

Д. В. Мережкина^{1,2}, **А. Р. Плужникова**¹, **С. Ю. Козлов**¹, **Г. Н. Солодунова**^{1,2},
М. С. Новиков^{1,2}, **А. А. Озеров**^{1,2} ✉

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория медицинской химии, Волгоград, Россия

✉ prof_ozarov@yahoo.com

ПРЕПАРАТИВНЫЙ СИНТЕЗ N¹-МОНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-2,4(1H,3H)-ДИОНА

Аннотация. Проведен сравнительный анализ четырех различных методов синтеза N¹-монозамещенных производных хиначолин-2,4(1H,3H)-диона. Показано, что в зависимости от природы алкилирующего агента, наиболее эффективным является использование в качестве субстрата хиначолин-2,4(1H,3H)-диона или его 1,3-добензоилпроизводного при проведении реакции в среде безводного ДМФА в присутствии избытка калия карбоната при комнатной температуре.

Ключевые слова: хиначолин-2,4(1H,3H)-дион, алкилирование, региоселективность

D. V. Merezhkina, A. R. Pluzhnikova, S. Yu. Kozlov, G. N. Solodunova, M. S. Novikov, A. A. Ozerov

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, laboratory of medical chemistry Volgograd, Russia

✉ prof_ozarov@yahoo.com

PREPARATIVE SYNTHESIS OF N¹-MONOSUBSTITUTED QUINAZOLINE-2,4(1H,3H)-DIONE DERIVATIVES

Abstract. A comparative analysis of four different methods of the synthesis of N¹-monosubstituted derivatives of quinazoline-2,4(1H,3H)-dione was carried out. It has been shown that, depending on the nature of the alkylating agent, the use of quinazoline-2,4(1H,3H)-dione or its 1,3-dibenzoyl derivative as a substrate is the most effective during the conducting of reaction in an anhydrous DMF medium in the presence of an excess of potassium carbonate at room temperature.

Keywords: quinazoline-2,4(1H,3H)-dione, alkylation, regioselectivity

В последние годы интерес к N¹-монозамещенным производным хиначолин-2,4(1H,3H)-диона, как полупродуктам органического синтеза, значительно возрос в связи с тем, что на основе этих соединений недавно был получен ряд высокоактивных фармакологически активных веществ, в том числе мощных ингибиторов натрий-водородного обменника первого типа [7]. В то же время известно, что N-алкилирование пиримидиновых соединений в «классических» условиях – в высокополярной среде (ДМФА, ДМСО) в присутствии оснований всегда приводит к смеси N¹-моно- и N¹,N³-дизамещенных продуктов, причем при наличии заместителей в положении 6 пиримидиновой системы значительно увеличивается количество последних [1]. В связи с этим разработка селективных методов синтеза N¹-монозамещенных производных хиначолин-2,4(1H,3H)-диона, а также эффективных методов разделения смеси N¹-моно- и N¹,N³-дизамещенных хиначолин-2,4(1H,3H)-дионов является актуальной задачей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать влияние разнообразных условий реакции (природы субстрата, алкилирующего агента и растворителя, их соотношения, температуры и про-

должительности синтеза) на выход и чистоту целевых N¹-монозамещенных производных хиначолин-2,4(1H,3H)-диона.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Получение исходного хиначолин-2,4(1H,3H)-диона было осуществлено по методике [2]. Инструментальные методы исследования описаны в [4].

Общий метод синтеза (метод А)

Суспензию 10,0 г (0,062 моль) хиначолин-2,4(1H,3H)-диона и 15,0 г (0,109 моль) тонкоизмельченного безводного калия карбоната перемешивают при температуре 95–100 °С в 150 мл безводного ДМФА в течение 30 минут, охлаждают, добавляют в один приём эквимолярное количество соответствующего алкилирующего агента и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 суток.

Фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток перемешивают при температуре 80–85 °С в 250 мл 2%-го раствора КОН в течение 30 минут, раствор фильтруют горячим, осадок на фильтре промывают водой, сушат на воздухе, кристаллизуют из 95%-го этилового спирта и получают N¹,N³-дизамещенное производное.

Фильтрат нейтрализуют уксусной кислотой, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе, кристаллизуют из 95%-го этилового спирта и получают N¹-монозамещенное производное. Выход и физико-химические свойства синтезированных веществ представлены в табл. 1.

1-Метилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (1а)

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3,22 (3H, с, CH₃); 7,10-7,14 (2H, м, H-6, H-8); 7,57 (1H, т, J = 7 Гц, H-7); 7,85 (1H, д, J = 7 Гц, H-5); 11,32 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 26,84; 113,55; 114,92; 122,18; 127,09; 134,57; 139,18; 150,24; 162,01.

1,3-Диметилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (1б)

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3,26 (3H, с, CH₃); 3,44 (3H, с, CH₃); 7,22 (1H, т, J = 8 Гц, H-6); 7,33 (1H, д, J = 8 Гц, H-8); 7,69 (1H, т, J = 7 Гц, H-7); 7,94 (1H, д, J = 8 Гц, H-5).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27,91; 30,42; 114,19; 114,54; 122,42; 127,47; 134,90; 140,07; 150,35; 161,06.

1-Аллилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (2а)

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4,49 (2H, с, CH₂); 5,07-5,11 (2H, м, =CH₂); 5,83-5,90 (1H, м, CH=); 7,15-7,21 (2H, м, H-6, H-8); 7,61 (1H, т, J = 7 Гц, H-7); 7,89 (1H, д, J = 8 Гц, H-5); 11,20 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 41,91; 113,64; 115,25; 116,25; 122,30; 127,26; 132,78; 134,83; 139,63; 149,90; 161,58.

1-Бензилбензилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион(3а)

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5,30 (2H, с, CH₂); 7,19-7,33 (7H, м, H-6, H-8, ароматические H); 7,60 (1H, т, J = 8 Гц, H-7); 8,01 (1H, д, J = 8 Гц, H-5); 11,76 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 48,50; 118,48; 119,27; 126,03; 129,80; 130,57; 130,96; 132,06; 138,53; 139,75; 144,21; 154,09; 165,19.

1,3-Дибензилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион(3б)

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5,24 (2H, с, CH₂); 5,39 (2H, с, CH₂); 7,20-7,34 (11H, м, H-6, ароматические H); 7,39 (1H, д, J = 8 Гц, H-8); 7,63 (1H, т, J = 8 Гц, H-7); 8,10 (1H, д, J = 8 Гц, H-5).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 44,45; 46,40; 114,95; 115,04; 122,94; 126,42; 127,12; 127,21; 127,68; 128,30; 128,64; 135,28; 136,19; 137,17; 139,62; 150,86; 161,07.

1-Метил- и 1,3-диметилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (Метод В)

Хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (10,0 г, 0,062 моль) растворяют при температуре 95–100 °С в 200 мл 5%-го раствора NaOH, при интенсивном перемешивании добавляют в течение 10 минут 21,0 мл (0,220 моль) диметилсульфата, перемешивают при той же температуре в течение 1 часа, охлаждают и выдерживают при комнатной температуре 1 сутки. Фильтруют, осадок промывают водой, сушат на воздухе, кристаллизуют из 95%-го этилового спирта и получают 6,55 г (60 %) 1,3-диметилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в виде белого кристаллического вещества, Т. пл. 165–168 °С.

Фильтрат нейтрализуют уксусной кислотой, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе, кристаллизуют из 95%-го этилового спирта и получают 2,57 г (23 %) 1-метилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в виде белого кристаллического вещества, Т. пл. 214–219 °С.

Общий метод синтеза (метод С)

Смесь 5,0 г (0,0308 моль) хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона и 0,15 г (0,0028 моль) хлорида аммония кипятят в 50 мл гексаметилдисилазана с защитой от влаги воздуха до образования прозрачного раствора (1–2 недели).

Избыток гексаметилдисилазана удаляют при пониженном давлении, к остатку прибавляют 0,0308 моль соответствующего алкилирующего агента и нагревают на силиконовой бане при температуре 150–155 °С в течение 2 часов.

Охлаждают, добавляют 25 мл изопропилового спирта и 5 мл концентрированного гидроксида аммония, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и кристаллизуют из 95%-го этилового спирта или его смеси с ДМФА.

1-(2-оксо-2-фенилэтил)-хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4а)

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5,73 (2H, с, CH₂); 7,24-7,33 (3H, м, ароматические H); 7,58-7,63 (2H, м, ароматические H); 7,66 (1H, т, J = 8 Гц, H-6); 7,73 (1H, т, J = 8 Гц, H-7); 8,06 (1H, д, J = 8 Гц, H-8); 8,12 (1H, д, J = 8 Гц, H-5); 11,73 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 49,06; 114,77; 115,42; 122,65; 127,52; 128,17; 128,88; 134,09; 134,39; 135,25; 141,34; 150,40; 161,78; 193,15.

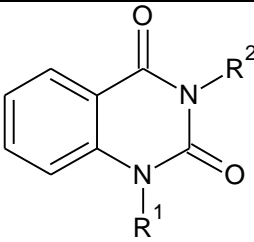
1-Бензилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (Метод D)

К раствору 2,5 г (6,8 ммоль) 1,3-добензоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона [3] в 25 мл безводного ДМФА добавляют 2,5 г (18,0 ммоль) тонкоизмельченного безводного калия карбоната, 1,0 мл (8,7 ммоль) бензилхлорида и перемешивают при комнатной температуре в течение 48 часов.

Фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток распределяют между 50 мл хлороформа и 50 мл 1%-го раствора КОН, органический слой отделяют, сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 20 мл кипящего 95%-го этилового спирта, к горячему раствору добавляют 2 мл концентрированного гидроксида аммония, кипятят 5 минут, выдерживают сначала при комнатной температуре в течение суток, затем при температуре 0–5 °С в течение суток, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодным 95%-м этиловым спиртом, диэтиловым эфиром, сушат на воздухе, кристаллизуют из 75 мл этилацетата и получают 1,05 г (62%) светло-желтого игольчатого кристаллического вещества, Т. пл. 217–219 °С.

Найдено, %: С 71,22; Н 4,67; N 10,40. С₁₅H₁₂N₂O₂. Вычислено, %: С 71,42; Н 4,79; N 11,10.

Выход и физико-химические свойства целевых продуктов

				
Соединение	R ¹	R ²	Т. пл., °С	Выход, %
Метод А				
1a	CH ₃	H	242–245	34
1b	CH ₃	CH ₃	165–170	28
2a	CH ₂ =CH-CH ₂	H	187–189	55
3a	PhCH ₂	H	214–215	6
3b	PhCH ₂	PhCH ₂	122–130	26
Метод В				
1a	CH ₃	H	214–219	23
1b	CH ₃	CH ₃	165–168	60
Метод С				
3a	PhCH ₂	H	215–220	55
4a	PhC(O)CH ₂	H	270–275	57
Метод D				
3a	PhCH ₂	H	217–219	62

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами обнаружено, что алкилирование хиназолин-2,4(1*H*, 3*H*)-диона эквимолярными количествами алкилгалогенидов в среде безводного ДМФА в присутствии избытка калия карбоната (метод А) всегда приводит к смеси N¹-моно- и N¹,N³-дизамещенных производных. При этом использование избытка субстрата не приводит к существенному увеличению количества продуктов монозамещения.

Повышение температуры до 120–125 °С позволяет значительно (до 1–2 часов) сократить продолжительность синтеза, но еще больше ухудшает региоселективность N-алкилирования.

Кроме того, в случае использования легколетучих алкилирующих агентов (метилюидид, аллилбромид) при этом существенно снижается общий выход продуктов N-алкилирования. Весомое влияние на выход целевых продуктов N¹-монозамещения оказывает реакционная способность алкилирующего агента, которая уменьшается в ряду: аллилбромид > бензилхлорид > метилюидид.

Важнейшим фактором, влияющим на соотношение получаемых продуктов, является растворимость: чем выше растворимость калиевой соли N¹-монозамещенного продукта по сравнению с растворимостью калиевой соли исходного субстрата, тем в большей степени в смеси продуктов N-алкилирования преобладает N¹, N³-дизамещенное производное. В случае использования в качестве алкилирующего агента бензилхлорида этот фактор приобретает решающее (и особенно негативное) значение (табл. 2).

Поскольку N¹-монозамещенный хиназолин-2,4(1*H*, 3*H*)-дион, в отличие от N¹, N³-дизамещенного хиназолин-2,4(1*H*, 3*H*)-диона, сохраняет достаточно высокую NH-кислотность, то разделение продуктов N-алкилирования путем щелочной экстракции не вызывает каких-либо затруднений.

Использование в качестве алкилирующего агента диметилсульфата при проведении реакции в щелочном водном растворе (метод В) нельзя признать удовлетворительным. Основные недостатки метода: необходимость использования значительно избытка высокотоксичного диметилсульфата, очень низкая региоселективность N-алкилирования (количество побочного продукта дизамещения более, чем в 2,5 раза превосходит количество целевого 1-метилхиназолин-2,4(1*H*, 3*H*)-диона).

Кроме того, температура плавления целевого продукта, полученного по этому методу, значительно ниже, чем у аналога, полученного по методу А, что свидетельствует о большом количестве примесей и требует его повторной очистки.

Поскольку алкилгалогениды, обладающие средней реакционной способностью, не реагируют с триметилсиллилпроизводными пиримидинов в «классических» условиях реакции Гилберта – Джонсона (малополярный апротонный растворитель, комнатная температура), нами в методе С был использован модифицированный вариант этой реакции («сплавнение» исходных реагентов при повышенной температуре в отсутствие растворителя [5]).

Несмотря на исключительную региоселективность метода С и достаточно высокий (55–57 %) выход

выход целевых продуктов, его основным недостатком является большая длительность силилирования исходного хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, достигающая 2 недель постоянного кипячения. При этом добавление значительных количеств ДМФА или более мощного силилирующего агента -*O*,*N*-бис(триметилсилил)ацетамида не приводит к заметному сокращению длительности этого процесса.

Наиболее эффективным способом получения 1-бензилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона является метод D, заключающийся в использовании в качестве субстрата 1,3-дibenзоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. Этот метод был разработан нами ранее для селективного

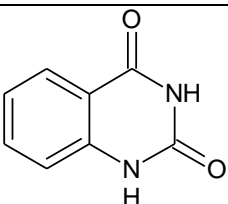
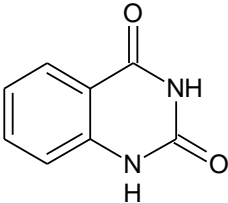
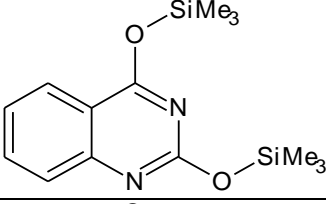
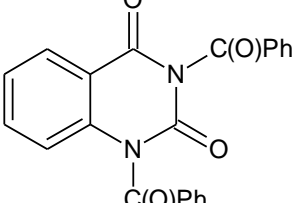
введения разнообразных заместителей в положение N¹-метилурацила [6].

Исследование кинетики этой реакции показало, что в среде безводного ДМФА в присутствии калия карбоната происходит быстрое и селективное дебензоилирование в положении N¹, при этом защитная бензоильная группа остается в положении N³ в течение всего времени синтеза.

Эта защита легко снимается при кратковременном кипячении в водно-спиртовом растворе гидроксида аммония, что обеспечивает достаточно высокий (62 %) выход 1-бензилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона после очистки.

Таблица 2

Влияние параметров синтеза на выход целевых продуктов N¹-моноалкилирования

Метод синтеза	Субстрат (S)	Алкилирующий агент (AA)	Молярное соотношение S:AA	Условия синтеза	Соотношение N ¹ , N ³ -ди- : N ¹ -моно-	Общий выход, %
A		CH ₃ -I	1 : 1	ДМФА, K ₂ CO ₃ , 20–25 °C, 72 ч	0,82	62
		CH ₂ =CH-CH ₂ -Br	1 : 1		0,45	80
		Ph-CH ₂ -Cl	1 : 1		4,33	32
B		(CH ₃) ₂ SO ₄	1 : 3,5	H ₂ O, NaOH, 95–100 °C, 1ч	2,61	83
C		Ph-CH ₂ -Br	1 : 1	Без растворителя, 150–155 °C, 2 ч	0*	55
		Ph-C(O)-CH ₂ -Br	1 : 1	Без растворителя, 150–155 °C, 2 ч	0*	57
D		Ph-CH ₂ -Cl	1 : 1,25	ДМФА, K ₂ CO ₃ , 20–25 °C, 48 ч	0*	62

*Примечание: N¹, N³-дизамещенные продукты в заметных количествах не образуются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ четырех различных методов синтеза N¹-монозамещенных производных хинозолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона свидетельствует о том, что для получения продуктов, содержащих малоразмерные заместители, целесообразно использовать метод алкилирования хинозолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в среде безводного ДМФА в присутствии калия карбоната, в то время как для получения бензил- или фенацилпроизводных следует использовать триме-

тилсилильный метод или метод алкилирования 1,3-дibenзоилхиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, обеспечивающие высокую региоселективность реакции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Курочкин Н. Н., Тараров В. И., Дренчев М. С. и др. Региоселективное алкилирование урацила и его производных. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;5:327–335.
2. Мережкина Д. В., Козлов С. Ю., Плужникова А. Р. и др. Синтез новых ацетанилидных производных нуклеино-

вых оснований. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2021;1:34–37.

3. Новиков М. С., Озеров А. А. и др. Силильный метод синтеза 1-урацилов. *Химия гетероциклических соединений*. 2005;7:1071–1075.

4. Тюренок И. Н., Озеров А. А., Солодунова Е. А. и др. Аномалия в ряду фармакологических свойств производных хиназолин-4(3H)-она, имеющих фрагменты ацетанилида в качестве заместителей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2012;2:66–68.

5. Ozerov A. A., Novikov M. S. Selective N1-alkylation of 1,3-dibenzoylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione with benzyl chloride. *International Journal of Chemical Sciences*. 2018;16(3):279–283.

6. Ozerov A., Novikov M., Khandazhinskaya A. et al. Selective N1-alkylation of 1,3-dibenzoyluracils: one-pot way to N1-monosubstituted uracil derivatives. *Heterocycles*. 2017;94(5):912–922.

7. Spasov A., Ozerov A., Vassiliev P. et al. Synthesis and multifaceted pharmacological activity of novel quinazoline NHE-1 inhibitors. *Scientific Reports*. 2021;11:24380.

REFERENCES

1. Kurochkin N. N., Tararov V. I., Drenichev M. S. et al. Regioselective alkylation of uracil and its derivatives. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia = Modern Problems of Science and Education*. 2012;5:327–335. (In Russ.).

2. Merezhkina D. V., Kozlov S. Yu., Pluzhnikova A. R. et al. Synthesis of new acetanilide derivatives of nucleic bases. *Volgogradskiy Nauchno-Meditsynskiy Zhurnal = Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2021;1:34–37. (In Russ.).

3. Novikov M. S., Ozerov A. A. Silyl method of synthesis of 1-uracils. *Khimiia geterotsiklicheskih soedinenii = The chemistry of heterocyclic compounds*. 2005; 7:1071–1075. (In Russ.).

4. Tyurenkov I. N., Ozerov A. A., Solodunova E. A. et al. An anomaly in a number of pharmacological properties of quinazoline-4(3H)-on derivatives having acetanilide fragments as substituents. *Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2012;2:66–68. (In Russ.).

5. Ozerov A. A., Novikov M. S. Selective N1-alkylation of 1,3-dibenzoylquinazoline-2,4(1H,3H)-dione with benzyl chloride. *International Journal of Chemical Sciences*. 2018;16(3):279–283.

6. Ozerov A., Novikov M., Khandazhinskaya A. et al. Selective N1-Alkylation of 1,3-Dibenzoyluracils: One-Pot Way to N1-Monosubstituted Uracil Derivatives. *Heterocycles*. 2017; 94(5):912–922.

7. Spasov A., Ozerov A., Vassiliev P. et al. Synthesis and multifaceted pharmacological activity of novel quinazoline NHE-1 inhibitors. *Scientific Reports*. 2021;11:24380.

Информация об авторах

Дарья Владимировна Мережкина – аспирант, merezhkinad@mail.ru

Алена Романовна Плужникова – студентка 5-го курса фармацевтического факультета, alena.pluzh15@mail.ru

Сергей Юрьевич Козлов – студент 3-го курса фармацевтического факультета, sergei.k.2012@mail.ru

Галина Николаевна Солодунова – кандидат фармацевтических наук, доцент, gnsolodunova@mail.ru

Михаил Станиславович Новиков – доктор фармацевтических наук, профессор, m-novikov1@mail.ru

Александр Александрович Озеров – доктор химических наук, профессор, prof_ozerov@yahoo.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 23.08.2022; одобрена после рецензирования 26.04.2023; принята к публикации 12.05.2023.

Information about the authors

Darya V. Merezhkina – postgraduate student, merezhkinad@mail.ru

Alena R. Pluzhnikova – 5th year student of the Faculty of Pharmacy, alena.pluzh15@mail.ru

Sergey Yu. Kozlov – 3rd year student of the Faculty of Pharmacy, sergei.k.2012@mail.ru

Galina N. Solodunova – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, gnsolodunova@mail.ru

Mikhail S. Novikov – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, m-novikov1@mail.ru

Alexander A. Ozerov – Doctor of Chemistry, Professor, prof_ozerov@yahoo.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted 23.08.2022; approved after reviewing 26.04.2023; accepted for publication 12.05.2023.