

СИНТЕЗ ТРИАЗОЛОВ И ТЕТРАЗОЛОВ, КОНДЕНСИРОВАННЫХ
СО СПИРО(БЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИН-5,1'-ЦИКЛОПЕНТАНОМ)

А. И. МАРКОСЯН, С. В. ДИЛАНЯН и Р. А. КУРОЯН

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 26 III 2002

Конденсацией 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентанов) с 2-этаноламином, 3-пропаноламином и гидразингидратом синтезированы 2-этаноламино-, 2-пропаноламино- и 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентаны), соответственно. Исходя из 2-гидразинобензо[*h*]хиназолинов, в зависимости от наличия или отсутствия заместителя в положении 3, получены триазолы и тетразолы, конденсированные с бензо[*h*]хиназолинами в положении *a*, либо в положении *b*.

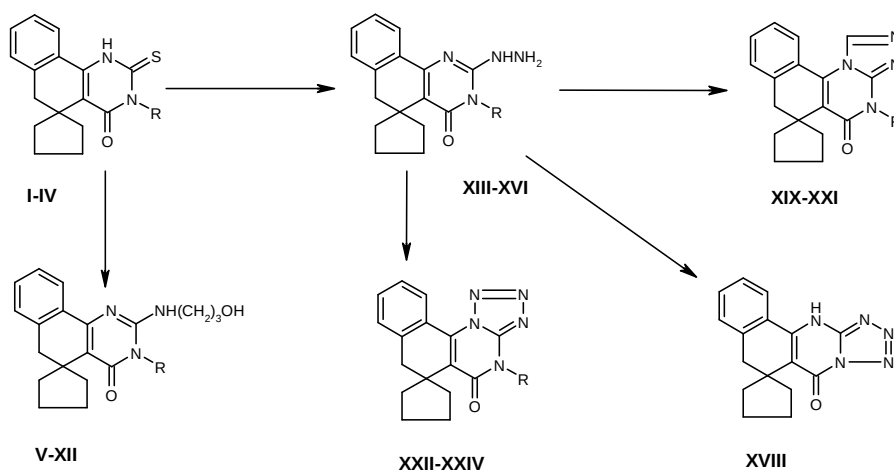
Табл. 2, библи. ссылок 12.

Сведения о разработке методов синтеза и исследовании биологических свойств соединений бензохиназолинового ряда по-прежнему немногочисленны. Однако имеющиеся в литературе данные показывают, что исследователей в этой области ждут интересные результаты [1-5]. В химических, квантово-химических и биологических исследованиях бензо[*h*]хиназолиновых систем весомый вклад имеет Институт тонкой органической химии НАН Республики Армения [6-8]. Благодаря проведенным исследованиям получены различные бензохиназолиновые соединения, проявляющие противоопухолевые и психотропные свойства [9-10].

В продолжение исследований в области бензохиназолинов в настоящем сообщении приводятся данные о превращениях 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолинов) [11,12], спиросочлененных в пятом положении с цикlopentanовым циклом.

Кипячение 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентанов) I-IV в избытке β-аминоэтанола и γ-аминопропанола привело к 2-(β-оксиэтиламино)- V-VIII и 2-(γ-оксипропиламино)-4-оксо-3,4,5,6-

тетрагидроспиро(бен-зо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентанам) IX-XII, соответственно. С целью получения 3-замещенных-2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентанов) XIV-XVI 2-тиоксобензохиназолины были введены во взаимодействие с 83% гидразингидратом в кипящем этаноле. Однако желаемого результата не было достигнуто. Превращение удалось осуществить лишь при использовании избытка сухого гидразингидрата. Недавно данными рентгеноструктурного анализа нами было показано [12], что 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан) конденсируется с ортомуравьиным эфиром с образованием 6-оксо-1*H*-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклопентана). В данном случае теоретически мог образоваться триазол, конденсированный с бензо[*h*]хиназолином либо в положении *a*, либо в положении *b*. Было показано, что реакция протекает исключительно во втором направлении.



V-VIII. $n=2$; IX-XII. $N=3$

I, V, IX, XIII. $R=H$

II, VI, X, XIV, XIX, XXII. $R=CH_3$

III, VII, XI, XV, XX, XXIII. $R=C_6H_5$

IV, VIII, XII, XVI, XXI, XXIV. $R=CH_2C_6H_5$

Аналогично взаимодействует 2-гидразинобензохиназолин XIII с азотистой кислотой, приводя к 6-оксо-1*H*-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]тетразоло[5,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклопентану) XVIII. Аналогичные реакции с гидразинохиназолинами XIV-XVI, содержащими в третьем положении заместители, как и следовало ожидать, привели к 4-замещенным-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(бензо[*h*]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклопентанам) XIX-XXI и 4-замещенным-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(бензо[*h*]тетразоло[4,5-*a*]хиназолин-6,1'-циклопентанам) XXII-XXIV, в которых азолы конденсированы с бензо[*h*]хиназолиновым циклом в положении *a* последнего.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе «UR-20» (в вазелиновом масле), спектры ЯМР ^1H на спектрометрах «Varian T-60» и «Varian Mercury-300», внутренний стандарт ТМС или ГМДС. Масс-спектры получены на спектрометре «МХ-1321А». ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254», проявитель пары йода.

2-((-Оксиэтиламино)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентаны) V-VIII. Смесь 0,01 *моля* 2-тиоксохиназолина I-IV и 20 *мл* этаноламина кипятят с обратным холодильником 25 *ч*. Охлаждают, прибавляют 50 *мл* воды, выпавшие кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

Аналогично получены 2-(β -оксипропиламино)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентаны) IX-XII (табл.1).

2-Гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентаны) XIV-XVI. Смесь 0,02 *моля* 2-тиоксобензо[h]хиназолина II-IV, 15 *мл* гидразингидрата и 60 *мл* бутанола кипятят с обратным холодильником 20 *ч*. Охлаждают, выпавший осадок фильтруют, промывают водой, этанолом и сушат на воздухе.

XIV. Выход 72%. Т.пл. 283°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 1605 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1660 ($\text{C}=\text{O}$); 3200 (NHNH_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д.: 8,20 м (1H, 7-CH); 7,13-7,40 м (3H, 8, 9, 10-CH); 4,48 ш. с (3H, NHNH_2); 3,24 с (3H, NCH_3); 2,77 с (2H, 6- CH_2); 1,25-2,30 м (8H, 2', 3', 4', 5'- CH_2). Найдено, %: C 69,01; H 6,73; N 19,08. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 68,89; H 6,80; N 18,90.

XV. Выход 56%. Т.пл. 225°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 1598 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1650 ($\text{C}=\text{O}$); 3195 (NHNH_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д.: 8,26 м (1H, 7-CH); 7,10-7,63 м (8H, C_6H_5 , 8, 9, 10-CH); 4,42 ш. с (3H, NHNH_2); 2,84 с (2H, 6- CH_2); 1,30-2,30 м (8H, 2', 3', 4', 5'- CH_2). Найдено, %: C 73,45; H 6,33; N 15,82. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 73,32; H 6,19; N 15,63.

XVI. Выход 97%. Т.пл. 184-185°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 1595 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1640 ($\text{C}=\text{O}$); 3190 (NHNH_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м. д.: 8,24 м (1H, 7-CH); 7,15-7,42 м (8H, C_6H_5 , 8, 9, 10-CH); 5,22 с (2H, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 4,48 ш. с (3H, NHNH_2); 2,73 с (2H, 6- CH_2); 1,25-2,30 м (8H, 2', 3', 4', 5'- CH_2). Найдено, %: C 74,00; H 6,62; N 14,88. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 74,17; H 6,49; N 15,04.

Таблица 1

2-(β-Оксиэтиламино)-(V-VIII) и 2-(γ-оксипропиламино)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентаны) IX-XII

Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.
				C	H	N	C	H	N		
V	H	68	215–217	69,3 5	6,72	13,56	69,4 3	6,80	13,4 9	1600 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1645 ($\text{C}=\text{O}$), 3100-3200 (OH , NH)	10,42 ш. с. (1H, 3NH), 8,05 м (1H, 7-CH), 7,0-7,15 м (3H, 8, 9, 10-CH), 6,18 т (1H, NH), 4,60 т (1H, OH), 3,62 м (2H, NCH_2), 3,50 м (2H, CH_2O), 2,73 с (2H, 6- CH_2), 1,24-2,35 м (8H, 2', 3', 4', 5'- CH_2)
VI	CH_3	51	193–195	70,2 6	7,19	12,84	70,1 3	7,12	12,9 1	1605 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1650 ($\text{C}=\text{O}$), 3100-3350 (OH , NH)	6,93-8,06 м (4H, C_6H_4), 5,20 ш. с (1H, OH), 3,56-4,0 м (4H, OCH_2 , NCH_2), 3,30 с (3H, NCH_3), 2,73 с (2H, 6- CH_2), 1,10-2,43 м (8H, 2', 3', 4', 5'- CH_2)
VII	C_6H_5	60	184–185	74,2 2	6,62	10,80	74,3 9	6,50	10,8 4	1600 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 3340 (NH), 3430 (OH)	7,00-8,26 м (9H, C_6H_4 , C_6H_5), 5,06 ш. с (1H, OH), 3,0-3,66 м (4H, OCH_2 , NCH_2), 2,73 с (2H, 6- CH_2), 1,20-2,46 м (8H, 2', 3', 4', 5'- CH_2)
VIII	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	68	183–185	74,8 5	6,69	10,52	74,7 9	6,78	10,4 6	1600 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 3300-3500 (NH , OH)	6,93-8,20 м (9H, C_6H_4 , C_6H_5), 5,06 с (2H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 4,93 ш. с (1H, OH), 3,20-3,76 м (4H, OCH_2 , NCH_2), 2,73 с (2H, 6- CH_2), 1,10-2,43 м (8H, 2', 3', 4', 5'- CH_2)
IX	H	76	194–196	70,0 1	6,99	12,97	70,1 3	7,12	12,9 1	1630 ($\text{C}=\text{O}$), 3200 (NH), 3400 (OH)	6,93-8,13 м (4H, C_6H_4), 5,73 ш. с (1H, OH), 3,38-3,85 м (4H, NCH_2 , OCH_2), 2,73 с (2H, 6- CH_2), 1,13-1,40 м (10H, $\text{NCH}_2\text{-CH}_2$, 2', 3', 4', 5'- CH_2)

Таблица 1 (продолжение)

Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.
				C	H	N	C	H	N		
X	CH_3	65		70,81	7,56	12,45	70,78	7,42	12,38	1600, 1610 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 3200-3450 (NH , OH)	6,90-8,03 м (4H, C_6H_4), 5,56 ш. с (1H, OH), 3,20-4,13 м (4H, OCH_2 , NCH_2), 3,26 с (3H, NCH_3), 2,73 с (2H, 6- CH_2), 1,10-2,60 м (10H, NCH_2 - CH_2 , 2', 3', 4', 5'- CH_2)
XI	C_6H_5	65	220–223	74,73	6,85	10,59	74,79	6,78	10,46	1640 ($\text{C}=\text{O}$), 3220 (NH), 3450 (OH)	6,86-8,20 м (9H, C_6H_4 , C_6H_5), 4,43 т (1H, $J=7\text{Гц}$, OH), 3,03-3,73 м (4H, OCH_2 , NCH_2), 2,73 с (1H, 6- CH_2), 1,05-2,36 м (10H, NCH_2 - CH_2 , 2', 3', 4', 5'- CH_2)
XII	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	70	143–145	75,24	7,11	10,25	75,15	7,03	10,11	1595, 1610 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1645 ($\text{C}=\text{O}$), 3170 (NH), 3340 (OH)	6,90-8,13 м (9H, C_6H_4 , C_6H_5), 5,10 с (2H, CH_2 - C_6H_5), 4,87 т (1H, OH), 3,36-3,56 м (4H, OCH_2 - NCH_2), 2,80 с (2H, 6- CH_2), 1,16-2,40 м (10H, NCH_2 - CH_2 , 2', 3', 4', 5'- CH_2)

Таблица 2

Триазоло[4,3-а]- XIX-XXI и тетразоло[4,5-а]хиназолины XXII-XXIV

Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %		Вычислено, %				Спектр ЯМР ^1H (CDCl ₃) δ , м. д.
				C	H	N	C	H	N	
XIX	CH ₃	95	248 – 250	70,46	6,07	18,4 2	70,5 7	5,92	18,2 9	9,0с(1H, CH), 7,24-7,84 м (4H, C ₆ H ₄), 3,62 с (3H, CH ₃), 2,81 с (2H, 7-CH ₂), 1,26-2,22 м (8H, 2', 3', 4', 5'-CH ₂)
XX	C ₆ H ₅	73	287 – 288	75,11	5,64	15,0 8	74,9 8	5,47	15,2 1	8,80 с (1H, CH), 7,13-8,06 м (9H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅), 2,83 с (2H, 7-CH ₂), 1,13-2,36 м (8H, 2', 3', 4', 5'-CH ₂)
XXI	CH ₂ C ₆ H ₅	78	231 – 233	75,05	5,91	14,7 7	75,1 7	5,78	14,6 1	8,68 с (1H, 1-CH), 7,01-7,73 м (9H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅), 5,30 с (2H, CH ₂ -C ₆ H ₅), 2,70 с (2H, 7-CH ₂), 1,16-2,33 м (8H, 2', 3', 4', 5'-CH ₂)
XXII	CH ₃	88	144 – 145	66,33	5,75	22,8 4	66,4 3	5,58	22,7 9	8,55 м (1H, 8-CH), 7,35-7,60 м (3H, 9, 10, 11-CH), 3,19 с (3H, N-CH ₃), 2,93 с (2H, 7-CH ₂), 1,30-2,35 м (8H, 2', 3', 4', 5'-CH ₂)
XXIII	C ₆ H ₅	81	214 – 217	71,69	5,33	19,0 7	71,5 3	5,18	18,9 6	8,64 м (1H, 8-CH), 7,18-7,63 м (8H, C ₆ H ₅ , 9, 10, 11-CH), 2,88 с (2H, 7-CH ₂), 1,36-2,30 м (8H, 2', 3', 4', 5'-CH ₂)
XXIV	CH ₂ C ₆ H ₅	78	166 – 167	72,22	5,58	18,0 9	72,0 4	5,52	18,2 6	8,55 м (1H, 8-CH), 7,20-7,65 м (8H, C ₆ H ₅ , 9, 10, 11-CH), 5,38 с (2H, CH ₂ -C ₆ H ₅), 2,93 с (2H, 7-CH ₂), 1,35-2,35 м (8H, 2', 3', 4', 5'-CH ₂)

4-Замещенные-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(бензо[*h*]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклопентаны) XIX-XXI. Смесь 0,015 *моля* 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентана) XIV-XVI и 50 *мл* ортомуравьиного эфира кипятят с обратным холодильником 6 ч. Охлаждают, выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из бутанола (табл. 2).

XIX. Масс-спектр, *m/e*. (%), 307 (22), 306 (100), 289 (16), 278 (22), 277 (89), 264 (53), 263 (31), 251 (10), 139 (10).

6-Оксо-1Н-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]тетразоло[5,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклопентан) XVIII. К смеси 2,8 *г* (0,01 *моля*) гидразинохиназолина XIII и 60 *мл* ледяной уксусной кислоты при перемешивании прибавляют по каплям раствор 1 *г* (0,014 *моля*) азотистокислого натрия в 10 *мл* воды. Перемешивают при комнатной температуре 30 *мин*, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из бутанола. Получают 2,5 *г* (85%) XVIII. Т.пл. 237-238°C. *Rf* 0,51 (этилацетат-бензол, 1:3). ИК спектр ν , *см*⁻¹: 1595, 1610 (*C*=*C*_{аром.}); 1670 (*C*=*O*). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1,03-2,40 м (8H, 2', 3', 4', 5'-CH₂); 2,8 с (2H, 7-CH₂); 7,16-8,23 м (4H, C₆H₄). Найдено, %: C 69,79; H 5,67; N 24,40. C₁₆H₁₅N₅O. Вычислено, %: C 65,52; H 5,15; N 23,87.

Аналогично получены тетразолы XII-XXIV (табл. 2).

XXIII. Масс-спектр, *m/e*. (%), 370 (20), 369 (80), 340 (30), 310 (38), 297 (100), 296 (86), 284 (24), 220 (14), 219 (14), 179 (18), 163 (23), 151 (23).

ՄԱՌԻՐՈՒ(ԲԵՆԶՈ[*h*]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆ-5,1'-ՑԻԿԼՈՊԵՆՏԱՆԻ) ՀԵՏ ԿՈՆԴԵՆՍԱԾ ՏՐԻԱԶՈԼՆԵՐԻ ԵՎ ՏԵՏՐԱԶՈԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ս. Վ. ԴԻԼԱՆՅԱՆ և Ռ. Հ. ԿՈՒՐՈՅԱՆ

4-Օքսո-2-թիոքսո-1,2,3,4,5,6-հեքսահիդրոսպիրո(բենզո[*h*]խինազոլին-5,1'-ցիկլոպենտանները) կոնդենսելով 2-էթանոլամինի, 3-պրոպանոլամինի և հիդրազինհիդրատի հետ սինթեզվել են համապատասխանաբար 2-էթանոլամինա-, 2-պրոպանոլամինա- և 2-հիդրազին-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոսպիրո(բենզո[*h*]խինազոլին-5,1'-ցիկլոպենտաններ): Ելնելով 2-հիդրազինոբենզո[*h*]խինազոլիններից, կախված 3-րդ դիրքում տեղակալիչի առկայությունից կամ բացակայությունից, ստացվել են բենզո[*h*]խինազոլինի *a*, կամ *b* դիրքում կոնդենսված տրիազոլներ և տետրազոլներ:

SYNTHESIS OF TRIAZOLES AND TETRAZOLES CONDENSED WITH SPIRO(BENZO[*h*]QUINAZOLINE-5,1'-CYCLOPENTANE)

A. I. MARKOSYAN, S. V. DILANYAN and R. H. KUROYAN

By the condensation of 4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrospiro(benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cyclopentans) with 2-ethanolamine, 3-propanolamine and hydrazine hydrate, synthesized 2-ethanolamino-, 2-propanolamino- and 2-hydrazino-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrospiro(benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cyclopentanes) accordingly. Depending on presence or absence of substituent in the position 3 of 2-hydrazinobenzo[*h*]quinazolines,

its interaction with orthoformic ester and nitrous acid can result compounds with various structure. The 3-substituted 2-hydrazino-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrospiro(benzo[h] quinazoline-5,1'-cyclopentanes), reacting with above mentioned reagents make triazoles and tetrazoles, condensed with benzo[h]quinazolines in position *b*. On the other hand the reaction of 2-hydrazino-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrospiro(benzo[h]quinazoline) with sodium nitrite in acid medium, gives tetrazole, condensed with benzo[h]quinazoline in position *a*.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Godde F., Toulme J.J., Moreau S.* // Biochemistry, 1998, v. 37, p. 13765.
- [2] *Stefanska B., Dzieduszycka M., Bontemps-Gracz M.M., Borowski E., Martelli S., Supino R., Pratesi G. et al.* // J.Med.Chem, 1999, v. 42, №18, p. 3494.
- [3] *Kleven M.S., Kamenka J.M., Vignon J., Koek W.* // Psychopharmacology (Berl.), 1999, v. 145, №4, p. 370.
- [4] *Luthin D.R., Rabinovich A.K., Bhumralkar D.R., Youngblood K.L., Bychowski R.A., Dhanoa D.S., May J.M.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, v. 9, №5, p. 765.
- [5] *Murrin L.C., Gerety M.E., Happe H.K., Bylund D.B.* // Eur. J. Pharmacol., 2000, v. 398, №2, p. 185.
- [6] *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А., Григорян Р.Т.* // Арм. хим. ж., 1992, т. 45, №3-4, с. 211.
- [7] *Карпетян К.В., Теренин В.И., Маркосян А.И., Куроян Р.А.* // ХГС, 1998, №8, с. 1118.
- [8] *Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Ширханян Л.А.* // ХГС, 1996, №4, с.530.
- [9] *Маркосян А.И., Диланян С.В., Куроян Р.А., Чачоян А.А., Гарибджанян Б.Т.* // Хим.-фарм. ж., 1995, т. 29, №4, с. 32.
- [10] *Маркосян А.И., Куроян Р.А., Оганисян М.Г., Джагацпанян И.А., Асрян А.Б., Зигильян С.Г.* // Хим.-фарм. ж., 1996, т. 30, №8, с. 10.
- [11] *Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В.* // ХГС, 2000, №5, с. 663.
- [12] *Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Алексанян М.С., Карпетян А.А., Стручков Ю.Т.* // ХГС, 2000, №5, с. 658.