

Kinazolin-, benzotiazin- és pirido-pirimidinszármazékok szintézise mikrobiológiai célkitűzéssel

LÓRÁND Tamás*

PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Szigeti út 12, 7623 Pécs, Magyarország

Bevezetés

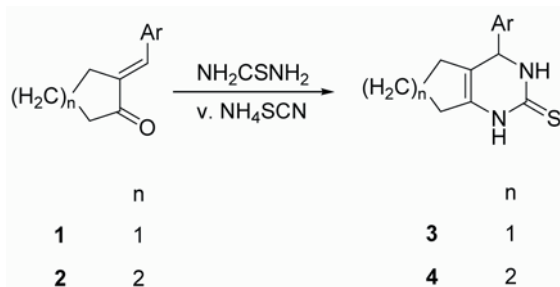
Az 1973-as évben kapcsolódtam a POTE Kémiai Intézetében - jelenleg PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézete- zajló kutatásokhoz. Oszbach és Szabó az az 1970-es években kezdték az α,β -telítetlen ketonok és egyes nukleofilek reakcióit tanulmányozni, így 2-benzilidén-ciklohexanonból hidrogénianiddal indolokat, míg hidrazinnal indazolokat nyertek.¹⁻²

1.1. Célkitűzések

Célul tűztük ki, hogy ciklusos α,β -telítetlen ketonokból szénsavszármazékokkal gyűrűzárási reakciókat végzünk. Ugyancsak terveztük a gyűrűzáras termékeinek további átalakítását, funkcionálisítását, a biciklusos kinazolinok további ciklizációját, hogy triciklusos heterociklusokat nyerjünk. A tervezett reakciók így potenciálisan bioaktív új heterociklusokat eredményezhetnek. A kinazolinvasz vegyületek a természetben is előfordulnak, és értékes bioaktív lead vegyületeként szolgálhatnak.

2.1. Gyűrűzárások tiokarbamiddal és karbamiddal

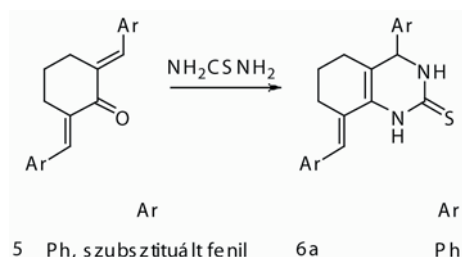
2-Arilidén-ciklopentanonokból (1) és 2-arylidén-ciklohexanonokból (2) ammónium-rodaniddal vagy tiokarbamiddal báziskatalizált reakcióban ciklopentapirimidin-2(1H)-tionokat (3) ill. hexahidrokinazolin-2(1H)-tionokat nyertünk (4)³ (1. Ábra).



1. Ábra.

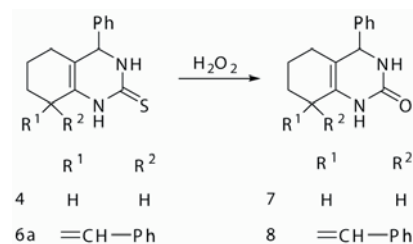
A kinazolinion sorozat (4) antituberkulotikus hatását Szabó L. és mtsai. vizsgálták az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézetben. Ebből a sorozatból a 2-furilszármazék a *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv törzs növekedését 10-20 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációban gátolta.⁴

Hasonló gyűrűzárásokat végeztünk 2,6-diarilidén-ciklohexanonokból (5) kiindulva, melyek hexahidrokinazolin-2(1H)-tionokat (6a-f) eredményeztek³ (2. Ábra).



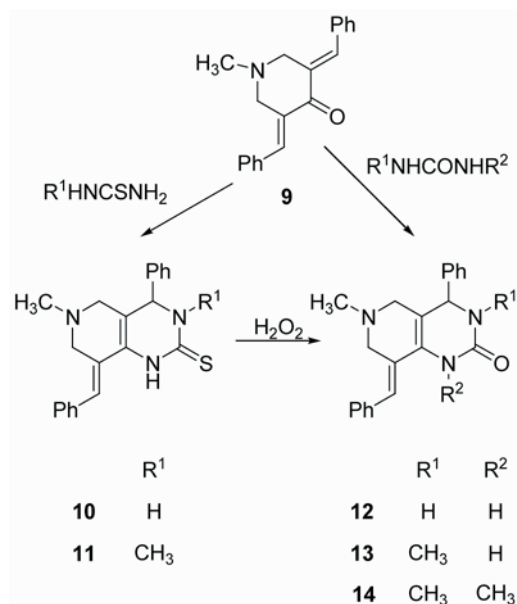
2. Ábra.

A megfelelő hexahidrokinazolin-(2H)-onokat (7-8) karbamiddal végzett gyűrűzárással, valamint a tionok hidrogénperoxidos oxidációjával kaptuk³ (3. Ábra).



3. Ábra.

A 3,5-diarilidén-4-piperidonok (9) és tiokarbamid báziskatalizált ciklizációja hexahidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-tionokhoz (10-11) vezetett, amelyek értékes lead



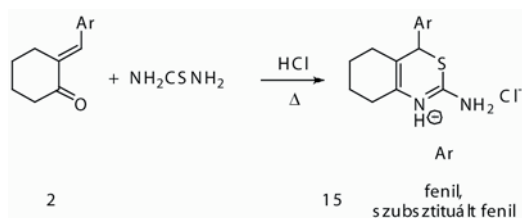
4. Ábra.

* e-mail: tamas.lorand@aok.pte.hu; Tel.: +36-72-536001 (mellék 31863); Fax: +36-72-536225

molekulaként szolgálhatnak. Ezek oxidációjával kaptuk a megfelelő pirido[4,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-onokat (**12-14**). Ez utóbbiakat független szintézissel is – 3,5-diarilidén-4-piperidonok (**9**) és karbamid savkatalizált ciklizációjával – előállítottuk (4. Ábra).⁵ A monoszubsztituált pirimidineknél az R¹-csoport 3-helyzetét az ¹H és ¹³C NMR spektroszkópiái vizsgálatok valamint a szubsztituátlan **12** spektrumaival való összevetés igazolta.⁵

Új heterociklusos vegyületeink közül néhány hatásosnak bizonyult fitopathogén gombákkal szemben. Ezen vizsgálatokat Nádassy és mtsai. végezték a Nehézvegyipari Kutatóintézetben. A pirido[4,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-onok közül a (**14**) mutatkozott a leghatékonyabbnak, a *Colletotrichum lagenarium* fitopathogén gombával szemben 75-90%-os gátlást gyakorolt.⁶

A 2-arilidén-ciklohexanonokkal (**2**) és tiokarbamidval végzett gyűrűzárásokat savkatalízissel végrehajtva 2-amino-4*H*-[3,1]benzotiazionok (**15**) keletkeznek⁷ (5. Ábra).

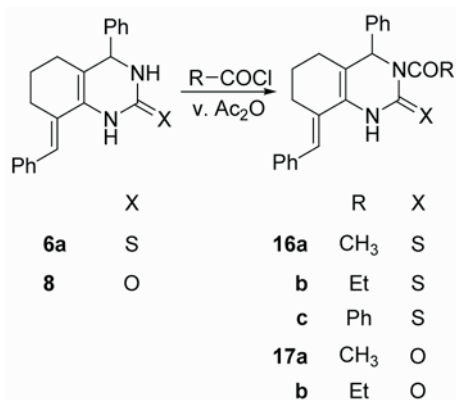


5. Ábra.

Az 1,3-tiazinok a cefalosporinok felfedezése után nyertek gyógyszerkémiai jelentőséget. A (**15**) tiazin sorozatból néhány vegyület hatásosnak bizonyult *Uromyces appendiculatus* fitopathogén gombával szemben – 90-100%-os gátlást mutattak.⁶

2.2. Hexahidrokinazolin-2(1*H*)-tionok átalakítása

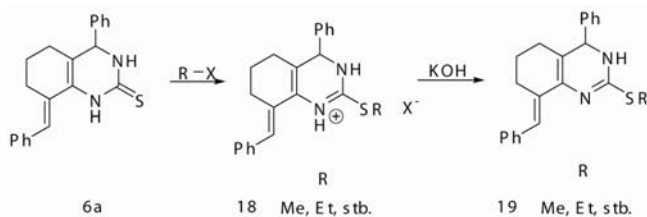
A fenti vegyületeket acileztük, valamint alkilszármazékokat nyertünk belőlük. A kiindulási hexahidrokinazolinion (**6a**) ill. a hexahidrokinazolinon (**8**) acilezése nagy feleslegű reagenssel is minden esetben csak 3-monoacilszármazékot eredményezett (**16a-c**, **17a,b**)⁸ (6. ábra).



6. Ábra.

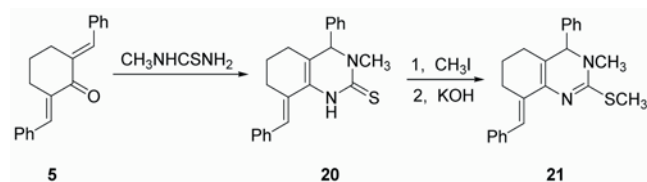
Az acileződés helyére a kiindulási és monoacilszármazék NMR spektrumából következtettünk. A kiindulási hexahidrokinazolinion (**6a**) alkilezésénél *S*-alkil-

származékokat, tiuróniumsókat (**18**) nyertük, melyeket sóként izoláltunk⁸ (7. ábra).



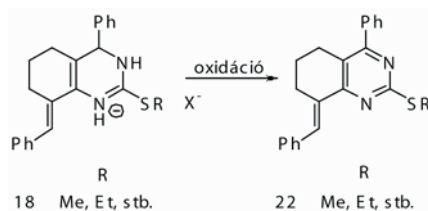
7. Ábra.

Ezekből a megfelelő bázist (**19**) is felszabadítottuk. Ezen bázisokra két tautomer szerkezetet tételezhetünk fel. Az ábrán feltüntetett, általunk feltételezett szerkezetet egy rögzített tautomer (**21**) segítségével bizonyítottuk. A 8. Ábrán szereplő bisz-alkilszármazékot (**21**) három lépésben szintetizáltuk dibenzilidén-ciklohexanonból (**5**) kiindulva⁸ (8. ábra).



8. Ábra.

A tiuróniumsók (**18**) igen hajlamosak az oxidációra. Izolálásuknál tartalmazhatnak szennyeződésként a heterogyűrűben aromatizálódott terméket. Az általunk szintetizált tiuróniumsókat (**18**) két független módszerrel tudtuk oxidálni a megfelelő tetrahidroszármazékká. Káliumhexaciano-ferrát(III) és szingulett oxigén segítségével, amit fotokémiai úton nyertünk metilénké szenszibilizátor alkalmazásával. Így kaptuk a tiuróniumsókból (**18**) a megfelelő tetrahidrokinazolinokat (**22**).⁹ (9. ábra).

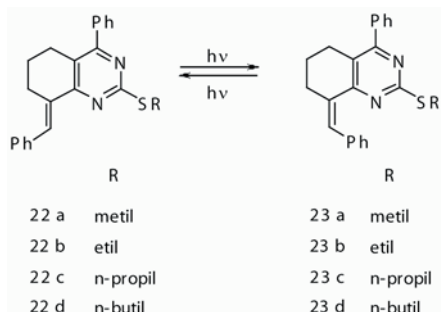


9. Ábra.

Az új *S*-alkilszármazékok (**18**) oxidációra való érzékenységét a következővel magyarázzuk. Ezekben a vegyületekben a nagy térigényű fenilgyűrű kedvezőtlen kvázi*axiális* helyzetű, míg a tetrahidrokinazolinokban (**22**) egy kedvezőbb koplánárishoz közeli helyzetet foglal el.⁹ A 4-fenilgyűrű kvázi*axiális* állását igazolta a kiindulási hexahidrokinazolinion (**6a**) 6-metilszármazékának röntgendiffrakciós vizsgálata.¹⁰ Az új *S*-alkilmerkaptokinazolinok (**22**) közül a metil- és etilszármazékok fitopathogén gombával (*Botrytis cinerea*) szemben 25-50 ill. 50-75 %-os gátlást gyakoroltak.⁶

A *S*-alkilmerkaptokinazolinok (**22**) szingulett oxigénnel történő előállításánál észleltünk *E*→*Z* izomerizációt, azaz a keletkezett *E*-izomer (**22**) a reakcióelegyben részben a *Z*-izomerré (**23**) alakult. Az *E*→*Z* izomerizáció

segítségével más úton nem előállítható izomerekhez juthatunk. Ezt a módszert a karotinoid kémia előszeretettel alkalmazza.¹¹ Tanulmányoztuk a *S*-alkilmerkaptokinazolinok (**22**) fotoizomerizációját. Az *E*-izomerek UV-fénnyel való besugárzása egy fotostacioner elegyet eredményezett, amely 70%-ban tartalmazta a *Z*-izomert (**23**)¹² (10. Ábra).



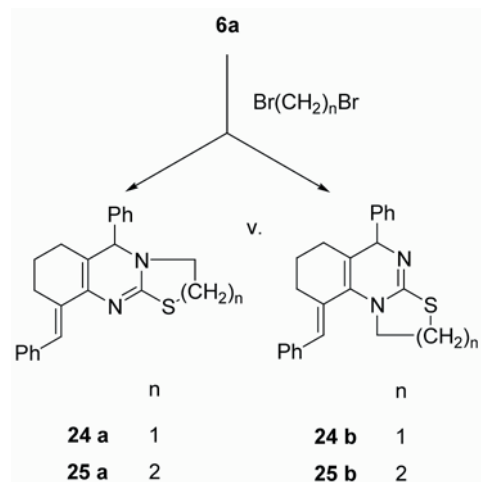
10. Ábra.

A *Z*-izomereket izoláltuk is. A belőlük kiinduló fotoizomerizáció ugyanolyan összetételű fotostacioner elegyet adott. Ezen elegy összetételét az *E/Z* izomerek eltérő moláris extinkciós koefficiense magyarázza ($\epsilon_E > \epsilon_Z$).¹³ Az *E/Z* izomerek megkülönböztetésére ¹H NMR, ¹³C NMR és IR spektroszkópiai módszereket használtunk fel. Az ¹H NMR spektrumban a *S*-metilvegyület (**23a**) S-CH₃ jelének diamágneses eltolódása, valamint az olefinproton kémia eltolódásának változása az *E*→*Z* izomerizációt támasztja alá. Ezenfelül a *S*-butilszármazék (**23d**) ¹³C NMR spektrumában a S-CH₂ jel paramágneses eltolódása ugyancsak emellett szól.¹² Felhasználtuk még a Raman módszert is az ezen izomerek megkülönböztetésére.^{14,15} Szignifikáns különbséget észleltünk a két izomerre a következő rezgések maximumjainál: aromás νC=C, ν_SC-S-C és ν_{qs}C-S-C.

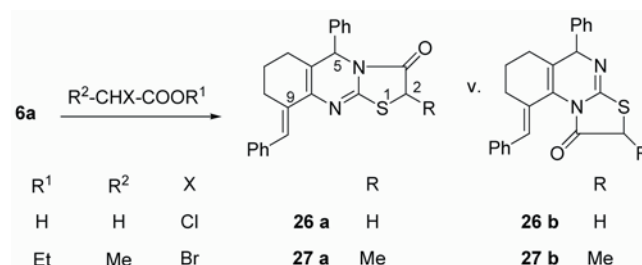
2.3 Hexahidrokinazolin-2(1H)-tionok ciklizációja bifunkciós reagensekkel- N-hídfős heterociklusok szintézise

A triciklusos hídfő-nitrogénatomot tartalmazó kinazolinok vegyületcsaládjában farmakológiailag is értékes anyagokat – antiaritmiás, antiasztmatikus és hipoglikémiás hatású szereket.^{16,17} – találunk. Szintézisükre bifunkciós reagenseket alkalmaztunk, α,ω-dihalogén-alkánokat, halogénezett karbonsavakat és észtereiket valamint kloridjaikat. Ezekben a kétlépéses reakciókban egy *S*-alkilezés után egy *N*-alkilezés vagy egy *N*-acilezés következik. A kiindulási hexahidrokinazolinton (**6a**) α,ω-dihalogén-alkánokkal bázis-katalizált reakcióban tiazolo- ill. 1,3-tiazino[2,3-*b*]kinazolinokat (**24a-25a**) adott¹⁸ (11. ábra).

Az általunk feltételezett regioizomer szerkezetét ¹H és ¹³C NMR módszerekkel igazoltuk. A gyűrűzárás α-halogénezett karbonsavakkal v. észterekkel triciklusos laktámokat eredményezett (**26a-27a**)¹⁸ (12. Ábra). A triciklusos (**27a-b**) esetében lehetséges diasztereomerek keletkezése, mivel a vegyületek két kiralitáscentrumot tartalmaznak.

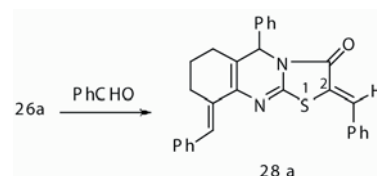


11. Ábra.



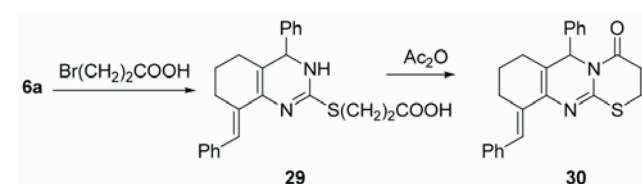
12. Ábra.

Ezen laktámok szerkezetére feltételezett tautomert ¹H NMR spektroszkópián támasztottuk alá: a 3-helyzetű savamidcsoport hatására a szomszédos H-5 jel paramágneses eltolódást szenved; ez a hatás a (**26b-27b**) izomerek esetében nem lehetséges. A (**26a**) laktám S-CH₂ csoportja CH-savas jellegű, ezért hasonlóan a pirimidin és asz-triazinokkal kondenzált tiazolidinekhez Perkin kondenzációra hajlamos. Így a triciklusos **26a** aromás aldehidekkel kezelve savas közegben a megfelelő 2-arilidén-származékokat (**28a-q**) eredményezte¹⁸ (13. ábra).



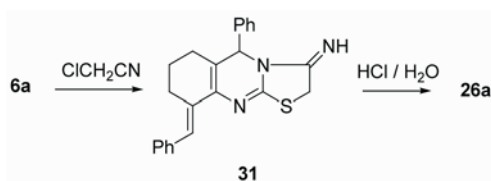
13. Ábra.

A kiindulási hexahidrokinazolinton (**6a**) 3-brompropionsavas kezelése nem a várt triciklusos laktont eredményezte, hanem egy alkilmerkaptokarbonsavat (**29**), tehát csak *S*-alkilezés történt. Ennek ecetsavanhidrides kezeléséből kaptuk a megfelelő laktámot (**30**)¹⁸ (14. ábra).



14. Ábra.

A kiindulási hexahidrokinazolintion (**6a**) klóracetonitrillel elvileg két tautomert adhat (imin vagy enamín képződhet). A termék az ábrán feltüntetett imino vegyület (**31**) volt¹⁸ (15. ábra).



15. Ábra.

Ennek szerkezetét savas hidrolízissel is igazoltuk. A reakció a megfelelő laktámot (**26a**) adta.¹⁸ Ebből a vegyületcsaládból számos képviselő rendelkezett antifungális hatással (**24a**, **26a**, **28h** 2-furil vegyület).⁶

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok Sajtiné Pintér Krisztinának a technikai segítségért.

Hivatkozások

1. Oszbach, Gy.; Szabó, D.; Tamás, J. *Magy. Kém. F.* **1977**, *83*, 162–163.

2. Oszbach, Gy.; Szabó, D. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1975**, *86*, 449–458.
3. Lóránd, T.; Szabó, D.; Neszmélyi, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1977**, *93*, 51–65.
4. Szabó László és mtsai. Nem közölt eredmények.
5. Lóránd, T.; Deli, J.; Szabó, D.; Földesi, A.; Zschunke, A. *Pharmazie*, **1985**, *40*, 536–539.
6. Nádassy és mtsai. Nem közölt eredmények.
7. Lóránd, T.; Szabó, D. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1977**, *94*, 363–371.
8. Lóránd, T.; Szabó, D.; Földesi, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1980**, *104*, 147–160.
9. Lóránd, T.; Szabó, D.; Földesi, A.; Neszmélyi, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1981**, *108*, 91–98.
10. Argay, Gy.; Kálmán, A.; Lóránd, T.; Földesi, A. *Acta Cryst.* **1988**, *C44*, 1947–1949.
11. Molnár, P.; *Arch. Biochem. Biophys.* **2009**, *483*, 156–164.
12. Lóránd, T.; Szabó, D.; Földesi, A.; Neszmélyi, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1982**, *110*, 231–237.
13. Chapman, O.L. *Org. Photochem.* Vol. I. Marcel Dekker, New York, **1969**, 205.
14. Lóránd, T.; Szabó, D.; Gál, M. Nem közölt eredmények.
15. Lóránd, T. Kandidátusi ért. Kinazolin-, pirazolin-, 3,1-benzotiazin- és pirido-pirimidinszármazékok szintézise farmakológiai és mikrobiológiai célkitűzéssel, Pécsi Orvostudományi Egyetem Kémiai Intézet, Pécs, **1988**. 7844592. sz. Japán szabadalom, C.A. **1978**, *90*, 186967.
17. Kosasayama, A.; Higashi, K.; Ishikawa, F. *Chem. pharm. Bull.* **1979**, *27*, 880.
18. Lóránd, T.; Szabó, D.; Földesi, A.; Neszmélyi, A. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1981**, *108*, 197–214.

Synthesis of quinazoline-, 3,1-benzothiazine- and pyrido-pyrimidine derivatives with microbiological objectives

In order to synthesize new heterocycles we performed several cyclizations starting from α,β -unsaturated ketones and carbonic acid derivatives as thiourea and urea. The novel compounds were also functionalized to build up novel tricyclic heterorings. 2-Arylidencyclopentanones with thiourea in a base catalyzed reaction afforded cyclopentapyrimidine-2(1H)-thiones (**3**), whereas arylidencyclohexanones with ammonium thiocyanate or thiourea afforded the corresponding hexahydroquinazoline-2(1H)-thiones (**4**) (Fig. 1.). The cyclizations with 2,6-diarylidencyclohexanones and thiourea led to similar results yielding hexahydroquinazoline-2(1H)-thiones (**6a-f**) (Fig. 2.). The corresponding hexahydroquinazoline-2(1H)-ones (**7-8**) were obtained either by oxidation of compounds (**6a-f**) or by a cyclization with urea (Fig. 3.). The reaction of 3,5-diarylidene-4-piperidones with thiourea gave pyrido[4,3-d]pyrimidine-2(1H)-thiones (**10-11**) (Fig. 4.).

The acid catalysed cyclizations of arylidencyclohexanones with thiourea yielded 2-amino-4H-[3,1]benzothiazines (**15**) (Fig. 5.). Starting from the hexahydroquinazoline-2(1H)-thione (**6a**) acylations and alkylations have been performed. The hexahydroquinazolines (**6a**) and (**8**) were acylated in position 3 affording (**16a-c** and **17a,b**)⁸ (Fig. 6.). The alkylation of (**6a**) yielded S-alkylmercaptoderivatives (**18**) (Fig. 7-8.). They showed high sensitivity toward oxidation giving the tetrahydroquinazolines (**22**) (Fig. 9.). On UV radiation the latter compounds (E-isomers) got converted to the corresponding Z-isomers (**23**) (Fig. 10.). The quinazolinethione (**6a**) was reacted with α,ω -dihalogenoalkanes giving thiazolo- and 1,3-thiazino[2,3-b]quinazolines (**24a-25a**) (Fig. 11.). The quinazolinethione (**6a**) undergoes cyclization with α -halogen substituted carboxylic acids or their esters to give (**26a-27a**, **30**) lactones (Fig. 12-14). The treatment of (**6a**) with chloroacetonitril afforded imine (**31**) (Fig. 15.).