

REACTIONS OF ISATOIC ANHYDRIDE WITH DIAMINES

IZATSKĀBES ANHIDRĪDA REAKCIJAS AR DIAMĪNIEM

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

Riga Technical University, Faculty of Material Science and Applied Chemistry

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

Phone: 7089255; Fax: +371 7615765

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

Riga Technical University, Faculty of Material Science and Applied Chemistry

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

Phone: 7089221; Fax: +371 7615765

e-mail: strakovs@latnet.lv

Erika Bizdena, *assoc. professor, Dr. chem.*

Riga Technical University, Faculty of Material Science and Applied Chemistry

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

Phone: 7089214; Fax: +371 7615765

e-mail: erbi@ktf.rtu.lv

Inta Strakova, *principal research., Dr. chem.*

Riga Technical University, Faculty of Material Science and Applied Chemistry

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

Phone: 7089255; Fax: +371 7615765

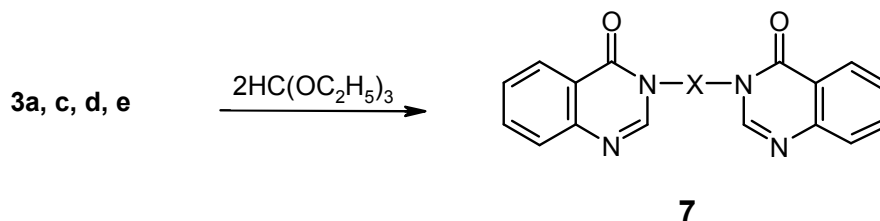
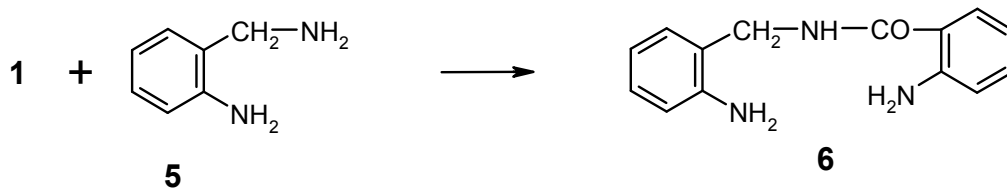
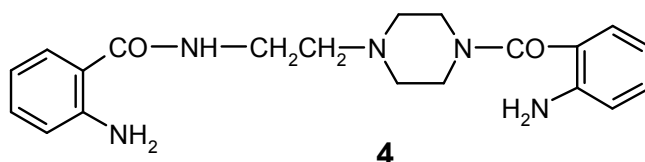
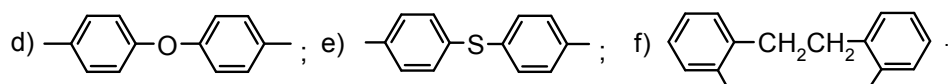
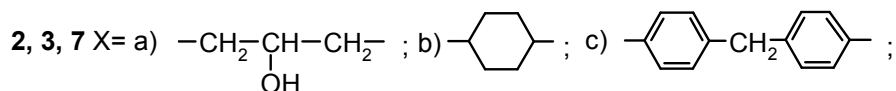
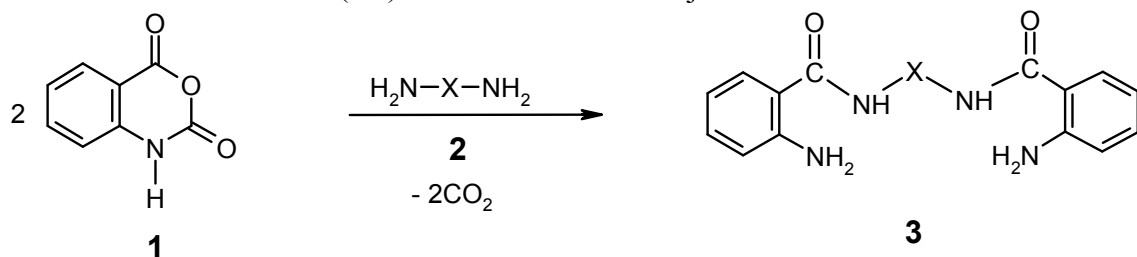
e-mail: strakovs@latnet.lv

Atslēgas vārdi: di(aminoaril)atvasinājumi, di(antranilamīdi), trietoksimetāns, 3-aizvietoti 4(3H)hinazolinoni.

Antranilskābes amīdu un hidrazīdu, kā arī to ciklizācijas produktu – 4(3H)-hinazolinonu, pētījumu [1-5] turpinājumā reakcijām ar izatskābes anhidrīdu pakļauti diamīni. To noteica pēdējā laikā arī antranilskābes amīdiem un hidrazīdiem atklātā nozīmīgā bioloģiskā iedarbība [6-8] blakus plaši apzinātām 4(3H)-hinazolinonu iedarbības īpašībām [9-13].

Iepriekš pētīta galvenokārt α , ω -diamino-n-alkānu iedarbība ar izatskābes anhidrīdu [14-17]. Šajā darbā izdarītas 1,3-diamino-2-hidroksipropāna (**2a**), 1,4-diaminocikloheksāna (**2b**), 4,4'-diaminodifenilmetāna (**2c**), 4,4'-diaminodifeniloksīda (**2d**), 4,4'-diaminodifenilsulfīda (**2e**) un 2,2'-diaminodibenzila (**2f**) reakcijas ar izatskābes anhidrīdu (**1**) molu attiecībā 1:2 un iegūti atbilstoši N,N'-diantranoilatvasinājumi (**3a-f**). Iedarbībai ar izatskābes anhidrīdu molu attiecībā 2:1 pakļauts arī 1-(2-aminoetil)piperazīns un iegūts 1-[2-(2-aminobenzoil-amino)]-4-

(2-aminobenzoyl)piperazīns (**4**). 2-Aminobenzilamīna (**5**) reakcijas ar izatskābes anhidrīdu izdarītas gan molu attiecībā 1:1, gan 1:2. Pirmajā gadījumā reakcijā pirmā stājas alifātiskā pirmējā aminogrupa, izveidojoties savienojumam **6**. Reakciju izdarot molu attiecībā 1:2, iegūti tikai sveķveida produkti. Savienojuma **6** struktūru apstiprina KMR ^1H spektrs, kas apliecina struktūrfragmenta $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ klātbūtni savienojumā. Iegūtie antranilskābes amīdi pakļauti vārīšanai ar ortoskudrskābes esteriem – standartprocedūrai, kuru izmanto antranilamīdu pārvēršanai par 4(3H)-hinazolinoniem. Diamīdu **3a,c,d,e** gadījumā iegūti atbilstoši dihidrohinazolinoni **7**. Antranilamīdu **4** un **6** gadījumā iegūti sveķveida reakcijas produkti, no kuriem izolēt individuālus 4(3H)-hinazolinonu atvasinājumus nav izdevies.



Eksperimentālā daļa

IS spektri uzņemti ar spektrometru Specord 75-IR nujolā ($1880\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$) un heksahlorbutadiēnā ($3600\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$). Uzrādītas tikai saišu C=O, C=N un N-H valences svārstības. KMR ^1H spektri uzņemti ar spektrometriem Bruker WH-90DS (90 MHz) un Varian-Mercury BB (200 MHz) DMSO- d_6 šķīdumā. Vēlu tīrība pārbaudīta ar plānslāņa hromatogrāfiju uz Silufol UV-254 plāksnītēm (Lachema, Čehija) šķīdinātāju $\text{CHCl}_3\text{--C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 9:1 sistēmā, attīstot UV gaismā vai ar hloru (jodu) un KI-benzidīna reaģentu. Elementanāližu dati pieļaujamo kļūdu robežās atbilst aprēķinātajam.

1,3-Di(antranoilamino)-2-hidroksipropāns (3a), 1,4-di(antranoilamino)cikloheksāns (3b), 4,4'-di(antranoilamino)difenilmetāns (3c), 4,4'-di(antranoilamino)difeniloksīds (3d), 4,4'-di(antranoilamino)difenilsulfīds (3e), 2,2'-di(antranoilamino)dibenzils (3f). 6 mmol izatskābes anhidrīda (**1**) un 3 mmol atbilstoša amīna (**2a-f**) 60 ml etanola vāra 3 stundas. Pirmajā pusstundā notiek intensīva CO_2 izdalīšanās. **3a,c,d,e** gadījumos etanolu atdestilē pilnīgi, **3f** gadījumā atdestilē pusi šķīdinātāja, **3b** – nogulsnes izkrīt pilnīgi uzreiz. Šķīdinātājs kristalizācijai norādīts katram savienojumam **3**.

3a. Iznākums 66 %, k.t. $183\text{--}184\text{ }^\circ\text{C}$ (no CH_3NO_2). IS spektrs, cm^{-1} : 3500-3470 (OH, NH), 3367, 3280, 3190, 3120 (NH), 1638 (CO); 1582 (C=N).

KMR ^1H spektrs, δ (m.d.), J (Hz): 3,27 (4H, s, 2CH_2); 3,74 (1H, m, CH); 5,02 (1H, d, $J=5,0$ OH); 6,32 (4H, s, 2NH_2); 6,42-7,55 (8H, m, $2\text{C}_6\text{H}_4$); 8,13 (2H, t, $J=5,0$, 2NH).

3b. Iznākums 53 %, k.t. $333\text{--}334\text{ }^\circ\text{C}$ (sad, DMFA: H_2O , 2:1).

KMR ^1H spektrs, δ (m.d.), J (Hz): 1,41 (4H, pl.s, 2CH_2); 1,84 (4H, pl.s, 2CH_2); 3,57 (2H, pl.s, 2CH); 6,31 (4H, s, 2NH_2); 6,50 (2H, t, $^3J=7,6$, 2CH); 6,65 (2H, d, $^3J=8,0$, 2CH); 7,10 (2H, t, $^3J=7,4$, 2CH); 7,44 (2H, d, $^3J=7,6$, 2CH); 7,96 (2H, d, $J=7,8$, 2NH).

3c. Iznākums 48 %, k.t. $243\text{--}244\text{ }^\circ\text{C}$ (no CH_3CN). IS spektrs, cm^{-1} : 3470, 3360, 3290 (NH), 1630 (CO); 1582 (C=N).

KMR ^1H spektrs, δ (m.d.): 3,89 (2H, s, CH_2); 6,34 (4H, s, 2NH_2); 6,55-7,69 (16H, m, $4\text{C}_6\text{H}_4$); 9,94 (2H, s, 2NH).

3d. Iznākums 31 %, k.t. $240\text{--}242\text{ }^\circ\text{C}$ (no CH_3CN). IS spektrs, cm^{-1} : 3470, 3360, 3280 (NH), 1634 (CO); 1580 (C=N).

KMR ^1H spektrs, δ (m.d.): 6,31 (4H, s, 2NH_2); 6,55-7,76 (16H, m, $4\text{C}_6\text{H}_4$); 9,98 (2H, s, 2NH).

3e. Iznākums 28 %, k.t. $247\text{--}248\text{ }^\circ\text{C}$ (no CH_3CN). IS spektrs, cm^{-1} : 3470, 3370, 3280, 3100 (NH), 1638 (CO); 1582 (C=N).

KMR ^1H spektrs, δ (m.d.): 6,27 (4H, plats s, 2NH_2); 6,49-7,76 (16H, m, $4\text{C}_6\text{H}_4$); 10,05 (2H, plats s, 2NH).

3f. Iznākums 32 %, k.t. $260\text{--}264\text{ }^\circ\text{C}$ (no DMFA- H_2O , 1:1). IS spektrs, cm^{-1} : 3500-3470, 3340, 3260, 3140 (NH), 1640 (CO).

KMR ^1H spektrs, δ (m.d.): 3,60 (4H, plats s, 2CH_2); 6,20 (4H, plats s, 2NH_2); 6,40-7,80 (16H, m, $4\text{C}_6\text{H}_4$); 9,90 (2H, s, 2NH).

1-(2-Antranoilaminoetil)-4-antranoilpiperazīns (4). 6 mmol izatskābes anhidrīda un 3 mmol 1-(2-aminoetil)piperazīna vāra 2 stundas 50 ml etanola, ievieto 24 stundas ledusskapī, diantranoilatvasinājuma nogulsnes atfiltrē un pārkristalizē no etanola.

Iznākums 44 %, k.t. 210-213 °C. IS spektrs, cm^{-1} : 3460, 3440, 3335, 3210 (NH), 1635 (CO). KMR ^1H spektrs, δ (m.d.), J (Hz): 2,56-2,61 (8H, m, 4CH₂); 3,04-3,44 (4H, m, 2CH₂); 5,29 (2H, pl.s, NH₂); 6,34 (2H, pl.s, NH₂); 9,30 (1H, s, NH); 6,50-7,07 (8H, m, 2C₆H₄).

2-Aminobenzilantranilamīds (6). 3 mmol izatskābes anhidrīda un 3 mmol 2-aminobenzilamīna vāra 2 stundas 50 ml etanola, atdzesē un ievieto 24 stundas ledusskapī. Antranoilatvasinājumu atfiltrē un kristalizē no etanola.

Iznākums 52 %, k.t. 190-192 °C. IS spektrs, cm^{-1} : 3420, 3400, 3310, 3290, 3200 (NH), 1640 (CO).

KMR ^1H spektrs, δ (m.d.), J (Hz): 4,23 (2H, d, $J=6.0$, CH₂); 5,17 (2H, s, NH₂); 6,40 (2H, s, NH₂); 6,48-7,50 (8H, m, 2C₆H₄); 8,65 (1H, t, $J=6.0$, NH).

1,3-Di-(4(3H)-hinazolinon-3-il)-2-hidroksipropāns (7b), 4,4'-di[4(3H)-hinazolinon-3-il]difenilmetāns (7d), 4,4'- di[4(3H)-hinazolinon-3-il]difeniloksīds (7e), 4,4'- di[4(3H)-hinazolinon-3-il]difenilsulfīds (7f). Vāra 5 stundas 3 mmol atbilstoša diantranoilatvasinājuma 40-50 ml trietoksimetāna. Atdestilē trietoksimetānu, atlikumu pārkristalizē.

7a. Iznākums 89 %, k.t. 238-240 °C (no etilacetāta). IS spektrs, cm^{-1} : 3420 (OH), 1662 (CO), 1570 (C=N).

KMR ^1H spektrs, δ (m.d.), J (Hz): 3,83 (2H, dd, $J=13.1$, $J=8.2$, CH₂); 4,17-4,33 (3H, m, CHCH₂); 5,55 (1H, d, $J=5.0$, OH); 7,55 (2H, t, $^3J=7.5$, 2CH); 7,68 (2H, d, $^3J=7.6$, 2CH); 7,83 (2H, t, $^3J=8.0$, 2CH); 8,15 (2H, d, $^3J=7.2$, 2CH); 8,27 (2H, s, 2CH).

7c. Iznākums 39 %, k.t. 254-256 °C (no trietoksimetāna). IS spektrs, cm^{-1} : 1672 (CO), 1625 (C=N).

KMR ^1H spektrs, δ (m.d.), J (Hz): 4,14 (2H, s, CH₂); 7,50 (8H, s, C₆H₄); 7,60 (2H, t, $^3J=7.9$, 2CH); 7,74 (3H, d, $^3J=7.8$, 2CH); 7,85 (2H, t, $^3J=7.6$, 2CH); 8,20 (2H, d, $^3J=8.0$, CH); 8,35 (2H, s, 2CH).

7d. Iznākums 27 %, k.t. 236-237 °C (no etanola). IS spektrs, cm^{-1} : 1697 (CO); 1620 (C=N).

KMR ^1H spektrs, δ (m.d.), J (Hz): 7,26 (4H, t, $^3J=8.8$, 4CH); 7,62 (2H, t, $^3J=8.6$, 2CH); 7,75 (2H, d, $^3J=7.8$, 2CH); 7,89 (2H, t, $^3J=7.2$, 2CH); 8,21 (2H, d, $^3J=7.2$, 2CH); 8,37 (2H, s, 2CH).

7e. Iznākums 60 %, k.t. 263-265 °C (no dioksāna-H₂O, 2:1). IS spektrs, cm^{-1} : 1697 (CO), 1571 (C=N).

KMR ^1H spektrs, δ (m.d.), J (Hz): 7,60 (10H, pl.s, 2C₆H₄+2CH); 7,75 (2H, d, $^3J=8.0$, 2CH); 7,90 (2H, t, $^3J=7.3$, 2CH); 8,21 (2H, d, $^3J=7.6$, 2CH); 8,38 (2H, s, 2CH).

Literatūra

1. Ф.Авотиньш, М.Петрова, А.Страков. 3-Амино-2-замещенные 4(3H)-хиназолины на основе карбоновых кислот циклобутанового ряда. *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, **2004**, N3, 290-294.

2. A.Strakovs, F.Avotiņš, I.Strakova, Ē.Bizdēna, M.Petrova. Izatskābes anhidrīda reakcijas ar dažiem aminoheterocikliem. *RTU Zinātniskie raksti. Materiālzinātne un lietišķā ķīmija*, **2006**, 12, 76-79.
3. A.Strakovs, I.Kārklīna, F.Avotiņš, M.Petrova. Daži N-aminoheterocikli un hidrazīna atvasinājumi reakcijās ar izatskābes anhidrīdu. *RTU Zinātniskie raksti. Materiālzinātne un lietišķā ķīmija*, **2006**, 12, 76-79.
4. Ф.Авотиньш, М.Петрова, А.Страков. 2,5-Дикарбоксиметилфениламиды 2,2-диметилциклобутилкарбоновых кислот. *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, **2007**, 3, 259-266.
5. А.Страковс, И.Стракова, Ф.Авотиньш, Э.Биздена, М.Петрова. Амиды антраниловой кислоты, включающие структурный фрагмент производных 1,3-цикландионов. *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*.
6. K.B.Guadasi, R.V.Shenoy, R.S.Vdavi, M.S.Patil, S.A.Patil. Synthesis, Characterisation and Biological Evaluation of Lanthanide (III) Complexes with 3-Acetylcoumarin-o-aminobenzoylhydrazone. *Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, 53, N9, 1077-1082.
7. А.В.Долженко, В.В.Новиков, Л.М.Коркодинова. Синтез и противомикробная активность амидов N-ацил-5-бромантраниловой кислоты. *Хим.фарм. журнал*, **2005**, 39, N1, 17-18.
8. Л.М.Коркодинова, О.Б.Кремлева, О.С.Ендальцева, Ю.Л.Данилов, А.Б.Шакирова, Г.А.Вейхман, П.Г.Марданова. Константы ионизации амидов N-замещенных антраниловых кислот в изучении связи структура – активность. *Хим.-фарм. журн.* **2005**, 39, N1, 45-47.
9. X.Alagarsamy, R.Giridhar, M.R.Yaday. Synthesis and pharmacological investigation of novel 1-substituted-4-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ones as a new class of H₁-antihistaminic agents. *Bioorganic and Med. Chem. Letters*, **2005**, 15, 1877-1880.
10. I.Sthcherbakova, M.F.Balandrin, J.Fox, A.Ghatak, W.L.Heaton, R.L.Conklin. 3H-Quinazolin-4-ones as a new catalytic template for the potential treatment of osteoporosis. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **2005**, 15, 1577-1560.
11. S.Strorelli, P.Verdijk, D.Verzijk, H.Timmerman, A.C. Stolpe, C.I.Tensen, M.J.Smith, J.P.De Fich, R.Leurs. Synthesis and structure-activity relationships of 3-phenyl-3H-quinazolin-4-one derivatives as CXCR3 chemokine receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **2005**, 15, 2910-2913.
12. R.C.Lemoine, T.W.Glinka, W.J.Watkins, A.Cho, J.Yang, N.Igbal, R.Singh, D.Madsen, K.Lolans, O.Lomovskaya, U.Oza, M.N.Dudley. Quinazolinone-based pump inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **2004**, 14, 5127-5131.
13. H.D.Patel, B.D.Mistry, K.R.Desai. Synthesis and antimicrobial activity of imidazolylquinazoline. *Oriental J. Chem.*, **2003**, 19(2), 393-398; *C.A.*, **2004**, 140, 87346k).
14. Z.Csürös, R.Sods, J.Polinkas, I.Bitter. Synthese von 4(3H)chinazolinonderivativaten und Alkylen-bis-3,3'-4(3H)-chinazolines. *Acta chim. Acad. Sci. Hung.*, **1970**, 63(2), 215-228.
15. K.Nagahara, A.Takada. Synthesis of 3,3'-Biquinazolin-4,4-diones and 1,3,4-azadiazoles from Isatoic Anhydride. *Chem. Pharm. Bull.[Tokyo]*, **1977**, 25(10), 2713-2717.
16. S.Johue, M.Susse, B.Jung. Synthese einiger 3,3'-Polymethylen-bis-(4-oxohinazoline). *Pharmazie*, **1978**, 33(12), 821-825.
17. P.W.Manley, P.Furet, G.Bold, J.Brüggen, J.Mestan, Th.Meyer, Ch.R.Schnell, J.Wood. Anthranilic Acid Amides: A Novel Class of Antiangiogenic VEGF Receptor Kinase Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45(26), 5687-5693.

F.Avotiņš, A.Strakovs, Ē.Bizdēna, I.Strakova. *Izatskābes anhidrīda reakcijas ar diamīniem.* Izatskābes anhidrīda reakcijās ar diamīniem – 1,3-diamino-2-hidroksipropānu, 4,4'-diaminodifenilmetānu, 4,4'-diaminodifeniloksīdu, 4,4'-diaminodifenilsulfīdu, 2,2'-diaminodibenzilu, vārot 3-4 stundas etanolā molu attiecībā 2:1, iegūti atbilstoši bis-antranoilaminoatvasinājumi. To vārīšana trietoksimetānā, izņemot 2,2'-diantranoilaminodibenzilu, dod atbilstošus bis-[4(3H)-hinazolinon-3-il]atvasinājumus. Sintezētie bis-antranoilamīni un [4(3H)-hinazol-3-il]atvasinājumi ir polāros organiskos šķīdinātājos šķīstošas, kušanas temperatūrā stabīlas kristāliskas vielas. 1-(2-Aminoetil)piperazīna reakcijā ar izatskābes anhidrīdu iegūts 1-(2-antranoilaminoetil)-4-antranoilpiperazīns. 2-Aminobenzilamīns ar izatskābes anhidrīdu molu attiecībā 1:1 dod 2-aminobenzilantranilamīdu. Iegūto savienojumu struktūru apliecina KMR ^1H un IS spektri.

F.Avotinsh, A.Strakovs, E.Bizdena, I.Strakova. *Reactions of Isatoic Anhydride with Diamines.* In reactions of isatoic anhydride with diamines – 1,3-diamino-2-hydroxypropane, 4,4'-diaminodiphenylmethane, 4,4'-diaminodiphenyloxide, 4,4'-diaminodiphenylsulphide, 2,2'-diaminodobenzyle, in molar ratio 2:1, when boiled 3-4 hours in ethanole, corresponding bis-anthranoylaminoderivatives were obtained. Boiling of these compounds with exception of 2,2'-diaminodibenzyle, gave corresponding bis-[4(3H)-quinazolinon-3-yl] derivatives. The synthesized compounds are well soluble in polar organic solvents, stable at melting temperatures crystalline substances. In reaction of 1-(2-aminoethyl)piperazine with isatoic anhydride 1-(2-anthranoylaminoethyl)-4-anthranoylpiperazine was synthesized. 2-Aminobenzylamine with isatoic anhydride in molar ratio 1:1 afford 2-aminobenzylantranilamide. The structure of obtained compounds are confirmed with ^1H -NMR and IR spectra.

Ф.Авотиньш, А.Страковс, Э.Биздена, И.Стракова. *Реакции ангидрида изатовой кислоты с диаминами.* В реакциях ангидрида изатовой кислоты с диаминами – 1,3-диамино-2-гидроксипропаном, 4,4'-диаминодифенилметаном, 4,4'-диаминодифенилоксидом, 4,4'-диаминодифенилсульфидом, 2,2'-диаминодибензилом, проведенных 3-4-часовым кипячением в этаноле в молярном соотношении 2:1, получены соответствующие бис-антраноиламинопроизводные. Их кипячение в триэтоксиметане, за исключением 2,2'-диантраноиламинодобензила, приводит к соответствующим бис-[4(3H)-хиназолинон-3-ил]производным. Синтезированные бис-антраноиламины и бис-[4(3H)-хиназол-3-ил]производные представляют собой стабильные, при температуре плавления кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях. При взаимодействии 1-(2-аминоэтил)пиперазина с изатовым ангидридом получен 1-(2-антраноиламиноэтил)-4-антраноилпиперазин. 2-Аминобензиламин при взаимодействии с изатовым ангидридом в молярном соотношении 1:1 дает 2-аминобензилантраниламид. Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H и ИК спектров.