

Г. Н. Солодунова, Е. А. Солодунова, А. В. Герасименко, В. Г. Клочков, В. Л. Клочкова

Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория медицинской химии

СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ – ПРОИЗВОДНЫХ 6,8-ДИБРОМХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНА

УДК 547.856.1

Алкилирование 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-она сложными эфирами 2-галогенкарбоновых кислот в безводном ДМФА в присутствии калия карбоната приводит к соответствующим сложным эфирам 2-[4-оксо-6,8-дибромхиназолин-3(4H)-ил]карбоновых кислот с хорошим (77–82 %) выходом.

Ключевые слова: 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-он, бромуксусная кислота, 2-хлорпропионовая кислота, N-алкилирование.

G. N. Solodunova, E. A. Solodunova, A. V. Gerasimenko, V. G. Klochkov, V. L. Klochkova

SYNTHESIS OF CARBOXYLIC ACID ESTERS – 6,8-DIBROMOQUINAZOLIN-4(3H)-ONE DERIVATIVES

The alkylation of 6,8-dibromoquinazolin-4(3H)-one with esters of 2-halogencarboxylic acids in anhydrous DMF in the presence of potassium carbonate leads to corresponding esters of 2-[4-oxo-6,8-dibromoquinazolin-3(4H)-yl]carboxylic acid with good (77–82 %) yield.

Key words: 6,8-dibromoquinazolin-4(3H)-one, bromoacetic acid, 2-chloropropionic acid, N-alkylation.

Карбонильные производные хиназолин-4(3H)-она, содержащие фрагменты кетонов или амидов в качестве заместителей в положении N³ хиназолиновой системы, демонстрируют широкий спектр фармакологической активности [1, 5]. Среди веществ этого ряда обнаружены соединения с выраженными антидепрессантными [7], ноотропными [8], иммунотропными [4, 9] и противосудорожными [2] свойствами. Сложные эфиры карбоновых кислот – производных хиназолин-4(3H)-она, являются ценными полупродуктами, позволяющими получать указанные выше соединения на основе реакций нуклеофильного типа [3]. В настоящей статье описаны синтез и свойства новых сложных эфиров уксусной и пропионовой кислот, содержащих фрагменты 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-она.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка метода синтеза сложных эфиров 2-[4-оксо-6,8-дибромхиназолин-3(4H)-ил]уксусной и пропионовой кислот – важных интермедиатов для получения фармакологически активных соединений хиназолинового ряда.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 600» (600 МГц для ¹H и 150 МГц для ¹³C) в ДМСО-D₆ внутренний стандарт тетраметилсилан. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0

(Advanced Chemistry Development, Канада). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

6,8-Дибромхиназолин-4(3H)-он (I) был получен по методике [6].

Бензиловый эфир 2-[4-оксо-6,8-дибромхиназолин-3(4H)-ил]уксусной кислоты (II). Суспензию 5,0 г (16,5 ммоль) 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-она (I) и 5,0 г (36,2 ммоль) тонко измельченного калия карбоната в 50 мл безводного ДМФА перемешивают при температуре 95–100 °С в течение 15 мин, добавляют 4,0 г (17,5 ммоль) бензилового эфира бромуксусной кислоты, перемешивают при той же температуре 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение суток. Фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток растирают с 50 мл холодной воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из смеси 100 мл изопропилового спирта и 50 мл ДМФА и получают 6,1 г (82 %) светло-бежевого игольчатого кристаллического вещества, Т. пл. 182,5–185 °С.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4,94 с (2H, CH₂); 5,22 с (2H, CH₂); 7,32–7,40 м (5H, фенил); 8,22 д (1H, 2 Гц, H⁷); 8,40 д (1H, 2 Гц, H⁵); 8,55 с (1H, H²).

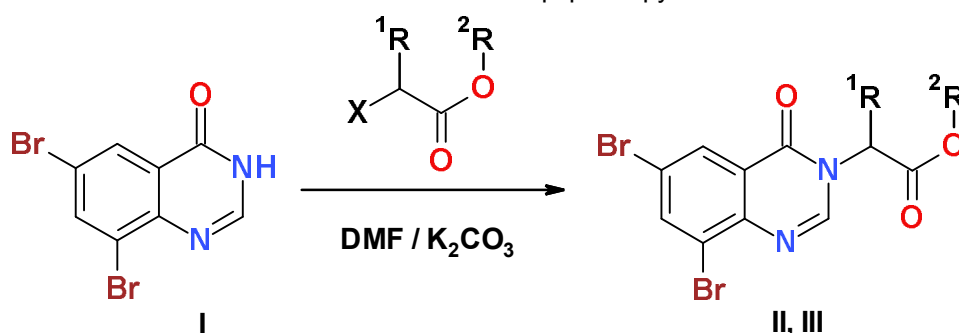
Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 47,90; 67,07; 120,12; 123,78; 124,00; 128,36; 128,60; 128,80; 135,73; 140,34; 145,01; 149,59; 159,93; 167,81.

Изопропиловый эфир 2-[4-оксо-6,8-дибромхиназолин-3(4H)-ил]пропионой кислоты (III) получают аналогично, но в качестве алкилирующего агента используют 2,7 г (17,9 ммоль) изопропилового эфира 2-хлорпропионой кислоты и перекристаллизацию продукта-сырца осуществляют из 50 мл изопропилового спирта.

Получают 5,3 г (77 %) светло-желтого кристаллического вещества, Т. пл. 112–115 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1,16 дд (6H, 6 Гц, 20 Гц, CH_3); 1,66 д (3H, 7 Гц, CH_3); 4,95 м (1H, 6 Гц, CH); 5,27 кв (1H, 7 Гц, CH); 8,21 д (1H, 2 Гц, H^7); 8,37 д (1H, 2 Гц, H^5); 8,59 с (1H, H^2).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15,53; 21,64; 21,73; 55,31; 69,44; 119,97; 123,67; 124,09; 128,38; 140,20; 144,68; 148,65; 158,58; 169,16.



где: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$

Использование незначительного молярного избытка (6–8 %) алкилирующего агента позволяет достичь полной конверсии исходного 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-она (I), в результате не обнаруживаемого в продуктах реакции методом ТСХ и ЯМР-спектроскопии. В связи с этим несколько более высокий выход целевого продукта алкилирования (82 % против 77 %), в случае использования бензилового эфира бромуксусной кислоты по сравнению с изопропиловым эфиром 2-хлорпропионой кислоты, может быть объяснен не столько его более высокой реакционной способностью, сколько лучшей кристаллизруемостью соединения II при очистке.

Полученные сложные эфиры 2-[4-оксо-6,8-дибромхиназолин-3(4H)-ил]карбоновых кислот II и III представляют собой слабо окрашенные кристаллические вещества, практически не растворимые в воде, растворимые в полярных органических растворителях – низших алифатических спиртах, ДМФА и ДМСО. Химическое строение новых соединений доказано методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан удобный метод синтеза сложных эфиров 2-[4-оксо-6,8-дибромхиназолин-

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Производные α -галогенкарбоновых кислот являются эффективными N-алкилирующими агентами, позволяющими вводить разнообразные заместители в структуру многих азотсодержащих гетероциклических соединений. Нами обнаружено, что использование в качестве субстрата 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-она, также как и в случае его небромированного аналога [3], в «классических» условиях N-алкилирования (нагревание в среде безводного ДМФА в присутствии калия карбоната) в реакции со сложными эфирами α -галогенкарбоновых кислот с высоким выходом (77–82 % после очистки) приводит к продуктам селективного N³-замещения с сохранением сложной эфирной группы:

3(4H)-ил]карбоновых кислот на основе реакции селективного N³-алкилирования 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-она соответствующими эфирами бромуксусной и 2-хлорпропионой кислоты. Новые соединения могут быть использованы в качестве полупродуктов для получения фармакологически активных веществ хиназолинового ряда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчакова Ю. В. [и др.] // Усп. совр. естествознан. – 2016. – № 3. – С. 9–12.
2. Глухова Е. Г., Иванова О. В., Солодунова Г. Н. // ВНМЖ. – 2014. – № 4. – С. 18–20.
3. Озеров А. А., Новиков М. С., Глухова Е. Г. // Усп. совр. естествознан. – 2016. – № 2. – С. 53–56.
4. Самотруева М. А. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2016. – Т. 50, № 6. – С. 12–14.
5. Самотруева М. А. [и др.] // Астрах. мед. журн. – 2015. – № 1. – С. 12–29.
6. Солодунова Е. А., Новиков М. С., Озеров А. А. // ВНМЖ. – 2015. – № 3. – С. 36–38.
7. Тюренок И. Н. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 5. – С. 7–10.
8. Тюренок И. Н. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2015. – Т. 49, № 2. – С. 18–20.
9. Цибизова А. А. [и др.] // Междунар. журн. прикл. и фундамент. исслед. – 2013. – № 11. – С. 71–72.