

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես **62, №1-2, 2009** Химический журнал Армении

УДК 547.659.642

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 5,5-ДИЭТИЛ-2-ХЛОРМЕТИЛ-4-ОКСО-3,4,5,6-ТЕТРА-
ГИДРОБЕНЗО[Н]ХИНАЗОЛИНА. НЕКОТОРЫЕ
БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИНТЕЗИРОВАННЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**

А. И. МАРКОСЯН, С. А. ПОГОСЯН, Ф. Г. АРСЕНЯН и Р. С. СУКАСЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

Армения, 0014, Ереван, пр Азатутян, 26

Факс: (374-10)285291 E-mail: markosyan@netsys.am

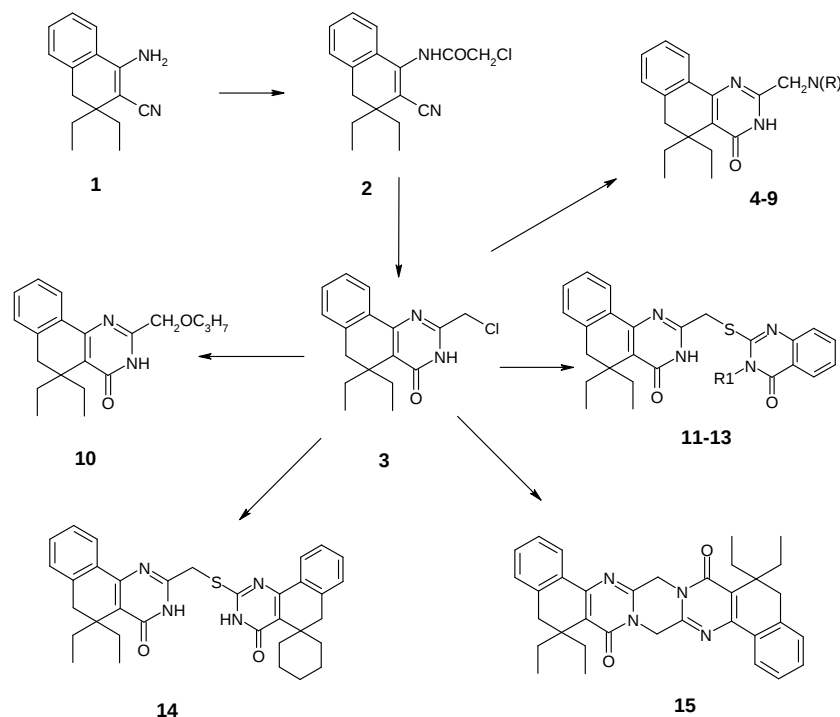
Поступило 20 VI 2008

Взаимодействием 1-амино-3,3-диэтил-2-циано-3,4-дигидронафталина с хлорангидридом хлоруксусной кислоты получен монозамещенный амид, циклизация которого дает 5,5-диэтил-2-хлорметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[н]хиназолин. Конденсацией последнего со вторичными аминами и пропанолом синтезированы соответственно 2-аминометилзамещенные- и 2-пропоксиметилзамещенный бензо[н]хиназолины. Синтезированы также 2-метилсульфанилпроизводные 5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[н]хиназолина, содержащие хиназолиновые и бензо[н]хиназолиновые заместители. Межмолекулярной циклоконденсацией 5,5-диэтил-2-хлорметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[н]хиназолина синтезирован бис-(5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[н]хиназолино)[a,d]пиперазин. Изучены противоопухолевые и антимоноаминоксидазные свойства синтезированных соединений.

Библ. ссылок 13.

Литературные данные свидетельствуют о том, что бензохиназолиновые соединения обладают психотропными и противоопухолевыми свойствами [1-5]. Нами уже сообщалось о синтезе и биологических свойствах некоторых производных бензо[н]хиназолинов, содержащих различные заместители в положениях 2 и 3 [6-12]. Представлялось интересным синтезировать производные бензо[н]хиназолинов, содержащие во втором положении замещенные аминотильные группы, для изучения их фармакологических свойств. С этой целью взаимодействием 1-амино-3,3-диэтил-2-циано-3,4-дигидронафталина (1) [13] с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты получен 3,3-диэтил-1-хлора-

цетиламино-2-циано-3,4-дигидронафталин (**2**). Соединение **2** в присутствии хлористого водорода очень легко подвергается циклизации с образованием 5,5-диметил-2-хлорметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолина [**3**]. Взаимодействием последнего со вторичными алифатическими и циклическими аминами с хорошими выходами синтезированы 2-замещенные аминометилтетрагидробензо[*h*]хиназолины **4-9**. Изучено также взаимодействие хлорметилхиназолина **3** с пропанолом и некоторыми 2-тиоксохиназолинами и 2-тиоксобензо[*h*]хиназолинами. В результате получены новые производные бензо[*h*]хиназолинов **10-14**, содержащие различные заместители во втором положении. При взаимодействии соединения **3** с фенолом в присутствии едкого кали вместо фенилового эфира бензохиназолинового ряда был выделен продукт димеризации **15**.



4. R=CH₃, **5.** R=C₂H₅, **6.** R=C₃H₇, **7.** R=C₄H₉, **8.** R=-(CH₂)₄-,
9. R=-(CH₂CH₂O)₂-, **11.** R₁=CH₃, **12.** R₁=C₂H₅, **13.** R₁=CH₂CH=CH₂

В опытах *in vitro* изучено влияние соединений **2-9** на активность моноаминоксидазы мозга крыс в концентрации 5 мкмоль/мл, в качестве субстрата использован серотонин. Установлено, что соединения **7** и **8** обладают умеренной антимоноаминоксидазной активностью (угнетение дезаминирования серотонина соответственно на 55 и 49%, P<0,05).

На моделях прививаемых опухолей мышей – асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и саркоме 180, исследованы их противоопухолевые свойства. Выявлено, что соединения **2-4** и **8** обладают слабым противоопухолевым действием (ингибирование роста опухолей на 30-51%, P≤ 0,05).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на приборах “UR-20” и “FT-IR NEXUS”. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе “Mercury-300” в DMSO, масс-спектры – на приборе “MX-1321A”(СССР) с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе хлороформ-ацетон, 4:1, проявление – парами йода.

3,3-Диэтил-1-хлорацетиламино-2-циано-3,4-дигидронафталин (2). Смесь 5.6 г (0.025 моля) 1-амино-3,3-диэтил-2-циано-3,4-дигидронафталина (9), 100 мл абсолютного бензола и 2.8 г (0.025 моля) хлорангидрида хлоруксусной кислоты оставляют при комнатной температуре на 24 ч, затем кипятят 7 ч. После удаления растворителя на водяной бане остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (2:1). Получают 5.7 г (75%) амида **2** с т.пл. 122-124°C. R_f 0.68. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1619 ($\text{C}=\text{C}$); 1686 ($\text{C}=\text{O}$); 2203 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 3241 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСO- d_6 , δ , м.д., Гц): 0.95 [т, 6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J=7.4$]; 1.57, 1.63 [2 дк, 4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J_1=14.0$, $J_2=7.4$]; 2.85 (с, 2H, 4- CH_2); 4.22 (с, 2H, CH_2Cl), 7.14-7.34 (м, 4H, аром), 10.07 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 67.40; H 6.42; Cl 11.90; N 9.38. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 67.43; H 6.32; Cl 11.71; N 9.25.

5,5-Диэтил-2-хлорметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин (3). 3.02 г (0.01 моля) амида **2** в 50 мл абсолютного спирта при перемешивании нагревают до 70°C и пропускают ток сухого хлористого водорода в течение 2 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2.6 г (86 %) хиназолина **3** с т.пл. 238-240°C. R_f 0.60. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1585 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1620 ($\text{C}=\text{N}$); 1635 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$); 3280 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСO- d_6 , δ , м.д., Гц): 0.78 [т, 6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J=7.4$]; 1.48, 2.15 [2 дк, 4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J_1=13.5$, $J_2=7.4$]; 2.82 (с, 2H, 6- CH_2); 4.42 (с, 2H, CH_2Cl); 7.10 (м, 1H, 7-CH); 7.22 (м, 1H, 8-CH); 7.26 (м, 1H, 9-CH); 8.10 (дд, 1H, 10-CH, $J_1=7.3$, $J_2=1.9$); 12.42 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 67.48; H 6.45; Cl 11.79; N 9.08. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 67.43; H 6.32; Cl 11.71; N 9.25.

2-Аминометилзамещенные 5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолины 4-9. Смесь 3.02 г (0,01 мол.) хиназолина **3**, 50 мл абсолютного этанола и 0.08 моля соответствующего амина слабо нагревают в течение 5 мин и оставляют при комнатной температуре на 48 ч. Смесь разбавляют 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

2-Диметиламинометил-5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин (4). Выход 83%, т.пл. 192-195°C. R_f 0.60. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1585 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1620 ($\text{C}=\text{N}$); 1636 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$); 3140 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСO- d_6 , δ , м.д., Гц): 0.78 [т, 6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J=7.4$], 1.47, 2.15 [2 дк, 4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J_1=13.5$, $J_2=7.4$], 2.36 [с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.81 (с, 2H, 6- CH_2); 3.38 (с, 2H, NCH_2); 7.10 (дд, 1H, 7-CH, $J_1=6.9$, $J_2=1.9$); 7.20 (м, 1H, 8-CH); 7.25 (м, 1H, 9-CH); 8.09 (дд, 1H, 10-CH, $J_1=7.3$, $J_2=2.0$); 11.48 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 73.21; H 8.12; N 13.55. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 73.27; H 8.09; N 13.49.

2-Диэтиламинометил-5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин (5). Выход 76%, т.пл.132-134°C. R_f 0.62. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1580 ($C=C_{аром}$); 1642 ($C=C-C=O$); 3140 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γ_u): 0.78 [т, 6H, $(CH_2CH_3)_2$, $J=7.4$], 1.09 [т, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$, $J=7.1$], 1.47, 2.15 [2 дк, 4H, $(CH_2CH_3)_2$, $J_1=13.4$, $J_2=7.4$], 2.69 [к, 4H, $N(CH_2)_2$, $J=7.1$], 2.81 (с, 2H, 6- CH_2); 3.54 (с, 2H, NCH_2); 7.09 (м, 1H, 7-CH); 7.20 (м, 1H, 8-CH); 7.24 (м, 1H, 9-CH); 8.06 (дд, 1H, 10-CH, $J_1=7.3$, $J_2=1.9$); 11.06 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 74.32; H 8.78; N 13.50. $C_{21}H_{29}N_3O$. Вычислено, %: C 74.30; H 8.61; N 13.28.

2-Дипропиламинометил-5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин (6). Выход 68%, т.пл.113-115°C. R_f 0.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 ($C=C_{аром}$); 1632 ($C=C-C=O$); 3180 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γ_u): 0.77 [т, 6H, $(CH_2CH_3)_2$, $J=7.4$], 0.91 [т, 6H, $N(CH_2CH_2CH_3)_2$, $J=7.3$], 1.51 [ск, 4H, $N(CH_2CH_2CH_3)_2$, $J=7.3$], 1.47, 2.15 [2 дк, 4H, $(CH_2CH_3)_2$, $J_1=13.5$, $J_2=7.4$], 2.57 [м, 4H, $N(CH_2)_2$], 2.81 (с, 2H, 6- CH_2); 3.55 (с, 2H, NCH_2); 7.10 (дд, 1H, 7-CH, $J_1=7.0$, $J_2=1.7$); 7.20 (м, 1H, 8-CH); 7.25 (м, 1H, 9-CH); 8.06 (дд, 1H, 10-CH, $J_1=7.4$, $J_2=1.9$); 11.05 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 75.22; H 9.15; N 11.28. $C_{23}H_{33}N_3O$. Вычислено, %: C 75.16; H 9.05; N 11.43.

2-Дибутиламинометил-5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин (7). Выход 65%, т.пл.118-120°C. R_f 0.66. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 ($C=C_{аром}$); 1620 ($C=N$); 1645 ($C=C-C=O$); 3400 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γ_u): 0.77 [т, 6H, $(CH_2CH_3)_2$, $J=7.4$], 0.91 [т, 6H, $N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$, $J=7.2$], 1.33 [м, 4H, $N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$], 1.45 [м, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$], 1.47, 2.15 [2 дк, 4H, $(CH_2CH_3)_2$, $J_1=13.4$, $J_2=7.4$], 2.59 м, 4H, $N(CH_2)_2$], 2.81 (с, 2H, 6- CH_2); 3.53 (с, 2H, NCH_2); 7.09 (м, 1H, 7-CH); 7.19 (м, 1H, 8-CH); 7.25 (м, 1H, 9-CH); 8.06 (дд, 1H, 10-CH, $J_1=7.4$, $J_2=1.9$); 11.08 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 75.82; H 9.32; N 10.68. $C_{25}H_{37}N_3O$. Вычислено, %: C 75.90; H 9.43; N 10.62.

2-Пирролидинометил-5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин (8). Выход 75%, т.пл.158-160°C. R_f 0.65. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1585 ($C=C_{аром}$); 1615 ($C=N$); 1641 ($C=C-C=O$); 3180 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γ_u): 0.78 [т, 6H, $(CH_2CH_3)_2$, $J=7.4$], 1.47, 2.15 [2 дк, 4H, $(CH_2CH_3)_2$, $J_1=13.5$, $J_2=7.4$], 1.83 (м, 4H, $NCH_2CH_2CH_2$); 2.72 [м, 2H, $N(CH_2)_2$], 2.81 (с, 2H, 6- CH_2); 3.59 (с, 2H, NCH_2); 7.09 (м, 1H, 7-CH); 7.20 (м, 1H, 8-CH); 7.24 (м, 1H, 9-CH); 8.09 (дд, 1H, 10-CH, $J_1=7.2$, $J_2=2.0$); 11.50 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 74.88; H 7.89; N 12.25. $C_{21}H_{28}N_3O$. Вычислено, %: C 74.74; H 8.06; N 12.45.

2-Морфолинометил-5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин (9). Выход 78%, т.пл.176-178 °C. R_f 0.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1585 ($C=C_{аром}$); 1614 ($C=N$); 1638 ($C=C-C=O$); 3180 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Γ_u): 0.78 [т, 6H, $(CH_2CH_3)_2$, $J=7.4$], 1.47, 2.15 [2 дк, 4H, $(CH_2CH_3)_2$, $J_1=13.5$, $J_2=7.4$], 2.59 [т, 4H, $N(CH_2)_2$, $J=4.7$], 2.81 (с, 2H, 6- CH_2); 3.43 (с, 2H, NCH_2); 3.65 [т, 4H, $O(CH_2)_2$, $J=4$], 7.09 (м, 1H, 7-CH); 7.20 (м, 1H, 8-CH); 7.25 (м, 1H, 9-CH); 8.07 (дд, 1H, 10-CH, $J_1=7.2$, $J_2=1.9$); 11.66 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 71.30; H 7.52; N 11.72. $C_{21}H_{28}N_3O_2$. Вычислено, %: C 71.33; H 7.70; N 11.89.

5,5-Диэтил-2-пропоксиметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин (10). К 15 мл абс. пропанола добавляют 0.15 г (0,0065 моля) металлического натрия. К полученному раствору алкоголята прибавляют 1.5 г (0.005 моля) хиназолина **3** и кипятят в течение 1 ч. После охлаждения к реакционной смеси прибавляют 60 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из пропанола. Получают 1.1 г (67%) пропоксихиназолина **10** с т.пл. 135–137°C. R_f 0.50 (бензол-этанол, 9:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1585 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1625 ($\text{C}=\text{N}$); 1638 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$); 3280 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., Γ_{H}): 0.78 [т, 6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J=7.4$]; 0.98 (т, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7.4$); 1.47, 2.15 [2 дк, 4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J_1=13.5$, $J_2=7.4$]; 1.66 (кт, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J_1=7.4$, $J_2=6.6$); 2.81 (с, 2H, 6- CH_2); 3.55 (т, 2H, SCH_2 , $J=6.6$); 4.33 (с, 2H, OCH_2); 7.10 (м, 1H, 7-CH); 7.17–7.28 (м, 2H, 8-CH, 9-CH); 8.08 (дд, 1H, 10-CH, $J_1=7.3$, $J_2=1.9$); 11.72 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 73.68; H 8.15; N 8.60. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.59; H 8.03; N 8.58.

2-(3-Метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-илсульфанилметил)-5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин (11). Смесь 0.96 г (0.005 моля) 3-метил-4-оксо-2-тиоксохиназолина, 1.5 г (0.005 моля) 5,5-диэтил-2-хлорметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолина (**3**), 0.3 г (0.0053 моля) едкого кали, и 25 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. Охлаждают, прибавляют 10 мл холодной воды. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1.43 г (62 %) бензохиназолина **11** с т.пл. 253–255 °C. R_f 0,80 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1634 ($\text{C}=\text{N}$); 1680 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., Γ_{H}): 0.76 [т, 6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J=7.4$]; 1.45, 2.14 [2 дк, 4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J_1=13.4$, $J_2=7.4$]; 2.79 (с, 2H, 6- CH_2); 3.62 (с, 3H, NCH_3); 4.47 (с, 2H, SCH_2); 7.08 (дд, 1H, 7-CH, $J_1=7.0$, $J_2=1.8$); 7.19 (тд, 1H, 8-CH, $J_1=7.3$, $J_2=1.8$); 7.24 (тд, 1H, 9-CH, $J_1=7.3$, $J_2=1.7$); 7.37 (ддд, 1H, 6'-CH, $J_1=7.9$, $J_2=7.0$, $J_3=1.3$); 7.58 (дд, 1H, 8'-CH, $J_1=8.3$, $J_2=1.2$); 7.70 (ддд, 1H, 7'-CH, $J_1=8.3$, $J_2=7.0$, $J_3=1.7$); 8.08 (дд, 1H, 10-CH, $J_1=7.3$, $J_2=1.9$); 8.09 (дд, 1H, 5'-CH, $J_1=7.9$, $J_2=1.7$); 12.32 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 68.28; H 5.58; N 8.69; S 7.09. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 68.10; H 5.71; N 8.58; S 6.99.

2-(3-Этил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-илсульфанилметил)-5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин (12). Аналогично из 1.0 г (0.005 моля) 3-этил-4-оксо-2-тиоксохиназолина, 1.5 г (0,005 моля) 5,5-диэтил-2-хлорметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолина (**3**) и 0.3 г (0,0053 моля) едкого кали получают 1.55 г (66 %) бензохиназолина **12** с т.пл. 232–234 °C. R_f 0.75 (хлороформ-ацетон, 9:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$); 1635 ($\text{C}=\text{N}$); 1683 ($\text{C}=\text{O}$); 3270 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д., Γ_{H}): 0.76 [т, 6H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J=7.4$]; 1.41 (т, 3H, NCH_2CH_3 , $J=7.1$); 1.45, 2.14 [2 дк, 4H, $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $J_1=13.5$, $J_2=7.4$]; 2.79 (с, 2H, 6- CH_2); 4.20 (к, 2H, NCH_2 , $J=7.1$); 4.45 (с, 2H, SCH_2); 7.07 (дд, 1H, 7-CH, $J_1=7.0$, $J_2=1.8$); 7.18 (тд, 1H, 8-CH, $J_1=7.5$, $J_2=1.8$); 7.23 (тд, 1H, 9-CH, $J_1=7.3$, $J_2=1.7$); 7.36 (ддд, 1H, 6'-CH, $J_1=8.0$, $J_2=7.0$, $J_3=1.3$); 7.56 (дд, 1H, 8'-CH, $J_1=8.2$, $J_2=1.2$); 7.69 (ддд, 1H, 7'-CH, $J_1=8.2$, $J_2=7.0$, $J_3=1.7$); 8.07 (дд, 1H, 10-CH, $J_1=7.4$, $J_2=1.8$); 8.08 (дд, 1H, 5'-CH, $J_1=8.0$, $J_2=1.7$); 12.35 уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 68.48; H 5.85; N 11.70; S 6.89. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 68.62; H 5.97; N 11.86; S 6.78.

2-(3-Аллил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-илсульфанилметил)-5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин (13). Аналогично из 1.09 г (0.005 моля) 3-аллил-4-оксо-2-тиоксохиназолина, 1.5 г (0.005 моля) 5,5-диэтил-2-хлорметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо(*h*)(хиназолина (**3**) и 0.3 г (0.0053 моля) едкого кали получают 1.62 г (67 %) бензохиназолина **13**. Т.пл. 231-232 °С. R_f 0.65 (хлороформ-ацетон, 8:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1605 ($C=C_{аром}$); 1631 ($C=N$); 1695 ($C=O$); 3260 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 0.76 [т, 6H, $(CH_2CH_3)_2$, $J=7.4$]; 1.45, 2.14 [2 дк, 4H, $(CH_2CH_3)_2$, $J_1=13.5$, $J_2=7.4$]; 2.78 (с, 2H, 6- CH_2); 4.45 (с, 2H, SCH_2); 4.77 (дт, 2H, NCH_2 , $J_1=5.6$, $J_2=1.5$); 5.26 (дк, 1H, = CH_2 , $J_1=10.3$, $J_2=1.5$); 5.30 (дк, 1H, = CH_2 , $J_1=17.2$, $J_2=1.5$); 5.96 (ддт, 1H, =CH, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=5.6$); 7.07 (дд, 1H, 7-CH, $J_1=7.1$, $J_2=1.5$); 7.17 (тд, 1H, 8-CH, $J_1=7.4$, $J_2=1.7$), 7.23 (тд, 1H, 9-CH, $J_1=7.3$, $J_2=1.7$), 7.37 (ддд, 1H, 6'-CH, $J_1=8.2$, $J_2=7.4$, $J_3=1.3$); 7.57 (дд, 1H, 8'-CH, $J_1=8.2$, $J_2=1.0$); 7.70 (ддд, 1H, 7'-CH, $J_1=8.2$, $J_2=7.1$, $J_3=1.6$); 8.05 (дд, 1H, 10-CH, $J_1=7.5$, $J_2=1.8$); 8.09 (дд, 1H, 5'-CH, $J_1=7.9$, $J_2=1.6$); 12.34 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 68.27; H 5.65; N 11.42; S 6.46. $C_{28}H_{28}N_4O_2S$. Вычислено, %: C 69.40; H 5.82; N 11.56; S 6.62.

2-{4-Оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо(*h*)(хиназолин-5,1'-циклогексан)-2-илсульфанилметил)-5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин (14). Аналогично из 1.5 г (0.005 моля) 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолина - 5,1'-циклогексана), 1.5 г (0.005 моля) 5,5-диэтил-2-хлорметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолина (**3**) и 0.3 г (0.0053 моля) едкого кали получают 1.9 г (67%) бензохиназолина **14** с т.пл. 274-276 °С. R_f 0.55 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1585 ($C=C_{аром}$); 1634 ($C=C-C=O$); 3280 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 0.75 т [т, 6H, $(CH_2CH_3)_2$, $J=7.4$]; 1.31 (м, 3H, циклогексан); 1.46, 2.13 [2 дк, 4H, $(CH_2CH_3)_2$, $J_1=13.5$, $J_2=7.4$]; 1.55 (м, 4H, циклогексан); 1.71 (м, 1H, циклогексан); 2.55 (м, 2H, циклогексан); 2.79, 2.96 с (оба с, по 2H, 6- CH_2 , 6'- CH_2); 4.93 (с, 2H, SCH_2); 7.07-7.29 (м, 6H, аром); 8.12 (дд, 1H, 10-CH, $J_1=7.6$, $J_2=1.6$); 8.17 (дд, 1H, 10'-CH, $J_1=7.7$, $J_2=1.6$); 12.30 (уш.с, 1H, NH); 12.45 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 72.50; H 6.62; N 10.06; S 5.84. $C_{34}H_{36}N_4O_2S$. Вычислено, %: C 72.31; H 6.43; N 9.92; S 5.68.

Бис-(5,5-диэтил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо(*h*)(хиназолино)[*a,d*]пиперазин (15). Смесь 1.5 г (0.005 моля) 5,5-диэтил-2-хлорметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолина (**3**), 0.56 г (0.006 моля) фенола, 0.3 г (0.0053 моля) едкого кали и 25 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. Охлаждают, прибавляют 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1.1 г (41 %) пиперазина **15** с т.пл. 260-262 °С. R_f 0.83 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1605 ($C=C_{аром}$); 1630 ($C=N$); 1654 ($C=C-C=O$). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц): 0.80 [т, 12H, $(CH_2CH_3)_2$, $J=7.4$]; 1.52, 2.18 [2 дк, 4H, $(CH_2CH_3)_2$, $J_1=13.5$, $J_2=7.4$]; 2.86 (с, 4H, 6'- CH_2 , 6- CH_2); 5.23 (с, 4H, NCH_2); 7.14 (дд, 2H, 7-CH, 7'-CH, $J_1=7.0$, $J_2=1.8$); 7.23-7.32 (м, 4H, 8-CH, 8'-CH, 9-CH, 9'-CH); 8.17 (дд, 2H, 10-CH, 10'-CH, $J_1=7.5$, $J_2=1.8$). Найдено, %: C 73.67; H 6.98; N 10.37. $C_{34}H_{36}N_4O_2$. Вычислено, %: C 76.66; H 6.81; N 10.52.

**5,5-ԴԻԷԹԻԼ-2-ՔԼՈՐՄԵԹԻԼ-4-ՕՔՍՈ-3,4,5,6-ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈԲԵՆՁՈ[Ի] ԽԻՆԱԶՈՒԽՆԻ
ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ: ՍՏԱՑՎԱԾ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՐՈՇ
ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ս. Հ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Ֆ. Հ. ԱՐՄԵՆՅԱՆ և Ռ. Ս. ՍՈՒՔԱՍՅԱՆ

1-Ամինո-3,3-դիէթիլ-2-ցիան-3,4-դիհիդրոնավթալինը փոխազդեցության մեջ դնելով քլորքացախաթթվի քլորանհիդրիդի հետ ստացվել է համապատասխան ամիդը, որի ցիկլուսը բերել է 5,5-դիէթիլ-2-քլորմեթիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզո[ի]խինազոլինի առաջացմանը: Վերջինս կոնդենսելով երկրորդային ամինների և պրոպանոլի հետ վերացվել է 2-ամինոմեթիլտեղակալված- և 2-պրոպօքսիմեթիլտեղակալված բենզո[ի]խինազոլինների: Սինթեզվել են նաև 5,5-դիէթիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզո[ի]խինազոլինի 2-մեթիլսուլֆանիլտեղակալված ածանցյալները, որոնք պարունակում են խինազոլինային և բենզո[ի]խինազոլինային տեղակալիչներ: 5,5-Դիէթիլ-2-քլորմեթիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզո[ի]խինազոլինի միջմոլեկուլային ցիկլոկոնդենսման արդյունքում ստացվել է բիս-(5,5-դիէթիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզո[ի]խինազոլինո)[a,d]պիպերազին: Ուսումնասիրված է ստացված միացությունների հակառուտոցային և հակամոնոամինօքսիդազային ակտիվությունը:

**SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF 2-CHLOROMETHYL-5,5-DIETHYL-4-
OXO-3,4,5,6-TETRAHYDROBENZO[H]QUINAZOLINES.
SOME BIOLOGICAL PROPERTIES OF THE SYNTHESIZED COMPOUNDS**

A. I. MARKOSYAN, S. H. POGHOSYAN, F. H. ARSENYAN and R. S. SUKASYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry
NAS RA

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyan str., Yerevan, 0014, Armenia
E – mail: markosyan@netsys.am

By interaction of 1-amino-3,3-diethyl-2-cyano-3,4-dihydronaphthalene with chloroacetic acid chloride proper amide was obtained, cyclization of which resulted in 2-chloromethyl-5,5-diethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazoline. The corresponding 2-aminomethyl substituted and 2-propoxymethyl substituted benzo[h]quinazolines were synthesized by condensation of the latter with secondary amines and propanol. 2-Methylsulfanyl substituted derivatives of 5,5-diethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h] quinazolines were also synthesized, which contained quinazoline and benzo[h] quinazoline substituents. As a result of intramolecular cyclocondensation of 2-chloromethyl-5,5-diethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h] quinazoline bis-(5,5-diethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolino)[a,d]piperazine was obtained. Antimonoaminoxidaze and antineoplastic properties of the synthesized compounds are studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Duch D.S., Dev IK Banks, Dicerson S., Ferone R., Heath L., Humphrees J., Knick V.* // Cancer Res., 1993, v. 53, №4, p. 810.
- [2] *Takaji K., Hideki H., Hirota T., Ohmori Sh., Ramato M.* // Chem. Pharm. Bull., 1975, № 23, p. 2015. // Chem.Abstr., 1976, 84, 5232.
- [3] *Gmeiner W.H.* // Current Med. Chemistry, 2005, v. 12, p. 191.
- [4] *Bruno O., Schenone S., Ranise A.* // Farmaco, 1999, v. 54, p. 95.
- [5] *Hanlon M., Ferone R.* // Cancer Res., 1996, v. 56, №14, p. 3301.
- [6] *Маркосян А.И., Диланян С.В., Куроян Р.А., Чачоян А.А., Гарибджанян Б.Т.* // Хим.-фарм. ж., 1995, т. 29, №4, с. 32.
- [7] *Маркосян А.И., Куроян Р.А., Оганисян М.Г., Джагацпаян И.А., Асрян А.Б., Зигильян С.Г.* // Хим.-фарм. ж., 1996, т. 30, 8, с.10.
- [8] *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А., Сукасян Р.С., Арзанунц Э.М., Саркисян И.С.* // Хим.-фарм. ж., 1991, т. 25, №8, с. 26.
- [9] *Маркосян А.Н., Погосян С.А., Сафарян Р.С., Сукасян Р.С., Арсенян Ф.Г., Саркисян Н.С., Гарибджанян Б.Т.* // Хим.-фарм. ж., 2007, т. 41, №4, с. 193.
- [10] *Мамаев В.П., Седова В.Ф.* // ХГС, 1965, т. 1, №5, с. 533.
- [11] *Кизел В.М., Костурко Е.О., Ковтуненко В.А.* // ЧГС, 2002, т. 38, №8, с. 460.
- [12] *Маркосян А.И., Акопян Х.С., Арсенян Ф.С., Сукасян Р.С., Гарибджанян Б.Т.* // Хим.-фарм. ж., 2006, т. 40, №9, с. 18.
- [13] *Маркосян А.И., Погосян С.А., Сафарян М.С., Сукасян Р.С., Арсенян Ф.Г.* // Хим. ж. Армении 2007, т. 60, №3, с. 521.