

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



Спеціальне



НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ

№ 2(20) '99

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 3-(2,4-ДИХЛОРФЕНИЛ)-6-ФТОРХИНАЗОЛИН-2,4(1Н,3Н)-ДИОНА

С.В.Русанова, В.С.Михайлов, С.Н.Коваленко, В.П.Черных, В.Н.Баумер

Украинская фармацевтическая академия

Показано, что при взаимодействии 2-амино-N-(2,4-дихлорфенил)-5-фторбензамида с тиофосгеном образуется 3-(2,4-дихлорфенил)-6-фторхиназолин-2,4(1Н,3Н)-дион. Высказаны предположения о возможных химических процессах, ведущих в ходе реакции к замене тиоксогруппы на оксогруппу. Методами ПМР-, ИК-, УФ-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа исследовано электронное и пространственное строение полученного продукта.

Производные 3,4-дигидрохиназолин-4-онов хорошо зарекомендовали себя как биологически активные вещества. В частности, этот гетероцикл лежит в основе ряда фунгицидов [1-3, 5-7, 9], регуляторов роста растений [1] и антидиабетических средств [4].

В ходе исследований, посвященных синтезу 3-(2,4-дихлорфенил)-6-фтор-2-тиоксо-2,3-ди-

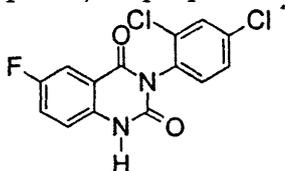


Схема 1

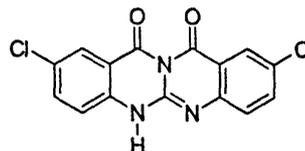
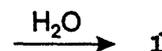
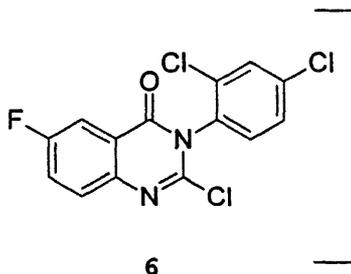
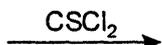
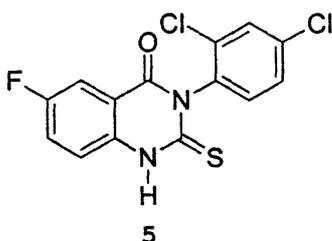
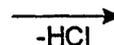
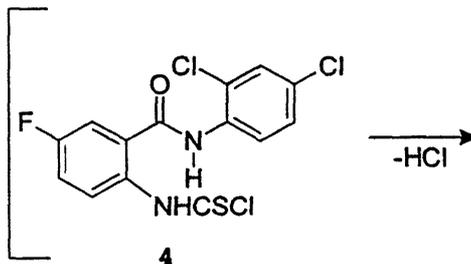
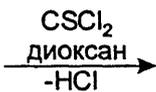
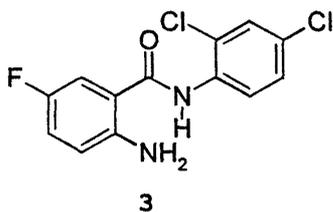


Схема 2

гидрохиназолин-4(1Н)-она (5) — важного полупродукта в синтезе 2-(N-R)-замещенных производных 3,4-дигидрохиназолин-4(3Н)-она, мы обнаружили нетривиальное течение реакции тиофосгена с 2-амино-N-(2,4-дихлорфенил)-5-фторбензамидом (3). Вместо ожидаемого 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1Н)-она (5) был выделен продукт (1), не содержащий тиоксогруппы в своем составе. На основании данных ИК-, ПМР-, УФ/Вид-спектроскопии, а также результатов рентгеноструктурного анализа была установлена структура этого соединения (схема 1).

На нестандартное протекание процесса взаимодействия антралиламинов с тиофосгеном указывает и работа [8], в которой сообщается, что при взаимодействии 5-хлорантралиламида с тиофосгеном кроме 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1Н)-она (5) образуется побочный продукт, которому на основании анализа ИК-спектров, по видимому, ошибочно была приписана тетрациклическая структура (2) (схема 2).

Таблиця 1

Координати атомів ($\times 10^4$) і еквівалентні теплові поправки ($\times 10^3 \text{ \AA}^2$) в молекулі 1

Атом	x/a	y/b	z/c	U _{экв.}
Cl(1)	-4919(3)*	1894(1)	5027(3)	62(1)
Cl(2)	929(3)	3287(1)	7177(3)	83(1)
F(1)	-9064(6)	-477(2)	9276(6)	81(2)
O(1)	128(7)	741(2)	5357(6)	52(2)
O(2)	-4961(6)	1299(2)	8646(6)	53(1)
N(1)	-2149(8)	112(2)	6187(6)	44(2)
C(2)	-1421(12)	627(3)	6094(9)	43(2)
N(3)	-2510(8)	1030(2)	6911(7)	35(2)
C(4)	-4231(10)	934(3)	7869(9)	42(2)
C(5)	-6770(10)	213(3)	8541(9)	49(2)
C(6)	-7350(11)	-325(3)	8506(9)	48(2)
C(7)	-6335(11)	-720(3)	7707(9)	54(2)
C(8)	-4575(10)	-581(2)	6931(9)	46(2)
C(9)	-4988(10)	362(3)	7784(8)	40(2)
C(10)	-3907(10)	-34(3)	6974(8)	34(2)
C(11)	-1652(10)	1584(2)	6942(8)	37(2)
C(12)	-2683(9)	2004(2)	6152(8)	42(2)
C(13)	-1866(10)	2542(2)	6215(8)	43(2)
C(14)	-62(11)	2623(2)	7063(9)	49(2)
C(15)	998(11)	2200(3)	7830(9)	56(2)
C(16)	191(10)	1685(3)	7776(8)	47(2)
H(1)	-1481	-141	5735	52
H(5)	-7549	472	9043	59
H(7)	-6819	-1075	7677	65
H(8)	-3844	-845	6406	56
H(13)	-2542	2829	5700	51
H(15)	2237	2266	8373	68
H(16)	875	1402	8307	56

*В скобках указаны стандартные отклонения в единицах последней приведенной цифры.

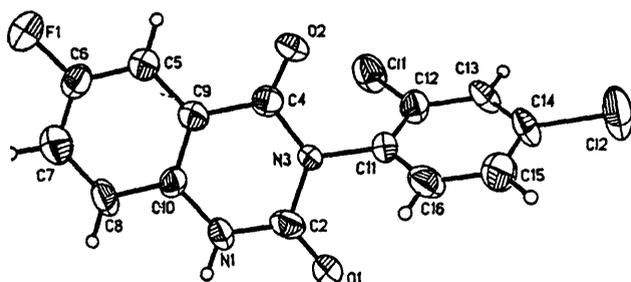


Рис. 1. Схема нумерации атомов в молекуле 1.

По нашему мнению, эта реакция не сопровождается образованием тетрациклического продукта ¹⁾, а в зависимости от условий реакций приводит 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-ону (5) или — хиназолин-2,4(1H,3H)-диону (1) или же к

их смеси. Так в случае продолжительного кипячения (5-6 час.) раствора реагентов в диоксане наблюдается практически полное образование хи-назолин-2,4(1H,3H)-диона (1). При использовании других растворителей, таких как этанол, ацетонитрил, толуол наблюдалось образование смеси 2-тиоксо- (5) и 2-оксохиназолин-4(1H)-онов (1). Кроме того, в реакционной среде по данным ТСХ обнаруживались следы и других продуктов.

Наблюдаемое течение реакции мы объяснили тем, что образующийся в результате циклизации интермедиата (4) 2-тиоксохиназолин-4(1H)-он (5) при действии избытка тиофосгена или имеющегося в реакционной среде хлороводорода преобразуется в 2-хлор-3-(2,4-дихлорфенил)-6-фторхиназолин-4(3H)-он (6), который далее гидролизует-

Длины связей и валентные углы в молекуле 1

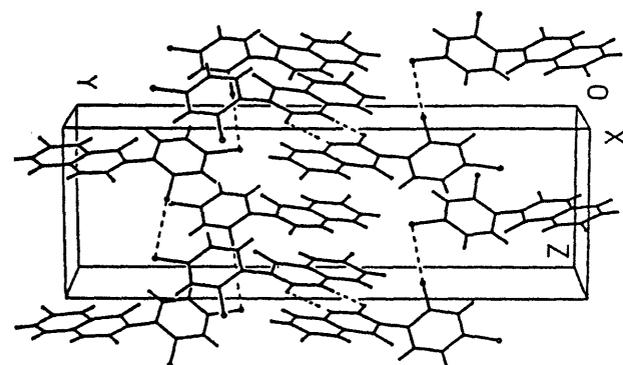
Фрагмент	Длина связи (А)	Фрагмент	Валентный угол (°)
Cl(1)-C(12)	1,732(6)	C(2)-N(1)-C(10)	124,5(6)
Cl(2)-C(14)	1,758(6)	O(1)-C(2)-N(1)	122,4(6)
F(1)-C(6)	1,376(7)	O(1)-C(2)-N(3)	121,6(7)
O(1)-C(2)	1,246(7)	N(1)-C(2)-N(3)	115,9(7)
O(2)-C(4)	1,218(7)	C(2)-N(3)-C(4)	125,7(6)
N(1)-C(2)	1,358(7)	C(2)-N(3)-C(11)	117,0(6)
N(1)-C(10)	1,403(7)	C(4)-N(3)-C(11)	116,8(5)
C(2)-N(3)	1,415(7)	O(2)-C(4)-N(3)	121,1(6)
N(3)-C(4)	1,435(8)	O(2)-C(4)-C(9)	125,5(7)
N(3)-C(11)	1,477(7)	N(3)-C(4)-C(9)	113,4(6)
C(4)-C(9)	1,495(8)	C(6)-C(5)-C(9)	118,4(7)
C(5)-C(6)	1,376(8)	C(7)-C(6)-F(1)	117,6(7)
C(5)-C(9)-C(4)	1,406(8)	C(7)-C(6)-C(5)	123,5(7)
C(6)-C(7)	1,369(8)	F(1)-C(6)-C(5)	118,9(7)
C(7)-C(8)	1,395(9)	C(6)-C(7)-C(8)	119,0(7)
C(8)-C(10)	1,413(7)	C(7)-C(8)-C(10)	119,1(7)
C(9)-C(10)	1,398(8)	C(10)-C(9)-C(5)	119,3(6)
C(11)-C(12)	1,385(8)	C(10)-C(9)-C(4)	120,3(7)
C(11)-C(16)	1,394(8)	C(5)-C(9)-C(4)	120,4(7)
C(12)-C(13)	1,430(8)	C(9)-C(10)-N(1)	119,7(6)
C(13)-C(14)	1,370(8)	C(9)-C(10)-C(8)	120,6(7)
C(14)-C(15)	1,392(8)	N(1)-C(10)-C(8)	119,7(7)
C(15)-C(16)	1,374(8)	C(12)-C(11)-C(16)	120,2(6)
		C(12)-C(11)-N(3)	120,0(6)
		C(16)-C(11)-N(3)	119,8(6)
		C(11)-C(12)-C(13)	119,8(6)
		C(11)-C(12)-Cl(1)	122,0(5)
		C(13)-C(12)-Cl(1)	118,3(5)
		C(14)-C(13)-C(12)	118,0(6)
		C(13)-C(14)-C(15)	122,3(6)
		C(13)-C(14)-Cl(2)	118,3(5)
		C(15)-C(14)-Cl(2)	119,4(6)
		C(16)-C(15)-C(14)	119,3(6)
		C(15)-C(16)-C(11)	120,4(6)

ся следами влаги, имеющейся в реакционной среде, в хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (1) (схемы 3-6).

Кристаллы соединения (1) для рентгеноструктурного анализа были получены перекристаллизацией из диоксана и представляли собой тонкие чешуйчатые пластинки. В табл. 1 приведены координаты неводородных атомов с эквивалентными тепловыми поправками. Схема нумерации атомов показана на рис. 1. В табл. 2 даны длины связей

и валентные углы в структуре. На рис. 2 показано стереоизображение упаковки молекул в кристалле.

Молекула содержит два ароматических фрагмента, угол поворота между которыми составляет 67,96(14)°. Фрагмент 6-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-диона является плоским, несмотря на то, что длины связей и валентные углы в шестичленном гетероцикле заметно отличаются от геометрии правильного шестиугольника. Атомы O(1), F(1) и C(11) находятся в плоскости фрагмента, а атом



O(2) отклоняется от этой плоскости на $0,165\text{Å}$, так что торсионные углы C(2)-N(3)-C(2)-O(2) и O(2)-C(2)-C(3)-C(8) составляют $173,5$ и $-174,0^\circ$ соответственно.

При упаковке в кристалле (рис. 2) молекулы образуют пары за счет водородных связей N(1)-H(1)...O(1)^{x,y,z} $1,97\text{Å}$ (расстояние N(1)...O(1) составляет $2,825\text{Å}$). Кроме того, в структуре наблюдаются укороченные контакты между атомами хлора соседних молекул Cl(2)...Cl(1)^{x-1,0,5-y,z-0,5} $3,572\text{Å}$.

Экспериментальная часть

ИК-спектры измерены на спектрофотометре "Specord M80" в таблетках KBr, ЕСП — на спектрофотометре "Specord M40" в изопропанол. Спектры ¹H-ЯМР записаны на приборе "Varian WXR-400" в DMSO-D₆.

Рентгеноструктурное исследование выполнено на четырехкружном автоматическом дифрактометре "Siemens P3/PC" в молибденовом излучении с графитовым монохроматором. Основные кристаллографические данные: C₁₄H₇Cl₂FN₂O₂, M_r=325,12, моноклинный, простр. гр. P2₁/c, a=6,5840(13), b=24,595(6), c=8,348(2)Å, β=93,54(2)°, V=1350,5(6)Å³, Z=4, ρ_{выч.}=1,599 г/см³, μ(MoKα)=0,497 мм⁻¹. Интенсивности 923 отражений, из которых 857 независимые, измерены методом 2θ/θ-сканирования в интервале углов 7≤2θ≤50° со ско-

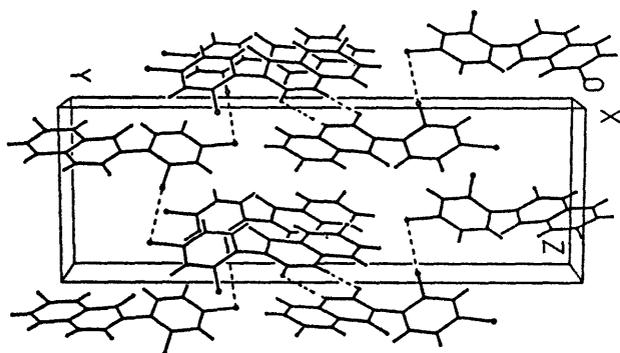


Рис. 2. Стереобразное изображение упаковки молекул 1 в кристалле.

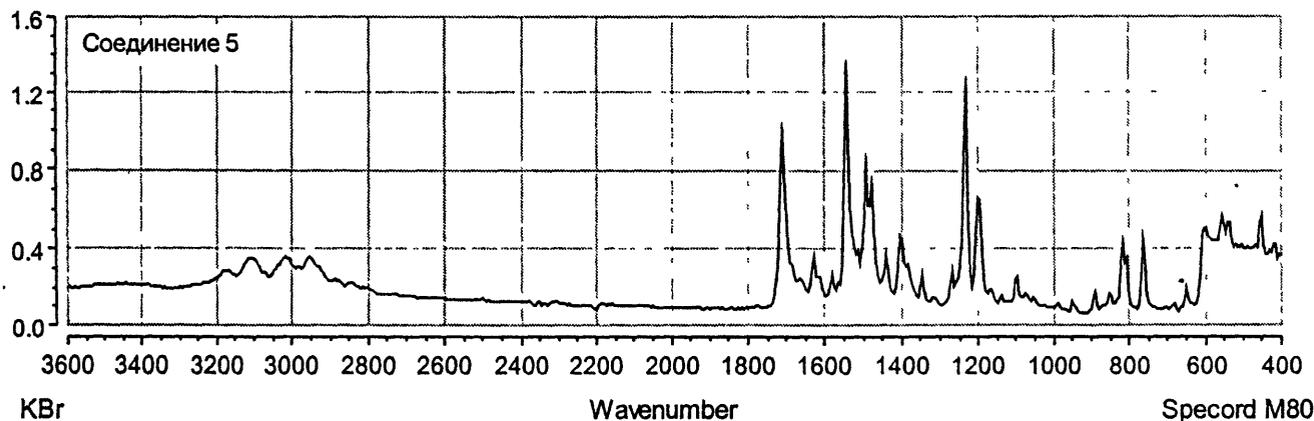
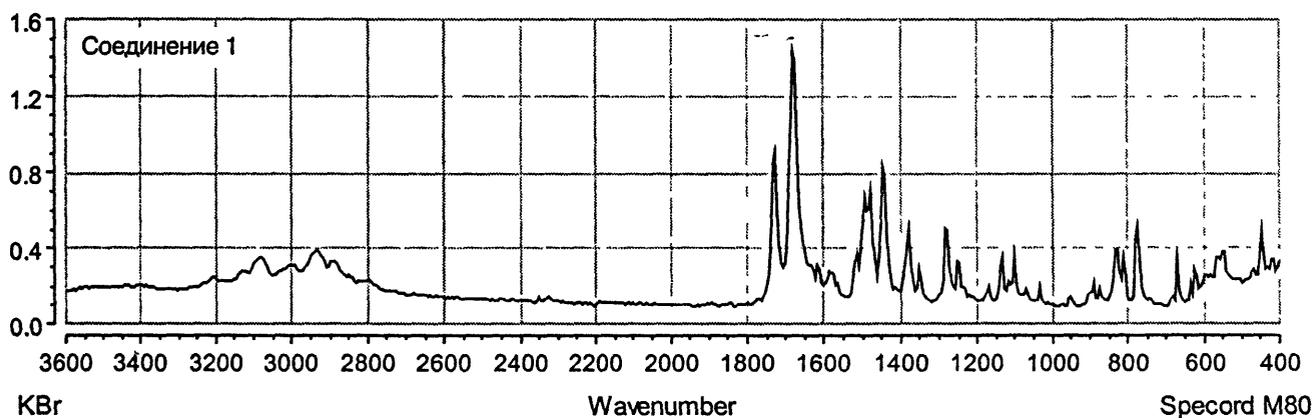


Рис. 3. ИК-спектры 3-(2,4-дихлорфенил)-6-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (1) 3-(2,4-дихлорфенил)-6-фторо-2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-она (5) (таблетки KBr)

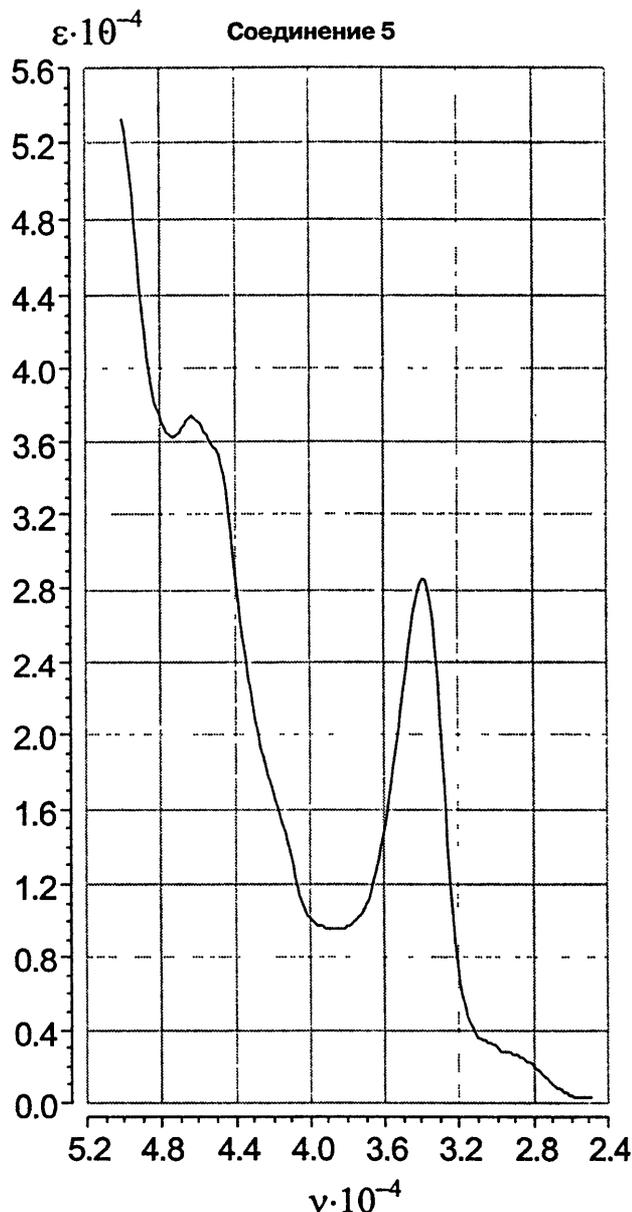
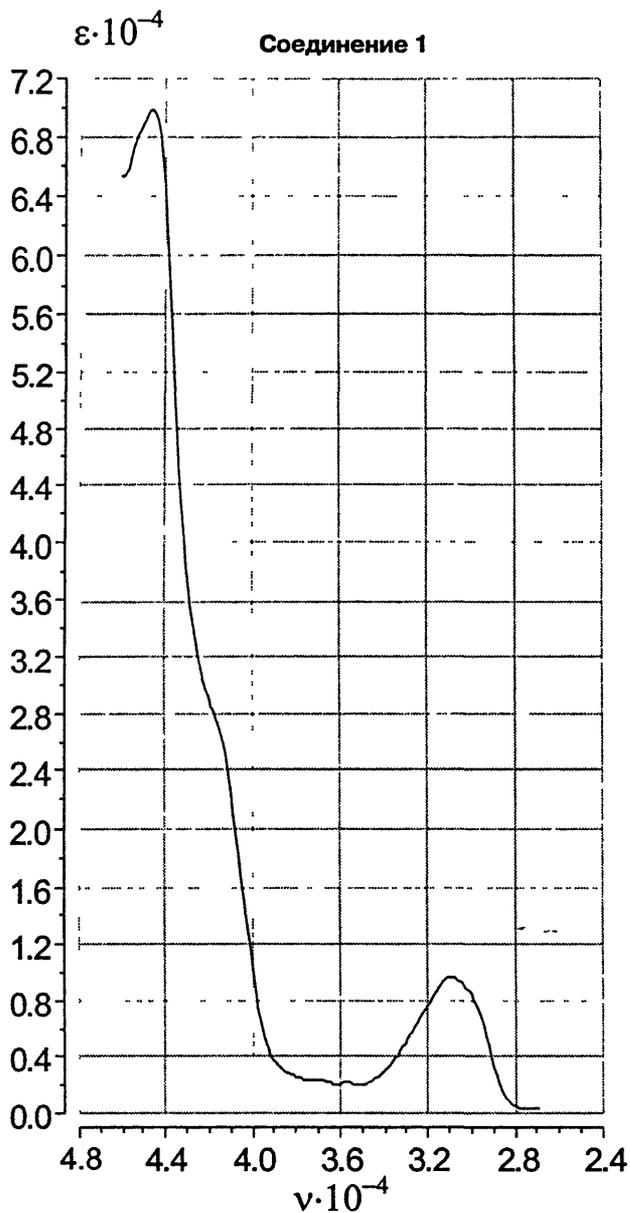


Рис. 4. ЭСП 3-(2,4-дихлорфенил)-6-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (1) 3-(2,4-дихлорфенил)-6-фторо-2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-она (5) (изопропанол).

ростью сканирования от 3 до 30 град./мин. При вычислении структурных факторов учтены кинематический, поляризационный, экстинкционный факторы. Поправка на поглощение не вводилась.

Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК с помощью пакета программ SHELXTL. Водородные атомы введены геометрически и при уточнении прикреплялись к соответствующим неводородным атомам. Окончательное значение R-фактора 4,24% по 857 отражениям с $I > 2\sigma(I)$ и 5,97% по всему массиву отражений.

3-(2,4-Дихлорфенил)-6-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-дион (I). 3,0 г (0,01 Моль) 2-амино-N-(2,4-дихлорфенил)-5-фторбензамида растворяют в минимальном количестве 1,4-диоксана при незначительном нагревании. Осторожно по каплям

добавляют 1,0 мл (0,013 Моль) тиофосгена. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов. Осадок отфильтровывают, сушат. Кристаллизуют из этанола. Выход — 2,4 г (73%), $T_{пл.}$ — 294-295°C. Спектр ПМР (DMSO- D_6): 11,75 (1H,с,NH); 7,20-7,65 (6H,м,Наром.). Спектр ИК (КВГ): 3200 cm^{-1} (N-H); 3079, 2992, 2933, 2892 cm^{-1} (C-H); 1728 cm^{-1} (C=O, положение 4); 1678 cm^{-1} (C=O, положение 2) (рис. 3). Спектр УФ/Вид (i-PrOH): 44660 cm^{-1} ($\epsilon=69700$), 30960 cm^{-1} ($\epsilon=9700$) (рис. 4).

ВЫВОДЫ

1. Показано, что при взаимодействии 2-амино-N-(2,4-дихлорфенил)-5-фторбензамида с тиофосгеном образуется 3-(2,4-дихлорфенил)-6-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-дион.

2. Высказаны предположения о возможных химических процессах, приводящих в ходе реакции к замене тиоксогруппы на оксогруппу.

3. Методами ПМР-, ИК-, УФ-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа исследовано электронное и пространственное строение полученного продукта.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. EP 0183457 A1, C 07 D 403/04/ Green D.E., Percival I.A. — FBS Ltd. — Hauxton, Cambridge (GB). — №29739/84; Заявл.: 24.11.84. Оpubл.: 04.06.86.
2. Пат. WO 9702262, C 07 D 401/12/ Bereeznak J.F., Chang Z., Sternberg C.G. — E.I. Du Pont De Nemours and Company (USA). — №801/95; Заявл.: 05.07.95. Оpubл.: 23.01.97.
3. Пат. WO 9748684, C 07 D 2339/96/ Bereeznak J.F., Marshall E.A., Sternberg C.G. et al. — E.I. Du Pont De Nemours and Company (USA). — №20423/96; Заявл.: 18.06.96. Оpubл.: 24.12.97.
4. Пат. JP 10158249 [98 158249], C 07 D 239/90/ Kawamura K., Kuroki Y. — Ootsuka Pharmaceutical Co. Ltd. (Japan). — №316347/96; Заявл.: 27.11.96. Оpubл.: 16.06.98.
5. Пат. WO 9700012, A 01N 37/36/ Knauf-Beiter G., Kueng R.B. — Giba-Geidy A.G. (Switz.) — №1785/95; Заявл.: 16.06.95. Оpubл.: 03.01.97.
6. Пат. WO 9706678, A 01N 37/50/ Schwalge B., Mueller R., Bayer H. et al. — BASF A.G. (Ger.). — №19530172/95; Заявл.: 17.08.95. Оpubл.: 27.02.97.
7. Banerjee R.K., Lakhaan R., Shukla B. N. // *Indian J. Chem. Soc.* — 1998. — Vol. 75, №1. — P. 52.
8. Bell S.C., Gochman C., Wei P.H.L. // *J. Chem. Soc.* — 1975. — Vol. 12. — P. 1207-1210.
9. Scnabel G., Parisi L. // *J. of Plant Diseases and Protection.* — 1997. — Vol. 104, №1. — P. 36-46.

UDC 574.461/462:547.7/8:543

SYNTHESIS AND STRUCTURE OF 3-(2,4-DICHLOROPHENYL)-6-FLUOROQUINAZOLINE-2,4(1H,3H)-DIONE
S.V.Rusanova, V.S.Mikhaylov, S.M.Kovalenko, V.P.Chernykh, V.M.Baumer

The interaction of 2-amino-N-(2,4-dichlorophenyl)-5-fluorobenzamide with thiophosgene brings to formation of 3-(2,4-dichlorophenyl)-6-fluoroquinazoline-2,4(1H,3H)-dione. An idea has been expressed about possible chemical processes which cause the substitution of thioxo-group on oxo-group during the reaction. The electronic and dimensional structures of product received have been confirmed by H^1 -NMR-, IR-, UV-spectroscopy and X-Ray analysis.

УДК 574.461/462:547.7/8:543

СИНТЕЗ ТА БУДОВА 3-(2,4-ДИХЛОРФЕНІЛ)-6-ФТОРХІНАЗОЛІН-2,4(1H,3H)-ДІОНУ

С.В.Русанова, В.С.Михайлов, С.М.Коваленко, В.П.Черних, В.М.Баумер

Доведено, що при взаємодії 2-аміно-N-(2,4-дихлорфеніл)-5-фторбензаміду з тіофосгеном утворюється 3-(2,4-дихлорфеніл)-6-фторхіназолін-2,4(1H,3H)-діон. Виказане припущення про можливі хімічні процеси, що приводять у ході реакції до заміни тиоксогрупи на оксогрупу. Методами ПМР-, ІЧ-, УФ-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу досліджена електронна і просторова будова одержаного продукту.