

УДК 547.856.1

А. Ю. Корнилов, А. А. Крысько, О. Л. Крысько, С. Э. Самбурский,
С. А. Андронати

Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины
65080, Украина, Одесса, Люстдорфская дорога, 86,
E-mail: peptides@physchem.od.ua

НОВЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ 6-НИТРО-2-(4-ВОС-ПИПЕРА-ЗИН-1-ИЛ)-3#-ХИНАЗОЛИН-4-ОНА

Предложен эффективный метод синтеза, катализируемого палладием, 6-нитро-2-(4-Вос-пиперазин-1-ил)-3Н-хиназолин-4-она. Этот способ может быть применён для дизайна производных 2-амино-3Н-хиназолин-4-она.

Ключевые слова: 2-амино-3#-хиназолин-4-оны, палладиевый катализ, C-N кросс-сочетание.

Известно, что фрагмент 2-амино-3Н-хиназолин-4-она входит в структуру многих биологически активных молекул. В частности, производные 2-амино-3Н-хиназолин-4-она обладают противоопухолевой, противогрибковой, противовоспалительной, антигипертензивной, противосудорожной, антибактериальной активностями, а также среди 2-амино-3Н-хиназолин-4-онов найдены обратные агонисты H_4 гистаминовых рецепторов [1—6]. Ранее мы сообщали о дизайне и синтезе ряда производных 2-(пиперазин-1-ил)-3Н-хиназолин-4-онов, которые проявили свойства антагонистов фибриногеновых рецепторов [7, 8]. Ключевым “билдинг-блоком” для получения вышеупомянутого ряда соединений является 6-амино-2-(4-Вос-пиперазин-1-ил)-3Н-хиназолин-4-он, который был синтезирован гидрированием нитро-производного 5 в присутствии палладия на угле. В свою очередь, соединение 5 получали исходя из изатового ангидрида (1) в четыре стадии. Этот метод получения 2-амино-3Н-хиназолин-4-онов стал уже классическим (стадии *i*, *iii* - *vi*) и приводит к приемлемому результату, однако это трудоёмкий и длительный процесс (Схема 1).

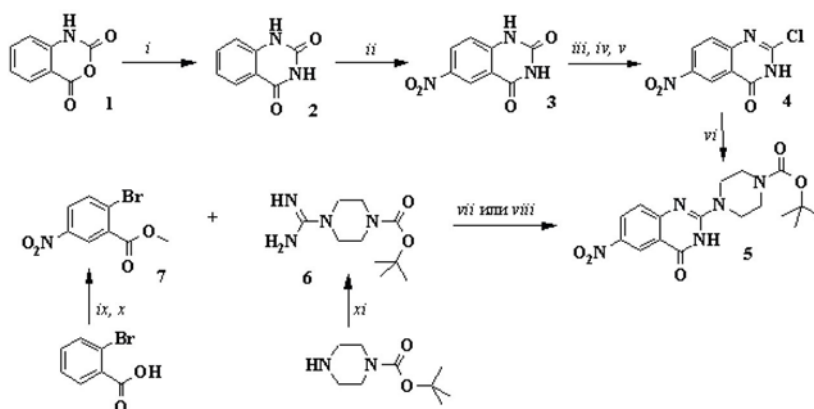
Хотя реакции C-N кросс-сочетания, катализируемые палладием, в настоящее время являются рутинной операцией в синтетической химии [9 - 11], однако есть только несколько сообщений об использовании этого процесса для создания хиназолин-4-онов. Описан метод получения хиназолин-2,4-дионов на основе тандемного палладий-катализируемого арилирования мочевины метиловыми эфирами 2-бромбензойных кислот с последующим внутримолекулярным амидированием [12].

Лучшие выходы хиназолин-2,4-дионов наблюдались при использовании каталитической системы (Схема 2): трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) хлороформ аддукт ($Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, прекурсор катализатора), 4,5-бис(дифенилфосфин)-9,9-диметилксантен (Xantphos, фосфиновый лиганд для прекатализа), Cs_2CO_3 (основание) и 1,4-диоксан (растворитель).

Цель данной работы, упрощение получения 6-нитро-2-(4-Вос-пиперазин-1-ил)-3Н-хиназолин-4-она.

DOI: [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2017.4\(64\).115919](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2017.4(64).115919)

© А. Ю. Корнилов, А. А. Крысько, О. Л. Крысько, С. Э. Самбурский, С. А. Андронати, 2017



Реагенты и условия: i) $(\text{H}_2\text{N})_2\text{CO}$, диметилформамид, 150°C , 3 ч; ii) HNO_3 , H_2SO_4 , -5°C , 6 ч; iii) POCl_3 , ЖД-диметиланилин, кипячение, 6 ч; iv) 1 М NaOH , H_2O , комнатная температура, 2 ч; v) 1 М HCl ; vi) 1-Вос-пиперазин, NEt_3 , ацетонитрил, 50°C , 2 ч; vii) 5 мол-% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, CHCl_3 , 10 мол-% Xantphos , Cs_2CO_3 , диоксан, 100°C , 24 ч; viii) 1 мол-% XantPhos-Pd-G3 , Cs_2CO_3 , $t\text{-BuOH}$, 80°C , 24 ч; ix) HNO_3 , H_2SO_4 , -5°C , 6 ч; x) MeOH (H_2SO_4), кипячение, 3 ч; xi) 3,5-диметилпиразол-1-карбоксамидин, NEt_3 , ацетонитрил, кипячение, 5 ч.

Схема 1. Синтез соединения 5

В схожих условиях были получены хиназолин-4-дионы, с использованием в этой реакции амидинов в качестве нуклеофилов [13]. По аналогии, для получения целевого 6-нитро-2-(4-Вос-пиперазин-1-ил)-3#-хиназолин-4-она (5) мы использовали, также тандемный процесс: арилирования 4-Вос-пиперазин-1-карбоксамидина

(6), производное гуанидина, метиловым эфиром 2-бром-5-нитробензойной кислоты (7) и внутримолекулярное амидирование.

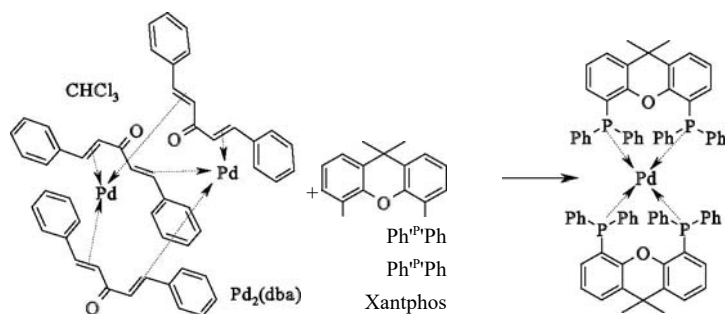
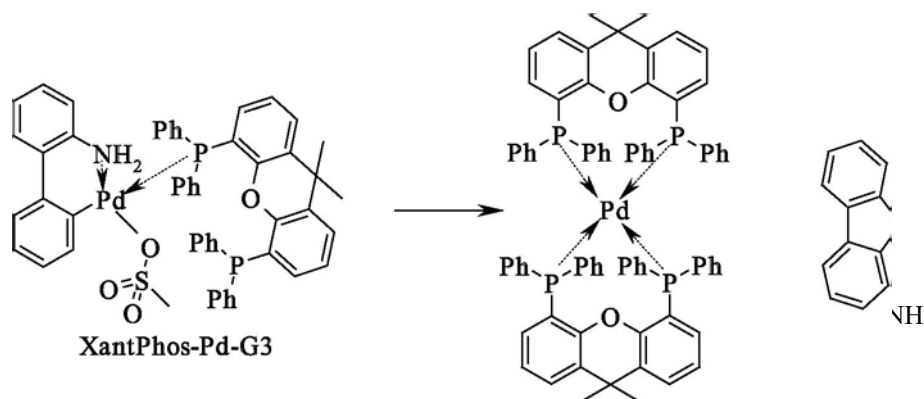


Схема 2. Активация $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ CHCl_3

Исходный 4-Вос-пиперазин-1-карбоксамидин (6) был получен из моно- Вос-пиперазина при использовании реагента для гуанидирования - 3,5-диметилпиразол-1-карбоксамидина. Метиловый эфир 7 синтезировали в две стадии: нитрование о-бромбензойной кислоты и этерификация на второй стадии. В исследуемой реакции мы использовали 2 типа каталитических систем:

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ CHCl_3 в сочетании с лигандом Xantphos и предкатализатор третьего поколения - [(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,Г- бифенил)]палладия(II) метансульфонат (XantPhos-Pd-G3 , Схема 3). В первом случае реакцию проводили при 100°C в растворе диоксана, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ добавляли в количестве 2.5 мольных %, а Xantphos - 5 мольных %, при этом выход хиназолина 5 составил 60 %. Во втором случае использовали 1 мольный % XantPhos-Pd-G3 , растворителем служил трет-



бутанол, реакционную смесь выдерживали при 80 °С, выход целевого соединения 5 составил 85 %.

Таким образом, предложен эффективный метод синтеза 6-нитро-2-(4-Вос- пиперазин-1-ил)-3#-хиназолин-4-она на основе последовательного процесса, C-N кросс-сочетания и внутримолекулярного амидирования. Использование предка- тализатора третьего поколения XantPhos-Pd-G3 приводит к получению целевого продукта с большим выходом, в сравнении с применением каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \text{CHCl}_3$ -Xantphos. Этот способ имеет потенциальное значение для конструирования различных 2-амино-3#-хиназолин-4-онов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ¹H-ЯМР записаны на приборе Brnker Avance DRX 500 (BRUKER), с рабочей частотой 299.95 МГц, внутренний стандарт - тетраметилсилан, при температуре 25 °С. Масс-спектры FAB записаны на приборе VG 7070 (VG) с использованием глицериновой матрицы, ионизация осуществлялась пучком атомов Хе с энергией 8 кВ. ТСХ осуществляли на пластинках ALUGRAM® Xtra SIL G/ UV₂₅₄ (MACHEREY-NAGEL), вещества проявляли на хроматограммах с помощью нингидринового, хлор-толуидинового реактивов или УФ-светом. Чистоту соединения 5 определяли методом ВЭЖХ, используя хроматографическую систему SHIMADZU (контролер системы CBM-20A; вакуумный дегазатор DGU-20 A5; насос высокого давления LC-20AD UFLC, оснащенный 4-канальным градиентным блоком на низком давлении; термостат колонок CTO-20A; диодно-матричный детектор SPD-M20A), оснащенную колонкой Hypersil GOLD aQ 3 μm (4.6 mm x 150 mm). Подвижная фаза: ацетонитрил (60 %) и 0.1 %-ный раствор трифторук- сусной кислоты в деионизированной воде (40 %). Скорость потока подвижной фазы: 1.2 мл/мин. Температура в термостате: 25 °С. Диапазон сканирования UV спектра: 190-400 нм. 1-Вос-пиперазин [14], 3,5-диметилпиразол-1-карбоксамидин [15], $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ [16] и XantPhos-Pd-G3 [17] получали по ранее описанным методам.

2-(4-Вос-пиперазин-1-ил)-6-нитро-3#-хиназолин-4-он (5).

Метод vii.

В двугорлой колбе, снабженной трёхходовым краном, мембраной и магнитной мешалкой, смешивали 0.05 г (0.000192 моль) 7, 0.052 г (0.00023 моль) 6, 0.005 г (0.00000475 моль) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$, 0.0055 г (0.0000095 моль) Xantphos и 0.125 г (0.000385 моль) Cs_2CO_3 . Реактор последовательно вакуумировали и насыщали сухим аргоном. Эту операцию повторяли 3 раза, затем шприцем через мембрану вносили 3 мл сухого и очищенного от перекисей диоксана. Реакционную смесь нагревали до 100 °С, термостатировали и перемешивали в течение 24 ч. Затем смесь охлаждали, упаривали растворитель досуха и добавляли к осадку 20 мл 10% соляной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды и 10 мл охлаждённого до 5 °С ацетонитрила. Выход: 60 % (0.0427 г). Чистота ВЭЖХ-UV: 97 %, $t = 3.79$ мин ($X_{196, 226, 358}$ нм).

Метод viii.

В двугорлой колбе, снабженной трёхходовым краном, мембраной и магнитной мешалкой, смешивали 0.05 г (0.000192 моль) 7, 0.052 г (0.00023 моль) 6, 0.005 г (0.00000475 моль), 0.0018 г (0.0000019 моль) XantPhos-Pd-G3 и 0.125 г (0.000385 моль) Cs_2CO_3 в 4 мл сухого трет-бутанола. Реакцию проводили в атмосфере сухого аргона в течение 24 часов при 80 °С. Продукт реакции 5 выделяли аналогично. Выход: 85 % (0.0606 г). Чистота ВЭЖХ-UV: 98 %, $t_R = 3.78$ мин (X_{max} 196, 226, 358 нм).

$R_f = 0.5$ (бензол-ацетон-уксусная кислота: 100-50-1). Т.пл. 214-216 °С. *H NMR 5 (500 МГц, DMCO-d^6 J, Гц): 1.42 (с, 9 H), 3.43 (уш.с, 4 H), 3.72 (уш. с, 4 H), 7.30 (д, $J = 8.5$, 1 H), 8.27 (д, $J = 7.4$, 1 H), 8.59 (с, 1 H), 11.52 (уш. с, 1 H). ¹³C NMR 5 (125 МГц, DMCO-d^6 J, Гц) 28.49, 44.83, 116.42, 123.09, 126.10, 126.22, 128.93, 141.42, 152.75, 154.27, 155.87, 162.64. MS (FAB) m/z 376 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

4-Вос-пиперазин-1-карбоксамидин (6).

Смесь 1 г (0.0057 моль) гидрохлорида 3,5-диметилпиразол-1-карбоксамидина, 0.8 мл (0.0057 моль) NEt_3 и 0.8 г (0.0043 моль) 1-Вос-пиперазина в 15 мл ацетонитрила кипятили с обратным холодильником, контролируя прохождение реакции с помощью ТСХ (метанол-хлористый метилен: 1-9). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха в вакууме. Полученный маслообразный остаток растворяли в 15 мл ацетонитрила и оставляли на ночь при 5 °С. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 10 мл, охлаждённого до 5 °С, ацетонитрила и сушили. Выход: 60 % (0.334 г). $R_f = 0.18$. Т.пл. 230 °С. *H NMR 5 (500 МГц, DMCO-d^6 J, Гц): 1.41 (с, 9 H), 3.33-3.40 (м, 4 H), 3.42-3.50 (м, 4 H), 7.75 (уш. с, 4 H). MS (FAB) m/z 229 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Метилловый эфир 2-бром-5-нитробензойной кислоты (7).

К раствору 5 г (0.025 моль) 2-бромбензойной кислоты в 27.5 мл концентрированной H_2SO_4 при 0 °С и интенсивном перемешивании в течение 20 мин порционно добавляли 2.67 г (0.0325 моль) нитрата натрия. Затем смесь перемешивали при 0 °С в течение 1.5 ч. После реакционную смесь выливали на измельчённый лёд (20 г), выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой на фильтре. Осадок растворяли в кипящей воде, раствор охлаждали до 40 °С, выпавший осадок 2-бром-5-нитробензойной кислоты отфильтровывали, промывали небольшим количеством воды и сушили. Выход: 68 % (4.19 г). $R_f = 0.46$ (бензол-ацетон-уксусная кислота: 100-50-1). Т.пл. 180-182 °С.

К раствору 2.5 г (0.01 моль) 2-бром-5-нитробензойной кислоты в 30 мл метанола добавляли 0.3 мл концентрированной H_2SO_4 и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали избыток метанола. К полученному раствору добавляли 20 мл воды и экстрагировали продукт в этилацетат. Органическую фазу промывали последовательно водой,

раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали досуха в вакууме. Выход: 95 % (2.52 г). $R_f = 0.88$ (бензол-ацетон-уксусная кислота: 100-50-1). Т.пл. 78-80°C. 1H NMR 5 (500 МГц, ДМСО- d_6 , J, Гц): 3.92 (с, 3 H) 8.07 (д, $J = 8.8$, 1 H) 8.27 (дд, $J = 8.1$, 2.3, 1 H) 8.53 (д, $J = 1.9$, 1 H). MS (FAB) m/z 260, 262 $[M+H]^+$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pendergast W., Johnson J.V., Dickerson S.H., Dev I.K., Duch D.S., Ferone R., Hall W.R., Humphreys J., Kelly J.M., Wilson D.C. Benzoquinazoline inhibitors of thymidylate synthase: enzyme inhibitory activity and cytotoxicity of some 3-amino- and 3-methylbenzo[*j*]quinazolin-1(2*H*)-ones // J. Med. Chem. - 1993. - Vol. 36, N 16. - P. 2279-2291. <https://doi.org/10.1021/jm00068a004>
2. Chern J.-W., Tao P.-L., Wang K.-C., Gutcait A., Liu S.-W., Yen M.-H., Chien S.-L., Rong J.-K. Studies on Quinazolines and 1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides. 8. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Tricyclic Fused Quinazolines and 1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides as Potential α -Adrenoceptor Antagonists // J. Med. Chem. - 1998. - Vol. 41, N 17. - P. 3128-3141. <https://doi.org/10.1021/jm970159v>
3. Grosso J.A., Nichols D.E., Kohli J.D., Glock D. Synthesis of 2-(alkylamino)-5,6- and -6,7-dihydroxy-3,4-dihydroquinazolines and evaluation as potential dopamine agonists // J. Med. Chem. - 1982. - Vol. 25, N 6. - P. 703-708. <https://doi.org/10.1021/jm00348a018>
4. Alagarsamy V., Dhanabal K., Parthiban P., Anjana G., Deepa G., Murugesan B., Rajkumar S., Beevi A.J. Synthesis and pharmacological investigation of novel 3-(3-methylphenyl)-2-substituted amino-3*H*-quinazolin-4-ones as analgesic and anti-inflammatory agents // J. Pharm. Pharmacol. - 2007. - Vol. 59, N 5. - P. 669-677. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.5.0007>
5. Levin J.I., Fanshawe W.J., Epstein J.W., Beer B., Bartus R.T., Dean R.L. Synthesis and activity in cognition-related tests of novel 2-benzoylamino-4-oxoquinazolines // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 1992. - Vol. 2, N 4. - P. 349-352. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)80217-1](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)80217-1)
6. Smits R.A., de Esch I.J.P., Zuiderveld O.P., Broeker J., Sansuk K., Guaita E., Coruzzi G., Adami M., Haaksmma E., Leurs R. Discovery of Quinazolines as Histamine H_4 Receptor Inverse Agonists Using a Scaffold Hopping Approach // J. Med. Chem. - 2008. - Vol. 51, N 24. - P. 7855-7865. <https://doi.org/10.1021/jm800876b>
7. Polishchuk P.G., Samoylenko G.V., Khristova T.M., Krysko O.L., Kabanova T.A., Kabanov V.M., Korniylov A.Yu., Klimchuk O., Langer T., Andronati S.A., Kuz'min V.E., Krysko A.A., Varneka. Design, Virtual Screening, and Synthesis of Antagonists of $\alpha_{IIb}\beta_3$ as Antiplatelet Agents // J. Med. Chem. - 2015. - Vol. 58, N 19. - P. 7681-7694. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b0086>
8. Krysko A.A., Korniylov A.Yu., Polishchuk P.G., Samoylenko G.V., Krysko O.L., Kabanova T.A., Kravtsov VCh., Kabanov V.M., Wicher B., Andronati S.A. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 2-piperazin-1-yl-quinazolines as platelet aggregation inhibitors and ligands of integrin $\alpha^{IIb}\beta_3$ // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2016. - Vol. 26, N 7. - P. 1839-1843. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.011>
9. Hartwig J.F. Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides and Related Reactions / Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis. Vol. 1. Ed. by Ei-ichi Negishi // Wiley-Interscience: New York - 2002. - P. 1051-1097. <https://doi.org/10.1002/0471212466.ch42>
10. Muci A.R., Euchwald S.L. Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O Bond Formation // Top. Curr. Chem. - 2002. - Vol. 219. - P. 131-209. https://doi.org/10.1007/3-540-45313-X_5
11. Prim D., Campagne J.-M., Joseph D., Andrioletti E. Palladium-catalysed reactions of aryl halides with soft, non-organometallic nucleophiles // Tetrahedron - 2002. - Vol. 58, N 11. - P. 2041-2075. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00076-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00076-5)
12. Willis M.C., Snell R.H., Fletcher A.J., Woodward R.L. Tandem Palladium-Catalyzed Urea Arylation- Intramolecular Ester Amidation: Regioselective Synthesis of 3-Alkylated 2,4-Quinazolin-6(1*H*)-ones // Org. Lett. - 2006. - Vol. 8, N 22. - P. 5089-5091. <https://doi.org/10.1021/ol062009x>
13. Li E., Samp L., Sagal J., Hayward C.M., Yang C., Zhang Z. Synthesis of Quinazolin-4(3*H*)-ones via Amidine A-Arylation // J. Org. Chem. - 2013. - Vol. 78, N 3. - P. 1273-1277. <https://doi.org/10.1021/jo302515c>
14. Wu M.T., MacCoss M., Ikeler T.J., Hirshfield J., Arison E.H., Tolman R.L. Annelated piperazinyl-7,8-dihydro-6*H*-thiopyrano[3,2-*d*]pyrimidines // J. Heterocycl. Chem. - 1990. - Vol. 27, N 6. - P. 1559-1563. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570270607>
15. Short J.H., Eiermacher U., Dunnigan D.A., Leth T.D. Sympathetic Nervous System Blocking Agents. Derivatives of Guanidine and Related Compounds // J. Med. Chem. - 1963. - Vol. 6, N 3. - P. 275-283. <https://doi.org/10.1021/jm00339a013>
16. Zalesskiy S.S., Ananikov V.P. $Pd_2(dba)_3$ as a Precursor of Soluble Metal Complexes and Nanoparticles: Determination of Palladium Active Species for Catalysis and Synthesis // Organometallics. - 2012. - Vol. 31, N 6. - P. 2302-2309. <https://doi.org/10.1021/om201217r>
17. Eruno N.C., Tudge M.T., Euchwald S.L. Design and preparation of new palladium precatalysts for C-C and C-N cross-coupling reactions // Chem. Sci. - 2013. - Vol. 4, N 3. - P. 916-920. <https://doi.org/10.1039/C2SC20903A>