

Pirololo[1,2-*a*]hinazolīna atvasinājumu sintēze no *N*-acilantranilskābes hidrazīdiem un α -ketoskābēm

Daina Zicane¹, Iriša Ravina², Zenta Tetere³, Maris Turks⁴
¹⁻⁴Rīga Technical University

Kopsavilkums. Pirololo[1,2-*a*]hinazolīna atvasinājumi ietilpst gan dabas vielu, piemēram, alkaloīda peganīna (*Peganine*), gan sintētisku farmaceitisku preparātu ar analgēzējošu un antihipertensīvu iedarbību, kā arī centrālo nervu sistēmu nomierinošām īpašībām, sastāvā.

Viena no pirololo[1,2-*a*]hinazolīnu iegūšanas metodēm ir *N*-acilantranilamīdu reakcijas ar oksoskābēm.

Šajā darbā mēs pierādām, ka amīdu vietā sekmīgi var lietot *N*-acilantranilskābes hidrazīdus, kurus sintezējam pēc literatūras metodikas no izatskābes anhidrīda un benzoskābes, 3-brombenzoskābes, 2-hidroksibenzoskābes (salicilskābes), izonikotīnskābes un nikotīnskābes amīdiem.

Antranilskābes hidrazīdu reakcijās ar 2-oksoglutārskābi un 4-oksopentānskābi (levulīnskābi) ledus etiķskābes šķīdumā mērksavienojumi iegūti ar augstiem iznākumiem (71-85%).

Hidrazīdu izmantošanas rezultātā iegūtie pirolohinazolīna atvasinājumi satur struktūras fragmentu CO-N-N, kas bieži raksturīgs farmaceitisko preparātu aktīvajām vielām.

Minēto oksoskābju lietošana, savukārt, nodrošina COOH vai CH₃ grupas ievadīšanu molekulā, kas paver, galvenokārt karboksilgrupas gadījumā, molekulas tālākas modifikācijas iespējas.

Atslēgas vārdi: 2-oksoglutārskābe, 4-oksopentānskābe (levulīnskābe), pirololo[1,2-*a*]hinazolīni, antranilskābe, hidrazīdi, *N*-acilantranilhidrazīdi.

I. IEVADS

Kondensēti hinazolinona atvasinājumi ietilpst gan dabas vielu, gan sintētisku farmaceitisku preparātu sastāvā. Vieni no šāda tipa savienojumiem – pirololo[1,2-*a*] hinazolīni ir alkaloīda peganīna (*Peganine*) struktūras izomēri [1]. Pētot šos savienojumus, atklātas vielas ar analgēzējošu [2], antihipertensīvu [3] iedarbību un centrālo nervu sistēmu nomierinošām īpašībām [4]. Klasiska pirololo[1,2-*a*]hinazolīnu iegūšanas metode ir 2-aminobenzoskābes esteru vai nitrilu alkilēšana ar 4-halogēnbutānnitrila atvasinājumiem [5].

Zināmas arī citas, mazāk izmantotas metodes, piemēram, aminobenzoskābes (antranilskābes) amīdu reakcijas ar 2-oksoglutārskābi [6] un 4-oksopentānskābi (levulīnskābi) [7].

Arī mūsu darbā veiktie pētījumi saistīti ar antranilskābes atvasinājumu izmantošanu kondensētu pirolohinazolīna ciklu sintēzei. Darba mērķis bija pētīt antranilskābes hidrazīdu reakcijas ar 2-oksoglutārskābi un 4-oksopentānskābi un novērtēt šo reakciju izmantošanas iespējas pirololo[1,2-*a*]hinazolīna atvasinājumu sintēzei.

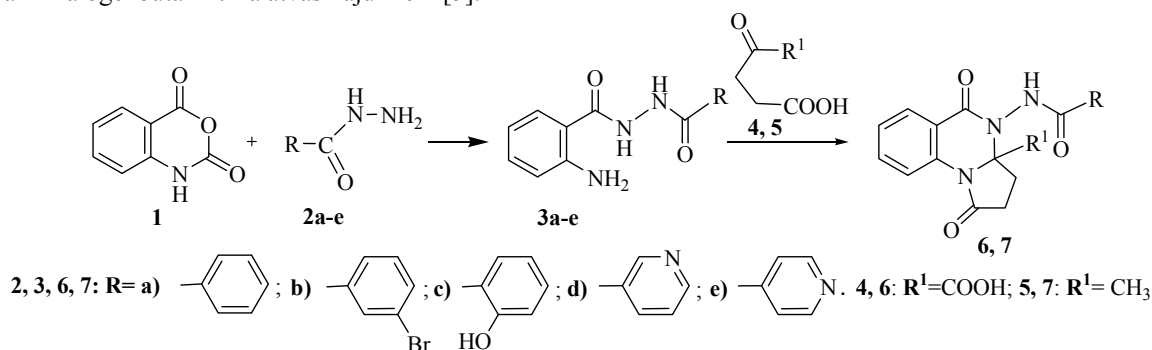
II. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

Par izejvielām pirololo[1,2-*a*]hinazolīnu **6**, **7** iegūšanai izmantojām literatūrā zināmos 2-*N*-acilantranilhidrazīdus **3a-e**, kurus sintezējam no izatskābes anhidrīda (**1**) un benzoskābes, m-brombenzoskābes, salicilskābes, nikotīnskābes un izonikotīnskābes hidrazīdiem (**2a-e**) dimetilformamīda šķīdumā trietilamīna klātbūtnē pēc aprakstītas metodes [8].

Noskaidrojām, ka optimāli apstākļi 2-*N*-acilantranilhidrazīdu **3a-e** reakcijām ar oksoskābēm **4**, **5** ir reakcijas komponentu vārīšana ledus etiķskābē.

Hidrazīdu **3a-e** reakcijas ar 2-oksoglutārskābi (**4**) norit strauji, un, vairumā gadījumu, gala produkti **6** veido nogulsnes karstā reakcijas maisījumā 5-30 minūšu laikā; pirolohinazolīna **7** atvasinājumu sintēzei no hidrazīdiem **3a-e** un levulīnskābes (**5**) nepieciešams ilgāks laiks – 5-6 stundu vārīšana un tālāka reakcijas maisījuma apstrāde. Pirololo[1,2-*a*]hinazolīna **6**, **7** atvasinājumi iegūti ar labiem iznākumiem (69-85%). Analītisko rādītāju un ¹H KMR spektru analīze pilnībā apstiprina to struktūru.

Tātad, varam secināt, ka *N*-acilantranilhidrazīdu **3a-e** reakcijas ar 2-oksoglutārskābi (**4**) un 4-oksopentānskābi (**5**) ir piemērotas un sekmīgi realizējamas pirololo[1,2-*a*]hinazolīna atvasinājumu sintēzei.



Bez tam, jāatzīmē, ka tieši šādu izejvielu pielietojuma rezultātā iegūstam papildus pozitīvus momentus. Pirmkārt,

hidrazīdu **3a-e** izmantošanas rezultātā mērksavienojumi **6**, **7** satur struktūras fragmentu CO-N-N. Bioloģisko pētījumu dati

liecina, ka šāds elementu izvietojums parasti piemīt savienojumiem ar analgētisku un pretiekaisuma aktivitāti [9].

Otrkārt, α -oksoglutārkābes (**4**) un levulīnskābes (**5**) lietošana ļauj ievadīt gala produkta molekulā -COOH vai -CH₃ funkcionālu grupu, kas nodrošina, galvenokārt karboksilgrupas gadījumā, molekulas tālākas modifikācijas iespējas.

III. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

Reakciju norise un iegūto savienojumu tīrība pārbaudīta ar plānslāņa hromatogrāfiju, lietojot *Merck* plāksnītes *Kieselgel* 60F₂₅₄ šķīdinātāju sistēmā – hloroforms:metanols:ietīšskābe, 95: 5: 3. Savienojumu **6**, **7** analītiskie dati un ¹H KMR spektri atspoguļoti 1. un 2. tabulā. 2-Oksoglutārkābe (**4**) un 4-oksopentānskābe (**5**) ir komerciāli pieejami savienojumi.

2-N-Acilantranilhidrazīdi 3a, c-e sintezēti pēc literatūras metodes [8].

2-N-(3-Brombenzoi)antranilhidrazīds (3b) sintezēts pēc analogijas ar minēto literatūru [8].

3b – iznākums 62 %, k. t. 201-202 °C, ¹H KMR, δ , m.d. (*J*, Hz): 6,46 (2H, pl.s, NH₂); 6,56 (1H, t, *J*=7,9, arom.); 6,71 (1H, d, *J*=8,1, arom.); 7,21 (1H, t, *J*=8,1, arom.); 7,51 (1H, t, *J*=7,9, arom.); 7,61-7,65 (1H, m, arom.); 7,79-8,03 (1H, m, arom.);

7,93 (1H, d, *J*=7,9, arom.); 8,06-8,12 (1H, m, arom.); 10,52 (2H, pl. s, NHNH).

Atrasts, %: C 50,18; H 3,69; N 12,23. C₁₄H₁₂BrN₃O₂.
Aprēķināts, %: C 50,32; H 3,62; N 12,57.

**4-Acilamino-1,5-diokso-1,2,3,3a,4,5-
heksahidropirololo[1,2-a]hinazolīn-3a-karbonskābes 6a-e.** 0,001 mol *N*-acilantranilhidrazīda **3a-e** un 0,0012 mol 2-oksoglutārkābes (**4**) vāra 3 ml ledus etiķskābes. Kad izveidojušās nogulsnes (**6b** un **6e** – 5 min.; **6a** – 30 min.), vārīšanu pārtrauc un iztur istabas temperatūrā ~3 stundas, tad filtrē, žāvē un pārkristalizē. Ja nogulsnes neveidojas (**6c** un **6d**), vāra 3 stundas, tad atdzesē un atstāj uz 20 stundām istabas temperatūrā. Nogulsnes filtrē, žāvē un pārkristalizē.

4-Acilamino-3a-metil-2,3,3a,4-tetrahidropirololo[1,2-a]hinazolīn-1,5-dioni 7a-e. 0,001 mol *N*-acilantranilhidrazīda **3a-e** un 0,0012 mol 2-oksopentānskābes (**5**) vāra 3 ml ledus etiķskābes 4 stundas. Atdzesē, atstāj uz 20 stundām istabas temperatūrā. Pievieno ~10 ml ūdens, maisa. Izveidojušās nogulsnes **7a-c** filtrē, žāvē, pārkristalizē.

Reakcijas maisījumu, kas satur **7d** vai **7e**, ietvaicē līdz sausam atlikumam, pievieno dietilēteri un etanolu (**7d**) vai heksānu (**7e**), tad filtrē, žāvē, pārkristalizē.

1. TABULA

SAVIENOJUMU **6** UN **7** ANALĪTISKIE DATI

Savienojums	Summārā formula	Atrasts, % Aprēķināts, %			Kušanas temperatūra, °C	Iznākums, % (šķīdinātājs pārkristalizēšanai)
		C	H	N		
6a	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₅	62,70	4,31	11,44	>250	78 (C ₂ H ₅ OH)
		62,46	4,14	11,50		
6b	C ₁₉ H ₁₄ BrN ₃ O ₅	51,35	3,13	9,35	>270	71 (C ₂ H ₅ OH)
		51,37	3,18	9,46		
6c	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₆ ·0,5H ₂ O	58,68	4,30	10,46	180-182	81 (C ₂ H ₅ OH: H ₂ O, 2: 1)
		58,46	4,13	10,76		
6d	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₅ ·0,5H ₂ O	57,65	4,00	15,04	>240	75 (C ₂ H ₅ OH: H ₂ O, 1: 1)
		57,60	4,03	14,93		
6e	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₅	58,97	3,82	14,91	>270	69 (C ₂ H ₅ OH)
		59,02	3,85	15,29		
7a	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₅ ·0,5H ₂ O	66,34	5,08	12,21	137-140	79 (C ₂ H ₅ OH: H ₂ O, 1: 4)
		66,27	5,27	12,20		
7b	C ₁₉ H ₁₆ BrN ₃ O ₅ ·0,5H ₂ O	54,21	3,92	9,87	148-150	74 (C ₂ H ₅ OH: H ₂ O, 1: 3)
		53,92	4,05	9,93		
7c	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄ ·0,5H ₂ O	63,03	4,82	11,65	155-156	75 (C ₂ H ₅ OH: H ₂ O, 1: 1)
		63,33	5,03	11,66		
7d	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃	64,56	5,02	16,79	184-186	85 (hromat. viend. bez krist.)
		64,28	4,79	16,66		
7e	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃	64,23	4,64	16,78	230-231	75 (C ₂ H ₅ OH)
		64,28	4,79	16,66		

2. TABULA
SAVIEŅOJUMU 6 UN 7 ¹H KMR SPEKTRU DATI

Savienojums	¹ H KMR spektri (300 MHz, DMSO-d ₆), δ, m.d.(J,Hz)
6a	2,49-2,73 (4H, m, 2CH ₂); 7,38 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,51-7,73 (4H, pl. m, arom.); 7,97 (3H, d, J=7,7, arom.); 8,21 (1H, d, J=8,1, arom.); 10,66 (1H, s, NH); 14,30 (1H, pl. s, COOH)
6b	2,51-2,80 (4H, m, 2CH ₂); 7,37 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,51 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,71 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,84 (1H, d, J=8,0, arom.); 7,93-7,98 (2H, m, arom.); 8,18-8,22 (2H, m, arom.); 10,86 (1H, s, NH); 14,20 (1H, pl. s, COOH)
6c	2,59-2,75 (4H, m, 2CH ₂); 6,97-7,05 (2H, m, arom.); 7,38 (1H, t, J=7,7, arom.); 7,48 (1H, t, J=7,4, arom.); 7,74 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,96 (2H, d, J=7,9, arom.); 8,24-8,26 (1H, m, arom.); 10,35 (1H, s, NH); 11,64 (1H, s, OH); 14,78 (1H, pl. s, COOH)
6d	2,49-2,76 (4H, m, 2CH ₂); 7,38 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,56-7,60 (2H, pl. m, arom.); 7,12 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,96 (1H, d, J=7,7, arom.); 8,21 (1H, d, J=8,3, arom.); 8,32 (1H, d, J=7,9, arom.); 9,10 (1H, s, arom.); 10,94 (1H, s, NH); 14,00 (1H, s, COOH)
6e	2,52-2,72 (4H, m, 2CH ₂); 7,38 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,72 (1H, t, J=7,7, arom.); 7,85-7,89 (2H, m, arom.); 7,92 (1H, d, J=7,7, arom.); 8,20 (1H, d, J=8,1, arom.); 8,79-8,81 (2H, m, arom.); 11,04 (1H, s, NH); 14,03 (1H, pl. s, COOH)
7a	1,57 (3H, s, CH ₃); 2,19-2,78 (4H, m, 2CH ₂); 7,38 (1H, t, J=6,8, arom.); 7,54-7,62 (2H, m, arom.); 7,68-7,81 (2H, d, J=7,7, arom.); 7,96 (3H, pl. s, arom.); 8,07-8,18 (1H, m, arom.); 10,78 (1H, s, NH)
7b	1,56 (3H, s, CH ₃); 2,14-2,72 (4H, m, 2CH ₂); 7,38 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,55 (1H, t, J=7,9, arom.); 7,62-7,74 (1H, m, arom.); 7,86 (1H, d, J=7,9, arom.); 7,92-7,99 (2H, m, arom.); 8,08-8,18 (2H, m, arom.); 10,83 (1H, s, NH)
7c	1,55 (3H, s, CH ₃); 2,12-2,76 (4H, m, 2CH ₂); 6,96-7,10 (2H, m, arom.); 7,38 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,49 (1H, t, J=7,2, arom.); 7,72 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,89 (1H, d, J=8,1, arom.); 7,98 (1H, d, J=7,7, arom.); 8,09-8,15 (1H, m, arom.); 10,70 (1H, s, NH); 11,49 (1H, s, OH)
7d	1,57 (3H, s, CH ₃); 2,24-2,77 (4H, m, 2CH ₂); 7,38 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,58-7,64 (1H, m, arom.); 7,72-7,78 (1H, m, arom.); 7,94-8,02 (1H, m, arom.); 8,04-8,20 (1H, m, arom.); 8,26-8,38 (1H, m, arom.); 8,79-8,81 (1H, m, arom.); 9,12 (1H, s, arom.); 10,91 (1H, s, NH)
7e	1,57 (3H, s, CH ₃); 2,24-2,74 (4H, m, 2CH ₂); 7,38 (1H, t, J=7,5, arom.); 7,72 (1H, t, J=7,3, arom.); 7,86 (2H, s, arom.); 7,97 (1H, d, J=7,3, arom.); 8,07-8,32 (1H, m, arom.); 8,84 (2H, d, J=5,3, arom.); 11,02 (1H, s, NH)

LITERATŪRAS SARAKSTS

- Mhase, S. B., Argade, N. P. The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids. *Tetrahedron*, 2006, vol. 62, N 42, p. 9787-9826.
- Dumitrascu, F., Georgescu, E., Cairra, M. R., Georgescu, F., Popa, M., Draghici, B., Dumitrescu, D. G. A Novel approach for the synthesis of *N*-arylpyrroles. *Synlett*, 2009, N 20, p. 3336-3341.
- Gackenheim, S. L., Schaus, J. M., Gehlert, D. R. [3H]quinpirole binding to putative D2 and D3 dopamine receptors in the rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, vol. 732, p. 113-120.
- Wolf, E., Duffy, B. *New 4(3H)-Quinazolinonium salts with potential biological activity*. US Pat. 3883524, 1975; C.A. 1975, 83, 131624.
- Eldin, A. M. S. Pyridazine, oxazine, pyrrole, and pyrrolo[1,2-*a*]quinazoline derivatives from malononitrile dimer. *Heteroatom Chem.*, 2003, vol. 14, N 7, p. 612-616.
- Iminov, R. T., Tverdokhlebov, A. V., Tolmachev, A. A., Volovenko, Y. M., Kostyuk, A. N., Chernega, A. N., Rusanov, E. B. Simple and convenient synthesis of 2,3,4,5-tetrahydro-1,5-dioxopyrrolo[1,2-*a*]quinazoline-3a(1H)-carboxylic acid in multi-gram scale. *Heterocycles*, 2008, vol. 75, N 7, p. 1673-1680.
- Тимохин, Б. В., Баранский, В. А., Елисеева, Г. Д. Левулиновая кислота в органическом синтезе. *Усп. хим.*, 1999, том 68, вып., № 1, с. 80-91.
- Шемчук, Л. А., Черных, В. П., Крыськив, О. С. Синтез 2-*R*-3-гидрокси[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хиназолин-4,10-дионов. *ЖорХ*, 2006, том 42, вып. 5, с. 768-771.
- Ухин, Л. Ю., Кузьмина, Л. Г., Грибанова, Т. Н., Белоусова, Л. В., Орлова, Ж. И. Гидразид антралиновой кислоты в синтезе конденсированных полициклических соединений с хиназолиновыми фрагментами. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.*, 2008, № 11, с. 2294-2302.

D. Zicane obtained her Dr.chem.degree in 1974. She has been working at the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry, Riga Technical University, where currently she is a Principal Researcher. Her current research interests deal with chemistry of heterocycles.

Contact data: 14/24 Azenes Street, Riga, LV-1007, Latvia;
e-mail: daina_zi@kft.rtu.lv

I.Ravina obtained her Dipl.-Ing. degree in 1975. Further she worked as an Engineer at USSR Institute of Applied Biochemistry, Olaine. Since 1981 Irisa Ravina has been working at the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry, Riga Technical University, where currently she is a Researcher.

Z.Tetere obtained her Dr.chem. degree in 1975. She has been working at the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry, Riga Technical University, where currently she is a Principal Researcher. Her current research interests deal with chemistry of heterocycles.

M.Turks obtained his B.Sc. in chemistry from the University of Latvia in 1998 and M.Sc. from Riga Technical University in 2000. Further, he was a Doctoral student at Swiss Federal Institute of Technology, Lausanne with Professor Pierre Vogel, where he obtained his *Dr. ès. sc.* degree in synthetic organic chemistry in 2005.

M. Turks worked as a Postdoctoral Associate at Swiss Federal Institute of Technology, Lausanne in 2005 followed by appointment as SNSF Postdoctoral Fellow at Stanford University with Professor Barry M. Trost in 2006. In 2007 he accepted an academic position at the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry, Riga Technical University, where currently he is an Associate Professor and Director of the Institute of Technology of Organic Chemistry. His current research interests deal with carbohydrate chemistry, functionalized heterocycles, and use of liquid sulfur dioxide in organic synthesis.

Contact data: 14/24 Azenes Street, Riga, LV-1007, Latvia;
e-mail: maris_turks@kft.rtu.lv

Daina Zicane, Irisa Ravina, Zenta Tetere, Maris Turks. Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]Quinazoline Derivatives from *N*-Acylanthranilic Acid Hydrazides and α -Ketoacids

Fused quinazolinone derivatives can be found both in naturally occurring alkaloids and in a number of pharmaceutically active substances. Among them pyrrolo[1,2-*a*]quinazolines, the structural isomers of Peganine system, had attracted especial attention of the chemists. Structures containing the latter heterocyclic core with analgesic, antihypertensive and CNS depressing activities were discovered. The classical approach to the pyrrolo[1,2-*a*]quinazoline ring synthesis is to alkylate 2-aminobenzoic acid esters or nitriles with 4-halobutanenitrile derivatives.

A few less common methods were reported, for example reactions of aminobenzoic acid (anthranilic acid) amides with 2-oxoglutaric acid and 4-oxopentanoic (levulinic) acid. It was found that anthranilic acid *N*-acylhydrazides, prepared from the reaction of isatoic anhydride with benzoic, 3-bromobenzoic, 2-hydroxy benzoic (salicylic), isonicotinic and nicotinic acid hydrazides, were useful instead of amides.

The reactions of 2-oxoglutaric acid and 4-oxopentanoic (levulinic) acid with hydrazides of anthranilic acid in the refluxing acetic acid were found to give 3a-substituted 4-acylamino pyrrolo[1,2-*a*]quinazolines in good yields (71-85%).

Performing the reactions using hydrazides, the synthesized pyrroloquinazoline derivatives contain CO-N-N fragment that is characteristic of pharmaceutically active substances.

Furthermore, the utilization of oxoacids allows the incorporation of COOH and CH₃ groups, permitting possibility of their additional functionalization, and applicability for further chemical transformations.

Дайна Зицане, Ириса Равиня, Зента Тетере, Марис Туркс. Синтез производных пироло[1,2-*a*]хиназолинов из гидразидов *N*-ацилантраниловых кислот и α -кетокислот.

Производные конденсированных хиназолинов входят в состав как природных, так и фармацевтических препаратов. Соединения этого типа, конкретно, пирроло[1,2-*a*]хиназолины, являются структурными изомерами алкалоида пеганина (Peganine). При изучении их обнаружены вещества с анальгетическими и антигипертензивными свойствами, а также успокоительным действием на центральную нервную систему. По классическому методу пирроло[1,2-*a*]хиназолин получают алкилированием эфиров или нитрилов 2-аминобензойной кислоты с производными 4-галогенбутаннитрила. Известны и другие, менее распространенные методы, например, реакции амидов аминокислоты (антраниловой кислоты) с 4-оксопентановой (левулиновой) кислотой.

В данной работе вместо амидов успешно использованы гидразиды *N*-антраниловых кислот, которые синтезированы по литературной методике из ангидрида изатовой кислоты и гидразидов бензойной, 3-бром-бензойной, 2-гидроксibenзойной (салициловой), изоникотиновой и никотиновой кислоты.

В реакциях гидразидов антраниловой кислоты с 2-оксоглутаровой и 4-оксопентановой (левулиновой) кислоты в растворе ледяной уксусной кислоты целевые соединения получены с высокими выходами (71-85%).

При использовании гидразидов полученные производные пиролохиназолинов содержат структурный фрагмент CO-N-N, что характерно активным веществам фармацевтических препаратов.

В свою очередь, использование оксокислот обеспечивает введение в молекулу COOH и CH₃ групп, что открывает возможность дальнейшей модификации молекулы.