

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 547.854

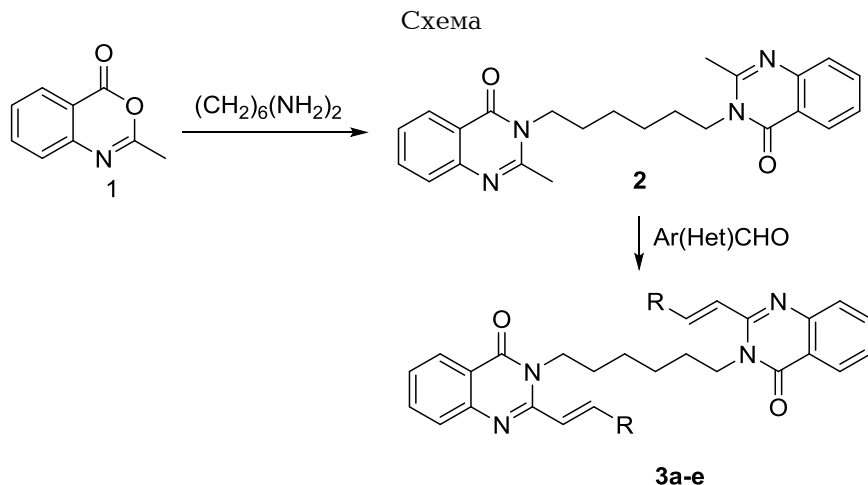
НОВЫЕ ГИБКИЕ СТРУКТУРЫ НА ОСНОВЕ БИС-СТИРИЛХИНАЗОЛИНОВ

Интерес к синтезу хиназолинов в значительной степени обусловлен проявляемой ими высокой противоопухолевой активностью, обусловленной, прежде всего, способностью ингибировать киназы Аутога-серин /треониновые киназы, являющиеся одними из ключевых ферментов, регулирующих клеточное деление [1]. Актуальность данного утверждения подтверждается тем, что за последние 20 лет в клиническую практику вошел ряд противоопухолевых препаратов — производных хиназолина, в частности, лапатиниб, эрлотиниб, гефитиниб [2]. В то же время среди замещенных хиназолинов до настоящего времени одними из наименее изученных остаются стирилхиназолины, хотя и среди них обнаружены производные с выраженной антимитотической активностью в системах *in vitro* и *in vivo* [3]. Еще менее изученным является класс бис-хиназолинов, о которых в литературе имеются лишь эпизодические упоминания [4, 5].

С учетом того, что в последнее время возрос интерес к синтезу молекул-гибридов, в которых объединение двух гетероциклических фармакофорных фрагментов приводит к усилению биологического воздействия, нами синтезированы хиназолины принципиально новой конструкции, в которых два идентичных потенциально биологически активных стирилхиназолина связаны посредством гибкой полиметиленовой цепи. Такая связь обеспечивает одновременно как целостность достаточно объемистой молекулы, так и свободное взаиморасположение различных частей молекулы, что может быть важным в механизме оптимального взаимодействия между рецептором или ферментом и препаратом. С учетом вышеизложенного нами синтезированы димерные 3,3'-гексан-1,6-диилбис[2-[(*E*)-2-арилвинил]хиназолин-4(3H)-оны] (схема).

Взаимодействием 2-метил-4H-3,1-бензоксазин-4-она (1) с 1,6-диаминогексаном в соотношении 2:1 получен бис-хиназолин 2, который вве-

ден во взаимодействие с ароматическими и гетероциклическими альдегидами с образованием бис-стирилпроизводных **3a-e**. Установлено, что взаимодействие бис-2-метилхиназолинов **2** с альдегидами гладко протекает при кипячении исходных соединений в уксусном ангидриде и с хорошими выходами приводит к целевым соединениям.



3a-e: R = Ph (**a**), 4-FC₆H₄ (**b**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**c**), пиридин-3-ил (**d**), тиофен-2-ил (**e**).

Таким образом, нами разработан эффективный метод синтеза бис-стирилхиназолинов, позволяющий быстро и эффективно получать большие ряды стирилзамещенных бис-хиназолинов — веществ, востребованных для прикладных исследований. В заключение подчеркнем, что стирилпроизводные бис-хиназолинов, в которых два или четыре гетероциклических фрагмента связаны посредством гибкого линкера, представляют собой принципиально новый и интересный класс соединений для медицинской и биоорганической химии.

Исследование выполнено в Российско-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии МОН РФ на финансирование научно-исследовательской деятельности РАУ.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "NicoletAvatar 330" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H — на приборе "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Элементный анализ осуществлен на автоматическом элементном анализаторе "ЕА 3000 Eurovector" (Италия). Восходящая тонкослойная хроматография проведена на фильтровальной бумаге ватман (средняя, плотность 90 г/м²), в системе этанол — дихлорэтан, 1:1; проявитель — пары иода.

3,3'-Гексан-1,6-диилбис[(2-метилхиназолин)-4(3Н)-он] (2). Смесь 1.61 г (0.01 моля) 2-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она [6] и 0.58 г (0.005 моля) 1,6-диаминогексана нагревают 4 ч на бане Вуда при 160-170°C. После охлаждения остаток растворяют при нагревании в 30 мл спирта и оставляют на ночь на холоде. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Выход 2.9 г (72%), т.пл. 178-180°C, R_f 0.70. Найдено, %: С 71.59; Н 6.60; N 14.15. $C_{24}H_{26}N_4O_2$. Вычислено, %: С 71.62; Н 6,51; N 13.92. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3442, 3336 (NH), 1685, 1663 (CO), 1609 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6/CCl_4$: 1/3), δ , м. д., Γ : 1.48-1.59 м (4Н, 2-CH₂); 1.68-1.80 м (4Н, 2-CH₂); 2.61 с (6Н, 2-CH₃); 4.01-4.07 м (4Н, 2-NCH₂); 7.38 ддд (2Н, J=7.9, 7.1, 1.2, C₆H₄); 7.49 ддд (2Н, J=8.2, 1.2, 0.6, C₆H₄); 7.66 ддд (2Н, J=8.2, 7.1, 1.6, C₆H₄); 8.10 ддд (2Н, J=7.9, 1.6, 0.6, C₆H₄).

Общий метод синтеза 3,3'-гексан-1,6-диилбис[2-[(Е)-2-арил(гетерил)винил]хиназолин-4(3Н)-онов]. Смесь 2.01 г (0.005 моля) бис-хиназолина 2 и 0.011 моля ароматического или гетероциклического альдегида в 30 мл уксусного ангидрида кипятят 8 ч с обратным холодильником. Раствор упаривают до половины объема, оставляют на холоде, выпавший продукт отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из ДМФА.

3,3'-Гексан-1,6-диилбис[2-[(Е)-2-фенилвинил]хиназолин-4(3Н)-он] (3а). Выход 2.2 г (76%), т.пл. 188-190°C, R_f 0.60. Найдено, %: С 78.73; Н 6.05; N 9.52. $C_{38}H_{34}N_4O_2$. Вычислено, %: С 78.87; Н 5.92; N 9.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1668 (CO), 1611 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6/CCl_4$: 1/3), δ , м. д., Γ : 1.42-1.50 м (4Н, 2-CH₂); 1.68-1.80 м (4Н, 2-CH₂); 4.26-4.33 м (4Н, 2-NCH₂); 7.33-7.44 м (6Н, Ar); 7.38 д (2Н, J=15.3, CH=CH); 7.47 ддд (2Н, J=7.9, 7.1, 1.2, C₆H₄); 7.66 уш.д (2Н, J=8.3); 7.76-7.83 м (6Н, J=7.9, Ar). 7.90 д (2Н, J=15.3, CH=CH); 8.10 дд (2Н, J=7.9, 1.4, C₆H₄).

3,3'-Гексан-1,6-диилбис[2-[(Е)-2-(4-фторфенил)винил]хиназолин-4(3Н)-он] (3б). Выход 2.3 г (75%), т.пл. 246-248°C, R_f 0.56. Найдено, %: С 74.34; Н 5.42; N 8.85. $C_{38}H_{32}F_2N_4O_2$. Вычислено, %: С 74.25; Н 5.25; N 9.11. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1662 (CO), 1600 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6/CCl_4$:1/3), δ , м. д., Γ : 1.41-1.49 м (4Н, 2-CH₂); 1.61-1.73 м (4Н, 2-CH₂); 4.25-4.32 м (4Н, 2-NCH₂); 7.18-7.26 м (4Н, C₆H₄F); 7.34 д (2Н, J=15.3, CH=CH); 7.62 ддд (2Н, J=7.9, 7.1, 1.1, C₆H₄); 7.66 уш.д (2Н, J=8.2, C₆H₄); 7.77-7.88 м (6Н, Ar); 7.89 д (2Н, J=15.3, CH=CH); 8.09 д (2Н, J=7.9, 1.4, C₆H₄).

3,3'-Гексан-1,6-диилбис[2-[(Е)-2-(2,4-дихлорфенил)винил]хиназолин-4(3Н)-он] (3с). Выход 2.8 г (78%), т.пл. 276-278°C, R_f 0.66. Найдено, %: С 63.56; Н 4.47; N 8.00. $C_{38}H_{30}Cl_4N_4O_2$. Вычислено, %: С 63.70; Н 4.22; N 7.82. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1668 (CO), 1607 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6/CCl_4$:1/3), δ , м. д., Γ : 1.37-1.49 м (4Н, 2-CH₂); 1.60-1.72 м (4Н, 2-CH₂); 4.24-4.30 м (4Н, 2-NCH₂); 7.43-7.54 м (4Н, Ar); 7.48 д (2Н, J=15.3, CH=CH); 7.62 д (2Н, J=2.1, 3-Н, C₆H₃); 7.71 уш.д (2Н, J=8.2, C₆H₄); 7.83 ддд (2Н, J=8.2, 7.1, 1.5, C₆H₄). 8.06-8.12 м (4Н, Ar); 8.13 д (2Н, J=15.3, CH=CH).

3,3'-Гексан-1,6-диилбис{2-[(E)-2-пиридин-3-илвинил]хиназолин-4(3H)-он} (3d). Выход 2.5 г (86%), т.пл. 220-221°C, R_f 0.56. Найдено, %: С 74.57; Н 5.73; N 14.30. $C_{36}H_{32}N_6O_2$. Вычислено, %: С 74.46; Н 5.55; N 14.47. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1669 (CO), 1607 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H ($\Delta MCO-d_6/CCl_4$:1/3), δ , м. д., Γ : 1.41-1.49 м (4H, 2-CH₂); 1.62-1.73 м (4H, 2-CH₂); 4.26-4.34 м (4H, 2-NCH₂); 7.43 уш.д (2H, J=8.0, 4.8, H⁵ Пир.); 7.49 ддд (2H, J=8.0, 5.9, 1.2, C₆H₄); 7.53 (2H, J;15.3, CH=CH); 7.68 ддд (2H, J=8.2, 1.2, 0.6, C₆H₄); 7.81 ддд (2H, J;8.2, 7.1, 1.6, C₆H₄); 7.92 д (2H, J=15.3, CH=CH); 8.10 ддд (2H, J=8.0, 1.6, 0.6, H⁶ Пир.); 8.25 ддд (2H, J=8.0, 2.2, 1.6, C₆H₄); 8.54 дд (2H, J=4.8, 1.6, H⁴Пир.); 8.96 д (2H, J=0.6, H² Пир.).

3,3'-Гексан-1,6-диилбис{2-[(E)-2-(2-тиенил)винил]хиназолин-4(3H)-он} (3e). Выход 2.3 г (78 %), т.пл. 208-210 °C, R_f 0,58. Найдено, %: С 69.28; Н 4.90; N 9.23; S 11.00. $C_{34}H_{30}N_4O_2S_2$. Вычислено, %: С 69.13; Н 5.12; N 9.48, S 10.86. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (CO), 1607 (C=C-C=N). Спектр ЯМР 1H ($\Delta MCO-d_6/CCl_4$:1/3), δ , м. д., Γ : 1.44-1.52 м (4H, 2-CH₂); 1.63-1.75 м (4H, 2-CH₂); 4.21-4.29 м (4H, 2-NCH₂); 7.04 д (2H, J=15.3, CH=CH); 7.13 дд (2H, J=4.9, 3.7, H⁴ тιοφен); 7.43-7.50 м (2H, J=7.9, Ar); 7.55-7.67 м (6H, Ar); 7.76-7.83 м (2H, Ar); 8.08 д (2H, J= 15.0, CH=CH); 8.07-8.11 м (2H,Ar).

ՆՈՐ ՃԿՈՒՆ ՆԱՄԱԿԱՐԳԵՐ ԲԻՍ-ՍՏԻՐԻԼՍԽԻՆԱԶՈԼԻՆՆԵՐԻ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ

**Ա. Ա. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ*, Գ. Տ. ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ,
Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ և Գ. Ն. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ**

2-Մեթիլ-4H-3,1-բենզոքսազին-4-ոնի և 1,6-դիամինոհեքսանի փոխազդեցության արդյունքում ստացվել է 3,3'-հեքսան-1,6-դիլբիս[2-[(E)-2-արիլվինիլ]խինազոլին-4(3H)-ոն]: Վերջինս քաղախաթթվի անհիդրիդի միջավայրում փոխազդեցության մեջ է դրվել տարբեր արոմատիկ և հետերոարիլ ալգեհիզներին հետ, ինչի արդյունքում ստացվել են խինազոլինի համապատասխան 2-ստիրիլ ածանցիվներ:

NEW FLEXIBLE STRUCTURES BASED ON BIS-STYRYLQUINAZOLINES

**A. A. HARUTYUNYAN^{1,2*}, G. T. GHUKASYAN¹,
H. A. PANOSYAN² and G. G. DANAGULYAN^{1,2}**

¹Russian-Armenian University

123, H. Emini St., Yerevan, 0051, Armenia

²The Scientific Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

A new convenient method for the synthesis of bis-styrylquinazolines that are recently demanded in fundamental and applied research has been developed. The method enables to obtain rapidly and effectively large series of styryl-substituted heteroaromatic systems connected by a flexible polymethylene linker. By interaction of 2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one with 1,6-diaminohexane, 3,3'-hexane-1,6-diylbis[(2-methylquinazolin)-4(3H)-one] was synthesized. The latter was reacted with aromatic and heterocyc-

lic aldehydes to form the corresponding bis-styryl derivatives. It has been established that the interaction of bis-3-methylquinazolines with aldehydes proceeds smoothly when the initial compounds are boiled in acetic anhydride and leads to the target compounds in good yields.

The proposed method makes it possible to obtain flexible structures that combine the a priori known bioactive (pharmacophore) fragments of quinazoline and aromatic (heteroaryl) systems connected by an π -conjugated ethylene linker.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Bowman K.J., White A., Golding B.T., Griffin R.J., Curtin N.J. // British J. Cancer, 1998, v. 78, №10, p. 1269.
- [2] Ravez S., Castillo-Aguilera O., Depreux P., Goossens L. // Expert Opin. Ther. Patents, 2015, v. 25, №7, p. 1.
- [3] Agbo E.N., Makhafole T.J., Choong Y.S., Mphahlele M.J., Ramasami P.R. // Molecules, 2016, v. 21, p. 28.
- [4] Ammar Y.A., Mohamed Y.A., El-Sharief A.M., El-Gaby M.S.A., Abbas S.Y. // Chem. Sci. J., 2011, v. 15, p. 1.
- [5] Azadbakht R., Khodabandeh M., Keypour H., Abadi R.H.H.B., Rudbaric H.A. // J. Heterocyclic Chem., 2013, v. 50, p. 979.
- [6] Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, v. H27, p. 207.

¹ Российско-Армянский
(Славянский) университет, Ереван
E-mail: gdanag@email.com

² Научно-технологический центр органической
и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

АРУТЮНЯН А. А.^{1,2}
ГУКАСЯН Г. Т.¹
ПАНОСЯН Г. А.²
ДАНАГУЛЯН Г. Г.^{1,2}

Поступило 19 III 2018