

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №1-2, 2000 Химический журнал Армении

УДК 547.856.1

СИНТЕЗ 2-АЛКИЛТИОЗАМЕЩЕННЫХ-4-ОКСО-3-ЦИКЛОГЕКСИЛ-
3,4,5,6-ТЕТРАГИДРОСПИРО(БЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИН-
-5,1'-ЦИКЛОАЛКАНОВ)

А. И. МАРКОСЯН, Р. А. КУРОЯН и К. В. КАРАПЕТЯН

Институт тонкой органической химии НАН Республики Армения, Ереван

Постушило 11 I 1999

Исходя из 3-этоксикарбонил-4-амино-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов) разработан метод синтеза 2-тиоксо-3-циклогексил-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклоалканов), которые взаимодействием с галогенидами различного строения переведены в S-замещенные производные

Табл. 2, библиограф. ссылок 3.

Изучение химических и биологических свойств бензо[h]хиназолиновых систем, спиросвязанных с циклоалканами, является продолжением наших систематических исследований.

Было показано [1], что 2-тиозамещенные-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклоалканы), содержащие в третьем положении метильные, фенильные или бензильные заместители, проявляют противоопухолевую активность.

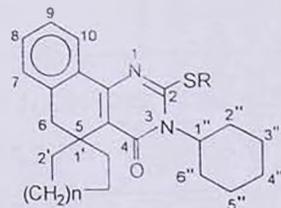
Был проведен квантово-химический расчет, согласно которому, процесс S-алкилирования бензо[h]хиназолиновых систем — орбитально-контролируемый (наибольшая парциальная орбитальная плотность сосредоточена на атоме серы).

В продолжение исследований в этой области в настоящем сообщении приводятся данные о синтезе 2-алкилтиозамещенных-3-циклогексил-4-оксобензо[h]хиназолинов, спиросочлененных в положении 5 с циклопентаном или циклогексаном.

В качестве исходных соединений были использованы 3-этоксикарбонил-4-амино-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканы) (I, II) [2,3], взаимодействием которых с циклогексилизоотиоцианатом полу-

2-Алкилтиозамещенные-3-циклогексил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклоалканы) V-XXIV

Соед.	n	R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f (сист.)	Найдено, %				Вычислено, %			
						C	H	N	S	C	H	N	S
V	1	CH ₃	60	194-196	0,58 (A)	72,73	7,39	7,38	8,48	72,59	7,42	7,36	8,43
VI	1	C ₂ H ₅	61	174-176	0,54 (A)	73,11	7,64	7,11	8,12	73,05	7,66	7,10	8,13
VII	1	C ₄ H ₉	66	144-146	0,54 (A)	73,75	7,98	6,76	6,78	73,89	8,11	6,63	6,59
VIII	1	CH ₂ C ₆ H ₅	66	189-191	0,57 (A)	76,35	7,05	6,17	7,00	76,27	7,06	6,15	7,02
IX	1	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	55	129-131	0,61 (B)	70,01	7,11	6,22	7,13	68,98	7,12	6,19	7,08
X	1	CH ₂ CH=CH ₂	57	163-165	0,48 (A)	73,12	7,45	6,98	7,85	73,85	7,44	6,89	7,89
XI	1	CH ₂ CN	37	199-201	0,72 (B)	71,11	6,75	10,38	7,98	71,07	6,71	10,36	7,91
XII	1	CH ₂ C≡CH	86	171-173	0,73 (A)	74,15	7,02	6,95	7,99	74,22	6,98	6,92	7,92
XIII	1	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	72	161-163	0,59 (A)	76,52	7,32	5,97	6,82	76,55	7,28	5,95	6,81
XIV	1	CH ₂ COC ₆ H ₄ Cl-n	54	202-204	0,81 (B)	69,49	6,00	5,41	6,15	69,40	6,02	5,40	6,18
XV	2	CH ₃	89	189-191	0,75 (A)	73,08	7,55	7,13	8,08	73,05	7,66	7,10	8,13
XVI	2	C ₂ H ₅	83	185-186	0,48 (A)	73,56	7,88	6,84	7,88	73,49	7,89	6,85	7,85
XVII	2	C ₄ H ₉	46	137-138	0,56 (A)	74,15	8,25	6,50	7,45	74,26	8,31	6,41	7,34
XVIII	2	CH ₂ C ₆ H ₅	85	197-199	0,51 (A)	75,98	7,32	5,99	6,85	76,55	7,28	5,95	6,81
XIX	2	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	86	190-192	0,59 (A)	69,55	7,35	5,97	6,88	69,48	7,34	6,00	6,87
XX	2	CH ₂ CH=CH ₂	83	174-176	0,52 (A)	74,26	7,73	6,48	7,63	74,24	7,67	6,66	7,62
XXI	2	CH ₂ CN	79	211-213	0,47 (A)	71,55	6,98	10,09	7,62	71,56	6,97	10,01	7,63
XXII	2	CH ₂ C≡CH	86	175-177	0,66 (A)	74,66	7,26	6,75	7,67	74,60	7,22	6,69	7,66
XXIII	2	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	83	159-161	0,26 (B)	76,88	7,55	5,79	6,58	76,81	7,49	5,78	6,61
XXIV	2	CH ₂ COC ₆ H ₄ Cl-n	47	181-183	0,59 (B)	69,95	6,19	5,29	6,00	69,84	6,24	5,25	6,01



Спектры ПМР соединений V-XXIV

Соедин.	Спектр ПМР
V	8,04 м (1H, 7CH), 7,23 м (2H, 8CH, 9CH), 7,10 д (1H, 10CH), 4,10 м (1H, 1''CH), 2,80 с (2H, 6CH ₂), 2,65 с (3H, SCH ₃), 2,25-1,20 м (18H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂)
VI	8,00 м (1H, 7CH), 7,21 м (2H, 8CH, 9CH), 7,10 д (1H, 10CH), 4,05 м (1H, 1''CH), 3,30 кв (2H, SCH ₂), 2,80 с (2H, 6CH ₂), 3,00-1,20 м (21H, SCH ₂ CH ₃ , 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5'CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂)
VII	8,00 м (1H, 7CH), 7,21 м (2H, 8CH, 9CH), 7,10 д (1H, 10CH), 4,04 м (1H, 1''CH), 3,35 т (2H, SCH ₂), 2,80 с (2H, 6CH ₂), 2,78-1,20 м (22H, SCH ₂ CH ₂ CH ₃ , SCH ₂ CH ₂ , 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂), 1,00 (3H, т, CH ₃)
VIII	8,00 м (1H, 7CH), 7,40 м (2H, 8CH, 9CH), 7,38-7,20 м (5H, C ₆ H ₅), 7,10 д (1H, 10CH), 4,58 с (2H, SCH ₂), 4,02 м (1H, 1''CH), 2,80 с (2H, 6CH ₂), 2,78-1,2 м (18H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂)
IX	7,97 м (1H, 7CH), 7,22 м (2H, 8CH, 9CH), 7,07 д (1H, 10CH), 4,20-4,10 м (2H, OCH ₂), 3,98 с (2H, SCH ₂), 3,20 м (1H, 1''CH), 2,80 с (2H, 6CH ₂), 2,75-1,30 м (18H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂), 1,22 (3H, т, CH ₃)
X	8,00 м (1H, 7CH), 7,20 м (2H, 8CH, 9CH), 7,10 д (1H, 10CH), 6,00 м (1H, -CH=CH ₂), 5,40; 5,20 л.л. (2H, -CH=CH ₂), 4,02 м (1H, 1''CH), 3,87 д. (2H, SCH ₂), 2,80 с (2H, 6CH ₂), 2,77-1,20 м (18H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂)
XI	8,25 м (1H, 7CH), 7,30 м (2H, 8CH, 9CH), 7,20 д (1H, 10CH), 4,38 м (2H, SCH ₂), 4,00 м (1H, 1''CH), 2,86 с (2H, 6CH ₂), 2,80-1,20 м (18H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂)
XII	8,00 м (1H, 7CH), 7,25 м (2H, 8CH, 9CH), 7,10 д (1H, 10CH), 4,03 с (2H, SCH ₂), 3,99 м (1H, 1''CH), 2,78 с (2H, 6CH ₂), 2,76-1,20 м (18H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂)
XIII	8,00 м (1H, 7CH), 7,38-7,16 м (8H, 8CH, 9CH, 10CH, C ₆ H ₅), 4,05 м (1H, 1''CH), 3,50 т (2H, SCH ₂), 3,10 т (2H, SCH ₂ CH ₂), 2,80 с (2H, 6CH ₂), 2,78-1,20 м (18H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂)

XIV	8,10 Δ (2H,  , 7,52 Δ (2H,  , 7,40 м (1H, 7CH), 7,20-6,80 м (3H, 8CH, 9CH, 10CH), 4,80 с (2H, SCH ₂), 4,20 м (1H, 1''CH), 2,90 с (2H, 6CH ₂), 2,40-1,20 м (18H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂)
XV	8,20 м (1H, 7CH), 7,80-7,60 м (3H, 8CH, 9CH, 10CH), 4,30 м (1H, 1''CH), 3,00 с (2H, 6CH ₂), 2,65 с (3H, SCH ₃), 2,60-1,10 м (20H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂ , 6'CH ₂)
XVI	8,05 м (1H, 7CH), 7,40-7,30 м (3H, 8CH, 9CH, 10CH), 4,15 м (1H, 1''CH), 3,30 кв (2H, SCH ₂), 3,00 с (2H, 6CH ₂), 2,60-1,10 м (23H, CH ₃ , 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂ , 6'CH ₂)
XVII	8,00 м (1H, 7CH), 7,40-7,28 м (3H, 8CH, 9CH, 10CH), 4,18 м (1H, 1''CH), 3,30 τ (2H, SCH ₂), 2,95 с (2H, 6CH ₂), 2,70-1,1 м (24H, SCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ , 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂ , 6'CH ₂), 0,95 (3H τ, CH ₃)
XVIIi	8,05 м (1H, 7CH), 7,55-7,25 м (8H, 8CH, 9CH, 10CH, C ₆ H ₅), 4,60 с (2H, SCH ₂), 4,12 м (1H, 1''CH), 3,00 с (2H, 6CH ₂), 2,65-1,20 м (20H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂ , 6'CH ₂)
XIX	7,98 м (1H, 7CH), 7,40-7,25 м (3H, 8CH, 9CH, 10CH), 4,22-4,08 м (4H, OCH ₂ , SCH ₂), 3,20 м (1H, 1''CH), 2,77 τ (2H, 6CH ₂), 2,80-1,20 м (23H, CH ₃ , 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂ , 6'CH ₂)
XX	8,05 м (1H, 7CH), 7,40-7,28 м (3H, 8CH, 9CH, 10CH), 6,00 м (1H, CH ₂ CH=CH ₂), 5,40; 5,20 Δ.Δ. (2H, -CH=CH ₂), 4,15 м (1H, 1''CH), 4,00 Δ. (2H, SCH ₂), 3,00 с (2H, 6CH ₂), 2,60-1,10 м (20H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂ , 6'CH ₂)
XXI	8,07 м (1H, 7CH), 7,25-7,20 м (2H, 8CH, 9CH), 7,10 Δ (1H, 10CH), 4,11 с (2H, SCH ₂), 3,90 м (1H, 1''CH), 3,00 с (2H, 6CH ₂), 2,80-1,20 м (20H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂ , 6'CH ₂)
XXII	8,00 м (1H, 7CH), 7,28 м (2H, 8CH, 9CH), 7,18 Δ (1H, 10CH), 4,05 с (2H, SCH ₂), 3,98 м (1H, 1''CH), 2,98 с (2H, 6CH ₂), 2,80-1,20 м (20H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂ , 6'CH ₂)
XXIIi	8,00 м (1H, 7CH), 7,38-7,10 м (8H, 8CH, 9CH, 10CH, C ₆ H ₅), 4,05 м (1H, 1''CH), 3,50 τ (2H, SCH ₂), 3,10 τ (2H, SCH ₂ CH ₂), 2,98 с (2H, 6CH ₂), 2,78-1,20 м (20H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂ , 6'CH ₂)
XXIV	8,05 Δ (2H,  , 7,54 Δ (2H,  , 7,40 м (1H, 7CH), 7,20 τ (1H, 8CH), 7,08 Δ (1H, 10CH), 6,80 τ (1H, 9CH), 4,80 с (2H, SCH ₂), 4,17 м (1H, 1''CH), 2,98 с (2H, 6CH ₂), 2,00-1,10 м (20H, 2''CH ₂ , 3''CH ₂ , 4''CH ₂ , 5''CH ₂ , 6''CH ₂ , 2'CH ₂ , 3'CH ₂ , 4'CH ₂ , 5'CH ₂ , 6'CH ₂)

фильтруют, добавляют раствор 22,4 г (0,4 моля) едкого кали в 300 мл 50% этанола и кипятят с обратным холодильником 5 ч. Охлаждают и прибавляют по каплям 10% соляную кислоту до кислой реакции. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой и сушат на воздухе. Получают 44,5 г (81%) хиназолина III, т.пл. 251-253°C, R_f 0,6 (A). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1610 (C=C аром.), 1660 (C=O), 3100-3250 (NH). ПМР спектр (DMSO): 11,90 с (1H, NH), 8,05 м (1H, 7CH), 7,22-7,10 м (3H, 8CH, 9CH, 10CH), 4,08 м (1H, 1''CH), 2,80 с (2H, 6CH₂), 2,75-1,20 м (18H, 1'CH₂, 2'CH₂, 3'CH₂, 4'CH₂, 5'CH₂, 6'CH₂, 1''CH₂, 2''CH₂, 3''CH₂, 4''CH₂, 5''CH₂). Найдено, %: С 72,25; Н 7,13; N 7,67; S 8,74. C₂₂H₂₆N₂SO. Вычислено, %: С 72,13; Н 7,10; N 7,65; S 8,78.

2-Тиоксо-3-циклогексил-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидро Spiro(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан) IV. Получен из 42,4 г (0,15 моля) 3-этоксикарбонил-4-амино-1,2-дигидро Spiro(нафталин-2,1'-циклогексана) и 21,1 г (0,15 моля) циклогексализотиоцианата аналогично III-IV. Выход 28,9 г (51%), т.пл. 272-274°C, R_f 0,75 (B). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1610 (C=C аром.), 1660 (C=O), 3100-3250 (NH). ПМР спектр (CDCl₃): 11,90 с (1H, NH), 7,90 м (1H, 7CH), 7,45-7,35 м (3H, 8H, 9CH, 10CH), 5,60 м (1H, 1''CH), 2,81 с (2H, 6CH₂), 2,79-1,20 м (20H, 1'CH₂, 2'CH₂, 3'CH₂, 4'CH₂, 5'CH₂, 6'CH₂, 1''CH₂, 2''CH₂, 3''CH₂, 4''CH₂, 5''CH₂, 6''CH₂). Найдено, %: С 73,58; Н 7,38; N 7,40; S 8,42. C₂₃H₂₈N₂SO. Вычислено, %: С 72,63; Н 7,37; N 7,37; S 8,42.

2-Алкилтиозамещенные-3-циклогексил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидро Spiro(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклоалканы) V-XXIV. Смесь 0,01 моля бензо[h]хиназолина, 0,015 моля едкого кали, 0,01 моля галогенида и 60 мл этанола кипятят с обратным холодильником 8 ч. Раствор охлаждают, прибавляют 20 мл воды, выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой, перекристаллизовывают из изо-бутилового спирта (табл.1).

2-ԱԼԿԻԼԹԻՌ-3-ՑԻԿԼՈՂԵՔՍԻԼ-4-ՕՔՍՈ-3,4,5,6-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՍՊԻՐՈ(ԲԵՆՆՉՈ[h])ԽԻՐՆԱՉՈՒԻՆ-5,1'-ՑԻԿԼՈԱԼԿԱՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ռ. Հ. ԿՈՒՌՈՅԱՆ և Կ. Լ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ

Ելնելով 4-ամինո-3-էթօքսիկարբոնիլ-1,2-դիհիդրո Spiro(նավթալին-2,1'-ցիկլոալկաններից) մշակվել է 2-թիօքսո-3-ցիկլոհեքսիլ-4-օքսո-1,2,3,4,5,6-հեքսահիդրո Spiro(բենզո[h]խինազոլին-5,1'-ցիկլոալկանների) սինթեզի մեթոդ: Սինթեզված նյութերը փոխազդելով տարբեր կառուցվածքի հալոգենիդների հետ փոխարկել են S-տեղակալված ածանցյալների:

SYNTHESIS OF 2-THIOSUBSTITUTED-3-CYCLOHEXYL-4-OXO-3,4,5,6-TETRAHYDROSPIRO(BENZO[H]QUINAZOLINE-5,1'-CYCLOALKANES)

A. I. MARKOSYAN, R. H. KUROYAN and K. V. KARAPETYAN

By interaction of 3-ethoxycarbonyl-4-amino-1,2-dihydrospiro(naphthalene-2,1'-cycloalkane) with cyclohexylisothiocyanate and subsequent cyclization of intermediately formed thiourea derivatives, a method of synthesis of 2-thioxo-3-cyclohexyl-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrospiro(benzo[h]quinazoline-5,1'-cycloalkanes) has been worked out. By condensation of 2-thioxo-3-cyclohexyl-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrospiro(benzo[h]quinazoline-5,1'-cycloalkanes) with halogenides of different structures in the presence of potassium hydroxide, 2-alkylthiosubstituted-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrospiro(benzo[h]quinazoline-5,1'-cycloalkanes) has been obtained. Structure of the latter compounds were proved by ^1H NMR spectral data.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Маркосян А.И., Диланян С.В., Куроян Р.А., Чачоян А.А., Гарибджанян Б.Т. // Хим.-фарм. ж., 1995, т.29, №4, с.32.
- [2] Куроян Р.А., Маркосян А.И., Оганисян А.Ш., Оганисян М.Г. // Арм. хим. ж., 1989, т.42, №8, с.527.
- [3] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. // ХГС, 1998, №6, с.820.