

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ АМИДА И НИТРИЛА АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Д. Н. Попов¹, Н. И. Коптева¹, Х. С. Шихалиев¹, Д. А. Круговов², Е. А. Менгеле²

¹ Воронежский государственный университет

² Институт химической физики им. Н.Н. Семенова

Поступила в редакцию 05.11.12 г.

Аннотация. Синтезирован ряд новых гетероциклических соединений с хиназолиновым циклом на основе реакций гетероциклизации амида и нитрила антраниловой кислоты. Предложен новый метод синтеза триазолохиназолинов.

Ключевые слова: антраниловая кислота, хиназолин, алкилирование, гетероциклизация, конденсация, лактам.

Abstract. A number of new heterocyclic compounds with quinazoline cycle has been synthesized in reaction of heterocyclization amide and nitrile antranylic acid. A new method for the synthesis of triazoloquinazolines has been proposed.

Keywords: heterocyclization, alkylation, condensation, lactam, quinazoline, antranylic acid.

ВВЕДЕНИЕ

Антраниловая кислота и её производные ввиду высокой реакционной способности и практической доступности могут быть использованы для получения различных гетероциклических систем [1-3].

С целью синтеза новых биологически активных конденсированных полигетероциклических структур, а также для разработки новых методов синтеза уже известных гетероциклических соединений изучены некоторые реакции гетероциклизации амида и нитрила антраниловой кислоты.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV-254, элюенты – индивидуальные органические растворители (хлороформ, этилацетат, диоксан, петролейный эфир) и их смеси в различных соотношениях, проявитель – УФ-излучение, пары йода.

© Попов Д. Н., Коптева Н. И., Шихалиев Х. С., Круговов Д. А., Менгеле Е. А., 2013

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker AC (300 МГц) в ДМСО-d₆ относительно ТМС.

1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он 1

К раствору 2,72 г (20 ммоль) амида антраниловой кислоты в смеси 20 мл ДМФА (N,N-диметилформамид) и 30 мл СН₃СООН, содержащему 10 мл конц НСl, прибавляют при 20 °С раствор 1,65 г (24 ммоль) NaNO₂ в 6 мл воды, постоянно перемешивая. Образовавшийся белый кристаллический осадок отделяют, перекристаллизовывают из смеси этанол:ДМФА (1:1), получают 1, выход 1,88 г (62%), т. пл. 205 – 206 °С.

Этил(4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3(4H)-ил) ацетат 2

0,75 г (5 ммоль) 1,2,3-бензотриазин-4(3H)-она, 15 мл ДМФА, 1 г карбоната калия, 0,8 мл (7,5 ммоль) этилового эфира хлоруксусной кислоты выдерживают при температуре 115-120 °С в течение 10 часов, охлаждают и выливают в 20 мл воды. Осадок отделяют, высушивают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1 г (60%), т. пл. 87 – 89 °С.

Гидразид (1,2,3-бензотриазин-3-ил)уксусной кислоты 3

В 10 мл этанола растворяют 0,7 г (3 ммоль) вещества 2, прибавляют 0,5 мл (6 ммоль) гидразингидрата и кипятят 12 часов. Охлаждают смесь и отфильтровывают образовавшиеся кристаллы. Получают продукт 3. Выход 0,5 г (76%), т. пл. 235 – 237 °С

2-(трифторметил)-хиназолин-4(3Н)-он 4

0,7 г (5 ммоль) амида антраниловой кислоты растворяют при нагревании в минимальном количестве абс. бензола (10-15 мл), прибавляют 0,8 мл (6,5 ммоль) этилового эфира трифторуксусной кислоты, три капли фторида бора (в диэтиловом эфире) и кипятят 5 час. Охлаждают смесь и отфильтровывают образовавшиеся кристаллы. Выход 0,8 г (75%), т. пл. 125 – 126 °С.

2-(трифторметил)-3-аминохиназолин-4(3Н)-он 5

В 20 мл абсолютного бутанола растворяют 0,64 г (3 ммоль) 2-(трифторметил)-хиназолин-4(3Н)-она, прибавляют 0,5 мл (10 ммоль) гидразингидрата и кипятят 6 часов. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают из водного этанола и высушивают в вакууме. Выход 0,38 г (55%), т. пл. 145 – 147 °С.

2-(трифторметил)-4-этоксихиназолин 6

В 20 мл абсолютного этанола растворяют 0,7 г (3 ммоль) натрия, прибавляют 0,64 г (3 ммоль) 2-(трифторметил)-хиназолин-4(3Н)-она и кипятят 30 минут. К полученному раствору прибавляют 1 г (10 ммоль) бромистого этила и кипятят ещё 12 часов. Выход 0,49 г (53%) т. пл. 152 – 153 °С.

Найдено, %: С 54,82; Н 3,90; N 11,87.

$C_{11}H_9N_2OF_3$.

Вычислено, %: С 54,54; Н 3,74; N 11,56.

2-(трифторметил)-4-ариламинохиназолин 7а-в

К суспензии 0,24 г (1 ммоль) 2-(трифторметил)-4-этоксихиназолина в 5 мл абсолютного толуола прибавляют 1,5 ммоль соответствующего ароматического амина и кипятят 1 час, охлаждают и разбавляют гексаном.

Образовавшийся осадок отфильтровывают и высушивают в вакууме.

Получают 2-(трифторметил)-4-фениламинохиназолин (7а) с выходом 60 %, т. пл. 162 – 164 °С.

Найдено, %: С 62,59; Н 3,79; N 14,80.

$C_{15}H_{10}N_3F_3$.

Вычислено, %: С 62,29; Н 3,49; N 14,52.

2-(трифторметил)-4-(п-метилфениламино)хиназолин (7б), выход 43 %, т. пл. 160 – 161 °С.

Найдено, %: С 63,54; Н 4,26; N 14,08.

$C_{16}H_{12}N_3F_3$.

Вычислено, %: С 63,36; Н 3,99; N 13,86.

2-(трифторметил)-4-(п-нитрофениламино)хиназолин (7в), выход 76 %, т. пл. 184 – 186 °С.

Найдено, %: С 54,16; Н 2,99; N 16,88.

$C_{15}H_{10}N_4O_2F_3$.

Вычислено, %: С 53,90; Н 2,71; N 16,76.

N,N-диметил-N'-(2-цианофенил)-метан-имидамид 8

0,35 г (3 ммоль) о-аминобензонитрила и 0,6 г (5 ммоль) N,N-диметилацетата диметилформамида растворяют в 5 мл N,N-диметилацетамида и кипятят 2ч. Затем охлаждают несколько часов и отфильтровывают образовавшиеся кристаллы. Т. пл. 86 – 88 °С. Выход 0,38 г (70%).

2-арил-1,2,4-триазоло[1,5-с]хиназолины 9а-е

Эквимольные количества соединения 8 и соответствующего гидразида карбоновой кислоты кипятят в растворе диоксана несколько часов в присутствии каталитических количеств триэтиламина. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ДМФА с этанолом или диоксаном. Характеристики соединений приведены в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно [4, 5], что диазотирование амида антраниловой кислоты (как и ее метилового эфира в присутствии гидроксида аммония) приводит к гетероциклизации с образованием 1,2,3 – бензотриазин-4(3Н)-она 1 (схема 1):

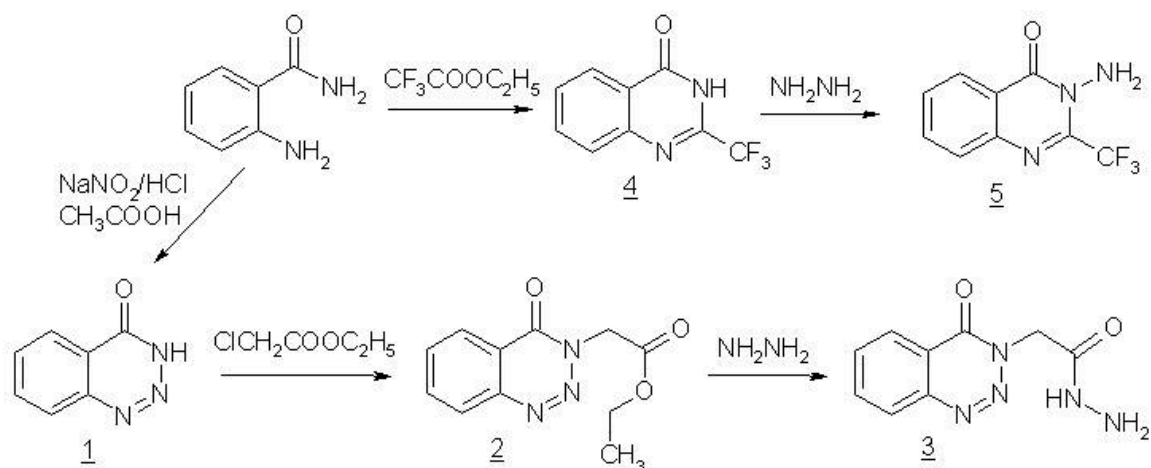


Схема 1

Нами осуществлено не описанное ранее взаимодействие бензотриазинона 1 с этилхлорацетатом в растворе ДМФА при нагревании, которое приводит к образованию этил(4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3(4Н))-ацетата 2.

При обработке гидразингидратом соединение 2 превращается в гидразид 3 (схема 1). ЯМР ^1H – спектр вещества 2 содержит сигналы протонов метильной (1.24 м.д.) и метиленовой (4.20 м.д.) групп этильного фрагмента, метиленовой группы (5.25 м.д.), связанной непосредственно с гетероциклом, и сигналы четырех ароматических протонов (7.95 – 8.30 м.д.). Поглощение при 1688 см^{-1} в ИК – спектре также согласуется с алкилированием по NH – группе соединения 1.

Цикл 2-(трифторметил)хиназолин-4(3Н)-она входит в состав структур с различной, биологической активностью [6, 7]. Однако известные способы его конструирования не лишены недостатков. Один из них основан на взаимодействии антраниловой кислоты с ангидридом трифторуксусной кислоты, с дальнейшей рециклизацией бензоксазинового цикла в хиназолиновый [7]. Второй способ [8], также двухстадийный, включает взаимодействие антранилнитрила с галогенангидридом трифторуксусной кислоты с образованием N-ацилпроизводного, которое циклизуется в присутствии перекиси водорода в щелочной среде.

Нами разработан одностадийный способ синтеза этого соединения. Под действием на антраниламид этилового эфира трифторук-

сусной кислоты в присутствии эфира трифтористого бора, замыкается диазиновый цикл с образованием 4. Этот метод синтеза является более удобным, учитывая одностадийность, высокий выход продукта и доступность исходных веществ. В ЯМР ^1H – спектре соединения 4 наблюдаются сигналы в области 7.30 – 8.00 м.д. (4Н, аром.) и 11.70 м.д. (1Н, NH).

Ввиду низкой химической активности карбонильного углерода лактамного фрагмента к действию нуклеофильных реагентов реакция 4 с гидразингидратом приводит к образованию 2-(трифторметил)-3-аминохинозолин-4(3Н)-она 5 (схема 1), что подтверждается отсутствием в ЯМР ^1H – спектре сигнала протона NH – группы цикла (11.70 м.д.) и появлением сигналов протонов NH_2 – группы (9.80 м.д.). Соединение 5 может быть использовано для синтеза новых енаминов, шиффовых оснований, конденсированных гетероциклических структур.

В данной работе проведено алкилирование бромистым этилом промежуточно полученного натриевого производного вещества 4, способствующее селективному образованию 2-(трифторметил)-4-этоксихиназолина 6 (схема 2).

ИК – спектр соединения 6 не содержит полос валентных колебаний $>\text{C}=\text{O}$ групп. А в ЯМР ^1H – спектре 6 отсутствуют сигналы протона NH - или OH – групп, но появляются сигналы протонов этильной группы. Всё это подтверждает структуру 6.

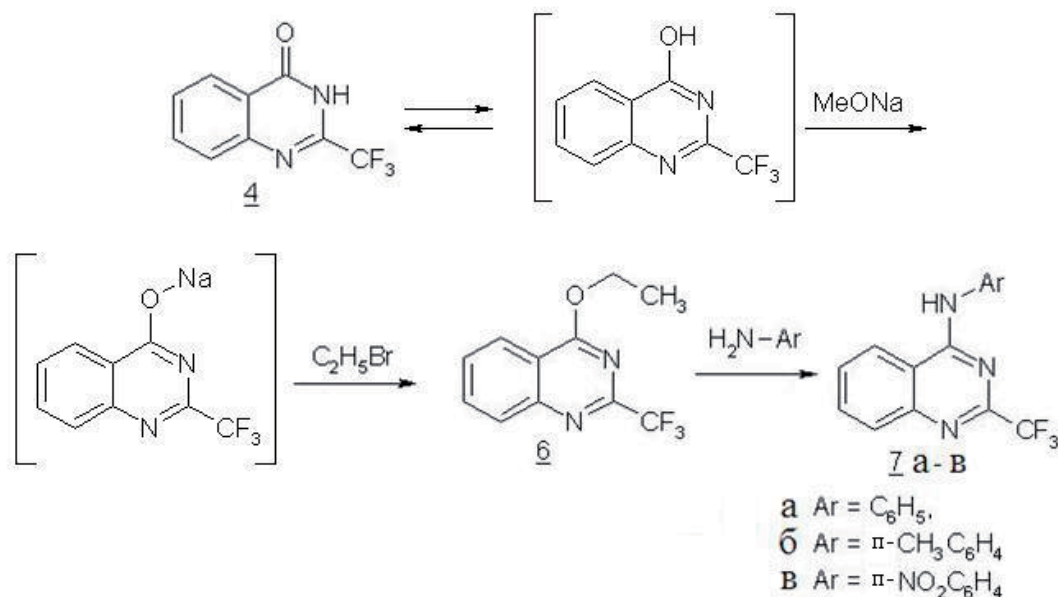


Схема 2

Нуклеофильное замещение этокси- группы в молекуле 6 на ариламиногруппу приводит к образованию 2-(трифторметил)-4-аминоарилхиназолинов 7 а-в (а Ar = C₆H₅, б Ar = *p*-CH₃C₆H₄, в Ar = *p*-NO₂C₆H₄).

В спектрах ЯМР ¹H соединений 7 а-в отмечены сигналы ароматических протонов (7.30 – 8.30 м.д.) и аминогруппы (9.60 м.д.).

С целью синтеза новых конденсированных полигетероатомных систем изучены также превращения нитрила антралиновой кислоты.

Известные методы синтеза 1,2,4-триазоло[1,5-с]хиназолинов дают замещен-

ный во втором и в четвертом положении продукт [9, 10].

В нашей работе предложен новый метод синтеза 2-замещенных 1,2,4-триазоло[1,5-с]хиназолинов, не имеющих заместителей в хиназолиновом цикле. При взаимодействии антранилнитрила и димилацетала диметилформамида получен N,N-диметил-N¹-(2-цианофенил)-метанимидаид 8 (схема 3).

Соединение 8 циклизуется под действием гидразидов ароматических, алифатических и гетероциклических карбоновых кислот, приводя к 2-замещенным 1,2,4-триазоло[1,5-с]хиназолинам (схема 3).

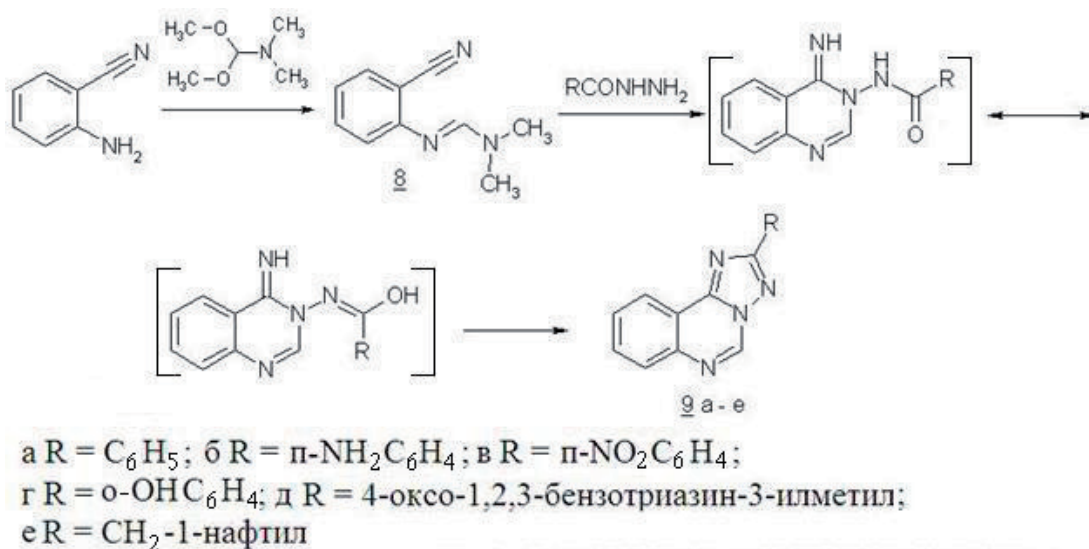


Схема 3

Характеристики соединений 9 а-е представлены в таблице 1. Их строение подтверждено также данными ИК – спектров.

Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор N 02.G25.31.0007

при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации и федеральной целевой программе «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы, соглашение № 14.В37.21.2038.

Таблица 1.

Характеристики 2-замещенных триазолохиназолинов.

Соединение	Брутто-формула	Найдено/Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	Данные ЯМР ¹ H-спектров δ, м.д.
		С	Н	N			
9а	C ₁₅ H ₁₀ N ₄	<u>73.42</u> 73.16	<u>4.29</u> 4.09	<u>22.91</u> 22.75	185-6	58	7.5 – 8.6 (9H, ароматич.); 9.4 (1H, СН пиримид.)
9б	C ₁₅ H ₁₁ N ₅	<u>69.18</u> 68.95	<u>4.48</u> 4.24	<u>27.04</u> 26.80	200-2	65	6.0 (2H, NH ₂); 6.9 – 8.2 (8H, ароматич.); 10.3 (1H, СН пиримид.)
9в	C ₁₅ H ₉ N ₅ O ₂	<u>62.12</u> 61.86	<u>3.29</u> 3.11	<u>24.30</u> 24.04	286-8	40	7.8 – 8.6 (8H, ароматич.); 9.5 (1H, СН пиримид.)
9г	C ₁₅ H ₁₀ N ₄ O	<u>68.90</u> 68.69	<u>3.99</u> 3.84	<u>21.58</u> 21.36	190-2	60	7.1 – 8.5 (8H, ароматич.); 9.8 (1H, СН пиримид.); 10.5 (1H, OH)
9д	C ₁₇ H ₁₁ N ₇ O	<u>62.27</u> 62.00	<u>3.59</u> 3.37	<u>30.01</u> 29.77	274-5	60	5.9 (2H, CH ₂); 7.8 – 8.4 (8H, ароматич.); 9.5 (1H, СН пиримид.)
9е	C ₂₀ H ₁₄ N ₄	<u>77.70</u> 77.40	<u>4.72</u> 4.55	<u>18.32</u> 18.05	188- 190	45	4.8 (2H, CH ₂); 7.5 – 8.5 (11H, ароматич.); 9.3 (1H, СН пиримид.)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Potential DNA bis-intercalating agents: synthesis and antitumor activity of novel, conformationally restricted bis(9-aminoacridines) / D. Gary Jaycox [et al.] // J. Het. Chem. — 1987. — Vol. 24, №5. — P. 1405-1408.

2. Цианамиды в реакциях циклизации с антранилатами, 2-аминофенилкетонами и метил-2-(3-оксопиперазин-2-ил)ацетатом / X. С. Шихалиев [и др.] // Изв. РАН. Сер. хим. — 2008. — №1. — С. 164-170.

3. Synthesis of quinazolino[3,2-d]-1,4-benzodiazepin-6,9(5H,7H)-diones / G. Bock Mark [et al.] // Heterocycles. — 1985. — Vol. 23, №2. — P. 273-276.

4. Geckeler K. / Eine einfache synthese von 1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on / K. Geckeler, J. Metz // Arch. Pharm. — 1979. — Vol. 312, №10. — P. 843-844.

5. Oxidative rearrangement of N-amino-pyrazoles to 1,2,3-triazines HPT 1 / A. J. Boulton [et al.] // J. Chem. Soc. Perkin Trans. — 1986. — №7. — P. 1249-1253.

6. Studies on biologically active compounds. II. Chemical modification of 6-amino-2-fluoromethyl-3-(o-tolyl)-4(3H)-quinazolinone and the CNS depressant activities of related compounds / T. Junichi [et al.] // Chem. Pharm. Bull. — 1979. — Vol. 27, №11. — P. 2675-2687.

7. Folate analogues. 32. Synthesis and biological evaluation of 2-desamino-2-methyl-N¹⁰-propargyl-5,8-dideazafolic acid and related compounds / D. Patil Sharadbala [et al.] // J. Med. Chem. — 1989. — №32. — P. 1284-1289.

8. Greiner J. / Synthèse et caractéristiques spectrales de F-alkyl-2 dihydro-3,4 oxo-4 quinazolines / J. Greiner, R. Pastor, A. Cambon // J. Fluor. Chem. — 1981. — Vol. 18, №2. —

P. 185-195.

9. El-Sherief H. A. / Quinazoline derivatives from 2-phenyl-4-quinazolinyldiazine / H. A. El-Sherief, A. M. Mahmoud, A. A. Esmail // Bull. Chem. Soc. Jap. — 1984. — Vol. 57, №4. — P. 1138-1142.

10. Benkhoud M. L. / Action des hydrazides sur les imidates nouvelle voie d'acces aux 1,2,4-triazolo[1,5-c]quinazolines et aux 1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidines / M. L. Benkhoud, H. Mraïhi, B. Baccar // J. Soc. Chim. Tunis. — 1989. — №2. — P. 3-8.

Попов Дмитрий Николаевич – магистр, химический факультет, Воронежский государственный университет; e-mail: D216@mail.ru

Popov Dmitry N. – student, Department of Organic Chemistry, Voronezh State University; tel. 89518518253, e-mail: D216@mail.ru

Коптева Наталия Ивановна – к.х.н. доцент, химический факультет, Воронежский государственный университет, тел.: (4732) 208521

Kopteva N. I. – associate professor, Department of Organic Chemistry, Voronezh State University; tel. (4732) 208521

Шихалиев Хидмет Сафарович – д.х.н., заведующий кафедрой органической химии; Воронежский Государственный Университет; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Shikhaliev Khidmet S. – Dr. Sci., professor, Head of the organic chemistry department, Voronezh State University; tel.: (473) 2208433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Круговов Дмитрий Александрович – к.х.н., старший научный сотрудник, Институт химической физики им. Н.Н. Семенова, e-mail: Kagur1982@mail.ru

Krugovov Dmitry A. – PhD, Senior Research Fellow, N.N. Semenov Institute of Chemical Physics; e-mail: Kagur1982@mail.ru

Менгеле Елена Алексеевна – к.х.н., научный сотрудник, Институт химической физики им. Н.Н. Семенова; e-mail: Elena-mengele@yandex.ru

Mengele Elena A. – PhD, Researcher, N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, tel: 89266514083, e-mail: Elena-mengele@yandex.ru