

**Г. Н. Солодунова, А. О. Волкова, А. С. Коршенинникова, А. Р. Кучеренко,
Е. Д. Скороход, В. И. Толкачева, К. В. Турченкова, Л. В. Турченкова**

Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория медицинской химии

ПРЕПАРАТИВНЫЙ СИНТЕЗ 6-БРОМ – И 6,8-ДИБРОМПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНА

УДК 547.856.1

Бромирование метилантранилата N-бромсукцинимидом в безводном N,N-диметилформамиде приводит к метиловому эфиру 5-бром- или 3,5-дибромантраниловой кислоты в зависимости от количества бромирующего агента. Дальнейшая циклизация этих эфиров в кипящем формамиде дает 6-бромхиназолин-4(3H)-он или 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-он с хорошим (69-83 %) выходом.

Ключевые слова: метилантранилат, бромирование, N-бромсукцинимид, циклизация, хиназолин.

**G. N. Solodunova, A. O. Volkova, A. S. Korsheninnikova, A. R. Kucherenko,
E. D. Skorokhod, V. I. Tolkacheva, K. V. Turchenkova, L. V. Turchenkova**

PREPARATIVE SYNTHESIS OF 6-BROMO – AND 6,8-DIBROMO QUINAZOLIN-4(3H)-ONE DERIVATIVES

The bromination of methyl anthranilate with N-bromosuccinimide in anhydrous N,N-dimethylformamide leads to 5-bromo- or 3,5-dibromoanthranilic acid methyl ester depending on the amount of brominating agent. Further cyclization of these esters in boiling formamide gives 6-bromoquinazolin-4(3H)-one or 6,8-dibromoquinazolin-4(3H)-one with good (69–83 %) yield.

Key words: methyl anthranilate, bromination, N-bromosuccinimide, cyclisation, quinazoline.

1,3-Диазиновая гетероциклическая система является основой широкого ряда природных и химико-фармацевтических лекарственных веществ, в том числе производных пиримидина [8], пурина [9] и хиназолина [5], среди которых ранее в Волгоградском государственном медицинском университете были найдены высокоэффективные антивирусные [2] и психотропные [1] агенты.

В ряду производных хиназолин-4(3H)-она спектр и выраженность психотропных эффектов в значительной степени определяется характером замещения в хиназолиновом ядре, при этом в ряде случаев наиболее высокую активность проявляют производные 6-бром- и 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-она [3].

Однако синтез этих важных промежуточных веществ методом прямого бромирования хиназолин-4(3H)-она протекает неселективно и приводит, в частности, к 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-ону с выходом не более 12 % [4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка препаративного метода синтеза 6-бром- и 6,8-дибромпроизводных хиназолин-4(3H)-она – важных интермедиатов для получения фармакологически активных соединений хиназолинового ряда.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для ^1H и 100 МГц для ^{13}C) в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт тетраметилсилан. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

Метиловый эфир 2-амино-5-бромбензойной кислоты (II). К перемешиваемому при комнатной температуре раствору 10,0 мл (77,3 ммоль) метилового эфира антраниловой кислоты (I) в 100 мл безводного диметилформамида добавляют в один прием 15,0 г (86,2 ммоль) N-бромсукцинимидом и перемешивают при комнатной температуре в течение суток.

Реакционную массу выливают в 500 мл холодной воды, перемешивают, выдерживают в течение ночи при температуре 0–5 °С, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 100 мл холодной воды, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 25 мл изопропилового спирта и получают 12,3 г (69 %) белого кристаллического вещества, Т. пл. 72–75 °С.

Метилловый эфир 2-амино-3,5-дибромбензойной кислоты (III). Получают аналогично, но используют 28,0 г (160,1 ммоль) N-бромсукцинимид. Перекристаллизация продукта-сырца из 100 мл изопропилового спирта дает 20,6 г (86 %) г светло-желтого кристаллического вещества, Т. пл. 89,5–92,5 °С.

6-Бромхиназолин-4(3H)-он (IV). Раствор 10,0 г (43,5 ммоль) метилового эфира 2-амино-5-бромбензойной кислоты (II) в 25 мл безводного формамида кипятят в течение 60 мин, охлаждают, добавляют 50 мл воды, перемешивают, доводят до кипения, охлаждают и выдерживают в течение ночи при температуре 0–5 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 50 мл диметилформамида и получают 8,1 г (83 %) светло-желтого кристаллического в-ва, Т. пл. 265–268 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,57 д (1H, 9 Гц, H⁸); 7,89 дд (1H, 2 Гц, 9 Гц, H⁷); 8,11 с (1H, H²); 8,14 д (1H, 2 Гц, H⁵); 12,36 уш. с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 119,48; 124,51; 128;24; 129,87; 137,38; 146,30; 147,99; 159,94.

6,8-Дибромхиназолин-4(3H)-он (V). Получают аналогично, но используют 10,0 г (32,4 ммоль) метилового эфира 2-амино-3,5-дибромбензойной кислоты (III). Перекристалли-

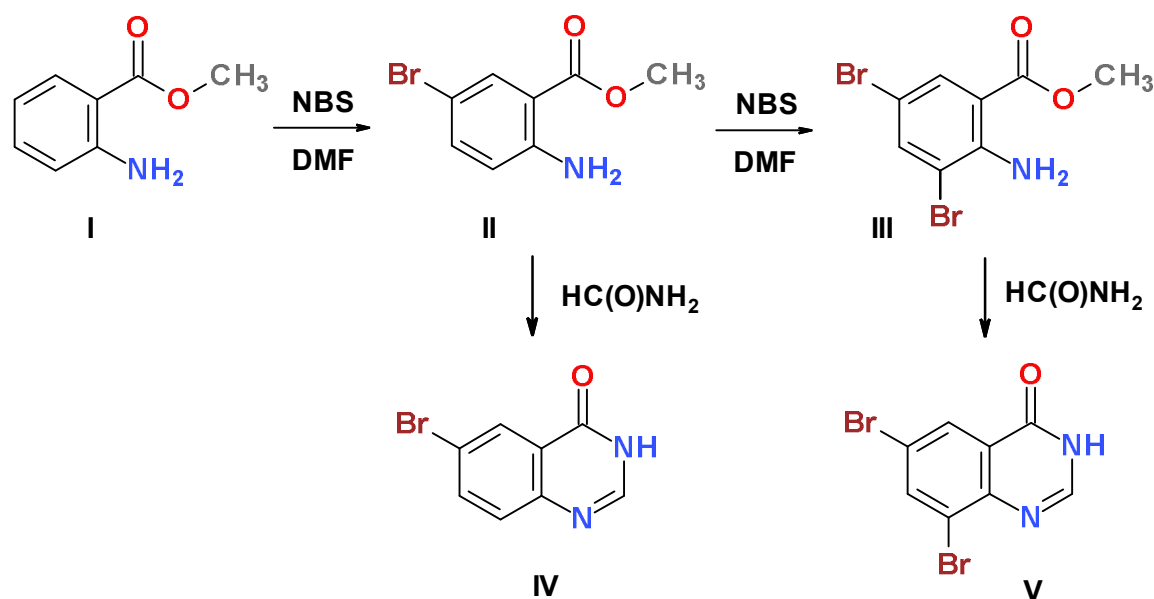
зация продукта-сырца из 75 мл диметилформамида дает 6,8 г (69 %) светло-бежевого игольчатого кристаллического в-ва, Т. пл. 358–360 °С (разл.).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8,18 д (1H, 2 Гц, H⁷); 8,23 с (1H, H²); 8,29 д (1H, 2 Гц, H⁵); 12,36 уш. с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 119,29; 123,64; 125,49; 128,17; 139,81; 145,83; 147,22; 159,49.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

N-Бромсукцинимид в среде безводного диметилформамида является мягким и селективным бромлирующим агентом, позволяющим легко получать *para*-бромпроизводные ароматических соединений, содержащих электронодонорные заместители [6]. Нами обнаружено, что как и в случае метилового эфира N-ацетилантралиновой кислоты [4], метилловый эфир антралиновой кислоты (I), не имеющий ацетильной защиты, также с высоким выходом дает соответствующее *para*-бромпроизводное (II) при взаимодействии с N-бромсукцинимидом. Увеличение количества бромлирующего агента до двух молей в расчете на один моль ароматического субстрата дает продукт дизамещения (III) в тех же условиях проведения реакции:



Заключительное взаимодействие полученных метиловых эфиров бромантралиновой кислоты (II и III) с избытком кипящего формамида протекает как последовательное N-формилирование ароматической аминогруппы, аминирование сложноэфирной группы и циклизация в соответствии с механизмом реакции Ниментовского [7] с образованием целевых 6-бромхиназолин-4(3H)-она (IV, выход 83 % после очист-

ки) и 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-она (V, выход 69 % после очистки).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан препаративный метод синтеза 6-бромхиназолин-4(3H)-она и 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-она на основе реакции селективного бромирования метилового эфира антралиновой кислоты N-бромсукцинимидом в

среде безводного диметилформаида с последующей циклизацией в среде кипящего формаида по Ниментовскому.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалев Д. Г., Бугаева Л. И., Озеров А. А. // Вестник ВолгГМУ. – 2010. – № 4. – С. 15–17.
2. Озеров А. А. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1991. – Т. 25, № 8. – С. 44.
3. Петров В. И. [и др.] // Пат. РФ № 2622638. – Оубл. 19.06.2017, Бюлл. изобр. № 17.
4. Солодунова Е. А., Новиков М. С., Озеров А. А. // ВНМЖ. – 2015. – № 5. – С. 36–38.
5. Тюренков И. Н. [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 5. – С. 7–10.
6. Mitchell R. H., Lai Y.-H., Williams R. V. // J. Org. Chem. – 1979. – Vol. 44, № 25. – P. 4733–4735.
7. Niementowski S. V. // J. Prakt. Chem. – 1895. – Vol. 51. – P. 564.
8. Novikov M. S. [et al.] // Chem. Heterocyclic Comp. – 1996. – Vol. 32, № 3. – P. 328–332.
9. Petrov V. I. [et al.] // Chem. Heterocyclic Comp. – 2003. – Vol. 39, № 9. – P. 1218–1226.