

УДК 547.583.5:547.856.1:542.957.2

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ З АРИЛМАГНІЙГАЛОГЕНІДАМИ ПРОДУКТІВ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ БЕНЗИЛАМІДУ N-ЕТОКСАЛІЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

Д.В.Левашов, Д.О.Лега, К.М.Ситнік, В.П.Черних, Л.А.Шемчук

Національний фармацевтичний університет  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: elmitro\_dv@mail.ru

*Ключові слова:* антраніламід; хіназолінон; бензодіазепін; гетероциклізація; реактив Гриньяра

*Досліджено взаємодію бензиламід N-етоксалілантранілової кислоти та продукту його гетероциклізації — 2-карбетокси-3-феніл-5-оксо-1,4-бензодіазепіну з арилмагнійгалогенідами, при цьому виділені бензиламід N-(діарилгідроксиацетил)антранілової кислоти та 2-(діарилгідроксиметил)-3-феніл-5-оксо-1,4-бензодіазепін відповідно; надлишок реагенту не впливав на результат реакції.*

### **THE STUDY OF INTERACTION BETWEEN ARYLMAGNESIUM HALIDES AND HETEROCYCLIZATION PRODUCTS OF BENZYLAMIDE N-ETHYL OXALYL ANTHRANILIC ACID**

**D.V.Levashov, D.A.Lega, K.M.Sytnik, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk**

*The interaction between benzylamide N-ethyl oxalyl anthranilic acid and 2-carbethoxy-3-phenyl-5-oxo-1,4-benzodiazepine with arylmagnesium halides has been studied, and benzylamide N-(diarylhydroxyacetyl)anthranilic and 2-(diarylhydroxymethyl)-3-phenyl-5-oxo-1,4-benzodiazepine have been isolated respectively. The excessive amount of the reagent has no effect on the result of the reaction.*

### **ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С АРИЛМАГНИЙГАЛОГЕНИДАМИ ПРОДУКТОВ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ БЕНЗИЛАМИДА N-ЭТОКСАЛИЛАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

**Д.В.Левашов, Д.А.Лега, К.М.Сытник, В.П.Черных, Л.А.Шемчук**

*Изучено взаимодействие бензиламида N-этоксалилантраниловой кислоты и продукта его гетероциклизации — 2-карбетокси-3-фенил-5-оксо-1,4-бензодиазепина с арилмагнийгалогенидами, при этом выделены бензиламид N-(диарилгидроксиацетил)антраниловой кислоты и 2-(диарилгидроксиметил)-3-фенил-5-оксо-1,4-бензодиазепин соответственно; избыток реагента не влиял на результат реакции.*

Незважаючи на величезну кількість публікацій, що стосуються хімії похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, даних щодо їх взаємодії з реактивами Гриньяра дуже мало. Напрямок реакції залежить від замісників, що містять дигідропіримідинове ядро, зокрема похідні 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, що мають замісник у другому положенні, взаємодіють з арилмагнійгалогенідами оксогрупою [1, 2], при цьому взаємодія може перебігати з розкриттям хіназолінового циклу [3] або з перегрупуванням у 1,3-бензоксазінони [4]. Незаміщені по другому положенню похідні хіназолінону з реактивами Гриньяра реагують за цим положенням, що супроводжується дециклізацією [5, 6]. Тому одним з завдань було розширити коло досліджень щодо взаємодії 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів з арилмагнійгалогенідами, зокрема дослідити перетворення 2-карбетокси-3-арил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів в умовах реакцій Гриньяра з метою отримання 2-діарилгідроксиметил-3-арил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів, які б містили за-

лишки бензілової кислоти, “вбудовані” в хіназоліновий гетероцикл, та дослідити, як подібне комбінування вплине на виявлення біологічних властивостей. Як відомо, поєднання двох або декількох високоактивних фармакофорів в одній молекулі є одним з сучасних напрямків цілеспрямованого синтезу нових БАР з заданими фармакологічними властивостями. Такі дослідження проводились і для зазначених рядів, зокрема у літературі описано синтез 3,4-дигідро-4-оксохіназолінів, поєднаних з заміщеними бензодіазепіновими [7], піразольними та піримідиновими [8], індолями [9] гетероциклами.

Вихідний бензиламід антранілової кислоти (2) одержували дією бензиламіну на ізотовий ангідрид (1); реакцію проводили без розчинника. Відомо, що для гідразидів [10] та гідроксамідів [11] антранілової кислоти при взаємодії з етоксалілхлоридом або дітилоксалатом поряд з ацилюванням відбувається і циклодегідратація з утворенням відповідних похідних 3,4-дигідро-4-оксохіназолі-

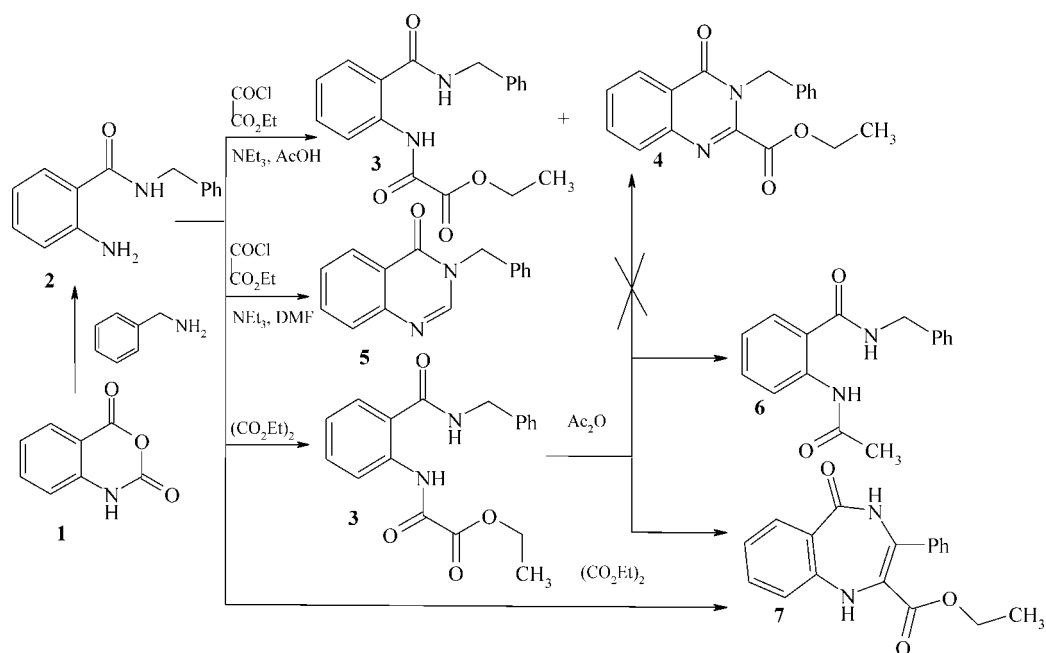


Схема 1

ну; в той же час у випадку ариламідів антранілової кислоти взаємодія з зазначеними реагентами переважно зупиняється на стадії ацилювання [12]. Нами встановлено, що у випадку фурфуріламідів антранілової кислоти відповідні хіназолінони утворюються за м'яких умов у реакції з етоксалілхлоридом або дітилоксалатом. У випадку ариламідів антранілової кислоти за цих умов були виділені ариламіді N-етоксалілантранілової кислоти, а цілові похідні хіназолінону достатнього ступеня чистоти були отримані шляхом нагрівання останніх в оцтовокислом середовищі у присутності подвійної кількості триетиламіну. Тобто підбір умов реакції гетероциклізації визначається природою замісника в амідній групі. При ацилюванні вихідного бензиламідів антранілової кислоти (2) етоксалілхлоридом в оцтовій кислоті була виділена суміш цільового 2-карбетокси-3-бензил-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (4) та відповідного йому ациклического бензиламідів N-етоксалілантранілової кислоти (3). При спробі провести реакцію етоксалілування в ДМФА, як у більш висококипячому розчиннику, відбувалося відщеплення складноестерної групи з утворенням 3-бензил-4-оксо-2,3-дигідрохіназоліну (5). При нагріванні бензиламідів (2) в дітилоксалаті була виділена сполука (3) (схема 1).

При спробах отримати циклічний продукт із діаміду (3) виявлено ряд особливостей. При нагріванні в оцтовому ангідриді останнього відбувалося або переацилювання з утворенням бензиламідів N-ацетилантранілової кислоти (6), або відбувалася гетероциклізація, але за участю не амідної, а метиленової групи з утворенням бензодіазепінового похідного (7). В  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектрі сполуки (7) зберігаються відповідні сигнали протонів естерної групи (1.10 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.20 к (2H,

$\text{CH}_2$ )), але, на відміну від спектра вихідної речовини (3), зникає сигнал метиленової групи, а протони двох NH-груп виявляються у вигляді синглетів (10.50 с (1H, NH) 12.00 с (1H, NH)). Також сполука (7) була виділена при нагріванні бензиламідів антранілової кислоти (2) з трикратною кількістю дітилоксалату протягом 40 хв, але в подальшому цю методику відтворити не вдалося.

При взаємодії сполуки (7) з фенілмагнійбромідом реакція зупинялась на стадії взаємодії зі складноестерною групою з утворенням 2-(дифенілгідроксиметил)-3-феніл-5-оксо-1,4-бензодіазепіну (8), надлишок реагента (1:7) не впливав на результат реакції (схема 2).

Діамід (3) у даних умовах реагував естерною групою з утворенням похідного (9), і в цьому випадку надлишок реагента (1:7) також не впливав на результат взаємодії. Провести гетероциклізацію сполуки (9) не вдалося, що найімовірніше пов'язано із просторовими перешкодами.

#### Експериментальна частина

Сpektри ЯМР  $^1\text{H}$  записували на спектрометрі Varian M-200 (200 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт — ТМС.

**Бензиламід антранілової кислоти (2).** До 1,63 г (0,01 Моль) ізотопового ангідриду (2.1) додавали 1,01 мл (0,01 Моль) бензиламіну та нагрівали до припинення виділення вуглекислого газу. Після охолодження кристалізували з етанолу. Вихід — 95%. Т.пл. — 122°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.40 д (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.30 м (3H,  $\text{NH}_2$  + Ar), 6.50 д (1H, Ar), 7.20-7.40 м (6H, Ar), 7.50 д (1H, Ar), 8.80 т (1H, NH).

**Бензиламід N-етоксалілантранілової кислоти (3).** 2,12 г (0,01 Моль) бензиламідів антранілової кислоти (2) нагрівали в 4,2 мл (0,03 Моль) дітилокса-

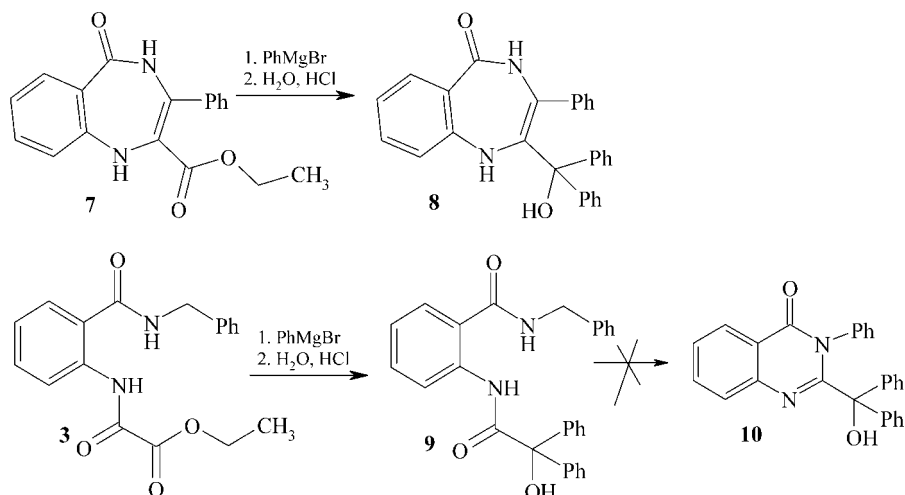


Схема 2

лату протягом 30 хв. Після охолодження додавали 5 мл етанолу, осад фільтрували, сушили, перекристалізували з етанолу. Вихід — 80%. Т.пл. — 115°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.20 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.20 к (2H,  $\text{COCH}_2$ ), 4.40 д (2H,  $\text{NHCH}_2$ ) 7.20-7.40 м (6H, Ar), 7.60 т (1H, Ar), 7.80 д (1H, Ar), 8.50 д (1H, Ar), 9.40 т (1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 12.60 с (1H,  $\text{NHCO}$ ).

**3-Бензил-4-оксо-2,3-дигідрокіназолін (5).** 2,12 г (0,01 Моль) бензиламід антранілової кислоти (2) розчиняли в 15 мл ДМФА, додавали 1,4 мл триетиламіну та по краплях 1,2 мл етоксалілхлориду, нагрівали впродовж 30 хв. Після охолодження додавали 25 мл води, осад, що утворювався, фільтрували, сушили, перекристалізували з етанолу. Вихід — 70%. Т.пл. — 110°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.10 с (2H,  $\text{NHCH}_2$ ) 7.10-7.30 м (5H, Ar), 7.40 т (1H, Ar), 7.60 д (1H, Ar), 7.80 т (1H, Ar), 8.20 д (1H, Ar), 8.60 с (1H, Ar).

**2-карбетокси-3-феніл-5-оксо-1,4-бензодіазепін (7).** 2,26 г (0,01 Моль) бензиламід антранілової кислоти (2) нагрівали в 10 мл оцтового ангідриду протягом 30 хв. Осад фільтрували, сушили, перекристалізували з етанолу. Вихід — 90%. Т.пл. — 144°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.10 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.20 к (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.10 т (1H, Ar), 7.20 м (3H, Ar), 7.60 м (3H, Ar), 7.90 т (1H, Ar), 8.40 д (1H, Ar), 10.50 с (1H, NH) 12.00 с (1H, NH).

**2-(Діарилгідроксиметил)-3-феніл-5-оксо-1,4-бензодіазепінів (8).** 3,08 г (0,01 Моль) 2-карбетокси-3-феніл-5-оксо-1,4-бензодіазепіну (7) розчиняли у тетрагідрофурані і по краплях додавали до розчину фенілмагнійброміду в тетрагідрофурані, виготовленому згідно з [13] з 1,06 (0,04 Моль) магнію та 4,04 мл (0,04 Моль) фенілброміду. Перемішували протягом 1 год, гідролізували реакційну суміш насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , відокремлювали органічний шар і відганяли розчинник. За-

лишок перекристалізували з метанолу. Вихід — 75%. Т.пл. — 204°C. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.10 т (1H, Ar), 7.20 м (4H, Ar), 7.50-7.80 м (13H, Ar+OH), 7.90 т (1H, Ar), 8.40 д (1H, Ar), 10.50 с (1H, NH) 11.80 с (1H, NH).

**Бензиламід N-(дифенілгідроксіацетил)антранілової кислоти (9).** 3,15 г (0,01 Моль) бензиламід N-етоксалілантранілової кислоти (2) розчиняли у тетрагідрофурані і по краплях додавали до розчину фенілмагнійброміду в тетрагідрофурані, виготовленому згідно з [13] з 1,06 (0,04 Моль) магнію та 4,04 мл (0,04 Моль) фенілброміду. Перемішували впродовж 1 год, гідролізували реакційну суміш насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , відокремлювали органічний шар і відганяли розчинник. Залишок перекристалізували з метанолу. Вихід — 75%. Т.пл. — 168°C. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.50 д (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.00-7.20 м (16H, Ar, OH), 7.90 м (3H, Ar), 8.50 д (1H, Ar) 9.40 т (1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 12.90 с (1H,  $\text{NHCO}$ ).

#### Висновки

1. Досліджено гетероциклізацію бензиламід N-етоксалілантранілової кислоти: в залежності від умов утворюється суміш циклічного та нециклічного продуктів або продукт декарбоксілювання чи переацильовання, а в оцтовому ангідриді чи при дії діетилоксалату на бензиламід антранілової кислоти замість похідного бензпіримідину виділений 2-карбетокси-3-феніл-5-оксо-1,4-бензодіазепін.

2. У реакції 2-карбетокси-3-феніл-5-оксо-1,4-бензодіазепіну, а також бензиламід N-етоксалілантранілової кислоти з арилмагнійгалогенідами виділені 2-(діарилгідроксиметил)-3-феніл-5-оксо-1,4-бензодіазепін та бензиламід N-(діарилгідроксіацетил)антранілової кислоти відповідно; надлишок реагента не впливав на результат реакції.

#### Література

1. Upadhyaya M.J. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1950. — Vol. 27. — 40 p.
2. Sen Sidhu // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1948. — Vol. 25. — 437 p.
3. Essawya A., El-Hashash M.A., El-Behdy A.M. et al. // *Ind. J. Chem.* — 1982. — Vol. 6. — P. 593.

4. Elkashef A.-F.M. // *Collection of Czechoslovak Chem. Communications.* — 1974. — Vol. 39. — P. 287.
5. Koelsch C.F.J. // *Am. Chem. Soc.* — 1945. — Vol. 67. — P. 1718.
6. Kacker I.K., Zaheer S.H. // *J. Chem. Soc.* — 1956. — 415 p.
7. Zhang W., Williams J.P., Lu Y. // *Tetrahedron Lett.* — 2007. — Vol. 48. — P. 563-565.
8. Saleh M.A., Abdel-Megeed M.F., Abdo M.A. // *Molecules.* — 2003. — Vol. 8. — P. 363-373.
9. Kumar A., Sharma S. // *Bioorganic & Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11. — P. 5293-5299.
10. Шемчук Л.А., Черных В.П., Арзуманов П.С., Крыськив О.С. // *ЖОрХ.* — 2007. — №43. — С. 724.
11. Шемчук Л.А., Черных В.П., Крыськив О.С. // *ЖОрХ.* — 2006. — №42. — С. 395.
12. Петюнин П.А., Черных В.П., Петюнин Г.П., Кожевников Ю.В. // *ХГС.* — 1970. — №11. — С. 1575.
13. Титце Л., Айхер Т. *Препаративная органическая химия.* — М.: Мир, 1999. — 704 с.

Надійшла до редакції 01.03.2010 р.