

УДК 547.792:547.865.5

СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ 2-ГІДРАЗИНОХІНАЗОЛІН-4-ОНІВ ЯК ІНТЕРМЕДІАТІВ ДЛЯ СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

С.Ю.Данильченко, О.Г.Друшляк, С.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua*Ключові слова:* 2-гідразінохіназолін-4-он; 2-тіоксохіназолін-4-он; гідразин; нуклеофільне заміщення

Запропоновано і апробовано зручну та ефективну схему синтезу 2-гідразінохіназолін-4-онів, здатну забезпечити велике хімічне різноманіття кінцевих продуктів. Розроблена нами схема виходить з естерів 2-ізотіоціанатобензойних кислот, які при реакції з первинними амінами легко та з великим виходом утворюють 3-заміщені 2-тіоксохіназолін-4-они. При кип'ятінні останніх в гетерогенній емульсії діоксану та гідразингідрату відбувається нуклеофільне заміщення атома сульфуру з утворенням 3-заміщених 2-гідразінохіназолін-4-онів, які накопичуються в діоксановій фазі. Після відділення діоксанового шару та розбавлення його водою утворюється осад достатньо чистих цільових гідразінохіназолінів. За таких умов не відбувається розщеплення амідної групи, що може входити до складу замісників. Але у випадку амідів (4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)оцтової кислоти після вхождення замісника гідразину відбувається циклізація внаслідок внутрішньомолекулярного заміщення залишку аміну амідного фрагмента з утворенням 2H-[1,2,4]тріазино[3,4-b]хіназолін-3,6(1H,4H)-діону. Будова синтезованих сполук доведена за допомогою елементного аналізу та даних ¹H ЯМР-спектроскопії. Отримані сполуки є перспективними синтонами для конструювання різноманітних гетероциклічних систем, які можуть викликати інтерес як потенційні фармакологічні субстанції.

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 2-HYDRAZINOQUINAZOLIN-4-ONES AS INTERMEDIATES FOR HETERO-CYCLIC COMPOUNDS SYNTHESIS

S.Yu.Danilchenko, O.G.Drushlyak, S.M.Kovalenko

Key words: 2-hydrazinoquinazolin-4-one; 2-thioxoquinazolin-4-one; hydrazine; nucleophilic substitution

A suitable and effective scheme for the synthesis of 2-hydrazinoquinazolin-4-ones has been suggested and tested. It can provide a wide chemical diversity of the final products. The scheme developed starts from esters of 2-isothiocyanobenzoic acids, which easily form 3-substituted 2-thioxoquinazolin-4-ones with a high yield in the reaction with primary amines. When refluxing the latter in a heterogenic emulsion of dioxane and hydrazine hydrate the nucleophilic substitution of the sulfur atom occurs with 3-substituted 2-hydrazinoquinazolin-4-ones formation accumulated in the dioxane phase. After separation of the dioxane layer and dilution with water the precipitate of sufficiently pure target 2-hydrazinoquinazolin-4-ones is formed. Under these conduction there is no splitting of the amide group, which can be a part of substituents. But in case of amides of (4-oxo-2-thioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)acetic acid after inserting of the hydrazine substituent the cyclization occurs as a result of the intramolecular substitution of the amine residue of the amide fragment with formation of 2H-[1,2,4]triazino[3,4-b]quinazolin-3,6(1H,4H)-dione. The structure of the compounds synthesized has been proven by elemental analysis and ¹H NMR spectroscopy data. The compounds obtained are promising syntheses for construction of diversified heterocyclic systems, which can be of interest as potential pharmacological substances.

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ГИДРАЗИНОХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ КАК ИНТЕРМЕДИАТОВ ДЛЯ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

С.Ю.Данильченко, А.Г.Друшляк, С.Н.Коваленко

Ключевые слова: 2-гидразинохиназолин-4-он; 2-тиоксохиназолин-4-он; гидразин; нуклеофильное замещение

Предложена и апробирована удобная и эффективная схема синтеза 2-гидразинохиназолин-4-онов, которая способна обеспечить большое химическое разнообразие конечных продуктов. Разработанная нами схема исходит из эфиров 2-изотиоцианатобензойных кислот, которые при реакции с первичными аминами легко и с большим выходом образуют 3-замещенные 2-тиоксохиназолин-4-оны. При кипячении последних в гетерогенной эмульсии диоксана и гидразингидрата происходит нуклеофильное замещение атома серы с образованием 3-замещенных 2-гидразинохиназолин-4-онов, которые накапливаются в диоксановой фазе. После отделения диоксанового слоя и разбавления его водой образуется осадок достаточно чистых целевых 2-гидразинохиназолин-4-онов. При этих условиях не происходит расщепления амидной группы, которая может входить в состав заместителей. Но в случае амидов (4-оксо-2-тиоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил)уксусной кислоты после вхождення заместителя гидразина происходит циклизация вследствие внутримолекулярного замещения остатка амина амидного фрагмента с образованием 2H-[1,2,4]тріазино[3,4-b]хіназолін-3,6(1H,4H)-діона. Строение синтезированных соединений доказано при помощи элементного анализа и данных ¹H ЯМР-спектроскопии. Полученные соединения являются перспективными синтонами для конструирования разнообразных гетероциклічних систем, которые могут вызывать интерес в качестве потенциальных фармакологических субстанций.

Сучасні стратегії пошуку біологічно активних речовин потребують досліджень великої кількості різноманітних хімічних сполук. Тому велике значення має розробка зручних та технологічних схем синтезу нових біологічно активних речовин та напівпродуктів їх синтезу. Одними з важливих багатофункціональних синтонів є гетероциклічні гідразини, в яких гідразиногрупа міститься у 2 положенні до атому нітрогену. Такі сполуки можуть утворювати як анельовані гетероцикли – похідні [1, 2, 4] триазолу, що можуть містити як карбоний замісник, так і оксо- або тіоксогрупу при реакції з відповідними карбонільними сполуками або сірковуглецем [1], або похідні [1, 2, 4] триазину за допомогою α -дикарбонільних сполук [2, 3] або малеїнового ангідриду [2], так і латеральні гетероцикли – похідні 2-піразолів при реакції з β -дикарбонільними сполуками [4] та похідні амінопіролідін-2,5-діону при взаємодії з бурштиновим ангідридом [5].

Похідні хіназолін-4-ону з анельованими гетероциклами проявляють антигістамінну [6-9], антигіпертензивну [10-12], протиракову цитотоксичну [13] та антибактеріальну і антигрибкову [5] активність. Тому метою даної роботи стала розробка зручного методу синтезу 3-заміщених 2-гідразинохіназолін-4-онів для подальшого використання їх в якості синтонів для отримання похідних хіназолін-4-ону з анельованими гетероциклами.

Результати та їх обговорення

Відомі методи синтезу 2-гідразинохіназолін-4-онів виходять з нуклеофільного заміщення сірковмісного замісника в 2 положенні під дією гідразингідрату. Відповідні 2-тіоксохіназолін-4-они **3** легко отримують при взаємодії естерів 2-ізо-

тіоціанатобензойних кислот **1** з первинними амінами [5]. Найлегше заміщення відбувається при використанні 2-алкілтіохіноксалін-4-онів **4** [7-9]. Але в цьому випадку видаляється токсичний та сморідний алкілмеркаптан, що може завдати проблем при великих масштабах синтезу, та ця схема має додаткову стадію алкілювання 2-тіоксохіназолін-4-ону. Безпосереднє заміщення сульфуру в 2-тіоксохіназолін-4-онах проходить при кип'ятінні в гідразингідраті або в його спиртовому розчині впродовж декількох годин [14, 15], але при цьому можливе розкриття піримідинового циклу з заміщенням замісника у 3 положенні на залишок гідразингідрату [15] (схема 1).

Крім того, в таких достатньо жорстких умовах імовірний гідразіноліз амідів з утворенням відповідних гідразидів, що суттєво зменшує можливий вибір замісників в хіназолін-4-оні. Щоб уникнути цих недоліків, ми розробили методику проведення заміщення сульфуру на гідразин у двофазній системі, а саме в суміші гідразингідрату та діоксану, що має неповну взаємну розчинність. При цьому вихідний 2-тіоксохіназолін-4-он утворює сіль з гідрaziном та чудово розчиняється в гідразингідраті, а кінцевий продукт переходить в фазу діоксану, де концентрація гідразину значно менше, що перешкоджає перебігу побічних реакцій. Після розділення фаз 2-гідразинохіназолін-4-он випадає в осад при розбавленні водою. Таким чином були отримані 2-гідразинохіназолін-4-они, що містять аміно-, алкіл-, арил-, амід оцтової або пропіонової кислоти у 3 положенні або галоген або карбоксамід у 7 положенні. Будову одержаних сполук **3**{1-40} та **5**{1-27} підтверджено даними ^1H ЯМР спектроскопії (таблиця). У спектрах тіонів **3**{1-40} спостерігається характерний сигнал тіоамідного протону при 12,80-13,20 м.ч. У спек-

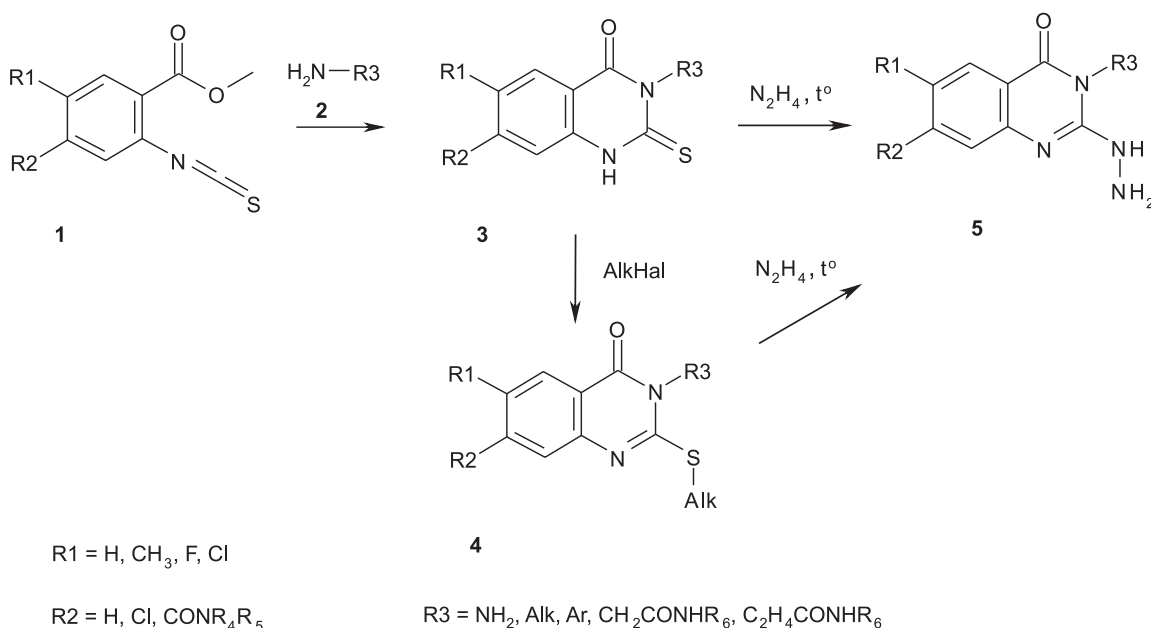


Схема 1

Властивості синтезованих сполук

Код сполуки	R	Вихід, %	Брутто-формула	N, % розр./експ.	Сигнали спектрів ¹ H ЯМР, δ, м.ч., J гц
1	2	3	4	5	6
3{1}	R1=H R2=H R3=NH ₂	82	C ₈ H ₇ N ₃ OS	21,75/ 21,73	6,50 с (2H, NH ₂), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,47 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,66 т (J 7,6, 1H, H-7), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 12,80 с (1H, NH)
3{2}	R1=H R2=H R3=C ₃ H ₇	90	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	12,72/ 12,70	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,33 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 12,80 с (1H, NH)
3{3}	R1=H R2=H R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	92	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	11,96/ 11,95	0,85 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22-2,32 м (1H, CH), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 12,80 с (1H, NH)
3{4}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	93	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS	11,28/ 11,27	0,82 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,45-1,63 м (3H, CH, CH ₂ -2'), 4,35 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 12,80 с (1H, NH)
3{5}	R1=H R2=H R3=Bn	95	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS	10,44/ 10,45	5,62 с (2H, CH ₂), 7,16-7,32 м (6H, H-6, 6H-Ar), 7,38 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,73 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,94 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH)
3{6}	R1=H R2=H R3=4-ClBn	96	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ OS	9,25/ 9,26	5,62 с (2H, CH ₂), 7,28-7,48 м (6H, H-6, 8, 4H-Ar), 7,73 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,94 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,10 с (1H, NH)
3{7}	R1=H R2=H R3=4-FBn	96	C ₁₅ H ₁₁ FN ₂ OS	9,78/ 9,77	5,62 с (2H, CH ₂), 7,10 т (J 8,0, 2H, 2H-Ar), 7,28-7,48 м (4H, H-6, 8, 2H-Ar), 7,73 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,94 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,10 с (1H, NH)
3{8}	R1=H R2=H R3=4-CH ₃ Bn	91	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ OS	9,92/ 9,93	2,18 с (3H, CH ₃), 5,60 с (2H, CH ₂), 7,02-7,18 м (4H, 4H-Ar), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,38 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,73 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,94 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,00 с (1H, NH)
3{9}	R1=H R2=H R3=4-CH ₃ OBn	94	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	9,39/ 9,41	3,70 с (3H, OCH ₃), 5,55 с (2H, CH ₂), 6,83 д (J 7,8, 2H, H-Ar), 7,26-7,34 м (3H, H-6, 2H-Ar), 7,38 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,73 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,94 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,00 с (1H, NH)
3{10}	R1=H R2=H R3=4-CH ₃ Ph	78	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS	10,44/ 10,42	2,33 с (3H, CH ₃), 7,02-7,18 м (4H, 4H-Ar), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,38 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,73 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,94 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,00 с (1H, NH)
3{11}	R1=CH ₃ R2=H R3=C ₃ H ₇	83	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	11,96/ 11,97	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,62 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 2,33 с (3H, CH ₃ -Ar), 4,30 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,20 д (J 7,8, 1H, H-7), 7,38 д (J 7,8, 1H, H-8), 7,70 с (1H, H-5), 12,90 с (1H, NH)
3{12}	R1=F R2=H R3=C ₃ H ₇	85	C ₁₁ H ₁₁ FN ₂ OS	11,76/ 11,77	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,33 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,33 κ (J 8,0, 1H, H-8), 7,60-7,80 м (2H, H-5, 7), 12,95 с (1H, NH)
3{13}	R1=Cl R2=H R3=C ₃ H ₇	88	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ OS	11,00/ 10,99	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,33 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,38 д (J 8,0, 1H, H-8), 7,75 д (J 8,0, 1H, H-7), 7,87 с (1H, H-5), 12,95 с (1H, NH)
3{14}	R1=Cl R2=H R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	90	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ OS	10,42/ 10,44	0,85 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22-2,32 м (1H, CH), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,38 д (J 8,0, 1H, H-8), 7,75 д (J 8,0, 1H, H-7), 7,87 с (1H, H-5), 12,95 с (1H, NH)
3{15}	R1=H R2=Cl R3=C ₃ H ₇	84	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ OS	11,00/ 11,02	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,30 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,25-7,35 м (2H, H-6, 8), 7,95 д (J 8,0, 1H, H-5), 12,90 с (1H, NH)
3{16}	R1=H R2=Cl R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	87	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ OS	10,42/ 10,43	0,85 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22-2,33 м (1H, CH), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,25-7,35 м (2H, H-6, 8), 7,95 д (J 8,0, 1H, H-5), 12,90 с (1H, NH)
3{17}	R1=H R2=COOCH ₃ R3=C ₃ H ₇	91	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	10,06/ 10,05	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,90 с (3H, OCH ₃), 4,33 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH)
3{18}	R1=H R2=COOCH ₃ R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	92	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	9,58/ 9,57	0,85 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22-2,33 м (1H, CH), 3,90 с (3H, OCH ₃), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH)

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
3{19}	R1=H R2=COOCH ₃ R3=CH ₂ CH=CH ₂	83	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	10,14/ 10,13	3,90 с (3H, OCH ₃), 4,98 д (J 6,0, 2H, CH ₂), 5,05-5,20 м (2H, =CH ₂), 5,80-5,95 м (1H, =CH), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH)
3{20}	R1=H R2=COOCH ₃ R3=4-CH ₃ Bn	94	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	8,23/ 8,22	2,18 с (3H, CH ₃), 3,90 с (3H, OCH ₃), 5,60 с (2H, CH ₂), 7,02-7,18 м (4H, 4H-Ar), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,80 с (1H, H-8), 8,02 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH)
3{21}	R1=H R2=COOH R3=C ₃ H ₇	96	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	10,60/ 10,62	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,33 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH), 13,40 с (1H, OH)
3{22}	R1=H R2=COOH R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	96	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	10,06/ 10,07	0,85 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22-2,33 м (1H, CH), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH), 13,40 с (1H, OH)
3{23}	R1=H R2=COOH R3=CH ₂ CH=CH ₂	93	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	10,68/ 10,67	4,98 д (J 6,0, 2H, CH ₂), 5,05-5,20 м (2H, =CH ₂), 5,80-5,95 м (1H, =CH), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH), 13,40 с (1H, OH)
3{24}	R1=H R2=COOH R3=4-CH ₃ Bn	97	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	8,58/ 8,60	2,18 с (3H, CH ₃), 5,60 с (2H, CH ₂), 7,02-7,18 м (4H, 4H-Ar), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,80 с (1H, H-8), 8,02 д (J 7,6, 1H, H-5), 13,20 с (1H, NH), 13,40 с (1H, OH)
3{25}	R1=H R2=H R3=CH ₂ COOH	89	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃ S	11,86/ 11,86	5,07 с (2H, CH ₂), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 12,30 с (1H, OH), 12,80 с (1H, NH)
3{26}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ COOH	78	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	11,19/ 11,21	2,63 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,55 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 12,30 с (1H, OH), 12,80 с (1H, NH)
3{27}	R1=Cl R2=H R3=(CH ₂) ₂ COOH	76	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O ₃ S	9,84/ 9,82	2,63 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,55 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,38 д (J 8,0, 1H, H-8), 7,75 д (J 8,0, 1H, H-7), 7,87 с (1H, H-5), 12,35 с (1H, OH), 12,90 с (1H, NH)
3{28}	R1=CH ₃ R2=H R3=(CH ₂) ₂ COOH	75	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	10,60/ 10,61	2,33 с (3H, CH ₃ -Ar), 2,63 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,55 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,20 д (J 7,8, 1H, H-7), 7,38 д (J 7,8, 1H, H-8), 7,70 с (1H, H-5), 12,35 с (1H, OH), 12,80 с (1H, NH)
3{29}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=C ₃ H ₇	85	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	13,76/ 13,78	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,12 м (1H, CH), 4,33 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,55 д (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{30}	R1=H R2=CONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂ R3=C ₃ H ₇	88	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	13,16/ 13,14	0,80-0,92 м (9H, 3CH ₃), 1,63 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 1,78-1,88 м (1H, CH), 3,05 т (J 7,2, 2H, NCH ₂), 4,33 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,75 т (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{31}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	84	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	13,16/ 13,15	0,85 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22-2,33 м (1H, CH), 4,12 м (1H, CH), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,55 д (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{32}	R1=H R2=CONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	86	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	12,60/ 12,58	0,80-0,92 м (12H, 4CH ₃), 1,78-1,88 м (1H, CH), 2,22-2,33 м (1H, CH), 3,05 т (J 7,2, 2H, NCH ₂), 4,30 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,75 т (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{33}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH=CH ₂	79	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	13,85/ 13,83	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 4,12 м (1H, CH), 4,98 д (J 6,0, 2H, CH ₂), 5,05-5,20 м (2H, =CH ₂), 5,80-5,95 м (1H, =CH), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,55 д (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{34}	R1=H R2=CONHCH ₂ CH-(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH=CH ₂	80	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	13,24/ 13,27	0,87 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,78-1,88 м (1H, CH), 3,05 т (J 7,2, 2H, NCH ₂), 4,98 д (J 6,0, 2H, CH ₂), 5,05-5,20 м (2H, =CH ₂), 5,80-5,95 м (1H, =CH), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,78 с (1H, H-8), 8,00 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,75 т (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{35}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=4-CH ₃ Bn	85	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	11,44/ 11,42	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,18 с (3H, CH ₃), 4,12 м (1H, CH), 5,60 с (2H, CH ₂), 7,02-7,18 м (4H, 4H-Ar), 7,66 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,80 с (1H, H-8), 8,02 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,57 д (J 7,0, 1H, NHCO), 13,20 с (1H, NH)
3{36}	R1=H R2=H R3=CH ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	84	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	15,15/ 15,16	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 4,12 м (1H, CH), 5,07 с (2H, CH ₂), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,10 д (J 7,0, 1H, NHCO), 12,80 с (1H, NH)
3{37}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	88	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	14,42/ 14,42	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,63 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,12 м (1H, CH), 4,55 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,10 д (J 7,0, 1H, NHCO), 12,80 с (1H, NH)

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
3{38}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONH- CH ₂ CH(CH ₃) ₂	88	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	13,76/ 13,75	0,87 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,78-1,88 м (1H, CH), 2,63 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,05 т (J 7,2, 2H, NCH ₃), 4,55 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,25 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,37 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,70 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,96 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,20 н (J 7,0, 1H, NHCO), 12,80 с (1H, NH)
3{39}	R1=Cl R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	83	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ S	12,90/ 12,88	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,63 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,12 м (1H, CH), 4,55 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,38 д (J 8,0, 1H, H-8), 7,75 д (J 8,0, 1H, H-7), 7,87 с (1H, H-5), 8,10 д (J 7,0, 1H, NHCO), 12,80 с (1H, NH)
3{40}	R1=CH ₃ R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	80	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	13,76/ 13,77	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,33 с (3H, CH ₃ -Ar), 2,63 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 4,12 м (1H, CH), 4,55 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 7,20 д (J 7,8, 1H, H-7), 7,38 д (J 7,8, 1H, H-8), 7,70 с (1H, H-5), 8,10 д (J 7,0, 1H, NHCO), 12,80 с (1H, NH)
5{1}	R1=H R2=H R3=NH ₂	83	C ₈ H ₉ N ₅ O	36,63/ 36,67	4,33 с (2H, NH ₂), 5,39 с (2H, NH ₂), 7,09 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,55 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,22 с (1H, NH)
5{2}	R1=H R2=H R3=C ₃ H ₇	86	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O	25,67/ 25,70	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,56 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,93 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,09 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{3}	R1=H R2=H R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	84	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O	24,12/ 24,14	0,80 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,02-2,14 м (1H, CH), 3,85 д (J 7,2, 2H, CH ₂), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,09 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,37 с (1H, NH)
5{4}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	87	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O	22,75/ 22,75	0,80 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,35 к (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 1,53-1,63 м (1H, CH), 3,95 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,09 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{5}	R1=H R2=H R3=Bn	90	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	21,04/ 21,05	4,45 с (2H, NH ₂), 5,23 с (2H, CH ₂), 7,06-7,36 м (7H, H-6, 8, 5H-Ar), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{6}	R1=H R2=H R3=4-ClBn	93	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₄ O	18,63/ 18,64	4,45 с (2H, NH ₂), 5,20 с (2H, CH ₂), 7,09 т (J 7,6, 1H, H-6), 7,28-7,48 м (5H, H-8, 4H-Ar), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{7}	R1=H R2=H R3=4-FBn	92	C ₁₅ H ₁₃ FN ₄ O	19,71/ 19,69	4,45 с (2H, NH ₂), 5,20 с (2H, CH ₂), 7,05-7,14 м (3H, H-8, 2H-Ar), 7,18-7,48 м (3H, H-6 2HAr), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{8}	R1=H R2=H R3=4-CH ₃ Bn	88	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O	19,99/ 20,00	2,18 с (3H, CH ₃), 4,45 с (2H, NH ₂), 5,19 с (2H, CH ₂), 7,02-7,18 м (5H, H-6, 4H-Ar), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{9}	R1=H R2=H R3=4-CH ₃ OBn	91	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	18,91/ 18,89	3,66 с (3H, OCH ₃), 4,45 с (2H, NH ₂), 5,05 с (2H, CH ₂), 6,83 д (J 7,8 2H, H-Ar), 7,05-7,22 м (3H, H-8, 2H-Ar), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 с (1H, NH)
5{10}	R1=H R2=H R3=4-CH ₃ Ph	86	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	21,04/ 21,02	2,33 с (3H, CH ₃), 4,30 с (2H, NH ₂), 6,80 с (1H, NH), 7,06-7,14 м (3H, H-6, 2H-Ar), 7,16-7,24 м (3H, H-8, 2H-Ar), 7,57 т (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5)
5{11}	R1=CH ₃ R2=H R3=C ₃ H ₇	80	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O	24,12/ 24,10	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,56 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 2,33 с (3H, CH ₃ -Ar), 3,91 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,50 с (2H, NH ₂), 7,20 д (J 7,8, 1H, H-8), 7,38 д (J 7,8, 1H, H-7), 7,70 с (1H, H-5), 8,30 с (1H, NH)
5{12}	R1=F R2=H R3=C ₃ H ₇	85	C ₁₁ H ₁₃ FN ₄ O	23,72/ 23,74	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,56 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,93 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,50 с (2H, NH ₂), 7,25 к (J 8,0, 1H, H-8), 7,50-7,68 м (2H, H-5, 7), 8,55 с (1H, NH)
5{13}	R1=Cl R2=H R3=C ₃ H ₇	88	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₄ O	22,17/ 22,15	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,56 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,93 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,50 с (2H, NH ₂), 7,28 д (J 8,0, 1H, H-8), 7,58 д (J 8,0, 1H, H-7), 7,80 с (1H, H-5), 8,55 с (1H, NH)
5{14}	R1=Cl R2=H R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	88	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₄ O	21,01/ 20,99	0,80 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,02-2,14 м (1H, CH), 3,85 д (J 7,2, 2H, CH ₂), 4,50 с (2H, NH ₂), 7,28 д (J 8,0, 1H, H-8), 7,58 д (J 8,0, 1H, H-7), 7,80 с (1H H-5), 8,55 с (1H, NH)
5{15}	R1=H R2=Cl R3=C ₃ H ₇	81	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₄ O	22,17/ 22,18	0,85 т (J 7,2, 3H, CH ₃), 1,56 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,93 т (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,50 с (2H, NH ₂), 7,10 д (J 8,0, 1H, H-6), 7,30 с (1H, H-8), 7,88 д (J 8,0, 1H, H-5), 8,55 с (1H, NH)
5{16}	R1=H R2=Cl R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	84	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₄ O	21,01/ 21,00	0,80 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,02-2,14 м (1H, CH), 3,85 д (J 7,2, 2H, CH ₂), 4,50 с (2H, NH ₂), 7,10 д (J 8,0, 1H, H-6), 7,30 с (1H, H-8), 7,88 д (J 8,0, 1H, H-5), 8,55 с (1H, NH)

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
5{18}	R1=H R2=CONHCH ₂ CH-(CH ₃) ₂ R3=C ₃ H ₇	83	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₂	22,07/ 22,08	0,80-0,92 м (9H, 3CH ₃), 1,57 ск (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 1,80-1,90 м (1H, CH), 3,05 τ (J 7,2, 2H, NCH ₂), 3,92 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,50 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,75 с (1H, H-8), 7,93 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,50 τ (J 7,0, 1H, NHCO), 8,60 с (1H, NH)
5{19}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	82	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₂	22,07/ 22,10	0,80 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,00-2,08 м (1H, CH-2'), 3,92 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,05-4,17 м (1H, NCH), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,50 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,75 с (1H, H-8), 7,93 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,45 τ (J 7,0, 1H, NHCO), 8,50 с (1H, NH)
5{20}	R1=H R2=CONHCH ₂ CH-(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH(CH ₃) ₂	84	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₂	21,13/ 21,11	0,80-0,88 м (12H, 4CH ₃), 1,80-1,90 м (1H, CH), 2,00-2,09 м (1H, CH-2'), 3,05 τ (J 7,2, 2H, NCH ₂), 3,92 д (J 7,2, 2H, CH ₂ -1'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,50 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,75 с (1H, H-8), 7,93 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,50 τ (J 7,0, 1H, NHCO), 8,60 с (1H, NH)
5{21}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH=CH ₂	80	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O ₂	23,24/ 23,23	1,07 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 4,12 м (1H, CH), 4,45 с (2H, NH ₂), 4,60 д (J 6,0, 2H, CH ₂), 5,00-5,15 м (2H, =CH ₂), 5,70-5,90 м (1H, =CH), 7,50 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,75 с (1H, H-8), 7,93 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 д (J 7,0, 1H, NHCO), 8,55 с (1H, NH)
5{22}	R1=H R2=CONHCH ₂ CH-(CH ₃) ₂ R3=CH ₂ CH=CH ₂	82	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₂	22,21/ 22,18	0,87 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,78-1,88 м (1H, CH), 3,05 τ (J 7,2, 2H, NCH ₂), 4,45 с (2H, NH ₂), 4,60 д (J 6,0, 2H, CH ₂), 5,00-5,15 м (2H, =CH ₂), 5,70-5,90 м (1H, =CH), 7,50 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,75 с (1H, H-8), 7,93 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 τ (J 7,0, 1H, NHCO), 8,60 с (1H, NH)
5{23}	R1=H R2=CONHCH(CH ₃) ₂ R3=4-CH ₃ Bn	87	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂	19,16/ 19,13	1,10 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,22 с (3H, CH ₃), 4,05-4,17 м (1H, CH), 4,45 с (2H, NH ₂), 5,20 с (2H, CH ₂), 7,05-7,16 м (4H, 4H-Ar), 7,50 д (J 7,6, 1H, H-6), 7,75 с (1H, H-8), 7,93 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,40 д (J 7,0, 1H, NHCO), 8,55 с (1H, NH)
5{24}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	83	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₂	24,21/ 24,22	1,02 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,53 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,72-3,82 м (1H, CH), 4,07 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,09 τ (J 7,6, 1H, H-6), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 τ (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,04 д (J 7,0, 1H, NHCO), 8,50 с (1H, NH)
5{25}	R1=H R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONH- CH ₂ CH(CH ₃) ₂	82	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂	23,09/ 23,12	0,80 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 1,55-1,65 м (1H, CH), 2,53 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 2,93 τ (J 7,2, 2H, NCH ₂), 4,07 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,09 τ (J 7,6, 1H, H-6), 7,29 д (J 7,6, 1H, H-8), 7,57 τ (J 7,6, 1H, H-7), 7,90 д (J 7,6, 1H, H-5), 8,04 д (J 7,0, 1H, NHCO), 8,50 с (1H, NH)
5{26}	R1=Cl R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	81	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	21,63/ 21,61	1,02 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,53 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,72-3,83 м (1H, CH), 4,07 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,28 д (J 7,8, 1H, H-8), 7,60 д (J 7,8, 1H, H-7), 7,80 с (1H, H-5), 7,98 д (J 7,0, 1H, NHCO), 8,70 с (1H, NH)
5{27}	R1=CH ₃ R2=H R3=(CH ₂) ₂ CONHCH-(CH ₃) ₂	78	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂	23,09/ 23,11	1,02 д (J 7,0, 6H, 2CH ₃), 2,33 с (3H, CH ₃ -Ar), 2,53 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -2'), 3,73-3,83 м (1H, CH), 4,07 τ (J 7,2, 2H, CH ₂ -3'), 4,45 с (2H, NH ₂), 7,20 д (J 7,8, 1H, H-8), 7,38 д (J 7,8, 1H, H-7), 7,70 с (1H, H-5), 7,96 д (J 7,0, 1H, NHCO), 8,40 с (1H, NH)
6	R1=H R2=H	55	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₂	25,91/ 25,95	4,12 с (2H, CH ₂), 6,88-7,00 м (2H, H-6, 8), 7,48 τ (J 7,6, 1H, H-7), 7,76 д (J 7,6, 1H, H-5), 10,25 с (1H, NH), 10,60 с (1H, NH)

трах гідразинів 5{1-27} цей сигнал відсутній, але присутній сигнал NH-2 групи гідразинового фрагменту при 4,30-4,50 м.ч.

Вихідні 2-тіоксохіназолін-4-они 3{1-20} були отримані при взаємодії естерів 2-ізотіоціанатобензойних кислот 1 з первинними амінами 2 [5] або гідразингідратом при кип'ятінні в *i*-пропанолі впродовж декількох хвилин [16]. В цих умовах при використанні гідразингідрату ще не відбувається заміщення атому сульфуру, та утворюється 3-аміно-2-тіоксохіназолін-4-он 3{1}. Для синтезу (4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)оцтової 3{25} або 3-(4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)пропанових 3{26-28} кислот було застосовано амінооцтову та 3-амінопропанову кислоти відповідно. 3-Заміщені 4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбонові кис-

лоти 3{21-24} були отримані при лужному гідролізі відповідних естерів 3{17-20} в *i*-пропанолі. Амідні вищезазначених кислот 3{29-40} були синтезовані при взаємодії їх імідазолідів з амінами в безводному діоксані.

Слід зазначити, якщо заміщення атома сульфуру в амідах як 4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбонової кислоти 3{29-35}, так і 3-(4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)пропанової кислоти 3{37-40} пройшло без ускладнень та дало відповідні гідразиди 5{17-27} з достатньо високими виходами, то у випадку аміду (4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл)оцтової 3{36} кислоти після входження замісника гідразину відбувалася циклізація внаслідок внутрішньомолекулярного заміщення залишку аміну амідного фрагменту з утворенням 2H-[1,2,4]

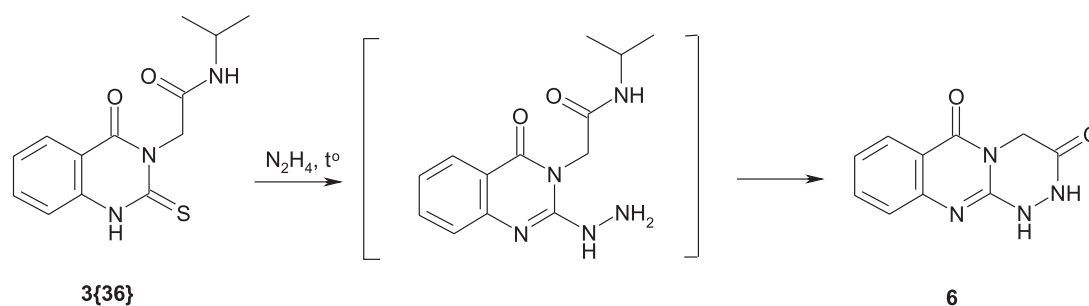


Схема 2

триазино[3,4-*b*]хіназолін-3,6(1*H*,4*H*)-діону **6** (схема 2).

Будову сполуки **6** підтверджено даними ^1H ЯМР спектроскопії (таблиця). В її спектрі присутні сигнали NH протонів як уширені синглети при 10,25 м.ч та 10,60 м.ч. та сигнал CH2 протонів як синглет при 4,12 м.ч. Те, що не виявилось щеплення цього сигналу на сигнали екваторіального та аксіального протонів, свідчить про достатню гнучкість гідрованого триазинового циклу.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H зняті на спектрометрі Varian Mercury VX-200 у розчині DMSO-d_6 із зовнішнім стандартом – тетраметилсиланом. Точки плавлення визначені на приладі Vuchi B-520. Елементний аналіз виконано на приладі Euro EA-3000.

Загальна методика синтезу 3-заміщених 2-тіоксохіназолін-4-онів 3{1-16}. До розчину 0,1 Моль відповідного естеру 2-ізотіоціанатобензойної кислоти **1** в 100 мл *i*-пропанолу додають 0,1 Моль відповідного первинного аміну **2**. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні протягом 5-30 хв в залежності від реакційної здатності амінів. Після охолодження додають 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають 100 мл *i*-пропанолу та кристалізують із *i*-пропанолу або суміші ДМФ та *i*-пропанолу.

Загальна методика синтезу 3-заміщених 4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-карбонових кислот 3{21-24}. До суспензії 0,1 Моль відповідного 2-тіоксохіназолін-4-ону **3{17-20}** в 300 мл метанолу при перемішуванні додають 50 мл 20% водного розчину NaOH. Отриманий розчин кип'ятять протягом 3 годин, потім розбавляють 500 мл води та додають приблизно 30 мл хлороводневої кислоти до pH 2,5-3. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають 100 мл води, 100 мл *i*-пропанолу та кристалізують із суміші ДМФ та *i*-пропанолу.

(4-Оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)оцтова кислота 3{25}. До розчину 0,1 Моль метилового естеру 2-ізотіоціанатобензойної кислоти **1** в 100 мл *i*-пропанолу додають розчин 11,1 г (15,4 мл, 0,11 Моль) триетиламіну та 7,5 г (0,1 Моль) гліцину у 100 мл води. Реакційну суміш кип'ятять

при перемішуванні протягом 30 хв. Після охолодження додають приблизно 10-11 мл хлороводневої кислоти до pH 2,5-3. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають 100 мл *i*-пропанолу та кристалізують із суміші ДМФ та *i*-пропанолу.

3-(4-Оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)пропанові кислоти 3{26-28}. Сполуки отримують згідно з попередньою методикою із 0,1 Моль відповідного естеру 2-ізотіоціанатобензойної кислоти **1** та 8,9 г (0,1 Моль) β -аланіну.

Загальна методика синтезу 2-тіоксохіназолін-4-онів, що містять карбоксамидний фрагмент 3{29-40}. Суспензію 0,1 Моль відповідної кислоти **3{21-28}** в 200 мл безводного діоксану при перемішуванні нагрівають до 90°C та додають 0,18 г (0,11 Моль) 1,1-карбонілдімідазолу (КДІ). Суспензію кип'ятять протягом 2 годин, потім додають 0,12 Моль відповідного аміну. Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 годин. Після охолодження розбавляють 500 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають 100 мл *i*-пропанолу та кристалізують із суміші ДМФ та *i*-пропанолу.

Загальна методика синтезу 3-заміщених 2-гідразінохіназолін-4-онів 5{1-27}. До суміші 150 мл діоксану та 80 мл гідразингідрату при перемішуванні додають 0,1 Моль відповідного 2-тіоксохіназолін-4-ону **3{1-16, 29-40}**. Утворену емульсію кип'ятять протягом 3 годин та збирають нижню діоксанову фазу, яку розбавляють 200 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають 200 мл *i*-пропанолу та кристалізують із суміші ДМФ та *i*-пропанолу.

2*H*-[1,2,4]Триазино[3,4-*b*]хіназолін-3,6(1*H*,4*H*)-діон 6. До суміші 150 мл діоксану та 80 мл гідразингідрату при перемішуванні додають 27,3 г (0,1 Моль) *N*-ізопропіл-2-(4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)ацетаміду **3{36}**. Утворену емульсію кип'ятять протягом 3 годин та після охолодження розбавляють 500 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають 100 мл *i*-пропанолу та кристалізують із суміші ДМФ та *i*-пропанолу.

Висновки

Запропонована методика дозволяє отримати систематичні ряди цільових продуктів – 3-замі-

щених 2-гідразинохіназолін-4-онів. Отримані сполуки можуть бути застосовані для синтезу великої кількості гетероциклічних сполук, що містять хіназолін-4-оновий фрагмент.

Література

1. Savitsky P. V., Vas'kevich R. I., Staninets V. I., Vovk M. V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2013, Vol. 11, No.2(42), pp.3-19.
2. Voskoboynik O. Yu., Kovalenko S. I., Karpenko O. V., Skorina D. Yu., Berest G. G., Nosulenko I. S., Krivoshey O. V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2012, Vol. 10, No.1(37), pp.3-18.
3. Ibrahim Y. A., Elwahy A. H. M. *Heteroatom Chemistry*, 1994, Vol. 5, No.2, pp.97-101.
4. Alvarez-Builla J., Vaquero J. J., Barluenga J. *Modern heterocyclic chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH, 2011, Vol. 1, pp.659.
5. Ghorab M. M., Ragab F. A., Heiba H. I., Bayomi A. A. *Arzneimittelforschung*, 2011, Vol. 61, No.12, pp.719-726.
6. Shawali A. S., Hassaneen H. M., Shurrab N. K. *Heterocycles*, 2008, Vol. 75, No.6, pp.1479-1488.
7. Alagarsamy V., Parthiban P., Solomon V. R., Dhanabal K., Murugesan S., Saravanan G., Anjana G. V. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2008, Vol. 45, No.3, pp.709-715.
8. Alagarsamy V., Sharma H. K., Parthiban P., Singh J. C. H., Murugesan S., Solomon V. R. *Pharmazie*, 2009, Vol. 64, No.1, pp.5-9.
9. Alagarsamy V., Rupeshkumar M., Kavitha K., Meena S., Shankar D., Siddiqui A. A., Rajesh R. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, Vol. 43, No.11, pp.2331-2337.
10. Ram V. J., Srimal R. C., Kushwaha D. S., Mishra L. *Journal of Protein Chemistry*, 1990, Vol. 332, No.5, pp.629-639.
11. Liu K. C., Hu M. K. *Archiv der Pharmazie*, 1986, Vol. 319, No.2, pp.188-189.
12. Liu K. C., Hu M. K. *Archiv der Pharmazie*, 1987, Vol. 320, No.8, pp.765-766.
13. Saleh M. A., Abdel-Megeed M. F. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2003, Vol. 22, No.2, pp.79-94.
14. Deshmukh M. B., Patil Suresh S., Patil Sanjeevani S., Jadhav S. D. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2010, Vol. 47, No.5, pp.1144-1147.
15. Murdoch R., Tully W. R., Westwood R. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1986, Vol. 23, No.3, pp.833-841.
16. Ivachtchenko A. V., Kovalenko S. M., Drushlyak O. G. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2003, Vol. 5, No.6, pp.775-788.

Надійшла до редакції 23.07.2014 р.