

УДК 547.856.1

**А. Ю. Корнилов, А. А. Крысько, О. Л. Крысько, С. Э. Самбурский,
С. А. Андронати**Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины
65080, Украина, Одесса, Люстдорфская дорога, 86,
E-mail: peptides@physchem.od.ua**НОВЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ 6-НИТРО-2-(4-ВОС-ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)-3Н-ХИНАЗОЛИН-4-ОНА**

Предложен эффективный метод синтеза, катализируемого палладием, 6-нитро-2-(4-Вос-пиперазин-1-ил)-3Н-хиназолин-4-она. Этот способ может быть применён для дизайна производных 2-амино-3Н-хиназолин-4-она.

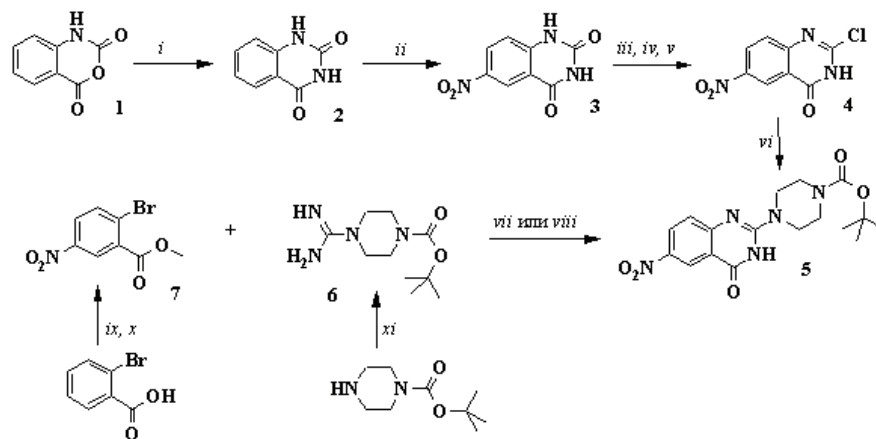
Ключевые слова: 2-амино-3Н-хиназолин-4-оны, палладиевый катализ, C-N кросс-сочетание.

Известно, что фрагмент 2-амино-3Н-хиназолин-4-она входит в структуру многих биологически активных молекул. В частности, производные 2-амино-3Н-хиназолин-4-она обладают противоопухолевой, противогрибковой, противовоспалительной, антигипертензивной, противосудорожной, антибактериальной активностями, а также среди 2-амино-3Н-хиназолин-4-онов найдены обратные агонисты H_4 гистаминовых рецепторов [1–6]. Ранее мы сообщали о дизайне и синтезе ряда производных 2-(пиперазин-1-ил)-3Н-хиназолин-4-онов, которые проявили свойства антагонистов фибриногеновых рецепторов [7, 8]. Ключевым “билдинг-блоком” для получения вышеупомянутого ряда соединений является 6-амино-2-(4-Вос-пиперазин-1-ил)-3Н-хиназолин-4-он, который был синтезирован гидрированием нитро-производного **5** в присутствии палладия на угле. В свою очередь, соединение **5** получали исходя из изатового ангидрида (**1**) в четыре стадии. Этот метод получения 2-амино-3Н-хиназолин-4-онов стал уже классическим (стадии *i*, *iii* – *vi*) и приводит к приемлемому результату, однако это трудоёмкий и длительный процесс (Схема 1).

Хотя реакции C-N кросс-сочетания, катализируемые палладием, в настоящее время являются рутинной операцией в синтетической химии [9 – 11], однако есть только несколько сообщений об использовании этого процесса для создания хиназолин-4-онов. Описан метод получения хиназолин-2,4-дионов на основе тандемного палладий-катализируемого арилирования мочевины метиловыми эфирами 2-бромбензойных кислот с последующим внутримолекулярным амидированием [12].

Лучшие выходы хиназолин-2,4-дионов наблюдались при использовании каталитической системы (Схема 2): трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) хлороформ аддукт ($Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, прекурсор катализатора), 4,5-бис(дифенилфосфин)-9,9-диметилксантен (**Xantphos**, фосфиновый лиганд для прекатализа), Cs_2CO_3 (основание) и 1,4-диоксан (растворитель).

Цель данной работы, упрощение получения 6-нитро-2-(4-Вос-пиперазин-1-ил)-3Н-хиназолин-4-она.



Реагенты и условия: *i*) $(\text{H}_2\text{N})_2\text{CO}$, диметилформамид, 150 °С, 3 ч; *ii*) HNO_3 , H_2SO_4 , -5 °С, 6 ч; *iii*) POCl_3 , *N,N*-диметиланилин, кипячение, 6 ч; *iv*) 1 М NaOH , H_2O , комнатная температура, 2 ч; *v*) 1 М HCl ; *vi*) 1-Вос-пиперазин, NEt_3 , ацетонитрил, 50 °С, 2 ч; *vii*) 5 мол-% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 10 мол-% **Xantphos**, Cs_2CO_3 , диоксан, 100 °С, 24 ч; *viii*) 1 мол-% **XantPhos-Pd-G3**, Cs_2CO_3 , *t*-BuOH, 80 °С, 24 ч; *ix*) HNO_3 , H_2SO_4 , -5 °С, 6 ч; *x*) MeOH (H_2SO_4), кипячение, 3 ч; *xi*) 3,5-диметилпиразол-1-карбоксамидин, NEt_3 , ацетонитрил, кипячение, 5 ч.

Схема 1. Синтез соединения 5

В схожих условиях были получены хиназолин-4-дионы, с использованием в этой реакции амидинов в качестве нуклеофилов [13]. По аналогии, для получения целевого 6-нитро-2-(4-Вос-пиперазин-1-ил)-3*H*-хиназолин-4-она (5) мы использовали, также тандемный процесс: арилирования 4-Вос-пиперазин-1-карбоксамидина (6), производное гуанидина, метиловым эфиром 2-бром-5-нитробензойной кислоты (7) и внутримолекулярное амидирование.

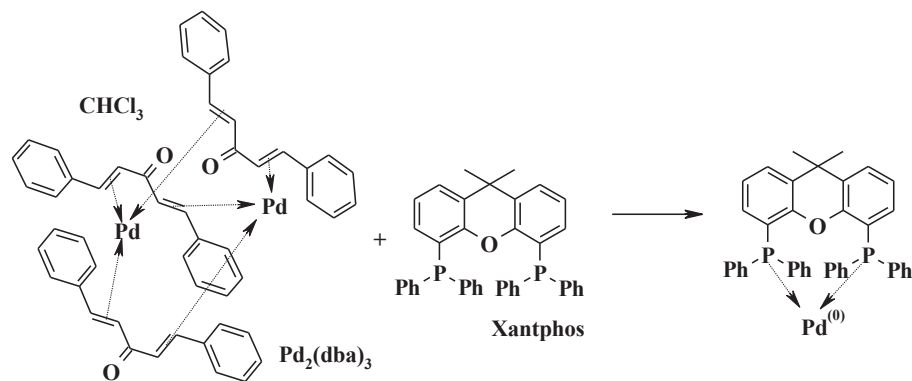


Схема 2. Активация $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$

Исходный 4-Вос-пиперазин-1-карбоксамидин (6) был получен из моно-Вос-пиперазина при использовании реагента для гуанидирования –

3,5-диметилпиразол-1-карбоксамидина. Метилвый эфир **7** синтезировали в две стадии: нитрование *o*-бромбензойной кислоты и этерификация на второй стадии. В исследуемой реакции мы использовали 2 типа каталитических систем: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ в сочетании с лигандом **Xantphos** и предкатализатор третьего поколения – [(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (**XantPhos-Pd-G3**, Схема 3). В первом случае реакцию проводили при 100 °C в растворе диоксана, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ добавляли в количестве 2.5 мольных %, а **Xantphos** – 5 мольных %, при этом выход хиназолина **5** составил 60 %. Во втором случае использовали 1 мольный % **XantPhos-Pd-G3**, растворителем служил трет-бутанол, реакционную смесь выдерживали при 80 °C, выход целевого соединения **5** составил 85 %.

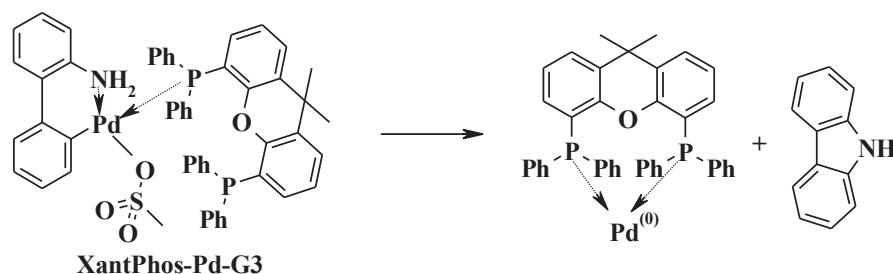


Схема 3. Активация **XantPhos-Pd-G3**

Таким образом, предложен эффективный метод синтеза 6-нитро-2-(4-Вос-пиперазин-1-ил)-3H-хиназолин-4-она на основе последовательного процесса, C-N кросс-сочетания и внутримолекулярного амидирования. Использование предкатализатора третьего поколения **XantPhos-Pd-G3** приводит к получению целевого продукта с большим выходом, в сравнении с применением каталитической системы $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ -**Xantphos**. Этот способ имеет потенциальное значение для конструирования различных 2-амино-3H-хиназолин-4-онов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ^1H -ЯМР записаны на приборе Bruker Avance DRX 500 (BRUKER), с рабочей частотой 299.95 МГц, внутренний стандарт – тетраметилсилан, при температуре 25 °C. Масс-спектры FAB записаны на приборе VG 7070 (VG) с использованием глицериновой матрицы, ионизация осуществлялась пучком атомов Хе с энергией 8 кВ. ТСХ осуществляли на пластинках ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄ (MACHEREY-NAGEL), вещества проявляли на хроматограммах с помощью нингидринового, хлор-толуидинового реактивов или УФ-светом. Чистоту соединения **5** определяли методом ВЭЖХ, используя хроматографическую систему SHIMADZU (контролер системы CBM-20A; вакуумный дегазатор DGU-20 A5; насос высокого давления LC-20AD UFLC, оснащенный 4-канальным градиентным блоком на низком давлении; термостат колонок CTO-20A; диодно-матричный детектор SPD-M20A), оснащенную колонкой Hypersil GOLD aQ 3 μm (4.6 mm ×

150 mm). Подвижная фаза: ацетонитрил (60 %) и 0.1 %-ный раствор трифторуксусной кислоты в деионизированной воде (40 %). Скорость потока подвижной фазы: 1.2 мл/мин. Температура в термостате: 25 °С. Диапазон сканирования UV спектра: 190-400 нм. 1-Вос-пиперазин [14], 3,5-диметилпиразол-1-карбоксамидин [15], $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ [16] и XantPhos-Pd-G3 [17] получали по ранее описанным методам.

2-(4-Вос-пиперазин-1-ил)-6-нитро-3H-хиназолин-4-он (5).

Метод *vii*.

В двугорлой колбе, снабженной трёхходовым краном, мембраной и магнитной мешалкой, смешивали 0.05 г (0.000192 моль) **7**, 0.052 г (0.00023 моль) **6**, 0.005 г (0.00000475 моль) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$, 0.0055 г (0.0000095 моль) Xantphos и 0.125 г (0.000385 моль) Cs_2CO_3 . Реактор последовательно вакуумировали и насыщали сухим аргонном. Эту операцию повторяли 3 раза, затем шприцем через мембрану вносили 3 мл сухого и очищенного от перекисей диоксиана. Реакционную смесь нагревали до 100 °С, термостатировали и перемешивали в течение 24 ч. Затем смесь охлаждали, упаривали растворитель досуха и добавляли к осадку 20 мл 10% соляной кислоты. Полученный осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды и 10 мл охлаждённого до 5 °С ацетонитрила. Выход: 60 % (0.0427 г). Чистота ВЭЖХ-UV: 97 %, $t_R = 3.79$ мин (λ_{max} 196, 226, 358 нм).

Метод *viii*.

В двугорлой колбе, снабженной трёхходовым краном, мембраной и магнитной мешалкой, смешивали 0.05 г (0.000192 моль) **7**, 0.052 г (0.00023 моль) **6**, 0.005 г (0.00000475 моль), 0.0018 г (0.0000019 моль) XantPhos-Pd-G3 и 0.125 г (0.000385 моль) Cs_2CO_3 в 4 мл сухого *трет*-бутанола. Реакцию проводили в атмосфере сухого аргона в течение 24 часов при 80 °С. Продукт реакции **5** выделяли аналогично. Выход: 85 % (0.0606 г). Чистота ВЭЖХ-UV: 98 %, $t_R = 3.78$ мин (λ_{max} 196, 226, 358 нм).

$R_f = 0.5$ (бензол-ацетон-уксусная кислота: 100-50-1). Т.пл. 214-216 °С. $^1\text{H NMR } \delta$ (500 МГц, DMSO-d_6 , J, Гц): 1.42 (с, 9 H), 3.43 (уш.с, 4 H), 3.72 (уш.с, 4 H), 7.30 (д, $J = 8.5$, 1 H), 8.27 (д, $J = 7.4$, 1 H), 8.59 (с, 1 H), 11.52 (уш.с, 1 H). $^{13}\text{C NMR } \delta$ (125 МГц, DMSO-d_6 , J, Гц) 28.49, 44.83, 116.42, 123.09, 126.10, 126.22, 128.93, 141.42, 152.75, 154.27, 155.87, 162.64. MS (FAB) m/z 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-Вос-пиперазин-1-карбоксамидин (6).

Смесь 1 г (0.0057 моль) гидрохлорида 3,5-диметилпиразол-1-карбоксамидина, 0.8 мл (0.0057 моль) NEt_3 и 0.8 г (0.0043 моль) 1-Вос-пиперазина в 15 мл ацетонитрила кипятили с обратным холодильником, контролируя прохождение реакции с помощью ТСХ (метанол-хлористый метилен: 1-9). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха в вакууме. Полученный маслообразный остаток растворяли в 15 мл ацетонитрила и оставляли на ночь при 5 °С. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 10 мл, охлаждённого до 5 °С, ацетонитрила и сушили. Выход: 60 % (0.334 г). $R_f = 0.18$. Т.пл. 230 °С. $^1\text{H NMR } \delta$ (500 МГц, DMSO-d_6 , J, Гц): 1.41 (с, 9 H), 3.33-3.40 (м, 4 H), 3.42-3.50 (м, 4 H), 7.75 (уш.с, 4 H). MS (FAB) m/z 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Метилловый эфир 2-бром-5-нитробензойной кислоты (7).

К раствору 5 г (0.025 моль) 2-бромбензойной кислоты в 27.5 мл концентрированной H_2SO_4 при 0 °С и интенсивном перемешивании в течение 20 мин порци-

онно добавляли 2.67 г (0.0325 моль) нитрата натрия. Затем смесь перемешивали при 0 °С в течение 1.5 ч. После реакционную смесь выливали на измельченный лёд (20 г), выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой на фильтре. Осадок растворяли в кипящей воде, раствор охлаждали до 40 °С, выпавший осадок 2-бром-5-нитробензойной кислоты отфильтровывали, промывали небольшим количеством воды и сушили. Выход: 68 % (4.19 г). $R_f = 0.46$ (бензол-ацетон-уксусная кислота: 100-50-1). Т.пл. 180-182 °С.

К раствору 2.5 г (0.01 моль) 2-бром-5-нитробензойной кислоты в 30 мл метанола добавляли 0.3 мл концентрированной H_2SO_4 и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры и упаривали избыток метанола. К полученному раствору добавляли 20 мл воды и экстрагировали продукт в этилацетат. Органическую фазу промывали последовательно водой, раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали досуха в вакууме. Выход: 95 % (2.52 г). $R_f = 0.88$ (бензол-ацетон-уксусная кислота: 100-50-1). Т.пл. 78-80 °С. 1H NMR δ (500 МГц, ДМСО- d_6 , J, Гц): 3.92 (с, 3 H) 8.07 (д, $J = 8.8$, 1 H) 8.27 (дд, $J = 8.1$, 2.3, 1 H) 8.53 (д, $J = 1.9$, 1 H). MS (FAB) m/z 260, 262 $[M+H]^+$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pendergast W., Johnson J.V., Dickerson S.H., Dev I.K., Duch D.S., Ferone R., Hall W.R., Humphreys J., Kelly J.M., Wilson D.C.* Benzoquinazoline inhibitors of thymidylate synthase: enzyme inhibitory activity and cytotoxicity of some 3-amino- and 3-methylbenzo[*f*]quinazolin-1(2*H*)-ones // *J. Med. Chem.* – 1993. – Vol. 36, N 16. – P. 2279-2291. <https://doi.org/10.1021/jm00068a004>
2. *Chern J.-W., Tao P.-L., Wang K.-C., Gutcait A., Liu S.-W., Yen M.-H., Chien S.-L., Rong J.-K.* Studies on Quinazolines and 1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides. 8. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Tricyclic Fused Quinazolines and 1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides as Potential α_1 -Adrenoceptor Antagonists // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41, N 17. – P. 3128-3141. <https://doi.org/10.1021/jm970159v>
3. *Grosso J.A., Nichols D.E., Kohli J.D., Glock D.* Synthesis of 2-(alkylamino)-5,6- and -6,7-dihydroxy-3,4-dihydroquinazolines and evaluation as potential dopamine agonists // *J. Med. Chem.* – 1982. – Vol. 25, N 6. – P. 703-708. <https://doi.org/10.1021/jm00348a018>
4. *Alagarsamy V., Dhanabal K., Parthiban P., Anjana G., Deepa G., Murugesan B., Rajkumar S., Beevi A.J.* Synthesis and pharmacological investigation of novel 3-(3-methylphenyl)-2-substituted amino-3*H*-quinazolin-4-ones as analgesic and anti-inflammatory agents // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 59, N 5. – P. 669-677. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.5.0007>
5. *Levin J.I., Fanshawe W.J., Epstein J.W., Beer B., Bartus R.T., Dean R.L.* Synthesis and activity in cognition-related tests of novel 2-benzoylamino-4-oxoquinazolines // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1992. – Vol. 2, N 4. – P. 349-352. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)80217-1](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)80217-1)
6. *Smits R.A., de Esch I.J.P., Zuiderveld O.P., Broeker J., Sansuk K., Guaita E., Coruzzi G., Adami M., Haaksma E., Leurs R.* Discovery of Quinazolines as Histamine H_4 Receptor Inverse Agonists Using a Scaffold Hopping Approach // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, N 24. – P. 7855-7865. <https://doi.org/10.1021/jm800876b>
7. *Polishchuk P.G., Samoylenko G.V., Khristova T.M., Krysko O.L., Kabanova T.A., Kabanov V.M., Korniylov A.Yu., Klimchuk O., Langer T., Andronati S.A., Kuz'min V.E., Krysko A.A., Varnek A.* Design, Virtual Screening, and Synthesis of Antagonists of $\alpha_{IIb}\beta_3$ as Antiplatelet Agents // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58, N 19. – P. 7681-7694. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b0086>
8. *Krysko A.A., Korniylov A.Yu., Polishchuk P.G., Samoylenko G.V., Krysko O.L., Kabanova T.A., Kravtsov V.Ch., Kabanov V.M., Wicher B., Andronati S.A.* Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 2-piperazin-1-yl-quinazolines as platelet aggregation inhibitors and ligands of integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26, N 7. – P. 1839-1843. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.011>
9. *Hartwig J.F.* Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides and Related Reactions / *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Vol. 1. Ed. by Ei-ichi Negishi // Wiley-Interscience: New York – 2002. – P. 1051-1097. <https://doi.org/10.1002/0471212466.ch42>

10. Muci A.R., Buchwald S.L. Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O Bond Formation // Top. Curr. Chem. – 2002. – Vol. 219. – P. 131-209. https://doi.org/10.1007/3-540-45313-X_5
11. Prim D., Campagne J.-M., Joseph D., Andrioletti B. Palladium-catalysed reactions of aryl halides with soft, non-organometallic nucleophiles // Tetrahedron – 2002. – Vol. 58, N 11. – P. 2041-2075. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00076-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00076-5)
12. Willis M.C., Snell R.H., Fletcher A.J., Woodward R.L. Tandem Palladium-Catalyzed Urea Arylation-Intramolecular Ester Amidation: Regioselective Synthesis of 3-Alkylated 2,4-Quinazolin-4-ones // Org. Lett. – 2006. – Vol. 8, N 22. – P. 5089-5091. <https://doi.org/10.1021/ol062009x>
13. Li B., Samp L., Sagal J., Hayward C.M., Yang C., Zhang Z. Synthesis of Quinazolin-4(3H)-ones via Amidine N-Arylation // J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 78, N 3. – P. 1273-1277. <https://doi.org/10.1021/jo302515c>
14. Wu M.T., MacCoss M., Ikeler T.J., Hirshfield J., Arison B.H., Tolman R.L. Annelated piperazinyl-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidines // J. Heterocycl. Chem. – 1990. – Vol. 27, N 6. – P. 1559-1563. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570270607>
15. Short J.H., Biermacher U., Dunnigan D.A., Leth T.D. Sympathetic Nervous System Blocking Agents. Derivatives of Guanidine and Related Compounds // J. Med. Chem. – 1963. – Vol. 6, N 3. – P. 275-283. <https://doi.org/10.1021/jm00339a013>
16. Zaleskiy S.S., Ananikov V.P. Pd₂(dba)₃ as a Precursor of Soluble Metal Complexes and Nanoparticles: Determination of Palladium Active Species for Catalysis and Synthesis // Organometallics. – 2012. – Vol. 31, N 6. – P. 2302-2309. <https://doi.org/10.1021/om201217r>
17. Bruno N.C., Tudge M.T., Buchwald S.L. Design and preparation of new palladium precatalysts for C-C and C-N cross-coupling reactions // Chem. Sci. – 2013. – Vol. 4, N 3. – P. 916-920. <https://doi.org/10.1039/C2SC20903A>

Стаття надійшла до редакції 05.10.2017

**О. Ю. Корнилов, А. А. Крисько, О. Л. Крисько, С. Е. Самбурский,
С. А. Андронати**

Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України
65080, Одеса, Люстдорфська дорога, 86

НОВИЙ МЕТОД ОТРИМАННЯ 6-НІТРО-2-(4-ВОС-ППЕРАЗИН-1-ІЛ)-3H-ХІНАЗОЛІН-4-ОНУ

Запропоновано ефективний метод синтезу, що каталізується паладієм, 6-нітро-2-(4-Вос-піперазин-1-іл)-3H-хіназолін-4-ону. Використання предкаталізатора третього покоління XantPhos-Pd-G3 призводить до отримання цільового продукту з більшим виходом, в порівнянні з застосуванням каталітичної системи Pd₂(dba)₃·CHCl₃-Xantphos. Цей спосіб має потенційне значення для конструювання різних 2-аміно-3H-хіназолін-4-онів.

Ключові слова: 2-аміно-3H-хіназолін-4-они, паладієвий каталіз, C-N крос-стикування.

A. Yu. Korniylov, A. A. Krysko, O. L. Krysko, S. E. Sambursky, S. A. Andronati

A. V. Bogatsky Physico-chemical Institute of National Academy of Science of Ukraine
65080, Odessa, 86 Lustdorfskaya doroga

A NEW METHOD FOR PREPARING 6-NITRO-2-(4-BOC-PIPERAZIN-1-YL)-3H-QUINAZOLIN-4-ONE

The 2-amino-3H-quinazolin-4-one scaffold is found in a large number of molecules with physiological significance and pharmaceutical utility. Previously we synthesized a series of potent antagonists of fibrinogen receptor, derivatives of 2-(piperazin-1-yl)-3H-quinazolin-4-one. The key building block for preparing the above series of compounds is 6-amino-2-(4-Boc-piperazin-1-yl)-3H-quinazolin-4-one, which was synthesized by hydrogenation of 6-nitro-2-(4-Boc-piperazin-1-yl)-3H-quinazolin-4-one. In turn, the nitro derivative was obtained starting from isatoic anhydride in four stages, by a method that can be considered

classical, but difficult. The purpose of this work is to simplify the preparation of 6-nitro-2-(4-Boc-piperazin-1-yl)-3H-quinazolin-4-one. We proposed an effective method for the synthesis of 6-nitro-2-(4-Boc-piperazin-1-yl)-3H-quinazolin-4-one based on a sequential process, C-N cross-coupling and intramolecular amidation. As the arylhalogenide, 2-bromo-5-nitrobenzoic acid methyl ester was used, as the N-nucleophile, 4-Boc-piperazine-1-carboxamide, a guanidine derivative, was used. In the study, we used two types of catalytic systems, which both gave good results. The application of the third generation of Palladacycleprecatalyst – [(4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)] palladium(II) methanesulfonate, leads to the production of the target product in a high yield, in comparison with the use of the catalytic system: precatalyst – Tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0) chloroform adduct and Buchwald Ligands – 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene. The structure of the title compound was confirmed by spectroscopy ¹H and ¹³C NMR, and FAB mass spectrometry methods, purity was controlled by HPLC. This method has potential implications for the design of various 2-amino-3H-quinazolin-4-ones.

Key words: 2-amino-3H-quinazolin-4-ones, palladium-catalysis, C–N cross-coupling.

REFERENCES

1. Pendergast W., Johnson J.V., Dickerson S.H., Dev I.K., Duch D.S., Ferone R., Hall W.R., Humphreys J., Kelly J.M., Wilson D.C. *Benzoquinazoline inhibitors of thymidylate synthase: enzyme inhibitory activity and cytotoxicity of some 3-amino- and 3-methylbenzo[ff]quinazolin-1(2H)-ones*. J. Med. Chem., 1993, vol. 36, no 16, pp. 2279-2291. <https://doi.org/10.1021/jm00068a004>
2. Chern J.-W., Tao P.-L., Wang K.-C., Gutcait A., Liu S.-W., Yen M.-H., Chien S.-L., Rong J.-K. *Studies on Quinazolines and 1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides. 8. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Tricyclic Fused Quinazolines and 1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides as Potential α_1 -Adrenoceptor Antagonists*. J. Med. Chem., 1998, vol. 41, no 17, pp. 3128-3141. <https://doi.org/10.1021/jm970159v>
3. Grosso J.A., Nichols D.E., Kohli J.D., Glock D. *Synthesis of 2-(alkylamino)-5,6- and -6,7-dihydroxy-3,4-dihydroquinazolines and evaluation as potential dopamine agonists*. J. Med. Chem., 1982, vol. 25, no 6, pp. 703-708. <https://doi.org/10.1021/jm00348a018>
4. Alagarsamy V., Dhanabal K., Parthiban P., Anjana G., Deepa G., Murugesan B., Rajkumar S., Beevi A.J. *Synthesis and pharmacological investigation of novel 3-(3-methylphenyl)-2-substituted amino-3H-quinazolin-4-ones as analgesic and anti-inflammatory agents*. J. Pharm. Pharmacol., 2007, vol. 59, no 5, pp. 669-677. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.5.0007>
5. Levin J.I., Fanshawe W.J., Epstein J.W., Beer B., Bartus R.T., Dean R.L. *Synthesis and activity in cognition-related tests of novel 2-benzoylamino-4-oxoquinazolines*. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1992, vol. 2, no 4, pp. 349-352. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)80217-1](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)80217-1)
6. Smits R.A., de Esch I.J.P., Zuiderveld O.P., Broeker J., Sansuk K., Guaita E., Coruzzi G., Adami M., Haaksma E., Leurs R. *Discovery of Quinazolines as Histamine H_4 Receptor Inverse Agonists Using a Scaffold Hopping Approach*. J. Med. Chem., 2008, vol. 51, no 24, pp. 7855-7865. <https://doi.org/10.1021/jm800876b>
7. Polishchuk P.G., Samoylenko G.V., Khristova T.M., Krysko O.L., Kabanova T.A., Kabanov V.M., Korniylov A.Yu., Klimchuk O., Langer T., Andronati S.A., Kuz'min V.E., Krysko A.A., Varnek A. *Design, Virtual Screening, and Synthesis of Antagonists of $\alpha_{IIb}\beta_3$ as Antiplatelet Agents*. J. Med. Chem., 2015, vol. 58, no 19, pp. 7681-7694. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b0086>
8. Krysko A.A., Korniylov A.Yu., Polishchuk P.G., Samoylenko G.V., Krysko O.L., Kabanova T.A., Kravtsov V.Ch., Kabanov V.M., Wicher B., Andronati S.A. *Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 2-piperazin-1-yl-quinazolines as platelet aggregation inhibitors and ligands of integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$* . Bioorg. Med. Chem. Lett., 2016, vol. 26, no 7, pp. 1839-1843. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.011>
9. Hartwig J.F. *Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides and Related Reactions*. Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis. Vol. 1. Ed. by Ei-ichi Negishi. Wiley-Interscience, New York, 2002, pp. 1051-1097. <https://doi.org/10.1002/0471212466.ch42>
10. Muci A.R., Buchwald S.L. *Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O Bond Formation*. Top. Curr. Chem., 2002, vol. 219, pp. 131-209. https://doi.org/10.1007/3-540-45313-X_5
11. Prim D., Campagne J.-M., Joseph D., Andrioletti B. *Palladium-catalyzed reactions of aryl halides with soft, non-organometallic nucleophiles*. Tetrahedron, 2002, vol. 58, no 11, pp. 2041-2075. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00076-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00076-5)

12. Willis M.C., Snell R.H., Fletcher A.J., Woodward R.L. *Tandem Palladium-Catalyzed Urea Arylation-Intramolecular Ester Amidation: Regioselective Synthesis of 3-Alkylated 2,4-Quinazolinones*. *Org. Lett.*, 2006, vol. 8, no 22, pp. 5089-5091. <https://doi.org/10.1021/ol062009x>
13. Li B., Samp L., Sagal J., Hayward C.M., Yang C., Zhang Z. *Synthesis of Quinazolin-4(3H)-ones via Amidine N-Arylation*. *J. Org. Chem.*, 2013, vol. 78, no 3, pp. 1273-1277. <https://doi.org/10.1021/jo302515c>
14. Wu M.T., MacCoss M., Ikeler T.J., Hirshfield J., Arison B.H., Tolman R.L. *Annulated piperazinyl-7,8-dihydro-6H-thiopyrano[3,2-d]pyrimidines*. *J. Heterocycl. Chem.*, 1990, vol. 27, no 6, pp. 1559-1563. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570270607>
15. Short J.H., Biermacher U., Dunnigan D.A., Leth T.D. *Sympathetic Nervous System Blocking Agents. Derivatives of Guanidine and Related Compounds*. *J. Med. Chem.*, 1963, vol. 6, no 3, pp. 275-283. <https://doi.org/10.1021/jm00339a013>
16. Zalesskiy S.S., Ananikov V.P. *Pd₂(dba)₃ as a Precursor of Soluble Metal Complexes and Nanoparticles: Determination of Palladium Active Species for Catalysis and Synthesis*. *Organometallics.*, 2012, vol. 31, no 6, pp. 2302-2309. <https://doi.org/10.1021/om201217r>
17. Bruno N.C., Tudge M.T., Buchwald S.L. *Design and preparation of new palladium precatalysts for C–C and C–N cross-coupling reactions*. *Chem. Sci.*, 2013, vol. 4, no 3, pp. 916-920. <https://doi.org/10.1039/C2SC20903A>