

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 2-METHYL-3-AMINO-4(3H)-QUINAZOLINONE DERIVATIVES

2-METIL-3-AMINO-4(3H)-HINAZOLINONA ATVASINĀJUMU SINTĒZE UN RAKSTUROJUMS

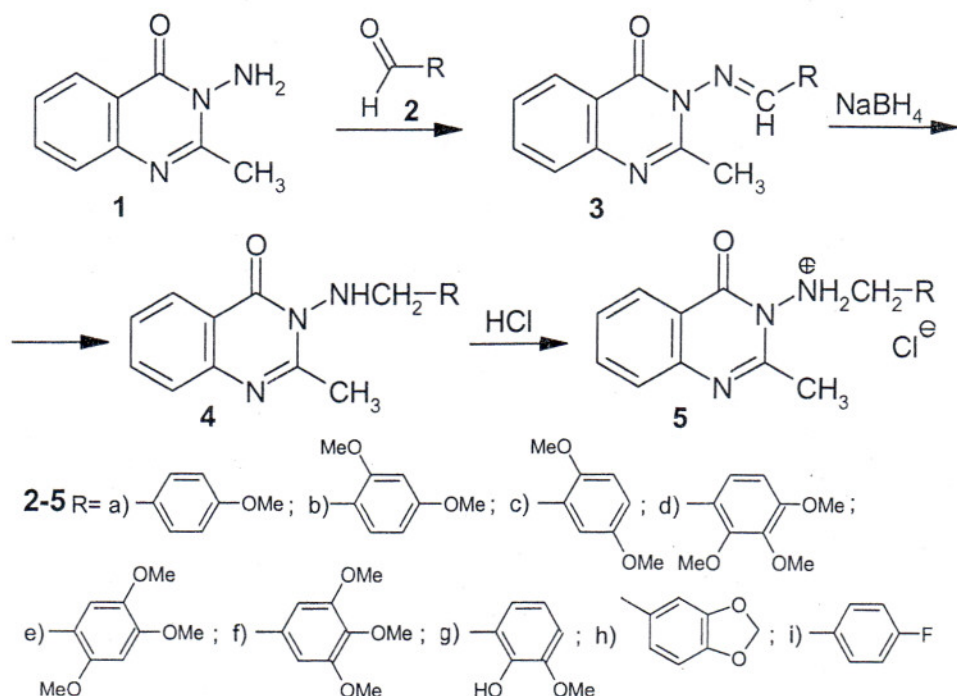
F. Avotiņš, A. Strakovs

Atslēgas vārdi: 2-metil-3-amino-4(3H)-hinazolinons, benzaldehīdi, 2-metil-3-benzalamino-4(3H)-hinazolinoni, 2-metil-3-benzilamino-4(3H)-hinazolinoni, hidrogēnhlorīdi

Starp pēdējos 10-15 gados literatūrā aprakstītajiem 2-metil-3-amino-4(3H)-hinazolinona (1) atvasinājumiem atrastas vielas ar CNS depresantu [1], anti-HIV [2, 3], estrogēnu [4], antivīrusu [5], antibakteriālu [3, 7] un citu iedarbību [8].

Turpinot [9-13] bioloģiski aktīvu vielu meklējumus 2-metil-3-amino-4(3H)-hinazolinona atvasinājumu rindā, mēs realizējām 1 kondensāciju ar dažiem mono- (2a,g), di- (2b,c), trimetoksibenzaldehīdiem (2d,e,f), 3,4-metilēndioksibenzaldehīdu (heliotropīnu) (2h) un 4-fluorbenzaldehīdu (2i), kā arī aprakstījām sintezētos 2-metil-3-benzalamino-4(3H)-hinazolinonus (3). Aldimīni (3) reducējot pārvērsti par atbilstošiem 2-metil-3-benzilamino-4(3H)-hinazolinoniem (4) un ar hlorūdeņradi iegūti to hidrogēnhlorīdi (5).

Kondensācijas reakcijas izdarītas, savienojumu 1 vārot 3-4 h ar benzaldehīdiem 2a-i etanolā, katalītiska daudzuma p-toluolsulfoskābes klātbūtnē. Aldimīni (Šifa bāzes) 3a-i rodas ar labiem iznākumiem (1. tab.) un ir polāros organiskajos šķīdinātājos labi šķīstošas baltas vai iedzeltenas (3b,e,f) krāsas, kušanas temperatūrā nestabilas, kristāliskas vielas. Šifa bāzes 3a-i ar NaBH₄ spirta šķīdumos 50-60 °C temperatūrā viegli reducējas par atbilstošiem 2-metil-3-benzilamino-4(3H)-hinazolinoniem (4a-i) (3.tab.). Sintezētie hinazolinoni 4a-i ir ūdenī nešķīstošas, heksānā, petrolēterī (v.t. 40-60 °C) grūti šķīstošas, polāros organiskos šķīdinātājos labi šķīstošas, baltas, kušanas temperatūrā stabilas, kristāliskas vielas. Ar hlorūdeņradi tās dod ūdenī šķīstošus hidrogēnhlorīdus (5a-i) (5. tab.). Hidrogēnhlorīdi 5a-i ir vāji iedzeltenas krāsas, kušanas temperatūrā nestabilas, kristāliskas vielas.



Sintezēto hinazolīn-4(3H)-onu **3-5** sastāvu apstiprina elementanalīžu dati, struktūru IS un ¹H-KMR spektru dati (2.,4.,6. tab.). IS spektros ir atbilstošas metil-, metoksi-, karbonil-, imīn- un amīnfunkciju frekvences, ¹H-KMR spektros – savienojumu visu struktūrfragmentu protonu signāli ar tiem raksturīgām ķīmiskajām nobīdēm. Tā sintezēto savienojumu **3-5** IS spektros (2.,4.,6. tab.) skaidri fiksētas CH₃ (2850-2965 cm⁻¹) un metoksigrupu C-H saišu valento svārstību (2890-2818 cm⁻¹), C-O saišu asimetrisko (1472-1429 cm⁻¹) un simetrisko (1392-1355 cm⁻¹) deformācijas svārstību, =C-O-C-saišu asimetrisko (1299-1215 cm⁻¹) un simetrisko (1059-1032 cm⁻¹) valento svārstību absorbcijas joslas. Karbonilfunkcija hinazolinonu **3-5** IS spektros raksturojas ar ν_{CO} 1722-1660 cm⁻¹. Šifa bāzu **3** imīnofunkcijas ν_{C=N} absorbcija parādās 1616-1568 cm⁻¹ intervālā. Hinazolinonu **4** IS spektros NH saišu absorbcijas rajonam raksturīga vienas intensīvas ν_{NH} (3306-3264 cm⁻¹) un δ_{NH} (1571-1563 cm⁻¹) joslas esamība. Hidrogēnchlorīdu **5** IS spektri raksturojas ar ν_{NH} (3293-3249 cm⁻¹), ν(⁺NH₂) 2604-1844 cm⁻¹ un δ(⁺NH₂) 1653-1648 cm⁻¹ absorbcijas joslām.

Hinazolinonu **4, 5** ¹H-KMR spektros NH un ⁺NH₂ funkcionālo grupu protonus raksturo ķīmiskās nobīdes pie 5,68-6,03 ppm (NH) un 4,06-5,10 ppm (NH₂). Imīnofragmenta (-N=CH-) protonu savienojumos **3** raksturo ķīmiskas nobīdes pie 8,26-9,26 ppm, bet metilgrupas protonus hinazolinonos **3-5** singlets pie 2,46-2,66 ppm.

1.tabula

2-Metil-3-benzalamino-4(3H)-hinazolinonu (**3a-i**) analītiskie dati
Characterisation of 2-methyl-3-benzalamino-4(3H)-quinazolinones (**3a-i**)

Savienojums 3	Summārā formula	Atrasts, % Aprēķināts, %			K.t., °C; Pārkristalizēts no	Iznākums, %
		C	H	N		
a	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	69.45	5.03	14.45	206-207* EtOAc	89
		69.61	5.15	14.32		
b	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	66.88	5.21	13.09	201-202 EtOAc	82
		66.86	5.30	12.99		
c	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	66.74	5.21	13.06	160-161 C ₂ H ₅ OH	84
		66.86	5.30	12.99		
d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄	64.67	5.35	11.82	154-155 EtOAc-heksāns, 5:3	65
		64.58	5.42	11.89		
e	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄	64.59	5.33	11.91	168-169 EtOAc	90
		64.58	5.42	11.89		
f	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄	64.41	5.27	11.81	220-221 C ₂ H ₅ OH	98
		64.58	5.42	11.89		
g	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	65.87	4.76	13.64	169-170 CH ₃ NO ₂	90
		66.01	4.89	13.58		
h	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₃	66.24	4.06	13.61	214-215 EtOAc-heksāns, 2:1	82
		66.44	4.26	13.67		
i	C ₁₆ H ₁₂ FN ₃ O	61.44	4.35	14.82	174-175 C ₂ H ₅ OH	85
		61.32	4.30	14.94		

* [10] 174-176 °C; [14] 191 °C.

2.tabula

2-Metil-3-benzalamino-4(3H)-hinazolinonu (**3a-i**) spektru dati
Spectral data of 2-methyl-3-benzalamino-4(3H)-quinazolinones (**3a-i**)

Savie- no- jums 3	IS spektri, cm ⁻¹	¹ H-KMR spektri, δ (ppm); J (Hz)
	νCH (CH ₃ , OCH ₃); νCO; νC=N; νC=C; δC-O; νC-O; δC-H	
a	2921, 2856; 1669, 1569; 1608, 1599, 1517; 1463, 1377; 1263, 1029; 829, 764, 722	2,65 (3H, s, CH ₃); 3,89 (3H, s, OCH ₃); 7,01 (2H, d, ³ J=8.8, H'-3,5); 7,46 (1H, t, ³ J=6.9, H-6); 7,66 (1H, d, ³ J=7.4, H-8); 7,74 (1H, t, ³ J=7,5, H-7); 7,86 (2H, d, ³ J=8,8, H'-2,6); 8,29 (1H, d, ³ J=8.0, H-5); 8,86 (1H, s, N=CH)
b	2950, 2856; 1678; 1568; 1615, 1596, 1506; 1472, 1418, 1372, 1326, 1300, 1281; 1208, 1160, 1126, 1040; 835; 764; 721	2,55 (3H, s, CH ₃); 3,79 (3H, s, OCH ₃); 3,83 (3H, s, OCH ₃); 6,41 (1H, s, H'-3); 6,55 (1H, d, ³ J=13.6, H'-5); 7,38 (1H, t, ³ J=7,2, H-6); 7,57-7,71 (2H, m, H-7,8); 8,09 (1H, d, ³ J=9,0, H'-6); 8,24 (1H, d, ³ J=9,2, H-5); 9,04 (1H, s, N=CH)
c	2943, 2839; 1673; 1568; 1605, 1497, 1472, 1430, 1379, 1318, 1282; 1222; 1181, 1048, 1022; 885, 803, 780, 768, 723	2,63 (3H, s, CH ₃); 3,83 (3H, s, OCH ₃); 3,84 (3H, s, OCH ₃); 6,91 (1H, d, ³ J=10.4, H'-3); 7,09 (1H, d, ³ J=9,0, H'-4); 7,45 (1H, t, ³ J=7,3, H-6); 7,62-7,78 (3H, m, H-7,8, H'-6); 8,30 (1H, d, ³ J=8,8, H-5); 9,26 (1H, s, N=CH)
d	2923, 2853; 1669; 1570; 1598, 1500; 1464, 1416; 1378, 1305; 1229, 1101, 1042; 805, 769, 722	2,62 (3H, s, CH ₃); 3,89 (3H, s, OCH ₃); 3,95 (3H, s, OCH ₃); 3,99 (3H, s, OCH ₃); 6,80 (1H, d, ³ J=8,8, H'-5); 7,45 (1H, t, ³ J=7,4, H-6); 7,65 (1H, d, ³ J=8,1, H-8); 7,74 (1H, t, ³ J=7,45, H-7); 7,92 (1H, d, ³ J=8,8, H'-6); 8,29 (1H, d, ³ J=8.1, H-5); 9,06 (1H, s, N=CH)
e	2934, 2833; 1670; 1595; 1517; 1465, 1414, 1377, 1281, 1212, 1131, 1030; 860, 772, 722	2,57 (3H, s, CH ₃); 3,79 (3H, s, OCH ₃); 3,88 (3H, s, OCH ₃); 3,92 (3H, s, OCH ₃); 6,82 (1H, s, H'-3); 7,53 (2H, t, ³ J=5,5, H-6, H'-6); 7,66 (1H, d, ³ J=8,2, H-8); 7,86 (1H, t, ³ J=7,2, H-7); 8,15 (1H, d, ³ J=7,6, H-5); 8,96 (1H, s, N=CH)
f	2942, 2843; 1673; 1575; 1599, 1505; 1467, 1419; 1384, 1329; 1242, 1130, 1038; 869, 838, 766	2,53 (3H, s, CH ₃); 3,77 (3H, s, OCH ₃); 3,87 (6H, s, 2OCH ₃); 7,30 (2H, s, H'-2,6); 7,55 (1H, t, ³ J=7,6, H-6); 7,66 (1H, d, ³ J=7,0, H-8); 7,83 (1H, t, ³ J=7,5, H-7); 8,15 (1H, d, ³ J=8,0, H-5); 8,85 (1H, s, N=CH)
g	3438(ν _{OH}); 2904, 2818; 1681; 1568; 1607, 1479, 1464, 1381, 1307; 1249; 1219(δ _{OH}); 1171, 1059; 975, 770, 749	2,65 (3H, s, CH ₃); 3,95 (3H, s, OCH ₃); 6,92-7,10 (3H, m, H'-4,5,6); 7,48 (1H, t, ³ J=8,0, H-6); 7,67 (1H, d, ³ J=8,0, H-8); 7,76 (1H, t, ³ J=7,0, H-7); 8,28 (1H, d, ³ J=7,8, H-5); 9,10 (1H, s, N=CH); 10,84 (1H, s, OH)
h	2920; 1670; 1587; 1604, 1498; 1472, 1457, 1379, 1322; 1272, 1036; 929, 816, 765	2,64 (3H, s, CH ₃); 6,08 (2H, s, CH ₂); 6,90 (1H, d, ³ J=8,0, H'-5); 7,24 (1H, d, ³ J=7,2, H'-6); 7,45 (1H, t, ³ J=8,2, H-6); 7,53 (1H, s, H'-2); 7,65 (1H, d, ³ J=8,2, H-8); 7,74 (1H, t, ³ J=7,5, H-7); 8,28 (1H, d, ³ J=8,0, H-5); 8,86 (1H, s, N=CH)
i	2850; 1678; 1569; 1616, 1605, 1506; 1463, 1377; 1231; 1101(ν _{C-F}); 1037; 874, 834, 764, 721	2,66 (3H, s, CH ₃); 7,19 (2H, t, ³ J=8,6, H'-2,6); 7,47 (1H, t, ³ J=7,4, H-6); 7,67 (1H, d, ³ J=8.1, H-8); 7,74 (1H, t, ³ J=7,5, H-7); 7,91 (2H, dd, ³ J ₁ =5,4; ³ J ₂ =8,82, H'-3,5); 8,29 (1H, d, ³ J=7,9, H-5); 9,03 (1H, s, N=CH)

3.tabula

2-Metil-3-benzilamino-4(3H)-hinazolinonu (**4a-i**) analītiskie dati
 Characterisation of 2-methyl-3-benzylamino-4(3H)-quinazolinones (**4a-i**)

Savienojums 4	Summārā formula	Atrasts, % Aprēķināts, %			K.t., °C; Pārkristalizēts no	Iznākums, %
		C	H	N		
a	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>69,23</u> 69,14	<u>5,69</u> 5,80	<u>14,20</u> 14,23	111-112 EtOAc-heksāns, 1:3	89
b	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>66,38</u> 66,45	<u>5,92</u> 5,89	<u>12,65</u> 12,91	110-112 Et ₂ O-PtEt, 2:1	98
c	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>66,39</u> 66,45	<u>5,80</u> 5,89	<u>12,93</u> 12,91	115-116 Et ₂ O-PtEt, 2:1	84
d	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>64,12</u> 64,21	<u>5,89</u> 5,96	<u>11,77</u> 11,82	116-118 EtOAc-heksāns, 1:1	65
e	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>64,12</u> 64,21	<u>5,90</u> 5,96	<u>11,83</u> 11,82	129-130 n-heksāns	72
f	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>64,15</u> 64,21	<u>5,91</u> 5,96	<u>11,76</u> 11,82	115-116 n-heksāns	67
g	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>65,57</u> 65,58	<u>5,41</u> 5,50	<u>13,53</u> 13,50	173-174 EtOAc-heksāns, 2:1	73
h	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>65,77</u> 66,01	<u>4,76</u> 4,89	<u>13,47</u> 13,58	142-143 Et ₂ O-PtEt, 1:2	72
i	C ₁₆ H ₁₄ FN ₃ O	<u>67,72</u> 67,83	<u>4,95</u> 4,98	<u>14,76</u> 14,83	123-124 n-heksāns 125-126 PtEt	93

4.tabula

2-Metil-3-benzilamino-4(3H)-hinazolinonu (**4a-i**) spektru dati
 Spectral data of 2-methyl-3-benzylamino-4(3H)-quinazolinones (**4a-i**)

Savienojums 4	IS spektri, cm ⁻¹	¹ H-KMR spektri, δ (m.d.); J (Hz)
	vNH; vCH(CH ₃ , OCH ₃); vCO; vC=C; δN-H; δCH ₂ ; δC-O; vC-N; vC-O; δC-N; δC-H	
a	3257, 3229; 2929, 2839; 1660; 1597, 1527, 1514; 1566; 1469; 1442, 1372, 1303; 1248, 1185, 1032; 1108; 818, 766	2,63 (3H, s, CH ₃); 3,82 (3H, s, OCH ₃); 4,05 (2H, d, ³ J _{HH} =6,0, CH ₂); 5,69 (1H, t, J=6,4, NH); 6,90 (2H, d, ³ J=6,7, H'-3,5); 7,35 (2H, d, ³ J=8,8, H'-2,6); 7,47 (1H, t, ³ J=8,0, H-6); 7,64 (1H, d, ³ J=7,0, H-8); 7,76 (1H, t, ³ J=7,0, H-7); 8,27 (1H, d, ³ J=8,0, H-5)
b	3291; 2965, 2838; 1670; 1618, 1593, 1509; 1571; 1469; 1439, 1418, 1377, 1348; 1333; 1288, 1265, 1242, 1187, 1029; 1209; 883, 833, 765	2,58 (3H, s, CH ₃); 3,78 (3H, s, OCH ₃); 3,79 (3H, s, OCH ₃); 4,09 (2H, d, J _{HH} =5,6, CH ₂); 5,95 (1H, t, J _{HH} =6,4, NH); 6,42-6,45 (2H, m, H'-5,6); 7,19 (1H, t, ³ J=8,8, H'-3); 7,43 (1H, t, ³ J=7,6, H-6); 7,62 (1H, d, ³ J=7,6, H-8); 7,72 (1H, t, ³ J=7,7, H-7); 8,25 (1H, d, ³ J=8,0, H-5)
c	3275; 2942, 2834; 1675; 1594, 1508; 1566; 1471; 1429, 1379; 1349; 1267, 1250, 1156, 1024; 1177; 825, 798, 771	2,60 (3H, s, CH ₃); 3,72 (3H, s, OCH ₃); 3,75 (3H, s, OCH ₃); 4,13 (2H, d, J _{HH} =2,4, CH ₂); 6,03 (1H, t, J _{HH} =6,4, NH); 6,79-6,84 (2H, m, H'-3,4); 6,90 (1H, s, H'-6); 7,44 (1H, d, ³ J=8,0, H-6); 7,63 (1H, d, ³ J=8,0, H-8); 7,73 (1H, d, ³ J=7,7, H-7); 8,20 (1H, d, ³ J=8,0, H-5)

d	3262; 2933, 2853; 1663; 1592; 1524, 1497; 1563; 1466; 1413, 1376; 1347; 1281, 1261, 1091, 1048; 1186; 842, 809, 770	2,63 (3H, s, CH ₃); 3,84 (3H, s, OCH ₃); 3,86 (3H, s, OCH ₃); 3,97 (3H, s, OCH ₃); 4,06 (2H, d, $J_{HH}=8,0$, CH ₂); 5,90 (1H, t, $J=6,4$, NH); 6,64 (1H, d, $^3J=8,6$, H'-6); 7,02 (1H, d, $^3J=8,6$, H'-5); 7,45 (1H, t, $^3J=7,45$, H-6); 7,63 (1H, d, $^3J=7,6$, H-8); 7,74 (1H, t, $^3J=7,6$, H-7); 8,26 (1H, d, $^3J=8,0$, H-5)
e	3262; 2942, 2831; 1660; 1613, 1588, 1521; 1566; 1468; 1440, 1406, 1382, 1305; 1347; 1228, 1204, 1128, 1045, 1035; 1174; 865, 827, 764	2,59 (3H, s, CH ₃); 3,72 (3H, s, OCH ₃); 3,79 (3H, s, OCH ₃); 3,88 (3H, s, OCH ₃); 4,09 (2H, d, $J_{HH}=6,0$, CH ₂); 5,94 (1H, t, $J_{HH}=6,1$, NH); 6,50 (1H, s, H'-3); 6,84 (1H, s, H'-6); 7,44 (1H, t, $^3J=7,2$, H-6); 7,62 (1H, d, $^3J=8,0$, H-8); 7,73 (1H, t, $^3J=7,6$, H-7); 8,25 (1H, d, $^3J=8,0$, H-5)
f	3293; 2938, 2841; 1684; 1594, 1506, 1492; 1567; 1467; 1422, 1373, 1353; 1324; 1249, 1127, 1043; 1177; 881, 833, 776	2,65 (3H, s, CH ₃); 3,85 (3H, s, OCH ₃); 3,92 (6H, s, 2OCH ₃); 4,03 (2H, d, $J_{HH}=6,2$, CH ₂); 5,75 (1H, t, $J=6,4$, NH); 6,64 (2H, s, H'-2,6); 7,46 (1H, t, $^3J=7,45$, H-6); 7,64 (1H, d, $^3J=8,2$, H-8); 7,75 (1H, t, $^3J=7,6$, H-7); 8,26 (1H, d, $^3J=9,2$, H-5)
g	3275; 2924, 2852; 1657; 1613, 1591, 1501; 1564; 1463; 1445; 1378; 1348; 1276; 1218(ν_{OH}); 1041; 1080; 815, 775, 740	2,67 (3H, s, CH ₃); 3,89 (3H, s, OCH ₃); 4,19 (2H, d, $J_{HH}=5,1$, CH ₂); 5,92 (1H, t, $J=5,72$, NH); 6,21 (1H, s, OH); 6,83-6,95 (3H, m, H'-4,5,6); 7,45 (1H, t, $^3J=7,4$, H-6); 7,64 (1H, d, $^3J=8,2$, H-8); 7,74 (1H, t, $^3J=7,5$, H-7); 8,27 (1H, d, $^3J=8,0$, H-5)
h	3256; 2853; 1668; 1597, 1503; 1567; 1467; 1442, 1375; 1348; 1246, 1036; 1069; 852, 803, 772	2,64 (3H, s, CH ₃); 4,01 (2H, d, $J_{HH}=6,0$, CH ₂); 5,68 (1H, t, $J=6,4$, NH); 5,97 (2H, s, CH ₂); 6,78 (1H, d, $^3J=7,8$, H'-5); 6,87 (1H, d, $^3J=7,8$, H'-6); 6,94 (1H, s, H'-2); 7,46 (1H, t, $^3J=7,5$, H-6); 7,64 (1H, d, $^3J=7,4$, H-8); 7,75 (1H, t, $^3J=7,6$, H-7); 8,26 (1H, d, $^3J=8,0$, H-5)
i	3269; 2853; 1656; 1568; 1601, 1510; 1465; 1376; 1348; 1103(ν_{C-F}); 1037; 813, 768, 722	2,64 (3H, s, CH ₃); 4,28 (2H, d, $J_{HH}=6,0$, CH ₂); 5,90 (1H, t, $J=6,3$, NH); 7,26 (2H, t, $^3J=8,6$, H'-2,6); 7,57-7,71 (3H, m, H'-3,5, H-6); 7,84 (1H, t, $^3J=5,6$, H-8); 7,96 (1H, t, $^3J=7,6$, H-7); 8,46 (1H, d, $^3J=7,9$, H-5)

5. tabula

2-Metil-3-benzilamino-4(3H)-hinazolinonu hidrogēnchlorīdu (**5a-i**) analītiskie dati
Analytic dates of 2-methyl-3-benzylamino-4(3H)-quinazolinone
hydrogenchlorides (**5a-i**)

Savie- nojums 4	Summmārā formula	Atrasts, % Aprēķināts, %			K.t., °C; Pārkristalizēts no	Iznākums, %
		C	H	N		
a	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	<u>69.39</u>	<u>5.42</u>	<u>12.54</u>	206-207 EtOAc	61
		61.54	5.47	12.66		
b	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	<u>59.67</u>	<u>5.64</u>	<u>11.56</u>	228-230 (sad.) EtOAc	84
		59.75	5.57	11.61		
c	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	<u>59.47</u>	<u>5.31</u>	<u>11.75</u>	205-207 2-PrOH	90
		59.75	5.57	11.61		
d	C ₁₉ H ₂₂ ClN ₃ O ₄	<u>57.83</u>	<u>5.36</u>	<u>10.72</u>	205-207 EtOAc	72
		58.24	5.66	10.72		
e	C ₁₉ H ₂₂ ClN ₃ O ₄	<u>58.36</u>	<u>5.82</u>	<u>10.55</u>	201-202 C ₂ H ₅ OH	90
		58.24	5.66	10.72		
f	C ₁₉ H ₂₂ ClN ₃ O ₄	<u>57.92</u>	<u>5.68</u>	<u>10.40</u>	211-213 C ₂ H ₅ OH-EtOAc, 1:3	95
		58.24	5.66	10.72		

g	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	<u>58.30</u> 58.54	<u>5.01</u> 5.49	<u>11.54</u> 12.05	208-209 EtOAc-heksāns, 7:3	74
h	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	<u>58.96</u> 59.05	<u>4.53</u> 4.66	<u>12.16</u> 12.15	240-242 (sad) EtOAc-CH ₃ OH, 1:1	96
i	C ₁₆ H ₁₅ ClFN ₃ O	<u>60.37</u> 60.10	<u>4.74</u> 4.73	<u>13.11</u> 13.14	225-227 (sad) C ₂ H ₅ OH	85

6.tabula

2-Metil-3-benzilamino-4(3H)-hinazolinonu hidrogēnchlorīdu (**5a-i**) spektru dati
Spectral data of 2-methyl-3-benzylamino-4(3H)-quinazolinone hydrogenchlorides (**5a-i**)

Savie- no- jums 4	IS spektri, cm ⁻¹	¹ H-KMR spektri, δ (m.d.); J (Hz)
	νNH; νCH(CH ₃ , OCH ₃); νN ⁺ H ₂ ; νCO; δN ⁺ H ₂ ; νC=C; δCH ₂ ; δC-O; νC-N; νC-O; δC-N; δC-H	
a	3291; 2921, 2839; 2316, 1859; 1713; 1653; 1568; 1614, 1513; 1487; 1460, 1419, 1384; 1355; 1299, 1249, 1174, 1112, 1030; 1093; 845, 817, 759	2,63 (3H, s, CH ₃); 3,74 (3H, s, OCH ₃); 4,08 (2H, s, CH ₂); 5,10 (2H, pl.s, N ⁺ H ₂); 6,92 (2H, d, ³ J=7,4, H'-3,5); 7,31 (2H, d, ³ J=8,4, H'-2,6); 7,65 (1H, t, ³ J=7,4, H-6); 7,81 (1H, d, ³ J=8,0, H-8); 7,94 (1H, t, ³ J=7,0, H-7); 8,21 (1H, d, ³ J=7,8, H-5)
b	3279; 2935, 2844; 2570, 2357, 1992, 1860; 1715; 1648; 1568; 1590; 1512; 1486; 1474, 1439, 1417; 1290; 1250, 1212, 1168, 1121, 1027; 839; 790, 757	2,47 (3H, s, CH ₃); 3,54 (3H, s, OCH ₃); 3,74 (3H, s, OCH ₃); 4,06 (4H, pl.s, CH ₂ +N ⁺ H ₂); 6,50 (2H, s, H'-3,5); 7,17 (1H, d, ³ J=8,6, H'-6); 7,59 (1H, t, ³ J=7,5, H-6); 7,71 (1H, d, ³ J=8,0, H-8); 7,89 (1H, t, ³ J=7,5, H-7); 8,18 (1H, d, ³ J=7,8, H-5)
c	3297; 2931, 2837; 2604, 2444, 1985, 1841; 1722; 1655; 1574; 1601, 1498; 1464; 1442; 1422; 1383; 1332; 1280, 1263, 1224, 1183, 1171, 1043; 1079; 856, 827, 764	2,48 (3H, s, CH ₃); 3,49 (3H, s, OCH ₃); 3,65 (3H, s, OCH ₃); 4,00 (2H, pl.s, CH ₂); 4,10 (2H, s, N ⁺ H ₂); 6,85 (2H, s, H'-3,4); 6,90 (1H, s, H'-6); 7,59 (1H, t, ³ J=7,6, H-6); 7,73 (1H, d, ³ J=8,2, H-8); 7,90 (1H, t, ³ J=8,0, H-7); 8,17 (1H, d, ³ J=7,9, H-5)
d	3264; 2922; 2849; 2344, 1844; 1719; 1650, 1570; 1601, 1584, 1497; 1463; 1418, 1377; 1332; 1292, 1266, 1174, 1102, 1059; 1048; 819; 792; 764	2,52 (3H, s, CH ₃); 3,63 (3H, s, OCH ₃); 3,71 (3H, s, OCH ₃); 4,05 (2H, s, CH ₂); 4,86 (2H, pl.s, N ⁺ H ₂); 6,77 (1H, d, ³ J=8,6, H'-5); 7,02 (1H, d, ³ J=8,4, H'-6); 7,60 (1H, t, ³ J=7,5, H-6); 7,76 (1H, d, ³ J=7,8, H-8); 7,91 (1H, t, ³ J=7,3, H-7); 8,19 (1H, d, ³ J=7,8, H-5)
e	3306; 2959, 2848; 2200, 1867; 1711; 1646; 1558; 1615; 1520; 1455; 1417, 1377; 1281; 1215, 1130, 1035; 1090; 812, 767, 722	2,46 (3H, s, CH ₃); 3,50 (3H, s, OCH ₃); 3,63 (3H, s, OCH ₃); 3,77 (3H, s, OCH ₃); 4,05 (2H, s, CH ₂); 4,25 (2H, pl.s, N ⁺ H ₂); 6,61 (1H, s, H'-3); 6,88 (1H, s, H'-6); 7,61 (1H, t, ³ J=7,7, H-6); 7,75 (1H, d, ³ J=8,0, H-8); 7,92 (1H, t, ³ J=7,5, H-7); 8,20 (1H, d, ³ J=7,8, H-5)
f	3289; 2943; 2844; 2300, 1991, 1867; 1711; 1651; 1560; 1591, 1507; 1474; 1423, 1356; 1328; 1241, 1126, 1041; 818, 767	2,59 (3H, s, CH ₃); 3,62 (3H, s, OCH ₃); 3,71 (6H, s, 2OCH ₃); 4,06 (2H, pl.s, CH ₂ +N ⁺ H ₂); 6,67 (2H, s, H'-2,6); 7,59 (1H, t, ³ J=7,5, H-6); 7,73 (1H, d, ³ J=8,2, H-8); 7,90 (1H, t, ³ J=7,6, H-7); 8,18 (1H, d, ³ J=7,8, H-5)

g	3270; 2936, 2898, 2840; 2509, 1837; 1716; 1651; 1570; 1616, 1588; 1483; 1442, 1360; 1279; 1242, 1164, 1042; 1222(ν_{OH}); 1099; 789, 746	2,56 (3H, s, CH ₃); 3,77 (3H, s, OCH ₃); 4,13 (2H, s, CH ₂); 4,43 (3H, pl.s, N ⁺ H ₂ +OH); 6,70-6,97 (3H, m, H'-4,5,6); 7,61 (1H, t, ³ J=7,5, H-6); 7,75 (1H, d, ³ J=8,0, H-8); 7,92 (1H, t, ³ J=7,4, H-7); 8,19 (1H, d, ³ J=8,0, H-5)
h	3277; 2850; 2351, 1976, 1851; 1711; 1653; 1566; 1611, 1583, 1500, 1483; 1458; 1378, 1353, 1292; 1253; 1177; 1036; 848, 810, 781, 757	2,66 (3H, s, CH ₃); 4,04 (2H, s, CH ₂); 4,81 (2H, pl.s, N ⁺ H ₂); 6,00 (2H, s, CH ₂); 6,84 (2H, s, H'-2,5); 6,99 (1H, s, H'-6); 7,63 (1H, t, ³ J=7,4, H-6); 7,84 (1H, d, ³ J=7,8, H-8); 7,94 (1H, t, ³ J=7,3, H-7); 8,19 (1H, d, ³ J=7,8, H-5)
i	3268; 2890; 2565, 2352, 1869; 1710; 1648; 1568; 1591, 1510; 1480; 1419; 1386; 1333; 1295, 1243; 1218, 1101(ν_{C-F}); 1043; 862, 824, 761	2,58 (3H, s, CH ₃); 4,12 (2H, s, CH ₂); 4,40 (2H, pl.s, NH ₂); 7,17 (2H, t, ³ J=9,0, H'-2,6); 7,42 (2H, dd, $J_1=3,5, J_2=2,9, H'-3,5$); 7,57 (1H, pl.s, H-6); 7,72 (1H, pl.s, H-8); 7,88 (1H, pl.s, H-7); 8,16 (1H, d, ³ J=8,0, H-5)

Eksperimentālā daļa

¹H-KMR spektri reģistrēti uz *Varian-Mercury-BB* (200 MHz) spektrometra CDCl₃ vai DMSO-d₆ šķīdumos, iekšējais standarts TMS. IS spektri uzņemti ar *Perkin-Elmer FT-IR System spectrum BXIS* spektrometru KBr tabletēs (4000-700 cm⁻¹). Uzrādītas CH₃, OCH₃ grupu C-H saišu valences, C-O, =C-O-C saišu asimetrisko un simetrisko deformācijas un valences svārstību, C=O, C=N, N-H, NH₂, C-N, C=C saišu valences un deformācijas svārstību absorbācijas joslas.

Vielu tīrība pārbaudīta ar plānslāņa hromatogrāfiju uz *Silufol UV-254* (*Lachema*, Čehija) plāksnītēm šķīdinātāju CHCl₃-C₂H₅OH (19:1) sistēmā, detektēšanai izmantoti hlora (joda) tvaiki un KI-benzidīna reaģents vai UV-lampa (viļņu garums 254 un 363 nm). 2-Metil-3-amino-4(3H)-hinazolinons (**1**) sintezēts no N-acilaminometilantranilāta un hidrazīna hidrāta pēc literatūras [14], 2-metil-3-benzalamino-4(3H)-hinazoloni (**3a-i**) pēc literatūrā [15] dotajām metodēm. Izmantots firmu *Aldrich* un *Lancaster* aldehīdi. Elementu sastāva analīze izdarīta ar automātisko analizatoru ER-1106 (*Carlo Erba Instruments*, Itālija). Sintezēto 2-metil-3-benzalamino- (**3a-i**), 2-metil-3-benzilamino-4(3H)-hinazolinonu (**4a-i**) un to hidrogēnhlorīdu analītiskie, IS un ¹H-KMR spektru dati uzrādīti 1.–6. tabulās.

2-Metil-3-amino-4(3H)-hinazolinons (1). 5,6 g (29,0 mmol) N-acetilmetilantranilāta, 3,0 ml (~32,0 mmol) 99,5 %-īga hidrazīna hidrāta 30 ml etanola vāra 4 stundas. Pusi etanola uz rotora ietvaicētāja atdestilē, atlikumu suspendē 50 ml ūdens. Cieto vielu nofiltrē, uz filtra mazgā ar ūdeni līdz neitrālai reakcijai, žāvē gaisā telpas temperatūrā un pārkristalizē no benzola-petrolētera (v.t. 40-60 °C). Iegūst 4,9 g (96,4 %) produkta **1** kā baltu, kristālistisku vielu ar K.t.. 147-148 °C; [14, 16] 148-149 °C.

IS spektrs, cm⁻¹: 3535, 3302 (ν_{NH}), 2923, 2853 (ν_{C-H}); 1658 ($\nu_{C=O}$), 1598 ($\nu_{C=C}, \delta_{N-H}$), 1463, 1377(δ_{C-H}), 1258, 1197, 976, 768 ($\delta_{C=C}, \delta_{C-H}$).

¹H-KMR spektrs (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm.): 2,69 (3H, s, CH₃); 4,90 (2H, s, NH₂); 7,43 (1H, t, ³J=8,0, H-6); 7,62 (1H, d, ³J=8,2, H-8); 7,72 (1H, t, ³J=7,3, H-7); 8,81(1H, d, ³J=8,0, H-5). Atrasts, %: C 61,63; H 5,15; N 23,90. Aprēķināts, %: C 61,70; H 5,18; N 23,90.

2-Metil-3-benzalamino-4(3H)-hinazolinonu sintēze (3a-i). 10 mmol 2-metil-3-amino-4(3H)-hinazolinona (**1**), 10 mmol atbilstoša benzaldehīda (**2a-i**) un 0,25 mmol *p*-toluolsulfoskābes 30 ml etanola vāra 2-3 stundas, atstāj uz 24 h telpas temperatūrā. Izkritušās nogulsnes nofiltrē, pārkristalizē no atbilstoša šķīdinātāja un iegūst **3a-i** (1., 2. tab.).

2-Metil-3-benzilamino-4(3H)-hinazolinonu sintēze (4a-i). Pie 1,75 mmol 2-metil-3-benzilidēnamino-4(3H)-hinazolinona (**3a-i**) šķīduma 40 ml etanolā 60-70 °C temperatūrā maisot, pakāpeniski nelielām porcijām pieliek 2,1 mmol NaBH₄. Maisa 2 h, etanolu uz rotācijas ietvaicētāja atdestilē, paliekas ekstrahē ar hloroformu (diētilēteri) (3×10 ml), šķīdinātāju atdestilē, paliekas pārkristalizē no atbilstoša šķīdinātāja (3., 4. tab.).

2-Metil-3-benzilamino-4(3H)-hinazolinonu hidrogēnhlorīdi (5a-i). 0,5 mmol **4a-i** šķīdina 30 ml sausa dietilētera, pievieno 10 ml ar HCl piesātinātu ēteri, atstāj uz 2-3 h telpas temperatūrā. Izkritušo hidrogēnhlorīdu nofiltrē, uz filtra izmazgā ar dietilēteri (2×10 ml), žāvē telpas temperatūrā (5., 6. tab.).

Literatūra

1. Quinazolinones. 19. Communication[1]: Synthesis and evaluation of some CNS depressant properties of 3-{2-[(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino]acetamido}-2-methyl-4(3H)-quinazolinones / N.Ergenc, S.Buyuktimkin, G.Capan, G.Baktin, S.Rollas // *Pharmazie*. – Vol. 46 (1991), p. 290-291.
2. Synthesis of substituted quinazolinone derivatives as potential anti-HIV agents (Part III) / N.C.Desai, J.J.Bhatt, B.R.Shah, N.K.Undavia, P.B.Trivedi, V.Narayanan // *Farmaco*. – Vol. 5 (1996), p. 361-366.
3. Purohit D.M., Bhuva V.R., Shah V.H. Synthesis of 5-arylamino-sulpho-N-acetylanthranilic acid 6-arylamino-sulpho-2-methyl-3-amino(3-N-chloroacetamido)3-N-acylaminoacetamido-4(3H)-quinazolinones as potential anti-HIV, anticancer and antimicrobial agents // *Chemistry (Rajkot, India)*. – Vol. 1 (2003), p. 233-245.
4. Synthesis and estrogenic screening of some new quinazolinoyl triazoles / V.Murugan, M.V. Baskaran, G.V.S. Rama-Sarma, M.Ramahathan, B.Suresh // *Indian J. Heterocycl. Chem.* – Vol. 9, No.4 (2000), p. 267-270; C.A. 2001, 134(10), 131432s.
5. Synthesis and antiviral bioactivities of 2-aryl- or 2-methyl-3-(substituted-benzalamino)-4(3H)-quinazolinone derivatives / X.Gao, X.Cai, K.Yan, B.Song, L.Gao, Z.Chen // *Molecules*. – Vol. 12 (2007), p. 2621-2642.
6. Synthesis and reaction of 3-amino-2-methyl-3H-[1,2,4]-triazolo[5,1-b]quinazolin-9-one and 2-hydrazino-3-phenylamino-3H-quinazolin-4-one / M.A.Salech, Y.A.Hafez, E.Foad, W.J.Gad // *J. Heterocycl. Chem.* – Vol. 40, No.6 (2003), p. 973-978.
7. Synthesis and antimicrobial activity of some newer 6-iodo-2-methyl-3-sybstituted-4(3H)-quinazolinones / Y.A.Mohamed, M.A.F.Aziza, F.M.Salame, A.M.Alafify // *Serb. Chem. Soc.* – Vol. 57, No.10 (1992), p. 629-633.
8. Synthesis, structure-activity relationships and biological profiles of a quinazolinone class of histamine H₃ receptor inverse agonists / T.Nagase, T.Mizutani, S.Ishikawa, E.Sekino, T.Sasaki, T.Fujimura, S.Ito, Y.Mitobe, Y.Miyamoto, R.Yoshimoto, T.Tanaka, A.Ishihara, N.Takenaga, S.Tokita, T.Fukami, N.Sato // *J. Med. Chem.* – Vol. 51, No.15 (2008), p. 4780-4789.
9. Реакции 3-амино-2-трифторметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина с альдегидами / П.Пасторс, Ф.М.Авотиньш, М.В.Петрова, А.Я.Страков // *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*. – No.2 (1999), p. 91-92.
10. 2-(2,2-Диметил-3-этилцикбутилметил)-4(3H)-хиназолиноны / Ф.М.Авотиньш, М.В.Петрова, П.Пасторс, А.Я.Страков // *Химия гетероцикл. соедин.* – No. 6 (1999), p. 811-817.
11. 3-Aroylamino-2-methyl-4(3H)-quinazolinones / N.Tonkih, K.Rizanova, M.Petrova, A.Strakovs // *Rīgas Tehniskās universitātes zinātniskie raksti. 1.sēr., Materiālzinātne un lietišķā ķīmija*. – 2. sēj. (2001), 119.-122. lpp.
12. 2-Metil- un 2-fenil-3-arilamino-4(3H)-hinazolinoni / A.Strakovs, F.Avotiņš, M.Petrova, I.Strakova // *Rīgas Tehniskās universitātes zinātniskie raksti. 1.sēr., Materiālzinātne un lietišķā ķīmija*. – 4. sēj. (2002), 80.-83. lpp.
13. Авотиньш Ф., Петрова М., Страковс А. 3-Амино-2-замещенные-4(3H)-хиназолиноны на основе карбоновых кислот циклобутанового ряда // *Latvijas Ķīmijas Žurnāls* – No.3 (2004), 290.-294. lpp.
14. Argues A., Molina P., Soler A. A new synthesis of nitriles from aldehydes // *Synthesis*. – Vol. 9 (1980), p. 702-704.
15. 3-Aminoquinazolinones and their derivatives / V.S.Dighe, S.Somasekhar, G.Bagavant, S.L.Mukhejee // *Current Sci. (India)*. – Vol. 33, No.3 (1964), p. 78-80; C.A. 1964, 60, 10681.

16. Reactive Intermediates. Part X. Synthesis of aziridines from aminonitrenes and olefins / D.J.Andersson, T.L.Gilchrist, D.C.Horwell, C.W.Rees // J. Chem. Soc. (C). – 1970, p. 576-582.

Fricis Avotiņš, professor, *Dr. habil. chem.*

Riga Technical University, Faculty of Material Science and Applied Chemistry

Address: Azenes street 14/24, LV 1048 Riga, Latvia

Phone: 67089255; Fax: +371 7615765

Andris Strakovs, professor, *Dr. habil. chem.*

Riga Technical University, Faculty of Material Science and Applied Chemistry

Address: Azenes street 14/24, LV 1048 Riga, Latvia

Phone: 67089221; Fax: +371 67615765

e-mail: strakovs@latnet.lv

F. Avotiņš, A. Strakovs. 2-Metil-3-amino-4(3H)-hinazolinona atvasinājumu sintēze un raksturojums.

2-Metil-3-amino-4(3H)-hinazolinona kondensācijas reakcijās ar 4-metoksi-, 2,4-dimetoksi-, 2,5-dimetoksi-, 2,3,4-trimetoksi-, 2,4,5-trimetoksi-, 3,4,5-trimetoksi-, 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehīdiem, heliotropīnu un 4-fluorbenzaldehīdu sintezēti atbilstoši 2-metil-3-benzalamino-4(3H)-hinazolinoni (Šifa bāzes). Reaģējot Šifa bāzēm ar NaBH_4 , iegūti 2-metil-3-benzilamino-4(3H)-hinazolinoni, kuri ar hlorūdeņradi dod ūdenī šķīstošus hidrogēnhlorīdus. Sintezētie 2-metil-3-amino-4(3H)-hinazolinona atvasinājumi ir polāros organiskos šķīdinātājos šķīstošas, kušanas temperatūrā nestabīlas, kristāliskas vielas. Sintezēto savienojumu struktūru apstiprina IS un ^1H -KMR spektru dati.

F. Avotiņš, A. Strakovs. Synthesis and characterization of 2-methyl-3-amino-4(3H)-quinazolinone derivatives.

In reactions of 2-methyl-3-amino-4(3H)-quinazolinone with 4-methoxy-, 2,4-dimethoxy-, 2,5-dimethoxy-, 2,3,4-trimethoxy-, 2,4,5-trimethoxy-, 3,4,5-trimethoxy-, 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehydes, heliotropine and 4-fluorobenzaldehyde the corresponding 2-methyl-3-benzalamino-4(3H)-quinazolinones (Schiff bases) have been obtained. Reactions of the above mentioned Schiff bases with NaBH_4 afforded corresponding 2-methyl-3-benzylamino-4(3H)-quinazolinones. These compounds, when treated with hydrogen chloride, gave water soluble hydrogen chloride salts. The synthesized compounds are crystalline substances, soluble in polar organic solvents, unstable at melting temperatures. The structures of obtained 2-methyl-3-benzalamino- and 2-methyl-3-benzylamino-4(3H)-quinazolinones are confirmed by their IR and ^1H -NMR spectra.

Ф. Авотиньш, А. Страковс. Синтез и характеристика производных 2-метил-3-амино-4(3H)-хинозолинона.

Конденсацией 2-метил-3-амино-4(3H)-хинозолинона с 4-метокси-, 2,4-диметокси-, 2,5-диметокси-, 2,3,4-триметокси-, 2,4,5-триметокси-, 3,4,5-триметокси-, 2-гидрокси-3-метоксибензальдегидами, гелиотропином и 4-фторбензальдегидом синтезированы и охарактеризованы соответствующие 2-метил-3-бензальамино-4(3H)-хинозолиноны (Шиффовые основания). Восстановление полученных Шиффовых оснований боргидридом натрия приводит к 2-метил-3-бензиламино-4(3H)-хинозолинонам, которые хлористым водородом дают в воде растворимые гидрохлориды. Синтезированные производные 2-метил-3-амино-4(3H)-хинозолинона представляют собой нестабильные при температуре плавления кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях. Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H спектров.

