

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

**ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ДНІПРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА**

**ДВНЗ “УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ”**



МАТЕРІАЛИ V ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

**“Теоретичні та експериментальні аспекти
сучасної хімії та матеріалів”**

10 квітня 2021

**Дніпро
“Середняк Т.К.”
2021**

**ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ КАРБОКСИВМІСНИХ ХІНАЗОЛІНІВ
ТА [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛІНІВ НА ОСНОВІ
АРИЛДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ**

Красовська Н.І., Ставицький В.В., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.

Запорізький державний медичний університет

пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя

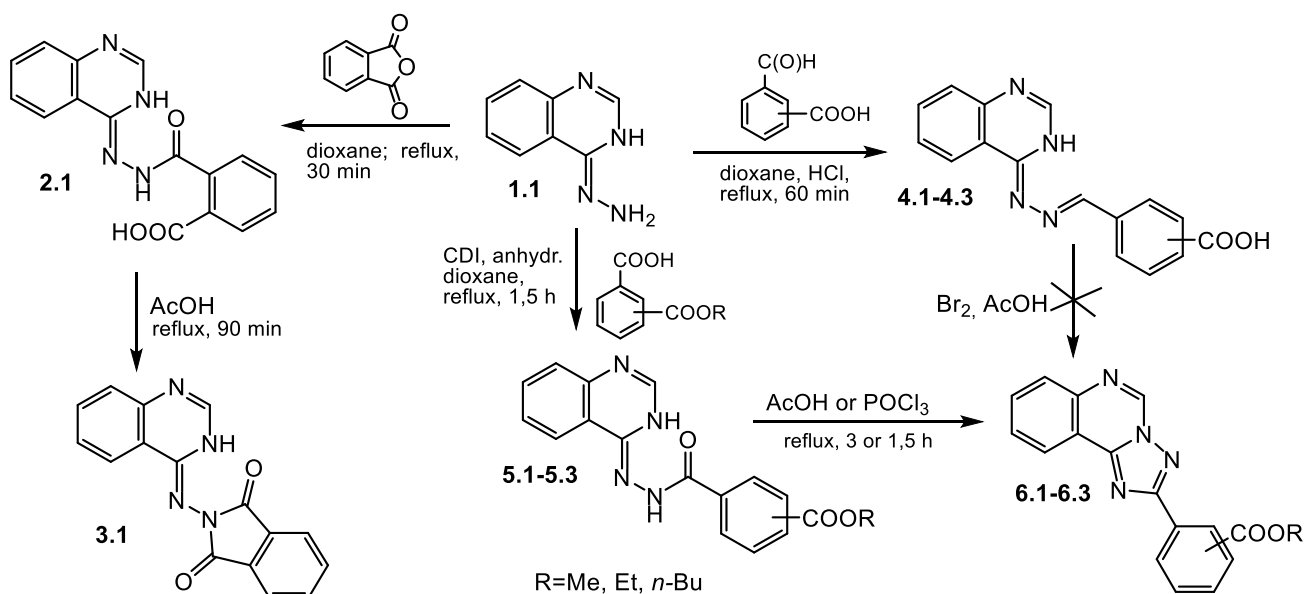
kovalenkosergiy@gmail.com

Ненаркотичні аналгетики та антифлогістики – лікарські засоби, які поєднують у своїй структурі ароматичний та гетероциклічний фрагменти з «фармакофорною» карбоксильною групою. Підходи до їх синтезу є досить оригінальними, проте складними та багатостадійними, а саме введення карбоксильної групи до базового циклу засноване, наприклад, на гідролізі нітрилів або Pd-каталізуємому карбонілюванні вторинних спиртів (ібупрофен), синтезі нафтилмагній броміду, його алкілюванню α -бромпропіонатом та гідролізі утвореного субстрату (напроксен) тощо [1]. Відносно прості методи введення карбоксильної групи, це взаємодія нуклеофілів з кетокарбоновими кислотами, а утворені гідразони легко формують гетероцикл з карбоксильною групою (індометацин) [1]. Раніше також показано, що 4-гідразинохіназолін в реакціях з ангідридами дикарбонових кислот формує гідразиди, які при гетероциклізації утворюють ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)алкілкарбонові кислоти. Останні є цікавими антифлогістичними, і що важливо, проявляють значну активність на експериментальній моделі «карагенінового» набряку у щурів [2]. Продовжуючи дослідження по спрямованому пошуку протизапальних агентів цікавим було сформулювати карбоксиарилвмісні хіназоліни і [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни та прослідкувати, яким чином впливає заміна алкілкарбоксильного на арилкарбоксильний фрагмент у гетарильній компоненті на даний вид активності.

Отже, метою дослідження є синтез карбоксиарилвмісних хіназолінів та [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів на основі арилдикарбонових кислот.

Встановлено, що 4-гідразінохіназолін (**1.1**) взаємодіє з фталевим ангідридом з утворенням гідразиду (**2.1**), який при гетероциклізації очікувано формує більш енергетично вигідну ізоіндольну систему (**3.1**, схема). Безперечно, що застосування у даній реакції активованих *тере*- та *ізофталевих* кислот приводить до утворення суміші *моно*- та *біс*-хіназолінгідразидів відповідних кислот, а їх гетероциклізація, очевидно, до формування 1,3(4)-*біс*-([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]-хіназолін-2-іл)бензенів. Проте, синтез останніх не проводився, так як не був метою представленої роботи.

Схема



З врахуванням зазначеного, нами проведена спроба синтезу ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)арилкарбонових кислот через відповідні гідразони (**4.1**). Останні легко формуються при взаємодії **1.1** з відповідними формілбензойними кислотами (схема). Проте, їх окислювальна гетерециклізація також виявилась не вдалою, у всіх випадках утворюється важко ідентифікована суміш продуктів реакції. З врахуванням цього, синтез сполук **6** проведено взаємодією 4-гідразінохіназоліну (**1.1**) з активованими моноестерами арилдикарбонових кислот (фталевою, *тере*- та *ізофталевою* кислоти). При цьому утворюються відповідні гідразиди **5.1-5.3**, які за умов кислотного каталізу піддаються рециклізаційній ізомеризації з утворенням відповідних алкіл 2-(3-, 4-)-([1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензоатів з задовільними виходами [3]. Останні є

досить цікавими об'єктами для подальшої модифікації, так як піддаються реакції нуклеофільної деградації [4].

Будове сполук **2-6** підтверджено за допомогою елементного аналізу і спектральних даних. Так, на користь утворення сполук **2-4** вказує наявність в ЯМР ^1H спектрах уширених однопротонних синглетів NH -групи (положення 3) хіназолінового циклу [3]. Крім того, сполуки **2** та **5** додатково характеризуються подвоєними однопротонними синглетами $-\text{NHC}(\text{O})$ -групи (гідразин-гідразонна таутомерія) при 10,29-9,90 м.ч.. Синглет азометинового протону у сполук **4** проявляється при 9.19-м.ч. Значний парамагнітний зсув протонів у сполуках **6**, у порівнянні з попередніми, вказує на утворення s -триазолохіназоліну. Зокрема, характеристичний синглет Н-5 спостерігається в області 9,24-9,68 м.ч. [3], тобто відбувається його зсув у слабкі поля приблизно на 1,5 м.ч. на відміну від сигналу Н-2 у сполуках **2-5**. Отже, у результаті дослідження встановлені деякі закономірності перебігу взаємодії 4-гідразинохіназоліну з арилдикарбоновими кислотами та вивчені обмеження, пов'язані з використанням даних реагентів, а також запропоновано методи синтезу цільових сполук.

Література

1. Lou Y., Zhu J. Carboxylic Acid Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Bioactive Carboxylic Compound Classes: Pharmaceuticals and Agrochemicals, First Edition. Edited by Clemens Lamberth and Jurgen Dinges, 2016: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: P. 221-235.
2. Krasovska N., Stavytskyi V., Nosulenko I. et al. (2021). Quinazolin-containing hydrazides of dicarboxylic acids and products of their structural modification – novel class of anti-inflammatory agents. *Acta Chimica Slovenica*, 68, DOI: 10.17344/acsi.2020.6440.
3. Kovalenko S. I., Antypenko L. M., Bilyi A. K. et al. (2013). Synthesis and anticancer activity of 2-alkyl(alkaryl-, aryl-, heteryl)-[1,2,4]triazolo[1,5- c]quinazolines. *Scientia Pharmaceutica*. 81(2): 359-391. DOI: 10.3797/scipharm.1211-08
4. Kholodnyak S. V., Schabelnyk K.P., Shernova G.O. et al. (2015). Hydrolytic cleavage of pyrimidine ring in 2-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5- c]-quinazolines: physico-chemical properties and hypoglycemia activity of the synthesized compounds. *NEWS OF PHARMACY*. 3(83): 9-17. DOI: 10.24959 / nphj.15.2054.

Шумейко О.Є.

Регіоселективність алкілювання азолів. бензилювання індазолу в умовах трансфазного каталізу 141

Шупенюк В.І., Тарас Т.М., Сабадах О.П., Лучкевич Є.Р.,

Матківський М.П., Храбатин Ю.А.

Визначення антимікробної активності 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону 142

Серов Д.І., Джулай І.В., Швиденко К.В., Назаренко К.Г.,

Швиденко Т.І., Костюк О.М.

α-Арилювання нітрilів 2-фторопіридинами 144

Бутенко Э.О.

Использование столбчатых глин в гетерогенном катализе 146

Кошель Н.Д., Кошель С.А., Герасіка Н.С., Левченко Е.П.,

Черваков О.В.

Фізико-хімічні властивості іонної рідини на основі діетаноламіну і борної кислоти 149

Красовська Н.І., Ставицький В.В., Воскобойнік О.Ю.,

Коваленко С.І.

Особливості формування карбоксивмісних хіназолінів та [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів на основі арилдикарбонових кислот 153

Куваева З.И., Каранкевич Е.Г., Шахаб С.Н., Маркович М.М.

Физико-химические и фармакокинетические характеристики n-2-(4-ацетилтиазоло-[5,4-b]индолил) моноамида малеиновой кислоты 156

Бородкін Я.С., Шермолевич Ю.Г.

Хімічні властивості 5,5'-сульфонілбіс(4-дифлуорметил)-1-метил-1h-піразолу) 160

Василькевич О.І., Коцій І.В.

Доцільність використання третинних субстратів в якості реперів для визначення кінетичних параметрів іонізуючої здатності розчинників (Y) 161

Клімко Ю.Є.

Синтез каркасних кетоксимів з кетонів та гідроксиламін-о-сульфо кислоти 164