



А. К. Білий, С. І. Коваленко, О. М. Камішний, Н. М. Поліщук

ЕФЕКТИВНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ 2-ГЕТАРИЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-С]ХІНАЗОЛІН-5(6Н)-ОНІВ ТА ЇХНЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: гетероциклізація, [2-(3-гетарил-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни, 2-гетарил-6Н-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-они, протимікробна та протигрибкова активність.

Розроблено ряд ефективних методів синтезу 2-гетарил-6Н-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-онів на основі реакції гетероциклізації [2-(3-гетарил-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]амінів із N, N-карбонілдімідазолом, хлороетилкарбонатом, арилізоціанатами. Встановлено, що найбільш препаративним методом синтезу кінцевих продуктів є взаємодія [2-(3-гетарил-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]амінів з арилізоціанатами. Будову синтезованих сполук підтверджено елементним і спектральними методами аналізу. Наведено результати досліджень синтезованих сполук на протимікробну та протигрибкову активність.

Эффективные методы синтеза 2-гетарил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-онов и их антибактериальная активность

А. К. Бильи, С. И. Коваленко, А. М. Камышный, Н. Н. Полищук

Разработан ряд эффективных методов синтеза 2-гетарил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-онов на основе реакции гетероцикллизации [2-(3-гетарил-[1,2,4]триазол-5-ил)фенил]аминов с N, N-карбонилдиимидазолом, хлороэтилкарбонатом, арилизоцианатами. Установлено, что наиболее препаративным методом синтеза конечных продуктов является взаимодействие [2-(3-гетарил-[1,2,4]триазол-5-ил)фенил]аминов с арилизоцианатами. Строение синтезированных соединений подтверждено элементными и спектральными методами анализа. Приведены результаты исследований синтезированных соединений на противомикробную и противогрибковую активность.

Ключевые слова: гетероциклізація, [2-(3-гетарил-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни, 2-гетарил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6Н)-они, протимікробна та протигрибкова активність.

Effective methods of synthesis of 2-hetaryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-ones and their antibacterial activity

A. K. Bilyi, S. I. Kovalenko, O. M. Kamyshnyi, N. M. Polishchuk

A number of efficient methods for the synthesis 2-hetaryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-ones by the heterocyclization of [2-(3-hetaryl-[1,2,4]triazol-5-yl)phenyl]amines with N, N-carbonyldiimidazole, ethyl carbonochloridate, arylisocyanates were developed. It was shown that the most effective method for synthesis of 2-hetaryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-ones is the reaction of [2-(3-hetaryl-[1,2,4]triazol-5-yl)phenyl]amines with Aryl Isocyanates. The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis and spectroscopic methods. The results of studies of the synthesized compounds for antimicrobial and antifungal activity were showed.

Key words: heterocyclization, [2-(3-hetaryl-[1,2,4]triazol-5-yl)phenyl]amines, 2-hetaryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-ones, antimicrobial and antifungal activity.

Заміщені хіназоліни та їхні конденсовані аналоги є перспективними об'єктами для раціонального дизайну біологічно активних сполук як прототипів інноваційних лікарських засобів. Це зумовлено тим, що хіназоліновий фрагмент є структурним елементом багатьох природних алкалоїдів [1–3], а синтетичні речовини з відзначеним фрагментом характеризуються різноманітною біологічною активністю і широко застосовуються у медичній практиці [4]. Описані у спеціалізованій літературі способи побудови заміщених [1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолінів включають кілька підходів: аелювання тріазолового циклу до хіназолінового фрагмента; формування піримідинового циклу на тріазольному фрагменті; одночасне формування як піримідинового, так і тріазольного циклу [5–13]. Незважаючи на різноманітність методів синтезу заміщених [1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолінів, їм притаманна низка недоліків, пов'язаних із доступністю реагентів, екологічністю процесу та виходами цільових продуктів.

МЕТА РОБОТИ

З метою пошуку біологічно активних речовин розробили ряд оригінальних підходів до синтезу 2-гетарил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6Н)-онів, що базується на

взаємодії [2-(3-гетарил-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]амінів із рядом електрофільних реагентів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальна хімічна частина. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним методом на приладі «Stuart Scientific SMP30». Елементний склад сполук визначали за допомогою елементного аналізатора «ELEMENTAR vario EL cube». Кількісно визначали компоненти на детекторі з теплопровідності (TCD). Процентний вираз елементного складу розраховували за величиною відповідних сигналів детектора й калібрувальними кривими. Відсоток похибки становить $\pm 0,3\%$. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі «Bruker Alpha» в області $7500\text{--}400\text{ см}^{-1}$ із використанням приставки ATR (пряме введення речовини). ЯМР-спектри – на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Mercury 400», розчинник DMSO- D_6 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри знімали на високоефективному рідинному хроматографі «Agilent 1100 Series», оснащеному діодно-матричним і мас-селективним детектором «Agilent LC/MSD SL». Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Режим іонізації – одночасне сканування позитивних і негативних іонів у діапазоні мас $80\text{--}1000\text{ m/z}$.



Синтез [2-(3-гетарил-[1,2,4]триазол-3-іл)феніл]амінів (1.1-1.7) здійснено за відомими методами, з константами, які відповідають даним фахової літератури [14].

Загальний метод синтезу 2-гетарил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-онів (2.1-2.7)

Метод А. До суспензії 0,01 моль відповідного [2-(3-(фуран-2-іл)-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміну (1.1) в 20 мл ДМФА додають 1,78 г (0,011 моль) N,N-карбонілдімідазолу, реакційну масу кип'ять протягом 4 годин. Розчин охолоджують, вливають у воду і підкисляють хлористоводневою кислотою до pH=2-3. Осад сполуки 2.1 фільтрують і сушать. Сполуку 2.1 дворазово кристалізують із суміші ДМФА-вода.

Метод Б. До суспензії 0,01 моль відповідного [2-(3-гетарил-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміну (1.1-1.7) та 0,83 г (0,01 моль) натрію ацетату в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають краплями протягом 10 хв під час перемішування на магнітній мішалці 1,19 г (0,011 моль) хлороетилкарбонату. Після додавання реактиву реакційну суміш кип'ять протягом 4 годин. Розчин охолоджують, вливають у воду і підкисляють хлористоводневою кислотою до pH=2-3. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать.

Метод В. До суспензії 0,01 моль відповідного [2-(3-гетарил-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміну (1.1-1.7) в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,01 моль відповідного арилізодіанату. Реакційну суміш кип'ять протягом 4 годин. Розчин охолоджують, вливають у воду і підкисляють хлористоводневою кислотою до pH=2-3. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать.

Метод Г. Суспензії 0,01 моль відповідної N-арил-N'-[2-[3-гетарил-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл]сечовини (3.1-3.5) в 20 мл льодяної оцтової кислоти кип'ять протягом 4 годин. Розчин охолоджують, вливають у воду і підкисляють хлористоводневою кислотою до pH=2-3. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать.

2-(Фуран-2-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-он (2.1). Вихід: 54,0% (метод А), 82,0% (Метод Б), 87,0% (Метод В), 89,0% (Метод Г); Т. пл. >300°C; ІЧ, см⁻¹: 3246, 3183, 3118, 3059, 3002, 2918, 2849, 1724, 1618, 1592, 1555, 1513, 1478, 1427, 1399, 1375, 1337, 1318, 1274, 1244, 1214, 1195, 1179, 1156, 1115, 1075, 1016, 978, 910, 884, 819, 754, 742, 688, 646, 625; ¹H-ЯМР, δ = 12.35 (с, 1H, NH), 8.21 (д, 1H, J = 7.9, H-10), 7.97 (д, 1H, H-5_{фур.}), 7.73 (т, 1H, J = 7.3, H-8), 7.47 (д, 1H, J = 8.3, H-7), 7.42 (т, 1H, J = 7.6, H-9), 7.26 (д, 1H, J = 3.3, H-3_{фур.}), 6.75 (д, 1H, H-4_{фур.}); LC-MS, m/z = 253 [M+1]; Емпірична формула C₁₃H₈N₄O₂, Вираховано, %: C 61,90, H 3,20, N 22,21; Знайдено, %: C 61,93, H 3,25, N 22,25.

2-(Фуран-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-он (2.2). Вихід: 92,8% (Метод Б), 93,4 % (Метод В), 98,3% (Метод Г); Т. пл. >300°C; ІЧ, см⁻¹: 3121, 3056, 2990, 2926, 1724, 1619, 1593, 1559, 1516, 1478, 1443, 1402, 1377, 1340, 1312, 1269, 1213, 1169, 1145, 1072, 987, 920, 872, 847, 809, 799, 756, 742, 732, 689; ¹H-ЯМР, δ = 8.31 (с, 1H, H-2_{фур.}), 8.17 (д, J = 7.9, 1H, H-10), 7.69 (с, 1H, H-5_{фур.}), 7.59 (т, J = 7.7, 1H, H-9), 7.46 (д, J = 8.1, 1H, H-7), 7.30 (т, J = 7.5, 1H, H-8), 7.06 (с, 1H, H-4_{фур.}); ¹³C ЯМР, δ = 158.58 (C-2), 153.63 (C-5), 145.34 (C-10b), 144.25 (C-2_{фур.}), 143.96 (C-5_{фур.}), 137.57 (C-6a), 133.26 (C-8), 124.59 (C-10), 124.04 (C-9), 117.92 (C-7), 116.55

(C-4_{фур.}), 110.68 (C-3_{фур.}), 109.41 (C-10a); LC-MS, m/z = 253 [M+1]; Емпірична формула C₁₃H₈N₄O₂, Вираховано, %: C 61,90, H 3,20, N 22,21; Знайдено, %: C 61,94, H 3,22, N 22,20.

2-(Тіофен-2-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-он (2.3). Вихід: 56% (Метод Б), 94,5% (Метод В), 95,4 % (Метод Г); Т. пл. >300°C; ІЧ, см⁻¹: 3079, 3053, 2985, 2883, 2773, 1724, 1682, 1651, 1624, 1594, 1548, 1476, 1465, 1441, 1384, 1337, 1325, 1314, 1293, 1260, 1209, 1158, 1113, 1095, 1075, 1039, 1001, 952, 940, 911, 874, 839, 752, 729, 704, 684, 644; ¹H-ЯМР, δ = 12.35 (с, 1H, NH), 8.23 (д, J = 7.8, 1H, H-10), 7.87 (д, J = 2.2, 1H, H-5_{тіоф.}), 7.64 (м, 2H, H-9 H-3_{тіоф.}), 7.48 (д, J = 8.1, 1H, H-7), 7.37 (т, J = 7.5, 1H, H-8), 7.20 (т, J = 3.4, 1H, H-4_{тіоф.}); LC-MS, m/z = 269 [M+1]; Емпірична формула C₁₃H₈N₄OS, Вираховано, %: C 58,20, H 3,01, N 20,88, S 11,95; Знайдено, %: C 58,21, H 3,05, N 20,85, S 11,93.

2-(Тіофен-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-он (2.4). Вихід: 72% (Метод Б), 90,5% (Метод В), 91,4 % (Метод Г); Т. пл. >300°C; ІЧ, см⁻¹: 3106, 3081, 3053, 2986, 2934, 2902, 2877, 2842, 2774, 1733, 1625, 1594, 1552, 1517, 1477, 1464, 1442, 1413, 1381, 1356, 1324, 1297, 1264, 1213, 1158, 1114, 1104, 1067, 1037, 1006, 978, 954, 914, 885, 861, 839, 813, 800, 757, 726, 699, 682, 611; ¹H-ЯМР, δ = 12.32 (с, 1H, NH), 8.22 (м, 2H, H-10 H-2_{тіоф.}), 7.78 (д, J = 3.9, 1H, H-5_{тіоф.}), 7.68-7.55 (м, 2H, H-9 H-4_{тіоф.}), 7.49 (д, J = 8.1, 1H, H-7), 7.37 (т, J = 7.4, 1H, H-8); ¹³C ЯМР, δ = 160.44 (C-2), 153.65 (C-5), 144.34 (C-10b), 137.66 (C-6a), 133.20 (C-8), 132.42 (C-5_{тіоф.}), 128.23 (C-2_{тіоф.}), 127.12 (C-4_{тіоф.}), 126.71 (C-10), 124.61 (C-9), 123.99 (C-7), 116.61 (C-3_{тіоф.}), 110.77 (C-10a); LC-MS, m/z = 269 [M+1]; Емпірична формула C₁₃H₈N₄OS, Вираховано, %: C 58,20, H 3,01, N 20,88, S 11,95; Знайдено, %: C 58,2, H 3,05, N 20,85, O 5,95, S 11,95

2-(Бензофуран-2-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-он (2.5). Вихід: 91,0% (Метод Б), 95,3% (Метод В), 96,1 % (Метод Г); Т. пл. >300°C; ІЧ, см⁻¹: 2917, 2849, 1738, 1633, 1619, 1559, 1536, 1471, 1428, 1386, 1372, 1345, 1319, 1300, 1273, 1257, 1222, 1183, 1146, 1112, 1096, 1038, 1028, 1004, 980, 930, 917, 883, 860, 849, 821, 796, 778, 746, 708, 687, 667, 644, 612; ¹H ЯМР, δ = 12.55 (с, 1H, NH), 8.19 (дд, J = 7.9, 1H, H-10), 7.79-7.66 (м, 4H, H-9 H-3_{бензофур.}, H-4_{бензофур.}, H-7_{бензофур.}), 7.54 (д, J = 8.0, 1H, H-7), 7.47-7.27 (м, 3H, H-8_{бензофур.}, H-5_{бензофур.}, H-6_{бензофур.}); LC-MS, m/z = 303 [M+1]; Емпірична формула: C₁₇H₁₀N₄O₂, Вираховано, %: C 67,55, H 3,33, N 18,53, Знайдено, %: C 67,55, H 3,35, N 18,55.

2-(Бензотіофен-2-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-он (2.6). Вихід: 94,5% (Метод Б), 91,3% (Метод В), 97,2 % (Метод Г); Т. пл. >300°C; ІЧ, см⁻¹: 3053, 2918, 2850, 1730, 1628, 1601, 1578, 1559, 1549, 1536, 1477, 1463, 1411, 1388, 1360, 1327, 1316, 1300, 1275, 1249, 1210, 1141, 1055, 1014, 933, 896, 857, 837, 777, 748, 720, 684, 664, 638, 622; ¹H ЯМР, δ = 12.42 (с, 1H, NH), 8.28 (д, 2H, H-10), 7.94-7.90 (м, 3H, H-4_{бензотіоф.}, H-7_{бензотіоф.}, H-8), 7.63 (т, J = 7.6, 1H, H-9), 7.47 (д, J = 8.2, 1H, H-7), 7.41 (м, 2H, H-5_{бензотіоф.}, H-6_{бензотіоф.}), 7.34 (с, 1H, H-3_{бензотіоф.}); LC-MS, m/z = 319 [M+1]; Емпірична формула: C₁₇H₁₀N₄OS, Вираховано, %: C 64,14, H 3,17, N 17,6, S 10,07; Знайдено, %: C 64,15, H 3,15, N 17,6, S 10,05.

2-(1H-Індол-2-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-он (2.7). Вихід: 72,1% (Метод Б), 90,8% (Метод В), 93,1 % (Метод Г); Т. пл. >300°C; ІЧ, см⁻¹: 3408, 3205, 3063, 2917,



1725, 1627, 1600, 1557, 1519, 1478, 1456, 1429, 1368, 1337, 1302, 1271, 1221, 1149, 1108, 1051, 995, 926, 896, 870, 813, 783, 769, 740, 690, 642, 610; ^1H ЯМР, $\delta = 11.93$ (с, 1H, NH), 9.52 (с, 1H, NH_{инд.}), 8.56 (д, 1H, $J = 8.3$, H-10), 7.93 (т, 1H, $J = 8.6$, H-8), 7.64-7.56 (м, 2H, H-9, H-7), 7.53-7.47 (м, 2H, H-4, 7_{инд.}), 7.25 (с, 1H, H-3_{инд.}), 7.05-6.99 (м, 2H, H-5, 6_{инд.}); LC-MS, $m/z = 302$ [M+1]; Емпірична формула: C₁₇H₁₁N₅O, Вирахувано, %: C 64,34, H 3,49, N 22,07; Знайдено, %: C 64,35, H 3,45, N 22,05.

Загальний метод синтезу *N*-арил-*N'*-{2-[3-гетарил-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}сечовин (3.1-3.5)

До суспензії 0,01 моль відповідного [2-(3-гетарил-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміну (1.1-1.7) в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,01 моль відповідного арилізоціанату. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі на магнітній мішалці протягом 4 годин. Осад, що утворився, відфільтровують і сушать.

N-(4-флюорофеніл)-*N'*-{2-[3-(фуран-2-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}сечовина (3.1). Вихід: 76%; Т.пл. 208-212°C; ІЧ, см⁻¹: 3320, 3135, 3057, 2986, 2934, 2848, 2807, 1681, 1620, 1597, 1547, 1512, 1493, 1459, 1432, 1406, 1365, 1301, 1244, 1223, 1194, 1157, 1112, 1096, 1071, 1046, 1019, 1001, 948, 904, 883, 830, 809, 772, 745, 701, 683, 648, 628; ^1H ЯМР, $\delta = 14.79/14.70$ (уш.с., 1H, HN(COH)=N-), 10.45/10.19 (уш.с., 1H, HN(CO)-NH), 9.65 (с., 1H, NH_{тріаз.}), 8.18 (д., 1H, $J = 8.8$, H-3), 8.04-7.72 (м, 2H, H-5, H-5_{фур.}), 7.53-7.34 (м, 3H, H-4, H-2, 6_{Ph-F}), 7.28 (д, 1H, H-3_{фур.}), 7.17-7.05 (м, 3H, H-6, H-3, 5_{Ph-F}), 6.71 (д, 1H, H-4_{фур.}); LC-MS, $m/z = 364$ [M+1]; Емпірична формула: C₁₉H₁₄FN₅O₂, Вирахувано, %: C 62.81, H 3.88, F 5.23, N 19.27; Знайдено, %: C 62.86, H 3.90, N 19.30.

N-(4-метоксифеніл)-*N'*-{2-[3-(фуран-3-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}сечовина (3.2). Вихід: 48.5%; Т.пл. 242-246°C; ІЧ, см⁻¹: 3305, 3132, 3056, 2929, 2835, 2807, 1667, 1617, 1593, 1544, 1512, 1492, 1455, 1409, 1359, 1304, 1279, 1237, 1198, 1173, 1162, 1146, 1105, 1073, 1045, 1029, 1005, 989, 945, 921, 874, 825, 804, 746, 707, 681, 649, 630; ^1H ЯМР, $\delta = 10.48$ (с., 1H, HN(CO)-NH), 9.42 (с., 1H, NH_{тріаз.}), 8.45 (н.р.д, 1H, H-5_{фур.}), 8.19 (д., 1H, $J = 8.8$, H-3), 8.04 (д, 1H, $J = 8.8$, H-6), 7.84 (д, 1H, $J = 1.6$, H-5_{фур.}), 7.42-7.33 (м, 3H, H-4, H-2, 6_{Ph-OCH₃}), 7.13-7.03 (м, 2H, H-5, H-4_{фур.}), 6.86 (д, 2H, $J = 9.1$, H-3, 5_{Ph-OCH₃}), 3.69 (с, 3H, -OCH₃); Емпірична формула: C₂₀H₁₇N₅O₃, Вирахувано, %: C 63.99, H 4.56, N 18.66; Знайдено, %: C 64.10, H 4.57, N 18.69.

N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-*N'*-{2-[3-(3-thienyl)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}сечовина (3.3). Вихід: 45.5%; Т.пл. 238-242°C; ІЧ, см⁻¹: 3302, 3112, 3081, 2892, 2806, 2677, 2591, 1678, 1619, 1595, 1530, 1494, 1464, 1454, 1409, 1377, 1358, 1336, 1304, 1267, 1244, 1159, 1107, 1068, 1017, 986, 948, 891, 858, 844, 815, 803, 782, 746, 727, 693, 673, 653, 629, 614; Емпірична формула: C₂₀H₁₄F₃N₅OS, Вирахувано, %: C 55.94, H 3.29, F 13.27, N 16.31, S 7.47; Знайдено, %: C 55.91, H 3.31, N 16.30, S 7.51.

N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-*N'*-{2-[3-(1-benzofuran-2-yl)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}сечовина (3.4). Вихід: 48.2%; Т.пл. 338-342°C; ІЧ, см⁻¹: 3289, 3135, 3060, 2997, 2934, 2809, 2588, 1668, 1621, 1599, 1555, 1493, 1449, 1432, 1412, 1382, 1337, 1310, 1290, 1259, 1220, 1177, 1160, 1116, 1068, 1047, 1011, 989, 944, 917, 889, 864, 846, 795, 743, 696, 674, 663, 633,

612; ^1H ЯМР, $\delta = 15.15$ (уш.с., 1H, HN(COH)=N-), 10.63/10.29 (уш.с., 1H, HN(CO)-NH), 10.38 (с., 1H, NH_{тріаз.}), 8.28 (д., 1H, $J = 8.8$, H-3), 8.11/8.06 (с, 1H, H-2_{Ph(CF₃)-3}), 7.81-7.66 (м, 3H, H-6, H-4_{бензофур.}, H-6_{Ph(CF₃)-3}), 7.58-7.21 (м, 4H, H-6_{бензофур.}, H-4, H-4, 5_{Ph-CF₃-3}), 6.87-6.82 (м, 2H, H-5, 6_{бензофур.}), 6.77/6.73 (с, 1H, H-3_{бензофур.}) 6.62 (т, 1H, $J = 7.5$, H-5); Емпірична формула: C₂₄H₁₆F₃N₅O₂, Вирахувано, %: C 62.20, H 3.48, F 12.30, N 15.11; Знайдено, %: C 62.20, H 3.51, N 15.12.

N-(4-fluorophenyl)-*N'*-{2-[3-(1H-indol-2-yl)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}сечовина (3.5). Вихід: 64.9%; Т.пл. 230-234°C; IR (cm⁻¹): 3513, 3431, 3303, 3261, 3132, 3043, 2857, 2591, 1662, 1618, 1601, 1545, 1512, 1476, 1457, 1431, 1408, 1382, 1366, 1337, 1303, 1270, 1249, 1228, 1156, 1142, 1124, 1093, 1067, 1044, 990, 952, 925, 895, 838, 815, 794, 769, 741, 722, 702, 682, 659, 641, 610; ^1H ЯМР, $\delta = 14.39$ (уш.с., 1H, HN(COH)=N-), 12.07 (уш.с., 1H, NH_{инд.}), 12.31/11.77 (уш.с., 2H, HN(CO)-NH), 9.63 (с., 1H, NH_{тріаз.}), 8.53/8.49 (д., 1H, H-3), 8.24/8.22 (с, 1H, H-2_{инд.}), 7.67-7.42 (м, 4H, H-4, 6, H-2, 6_{Ph-F}), 7.27-7.01 (м, 5H, H-4, 5, 6, 7_{инд.}, H-5), 6.88-6.80 (м, 2H, H-3, 5_{Ph-F}). Емпірична формула: C₂₃H₁₇FN₅O, Вирахувано, %: C 66.98, H 4.15, N 20.38; Знайдено, %: C 66.96, H 4.12, N 20.40.

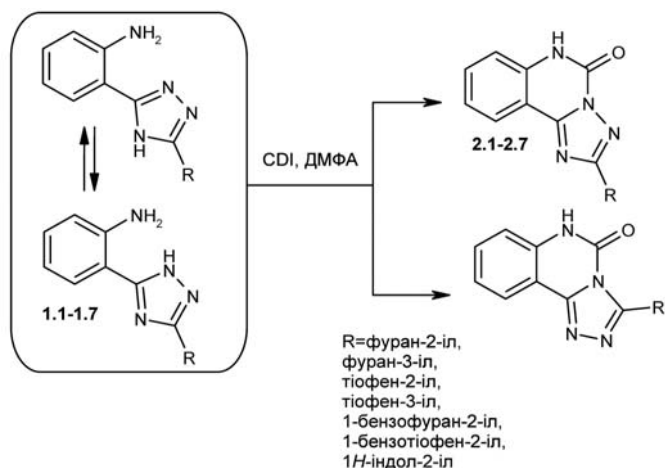
Експериментальна біологічна частина. Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук оцінювали відповідно до відомих методик [15,16]. Протягом досліджень готували ряд дворазових серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після цього у кожен пробірник додавали по 0,1 мл мікробної зависі (10⁶ м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутністю видимого росту у пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію (МБК/МФК) – за відсутністю росту на агарі після висіву із прозорих пробірок. Як розчинник сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження сполук застосовували еталонні тест-культури грампозитивних і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як набір стандартних тест-штамів використано *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримали з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України». Як контроль протимікробної активності сполук щодо досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовували субстанцію антибактеріального препарату – триметоприм. Додатково виконали контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик [15,16].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Раніше показали [17], що [2-(3-алкіл(арил)-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни з *N,N*-карбонілдіімідазолом у ДМФА утворюють відповідні 2-алкіл(арил)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-они. Моделювання методу на сполуці 1.1 мало неочікуваний результат. Так, згідно з даними

хромато-мас-спекрів, продукти реакції є сумішшю двох речовин у співвідношенні (88%/12%) (схема 1). Враховуючи, що вихідні сполуки схильні до прототропної таутомерії, продуктами реакції є 2-(фуран-2-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-он (2.1) та 3-(фуран-2-іл)-[1,2,4]тріазоло[4,3-с]хіназолін-5(6H)-он відповідно. На нашу думку, утворенню ізомерної [4,3-с]-системи сприяє основа, а саме імідазол, що накопичується у результаті реакції. Охарактеризувати сполуку 2.1 як індивідуальну вдалось після перекристалізації із суміші ДМФА-вода.

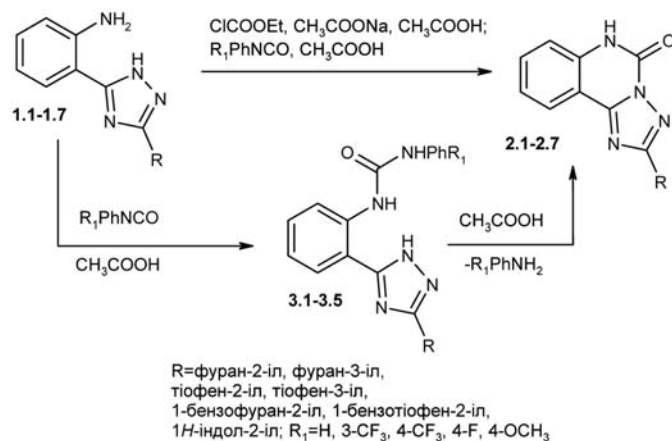
Схема 1



Враховуючи недоліки першого методу, зробили спробу синтезу сполук 2.1-2.7 взаємодією амінів 1.1-1.7 із хлоретилкарбонатом у середовищі льодяної оцтової кислоти (схема 2). По-перше, оцтова кислота пригнічує таутомерні переходи в 1,2,4-тріазольному циклі, по-друге, виключає можливість електрофільної атаки за менш нуклеофільним азотом тріазольної системи. Як засвідчили результати дослідження, у цьому випадку утворюються індивідуальні сполуки 2.1-2.7 із високими виходами.

Продовжуючи дослідження і спираючись на дані спеціалізованої літератури [18], вивчили поведінку амінів 1.1-1.7 щодо арилізоціанатів. Здійснення реакції у м'яких умовах (кімнатна температура, оцтова кислота) призводило до утворення відповідних сечовин 3.1-3.5. Результатом подальшої

Схема 2



гетероциклізації сечовин 3.1-3.5 є сполуки 2.1, 2.2, 2.4, 2.5, 2.7. Тобто нуклеофільна атака N¹-атома тріазолу по атому Карбону сечовинного фрагмента завершується елімінацією відповідного ароматичного аміну (схема 2). Сполуки 2.1-2.7 отримали також безпосередньо взаємодією вихідних амінів 1.1-1.7 і арилізоціанатів (схема 2).

Синтезовані сполуки – білі кристалічні речовини, розчинні у діоксані, ДМФА, важко розчинні в етиловому спирті, нерозчинні у воді й ефірі. Для аналізу очищені кристалізацією із суміші ДМФА-вода. Індивідуальність сполук підтверджено фізико-хімічними методами (АРСІ, ІЧ- та ЯМР-спектри) та елементним аналізом.

¹H ЯМР-спектри сечовин 3.1-3.5 характеризуються подвоєнням сигналів протонів внаслідок прототропної таутомерії (амідо-імідольна таутомерія) у ДМСО-d₆. Так, у спектрах сполук 3.1-3.5 у слабкому полі спостерігали уширені сигнали протонів OH-групи при 15.15-14.70 м.ч. та NH-групи при 12.31-10.19 м.ч. сечовини. Пірольний протон тріазольної системи у спектрі спостерігали у ділянці 10.38-9.42 м.ч. Ароматичні й гетероциклічні протони у спектрі найчастіше спостерігали у вигляді подвоєних сигналів, їх ми охарактеризували як мультиплети.

Важливо, що на користь перебігу реакції гетероциклізації та утворення сполук 2.1-2.7 свідчать дані ¹H ЯМР-спектрів. Так, у спектрах зазначених сполук спостерігали слабкопольні синглетні сигнали NH-протона амідного зв'язку при 12.55-11.93 м.ч., характерне розщеплення протонів тріазолохіназолінового циклу: H-10 (д.), H-9 (т.), H-7 (д.) та H-8 (т.). Сполуку 2.7 додатково у спектрі характеризує хімічний зсув пірольного протона при 9.52 м.ч. Крім того, сполуки 2.1-2.7 характеризуються сигналами протонів функціональних замісників положення 2. У спектрах ¹³C ЯМР сполук 2.2 і 2.4 найбільш дезекранованими є атоми Карбону положення 2 (158.58; 160.44 м.ч.), положення 5 (153.63; 153.65 м.ч.) і положення 10b (145.34; 144.34 м.ч.). Цікаво, що у сильнішому полі знаходяться сигнали карбону положення 10a (109.41; 110.77 м.ч.), що пов'язано із високим ступенем його екранування. Отже, положення та розщеплення сигналів у ¹³C ЯМР-спектрах відповідають запропонованій структурі [17].

Додатково сполуки 2.1-2.7 охарактеризували за допомогою хромато-мас-спектрів в умовах хімічної іонізації. Використання цього методу дало змогу в кожному випадку зареєструвати індивідуальний пік квазімолекулярного іону [M+1], який має високу інтенсивність. ІЧ-спектри сполук 2.1-2.7 мають високоінтенсивні валентні коливання ν_{C=O}-групи при 1738–1724 см⁻¹ та смуги ν_{NH} при 3408–3121 см⁻¹ і 3183–3053 см⁻¹. Крім того, сполуки характеризують валентні коливання зв'язку =C–H ароматичної або гетероциклічної системи при 3002–2774 см⁻¹, ν_{C=C} коливання зв'язку ароматичного кільця при 1589–1468 см⁻¹ та неплоскі деформаційні коливання γ_{(C–H)}} при 850–666 см⁻¹. Отже, аналіз сукупності спектральних даних дає можливість однозначно встановити будову та чистоту цільових 2-гетарил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-онів (2.1-2.7).

У результаті дослідження протимікробної та протигрибкової активності встановили (табл. 1), що синтезовані сполуки в інтервалі концентрацій 200–25 мкг/мл є активними щодо основних тест-штамів.



Протимікробна та протигрибкова активність синтезованих сполук

| | Escherichia coli | | Staphylococcus aureus | | Pseudomonas aeruginosa | | Candida albicans | |
|-------------|------------------|-------------|-----------------------|-------------|------------------------|-------------|------------------|-------------|
| | МІК, мкг/мл | МБК, мкг/мл | МІК, мкг/мл | МБК, мкг/мл | МІК, мкг/мл | МБК, мкг/мл | МІК, мкг/мл | МФК, мкг/мл |
| 2.1 | 50 | 200 | 25 | 25 | 100 | 200 | 50 | 100 |
| 2.2 | 25 | 500 | - | - | 100 | 200 | 100 | 100 |
| 2.3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 2.4 | 100 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 2.5 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 | 100 | 100 |
| 2.6 | 50 | 100 | 50 | 50 | 50 | 100 | 100 | 100 |
| 2.7 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 | 200 | 100 | 100 |
| 3.1 | 50 | 100 | 100 | 100 | 100 | 200 | 200 | 200 |
| 3.2 | 50 | 100 | 100 | 100 | 100 | 200 | 200 | 200 |
| 3.3 | 50 | 100 | 100 | 100 | 100 | 200 | 200 | 200 |
| 3.4 | 50 | 100 | 100 | 100 | 100 | 200 | 200 | 200 |
| 3.5 | 50 | 100 | 100 | 100 | 100 | 200 | 200 | 200 |
| Триметоприм | 50 | 50 | 31,2 | 62,5 | 62,5 | 125 | 62,5 | 125 |

Аналізуючи результати впливу сполук 2.1-2.7, 3.1-3.5 на ріст *Escherichia coli*, необхідно відзначити, що їхня МІК знаходиться в межах 25–100 мкг/мл. Найактивнішими щодо штаму *Escherichia coli* виявились сполуки 2.1 і 2.2 (МІК 50 мкг/мл і 25 мкг/мл), які в положенні 2 триазоло-хіназолінової системи містять залишки фурану (табл. 1). Важливо, що сполука 2.1 виявила також високу активність до штаму *Staphylococcus aureus*, її МІК і МБК – 25 мкг/мл. Інші досліджувані сполуки виявили помірну активність до штамів *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* (МІК та МБК 50–200 мкг/мл). Відзначимо, що сполуки 2.1-2.7, 3.1-3.5 є малоактивними щодо *Candida albicans*, їхні МІК і МФК становить 50–200 мкг/мл (табл. 1). Найактивнішими серед досліджуваних є сполуки 2.1, 2.3 і 2.4, що виявляють МІК 50 мкг/мл.

ВИСНОВКИ

Розробили ряд ефективних методів синтезу 2-гетарил-6H-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-5-онів на основі реакції гетероциклізації [2-(3-гетарил-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів із N, N-карбонілдімідазол, хлороетилкарбонатом, арилзоціанатами. Встановили, що найзручнішим препаративним методом синтезу кінцевих продуктів є взаємодія [2-(3-гетарил-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів з арилзоціанатами.

Будову синтезованих сполук підтверджено елементарним і спектральними методами аналізу.

Навели результати досліджень синтезованих сполук на протимікробну та протигрибкову активність. Показали, що найбільша активність характерна для сполук 2.1 та 2.2, що містять залишки фурану.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Aniszewski T. Alkaloids – secrets of life / T. Aniszewski. – Amsterdam, 2007. – 316 p.
2. Armarego W.L.F. Chemistry of Heterocyclic Compounds: Fused Pyrimidines. Part I. – Quinazolines. – 2008. – Vol. 24. – 518 p. DOI:10.1002/9780470186916.ch4
3. Michael J.P. Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids / J.P. Michael // Nat. Prod. Rep. – 2005. – Vol. 22. – P. 627–646.
4. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drugbank.ca/>.
5. New Tetracyclic Derivatives of Imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepines and of Imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepines / M. Gerecke, E. Kyburz, R. Borer, W. Gassner // Heterocycles. – 1994. – Vol. 39. – № 2. – P. 693–721.
6. An Efficient and Convenient Synthesis of 2-Thio-[1,2,4] triazolo[1,5-c]quinazoline and its Derivatives / A.V. Karpenko, S.I. Kovalenko, S.V. Shishkina et al. // Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly. – 2006. – Vol. 137. – № 12. – P. 1543–1549.
7. Карпенко О.В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразінохіназоліну та їх біологічна активність: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / О.В. Карпенко. – Запоріжжя, 2006. – 169 с.
8. Synthesis and Anticonvulsant Activity Evaluation of 5-Phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazolin-3-amines / Y. Zheng, M. Bian, X.-Q. Deng, S.-B. Wang, Z.-S. Quan // Arch. Pharm. – 2013. – Vol. 346. – № 2. – P. 119–126.
9. Synthesis and anticancer activity of 2-alkyl(alkaryl-, aryl-, heteryl-)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines / S.I. Kovalenko, L.M. Antypenko, A.K. Bilyi et al. // Sci. Pharm. – 2013. – № 81. – P. 1211–1208.
10. Gatta F. Synthesis of [1,2,4]triazoloquinazoline and [1,2,4]-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives / Gatta Franco, Giudice Del, Maria Rosaria, Borioni Maria // J. Heterocycl. Chem. – 1993. – Vol. 30. – P. 11–16.
11. Del Giudice Synthesis and Evaluation as NOP Ligands of Some Spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazolin]-4'(3'H)-ones and Spiro[piperidine-4,5'(6'H)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines] / Carlo Mustazza, Anna Borioni, Isabella Sestili et al // Chem. Pharm. Bull. – 2006. – Vol. 54 (5). – P. 611–622.
12. Synthesis And Evaluation Of Adenosine Antagonist Activity Of A Series Of [1,2,4]Triazolo[1,5-c]quinazolines / Carmen Balo, Carmen López, José Manuel Brea et al. // Chem. Pharm. Bull. – 2007. – Vol. 55 (3). – P. 372–375.
13. Domino Cyclization of 2-Isothiocyanatobenzonitrile with Carboxylic Hydrazides – One-Pot Synthesis of 1,2,4-Triazolo[1,5-c]quinazoline-5(6H)-thiones / J. Blank, M. Kandt, W.D. Pfeiffer et al // Eur. J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 34. – № 19. – P. 182–189.
14. Білий А.К. Дослідження ріст стимулюючої активності 2-гетерил[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолінів та продуктів їх нуклеофільної деградації / А.К. Білий, С.І. Коваленко, О.Б. Приходько, Т.І. Емець // Запорізький медичний журнал. – 2013. – № 2 (77). – С. 83–86.
15. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: методичні рекомендації / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін.; [ДФЦ МОЗ України]. – К., 2004. – 38 с.
16. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 05.04.2007 р. №167.
17. Гетероциклізації на основі 2-(5-R-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламінів. Повідомлення 2 / С.І. Коваленко, В.О. Волошина, М.О. Літвіненко, Г.Г. Берест, Р.І. Зубатюк // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2010. – Т. 8. – Вип. 4 (32). – С. 62–67.
18. Trepanier D.L. 1,2,4-Triazino[4,3-c]- and [2,3-c]quinazolines. II / D.L. Trepanier, S. Sunder // J. Heterocycl. Chem. – 1975. – Vol. 12. – № 2. – P. 321–326.

Відомості про авторів:

Білий А.К., очний аспірант каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.
Коваленко С.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.
Камишний О.М., д. мед. н., доцент, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ.
Поліщук Н.М., к. мед. н., асистент каф. мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ.

Поступила в редакцію 30.09.2013 г.