

Н. Ж. Сайфуллина, К. А. Ибрагимжанов, А. К. Ташмухамедова,
Х. М. Шахидоятов

СИНТЕЗ
ХИНАЗОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
С ФРАГМЕНТАМИ ВЕРАТРОЛА И БЕНЗО-15-КРАУН-5

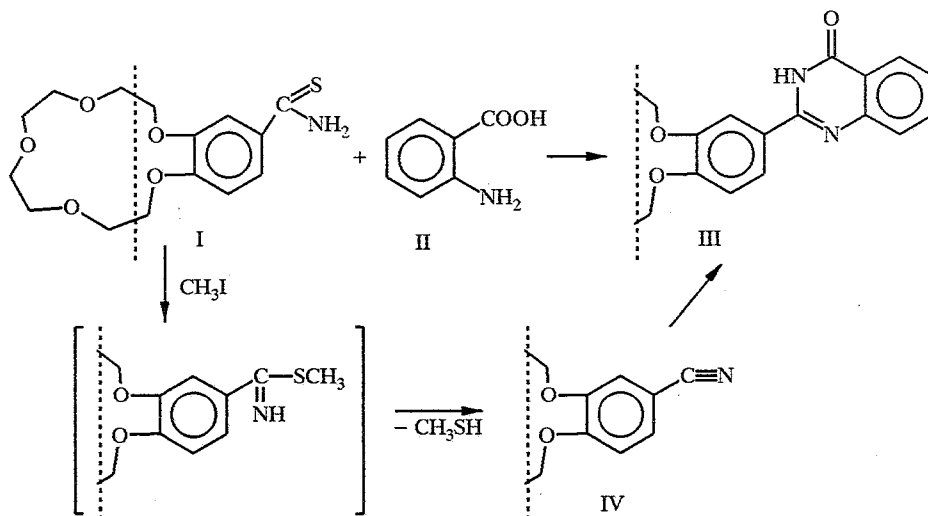
Впервые изучена конденсация амида (бензо-15-краун-5)-4¹-тиокарбонной кислоты с антраниловой кислотой. Синтезирован первый представитель краун-эфиров с хиनाзолиновым фрагментом. Показано, что метилирование амида (бензо-15-краун-5)-4¹-тиокарбонной кислоты идет аномально с образованием нитрила (бензо-15-краун-5)-4¹-карбонной кислоты. Проведен сравнительный анализ хода реакции амида (бензо-15-краун-5)-4¹-тиокарбонной кислоты с амидом тиовератровой кислоты.

Известно, что производные хиназолон-4 обладают широким спектром биологического действия [1], а введение заместителей в положения 2 и 3 способствует усилению биологической активности [2].

В последнее время большое внимание специалистов привлекают краун-эфиры. Комплексообразующие и мембраноактивные особенности могут придавать новые свойства молекулам или усиливать их активность. Представляло интерес введение в положение 2 молекулы хиназолон-4 фрагмента краун-эфира. С этой целью мы синтезировали бензо-15-краун-5 (Б15К5) с хиназолоновым фрагментом.

Одним из способов получения хиназолонов-4 является конденсация тиоамидов с антраниловой кислотой. Ранее нами были разработаны условия получения (бензо-15-краун-5)-4¹-тиокарбоксамид (I) [3].

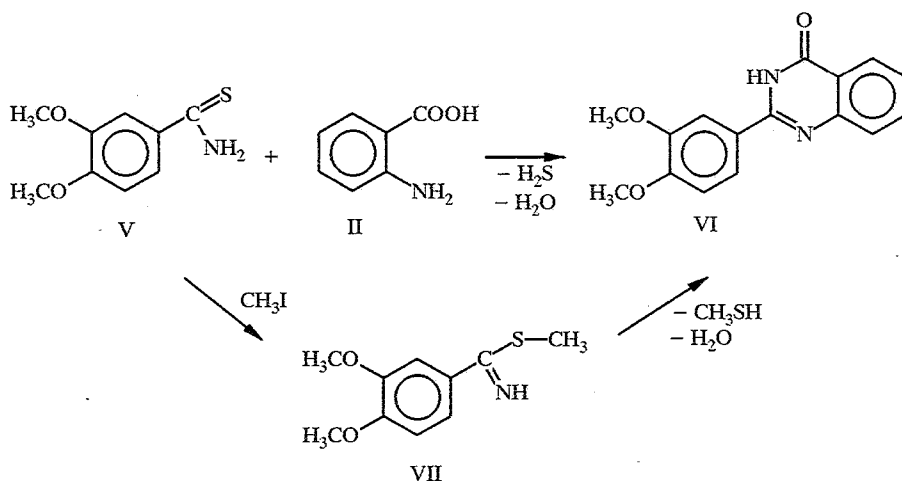
В настоящей работе тиоамид I конденсировали с антраниловой кислотой (II) для получения хиназолон-4, имеющего в положении 2 остаток краун-эфира.



Сплавление амида I и антраниловой кислоты приводит к образованию 2-(Б15К5-4¹-ил)хиназолон-4 (III) с выходом 50%. Порционное введение антраниловой кислоты повышает выход продукта и сокращает продолжительность реакции.

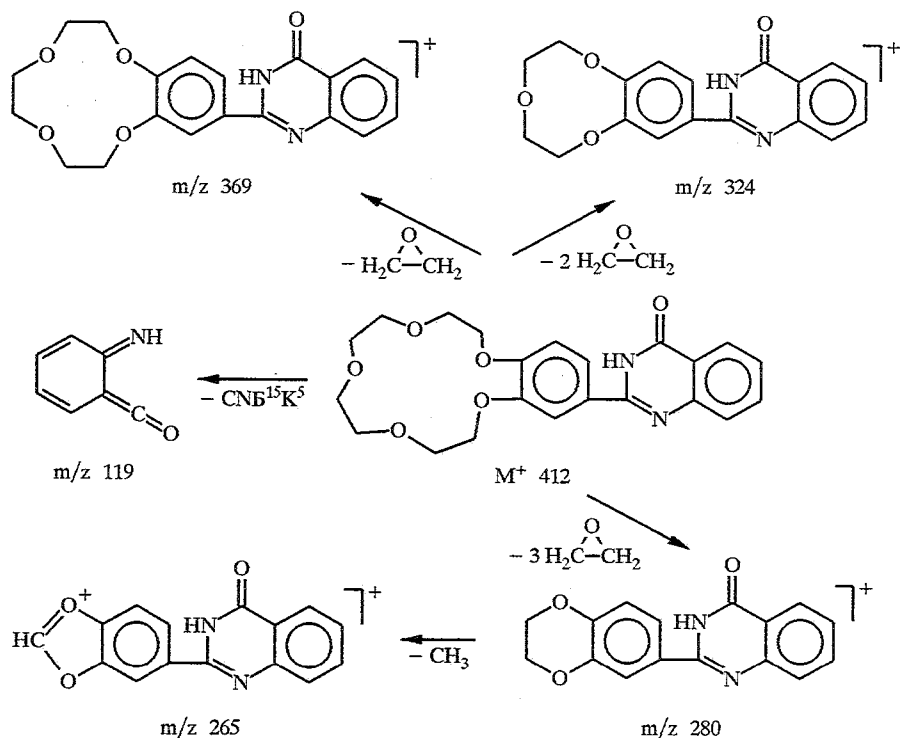
Иминоэфиры и иминотиоэфиры в отличие от амидов и тиоамидов в реакциях с *o*-аминокислотами являются высокореакционноспособными соединениями [1]. Поэтому мы провели метилирование амида I иодистым метилом с целью получения соответствующего иминотиоэфира. Однако, вопреки нашим ожиданиям, с высоким выходом был получен нитрил Б15К5-4¹-карбоновой кислоты (IV). Этот факт обусловлен, по-видимому, тем, что первоначальное алкилирование тиоамида I по атому серы сопровождается отщеплением метантиола и превращением промежуточного иминотиоэфира в нитрил. Такое превращение, вызванное наличием макроцикла, не наблюдается в случае амида тиовератровой кислоты (см. ниже). Конденсация нитрила IV с антралиновой кислотой идет с трудом и приводит к образованию хиназолон III только с очень низким выходом.

Для сравнения изучена конденсация амида тиовератровой кислоты (V) с кислотой II. В результате был получен 2-(3¹,4¹-диметоксифенил)хинозолон-4 (VI) с выходом 35%. Алкилирование тиоамида V иодистым метилом идет нормально и дает метиловый эфир иминотиовератровой кислоты (VII) с высоким выходом. Взаимодействие последнего с II приводит к образованию хинозолон VI.



Структура полученных соединений установлена спектральными методами. В спектре ПМР хинозолон VI имеется сигнал протона группы NH при 10,75 м. д. Протоны бензольного кольца вератроильного остатка проявляются в виде дублета при 8,25 м. д. (6¹-H), синглета при 7,75 м. д. (2¹-H) и дублета при 6,92 м. д. (5¹-H). Ароматическим протонам хинозолонового цикла отвечают дублет при 7,78 с КССВ 2,5 Гц (8-H), дублет при 7,62 (5-H) и мультиплет при 7,25...7,50 м. д. (6-H и 7-H). Протоны метоксильных групп проявляются в виде двух синглетов при 4,0 и 3,95 м. д. В ИК спектре имеются полосы поглощения группы NH при 3445, 3250...3065 см⁻¹, интенсивная полоса при 1669 см⁻¹ соответствует группе C=O, полоса при 1605 см⁻¹ — группе C=N. Масс-спектр полученного соединения также подтверждает образование 2-(3¹,4¹-диметоксифенил)хинозолон-4, M⁺ 282.

Структура 2-(Б15К5-4¹-ил)хинозолон-4 (III) была установлена ИК и масс-спектрометрически. Из-за плохой растворимости его спектр ПМР снять не удалось. Распад молекулярного иона соединения III протекает с отщеплением одного, двух и трех фрагментов окиси этилена и образованием фрагментов (*m/z*): 369, 324, 280. Последний ион при отщеплении фрагмента CH₃ дает *m/z* 265. Таков отрыв группы CH₃ характерен для краун-эфиров [4—7]:



В ИК спектре имеются полосы поглощения, подтверждающие структуру этого соединения. Полосы 3441, 3184...3085 cm^{-1} соответствуют группе NH, интенсивная полоса при 1668 cm^{-1} — группе C=O и полоса при 1601 cm^{-1} — группе C=N.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на Фурье-спектрометре Perkin-Elmer 2000 в таблетках KBr. Масс-спектры сняты на приборе MX-1303, спектры ПМР — на приборе Tesla BS-567/100 МГц в CDCl_3 и $(\text{CD}_3)_2\text{O}$, внутренний стандарт ГМДС.

Методика конденсации. Предварительно растертую смесь 0,5 ммоль тиоамида I или V и 0,5 ммоль антралиновой кислоты II сплавляют 2 ч при 140...150 °С. В процессе нагревания добавляют порциями 1,5 ммоль кислоты II. Ход реакции контролируют по ТСХ на окиси алюминия или силифоле. После завершения реакции массу разлагают раствором NaHCO_3 . Образовавшееся масло промывают раствором NaHCO_3 для удаления избытка кислоты II. Остаток промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

2-(3¹,4¹-Диметоксифенил)хиназолон-4 (VI). $T_{\text{пл}}$ 237...238 °С (бензол—ацетон). Выход 35% (из амида тиовератровой кислоты V) и 65% (из иминоэфира VII). Система для ТСХ бензол—ацетон, 3 : 1. Спектр ПМР: 10,75 (1H, с, NH); 8,25 (1H, д, 6¹-H); 7,75 (1H, с, 2¹-H); 6,92 (1H, д, 5¹-H); 7,78 (1H, д, 8-H); 7,62 (1H, д, 5-H); 7,25...7,50 (2H, м, 6- и 7-H); 4,00 (3H, с, OCH₃); 3,95 м. д. (3H, с, OCH₃). ИК спектр: 3445, 3250...3065 (NH), 1669 (C=O), 1605 cm^{-1} (C=N). Найдено: M^+ 282, 163438. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено: M 282,100437.

2-(Бензо-15-краун-5-4¹-ил)хиназолон-4 (III). $T_{\text{пл}}$ 223...225 °С (ацетон—гексан). Выход 50% (из амида B15K5-4¹-тиокарбоновой кислоты) и 1% (из нитрила B15K5-4¹-карбоновой кислоты). Система для ТСХ хлороформ—ацетон—гексан—спирт, 2 : 2 : 2 : 0,1. ИК спектр: 3441, 3184, 3085 (NH), 1668 (C=O), 1601 cm^{-1} (C=N). Найдено: M^+ 412, 163438. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено: M 412,163428.

Метилловый эфир иминотиовератровой кислоты (VII). К раствору 2,5 ммоль амида тиовератровой кислоты в 5 мл диоксана при перемешивании добавляют 10 ммоль иодистого метила и 10 ммоль КОН, растворенного в 1 мл воды. Реакцию проводят при 25 °С в течение 4,5 ч, контролируя ее ход по ТСХ на окиси алюминия в системе бензол—ацетон, 3 : 1. После прекращения реакции диоксан удаляют, масло перекристаллизовывают из бензола. Выход 65%. $T_{\text{пл}}$

175...179 °С. Спектр ПМР: 7,77 (1H, д, 6-H); 7,70 (1H, с, 2-H); 7,13 (1H, д, 5-H); 3,93 (6H, д, ОСН₃); 3,0 м. д. (3H, с, СН₃). Найдено: M⁺ 212,074527. C₁₀H₁₄NO₂S. Вычислено: M 212,074522.

Нитрил бензо-15-краун-5-4¹-карбоновой кислоты (IV). Реакцию проводили по описанной выше методике в течение 30 мин. Контроль осуществляют на силуфоле в системе хлороформ—ацетон, 3 : 1. Продукт выделяют перекристаллизацией из ацетона с последующим осаждением гексаном. Выход 87%. T_{пл} 86...87 °С. Спектр ПМР: 7,2 (1H, д, д, J = 2,5, J = 7,5 Гц, 5¹-H); 7,0 (1H, д, J = 2,5 Гц, 3¹-H); 6,8 (1H, д, 6¹-H); 3,6...4,17 м. д. (16H, м, ОСН₂). ИК спектр: 3750, 2230 (СN); 2880...2930, 1120 (СОС); 1600, 1520 (=СН); 880, 860, 820 см⁻¹ (1,2,4-замещенный бензол). Найдено: M⁺ 293,126324. C₁₅H₁₉NO₅. Вычислено: M 293,111061.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шахидоятов Х. М. Хиназолон-4 и их биологическая активность. — Ташкент: Фан, 1988. — 138 с.
2. Hisano T., Shoji K., Ichikawa M. // Org. Prep. Proc. Int. — 1975. — Vol. 4. — P. 271.
3. Сайфуллина Н. Ж., Гребенюк А. Д., Ибрагимжанов К. А., Ташмухамедова А. К. // Узб. хим. журн. — 1999. — № 1. — С. 29.
4. Асланова Д. Х., Ташмухамедова А. К., Разаков Р. Р. // Узб. хим. журн. — 1984. — № 5. — С. 7.
5. Асланова Д. Х., Ташмухамедова А. К., Разаков Р. Р. // Узб. хим. журн. — 1984. — № 6. — С. 24.
6. Асланова Д. Х., Ташмухамедова А. К., Разаков Р. Р. // Узб. хим. журн. — 1985. — № 2. — С. 8.
7. Ташмухамедова А. К., Стемпневская И. А., Сайфуллина Н. Ж., Левкович М. Г. // ХГС. — 1986. — № 11. — С. 1461.

Ташкентский государственный университет
им. Мирзо Улугбека,
Ташкент 700095, Республика Узбекистан

Поступило в редакцию 06.04.99

Институт химии растительных веществ
АН Республики Узбекистан,
Ташкент 700170