

УДК 547.856.1

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ [4-ОКСОХИНАЗОЛИН-3(4Н)-ИЛ]-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С ГУАНИДИНОМ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫМИ

Озеров А.А., Новиков М.С., Глухова Е.Г.

*Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, e-mail prof\_ozerov@yahoo.com*

Осуществлен синтез новых производных хиназолин-4(3Н)-она, содержащих линейные и циклические фрагменты гуанидина в своей структуре. Взаимодействие изопропилового эфира 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты с гуанидина гидрохлоридом в кипящем метиловом спирте в присутствии метилата натрия приводит с выходом 87% к N-[2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]ацетил]гуанидину, в то время как в присутствии калия карбоната с выходом 63% образуется симметричный N,N'-ди[2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]ацетил]гуанидин. Использование аминогуанидина гидрокарбоната или дигуанидина сульфата в качестве нуклеофильных реагентов потребовало замены растворителя на пиридин. При взаимодействии бензильного эфира 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты с аминогуанидина гидрокарбонатом в среде безводного пиридина в присутствии метилата натрия образуется хиназолиновое производное 1,3,4-триазола, структура которого доказана методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Синтезированные соединения представляют значительный интерес в качестве потенциальных фармакологически активных веществ.

**Ключевые слова:** хиназолин, гуанидин, сложный эфир, аминирование

## THE INTERACTION OF [4-OXOQUINAZOLIN-3(4H)-YL]ACETIC ACID ESTERS WITH GUANIDINE AND IT'S DERIVATIVES

Ozerov A.A., Novikov M.S., Glukhova E.G.

*Volgograd Medical Scientific Centre, Volgograd, e-mail: prof\_ozerov@yahoo.com*

Synthesis of new quinazolin-4(3H)-on derivatives, containing linear and cyclic guanidine fragments in their structure, have been carried out. The interaction of isopropyl ester of 2-[4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]acetic acid with guanidine hydrochloride in boiling methyl alcohol in the presence of sodium methoxide leads to N-[2-[4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]acetyl]guanidine with the yield of 87%, while in the presence of potassium carbonate the symmetrical N,N'-di[2-[4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]acetyl]guanidine is formed with the yield of 63%. The use of aminoguanidine bicarbonate or dicyandiamidine sulfate as nucleophilic reagents required the replacement of the solvent in pyridine. The interaction of benzyl ester of 2-[4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]acetic acid with aminoguanidine bicarbonate in anhydrous pyridine in the presence of sodium methoxide gives quinazoline derivative of 1,3,4-triazole, the structure of which is proved using the methods of NMR spectroscopy and mass spectrometry. The synthesized compounds are interesting as potential pharmacologically active substances.

**Keywords:** quinazoline, guanidine, ester, amination

Возросший в последние годы интерес к соединениям хиназолиновой природы обусловлен высокой фармакологической активностью различных функциональных производных этих гетероциклических соединений. В частности, в ряду N<sup>3</sup>-замещенных производных хиназолин-4(3Н)-она недавно обнаружены вещества, обладающие выраженными антидепрессантными [2], ноотропными [3], иммунотропными [4] свойствами, высокой противосудорожной [5] и антибактериальной [6] активностью. Относительная простота синтеза производных хиназолин-4(3Н)-она и широкий спектр их фармакологической активности позволяет отнести эти вещества к разряду «привилегированных молекул», на основе которых целесообразен дальнейший направленный поиск новых лекарственных кандидатов.

**Цель исследования** – синтез новых функциональных производных хиназолин-4(3Н)-она на основе реакций нуклеофильного замещения в ряду сложных эфиров

2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты при взаимодействии с гуанидином и его производными.

### Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для <sup>1</sup>H и 100 МГц для <sup>13</sup>C) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт тетраметилсилан. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США). Синтез исходных сложных эфиров 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты был осуществлен путем региоселективного N<sup>3</sup>-алкилирования хиназолин-4(3Н)-она эфирами бромуксусной кислоты в среде безводного диметилформамида при температуре 100–105 °С в присутствии избытка карбоната калия, как это описано нами для α-галогенметилкетон [1].

**Изопропиловый эфир 2-[4-оксохиназолин-3(4Н)-ил]уксусной кислоты (I)**, 5,0 г (34,2 ммоль) хиназолин-4(3Н)-она и 7,0 г (50,7 ммоль) свежепрокаленного и тонко измельченного карбоната калия перемешивают в 50 мл безводного диметилформамида при температуре 100–105 °С в течение 30 мин, добавляют в один прием раствор 6,5 г (35,9 ммоль) изопропилового эфира бромуксусной кислоты в 10 мл диметилформамида

и перемешивают при той же температуре 1 ч. Охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают на ротонном испарителе в вакууме при остаточном давлении 4–5 мм рт.ст. при температуре бани 80–85 °С, охлаждают, полученный остаток в виде вязкого масла растирают с 50 мл воды, выдерживают при температуре 0–5 °С в течение суток, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 20 мл воды, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 25 мл изопропилового спирта и получают 7,3 г (87 %) светло-желтого кристаллического вещества,  $T_{\text{пл}} = 74\text{--}77\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1,23 д (6H, 8 Гц,  $\text{CH}_3$ ); 4,65 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,45 т (1H, 8 Гц,  $\text{H}^6$ ); 7,68 т (1H, 8 Гц,  $\text{H}^7$ ); 7,71 д (1H, 8 Гц,  $\text{H}^8$ ); 7,96 с (1H,  $\text{H}^2$ ); 8,24 д (1H, 8 Гц,  $\text{H}^5$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21,54; 47,35; 69,97; 121,66; 126,57; 127,28; 127,40; 134,33; 146,19; 147,90; 160,72; 166,79.

**Бензиловый эфир 2-[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]уксусной кислоты (II)** получают аналогично, выход 82 %,  $T_{\text{пл}} = 116\text{--}117\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4,93 с (2H,  $\text{OCH}_2$ ); 5,22 с (2H,  $\text{NCH}_2$ ); 7,30–7,38 м (5H, фенил); 7,57 т (1H, 8 Гц,  $\text{H}^6$ ); 7,71 д (1H, 8 Гц,  $\text{H}^8$ ); 7,85 т (1H, 8 Гц,  $\text{H}^7$ ); 7,98 с (1H,  $\text{H}^2$ ); 8,22 д (1H, 8 Гц,  $\text{H}^5$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 47,63; 66,93; 121,57; 126,35; 127,65; 127,70; 128,29; 128,56; 128,79; 135,04; 135,78; 148,21; 160,52; 168,24.

**N-[2-[4-Оксохиназолин-3(4H)-ил]ацетил]гуанидин (III)**. К раствору 5,0 г (20,3 ммоль) изопропилового эфира 2-[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]уксусной кислоты (I) в 50 мл метилового спирта добавляют 3,0 г (30,4 ммоль) гуанидина гидрохлорида, нагревают до кипения, добавляют в один прием свежеприготовленный раствор 0,75 г (32,6 мг-ат) натрия в 10 мл безводного метилового спирта и кипятят 15 мин. Горячий раствор фильтруют, отделяя образовавшийся натрия хлорид, фильтрат охлаждают, выдерживают при температуре 0–5 °С в течение суток, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл холодного метилового спирта и 10 мл диэтилового эфира, сушат на воздухе и получают 4,4 г (87 %) белого кристаллического ватобразного вещества,  $T_{\text{пл}} = 240\text{--}242\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4,39 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,50 т (1H, 8 Гц,  $\text{H}^6$ ); 7,54 уш.с. (4H, NH); 7,65 д (1H, 8 Гц,  $\text{H}^8$ ); 7,78 т (1H, 8 Гц,  $\text{H}^7$ ); 8,12 д (1H, 8 Гц,  $\text{H}^5$ ); 8,22 с (1H,  $\text{H}^2$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 49,50; 121,95; 126,32; 127,05; 127,27; 134,37; 148,31; 149,29; 158,95; 160,59; 171,65.

**$\text{N,N}'$ -Ди[2-[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]ацетил]гуанидин (IV)**. К раствору 2,0 г (8,1 ммоль) изопропилового эфира 2-[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]уксусной кислоты (I) в 50 мл метилового спирта добавляют 1,0 г (10,5 ммоль) гуанидина гидрохлорида и 3,0 г (21,7 ммоль) свежепрокаленного и тонко измельченного карбоната калия и кипятят в течение 8 ч. Горячий раствор фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме до суха, твердый остаток экстрагируют 50 мл кипящего 95 % этилового спирта, охлаждают и выдерживают при температуре 0–5 °С в течение суток. Образовавшийся осадок отфильтровывают и получают 1,1 г (63 %) белого кристаллического вещества,  $T_{\text{пл}} = 309\text{--}312\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4,32 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,48 т (1H, 8 Гц,  $\text{H}^6$ ); 7,63 д (1H, 8 Гц,  $\text{H}^8$ ); 7,77 т (1H, 8 Гц,  $\text{H}^7$ ); 8,13 д (1H, 8 Гц,  $\text{H}^5$ ); 8,15 с (1H,  $\text{H}^2$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 49,60; 122,12; 126,33; 126,82; 127,28; 134,16; 148,44; 149,60; 159,65; 160,48; 169,81.

**N-[2-[4-Оксохиназолин-3(4H)-ил]ацетил]-N'-карбамоилгуанидин (V)**. К раствору 3,0 г (10,2 ммоль) бензилового эфира 2-[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]уксусной кислоты (II) в 25 мл безводного пиридина добавляют 1,75 г (11,6 ммоль) дициандиамида сульфата и свежеприготовленный раствор 0,3 г (13,0 мг-ат) натрия в 10 мл безводного метилового спирта. Реакционную массу кипятят при интенсивном перемешивании в течение 2 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают в 3 приема 15 мл изопропилового спирта, сушат на воздухе и получают 3,5 г смеси твердых продуктов реакции. Их экстрагируют 2 раза по 50 мл кипящего изопропилового спирта, объединенный экстракт охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают и получают 1,35 г (46 %) светло-желтого кристаллического вещества,  $T_{\text{пл}} = 168,5\text{--}171,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4,45 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,93 уш.с. (2H, NH); 7,52 т (1H, 8 Гц,  $\text{H}^6$ ); 7,66 д (1H, 8 Гц,  $\text{H}^8$ ); 7,80 т (1H, 8 Гц,  $\text{H}^7$ ); 8,14 д (1H, 8 Гц,  $\text{H}^5$ ); 8,28 с (1H,  $\text{H}^2$ ); 8,53 уш.с. (3H, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 49,25; 122,02; 126,33; 127,03; 127,39; 134,35; 148,44; 149,27; 156,04; 156,79; 160,50; 172,59.

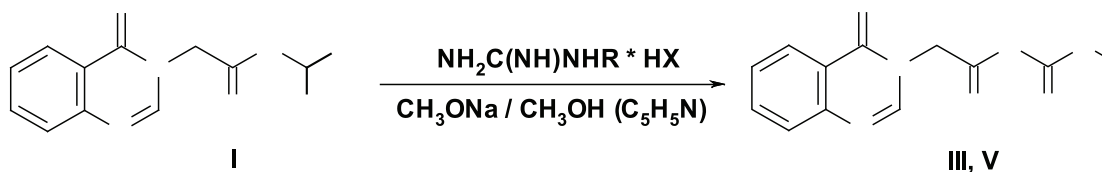
**3-[(5-Амино-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]хиназолин-4(3H)-он (VI)**. К раствору 3,0 г (12,2 ммоль) изопропилового эфира 2-[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]уксусной кислоты (I) в 25 мл безводного пиридина добавляют при интенсивном перемешивании 2,0 г (14,7 ммоль) аминогуанидина гидрокарбоната и свежеприготовленный раствор 0,4 г (17,4 мг-ат) натрия в 10 мл безводного метилового спирта. Реакционную массу кипятят при интенсивном перемешивании в течение 2 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают в 3 приема 25 мл изопропилового спирта, сушат на воздухе и получают 4,0 г смеси твердых продуктов реакции. Их экстрагируют 4 раза по 50 мл кипящего 95 % этилового спирта, объединенный экстракт охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают и получают 1,5 г (51 %) светло-желтого игольчатого вещества,  $T_{\text{пл}} = 328\text{--}331\text{ }^{\circ}\text{C}$  (разл.).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4,30 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,50 т (1H, 8 Гц,  $\text{H}^6$ ); 7,64 д (1H, 8 Гц,  $\text{H}^8$ ); 7,80 т (1H, 8 Гц,  $\text{H}^7$ ); 8,13 д (1H, 8 Гц,  $\text{H}^5$ ); 8,27 с (1H,  $\text{H}^2$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 49,56; 120,07; 122,16; 126,32; 126,78; 127,27; 134,11; 148,47; 149,64; 160,44; 169,66.

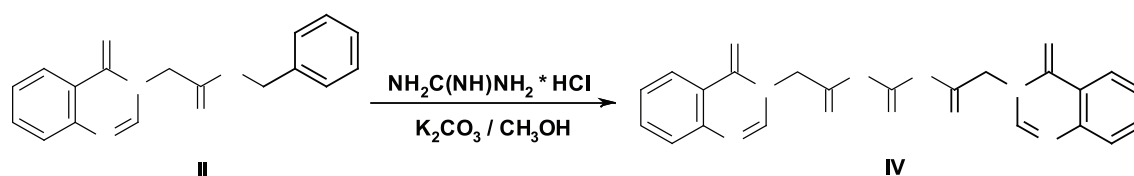
### Результаты исследования и их обсуждение

Взаимодействие сложных эфиров 2-[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]уксусной кислоты с гуанидином протекает, в зависимости от условий реакции, с образованием N-моно- или  $\text{N,N}'$ -дизамещенного гуанидина. При осуществлении реакции в кипящем метиловом спирте в присутствии метилата натрия обеспечивается высокая концентрация гуанидина-основания в растворе, и основным продуктом реакции является N-[2-[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]ацетил]гуанидин (III) ( $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{Cl}$ ).



При использовании карбоната калия, практически не растворимого в метиловом спирте, реакция протекает значительно медленнее, и первоначально образующийся N-монозамещенный гуанидин (III) взаимодействует со второй молекулой сложного эфира, приводя к симметричному N,N'-ди[2-[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]ацетил]гуанидину (IV).

В масс-спектрах линейных продуктов аминирования III-V отсутствуют пики молекулярных ионов из-за их низкой стабильности и быстрого распада с отщеплением фрагментов цианамиды (в случае III и IV) или цианмочевины (в случае V) и образованием одинакового во всех случаях катион-радикала амида

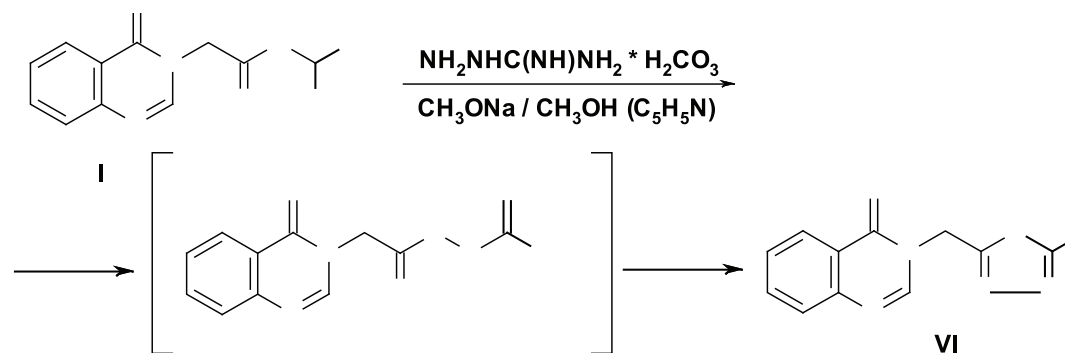


Попытка осуществления взаимодействия сложных эфиров I и II с аминогуанидина гидрокарбонатом и дициандиамида сульфатом ( $\text{R} = \text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{X} = \text{HSO}_4$ ) в кипящем метиловом спирте в присутствии метилата натрия не увенчалась успехом ввиду их очень низкой, в отличие от гуанидина гидрохлорида, растворимостью. Однако замена метилового спирта на безводный пиридин позволила получить желаемые продукты аминирования V и VI с выходом 46 и 51%. При этом взаимодействие сложных эфиров 2-[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]уксусной кислоты с аминогуанидином сопровождается дальнейшей циклизацией с образованием производного 1,3,4-триазола VI, строение которого дополнительно подтверждено масс-спектрометрией.

2-[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]уксусной кислоты ( $m/z$  204), далее распадающегося до 3-метилхиназолин-4(3H)-она ( $m/z$  160). В противоположность этому продукт циклизации VI обнаруживает в своем масс-спектре достаточно интенсивный пик более стабильного молекулярного иона ( $m/z$  242).

Дополнительно наличие в структуре соединения III монозамещенного гуанидинового фрагмента было доказано реакцией Сакагучи по образованию красного окрашивания раствора при окислении гипохлоритом натрия в присутствии  $\alpha$ -нафтола.

Фармакологические свойства новых соединений III-VI изучаются.



### Заклучение

В результате проведенных исследований осуществлен синтез новых производных хиनाзолин-4(3H)-она, содержащих линейные или циклические фрагменты гуанидина в своей структуре.

### Список литературы

1. Глухова Е.Г. Синтез алифатических и ароматических кетонов хиназолинового ряда // Волгоградск. научно-мед. журн. – 2014. – № 1. – С. 23–25.

2. Тюренков И.Н. Синтез и анксиоседативные, антидепрессивные свойства анилидов  $\alpha$ -[4-оксохиназолин-3(4H)-ил]карбоновых кислот // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47. – № 5. – С. 7–10.

3. Тюренков И.Н. Ноотропная активность амидов хиназолинового ряда // Хим.-фарм. журн. – 2015. – Т. 49. – № 2. – С. 18–20.

4. Цибизова А.А. Оценка иммуностропных свойств нового производного пиримидина // Междунар. журн. прикл. фундамент. исслед. – 2013. – № 11. – С. 71–72.

5. Nerkar A.G. In silico design, synthesis and pharmacological screening of novel mono and di-bromo quinazolinone derivatives as NMDA receptor antagonists for anticonvulsant activity // Int. J. Pharm. Sci. – 2013. – Vol. 5. – № 1. – P. 331–335.

6. Shah D.R. Novel quinazolinone-thiazolidinone hybrid: design, synthesis and in vitro antimicrobial and antituberculosis studies // Ind. J. Chem. – 2014. – Vol. 53B. – P. 1169–1177.