

ОСОБЛИВОСТІ ТЕРМОЛІЗУ ЕСТЕРІВ {[2R-(3H)-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН]ГІДРАЗОНО}]- α -(β -, γ -)- КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

© Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І., 2008

Здійснений дериватографічний аналіз естерів {[2R-(3H)-хіназолін-4-іліден]гідразоно}]- α -(β -, γ -)-карбонівих кислот дав змогу обґрунтувати оптимальні температурні режими термічного синтезу. Результатом термолізу естерів є відповідні гетероциклічні системи з хіназоліновим каркасом.

Derivatographic analysis of esters {[2R-(3H)-quinazoline-4-yliden]hydrazono}]- α -(β -, γ -)-carboxylic acids was carried out, it enabled to vindicate the optimal temperature conditions of thermal synthesis. As a result of thermolysis of esters corresponding heterocyclic systems with quinazoline carcass was formed.

Під термолізом у хімії, як правило, розуміють розклад органічної сполуки під час нагрівання, але останнім часом все більше уваги приділяється термолізу як методу препаративної органічної хімії, а саме термолітичному формуванню гетероциклічних систем [1–3]. Однак існують фактори, які не дають змоги впровадити методи термолізу в практику органічного синтезу, насамперед, це проблема вибору умов проведення реакції (температура та тривалість процесу), що пояснюється дуже вузьким температурним інтервалом, у якому проходять перетворення, та можливістю деструкції речовини. Отже, необхідне дослідження процесів, що відбуваються при підвищеній температурі, принаймні на модельних сполуках. Як правило, подібні дослідження реалізуються за допомогою дериватографічних методів, які дають змогу вивчити зміну маси та термічні ефекти за сталого підвищення температури. Результати таких експериментів допомагають визначити як можливість застосування термолізу для того чи іншого випадку, так і підібрати адекватні умови ведення реакції.

Попередніми дослідженнями було показано, що 2-[(3H)-хіназолін-4-іліден]гідразиди моноалкіл- (арил-, гетерил-) карбонівих та диалкілкарбонівих кислот під час термолізу формують відповідні 2-алкіл-(карбоксіалкіл-, арил-, гетерил-)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни [3, 4]. Було встановлено, що дегідратація досліджуваних речовин супроводжується рециклізаційною ізомеризацією за типом перегрупування Діброта. В літературі відсутні дані щодо поведінки естерів {[3H)-хіназолін-4-іліден]гідразоно}- α -(β -, γ -)-карбонівих кислот під час нагрівання. Враховуючи вищенаведене, метою цієї роботи було дослідження процесів, які відбуваються при плавленні зазначених естерів та вивчення можливості застосування термолізу для здійснення гетероциклізацій на їх основі.

Відомо, що 2-R-2-{[(3H)-хіназолін-4-іліден]гідразоно}оцтові кислоти та їхні естери в умовах кислотного та основного каталізу замість очікуваних 3-R-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хіназолін-2-онів утворюють [2,3-с]-ізомерні серії, тобто цей процес супроводжується рециклізаційною ізомеризацією за Дібротом [4-7]. Розширюючи синтетичний потенціал одержання відповідних триазінохіназолінових систем методом термолізу, нами були здійснені дериватографічні дослідження естерів 2-R-2-{[(3H)-хіназолін-4-іліден]гідразоно}оцтових кислот (1.1, 1.2) (рис. 1, 2). Аналіз одержаних дериватограм підтверджує факт циклізації сполук 1.1, 1.2 при нагріванні. Так, під час нагрівання сполук 1.1 та 1.2 на кривій ДТА спостерігаються екзотермічні мінімуми при 150 та 185 °С відповідно, останній відповідає температурі їхнього плавлення і не супроводжується зміною маси зразка. Після цього для сполуки 1.1 при 185–270 °С (втрата маси становить близько 46 а.о.м., 17,8 %) та для сполуки 1.2 при 200–275 °С (втрата маси становить також близько 46 а.о.м., 14,28 %) відбувається відщеплення молекули етанолу. Мінімум на кривій ДТГ для сполуки 1.1 в інтервалі 185–270 °С та сполуки 1.2 в інтервалі 200–275 °С характеризує циклізацію у відповідні

триазинохіназолінові системи (2.1, 2.2). 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.

Враховуючи той факт, що Shaban M.A.E. та інші [8] використовували естер 1.4 для синтезу 5-метил-2-(хіназолін-4-іл)-1,2-дигідропіразол-3-ону термолізом, нами були виконані дериватографічні дослідження сполуки 1.5 з метою синтезу аналогічних систем піразолових систем з хіназоліновим каркасом (рис. 3). Аналіз одержаних дериватограм підтверджує факт циклізації сполуки 1.5. Так, під час нагрівання досліджуваної речовини на кривій ДТА спостерігаються ендотермічні мінімуми при 190°, який відповідає температурі плавлення. Втрата маси для сполуки 1.5 при 180–210 °С становить близько 46 а.о.м. (14,77 %) і є наслідком відщеплення молекули етанолу. Незначний мінімум на кривій ДТГ для сполуки 1.5 в інтервалі 225–250 °С характеризує циклізацією її у похідні піразолону-3. Подальше підвищення температури призводить до повної деструкції зразка, що характеризується мінімумами на кривих ТГ та ДТГ та максимумом на ДТА при 300–455 °С.

Аналіз дериватограми естеру 1.6 показав, що на кривій ДТА спостерігаються мінімум при 175 °С (температура плавлення) та максимум при 280 °С (деструкція). Важливо відмітити, що згідно з кривими ТГ та ДТГ деструкція молекули розпочинається з температури 245 °С і закінчується – 400 °С (рис. 2.5).

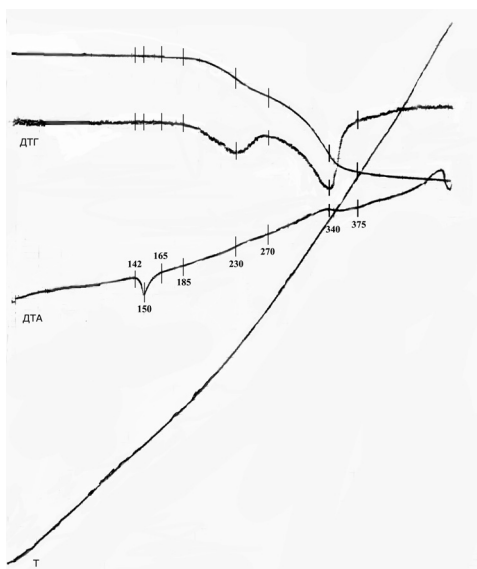


Рис. 1. Дериватограма сполуки 1.1

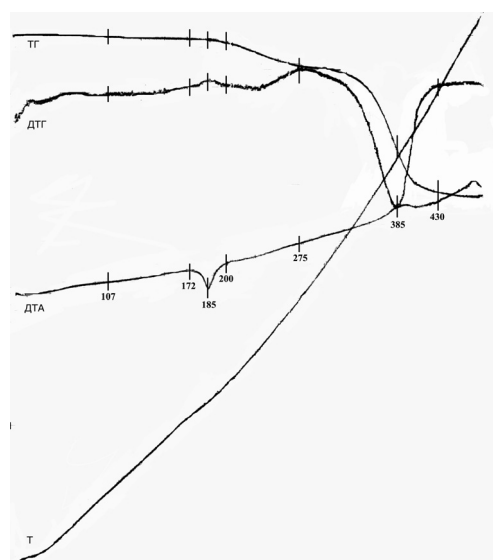


Рис. 2. Дериватограма сполуки 1.2

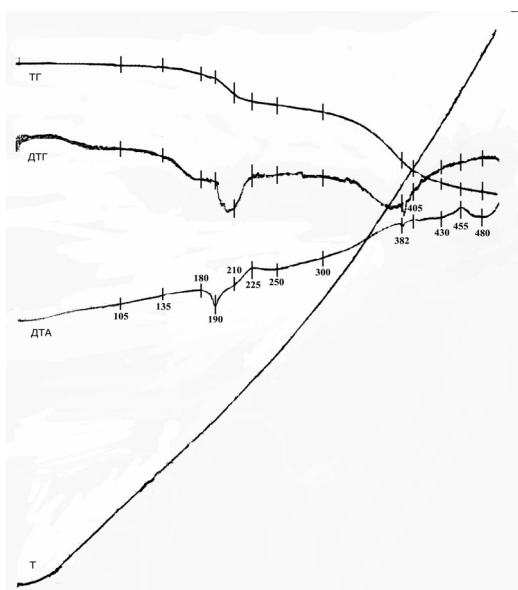


Рис. 3. Дериватограма сполуки 1.5

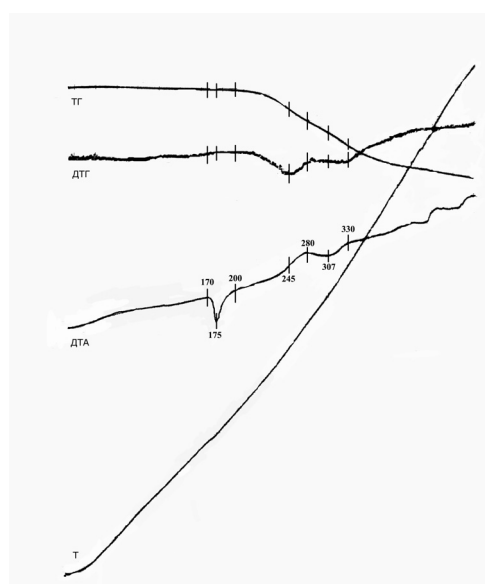
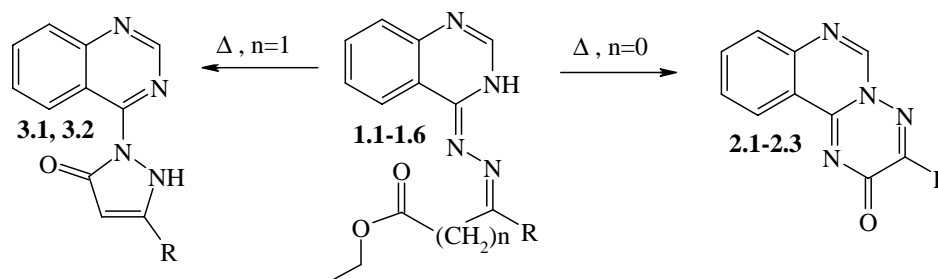


Рис. 4. Дериватограма сполуки 1.6

Термоліз сполук 1.1-1.7 показав, що естери 2-*R*-2-[[*(3H)*-хіназолін-4-іліден]гідразоно]оцтових кислот (1.1–1.3) в результаті термолізу формуються відповідні триазинохіназолінові системи (2.1-2.3, схема). Для доведення можливості рециклізаційної ізомеризації [1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-2-онів у [2,3-*c*]-ізомерні серії нами детально проаналізовано фізико-хімічні константи сполук 2.1–2.3 порівняно із відповідними 3-*R*-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онами які одержані за відомими методами [4, 5, 7]. Порівняльний аналіз хроматомас- та ПМР-спектрів сполук, отриманих альтернативними методами, показав, що вони мають подібний час утримування та зсуви характеристичних протонів (H-6) та вуглецю (C-6, C-11a, C-11b). Крім того, зазначені сполуки мають подібний напрямок фрагментації молекулярного іона, а саме розрив зв'язків C(2)-C(3) та N(4)-N(5) з утворенням характеристичного іона з *m/z* 171 (100 % інтенсивність).

Схема



1.1 R=Me, n=0; 1.2 R=Ph, n=0; 1.3 R=thienyl-2, n=0; 1.4 R=Me, n=1; 1.5 R=Ph, n=1;
1.6 R=p-MePh, n=2; 2.1 R=Me; 2.2 R=Ph; 2.3 R=thienyl-2; 3.1 R=Me; 3.2 R=Ph

Що стосується термолізу сполук 1.4–1.5 (схема), у такому разі при визначеній температурі утворюються відповідні 5-*R*-2-(хіназолін-4-іл)-1,2-дигідропіразол-3-ону (3.1, 3.2). Аналіз даних ¹H ЯМР-спектрів сполук 3.1, 3.2 показав наявність характеристичних синглетних протонів H-2 при 12,20–11,03 м.ч. та H-4 5,60–4,98 м.ч. піразолонового гетероциклу. Важливо відзначити, що естер 4-(*n*-толіл)-4-[[3*H*-хіназолін-4-іліден]гідразоно]бутанової кислоти (1.6), у ході термолізу за даними хроматомас-спектрів утворює не ідентифіковані низько- та високомолекулярні продукти, тобто вихідна сполука зазнає деструкції, що також узгоджується з даними дериватографічних досліджень.

Експериментальна частина. Термогравіметричний аналіз здійснювали на дериватографі Q-1000. Швидкість нагрівання 10°/хв від 25 до 500 °С на повітрі, швидкість самописця 5 мм/хв. Еталоном слугував прожарений оксид алюмінію. Вага зразків становила 28,5 мг (сполука 1.1), 31,0 мг (1.2), 35,0 мг (1.5), 30,0 мг (1.6). Записували криві Т, ТГ, ДТГ, ДТА. Крива Т – зміна температури, ТГ – зміна маси, ДТГ – диференційна крива зміни маси, ДТА – диференційна крива зміни теплових ефектів. Чутливість: ДТА – 1 мВ/мм, ДТГ – 4 мВ/мм, Т – 2°/мм. Хроматомас-спектральні дослідження виконували на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, хроматографічна колонка Eclipse XDB-C18 2,1м×30 мм. Спосіб іонізації – хімічна іонізація за атмосферного тиску (APCI). Дані елементного аналізу на вміст азоту відповідають розрахованим (±0,3%). ПМР спектри знімалися на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу Mercury 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Мас-спектри одержано на приладі Varian 1200L, іонізація електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка.

Етилові естери [(3*H*-хіназолін-4-іліден]гідразоно]α-(β-, γ)-карбонових кислот (1.1-1.6), 3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они (2.1-2.3), 5-*R*-2-(хіназолін-4-іл)-2,4-дигідропіразол-3-они (3.1, 3.2) синтезовано за відомими методами та з константами, які відповідають літературним даним [4-8].

Термоліз, загальна методика: 0,005 моля етилових естерів {[2*R*-(3*H*)-хіназолін-4-іліден]гідразоно}α-(β-, γ)-карбонових кислот (1.1-1.6) нагрівають 30 хв за відповідної температури (1.1 – при 220±2,5 °С, 1.2 – при 220±2,5 °С, 1.3 – при 200±2,5 °С, 1.4 – 180±2,5 °С, 1.5 – при 200±2,5 °С, 1.6 – при 195±2,5 °С). Плав після охолодження до кімнатної температури розчиняють в пропанолі-2 (2.1), діоксані (2.2, 2.3), в метанолі (3.1, 3.2) і відфільтровують. Перекристалізують із діоксану (2.1-2.3), метанолу (3.1, 3.2) та сушать.

3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.1). Вихід: 0,5 г (47,2%); Т.пл. 242–244°C; ¹H ЯМР (δ, ppm): 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, CH₃); ¹³C ЯМР (δ, ppm): 161,3 (2-C), 156,5 (3-C), 152,1 (11b-C), 144,5 (6-C), 144,3 (7a-C), 135,8 (9-C), 129,5 (11-C), 128,2 (10-C), 125,8 (8-C), 120,2 (11a-C), 18,1 (CH₃); МС (APCI): m/z = 213; C₁₁H₈N₄O, розраховано (%), N 26,40; знайдено (%); N 26,38.

3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.2). Вихід: 0,87 г (63,4%); Т.пл. 246–248°C; ¹H ЯМР (δ, ppm): 9,09с (1H, H-6), 8,59дд (1H, H-11, ³J = 8,1, ⁴J = 0,8), 8,21д (2H, H², H⁶ Ph, ³J = 8,2, ⁴J = 1,2), 8,05дт (1H, H-9, ³J = 8,2, ⁴J = 1,3), 7,95д (1H, H-8, J = 8,0), 7,83дт (1H, H-10, ³J = 8,0, ⁴J = 0,8), 7,58м (3H, H-3, H-4, H-5 Ph); ¹³C ЯМР (δ, ppm): 160,4 (2-C), 151,7 (3-C), 151,3 (11b-C), 144,7 (6-C), 144,2 (7a-C), 135,9 (9-C), 132,2 (1-C_{фен}), 131,7 (4-C_{фен}), 129,8 (2, 6-C_{фен}), 129,7 (11-C), 128,7 (3, 5-C_{фен}), 128,2 (10-C), 125,9 (8-C), 119,8 (11a-C); МС (APCI): m/z = 275; МС (ЕУ), m/z (I%): 275 (4,7), 274 (M⁺, 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); C₁₆H₁₀N₄O, розраховано (%), N 20,43; знайдено (%); N 20,43.

3-(Тієніл-2)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (2.3). Вихід: 0,43 г (31,1%); Т.пл. 279–280°C; ¹H ЯМР (δ, ppm): 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); ¹³C ЯМР (δ, ppm): 159,4 (2-C), 151,1 (3-C), 146,7 (11b-C), 144,4 (6-C), 144,1 (7a-C), 135,8 (9-C), 134,4 (2-C_{тіоф}), 133,6 (3-C_{тіоф}), 133,0 (4-C_{тіоф}), 129,7 (11-C), 128,6 (5-C_{тіоф}), 128,3 (10-C), 125,9 (8-C), 120,0 (11a-C); МС (APCI): m/z = 281; МС (ЕУ), 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); C₁₄H₈N₄OS, розраховано (%), N 19,97; знайдено (%); N 19,99.

5-Метил-2-(хіназолін-4-іл)-2,4-дигідропіразол-3-он (3.1). Вихід: 0,68 г (60,17%), Т. пл. 275–277°C, ¹H ЯМР (δ, ppm): 11,03с (1H, 2-NH), 7,00–6,98м (5H, H-2, H-5, H-6, H-7, H-8 Quin), 4,98с (1H, H-4 Pyrazol), 2,37с (3H, CH₃); МС (APCI): m/z = 227 (MH⁺); C₁₂H₁₀N₄O, розраховано: N, 24,76; знайдено: N, 24,82.

5-Феніл-2-(хіназолін-4-іл)-2,4-дигідропіразол-3-он (3.2). Вихід: 0,25 г (29%), Т. пл. 238–240°C, ¹H ЯМР (δ, ppm): 12,20с (1H, 2-NH), 8,30–7,32м (10H, H-2, H-5, H-6, H-7, H-8 Quin, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 Ph), 5,60с (1H, H-4 Pyrazol); МС (APCI): m/z = 289 (MH⁺); C₁₇H₁₂N₄O, розраховано: N, 19,43; знайдено: N, 19,19.

1. Павлова С.С., Журавлева И.В., Толчинский Ю.И. Термический анализ органических и высокомолекулярных соединений. – М.: Химия, 1983. – 118 с. 2. Євтіфєєва О.А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-заміщених 4-гідрокси-2-оксохінолінів. Автореф. дис... канд. фармац. наук. – Харків, 1999. – 19 с. 3. Карпенко О.В., Коваленко С.І. Термогравіметричні дослідження 4-(N-ацил)гідразінохіназолінів та гетероциклізації на їх основі / Вопросы химии и химической технологии. – 2006. – №5. – С.12–16. 4. Карпенко О.В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразінохіназоліну та їх біологічна активність. Автореф. дис... канд. хім.наук. – Львів, 2007. – 22 с. 5. A new one-step synthesis of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolines / Oleksandr V. Karpenko, Serhiy I. Kovalenko, Oleksiy O. Chekotylo, Svitlana V. Shyshkyna // Heterocycles. – 2007. – Vol. 71, Issue 3, P. 619–626. 6. Коваленко С.І., Воскобойнік О.Ю., Карпенко О.В. Естери α-(β-, γ)-кетокарбонових кислот в реакціях з 2-R-4-гідразінохіназолінами // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т.5. – Випуск 4(20). – С.54–62. 7. [(2-R-3H-хіназолін-4-ілден)гідразоно]-α-(β-, γ)карбонові кислоти та їх естери в реакції амінолізу / С.І. Коваленко, О.Ю. Воскобойнік, О.В. Карпенко, І.В. Омельченко, О.В. Шишкин, Н.О. Нестерова, Д.Ю. Скоріна // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т.6. – Випуск 1(21). – С.25–32. 8. Shaban M.A.E., Taha M.A.M., Nasr A.Z. Synthesis of 1,2,4-triazino[4,3-c]quinazolines and 4-(pyrazol-1-yl)quinazolines // Heterocycl. Commun. – 1998. – Vol. 4, №5. – P. 473–478.