

R3c1ccc2c(c1)n(c2)C(R2)CN(C)C(=O)OR1 (1)

Рівень техніки в даній галузі характеризується наступним.

Схема 1

Досягаємий технічний результат - це синтез ефірів 2,4,6-заміщених хіназолініл(1,2-дегідро-4Н)оцтової-3 кислоти шляхом взаємодії ефірів N-(2-амінобензгідріл)глїцина з хлорангіридами органічних кислот і послідуочною каталітичною дією оцтової кислоти на створений проміжний продукт.

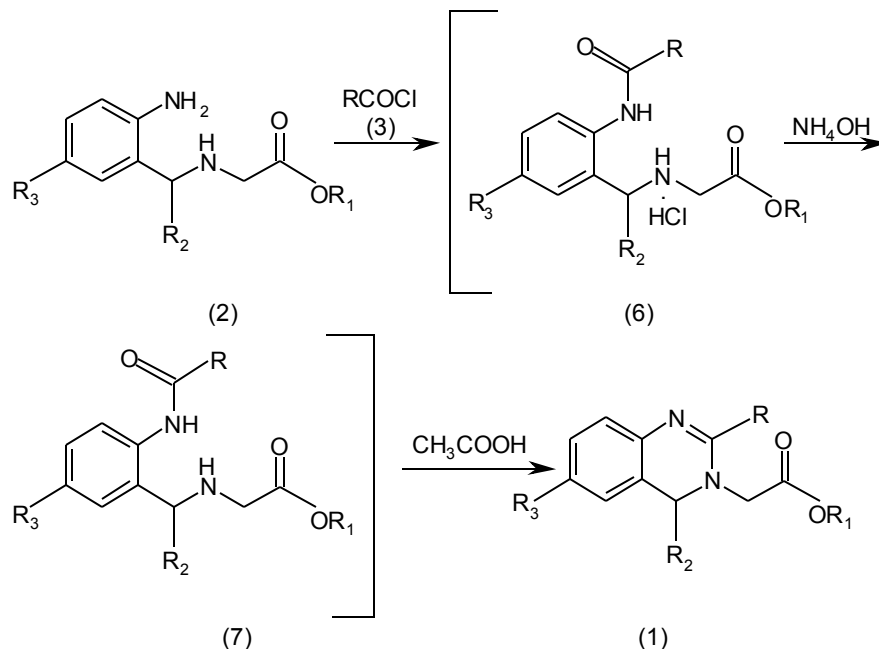
R3c1ccc2c(c1)n(c2)C(R2)CN(C)C(=O)OR1 (1)NC1=CC=C(C(=C1)R3)C(R2)NC(=O)OR1 (2)

Суттєва особливість заявленого способу заключається в тому, що в описуваних умовах взаємодія ефірів формули 2 (схема 2) з хлорангідами формули 3 протікає виключно по первинній аміногрупі ефірів 2 внаслідок блокування вторинної аміногрупи проміжного продукта 6 хлористим воднем. Внаслідок виключення стадії виділення із реакційного середовища проміжного продукта 7 (сх.2), процес отримання цільового продукта 1

проводять в однореакторному режимі.

Пояснення процесу отримання з обґрунтуванням граничних значень режиму і параметрів процесу:

До розчину ефіра 2 (сх.2) в хлороформі, (R_1 , R_2 і R_3 указані вище), прибавляють хлорангідрид формули 3, (R указаний вище), в співвідношенні 1:1 і перемішують 15-20 хвилин. Закінчення реакції контролюють ТШХ. Надлишок хлорангідрида 3, наприклад при співвідношенні 1:1,2, особливо відносно стійкого в водному середовищі, приводить до ацилювання вторинної аміногрупи проміжного продукту 7, що знижує вихід цільового продукту 1 і затруднює його очищення. До реакційної суміші прибавляють 5-6% водний аміак до pH7,1-7,3, хлороформний розчин промивають водою до pH7. При цьому хлоридрат 6 перетворюється в проміжний продукт 7.



де R , R_1 , R_2 і R_3 указані вище.

Схема 2.

Хлороформний розчин обезводнюють сульфатом натрія, до нього прибавляють оцтову кислоту в співвідношенні оцтова кислота - хлороформ 1:5-6 і кип'ятять 2-2,5 години. Закінчення реакції контролюють ТШХ. При співвідношенні оцтова кислота - хлороформ, наприклад, 1:4 або 1:7, відповідно збільшується час кип'ятіння до 3-3,5 годин, або зменшується вихід цільового продукту на 6-8%. Потім хлороформ упарюють в вакуумі, залишок охолоджують до 8-10°C і прибавляють 25% водний аміак до pH7,5-8. При цьому утворюється осад, який відфільтровують, промивають водою до pH7, висушують при 20-23°C і очищають із органічних розчинників. Другий варіант виділення цільового продукту 1 слідує. Реакційну суміш в хлороформі після кип'ятіння 2-2,5 години, охолоджують до 8-10°C і прибавляють 25% аміак до pH7,5-8. Хлороформний розчин промивають водою до pH7, обезводнюють сульфатом натрія, упарюють в вакуумі, а залишок очищають із органічних розчинників.

Приклад 1

Метилловий ефір хіназолініл[1,2-дегідро-2-(4¹-бром)феніл-4Н-4-феніл-6-бром]-оцтової-3 кислоти.

До розчину 6,98г (0,02 моль) метилового ефіра N-(2-аміно-5-бромбензгідрил)гліцина в 30мл хлороформа прибавляють 4,15г (0,02 моль) (пара-бром)бензоїлхлорида і перемішують 15-20 хвилин. Закінчення реакції контролюють тонкошаровою хроматографією (ТШХ). До реакційної суміші прибавляють 5-6% водний аміак до pH7,1-7,3. Хлороформний шар промивають водою до pH7 і обезводнюють сульфатом натрія. До хлороформного розчину прибавляють 6мл оцтової кислоти і кип'ятять 2 години із зворотним холодильником. Закінчення реакції контролюють ТШХ. Після цього, хлороформ упарюють в вакуумі, а залишок охолоджують до 8-10°C і по частинам прибавляють 25% водний аміак до pH7,5-8. Осад, що утворився, відфільтровують на фільтрі Шотта і промивають водою до pH7. Промитий водою осад висушують при 20-23°C і розчиняють при кип'ятінні в 95мл хлороформ-метанола (1:3). Розчин фільтрують через паперовий фільтр і упарюють до залишка 60-65мл. Після викристалізації продукт відфільтровують, його промивають 6-8мл метанола, висушують при 20-23°C 2-3 год., 3-3,5 год. при 65-70°C до постійної ваги і отримують 8,4г (82%) цільового продукту.

Т. пл. 173-174°C. Знайдено, %: С 53,81; Н 3,61; N 5,51. $C_{23}H_{18}Br_2N_2O_2$.

Розраховано, %: С 53,72; Н 3,53; N 5,45.

ПМР-спектр, (δ , м.д.): 6,94-7,56 (12Н, феніл); 5,59 (1Н, СН); 3,74-4,04 (2Н, CH_2); 3,60 (3Н, OCH_3).

Приклад 2

Метилловий ефір хіназолініл(1,2-дегідро-2-метил-4Н-4-феніл-6-бром)оцтової-3 кислоти.

До розчину 6,98г (0,02 моль) метилового ефіра N-(2-аміно-5-бромбензгідрил)гліцина в 30мл хлороформа прибавляють 1,43мл (0,02 моль) ацетилхлорида і перемішують 10-15хв. Закінчення реакції контролюють ТШХ. До реакційної суміші прибавляють 5-6% водний аміак до pH7,1-7,3, хлороформний розчин промивають водою до pH7 і обезводнюють сульфатом натрія. До хлороформного розчину прибавляють 6мл оцтової кислоти і кип'ятять із зворотним холодильником 2,5 години. Закінчення реакції контролюють ТШХ. Хлороформний розчин охолоджують до 8-10°C і по частинам прибавляють 25% водний аміак до pH7,5-8. Хлороформний розчин промивають водою до pH7, обезводнюють сульфатом натрія і упарюють в вакуумі. Залишок кристалізують із діетилового ефіра і отримують 6,42г (86%) цільового продукту.

Т.пл. 118-119°C. Знайдено, %: С 57,84; Н 4,48; N 7,62.

C₁₈H₁₇BrN₂O₂. Розраховано, %: С 57,92; Н 4,59; N 7,51.

ПМР-сп.; (δ, м.д.): 6,78-7,38 (8Н, феніл); 5,54 (1Н, СН); 3,75-4,16 (2Н, СН₂); 3,61 (3Н, ОСН₃); 2,10 (3Н, СН₃).

В аналогічних умовах прикладів 1 або 2 отримують:

Метиловий ефір (МЕ) хіназолініл(1,2-дегідро-2,4-діфеніл-4Н-6-бром)оцтової-3 кислоти із метилового ефіра N-(2-аміно-5-бромбензгідріл)гліцина (МЕ БГГ, 5-бром) і бензоїлхлорида. Вихід 82%. Т. пл. 161-162°C (із метанола).

Знайдено, %: С 63,51; Н 4,36; N 6,51; C₂₃H₁₉BrN₂O₂. Розраховано, %: С 63,46; Н 4,40; N 6,44; ПМР-сп., (δ, м.д.): 6,98-7,44 (13Н, феніл); 5,64 (1Н, СН); 3,75-4,08 (2Н, СН₂); 3,58 (3Н, ОСН₃).

МЕ хіназолініл(1,2-дегідро-2,4-діфеніл-4Н-6-хлор)оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-хлор) і бензоїлхлорида. Вихід 79%. Т.пл. 135-136°C (із метанола) Знайдено, %: С 70,76; Н 4,88; N 7,23. C₂₃H₁₉ClN₂O₂. Розраховано, %: С 70,68; Н 4,90; N 7,17. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6,93-7,43 (13Н, феніл); 5,68 (1Н, СН); 3,80-4,08 (2Н, СН₂); 3,58 (3Н, ОСН₃).

МЕ хіназолініл(1,2-дегідро-2,4-діфеніл-4Н-6-метил)оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-метил) і бензоїлхлорида. Вихід 73%. Т.пл. 144-145°C (із метанол-ефіра 1:6). Знайдено, %: С 77,93; Н 5,88; N 7,61. C₂₄H₂₂N₂O₂. Розраховано, %: С 77,81; Н 5,99; N 7,56. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6,67-7,43 (13Н, феніл); 5,58 (1Н, СН); 3,75-4,04 (2Н, СН₂); 3,57 (3Н, ОСН₃); 2,23 (3Н, СН₃).

Етиловий ефір (ЕЕ) хіназолініл[1,2-дегідро-2-(4¹-бром)феніл-4Н-4-феніл-6-бром]оцтової-3 кислоти із ЕЕ БГГ (5-бром) і (пара-бром)бензоїлхлорида. Вихід 68%. Т.пл. 102-103°C (із метанол-ефіра 1:4). Знайдено, %: С 54,63; Н 3,76; N 5,38. C₂₄H₂₀Br₂N₂O₂. Розраховано, %: С 54,57; Н 3,82; N 5,30. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6,98-7,56 (12Н, феніл); 5,63 (1Н, СН); 3,73-4,12 (4Н, 2СН₂); 1,12-1,19 (3Н, СН₃).

МЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-(2-бром)феніл-4Н-4-феніл-6-бром]оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-бром) і (орто-бром)бензоїлхлорида. Вихід 43%. Т.пл. 124-125°C (із ефіра). Знайдено, %: С 53,78; Н 3,49; N 5,51. C₂₃H₁₈Br₂N₂O₂. Розраховано, %: С 53,72; Н 3,53; N 5,45.

МЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-(2¹-хлор)феніл-4Н-4-феніл-6-бром]оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-бром) і (орто-хлор)бензоїлхлорида. Вихід 44%. Т.пл. 119-120°C (із ефіра). Знайдено, %: С 58,88; Н 3,84; N 6,01. C₂₃H₁₈BrClN₂O₂. Розраховано, %: С 58,81; Н 3,86; N 5,96.

МЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-(3-хлор)феніл-4Н-4-феніл-6-хлор]оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-хлор) і (мета-хлор)бензоїлхлорида. Вихід 81%. Т.пл. 149-150°C (із метанола). Знайдено, %: С 64,98; Н 4,32; N 6,64, C₂₃H₁₈Cl₂N₂O₂. Розраховано, %: С 64,95; Н 4,27; N 6,59 ПМР-сп., (δ, м.д.): 6,80-7,45 (12Н, феніл); 5,60 (1Н, СН); 3,76-4,05 (2Н, СН₂); 3,59 (3Н, ОСН₃).

МЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-(4¹-хлор)феніл-4Н-4-феніл-6-бром]оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-бром) і (пара-хлор)бензоїлхлорида. Вихід 91%. Т. пл. 154-155°C (із хлороформ-метанола 1:2). Знайдено, %: С 58,94; Н 3,81; N 6,01. C₂₃H₁₈BrClN₂O₂. Розраховано, %: С 58,81; Н 3,86; N 5,96.

МЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-(4¹-хлор)феніл-4Н-4-феніл-6-хлор]оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-хлор) і (пара-хлор)бензоїлхлорида. Вихід 86%. Т.пл. 130-131°C (із хлороформ-метанола 1:3). Знайдено, %: С 64,93; Н 4,18; N 6,61. C₂₃H₁₈Cl₂N₂O₂. Розраховано, %: С 64,89; Н 4,23; N 6,58. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6,80-7,42 (12Н, феніл); 5,58 (1Н, СН); 3,75-4,04 (2Н, СН₂); 3,58 (3Н, ОСН₃).

ЕЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-(4¹-хлор)феніл-4Н-4-феніл-6-бром]оцтової-3 кислоти із ЕЕ БГГ (5-бром) і (пара-хлор)бензоїлхлорида. Вихід 53%. Т.пл. 94-95°C (із гексан-ефіра 1:1). Знайдено, %: С 59,63; Н 4,13; N 5,83. C₂₄H₂₀BrClN₂O₂. Розраховано, %: С 59,58; Н 4,17; N 5,79.

МЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-(4¹-метокси)феніл-4Н-4-феніл-6-бром]оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-бром) і (пара-метоксі)бензоїлхлорида. Вихід 56%. Т.пл. 76-77°C (із метанол-ефіра 1:4). Знайдено, %: С 61,98; Н 4,49; N 6,08. C₂₄H₂₁BrN₂O₃. Розраховано, %: С 61,95; Н 4,55; N 6,02. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6,84-7,41 (12Н, феніл); 5,56 (1Н, СН); 3,81-4,16 (2Н, СН₂); 3,56-3,80 (6Н, 2ОСН₃).

МЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-(4¹-метокси)феніл-4Н-4-феніл-6-хлор]оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-хлор) і (пара-метоксі)бензоїлхлорида. Вихід 51%. Т.пл. 73-74 °C (із хлороформ-ефіра 1:6). Знайдено, %: С 68,54; Н 5,06; N 6,72. C₂₄H₂₁ClN₂O₃. Розраховано, %: С 68,49; Н 5,03; N 6,66. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6,83-7,40 (12Н, феніл); 5,60 (1Н, СН); 3,80-4,20 (2Н, СН₂); 3,53-3,84 (6Н, 2ОСН₃).

МЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-(3¹,4¹,5¹-триметоксі)феніл-4Н-4-феніл-6-бром]оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-бром) і (3,4,5-триметоксі)бензоїлхлорида. Вихід 84%. Т.пл. 169-170°C (із метанола). Знайдено, %: С 59,49; Н 4,78; N 5,38. C₂₆H₂₅BrN₂O. Розраховано, %: С 59,44; Н 4,80; N 5,33.

ЕЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-(3¹,4¹,5¹-триметоксі)феніл-4Н-4-феніл-6-бром]оцтової-3 кислоти із ЕЕ БГГ (5-бром) і (3,4,5-триметоксі)бензоїлхлорида. Вихід 78%. Т.пл. 148-149 °C (із метанола). Знайдено, %: С 60,01; Н 4,99; N 5,23. C₂₇H₂₇BrN₂O₅. Розраховано, %: С 60,06; Н 5,01; N 5,19. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6,73-7,42 (10Н, феніл); 5,67 (1Н, СН); 3,88-4,12 (4Н, 2СН₂); 3,74-3,84 (9Н, 3ОСН₃); 1,11-1,14 (3Н, СН₃).

МЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-(3¹,4¹,5¹-триметоксі)феніл-4Н-4-феніл-6-хлор]оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-хлор) і (3,4,5-триметоксі)бензоїлхлорида. Вихід 81%. Т. пл. 166-167°C (із метанола). Знайдено, %: С 64,98; Н 5,19; N 5,87. C₂₆H₂₅ClN₂O₅. Розраховано, %: С 64,93; Н 5,24; N 5,82. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6,68-7,40 (10Н, феніл); 5,60 (1Н, СН); 3,69-4,10 (2Н, СН₂); 3,60-3,82 (12Н, 4ОСН₃).

МЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-(3¹,4¹,5¹-триметоксі)феніл-4Н-4-феніл-6-метил]оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-метил) і (3,4,5-триметоксі)бензоїлхлорида. Вихід 83%. Т.пл. 167-168°C (із метанола). Знайдено, %: С 70,48; Н 6,06; N 6,11. C₂₇H₂₈N₂O₅. Розраховано, %: С 70,42; Н 6,13; N 6,08. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6,56-7,39 (10Н, феніл); 5,49 (1Н, СН); 3,69-4,02 (2Н, СН₂); 3,53-3,81 (12Н, 4ОСН₃); 2,20 (3Н, СН₃).

МЕ хіназолініл(1,2-дегідро-2,6-діметил-4Н-4-феніл)оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-метил) і ацетилхлорида. Вихід 63%. Т.пл. 113-114°C (із гексан-ефіра 1:1). Знайдено, %: С 74,06; Н 6,49; N 9,13. C₁₉H₂₀N₂O₂. Розраховано, %: С 74,00; Н 6,54; N 9,08.

МЕ хіназолініл[1,2-дегідро-2-метил-4Н-4-(2¹-хлор)феніл-6-бром]оцтової-3 кислоти із МЕ N-(2-аміно-2¹-хлор-5-бромбензгідріл)гліцина і ацетилхлорида. Вихід 73%. Т.пл. 141-142°C (із метанол-ефіра 1:4). Знайдено, %: С 53.07; Н 3.91; N 6.92. C₁₈H₁₆BrClH₂O₂. Розраховано, %: С 53.03; Н 3.96; N 6.87.

МЕ хіназолініл(1,2-дегідро-2-метил-4Н-4-феніл-6-хлор)оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-хлор) і ацетилхлорида. Вихід 76%. Т.пл. 109-110°C (із метанол-ефіра 1:8). Знайдено, %: С 65.76; Н 5.11; N 8.58. C₁₈H₁₇ClN₂O₂. Розраховано, %: С 65.70; Н 5.17; N 8.52. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6.65-7.32 (8Н, феніл); 5.52 (1Н, СН); 3.71-4.15 (2Н, СН₂); 3.64 (3Н, ОСН₃); 2.10 (3Н, СН₃).

ЕЕ хіназолініл(1,2-дегідро-2-метил-4Н-4-феніл-6-бром)оцтової-3 кислоти із ЕЕ БГГ (5-бром) і ацетилхлорида. Вихід 63%. Т.пл. 86-87°C (із ефіра). Знайдено, %: С 58.98; Н 4.91; N 7.29. C₁₉H₁₉BrN₂O₂. Розраховано, %: С 58.93; Н 4.95; N 7.23. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6.74-7.36 (8Н, феніл); 5.51 (1Н, СН); 3.68-4.09 (4Н, 2СН₂); 1.15-2.06 (6Н, 2СН₃).

МЕ хіназолініл(1,2-дегідро-2-етил-4Н-4-феніл-6-бром)оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-бром) і пропіонилхлорида. Вихід 43%. Т.пл. 98-99°C (із метанол-ефіра 1:8). Знайдено, %: С 58.96; Н 4.99; N 7.27. C₁₉H₁₉BrN₂O₂. Розраховано, %: С 58.93; Н 4.95; N 7.23.

МЕ хіназолініл(1,2-дегідро-2-морфолінометил-4Н-4-феніл-6-бром)оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-бром) і морфоліноацетилхлорида. Вихід 79%. Т.пл. 153-154°C (із метанола). Знайдено, %: С 57.68; Н 5.23; N 9.21. C₂₂H₂₄BrN₃O₃. Розраховано, %: С 57.65; Н 5.28; N 9.17. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6.82-7.37 (8Н, феніл); 5.60 (1Н, СН); 3.58-4.56 (2Н, СН₂); 3.71 (3Н, ОСН₃); 3.50 (4Н, СН₂ОСН₂); 3.08-3.36 (2Н, СН₂); 2.38-2.46 (4Н, СН₂НСН₂).

МЕ хіназолініл(1,2-дегідро-2-морфоліноетилен-4Н-4-феніл-6-бром)оцтової-3 кислоти із МЕ БГГ (5-бром) і морфолінопропіонилхлорида. Вихід 44%. Т.пл. 124-125°C (із хлороформ-ефіра 1:5). Знайдено, %: С 58.52; Н 5.51; N 8.93. C₂₃H₂₆BrN₃O₃. Розраховано, %: С 58.48; Н 5.55; N 8.90. ПМР-сп., (δ, м.д.): 6.76-7.31 (8Н, феніл); 5.51 (1Н, СН); 3.69-4.19 (2Н, СН₂); 3.63 (3Н, ОСН₃); 3.55 (4Н, СН₂ОСН₂); 2.42-2.69 (4Н, 2СН₂); 2.34-2.39 (4Н, СН₂НСН₂);

Примітка: ТШХ означає тонкошарову хроматографію, використані пластинки "Silufol UV-254".

МЕ або ЕЕ БГГ - метиловий або етиловий ефір N-(2-аміно-5-R₃-бензгідріл)гліцина, де R₃ - бром, хлор або метил. ПМР-спектри в ДМСО-d₆ на приладі "Varian" з робочою частотою 400MHz.