

СИНТЕЗ 2-R-3-ГІДРОКСИ-4-ОКСО-(3,4-ДИГІДРО)ХІНАЗОЛІН-4-ОНІВ

© О. С. Криськів

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: запропоновано новий ефективний спосіб одержання 2-R-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолін-4-онів на основі натрієвої солі антраніловогідроксамової кислоти та хлорангідридів або ангідридів карбонових кислот.

Ключові слова: хіназолін-4-они, гідроксамові кислоти, циклодегідратація, ацилювання.

Вступ. У ряду похідних 4-оксо(3,4-дигідро)хіназоліну виявлено сполуки з широким спектром біологічної активності. Серед них природні сполуки (алкалоїди [1] та антибіотики [2]) і синтетичні речовини, які виявляють протизапальну [3], антимікробну [4], протиалергічну [5] активність, а також лікарські препарати – α -адреноміметици (празозин, дезоксипеганіну-гідрохлорид та ін.) [6].

Існує мало відомостей щодо синтезу та властивостей представників даного класу гетероциклічних сполук, які містять ОН-групу у положенні 3 циклу [7 – 9]. Основні методи їх одержання полягають у взаємодії гідроксиламіну з 2-R-1,3-бензоксазин-4-онами у безводній ацетатній кислоті або ДМФА при температурі кипіння [10], чи у взаємодії гідроксиламіну, зафіксованого на полімерному носіїві, послідовно з ізотопним ангідридом, відповідною карбоною кислотою з подальшим кислотним гідролізом і виділенням цільового 2-R-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназоліну [11].

Відомі способи не позбавлені недоліків (використання малодоступних і дорогих полімерних носіїв та активуючих агентів, складних приладів [11], низькі виходи цільових 2-R-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолінів, необхідність проведення реакції у присутності основи, багатостадійність процесу [12]).

Методи дослідження. Спектри ЯМР ^1H виміряно в ДМСО- d_6 на приладі Varian M200 (200 мГц), внутрішній стандарт – ТМС. Елементний аналіз проводили на аналізаторі CarloErba CHNS-O EA 1108.

Результати й обговорення. Мета роботи – розробка способу одержання 2-R-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолінів (3a-i), позбавленого перелічених недоліків шляхом використання взаємодії натрієвої солі антраніловогідроксамової кислоти (1) з хлорангідридом або циклічним ангідридом карбоною кислоти у се-

редовищі оцтової кислоти за кімнатної температури, що дозволяє уникнути стадії виділення антраніловогідроксамової кислоти з її солі, одержати кінцевий продукт в одну стадію з високим виходом та ступенем чистоти.

Натрієву сіль антраніловогідроксамової кислоти 1 одержували шляхом гідроксиламонілізметил- або етилантранілату [13]. Одержану сіль вводили у реакцію з відповідним хлорангідридом або циклічним ангідридом карбоною кислоти (схема 1).

При цьому паралельно відбуваються процеси ацилювання і циклодегідратації з утворенням 2-R-3-гідрокси-4-оксо(3,4-дигідро)хіназолінів 3a-i, що може бути зумовлено α -ефектом гідроксамових кислот [14].

При використанні у реакції бензоїлхлориду та оксалілхлориду виділені нециклічні продукти 2 і 4, в ЯМР ^1H спектрах яких наявні сигнали двох груп NH. Виділення продуктів 2 і 4 у випадку бензоїлхлориду зумовлене, ймовірно, зниженням електрофільних властивостей атома карбону карбонільної групи (ароматичної карбоною кислоти), а у випадку оксалілхлориду – стеричними перешкодами. При нагріванні сполук 2 і 4 в оцтовому ангідриді відбувалась їх циклізація у відповідні хіназолін-4-они 3d і 5.

Експериментальна частина

2-Бензоїламіно-N-гідроксибензамід (2).

0,005 моль (0,87 г) солі 1 розчиняють в оцтовій кислоті і при охолодженні додають 0,01 моль (1,85 мл) бензоїлхлориду. Реакційну суміш залишають на 1 год. Розбавляють трикратно кількістю холодної води, відфільтровують, кристалізують із 96 % етанолу. Вихід 89 %, Т. пл. 175 – 177 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.15 – 8.64 м (9H, аром), 9.43 с (1H, NH-Ar), 11.72 уш.с (1H, NH-O), 12.33 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 65.43, N 10.85, H 4.78. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 65.62, N 10.93, H 4.72.

2-Метил-3-гідроксихіназолін-4-он (3a).

0,01 моль (1,74 г) солі 1 розчиняють в оцтовій

Схема 1.

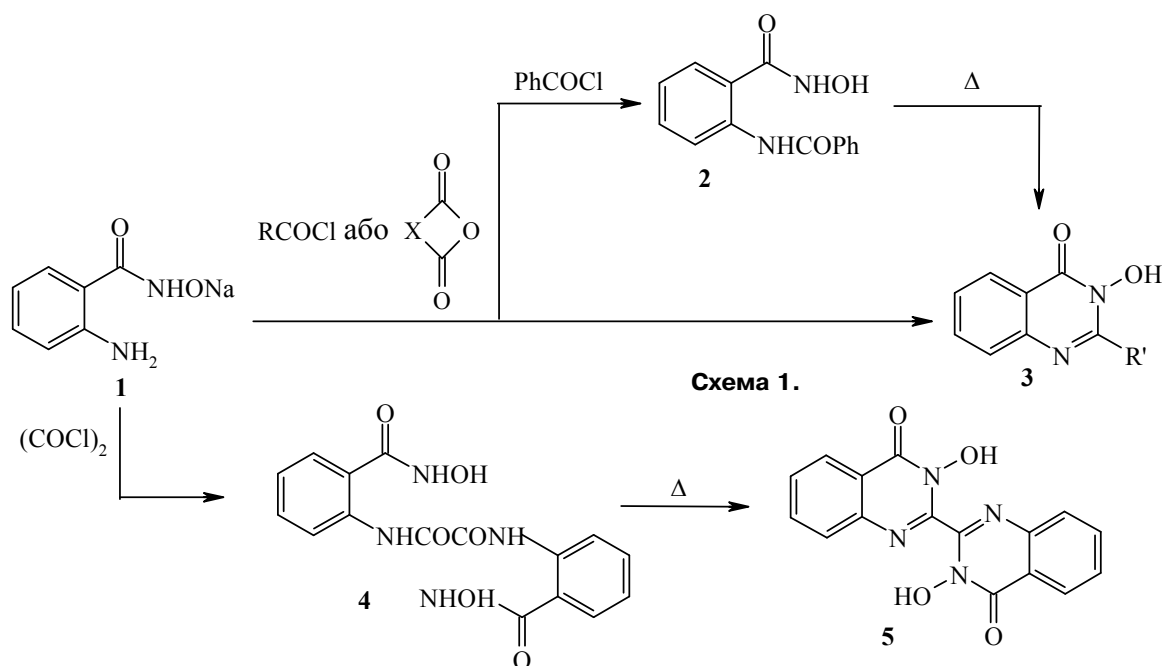


Схема 1.

R = Me, Et, CH₂Cl, Ph, CO₂Et, CH₂CH₂CO₂Me, X = CH₂CH₂, o-C₆H₄, CH=CH, R' = Me (3a), Et (3b), CH₂Cl (3c), Ph (3d), CO₂Et (3e), CH₂CH₂CO₂Me (3f), CH₂CH₂CO₂H (3g), o-C₆H₄CO₂H (3h), CH=CHCO₂H (3i).

кислоті і при охолодженні додають 0,01 моль (0,70 мл) ацетилхлориду. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96 % етанолу. Вихід 87%, Т. пл. 184 – 186 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.50 с (3H, CH₃), 7.52 – 8.08 м (4H, аром), 11.75 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 59.51, N 17.29, H 3.18. C₉H₈N₂O₂. Вираховано, %: С 59.63, N 17.38, H 3.13.

Аналогічно одержували хіназолони 3b, с, e-f.

2-Етил-3-гідроксихіназолін-4-он (3b). Вихід 80 %, Т. пл. 193 – 195 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.22 т (3H, CH₃), 2.85 с (2H, CH₂), 7.48 – 8.50 м (4H, аром), 11.68 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 63.37, N 14.81, H 5.20. C₁₀H₁₀N₂O₂. Вираховано, %: С 63.16, N 14.73, H 5.30.

2-Хлорметил-3-гідроксихіназолін-4-он (3c). Вихід 91 %, Т. пл. 199 – 201 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4.75 с (2H, CH₂), 7.82 – 8.13 м (4H, аром), 12.05 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 51.21, Cl 16.71, N 13.39, H 3.24. C₉H₇ClN₂O₂. Вираховано, %: С 51.32, Cl 16.83, N 13.30, H 3.35.

2-Феніл-3-гідроксихіназолін-4-он (3d). До 0,01 моль (2,56 г) аміду 2d додають 3 мл оцтового ангідриду і нагрівають 30 хв. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96 % етанолу. Вихід 83%, Т. пл. 162 – 164 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.25 – 8.60 м (8H, аром), 11.75 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 70.62, N 11.82, H 4.29. C₁₄H₁₀N₂O₂. Вираховано, %: С 70.58, N 11.76, H 4.23.

Етиловий естер 3-гідроксихіназолін-4-он-2-карбоної кислоти (3e). Вихід 87 %, Т. пл. 157 – 159 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.31 т (3H, CH₃), 4.35 м (2H, CH₂), 7.43 – 8.18 м (4H, аром), 12.45 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 56.61, N 11.91, H 4.18. C₁₁H₁₀N₂O₄. Вираховано, %: С 56.41, N 11.96, H 4.30.

Метилловий естер 3-(3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)пропіонової кислоти (3f). Вихід 74%, Т. пл. 183 – 185 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.85 д (2H, CH₂CH₂), 3.15 д (2H, CH₂CH₂), 3.65 с (3H, CH₃), 7.51 т (1H, C₆H₄), 7.62 д (1H, C₆H₄), 7.80 т (1H, C₆H₄), 8.10 д (1H, C₆H₄), 11.80 уш.с (H, OH). Знайдено, %: С 57.56, N 11.35, H 4.92. C₁₂H₁₂N₂O₄. Вираховано, %: С 58.06, N 11.28, H 4.87.

3-(3-Гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)пропіонова кислота (3g). До розчину 0,01 моль (1,74 г) солі (1) в 3 мл крижаної оцтової кислоти додавали при охолодженні і перемішуванні розчин 0,01 моль (1,00 г) янтарного ангідриду в 3 мл оцтової кислоти. Через 30 хв розбавляли холодною водою. Вихід 89 %. Т. пл. 203 – 205 °С (з 1,4-діоксану). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.72 м (2H, CH₂CH₂), 3.09 м (2H, CH₂CH₂), 7.46 т (1H, C₆H₄), 7.62 д (1H, C₆H₄), 7.76 т (1H, C₆H₄), 8.12 д (1H, C₆H₄), 11.95 уш.с (2H, OH). Знайдено, %: С 55.91, N 11.87, H 4.12. C₁₂H₁₂N₂O₄. Вираховано, %: С 56.14, N 11.96, H 4.30.

Аналогічно одержували сполуки (3h, i).

3-(3-Гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрилова кислота (3h). Вихід 72 %. Т. пл. 232 – 234 °С (з 1,4-діоксану). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.05 д (1H, CHCH), 7.45 д (1H, CHCH), 7.85 м (3H, C₆H₄), 8.25 с (1H, C₆H₄), 12.25 уш. с (2H, OH). Знайдено, %: С 56.77, N 12.13, H 3.51. C₁₁H₈N₂O₄. Вираховано, %: С 56.90, N 12.06, H 3.47.

2-(3-Гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)бензойна кислота (3i). Вихід 84 %. Т. пл. 285 – 287 °С (з 1,4-діоксану). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.62 т (1H, C₆H₄), 7.88 м (2H, CO-C₆H₄CO), 7.94 д (1H, C₆H₄), 8.16 т (1H, C₆H₄), 8.26 м (2H, CO-C₆H₄CO), 8.64 д (1H, C₆H₄), 10.12 уш. с (2H, OH). Знайдено, %: С 64.03, N 10.01, H 3.49. C₁₅H₁₀N₂O₄. Вираховано, %: С 63.83, N 9.92, H 3.57.

N,N'-Біс-(2-гідроксикарбамоїлфеніл)-оксаламід (4). 0,005 моль (0,87 г) солі 1b розчиняють в оцтовій кислоті і при охолодженні додають 0,01 моль (1,85 мл) оксалілхлориду. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу.

Література

1. Московкина Т. В. Новый синтез 6,12-дигидро-6,12-диоксииндоло[2,1-b]хиназолина (триптантрина, коуропитина) / Т. В. Московкина // ЖОрХ. – 1997. – Т. 33. – С. 138–139.
2. Efficient modified von Niementowskisynthesis of novel derivatives of 5a,14b,15-triazabenzof[a]indeno[1,2-c]anthracen-5-one from indolo[1,2-c]quinazoline / L. Domon, C. LeCoeur, A. Grelard [et al.] // Tetrahedron. – 2001. – Vol. 42. – P. 6671–6674.
3. Synthesis and pharmacological study of ethyl 1-methyl-5-(substituted 3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-3-yl)-1H-pyrazole-4-acetates / G. Daidon, D. Raffa, S. Plescia [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 36. – P. 737–742.
4. Jignesh P. Raval. Microwave synthesis, characterization and antimicrobial study of new pyrazolyl-oxopropyl-quinazolin-4(3H)-one derivatives / P. Raval Jignesh, G. Desai Krunal, R. Desai Kishor // J. of Saudi Chem. Soc. – 2012. – Vol. 16. – P. 387–393.
5. Alagarsamy V. Synthesis of 4-butyl-1-substituted-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones as new class of H₁-antihistaminic agents / V. Alagarsamy, D. Shankar, S. Murugesan // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 62. – P. 173–178.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: Изд. Новая волна, 2005. – 1164 с.
7. Sasaki T. Studies on Heteroaromaticity. XLIV. Reactivities of Benzoyl Cyanide N-Oxide and Some Derivatives Therefrom / T. Sasaki, T. Yoshioka, Y. Suzuki // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1971. – Vol. 44. – P. 185–189.
8. Abdelhamid A. Heterocycles from nitrile oxides: synthesis and reactions of 2-thienoylhydroxamoyl chloride/

Вихід 92 %, Т. пл. 208 – 210 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.22 – 8.67 м (8H, аром), 9.38 с (2H, NH-Ar), 11.71 уш.с (2H, NH-O), 12.52 уш.с (2H, OH). Знайдено, %: С 63.31, N 15.58, H 3.86. C₁₆H₁₄N₄O₆. Вираховано, %: С 53.63, N 15.64, H 3.94.

Біс-(3-гідроксихіназолін-4-он-2-іл) (5). До 0,01 моль (3,9 г) аміду 3 додають 3 мл оцтового ангідриду і нагрівають 30 хв. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96 % етанолу. Вихід 74 %, Т. пл. 105 – 107 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.33 – 8.48 м (8H, аром), 12.28 уш.с (2H, OH). Знайдено, %: С 59.41, N 15.97, H 4.63. C₁₆H₁₀N₄O₄. Вираховано, %: С 59.63, N 15.90, H 4.58.

Висновки. Запропоновано зручний спосіб синтезу 2-R-3-гідроксихіназолін-4-онів, який полягає у взаємодії антраніловогідроксамової кислоти або її натрієвої солі з хлорангідрідами або ангідридами карбонових кислот. У даній реакції послідовно відбуваються процеси ацилювання і циклодегідратації з утворенням цільових циклічних продуктів.

- A. Abdelhamid, F. Khalifa, S. Ghabrial // Phosphorus and Sulphur and the Related Elements. – 1988. – Vol. 40. – P. 41–46.
- Zohdi H. Heterocycles from Pyrazoloyl hydroximoyl Chloride: Synthesis of Certain Quinoxaline, Benzothiadiazine, Quinazolinone, Imidazo[1,2-a]pyridine, Imidazo[1,2-a]pyrimidine, Isoxazole, Pyrazolo[3,4-d]pyridazine and Pyrrolidino[3,4-d]isoxazolin-4,6-dione derivatives/ H. Zohdi, T. Osman, A. Abdelhamid // J. Of the Chinese Chemical Society. – 1997. – Vol. 44. – P. 617–623.
10. Болотин Б. М. 3Н-1,3-бензоксазин-4-оны. Химические реактивы и препараты / Б. М. Болотин, М. И. Лосев, Б. М. Красовицкий. – М.: ТРИРЕА, 1972. – 78 с.
11. Пат. 6184377 США, МПК⁷ С 07 D 239/92. № 08/990855. Compositions containing N-amino and N-hydroxyquinazolinones and methods for preparing libraries thereof / Sepracor Inc., Gao Yun.; заявл. 15.12.1997; опубл. 06.02.2001; НПК 544/234; 544/233; 544/247. Англ.
12. Криський О. С. Синтез похідних хіназолону-4 на основі антраніламідів та дикарбонових кислот / О. С. Криський, Л. А. Шемчук, В. П. Черних // Матеріали науково-практичної конференції “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічноактивних добавок”. – Тернопіль: “Укрмедкнига”. – 2004. – С. 42–44.
13. Stolberg V. Synthesis of a Series of Vicinally Substituted Hydroxamic Acids / V. Stolberg, W. Mosher, T. Wagner-Jauregg // J. Am. Chem. Soc. – 1957. – Vol. 19. – P. 2615–2617.
14. Греков А. П. Физическая химия гидразина / А. П. Греков, В. Я. Веселов. К.: Наук. думка, 1979. – С. 26–41.

СИНТЕЗ 2-R-3-ГИДРОКСИ-4-ОКСО(3,4-ДИГИДРО)ХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ

О. С. Крыськив

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: предложен новый эффективный способ получения 2-R-4-оксо(3,4-дигидро)хиназолин-4-онов на основе натриевой соли антралиловогогидроксамовой кислоты и хлорангидридов или ангидридов карбоновых кислот.

Ключевые слова: хиназолин-4-оны, гидроксамовые кислоты, циклодегидратация, ацилирование.

SYNTHESIS OF 2-R-3-HYDROXY-4-OXO(3,4-DYHIDRO)QUINAZO-LIN-4-ONES

O. S. Kryskiv

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: a new efficient method of synthesis of 2-R-4-oxo(3,4-dyhydro)quinazolin-4-ones based on sodium salt of anthranilichydroxamic acid and chloroanhydrides and anhydrides of carboxylic acids was proposed.

Key words: quinazolin-4-ones, hydroxamic acids, cyclodehydratation, acylation.