирующих агентов. Следует отметить, что наличие (отсутствие) метильной группы в структуре биологически активного вещества может играть существенную роль и приводить к изменению специфического воздействия. Так, норадреналин, отличающийся от адреналина отсутствием метильной группы у атома азота, обладает более сильным сосудосуживающим и прессорным действием и меньшим влиянием на сокращения сердца и обмен веществ [9].

В продолжение наших работ по синтезу гетероциклических систем на базе енаминов [18, 19] и с целью разработки доступного метода синтеза производных 4-хиназолинонов нами предложен и осуществлен новый метод, основанный на использовании синтетических возможностей 2-диметиламинометиленамино производного метилового эфира бензойной кислоты (I):

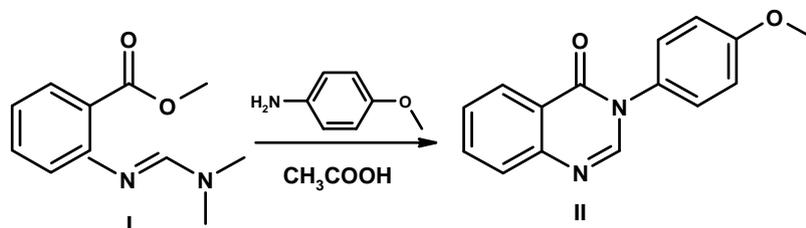


Это новое производное было получено из доступных препаратов – метилового эфира антралиловой кислоты и димилацетала диметилформамида – кипячением в течение 20 ч в среде безводного о-ксилола с выходом 70%.

Полученное производное I вводили во взаимодействие с различными первичными аминами. Использовали как ароматические, так и алифатические амины с ароматическими и гетероциклическими заместителями.

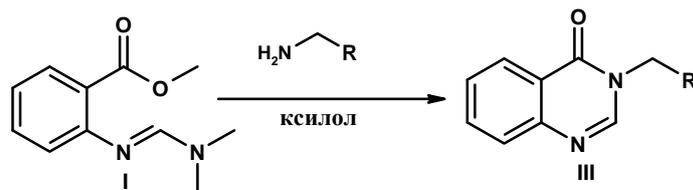
Для реакции с анилинами оптимальным явилось кипячение эквимолярных количеств соединения I и анилинов в течение 18–20 ч в среде ледяной

уксусной кислоты. Это приводило к образованию целевых 3-арилхиназолин-4-онов с выходами до 50–55%:



На получение ряда анилиновых производных (4-метокси-, 2,4-дихлор- и 2-метокси-5-метил-) был получен патент РА [18].

Для взаимодействия с алифатическими замещенными аминами оптимальным явилось кипячение соединения I с 3-кратным мольным избытком амина (бензиламин, 4-хлорбензиламин, 4-метилбензиламин) в течение 25–30 ч в среде абсолютного о-ксилола. Течение реакции контролировалось выделением газообразного диметиламина, выход целевых продуктов составлял 48–72%:



R=C₆H₅ (IIIa), p-C₆H₄Cl (IIIb), p-C₆H₄CH₃ (IIIc); R=3-Py (IV).

Аналогично протекает взаимодействие и с алифатическими аминами с гетероциклическим заместителем, в частности с 3-аминометилпиридином (IV).

Преимуществом предлагаемого метода является практически неограниченная возможность введения заместителей при атоме N-3 в одну стадию из единого исходного диметиламинометиленаминового производного метилового эфира бензойной кислоты.

Экспериментальная часть. Спектры ПМР сняты на спектрометре Varian Mercury-300 в растворе ДМСО-d₆ с внешним стандартом – тетраметилсиланом при 303 К. Точки плавления определены на приборе Kofler. Чистота соединений контролировалась методом ТСХ в системе гексан–эфир (1,5:1) на пластинах Silufol-254 с проявлением УФ-лучами и парами йода. Данные ПМР-спектров и физико-химических исследований полученных соединений приведены в таблице.

Метилвый эфир 2-(2-диметиламинометиленамино)-бензойной кислоты (I). Смесь 6,04 г (0,04 моль) метилового эфира антралиновой кислоты и 6,16 мл (0,044 моль) диметилацетата диметилформамида в 48 мл безводного ксилола кипятили в течение 20 ч с обратным холодильником. Охладили до комнатной температуры, прибавили 20 мл петролейного эфира. Осевшее масло промыли диизопропиловым эфиром, высушили в условиях пониженного давления и использовали для дальнейших опытов.

3-Арил-хиназолин-4-оны (II). Смесь 2,06 г (0,01 моль) соединения I и (0,0011 моль) 4-метоксианилина в 7 мл ледяной уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником 20 ч. Охладили до комнатной температуры, прибавили 5 мл петролейного эфира. Осевшие кристаллы отфильтровали, промыли эфиром, высушили. Выход 54,28 %. $T_{пл}=190-192^{\circ}C$, ПМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 3,84 с (3H); 7,00–7,09 м (2H); 7,31–7,41 м (2H); 7,47–7,82 м (3H); 8,12 д ($J=1,3$ Гц; 1H); 8,22 дд ($J=8,0$; 1,4 Гц; 1H).

3-Арилметил-хиназолин-4-оны (III). Смесь 2,06 г (0,01 моль) соединения I и 0,0035 моль соответствующего амина (бензиламин, 4-хлорбензиламин, 4-метилбензиламин) в 7 мл безводного ксилола кипятили с обратным холодильником 25–35 ч (3 ч после прекращения выделения диметиламина). Охладили до комнатной температуры, прибавили 5 мл петролейного эфира. Осевшие кристаллы отфильтровали, промыли эфиром, высушили.

3-Пиридинилметил-хиназолин-4-он (IV). Получен аналогичным образом взаимодействием соединения I с 3-аминометилпиридином.

Данные ЯМР и физико-химических исследований полученных соединений

N	R	$T_{пл}, ^{\circ}C$	Выход, %	ПМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.
IIIa	-C ₆ H ₅	122	72,31	5,20 с (2H); 7,24–7,43 м (6H); 7,58–7,63 м (1H); 7,67–7,78 м (1H); 8,19 дд ($J=8,0$; 1,4 Гц; 1H); 8,38 с (1H)
IIIb	p-C ₆ H ₄ Cl	138–139	48,74	5,18 с (2H); 7,24–7,33 м (2H); 7,35–7,50 м (3H); 7,57–7,65 м (1H); 7,67–7,79 м (1H); 8,18 дд ($J=8,0$; 1,4 Гц; 1H); 8,44 с (1H)
IIIc	p-C ₆ H ₄ CH ₃	133–135	53,25	2,32 с (3H); 5,14 с (2H); 7,07–7,13 м (2H); 7,25–7,31 м (2H); 7,46 дд ($J=8,1$; 7,1; 1,2 Гц; 1H); 7,61 дд ($J=8,3$; 1,1 Гц; 1H); 7,71 дд ($J=8,4$; 7,1; 1,6 Гц; 1H); 8,18 дд ($J=8,0$; 1,5 Гц; 1H); 8,33 с (1H)
IV	-3-Py	142–144	67,15	5,23 с (2H); 7,26 дд ($J=7,9$; 4,8; 0,5 Гц; 1H); 7,46 дд ($J=8,2$; 7,0; 1,1 Гц; 1H); 7,58–7,75 м (2H); 7,77–7,84 м (1H); 8,19 дд ($J=8,0$; 1,2 Гц; 1H); 8,45 дд ($J=4,7$; 1,4 Гц; 1H); 8,50 с (1H); 8,69 д ($J=1,8$ Гц; 1H)

Кафедра органической химии

Поступила 16.11.2009

ЛИТЕРАТУРА

1. **Deshmukh M.B., Deshmukh D.S.** J. Indian Chem. Soc., 1995, v. 72, p. 847.
2. **Ismail A.M., Artruda K., Teitler M., Glemuon R.A.** J Med. Chem., 1995, v. 38, p. 1196.
3. **Liverton N.J., Armsrong D.A., Claumon D.A., Remy D.C., Baldwin J.J., Lunch R.J. Jhang Guixiand, Gold R.J.** Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, v. 8, p. 483.
4. **Srivastava B., Shukla J.S., Prabhakar Y.S., Saxena A.K.** J. Indian Chem. B 30, 1991, p. 332.
5. **Plescia S., Bajardi M.L., Raffa D., Daidone G.** Eur. J. Med. Chem., 1986, v. 21, p. 291.
6. **Parkanyi C., Yuan H. Liang, Stromberg B.H., Evenzahav A.** J. Heterocycl. Chem., 1992, v. 29, p. 749.
7. **Dash B., Dora E.K., Randa C.S.** J. Indian Chem. Soc., 1980, v. 57, p. 835.
8. **Esery Z., Kosa I., Somfai E., Tardos L., Leszkovszky G.** Heterocyclic Compounds, 1963, v. 4585, p. 38.
9. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. Т.1. 1985, с. 33.
10. **Usha A., Swati O., Dinesh B.** Ganap ARCIVOC, 2006, v. XIII, p. 83–89.

11. **Atkinson R.S., Ayscough A.P., Gattrell L.W., Raynham T.M.** Tetr. Lett., 1998, v. 39, p. 4377.
12. **Atkinson R.S., Williams P.J.** J. Chem. Soc. Perkins Trans., 1996, v. 1, № 16, p. 1951.
13. **Saleh M.A.** Rev. Roum. Chim., 1994, v. 39, p. 659.
14. **Yascin F.A., Eissa A.M., Wasfy A.A.** Indian J. Chem. B 33, 1994, p. 1193.
15. **Hogale M.B., Chavan P.B.** Collect Czechosl. Chem. Commun., 1993, v. 58, p. 1705.
16. **Mol.Cancer Ther.**, 5(12): 3001–13. doi:10.1158/1535-7163., МСТ–06–0465.
17. **Дьяконов А.Л., Тележенецкая М.В.** Химия природ. соедин., 1997, № 3, с. 297.
18. **Меликян Г.С., Ованнисян А.А., Аристакесян Л.А., Аветисян А.А.** Патент РА#1466 А2 от 16.10.2003.
19. **Melikyan G.S., Hovhannisyann A.A., Piroyan A.O.** RESC Collaboration in Chemistry. Biology and Medicine, Abstr., Aghveran (Armenia), 2008, p. 39–41.

Գ. Ս. ՄԵԼԻԻՔՅԱՆ, Ա. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Լ. Ա. ԱՐԻՍՏԱԿԵՍՅԱՆ

ՆՈՐ ՄՈՏԵՑՈՒՄ ԱՆՏՐԱՆԻԼԱԹԹՎԻ ԷՍԹԵՐԻ ՀԻՍԱՆ ՎՐԱ
3-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՔԻՆԱԶՈԼԻՆ-4-ՈՆՆԵՐԻ ՍՏԱՅՄԱՆԸ

Ամփոփում

Բերված է 3-տեղակալված քինազոլին-4-ոնների ստացման մատչելի եղանակ, որը հիմնված է բենզոլյական թթվի մեթիլային էսթերի նոր 2-դիմեթիլամինոմեթիլենամինոածանցյալի սինթետիկ հնարավորությունների վրա: Անտրանիլաթթվի մեթիլային էսթերի և դիմեթիլֆորմամիդի դիմեթիլացետալի փոխազդեցությունից ստացված վերոհիշյալ ածանցյալը ցիկլոկոնդենսացվել է առաջնային ամինների հետ՝ առաջացնելով նպատակային 3-տեղակալված քինազոլինոններ բարձր ելքերով:

G. S. MELIKYAN, A. A. HOVHANNISYAN, L. A. ARISTAKESYAN

NEW APPROACH TO THE SYNTHESIS OF 3-SUBSTITUTED
QUINAZOLIN-4-ONES ON THE ANTRANILIC ACID ETHER BASE

Summary

A new simple and handy method for obtaining variable 3-substituted quinazolin-4-ones has been developed. The interaction of anthranilic acid methyl ester with dimethylformamide dimethylacetal forms the corresponding new 2-dimethylaminomethyleneamino derivative. Above mentioned derivative was condensed with several primary amines and the targeted 3-substituted quinazolin-4-ones were obtained in good yields.