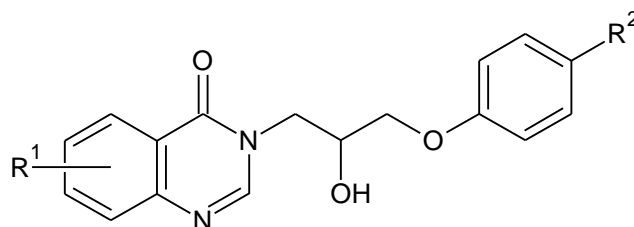


СОДЕРЖАНИЕ НАУЧНОЙ ПРАКТИКИ
студентов V курса фармацевтического факультета ВолгГМУ
по специальности «фармацевтическая химия»

Цель научной практики:

1. Синтез полного массива замещенных производных 3-(3-фенокси-2-оксипропил)хиназолин-4(3H)-она общей формулы – новых потенциальных психотропных и антибактериальных лекарственных веществ:



R ¹	R ²				
	H	CH ₃	Cl	OCH ₃	NO ₂
H	+	+	+	+	+
2-CH ₃	+	+	+	+	+
6-Br	+	+	+	+	+
6-NO ₂	+	+	+	+	+

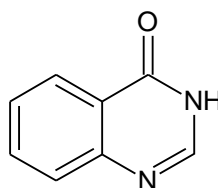
2. Исследование физико-химических (температура плавления, растворимость, хроматографическая подвижность в системе ТСХ) и спектральных (УФ, ИК, ЯМР) свойств новых соединений.
3. Оценка спектра фармакологической активности и токсичности новых соединений методами *in silico*.
4. Нарботка необходимого количества новых веществ для фармакологического скрининга в целях установления

закономерностей «структура – активность». Выявление соединений-лидеров на основе результатов исследования фармакологической активности, наработка этих соединений для углубленного доклинического изучения.

5. Сбор и изучение литературных источников и патентов по теме научной практики, подготовка научных публикаций. Предполагаемые темы публикаций для рабочих подгрупп студентов:
- Алкилирование 6-бромхиназолин-4(3*H*)-она фенилглицидиловыми эфирами.
 - Синтез новых производных 2-метил-3-(3-фенокси-2-оксипропил)-хиназолин-4(3*H*)-она.
 - Синтез новых 3-замещенных производных 6-нитрохиназолин-4(3*H*)-она как потенциальных фармакологически активных веществ.
6. Подготовка презентаций для зачетного занятия по научной практике.

ПРИМЕРЫ СИНТЕЗОВ

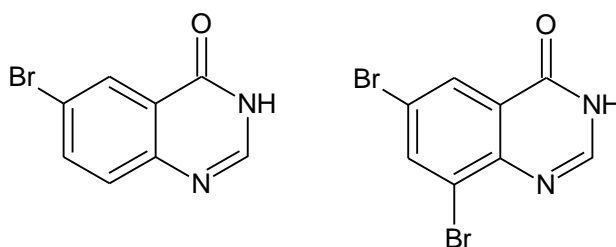
Хиназолин-4(3*H*)-он.



Смесь 100 мл (0,772 моль) метилового эфира антраниловой кислоты и 100 мл (2,516 моль) формамида в колбе Эрленмейера объемом 1 л, снабженной термометром и газоотводной трубкой, нагревают на электроплитке при периодическом перемешивании до начала кипения. При температуре реакционной массы 60 °С она становится гомогенной, при 170 °С закипает с интенсивным выделением аммиака, воды и метилового спирта, которые отводят с помощью водоструйного насоса. После достижения реакционной

массой температуры 200-205 °С (через 15-20 мин после начала реакции) нагревание продолжают в течение 30 мин, при этом общий объем жидкости уменьшается приблизительно на 1/3 и она приобретает яркий желто-оранжевый цвет. Максимальная температура составляет 210-215 °С. Реакционную массу охлаждают до 95-100 °С и добавляют к ней в один прием 500 мл кипящей воды. Образовавшийся прозрачный раствор охлаждают сначала до комнатной температуры, а затем выдерживают в холодильнике в течение суток. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 3 раза по 50 мл холодной воды, сушат на воздухе и получают 78,5 г хиназолин-4(3H)-она в виде светло-желтого рыхлого кристаллического вещества, выход 69%. Повторная перекристаллизация из воды дает аналитически чистый продукт, Т. пл. = 216,5-219 °С [Aldrich: Т. пл. = 216-219 °С].

6-Бромхиназолин-4(3H)-он и 6,8-дибромхиназолин-4(3H)-он.



К перемешиваемому при комнатной температуре раствору 10,0 г (68,4 ммоль) хиназолин-4(3H)-она в смеси 100 мл ледяной уксусной кислоты и 50 мл воды добавляют в один прием 15,0 мл (292,8 ммоль) брома, в результате чего быстро образуется комплекс брома с хиназолин-4(3H)-оном в виде обильного желто-оранжевого осадка. Температуру реакционной массы повышают в течение 30 мин до 80-85 °С, перемешивают в течение 12 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре смесью 20 мл ледяной уксусной кислоты и 10 мл воды, суспендируют в 10 мл воды, добавляют 2 мл концентрированного гидроксида аммония и выдерживают в течение ночи в холодильнике. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 10 мл

холодной воды, сушат на воздухе и получают 2,4 г (12%) 6,8-дибромхиназолин-4(3*H*)-она в виде светло-бежевого игольчатого кристаллического вещества, Т. пл. > 350 °С.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 8,18 д (1H, 2 Гц, H⁷); 8,23 с (1H, H²); 8,29 д (1H, 2 Гц, H⁵); 12,36 уш. с (1H, NH).

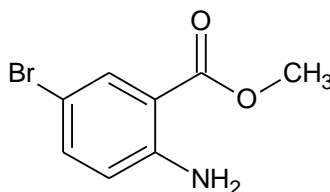
Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 119,29; 123,64; 125,49; 128,17; 139,81; 145,83; 147,22; 159,49.

К фильтрату реакционной массы осторожно при перемешивании и охлаждении добавляют 50 мл концентрированного гидроксида аммония, образовавшуюся суспензию выдерживают в течение ночи в холодильнике, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 50 мл холодной воды, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 50 мл диметилформаида и получают 9,9 г (64%) 6-бромхиназолин-4(3*H*)-она в виде светло-желтого кристаллического вещества, Т. пл. = 264-267 °С.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7,57 д (1H, 9 Гц, H⁸); 7,89 дд (1H, 2 Гц, 9 Гц, H⁷); 8,11 с (1H, H²); 8,14 д (1H, 2 Гц, H⁵); 12,36 уш. с (1H, NH).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 119,48; 124,51; 128,24; 129,87; 137,38; 146,30; 147,99; 159,94.

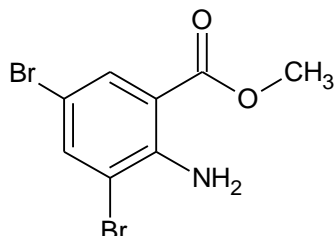
Метилловый эфир 2-амино-5-бромбензойной кислоты.



К перемешиваемому при комнатной температуре раствору 10,0 мл (77,3 ммоль) метилового эфира антраниловой кислоты в 100 мл безводного диметилформаида добавляют в один прием 13,5 г (75,9 ммоль) N-бромсукцинимид и перемешивают при комнатной температуре в течение суток. Реакционную массу выливают в 500 мл холодной воды, перемешивают, выдерживают в течение ночи при температуре 0-5 °С, образовавшийся осадок

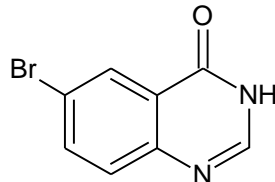
отфильтровывают, промывают на фильтре 100 мл холодной воды, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 25 мл изопропилового спирта и получают 12,3 г (69%) белого кристаллического вещества, Т. пл. 72-75 °С.

Метилловый эфир 2-амино-3,5-дибромбензойной кислоты.



Получают аналогично, но используют 28,0 г (160,1 ммоль) N-бромсукцинимиды. Перекристаллизация продукта-сырца из 100 мл изопропилового спирта дает 20,6 г (86%) г светло-желтого кристаллического вещества, Т. пл. 89,5-92,5 °С.

6-Бромхиназолин-4(3H)-он.

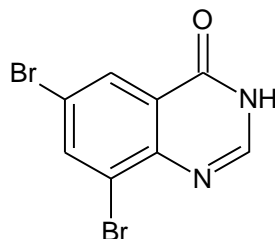


Раствор 10,0 г (43,5 ммоль) метилового эфира 2-амино-5-бромбензойной кислоты в 25 мл безводного формамида кипятят в течение 60 мин, охлаждают, добавляют 50 мл воды, перемешивают, доводят до кипения, охлаждают и выдерживают в течение ночи при температуре 0-5 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 50 мл диметилформамида и получают 8,1 г (83%) светло-желтого кристаллического в-ва, Т. пл. 265-268 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,57 д (1H, 9 Гц, H⁸); 7,89 дд (1H, 2 Гц, 9 Гц, H⁷); 8,11 с (1H, H²); 8,14 д (1H, 2 Гц, H⁵); 12,36 уш. с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 119,48; 124,51; 128,24; 129,87; 137,38; 146,30; 147,99; 159,94.

6,8-Дибромхиназолин-4(3H)-он.

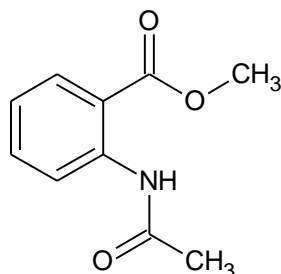


Получают аналогично, но используют 10,0 г (32,4 ммоль) метилового эфира 2-амино-3,5-дибромбензойной кислоты (III). Перекристаллизация продукта-сырца из 75 мл диметилформамида дает 6,8 г (69%) светло-бежевого игольчатого кристаллического в-ва, Т. пл. 358-360 °С (разл.).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8,18 д (1H, 2 Гц, H⁷); 8,23 с (1H, H²); 8,29 д (1H, 2 Гц, H⁵); 12,36 уш. с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 119,29; 123,64; 125,49; 128,17; 139,81; 145,83; 147,22; 159,49.

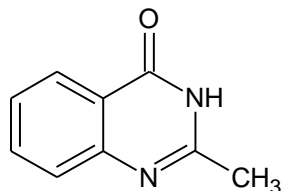
Метилловый эфир 2-ацетиламинобензойной кислоты.



К перемешиваемому раствору 25,0 мл (0,193 моль) метилового эфира антралиловой кислоты и 25,0 мл (0,247 моль) пиридина в 100 мл безводного 1,2-дихлорэтана при охлаждении на ледяной бане добавляют в течение 10 мин 20,0 мл (0,265 моль) уксусного ангидрида. Перемешивают при охлаждении 15 мин и 1 ч при комнатной температуре. Реакционную массу последовательно промывают 100 мл воды, 100 мл 5% хлористоводородной кислоты, 100 мл воды, сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса при температуре бани 80-85 °С. Охлаждают до комнатной температуры, закристаллизовавшийся остаток

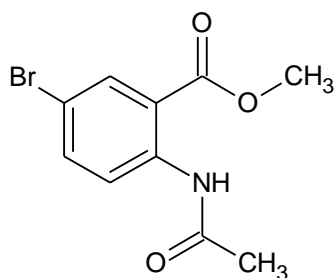
измельчают, сушат в вакууме при остаточном давлении 4-5 мм рт. ст. и получают 36,5 г белого кристаллического вещества, выход 98%, Т. пл. = 98-100 °С.

2-Метилхиназолин-4(3H)-он.



В стальной толстостенный герметично закрытый сосуд объемом 75 мл помещают 15,0 г (77,6 ммоль) метилового эфира 2-ацетиламинобензойной кислоты, 50 мл (~ 600 ммоль) концентрированного водного гидроксида аммония (d = 0,90) и нагревают на кипящей водяной бане в течение 4 ч, каждые 5-10 мин интенсивно встряхивая. Охлаждают до комнатной температуры, выдерживают в течение суток в холодильнике, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 2 раза по 20 мл ледяной воды, сушат на воздухе и получают 7,25 г светло-желтого кристаллического вещества, выход 58%, Т. пл. = 235-237 °С [Aldrich: Т. пл. 231-233 °С].

Метилловый эфир 2-ацетиламино-5-бромбензойной кислоты.



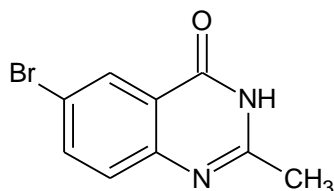
К перемешиваемому при комнатной температуре раствору 15,0 г (77,6 ммоль) метилового эфира 2-ацетиламинобензойной кислоты в 100 мл безводного диметилформаида добавляют порциями в течение 15 мин 14,0 г (80,4 ммоль) N-бромсукцинимид, перемешивают 8 ч при комнатной температуре и оставляют в темном месте на 2 суток. Реакционную массу выливают в 500 мл воды, перемешивают, выдерживают в течение ночи в

холодильнике, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 100 мл холодной воды, сушат на воздухе и получают 19,9 г (94%) белого кристаллического игольчатого вещества, Т. пл. = 132,5-134 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,12 с (3H, CH_3); 3,87 с (3H, OCH_3); 7,71 дд (1H, 9 Гц, 2 Гц, H^3); 7,95 д (1H, 2 Гц, H^6); 8,19 дд (1H, 9 Гц, 2 Гц, H^4); 10,38 уш. с. (1 H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27,86; 55,94; 117,79; 132,02; 126,53; 135,67; 139,64; 142,34; 169,58; 171,83.

2-Метил-6-бромхиназолин-4(3H)-он.

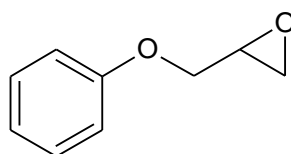


Смесь 15,0 г (55,1 ммоль) метилового эфира 2-ацетиламино-5-бромбензойной кислоты и 50 мл концентрированного гидроксида аммония нагревают на кипящей водяной бане в стальном герметичном сосуде в течение 8 ч при периодическом (каждые 15-20 мин) встряхивании и оставляют на ночь при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 25 мл холодной воды, сушат на воздухе и получают 7,3 г (55%) белого кристаллического вещества, Т. пл. = 298-301 °С.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,33 с (3H, CH_3); 7,47 д (1H, 8 Гц, H^8); 7,84 д (1H, 8 Гц, H^7); 8,12 с (1H, H^5); 11,86 уш. с (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24,83; 121,41; 125,73; 131,18; 132,27; 140,26; 151,32; 158,42; 163,94.

Фенилглицидиловый эфир.



К раствору 40,0 г (0,425 моль) фенола и 25,0 г (0,425 моль) 95 %-ного калия гидроксида в 100 мл воды добавляют при начальной температуре 20-25 °С 40,0 мл (0,511 моль) свежеперегнанного эпихлоргидрина и интенсивно перемешивают в течение 30 мин, постепенно повышая температуру раствора до 90-95 °С. После достижения указанной температуры реакционную массу перемешивают еще 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 100 мл бензола, органический слой отделяют, промывают 100 мл воды, сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают на кипящей водяной бане в вакууме водоструйного насоса. Остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с Т. кип. 130-135 °С (10 мм рт. ст.), и получают 51,7 г (81%) фенилглицидилового эфира в виде вязкой бесцветной жидкости, n_D^{20} 1,5312.