

## МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТРИАЗИНОХІНАЗОЛІНІВ

О.Ю.Воскобойнік, С.І.Коваленко, О.В.Карпенко, Д.Ю.Скорина,  
Г.Г.Берест, І.С.Носуленко, О.В.Кривошей

Запорізький державний медичний університет  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. E-mail: kovalenkosergiy@gmail.com

*Ключові слова: триазинохіназоліни; методи синтезу; спектральні характеристики*

*Узагальнені літературні дані щодо анелювання триазинового циклу до ребр a, b та c хіназолінового каркасу з утворенням відповідних триазинохіназолінів. Показано, що методи їх формування засновані на реакціях [2+2+2]-, [3+3]-, [4+2]- та [5+1]-циклоприєднання, де в якості основних нуклеофілів виступають N-ціано- або N,N-диціанобензамідини, 2-аміно-4-R-хіназоліни, 2-гуанідинохіназолін-4-(3H)-они, заміщені 4- або 2-гідразінохіназолінів та частково гідровані похідні as-, s-триазинів.*

### METHODS OF TRIAZINOQUINAZOLINES SYNTHESIS

O.Yu.Voskoboynik, S.I.Kovalenko, O.V.Karpenko, D.Yu.Skorina, G.G.Berest, I.S.Nosulenko, O.V.Krivoshey

*This review presents the systematised literature information devoted to annelation of the triazine cycle to the a, b, c sides of the quinazoline carcace with formation of the corresponding triazinoquinazolines. It has been shown that methods of formation for the compounds mentioned are based on [2+2+2]-, [3+3]-, [4+2]- and [5+1]-cyclocondensation where N-cyano, N,N-dicyanobenzamidines, 2-amino-4-R-quinazolines, 2-guanidinoquinazolin-4(3H)ones, substituted 4- or 2-hydrazinoquinazolines and partially reduced derivatives of as, s-triazines act as nucleophiles.*

### МЕТОДИ СИНТЕЗА ТРИАЗИНОХІНАЗОЛІНІВ

А.Ю.Воскобойнік, С.І.Коваленко, А.В.Карпенко, Д.Ю.Скорина, Г.Г.Берест, І.С.Носуленко, О.В.Кривошей

*Обобщены литературные данные об анелировании триазинового цикла к ребрам a, b и c хиназолинового каркаса с образованием соответствующих триазинохиназолинов. Показано, что методы их формирования основаны на реакциях [2+2+2]-, [3+3]-, [4+2]- и [5+1]-циклоприєднання, где в качестве основных нуклеофилов выступают N-циано- или N,N-дицианобензамидины, 2-аміно-4-R-хіназолины, 2-гуанідинохіназолін-4-(3H)-оны, замещенные 4- или 2-гідразінохіназолинов и частично гидрированные производные as-, s-триазинов.*

Перші дослідження по анелюванню триазинового циклу до ребр a, b та c хіназолінового каркасу з утворенням відповідних триазинохіназолінів було розпочато в 1970-1975 роках. Основні методи їх формування засновані на реакціях [2+2+2]-, [3+3]-, [4+2]- та [5+1]-циклоприєднання, де в якості нуклеофілів виступають N-ціано- або N,N-диціанобензамідини, 2-аміно-4-R-хіназоліни, 2-гуанідинохіназолін-4-(3H)-они, заміщені 4- або 2-гідразінохіназолінів та частково гідровані похідні as-, s-триазинів. Незважаючи на ряд публікацій у науковій літературі, які присвячені синтезу, властивостям та застосуванню триазино[a, b, c]хіназолінів, до теперішнього часу не було здійснено спроб систематизувати зазначений матеріал. Цей огляд є першою спробою узагальнення літературних даних по методах анелювання as- та s-триазину до ребер a, b та c

хіназолінового каркасу, а також по їх біологічній активності.

#### 1.1. Методи синтезу триазино[a]хіназолінів

Анелювання триазинового циклу до хіназолінового каркасу по ребру a з утворенням триазино[a]хіназолінів малодосліджене [1-3]. Одним із відомих підходів до їх синтезу є реакція [4+2]-циклоприєднання, а саме взаємодія 2-гідразіно-3-R-хіназолін-4(3H)-онів (**1.1**, **1.6**) з карбонільними сполуками [1]. Так, М.А.Badawy зі співавторами [1] представили доробок, присвячений синтезу до цього невідомих 5-заміщених 2-R-1H-[1,2,4] триазино[4,3-a]хіназолін-1,6-(5H)-діонів (**1.3**, **1.8**). У даному методі субстрати **1.1** та **1.6** при взаємодії з  $\alpha$ -кетокрбонновими кислотами у воді утворюють відповідні гідразонокислоти (**1.2**, **1.7**). Циклізація проміжних сполук **1.2** та **1.7** у середовищі



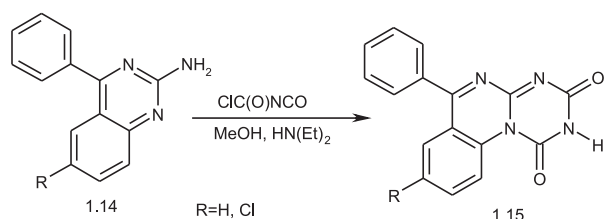


Схема 1.3

чинника під вакуумом кристалізують із метанолу. Будова **1.15** підтверджена ІЧ-спектроскопією та мас-(ЕУ)-спектрометрією і не викликає сумнівів.

S.K.Pandey із співавторами [4] розробили метод синтезу 3-(4-R-феніл)індоло[2,3-с][1,2,4]триазино[4,3-а]хіназолін-8-онів (**1.21**) гетероциклізацією гідразонів (**1.20**) у присутності концентрованої сульфатної кислоти (схема 1.4). Останній (**1.20**) синтезовано реакцією конденсації 2-гідразино-3-фенілхіназолін-4(3H)-ону (**1.19**) з ізатином у метанолі при кип'ятінні протягом 2 годин. У роботі наведені <sup>1</sup>H ЯМР-спектри сполук **1.20**, які характеризуються широким ароматичним мультиплетом при 6.8-8.0 м.ч і є не інформативними. Тому автори приділили увагу обговоренню <sup>13</sup>C ЯМР-спектрів і показують, що сполуки **1.20** характеризуються двома атомами Карбону СО-групи при 170 м.ч. та 166.8-163.1 м.ч. відповідно, *sp*-гібридизованими ароматичними атомами Карбону при 152.1-120.9 м.ч., а у випадку метильних- та метоксильних похідних – *sp*<sup>3</sup>-гібридизованими алі-

фатичними атомами Карбону при 13.6 та 51.2 м.ч. відповідно.

## 1.2. Методи синтезу триазино[*b*]хіназолінів

Методам синтезу триазино[*b*]хіназолінів присвячена значна кількість літературних джерел [5-11], що, насамперед, пов'язано з більшою доступністю вихідних сполук і легкістю їх вступу у реакції циклоприєднання. Одна з перших робіт, присвячена синтезу триазино[*b*]хіназолінових систем, відноситься до 1972 р. Так, у роботі J.T.Shaw та інших наведено ряд методів формування *s*-триазино[2,1-*b*]хіназолінів з використанням метилантранілату (**1.22**) в якості вихідної речовини [5]. Перший метод полягає у взаємодії сполуки **1.22** з калієвими солями N,N-диціаноариламідинамими (**1.22a**) у киплячому метанолі у присутності бензолсульфо кислоти як каталізатора (схема 1.5). При цьому утворюються відповідні 2-R-4-(R<sup>1</sup>-іміно)-3,4-дигідро-6H-[1,3,5]-триазино[2,1-*b*]хіназолін-6-они (**1.23**) з виходом 40-55%. Крім того, авторами для сполук **1.23** були розроблені альтернативні методи синтезу. Так, реакція 2-хлорохіназолін-4(3H)-ону (**1.24**) з ціанохлоридом у присутності еквімолекулярної кількості натрію гідроксиду при температурі 2-5°C на протязі 5 хв приводить до утворення 2-хлоро-3-ціанохіназолін-4(3H)-ону (**1.25**) з виходом 72%. Останній (**1.25**) при взаємодії з бенз-

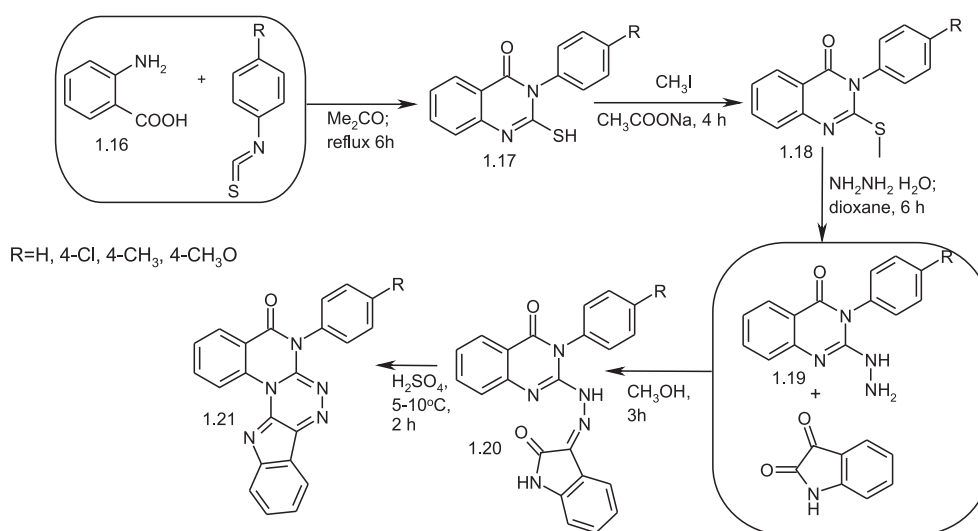


Схема 1.4

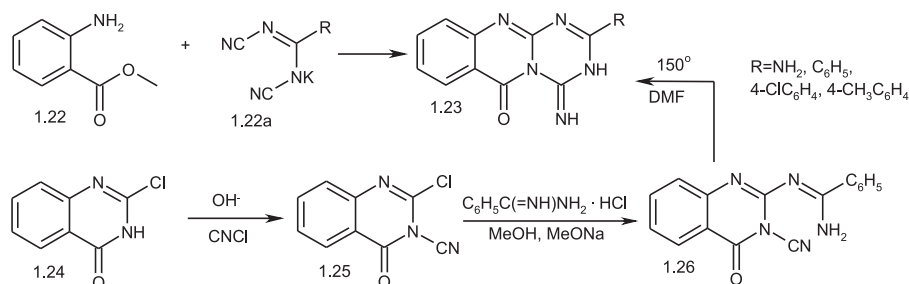


Схема 1.5

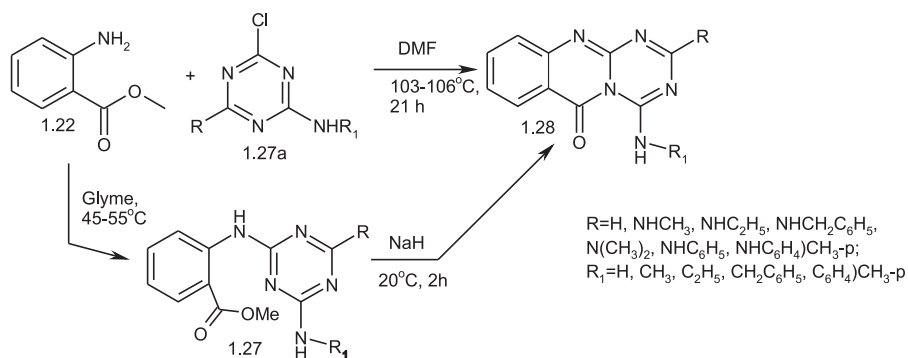


Схема 1.6

амідину гідрохлоридом у метанолі в присутності основи формує амідини (**1.26**), які при кип'ятінні у DMF протягом 3 хв утворюють відповідну *s*-триазино[*b*]хіназолінову систему **1.23** (схема 1.5).

Другим альтернативним методом утворення *s*-триазино[2,1-*b*]хіназолінів є реакція [4+2]-циклоприєднання метилантранілату (**1.22**) до 2-хлоро-4,6-дизаміщених-1,3,5-триазину (**1.27a**) у DMF (схема 1.6) [5]. При цьому утворюються сполуки **1.28** з виходом 22-28%. Автори також показали зустрічний синтез **1.28** гетероциклізацією проміжних 2-*R*-6-[2-(метоксикарбоніл)феніл]-4-(*R*<sub>1</sub>-аміно)-1,3,5-триазинів (**1.27**) у глімі у присутності 50% суспензії натрію гідриду зі значно більшими виходами – 23-84%.

Методи синтезу 2-*R*-3*H*-[1,2,4]триазино[3,2-*b*]хіназолін-3,10(4*H*)-діонів (**1.30**) були представлені S.A.L.Abdel-Nady із співавторами [6], згідно з якими 3-(метилтіо)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-оні (**1.29**) вступають у реакцію [4+2]-циклоприєднання з антраніловою кислотою (**1.16**) при нагріванні до температури 160-180°C на масляній бані (схема 1.7). Сполуки **1.30** легко алкілюються метилйодидом у метанолі при наявності метилату натрію або діазометаном у діетиловому естері, утворюючи відповідні 1-метилзаміщені

(**1.32**). Будова **1.32** доведена альтернативним синтезом з ізомерних 3-(метилтіо)-4-метил-6-*R*-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онів (**1.31**) та антранілової кислоти (**1.16**) при аналогічних умовах. Автори отримали сполуки **1.32** також взаємодією *N*-метилантранілової кислоти (**1.16a**) з вихідною сполукою **1.29**. Важливими умовами їх утворення є ефект замісника у триазиновому циклі та температура реакційної суміші, що впливає на напрямок перебігу реакції і в деяких випадках приводить до сполук **1.29a** (схема 1.7).

Цими ж авторами [6] показано, що сполуки **1.29** при [4+2]-циклоприєднанні антранілової кислоти (**1.16**) утворюють ізомерні 1-метил-3*R*-4*H*-[1,2,4]триазино[3,4-*b*]хіназолін-4,6(1*H*)-діони (**1.32**). Умовами для утворення сполук **1.32**, як і у вищеведеному випадку, є ефект замісника у триазиновому циклі і температура (схема 1.8). Так, за температури 150°C впродовж 1-1,5 год реакція циклоприєднання не перебігала для 6-(2-арилвініл)-2-метил-3-(метилтіо)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (**1.29**), а з реакційної маси були виділені відповідні 6-(2-арилвініл)-2-метил-1,2,4-триазин-3,5(2*H*, 4*H*)-діони (**1.29a**). Винятком є 2-метил-3-(метилтіо)-6-феніл-1,2,4-триазин-5(2*H*)-он (**1.29**), який за даних умов утворює сполуку

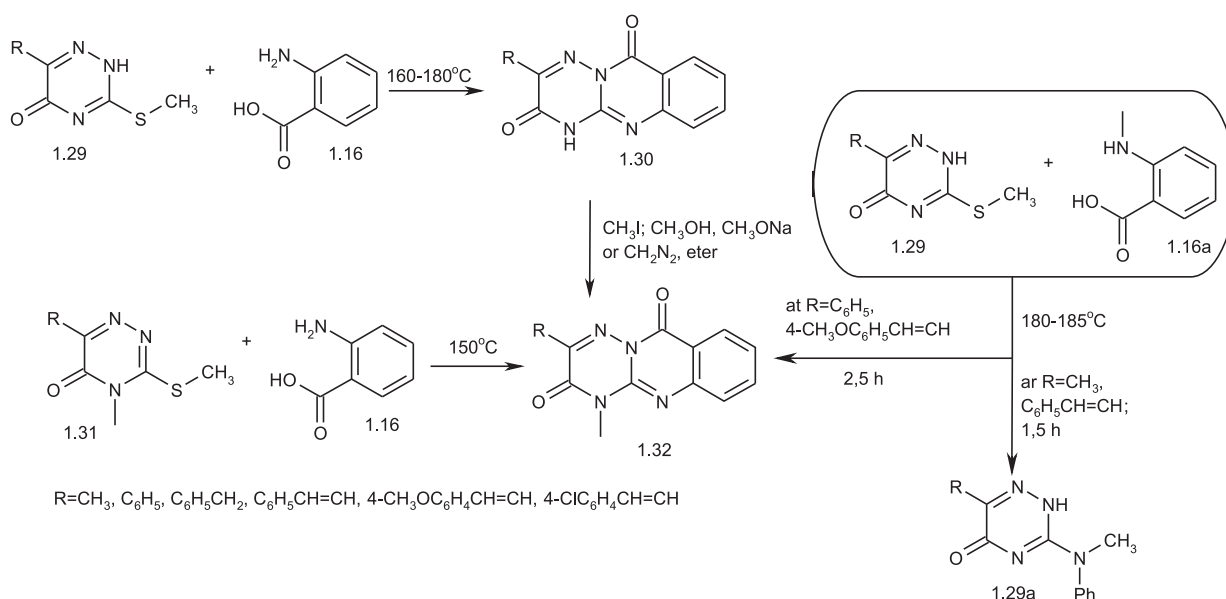


Схема 1.7

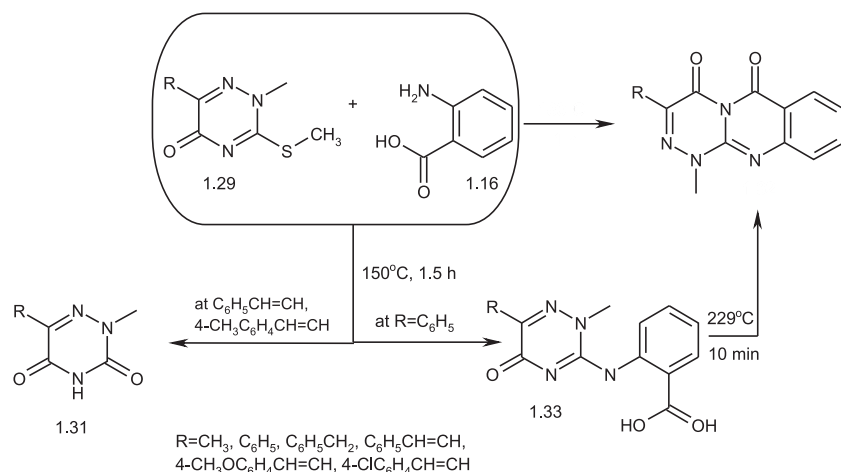


Схема 1.8

**1.33** з виходом 77%. Остання циклізується у *as*-триазино[3,4-*b*]хіназолінову систему (**1.33**) за температури 229°C (схема 1.8). Будова сполук доведена <sup>1</sup>H ЯМР- та мас-спектрами, але, на жаль, не проведена <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопія, яка б остаточно підтвердила утворення сполук **1.30** та **1.32**.

Подібну циклоконденсацію, а саме утворення 4-аміно-2-*R*-3*H*-[1,2,4]-триазино[3,2-*b*]хіназолін-3,10(4*H*)-діонів (**1.36**), спостерігали М.А.Вадаву зі співавторами при спробі одержання *as*-триазино[3,4-*b*][1,3,4]бензотриазипінового циклу (**1.36a**) [7]. Авторами показано [7], що сплавлення 4-аміно-3,4-дигідро-3-тіоксо-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (**1.34**) з антраніловою кислотою (**1.16**) при температурі 180°C приводить до **1.36** з виходами 70-82%. Для доведення будови останніх (**1.36**) було проведено дезамінування нітритною кислотою **1.37**, яку синтезували з відповідних 4-(бензіліденаміно)-6-*R*-3,4-дигідро-3-(метилтіо)-

1,2,4-триазин-5(4*H*)-онів (**1.35**) та антранілової кислоти (**1.16**) за подібних умов (важливим у даній реакції є температура 200°C). За більш низької температури (160-170°C) у випадку взаємодії 4-(бензіліденаміно)-6-метил(феніл)-3,4-дигідро-3-(метилтіо)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онів (**1.35**) з вихідною сполукою **1.16** утворюються бензіліденамінозаміщені **1.38**, які також синтезовані альтернативним шляхом – конденсацією сполуки **1.36** з бензальдегідом (схема 1.9). Проведені перетворення та спектральні характеристики сполук (<sup>1</sup>H ЯМР- та мас-(ЕУ)-спектри) однозначно підтверджують будову синтезованих сполук.

М.М.Еід із співавторами проводили модифікацію 2-*R*-3*H*-[1,2,4]-триазино[3,2-*b*]хіназолін-3,10(4*H*)-діонів (**1.39**), використовуючи стандартні підходи [8]. Так, вихідна сполука **1.39** реакцією з пентасульфідом фосфору у піридині була перетворена на тіон **1.40**, який алкілували за класич-

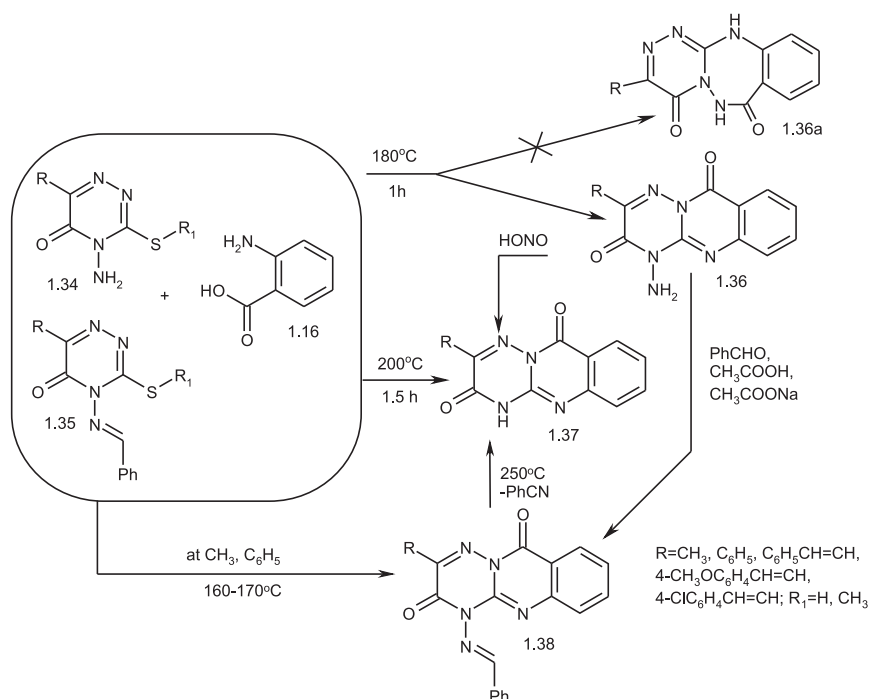


Схема 1.9

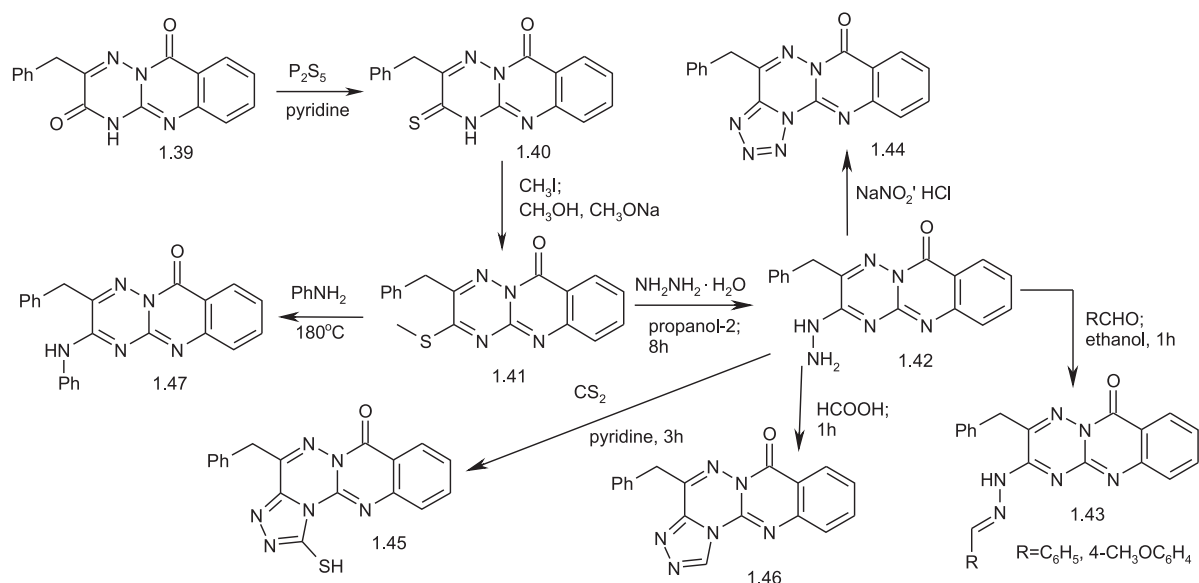


Схема 1.10

них умов метилйодидом (сполука **1.41**, схема 1.10). 2-Бензил-3-(метилтіо)-10*H*-[1,2,4]триазино[3,2-*b*]хіназолін-10-он (**1.41**) гідразінолізом був перетворений на відповідне гідразінопохідне (**1.42**), для якого досліджені реакції конденсації з альдегідами (сполуки **1.43**), гетероциклізації з натрію нітритом у середовищі хлороводневої кислоти (**1.44**), з сірковуглецем у піридині (**1.45**), з форміатною кислотою (**1.46**). Крім того, авторами був досліджений амоніліз сполуки **1.41** у середовищі аніліну при 180°C і показано, що при цьому утворюється 3-анілінопохідне **1.47** (схема 1.10). Але необхідно відмітити, що доказова база будови синтезованих сполук є посередньою і викликає сумніви.

Двостадійний метод формування *s*-триазино[2,1-*b*]хіназолінової системи був запропонований А.В.Долженко із співавторами [9]. Першим етапом даного підходу є взаємодія антранілової кислоти (**1.16**) з ціаноганідіном. Результатом вказаного перетворення є утворення *N*-(4-оксо-

3,4-дигідрохіназолін-2-іл)гуанідину (**1.48**). Реакція **1.48** з арил(гетерил)альдегідами у диметилформаміді реалізується через [5+1]-циклоприєднання з формуванням 2-аміно-4-(гетерил)арил-4,6-дигідро-[1,3,5]триазино[2,1-*b*]хіназолін-6-онів (**1.49**, схема 1.11). Виключення можливого утворення структур **1.49a** та **1.49b** доведено <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопією та 2D NOESY-експериментом. Показано [9], що структура **1.49** має характеристичний синглет протону положення 4 при 6.90-7.04 м.ч. та сигнал *sp*<sup>3</sup>-гібридизованого С-4 при 60,4-61,0 м.ч. 2D NOESY-експеримент показав, що в спектрі відсутній крос-пік поміж синглетним протоном положення 1 та дублетним протоном бензенового фрагменту у сполуки **1.49a**. Отже, результатом реакції є відповідна [1,3,5]триазино[2,1-*b*]-хіназолінова система (**1.44**).

М.А.Нусейн [10, 11] реакцією [4+2]-циклоприєднання були синтезовані 4-(2,10-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-[1,2,4]триазино[3,2-*b*]хіназолін-4(10*H*)-іл)бензенсульфамід та його ацильне похідне (**1.52**,

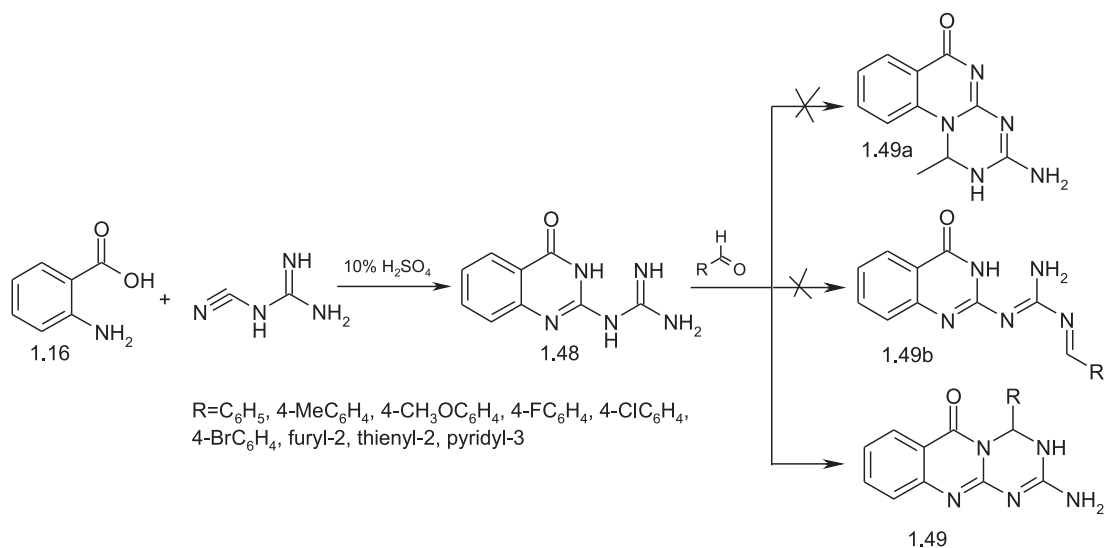


Схема 1.11

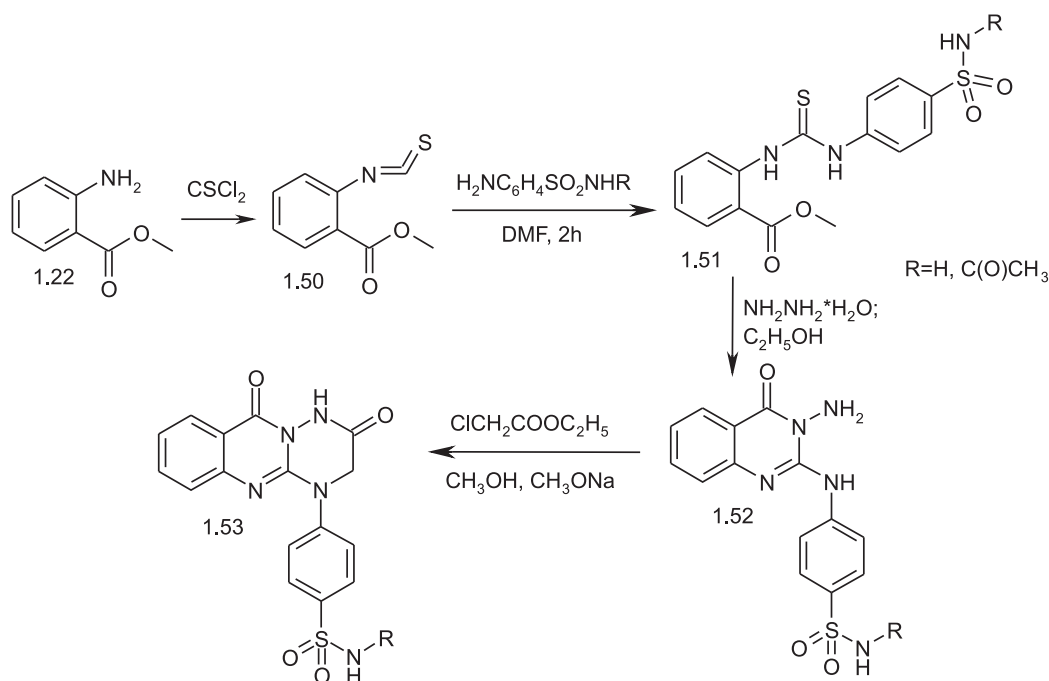


Схема 1.12

схема 1.12). В якості вихідної речовини був використаний метилантранілат (**1.22**), який через декілька стадій був перетворений на сполуку **1.52**. Остання при взаємодії з етиловим естером хлороцтової кислоти при основному каталізі утворює *as*-триазино[3,2-*b*]хіназолінову систему (**1.53**). В роботі для сполук **1.53** наведені дані  $^1\text{H}$  ЯМР-та мас(ЕУ)-спектрів.

### 1.3. Методи синтезу триазино[с]хіназолінів

Методи синтезу триазино[4,3-*c*]хіназолінових систем та їх ізомерних [2,3-*c*]-серій загалом зводяться до реакцій [4+2]- або [5+1]-циклоконденсації, де у більшості випадків як вихідні сполуки використовуються заміщені 4-гідразінохіназоліну або частково гідровані 3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазини.

М.А.Е.Шабан та інші [12] взаємодією 4-гідразінохіназоліну (**1.54**) з естерами  $\alpha$ -оксокарбонових кислот у спирті одержали гідразони **1.55**, циклізація яких в оцтовій кислоті привела до відповідних 3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-4-онів (**1.56**, схема 1.13). В роботі [12] наводяться відомості щодо ІЧ- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів синтезованих сполук. Автори описували сигнали ароматичних протонів у  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрі сполук **1.56** як широкий мультиплет при 8.90-7.00 м.ч., що і

привело до помилки у трактуванні будови сполук. Тобто, у наведеній роботі не розглядалась можливість ізомеризації 3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-4-онів (**1.56**) до відповідних [2,3-*c*]-систем.

У подальшому авторами [13-16] було встановлено, що реакція [4+2]-циклоприєднання у даному випадку приводить до утворення 3-*R*-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (**1.57**) через проміжне утворення [4,3-*c*]-систем (**1.56**) внаслідок перебігу рециклізаційної ізомеризації за типом перегруповання Дімрота (схема 1.14). Крім того, цими ж авторами показано можливість синтезу сполук **1.57** через відповідні кислоти або їх естери (**1.55**) в жорстких умовах. Важливо, що наведене циклоприєднання підтверджене авторами з використанням спектрального та рентгеноструктурного аналізу і не викликає ніяких сумнівів [13, 14]. У роботі відмічається, що сполуки **1.56** мають слабопольний зсув синглету протону Н-6 до 9,09-8,81 м.ч. у  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах, а в мас-спектрах (ЕУ) основним напрямком фрагментації  $[\text{M}]^{++}$  по зв'язках C(2)–C(3) та N(4)–N(5) є фрагментарний іон з  $m/z$  171, які вказують на особливість будови гетероциклічної системи.

Інший спосіб побудови *as*-триазино[с]хіназолінових систем полягає у взаємодії (3*H*-хіназолін-

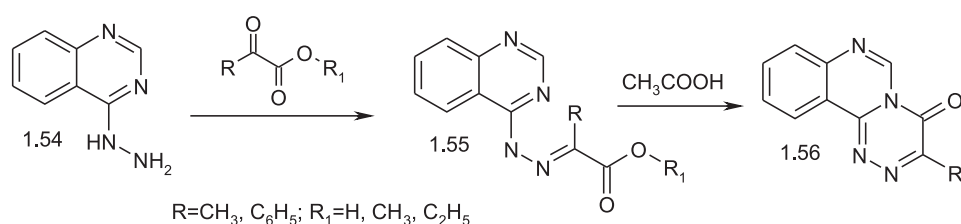


Схема 1.13

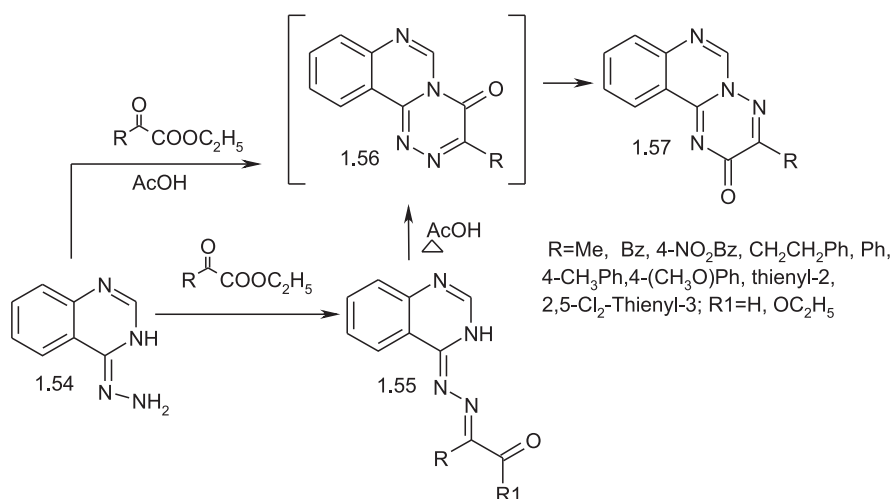


Схема 1.14

4-іліденгідразину (**1.54**) з естерами 4-арил-(гетерил)-2,4-діоксобутанових кислот у оцтовій кислоті (схема 1.15) [15-17]. Авторами показано, що замість очікуваних піразолохіназолінів утворюються 3-[2-(гет)арил-2-оксоетил]-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они (**1.60**). Тобто, і в даному випадку спостерігається рециклізаційна ізомеризація [4,3-*c*]-серій за умов кислотного каталізу [17]. Крім того, автори встановили, що естери **1.58** також піддаються гетероциклізації в *as*-триазино[2,3-*c*]хіназолінові системи (**1.60**) і в інших умовах (пропанол-2, діоксан, ДМФА), де вірогідно ключовим фактором рециклізаційної ізомеризації є температура реакційної суміші [16]. Будова сполук **1.60** підтверджена комплексом спектральних методів та рентгеноструктурним аналізом [15-17]. Так, для сполук **1.60**, як і для раніше описаних 3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, характерний слабопольний зсув синглету Н-6 (8.99-8.98 м.ч.) в <sup>1</sup>Н ЯМР-спектрах і подібна фрагментація [M]<sup>+</sup> в мас-(ЕУ)-спектрах по зв'язках С(2)-С(3) та N(4)-N(5).

В літературі є повідомлення щодо дослідження поведінки естерів **1.55** та **1.58** в процесі термолізу [16, 18]. Аналіз одержаних дериватограм

та спектральних характеристик продуктів термолізу показав, що зазначені естери циклізуються у відповідні *as*-триазино[2,3-*c*]хіназолінові системи (**1.57**, **1.60**). Тобто і в даному випадку гетероциклізація супроводжується рециклізаційною ізомеризацією [19].

Спроба синтезу амідів 2-арил-2-[2-*R*-3*H*-хіназолін-4-іліден]гідразано]оцтових кислот карбонілдіімідазольним методом у безводних розчинниках несподівано привела до *as*-триазино[*c*]хіназолінових систем (схема 1.16) [16, 20]. Автори стверджують, що у зазначених кислот (**1.61**) як *Z*-ізомерів карбоксильна група є просторово наближеною до N(3)-атома і при цьому відбувається нуклеофільна атака атома Нітрогену хіназолінового циклу по атому Карбону карбоксильної групи з наступною гетероциклізацією у триазинохіназолінові системи (**1.57**, **1.62**). За допомогою комплексу спектральних методів та рентгеноструктурного аналізу показано [16, 20], що у даному випадку утворюються 3-*R*-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они (**1.57**) або 3-*R*-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-2,6(7*H*)-діони (**1.62**) в результаті рециклізаційної ізомеризації відповідних [4,3-*c*]-серій (**A**, **B**) за умов основного каталізу.

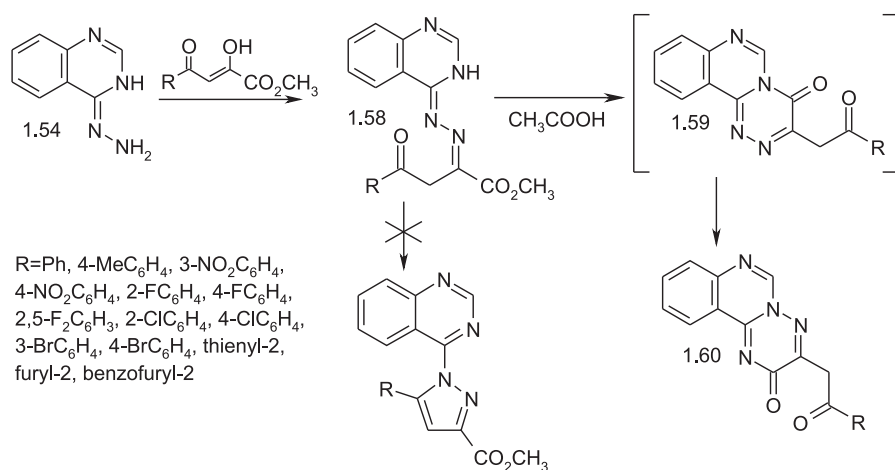


Схема 1.15



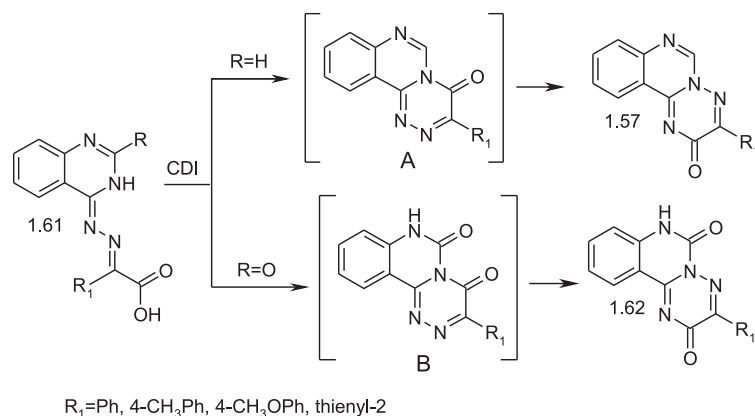


Схема 1.16

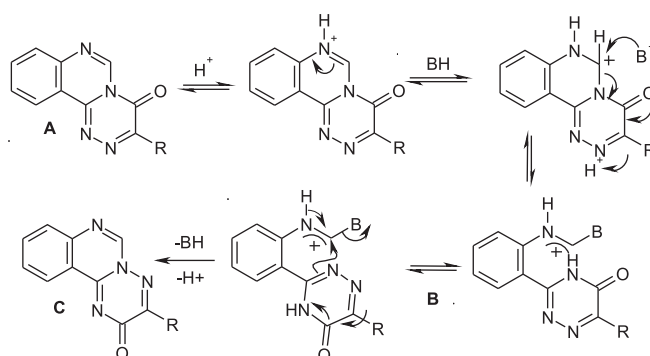


Схема 1.17

За твердженнями авторів рециклізаційна ізомеризація для *as*-триазино[с]хіназолінів перебігає як за умов кислотного і основного каталізу, так і термолізу [13-20]. Авторами показано, що рециклізаційна ізомеризація *as*-триазино[4,3-с]-хіназолінів (**A**) відбувається в результаті атаки нуклеофілом положення 6 базового гетероциклу з утворенням інтермедиату **B**, який внаслідок розриву зв'язку N(5)–C(6) та наступного обертання триазинового ядра формує *as*-триазино[2,3-с]хіназолінову систему (**C**, схема 1.17).

Важливо відмітити, що зазначений механізм реакції автори додатково підтвердили, а саме, взаємодією 3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (**1.57**) та естерів 2-*R*-2-{[3*H*-хіназолін-4-іліден]гідразино}оцтових кислот (**1.55**) з надлишком гідразин гідрату в спиртах (схема 1.18) [16, 20-23]. При цьому утворюються відповідні 3-(2'-амінофеніл)-6-*R*-[1,2,4]триазин-5(4*H*)-они (**1.63**), які по суті являють собою інтермедиат **B**.

У той же час А.А.Алу [24] показано, що 2-арил-4-гідразинохіназоліни (**1.64**) у реакції [4+2]-ци-

клопрієднання з ацилгалогенідами, етил 2-хлороацетатом та діетилноксалатом утворюють *as*-триазино[4,3-с]хіназоліни (**1.65**, схема 1.19). Важливо, що автори в даному випадку не розглядали можливість рециклізаційної ізомеризації синтезованих сполук та впливу ефекту замісника на даний процес. На жаль, і в даній роботі не розглядалась можливість ізомеризації.

Спроба авторів провести реакцію [4+2]-циклопрієднання заміщених 4-гідразинохіназоліну (**1.66**) до малеїнового ангідриду (**1.67**) привела до неочікуваного результату [25-28]. Встановлено, що реакція взаємодії між вихідними сполуками легко перебігає за м'яких умов з утворенням заміщених (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразидів малеїнової кислоти (**1.68**, схема 1.20), тоді як за жорстких умов утворюються заміщені (3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтових кислот (**1.69**). Важливим критерієм утворення сполук **1.69** є електронний ефект замісника. Так, у випадку взаємодії малеїнового ангідриду з 2-(трифлюорометил)- та 2-феніл-

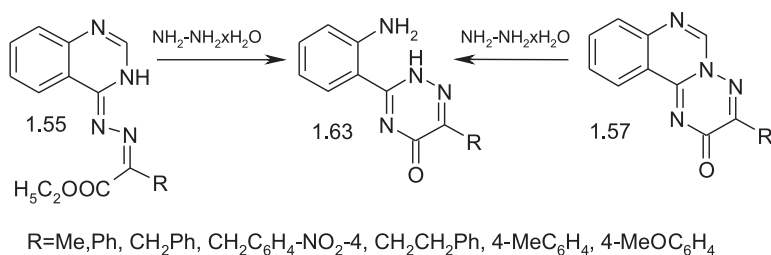


Схема 1.18

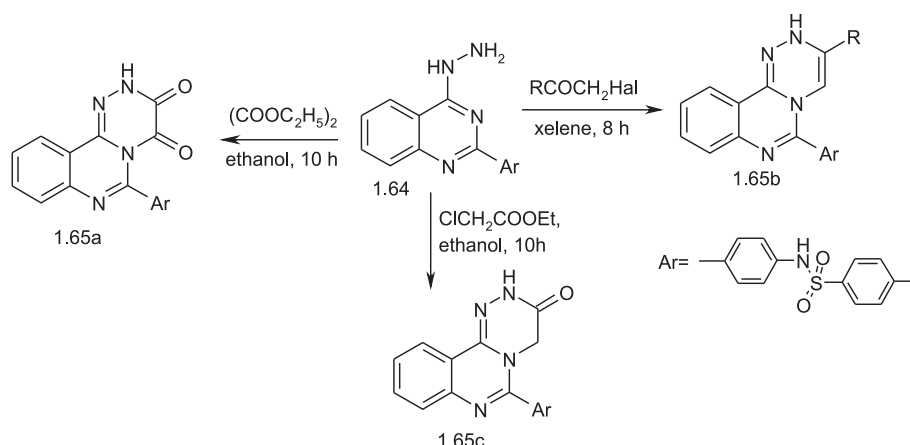


Схема 1.19

4-гідразинохіназолінами (**1.66**) за жорстких умов реакція гетероциклізації приводила до відповідних 1-[(2-*R*-3*H*-хіназолін-4-ілден)аміно]пірол-2,5-діонів (**1.70**). Необхідно відмітити, що у жорстких умовах за подібними напрямками реагують відповідні гідразиди **1.68**. В зазначених роботах автори обговорюють механізм реакції і вказують, що він реалізується через тандемну реакцію, а саме ацилювання з наступним нуклеофільним циклоприєднанням за подвійним зв'язком. Публікації мають сильну доказову базу синтезованих сполук, а саме, <sup>1</sup>H- <sup>13</sup>C-ЯМР-, мас-спектри та рентгеноструктурний аналіз. Так, у <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах сполуки **1.64** характеризуються триплетом протону Н-4 при 5,08-5,02 м.ч. з КССВ (*J* = 5.6-4.7 Гц), дублетом СН<sub>2</sub>-протонів при 2,71-2,98 м.ч. з КССВ (*J* = 5.2-4.7 Гц) та двома уширеними слабкопольними синглетами протонів NH- та COOH-груп при 11.14-10.81 і 13.09-11.73 м.ч. відповідно. В <sup>13</sup>C ЯМР-спектрах сполуки **1.64** мають класичний зсув *sp*<sup>3</sup>-гібридизованих атомів Карбону при 37.80 м.ч. (СН<sub>2</sub>), 54.55 м.ч. (С-4).

Авторами [28-31] в подальшому проведена функціоналізація кислот **1.69** з метою пошуку

церебропротекторних, антиоксидантних, протиракових лікарських засобів (схема 1.21). Так, класичними методами та за відомих умов кислоти (**1.69**) були перетворені на естери (**1.71**), аміді (**1.72**) та гідразид (**1.73**), на основі якого в подальшому синтезовані відповідні іліденгідразиди (**1.74**). Спроба зустрічного синтезу амідів **1.72** через 4-гідразинохіназолін (**1.54**) та малейнаміді (**1.75**) незалежно від умов проведення не привела до бажаного успіху. В зазначених роботах будова синтезованих сполук доведена <sup>1</sup>H- <sup>13</sup>C-ЯМР- та мас-спектрами, а також значна увага приділена обговоренню гідразид-гідразонної таутомерії сполук **1.73**, **1.74** та *E/Z*-ізомерії по азометинному зв'язку сполук **1.74** [28-31].

Окрім зазначених методів формування триазинохіназолінових систем, в літературі зустрічаються повідомлення щодо альтернативних методів їх побудови, а саме реакцією [5+1]-циклоприєднання. Так, вперше оригінальний метод синтезу *as*-триазино[4,3-*c*]-хіназолінів зазначеною реакцією запропонований D.L.Trepanier зі співавторами в 1974 р. (схема 1.22) [32-36]. За даним методом взаємодія 1-*R*-3-(2'-амінофеніл)-1,

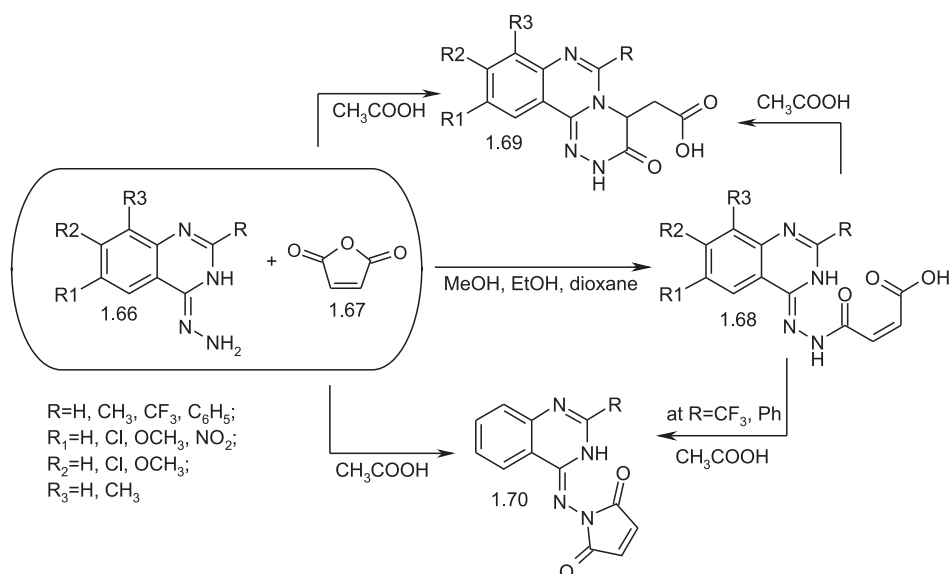


Схема 1.20



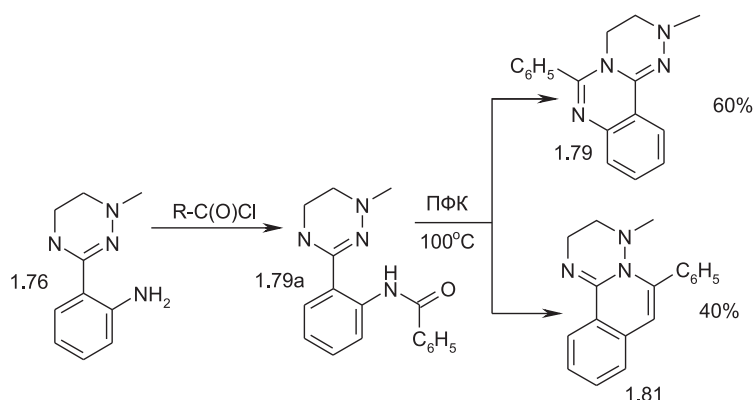


Схема 1.23

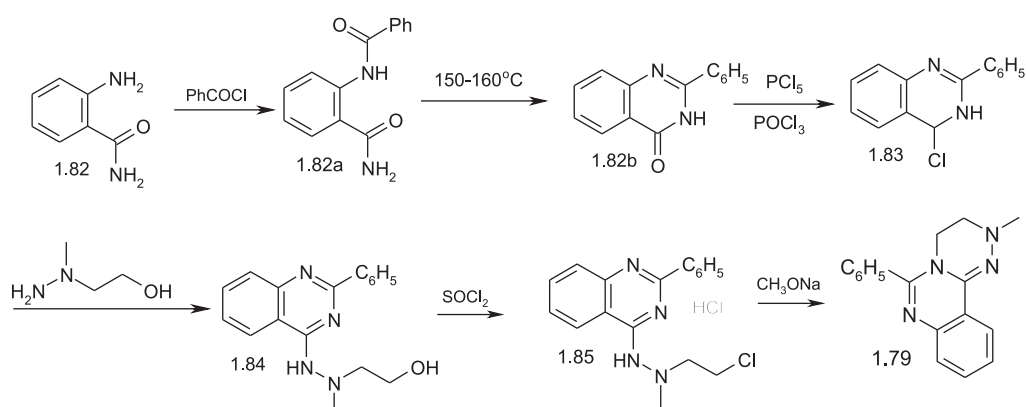


Схема 1.24

лективно і утворювалась суміш продуктів **1.79** та **1.81**, які представляли собою ізомерні *as*-триазино[2,3-*c*]- та триазино[4,3-*c*]хіназолінові системи. Зазначені ізомерні системи були розділені хроматографічно, в якості елюенту використано етилацетат. Важливо, що робота мала незначну фізико-хімічну доказову базу, тому автори розробили декілька альтернативних методів їх синтезу.

Так, D.L.Trepanier зі співавторами [32] розробили зустрічний синтез сполук **1.79**. У методі як вихідну сполуку використано амід антранілової кислоти (**1.82**), який був перетворений на відповідний 3-феніл-4-хлорхіназолін (**1.83**). Останній (**1.83**) при взаємодії з 2-(1-метилгідразино)етанолом утворює 2-[1-метил-2-(2-фенілхіназолін-4-іл)гідразино]етанол (**1.84**), який при послідов-

ній обробці тіонілхлоридом та метилатом натрію в метанолі утворює 2-метил-6-феніл-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін (**1.79**, схема 1.24).

D.L.Trepanier зі співавторами [38] також дослідили гетероциклізацію *N*-[2-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-*N'*-фенілсечовини (**1.80a**) за різних умов. Показано, що гетероциклізація при термолізі (200°C) приводить до утворення 2-метил-2,3,4,7-тетрагідро-6*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-6-ону (**1.80**), а гетероциклізація в поліфосфорній кислоті при 100°C – до 4-метил-2,3,4,7-тетрагідро-6*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-ону (**1.86**, схема 1.25). В роботі обговорено механізм утворення ізомерних *as*-триазино[4,3-*c*]- та *as*-триазино[2,3-*c*]хіназолінових систем, а також наведені характеристики їх <sup>1</sup>H ЯМР- та мас-спектрів. Крім того, показано, що *as*-триазино[2,3-*c*]хіназоліни (**1.86**) перетворюються на *as*-триазино-[4,3-*c*]хіназоліни (**1.80**) в етиленгліколі за температури 200°C.

Важливо, що D.L.Trepanier зі співавторами [38] розробили альтернативні методи синтезу сполук **1.80** та **1.86** (схема 1.26). Так, 2-метил-2,3,4,7-тетрагідро-6*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-6-он (**1.80**) був синтезований з 2-амінотіобензаміду (**1.87**), який взаємодіє з етилхлороформіатом у піридині був перетворений на 2-оксо-4-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін (**1.88**). Останній при взаємодії з 2-(1-метилгідразино)етанолом утво-

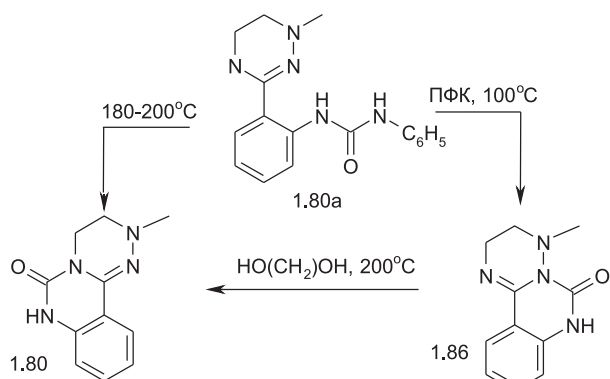


Схема 1.25

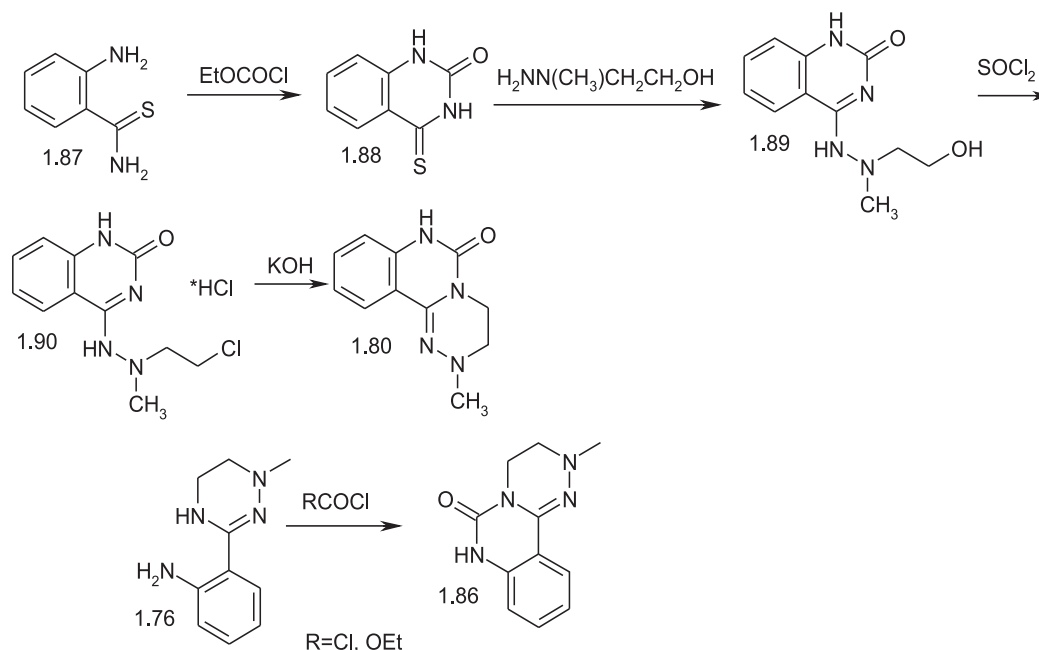


Схема 1.26

рює сполуку **1.89**, при послідовній обробці якої тіонілхлоридом та калію гідроксидом в метанолі синтезовано 2-метил-2,3,4,7-тетрагідро-6H-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-6-он (**1.80**). Тоді як, 4-метил-2,3,4,7-тетрагідро-6H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-он (**1.86**) синтезовано обробкою 1-метил-3-(2'-амінофеніл)-1,4,5,6-тетрагідро[1,2,4]триазину (**1.76**) етилхлороформіатом або фосгеном у присутності органічної основи. Дані методи дозволили авторам синтезувати ізомерні *as*-триазино-*c*]хіназолінові системи (**1.80** та **1.86**) і остаточно встановити структуру шляхом порівняння їх спектральних характеристик.

Цікавим є повідомлення щодо підтвердження будови раніше синтезованих 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2,6(7H)-діонів (**1.62**) [16, 20, 39]. Авторами показано, що останні (**1.62**) легко утворюються у безводних розчинниках при взаємодії 3-(2'-амінофеніл)-6-R-[1,2,4]триазин-5(4H)-онів (**1.63**) з N,N-карбонілдіімідазолом (CDI). Автори також показали, що сполуки **1.62** синтезувати з відповідних естерів **1.91** за умов термолізу та при кислотному каталізі (кип'ятіння в оцтовій кислоті протягом 12 годин) не вдалося (схема 1.27). Важливо, що і у даному випадку спостерігається рециклізаційна ізомеризація *as*-

триазино[4,3-*c*]хіназолінів у відповідні ізомерні [2,3-*c*]-системи.

Deodhar та співавтори запропонували зручний загальний метод синтезу похідних *as*-триазину, конденсованих з хіназоліновим ядром, виходячи з естерів хіназолін-4-тіоксо-N-оцтових кислот [40]. Необхідність введення додаткової стадії тіонування обумовлена, на думку авторів, недостатнім позитивним зарядом на атомі Карбону лактамної карбонільної групи гідразиду (2-метил-3H-хіназолін-4-он-3-іл)оцтової кислоти (**1.93**). Останню сполуку, яку одержували з відповідного складного ефіру **1.92**, не вдалося піддати циклізації при дії на неї хлорокису фосфору, пентаоксиду фосфору, поліфосфорної кислоти тощо. Натомість, 6-метил-2H-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-3(4H)-он (**1.95**) було синтезовано з етилового ефіру (2-метил-3H-хіназолін-4-тіоксо-3-іл)оцтової кислоти (**1.94**) та гідразингідрату в спиртовому середовищі з виходом 70%. Дану стратегію було використано для одержання й інших 6-R-8-R<sub>2</sub>-10-R<sub>1</sub>-2H-[1,2,4]-триазино[4,3-*c*]хіназолін-3(4H)-онів (**1.95**) (схема 1.28).

Подібним чином, а саме, дією на естери (4-тіоксохіназолін-3(4H)-іл)оцтової кислоти (**1.94**) гідразингідратом в спиртовому середовищі R.S.Ком-

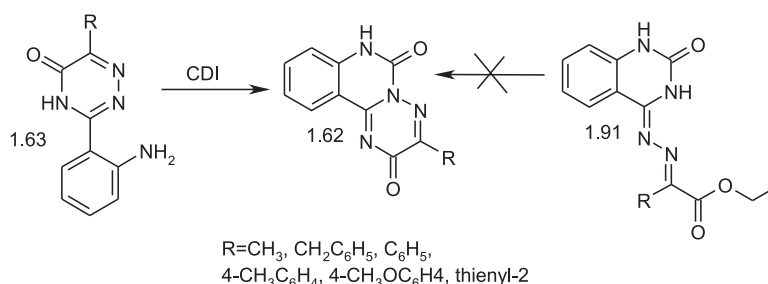
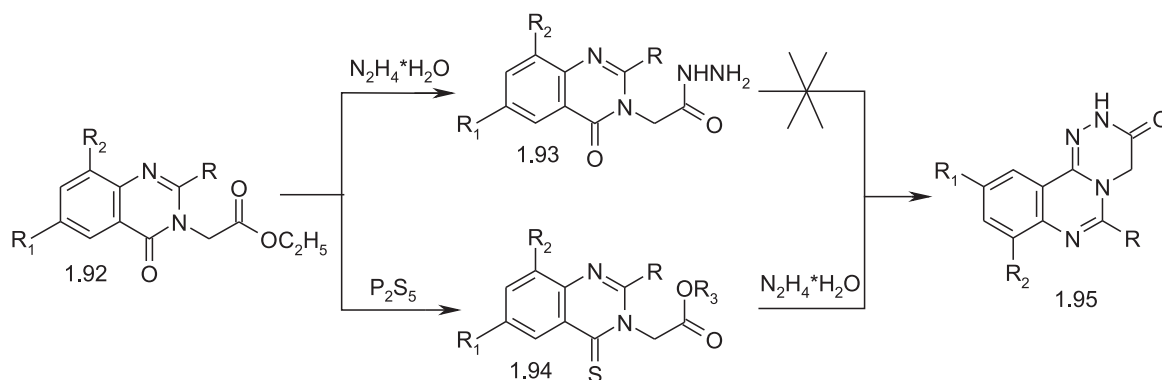
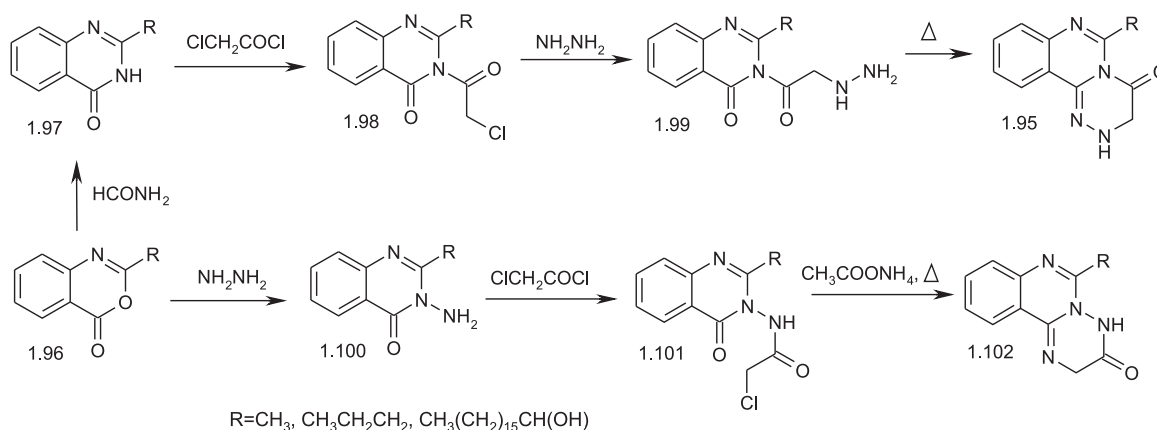


Схема 1.27



R=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Ph, 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-CH<sub>3</sub>OPh, 4-CIPh, 2-CH<sub>3</sub>OPh, 3-CH<sub>3</sub>OPh, 4-BrPh, 4-CIPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph,;  
 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H; R=Ph, R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=H; R=Ph, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H; R<sub>2</sub>=-CIPh, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=Me, Et

Схема 1.28



R=CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH(OH)

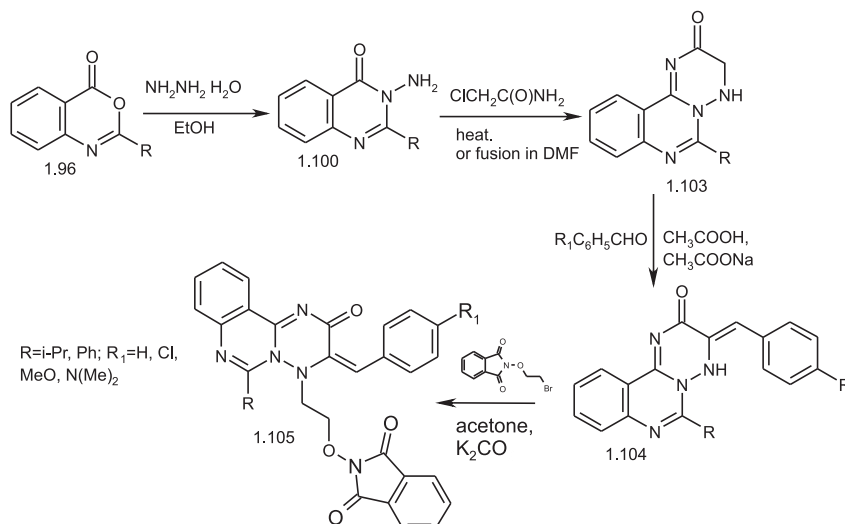
Схема 1.29

бу із співаторами [41] отримували 6-алкіл-(арил)-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-3-(4H)-они (1.95, схема 1.28).

Незважаючи на вищеописані труднощі, в роботах того ж R.S.Kombu et al. [41], A.M.F.Eissa et al. [42, 43], H.A.Allimony et al. [44] та L.Legrand et al. [45] показана можливість формування ізомерних 6-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-3(4H)-онів (1.95) термолізом 3-(2-гідразіноацетил)-2-R-3H-хіназолін-4-ону (1.99) протягом 1-2 год та 2,3-дигідро-4H-[1,2,4]триазино[4,3-с]-хіназолін-4-онів

(1.102) кип'ятінням 2-хлоро-N-(4-оксохіназолін-3(4H)-іл)ацетаміду (1.101) з амонію ацетатом в оцтовій кислоті із насадкою Діна-Старка для видалення води (схема 1.29). Будова синтезованих сполук 1.95 та 1.102 доведена ЯМР-спектроскопією і, на нашу думку, не викликає сумнівів.

Реакцію [3+3]-циклоприєднання використали автори для синтезу 6-R-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (1.103) [46, 47]. Останні (1.103) отримують з 3-аміно-2-R-хіназолін-4(3H)-онів (1.100) та 2-хлороацетаміду тер-



R=i-Pr, Ph; R<sub>1</sub>=H, Cl, MeO, N(Me)<sub>2</sub>

Схема 1.30

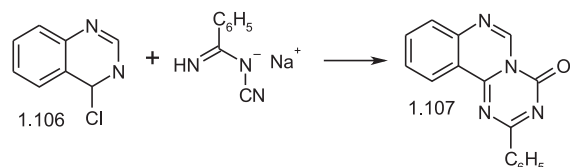


Схема 1.31

молізом (130-140°C) протягом 6 год або кип'ятінням в ДМФА протягом 25 год (схема 1.30). Крім того, R.R.Dangi досліджена конденсація сполук **1.103** з ароматичними альдегідами по метилен-активній групі положення 3 [47]. Реакцію проводили в оцтовій кислоті при наявності натрію ацетату (реакція Кневенагеля) протягом 6 год, при цьому одержані іліденопохідні **1.104**. Автор [47] в подальшому дослідив алкілування **1.104** 2-(2-бромоетокси)-1*H*-ізоіндол-1,3(2*H*)-діонами в ацетоні при наявності калію карбонату. В роботах наведені дані <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР-спектрів, які на

достатньому рівні характеризують будову синтезованих сполук.

Відомий метод синтезу *s*-триазино[1,2-*c*]хіназолінів (**1.107**) шляхом взаємодії 4-хлорохіназоліну (**1.106**) з натрію *N*-ціанобензамідином в ДМФА за температури 2-5°C на протязі 2 год, в подальшому температуру підвищують до 50-55°C і реакційну масу витримують 16 год [5]. Розчинник видаляють під вакуумом і утворений 2-феніл-[1,3,5]триазино[1,2-*c*]хіназолін-4(4*H*)-он (**1.107**) кристалізують із ацетонітрилу (схема 1.31). На жаль, будова сполуки доведена тільки елементарним аналізом.

Отже, наведений аналіз літературних даних за останні 40 років показує, що похідні *as*- та *s*-триазинохіназолінів є маловідомими сполуками, і, безперечно, є цікавими об'єктами для хімічної модифікації та пошуку на їх основі високо-ефективних і малотоксичних лікарських засобів.

## Література

1. Badawy M.A., Abdel-Hady S.A., Mahmoud A.H., Ibrahim Y.A. // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55. – P. 344-347.
2. Sawada M., Furukawa Y., Takai Y., Hanafusa T. // *Heterocycles.* – 1984. – Vol. 22, №3. – P. 501-504.
3. Kamal A., Sattur P.B. // *Synthesis.* – 1985. – P. 892-893.
4. Pandey S.K., Singh A., Nizamuddin A.S. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, Issue 3. – P. 1188-1197.
5. Shaw J.T., Taylor D.M., Corbett F.J., Ballentine J.D. // *J. Heterocycl. Chem.* – 1972. – Vol. 9. – P. 125-130.
6. Abdel-Hady S.A.L., Badawy M.A., Ibrahim Y.A., Pfeleiderer W. // *Chem. Ber.* – 1984. – Vol. 117. – P. 1077-1082.
7. Badawy M.A., Abdel-Hady S.A.L., Eid M.M., Ibrahim Y.A. // *Chem. Ber.* – 1984. – Vol. 117. – P. 1083-1088.
8. Eid M.M., El-Zanaty A., Ibrahim Y.A. // *J. Heterocycl. Chem.* – 1990. – Vol. 27. – P. 591-593.
9. Dolzhenko A.V., Dolzhenko A.V., Wai-Keung Chui // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008. – Vol. 45. – P. 173-176.
10. Hussein M.A. // *Res. Intern. J. of Pharma World.* – 2010. – Vol. 1, Issue 3. – P. 321-325.
11. Hussein M.A. // *Med. Chem. Res.* – 2011. – accepted for publication, DOI 10.1007/s00044-011-9707-0.
12. Shaban M.A.E., Taha M.A.M., Nasr A.Z. // *Heterocycl. Commun.* – 1998. – Vol. 4, №5. – P. 473-478.
13. Karpenko O.V., Kovalenko S.I., Chekotylo O.O., Shyshkyna S.V. // *Heterocycles.* – 2007. – Vol. 71, Issue 3. – P. 619-626.
14. Коваленко С.І., Воскобойнік О.Ю., Карпенко О.В. // *ЖОФХ.* – 2007. – Т. 5, вип. 4 (20). – С. 54-62.
15. Карпенко О.В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразінохіназоліну та їх біологічна активність: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. – Львів, 2007. – 24 с.
16. Воскобойнік О.Ю. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості [[2-*R*-(3*H*)-хіназолін-4-іліден]гідразоно]карбонових кислот: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Львів, 2008. – 23 с.
17. Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Shishkin O.V. // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, №31. – P. 5964-5972.
18. Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. // *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»: «Хімія, технологія речовин та їх застосування».* – 2008. – №622. – С. 18-21.
19. Potts K.T., Brugel E.G. // *J. Org. Chem.* – 1970. – Vol. 35, №10. – P. 3448-3451.
20. Коваленко С.І., Воскобойнік О.Ю., Карпенко О.В. та ін. // *ЖОФХ.* – 2008. – Т. 6, вип. 1 (21). – С. 25-32.
21. Voskoboynik A.Yu., Berest G.G., Skorina D.Yu. et al. // *Chemistry Chemical Technol. – Lviv Polytechnic National University,* 2011. – Vol. 5, №2. – P. 129-132.
22. Пат. 87413 (Україна) // П.В. – 2009. – Бюл. №13.
23. Нестерова Н.О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 4-гідразінохіназоліну: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – К., 2005. – 24 с.
24. Aly A.A. // *J. Chinese Chemical Society.* – 2007. – Vol. 54. – P. 437-446.
25. Kovalenko S.I., Karpenko A.V., Krivoshey O.V. et al. // *Synthetic Commun.* – 2007. – Vol. 37. – P. 3719-3727.

26. Kovalenko S.I., Krivoshey O.V. // *ЖОФХ*. – 2008. – Т. 6, вип. 4 (24). – С. 49-54.
27. Пат. 40484 (Україна) // П.В. – 2009. – Бюл. №7.
28. Кривошей О.В. Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних (6-*R*-3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]тріазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтових кислоти: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. – Львів, 2009. – 18 с.
29. Kovalenko S.I., Belenichev I.F., Galitsa V.V., Krivoshey O.V. // *Pharmacia*. – 2010. – Vol. 58, №2. – P. 145-157.
30. Кривошей О.В., Коваленко С.І., Комаровська-Порохнявець О.З. // *Запорізький мед. журн.* – 2008. – №4. – С. 121-125.
31. Кривошей О.В., Коваленко С.І. // *Мед. хім.* – 2008. – Т. 10, №4. – С. 109-117.
32. Trepanier D.L., Sunder S. // *J. Heterocycl. Chem.* – 1975. – Vol. 12, №2. – P. 321-326.
33. Pat. 3919216 USA // C. A. – 1975. – Vol. 84. – P. 121903.
34. Pat. 3919219 USA // C.A. – 1975. – Vol. 84. – P. 121906.
35. Pat. 3919220 USA // C.A. – 1975. – Vol. 84. – P. 121907.
36. Pat. 3922274 USA // C.A. – 1975. – Vol. 84. – P. 59592.
37. Abdel-Rahman R.M., Makki M.S.T., El-Sayed A.T., Ibrahim M.A. // *Eur. J. Chem.* – 2010. – Vol. 1 (3). – P. 236-245.
38. Trepanier D.L., Sunder S., Braun W.H. // *J. Heterocycl. Chem.* – 1974. – Vol. 11, №5. – P. 747-750.
39. Воскобойник А.Ю., Берест Г.Г., Коваленко С.И. и др. // *Вопр. химии и хим. технол.* – 2010. – №4. – С. 16-20.
40. Deodhar K.D., D'Sa A.D., Pednekar S.R., Kanekar D.S. // *Synthesis*. – 1982. – Vol. 10. – P. 853-854.
41. Kombu R.S., Mailavaram R.P., Devalapally H. et al. // *J. Akkinapally Open Med. Chem.* – 2008. – Vol. 2. – P. 101-111.
42. Eissa A.M.F., El-Metwally A.M., El-Hashash M.A., Elgohary A.M.F. // *J. Korean Chem. Society*. – 2008. – Vol. 52, №3. – P. 328-337.
43. Eissa A.M.F., El-Sayed R. // *GRASAS Y ACEITES, ENERO-MARZO*. – 2007. – Vol. 58 (1). – P. 20-28.
44. Allimony H.A., El-Shaer H.M., Abdel-Hamide S.G. et al. // *Ind. J. Chem. Sect B*. – 1996. – Vol. 35, №10. – P. 1026-1030.
45. Legrand L., Lozac'h N. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1983. – Vol. 2, №7-8. – P. 226-229.
46. Madkour H.M.F. // *ARKIVOC*. – 2004. – i. – P. 36-54.
47. Dangi R.R., Hussain N., Joshi A. et al. // *Ind. J. Chem.* – 2011. – Vol. 50B. – P. 1165-1172.

Надійшла до редакції 10.11.2011 р.