
ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ

Е. Г. Глухова, Т. П. Озерова, Г. Н. Солодунова, А. А. Озеров

Волгоградский медицинский научный центр,
лаборатория медицинской химии

СИНТЕЗ АЛИФАТИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ КЕТОНОВ ХИНАЗОЛИНОВОГО РЯДА

УДК 547.856.1

Алкилированием хиначолин-4(3Н)-она, 2-метил-, 6-бром- и 6-нитрохиначолин-4(3Н)-она алифатическими и ароматическими галоидметилкетонами получен ряд карбонильных производных хиначолин-4(3Н)-она – ценных полупродуктов для синтеза фармакологически активных веществ.

Ключевые слова: хиначолин, галоидметилкетон, алкилирование.

E. G. Glukhova, T. P. Ozerova, G. N. Solodunova, A. A. Ozerov

SYNTHESIS OF ALIPHATIC AND AROMATIC KETONES OF QUINAZOLINE SERIES

Alkylation of quinazolin-4(3H)-one, 2-methyl-, 6-brom- and 6-nitroquinazolin-4(3H)-one by aliphatic and aromatic haloid methyl ketones yielded a series of quinazolin-4(3H)-one carbonyl derivatives, valuable products in terms of synthesizing pharmacologically active substances.

Key words: quinazolin, haloid methyl ketone, alkylation.

Интерес к азотсодержащим гетероциклическим соединениям хиначолиновой природы определяется широким спектром биологической активности этих веществ, имеющих как природное [3], так и синтетическое [4] происхождение. В последние годы среди производных хиначолина были выявлены новые соединения, обладающие выраженной противосудорожной [5] и антидепрессантной [6] активностью, а также ряд веществ с иммуностропными свойствами [2]. Функциональные производные хиначолина, имеющие карбонильную группу в составе заместителя при атоме азота, открывают широкие синтетические возможности для получения новых веществ хиначолинового ряда на основе реакций нуклеофильного присоединения по двойной углерод-кислородной связи. Синтезу таких ценных промежуточных продуктов посвящена настоящая статья.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Синтез, исследование физико-химических свойств и спектральных характеристик новых

производных хиначолин-4(3Н)-она, содержащих фрагменты алифатических и ароматических метилкетонов в положении 3 гетероциклической системы.

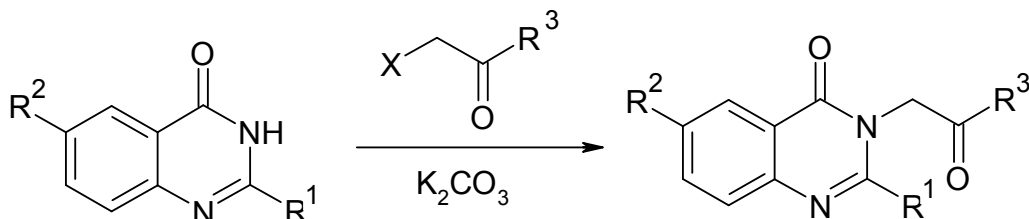
МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Синтез новых и описанных нами ранее [1] кетонов хиначолинового ряда был осуществлен путем N-алкилирования хиначолин-4(3Н)-она, а также его 2-метил-, 6-бром- и 6-нитропроизводных соответствующими галоидметилкетонами в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия в интервале температур 70–120 °С. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре Bruker AMXIII-400 в растворе диметилсульфоксида-D₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). ТСХ выполняли на пластинках Sorbfil, элюент – изопропиловый спирт, проявление в парах иода. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах

на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами обнаружено, что алкилирование калиевых солей хиназолин-4(3*H*)-она и его



где X = Cl или Br; R¹ = H или CH₃; R² = H, Br или NO₂;
R³ = CH₃, C(CH₃)₃, C₆H₅, 1-C₁₀H₇ или 2-C₁₀H₇

Наличие дополнительного метильного заместителя в положении 2 хиназолинового ядра практически не оказывает отрицательного влияния на выход продуктов N-алкилирования

2-метил-, 6-бром- и 6-нитропроизводных, образующихся *in situ* в среде диметилформамида из карбоната калия, легко реагируют с алифатическими и ароматическими хлорметил- и бромметилкетонами и приводят к целевым соединениям с выходом 51–83 % в соответствии со схемой:

по атому азота в положении 3, однако понижает температуру плавления веществ. Выход и физико-химические свойства синтезированных соединений представлены в таблице.

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Брутто-формула	Выход, %	Т. пл., °С
I	H	H	CH ₃	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂	62	166–168
II	H	H	C(CH ₃) ₃	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂	69	128,5–130
III	H	H	C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	83	156–158
IV	H	H	1-C ₁₀ H ₇	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	58	174–174,5
V	H	H	2-C ₁₀ H ₇	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	56	199–201
VI	H	Br	1-C ₁₀ H ₇	C ₂₀ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	63	217,5–220
VII	H	Br	2-C ₁₀ H ₇	C ₂₀ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	51	239–241,5
VIII	H	NO ₂	C(CH ₃) ₃	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₄	56	200–203
IX	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂	72	110,5–112,5
X	CH ₃	H	C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	79	161,5–163

Все синтезированные соединения представляют собой белые или светло-желтые кристаллические вещества, мало (за исключением соединения I) растворимые в воде, растворимые в 95%-м этиловом спирте и диметилсульфоксиде. Все соединения легко образуют в спиртовой среде стабильные соли с минеральными кислотами. Предварительное исследование фармакологических свойств новых карбонильных производных хиназолин-4(3*H*)-она на модели циклофосфановой иммунодепрессии выявило возможность использования этих веществ для коррекции иммунодефицитных состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез ряда новых алифатических и ароматических кетонов хиназолинового ряда, представляющих интерес в качестве интермедиатов для дальнейшей химической

модификации с целью синтеза фармакологически активных веществ, а также обладающих самостоятельной иммуностропной активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3-(2-Оксопропил)-4(3*H*)-хиназолинон (I).
10,0 г (68,4 моль) хиназолин-4(3*H*)-она, 12,5 г (90,4 ммоль) безводного карбоната калия и 100 мл безводного диметилформамида (Panreac) перемешивают 30 мин при комнатной температуре, добавляют 6,0 мл (75,3 ммоль) свежеперегнанного хлорацетона, перемешивают сначала 15 мин без нагревания, а затем 1 ч при температуре 70–80 °С. Фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме досуха, остаток экстрагируют 100 мл кипящего изопропилового спирта, горячий экстракт фильтруют и выдерживают в течение суток при температуре 0–5 °С. Выделившийся продукт отфильтровывают, промывают холодным изопропиловым спиртом, сушат

на воздухе и получают 8,65 г светло-желтого кристаллического вещества, выход 62 %, Т. пл. 166–168 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,25 с (3H, CH_3); 4,96 с (2H, CH_2); 7,55 т (1H, 8 Гц, H^6); 7,70 д (1H, 8 Гц, H^8); 7,84 т (1H, 8 Гц, H^7); 8,14 д (1H, 8 Гц, H^5); 8,22 с (1H, H^2).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27,47; 55,01; 121,70; 126,36; 127,50; 127,57; 134,84; 148,31; 148,37; 160,32; 202,01.

Остальные соединения получают аналогично.

3-(2-трет.-Бутил-2-оксоэтил)-4(3H)-хиназолинон (II).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,19 с (9H, CH_3); 5,10 с (2H, CH_2); 7,52 т (1H, 8 Гц, H^6); 7,69 д (1H, 8 Гц, H^8); 7,81 т (1H, 8 Гц, H^7); 8,12 д (1H, 8 Гц, H^5); 8,23 с (1H, H^2).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26,09; 43,09; 50,91; 121,70; 126,27; 127,40; 127,50; 134,72; 148,33; 148,58; 160,27; 208,68.

3-(2-Фенил-2-оксоэтил)-4(3H)-хиназолинон (III).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5,67 с (2H, CH_2); 7,54–7,77 м (5H, H^6 , H^8 , фенил); 7,87 т (1H, 8 Гц, H^7); 8,07–8,19 м (3H, H^5 , фенил); 8,39 с (1H, H^2).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 52,48; 121,77; 126,40; 127,53; 127,64; 128,40; 129,34; 134,51; 134,65; 134,86; 148,43; 148,61; 160,52; 193,14.

3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолинон (IV).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5,68 с (2H, CH_2); 7,56–8,63 м (11H, H^5 , H^6 , H^7 , H^8 , нафтил); 8,48 с (1H, H^2).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 54,56; 121,83; 125,18; 125,49; 126,44; 127,02; 127,56; 127,68; 128,56; 128,98; 129,19; 129,87; 132,60; 133,83; 133,94; 134,91; 148,49; 148,67; 160,62; 196,62.

3-[2-(2-Нафтил)-2-оксоэтил]-4(3H)-хиназолинон (V).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5,81 с (2H, CH_2); 7,55–8,89 м (11H, H^5 , H^6 , H^7 , H^8 , нафтил); 8,42 с (1H, H^2).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 52,49; 121,80; 123,59; 126,42; 127,56; 127,66; 128,14; 129,02; 129,45; 130,02; 130,66; 131,97; 132,46; 134,89; 135,78; 148,45; 148,76; 160,56; 193,09.

3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]-6-бром-4(3H)-хиназолинон (VI).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5,65 с (2H, CH_2); 7,57–8,62 м (10H, H^5 , H^7 , H^8 , нафтил); 8,46 с (1H, H^2).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 54,61; 120,01; 123,49; 125,03; 125,49; 126,92; 128,39; 128,61;

128,88; 130,02; 132,93; 133,75; 133,86; 133,95; 137,64; 147,56; 149,10; 159,57; 196,28.

3-[2-(2-Нафтил)-2-оксоэтил]-6-бром-4(3H)-хиназолинон (VII).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5,76 с (2H, CH_2); 7,60–8,81 м (10H, H^5 , H^7 , H^8 , нафтил); 8,39 с (1H, H^2).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 52,48; 119,95; 123,61; 124,22; 127,42; 128,05; 128,59; 128,95; 129,26; 129,93; 130,03; 130,33; 132,60; 135,87; 137,60; 149,11; 159,49; 162,77; 192,84; 211,30.

6-Нитро-3-(2-трет.-бутил-2-оксоэтил)-4(3H)-хиназолинон (VIII).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,24 с (9H, CH_3); 5,16 с (2H, CH_2); 7,86 д (1H, 8 Гц, H^8); 8,36 с (1H, H^2); 8,51 д (1H, 8 Гц, H^7); 8,80 с (1H, H^5).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26,13; 43,15; 51,04; 121,77; 122,38; 128,53; 129,47; 145,85; 151,67; 152,42; 159,54; 207,97.

2-Метил-3-(2-трет.-бутил-2-оксоэтил)-4(3H)-хиназолинон (IX).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,25 с (9H, CH_3); 2,40 с (3H, CH_3); 5,23 с (2H, CH_2); 7,47 т (1H, 8 Гц, H^6); 7,61 д (1H, 8 Гц, H^8); 7,79 т (1H, 8 Гц, H^7); 8,07 д (1H, 8 Гц, H^5).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22,89; 26,21; 43,31; 49,33; 119,86; 126,44; 126,60; 126,92; 134,72; 147,48; 155,22; 161,19; 209,05.

2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)-4(3H)-хиназолинон (X).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,49 с (3H, CH_3); 5,76 с (2H, CH_2); 7,49 т (1H, 8 Гц, H^6); 7,58–7,76 м (5 H, H^5 , H^8 , фенил); 7,82 т (1H, 8 Гц, H^7); 8,08–8,15 м (2H, фенил).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23,16; 50,95; 119,91; 126,51; 126,72; 126,99; 128,51; 129,28; 134,53; 134,77; 134,86; 147,55; 155,40; 161,41; 193,59.

ЛИТЕРАТУРА

1. Озерова Т. П., Глухова Е. Г., Ситникова Е. В. и др. // Совр. пробл. науки и образов. – 2010. – № 6. – С. 3.
2. Цибизова А. А., Тюренков И. Н., Самопруева М. А. и др. // Межд. журн. прикл. и фундам. исслед. – 2013. – № 11. – С. 71–72.
3. Arora R., Kapoor A., Gill N.S., et al. // Int. Res. J. Pharmacy. – 2011. – Vol. 2, № 12. – P. 22–28.
4. Jatav V., Mishra P., Kashaw S., et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – P. 135–141.
5. Nerkar A. G., Joshi P. P., Mohite S., et al. // Int. J. Pharmacy Pharm. Sci. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 331–335.
6. Tyurenkov I. N., Ozerov A. A., Solodunova E. A., et al. // Pharm. Chem. J. – 2013. – Vol. 47, № 5. – P. 239–242.