
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

А. А. Озеров, М. С. Новиков, Е. А. Ходес

Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория медицинской химии

СИНТЕЗ 1,3-ДИБЕНЗОИЛ- И 3-БЕНЗОИЛ-6-БРОМХИНАЗОЛИН-2,4(1H,3H)-ДИОНА

УДК 547.856.1

Взаимодействие 1,3-дibenzoилпроизводного 6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-диона с карбонатом калия в безводном ДМФА при комнатной температуре сопровождается выделением двуокиси углерода и образованием легко растворимой калиевой соли 3-бензоил-6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-диона и мало растворимого калия бензоата. В отличие от дibenzoилпроизводного 6-метилурацила, N¹-дебензоилирование 1,3-дibenzoилпроизводного 6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-диона в указанных условиях протекает менее селективно и частично дает продукт полного дебензоилирования – 6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-дион.

Ключевые слова: 6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-дион, бензоилирование, дебензоилирование

A. A. Ozerov, M. S. Novikov, E. A. Rhodes

SYNTHESIS OF 1,3-DIBENZOYL- AND 3-BENZOYL-6-BROMOQUINAZOLINE-2,4(1H,3H)-DIONE

The reaction of the 1,3-dibenzoyl derivative of 6-bromoquinazoline-2,4(1H,3H)-dione with potassium carbonate in anhydrous DMF at room temperature is accompanied by the evolution of carbon dioxide to form a highly soluble potassium salt of 3-benzoyl-6-bromoquinazoline-2,4(1H,3H)-dione and a slightly soluble potassium benzoate. In contrast to the dibenzoyl derivative of 6-methyluracil, N¹-debenzoylation of the 1,3-dibenzoyl derivative of 6-bromoquinazoline-2,4(1H,3H)-dione under the indicated conditions proceeds less selectively and partly gives the product of complete debenzoylation, 6-bromoquinazoline-2,4(1H,3H)-dione.

Key words: 6-bromoquinazoline-2,4(1H,3H)-dione, benzoylation, debenzoylation.

Проблема селективного N¹-алкилирования соединений пиримидиновой природы, в частности, производных урацила, остается по-прежнему актуальной [1]. Если при использовании алкилирующих агентов с высокой реакционной способностью, в частности, альфа-галогенэфиров, высокую региоселективность обеспечивает триметилсилильный вариант метода Гилберта-Джонсона [2, 6], то в случае реагентов с более низкой подвижностью уходящей группы (алкил-, бензилгалогениды или толуолсульфонаты алифатических спиртов) этот метод непригоден, и известны лишь отдельные примеры успешного N¹-алкилирования триметилсилилпроизводных урацила такими реагентами [3, 7]. Альтернативный способ высокоселективного синтеза N¹-замещенных производных урацила основан на использовании субстратов, в которых положение N³ имеет защиту ацильного типа, легко снимаемую щелоч-

ным гидролизом [11]. Этот метод обеспечивает достаточно высокий выход целевых продуктов при проведении реакции в среде ДМФА в присутствии оснований даже при наличии заместителя в положении 6 пиримидинового цикла, например, в случае 6-метилурацила [10] или хиназолин-2,4(1H,3H)-диона [9].

В настоящей статье описан синтез N-бензоилпроизводных 6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-диона, которые могут быть использованы в качестве ценных субстратов в подобных реакциях N¹-алкилирования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование процессов N¹,N³-дibenzoилирования и N¹-дебензоилирования с участием 6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-диона с целью получения 3-бензоил-6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-диона в качестве субстрата в процессах региоселективного N¹-алкилирования.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 600» (600 МГц для ^1H и 150 МГц для ^{13}C) в ДМСО- D_6 , 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).

Метилловый эфир 2-амино-5-бромбензойной кислоты (II). К перемешиваемому раствору 25,0 мл (0,193 моль) метилового эфира антралиновой кислоты (I) в 200 мл безводного ДМФА добавляют в один прием 35,0 г (0,201 моль) N-бромсукцинимид и перемешивают в течение суток при комнатной температуре. Реакционную массу выливают в 500 мл холодной воды, перемешивают, выдерживают в течение 12 ч при температуре 0–5 °С, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 100 мл холодной воды, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 50 мл изопропилового спирта и получают 26,0 г (59 %) белого кристаллического вещества, Т. пл. 72–75 °С.

6-Бромхиназолин-2,4(1H,3H)-дион (III). Смесь 12,0 г (0,052 моль) метилового эфира 2-амино-5-бромбензойной кислоты (II) и 5,0 г (0,083 моль) мочевины нагревают при перемешивании при температуре 210–220 °С в течение 20 мин, охлаждают, добавляют 100 мл кипящей воды, растирают и выдерживают при комнатной температуре в течение суток. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и получают 11,8 г (94 %) светло-желтого кристаллического вещества, Т. пл. > 350 °С.

Полученный продукт может быть использован для дальнейшего бензоилирования без дополнительной очистки.

Аналитический образец получают перекристаллизацией 1,0 г продукта-сырца из 5 мл безводного ДМФА, выход 0,7 г, Т. пл. 360–362,5 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,07 д (1H, 9 Гц, H^8); 7,71 д (1H, 9 Гц, H^7); 7,88 с (1H, H^5); 11,25 уш. с (2H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 113,76; 116,14; 117,69; 128,86; 137,35; 139,99; 149,96; 161,63.

1,3-Дибензоил-6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-дион (IV). К суспензии 10,0 г (0,042 моль) 6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (III) в 100 мл безводного ацетонитрила и 20 мл безводного пиридина добавляют в один прием 15,0 мл (0,129 моль) бензоилхлорида и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 суток

до образования прозрачного раствора. Раствор упаривают в вакууме при температуре не выше 60 °С, остаток растворяют в 200 мл хлороформа, охлаждают и интенсивно перемешивают в течение 5 мин со 100 мл охлажденной воды. Органический слой отделяют, сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме при температуре не выше 60 °С.

Остаток растирают с 50 мл диэтилового эфира, выдерживают в течение суток при температуре 0–5 °С, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, петролейным эфиром, сушат на воздухе и получают 13,7 г (73 %) оранжево-желтого кристаллического вещества, Т. пл. – 155–200 °С (разл.). Полученный продукт может быть использован для дальнейшего дебензоилирования без дополнительной очистки.

Для получения аналитического образца 1,0 г продукта-сырца экстрагируют 25 мл кипящего этилацетата, фильтруют, фильтрат охлаждают, добавляют 25 мл петролейного эфира, выдерживают при температуре 15–20 °С в течение суток, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром, сушат на воздухе и получают 0,8 г светло-коричневого кристаллического вещества, представляющего собой, по данным спектроскопии ЯМР, комплекс 1,3-дибензоил-6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (IV) с этилацетатом при молярном соотношении 1:1, Т. пл. 163,5–165,5 °С (разл.).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1,15 т (3H, 7 Гц, CH_3 , этилацетат); 1,96 с (3H, CH_3 , этилацетат); 4,00 кв (2H, 7 Гц, CH_2 , этилацетат); 7,09 д (1H, 9 Гц, H^8); 7,56–7,63 м (4H, ароматические H); 7,75–7,81 м (2H, ароматические H); 7,88 дд (1H, 2 Гц, 9 Гц, H^7); 8,19 д (1H, 2 Гц, H^5); 8,21–8,26 м (4H, ароматические H).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,04; 20,70; 59,71; 116,26; 117,38; 117,42; 129,43; 129,57; 129,93; 130,79; 130,95; 131,35; 135,79; 136,05; 137,64; 138,36; 147,53; 159,88; 168,13; 169,09; 170,28.

3-Бензоил-6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-дион (V). Смесь 5,0 г (0,011 моль) 1,3-дибензоил-6-бромхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (IV) и 5,0 г (0,036 моль) тонко измельченного безводного карбоната калия перемешивают в 100 мл безводного ДМФА в течение 24 ч, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме при температуре не выше 80 °С, остаток разделяют между 100 мл хлороформа и 200 мл 5%-го раствора калия гидроксида, водную фазу отделяют, нейтрализуют уксусной кислотой, выдерживают при температуре 0–5 °С в течение 12 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

Полученное вещество экстрагируют 5 раз по 50 мл кипящего этилацетата, объединенный экстракт охлаждают, выдерживают при температуре 15–20 °С в течение суток, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают охлажденным этилацетатом, петролейным эфиром и получают 2,4 г (63 %) белого игольчатого кристаллического вещества, Т. пл. 251–254 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,22 д (1H, 9 Гц, H⁸); 7,57 т (2H, 8 Гц, *m*-H, бензоил); 7,76 т (1H, 8 Гц, *l*-H, бензоил); 7,89 дд (1H, 2 Гц, 9 Гц, H⁷); 7,99 д (1H, 2 Гц, H⁵); 8,07 д (2H, 8 Гц, *o*-H, бензоил), 11,93 с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 114,53; 115,79; 118,25; 129,07; 129,39; 130,51; 131,32; 135,46; 138,34; 139,64; 148,57; 160,67; 169,43.

Не растворившееся при экстракции вещество в количестве 0,7 г представляет собой продукт полного дебензоилирования –

6-бромхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (III), Т. пл. 356–359 °С (ДМФА), выход 26 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что *N*-бромсукцинимид (NBS) в среде безводного ДМФА является мягким и селективным бромлирующим агентом, позволяющим с высоким выходом получать моно- и дибромпроизводные ароматических соединений, содержащих электронодонорные заместители [4, 8]. При использовании в качестве субстрата метилового эфира антралиновой кислоты (I) при действии NBS при комнатной температуре легко образуется 5-бромметилантралилат (II), выход которого составил 59 %. Его последующая конденсация с мочевиной при температуре 210–220 °С с высоким выходом (94 %) приводит к 6-бромхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диону (III) (схема).

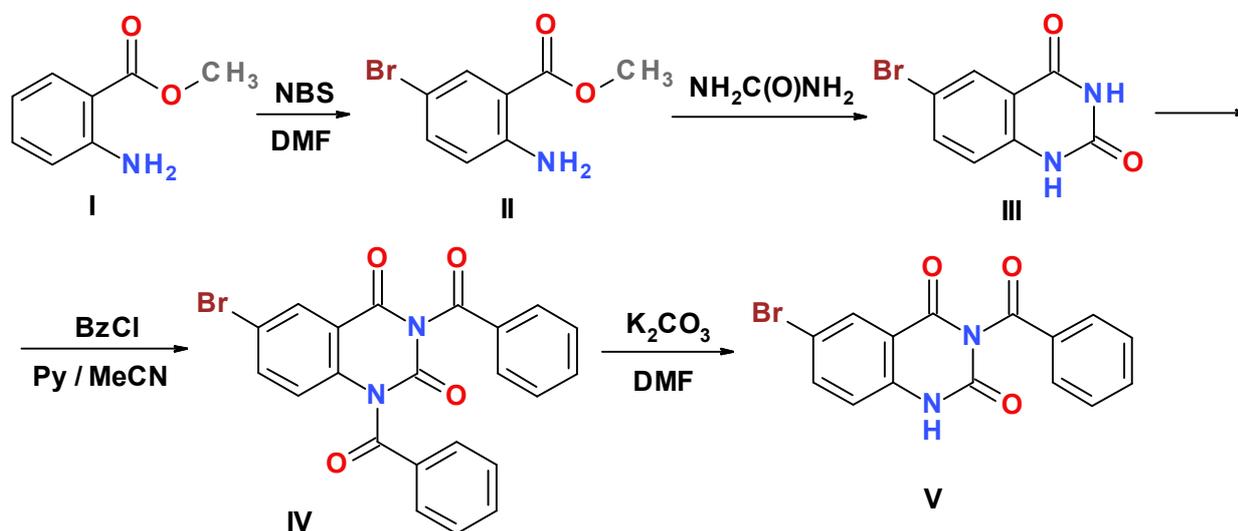


Схема. Синтез 3-бензоил-6-бромхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона

Реакция бензоилирования 6-бромхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (III) избытком бензоилхлорида (молярное соотношение 1:3) в смеси пиридина и ацетонитрила протекает существенно медленнее по сравнению с бензоилированием незамещенного хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона [9], что, вероятно, связано с уменьшением растворимости исходного субстрата за счет наличия в его структуре атома брома.

Полученный с выходом 73 % 1,3-дibenзоил-6-бромхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (IV), по данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , образует стабильный сольват (1:1) при кристаллизации из этилацетата с достаточно высокой (163,5–165,5 °С) температурой плавления.

Дебензоилирование 1,3-дibenзоил-6-бромхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (IV) было осуществлено в условиях, предложенных нами ранее для

дебензоилирования 1,3-дibenзоилхи-назолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона [9].

Интенсивное перемешивание субстрата с избытком тонко измельченного карбоната калия (молярное соотношение 1:3) в среде безводного ДМФА при комнатной температуре в течение суток сопровождается выделением двуокиси углерода и приводит к целевому 3-бензоил-6-бромхи-назолин-2,4(1*H*,3*H*)-диону (V) (выход 63 %) вместе с продуктом полного дебензоилирования – 6-бромхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионом (III) (выход 26 %). Таким образом, молярное соотношение указанных продуктов реакции составило 2,42:1, что очень близко к показателям дебензоилирования не бромированного аналога (2,04:1 [9]).

Очевидно, что как целевой 3-бензоил-6-бромхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (V), так и про-

межуточный 1,3-дibenzoил-6-бромхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**IV**) могут быть использованы в синтезе разнообразных N^1 -монозамещенных производных хиназолинового ряда, в том числе обладающих выраженной фармакологической активностью [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бензоилирование 6-бромхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона избытком бензоилхлорида в ацетонитриле в присутствии пиридина при комнатной температуре приводит к 1,3-дibenzoил-6-бромхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диону с выходом 73 %. Его взаимодействие с карбонатом калия в среде безводного ДМФА в течение суток при комнатной температуре дает продукты N^1 - и N^1,N^3 -дibenzoилирования в молярном соотношении 2,42:1.

Полученный 3-бензоил-6-бромхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион является ценным полупродуктом в синтезе N^1 -монозамещенных производных хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курочкин Н. Н., Тараров В. И., Дреничев М. С. [и др.] // Совр. пробл. науки и образов. – 2012. – № 5. – С. 1–8; <http://science-education.ru/ru/article/view?id=7040>.
2. Новиков М. С., Озеров А. А., Орлова Ю. А. и др. // Хим. гетероциклич. соед. – 2005. – № 5. – С. 726–731.
3. Новиков М. С., Озеров А. А. // Хим. гетероциклич. соед. – 2005. – № 7. – С. 1071–1075.
4. Солодунова Е. А., Новиков М. С., Озеров А. А. // ВНМЖ. – 2015. – № 5. – С. 36–38.
5. Тюренков И. Н., Озеров А. А., Солодунова Е. А. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 5. – С. 7–10.
6. Griengl H., Wanek E., Schwarz W. [et al.] // J. Med. Chem. – 1987. – Vol. 30. – P. 1199–1204.
7. Latxague L., Thibon J., Deleris G. // Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol. 39. – P. 4025–4028.
8. Mitchell R. H., Lai Y.-H., Williams R. V. // J. Org. Chem. – 1979. – Vol. 44, № 25. – P. 4733–4735.
9. Ozerov A. A., Novikov M. S. // Int. J. Chem. Sci. – 2018. – Vol. 16, № 3. – P. 279–283.
10. Ozerov A., Novikov M., Khandazhinskaya A. [et al.] // Heterocycles. – 2017. – Vol. 94, № 5. – P. 912–922.
11. Zhou J., Shevlin P. B. // Synth. Commun. – 1997. – Vol. 27. – P. 3591–3597.