

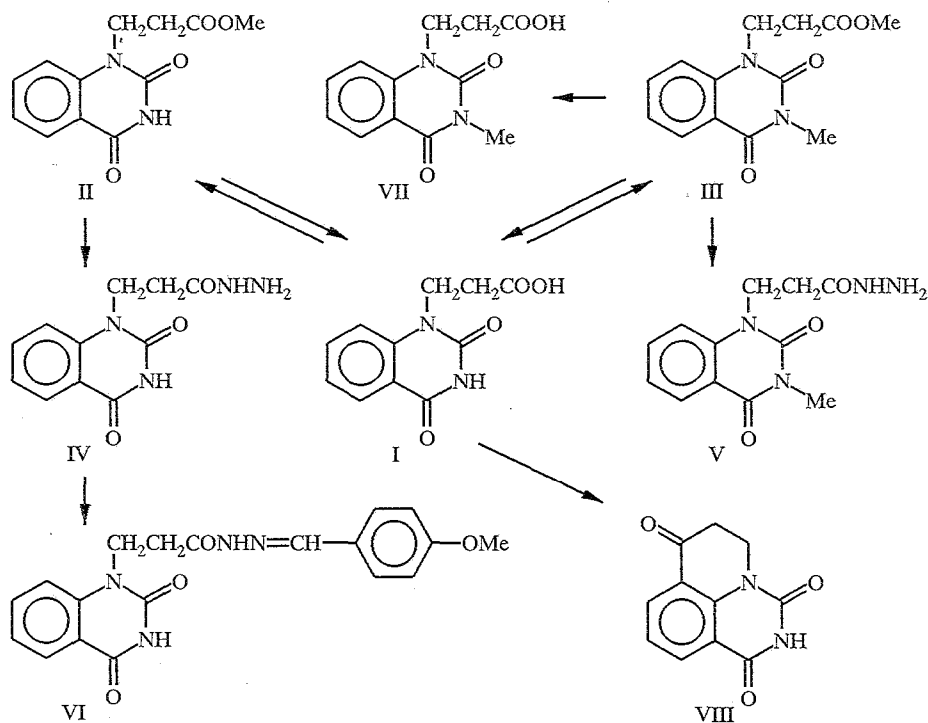
В. Мицкявичюс

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-(2-КАРБОКСИЭТИЛ)-(1Н,3Н)-ХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНА

Действием алкилирующими агентами на 1-(2-карбоксиэтил)-(1Н,3Н)-хиназолин-2,4-дион синтезированы соответствующие эфиры, осуществлен их гидролиз, гидразиолиз. Под влиянием полифосфорной кислоты 1-(2-карбоксиэтил)хиназолиндион превращен в 1,3,7-триоксопиридо[1,2,3-*k*,*l*]хиназолин.

Ранее нами найдено, что при конденсации 1-(2-карбоксифенил)- β -аланина с мочевиной в кислой среде с хорошим выходом образуется 1-карбоксиэтил-2,4-(1Н,3Н)-хиназолиндион [1]. В данной работе осуществлены некоторые химические превращения данного соединения с целью поиска биологически активных веществ, так как в ряду хиназолина известны вещества, обладающие противосудорожной [2, 3], фунгицидной [4], рострегулирующей [5] активностью.

При алкилировании 1-(2-карбоксиэтил)-2,4-(1Н,3Н)-хиназолиндиона (I) в щелочной среде эквимольным количеством диметилсульфата основным продуктом реакции является метиловый эфир — 1-(2-метоксикарбонилэтил)-(1Н,3Н)-хиназолин-2,4-дион (II), в то время как алкилирование йодметаном в ДМФА направляется также и по атому азота гетерокольца. Из эфиров II, III получены соответствующие гидразиды (IV, V), легко вступающие в реакцию конденсации с альдегидами. Таким образом, из гидразида 3-[2,4-диоксо-(1Н,3Н)-хиназолин-1-ил]пропановой кислоты (IV) и анисового альдегида синтезирован соответствующий гидразон (VI), в



спектре ПМР которого наряду с сигналами протонов хиначолиндиона (I) наблюдаются сигналы протонов метоксигруппы в виде синглета при 3,78 м. д. и сигналы ароматических протонов в интервале 7,0...8,1 м. д. в виде мультиплета. Щелочным гидролизом метилового эфира III синтезирован 1-(2-карбоксиэтил)-3-метил-(1H,3H)-хиначолин-2,4-дион (VII), который не удалось получить кислотным гидролизом.

При нагревании хиначолиндиона I в смеси P_2O_5 и H_3PO_4 (2,5 : 1) происходит гетероциклизация с образованием 1,3,7-триоксопиридо[1,2,3-*k,j*]хиначолина (VIII), строение которого подтверждено ПМР и масс-спектрами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Tesla BS 487C (80 МГц), внутренний стандарт ГМДС, масс-спектры — на спектрометре MCLKB 2091 (70 эВ).

1-(2-Метоксикарбонилэтил)-(1H,3H)-хиначолин-2,4-дион (II). Растворяют 11,7 г (0,005 моль) хиначолиндиона (I) в растворе гидроксида натрия (2,2 г NaOH в 50 мл H_2O), подогревают до 80 °С и при перемешивании в течение 10 мин добавляют 6 мл (0,055 моль) диметилсульфата. Перемешивание при той же температуре продолжают 30 мин. Выделившийся осадок эфира II отфильтровывают, промывают водой. Получают 11,0 г (88%) соединения II. $T_{пл}$ 184...185 °С (этанол). Спектр ПМР (CF_3COOH): 2,62 (2H, т, CH_2CO); 3,5 (3H, с, CH_3); 4,31 (2H, т, $N-CH_2$); 6,9...8,1 (4H, м, H аром.). Найдено, %: C 58,33; H 4,80; N 11,41. $C_{12}H_{12}N_2O_4$. Вычислено, %: C 58,07; H 4,87; N 11,29.

1-(2-Метоксикарбонилэтил)-3-метил-(1H,3H)-хиначолин-2,4-дион (III). Растворяют 4,68 г (0,02 моль) хиначолиндиона I в 25 мл ДМФА, добавляют 8,6 г порошка едкого кали и перемешивают 10 мин. Затем в полученную смесь при перемешивании в течение 0,5 ч добавляют 3,6 мл (0,06 моль) MeI, перемешивают еще 0,5 ч и оставляют на 24 ч при 18...20 °С. В реакционную смесь добавляют 50 мл воды, жидкие фракции отгоняют в вакууме, остаток заливают 50 мл воды и оставляют на 12 ч при 4 °С. Выделившиеся кристаллы метилового эфира III отфильтровывают, промывают водой. Выход 2,92 г (56%). $T_{пл}$ 105...106 °С (толуол). Спектр ПМР (ацетон- D_6): 2,70 (2H, т, CH_2CO); 3,32 (3H, с, $N-CH_3$); 3,61 (3H, с, $COCH_3$); 4,42 (2H, т, $N-CH_2$); 7,0...8,4 (4H, м, H аром.). Найдено, %: C 59,85; H 5,21; N 10,53. $C_{13}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: C 59,54; H 5,39; N 10,66.

Гидразид 3-[2,4-диоксо-(1H,3H)-хиначолин-1-ил]пропановой кислоты (IV). В кипящий раствор 2,48 г (0,01 моль) метилового эфира II в 50 мл 2-пропанола добавляют 3 мл 99% гидразингидрата, смесь кипятят еще 3 мин и оставляют на 1 ч при 20 °С. Выделившиеся кристаллы гидразида IV отфильтровывают, промывают 2-пропанолом. Выход 2,15 г (87%). $T_{пл}$ 252 °С (с разл., 80% этанол). Спектр ПМР (CF_3COOH): 2,74 (2H, т, CH_2CO); 4,35 (2H, т, $N-CH_2$); 6,9...8,1 (4H, м, H аром.). Найдено, %: C 53,04; H 4,93; N 22,68. $C_{11}H_{12}N_4O_3$. Вычислено, %: C 53,23; H 4,87; N 22,57.

Гидразид 3-[3-метил-2,4-диоксо-(1H,3H)-хиначолин-1-ил]пропановой кислоты (V). Получен из 2,62 г (0,01 моль) метилового эфира III и 3 мл 99% гидразингидрата аналогично IV. Выход 2,2 г (80%). $T_{пл}$ 204...206 °С (вода). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 2,37 (2H, т, CH_2CO); 3,27 (3H, с, CH_3); 4,26 (2H, т, $N-CH_2$); 7,0...8,2 (4H, м, H аром.); 8,7...9,3 (1H, ш. с, NH). Найдено, %: C 54,55; H 5,16; N 21,48. $C_{12}H_{14}N_4O_3$. Вычислено, %: C 54,86; H 5,38; N 21,36.

4-Метоксibenзильденгидразид 3-[2,4-диоксо-(1H,3H)-хиначолин-1-ил]пропановой кислоты (VI). Смесь 1,24 г (0,005 моль) гидразида IV, 1,36 г (0,01 моль) 4-метоксibenзальдегида и 50 мл диоксана кипятят 3 ч. Выделившиеся при охлаждении кристаллы VI отфильтровывают, промывают диоксаном, эфиром. Выход 1,28 г (70%). $T_{пл}$ 231...233 °С (диоксан). Спектр ПМР (CF_3COOH): 2,85 (2H, т, CH_2CO); 3,78 (3H, с, CH_3); 4,50 (2H, т, $N-CH_2$); 7,0...8,1 (8H, м, H аром.); 8,32 (1H, с, CH). Найдено, %: C 62,57; H 4,53; N 15,03. $C_{19}H_{18}N_4O_4$. Вычислено, %: C 62,29; H 4,95; N 15,29.

1-(2-Карбоксиэтил)-3-метил-(1H,3H)-хиначолин-2,4-дион (VII). Кипятят 1,31 г (0,05 моль) метилового эфира III, 1 г гидроксида натрия и 10 мл воды 1 ч, смесь охлаждают, отфильтровывают, фильтрат нейтрализуют уксусной кислотой, оставляют стоять при 4 °С. Выделившиеся кристаллы VII отфильтровывают, промывают водой, этанолом. Выход 0,35 г (28%). $T_{пл}$ 159...160 °С (толуол). Спектр ПМР (CF_3COOH): 2,6...3,0 (2H, т, CH_2CO); 2,77 (3H, с, CH_3);

3,55 (2H, т, N—CH₂); 7,1...8,0 (4H, м, Наром.). Найдено, %: C 57,88; H 4,59; N 11,43. C₁₂H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C 58,07; H 4,87; N 11,29.

1,3,7-Триоксопиридо[1,2,3-*k*,*j*]хиназолин (VIII). Нагревают 50 г P₂O₅ и 20 г H₃PO₄ 30 мин при 140 °C, добавляют 4,68 г (0,02 моль) хиназолиндиона I и нагревают еще 4 ч при той же температуре. Смесь охлаждают до 100 °C, осторожно добавляют 200 мл воды. Выделившиеся кристаллы VIII отфильтровывают, промывают водой. Выход 3,55 г (82%). T_{пл} 348...350 °C (ДМСО). Спектр ПМР (CF₃COOH): 2,59 (2H, т, CH₂CO); 4,11 (2H, т, N—CH₂); 7,2 и 8,08 (3H, д. д, H аром.). Масс-спектр, *m/z* 216 [M⁺]. Найдено, %: C 61,50; H 3,58; N 12,89. C₁₁H₈N₂O₃. Вычислено, %: C 61,12; H 3,73; N 12,96.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мицкявичюс В., Балтрушис Р. // ХГС. — 1992. — № 10. — С. 1391.
2. Украинец И. В., Георгиянц В. А., Горохова О. В., Безуглый П. А., Сергиенко Н. Г., Савченко В. Н. / Укр. фарм. академия. — Харьков, 1993. — Деп. в УкрИНТЭИ 30.03.93. — № 707. — Ук93.
3. Kornet M. J. // Eur. J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 21. — P. 529.
4. Шахидоятов Х. М., Янгигаев С., Юн Л. М., Кадыров Ч. М. // Химия природн.соед. — 1982. — № 1. — С. 112.
5. А. с. 1405584 СССР / Х. М. Шахидоятов, Л. М. Юн, Н. П. Абдуллаев // Б. И. — 1988. — № 22.

Каунасский технологический университет,
Каунас LT 3028

Поступило в редакцию 22.07.96