

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 75, №2, 2022 Chemical Journal of Armenia

DOI: 10.54503/0515-9628-2022.75.2-169

АЦИЛИРОВАНИЕ 4'-АМИНО-1'-Н-СПИРО[ЦИКЛОГЕПТАН-1,2'-
НАФТАЛИН]-3'-КАРБОНИТРИЛА

А.И. МАРКОСЯН*, А.С. АЙВАЗЯН, С.А. ГАБРИЕЛЯН, С.С. МАМЯН,
Ф.Г. АРСЕНЯН

Научно-технологический центр
органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения.
0014, Ереван, пр. Азатутян, 26.

*E-mail: ashot@markosyan.am

Поступило 30.03.2022

На базе 4'-амино-1'-Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрила (аминонитрил) синтезированы дизамещенный и монозамещенные амиды. Из монозамещенных амидов в токе сухого хлористого водорода получены соответствующие бензо[*h*]хиназолины. Из 2-фенилзамещенного бензо[*h*]хиназолина синтезирован 3-метил-2-фенилбензо[*h*]хиназолин. Конденсацией аминонитрила с дихлорангидридом янтарной кислоты получен 4'-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-1'-Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрил. Изучены противоопухолевые и антибактериальные свойства синтезированных соединений. В результате исследований установлено, что изученные соединения обладают противоопухолевой активностью и не проявляют антибактериальной активности.

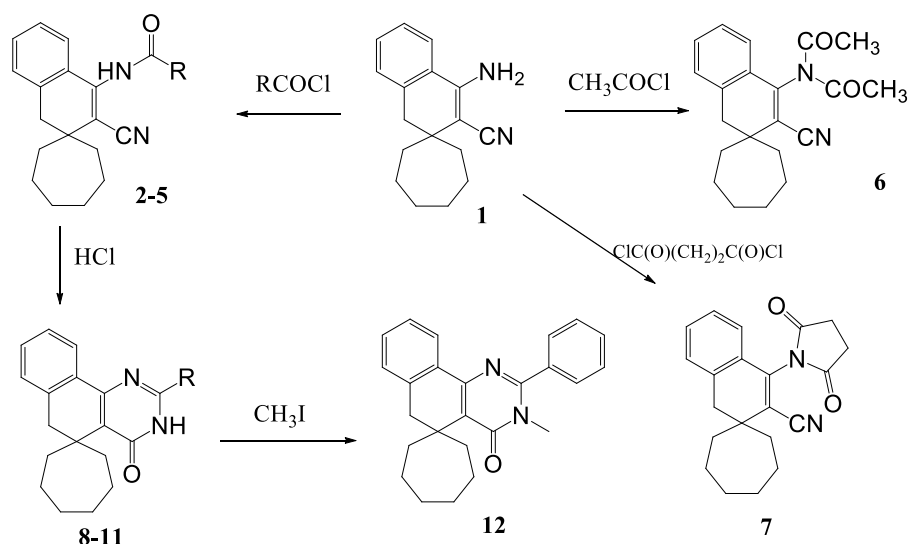
Рис. 1, библиограф. ссылок 20.

Литературные данные показывают, что производные бензо[*h*]хиназолинов проявляют разнообразные биологические свойства и являются перспективными для поиска биологически активных веществ (БАВ) [1-14]. Наши предыдущие исследования свидетельствуют о том, что среди синтезированных ранее производных бензохиназолинов имеются соединения, обладающие значительными противоопухолевыми, антибактериальными, антимоноаминоксидазными и психотропными свойствами [15-19].

Конденсацией 4'-амино-1'-Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрила (**1**) [15] с эквимольными количествами хлорангидридов

(уксусной, бензойной, фенилуксусной и 2,2-диметилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты) получены N-(3'-циано-1'*H*-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)-2-замещенные амиды **2-5**. В случае применения избытка ацетил хлорида получен только N-ацетил-N-(3'-циано-1'*H*-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)ацетамид (**6**). Конденсацией аминонитрила с дихлорангидридом янтарной кислоты в сухом бензоле получен диацелированный продукт- 4'-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-1'*H*-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрил (**7**). Монозамещенные амиды **2-5** в абсолютном этаноле, в токе сухого хлористого водорода, циклизованы в соответствующие 2-замещенные-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-оны **8-11**. Алкилированием 2-фенил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-она (**9**) синтезирован 3-метил-2-фенил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-он (**12**).

Схема 1



2,8. R = CH_3 ; **3,9.** R = C_6H_5 ; **4,10.** R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; **5,11.** R = 2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил

Изучены противоопухолевые и антибактериальные свойства синтезированных соединений.

Противоопухолевую активность соединений изучали на модели перевиваемой опухоли мышей - саркоме 180. Терапевтический эффект оценивали по проценту торможения роста опухоли по отношению к контролю [20]. Установлено, что соединения (**3,5,6,9,10,11,12** в дозах 150-200 мг/кг оказывают слабое или умеренное терапевтическое действие, угнетая рост саркомы 180 на 11-50 % ($P < 0.05$).

Антибактериальную активность соединений изучали методом диффузии в агаре при микробной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В качестве тест-объектов использовали грамположительные стафилококки (*Staph. Aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh.dysenteriae Flexneri* 6858, *E. Coli* 0-55). Установлено, что синтезированные соединения не проявляют антибактериальной активности.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений сняты на спектрофотометре «FT-IR NEXUS» в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6/CCl_4 1/3) и ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6/CCl_4 1/3) зарегистрированы на приборе «Varian Mercury-300», внутренние стандарты - ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках «Sorbfill^R», проявитель - пары йода.

N-(3'-Циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)-2-замещенные амиды 2-5 (общая методика). Смесь 5.04 г (0.02 моля) 4'-амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрила [15], 0.02 моля хлорангидрида соответствующей кислоты и 50 мл абсолютного бензола кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывали из 70 % этанола.

N-(3'-Циано-1' Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)ацетамид (2). Выход 3.46 г (59 %), т. пл. 197-198 °С, R_f 0.42 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3163 (NH), 2200 (CN). 1673 (C=O амид), 1617 (C=C), 1595 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H : 1.46-1.74 (10H, м, циклогептан), 1.76-1.87 (2H, м, циклогептан), 2.09 (3H, с, CH_3), 2.84 (2H, с, C_1H_2), 7.13-7.30 (4H, м, аром.), 9.62 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 22.4 (CH_3), 22.5 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 29.8 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 36.6 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 38.4 (C2), 39.2 (CH_2), 115.5 (C3), 116.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 124.4 (CH аром), 126.1 (CH аром.), 127.8 (CH аром.), 129.4 (CH аром.), 129.4 (C аром.), 135.0 (C аром.), 143.7 (C4), 167.7 (C=O). Найдено, %: C 77.68; H 7.46; N 9.40. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 77.52; H 7.53; N 9.52.

N-(3'-Циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)бензамид (3). Выход 5.8 г (81 %), т. пл. 183-185 °С, R_f 0.45 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3251 (NH), 2210 (CN), 1682 (C=O амид), 1604 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H : 1.50-1.77 (10H, м, циклогептан), 1.83-1.94 (2H, м, циклогептан), 2.91 (2H, с, CH_2), 7.16-7.23 (2H, м, аром.), 7.25-7.32 (2H, м, аром.), 7.45-7.59 (3H, м, аром.), 8.00-8.05 (2H, м, аром.), 10.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 22.5 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 29.8 ($2\times\text{CH}_2$ аром.), 36.6 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 38.5 (C2), 39.4 (CH_2), 116.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.9 (C3), 124.4 (CH аром.), 126.2 (CH аром.),

127.7 (4×CH аром.), 127.9 (CH аром.), 129.5 (CH аром.), 129.6 (C аром.), 131.1 (CH аром.), 133.4 (C аром.), 135.0 (C аром.), 144.2 (C4), 165.1 (C=O) Найдено, %: C 80.98; H 6.65; N 7.71. C₂₄H₂₄N₂O. Вычислено, %: C 80.87; H 6.79; N 7.86.

N-(3'-Циано-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)-2-фенилацетамид (4). Выход 3.5 г (93 %), т.пл. 271-272 °С, R_f 0.73 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3193 (NH), 2202 (CN), 1668 (C=O), 1634 (C=C аром.). Спектр ЯМР ¹H: 1.46-1.74 (10H, м, циклогептан), 1.76-1.87 (2H, м, циклогептан), 2.83 (2H, с, CH₂), 3.79 (2H, с, CH₂-Ph), 7.05-7.17 (3H, м, аром.), 7.15-7.27 (2H, м, аром.), 7.27-7.35 (2H, м, аром.), 7.35-7.42 (2H, м, аром.), 9.82 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 22.5 (2×CH₂ циклогептан), 29.7 (2×CH₂ циклогептан), 36.6 (2×CH₂ циклогептан), 38.4 (C2), 39.3 (CH₂), 42.2 (CH₂-Ph), 115.7 (C3), 116.5 (C≡N), 124.2 (CH аром.), 126.0 (CH аром.), 126.1 (CH аром.), 127.7 (2×CH аром.), 127.8 (CH аром.), 128.9 (2×CH аром.), 129.3 (C аром.), 129.4 (CH аром.), 134.1 (C аром.), 135.2 (C аром.), 143.6 (C4), 168.8 (C=O). Найдено, %: C 81.17; H 7.15; N 7.42. C₂₅H₂₆N₂O. Вычислено, %: C 81.05; H 7.07; N 7.56.

N-(3'-Циано-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (5). Выход 6.3 г (80 %), т. пл. 247-248 °С, R_f 0.70 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3229 (NH), 2203 (CN), 1669 (C=O амид), 1616 (C=C), 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР ¹H: 1.21 (3H, с, CH₃), 1.24 (3H, с, CH₃, тгп), 1.47-1.89 (16H, м, 12H, циклогептан, 4H_{тгп}), 2.76-2.88 (1H, м), 2.84 (с, 2H, CH₂), 3.55-3.75 (2H, м, тгп), 7.13-7.30 (4H, м, аром.), 9.53 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 21.5 (CH₃), 22.5 (2×CH₂ циклогептан), 28.1 (CH₂), 29.7 (2×CH₂ циклогептан), 31.1 (CH₃), 36.6 (CH₂ циклогептан), 36.7 (CH₂ циклогептан), 37.5 (CH₂), 38.3 (C2), 38.4 (CH), 39.3 (CH₂), 59.6 (CH₂), 70.2 (C), 115.6 (C3), 116.4 (C≡N), 124.2 (CH аром.), 126.1 (CH аром.), 127.8 (CH аром.), 129.4 (CH аром.), 129.4 (C аром.), 134.9 (C аром.), 143.5 (C4), 172.9 (C=O). Найдено, %: C 76.33; H 8.38; N 7.27. C₂₅H₃₂N₂O₂. Вычислено, %: C 76.49; H 8.22; N 7.14.

N-Ацетил-N-(3'-циано-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)ацетамид (6). Смесь 2.52 г (0.01 моля) 4'-амино-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрила (1), 2.35 г (0.03 моля) ацетилхлорида и 20 мл абсолютного бензола кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывали из 70 % этанола. Выход 2.7 г (80 %), т. пл. 106-108 °С, R_f 0.68 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2208 (CN), 1713 (C=O сл), 1612 (C=C), 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР ¹H: 1.50-1.77 (10H, м, циклогептан), 1.79-1.91 (2H, м, циклогептан), 2.34 (6H, с, 2×(CH₃)), 2.95 (2H, с, CH₂), 7.08-7.14 (1H, м, аром.), 7.23-7.39 (3H, м,

аром.). Спектр ЯМР ^{13}C : 22.3 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 25.0 ($2\times(\text{CH}_3)$), 29.6 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 35.8 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 38.5 (C2), 39.3 (CH_2), 115.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.0 (C3), 122.9 (CH аром.), 127.0 (CH аром.), 128.5 (CH аром.), 128.6 (C аром.), 130.6 (CH аром.), 135.2 (C аром.), 146.1 (C4), 170.0 ($2\times(\text{C}=\text{O})$). Найдено, %: C 74.80; H 7.03; N 8.45. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.97; H 7.19; N 8.33.

4'-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)-1'-H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрил (7). Смесь 2.52 г (0.01 моля) 4'-амино-1'-H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрила (**1**), 1.704 г (0.01 моль) дихлорангидрида янтарной кислоты и 150 мл абсолютного бензола кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывали из 70 % этанола. Выход 1.5 г (43 %), т. пл. 200-202 °C, R_f 0.63 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1657 ($\text{C}=\text{O}$ амид), 2210 (CN), 1629 ($\text{C}=\text{C}$), 1608 ($\text{C}=\text{C}$ аром). Спектр ЯМР ^1H : 1.50-1.77 (10H, м, циклогептан), 1.80-1.92 (2H, м, циклогептан), 2.82-3.10 (4H, м, $2\times\text{CH}_2$ циклопентандион), 2.94 (2H, с, CH_2), 7.15-7.26 (3H, м, аром.), 7.29-7.36 (1H, м, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C : 22.4 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 28.5 ($2\times\text{CH}_2$ циклопентандион), 29.7 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 36.3 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 38.7 (C2), 39.23 (CH_2), 115.1 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 121.9 (C3), 124.0 (CH аром.), 126.6 (CH аром.), 127.6 (C аром.), 128.2 (CH аром.), 130.4 (CH аром.), 134.7 (C аром.), 140.4 (C4), 174.2 ($2\times(\text{C}=\text{O})$). Найдено, %: C 75.29; H 6.75; N 8.49. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.42; H 6.63; N 8.38.

2-Замещенные-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6H)-оны 8-11 (общая методика). Через смесь 3.56 г (0.01 моля) N-(3'-циано-1'-H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)амидов **2-5** и 50 мл абсолютного этанола при комнатной температуре пропускали ток сухого хлористого водорода в течение 4 ч, затем смесь кипятили 3 ч. Охлаждали и прибавляли 20 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывали, тщательно промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

2-Метил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6H)-он (8). Выход 2.26 г (77 %), т. пл. 277-279 °C, R_f 0.65 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3275 (NH), 1637 ($\text{C}=\text{O}$), 1611 ($\text{C}=\text{C}$ аром). Спектр ЯМР ^1H : 1.32-1.42 (2H, м, циклогептан), 1.43-1.68 (6H, м, циклогептан), 1.70-1.84 (2H, м, циклогептан), 2.32 (3H, с, CH_3), 2.34-2.40 (2H, м, циклогептан), 2.84 (2H, с, C_6H_2), 7.08-7.13 (1H, м, аром.), 7.18-7.28 (2H, м, аром.), 8.01-8.06 (1H, м, аром.), 12.05 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 20.5 (CH_3), 23.7 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 29.4 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 35.5 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 39.4 (C5), 39.9 (C_6H_2), 125.2 (CH аром.), 125.6 (C_4a), 125.7 (CH аром.), 127.0 (CH аром.), 129.1 (CH аром.), 132.4 (C аром.), 136.0 (C аром.), 152.9 ($\text{C}_{10\text{b}}$), 155.4 (C2), 161.7

(C=O). Найдено, %: C 77.38; H 7.66; N 9.68. $C_{19}H_{22}N_2O$. Вычислено, %: C 77.52; H 7.53; N 9.52.

2-Фенил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-он (9). Выход 3.0 г (84 %), т. пл. 313-314 °C, R_f 0.66 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3200-2350 (NH), 1622 (C=O), 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР 1H : 1.42-1.74 (8H, м, циклогептан), 1.76-1.90 (2H, м, циклогептан), 2.39-2.49 (2H, м, циклогептан), 2.92 (2H, с, C_6H_2), 7.14-7.20 (1H, м, аром.), 7.25-7.33 (2H, м, аром.), 7.43-7.51 (3H, м, аром.), 8.19-8.25 (1H, м, аром.), 8.27-8.32 (2H, м, аром.), 12.49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 23.8 ($2\times CH_2$ циклогептан), 29.4 ($2\times CH_2$ циклогептан), 35.5 ($2\times CH_2$ циклогептан), 39.7 (C5), 39.8 (C_6H_2), 125.3 (CH аром.), 125.9 (CH аром.), 126.5 (C_{4a}), 127.3 (CH аром.), 127.2 ($2\times CH$ аром.), 127.8 ($2\times CH$ аром.), 129.4 (CH аром.), 130.4 (CH аром.), 132.3 (C аром.), 132.5 (C аром.), 136.2 (C аром.), 153.1 (C_{10b}), 153.6 (C2), 162.3 (C=O). Найдено, %: C 80.74; H 6.92; N 7.69. $C_{24}H_{24}N_2O$. Вычислено, %: C 80.87; H 6.79; N 7.86.

2-Бензил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-он (10). Выход 1.7 г (46 %), т. пл. 346-347 °C, R_f 0.75 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3280 (NH), 1639 (C=O), 1611 (C=C аром.). Спектр ЯМР 1H : 1.33-1.43 (2H, м, циклогептан), 1.44-1.68 (6H, м, циклогептан), 1.70-1.85 (2H, м, циклогептан), 2.29-2.40 (2H, м, циклогептан), 2.85 (2H, с, C_6H_2), 3.88 (2H, с, CH_2 -Ph), 7.09-7.14 (1H, м, аром.), 7.15-7.31 (5H, м, аром.), 7.39-7.45 (2H, м, аром.), 8.03-8.08 (1H, м, аром.), 12.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 23.7 ($2\times CH_2$ циклогептан), 29.4 ($2\times CH_2$ циклогептан), 35.5 ($2\times CH_2$ циклогептан), 39.4 (C5), 39.8 (C_6H_2), 40.2 (CH_2 -Ph), 125.3 (CH аром.), 125.8 (CH аром.), 125.9 (C_{4a}), 126.1 (CH аром.), 127.0 (CH аром.), 127.7 ($2\times CH$ аром.), 128.6 ($2\times CH$ аром.), 129.2 (CH аром.), 132.4 (C аром.), 136.0 (C аром.), 136.1 (C аром.), 153.0 (C_{10b}), 157.3 (C2), 161.7 (C=O). Найдено, %: C 81.18; H 7.19; N 7.41. $C_{25}H_{26}N_2O$. Вычислено, %: C 81.05; H 7.07; N 7.56.

2-(2,2-Диметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-он (11). Выход 2.62 г (67 %), т. пл. 276-277 °C, R_f 0.76 (этилацетат-бензол, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3180 (NH), 1646 (C=O), 1608 (C=C аром.). Спектр ЯМР 1H : 1.20 (3H, с, CH_3), 1.24 (3H, с, CH_3), 1.34-1.46 (2H, м, циклогептан), 1.46-1.96 (12H, м, 8H, циклогептан, 4H), 2.30-2.43 (2H, м, циклогептан), 2.85 (2H, с, C_6H_2), 2.94 (1H, т, $J=11.8$ Гц), 3.60-3.77 (2H, м), 7.09-7.14 (1H, м, аром.), 7.19-7.29 (2H, м, аром.), 8.04-8.09 (1H, м, аром.), 12.01 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 21.3 (CH_3), 23.7 ($2\times CH_2$ циклогептан), 29.1 (CH_2), 29.4 ($2\times CH_2$ циклогептан), 31.1 (CH_3), 35.5 ($2\times CH_2$ циклогептан), 35.7 (CH_2), 39.4 (CH), 39.8 (C5), 39.9 (C_6H_2), 59.8 (CH_2), 70.4 (C), 125.3 (CH аром.), 125.8 (CH аром.), 125.9 (C_{4a}), 126.9 (CH аром.), 129.1 (CH

аром.), 132.6 (C аром.), 136.0 (C аром.), 152.8 (C10_b), 160.9 (C2), 161.8 (C=O). Найдено, %: C 76.65; H 8.08; N 7.30. C₂₅H₃₂N₂O₂. Вычислено, %: C 76.49; H 8.22; N 7.14.

3-Метил-2-фенил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6H)-он (12). Смесь 1.78 г (0.005 моля) 2-фенил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6H)-она (9), 1.42 г (0.01 моля) метил йодида и 25 мл абсолютного этанола кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. Охлаждали, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.7 г (92 %), т. пл. 314-315 °С, R_f 0.61 (этилацетат-бензол, 3:4). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1651 (C=O), 1604 (C=C аром.). Спектр ЯМР ¹H: 1.39-1.73 (8H, м, циклогептан), 1.77-1.91 (2H, м, циклогептан), 2.33-2.44 (2H, м, циклогептан), 2.93 (2H, с, C₆H₂), 3.41 (3H, с, CH₃), 7.13-7.32 (3H, м, аром.), 7.49-7.55 (3H, м, аром.), 7.61-7.67 (2H, м, аром.), 8.01-8.06 (1H, м, аром.). Спектр ЯМР ¹³C: 23.9 (2×CH₂ циклогептан), 29.7 (2×CH₂ циклогептан), 33.6 (CH₃), 35.5 (2×CH₂ циклогептан), 39.9 (C5), 40.1 (C₆H₂), 125.0 (CH аром.), 125.5 (C4_a), 125.9 (CH аром.), 127.1 (CH аром.), 127.8 (2×CH аром.), 127.9 (2×CH аром.), 129.3 (CH аром.), 129.4 (CH аром.), 132.0 (C аром.), 135.0 (C аром.), 136.0 (C аром.), 151.0 (C10_b), 157.2 (C2), 165.1 (C=O). Найдено, %: C 81.21; H 7.22; N 7.41. C₂₅H₂₆N₂O. Вычислено, %: C 81.05; H 7.07; N 7.56.

4'-ԱՄԻՆՈ-1'H-Սպիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբոնիտրիլի ԱՅԻԼՈՒՄԸ

Ա.Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ա.Ս. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Ս.Հ. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Ս.Ս. ՄԱՄՅԱՆ,
Ֆ.Հ. ԱՐՍԵՆՅԱՆ

4'-ամինո-1'H-սպիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբոնիտրիլի հիման վրա սինթեզվել են մոնո- և դիտեղակաված ամիդներ: Մոնոտեղակաված ամիդներից չոր քլորաչրածնի հոսքում ստացվել են համապատասխան բենզո[h]խինազոլիններ: 2-ֆենիլտեղակաված բենզո[h]խինազոլինից սինթեզվել է 3-մեթիլ-2-ֆենիլբենզո[h]խինազոլին: Սաթաթթվի քլորանհիդրիդի հետ ամինանիտրիլի կոնդենսման արդյունքում ստացվել է 4'-(2,5-դիօքսոսպիրոլիդին-1-իլ)-1'H-սպիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբոնիտրիլ: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակառուտցքային և հակաբակտերիալ հատկությունները: Հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ դրանք ունեն հակառուտցքային և չունեն հակաբակտերիալ ակտիվություն:

ACYLATION OF 4'-AMINO-1'H-SPIRO[CYCLOHEPTANE-1,2'-NAPHTHALENE]-3'-CARBONITRILE

A. I. MARKOSYAN*, A. S. AYVAZIAN, S. H. GABRIELIAN, S. S. MAMYAN
and F. H. ARSENIAN

The Scientific Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

*E-mail: ashot@markosyan.am

By the interaction of 4'-amino-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-3'-carbonitrile (aminonitrile) with equimolar amounts of acid chlorides of various carboxylic acids, N-(3'-cyano-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalen]-4'-yl)acetamide, N-(3'-cyano-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalen]-4'-yl)benzamide, N-(3'-cyano-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalen]-4'-yl)-2-phenylacetamide and N-(3'-cyano-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalen]-4'-yl)-2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide were synthesized. Condensation of aminonitrile with succinic acid dichloride in dry benzene gave the diacylated product 4'-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-1'H-spiro[cycloheptan-1,2'-naphthalene]-3'-carbonitrile. Monosubstituted amides in absolute ethanol, in a stream of dry hydrogen chloride, were cyclized to the corresponding 2-substituted-3H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cycloheptan]-4(6H)-ones. By alkylation of 2-phenyl-3H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cycloheptan]-4(6H)-one, 3-methyl-2-phenyl-3H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cycloheptan]-4(6H)-one was synthesized. The antitumor (sarcoma 180) and antibacterial properties (gram-positive staphylococci Staph. Aureus 209p, 1 and gram-negative rods Sh.dysenteriae Flexneri 6858, E. Coli 0-55) of the synthesized compounds were studied. It was found that compounds at doses of 150-200 mg/kg had a weak or moderate antitumor effect, inhibiting the growth of sarcoma 180 by 11-50% ($P < 0.05$), but did not show antibacterial activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Maurya H. K., Verma R., Alam S., Pandey Sh., Pathak V., Harma S., Srivastava K. K., Neg A. S., Gupta A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, v. 23, Issue 21, 1, p. 5844. doi 10.1016/j.bmcl.2013.08.101
- [2] Pozharskii A. F., Ozeryanskii V. A., Mikshiev V. Y., Antonov A. S., Chernyshev A. V., Metelitsa A. V., Borodkin G. S., Fedik N. S., Dyablo O. V. // J. Org. Chem., 2016, 81 (13), p. 5574. doi 10.1021/acs.joc.6b00917
- [3] Keshari A. K., Singh A. K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S. // Drug Des. Devel. Ther. 2017; 11, p.1623. doi 10.2147/DDDT.S136692
- [4] Mikshiev V. Y., Antonov A. S., Pozharski A. F. // Org. Lett., 2016, 18 (12), p. 2872. doi 10.1039/C6RA03323G
- [5] Ramesh G., Gali R., Velpula R., Rajitha B. Res. Chem. Intermed. 2016, v.42, Issue 4, p. 3863. doi 10.1007/s11164-015-2249-1
- [6] Reddy R. S., Prasad P. K., Ahuja B. B., Sudalai A. // J. Org. Chem., 2013, 78 (10), p. 5045. doi.org/10.1021/jo400244h
- [7] Verbitskiy E. V., Rusinov G. L., Chupakhin O. N., Charushin V. N. // ARKIVOC 2016, (iv), p. 204. doi 10.3998/ark.5550190.p009.623
- [8] Wei W., Li Ch., Wang T., Liu D., Zhang N. // Tetrahedron, 2016, v. 72, Issue 33, 18, p. 5037. doi 10.1016/j.tet.2016.04.080

- [9] Maurya H.K., Hasanain M., Singh S., Sarkar J., Dubey V., Shukla A., Luqman S., Khanc F., Gupta A. // RSC Advances. 2016, v. 22 (6), p. 18607. doi 10.1039/C5RA24429C
- [10] L. Ch. // RSC Advances. 2016, v. 34 (6), p. 287555. doi 10.1039/C6RA03323G.
- [11] Sati N., Kumar S., Rawat M.S.// Ind. J. Pharm. Sci. 2009, v. 71 (5), p. 572. doi 10.4103/0250-474X.58185
- [12] Sahoo M., Jena L., Daf S., Kumar S.// Genomics Inform. 2016, v. 14 (3), p. 104. doi 10.5808/GI.2016.14.3.104.
- [13] Gomha S.M., Abbas E.M.H., Farghaly T.// J. Het. Chem. 2017, v. 54, p. 610. doi 10.1002/jhet.2632.
- [14] Ebied M.Y., Zagahary W.A., Amin K.M., Hammad Sh.F.// J. Adv. Pharm. Res. 2017, v. 1 (4), p. 216. doi 10.21608/aprh.2017.4043.
- [15] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. // Хим. ж. Армении. 2018, т. 71(3), ст. 377.
- [16] Markosyan A.I., Hakopyan Kh.S., Ayvazyan A.S., Mamyas S.S., Ayvazyan A.G., Tamazyan R.A., Arsenyan F.H., Avakimyan J.A.// Chem. J. Armenia. 2018, v. 71 (4), p. 596.
- [17] Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Мурадян Р.Е., Авакимян Дж.А. // Хим.-фарм. ж. 2020, v. 54 (5), p. 21. [Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.H., Mamyas S.S., Arsenyan F.H., Muradyan R.E., Avakimyan J.A. // Pharm. Chem. J. 2020, 54 (5), p. 449-454 doi 10.1007/s11094-020-02221-y]
- [18] Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Сафарян А.Г., Аракелян А.С.// Хим.-фарм. ж. 2021, т. 55 (2), ст. 24. doi 0.30906/0023-1134-2021-55-2-24-28 [Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.H., Mamyas S.S., Arsenyan F.H., Safaryan A.S., Arakelyan H.H. //Pharm. Chem. J. 2021, v. 55, p.133–137 doi 10.1007/s11094-021-02392-2]
- [19] Маркосян А.И., Айвазян А.С. // ЖОрХ. 2021, v. 57 (3), p. 410. doi 10.31857/S051474-9221030095 [Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.H., Mamyas S.S.// Russian j. of org. chem. 2021, v. 57, p.383–390 doi 10.1134/S107042802103009X].
- [20] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ред. А. Н. Миронов // Медицина, 2012, ст. 509.