

УДК 547.461.4:547.722:547.856.1:542.951.1

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ФУРФУРИЛАМІДУ 3-АМІНО-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛІН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Ю.О.Шенгоф*, П.С.Арзуманов, В.П.Черних, Л.А.Шемчук

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: orgchem@ukrfa.kharkov.ua

* Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: хіназолінон; фурфуриламід; етоксалілхлорид; бурштиновий ангідрид; фталевий ангідрид; триазинохіназолін

Синтезовано фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонОВОЇ кислоти та досліджено його взаємодію з етоксалілхлоридом, бурштиновим, фталевим ангідридами та деякими монокарбоновими кислотами з метою пошуку нових біологічно активних сполук за рахунок введення активного фармакофору — карбоксильної групи та одержання похідних триазинохіназоліну.

SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 3-AMINO-4-OXO-3,4-DIHYDROQUINAZOLINE-2-CARBOXYLIC ACID FURFURYL-AMIDE

Yu. O. Shenhof, P. S. Arzumanov, V. P. Chernykh, L. A. Shemchuk

The 3-amino-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxylic acid furfurylamide has been synthesized and its interaction with ethoxalychloride, succinic and phthalic anhydrides and some monocarboxylic acids has been studied. It was made in order to find new biologically active compounds by introducing an active pharmacophore — the carboxylic group and obtaining triazinoquinazoline derivatives.

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ФУРФУРИЛАМИДА 3-АМИНО-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ю.А.Шенгоф, П.С.Арзуманов, В.П.Черных, Л.А.Шемчук

Синтезирован фурфуриламид 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонОВОЙ кислоты, изучено его взаимодействие с етоксалилхлоридом, янтарным, фталевым ангидридами и некоторыми монокарбоновыми кислотами с целью поиска новых биологически активных соединений за счет введения активного фармакофора — карбоксильной группы и получения производных триазинохиназолина.

Хіназолінова циклічна система привертає увагу дослідників протягом багатьох років, про що свідчить зростаюче з кожним роком число публікацій. Причин такого незгасаючого інтересу декілька: похідні хіназоліну досить широко розповсюджені в природі, вони навіть складають окрему групу так званих хіназолінових алкалоїдів, виділених з рослин 10 сімейств, а також з деяких мікроорганізмів — перший з таких алкалоїдів було виділено ще у 1888 р. Численні дослідження хімії хіназоліну показали, що хіназолінова структура є зручним об'єктом хімічної модифікації та дозволили виявити цілу низку біологічно активних речовин, що містять ядро вищезгаданої гетероциклічної системи і виявляють широкий спектр біологічної активності. На сьогодні деякі з алкалоїдів і біля 50 синтетичних похідних хіназоліну знайшли застосування в медичній практиці як снодійні, заспокійливі, жарознижуючі, транквілізуючі засоби [1-5].

У продовження пошуку нових біологічно активних речовин — похідних хіназолінону було

заплановано синтез фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонОВОЙ кислоти та дослідження його перетворень у реакціях з різноманітними похідними моно- та дикарбонОВИХ кислот. Раніше нами було показано, що введення фурфуриламідного фрагменту приводить до появи нетипових властивостей хіназолінового ядра, зокрема сприяє його гідролітичному розщепленню [6].

Синтез 3-аміно-2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (I) проводили нагріванням гідразиду антранілової кислоти з діетилоксалатом згідно з методикою [7]. Амідуванням аміноестеру (I) фурфуриламином у середовищі етанолу було одержано фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонОВОЙ кислоти (II) (схема 1).

Як відомо, введення в структуру синтезованих сполук карбоксильної групи дозволяє значно розширити межі хімічної модифікації, що є важливим фактором пошуку біологічно активних речовин. Тому було досліджено реакцію фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-кар-

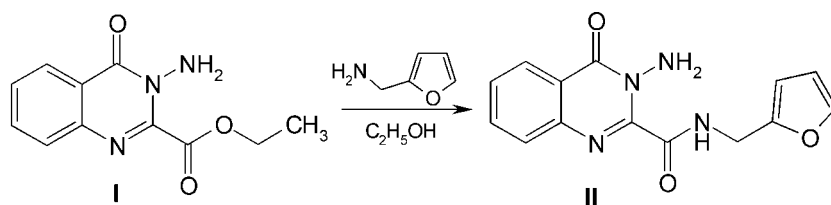


Схема 1

бонової кислоти (II) з етоксалілхлоридом, бурштиновим, фталевим ангідридами та деякими монокарбоновими кислотами та їх похідними.

Встановлено, що взаємодія фурфуриламиду (II) з етоксалілхлоридом у залежності від умов приводить до різних продуктів реакції. Етоксалілювання при кімнатній температурі дає очікуваний продукт ацилювання аміногрупи в положенні 3 хіназолінового кільця — сполуку (III) (схема 2).

З метою синтезу трициклічного конденсованого продукту на основі естероаміду (III) ми послідовно провели реакцію ацилювання та гетероциклізації в середовищі льодяної оцтової кислоти та ДМФА без виділення проміжного продукту ацилювання (III). Однак при проведенні етоксалілювання в середовищі льодяної оцтової кислоти з наступним нагріванням продукту ацилювання (III) був виділений 2-метил-3-фурфурил-3H-[1,2,4]триазино[6,1-b]хіназолін-4,10-діон (IV); нагрівання естероаміду (III) в середовищі льодяної оцтової кислоти також супроводжувалось переацилюванням з утворенням трициклічної похідної (V).

Спроба провести синтез у середовищі ДМФА супроводжувалась розщепленням естерної групи. Подібну поведінку естерної групи спостерігали в роботах [15, 16], а в роботах [8, 9] описано декарбоксілювання похідних хіназоліну з карбоксильною групою в 2 положенні і при цьому відзна-

чається легкість, з якою перебігає подібне перетворення. Як результат було одержано трициклічний продукт (V) — похідне 3-фурфурилтриазинохіназолінону. Останній також вдалося одержати з більшим виходом кип'ятінням сполуки (II) в мурашиній кислоті. В спектрі ЯМР ^1H сполуки (V) на відміну від спектра фурфуриламиду (II) зафіксовані вузькі синглети протонів групи CH_2 (δ 5,10 м.ч.) та сигналу H^2 триазино-хіназолінового ядра (δ 8,34 м.ч.), а сигнали протонів NH_2 та NH груп були відсутні.

Ацилювання оцтовим ангідридом фурфуриламиду (II) веде до утворення продукту (VI).

При кип'ятінні фурфуриламиду (II) з фталевим або бурштиновим ангідридами одержано іміди (VII) та (VIII) відповідно. Як відомо, утворення фталімідного циклу відбувається значно легше порівняно з іншими найбільш поширеними п'яти- та шестичленними циклічними імідами [10-13]. Якщо реакцію з бурштиновим ангідридом проводити без нагрівання, то спочатку можна виділити кислоту (IX), яка навіть при нетривалому нагріванні замикається в сукцинімід (VIII) [14].

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian M-200 (200 МГц) в DMCO-d_6 , внутрішній стандарт — ТМС. Елементний аналіз проводили на аналізаторі Carlo Erba CHNS-O EA 1108.

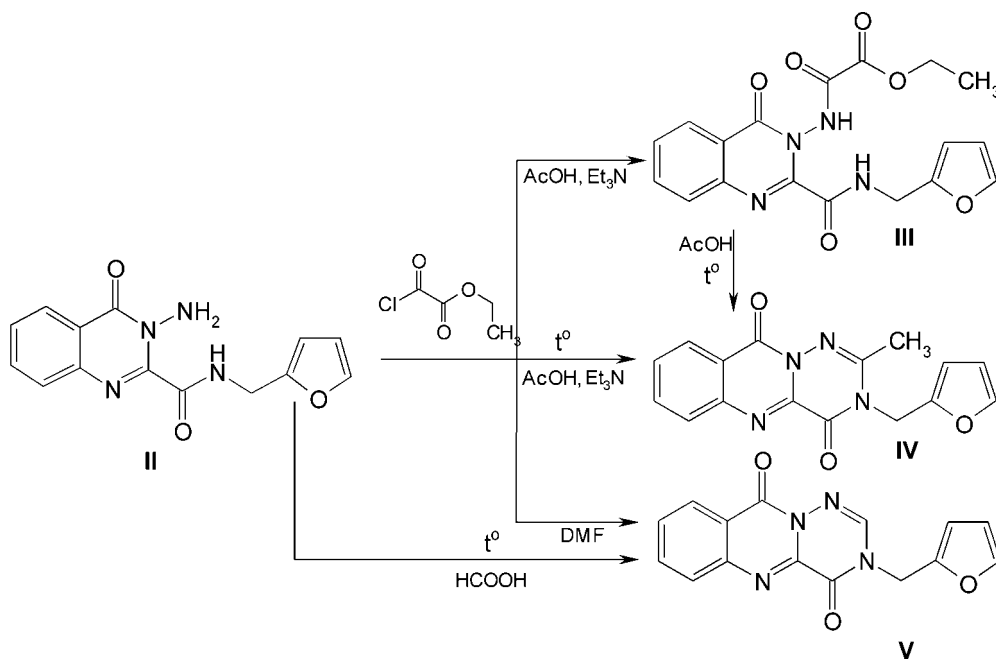


Схема 2

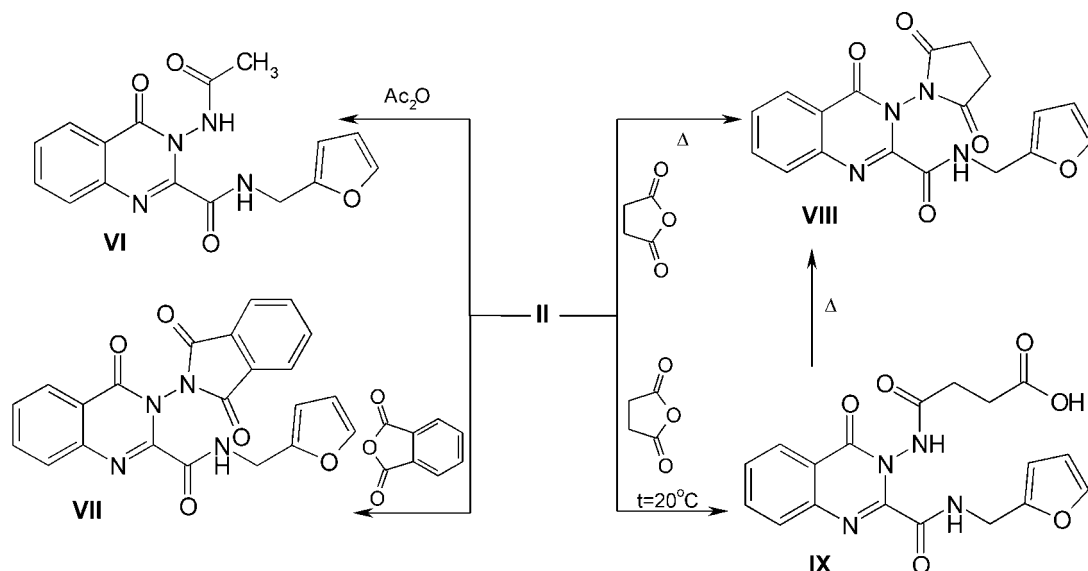


Схема 3

Фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (II). 2,33 г (0,01 Моль) 3-аміно-2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (I) розчиняють в етанолі, додають 0,93 мл (0,01 Моль) фурфуриламину. Нагрівають приблизно 10 хв при перемішуванні до утворення осаду. Осад, що утворився, промивають водою, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 70%. Т. пл. — 145-147°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4,50 д (2H, CH_2), 5,70 с (2H, NH_2), 6,40 м (2H, H^3 -, H^4 -фурану), 7,50 м (2H, H^5 -фурану, H^6), 7,70 д (1H, H^8), 7,90 т (1H, H^7), 8,20 д (1H, H^5), 9,20 т (1H, CONH). Знайдено, %: С 59,35, Н 4,18, N 19,60. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 59,15, Н 4,25, N 19,71.

Фурфуриламід 3-етоксаліламіно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (III). 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду (II) розчиняють у льодяній оцтовій кислоті і при охолодженні додають 1,4 мл (0,01 Моль) триетиламіну та по краплях при перемішуванні 1,2 мл (0,01 Моль) етоксалілхлориду. Залишають на добу, осад, що випав, промивають водою, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 80%. Т. пл. — 98-100°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,20 т (3H, CH_3), 3,80 к (2H, OCH_2), 4,50 д (2H, NHCH_2), 6,30 м (2H, H^3 -, H^4 -фурану), 7,40 м (2H, H^5 -фурану, H^6), 7,70 д (1H, H^8), 7,80 т (1H, H^7), 8,10 д (1H, H^5), 9,20 т (1H, NHCH_2), 11,10 с (1H, NNH). Знайдено, %: С 56,05, Н 3,97, N 14,38. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$. Вирахувано, %: С 56,25, Н 4,20, N 14,58.

2-Метил-3-фурфурил-3Н-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діон (IV). 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (II) розчиняють у мінімальній кількості льодяної оцтової кислоти. До одержаного розчину додають 1,4 мл (0,01 Моль) триетиламіну, потім по краплях при перемішуванні 1,2 мл (0,01 Моль) етоксалілхлориду і залишають на 6 год, далі нагрівають впродовж 1 год, розбавляють водою, фільтрують, сушать, кристалізують з

етилацетату. Вихід — 45%. Т. пл. — 232-234°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,50 с (3H, CH_3), 5,20 с (2H, CH_2), 6,50 м (2H, H^3 -, H^4 -фурану), 7,60 м (2H, H^5 -фурану, H^6), 7,90 м (2H, H^7 , H^8), 8,30 д (1H, H^5). Знайдено, %: С 62,21, Н 4,05, N 19,35. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 62,34, Н 3,92, N 19,17.

3-Фурфурил-3Н-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діон (V). а) 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (II) кип'ятять протягом 1 год в 10 мл мурашиної кислоти. Осад, що випав, промивають водою, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 65%. Т. пл. — 235-237°C. б) 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (II) розчиняють у мінімальній кількості диметилформаміду, далі по краплях при перемішуванні додають 1,2 мл (0,01 Моль) етоксалілхлориду і залишають на 6 год, після чого нагрівають впродовж 1 год. Одержаний осад промивають водою, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 55%. Т. пл. — 235-237°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5,10 с (2H, CH_2), 6,50 т (1H, H^4 -фурану), 6,60 д (1H, H^3 -фурану), 7,60 м (2H, H^5 -фурану, H^6), 7,90 м (2H, H^7 , H^8), 8,30 м (2H, H^5 , CH). Знайдено, %: С 61,35, Н 3,58, N 19,21. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 61,22, Н 3,43, N 19,04.

Фурфуриламід 3-ацетиламіно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (VI). До 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду (II) додають 15 мл оцтового ангідриду і перемішують 1 год. Осад, що утворився промивають етанолом, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 45%. Т. пл. — 143-145°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,20 с (3H, CH_3), 4,20 д (2H, CH_2), 6,30 м (2H, H^3 -, H^4 -фурану), 7,60 м (2H, H^5 -фурану, H^6), 7,80 д (1H, H^8), 8,10 т (1H, H^7), 8,20 д (1H, H^5), 9,70 т (1H, NHCH_2), 10,90 с (1H, NNH). Знайдено, %: С 58,62, Н 4,13, N 16,98. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вирахувано, %: С 58,89, Н 4,32, N 17,17.

Фурфуриламід 3-фталімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (VII). 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду (II) при нагріванні розчиняють в мінімальній кількості льодяної оцтової кислоти. Окремо розчиняють в льодяній оцтовій кислоті 1,48 г (0,01 Моль) фталевого ангідриду та змішують розчини, після чого нагрівають 1 год. Осад, що утворився, промивають етанолом, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Т. пл. — 166-168°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4,30 д (2H, CH_2), 6,20 м (2H, H^3 -, H^4 -фуран), 7,20 д (1H, H^5 -фуран), 7,80 т (1H, H^6), 7,90-8,10 м (6H, Ar), 8,20 д (1H, H^5), 10,00 т (1H, NHCH_2). Знайдено, %: C 63,89, H 3,54, N 13,65. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$. Вирахувано, %: C 63,77, H 3,41, N 13,52.

Фурфуриламід 3-сукцинімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (VIII). а) 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду (II) розчиняють при нагріванні в 15 мл льодяної оцтової кислоти. До одержаного розчину додають 1,0 г (0,01 Моль) бурштинового ангідриду, попередньо розчиненого в 10 мл льодяної оцтової кислоти, після чого кип'ятять впродовж 1 год. Осад, що утворився, промивають етанолом, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 60%. Т. пл. — 170-172°C. б) 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду (II) розчиняють при нагріванні в 15 мл льодяної оцтової кислоти. Після охолодження до одержаного розчину додають 1,0 г (0,01 Моль) бурштинового ангідриду, попередньо розчиненого в 10 мл льодяної оцтової кислоти, залишають на добу. Без виділення одержаного осаду суміш нагрівають 1 год. Новий осад, що утворився, промивають етанолом, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Ви-

хід — 54%. Т. пл. — 170-172°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,80-3,00 м (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4,30 д (2H, CH_2), 6,20 д (1H, H^3 -фуран), 6,40 т (1H, H^4 -фуран), 7,50 д (1H, H^5 -фуран), 7,60 т (1H, H^6), 7,70 д (1H, H^8), 8,00 т (1H, H^7), 8,10 д (1H, H^5), 9,70 т (1H, NHCH_2). Знайдено, %: C 59,28, H 3,96, N 15,43. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$. Вирахувано, %: C 59,02, H 3,85, N 15,29.

N-(2-Фурфурилкарбамоїл-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-сукцинімінова кислота (IX). 2,84 г (0,01 Моль) фурфуриламиду (II) розчиняють при нагріванні в 15 мл льодяної оцтової кислоти. Після охолодження до одержаного розчину додають 1,0 г (0,01 Моль) бурштинового ангідриду, попередньо розчиненого в 10 мл льодяної оцтової кислоти, залишають на добу. Утворений осад промивають етанолом, фільтрують, сушать, кристалізують з етанолу. Вихід — 60%. Т. пл. — 190-192°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4,30-4,40 м (4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 6,30 д (2H, NHCH_2), 7,50-8,00 м (6H, Ar + фуран), 8,10 т (1H, H^8), 9,30 т (1H, NHCH_2), 11,10 с (1H, NHCO), 12,0 с (1H, COOH). Знайдено, %: C 56,03, H 3,97, N 14,23. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$. Вирахувано, %: C 56,25, H 4,20, N 14,58.

Висновки

Встановлено, що взаємодія фурфуриламиду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти з етоксалілхлоридом у залежності від умов приводить до різних продуктів реакції, в тому числі і трициклічних. Ацилюванням фурфурил-аміду (II) ангідридами оцтової та бурштинової кислот одержані нециклічні похідні (VI, IX), а також іміди (VII) та (VIII) з фталевим або бурштиновим ангідридами відповідно.

Література

1. Panneerselvam P., Ahmad R.B., Sankar Reddy D.R., Kumara N.R. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44, №2. — P. 2328-2333.
2. Le Coeur C., Grelard A., Thiery V., Besson T. // *Tetrahedron.* — 2001. — Vol. 42, №38. — P. 6671-6674.
3. Spirkova K., Stankovsky S., Mrvova A., Cipak L. // *Chem. Pap.* — 1999. — Vol. 53, №1. — P. 272-275.
4. Nanda A.K., Ganguli S., Chakraborty R. // *Molecules.* — 2007. — Vol. 12, №3. — P. 2413-2426.
5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* — М.: Новая Волна, 2002. — 540 с.
6. Шемчук Л.А., Черных В.П., Левашов Д.В., Сытник К.М. // *ЖОрХ.* — 2010. — Т. 46, вып. 8. — С. 1241-1243.
7. Шемчук Л.А., Черных В.П., Арзуманов П.С., Крыськив О.С. // *ЖОрХ.* — 2007. — Т. 43, вып. 5. — С. 724-727.
8. Pathak U.S., Rathod I.S., Patel M.B. // *Ind. J. Chem.* — 1995. — Vol. 34, №7. — P. 617-623.
9. Gakhar H.K., Sangeeta G.R., Shashi B. // *Ind. J. Chem.* — 1990. — Vol. 29, №2. — P. 174-175.
10. Reddy G.M., Reddy P.S.N. // *Ind. J. Chem.* — 1997. — Vol. 36, №2. — P. 166-168.
11. Eisa H.M., El-Ashmawy M.B., Tayel M.M., El-Magd Abo et al. // *Boll. Chimico Farmaceutico.* — 1996. — Vol. 135, №10. — P. 585-590.
12. Abdel-Rahman Taha M. // *J. of Heterocyclic Chem.* — 2006. — Vol. 43, №3. — P. 527-534.
13. Wasfy A.A.F. // *Ind. J. Chem.* — 2003. — Vol. 42, №12. — P. 3102-3107.
14. Shemchuk L.A., Chernykh V.P., Arzumanov P.S., Starchikova I.L. // *Russ. J. of Organic Chem.* — 2007. — Vol. 43, №12. — P. 1830-1835.
15. Шемчук Л.А., Черных В.П., Арзуманов П.С. и др. // *ЖОрХ.* — 2007. — Т. 43, вып. 4. — С. 617-620.
16. Сайкс П. *Механизмы реакций в органической химии.* — М.: Химия, 1991. — 448 с.

Надійшла до редакції 11.04.2011 р.