

## УДК 547.1

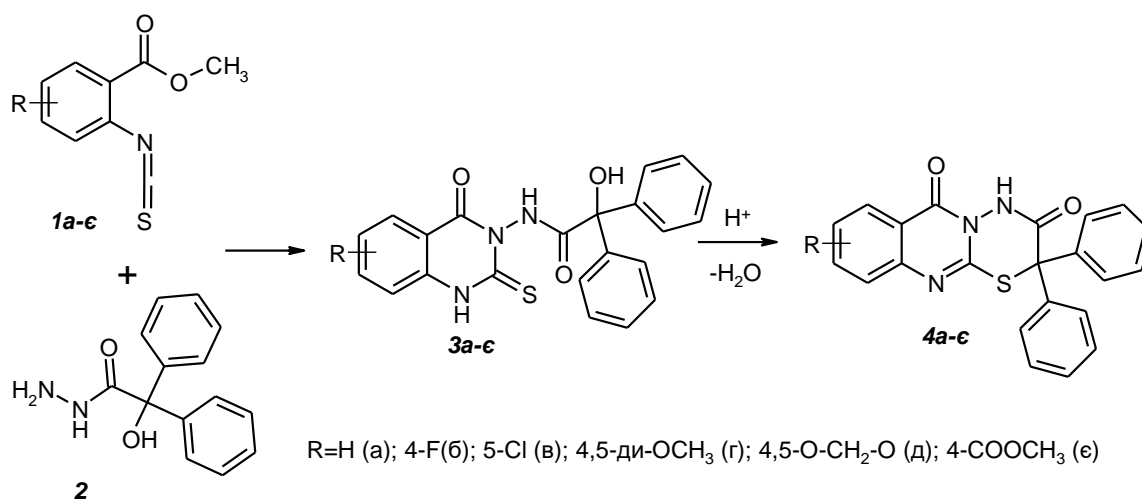
**ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ГІДРАЗИДУ БЕНЗИЛОВОЇ КИСЛОТИ ІЗ ЗАМІЩЕНИМИ 2-КАРБМЕТОКСИФЕНІЛІЗОТІАЦІАНАТАМИ З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ НОВИХ БІОЛОГІЧНОАКТИВНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ БЕНЗИЛОВОЇ КИСЛОТИ***Старінова М.В., Ситнік К.М., Колісник С.В.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

**Вступ:** Вивчення біологічної дії похідних бензилової кислоти, зокрема її гетериламідів і продуктів внутрішньомолекулярної циклізації на їх основі довели перспективність цього напрямку, отже серед таких було знайдено сполуки з високим рівнем антиексудативної [1], антигіпоксичної [2] і психостимулюючої [3] активності. З іншого боку цікавим продовженням цього підходу є поєднання двох фармакофорних фрагментів в одній молекулі. Поряд із залишком бензилової кислоти нами вирішено залучити до складу активної молекули фрагмент 2-тіоксо-2,3-дигідро-1H-хіназолін-4-ону, оскільки конденсовані піримідини – перспективні базові структури з високою біологічною активністю.

**Мета дослідження:** З метою створення нових біологічно активних сполук в ряді похідних бензилової кислоти і вивчення зв'язку хімічна будова – біологічна дія нами було досліджено взаємодію заміщених 2-карбметоксифенілізотіоціанатів **1a-є** з гідразидом бензилової кислоти **2**. В такий спосіб традиційно одержують похідні 2-тіоксо-2,3-дигідро-1H-хіназолін-4-ону, проте у літературі немає відомостей щодо застосування як нуклеофільних реагентів гідразидів кислот у цієї реакції. Використання гідразиду бензилової кислоти в цій взаємодії, на наш погляд, є логічним продовженням досліджень і мають призвести до нового класу похідних з багатьма реакційними центрами.

**Методи:** У роботі було використано стандартні прийоми синтетичної органічної хімії. Представлено результати фізико-хімічних досліджень, які традиційно використовуються для доведення чистоти і будови органічних сполук (ЯМР-<sup>1</sup>H-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія).

**Основні результати:** Показано, що при взаємодії заміщених 2-карбметоксифенілізотіоціанатів **1a-є** гідразидом бензилової кислоти **2** у киплячому етанолі утворюються з високими виходами 2-гідрокси-N-(4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-хіназолн-3-іл)-2,2-дифеніл-ацетаміди **3 a-є** (Схема):



## Схема

Таким чином, було доведено, що взаємодія ізотіоціанатів **1** з гідрозидом **2** упорядковується загальною схемою взаємодії зазначених сполук **1** з N-нуклеофілами. Похідні бензілової кислоти традиційно розглядаються як потенційні напівпродукти для подальшої внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням гетероциклічних сполук. Тому цікаво було дослідити можливість циклізації синтезованих сполук **3a-ε**. За умов кислотного каталізу нам вдалося перетворити хіназолін-2-тіоні **3a-ε** на 2,2-дифеніл-[1,3,4]-тіадіазино[2,3-*b*]хіназолін-3,6(2H,4H)-діону **4a-ε**. Враховуючи той факт, що циклізація відбувається за участі атома Сульфуру, ми припустили наступний механізм: спочатку відбувається протонування гідроксильної групи карбінольного фрагменту з наступною дегідратацією і утворенням карбкатиону. На користь цього припущення свідчить поява оранжево-червоного забарвлення реакційної суміші. Згодом забарвлення поступово зникає, очевидно це пояснюється внутрішньомолекулярною атакою нуклеофільного атома Сульфуру третинного карбкатиону. Таким чином ми припускаємо, що вказана циклізація відбувається за механізмом  $S_{N1}$ .

**Висновки:** Використовуючи арсенал препаративних методів органічного синтезу нам вдалося синтезувати гідрокси-N-(4-оксо-2-тіоксо-1,4-дигідро-2H-хіназолін-3-іл)-2,2-дифеніл-ацетаміди **3 a-ε** і для них застосувати реакцію гетероциклізації і синтезувати 2,2-дифеніл-[1,3,4]-тіадіазино[2,3-*b*]хіназолін-3,6(2H,4H)-діону **4a-ε**. Для зазначеної циклізації зроблено припущення щодо механізму реакції. Зазначені сполуки є перспективними біологічно активними речовинами.

## Список літератури:

1. О.В. Севрюков, В.А. Волковой, С.В. Колісник, К.М. Ситнік / Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – №6. – С. 84-88.
2. I.V. Kireyev, S.V. Kolisnyk, N.M. Tryshchuk, K.M. Sytnik / News of Pharmacy. – 2016. - №2 (86). – С. 51-53.
3. I.V. Kireyev, S.V. Kolisnyk, N.M. Tryshchuk, K.M. Sytnik / Science and Education Studies. - 2016. – Vol. II, №1(17). – P. 746-753.