

УДК 547.856.1:547.792].057

СИНТЕЗ 2-R-ТРИАЗОЛО[1,5-c]ХІНАЗОЛІНІВ. Повідомлення 3

О.В.Карпенко, С.І.Коваленко

Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26. E-mail: zsmu@zpu.ua

Ключові слова: гідразиди 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти;
2-[(E)-2-(гет)арилетеніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназоліни; перегрупування Дімрота; дериватографія

Розроблені методи синтезу 2-[(E)-2-(гет)арилетеніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолінів циклоконденсацією відповідних гідразидів 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти в оцтовій кислоті, хлорокису фосфору та термолізом, а також окиснювальною циклізацією 2-(3-фенілаліліден)-1-(хіназолін-4-іл)гідразину. Взаємодія 4-гідразинохіназоліну з коричневими кислотами у середовищі хлорокису фосфору супроводжується рециклізаційною ізомеризацією по типу перегрупування Дімрота та приводить до цільових сполук.

SYNTHESIS OF 2-R-TRIAZOLO[1,5-c]QUINAZOLINES. Message 3

A.V.Karpenko, S.I.Kovalenko

The methods for synthesis of 2-[(E)-2-(het)arylethenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines by the cyclic condensation of the appropriate 3-(het)aryl-N'-(quinazolin-4-yl) acrylic acid hydrazides in the acetic acid, phosphorus oxychloride or by the thermolysis, as well as by the oxidative cyclisation of 2-(3-phenylallylyden)-1-(quinazolin-4-yl)hydrazine have been worked out. The interaction of 4-hydrazinoquinazoline with the cinnamic acids in phosphorus oxychloride via Dimroth-like rearrangement led to the target compounds.

СИНТЕЗ 2-R-ТРИАЗОЛО[1,5-c]ХІНАЗОЛИНІВ. Сообщение 3

А.В.Карпенко, С.И.Коваленко

Разработаны методы синтеза 2-[(E)-2-(гет)арилэтеніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолинов циклоконденсацией соответствующих гідразидов 3-(гет)арил-N'-(хіназолин-4-ил)акрилової кислоти в уксусной кислоте, хлорокиси фосфора и термолизом, а также окислительной циклізацією 2-(3-фенілаліліліден)-1-(хіназолин-4-ил)гідразина. Взаимодействие 4-гідразинохіназолина с коричневыми кислотами в хлорокиси фосфора сопровождается рециклізаційною ізомеризацією по типу перегруппировки Димрота и приводит к целевым соединениям.

Інтенсивні дослідження триазолохіназолінів в останні роки пов'язані насамперед з їх біологічними властивостями. Серед них особливе місце посідають маловивчені похідні із стирильним замісником в триазольному фрагменті молекули, які проявляють значну протизапальну та аналгетичну, а також низьку ульцерогенну активність [1].

В продовження досліджень по синтезу 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолінів [2, 3], а також враховуючи вищенаведене, ми поставили за мету вивчити можливості перебігу рециклізаційної ізомеризації при одержанні сполук із стирильним замісником у триазольному кільці, виходячи з 4-гідразинохіназоліну в умовах кислотного каталізу та термолізу.

На початку дослідження нами був одержаний ряд раніше невідомих гідразидів 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти (2a- 2e, схема, табл. 1) ацилюванням 4-гідразинохіназоліну (1)

хлорангідридами (метод А) або імідазолідами (метод Б) (E)-3-(гет)арилакрилової кислоти. Як було показано в попередніх роботах [2, 3], ацилювання 4-гідразинохіназоліну (1) за даними методами перебігає регіоселективно по термінальній NH₂-групі.

В ІЧ-спектрі сполуки 2б спостерігається широка смуга в області 3400 см⁻¹, що відповідає валентним коливанням азометинових зв'язків. Чітка смуга при 3310 см⁻¹, а також високоінтенсивні смуги при 1630 та 1600 см⁻¹ вказують на наявність асоційованої гідразидної групи. Поглинання в області 3100-2800 см⁻¹ зумовлене валентними коливаннями С-Н зв'язків як ароматичної, так і аліфатичної природи. Ароматичні фрагменти молекули можна ідентифікувати по скелетних коливаннях С-С зв'язків в області 1600-1500 см⁻¹. Цікаво відзначити, що смуги поглинання при 1170 та 1150 см⁻¹, які з'являються у спектрі завдяки деформційним коливанням С-С зв'язків, дозволя-

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№ сполуки	R	Т.пл., °С	Вихід, %					Емпірична формула	Аналіз	
			А	Б	В	Г	Д		вираховано N, %	знайдено N, %
2а	Ph	218-220	78,4	-	-	-	-	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O	19,30	19,28
2б	C ₆ H ₄ -Pr-i(4)	228	97,8	-	-	-	-	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O	16,85	16,95
2в	C ₆ H ₄ -Br-(4)	222-223	92,1	-	-	-	-	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄ O	15,17	15,23
2г	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(4)	>300	93,7	-	-	-	-	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O ₃ *H ₂ O	18,17	18,43
2д	C ₆ H ₂ (OMe) ₃ -3,4,5	210-212	72,3	74,2	-	-	-	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄	14,73	14,73
2е	фуран-2-іл	224-226	59,7	50,0	-	-	-	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂	19,99	20,05
3а	Ph	216-218	22,0	35,5	66,1	61,0	-	C ₁₇ H ₁₂ N ₄	20,57	20,54
3б	C ₆ H ₄ -Pr-i(4)	214-216	33,4	-	-	-	-	C ₂₀ H ₁₈ N ₄	17,82	17,96
3в	C ₆ H ₄ -Br-(4)	272-274	40,5	61,3	-	-	78,0	C ₁₇ H ₁₁ BrN ₄	15,95	16,03
3г	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(4)	>300	67,1	52,8	-	-	54,8	C ₁₇ H ₁₁ N ₅ O ₂	22,07	22,35
3д	C ₆ H ₂ (OMe) ₃ -3,4,5	180-182	24,8	-	-	-	-	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	15,46	15,38
3е	фуран-2-іл	212-214	87,7	-	-	-	-	C ₁₅ H ₁₀ N ₄ O	21,36	21,23

ють встановити наявність ізопропільного замісника [4].

У спектрах ПМР синтезованих сполук (2а-2е) спостерігаються уширені синглети NH-протонів в області 11,78-11,67 та 10,66-10,61 м.ч., а також сильноповерхні сигнали метоксильних та ізопропільної групи сполук 2д та 2б відповідно. Сигнали ароматичних протонів характеризуються складною мультиплетністю внаслідок особливостей будови (табл. 2).

Хроматомаспектральне дослідження в умовах "м'якої" іонізації (хімічна іонізація при атмосферному тиску) дозволило в кожному випадку зареєструвати пік квазімолекулярного іона [МН]⁺, який має високу інтенсивність (табл. 2).

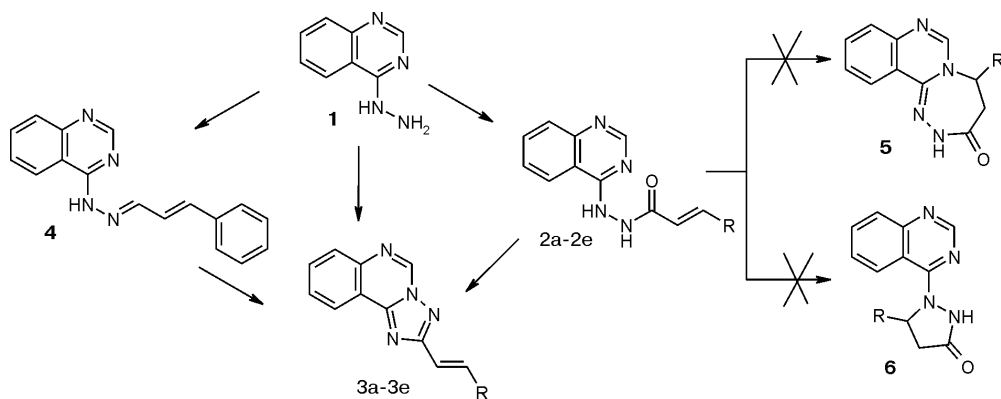
Циклоконденсацію сполук 2а-2е проводили кип'ятінням у льодяній оцтовій кислоті, яка є "м'яким" циклізуючим агентом (схема). При цьому були одержані триазолохіназоліни 3а-3е, будову яких було доведено за допомогою фізико-хімічних та спектральних методів. Необхідно відзначити, що на відміну від N²-(хіназолін-4-іл) гідразида п-нітробензойної кислоти [3] сполука 2г у вказаних умовах піддавалася циклізації та утворювала відповідне триазолохіназолінове похідне 3г. Отже, необхідність використовувати в даній реакції більш жорсткі циклізуючі агенти, такі як хлорокис фосфору, не виникала.

Теоретично циклізація синтезованих сполук (2а-2е) може перебігати за трьома напрямками,

Таблиця 2

Спектральні характеристики синтезованих сполук

№ сполуки	ПМР, δ, м.ч. (J, Гц)	(МН) ⁺ , m/z
2а	11,67с (1H, NH), 10,63с (1H, NH), 7,92-7,16м (12H, Наром.)	291
2б	11,68с (1H, NH), 10,61с (1H, NH), 8,08-7,06м (11H, Наром.), 2,93м (1H, CH), 1,21с (6H, CH(CH ₃) ₂)	333
2в	11,70с (1H, NH), 10,66с (1H, NH), 7,92-7,18м (11H, Наром.)	369, 371
2г	-	336
2д	11,78с (1H, NH), 10,65с (1H, NH), 8,12-6,76м (9H, Наром.), 3,89, 3,72, 3,59с (9H, OCH ₃)	381
2е	11,72с (1H, NH), 10,61с (1H, NH), 8,16-6,46м (10H, Наром.)	281
3а	9,58с (1H, H-5), 8,48д (1H, H-10, J = 7,8), 8,07д (1H, H-7, J = 7,8), 7,95т (1H, H-8, J = 7,8), 7,88д (1H, CH=C _H -Ph, J = 16,4), 7,84т (1H, H-9), 7,81д (2H, H-2', H-6'), 7,48-7,35м (4H, H-3', H-5', C _H =CH-Ph)	273
3б	9,59с (1H, H-5), 8,49дд (1H, H-10, ³ J = 7,8, ⁴ J = 1,2), 8,08д (1H, H-7, J = 7,8), 7,96тд (1H, H-8, ³ J = 7,8, ⁴ J = 1,2), 7,86д (1H, CH=C _H -Ph, J = 16,4), 7,84тд (1H, H-9, ³ J = 7,8, ⁴ J = 1,2), 7,72д, 7,32д (4H, Ph, J = 8,3), 7,38д (1H, C _H =CH-Ph, J = 16,4), 2,95м (1H, CH), 1,22д (6H, CH(CH ₃) ₂)	315
3в	-	351, 353
3г	-	318
3д	9,57с (1H, H-5), 8,45д (1H, H-10, J = 7,8), 8,06д (1H, H-7, J = 7,9), 7,94т (1H, H-8, J = 7,8), 7,84т (1H, H-9, J = 7,7), 7,82д (1H, CH=C _H -Ph, J = 16,2), 7,44д (1H, C _H =CH-Ph, J = 16,2), 7,13с (2H, H-2', H-5'), 3,86с (6H, 3,5-(OCH ₃) ₂), 3,69с (3H, 4-OCH ₃)	363
3е	9,28с (1H, H-5), 8,48д (1H, H-10, J = 7,7), 8,02д (1H, H-7, J = 7,8), 7,86т (1H, H-8, J = 7,8), 7,76т (1H, H-9, J = 7,7), 7,67д (1H, CH=C _H -Ph, J = 16,0), 7,57д (1H, H-5', J ₅₄ = 1,75), 7,04д (1H, C _H =CH-Ph, J = 16,0), 6,63д (1H, H-3', J ₃₄ = 3,2), 6,50дд (1H, H-4', J ₄₃ = 3,2, J ₄₅ = 1,75)	263



Схема

що обумовлено наявністю двох електрофільних центрів у цинамоїльному фрагменті. Гіпотетичні структури 5 та 6 були виключені на основі аналізу сукупності спектральних даних. Так, відсутність у спектрах ПМР сильнопольних сигналів, характерних для А₂В системи, а також втрата молекули води у процесі реакції згідно з хроматомас-спектрами свідчать про утворення триазолохіназолінової системи 3.

ІЧ-спектр сполуки 3б, як і сполуки 2б, характеризується широкою смугою $\nu_{\text{C}=\text{N}}=3400 \text{ cm}^{-1}$. Проте у спектрі не проявляються смуга при 3310 cm^{-1} та високоінтенсивні смуги при 1630 та 1600 cm^{-1} , що вказує на відсутність гідразидної групи в молекулі. Натомість у спектрі з'являється смуга при 1675 cm^{-1} , яка виникає внаслідок валентних коливань вільної групи, що має транс-конфігурацію. На користь транс-розташування замісників навколо подвійного екзоциклічного зв'язку свідчить також середньоінтенсивна смуга $\delta_{\text{C}=\text{C}}=960 \text{ cm}^{-1}$. Супряження подвійних зв'язків з арильним замісником викликає разом із збільшенням інтенсивності $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ збільшення інтенсивності смуг поглинання скелетних коливань ароматичного кільця в області $1600\text{-}1500 \text{ cm}^{-1}$. У спектрі сполуки також зберігаються смуги поглинання при 1170 та 1150 cm^{-1} , які характеризують наявність ізопропільної групи.

Спектри ПМР триазолохіназолінів 3в та 3г зареєструвати не вдалося внаслідок їх нерозчинності в ДМСО-d₆. Спектри сполук 3 (табл. 2) відрізняються від спектрів 2 відсутністю сигналів протонів NH-груп у слабкому полі, а також парамагнітним зсувом протонів гетероциклу. Необхідно відзначити значний слабкопольний зсув синглету Н-5, який резонує в області 9,58-9,28 м.ч. Інші протони гетероциклу проявляються в області 8,49-7,76 м.ч. у вигляді послідовно розташованих дублетів Н-10 та Н-7 і триплетів Н-8 та Н-9, тобто положення сигналів та характер їх розщеплення подібний до таких у раніше синтезованих 2-алкіл- та 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів [2, 3]. Цікаво відмітити, що у сполуки 3е сигнали протонів гетероциклу, а також подвійного екзоциклічного зв'язку спостерігаються в більш сильному полі у порівнянні з сигналами протонів інших

сполук. Це пов'язано із електрондонорними властивостями фурильного залишку, що передається через вільний фрагмент по супряженій системі на триазолохіназолінову систему. Зазначені сполуки зберігають транс-конфігурацію вихідних коричних кислот відносно подвійного етиленового зв'язку, на що вказує значення КССВ ($J = 16,0\text{-}16,2 \text{ Гц}$). Отже, синтезовані речовини характеризуються достатньо чітким та специфічним набором сигналів, що дозволяє інтерпретувати їх будову.

Хроматомаспектральні дослідження (хімічна іонізація при атмосферному тиску) дозволили встановити будову та індивідуальність синтезованих речовин (3а-3е). При цьому у мас-спектрі реєструвався високоінтенсивний пік квазімолекулярного іона $[\text{MH}]^+$ (табл. 2).

У мас-спектрах (іонізація електронним ударом) 2-стирил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (3а, 3в) найбільшу інтенсивність має пік молекулярного іона ($[\text{M}]^+$), що вказує на значну делокалізацію заряду внаслідок гетероароматичності вихідних структур. В той же час фрагментація молекулярного іона незначна, а її основним напрямком є розрив зв'язків N-1 — C-2 та N-3 — N-4, тобто відбувається деструкція триазольного циклу, що властиво також і для інших 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів [2, 3]. Після елімінації екзоциклічного азоту відбувається фрагментація, типова для хіназоліну [5]. Особливістю мас-спектра сполуки 3в є наявність двох практично рівноінтенсивних піків молекулярних іонів (m/z 350 (56%), m/z 352 (59%)), що підтверджує наявність атомів бром. Необхідно відзначити, що з молекулярного 3nm^+ жодної з сполук не елінується вільний азот N₂, як це мало б бути у випадку ізомерної [4,3-с] системи [6]. Отже, сукупність спектральних даних дозволяє говорити про наявність рециклізаційного процесу по типу перегрупування Дімрота, яке відбувається у процесі одержання зазначених похідних.

Термогравіметричне дослідження сполуки 2г дозволило виявити деякі закономірності термолітичного розкладення. Так, у процесі нагрівання сполуки 2г на кривій ДТА спостерігається екзотермічний максимум у точці 100°C . Після цього відбувається відщеплення кристалізаційної води,

що супроводжується ендотермічним мінімумом; найбільшої швидкості даний процес набуває при 115°C (мінімум на кривій ДТГ). Поява ендотермічних максимумів при 165° та 245°, а також мінімуму при 197°C, очевидно, пов'язана зі зміною структури кристалічної решітки та не супроводжується зміною маси зразка. Ендотермічний мінімум при 270°C в сукупності з даними про втрату ваги близько 6% дозволяє охарактеризувати даний процес як внутрішньомолекулярну циклодегідратацію. Максимальна швидкість розкладення спостерігається при температурі 285°. Крім того, на дериватограмі реєструються екзотермічні максимуми при 305° та 355°C, а також ендотермічні мінімуми при 320° та 370°C, що супроводжується деструкцією зразка.

Дані термогравіметричного аналізу були використані для синтезу похідних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну, виходячи з 4-(N-цинамоїл)гідразінохіназолінів, та встановлення перебігу рециклізаційного процесу. Термоліз сполук 2а, 2в та 2г (схема) супроводжувався утворенням речовин, які за фізико-хімічними та спектральними характеристиками аналогічні 3а, 3в та 3г відповідно, одержаним за методом А (табл. 1, 2). Таким чином, у процесі нагрівання відбувається циклодегідратація вихідних гідразидів 3-арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти 2а, 2в та 2г з наступною рециклізаційною ізомеризацією [4,3-с] системи у відповідну [1,5-с] систему, можливий механізм якої було розглянуто раніше [2].

У попередній роботі було показано, що окиснювальна циклізація 4-ариліденгідразінохіназолінів під дією бромів в середовищі льодяної оцтової кислоти приводить до відповідних 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів [3]. У зв'язку з цим було цікаво поширити використання даного методу для одержання відповідних 2-стирилпохідних. Дійсно, окиснювальна циклізація 2-(3-фенілалілден)-1-(хіназолін-4-іл)гідразину (4) в зазначених умовах приводить до очікуваного 2-стирил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну (3а), спектральні характеристики якого аналогічні сполуці 3а, одержаній за методом А (схема). В подальшому було розроблено одностадійний метод синтезу 3а, виходячи з 4-гідразінохіназоліну (1) та коричневого альдегіду. При цьому на проміжному етапі утворювалася сполука 4, яка в подальшому під дією бромів перетворювалася на цільовий триазолохіназолін 3а. Отже, окиснювальна циклізація бромом в оцтовій кислоті супроводжується рециклізаційною ізомеризацією по типу перегрупування Діброта, як це спостерігалось і у випадку синтезу 2-арилпохідних триазолохіназолінів [3].

До сьогодення часу було тільки одне повідомлення, присвячене синтезу триазолохіназолінової системи шляхом взаємодії заміщеного 4-гідразінохіназоліну з коричневими кислотами в середовищі хлорокису фосфору. При цьому автори описували утворення [4,3-с] системи [1]. Врахо-

вуючи це, нами також було проведено таку взаємодію, виходячи з 4-гідразінохіназоліну (1) та відповідних коричневих кислот (схема). При цьому було встановлено, що синтезовані сполуки необхідно розглядати як 2-R-стирил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (3в, 3г), що було доведено порівняльним аналізом фізико-хімічних та спектральних характеристик (табл. 1, 2). Таким чином, можна стверджувати, що процес перебігає через стадію утворення гідразидів 3-R-феніл-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти, які у даних умовах зазнають циклодегідратації з наступною ізомеризацією у цільові похідні 3в та 3г відповідно.

Отже, анілювання триазольного кільця до хіназолінового скелету в умовах кислотного каталізу та термолізу супроводжується рециклізаційною ізомеризацією по типу перегрупування Діброта, що приводить до 2-(Е)-2-(гет)арилетеніл-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів 3а-3е.

Експериментальна частина

Дані елементного аналізу на вміст азоту відповідають вирахуванням ($\pm 0,3\%$). ПМР-спектри знімалися на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу Mercury 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан. Хроматомаксектальні дослідження проводили на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, хроматографічна колонка Eclipse XDB-C18 2,1 м x 30 мм (p/n 973700-932). Спосіб іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). ІЧ-спектри сполук 2б та 3б знімалися у таблетках калію броміду (концентрація речовини — 1%) на спектрофотометрі Specord M-80 в області 4000-500 см⁻¹ (умови сканування: щільова програма 3,0, постійна часу — $\tau=3$ с, час сканування 33 хв). Таблетки готувались спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки з наступним пресуванням. Термогравіметричний аналіз N'-(хіназолін-4-іл)гідразиду п-нітрокоричної кислоти (2г) проводили на дериватографі Q-1000. Швидкість складала 10°/хв від 25 до 500°C на повітрі, швидкість самописця — 5 мм/хв. Еталоном служив прожарений оксид алюмінію. Вага зразка становила 28,5 мг. Записували криві Т, ТГ, ДТГ, ДТА. Крива Т — зміна температури, ТГ — зміна маси, ДТГ — диференційна крива зміни маси, ДТА — диференційна крива зміни теплових ефектів. Чутливість: ДТА — 1 мВ/мм, ДТГ — 4 мВ/мм, Т — 2°/мм. Мас-спектри 2-стирил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (3а, 3в) зареєстровані на приладі "Varian 1200L", іонізація здійснюється електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонного джерела — 200°C; нагрівання відбувається від 25°C до 390°C зі швидкістю 300°C/хв.

Синтез 4-гідразінохіназоліну (1) [7] та 2-(3-фенілалілден)-1-(хіназолін-4-іл)гідразину (4) [8] здійснено за відомими методами з константами, які відповідають літературним даним.

Гідразиди 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти (2а-2е, табл. 1)

Метод А. До суміші 1,6 г (0,01 Моль) 4-гідразинохіназоліну (1) та 1,1 г (0,011 Моль) триетилламіну в 10 мл безводного діоксану по краплях при перемішуванні додають розчин 0,011 Моль хлорангідриду відповідної карбонової кислоти в 10 мл безводного діоксану, захищаючи від вологи повітря за допомогою хлоркальцієвої трубки. Після цього реакційну суміш залишають при кімнатній температурі на 12 год при перемішуванні. Суміш вливають у воду, утворений осад відфільтровують, сушать.

Метод Б. До розчину 0,011 Моль відповідної карбонової кислоти в 10 мл безводного діоксану додають 1,95 г (0,011 Моль) карбонілдіімідазолу та нагрівають на водяній бані при 60–80°C протягом 1 год, захищаючи від вологи повітря за допомогою хлоркальцієвої трубки. Після цього до реакційної суміші при перемішуванні додають 1,6 г (0,01 Моль) 4-гідразинохіназоліну (1) та залишають при кімнатній температурі на 8 год. Суміш вливають у воду, доводять оцтовою кислотою до рН 6–7. Утворений осад відфільтровують, сушать.

Сполуки (2а–2е, табл. 1) очищені кристалізацією з ізопропанолу — 2б, діоксану — 2д, 2е, ДМФА — 2г, сумішей ДМФА–вода — 2а, 2в.

Сполуки, отримані за різними методами, не давали депресії температури плавлення, а також мали однакові хроматомаспектральні дані.

2-[(Е)-2-(Гет)арилетеніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (3а–3е, табл. 1)

Метод А. До 0,01 Моль гідразиду 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти (2а–2е) додають 10 мл льодяної оцтової кислоти і кип'ятять протягом 4–6 год. Реакційну суміш охолоджують та вливають у воду (сполука 3е). Утворений осад відфільтровують та сушать.

Метод Б. 0,01 Моль N'-(хіназолін-4-іл)гідразиду відповідної карбонової кислоти (2а, 2в, 2г) нагрівають протягом 10 хв при температурі, вищій за температуру плавлення на 5°C. Розплав розчиняють у ДМФА, охолоджують, вливають у воду. Утворений осад відфільтровують та сушать.

Метод В. До розчину 1,37 г (0,005 Моль) 2-(3-фенілаліліден)-1-(хіназолін-4-іл)гідразину (4) в 50 мл льодяної оцтової кислоти при кімнатній температурі і при перемішуванні додають 1,23 г (0,015 Моль) натрію ацетату. Після цього по краплях додають розчин 0,8 г бромиду (0,005 Моль) в 10 мл льодяної оцтової кислоти. Продовжують перемішувати на протязі 3 год, після чого суміш вливають у надлишок охолодженого 2 н. розчину гідроксиду натрію. Осад, що утворився, відфільтровують та сушать.

Метод Г. До розчину 0,8 г (0,005 Моль) 4-гідразинохіназоліну (1) в 40 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,66 г (0,005 Моль) коричневого альдегіду та перемішують при кімнатній температурі протягом 45 хв. В утвореній реакційній суміші розчиняють 1,23 г (0,015 Моль) безводного нат-

рію ацетату. Після цього по краплях додають розчин 0,8 г бромиду (0,005 Моль) в 10 мл льодяної оцтової кислоти. Продовжують перемішувати протягом 3 год, після чого суміш вливають у надлишок охолодженого 2 н. розчину гідроксиду натрію. Осад, що утворився, відфільтровують та сушать.

Метод Д. 0,005 Моль відповідної коричневої кислоти (п-бромкорична або п-нітрокорична кислота) розчиняють у 7 мл хлорокису фосфору та додають 0,8 г (0,005 Моль) 4-гідразинохіназоліну (1). Суміш кип'ятять протягом 5 год. Розчинник видаляють у вакуумі, а залишок розтирають з водою. Утворений осад відфільтровують, ретельно промивають на фільтрі водою та сушать.

Сполуки (3а–3е, табл. 1) очищені кристалізацією з ДМФА — 3г, діоксану — 3в, суміші діоксан–вода — 3а, 3б, 3д, 3е.

Мас-спектр сполуки 3а, m/z (I%): 273 (10), 272 (M⁺, 62), 271 (100), 246 (11), 245 (7), 143 (5), 130 (5), 129 (10), 128 (10), 123 (5), 116 (8), 115 (12), 103 (5), 102 (12).

Мас-спектр сполуки 3в, m/z (I%): 353 (10), 352 (59), 351 (100), 350 (56), 349 (99), 271 (10), 270 (12), 244 (2), 243 (4), 242 (7), 241 (4), 216 (12), 215 (5), 214 (14), 213 (4), 212 (4), 209 (3), 208 (9), 207 (5), 206 (16), 196 (8), 195 (42), 194 (10), 193 (36), 190 (3), 189 (10), 188 (6), 187 (4), 186 (3), 170 (5), 143 (4), 142 (6), 140 (16), 129 (20), 114 (17), 102 (7), 87 (8), 76 (6), 75 (10), 64 (6), 63 (7).

Сполуки, отримані за різними методами, не давали депресії температури плавлення, а також мали однакові ПМР- та хроматомаспектральні дані.

Висновки

1. Опрацьовані зручні методи синтезу раніше невідомих гідразидів 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти. Вивчено поведінку гідразидів при нагріванні за допомогою дериватографічного методу дослідження та обґрунтовано застосування термолізу для одержання триазолохіназолінів.

2. Розроблені методи синтезу 2-[(Е)-2-(гет)арилетеніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів циклоконденсацією відповідних гідразидів 3-(гет)арил-N'-(хіназолін-4-іл)акрилової кислоти в оцтовій кислоті, хлорокису фосфору та при нагріванні, а також окиснювальною циклізацією 2-(3-фенілаліліден)-1-(хіназолін-4-іл)гідразину бромом у середовищі льодяної оцтової кислоти.

3. За допомогою фізико-хімічних та спектральних (ПМР-, хроматомас-спектри) методів показано, що зазначена гетероциклізація супроводжується рециклізаційною ізомеризацією по типу перегрупування Діброта.

4. Розроблено одностадійний метод синтезу цільових триазолохіназолінів виходячи з 4-гідразинохіназоліну та коричневих кислот у середовищі хлорокису фосфору, а також однореакторний ме-

тод, що полягає у взаємодії вихідної сполуки з коричнею альдегідом з наступною окиснювальною циклізацією проміжного продукту конденсації у 2-стирил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін.

Література

1. Rajan K.S., Rao A.R.R., Mogilaiah K., Prasad M.R. // *J. Chem. Res. Synop.* — 2002. — Vol. 10. — P. 490-492.
2. Карпенко О.В., Коваленко С.І. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, вып. 2 (10). — С. 47-54.
3. Карпенко О.В., Коваленко С.І. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, вып. 4 (12). — С. 61-68.
4. Казицына Н.А., Куплетская Л.Б. *Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии.* — М.: Высш. шк., 1971. — С. 28.
5. Терентьев П.Б., Станкявичюс А.П. *Масс-спектрометрия биологически активных азотистых оснований.* — Вильнюс: "Мокслас", 1987. — С. 202-206.
6. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. *Основы масс-спектрометрии органических соединений.* — М.: Наука/Интерпериодика, 2001. — 286 с.
7. Artarego W.L.F. *Quinazolines. The chemistry of heterocyclic compounds.* — N.Y.: Interscience Publ. Ltd, 1967. — 539 p.
8. Нестерова Н.О. *Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 4-гідразінохіназоліну: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.* — К., 2005. — 24 с.

Надійшла до редакції 10.10.2005 р.