УДК 547. 831. 1. 785. 5. 07

Л. М. Вострова, М. В. Гренадьорова, Л. Г. Кладько, Г. М. Кириченко
Одеській національний університет, Проблемна науково-дослідна лабораторія синтезу лікарських препаратів,
вул Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна.

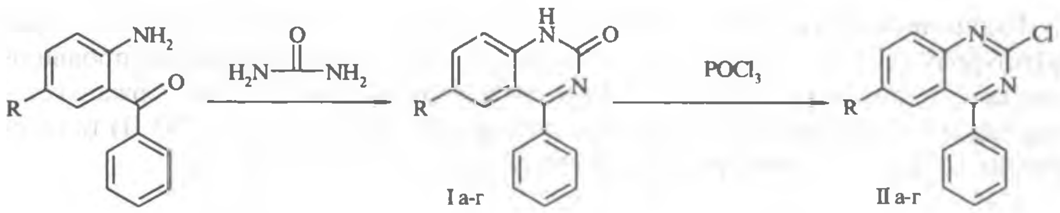
СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 2-ГЕТЕРИЛХІНА-ЗОЛІНІВ

Сплавленням заміщених о-циланілінів з сечовиною отримані відповідні хіназолін-2-они.

Ключові слова: синтез, властивості, гетерилхіназоліни, гідразони

З літератури відомо, що похідні хіназолін-2 та хіназолін-4-онів проявляють широкий спектр біологічної активності: антималярійної, жарознижуючої, гіпотензивної, протизапалювальної дії [2]. Це і з'явилось причиною подальшого цілеспрямованого дослідження методів синтезу цих сполук.

Ця робота присвячена дослідженню методів синтезу, будови, хімічних перетворювань 6-заміщених хіназолінонів-2.



I а-г

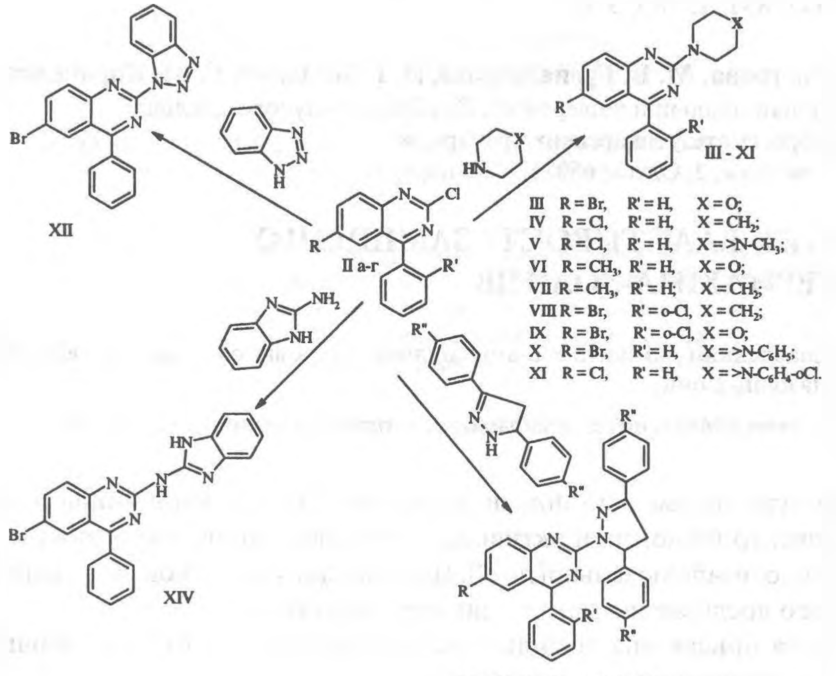
II а-г

Iа R = Cl, R' = H
Iб R = Br, R' = H
Iв R = CH_3, R' = H
Iг R = Br, R' = o-Cl

IIа R = Cl, R' = H
IIб R = Br, R' = H
IIв R = CH_3, R' = H
IIг R = Br, R' = o-Cl

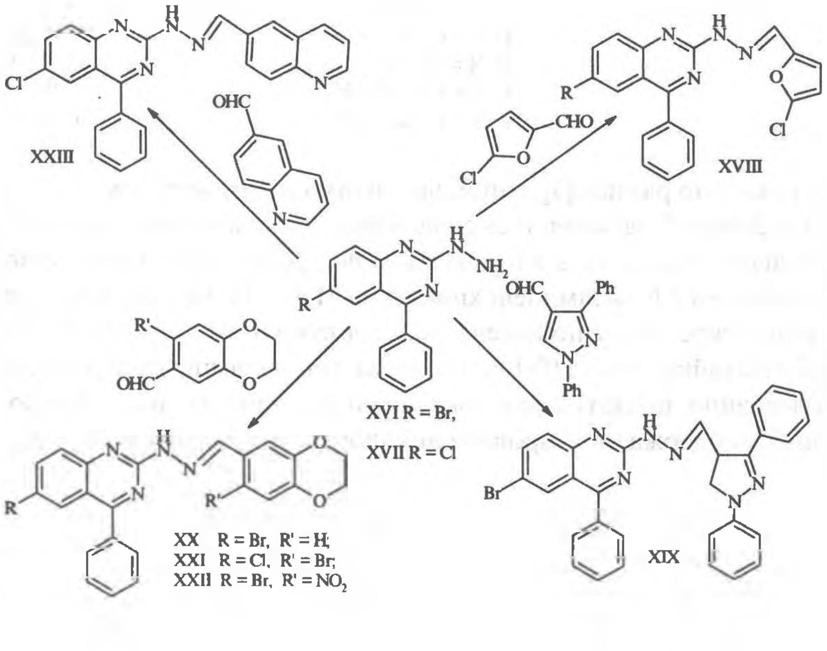
Як було показано раніше [3], найбільш оптимальним методом синтезу заміщених хіназолін-2-онів (Iа-в) являється сплавлення о-циланілінів з сечовиною. Сполуки (I а-в) легко реагують з хлороксидом фосфору і при цьому утворюють з кількісним виходом 2,6-дизаміщені хіназоліни II а-в. Нами вивчалась реакція заміщення аніону галогена у положенні «2» сполук (II а-г) у розчині ДМФА при температурі реакційної маси 110-140 °С на різні гетериламіни (піперазін, морфолін, заміщені піперазини, бензотріазол, 2-амінобензімідазол, заміщені піразоліни), що дало можливість одержати з хорошим виходом 2-гетерилхіназоліни (III-XV):

© Л. М. Вострова, М. В. Гренадьорова, Л. Г. Кладько, Г. М. Кириченко, 2000



XIV R = Br, R' = H, R" = Br,
XV R = Br, R" = H, R" = OCH_3

Раніше нами була вивчена антимікробна активність гетерил гідразонів 5-нітрофурфуролу [4], при цьому було показано, що найбільшу активність проявили похідні 2-гідразинхіназолінів. Продовжуючи ці дослідження, нами одержані гетерилгідразони на підставі 6-заміщених 2-гідразинохіназолінів (XVI,XVII) та гетерилальдегідів – похідних фурану, піразолу, бензодіоксану, хіноліну:



Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук приведені у таблиці 1. Будова, елементний склад речовин підтверджені за допомогою ІЧ-, ПМР-спектрів та даними елементного аналізу. У ІЧ-спектрах речовин III-XV присутні інтенсивні смуги валентних коливань азометинового зв'язку, супряженого з -C=C- зв'язками ароматичних кілець, при 1590-1615 $см^{-1}$; в ІЧ-спектрах гетерилгідразонів XVIII-XXIII присутні смуги поглинання, які відповідні за коливання груп NH, C=N, C=C, NO_2 в області 3100-3300, 1600-1620, 1340-1345 $см^{-1}$. В залежності від характеру гетероцикла сполук XVIII-XXIII у спектрах присутні такі набори смуг поглинання: азометинового зв'язку та хіназолінового циклу при ν=1650-1660, 1550-1600, 1450-1500 $см^{-1}$, фуранового кільця – 1000-1015, 965-975, 800-820 $см^{-1}$ (сполуки XVIII).

ПМР-спектри речовин III-XI містять уширені сигнали протонів CH_2 -груп: піперидинового кільця – δ = 1.6-1.7 та 4.0-4.1 м.д.; морфолінового кільця – δ = 3.7-3.9 м.д.; заміщеного піперазінового кільця – δ = 2.5-2.6 м.д. та 4.0-4.1 м.д.. В ПМР-спектрах сполук XIV, XV, вміщуючих піразолінове кільце, присутні сигнали протонів метиленової та метинової груп при δ = 3.9-4.1 м.д. та δ = 5.8-5.9 м.д., а також сигнали протонів метокси-групи при δ =3.7-3.8 м.д. (6Н). ЯМР-спектри гетерилгідразонів XVIII-XXIII містять сигнали метинового протону азометинового зв'язку при δ =8.2-8.4 м.д. (синглет 1Н) та сигнал протона NH-груп гідразону при δ = 11.4-11.6 м.д.. В залежності від характеру альдегіда у гідразиновому фрагменті у спектрах присутні такі сигнали: синглет CH_2-груп бензодіоксанового кільця при δ = 4.3-4.4 м.д. (4Н) (сполуки XX-XXII), метиновий протон піразольного кільця при δ = 8.9 м.д.(сполука XIX), сигнали β-протонів фурану при δ = 6.6 м.д. та δ = 5.9 м.д. (сполука XVIII).

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики заміщених хіназолинів (III-XXXIII)

N п/п	Вихід, %	Т пл. °C (розчинник)	Знайдено, %			Брутто формула	Розраховано, %			Молекулярна маса
			C	H	N		C	H	N	
III	88	173-175 (ацетон)	58.3	4.2	11.3	$C_{18}H_{16}BrN_3O$	58.3	4.3	11.3	370.0
IV	80	145-147 (ацетон)	70.6	5.7	12.9	$C_{19}H_{18}ClN_3$	70.4	5.5	13.0	323.5
V	67	135-137 (етанол)	67.5	5.5	16.6	$C_{19}H_{19}ClN_4$	67.3	5.6	16.5	338.5
VI	85	148-150 (ацетон)	74.5	6.3	13.6	$C_{19}H_{19}N_3O$	74.7	6.2	13.7	305.0
VII	90	101-103 (ацетон)	79.4	7.0	13.9	$C_{20}H_{21}N_3$	79.2	6.9	13.8	303.0
VIII	83	120-121 (етанол)	56.8	4.0	10.5	$C_{19}H_{17}BrClN_3$	56.7	4.2	10.4	402.5
IX	81	148-150 (ацетон)	53.5	3.4	10.5	$C_{18}H_{15}BrClN_3O$	53.4	3.6	10.4	404.4
X	92	170-172 (ацетон)	64.5	4.8	12.4	$C_{24}H_{21}BrN_4$	64.7	4.7	12.5	445.0
XI	72	135-137(ацетон:EtOH, 1:1)	66.4	4.5	13.0	$C_{24}H_{20}Cl_2N_2$	66.3	4.6	12.9	434.0
XII	90	232-234 (ДМФА)	59.8	3.1	17.2	$C_{20}H_{12}BrN_5$	59.7	2.9	17.4	402.0
XIII	73	300-302(ацетон:ДМФА, 2:1)	60.4	3.5	10.6	$C_{21}H_{14}BrN_5$	60.5	3.3	10.7	416.0
XIV	82	283-285(ацетон:ДМФА, 2:1)	52.2	2.9	8.5	$C_{29}H_{19}Br_3N_4O$	52.4	2.8	8.4	663.0
XV	78	202-204 (етанол)	60.3	4.1	10.1	$C_{31}H_{24}BrN_4O_2$	60.5	4.2	9.9	564.0
XVIII	79	186-188 (етанол)	53.7	2.9	13.0	$C_{19}H_{12}BrClN_4O$	53.5	2.8	13.1	427.5
XIX	75	195-197 (етанол)	65.9	3.9	15.3	$C_{30}H_{21}BrN_6$	66.0	3.8	15.5	545.0
XX	88	218-220 (етанол)	60.0	3.1	12.4	$C_{23}H_{15}BrN_4O_2$	60.1	3.2	12.2	459.0
XXI	84	243-244 (ацетон)	60.1	2.9	11.2	$C_{23}H_{14}BrClN_4O_2$	59.9	2.8	11.3	493.5
XXII	72	267-269(ДМФА:EtOH, 2:1)	55.9	2.9	13.8	$C_{23}H_{14}BrN_5O_4$	55.8	2.8	14.0	494.0
XXIII	82	279-280 (етанол)	70.2	4.1	16.8	$C_{24}H_{16}ClN_5$	70.3	3.9	17.0	409.5

Експериментальна частина

Контроль за ходом реакцій та чистотою одержаних сполук здійснювали методами ТШХ на платівках Silufol UV-254 у системі – ацетон:гексан = 1:2 з проявленням їх парами йоду, розчином $KMnO_4$ та УФ-опромінюванням. ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі «Perkin-Elmer-577» у таблетках KBr. Спектри ПМР знімали на спектрометрі «Brucker WP-200» з робочою частотою 200 Мгц у розчині ДМСО з внутрішнім стандартом - ТМС. Знайдені величини елементних аналізів відповідають розрахованим. Вихідні сполуки Іа-г, ІІа-г, XVI, XVII одержані нами згідно [3] та їх константи відповідають літературним даним.

6-хлор-4-феніл-2-[піперидил-1]-хіназолін (сполука IV, табл.1). Суміш 2.75 г (0.01 моля) речовини ІІа, 1.7 г (0.02 моля) піперидину, 5 мл ДМФА вносять у круглодонну колбу об'ємом 50 мл, обладнану механічною мішалкою, термометром, зворотним холодильником, нагрівають на силіконовій бані при перемішуванні до 130 °С (у бані) та витримують при цій температурі 30-40 хвилин (контроль по ТШХ), охолоджують, добавляють 10 мл етилового спирту, осад відфільтровують, промивають водою (~100 мл), сушать на повітрі, кристалізують із ацетону, вихід 2.6 г (80%). Аналогічно отримані сполуки III, V-XI.

6-бром-4-феніл-2-[3,5-ди(п-бромфеніл)-піразолініл-1]-хіназолін (XIV, табл.1) Суміш 3.2 (0.01 моля) сполуки ІІб, 3.8 г (0.01 моля) 3,5-ди-(п-бромфеніл)-піразоліну, 10 мл ДМФА вносять у круглодонну колбу об'ємом 50 мл, обладнану механічною мішалкою, термометром, зворотним холодильником, нагрівають на силіконовій бані при перемішуванні до 160 °С (у бані) та витримують при цій температурі 1.5 години (до затвердіння маси), охолоджують, добавляють 30 мл ацетону, осад відфільтровують, промивають декілька разів водою, висушують. Кристалізують із суміші - ДМФА:ацетон=1:2, вихід 4.6 г (70%).

6-хлор-4-феніл-2-(6-хінолініліденгідразіно-)хіназолін (сп.XXIII, табл. 1). В одногорлу колбу об'ємом 100 мл, обладнану зворотним холодильником, вносять 0.9 г (0.0033 моля) сполуки XVI, 60 мл етилового спирту та при кип'ятінні повністю розчинюють XVI; окремо в стакані розчинюють при нагріванні 0.6 г (0.004 моля) хінолін-6-альдегіду в 30 мл етилового спирту; одержані розчини зливають та кип'ятять 30 хвилин, випадає рясний жовтий осад, який відфільтровують, промивають етиловим спиртом, сушать, вихід 1.0 г (82%). Аналогічно одержані сполуки XVIII-XXII.

Література

1. *Гетероциклические* соединения / Под ред. Р. Эльдерфильда. — М.: Изд-во иностр. лит. — 1960. — Т. 6. — 360 с.
2. *Мезо- и макрогетероциклы* / Под ред. А. В. Богатского. — К.: Изд-во «Наукова думка». — 1986. — С. 95-101.
3. *Богатский А. В., Андронати С. А., Жилина З. И.* // Журн. органич. химии. — 1977. — 13. — № 8. — С. 1773-1780.
4. *Вострова Л. Н., Гренадёрова М. В., Недзвецкий В. С., Конуп И. П., Андреева Е. К., Бондарь А. Е.* // Хим. фарм. журн. — 1989. — № 5. — С. 584-587.

Вострова Л. Н., Гренадерова М. В., Кладько Л. Г., Кириченко А. М.
Одесский национальный университет, Проблемная
научно-исследовательская лаборатория синтеза лекарственных препаратов,
ул Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина.

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ГЕТЕРИЛХИНА-ЗОЛИНОВ

Резюме
Сплавлением замещенных о-ациланилинов с мочевиною получены соответствующие хиназолин-2-оны.

Ключевые слова: хиназолины,гидразоны, гетериламины, гетерилальдегиды, синтез.

Vostrova L. N., Grenadyorova M. V., Kladko L. G., Kirichenko A. M.
Odessa National University, Research Laboratory of drug design,
Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

SYTHESIS, PROPERTIES SUBSTITUTED 2-HETERYL-QUINAZOLI-NES

Summary
Interaction of o-acylanilines with urea lead to corresponding quinazolin-2-ones

Key words: synthesis, quinazoline, hydrazone, heterylaniline, heterylaldehyde