

УДК 547.856.1:547.48-13].04

ЕСТЕРИ α -(β -, γ -)-КЕТОКАРБОНОВИХ КИСЛОТ У РЕАКЦІЯХ З 2-R-4-ГІДРАЗИНОХІНАЗОЛІНАМИ

С.І.Коваленко, О.Ю.Воскобойнік, О.В.Карпенко

Запорізький державний медичний університет
69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26. E-mail: kovalenkoseriy@gmail.com*Ключові слова: естери [(2-R-хіназолін-4-іліден)гідразоно] α -(β -, γ -)карбонічних кислот; таутомерія; дериватографія; гетероцикли з хіназоліновим каркасом*

Розроблені препаративні методи синтезу естерів [(2-R-хіназолін-4-іліден)гідразоно] α -(β -, γ -)карбонічних кислот. Встановлено, що для естерів з подовженим вуглецевим ланцюгом у ДМСО- d_6 характерна гідразонно-енгідразинна таутомерія. Показано, що 4-гідразинохіназолін з естерами α -кетокарбонічних кислот у залежності від умов проведення реакції утворює відповідні гідразони або 2-(гет)арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни. Розроблені методи синтезу гетероциклів з хіназоліновим каркасом циклоконденсацією відповідних естерів термолізом.

ESTERS OF α -(β -, γ -)-KETOCARBONIC ACIDS IN REACTIONS WITH 2-R-4-HYDRAZINOQUINAZOLINES
S.I.Kovalenko, A.Yu.Voskoboynik, A.V.Karpenko

The new preparative methods of synthesis of esters [(2-R-quinazoline-4-yliden) hydrazino] α -(β -, γ -) carboxylic acids have been developed. The hydrazono-enhydrazine tautomerism has been proven to be typical for esters with the elongated hydrocarbon chain in DMSO- d_6 . It has been shown that depending on the conditions of the reaction 4-hydrazinoquinazoline with esters of α -ketocarboxylic acids forms corresponding hydrazones or 2-(het)aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. The methods of synthesis for heterocycles with the quinazoline frame by cyclocondensation of the corresponding esters with the help of thermolysis have been developed.

ЭФИРЫ α -(β -, γ -)-КЕТОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В РЕАКЦИЯХ С 2-R-4-ГИДРАЗИНОХИНАЗОЛИНАМИ
С.И.Коваленко, А.Ю.Воскобойник, А.В.Карпенко

Разработаны препаративные методы синтеза эфиров [(2-R-хиназолин-4-илиден)гидразоно] α -(β -, γ -)карбонічних кислот. Установлено, что для эфиров с удлиненной углеводородной цепью в ДМСО- d_6 характерна гидразонно-енгидразинная таутомерия. Показано, что 4-гидразинохинозаолин с эфирами α -кетокарбонічних кислот в зависимости от условий проведения реакции образует соответствующие гидразоны или 2-(гет)арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хинозаолины. Разработаны методы синтеза гетероциклов с хинозаолиновым каркасом циклоконденсацией соответствующих эфиров термолізом.

Дикарбонільні сполуки вже понад сторіччя знаходять своє застосування як доступні та зручні “будівельні блоки” в органічному синтезі [1-3]. Незважаючи на це, в літературі зустрічається незначна кількість повідомлень щодо взаємодії 4-гідразинохіназолінів як N,N-динуклеофілів з даним класом сполук [4, 5, 9, 10]. Зокрема, при проведенні конденсації 2-R-4-гідразинохіназоліну з α -(β -, γ -)кетокарбонічними кислотами та їх естерами було одержано ряд гідразонів [4, 5, 9, 10, 11], деякі з яких у подальшому використовувались для одержання ансамблів гетероциклів з хіназоліною та піразольною [5] або піридазиною [11] ланками. До того ж, нами було показано [9], що 4-гідразинохіназолін з α -кетокарбонічними кислотами та їх естерами в залежності від умов проведення реакції утворює відповідні гідразони або 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они.

Продовжуючи дослідження в даному напрямку, ми вивчили реакційну здатність 4-гідразинохіназоліну (1.1) [7] та його 2-оксопохідного (1.2) по відношенню до α -(β -, γ -)кетокарбонічних кислот та їх естерів. Синтез естерів 2.1-2.9 (табл. 1) здійснювали у пропанолі-2 при нагріванні протягом 60 хв. Важливо відмітити, що у випадку взаємодії гідразинопохідного 1.1 з етиловим естером 2-оксо-2-(4-метоксифеніл)оцтової кислоти у зазначених умовах реакція перебігає з утворенням суміші двох сполук: відповідного гідразону 2.7 та 3-(п-метоксифеніл)-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (3.7) (схема 1). Триазинохіназолін 3.7, очевидно, утворюється внаслідок внутрішньомолекулярної гетероциклізації проміжного гідразону 2.7 з наступним перегрупуванням Діброта відповідного [4,3-с]-ізомера. Цікаво, що таке перетворення відбувається спонтанно та не потребує кислотного каталізу, як це спостерігалось раніше [9]. Враховуючи це, сполуку 2.7 одержували в індивідуальному стані при проведенні реакції у середовищі метанолу при нетривалому нагріванні

нохіназоліну (1.1) [7] та його 2-оксопохідного (1.2) по відношенню до α -(β -, γ -)кетокарбонічних кислот та їх естерів. Синтез естерів 2.1-2.9 (табл. 1) здійснювали у пропанолі-2 при нагріванні протягом 60 хв. Важливо відмітити, що у випадку взаємодії гідразинопохідного 1.1 з етиловим естером 2-оксо-2-(4-метоксифеніл)оцтової кислоти у зазначених умовах реакція перебігає з утворенням суміші двох сполук: відповідного гідразону 2.7 та 3-(п-метоксифеніл)-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (3.7) (схема 1). Триазинохіназолін 3.7, очевидно, утворюється внаслідок внутрішньомолекулярної гетероциклізації проміжного гідразону 2.7 з наступним перегрупуванням Діброта відповідного [4,3-с]-ізомера. Цікаво, що таке перетворення відбувається спонтанно та не потребує кислотного каталізу, як це спостерігалось раніше [9]. Враховуючи це, сполуку 2.7 одержували в індивідуальному стані при проведенні реакції у середовищі метанолу при нетривалому нагріванні

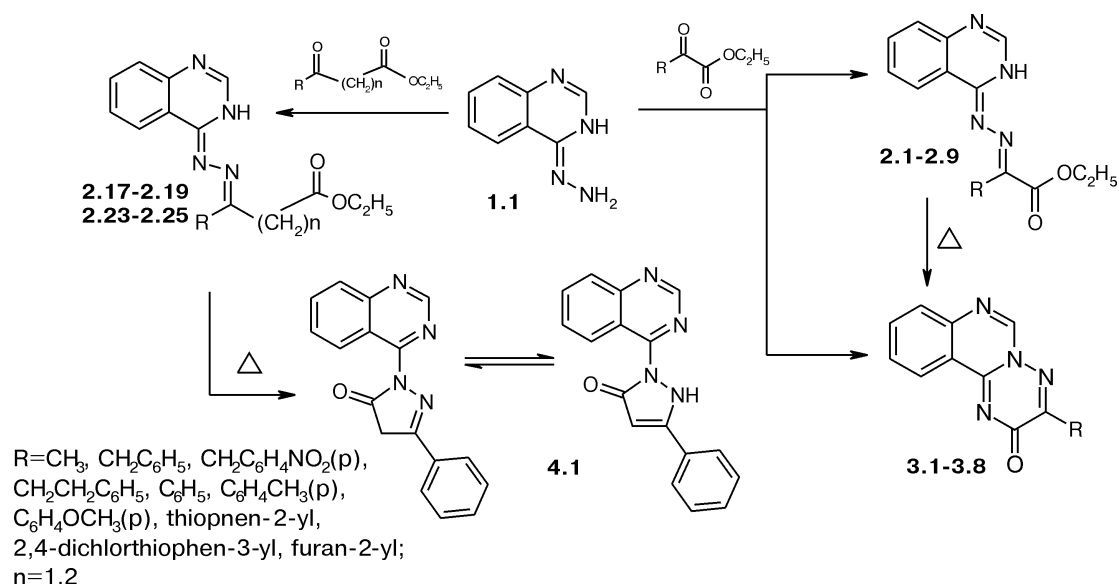


Схема 1

з наступною екстракцією ацетоном (схема 1). Використання більш жорстких умов конденсації 4-гідразінохіназоліну (1.1) з α -кетокрбоновими кислотами (кип'ятіння в середовищі ДМФА) приводить до утворення відповідних 3-R-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (3.1-3.8) (табл. 2). Гетеро-

циклізація відбувається, імовірно, за вищенаведеною схемою та спричинена термічними факторами.

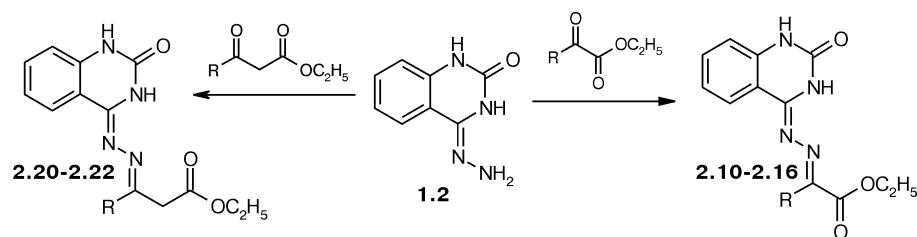
При взаємодії 4-гідразіно-1H-хіназолін-2-ону (1.2) з естерами α -кетокрбонових кислот навіть при проведенні реакції в середовищі ДМФА про-

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості естерів [(2-R-хіназолін-4-іліден)гідразоно] α -(β -, γ -)карбонових кислот

Сполука	R	n	Т.пл., °C	Вихід, %	Знайдено, N (%)	Емпірична формула*	Вираховано, N (%)
2.1	CH ₃	-	128-130	49,3	21,52	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂	21,69
2.2	C ₆ H ₅ CH ₂	-	118-120	64,3	16,80	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	16,76
2.3	n-NO ₂ C ₆ H ₅ CH ₂	-	108-110	55,2	18,43	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₄	18,46
2.4	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	-	146-148	68,9	16,17	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	16,08
2.5	C ₆ H ₅	-	182-184	78,8	17,41	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	17,49
2.6	p-CH ₃ C ₆ H ₄	-	146-148	86,1	16,84	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	16,76
2.7	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	-	196-198	65,1	16,04	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	15,99
2.8	тіофен-2-іл	-	100-102	75,5	17,26	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	17,17
2.9	2,4-дихлортіофен-3-іл	-	178-180	80,9	14,23	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	14,17
2.10	CH ₃	-	248-250	65,7	20,50	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃	20,43
2.11	C ₆ H ₅ CH ₂	-	192-194	57,1	15,86	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	15,99
2.12	n-NO ₂ C ₆ H ₅ CH ₂	-	242-244	79,9	17,73	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₅	17,71
2.13	C ₆ H ₅	-	266-268	62,3	16,73	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃	16,66
2.14	p-CH ₃ C ₆ H ₄	-	257-259	40,0	15,86	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	15,99
2.15	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	-	264-266	71,0	15,34	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄	15,29
2.16	тіофен-2-іл	-	218-220	52,6	16,40	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	16,36
2.17	CH ₃	1	168-170	91,8	20,65	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂	20,58
2.18	C ₆ H ₅	1	192-194	83,3	16,90	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	16,76
2.19	фуран-2-іл	1	158-160	55,5	17,32	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃	17,27
2.20	CH ₃	1	192-194	48,6	19,51	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃	19,43
2.21	C ₆ H ₅	1	216-218	57,0	15,92	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	15,99
2.22	фуран-2-іл	1	230-232	52,9	16,43	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃	16,46
2.23	C ₆ H ₅	2	масло	52,3	16,05	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	16,08
2.24	p-CH ₃ C ₆ H ₄	2	166-168	48,0	15,36	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	15,46
2.25	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	162-164	52,9	14,73	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	14,8

Примітка: * - фізико-хімічні властивості сполук 2.1, 2.5, 2.17 відповідають даним літератури [4, 5, 9].



R=CH₃, CH₂C₆H₅, CH₂C₆H₄NO₂(p), CH₂CH₂C₆H₅, C₆H₅, C₆H₄CH₃(p), C₆H₄OCH₃(p), thiophen-2-yl, 2,4-dichlorothiophen-3-yl, furan-2-yl

Схема 2

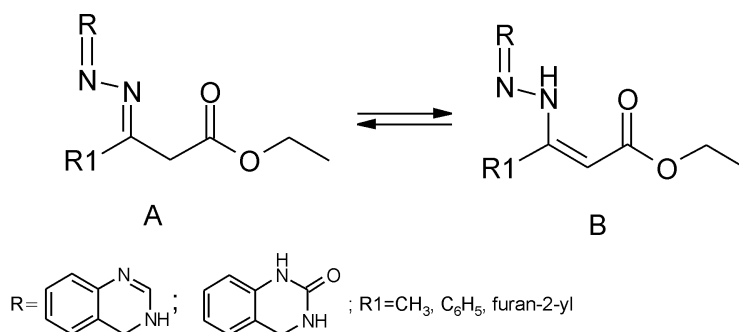


Схема 3

тягом 2 год або в льодяній оцтовій кислоті — до 4 год було виділено лише відповідні гідрозони (2.10-2.16) (схема 2). Зниження реакційної здатності даних сполук, очевидно, спричинене зменшенням нуклеофільності атома N-3 хіназоліну внаслідок електроноакцепторного впливу сусідньої карбонільної групи. Аналогічним чином відбувається взаємодія вихідних гідразинів 1.1 та 1.2 з естерами β- та γ-кетокарбонових кислот, а саме: незалежно від використаного розчинника (ДМФА, оцтова кислота, діоксан, пропанол-2, етанол, метанол) та тривалості реакції (1-2 години) утворюються відповідні гідрозони (2.17-2.25) (табл. 1) (схема 1, 2). Неможливість утворення ансамблів гетероциклів з хіназоліновою ланкою за даних умов можна пояснити значним акцепторним впливом електронодефіцитного хіназолінового циклу.

Хроматомас-спектральне дослідження сполук 2.1-2.25, 3.1-3.8, 4.1 в умовах "м'якої" іонізації (APCI) дозволило в кожному випадку зареєструвати пік квазімолекулярного іона $[MH]^+$, який має високу інтенсивність і однозначно доводить індивідуальність синтезованих сполук (табл. 3).

¹H ЯМР-спектри естерів 2.1-2.9, 2.17-2.19, 2.24, 2.25 характеризуються уширеними слабкопольними синглетами NH-протона при 13,84-11,43 м.ч. та набором сигналів протонів хіназоліну, що дозволяє характеризувати досліджувані сполуки як 3H-таутомерні форми [6-9, 12]. Для сполук 2.13-2.16, 2.20, 2.22 у слабкопольній частині спектра спостерігаються синглети двох NH-протонів хіназоліну при 11,07-10,76 м.ч. (N-1) та 10,72-9,49 м.ч. (N-3), що характеризує зазначені сполуки як 1H-, 3H-таутомери. До того ж для 2-оксопохідних естерів 2.13-2.16, 2.20-2.22 відмічається діамагнітний зсув протонів бензольного кільця хіназоліну за рахунок екрануючого впливу уреїдного фрагменту (табл. 3).

Порівняльний аналіз спектрів сполук 2.17-2.19, 2.20, 2.22 показав, що для них у ДМСО-d₆ характерна гідрозон-енгідразинна таутомерія (табл. 3, схема 3). Так, сполука 2.18 має сигнали протона =NNH-групи при 12,13 м.ч. та протона =CH-групи при 4,28 м.ч., що вказує на її існування в енгідразинній (B) формі. У той же час ¹H ЯМР-спектри сполук 2.19, 2.22 характеризуються чітки-

Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів

Сполука	R	Т.пл., °C	Вихід, %	Знайдено, N (%)	Емпірична формула*	Вираховано, N (%)
3.1	CH ₃	242-244	62,9 (A), 47,2 (Б)	18,41	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	18,47
3.2	C ₆ H ₅ CH ₂	195-196	86,8	19,43	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O	19,43
3.3	n-NO ₂ C ₆ H ₅ CH ₂	266-268	85,1	21,01	C ₁₇ H ₁₁ N ₅ O ₃	21,01
3.4	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	200-202	87,5	18,53	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O	18,53
3.5	C ₆ H ₅	246-248	72,9 (A), 63,4 (Б)	20,43	C ₁₆ H ₁₀ N ₄ O	20,43
3.6	n-CH ₃ C ₆ H ₄	250-252	83,2	19,43	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O	19,43
3.7	n-CH ₃ OC ₆ H ₄	247-248	49,3 (A), 28,5 (Б)	18,41	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	18,41
3.8	тіофен-2-іл	279-280	71,4 (A), 31,1 (Б)	19,99	C ₁₄ H ₈ N ₄ OS	19,99

Таблиця 3

Спектральні характеристики синтезованих сполук

Сполука	^1H ЯМР, δ , ppm (J, Гц)	$[\text{Mn}]^+$, m/z
1	2	3
2.1	11,43с (1H, NH), 8,32д (1H, H-5, J=7,0), 7,86с (1H, H-2), 7,60т (1H, H-6, J=8,4), 7,50д (1H, H-8, J=7,6), 7,36т (1H, H-7, J=7,4), 4,9кв (2H, OCH_2CH_3 , J=7,0), 2,31с (3H, CH_3), 1,38т (3H, OCH_2CH_3 , J=6,8)	259
2.2	11,53с (1H, NH), 8,35д (1H, H-5, J=7,4), 7,94с (1H, H-2), 7,73т (1H, H-6, J=6,8), 7,57д (1H, H-8, J=7,4), 7,50т (1H, H-7, J=7,0), 7,51м (5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 Ph), 4,23м (4H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1,25т (3H, OCH_2CH_3 , J=6,8)	335
2.3	11,69с (1H, NH), 8,33д (1H, H-5, J=7,6), 8,33д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,0), 7,97с (1H, H-2), 7,76т (1H, H-6, J=6,4), 7,60д (1H, H-8, J=7,8), 7,53м (3H, H-7 хін, H-2, H-4 Ph), 4,37с (2H, CH_2Ph), 4,24кв (2H, OCH_2CH_3 , J=6,0), 1,26т (3H, OCH_2CH_3 , J=7,4)	380
2.4	11,42с (1H, NH), 8,33д (1H, H-5, J=8,0), 7,89с (1H, H-2), 7,72т (1H, H-6, J=7,2), 7,53м (2H, H-8, H-7), 7,21м (4H, H-2, H-3, H-5, H-6 Ph), 7,12т (1H, H-4 Ph, J=7,1), 4,23 (кв., 2H, OCH_2CH_3 , J=6,7), 3,10т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, J=8,1), 2,82т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, J=7,5), 1,27т (3H, OCH_2CH_3 , J=6,8)	349
2.5	11,86с (1H, NH), 8,12д (1H, H-5), 7,94с (1H, H-2), 7,92-7,85м (2H, H-2, H-6 Ph), 7,71т (1H, H-6), 7,52-7,44м (5H, H-7, H-8 Quin, H-3, H-5 Ph), 4,29кв (2H, OCH_2CH_3), 3,99/3,75с (3H, OCH_2CH_3)	321
2.6	11,80с (1H, NH), 8,12д (1H, H-5, J=8,4), 7,89с (1H, H-2), 7,72д (2H, H-2, H-6 Ph, J=7,2), 7,57т (1H, H-6, J=7,2), 7,47д (1H, H-8, J=8,5), 7,33т (1H, H-7, J=7,9), 7,22д (2H, H-3, H-5 Ph, J=7,7), 4,45кв (2H, OCH_2CH_3 , J=6,9), 3,42с (3H, $-\text{CH}_3$), 1,44т (3H, OCH_2CH_3 , J=7,2)	335
2.7	11,58с (1H, NH), 8,06д (1H, H-5, J=7,8), 7,82с (1H, H-2), 7,81д (2H, H-2, H-6 Ph, J=8,8), 7,67т (1H, H-6, J=7,6), 7,51д (1H, H-8, J=8,1), 7,43т (1H, H-7, J=6,8), 7,04д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,4), 4,42кв (2H, OCH_2CH_3 , J=7,1), 3,83с (3H, OCH_3), 1,35 (т., 3H, J=7,1, OCH_2CH_3)	351
2.8	11,88с (1H, NH), 8,49д (1H, H-5, J=7,1), 7,94м (2H, H-2 Quin, H-3 Tioph), 7,77т (1H, H-6, J=7,2), 7,59м (3H, H-8 Quin., H-4, H-5 Tioph), 7,19т (1H, H-7, J=4,0), 4,41кв (2H, OCH_2CH_3 , J=7,2), 1,37т (3H, OCH_2CH_3 , J=7,1)	327
2.9	11,93с (1H, NH), 8,09д (1H, H-5, J=7,8), 8,03с (1H, H-2), 7,96с (H-4 Tioph), 7,72т (1H, H-6, J=7,6), 7,56д (1H, H-8, J=7,8), 7,46т (1H, H-7, J=7,2), 4,39кв (2H, OCH_2CH_3 , J=7,3), 1,35т (3H, OCH_2CH_3 , J=6,8)	396
2.10	-	275
2.11	-	351
2.12	-	396
2.13	10,89с (1H, 1-NH), 10,72с (1H, 3-NH), 8,00д (2H, H-3, H-5 Ph, J=6,4), 7,95д (1H, H-5, J=7,8), 7,51м (4H, H-6 Quin, H-3, H-4, H-5 Ph), 7,12м (2H, H-7, H-8 Quin), 4,44кв (2H, OCH_2CH_3 , J=7,0), 1,36т (3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, J=7,0)	337
2.14	10,84с (1H, 1-NH), 10,65с (1H, 3-NH), 7,89м (3H, H-5 Quin, H-3, H-5 Ph), 7,52т (1H, H-7, J=7,6), 7,29д (2H, H-2, H-6 Ph, J=7,8), 7,09м (2H, H-6, H-8 Quin), 4,43кв (2H, OCH_2CH_3 , J=6,8), 3,31с (3H, CH_3), 1,33т (3H, OCH_2CH_3 , J=7,1)	351
2.15	10,76с (1H, 1-NH), 9,83с (1H, 3-NH), 7,96д (1H, H-5, J=7,4), 7,80д (2H, H-2, H-6 Ph, J=8,6), 7,40т (1H, H-6, J=8,0), 7,10д (1H, H-8, J=8,0), 7,03т (1H, H-7, J=8,2), 6,97д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,7), 4,44кв (2H, OCH_2CH_3 , J=7,2), 3,85с (3H, OCH_3), 1,43т (3H, OCH_2CH_3 , J=7,0)	367
2.16	11,07/10,2с (1H, 1-NH), 10,00с (1H, 3-NH), 8,30/7,89д (1H, H-5, J=7,6), 7,95/7,82д (1H, H-3 Tioph, J=4,9), 7,70/7,43д (1H, H-5 Tioph, J=3,1), 7,60/7,54т (1H, H-6 Quin, J=7,0), 7,26-7,14м (3H, H-7, H-8 Quin, H-4 Tioph), 4,40кв (2H, OCH_2CH_3 , J=7,2), 1,36т (3H, OCH_2CH_3 , J=7,0)	343
2.17	13,84с (1H, =NNH), 11,46/11,22с (1H, 3-NH), 8,06/7,81д (1H, H-5), 8,18/7,88с (1H, H-2), 7,72/7,43т (1H, H-6), 7,38/7,12д (1H, H-8), 7,61/7,24т (1H, H-7), 4,42/4,12с (1H, CH/CH_2), 4,12/3,99кв (2H, CH_2-CH_3), 2,12с (3H, CH_3), 1,17т (3H, CH_2-CH_3)	272
2.18	12,13с (1H, =NNH), 11,43с (1H, 3-NH), 8,21д (1H, H-5), 7,82с (1H, H-2), 7,98с (2H, H-2, H-6 Ph), 7,58т (1H, H-6); 7,50-7,30м (5H, H-5, H-6 Quin, H-3, H-4, H-5 Ph), 4,28с (1H, =CH), 4,28кв (2H, CH_2-CH_3), 1,26т (3H, CH_2-CH_3)	335
2.19	11,54с (1H, 3-NH), 8,13д (1H, H-5, J=8,1), 7,88с (1H, H-2), 7,84с (1H, H-5 fur), 7,65т (1H, H-6, J=8,1), 7,49д (1H, H-8, J=8,1), 7,42т (1H, H-7, J=8,0), 7,21д (1H, H-3 fur, J=3,2), 6,67т (1H, H-4 fur, J=1,7), 4,03кв (2H, OCH_2CH_3 , J=7,1), 3,96с (2H, CH_2), 1,10т (3H, OCH_2CH_3 , J=7,1)	325
2.20	10,71с (1H, 1-NH), 9,49с (1H, =NNH), 9,39с (1H, 3-NH), 8,00/7,95д (1H, H-5, J=7,6), 7,49т (1H, H-6, J=7,6), 7,07м (2H, H-7, H-8), 4,13/4,03кв (2H, OCH_2CH_3 , J=7,1), 3,60/3,49с (2H, CH/CH_2), 2,10с (3H, CH_3), 1,22/1,14т (3H, OCH_2CH_3 , J=7,1)	289
2.21	-	351
2.22	10,84с (1H, 1-NH), 9,77с (1H, 3-NH), 8,00д (1H, H-5, J=7,6), 7,85с (1H, H-5 fur), 7,50т (1H, H-6, J=7,6), 7,42д (1H, H-3 fur, J=3,2), 7,13т (1H, H-7, J=7,6), 7,08д (1H, H-8, J=7,6), 6,65т (1H, H-4 fur, J=1,5), 4,04кв (2H, OCH_2CH_3 , J=7,1), 3,94с (2H, CH_2), 1,11т (3H, OCH_2CH_3 , J=7,1)	341
2.23	-	349
2.24	11,40с (1H, NH), 8,20д (1H, H-5, J=7,8), 8,00д (2H, H-2, H-6 Ph, J=7,3), 7,83с (1H, H-2), 7,63т (1H, H-6, J=7,8), 7,47д (1H, H-8, J=7,6), 7,41т (1H, H-7, J=7,6), 6,98д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,8), 4,00кв (2H, OCH_2CH_3 , J=7,1), 2,35с (3H, OCH_3), 2,54т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, J=7,8), 2,49т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, J=7,8), 1,11т (3H, OCH_2CH_3 , J=7,1)	363
2.25	11,40с (1H, NH), 8,20д (1H, H-5, J=7,8), 7,95д (2H, H-2, H-6 Ph, J=8,8), 7,83с (1H, H-2), 7,64т (1H, H-6, J=7,8), 7,48д (1H, H-8, J=7,6), 7,42т (1H, H-7, J=7,6), 7,24д (2H, H-3, H-5 Ph, J=7,6), 4,00кв (2H, OCH_2CH_3 , J=7,1), 2,54т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, J=7,8), 2,49т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}$, J=7,8), 2,35с (3H, CH_3), 1,12т (3H, OCH_2CH_3 , J=7,1)	379
3.1	8,94с (1H, H-6), 8,53д (1H, H-11, J=7,8), 8,02т (1H, H-9, J=7,8), 7,90д (1H, H-8, J=8,0), 7,79т (1H, H-10, J=7,6), 2,50с (3H, CH_3)	213

1	2	3
3.2	8,90с (1H, H-6), 8,52д (1H, H-11, J=7,2), 8,00т (1H, H-9, J=6,6), 7,90д (1H, H-8, J=5,3), 7,76т (1H, H-10, J=7,4), 7,37-7,24м (5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, Ph), 4,08с (2H, CH ₂)	289
3.3	8,80с (1H, H-6), 8,55д (1H, H-11, J=8,4), 8,15д (2H, H ³ , H ⁵ Ph, J=8,4), 8,01т (1H, H=9, J=8,4), 7,91д (1H, H-8, J=7,6), 7,78т (1H, H=10, J=7,2), 7,66д (2H, H-2, H-6 Ph, J=7,8), 4,29с (2H, CH ₂)	335
3.4	8,98с (1H, H-6), 8,56д (1H, H-11, J=8,1), 8,03т (1H, H-9, J=7,8), 7,92д (1H, H-8, J=8,2), 7,80т (1H, H-10, J=8,0), 7,31м (4H, H-2, H-3, H-5, H-6 Ph), 7,20м (1H, H-3, Ph), 3,04с (4H, CH ₂ CH ₂)	
3.5	9,09с (1H, H-6), 8,59д (1H, H-11, ³ J=8,1, ⁴ J=0,8), 8,21д (2H, H ² , H ⁶ Ph, ³ J=8,2, ⁴ J=1,2), 8,05дт (1H, H-9, ³ J=8,2, ⁴ J=1,3), 7,95д (1H, H=8, J=8,0), 7,83дт (1H, H-10, ³ J=8,0, ⁴ J=0,8), 7,58м (3H, H-3, H-4, H-5 Ph)	275
3.6	8,81с (1H, H-6), 8,67д (1H, H-11, J=8,1), 8,22д (2H, H ² , H ⁶ Ph, J=8,2), 7,97т (1H, H-9, J=8,0), 7,89д (1H, H-8, J=7,9), 7,77т (1H, H-10, J=7,8), 7,28д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,2), 2,46с (3H, CH ₃)	289
3.7	9,06с (1H, H-6), 8,57д (1H, H-11, J=7,8), 8,31д (2H, H ² , H ⁶ Ph, J=8,2), 8,03т (1H, H-9, J=7,8), 7,94д (1H, H-8, J=7,9), 7,81т (1H, H-10, J=7,8), 7,11д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,2), 3,85с (3H, CH ₃)	305
3.8	9,04с (1H, H-6), 8,58д (1H, H-11, J=8,1), 8,40д (1H, H-5 Tioph, J = 3,2), 8,04т (1H, H=9, J=7,8), 7,94д (1H, H-8, J=8,1), 7,82т (1H, H-10, J=7,8), 7,98д (1H, H-3 Tioph, J = 5,0), 7,31т (1H, H-4 Tioph, J = 4,3)	281

ми синглетними сигналами CH₂ при 3,96 та 3,94 м.ч. відповідно, що дозволяє зробити висновок про виключно гідразонну (А) форму зазначених сполук. Для сполук 2.17, 2.20 у спектрах спостерігаються сигнали протонів як гідразонної, так і енгідразинної форми у співвідношенні (1:1). Перехід до 4-R-4-{[3H-хіназолін-4-ілден]гідразоно}-бутанових кислот (2.23-2.25) показує, що зазначені сполуки у ДМСО-d₆ існують як гідразони (табл. 3, схема 3).

Мас-спектрометричне дослідження (ЕУ) сполук 2,3, 2.6, 2.8, 2.12, 2.15, 2.16 дозволило виявити ряд закономірностей, основним напрямком фрагментації яких є елімінація етоксикарбонільного залишку [M-COOC₂H₅]⁺. У подальшому іони, що утворилися в результаті фрагментації сполук 2.6, 2.8, 2.15, 2.16, елімінують азаметинові фрагменти з утворенням 4-імінохіназоліну (m/z 144). Останній має класичну фрагментацію хіназолінової системи [4, 6, 8, 9, 13]. Тоді як для сполук 2.3, 2.12 окрім основної фрагментації спостерігається також елімінація n-NO₂C₆H₄CH₂ (m/z 136).

Для сполук 2.17-2.20 спостерігається інша картина фрагментації; так, внаслідок електронного удару вони піддаються внутрішньомолекулярній циклізації з елімінуванням залишку етанолу та формуванням піразольного циклу (сигнал з m/z 226, 288, 278 та 242 відповідно). Крім того, для зазначених сполук спостерігається альтернативна фрагментація молекули з викидом частки CH₂COOC₂H₅ (m/z 185, 201, 247 та 237 відповідно) з максимальною інтенсивністю. Для сполуки 2.24 спостерігається поетапна фрагментація етоксикарбоксилільного залишку [M-OC₂H₅]⁺, [M-COOC₂H₅]⁺, [M-CH₂COOC₂H₅]⁺, [M-CH₂CH₂COOC₂H₅]⁺. У подальшому фрагментація проходить з відщепленням азометинових фрагментів з m/z 117 (сполука 2.6, 2.17-2.19) та 133 (2.15, 2.20). Кінцевий етап — розпад хіназолінової системи [4, 6, 8, 9].

Розширюючи методи одержання триазинохіназолінових систем нами були проведені дериватографічні дослідження сполук 2.1, 2.5 для вивчення процесів, які відбуваються при нагріванні (рис. 1, 2). Аналіз одержаних дериватограм під-

тверджує факт циклізації сполук 2.1, 2.5 при нагріванні та показує можливість застосування термомолізу для синтезу трициклічних систем (рис. 1, 2). Так, у процесі нагрівання сполук 2.1 та 2.5 на кривій ДТА спостерігаються екзотермічні мінімуми при 150° та 185°С відповідно, останній відповідає температурі їх плавлення і не супроводжується зміною маси зразка. Після цього для сполуки 2.1 при 185-270°С (втрата маси складає близько 55 а.о.м., 21,3%) та для сполуки 2.5 при 200-275°С (втрата маси складає близько 42 а.о.м., 13,04%) відбувається відщеплення молекули етанолу. Мінімум на кривій ДТГ для сполуки 2.1 в інтервалі 185-270°С та сполуки 2.5 в інтервалі 200-275°С характеризує циклізацію та ізомеризацію [4,3-с]-серій у відповідні [2,3-с]-серії (3.1, 3.5). Подальше підвищення температури призводить до повної деструкції (340°С та 385°С відповідно) зразка, що характеризується мінімумами на кривих ТГ та ДТГ та максимумом на ДТА (рис. 1, 2).

¹H ЯМР-спектри сполук 3.1-3.8, одержаних альтернативними методами (табл. 2), мають характеристичний синглет протона Н-6 при 9.09-8.08 м.ч., що однозначно підтверджує їх будову і суттєво відрізняє від сполук 2.1-2.9 [9]. Мас-спектрометричне дослідження (ЕУ) сполук 3.1-3.8 показало, що вони характеризуються низькоінтенсивним піком молекулярного іона (3.1, 3.5, 3.7, 3.8) або його відсутністю (3.6). Основний напрямок фрагментації молекулярного іона пов'язаний з розривом зв'язків С(2)—С(3) та N(4)—N(5) та утворенням частки з m/z 171, що має найбільшу інтенсивність у спектрі. Все вищезазначене надає можливість характеризувати їх як відповідні [1,2,4] триазоло[2,3-с]хіназолінові системи і підтверджує, що незалежно від методів одержання така гетероциклізація супроводжується рециклізаційною ізомеризацією по типу перегрупування Діпрота [6, 8, 9].

Враховуючи той факт, що Shaban M.A.E. та інші [5] використовували естер 2.17 для синтезу 5-метил-2-(хіназолін-4-іл)-2H-піразол-2-олу термомолізом, нами були проведені дериватографічні дослідження сполук 2.18, 2.19 з метою синтезу

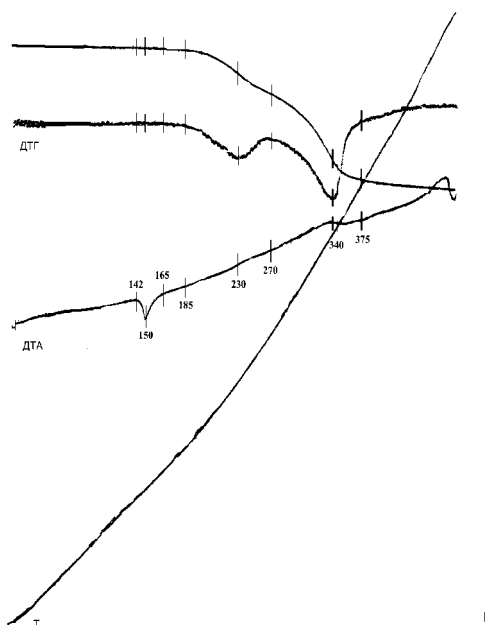


Рис. 1. Дериватограма сполуки 2.1.

аналогічних систем (рис. 3, 4). Аналіз одержаних дериватограм підтверджує факт циклізації сполук 2.18, 2.19. Так, у процесі нагрівання сполук 2.18 та 2.19 на кривій ДТА спостерігаються ендотермічні мінімуми при 190° та 160°С відповідно, які відповідають температурі їх плавлення. Втрата маси спостерігається для сполуки 2.18 при 180-210°С (втрата маси складає близько 38 а.о.м., 12,2%) та для сполуки 2.19 при 175-240°С (втрата маси складає близько 49 а.о.м., 15,12%) і є наслідком відщеплення молекули етанолу. Мінімум на кривій ДТГ для сполуки 2.18 в інтервалі 300-455°С та сполуки 2.19 вище 315°С характеризує повну деградацію зразка, що характеризується також мінімумами на кривих ТГ.

Проведений термоліз сполуки 2.18 підтвердив утворення 5-феніл-2-(хіназолін-4-іл)-1,2-дигідропіразол-2-ону (4.1), що узгоджується з даними хроматомас-спектрального дослідження (APCI), ¹H ЯМР-спектрами та даними літератури [5].

Аналіз дериватограми етилового естеру 4-n-метилфеніл-4-{{3H-хіназолін-4-іліден}гідразоно}бутанової кислоти (2.24) показав, що на кривій ДТА спостерігаються мінімум при 175°С (температура плавлення) та максимум при 280°С (деградація). Важливо відмітити, що згідно з даними кривих ТГ та ДТГ процес деградації молекули розпочинається з температури 245°С і закінчується — 400°С (рис. 5). Проведений процес не привів до бажаного результату, тобто утворення гетероциклу з хіназоліновим каркасом.

Експериментальна хімічна частина

Вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно з методами,

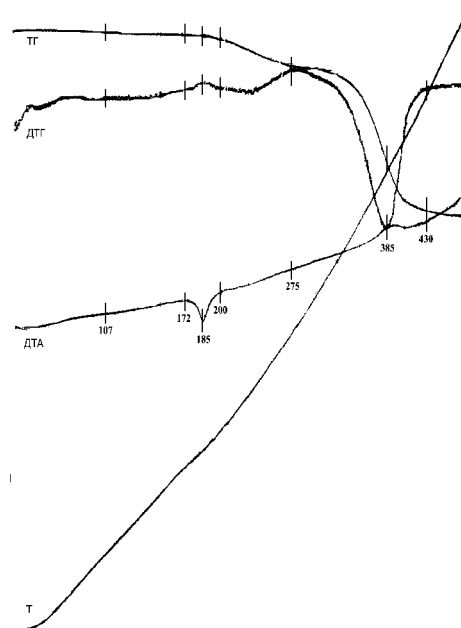


Рис. 2. Дериватограма сполуки 2.5.

наведеними у Державній фармакопеї України (ДФУ, вид. 1) [14]. Температуру плавлення визначали капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М). Дані елементного аналізу на вміст азоту відповідають вирахованим ($\pm 0,3\%$).

¹H ЯМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу “Mercury 400”, розчинник DMSO-d₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан. Хроматомас-спектральні дослідження проводили на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, спосіб іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Мас-спектри (ЕУ) були одержані на приладі Varian 1200L, іонізація електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Хромато-мас-спектральні (ГХ/МС) дослідження сполуки 2.17 проводили на газорідному хроматографі Hewlett Packard, колонка Hewlett Packard HP 5MS (30 мм x 0,2 мм), товщина шару фази — 0,33 мкм, газ-носії — гелій (1 мл/хв), дільник потоку — 1:10, температура випарника — 280°С, градієнт температури — від 150 до 280°С (25°С/хв). Мас-спектральний детектор HP 5890/5972 (Hewlett Packard), іонізація — електронний удар, 70 eV.

Термічний аналіз проводили на дериватографі Q-1000. Швидкість нагрівання — 10°/хв від 25 до 500°С на повітрі, швидкість самописця — 5 мм/хв. Еталонном служив прожарений оксид алюмінію. Вага зразків становила 28,5 мг (сполука 2.1), 31,0 мг (2.5), 35,0 мг (2.18), 30,0 мг (2.19) та 30,0 мг (2.24). 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 —

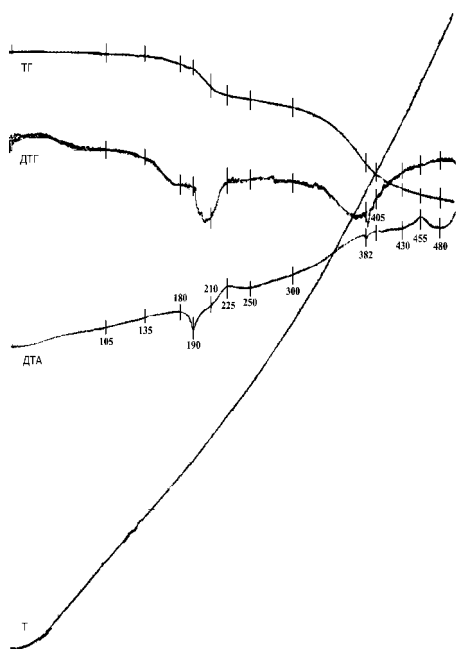


Рис. 3. Дериватограма сполуки 2.18.

2°/мм. Синтез 4-гідразінохіназоліну (1.1) та 4-гідразіно-1Н-хіназолін-2-ону (1.2) здійснено за відомими методами [15].

Загальний метод синтезу етилових естерів 2-R-2-{{3Н-хіназолін-4-іліден}гідразіно}оцтових кислот (2.1-2.9, табл. 1). До суспензії 0,8 г (0,005 М) 4-гідразінохіназоліну (1.1) у 15 мл пропанолу-2 додають 0,005 М відповідного етилового естеру α -кетокрбонкової кислоти та кип'яють протягом 1 год.

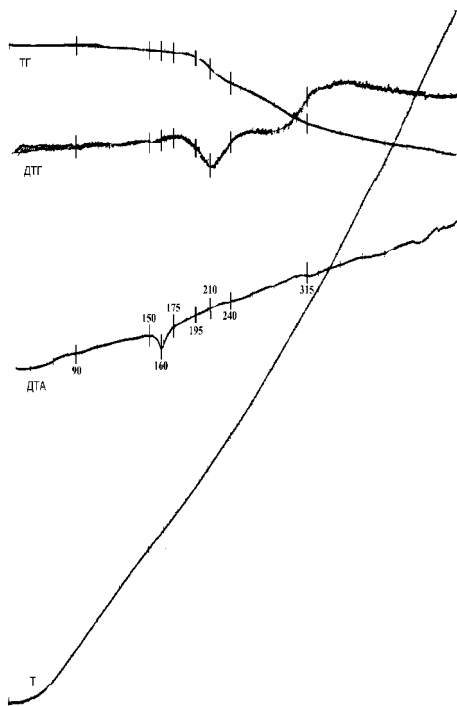


Рис. 4. Дериватограма сполуки 2.19.

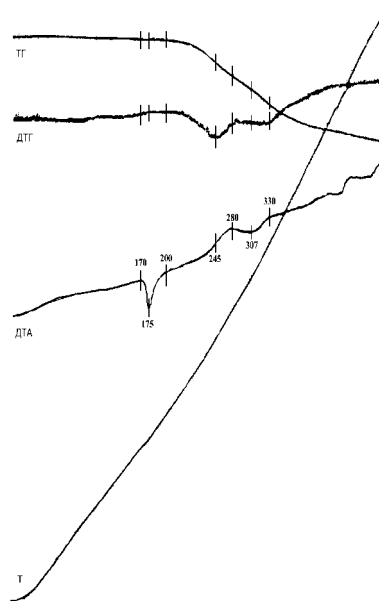


Рис. 5. Дериватограма сполуки 2.24.

Суміш охолоджують та вливають у воду. Осади, що утворилися, фільтрують, сушать.

Синтезовані сполуки (2.1-2.9, табл. 1) — жовті (2.1-2.7, 2.9) або жовтогарячі (2.8) кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА. Для аналізу очищені кристалізацією з суміші пропанол-2 — вода.

Мас-спектр сполуки 2.3, m/z (I%): 380 (13,9), 379 (29,8), 307 (17,0), 306 (100,0), 305 (7,5), 304 (6,9), 278 (7,3), 260 (18,9), 259 (10,6), 258 (5,3), 244 (8,9), 243 (64,5), 242 (13,4), 215 (15,8), 197 (40,2), 196 (19,7), 171 (9,9), 146 (6,1), 145 (34,3), 144 (70,4), 136 (6,3), 131 (6,1), 130 (15,2), 129 (21,3), 118 (15,7), 117 (47,8), 116 (7,2), 106 (7,5), 103 (27,0), 102 (19,9), 90 (60,4), 89 (20,0), 78 (11,3), 77 (5,2), 76 (10,1).

Мас-спектр сполуки 2.6, m/z (I%): 262 (10,0), 261 (100,0), 245 (4,8), 244 (5,7), 231 (8,1), 171 (15,2), 145 (7,7), 144 (53,0), 133 (22,1), 132 (6,6), 131 (5,5), 130 (6,9), 129 (37,1), 119 (8,0), 118 (20,7), 117 (52,2), 116 (37,2), 115 (3,3), 104 (3,8), 103 (15,2), 102 (23,3).

Мас-спектр сполуки 2.8, m/z (I%): 327 (1,3), 326 (8,5), 254 (19,5), 253 (100,0), 202 (8,8), 129 (14,6), 125 (10,5), 117 (10,4), 111 (5,7), 110 (6,4), 109 (14,2), 105 (16,4), 103 (11,9), 102 (10,5), 96 (5,0), 90 (27,5).

Синтез етилового естеру 2-(4-метоксифеніл)-2-{{3Н-хіназолін-4-іліден}гідразіно}оцтової кислоти (2.7, табл. 1). До суспензії 0,8 г (0,005 М) 4-гідразінохіназоліну (1.1) у 15 мл метанолу додають 1,04 г (0,005 М) етилового естеру 2-(4-метоксифеніл)глюксалевої кислоти та кип'яють протягом 5 хв. Суміш охолоджують і витримують при кімнатній температурі на протязі 1 год. Осад фільтрують, сушать та екстрагують ацетоном цільову речовину.

Загальний метод синтезу етилових естерів 2-R-2-{{2-оксо-2,3-дигідро-1H-хіназолін-4-ілден}гідразоно}оцтових кислот (2.10-2.16, табл. 1). До суспензії 0,88 г (0,005 М) 4-гідразино-1H-хіназолін-2-ону (1.2) у 15 мл пропанолу-2 додають 0,005 М відповідного етилового естеру α -кетокрбоненової кислоти та кип'ятять протягом 60 хв. Суспензію охолоджують, осад, що утворилися, фільтрують і сушать.

Синтезовані сполуки (2.10-2.16, табл. 1) — світло-жовті (2.10-2.15) або жовтогарячі (2.16) кристалічні речовини, нерозчинні у воді, спиртах, розчинні у діоксані та ДМФА. Для аналізу були очищені кристалізацією з діоксану (2.14), ДМФА (2.12) або суміші ДМФА — вода (2.10, 2.11, 2.13, 2.15, 2.16).

Мас-спектр сполуки 2.12, m/z (I%): 397 (4,9), 396 (18,0), 395 (100,0), 323 (13,4), 322 (79,0), 321 (44,7), 320 (10,4), 295 (5,3), 276 (9,9), 275 (8,6), 274 (9,4), 258 (7,8), 213 (5,0), 212 (26,8), 187 (15,8), 162 (8,7), 161 (17,6), 160 (16,4), 149 (5,8), 146 (12,6), 145 (15,7), 136 (8,4), 133 (11,1), 132 (51,1), 131 (7,5), 119 (5,6), 118 (25,5), 117 (14,4), 116 (7,6), 106 (16,4), 105 (41,6), 104 (6,4), 103 (8,0), 102 (8,7), 91 (20,5), 90 (68,6), 89 (31,2), 83 (7,2), 78 (14,7), 77 (10,3), 76 (6,5), 71 (13,6).

Мас-спектр сполуки 2.15, m/z (I%): 366 (5,1), 193 (28,4), 250 (12,4), 222 (6,4), 176 (5,4), 161 (18,6), 160 (22,1), 149 (58,9), 148 (10,2), 147 (8,3), 146 (6), 145 (23,6), 144 (17), 135 (30,1), 134 (35,5), 133 (100), 132 (80), 129 (6,6), 122 (15,6), 121 (6,5), 120 (7,2), 119 (10,4), 118 (79,2), 117 (59,6), 107 (5,5), 106 (7,6), 105 (5,4), 103 (47,5), 102 (25,0).

Мас-спектр сполуки 2.16, m/z (I%): 344 (3,5), 343 (12,7), 342 (53,8), 271 (5,9), 270 (14,9), 269 (100,0), 145 (6,7), 144 (5,6), 132 (9,1), 125 (13,9), 118 (6,8), 117 (5,4), 110 (6,4), 105 (8,6), 90 (15,3).

Загальний метод синтезу етилових естерів 3-R-3-{{3H-хіназолін-4-ілден}гідразоно}пропіонових кислот (2.17-2.19, табл. 1). До суспензії 0,8 г (0,005 М) 4-гідразинохіназоліну (1.1) у 15 мл пропанолу-2 додають 0,005 М відповідного етилового естеру β -кетокрбоненової кислоти та кип'ятять до розчинення вихідної речовини. Суміш фільтрують гарячою, фільтрат охолоджують. Осади, що утворилися, фільтрують і сушать. Одержані сполуки не потребують додаткового очищення.

Синтезовані сполуки (2.17-2.19, табл. 1) — жовті (2.18) або жовтогарячі (2.17, 2.19) кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА.

ГХ/МС (ЕУ) сполуки 2.17, m/z (I%): 226 (100), 211 (25,5), 197 (3,8), 185 (50,9), 169 (9,6), 155 (3,6), 144 (5,8), 130 (25,8), 129 (26,9), 117 (5,8), 103 (48,1), 102 (23,4), 90 (8,6), 76 (25), 67 (4,8), 50 (7,7), 39 (14,9).

Мас-спектр сполуки 2.18, m/z (I%): 336 (1,6), 335 (9,3), 334 (17,7), 289 (7), 288 (11,5), 248 (14,9), 247 (100), 129 (6,6), 105 (10,4), 104 (5,3), 103 (23,4), 102 (7).

Мас-спектр сполуки 2.19, m/z (I%): 324 (13,4), 279 (8,7), 278 (9,8), 251 (13,5), 238 (38,0), 237 (100,0),

233 (8,5), 223 (13,9), 223 (11,2), 221 (10,6), 221 (13,3), 211 (5,2), 209 (8,6), 206 (12,6), 205 (9,3), 195 (9,5), 192 (14,3), 182 (11,8), 172 (7,8), 167 (14,1), 159 (11,0), 158 (10,5), 155 (6,8), 149 (6,6), 141 (8,2), 131 (9,8), 130 (5,6), 129 (12,7), 117 (6,5), 103 (17,9).

Загальний метод синтезу етилових естерів 3-R-3-{{2-оксо-2,3-дигідро-1H-хіназолін-4-ілден}гідразоно}пропіонових кислот (2.20-2.22, табл. 1). До суспензії 0,88 г (0,005 М) 4-гідразино-1H-хіназолін-2-ону (1.2) у 15 мл пропанолу-2 додають 0,005 М відповідного етилового естеру β -кетокрбоненових кислот і кип'ятять протягом 60 хв. Суспензію охолоджують. Осад, що утворився, фільтрують і сушать.

Синтезовані сполуки (2.20-2.22, табл. 1) — світло-жовті (2.20, 2.21) або жовті (2.22) кристалічні речовини, нерозчинні у воді, спиртах, розчинні у діоксані та ДМФА. Для аналізу очищені кристалізацією з суміші діоксан — вода (2.20) та ДМФА — вода (2.21, 2.22).

Мас-спектр сполуки 2.20, m/z (I%): 289 (16,8), 288 (47,3), 273 (6,5), 243 (14,1), 242 (39,8), 227 (13,2), 215 (14,5), 202 (10,1), 201 (100), 199 (7,4), 175 (5,7), 174 (5,4), 147 (7,2), 145 (5,1), 118 (7,1).

Загальний метод синтезу етилових естерів 4-R-4-{{3H-хіназолін-4-ілден}гідразоно}бутанових кислот (2.23-2.25, табл. 1). До суспензії 0,8 г (0,005 М) 4-гідразинохіназоліну (1.1) у 15 мл пропанолу-2 додають 0,005 М відповідного етилового естеру γ -кетокрбоненової кислоти та кип'ятять до розчинення вихідної сполуки. Суміш фільтрують гарячою, фільтрат охолоджують. Осад, що утворився, фільтрують, сушать. Одержані сполуки не потребують додаткового очищення.

Синтезовані сполуки (2.23-2.25, табл. 1) — жовті (2.24, 2.25) кристалічні речовини, а сполука 2.23 — масло, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА.

Мас-спектр сполуки 2.24, m/z (I%): 363 (4,2), 362 (10,9), 317 (6,7), 289 (6,8), 262 (17,6), 261 (100), 145 (10), 144 (12,4), 129 (6,6), 118 (9,2), 117 (6,1), 103 (7,3), 91 (11,8), 90 (6,2).

Синтез 3-R-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (3.1-3.3, табл. 1).

Метод А. До розчину 1,6 г (0,01 М) 4-гідразинохіназоліну (1.1) у 10 мл льодяної оцтової кислоти або 10 мл ДМФА додають 0,01 М відповідного ефіру та кип'ятять протягом 1-3 год. Реакційну суміш охолоджують, розводять етанолом (20 мл) у випадку проведення реакції в льодяній оцтовій кислоті або вливають у воду у випадку проведення реакції в ДМФА. Утворені осаді відфільтровують, промивають на фільтрі послідовно етанолом та ефіром. Кристалізують із діоксану.

Метод Б. 0,005 М відповідних естерів 2.1, 2.5, 2.8 нагрівають протягом 30 хв при відповідній температурі (2.1 — при $220 \pm 2,5^\circ\text{C}$, 2.5 — при $220 \pm 2,5^\circ\text{C}$, 2.8 — при $200 \pm 2,5^\circ\text{C}$). Плав після охолодження до кімнатної температури розчиняють у пропанолі-2 (3.1) або діоксані (3.5, 3.8) та від-

фільтрують. Перекристалізують із діоксану (3.1, 3.5, 3.8) та сушать.

Метод В. До суспензії 0,8 г (0,005 М) 4-гідразинохіназоліну (1.1) у 15 мл пропанолу-2 додають 1,04 г (0,005 М) етилового естеру 2-(4-метоксифеніл)гліоксалевої кислоти та кип'яють протягом 1 год. Суміш охолоджують. Осад, що утворився, фільтрують, сушать. Сполуку 3.7 кристалізують із діоксану.

Сполуки 3.1-3.8 — світло-жовті кристалічні речовини, нерозчинні у воді, спиртах, розчинні у діоксані та ДМФА. Мас-спектр сполуки 3.4, m/z (I%): 302 (5,4), 225 (17,5), 173 (10,8), 172 (42,7), 171 (100), 170 (17,6), 145 (9,8), 144 (8,6), 143 (29), 131 (14,7), 130 (18,3), 129 (20,2), 128 (20,8), 116 (9), 115 (7,6), 104 (9), 103 (12,8), 102 (37,4).

Мас-спектр сполуки 3.5, m/z (I%): 275 (4,7), 274 (2,1), 248 (4,3), 205 (3,3), 172 (9,8), 171 (100,0), 143 (3,7), 129 (14,2), 103 (11,1), 102 (6,2), 77 (3,3), 76 (19,5), 75 (6,3), 74 (2,7), 64 (5,5), 63 (20,3), 62 (11,2), 61 (3,0), 52 (4,9), 51 (5,5), 50 (6,9).

Мас-спектр сполуки 3.6, m/z (I%): 172 (8,4), 171 (100), 143 (5,5), 129 (50,2), 117 (33,4), 116 (45,7), 103 (5,9), 102 (27,1).

Мас-спектр сполуки 3.7, m/z (I%): 304 (3,1), 276 (8,1), 190 (7,4), 187 (5), 172 (8,8), 171 (100), 169 (7,7), 134 (6,6), 133 (58,8), 132 (7,2), 129 (33,9), 111 (5,7), 102 (13,4).

Мас-спектр сполуки 3.8, m/z (I%): 254 (7), 227 (13,6), 213 (12,7), 211 (16,6), 173 (7,6), 172 (88,5),

171 (93,9), 143 (27,7), 130 (13,5), 129 (100), 116 (6,1), 110 (5,1), 109 (58,1), 103 (6,2), 102 (35,7).

5-Феніл-2-(хіназолін-4-іл)-2,4-дигідро-піразол-3-он (4.1, табл. 1). 1,0 г (0,003 М) естеру 2.18 нагрівають протягом 30 хв при температурі $200 \pm 2,5^\circ\text{C}$. Плав після охолодження до кімнатної температури розтирають у метанолі і відфільтровують. Перекристалізують із метанолу та сушать. Сполука 4.1 — світло-жовті кристалічні речовини, нерозчинні у воді, спиртах, розчинні у діоксані та ДМФА. Вихід: 0,25 г (29%), Т.пл. — $238-240^\circ\text{C}$, ^1H ЯМР (δ , ppm): 12,20с (1Н, 2-NH), 8,30-7,32М (10Н, Н-2, Н-5, Н-6, Н-7, Н-8 Quin, Н-2, Н-3, Н-4, Н-5, Н-6 Ph), 5,60с (1Н, Н-4 Pyrazol); МС (APCI): $m/z = 289$ (МН⁺); C₁₇H₁₂N₄O. Вираховано: N — 19,43. Знайдено: N — 19,19.

Висновки

1. Розроблені препаративні методи синтезу естерів [(2-R-хіназолін-4-ілден)гідразоно] α -(β -, γ -) карбонових кислот. Встановлено, що для естерів з подовженим вуглецевим ланцюгом в ДМСО- d_6 характерна гідразонно-енгідразинна таутомерія.

2. Показано, що 4-гідразинохіназолін з естерами α -кетокрбонових кислот в залежності від умов проведення реакції утворює відповідні гідразони або 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они.

3. Розроблені методи синтезу гетероциклів з хіназоліновим каркасом циклоконденсацією відповідних естерів термолізом.

Література

1. Перевалов С.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. // *Успехи химии*. — 2001. — Т. 70, №11. — С. 1039-1058.
2. Бургарт Я.В. *Функционализированные гетероциклы на основе фторсодержащих 1,3-ди- и 1,2,4-трикарбонильных соединений: Автореф. дисс. ... докт. хим. наук.* — Екатеринбург, 2004. — 48с.
3. Perevalov S.G., Burgart Y.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. // *Target Heterocycl. Systems*. — 2001. — Vol. 5. — P. 419-439.
4. Нестерова Н.О. *Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 4-гідразинохіназоліну: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.* — К., 2005. — 24 с.
5. Shaban M.A.E., Taha M.A.M., Nasr A.Z. // *Heterocycl. Commun.* — 1998. — Vol. 4, №5. — P. 473-478.
6. Карпенко О.В., Коваленко С.І. // *ЖОФХ*. — 2005. — Т. 3, вип. 2 (10). — С. 47-54.
7. Карпенко О.В., Нестерова Н.О., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. // *Вопр. хим. и хим. технол.* — 2005. — №3. — С. 39-44.
8. Карпенко О.В., Коваленко С.І. // *ЖОФХ*. — 2005. — Т. 3, вип. 4 (12). — С. 61-69.
9. Karpenko O.V., Kovalenko S.I., Chekotylo O.O., Shyshkyna S.V. // *Heterocycles*. — 2007. — Vol. 71, №3. — P. 619-626.
10. Asano K., Asai S. // *Yakugaku Zasshi*. — 1958. — №78. — P. 450-454.
11. Amine M.S. // *Ind. J. Chem. Sect. B*. — 1998. — Vol. 37, №3. — P. 303-305.
12. Казыцына Н.А., Куплетская Л.Б. *Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии.* — М.: Высшая школа, 1971. — С. 28.
13. Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С. *Основы масс-спектрометрии органических соединений.* — М.: Наука/Интерпериодика, 2001. — 286 с.
14. *Державна фармакопея України.* — 1-е вид. / Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення. — Х.: PIPEG, 2001. — 531 с.
15. Armarego W.L.F. *Quinazolines // The chemistry of heterocyclic compounds.* — N.-Y.: Interscience Publ. Ltd., 1967. — 539 p.

Надійшла до редакції 25.10.2007 р.