

УДК 547.856.1:577.15]:539.26

[(2-R-3H-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗОНО]- α-(β-, γ-)КАРБОНОВІ КИСЛОТИ ТА ЇХ ЕСТЕРИ В РЕАКЦІЇ АМІНОЛІЗУ

С.І.Коваленко, О.Ю.Воскобойник, О.В.Карпенко,
І.В.Омельченко*, О.В.Шишкін*, Н.О.Нестерова, Д.Ю.Скоріна

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

* НТК “Інститут монокристалів” НАН України

Ключові слова: [(2-R-3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]-α-(β-, γ-)карбонові кислоти; функціональні похідні; геометрична ізомерія; [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліни; перегрупування Дімрота

Розроблені методи синтезу амідів [(2-R-3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]-α-(γ-)карбонових кислот амінолізом відповідних естерів або кислот. Показано, що [(2-R-3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]-α-(γ-)карбонові кислоти в умовах карбонілдіімідазольного синтезу з амінами утворюють відповідні аміді або [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліни. Напрямок перебігу реакції залежить від E-, Z-ізомерії відповідних гідразонокислот та електронного вкладу замісників у систему сопряження. [1,2,4]Триазино[2,3-с]хіназолінові системи утворюються в результаті рециклізаційної ізомеризації (перегрупування Дімрота) відповідних [4,3-с]-серій в умовах кислотного та основного каталізу.

[(2-R-3H-QUINAZOLINE-4-YLYDEN)HYDRAZONO]-(α-(β-, γ-)CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR ESTERS IN THE AMONOLYSIS REACTION

S.I.Kovalenko, A.Yu.Voskoboynik, A.V.Karpenko, I.V.Omelchenko, O.V.Shishkin, N.A.Nesterova, D.Yu.Skorina

The methods of the preparative synthesis of [(2-R-3H-quinazoline-4-yliden)hydrazono]-α-(γ)carboxylic acids by the amonolysis reaction of the corresponding esters or acids have been developed. [(2-R-3H-quinazoline-4-yliden)hydrasono]-α-(γ) carboxylic acids in the conditions of carbonyldiimidazolic synthesis with amines have been shown to form the corresponding amides or [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline systems. The direction of the reaction proceeding depends on E-, Z-isomerism and the electronic contribution of substituents in the conjugation system. The [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline systems are formed as a result of the recyclisating isomerisation (Dimrot's rearrangement) of the corresponding [4,3-c]-series in the conditions of acid and basic catalysis.

[(2-R-3H-ХІНАЗОЛІН-4-ИЛИДЕН)ГИДРАЗОНО]-(α-(β-,γ-)КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ЭФИРЫ В РЕАКЦИИ АМИНОЛИЗА

С.И.Коваленко, А.Ю.Воскобойник, А.В.Карпенко, И.В.Омельченко, О.В.Шишкин, Н.А.Нестерова, Д.Ю.Скорина

Разработаны методы синтеза амидов [(2-R-3H-хинозолин-4-илиден)гидразоно]- α-(γ)-карбоновых кислот аминолизом соответствующих эфиров или кислот. Показано, что [(2-R-3H-хинозолин-4-илиден)гидразоно]- α-(γ)-карбоновые кислоты в условиях карбонилдиимидазольного синтеза с аминами образуются соответствующие амиды или [1,2,4]триазино[2,3-с]хинозолины. Направление протекания реакции зависит от E-, Z-изомерии гидразонокислот и электронного вклада заместителей в систему сопряжения. [1,2,4]Триазино[2,3-с]хинозолиновые системы образуются в результате рециклизационной изомеризации (перегруппировка Димрота) соответствующих [4,3-с]-серий в условиях кислотного и основного катализа.

У медичній практиці знаходять широке застосування аміді арил(гетерил)карбонових кислот як лікарські засоби з різнобічною біологічною дією на організм [3]. Класичні методи синтезу яких засновані на взаємодії складних естерів, хлорангідридів та ангідридів кислот з амоніаком та його заміщеними. Останнім часом у препаратив-

ному синтезі амідів широко використовують методи активації карбоксильної групи кислот з наступним амінолізом утворених інтермедіатів. Різні підходи до методів синтезу цих сполук в основному залежать від електрофільності вихідних речовин і утворених продуктів реакції. З врахуванням зазначеного метою роботи була розробка препара-

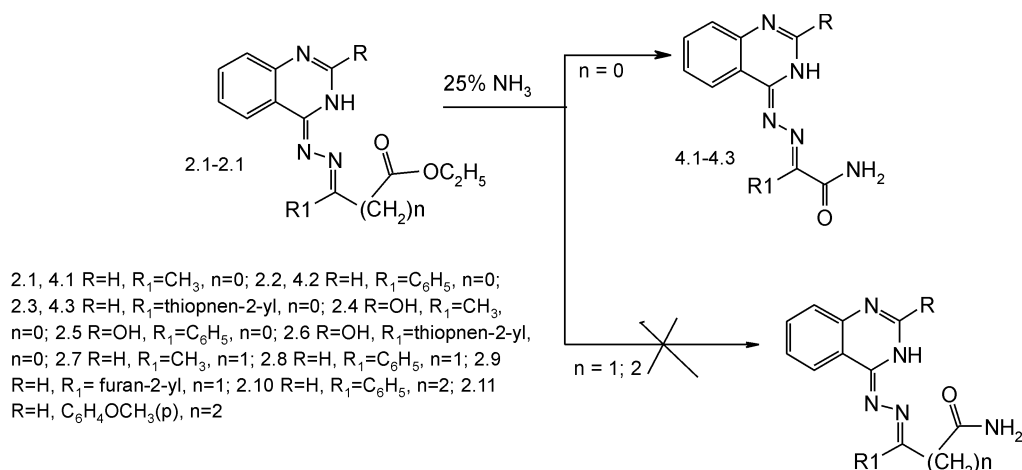


Схема 1

тивних методів синтезу амідів [(2-*R*-3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]- α -(β -, γ -)карбонових кислот амінолізом відповідних кислот та їх естерів.

Як вихідні сполуки в амонолізі нами використані естери [(2-*R*-3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]- α -(β -, γ -)карбонових кислот (2.1-2.11), одержані за відомими методами [1, 6], а саме конденсацією [(3Н)-хіназолін-4-іліден]гідразину (1.1) та його оксопохідного (1.2) з естерами α -(β -, γ -)кетокарбонових кислот. Встановлено, що взаємодія естерів 2.1-2.3 з 25% розчином амоніаку при кімнатній температурі протягом 48 год (у випадку 2.2 — 24 год) приводить до утворення відповідних амідів 3.1-3.3 (схема 1). Подовження вуглеводневого ланцюга на метиленову (2.7-2.9) та етиленову (2.10, 2.11) групу у зазначених ефірів призводить до негативного результату амонолізу. Амоноліз також не мав місця для естерів 2-*R*-2-{[2-оксо-2,3-дигідро-1Н-хіназолін-4-іліден]гідразоно}оцтових кислот (2.4-2.6). Зниження реакційної здатності естерів 2.4-2.11 у даній реакції можна пояснити електронодонорним впливом як хіназолінового циклу, так і аліфатичного ланцюга на електрофільність карбоксильної групи. Використання у зазначеній реакції амінів також не привело до бажаного результату.

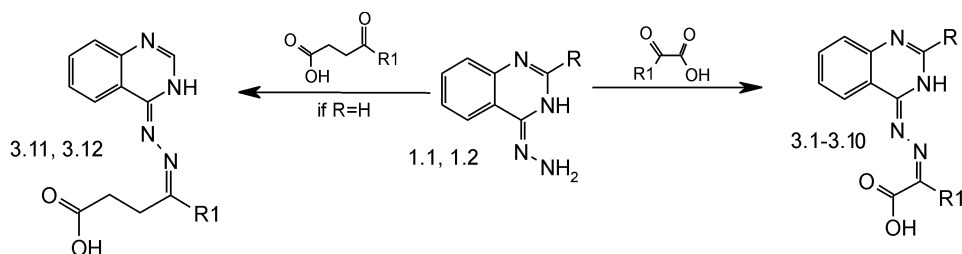
Враховуючи зазначене, нами була проведена спроба синтезу амідів шляхом активації карбоксильної групи кислот 3.1-3.12. Кислоти 3.1-3.12

були синтезовані за відомою методикою [5] шляхом взаємодії [(3Н)-хіназолін-4-іліден]гідразину (1.1) та його оксопохідного (1.2) з α -(γ -)кетокарбоновими кислотами (схема 2).

Активацію карбоксильної групи кислот 3.1-3.12 проводили карбонілдіімідазолом у безводному діоксані, в подальшому до утвореного імідазоліду кислоти додавали морфолін. Результати досліджень показали, що гідразонокислоти 3.5, 3.10 у вищенаведених умовах утворюють аміді 4.4, 4.5, тоді як сполуки 3.2-3.4, 3.7-3.9 циклізуються у відповідні триазинохіназолінові системи 5.1-5.6 (схема 3). Така гетероциклізація для гідразонокислот (3.2-3.4, 3.7-3.9) спостерігається і без додавання морфоліну. Слід відмітити, що у випадку кислот 3.1, 3.6 у результаті реакції взагалі виділені вихідні речовини.

Що стосується 4-арил-4-{[(3Н)-хіназолін-4-іліден]гідразоно}бутанових кислот (3.11, 3.12), то вони також в умовах карбонілдіімідазольного синтезу утворюють відповідні морфоліди 4.6, 4.7 (схема 4).

Неоднозначна направленість перебігу реакції амонолізу, на нашу думку, може бути пов'язана з різною конфігурацією гідразонокислот та електронними ефектами замісників. Вірогідно, у *E*-ізомерів (3.1, 3.5, 3.6, 3.10) замісник з електронодонорним ефектом, по-перше, приводить до зниження електрофільності карбоксильної групи, по-друге, зазначена функціональна група стерич-



- 3.1 R=H, R₁=CH₃; 3.2 R=H, R₁=C₆H₅; 3.3 R=H, R₁=(*n*)-CH₂C₆H₄; 3.4 R=H, R₁=(*n*)-CH₂OC₆H₄; 3.5 R=H, R₁=thiophen-2-yl;
 3.6 R=OH, R₁=CH₃; 3.7 R=OH, R₁=C₆H₅; 3.8 R=OH, R₁=(*n*)-CH₂C₆H₄; 3.9 R=OH, R₁=(*n*)-CH₂OC₆H₄; 3.10 R=OH, R₁=thiophen-2-yl;
 3.11 R=H, R₁=C₆H₅; 3.12 R₁=(*n*)-CH₂OC₆H₄

Схема 2

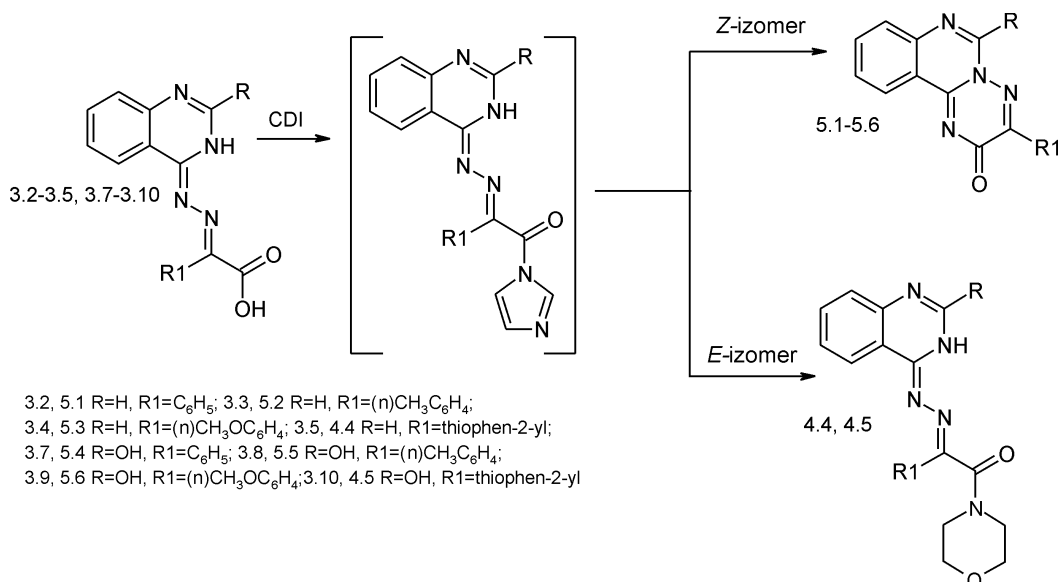


Схема 3

но недоступна для атаки атомом N(3) хіназолінового циклу, і в даному випадку утворюються відповідні амідні (4.4, 4.5). Для Z-ізомерів (3.2-3.4, 3.7-3.9) електроакцепторний замісник підвищує електрофільність карбоксильної групи, і її просторова наближеність до N(3)-атома приводить до циклізації у відповідні триазинохіназоліни (5.1-5.6).

Для обґрунтування даного ствердження нами детально проаналізовані спектральні характеристики відповідних кислот (3.1-3.11). Так, хромато-мас-спектральне дослідження сполук 3.1-3.12 в умовах "м'якої" іонізації (APCI) дозволило в кожному випадку зареєструвати пік квазімолекулярного іона [MH]⁺. Винятком є сполуки 3.3, 3.7, 3.8, 3.9 у спектрі яких спостерігається 2 піки з однаковою молекулярною масою, що вказує на існування суміші E-, Z-ізомерів (табл. 2). На існування сполук 3.1-3.12 у вигляді геометричних ізомерів вказують також сильнополюльні хімічні зсуви протонів H-2 (на 0,5-0,27 м.ч.) та H-5 (на 0,56-0,22 м.ч.) для Z-ізомерів (3.2-3.4) по відношенню до E-ізомерів (3.1, 3.5), що узгоджується з даними рентгеноструктурного аналізу та ¹H ЯМР в ДМСО-d₆ для гідрозонів 4-гідразинохіназоліну [4]. На нашу

думку, зазначені хімічні зсуви для H-2 у Z-ізомерів можуть пояснюватися утворенням водневого зв'язку за рахунок зближення карбоксильної групи та протону екзоциклічного атома N-3 хіназоліну та внутрішньомолекулярними атрактивними взаємодіями C(5)-H(5)...COOH, що позначається на константах спин-спинової взаємодії H-5 (табл. 2). У спектрах сполуки 3.5 спостерігається подвоєння та значний зсув сигналів протонів H-2 та H-5 хіназолінової системи у слабкополюну частину спектра, що підтверджує їх існування у вигляді суміші E-, Z-ізомерів: 96:4. Стабільність E-ізомера у зазначеної сполуки може бути пояснена наявністю електронадлишкового гетероциклу. Що стосується сполуки 3.10, то за рахунок введення електродонорного замісника спостерігається рівнозначна суміш (50:50) ізомерів, що позначається також на хімічному зсуві H-5 (табл. 2). Аналіз мас-спектрів відповідних кислот (3.1-3.13) показав, що для сполук 3.2, 3.5 та 3.6 характеристичними є фрагментарні іони з m/z 145 та 171, а для оксопідних 3.10, 3.11 з m/z 161 та 187. Беручи до уваги особливості виконання експерименту, а саме прямий метод введення зразка, нами було

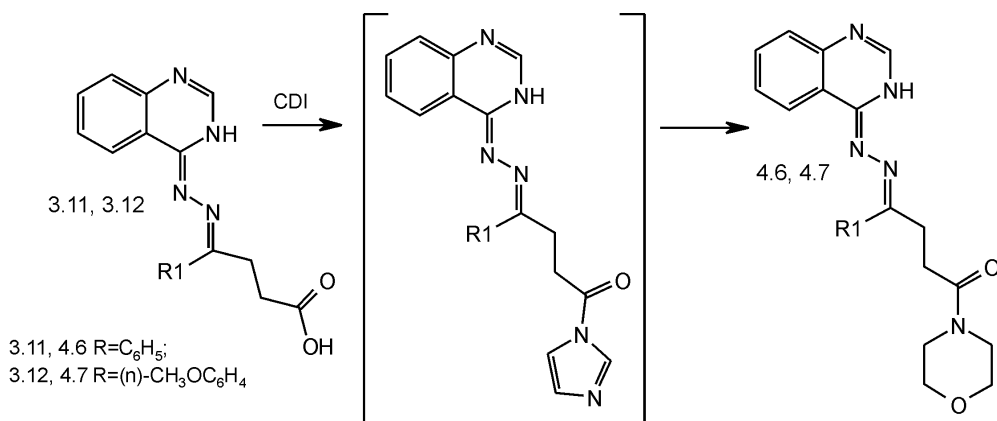


Схема 4

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№ сполуки	R	R1	Т. пл., °С	Вихід, %	Знайдено, N (%)	Емпірична формула*	Вираховано, N (%)
3.1	H	CH ₃	206-208	82,6	24,38	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₂	24,34
3.2	H	C ₆ H ₅	208-210	92,5	19,21	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂	19,17
3.3	H	p-CH ₃ C ₆ H ₄	194-196	88,1	18,32	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂	18,29
3.4	H	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	184-186	86,8	17,35	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃	17,38
3.5	H	тіофен-2-іл	166-168	80,5	18,75	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	18,78
3.6	OH	CH ₃	252-254	77,2	22,71	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₃	22,75
3.7	OH	C ₆ H ₅	280-282	77,6	18,21	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₃	18,17
3.8	OH	p-CH ₃ C ₆ H ₄	266-268	87,0	17,42	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃	17,38
3.9	OH	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	280-282	82,8	16,61	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₄	16,56
3.10	OH	тіофен-2-іл	206-208	85,9	17,84	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₃ S	17,82
3.11	H	C ₆ H ₅	196-198	62,5	17,52	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	17,49
3.12	H	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	228-230	77,7	15,93	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃	15,99
4.1	H	CH ₃	212-214	65,2	30,58	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O	30,55
4.2	H	C ₆ H ₅	274-276	98,2	24,09	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O	24,04
4.3	H	тіофен-2-іл	248-250	54,4	23,74	C ₁₄ H ₁₁ N ₅ OS	23,55
4.4	H	тіофен-2-іл	186-188	80,64	19,02	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	19,06
4.5	OH	тіофен-2-іл	>320	62,9	18,36	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	18,32
4.6	H	C ₆ H ₅	168-170	49,64	18,01	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂	17,98
4.7	H	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	202-204	71,51	16,74	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₃	16,70
5.1	H	C ₆ H ₅	246-248	65,3	20,43	C ₁₆ H ₁₀ N ₄ O	20,43
5.2	H	p-CH ₃ C ₆ H ₄	250-252	52,1	19,43	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O	19,43 5.3
5.4	OH	C ₆ H ₅	>320	91,9	19,30	C ₁₆ H ₁₀ N ₄ O ₂	19,30
5.5	OH	p-CH ₃ C ₆ H ₄	>320	99,5	18,41	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	18,41
5.6	OH	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	>320	99,5	17,49	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₃	17,49

Примітка: * - сполуки 3.1-3.10 за фізико-хімічними властивостями відповідають даним літератури [5].

зроблено припущення, що за даних умов сполуки зазнають часткової внутрішньомолекулярної циклізації, і як наслідок, до аналізатора надходять фрагментарні іони деструкції як гідразонокислот (m/z 145 та 161), так і триазинохіназолінів (m/z 171 та 187) [6]. Важливо відмітити, що для сполук 3.5 та 3.10 останні мають найбільшу інтенсивність, а для сполук 3.2, 3.6, 3.11 максимальним є пік, який відповідає деструкції гідразонокислот (m/z 145, 161). Вищенаведені дані також вказують на можливість існування гідразонокислот у вигляді E- (3.1, 3.5, 3.6, 3.10) та Z- (3.2-3.4, 3.7-3.9) ізомерів.

Хроматомас-спектральне дослідження сполук 4.1-4.7 в умовах "м'якої" іонізації (APCI) дозволило в кожному випадку зареєструвати пік квазімолекулярного іона $[MH]^+$. 1H ЯМР-спектри амідів 4.1, 4.2, 4.3 характеризуються сигналами магнітно-нееквівалентних протонів амідної групи, які спостерігаються як однопротонні синглети при 8.45-8.09 та 7.52-7.20 м.ч., що однозначно підтверджує будову даних речовин. Що стосується морфолідів 4.5, 4.6, то в 1H ЯМР-спектрі для них

спостерігаються аліфатичні сигнали морфолінового фрагменту при 3,71-2,99 м.ч. (табл. 2).

Для доведення будови сполук 5.1-5.3, а саме гетероциклізації гідразонокислот 3.2-3.4 з наступним перегрупуванням Дімрота відповідних [4,3-с]-у [2,3-с]-ізомери нами були порівняні спектральні характеристики (1H ЯМР-, ^{13}C ЯМР-, мас-спектри) останніх з 3-R-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-онами, які одержані з [(3H)-хіназолін-4-іліден]гідразину (1.1) та відповідних естерів в умовах кислотного каталізу [6]. Слід відмітити, що сполуки 5.1-5.3 за хімічними зсувами сигналів протону та вуглецю у спектрах повністю співпадають з останніми. Крім того, сполуки 5.1-5.3 мають подібний мас-розпад до відповідних [2,3-с]-ізомерів, а саме основний напрямок фрагментації молекулярних іонів пов'язаний з розривом зв'язків C(2)—C(3) та N(4)—N(5) та утворенням частки з m/z 171, що має найбільшу інтенсивність у спектрі. Все вищезазначене надає можливість їх характеризувати як відповідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінові системи і підтверджує, що незалежно

Таблиця 2

Спектральні характеристики синтезованих сполук

№ сполуки	¹ H ЯМР-спектр, δ (ppm)	[MH] ⁺ , m/z*
3.1	12,00с (1H, 3-NH), 8,33д (1H, H-5, J=8,2), 8,13с (1H, H-2), 7,78т (1H, H-6), 7,62д (1H, H-8), 7,53т (1H, H-7), 2,26 (с., 3H, CH ₃)	230
3.2	12,26с (1H, 3-NH), 8,23д (1H, H-5, J=7,6), 7,85с (1H, H-2), 7,63т (1H, H-6, J=6,8), 7,95-7,90с (2H, H-2, H-6 Ph), 7,50д (1H, H-8, J=8,2), 7,45-7,35м (4H, H-7 Quin, H-3, H-4, H-5 Ph)	293
3.3	11,83с (1H, 3-NH), 8,13д (1H, H-5, J=7,7), 7,93с (1H, H-2), 7,84д (2H, H-2, H-6 Ph, J=8,1), 7,71т (1H, H-6, J=7,5), 7,55д (1H, H-8, J=7,7), 7,47т (1H, H-7, J=7,7), 7,34д (2H, H-3, H-5 Ph, J=7,9), 2,38с (3H, CH ₃)	307 (50:50)
3.4	11,81с (1H, 3-NH), 8,11д (1H, H-5, J=7,5), 7,91с (1H, H-2), 7,86д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,9), 7,69т (1H, H-6, J=7,9), 7,53д (1H, H-8, J=8,3), 7,46т (1H, H-7, J=7,7), 7,08д (2H, H-2, H-6 Ph, J=8,9), 3,85с (3H, OCH ₃)	323
3.5	8,71/8,20с (1H, H-2), 8,47/7,91д (1H, H-5, J=8,9), 7,70т (1H, H-6, J=7,1), 7,75д (1H, H-3 Thiop), 7,65д (1H, H-8, J=2,5), 7,60-7,48м (2H, H-6 Quin, H-5 Thiop), 7,18т (1H, H-4 Thiop, J=4,4)	299 (96:4)
3.6	12,37с (1H, COOH); 11,40с (1H, 1-NH), 11,05с (1H, 3-NH), 8,18д (1H, H-5, J=8,2), 7,55т (1H, H-7, J=7,6), 7,16м (2H, H-6, H-8), 2,26с (3H, CH ₃)	305
3.7	12,63с (1H, COOH), 11,56/10,85с (1H, 1-NH), 11,06/10,62с (1H, 3-NH), 8,03д (1H, H-4 Ph), 7,99д (2H, H-5, J=7,9), 7,51м (5H, H-6 Quin, H-2, H-3, H-5, H-6 Ph), 7,13м (2H, H-7, H-8)	305 (80:20)
3.8	12,66с (1H, COOH); 11,60/10,82с (1H, 1-NH), 11,09/10,59с (1H, 3-NH), 7,98д (1H, H-5, J=7,6), 7,91д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,4), 7,53т (1H, H-6, J=7,0), 7,44д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,0), 7,10м (2H, H-7, H-8), 2,35с (3H, CH ₃)	309 (80:20)
3.9	11,49с (1H, COOH); 11,42/10,77с (1H, 1-NH), 11,03/10,47с (1H, 3-NH), 7,98м (2H, H-5 Quin, H-3, H-5 Ph), 7,53т (1H, H-6, J=7,5), 7,15м (2H, H-7, H-8), 7,03д (2H, H-3, H-5 Ph), 3,84с (3H, OCH ₃)	323 (50:50)
3.10	11,63с (1H, COOH), 11,20с (1H, 1-NH), 10,94с (1H, 3-NH), 8,38д (1H, H-5 Thiop J=4,4), 7,93д (1H, H-3 Thiop, J=5,2), 7,80/7,49д (1H, H-5), 7,65/7,56т (1H, H-6, J=7,3), 7,31-7,11м (3H, H-7, H-8 Quin, H-4 Thiop)	341 (50:50)
3.11	-	321
3.12	-	352
4.1	11,99с. уш (1H, 3-NH), 8,26д (1H, H-5), 7,96д (1H, H-2), 7,70т (1H, H-6), 7,54д (1H, H-8), 7,46т (1H, H-7), 8,19; 7,25с (2H, NH ₂), 2,18с (3H, CH ₃)	229
4.2	12,03с., уш (1H, 3-NH), 8,23д (1H, H-5), 8,02с (1H, H-3 Thiop), 8,06д (1H, H-2), 7,89т (1H, H-6), 7,75д (1H, H-8), 7,54-7,35м (6H, H-7 Quin, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 Ph), 8,45; 7,52с (2H, NH ₂)	292
4.3	12,19с., уш (1H, 3-NH), 8,49д (1H, H-5), 8,41д (1H, H-3 Thiop), 8,06д (1H, H-2), 7,79т (1H, H-6), 7,84д (1H, H-5 Thiop), 7,63д (1H, H-8), 7,58т (1H, H-8), 7,17т (1H, H-4 Thiop), 8,34; 7,48с (2H, NH ₂)	298/299
4.4	-	368/370
4.5	8,34д (1H, H-5 Thiop), 8,15с (1H, H-3 Thiop), 7,90д (1H, H-5), 7,59т (1H, H-6), 7,36т (1H, H-7), 7,17т (1H, H-4 Thiop), 7,04т (1H, H-8), 3,71т (4H, -CH ₂ -O-CH ₂ -), 2,99т (4H, -CH ₂ -N-CH ₂ -)	384/386
4.6	12,42с., уш (1H, 3-NH), 8,19д (1H, H-5), 8,06д (2H, H-2, H-6 Ph), 7,85с (1H, H-2), 7,62т (1H, H-6), 7,41м (5H, H-7, H-8, H-3, H-4, H-5 Ph), 3,51т (2H, -CH ₂ -CH ₂), 3,41т (2H, -CH ₂ -CH ₂), 3,12м (8H, -CH ₂ -O-CH ₂ -, -CH ₂ -N-CH ₂ -)	390
4.7	-	420
5.1	9,09с (1H, H-6), 8,59дд (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
5.2	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
5.3	9,06с (1H, H-6), 8,57д (H, 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
5.4	12,37с (1H, 1-NH), 8,29д (1H, H-8, J=8,0), 7,75т (1H, H-9, J=7,4), 7,35т (1H, H-10, J=7,8), 7,29д (1H, H-11, J=8,0), 8,19 (д. 2H, J=7,4, H ₂ , H ⁶ Ph), 7,55 (м. 3H, H ₃ , H ₄ , H ⁵ Ph)	291
5.5	12,36с (1H, 1-NH), 8,28д (1H, H-8, J=7,8), 7,76т (1H, H-9, J=7,8), 7,35т (1H, H-10), 7,30д (1H, H-11, J=8,0), 8,13д (2H, H-2, H-6 Ph, J=8,2), 7,35д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,0), 2,39с (3H, CH ₃)	305
5.6	12,35с (1H, 1-NH), 8,27м (3H, H-8 Quin, H-2, H-6 Ph), 7,75т (1H, H-9, J=7,4), 7,35т (1H, H-10, J=7,4), 7,30д (1H, H-11, J=8,2), 7,07д (2H, H-3, H-5 Ph, J=8,9), 3,84с (3H, OCH ₃)	321

Примітка: * - співвідношення E/Z-ізомерів.

від методів одержання (кислотний або основний каталіз) дана гетероциклізація супроводжується рециклізаційною ізомеризацією по типу перегрупування Діброта [6, 7, 10].

Мас-спектр (ЕУ) сполуки 5.4 характеризується низькоінтенсивним піком молекулярного іона. Пік уламкового іона з *m/z* 187, який має найбільшу інтенсивність у спектрі, виникає за рахунок роз-

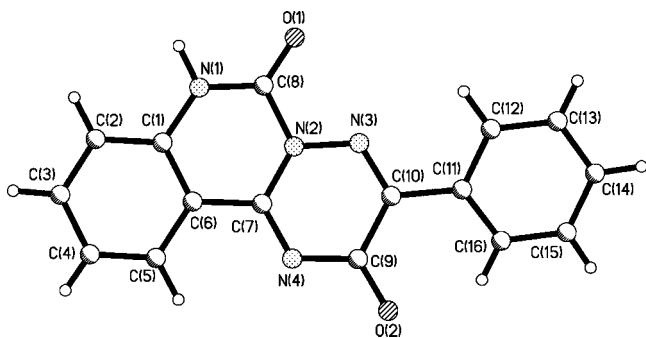


Рис. 1. Будова 3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,6(7H)-діону (5.4) та схема нумерації атомів.

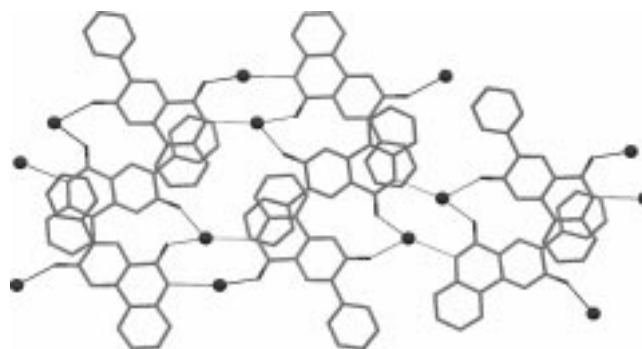


Рис. 2. Упаковка молекул у кристалі сполуки 5.4.

риву зв'язків C(2)—C(3) та N(3)—N(4). Спектри ¹H ЯМР синтезованих сполук 5.4-5.6 характеризуються класичною розкладкою протонів триазинохіназоліну і значним діаманітним зсувом цих же протонів. Очевидно, що наведені спектральні дані не дозволяють повністю диференціювати, які ізомерні системи ([4,3-с] або [2,3-с]) утворились. З урахуванням того, що зазначені системи нам не вдалося синтезувати альтернативним методом синтезу [1], в подальшому проведено рентгеноструктурне дослідження сполуки 5.4 (рис. 1, 2). Сполука 5.4 існує у вигляді кристалогідрату складу 1:1. Конденсований поліциклічний фрагмент практично плоский (середньоквадратичні відхилення атомів не перевищують 0.03 Å). Фенільний замісник незначно розвернутий відносно цієї площини (торсійний кут C(9)—C(10)—C(11)—C(16) 18.9(2)°, недивлячись на наявність слабкого внутрішньо-молекулярного водневого зв'язку C(16)—H(16)...O(2) (H...O 2.22 Å, C—H...O 125°) та атрактивної взаємодії N(3)...H(12) 2.43 Å (сума ван-дер-ваальсових радіусів [9] 2.67 Å), яку не можна трактувати як водневий зв'язок через незначну величину кута C—H...N (99°). У молекулі також присутній укорочений контакт N(4)...H(5) 2.53 Å (2.67 Å), який обумовлений плоскою геометрією поліциклічного фрагменту. В піримідиновому циклі зв'язки N(2)—C(8) 1.434(1)Å і C(1)—N(1) 1.386(2) Å подовжені (середнє значення [2] 1.352 Å і 1.353 Å відповідно), а C(6)—C(7) 1.447(2) Å укорочена (середнє

значення 1.476 Å для спряжених систем), що, вірогідно, вказує на переважне супряження бензольного кільця C(1)...C(6) з триазиноновим у порівнянні з амідною групою піримідинового фрагменту.

У кристалі молекули утворюються двовимірні шари (рис. 2), в яких молекули зв'язані за рахунок водневих зв'язків за участю молекули води N(1)—H(1N)...O(1W) (H...O 1.81 Å, N—H...O 172°), O(1W)—H(2W)...O'(2) [x-1,-y+3/2,z-1/2] (H...O' 1.97 Å, O—H...O' 171°) та O(1W)—H(1W)...O'(1) [-x,-y+2,-z] (H...O' 2.06 Å, O—H...O' 167°), а також за рахунок стекинг-взаємодії поміж π-системою трициклічного фрагменту і фенільним замісником сусідньої у кристалі молекули, яка зв'язана з опорною операцією симетрії [1-x, -0.5+y, 0.5-z] (центр зв'язку C(12)—C(13) розташований над центром центрального кільця трициклу на відстані 3.31 Å, кут поміж площинами фрагментів складає 14°). Шари зв'язані між собою також за рахунок стекинг-взаємодій між молекулами, зв'язаними операцією симетрії [1-x, 2-y, -z] (атом N(1) розташований над центром бензольного кільця на відстані 3.36 Å, кут поміж площинами π-систем складає 15°).

Отже встановлено, що відповідні 2-R-2-[2-оксо-(2,3-дигідро-1H-хіназолін-4-іліден)гідрозоно]оцтові кислоти (3.7-3.9) в умовах карбонілімідазолідного синтезу утворюють відповідні [1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолінові системи, які ускладнюються рециклізаційною ізомеризацією (перегрупування Дім-

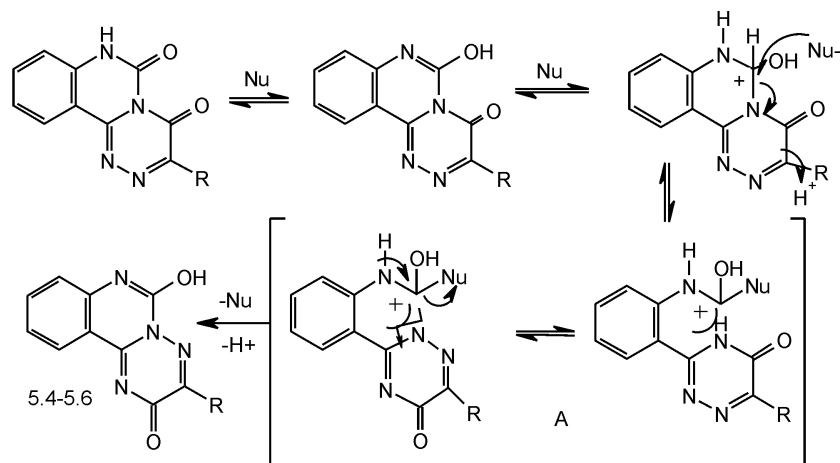


Схема 5

рота) у відповідні [2,3-с]-серії [6, 10], як і у випадку гідразонокислот 3.2-3.4. Зазначене перегрупування відбувається в результаті атаки нуклеофілом (імідазолом) положення 6 анельованої s-триазинової [4,3-с]-системи з утворенням інтермедіату А внаслідок розриву зв'язку N(5)—C(6) з наступним обертанням триазинового кільця та замиканням в анельовані системи 5.4-5.6 (схема 5) [10].

Таким чином, перегрупування Дімрота для 3-R-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-2-онів можливе як в умовах кислотного каталізу [6], так і основного каталізу, тоді як 3-R-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-2,6(7H)-діони перегрупуються у відповідні [2,3-с]-серії тільки в умовах основного каталізу.

Експериментальна частина

Вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно з методами, наведеними у Державній фармакопеї України (ДФУ, вид. 1) [14]. Температуру плавлення визначали капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М). ¹H ЯМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу “Mergis 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) одержані на приладі Varian 1200L, іонізація електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка.

Синтез [(3H)-хіназолін-4-іліден]гідразину (1.1), 4-гідразоно-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-ону (1.2) та естерів [2-R-3H-хіназолін-4-іліден]гідразоно[α-(β-, γ-)карбонових кислот (2.1-2.11) здійснено за відомими методами] [1, 5, 6].

2-R-2-[(3H-Хіназолін-4-іліден)гідразоно]оцтові кислоти (3.1-3.6, табл. 1). До суспензії 0,8 г (0,005 Моль) [(3H)-хіназолін-4-іліден]гідразину (1.1) в 15 мл пропанолу-2 додають 0,005 Моль α-кетокрбоненової кислоти та витримують при температурі кипіння розчинника протягом 10-15 хв, охолоджують, осад відфільтровують. Очищують переосадженням.

Мас-спектр (ЕУ) сполуки 3.2, m/z (I%): 308 (1,7), 307 (8,4), 306 (25,4), 261 (35,7), 259 (9,7), 233 (5,7), 215 (53,1), 214 (9,3), 197 (20,6), 196 (10,8), 171 (11,7), 170 (10,3), 146 (17,1), 145 (100,0), 144 (20,4), 130 (5,2), 129 (18,0), 118 (30,0), 117 (25,3), 116 (15,5), 103 (15,0), 102 (11,6), 93 (6,9), 91 (56,8), 90 (37,8), 89 (11,2), 77 (6,5), 76 (7,6), 75 (5,4).

Мас-спектр (ЕУ) сполуки 3.5, m/z (I%): 322 (3,8), 278 (28,3), 277 (6,3), 235 (4,8), 234 (7,7), 233 (16,6), 218 (5,4), 206 (6,5), 205 (7,7), 172 (8,5), 171 (100), 170 (11,5), 149 (9,2), 145 (24,9), 144 (10,5), 143 (5,1), 134 (6,8), 133 (50,4), 129 (37,0), 120 (6,1), 118 (11,4), 117 (6,8), 103 (23,3), 102 (15,7).

Мас-спектр (ЕУ) сполуки 3.6, m/z (I%): 289 (1,9), 255 (12,7), 254 (83,4), 253 (24,1), 220 (8,3),

171 (37,8), 170 (9,4), 160 (16,4), 146 (6,1), 145 (100,0), 144 (14,8), 130 (11,1), 129 (20,7), 126 (6,9), 126 (5,1), 124 (5,2), 118 (42,8), 111 (8,9), 110 (9,9), 109 (17,0), 104 (7,1), 103 (59,2), 102 (17,9), 97 (12,2), 96 (24,2), 95 (17,5), 91 (5,8), 90 (17,4), 76 (24,7), 75 (9,1), 70 (11,2).

2-R-2-[2-Оксо-(2,3-дигідро-1H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]оцтові кислоти (3.7-3.11, табл. 1). До суспензії 0,88 г (0,005 Моль) 4-гідразоно-3,4-дигідро-1H-хіназолін-2-ону (1.2) в 10 мл метанолу додають 0,005 Моль α-кетокрбоненової кислоти та витримують при температурі кипіння розчинника протягом 10-15 хв, охолоджують, осад відфільтровують.

Мас-спектр (ЕУ) сполуки 3.10, m/z (I%): 338 (4,4), 294 (27,4), 293 (5,4), 236 (8,8), 233 (30,2), 222 (11,0), 221(22,9), 195 (10,1), 188 (10,9), 187 (100,0), 180 (19,0), 179 (10,3), 163 (8,2), 162 (22,9), 149 (22,1), 145 (27,6), 135 (13,0), 133 (34,7), 129 (15,4), 126 (24,6), 121 (10,6,2), 118 (38,2), 117 (11,9), 114 (9,2), 106 (10,5), 102, (8,2).

Мас-спектр (ЕУ) сполуки 3.11, m/z (I%): 314 (2,2), 271 (5,6), 270 (37,3), 269 (25,3), 187 (38,8), 186 (6,5), 162 (13,3), 161 (100,0), 146 (5,7), 145 (21,2), 144 (5,0), 133 (11,9), 132 (6,3), 119 (10,7), 118 (96,4), 117 (21,0), 110 (12,1), 109 (20,6), 105 (6,2), 103 (5,7), 102 (7,8), 96 (31,9), 95 (10,3), 91 (36,9), 90 (42,3), 89 (5,3), 76 (9,2), 75 (5,9), 70 (8,3).

4-Арил-4-[(3H)-хіназолін-4-іліден]гідразоно]бутанові кислоти (3.12-3.13, табл. 1). До суспензії 0,8 г (0,005 Моль) [(3H)-хіназолін-4-іліден]гідразину (1.1) в 30 мл пропанолу-2 додають 0,005 Моль відповідної γ-кетокрбоненової кислоти, 1 краплю хлористоводневої кислоти та кип'ятять протягом 1 год, охолоджують, осад відфільтровують та сушать. Одержані сполуки не потребують додаткового очищення.

Аміди [(3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]карбонових кислот (4.1-4.3, табл. 1). До суспензії 0,01 М відповідних ефірів [(3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]карбонових кислот (2.1, 2.2, 2.5) в 5 мл спирту етилового додають 10 мл 25% водного розчину амоніаку і залишають при кімнатній температурі на 48 год (у випадку сполуки 2.2 — 24 год). Розчинник відганяють під вакуумом, до осаду додають 10 мл холодної води. Осади відфільтровують, промивають невеликою кількістю холодної води, сушать. Сполуки 4.1-4.3 кристалізують із суміші етанол-вода (2:1, 4.1), пропанол-2-вода (1:3, 4.2, 4.3).

Морфоліди 2-(тіофен-2-іл)-2-[(2-R-3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]оцтових кислот (4.4, 4.5, табл. 1). До суспензії 0,005 Моль відповідної кислоти (3.6, 3.11) в 15 мл діоксану додають 0,81 г (0,0055 М) карбонілдіімідазолу та нагрівають при неінтенсивному кипінні протягом 30 хв, далі додають 0,44 г (0,0055 М) морфоліну та нагрівають на протязі 1 год. Суміш охолоджують, виливають у воду, розчин доводять до рН=7, осади, що утворилися, фільтрують, сушать. Синтезовані сполуки кристалізують із діоксану.

Морфоліди 4-R-4-[(3H)-хіназолін-4-ілден]гідразоно}бутанових кислот (4.6, 4.7, табл. 1). До розчину 0,005 М відповідної кислоти (3.12, 3.13) у діоксані додають 0,81 г (0,0055 М) карбонілдіімідазолу та нагрівають при неінтенсивному кипінні протягом 1 год, далі додають 0,44 г (0,0055 М) морфоліну та нагрівають протягом 3 год. Суміш охолоджують, виливають у воду, розчин доводять до рН=7, осад що утворився, фільтрують, сушать. Синтезовані сполуки кристалізують із пропанолу-2.

3-R-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-они (5.1-5.3, табл. 1). До суспензії 0,005 М відповідної 2-арил-2-[(3H)-хіназолін-4-ілден]гідразоно}оцтової кислоти (3.3-3.5) у 10 мл діоксану додають 0,9 г (0,0055 М) карбонілдіімідазолу. Суміш нагрівають при температурі 80°C протягом 1 год, охолоджують, осад що утворився, фільтрують, сушать. Сполуки 5.1-5.3 для аналізу кристалізують із суміші ДМФА-вода (1:1, 5.2, 5.3) або діоксану (5.1).

¹³C ЯМР (δ) сполуки 5.1: 160,4 (2-С), 151,7 (3-С), 151,3 (11b-С), 144,7 (6-С), 144,2 (7a-С), 135,9 (9-С), 132,2 (1-С_{фен}), 131,7 (4-С_{фен}), 129,8 (2, 6-С_{фен}), 129,7 (11-С), 128,7 (3, 5-С_{фен}), 128,2 (10-С), 125,9 (8-С), 119,8 (11a-С).

Мас-спектр (ЕУ) сполуки 5.1, 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 (ЕУ) сполуки 5.2, 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 (ЕУ) сполуки 5.3, 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).

3-R-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2,6(7H)-діони (5.4-5.6, табл. 1). До суспензії 0,005 М від-

повідної 2-арил-2-[[2-оксо-2,3-дигідро-(1H)-хіназолін-4-ілден]гідразоно}оцтової кислоти (3.8-3.10) у 10 мл діоксану додають 0,9 г (0,0055 М) карбонілдіімідазолу. Суміш нагрівають протягом 1 год, охолоджують, осад, що утворився, фільтрують, сушать. Сполуки 5.4-5.7 для аналізу кристалізують із суміші ДМФА-вода.

¹³C ЯМР (δ) сполуки 5.4: 160,4 (2-С), 154,4 (6-С), 149,6 (3-С), 145,3 (11b-С), 138,8 (7a-С), 136,1 (9-С), 132,7 (1-С_{фен}), 131,4 (4-С_{фен}), 129,6 (2, 6-С_{фен}), 128,7 (3, 5-С_{фен}), 126,9 (11-С), 124,0 (10-С), 116,0 (8-С), 113,5 (11a-С).

Мас-спектр (ЕУ) сполуки 5.4, m/z (I%): 290 (7,7), 263 (6,3), 188 (12,6), 187 (100), 171 (6,3), 159 (30,6), 145 (20,8), 144 (8,8), 117 (9,9), 103 (23,4).

Рентгеноструктурний аналіз сполуки 5.4 був вимірний на дифрактометрі "Хсалибур-3" (МоК α випромінювання, ССD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\max} = 60^\circ$), параметри елементарної комірки та інтенсивності 12226 відображень (4415 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.021$). Кристали сполуки 5.4 моноклінні, $C_{16}H_{10}N_4O_2 \cdot 2H_2O$, при 23,198С $a = 11.2859(4)$, $b = 9.5357(3)$, $c = 13.8766(6)$ А°, $\beta = 113.185(5)^\circ$, $V = 1372.78(9)$ А°³, $M_r = 308.30$, $Z = 4$, просторова група P2₁/c, $d_{\text{вир}} = 1.492$ Нг/см³, μ (МоК α) = 0.107 мм⁻¹, F(000) = 640. Структура розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELXTL [11]. Положення атомів водню виявлені із різницевого синтезу електронної щільності і уточнені ізотропно. Структура уточнена по F² повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.126$ по 3921 відображень ($R_1 = 0.041$ по 2341 відображень з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.98$). Повний набір рентгеноструктурних параметрів (координати атомів, значення довжин зв'язків та кутів) сполуки 5.4 задепоновано в Кембриджському банку кристалографічних даних (CCDC №671039).

Література

1. Коваленко С.І., Воскобойник О.Ю., Карпенко О.В. // ЖОФХ. — 2007. — Т. 5. — Вип. 4 (20). — С.54-62.
2. Зефіров Ю.В. // Кристаллография. — 1997. — Т. 42, №5. — С. 936-958.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд. перераб., испр. и доп. — М.:ООО "Изд-во Новая Волна", 2005. — 1200 с.
4. Карпенко О.В., Нестерова Н.О., Воскобойник О.Ю., Коваленко С.І. // Вопр. химии и хим. технол. — 2005. — №3. — С. 39-44.
5. Воскобойник О.Ю., Коваленко С.І., Карпенко О.В., Нестерова Н.О. // Фармац. журн. — 2007. — №5. — С.70-76.
6. Karpenko O.V., Kovalenko S.I., Chekotylo O.O., Shyshkyna S.V. // Heterocycles. — 2007. — Vol. 71, Iss. 3. — P. 619-626.
7. Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Shishkina S.V., Shishkin O.V. // Monatshefte fuer Chemie. — Chemical Monthly. — 2006. — Vol. 137, №12. — P. 1543-1549.
8. Armarego W.L.F. Quinazolines. The chemistry of heterocyclic compounds. — N.-Y. etc. Interscience publ. Ltd., 1967.
9. Burgi H.B., Dunitz J.D. Structure correlation. // VCH Weinheim. — 1994. — Vol. 2. — P. 741-784.
10. Potts K.T., Brugel E.G. // J. Org. Chem. — 1970. — Vol. 35, №10. — P. 3448-3451.
11. Sheldrick G.M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. — 1998. — Rev. 5.1.

Надійшла до редакції 18.12.2007 р.