

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ 3-АЛЛИЛ- И 3-МЕТАЛЛИЛХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНА

*Е.И. Бахтеева, Д.Г. Ким*

*Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия*

Взаимодействием хиназолин-4(3H)-она с аллил(металлил) галогенидами в присутствии карбоната калия в среде безводного диметилформамида (ДМФА), а также в присутствии гидроксида калия в изопропиловом спирте синтезированы 3-аллилхиназолин-4(3H)-он (2a), 3-(2-метил-2-пропен-1-ил)хиназолин-4(3H)-он (2b). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений имеются сигналы протонов аллильной (металлильной) группы. Сигналы протонов группы  $-\text{NCH}_2$  для соединений 2a,b располагаются при 4,63 и 4,58 м.д. соответственно. В ИК спектрах синтезированных соединений имеются полосы поглощения карбонильной группы в области  $1650\text{--}1660\text{ см}^{-1}$ , что является свидетельством протекания реакции по атому азота. Методом хромато-масс-спектрометрии выявлены основные направления фрагментации N-производных хиназолин-4(3H)-она. В масс-спектрах соединений 2a,b имеется пик молекулярного иона. Для соединения 2a он составляет 63 %, а для 2b – 18 %. Максимальным для обоих соединений является пик  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , образование которого, на наш взгляд, обусловлено тем, что при элиминировании метильного радикала образуются оксазоло[3,2-с]хиназолиновые системы, обладающие ароматичностью. Образование пика  $[\text{M}-\text{H}]^+$  также обусловлено образованием ароматического катиона оксазоло[3,2-с]хиназолиновые системы. Интенсивность пика для 2a составляет 56 %, для 2b – 41 %. В спектрах обоих соединений имеются пики  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ , интенсивность которых составляет 20–25 %. По-видимому, происходит изомеризация с образованием катиона-радикала 4-гидрокси-3-(2-метилпропенил)хиназолиния, который после отщепления гидроксильного радикала образует устойчивый катион 1H-пирроло-[3,2-с]хиназолиния. В масс-спектрах соединений 2a,b присутствуют пики  $[\text{M}-\text{CO}]^+$ , характерные для шестичленных кетонов. Но они имеют низкую интенсивность: для 2a интенсивность пика составляет 3 %, а для 2b всего лишь 1 %. В спектрах соединений 2a,b присутствует пик с  $m/z = 145$ , соответствующий отрыву аллильного (металлильного) радикала и образованию катиона хиназолон-4(3H)-она. Пик с  $m/z = 146$  обусловлен образованием катион-радикала исходного хиназола в результате отрыва аллена. В масс-спектрах обоих соединений имеется пик аллильного катиона ( $m/z = 1$ ) и металлильного катиона ( $m/z = 55$ ) соответственно.

*Ключевые слова:* хиназолин-4(3H)-он, 3-аллилхиназолин-4(3H)-он, 3-(2-метил-2-пропен-1-ил)хиназолин-4(3H)-он, оксазоло[3,2-с]хиназолин, алкилирование, хромато-масс-спектрометрия, фрагментация.

### Введение

Неослабевающий интерес к методам синтеза производных хиназолин-4(3H)-онов связан с использованием их в медицинской практике и с проявлением ими разнообразной биологической активности. Так, производные хиназолина проявляют бронхолитические, антидепрессантные, антигипертензивные, анальгетические, седативные и бактерицидные свойства [1–4]. Производные хиназола используются в качестве седативных, снотворных, противосудорожных, бронхолитических средств [5, 6]. Они усиливают действие барбитуратов, анальгетиков, нейролептиков и кодеина. Производные хиназолинонов, содержащие радиоактивный иод, используются в диагностике и лечении раковых заболеваний [7].

В связи с этим синтез новых соединений хиназолинового ряда является актуальной задачей. Целью настоящей работы является синтез аллильных производных хиназолин-4(3*H*)-она и их исследование методом хроматомасс-спектрометрии.

### Обсуждение результатов

В литературе известен ряд методов синтеза производных хиназолин-4(3*H*)-онов из антралиновой кислоты: под действием гидразина в присутствии ацетилхлорида [8]; триэтил- и триметилортоформиата с аминами в присутствии катализатора аммоний-церий (IV) нитрата [9]; уксусного ангидрида с дальнейшим взаимодействием полученного *N*-ацетилпроизводного с различными аминами [10].

3-Замещенные хиназолинонов получают взаимодействием 3-аминохиназолонов с различными реагентами: при нагревании с цианоуксусным эфиром [11], с циннамоилхлоридом в безводном пиридине [12], с фенилизотиоцианатом или финилизотиоцианатом [13], с *n*-ацетамидобензенсульфонилхлоридом в щелочной среде [14], с 2-хлорхинолин-3-карбальдегидом в этаноле [15].

4-Триметилсилилоксихиназолин, полученный кипячением хиназолин-4(3*H*)-она в избытке гексаметилдисилазана в присутствии каталитических количеств хлорида аммония, алкилируется фенацилбромидом в среде 1,2-дихлорэтана с образованием 3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3*H*)-она [16]. Замещенные производные хиназолонов получают также взаимодействием 2-метил-, 6-бром- и 6-нитрохиназолин-4(3*H*)-онов с алифатическими и ароматическими хлорметил- и бромметилкетонами [17].

Установлено, что взаимодействие калиевой соли незамещенного хиназолин-4(3*H*)-она в среде безводного диметилформамида с различными 2-феноксипропилами протекает селективно по атому N-3 и не затрагивает другие атомы хиназолиновой системы [18].

3-алкил(аллил)производные хиназолин-4(3*H*)-она получают взаимодействием POCl<sub>3</sub> с производными 2-аминобензамида в ДМФА [19]. В литературе встречаются методы алкилирования хиназолин-4(3*H*)-она аллил бромидом в толуоле в присутствии KOH и бромида тетрабутиламмония [20]; взаимодействие хиназолин-4(3*H*)-она с аллил хлоридом в толуоле в присутствии Тетраakis(трифенилфосфин)палладия при нагревании [21]. Взаимодействием 4-хлорхиназолина с аллилоксидом натрия в статье [22] получают 4-аллилхиназолин-4(3*H*)-он, из которого нагреванием до 200 °С в атмосфере азота получают 3-аллилхиназолин-4(3*H*)-он. Авторами статьи [23] приводится метод алкилирования аллилбромидом в толуоле в присутствии бромида тетрабутиламмония и 3-метилимидазола.

Ранее было показано, что хиназолин-4(3*H*)-он реагирует с аллилбромидом в 2-пропанолу в присутствии гидроксида калия с образованием *N*-аллильного производного [24].

В настоящей работе нами предложен простой способ алкилирования хиназолин-4(3*H*)-она (1) 3-хлор-2-метилпропеном, в 2-пропанолу в присутствии гидроксида калия и аллилбромидом в ДМФА в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. При этом алкилирование протекает по атому азота с образованием 3-аллилхиназолин-4(3*H*)-она (2а), 3-(2-метил-2-пропен-1-ил)хиназолин-4(3*H*)-она (2б).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений 2а,б имеются сигналы протонов аллильной (металлильной) группы. Сигналы протонов группы -NCH<sub>2</sub> для соединений 2а,б располагаются при 4,63 и 4,58 м.д. соответственно.

В ИК-спектрах соединений 2 а,б имеются полосы поглощения карбонильной группы в области 1650–1660 см<sup>-1</sup>, что является свидетельством протекания реакции по атому азота.

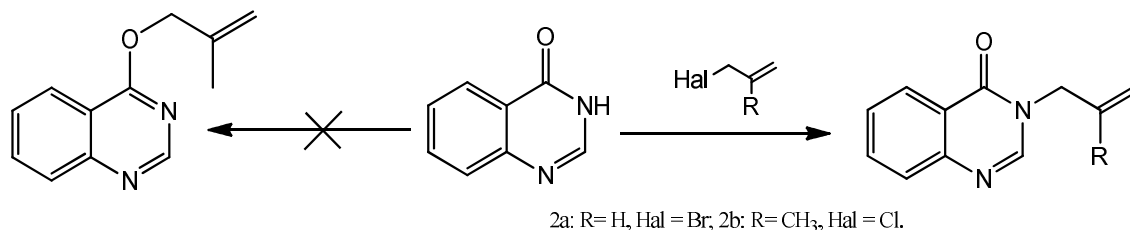


Схема 1. Алкилирование хиназолин-4(3*H*)-она

В масс-спектрах соединений 2a,b (рис. 1 и 2) имеется пик молекулярного иона. Для соединения 2a он составляет 63 %, а для 2b – 18 %. Максимальным в обоих случаях является пик  $[M-CH_3]^+$ , что на наш взгляд, обусловлено тем, что при элиминировании метильного радикала образуются оксазоло[3,2-с]хиназолиновые системы F<sub>1</sub>, обладающие ароматичностью.

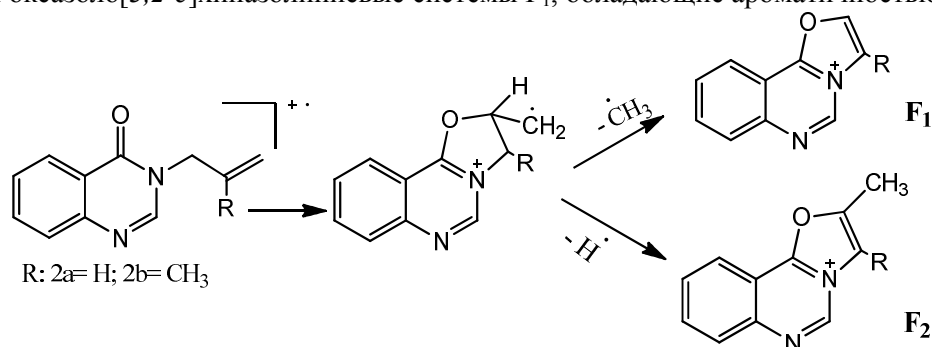


Схема 2. Образование оксазоло[3,2-с]хиназолиновых систем

Интенсивность пика  $[M-H]^+$  сравнительно высокая. Так, для 2a составляет 56 %, для 2b – 41 %, что также обусловлено образованием ароматического катиона F<sub>2</sub>.

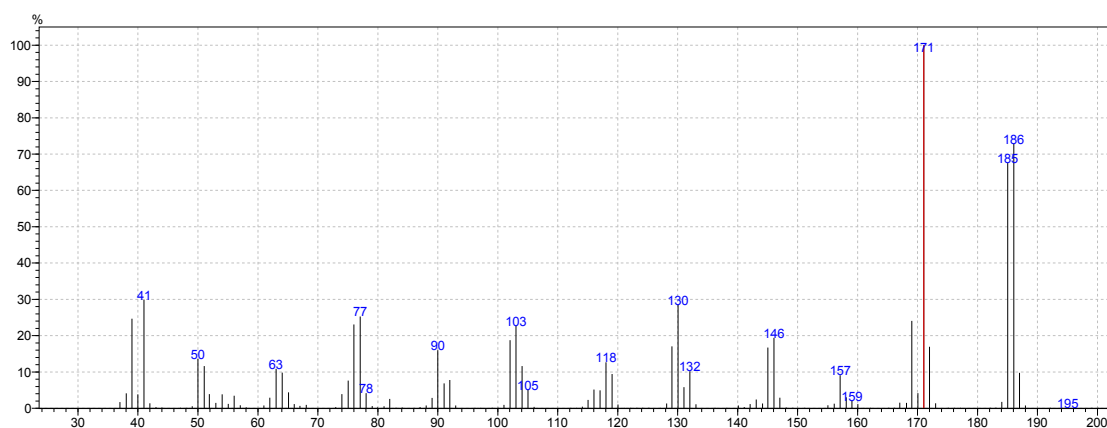


Рис. 1. Масс-спектр 3-аллилхиназолин-4(3H)-она

В спектрах обоих соединений имеются пики  $[M-OH]^+$ , их интенсивность составляет 20–25 %. По-видимому, происходит изомеризация с образованием катиона-радикала F<sub>3</sub>, который после отщепления гидроксильного радикала образует устойчивый катион 1H-пирроло[3,2-с]хиназолиния (F<sub>4</sub>).

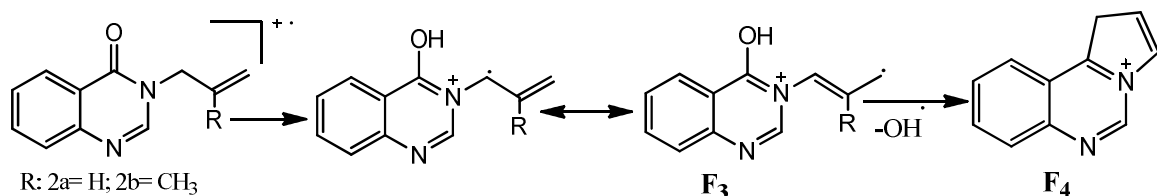


Схема 3. Образование катиона 1H-пирроло[3,2-с]хиназолиния

Известно, что шестичленные кетоны распадаются с элиминированием CO [25]. В масс-спектрах соединений 2a,b пики  $[M-CO]^+$  присутствуют, но имеют низкую интенсивность (F<sub>5</sub>). Для 2a интенсивность пика составляет 3 %, а для 2b всего лишь 1 %.

Найдено, что в спектрах соединений 2a,b присутствует пик с  $m/z = 103$ . На наш взгляд, он принадлежит катион-радикалу азетобензолу (F<sub>6</sub>), образуемому в результате отрыва аллилизотиоцианата. В спектрах обоих соединений присутствует пик с  $m/z = 145$  (F<sub>7</sub>), соответствующий отрыву аллильного (металлильного) радикала и образованию катиона

## Органическая химия

хиназолон-4(3*H*)-она. При отрыве HCN от катиона F<sub>7</sub> происходит образование пика F<sub>8</sub> с  $m/z = 118$ . Для соединения 2b интенсивность пика составляет 8 %, а для 2a – 14 %. Появление в спектре пика с  $m/z = 118$  можно объяснить и образованием бензимидазола F<sub>9</sub>, которое протекает при отщеплении молекулы аллена от катион-радикала F<sub>5</sub>.

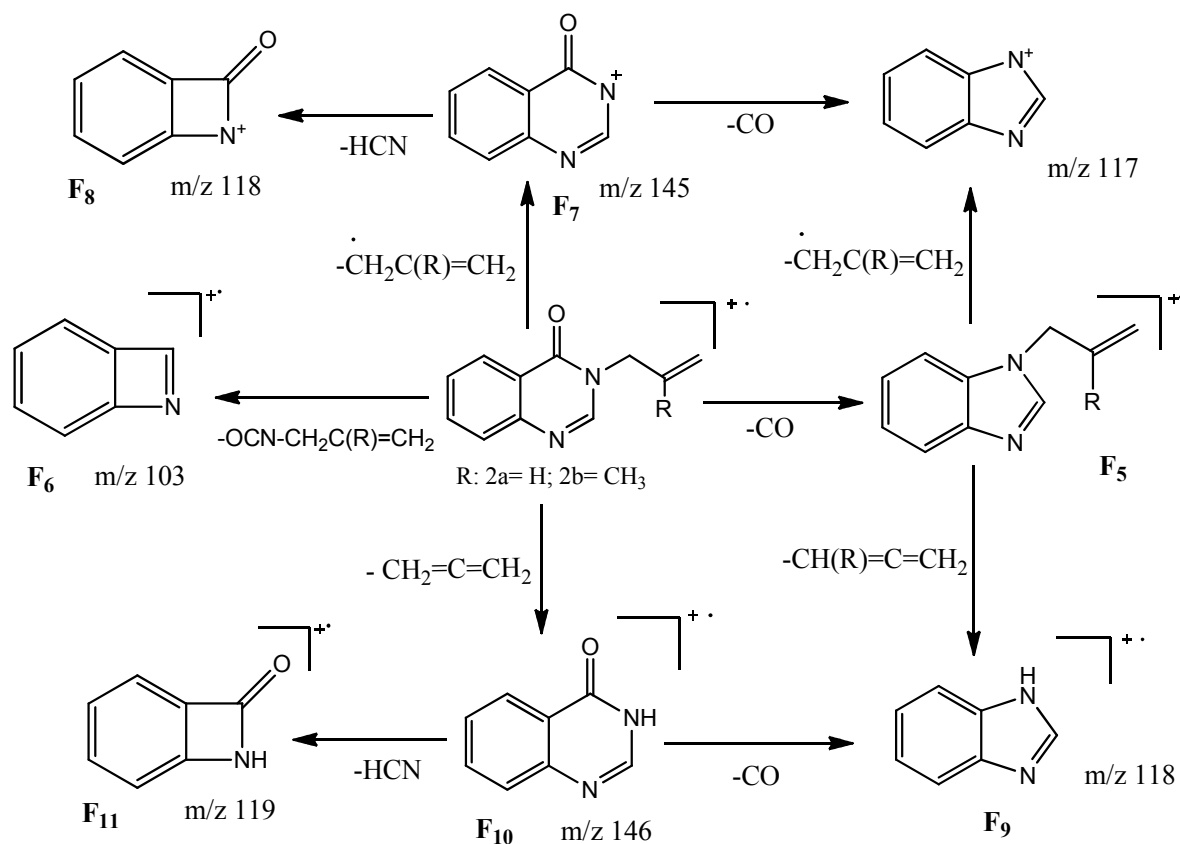


Схема 4. Фрагментация 3-аллилхиназолин-4(3*H*)-она и 3-(2-метил-2-пропен-1-ил)хиназолин-4(3*H*)-она

Пик с  $m/z = 146$  обусловлен образованием катион-радикала исходного хиназолона (F<sub>8</sub>) в результате отрыва аллена. В масс-спектрах соединений 2a,b имеется пик аллильного катиона ( $m/z = 41$ ) и метилаллильного катиона ( $m/z = 55$ ) соответственно.

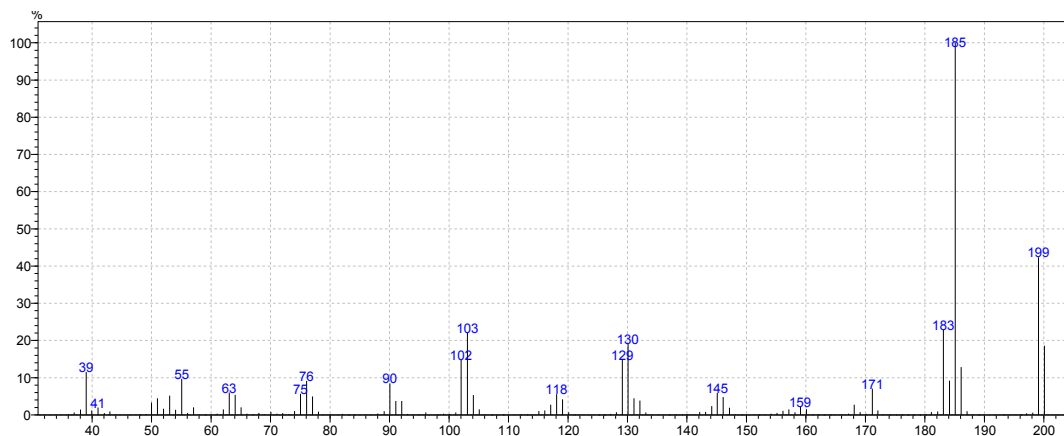


Рис. 2 Масс-спектр 3-(2-метил-2-пропен-1-ил)хиназолин-4(3*H*)-она

### Экспериментальная часть

Масс-спектры продуктов термического превращения гидроксида N-аллилхинолина снимали на приборе GCMS-QP2010 Ultra фирмы «Shimadzu» при энергии ионизирующих электронов 70 эВ и температуре ионного источника 200 °С. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H полученных соединений записаны в спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на ИК-спектрометре с Фурье-преобразованием Bruker «Tensor 27», диапазон измерений 400–4000 см<sup>-1</sup>, разрешение <1 см<sup>-1</sup>.

**3-Аллилхиназолин-4(3H)-он (2a).** К 0,73 г (0,005 моль) хиназолин-4(3H)-она и 2,78 г (0,02 моль) прокаленного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> приливают 15 мл ДМФА и нагревают с обратным холодильником в течение 15 мин. К горячему раствору прибавляют 0,87 мл (0,01 моль) аллилбромида. Кипятят с обратным холодильником 3 ч. Фильтруют, растворитель отгоняют на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывают из гексана. Выход 0,605 г (65 %), т. пл. 50 °С.

Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 186 [M] (63), 185 [M-H]<sup>+</sup> (56), 172 (13), 171 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 169 [M-OH]<sup>+</sup> (20), 157 (7), 146 [M-CH<sub>2</sub>=C=CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (16), 145 [M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (14), 132 (8), 130 (24), 129 (14), 119 [M-CN-CH<sub>2</sub>=C=CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (8), 118 [M-OC-CH<sub>2</sub>=C=CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (11), 103 [M-OCN-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (20), 102 (16), 91 (6), 90 (13), 77 (21), 76 (20), 64 (9), 63 (9), 51 (10), 50 (12), 41 [M-C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (26).

Пики интенсивностью менее 5 % не учитывались.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д., J/Гц): 4.63 (2H, тд, J 5.45, J 1.46 Гц, NCH<sub>2</sub>), 5.15 (1H, ддд, J 17.18, J 2.90, J 1.39 Гц, =CH<sub>2</sub>), 5.22 (1H, м, =CH<sub>2</sub>), 6.02 (1H, м, -CH=), 7.56 (1H, т, 6-H), 7.70 (1H, дд, J 7.70, J 0.45 Гц, 5-H), 7.85 (1H, т, 7-H), 8.17 (1H, дд, J 1.50, J 7.97 Гц, 8-H), 8.36 (1H, с, 2-H).

**3-(2-Метил-2-пропен-1-ил)хиназолин-4(3H)-она (2b).** К 0,73 г (0,005 моль) хиназолин-4(3H)-она и 0,56 г (0,01 моль) KOH в 3 мл воды приливают 15 мл 2-пропанола и нагревают. К горячему раствору прибавляют 0,97 мл (0,01 моль) металлилхлорида. Кипятят с обратным холодильником 2 ч. Растворитель отгоняют на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывают из гексана. Выход 0,703 г (70 %), т. пл. 39 °С.

Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 200 [M] (18), 199 [M-H]<sup>+</sup> (41), 186 (13), 185 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 184 (9), 183 [M-OH]<sup>+</sup> (22), 171 (7), 145 [M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (6), 130 (19), 129 (14), 103 [M-OCN-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (22), 102 (15), 90 (8), 76 (9), 63 (6), 55 [M-C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (10), 39 (12).

Пики интенсивностью менее 5 % не учитывались.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д., J/Гц): 1.76 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.58 (2H, с, NCH<sub>2</sub>), 4.62 (1H, с, =CH<sub>2</sub>), 4.91 (1H, м, =CH<sub>2</sub>), 7.57 (1H, м, 6-H), 7.72 (1H, д, J 8.13 Гц, 5-H), 7.85 (1H, м, 7-H), 8.18 (1H, м, 8-H), 8.31 (1H, с, 2-H).

### Выводы

Алкилированием хиназолин-4(3H)-она 3-хлор-2-метилпропеном в 2-пропаноле в присутствии гидроксида калия и аллилбромидом в ДМФА в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> синтезированы 3-аллилхиназолин-4(3H)-он и 3-(2-метил-2-пропен-1-ил)хиназолин-4(3H)-он, структура которых подтверждена методами ЯМР <sup>1</sup>H, ИК спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии. В масс-спектрах соединений 2a,b имеются пики молекулярных ионов. Фрагментация происходит, главным образом, с элиминированием молекул CO, аллена, аллилизотиоцианата и радикалов аллила, гидроксила, водорода и метила.

**Статья выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания (номер государственной регистрации 4.9665.2017/8.9).**

### Литература

1. Fryer, R.I. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XXXVII. Synthesis and rearrangements of substituted 5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine / R.I. Fryer, J.V. Earley, L.H. Sternbach // Journal of Organic chemistry. – 1967. – № 32. – P. 3798–3802.

2. Antibacterial effect of substituted 4-quinazolylylhydrazies and their arylhydrazones determined by a modified microdilution method / S. Jantová, D. Hudecová, S. Stankovský et al. // *Folia Microbiol.* – 1995. – № 40. – P. 611–614.
3. Michael, J.P. Quinoline, quinazoline and acridon alkaloids / J.P. Michael // *Natural product reports.* – 1999. – Vol. 16. – P. 697–709.
4. Synthesis, antiviral and cytotoxic activity of 6-bromo-2,3-disubstituted 4(3H)-quinazolinones / M. Dinakaran, P. Selvam, E. DeClercq et al. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2003. – V. 26, № 9. – P. 1278–1282.
5. Крылов, Ю.Ф. Фармакология / Ю.Ф. Крылов, В.М. Бобырев. – М., 1999. – [https://www.rlsnet.ru/books\\_book\\_id\\_4\\_page\\_47.htm](https://www.rlsnet.ru/books_book_id_4_page_47.htm).
6. Recent advances in the structural library of functionalized quinazoline and quinazolinone scaffolds: Synthetic approaches and multifarious applications / I. Khan, A. Ibrar, N. Abbas et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2014. – № 76. – P. 193–244.
7. Меликян, Г.С. Новый подход к синтезу 3-замещённых хиназолин-4-онов на базе антранилового эфира / Г.С. Меликян, А.А. Ованнисян, Л.А. Аристакесян // *Учёные записки ереванского государственного университета. Химия и биология.* – 2010. – С. 33–37.
8. Classical and microwave assisted synthesis of new 4-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylazo)-N-(2-substituted-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)benzenesulfonamide derivatives and their antimicrobial activities / N.A. Sojitra, R.B. Dixit, R.K. Patel et al. // *Journal of Saudi chemical society.* – 2016. – Vol. 20. – P. 29–37.
9. Wang, M. Synthesis of 3-substituted 4(3H)-quinazolinones catalysed by ceric ammonium nitrate / M. Wang, Z.G. Song, T.T. Zhang // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2010. – Vol. 46, № 5. – P. 581–584.
10. Хохлов, П.С. Синтез 3-гидрокси и 3-алкокси-2-сульфанилхиназолин-4(3H)-онов и их реакции с алкилирующими и ацилирующими агентами / П.С. Хохлов, В.Н. Осипов, А.В. Рощин // *Известия академии наук. Серия химическая.* – 2011. – № 1. – С. 146–149.
11. Synthesis and antimicrobial activity of some newer 6-iodo-2-methyl-3-substituted-4 (3H) quinazolinones / Y.A. Mohamed, M.A. Aziza, F.M. Salama et al. // *Journal Serbian chemical society.* – 1992. – Vol. 57. – P. 629–629.
12. Synthesis of some new substituted iodoquinazoline derivatives and their antimicrobial screening / A.M. Alafeefy, A.S. El-Azab, M.A. Mohamed et al. // *Journal of Saudi Chemical Society.* – 2011. – № 15. – С. 319–325.
13. Abdallah, M.A. Convenient Synthesis of 6H-[1,2,4,5]Tetrazino[3,2-*b*]quinazolin-6-ones / M.A. Abdallah // *Chemical Monthly.* – 2001. – № 132. – С. 959–965.
14. Microwave promoted synthesis and antimicrobial activity of 3-thiazole substituted 2-styryl-4 (3H)-quinazolinone derivatives / C.L. Jagani, N.A. Sojitra, S.F. Vanparia et al. // *Journal of Saudi Chemical Society.* – 2012. – Vol. 16, № 4. – С. 363–369.
15. Desai, N.C. Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolinone-thiazolidine-quinoline compounds / N.C. Desai, A. Dodiya, N. Shihory // *Journal of Saudi Chemical Society.* – 2013. – Vol. 17. – С. 259–267.
16. Alagarsamy, V. Synthesis and pharmacological investigation of novel 1-substituted-4-(4-substituted phenyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones as a new class of *H1*-antihistamine agents / V. Alagarsamy, R. Giridhar, M.R. Yadav // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2006. – V. 58. – P. 1249–1255.
17. Синтез алифатических и ароматических кетонов хиназолинового ряда / Е.Г. Глухова, Т.П. Озерова, Г.Н. Солодунова и др. // *Волгоградский научно-медицинский журнал.* – 2014. – № 1 (41). – С. 23–25.
18. Алкилирование производных хиназолин-4(3H)-она 2-феноксипропиламидами / Т.П. Озерова, Е.А. Солодунова, Ю.В. Арчакова и др. // *Современные пробл. науки образования.* – 2011. – № 6. – 5 с.
19. Vilsmeier Reagent: An Efficient Reagent for the Transformation of 2-Aminobenzamides into Quinazolin-4 (3 H)-one Derivatives / S. Farzipour, M. Saeedi, M. Mahdavi et al. // *Synthetic Communications.* – 2014. – Vol. 44, № 4. – С. 481–487.

20. Synthesis and antifungal bioactivities of 3-alkylquinazolin-4-one derivatives / G. Ouyang, P. Zhang, G. Xu et al. // *Molecules*. – 2006. – Vol. 11, № 6. – С. 383–392.
21. Kumar D. Highly chemo- and regioselective allylic substitution with tautomerizable heteroarenes / D. Kumar, S.R. Vemula, G.R. Cook // *Green Chemistry*. – 2015. – Vol. 17, № 8. – С. 4300–4306.
22. The demonstration of normal O→N Claisen rearrangement in purines / D. Ranganathan, R. Rathi, K. Keshavan et al. // *Tetrahedron*. – 1986. – Vol. 42, № 17. – С. 4873–4878.
23. Synthesis and Antifungal Activities of N3-Substituted Quinazolin-4-one Catalyzed by 3-Methylimidazole Ionic Liquids / G. Liu, C. P. Liu, C. N. Ji, et al. // *Asian Journal of Chemistry*. – 2013. – Vol. 25. – № 17. – С. 9853.
24. Синтез и свойства аллильных производных 4-оксо(тиоксо)хиназолина / Е.В. Смолина, Е. В. Бондин, Е.В. Подкопаева и др. // *Вестник Челябинского государственного университета. Серия «Химия»*. – 2004. – Т. 4. – № 1. – С. 40–43.
25. Лебедев, А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии / А.Т. Лебедев – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 493 с.

**Бахтеева Евгения Игоревна** – аспирант кафедры прикладной и теоретической химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76. E-mail: evgesheck@mail.ru

**Ким Дмитрий Гымнанович** – доктор химических наук, профессор, кафедра прикладной и теоретической химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76. E-mail: kim\_dg48@mail.ru

*Поступила в редакцию 28 февраля 2018 г.*

DOI: 10.14529/chem180202

## SYNTHESIS AND STUDY OF 3-ALLYL AND 3-METHALLYL QUINAZOLIN-4(3H)-ONE BY GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY

*E.I. Bakhteeva, evgesheck@mail.ru*

*D.G. Kim, kim\_dg48@mail.ru*

*South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation*

3-Allylquinazolin-4(3H)-one (2a) and 3-(2-methyl-2-propen-1-yl)quinazolin-4(3H)-one (2b) were synthesized by the interaction between quinazolin-4(3H)-one and allyl (methallyl) halide in the presence of potassium carbonate and dimethylformamide (DMF) or in the presence of potassium hydroxide and propan-2-ol. The <sup>1</sup>H NMR spectra of the obtained compounds have signals of protons of the allyl (methallyl) group. The proton signals of the -NCH<sub>2</sub> group for compounds 2a,b are located at 4.63 and 4.58 ppm. The IR spectra of the synthesized compounds have absorption bands of the carbonyl group in the range 1650–1660 cm<sup>-1</sup>. This proves that the reaction proceeds through the nitrogen atom. The main mass fragmentation paths for N-derivatives of quinazolin-4(3H)-one have been revealed by gas chromatography-mass spectrometry analysis. The mass spectra of compounds 2a,b contain the molecular ion peak. For compound 2a it is 63 %, and for 2b it is 18 %. The maximum for both compounds is the [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> peak. Probably the formation of this peak is due to the fact that the elimination of methyl radical produces aromatic oxazolo[3,2-c]quinazoline systems. The formation of the [M-H]<sup>+</sup> peak is explained by the formation of aromatic cation of oxazolo[3,2-c]quinazoline system. The peak intensity for 2a is 56 %, for 2b it is 41 %. The spectra of both compounds contain peaks of the [M-OH]<sup>+</sup> fragment, whose intensity is 20–25 %. In our opinion, the isomerization proceeds with formation of the 4-hydroxy-3-(2-

methylpropenyl)quinazoline cation radical, which forms the stable 1H-pyrrolo[3,2-c]quinazoline cation after detachment of hydroxyl radical. In the mass spectra of compounds 2a,b there are  $[M-CO]^+$  peaks, which are typical for hexatomic ketones. Nevertheless, they have a low intensity: for 2a the peak intensity is 3 %, and for 2b it equals 1 % only. The spectra of compounds 2a, b show the peak with  $m/z = 145$ , which corresponds to detachment of the allyl (methallyl) radical and formation of the quinazolone-4(3H)-one cation. The presence of the peak with  $m/z = 146$  is due to formation of cation radical of the original quinazoline as a result of the allene detachment. In the mass spectra of both compounds there is the peak of allyl cation ( $m/z = 41$ ) and methallyl cation ( $m/z = 55$ ), respectively.

*Keywords:* quinazolin-4(3H)-one, 3-allylquinazolin-4(3H)-one, 3-(2-methyl-2-propen-1-yl)quinazolin-4(3H)-one, oxazolo[3,2-c]quinazoline, alkylation, gas chromatography-mass spectrometry, fragmentation.

### References

1. Fryer R.I., Earley J.V., Sternbach L.H. Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. XXXVII. Synthesis and Rearrangements of Substituted 5-Phenyl-1H-1,4-benzodiazepine. *Journal of Organic Chemistry*, 1967, no. 32, pp. 3798–3802. DOI: 10.1021/jo01287a016
2. Jantová S., Hudecová D., Stankovský S., Špírková K., Ružeková L. Antibacterial Effect of Substituted 4-Quinazolylhydrazines and Their Arylhydrazones Determined by a Modified Microdilution Method. *Folia Microbiol.*, 1995, no. 40, pp. 611–614. DOI: 10.1007/BF02818517
3. Michael J.P. Quinoline, Quinazoline and Acridon Alkaloids. *Natural Product Reports*, 1999, vol. 16, no. 6, pp. 697–709. DOI: 10.1039/np9971400011.
4. Dinakaran M., Selvam P., DeClercq E., Sridhar S.K. Synthesis, Antiviral and Cytotoxic Citivity of 6-Bromo-2,3-disubstituted 4(3H)-quinazolinones. *Biol. Pharm. Bull.*, 2003, vol. 26, no. 9, pp. 1278–1282. DOI: 10.1248/bpb.26.1278.
5. Krylov Yu.F. *Farmakologiya*. [Pharmacology]. Available at: [https://www.rlsnet.ru/books\\_book\\_id\\_4\\_page\\_47.htm](https://www.rlsnet.ru/books_book_id_4_page_47.htm).
6. Khan I., Ibrar A., Abbas N., Saeed A. Recent Advances in the Structural Library of Functionalized Quinazoline and Quinazolinone Scaffolds: Synthetic Approaches and Multifarious Applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, no. 76, pp. 193–244. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.02.005.
7. Melikyan G.S., Hovhannisyan A.A., Aristakesyan L.A. [New Approach to the Synthesis of 3-Substituted Quinazolin-4-ones on the Antranilic Acid Ether Base]. *Proceedings of the YSU, Chemistry and biology*, 2010, pp. 33–37 (in Russ.).
8. Sojirta N.A., Dixit R.B., Patel R.K., Patel J.P., Dixit B.C. Classical and Microwave Assisted Synthesis of New 4-(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylazo)-N-(2-substituted-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)Benzenesulfonamide Derivatives and Their Antimicrobial Activities. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2016, vol. 20, pp. 29–37. DOI: 10.1016/j.jscs.2012.07.020.
9. Wang M., Song Z.G., Zhang T.T. Synthesis of 3-Substituted 4(3H)-quinazolinones Catalysed by Ceric Ammonium Nitrate. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2010, vol. 46, no 5, pp. 581–584. DOI: 10.1007/s10593-010-0548-4.
10. Khokhlov P.S., Roshchin A.V., Osipov V.N. [3-Hydroxy- and 3-Alkoxy-2-sulfanylquinazolin-4(3H)-ones: Synthesis and Reactions With Alkylating and Acylating Agents] *Russian Chemical Bulletin*, 2011, vol. 60, no. 1, pp. 153–156 (in Russ.).
11. Mohamed Y.A., Aziza M.A., Salama F.M., Alafify A.M. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Newer 6-Iodo-2-methyl-3-substituted-4(3H)quinazolinones. *Journal Serbian Chemical Society*, 1992, vol. 57, pp. 629–629.
12. Alafeefy A.M., El-Azab A.S., Mohamed M.A., Bakhat M.A., Abdel-Hamid S.G. Synthesis of Some New Substituted Iodoquinazoline Derivatives and Their Antimicrobial Screening. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2011, no. 15, pp. 319–325. DOI: 10.1016/j.jscs.2011.07.005.
13. Abdallah M.A. Convenient Synthesis of 6H-[1,2,4,5]Tetrazino[3,2-b]quinazolin-6-ones. *Chemical Monthly*, 2001, no. 132, pp. 959–965. <https://doi.org/10.1007/s007060170058>
14. Jagani C.L., Sojitra N.A., Vanparia S.F, Patel T.S, Dixit R.B, Dixit B.C. Microwave Promoted Synthesis and Antimicrobial Activity of 3-Thiazole Substituted 2-Styryl-4 (3H)-quinazolinone



Derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2012, vol. 16, no. 4, pp. 363–369. DOI: 10.1016/j.jscs.2011.02.001.

15. Desai N.C., Dodiya A., Shihory N. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Quinazolinone–thiazolidine–quinoline Compounds. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2013, vol. 17, pp. 259–267. DOI: 10.1016/j.jscs.2011.04.001.

16. Alagarsamy V., Giridhar R., Yadav M.R. Synthesis and Pharmacological Investigation of Novel 1–Substituted-4-(4-substituted phenyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones as a New Class of *H1*-antihistamine Agents. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2006, vol. 58, pp. 1249–1255. DOI: 10.1211/jpp.58.9.0012.

17. Glukhova E.G., Ozerova T.P., Solodunova G.N., Ozerov A.A. [Synthesis of aliphatic and aromatic ketones of quinazoline series]. *Volgograd journal of medical research*, 2014, vol. 41, no. 1, pp. 23–25 (in Russ.).

18. Ozerova T.P., Solodunova E.A., Archakova Yu.V., Gluhova E.G., Ozerov A.A. Alkilirovanie Proizvodnykh Khinazolin-4(3N)-ona 2-Fenoksietilbromidami [Alkylation of Quinazoline-4 (3H)-one Derivatives with 2-Phenoxyethyl Bromides]. *Sovremennye problemy nauki obrazovaniya*, 2011, no. 6, 5 p. (in Russ.).

19. Farzipour S., Saeedi M., Mahdavi M., Yavari H., Mirzahekmati M., Ghaemi N., Shafiee A. Vilsmeier Reagent: An Efficient Reagent for the Transformation of 2-Aminobenzamides into Quinazolin-4(3H)-one Derivatives. *Synthetic Communications*, 2014, vol. 44, no. 4, pp. 481–487. DOI: 10.1080/00397911.2013.811528.

20. Ouyang G., Zhang P., Xu G., Song B., Yang S., Jin L., Chen Z. Synthesis and Antifungal Bioactivities of 3-Alkylquinazolin-4-one Derivatives. *Molecules*, 2006, vol. 11, no. 6, pp. 383–392, DOI: 10.3390/11060383.

21. Kumar D., Vemula S.R., Cook, G.R. Highly Chemo-and Regioselective Allylic Substitution with Tautomerizable Heteroarenes. *Green Chemistry*, 2015, vol. 17, no. 8, pp. 4300–4306, DOI: 10.1039/C5GC01028D.

22. Ranganathan D., Rathi R., Keshavan K., Singh, W.P. The Demonstration of Normal O→N Claisen Rearrangement in Purines. *Tetrahedron*, 1986, vol. 42, no. 17, pp. 4873–4878. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)82069-X.

23. Liu G., Liu C.P., Ji C.N., Sun L., Liu X.G., Wen Q.W., Xu S.G. Synthesis and Antifungal Activities of N3-Substituted Quinazolin-4-one Catalyzed by 3-Methylimidazole Ionic. *Asian Journal of Chemistry*, 2013, vol. 25, no. 17, pp. 9853. DOI: 10.14233/ajchem.2013.15509.

24. Smolina E.V. Bondin E.V., Podkopaeva E.V., Kim D.G. Sintez i Svoystva Allil'nykh Proizvodnykh 4–Okso(tiokso)khinazolina [Synthesis and Investigation of the Properties of 2-Quinolone Derivatives]. *Vestnik Chelyabinskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya «Khimiya»*, 2004, vol. 4, no. 1, pp. 40–43 (in Russ.).

25. Lebedev A.T. Mass-spektrometriya v organicheskoy khimii [Mass Spectrometry in Organic Chemistry]. Laboratory of knowledge. Moscow, Binom. 2003. 493 p.

Received 28 February 2018

#### ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Бахтеева, Е.И. Синтез и исследование методом масс-спектрометрии 3-аллил- и 3-металлилхиназолин-4(3H)-она / Е.И. Бахтеева, Д.Г. Ким // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 15–23. DOI: 10.14529/chem180202

#### FOR CITATION

Bakhteeva E.I., Kim D.G. Synthesis and Study of 3-Allyl and 3-Methallyl Quinazolin-4(3H)-one by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry*. 2018, vol. 10, no. 2, pp. 15–23. (in Russ.). DOI: 10.14529/chem180202