

М.О. Литвиненко¹, В.О. Волошина², Г.Г. Берест¹, С.І. Коваленко¹, Р.С. Синяк¹

Синтез та фізико-хімічні властивості 2-(2-г-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]-хіназолін-5-іл)бензойних кислот

¹Запорізький державний медичний університет,²Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Ключові слова: гетероциклізація, [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни, фталевий ангідрид.

Ключевые слова: гетероциклізація, [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни, фталевий ангідрид.

Key words: heterocyclization, [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]triazolo-5-yl)phenyl]amines, ftalic anhydride.

Досліджено гетероциклізацію [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]амінів фталевим ангідридом і показано, що взаємодія вихідних сполук у м'яких умовах викликає утворення відповідних *N*-ацильних похідних, а в жорстких умовах – 2-(2-*R*-[1,2,4]тріазол[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойних кислот. Будову синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом та спектральними методами.

Исследована гетероциклізація [2-(5-*R*-[1,2,4]тріазол-3-іл)феніл]амінов фталевим ангідридом і показано, що взаємодія вихідних сполук у м'яких умовах призводить до утворення відповідних *N*-ацильних похідних, а в жорстких умовах – 2-(2-*R*-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойних кислот. Струєння синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом і спектральними методами.

The heterocyclization of [2-(5-*R*-1*H*-[1,2,4]triazolo-3-yl)phenyl]amines by ftalic anhydride was investigated and it was shown that interaction of initial substances in mild conditions lead to formation of proper *N*-acyl derivatives, and to formation of 2-(2-*R*-[1,2,4]triazolo[1,5-с]quinazolin-5-yl)benzoic acids in severe conditions. The structure of the synthesized substances was proved by element analysis and spectral data.

Відомо, що фталевий ангідрид та його заміщені з 1,1-*NN*-, 1,2-*NN*-, 1,4-*NNCN*-бінклеофілами за різних умов утворюють аміді або ряд гетероциклічних систем (ізоіндоли, фталазини) [1,2,3]. Напрямок перебігу взаємодії залежить як від будови *N*-нуклефілу, так і способу проведення реакції. Тоді як [2-(5-*R*-2*H*-[1,2,4]тріазол-3-іл)феніл]аміни, як класичні 1,5-*NCCN*-бінклеофіли, в реакціях зі фталевим ангідридом не досліджувалися.

Мета роботи

Враховуючи вищенаведене та продовжуючи дослідження з розробки методів синтезу *s*-тріазолохіназолінових систем, нами проведено дослідження поведінки [2-(5-*R*-2*H*-[1,2,4]тріазол-3-іл)феніл]амінів по відношенню до фталєвого ангідриду.

Матеріали і методи роботи

Температуру плавлення визначали капілярним методом на приладі ПТП (М). ІЧ-спектри знімалися на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500–400 см⁻¹ з використанням приставки ATR (пряме введення речовини). ¹H ЯМР-спектри – на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Mercury 400», розчинник DMSO-*D*₆, внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри знімалися на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеному діодноматричним та мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Параметри аналізу: колонка Zorbax SB-C18, 1,8 мкм, 4,6 мм × 15 мм. Сольвенти: А – ацетонітрил-вода (95:5), 0,05% мурашиної кислоти, В – вода (0,05% мурашиної кислоти); потік елюенту – 3 мл/хв. Градієнт: 0 хв – 0% А, 0,01 хв – 0% А, 0,5 хв – 100% А, 0,95 хв – 100% А, 0,96 хв – 0% А. Об'єм проби, що вводиться – 1 мкл.

Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Режим іонізації – одночасне сканування позитивних та негативних іонів у діапазоні мас 80–1000 *m/z*. Мас-спектри зареєстровано 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.

Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі DTG-60 (s:mulateneous DTA-TG apparatus) фірми «Shimadzu». Швидкість нагрівання 5°/хв від 25 до 320°C на повітрі, швидкість самописця 5 мм/хв. Еталонном служив прожарений оксид алюмінію. Вага зразків становила 18,66 мг (сполука 3.1), 35,38 мг (2.6). Записували криві T, TGA, DTA. Крива T – зміна температури, TGA – диференційна крива зміни маси, DTA – диференційна крива зміни теплових ефектів.

Синтез [2-(5-*R*-[1,2,4]тріазол-3-іл)феніл]амінів (1.1–1.9) здійснено за відомими методами з константами, які відповідають літературним даним [12].

2-[(2-*f*3-*R*-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)аніліно]карбоніл]бензойні кислоти (2.1–2.7). До розчину 0,01 М відповідного [2-(5-*R*-2*H*-[1,2,4]тріазол-3-іл)феніл]аміну (1.1–1.9) у 10 мл метанолу або етанолу при кімнатній температурі та перемішуванні додають 1,62 г (0,011 М) фталєвого ангідриду. Продовжують перемішувати на магнітній мішалці при кімнатній температурі 4–6 годин. Осад, що утворився, відфільтровують. Сполуки кристалізують з метанолу.

2-[(2-*f*3-Метил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)аніліно]карбоніл]бензойна кислота (2.1). Вихід: 85,4%; Т. пл. 180–181°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3151, 3032, 2953, 2908, 2863, 2821, 2776, 2717, 1725, 1646, 1616, 1586, 1539,

1472, 1456, 1424, 1415, 1394, 1365, 1331, 1261, 1225, 1168, 1139, 1120, 1088, 1068, 1055, 985, 973, 895, 860, 807, 789, 773, 754, 736, 718, 677, 650, 641; МС (APCI): $m/z = 323$ [M+1], 305 [M-H₂O]⁺; Знайдено, %: N, 17,37. C₁₇H₁₄N₄O₃. Вирахувано, %: N, 17,38.

2-[(2-{3-Етил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл}аніліно)карбоніл]бензойна кислота (**2.2**). Вихід: 66,9%; Т. пл. 162-164°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3486, 3393, 3273, 3128, 3056, 2978, 2901, 1705, 1680, 1660, 1619, 1587, 1565, 1551, 1492, 1469, 1425, 1390, 1379, 1326, 1267, 1178, 1169, 1146, 1114, 1069, 1050, 972, 954, 894, 854, 793, 780, 749, 721, 708, 688, 666, 649, 634; МС (APCI): $m/z = 338$ [M+2], 337 [M+1]; Знайдено, %: N, 16,69. C₁₈H₁₆N₄O₃. Вирахувано, %: N, 16,66.

2-[(2-{3-Бензил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл}аніліно)карбоніл]бензойна кислота (**2.3**). Вихід: 69,1%; Т. пл. 170-172°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3212, 3062, 3027, 2901, 2822, 1767, 1696, 1649, 1620, 1613, 1563, 1545, 1512, 1493, 1480, 1468, 1454, 1425, 1389, 1320, 1282, 1257, 1218, 1173, 1117, 1099, 1073, 1044, 979, 894, 871, 854, 797, 769, 756, 714, 695, 684, 631; МС (APCI): $m/z = 400$ [M+2], 399 [M+1], 382 [M-H₂O]⁺; Знайдено, %: N, 14,03. C₂₂H₁₅ClN₄O₃. Вирахувано, %: N, 14,06.

2-[(2-{3-Феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл}аніліно)карбоніл]бензойна кислота (**2.4**). Вихід: 66,4%; Т. пл. 180-181°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3143, 3089, 3025, 2968, 2840, 2804, 1704, 1686, 1628, 1545, 1482, 1424, 1408, 1389, 1373, 1312, 1276, 1173, 1164, 1143, 1123, 1082, 1073, 1054, 993, 954, 864, 853, 823, 797, 767, 742, 738, 706, 698, 672, 640; МС (APCI): $m/z = 385$ [M+1], 367 [M-H₂O]⁺; Знайдено, %: N, 14,60. C₂₂H₁₆N₄O₃. Вирахувано, %: N, 14,58.

2-[(2-{3-(2-Метоксифеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл}аніліно)карбоніл]бензойна кислота (**2.5**). Вихід: 42,2%; Т. пл. 220-222°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3234, 3013, 2973, 2927, 2776, 2595, 2491, 1688, 1623, 1592, 1552, 1485, 1466, 1453, 1437, 1423, 1401, 1309, 1257, 1184, 1163, 1143, 1128, 1110, 1081, 1067, 1043, 1022, 988, 955, 894, 866, 840, 793, 770, 747, 716, 703, 679, 660, 646; ¹H ЯМР-спектр, δ , м. ч.: 14.09 (уш.с, COOH), 13.10 (уш.с, 1H, -CONH), 12.41 (с, 1H, -NH), 8.75 (д, 1H, H-6-PhNH), 8.20 (д, 1H, H-3-PhNH), 7.92 (д, 1H, 6-Ph), 7.75 (д, 1H, H-3-Ph), 7.71-7.68 (м, 2H, H-4,5-Ph), 7.62 (д, 1H, H-6 *o*-CH₃OPh), 7.52-7.43 (м, 2H, H-4,5 *o*-CH₃OPh), 7.25 (т, 1H, *J*=7.6, 5-PhNH), 7.15 (д, 1H, H-3 *o*-CH₃OPh), 6.91 (т, 1H, *J*=7.6, 4-PhNH), 3.99 (с, 3H, CH₃O); МС (APCI): $m/z = 415$ [M+1], 397 [M-H₂O]⁺, 309, 268; Знайдено, %: N, 13,54. C₂₃H₁₈N₄O₄. Вирахувано, %: N, 13,52.

2-[(2-{3-(4-Метилфеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл}аніліно)карбоніл]бензойна кислота (**2.6**). Вихід: 99,2%; Т. пл. 146-148°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3188, 3111, 3025, 2968, 2887, 2840, 2804, 2473, 1693, 1660, 1624, 1591, 1545, 1486, 1443, 1416, 1399, 1375, 1309, 1266, 1178, 1167, 1150, 1123, 1098, 1071, 1049, 979, 942, 892, 840, 823, 812, 797, 774, 749, 732, 706, 681, 669, 643; ¹H ЯМР-спектр, δ , м. ч.: 14.91 (уш.с, COOH), 13.20 (уш.с, 1H, -CONH), 12.43 (с, 1H, -NH), 8.75 (д, 1H, H-6-PhNH), 8.20 (д, 1H, H-3-PhNH),

7.95 (д, 1H, 6-Ph), 7.81-7.71 (м, 3H, H-3,4,5-Ph), 7.65 (д, 2H, H-2, 6-*p*-CH₃Ph), 7.52 (т, 1H, *J*=7.6, 5-PhNH), 7.28-7.18 (м, 1H, 4-PhNH, H-3, 5-*p*-CH₃Ph), 2.54 (с, 3H, CH₃O); МС (APCI): $m/z = 399$ [M+1], 382 [M-H₂O]⁺; Знайдено, %: N, 14,06. C₂₃H₁₈N₄O₃. Вирахувано, %: N, 14,06.

2-[(2-{3-(4-Трифторометилфеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл}аніліно)карбоніл]бензойна кислота (**2.7**). Вихід: 73,6%; Т. пл. 167-169°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3179, 3054, 2972, 2882, 2812, 2643, 1690, 1661, 1621, 1593, 1545, 1487, 1445, 1420, 1380, 1323, 1266, 1162, 1152, 1121, 1102, 1063, 1016, 981, 942, 892, 847, 799, 774, 759, 748, 734, 719, 685, 666, 643; ¹H ЯМР-спектр, δ , м. ч.: 15.10 (уш.с, COOH), 13.20 (уш.с, 1H, -CONH), 12.38 (с, 1H, -NH), 8.75 (д, 1H, H-6-PhNH), 8.15 (д, 1H, H-3-PhNH), 7.83 (м, 3H, H-6-Ph, H-2, 6-*p*-CF₃Ph), 7.81-7.71 (м, 5H, H-3, 5-*p*-CF₃Ph, H-3,4,5-Ph), 7.58 (т, 1H, *J*=7.6, 5-PhNH), 7.28 (т, 1H, *J*=7.6, 4-PhNH); МС (APCI): $m/z = 453$ [M+1], 435 [M-H₂O]⁺, 305, 306; Знайдено, %: N, 12,35. C₂₃H₁₅F₃N₄O₃. Вирахувано, %: N, 12,38.

2-(2-*R*-[1,2,4]тріазол[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бензойні кислоти (**3.1-3.6**).

Метод А. До розчину 0,01 М відповідного [2-(5-*R*-2*H*-[1,2,4]тріазол-3-іл)феніл]аміну (**1.1-1.9**) в 15 мл льодяної оцтової кислоти додають 1,62 г (0,011 М) фталевого ангідриду та кип'яють протягом 4-6 годин. Розчинник видаляють у вакуумі і після охолодження додають метанол. Утворений осад відфільтровують та промивають на фільтрі 10 мл діетилового ефіру, сушать.

Метод Б. До 0,01 М відповідної 2-[(2-{3-*R*-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл}аніліно)карбоніл]бензойної кислоти (**2.1-2.7**) додають 15 мл льодяної оцтової кислоти та кип'яють протягом 4-6 годин. Розчинник видаляють у вакуумі і після охолодження додають метанол. Утворений осад відфільтровують та промивають на фільтрі 10 мл діетилового ефіру, сушать.

Метод В. 0,5 г (0,0013 М) 2-[(2-{3-(4'-метилфеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл}аніліно)карбоніл]бензойної кислоти (**2.6**) нагрівають 10 хв при температурі 150-152±2°C. Плав після охолодження до кімнатної температури розтирають в холодному пропанолі-2. Утворений осад відфільтровують та сушать. Вихід 89%.

2-(2-Метил-[1,2,4]тріазол[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бензойна кислота (**3.1**). Вихід: 84,8 (метод А), 67,3% (метод Б); Т. пл. 220-224°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1706, 1557, 1462, 1383, 1216, 1115, 1081, 1055, 891, 853, 780, 755, 719, 656, 631; ¹H ЯМР-спектр, δ , м. ч.: 13.56 (с, 1H, COOH), 8.24 (д, 1H, *J*=7.6, H-10), 7.96-7.93 (м, 2H, H-4',6'), 7.93-7.90 (м, 2H, H-3', 5'), 7.62 (т, 1H, *J*=7.3, H-8), 7.56 (т, 1H, *J*=7.3, H-9), 7.49 (д, 1H, *J*=7.6, H-7), 2.20 (с, 3H, CH₃); ¹³C ЯМР-спектр, δ , м. ч.: 168.21 (COOH), 162.02 (C-2), 159.14 (C-5), 153.27 (C-7a), 134.98 (C-10b, 3', C-6'), 132.79 (C-2'), 131.50 (C-1'), 130.35 (C-8), 129.17 (C-7, 9), 128.45 (C-10), 123.80 (C-10a, 4',5'), 11.85 (CH₃); МС (APCI): $m/z = 305$ [M+1]⁺; МС-ЕУ, m/z (I_{rel}, %) = 305 (9.5), 304 (M⁺, 100), 287 (11.4), 260 (26.1), 259 (79.9), 179 (15.9), 178 (12.0), 177 (9.5), 152 (7.0), 151 (11.9), 105

(8.2), 104 (27.0), 103 (7.0), 90 (5.4), 89 (5.7), 77 (13.6), 76 (53.5), 75 (10.5), 56 (20.5), 42 (6.1); Знайдено, %: N, 18,42, C₁₇H₁₂N₄O₂. Вираховано, %: N, 18,41.

2-(2-Етил-[1,2,4]тріазол[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойна кислота (3.2). Вихід: 96,3 (метод А); Т. пл. 268-270°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 2919, 1707, 1561, 1466, 1453, 1433, 1384, 1334, 1219, 1115, 1083, 894, 871, 853, 779, 757, 719, 696, 632; ¹H ЯМР-спектр, δ , м. ч.: 13.64 (с, 1H, COOH), 8.26 (нер. д, 1H, Н-10), 7.98-7.94 (м, 2H, Н-4', 6'), 7.93-7.89 (м, 2H, Н-3', 5'), 7.66-7.49 (м, 3H, Н-8, 9, 7), 3.37 (с, 2H, CH₂CH₃), 0.92 (с, 3H, CH₂CH₃); МС (APCI): m/z = 319 [M+1]; Знайдено, %: N, 17,63, C₁₈H₁₄N₄O₂. Вираховано, %: N, 17,60.

2-(2-Бензил-[1,2,4]тріазол[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойна кислота (3.3). Вихід: 98,2 (метод А), 80,4% (метод Б); Т. пл. 262-264°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1696, 1629, 1544, 1494, 1480, 1455, 1389, 1220, 1117, 1099, 1074, 1044, 895, 769, 758, 715, 695, 684, 631; ¹H ЯМР-спектр, δ , м. ч.: 13.84 (с, 1H, COOH), 8.24 (д, 1H, $J=7.6$, Н-10), 7.96-7.93 (м, 2H, Н-4', 6'), 7.93-7.90 (м, 2H, Н-3', 5'), 7.61 (т, 1H, $J=7.3$, Н-8), 7.57 (т, 1H, $J=7.3$, Н-9), 7.50 (д, 1H, $J=7.6$, Н-7), 7.24 (м, 3H, 3, 4, 5 -CH₂C₆H₅), 7.03 (д, 2H, $J=6.8$, 2, 6 -CH₂C₆H₅), 3.88 (с, 2H, -CH₂); МС (APCI): m/z = 381 [M+1]; МС-ЕУ, m/z (I_{rel}, %) = 381 (33.6), 380 (M⁺, 92.3), 363 (4.4), 351 (6.8), 337 (7.2), 336 (36.2), 335 (55.4), 259 (12.1), 219 (5.5), 206 (11.5), 179 (20.3), 178 (18.2), 177 (14.2), 153 (5.4), 152 (10.8), 117 (10.2), 116 (16.9), 105 (19.8), 104 (56.6), 92 (8.9), 91 (100), 90 (14.1), 89 (8.4), 78 (5.5), 77 (25.1), 76 (39.7), 75 (7.0), 65 (19.7), 63 (5.9), 51 (7.5); Знайдено, %: N, 14,75, C₂₃H₁₆N₄O₂. Вираховано, %: N, 14,73.

2-(2-Фенетил-[1,2,4]тріазол[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойна кислота (3.4). Вихід: 97% (метод А); Т. пл. >300°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 2902, 2835, 1770, 1694, 1622, 1544, 1462, 1389, 1318, 1258, 1216, 1157, 1114, 1077, 1048, 979, 894, 850, 830, 747, 718, 695, 628; ¹H ЯМР-спектр, δ , м. ч.: 11.97 (с, 1H, COOH), 8.24 (д, 1H, $J=7.6$, Н-10), 7.98-7.85 (м, 4H, Н-3', 4', 5', 6'), 7.65-7.48 (м, 2H, Н-8, 9), 7.37 (д, 1H, Н-7), 7.28-7.10 (м, 5H, 2, 3, 4, 5, 6, C₆H₅(CH₂)₂), 2.75 (кв, 2H, -CH₂CH₃), 2.50 (с, 3H, CH₂CH₃); МС (APCI): m/z = 396 [M+2], 395 [M+1]; Знайдено, %: N, 14,18, C₂₄H₂₀N₄O₃. Вираховано, %: N, 14,20.

2-(2-(4-Метилфеніл)-[1,2,4]тріазол[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойна кислота (3.5). Вихід: 77,6 (метод А), 50,5% (метод Б); Т. пл. 260-262°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1691, 1609, 1498, 1464, 1387, 1324, 1130, 1112, 1084, 1068, 986, 892, 820, 749, 730, 717, 695, 684, 675, 632; ¹H ЯМР-спектр, δ , м. ч.: 14.44 (с, 1H, COOH), 8.36 (д, 1H, Н-10), 8.04-7.96 (м, 4H, Н-3', 4', 5', 6'), 7.76-7.54 (м, 3H, Н-8, 9, 7), 7.35 (д, 2H, 2, 6 *p*-CH₃C₆H₄), 7.13 (д, 2H, Н-3, 5 *p*-CH₃C₆H₄), 2.51 (с, 3H, -CH₃); МС (APCI): m/z = 382 [M+2], 381 [M+1]; Знайдено, %: N, 14,75, C₂₃H₁₆N₄O₂. Вираховано, %: N, 14,73.

2-(2-(4-Метилфеніл)-[1,2,4]тріазол[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойна кислота (3.6). Вихід: 60,5 (метод А); Т. пл.

267-269°C; ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1707, 1468, 1388, 1326, 1315, 1155, 1108, 1085, 1077, 1063, 1015, 989, 894, 845, 753, 711, 664, 632; ¹H ЯМР-спектр, δ , м. ч.: 14.86 (с, 1H, COOH), 8.38 (д, 2H, Н-2, 6 *p*-CF₃C₆H₄), 8.18 (д, 1H, Н-10), 8.03-7.96 (м, 4H, Н-3', 4', 5', 6'), 7.78-7.55 (м, 3H, Н-8, 9, 7), 7.36 (д, 2H, 2, 6 *p*-CF₃C₆H₄); МС (APCI): m/z = 435 [M+1]; Знайдено, %: N, 12,89, C₂₃H₁₃F₃N₄O₂. Вираховано, %: N, 12,90.

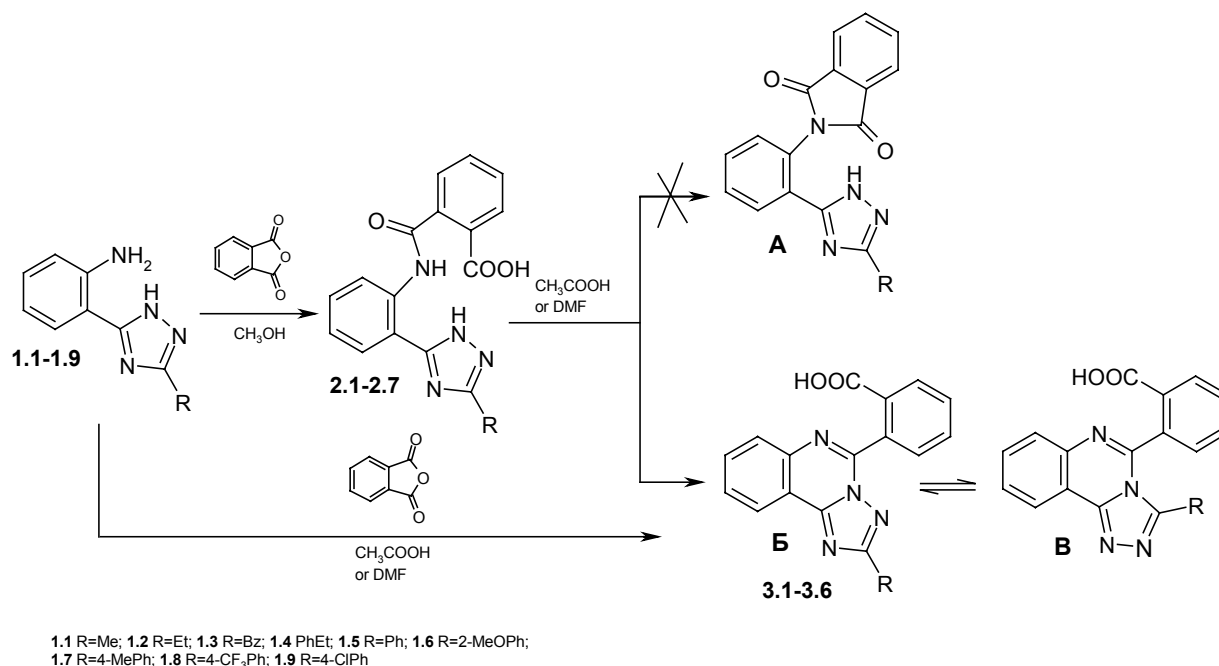
Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що взаємодія [2-(5-*R*-2*H*-[1,2,4]тріазол-3-іл)феніл]амінів (**1.1–1.9**) з фталевим ангідридом протягом 2-6 годин при кімнатній температурі у метанолі або етанолі викликала утворення 2-[(2-{3-*R*-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл}аніліно)карбоніл]бензойних кислот (**2.1–2.7**) (схема 1). Протікання реакції ацилювання та утворення відповідних *N*-ацильних похідних (**2.1–2.7**) повністю підтверджують дані хроматомаспектрометричного дослідження. Так, в хроматомаспектрах сполук **2.1–2.7** реєструються інтенсивні піки молекулярних іонів [M+2] та [M+1], і, що важливо, всі сполуки характеризуються додатковим молекулярним іоном [M-H₂O]⁺. Зазначений молекулярний іон вказує, що у результаті хімічної іонізації при атмосферному тиску вже проходять реакції циклоконденсації амідів (**2.1, 2.3, 2.4–2.7**).

В ¹H ЯМР-спектрах речовин **2.5, 2.6, 2.7** у слабкопольній частині спектру спостерігаються сигнали протонів карбоксильної та амідної груп у вигляді двох уширених синглетів при 14,09–13,81 м. ч. та 13,20–12,80 м. ч. відповідно. Сигнал NH-протону тріазольного циклу за рахунок водневого зв'язку також зміщений у зазначену область і резонує при 12,41–12,03 м. ч. Що стосується ароматичної ділянки спектру, то протони анілідної субституенти сполук **2.5, 2.6, 2.7** утворюють систему ABCD, резонуючи у вигляді послідовно розташованих дублетів Н-6 та Н-3 та триплетів Н-5 та Н-4. Необхідно зазначити, що у сполук **2.5, 2.6, 2.7** протони залишку фталевої кислоти у більшості випадків проявляються як мультиплети, що пов'язано з їх електронним оточенням.

В ІЧ-спектрах сполук **2.1–2.7** ключовими смугами є смуга при 1767–1688 см⁻¹ («амід-І»), обумовлена валентними коливаннями СО-групи, і смуга при 1696–1512 см⁻¹ («амід-ІІ»). Крім того, в спектрі сполук **2.1–2.7** є смуга валентних коливань NH-групи в області 3486–3151 см⁻¹ та плече при 3128–3013 см⁻¹, яке є обертоном смуги поглинання «амід-ІІ» [4].

Проведення зазначеної реакції у більш жорстких умовах має свої особливості. Так, реакція фталевого ангідриду зі сполуками **1.1–1.11** при нагріванні у середовищі льодяної оцтової кислоти може приводити до утворення 2-[3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]-1*H*-ізоіндол-1,3(2*H*)-діони (**A**), 2-(2-*R*-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойних кислот (**B**) або їх відповідних [4,3-с]-серій (**B**) (схема 1).



Важливо відзначити, що реакція циклоконденсації фталевого ангідриду зі сполуками **1.1–1.11** проходить і в інших безводних розчинниках (діоксан, ДМФА) при температурі кипіння. Циклоконденсацію у вищезазначених умовах зазнають і N-ацильні похідні (**2.1–2.7**), утворюючи ідентичні за фізико-хімічними властивостями сполуки **3.1–3.6**.

Для доведення остаточної будови синтезованих сполук нами використано ряд хімічних та фізико-хімічних підходів. Відомо, що лактами (сполуки **A**) відносно легко взаємодіють з N-нуклеофілами з розкриттям імідного циклу. Тому, для остаточного встановлення будови одержаних сполук, їх в подальшому вводили в реакцію з 4-метилбензиламіном. Важливо, що після витримки реакційної суміші протягом 48 годин і наступним підкисленням було виділено сполуки, які за фізико-хімічними властивостями ідентичні сполукам **3.1–3.6**. Виключення альтернативних структур **A** та **B** і доказ на користь утворення структури **B** (сполуки **3.1–3.6**) було також здійснено, базуючись на спектральних даних. Так, в ¹H ЯМР-спектрах сполук **3.1–3.6** спостерігається парамагнітний зсув протонів гетероциклу, а саме значний зсув протону Н-10 *s*-тріазолохіназолінової системи в слабкі поля, який проявляється при 8.38–8.24 м. ч. у вигляді дублету. Інші протони гетероциклу резонують у вигляді дублету (Н-7) та триплетів (Н-8, 9) при 7.50–7.37 м. ч., 7.61 м.ч. та 7.57–7.56 м. ч. відповідно або у вигляді мультиплетів. Електронне оточення навколо замісника положення 6 сполук **3.1–3.6**, приводить до характерного специфічного розчеплення протонів (Н-3', 4', 5', 6') бензойної кислоти, які резонують у вигляді двох або одного мультиплетів. Крім того, у спектрах зазначе-

них сполук зникають три уширені синглети обмінних протонів амідних та карбоксильної групи, а з'являється чіткий слабкопольний синглет карбоксильної групи при 13,46–14,86 м. ч.

Додатково утворення структури **B** (сполуки **3.1–3.6**) підтверджують ¹³C ЯМР-спектри. Так, у спектрі сполуки **3.1** найбільш дезекранованими є атоми вуглецю –COOH-групи (168.21 м. ч) та С-2 (162.02 м. ч.), С-5 (159.14 м. ч.) та С-7а (153.27 м. ч.) гетероциклу. Цікавим є те, що хімічні зсуви карбонів залишку бензойної кислоти також специфічні і резонують при 134.98 (С-3', 6') та 123.80 (С-4', 5'). Таким чином, вказані зсуви та розташування сигналів у спектрах ¹H та ¹³C ЯМР знаходяться у відповідності з запропонованими структурами, специфічні для раніше писаних похідних [1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолінів і однозначно доводять будову 2-(2-*R*-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бензойних кислот (**B**) [5,6,7].

Основною ж відмінністю ІЧ-спектрів сполук **3.1–3.6** від **2.1–2.7** є зникнення смуг валентних коливань NH-групи та незначний батохромний зсув валентних коливань COOH-групи. На користь утворення сполук **3.1–3.6** вказують також дані хроматомас-спектрів, які характеризуються молекулярними іонами $[M+2]$ та $[M+1]$.

Мас-спектри сполук **3.1** та **3.3** мають високостабільний та інтенсивний молекулярний іон, основний розпад якого реалізується викидом часток OH, COOH та CO₂, що є характерним для ароматичних кислот [8,9]. Наступна деградація скелету гетероциклу маловиражена і пов'язана з розривом по зв'язках С(10b)–N(1) та N(3)–N(4) і утворенням фрагментарного іону з *m/z* 206.

Фрагментарний іон $[Ф]^+$ (m/z 206) в подальшому елімінує частки HCN , C_6H_5CN та $C_6H_5CN_2$, утворюючи іони з m/z 179, 116, 104, 103, 90. Необхідно відзначити, що для сполуки **3.3** характерним є високоінтенсивний іон з m/z 91 (100,0%), який пояснюється класичним «бензильним розпадом», а саме утворенням стабільного тропілієвого іону [8]. Таким чином, наведений мас-розпад (ЕУ) дозволяє однозначно встановити приналежність речовин до [1,5-*c*]-ізомерного ряду [5,6,7].

З огляду на те, що в літературі відсутні будь-які дані щодо поведінки *N*-ацильних похідних **2.1–2.6** при нагріванні, нами в подальшому було досліджено процеси, що відбуваються при плавленні зазначених сполук та вивчено можливість застосування термолізу для проведення гетероциклізацій на їх основі [10,11].

В результаті дериватографічного дослідження 2-[(2-{3-(4'-метилфеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл}аніліно)карбоніл]бензойної кислоти (**2.6**) також було встановлено наявність дегідратації при нагріванні (рис. 1). Так, на початку процесу термолізу сполуки **2.6** на диференційній кривій ДТА спостерігаються екзотермічні мінімуми при 87 та 141°C. Останній екстремум характеризується різкою зміною маси зразка (7,82%), що пов'язано паралельними процесами плавлення та дегідратації. Важливо відзначити, що останній закінчується при температурі 150°C (крива ДТА). В подальшому при 261,5°C починається другий процес плавлення утвореної сполуки **3.5** (відповідний ендотермічному мінімуму на кривій ДТА). Подальше нагрівання приводить до деструкції зразка, яке супроводжується незначним ендотермічним мінімумом при 317°C. Отже, оптимальним режимом для проведення термолізу з метою одержання дегідратованого похідного можна вважати температурний інтервал 150 – 152±2°C.

При проведенні термолізу сполуки **2.6** (метод В) при зазначеній температурі було виділено речовину **3.5** з виходом 89%. При цьому також було встановлено, що синтезована речовина за своїми фізико-хімічними характеристиками була ідентична речовині **3.5**, яку було одержано методом циклоконденсації.

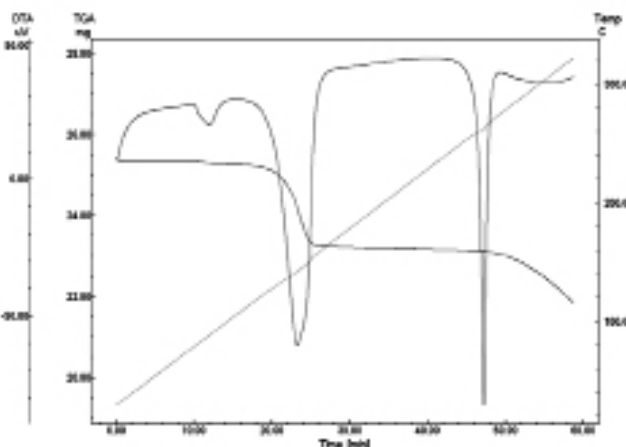


Рис. 1. Дериватограма сполуки **2.6**.

Таким чином, напрямок перебігу взаємодії [2-(5-*R*-2*H*-[1,2,4]тріазол-3-іл)-феніл]амінів (**1.1–1.9**) з фталевим ангідридом має свої особливості. Так, при проведенні реакції в м'яких умовах було виділено лише відповідні *N*-ацильні похідні (**2.1–2.7**, **3.1–3.8**), тоді як у жорстких умовах – відповідні 2-(2-*R*-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бензойні кислоти (**3.1–3.6**). Термічний аналіз сполук **2.6** дозволив обґрунтувати оптимальні температурні режими для синтезу відповідних гетероциклічних похідних.

Література

1. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. – М.: «Химия», 1968. – С. 452-453.
2. Ковтуненко В.А. Химия изоиндола / В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко // Успехи химии. – 1994. – 63(12). – С.1064-1086.
3. Карпенко О.В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразинохіназоліну та їх біологічна активність: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. хім. наук: спец. 02.00.03 / О.В. Карпенко. – Львів, 2004. – 23с.
4. Казыцына Н.А. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Н. А. Казыцына, Л. Б. Куплетская. – М.: Высш. шк., 1971. – 264 с.
5. Karpenko A.V. An Efficient and Convenient Synthesis of 2-Thio-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline and its Derivatives / Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Shishkina S.V., Shishkin O.V. // Monatshefte fur Chemie - Chemical Monthly. – 2006. – Vol.137, №12. – P.1543-1549.
6. Antipenko L.N. Synthesis of New 2-Thio-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline Derivatives and Its Antimicrobial Activity / Antipenko L.N., Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Katsev A.M. et al // Chem. Pharm. Bull. – 2009. – Vol. 57, №6. – P. 580-585.
7. Antipenko L.N. Synthesis, cytotoxicity by bioluminescence inhibition, antibacterial and antifungal activity of ([1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-ylthio)carboxylic acid amides / Antipenko L.N., Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Katsev A.M. et al // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2009. - Vol. 342. – P. 651-662.
8. Карпенко О.В. Термогравіметричні дослідження 4-(*N*-ацил)гідразинохіназолінів та гетероциклізацій на їх основі / Карпенко О.В., Коваленко С.І. // Вопросы химии и химической технологии. – 2006. – №5. – С.12-16.
9. Павлова С.С. Термический анализ органических и высокомолекулярных соединений / Павлова С.С., Журавлева И.В., Толчинский Ю.И. – М.: Химия, 1983. – 118 с.
10. Balo C. Synthesis and Evaluation of Adenosine Antagonist Activity of a Series of [1,2,4]Triazolo[1,5-*c*]quinazolines / C. Balo, C. Lopez, J.M. Brea, F. Fernandez, O. Saamano // Chem. Pharm. Bull. – 2007. – Vol. 55, № 3. – P. 372-375.

Відомості про авторів:

Литвиненко М.О., здобувач каф. фармацевтичної хімії, ЗДМУ.
 Волошина В.О., асистент каф. фармації Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського.
 Берест Г.Г., асистент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків ФПО, ЗДМУ.
 Коваленко С.І., д. фарм. н., професор, ЗДМУ.
 Синяк Р.С., д. фарм. н., професор-консультант каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків ФПО, ЗДМУ.
Адреса для листування: 69035, Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, тел.: 224-69-25; E-mail: kovalenkoserгий@gmail.com