
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

А. А. Озеров, М. С. Новиков

Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория медицинской химии

СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 1-БЕНЗИЛХИНАЗОЛИН-2,4(1H,3H)-ДИОНА

УДК 547.856.1

Взаимодействие 1,3-дibenзоилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона с карбонатом калия в среде безводного ДМФА при комнатной температуре приводит к образованию калиевой соли 3-бензоилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона, алкилирование которой *in situ* бензилхлоридом дает 1-бензил-3-бензоилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион. Разработан одностадийный способ получения N¹-монозамещенных производных хиназолин-2,4(1H,3H)-диона. Изучено влияние природы щелочного реагента на выход и соотношение продуктов дебензоилирования.

Ключевые слова: хиназолиндийон, дебензоилирование, селективное алкилирование, 3-бензоилхиназолиндийон.

A. A. Ozerov, M. S. Novikov

SELECTIVE SYNTHESIS OF 1-BENZYLQUINAZOLINE-2,4(1H,3H)-DIONE

The reaction of 1,3-dibenzoylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione with potassium carbonate in anhydrous DMF at room temperature leads to the formation of a potassium salt of 3-benzoylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione, the alkylation of which *in situ* with benzyl chloride produces 1-benzyl-3-benzoylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione. A one-pot method for the preparation of N¹-monosubstituted derivatives of quinazoline-2,4(1H,3H)-dione was developed. The effect of an alkaline agent on the yield and ratio of the debenzoylation products was studied.

Keywords: quinazolinedione, debenzoylation, selective alkylation, 3-benzoylquinazolinedione

N-Замещенные производные хиназолин-2,4(1H,3H)-диона демонстрируют широкий спектр фармакологической активности [2].

Особый интерес представляют в этом ряду N-бензилпроизводные хиназолин-2,4(1H,3H)-диона, обладающие способностью подавлять репродукцию ВИЧ-1, респираторно-синцитиального вируса и цитомегаловируса человека *in vitro* [3-5]. Непосредственное N¹-алкилирование хиназолин-2,4(1H,3H)-диона алкилгалогенидами в полярной апротонной среде в присутствии оснований, так же как и в случае производных урацила, имеющих заместители в положении 6 пиримидиновой системы, протекает с невысоким выходом и осложняется образованием N¹,N³-дизамещенных производных, в связи с чем для селективного введения заместителей к атому азота N¹ используют либо N³-бензоилированный хиназолин-2,4(1H,3H)-дион, либо формируют уже N¹-замещенную хиназолиновую систему на основе реакций циклизации [1].

Ранее нами был разработан высокоселективный метод синтеза N¹-замещенных произ-

водных 6-метилурацила, заключающийся в непосредственном алкилировании 1,3-дibenзоил-6-метилурацила алкилгалогенидами или толуолсульфонатами первичных спиртов в среде безводного ДМФА в присутствии калия карбоната [6]. В настоящей статье описано использование этого подхода для селективного получения N¹-замещенных производных хиназолин-2,4(1H,3H)-диона.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка препаративного метода селективного N¹-алкилирования хиназолин-2,4(1H,3H)-диона алкилгалогенидами бензильного типа.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance 600 (600 МГц для ¹H и 150 МГц для ¹³C) в ДМСО-d₆. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США). Элементный анализ выполнен на приборе Vario EL Cube.

1,3-Дибензоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (1). К перемешиваемой суспензии 10,0 г (0,062 моль) хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в 25 мл (0,309 моль) безводного пиридина и 100 мл ацетонитрила добавляют в один прием 25 мл (0,215 моль) бензоилхлорида и перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную массу упаривают в вакууме при температуре бани не выше 60–65 °С, остаток охлаждают, распределяют между 200 мл хлороформа и 200 мл воды, органическую фазу сушат сульфатом натрия, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток растирают с 50 мл диэтилового эфира, выдерживают при температуре 0–5 °С в течение суток, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, сушат на воздухе и получают 20,8 г (91 %) продукта-сырца, Т. пл. 145–150 °С. Перекристаллизация из 100 мл этилацетата дает 17,2 г (75 %) белого кристаллического вещества, Т. пл. 155,5–157 °С (159–160 °С [1]). Найдено, %: С 71,02; Н 3,89; N 7,68. C₂₂H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: С 71,35; Н 3,81; N 7,56.

Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J, Гц): 7,11 (1H, д, 8,4 Гц, H-8); 7,44 (1H, т, 7,6 Гц, H-6); 7,58–7,64 (4H, м, ароматические H); 7,73–7,82 (3H, м, H-7, ароматические H); 8,16 (1H, д, 7,9 Гц, H-5); 8,23–8,28 (4H, м, ароматические H).

Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 118,39; 118,61; 127,93; 131,53; 132,88; 133,03; 134,20; 134,40; 134,49; 134,83; 139,15; 139,44; 139,56; 141,83; 151,13; 164,39; 172,00; 172,88.

1-Бензилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (5). К раствору 2,5 г (6,8 ммоль) 1,3-добензоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в 25 мл безводного ДМФА добавляют 2,5 г (18,0 ммоль) тонко измельченного безводного калия карбоната, 1,0 мл (8,7 ммоль) бензилхлорида и перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток распределяют между 50 мл хлороформа и 50 мл 1%-го раствора едкого кали, органический слой сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток растворяют при кипячении в 20 мл 95 % этилового спирта, к горячему раствору добавляют 2 мл концентрированного гидроксида аммония, кипятят 5 мин, выдерживают сначала при комнатной температуре в течение суток, затем при температуре 0–5 °С в течение суток, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодным 95 % этиловым спиртом, диэтиловым эфиром, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 75 мл этилацетата и получают 1,05 г (62 %) светло-желтого игольчатого кристаллического вещества, Т. пл. 217–219 °С. Найдено, %: С 71,22;

Н 4,67; N 10,40. C₁₅H₁₂N₂O₂. Вычислено, %: С 71,42; Н 4,79; N 11,10.

Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J, Гц): 5,30 (2H, с, CH₂); 7,19–7,33 (3H, м, H-8, ароматические H); 7,25–7,33 (4H, м, H-6, ароматические H); 7,60 (1H, т, 7,8 Гц, H-7); 8,01 (1H, д, 7,7 Гц, H-5); 11,76 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 48,50; 118,48; 119,27; 126,03; 129,80; 130,57; 130,96; 132,06; 138,53; 139,75; 144,21; 154,09; 165,19.

1-Бензил-3-бензоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4) получают аналогично, но остаток после упаривания раствора в хлороформе не подвергают аммонолизу, а растирают с 20 мл диэтилового эфира, выдерживают при температуре 0–5 °С в течение суток, образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 10 мл смеси ацетон-гексан (1:1) и получают 1,10 г (46 %) белого кристаллического вещества, Т. пл. 130–132 °С (разл.). Найдено, %: С 73,89; Н 4,61; N 8,17. C₂₂H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: С 74,15; Н 4,53; N 7,86.

Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J, Гц): 5,39 (2H, с, CH₂); 7,25–7,43 (7H, м, H-8, ароматические H); 7,59–7,63 (2H, м, ароматические H); 7,73–7,79 (2H, H-6, H-7); 8,10 (1H, д, 7,2 Гц, H-5); 8,14–8,17 (2H, м, ароматические H).

Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 46,35; 115,82; 116,06; 123,89; 126,95; 127,82; 128,33; 129,20; 129,91; 131,00; 131,76; 135,92; 136,25; 136,54; 140,99; 149,88; 161,30; 169,73.

3-Бензоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (6). К раствору 5,00 г (13,5 ммоль) 1,3-добензоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в 100 мл безводного ДМФА добавляют 3,75 г (27,1 ммоль) тонко измельченного безводного калия карбоната и перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Фильтруют, осадок на фильтре промывают 2 раза по 10 мл ДМФА, фильтрат упаривают в вакууме при температуре бани 85–90 °С, остаток распределяют между 100 мл хлороформа и 100 мл 5%-го раствора едкого кали.

Органическую фазу сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток охлаждают, растирают с 10 мл диэтилового эфира, охлаждают в течение суток при температуре 0–5 °С, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 10 мл этилацетата и получают 0,67 г (13 %) не вступившего в реакцию 1,3-добензоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, Т. пл. 155–157 °С.

Водную фазу подкисляют ледяной уксусной кислотой, охлаждают в течение суток при температуре 0–5 °С, образовавшийся осадок

отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и трижды экстрагируют по 20 мл кипящего ацетона. Не растворившийся осадок сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 5 мл ледяной уксусной кислоты и получают 0,56 г (26 %) хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, Т. пл. > 330 °С.

Экстракт упаривают досуха, остаток перекристаллизовывают из 20 мл ацетона и получают 1,90 г (53 %) 3-бензоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в виде белого кристаллического волокнистого вещества, Т. пл. 219–222 °С (разл.) (209–211 °С [1]). Найдено, %: С 67,43; Н 3,66; N 10,83. C₁₅H₁₀N₂O₃. Вычислено, %: С 67,67; Н 3,79; N 10,52.

Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J, Гц): 7,25–7,31 (2H, м, Н-8, ароматические Н); 7,58 (2H, т, 7,7 Гц, ароматические Н); 7,73–7,80 (2H, м, Н-6, Н-7); 7,93 (1H, д, 7,2 Гц, Н-5); 7,79 (2H, д, 7,8 Гц, ароматические Н); 11,86 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 117,21; 119,27; 126,50; 130,61; 132,83; 133,87; 134,84; 138,82; 139,32; 143,78; 152,21; 165,19; 173,26.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействие 1,3-дibenзоилпроизводного хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**1**) с карбонатом калия в среде безводного ДМФА при комнатной температуре сопровождается выделением углекислоты с образованием хорошо растворимой калиевой соли 3-бензоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**2**) и мало растворимого калия бензоата.

В отличие от дibenзоилпроизводного 6-метилурацила [6], N¹-дебензоилирование 1,3-дibenзоилпроизводного хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**1**) в указанных условиях протекает менее селективно и частично приводит, помимо целевого 3-бензоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, к продукту полного дебензоилирования – хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диону (**3**). В присутствии в реакционной массе алкилирующего агента, в частности, бензилхлорида, образовавшаяся *in situ* калиевая соль 3-бензоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**2**) дает соответствующий продукт N¹-алкилирования (**4**), который далее легко деблокируется при нагревании в водно-спиртовом растворе аммония гидроксида:

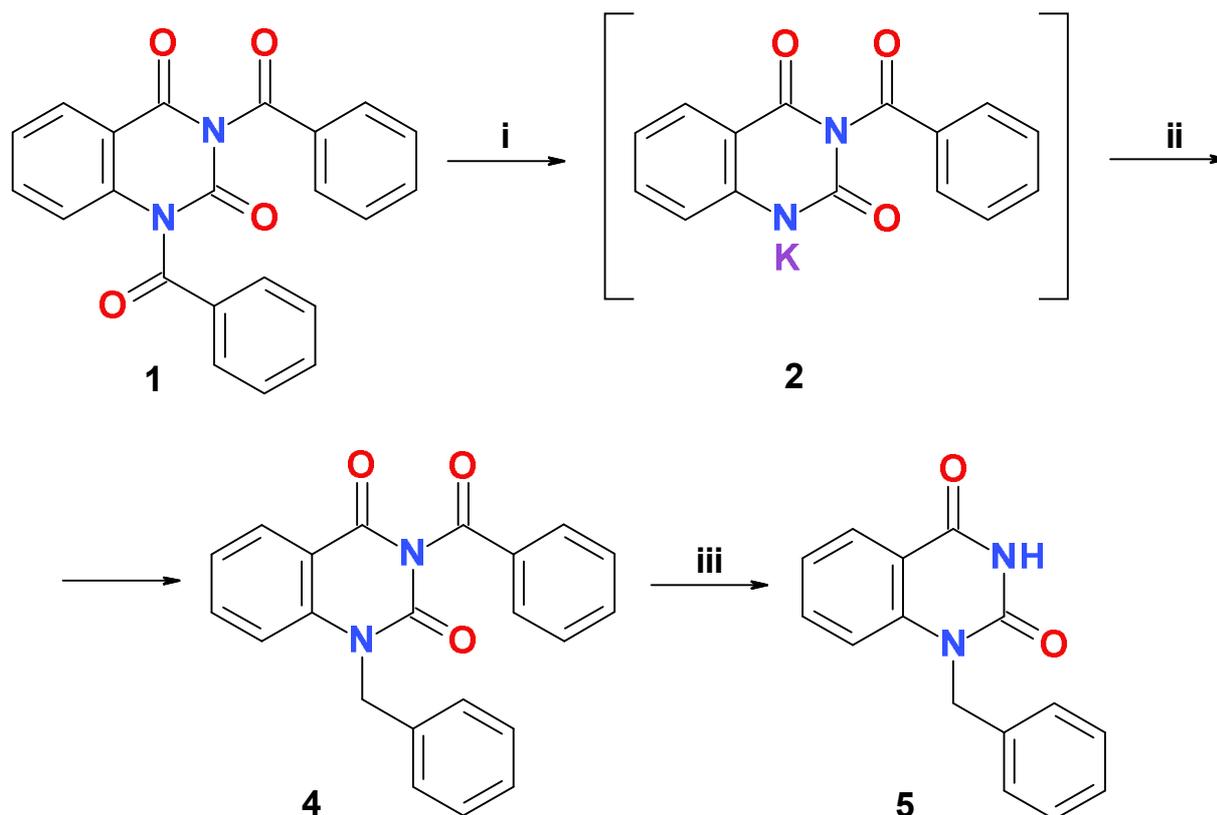


Рис. i: K₂CO₃, ДМФА, 25 °С, 48 ч; ii: PhCH₂Cl, K₂CO₃, ДМФА, 25 °С, 48 ч;
iii: NH₄OH, 90 % EtOH, кипячение, 5 мин; 25 °С, 24 ч

Региоселективность алкилирования, в частности, нахождение бензильного заместителя у атома азота N¹ хиначолиновой системы в соединении **5** подтверждено корреляционной (NOESY) спектроскопией ЯМР.

3-Бензоилхиначолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**6**) является удобным синтоном, позволяющим получать разнообразные N¹-замещенные производные хиначолиновой природы. В литературе описан синтез 3-бензоилхиначолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**6**) путем N¹-дебензоилирования 1,3-дибензоилхиначолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**1**) карбонатом калия в среде водного диоксана, однако выход целевого соединения не превышал 23 %

[1]. В связи с этим нами была исследована возможность получения 3-бензоилхиначолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**6**) в условиях, соответствующим разработанному методу алкилирования. Обнаружено, что взаимодействие 1,3-дибензоилхиначолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**1**) с карбонатами щелочных металлов при молярном соотношении 1:2 в среде безводного ДМФА при комнатной температуре в течение 24 ч характеризуется различной конверсией исходного соединения и разным соотношением продуктов N¹- (**6**) и N¹,N³-дебензоилирования (**3**) в зависимости от природы используемого щелочного реагента (табл.).

Влияние природы карбоната щелочного металла на выход и соотношение продуктов N¹- и N¹,N³-дебензоилирования

Реагент	Выход (по выделенному соединению), %			Молярное соотношение 6:3
	1	3	6	
Li ₂ CO ₃	45	30	16	0,53
Na ₂ CO ₃	25	15	52	3,47
K ₂ CO ₃	13	26	53	2,04
Cs ₂ CO ₃	0	44	49	1,11

Установлено, что наиболее эффективными дебензоилирующими реагентами являются карбонат натрия, обеспечивающий наибольшую селективность реакции, и карбонат калия, дающий более высокую конверсию исходного соединения при удовлетворительной селективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, взаимодействие 1,3-дибензоилхиначолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**1**) с карбонатами натрия или калия в среде безводного ДМФА при комнатной температуре приводит к достаточно высоким выходом к соответствующей соли 3-бензоилхиначолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**6**), которая может быть использована *in situ* для одностадийного синтеза N¹-замещенных производных хиначолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. Раз-

работанный нами простой и удобный метод получения 3-бензоилхиначолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**6**) расширяет синтетические возможности в ряду соединений хиначолиновой природы.

ЛИТЕРАТУРА

1. G1owacka I. E., Balzarini J., Wroblewski A. E. // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 70. – P. 703–722.
2. Khan I. [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 90. – P. 124–169.
3. Martinez A. [et al.] // Antivir. Chem. Chemother. – 2003. – Vol. 14. – P. 107–114.
4. Matharu D. S. [et al.] // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57. – P. 10314–10328.
5. Novikov M. S. [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – Vol. 21. – № 5. – P. 1150–1158.
6. Ozerov A. [et al.] // Heterocycles. – 2017. – Vol. 94. – № 5. – P. 912–922.