

УДК 547.599.2:547.856.1

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ (±)1,2,2-ТРИМЕТИЛЦИКЛОПЕНТАН-1,3-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ХИНАЗОЛИН-4(3Н)-ОНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

И.С.Гриценко, Е.А.Цапко

Национальный фармацевтический университет,
61146, г. Харьков, ул. Блюхера, 4. E-mail: organica@ukrfa.kharkov.ua

*Ключевые слова: гидразид антралиловой кислоты; хиназолин-4-он;
1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоновая кислота*

Проведено ацилирование гидразида антралиловой кислоты ангидридом 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоновой кислоты. Осуществлена циклизация полученного соединения в производные хиназолин-4-она с алифатическими заместителями в положении 2.

THE SYNTHESIS OF (±)1,2,2-TRIMETHYLCYCLOPENTAN-1,3-DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH QUINAZOLIN-4(3H)-ONES FRAGMENT

I.S.Gritsenko, Ye.A.Tsapko

The hydrazide of anthranilic acid has been acylated by 1,2,2-trimethylcyclopentandicarboxylic acid anhydride. The product of the reaction further was cyclized to derivatives of quinazolin-4-one with aliphatic substituents in the 2nd position.

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ (±)1,2,2-ТРИМЕТИЛЦИКЛОПЕНТАН-1,3-ДИКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ З ХІНАЗОЛІН-4(3Н)-ОНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

І.С.Гриценко, Е.О.Цапко

Проведено ацилювання гідразиду антралілової кислоти ангідридом 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти. Здійснена циклізація отриманої сполуки у похідні хіназолін-4-ону з аліфатичними замісниками у положенні 2.

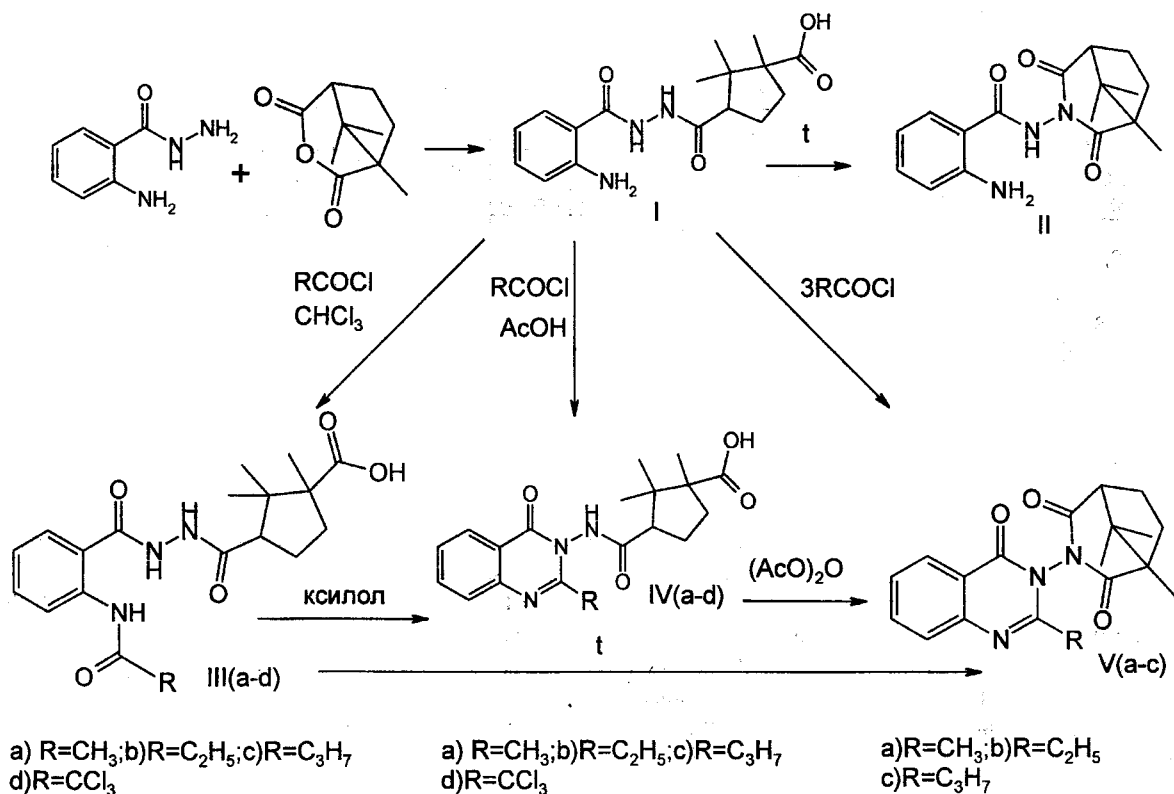
Для производных хиназолин-4-она характерен широкий спектр биологической активности. На сегодняшний день в медицинской практике применяется лекарственный препарат "Метаквалон" (2-метил-3-(орто-толил)-4-хиназолинон), обладающий спазмолитическим, противокашлевым и умеренным противосудорожным действием [1]. Ряд производных хиназолинона оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему [2]. В работах последних лет среди производных хиназолин-4-она выявлены вещества, обладающие антимикробной [3-7], фунгицидной [8], противоопухолевой [9, 10] и спазмолитической [11-13] активностью.

Среди производных 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоновой кислоты известны вещества, обладающие сахароснижающей и антиоксидантной активностью [14]. Поэтому сочетание указанных фармакофоров является интересным в плане поиска новых биологически активных веществ.

С целью поиска новых биологически активных веществ нами проведено ацилирование гидразида антралиловой кислоты ангидридом 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоновой кислоты (см. схему). Реакцию ацилирования проводили в среде хлороформа. Образовавшаяся 3-[N'-(2-аминобензоил)-гидразинокарбонил]-1,2,2-триметил-1-цик-

лопентанкарбоновая кислота (I) при непродолжительном нагревании до 185°C подвергается внутримолекулярной дегидратации и превращается в 2-амино-N-(1,8,8-триметил-2,4-диоксо-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)бензамид (II). Реакцией кислоты I в метаноле с метанолятом натрия была получена ее натриевая соль (Ia), представляющая собой белое кристаллическое вещество, растворимое в воде.

При кипячении эквимолекулярных количеств кислоты I с хлорангидридами ряда карбоновых кислот в среде хлороформа образуются N-ацильные производные по ароматической аминогруппе — 3-[N'-(2-ациламинобензоил)-гидразинокарбонил]-1,2,2-триметил-1-циклопентанкарбоновые кислоты (III(a-d)). Если проводить эту реакцию при нагревании в ледяной уксусной кислоте, образуются 1,2,2-триметил-3-(2-R-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-3-илкарбамоил)-1-циклопентанкарбоновые кислоты (IV(a-d)). Как видно в данном случае, процесс ацилирования сопровождается замыканием хиназолинонового цикла. В случае использования в реакции трехкратного количества хлорангидрида кислоты образуются 1,8,8-триметил-3-(2-R-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-3-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-2,4-дионы (V). Вместе с тем при взаимодействии I с избытком трихлор-



Схема

ацетилхлорида образуется продукт IVd, т.е. происходит только ацилирование и замыкание хинолинового цикла.

С целью изучения циклизации кислот III в производные хинолинон-4-она нами была исследована реакция дегидратации под действием во-

доотнимающих реагентов и при нагревании в высококипящих растворителях.

Как оказалось, удобным способом получения хинолинонов IV явилось кипячение кислот III в ксилоле с добавлением небольшого количества ДМФА или бромбензола. Реакция проходит за

Таблица 1

Физико-химические свойства соединений I-V

Соединение	Выход, %	Брутто формула	Т _{пл.} , °C	ИК-спектры, ν, см ⁻¹					Значение R _f
				ν(N-H)	C-H	C=O	ν(амид I)	ν(амид II)	
I	82	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₄	168-169	3464-3208	2976	1724	1676	1648	
Ia	78	C ₁₇ H ₂₂ N ₃ O ₄ Na	>300	3319уш.	2974, 2873	-	1670, 1639	1510	-
II	86	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃	190-191	3487-3351	2996, 2909	1776, 1728, 1696	1643	1532	0,71
IIIa	85	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₅	178-179	3281уш.	2968, 2880	1690	1670, 1655, 1641	1514	0,22
IIIb	79	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₅	175-176	3278 уш.	2975, 2884	1689	1656, 1640	1512	0,30
IIIc	79	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₅	178-179	3415, 3289	2972, 2880	1696	1671, 1656, 1639	1526	0,34
IIId	73	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O ₅	156-157	3446, 3264	2966, 2880	1702	1656	1527	0,62
VIa	83	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₄	241-242	3284, 2981	2878	1704	1684	1567	0,26
VIb	78	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₄	238-239	3305	2972, 2887	1720, 1703	1685	1565	0,29
VIc	69	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₄	233-234	3480	2974, 2887	1710, 1694	1671	1557	0,36
VI d	76	C ₁₉ H ₂₀ Cl ₃ N ₃ O ₄	221-222	3332, 3242	2972, 2890	1755, 1703	1670	1526	0,52
Va	88	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃	222-223	-	2976 -2880	1760, 1736, 1720уш.	-	-	0,64
Vb	78	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃	208-209	-	3000-2966	1783, 1724уш.	-	-	0,74
Vc	76	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃	210-211	-	2999-2900	1781, 1720	-	-	0,78

Таблиця 2

Химические сдвиги протонов δ , м.д. соединений III (a-d)

III	R	1,2,2-Триметилциклопентан				Ароматические протоны				NH(амидная) (1H, c)	NH-NH 2(1H, c)	COOH (1H, c)	Другие протоны
		1-CH ₃ (3H, c)	2-2CH ₃ 2(3H, c)	3-H (1H, т)	4-Н,5-Н (4H, м)	3-Н (1H, д)	4-Н (1H, т)	5-Н (1H, т)	6-Н (1H, д)				
a	CH ₃	0,81	1,17 1,26	2,78	1,41-2,46	7,61	7,49	7,15	8,34	10,37	9,87 10,50	12,11	2,09 (3H, c, CH ₃)
b	C ₂ H ₅	0,80	1,13 1,25	2,78	1,41-2,45	7,63	7,48	7,17	8,33	10,35	9,88 10,49	12,12	1,22 (3H, т, CH ₃ CH ₂) 2,50 (2H, к, CH ₃ CH ₂)
c	C ₃ H ₇	0,81	1,14 1,26	2,77	1,40-2,46	7,62	7,49	7,16	8,34	10,36	9,88 10,50	12,10	0,96 (3H, т, CH ₃ CH ₂ CH ₂) 1,45-2,71 (4H, м, CH ₃ CH ₂ CH ₂)
d	CCl ₃	0,79	1,16 1,25	2,77	1,40-2,40	7,95	7,70	7,37	8,39	12,08	9,84 10,77	12,80	-

15-20 мин, и продукт выпадает уже в кипящей смеси.

При кипячении соединений III в ледяной уксусной кислоте в течение 4 ч образуются соответствующие производные хиназолинона IV, однако выход продуктов не превышает 50%. При увеличении времени нагревания до 12 ч, образующиеся хиназолиноны IV подвергаются дальнейшей дегидратации с образованием соединений V. В данном случае была выделена смесь продуктов IV(a-c) и V(a-c). Добавление в реакционную среду безводного ацетата натрия позволяет циклизовать кислоты III(a-c) в хиназолиноны V(a-c) за 3-4 ч с высоким выходом. Роль ацетата натрия в этой реакции можно объяснить увеличением нуклеофильности атомов азота за счет отрыва протона ацетат ионом [15, 16]. Дегидратация кислот III(a-c) и IV(a-c) при плавлении, обработке уксусным ангидридом также приводит к хиназолинонам V с высокими выходами. Способ получения хиназолинонов V через стадию образования кислот III является наиболее оптимальным.

Дегидратации кислоты III d любым из вышеупомянутых способов останавливается на стадии образования хиназолинона IV d, видимо, трихлорметильная группа в положении 2 хиназолинонового цикла создает стерические препятствия для

циклизации 3-аза-бицикло[3.2.1]октан-2,4-дионного (имидного) фрагмента.

Таким образом, можно отметить, что решающую роль при циклизации кислот III в хиназолиноны IV оказывает температурный фактор, а замыкание имидного цикла происходит в более жестких условиях, но облегчается основным катализом.

Синтезированные соединения (I-V) представляют собой белые кристаллические вещества с четкими температурами плавления (табл. 1). Вещества I-IV хорошо растворимы в спиртах и других полярных органических растворителях, вещества V — в ДМФА. Строение полученных соединений доказано методами ИК- (табл. 1) и ПМР-спектроскопии (табл. 2-4).

В настоящее время вышеописанные соединения проходят испытания на противосудорожную и анксиолитическую активность, которые по результатам виртуального скрининга, проведенного по программе PASS C&T [17], являются наиболее вероятными.

Экспериментальная часть

ИК-спектры измерялись в таблетках КВч на спектрометре "Specord M80". ПМР-спектры записаны на приборе VXR-300 с рабочей частотой

Таблиця 3

Химические сдвиги протонов δ , м.д. соединений IVa-d

IV	R	1,2,2-Триметилциклопентан				Ароматические протоны				NH (1H, c)	COOH (1H, c)	Другие протоны
		1-CH ₃ (3H, c)	2-2CH ₃ 2(3H, c)	3-Н (1H)	4-Н, 5-Н (4H, м)	5-Н (1H, д)	6-Н (1H, т)	7-Н (1H, т)	8-Н (1H, д)			
a	CH ₃	1,36	1,06 1,22	3,03	1,89-2,41	8,10	7,56	7,92	7,74	10,70 10,79	12,18	2,26 (3H, c, CH ₃)
b	C ₂ H ₅	1,25	0,86 1,28	2,91 т	1,84-2,61	8,12	7,54	7,86	7,67	10,70 10,78	12,18	1,21 (3H, т, CH ₃ CH ₂) 2,62-2,72 (2H, м, CH ₃ CH ₂)
c	C ₃ H ₇	1,29	0,85 1,28	2,91т	1,47-2,72	8,11	7,54	7,85	7,68	10,71 10,81	12,21	0,96 (3H, т, CH ₃ CH ₂ CH ₂) 1,47-2,72 (4H, м, CH ₃ CH ₂ CH ₂)
d	CCl ₃	1,15	0,98 1,03	2,85 м	1,7-2,3	8,42	7,40	7,98	7,74	11,31 11,17	12,49	-

Таблица 4

Химические сдвиги протонов δ , м.д. соединений V(a-c)

V	R	3-азабицикло[3.2.1]октан 2,4-дион				Ароматические протоны				Другие протоны (R)
		1-CH ₃ (3H, c)	5-H (1H, d)	6-H, 7-H (4H, m)	8-2CH ₃ 2 (3H, c)	5-H (1H, d)	6-H (1H, t)	7-H (1H, t)	8-H (1H, d)	
a	CH ₃	1,38	3,02	1,90-2,40	1,04 1,20	8,10	7,62	7,92	7,74	2,29 (3H, c, CH ₃)
b	C ₂ H ₅	1,39	3,02	1,98-2,44	1,04 1,20	8,10	7,62	7,92	7,74	1,21 (3H, t, CH ₃ CH ₂) 2,51 (2H, k, CH ₃ CH ₂)
c	C ₃ H ₇	1,39	3,03	1,92-2,41	1,04 1,20	8,10	7,62	7,92	7,74	0,97 (3H, t, CH ₃ (CH ₂) ₂), 1,69 (2H, m, CH ₃ CH ₂ CH ₂), 2,52 (2H, t, CH ₃ CH ₂ CH ₂)

300 МГц в DMSO-d₆. Внутренний стандарт — ТМС. Индивидуальность синтезированных соединений контролировалась методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе этилацетат — хлороформ (1:1) (табл. 1), проявитель — пары йода.

3-[N'-(2-аминобензоил)-гидразинокарбонил]-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновая кислота (I). 1,8 г (0,01 Моль) ангидрида 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоновой кислоты и 1,7 г (0,011 Моль) гидразида антралиновой кислоты помещают в круглодонную колбу и нагревают с обратным холодильником в 20 мл хлороформа. Через 1 ч исходные реагенты полностью растворяются, а еще через 1-1,5 ч выпадает продукт. Раствор охлаждают, спустя 2 ч осадок отфильтровывают и промывают смесью этанол — хлороформ. Сушат. Кристаллизуют из водного этанола. Выход — 2,7 г (82%). Спектр ПМР, δ , м.д.: 0,79 с (3H, CH₃), 1,57 с (3H, CH₃), 1,26 с (3H, CH₃), 1,40-2,42 м (4H, CH₂CH₂), 2,74 т (1H, CH-1), 6,38 с (2H, NH₂), 6,51 т (1H, H₅), 6,70 д (1H, H₃), 7,17 т (1H, H₄), 7,52 д (1H, H₆), 9,50 с (1H, NH), 9,93 с (1H, NH), 12,09 (1H, OH).

Натриевая соль 3-[N'-(2-аминобензоил)-гидразинокарбонил]-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты (Ia). 3,33 г (0,01 Моль) кислоты I при перемешивании растворяют в растворе метанолята натрия в метаноле, приготовленном из 0,25 г (0,011 Моль) натрия и 20 мл метанола. Добавляют диэтиловый эфир до полного осаждения образовавшейся соли. Соль выделяется в виде масла, которое кристаллизуется при промывании эфиром. Продукт отфильтровывают, сушат. Выход — 2,76 г (78%).

2-Амино-N-(1,8,8-триметил-2,4-диоксо-3-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)бензамид (II). 3,33 г (0,01 Моль) кислоты I плавят в колбе на сплаве Вуда при 185°C до прекращения выделения паров воды (приблизительно 40 мин). Плав кристаллизуют из пропанола-2. Выход — 2,71 г (86%). Спектр ПМР, δ , м.д.: 0,97 с (3H, CH₃), 1,14 с (3H, CH₃), 1,27 с (3H, CH₃), 1,69-2,28 м (4H, CH₂CH₂), 2,79 д (1H, CH-1), 6,44 с (2H, NH₂), 6,55 д (1H, H₆), 6,74 д (1H, H₃), 7,21 т (1H, H₄), 7,58 т (1H, H₅), 10,24 с и 10,40 с (1H, NH).

3-[N'-(2-ацетиламинобензоил)-гидразинокарбонил]-1,2,2-триметил-1-циклопентанкарбоновая кислота (IIIa). 3,33 г (0,01 Моль) кислоты (I) и 0,95 мл (0,011 Моль) ацетилхлорида кипятят на протяжении 1 ч в хлороформе. Реакция проходит через гетерогенную фазу. Раствор охлаждают, продукт отфильтровывают, сушат. Кристаллизуют из водного этанола. Выход — 3,15 г. Аналогично получены соединения III(b-d). Выход см. в табл. 1.

(1,2,2-Триметил-3-(2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-3-илкарбамоил)-1-циклопентанкарбоновая кислота (IVa). А. 3,7 г (0,01 Моль) кислоты IIIa нагревают до кипения в 10 мл ксилола. По каплям добавляют ДМФА до растворения кислоты IIIa и нагревают под обратным холодильником. Через 15-20 мин продукт начинает кристаллизоваться из кипящего раствора. Раствор охлаждают. Продукт отфильтровывают, сушат. Кристаллизуют из водного этанола. Выход — 3,0 г (83%). Аналогично получены соединения IV(b-d). Выход см. в табл. 1.

Б. 3,33 г (0,01 Моль) кислоты (I) и 0,85 мл (0,012 Моль) ацетилхлорида кипятят на протяжении 3-4 ч в ледяной уксусной кислоте. Раствор охлаждают и при перемешивании добавляют воду до помутнения раствора. Оставляют кристаллизоваться. Через 24 ч продукт отфильтровывают, сушат. Кристаллизуют из водного этанола. Выход — 1,74 г (49%). Вещества, полученные способами А и Б, имеют идентичные ИК-спектры и их смесь не дает депрессии температуры плавления.

1,8,8-Триметил-3-(2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-3-ил)-3-аза-бицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (Va). А. 3,7 г (0,01 Моль) кислоты IIIa плавят в колбе на сплаве Вуда при 220-230°C до прекращения выделения паров воды (около 45 мин). Плав кристаллизуют из смеси этанол — ДМФА. Выход — 3,1 г (88%). Аналогично получены соединения IV(b,c). Выход см. в табл. 1.

Б. 3,5 г (0,01 Моль) кислоты VIa в течение 40 мин нагревают с 1 мл уксусного ангидрида в 5 мл ледяной уксусной кислоты. К горячему раствору добавляют двукратный объем воды. Раствор охлаждают, продукт отфильтровывают, сушат. Кристаллизуют из смеси этанол — ДМФА. Выход — 3,0 г (89%). Вещества, полученные спо-

собами А и Б, имеют идентичные ИК-спектры и их смесь не дает депрессии температуры плавления.

С. 3,33 г (0,01 Моль) кислоты (I) и 0,22 мл (0,03 Моль) ацетилхлорида нагревают в течение 30 мин в колбе с обратным холодильником. Образовавшееся масло охлаждают, промывают водой, кристаллизуют из смеси этанол — ДМФА. Выход — 2,1 г (61%). Вещества, полученные способами А и С, имеют идентичные ИК-спектры, смесь которых не дает депрессии температуры плавления.

Выводы

1. Синтезирована 3-[N'-(2-аминобензоил)-гидразинокарбонил]-1,2,2-триметилциклопентанкарбонная кислота, на основе которой с целью поиска новых биологически активных веществ синтезирован ряд хиназолин-4(3H)-онов.

2. Изучены способы циклодегидратации 3-[N'-(2-ациламинобензоил)-гидразинокарбонил]-1,2,2-триметил-1-циклопентанкарбонных кислот.

Литература

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — С. 27.
2. Волжина Я.Н., Яхонтов Л.Н. // *Хим.-фарм. журн.* — 1987. — Т. 16. — С. 1175-1185.
3. Terzioğlu N., Karali N., Gutrsow A. et al. // *Acta Pharmaceutica Turcica*. — 1998. — Vol. 40, №2. — P. 77-82.
4. Bedi M.S., Kumar V., Mahajan M.P. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2004. — Vol. 14, №20. — P. 5211-5213.
5. Коваленко С.И. // *Фармац. журн.* — 1999. — №1. — С. 64-68.
6. Amine M.S., Eissa A.M.F., Shaaban A.F. et al. // *Ind. J. Chem. B*. — 1998. — Vol. 37, №11. — P. 1153-1156.
7. El-Meligie S., El-Ansary A.K., Said M.M. et al. // *Ind. J. Chem. B*. — 2001. — Vol. 40, №1. — P. 62-69.
8. Pattanaik J.M., Pattanaik M., Bhatta D. // *Ind. J. Chem. B*. — 1998. — Vol. 37, №12. — P. 1304-1306.
9. Ghorab M.M., Abdel-Hamide S.G., El-Sayed S.M. // *Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* — 1998. — №142. — P. 57-68.
10. Пат. 6376500 (2002). США. // *РЖ Хим.* — 2003. — 190101П.
11. Коваленко С.И., Фаворитов В.М., Дунаев В.В., Мазур І.А. // *Фармаком.* — 2001. — №2. — С. 43-46.
12. Devender R.A., Ravi S.Ch., Bhagavan R.P. et al. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1985. — Vol. 62, №3. — P. 234-237.
13. Kornet M.J. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1986. — Vol. 21, №6. — P. 529-530.
14. Боднар П.М., Мерзлікін С.І., Кононенко Л.О. // *Клінічна фармація*. — 2001. — Т. 5, №3. — С. 46-48.
15. Шемчук Л.А., Черных В.П., Шемчук Л.М. // *ЖОрХ*. — 1998. — Т. 34, вып. 2. — С. 258-260.
16. Witt A., Bergman J. // *Tetrahedron*. — 2000. — №56. — P. 7245-7253.
17. Поройков В.В. // *Химия в России*. — №2. — С. 8-12.

Надійшла до редакції 25.11.2004 р.