

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

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

УДК 547. 473 + 547. 789.1

**СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА
1-АМИНО-3-ЦИКЛОПЕНТИЛ -3,4-ДИГИДРО-2-
НАФТАЛИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ.
АНТИДЕПРЕССИВНАЯ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ
АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**Н. П. ГРИГОРЯН, Л. А. ТАРЗЯН, А. И. МАРКОСЯН,
Р. Г. ПАРОНИКЯН 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, Азатутян, 26

E-mail: nver – 55@mail.ru

Поступило 25 VII 2007

На основе этилового эфира 1-амино-3-циклопентил-3,4-дигидро-2-нафталинкарбонической кислоты разработан метод синтеза 5-циклопентил-2-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4-она, который не вступает в реакции замещения с алкилгалогенидами, но реагирует с хлорангидами кислот и бензоилизотиоцианатом.

Библ. ссылок 7.

Бензохиназолиновые соединения проявляют ценные биологические свойства (противоопухолевая, гипотензивная, антибактериальная, антидепрессивная, противовоспалительная, противосудорожная активность). Осуществлено большое число исследований по разработке методов синтеза бензо/h/-, бензо/f/- и бензо/g/хиназолинов, не содержащих в пятом положении заместителей [1-3]. Бензо/h/хиназолины, в которых в пятом положении циклогексановые и циклопентановые кольца спиросвязаны с нафталиновым ядром, проявляют противоопухолевую активность [4].

В настоящей работе разработан эффективный метод синтеза удобного ключевого соединения – β -аминоэфира дигидронафталинового ряда, содержащего в гидрированном кольце циклопентановый заместитель. Указанный аминоэфир должен был

служить базой для синтеза ди-, тетра- и гексагидробензо[h]хиназолинов, содержащих в пятом положении циклопентановый заместитель.

Разработанный ранее метод синтеза аминоэфиров дигидронафталинового ряда, в которых в третьем положении циклогексановые и циклопентановые кольца спирозвязаны с нафталиновым ядром [5], позволил нам получить на основе циклопентанкарбальдегида этиловый эфир 1-амино-3-циклопентил-3-, 4-дигидронафталин-карбоновой кислоты (**1**).

Синтез соединения **1** осуществлен сернокислотной циклизацией **3**, полученного взаимодействием продукта конденсации циклопентанкарбальдегида с циануксусным эфиром с бензилмагнийхлоридом.

Установлено, что этиловый эфир 1-амино-3-циклопентил-3,4-дигидро-2-нафталинкарбоновой кислоты (**1**) не реагирует с алкилгалогенидами, бензилхлоридом, пропаргилбромидом, а с хлорангидридами пропионовой, масляной, бензойной и фенилуксусной кислот в кипящем бензоле образует амиды **4-7**.

При более длительном нагревании аминоэфира **1** с избытком бензоилхлорида образующийся амид **4** подвергается внутримолекулярной циклизации в бензоксазин **8**. Кипячением последнего с гидразингидратом получен 5-циклопентил-2-фенил-3-амино-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4-он (**9**). Из аминоэфира **1** синтезированы также другие производные этой бициклической системы. Так, его взаимодействием с ортомуравьиным эфиром и последующей конденсацией промежуточно образовавшегося этоксиметиленового соединения с гидразингидратом получен амин **10**.

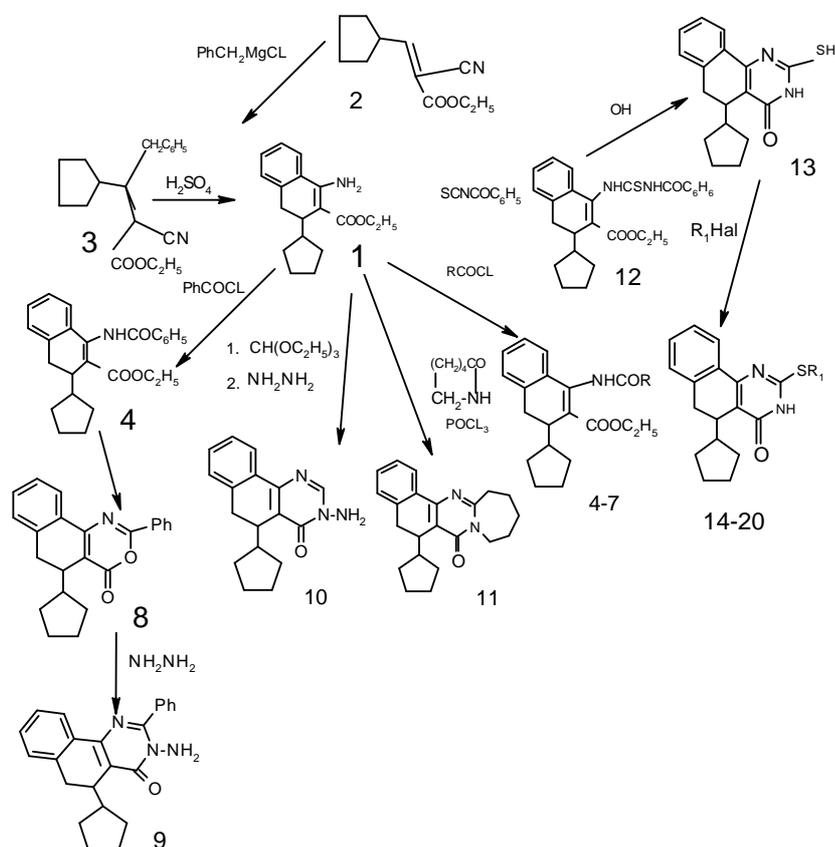
Из аминоэфира **1** и капролактама в присутствии хлорокиси фосфора получено тетрациклическое производное **11**.

Нагреванием аминоэфира **1** с бензоилизотиоцианатом получен этиловый эфир 3-циклопентил-1-бензоилтиоуреидо-3,4-дигидро-2-нафталинкарбоновой кислоты (**12**), циклизующийся под действием щелочи в 5-циклопентил-2-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидробензо/h/хиназолин-4-он (**13**). Полученный бензо/h/хиназолин **13** с алкилгалогенидами в среде абс. этанола образует алкилмеркаптозамещенные бензо/h/хиназолины **14-20**.

Изучение противосудорожной активности соединений **14-20** проводили по антагонизму с коразолом на белых беспородных мышах обоих полов массой 18-22 г. Методы изучения противосудорожных свойств соединений описаны в [6]. Соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг во взвеси с карбоксиметилцеллюлозой до введения коразола (90 мг/кг подкожно).

Исследования показали, что соединения **14-20** не обладают антикоразоловой активностью, не предупреждают коразоловых клонических судорог и гибели животных. В опытах *in vitro* исследовалось влияние соединений **14-20** на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс. В качестве субстрата использовался серотонин (5-от).

Соединения **14-20** испытывали в концентрации 5 мкмоль/мл пробы. Активность MAO определяли в 50% гомогенатах мозга [6]. Полученные результаты обрабатывали статически по Стьюденту-Фишеру. Среди исследованных соединений только соединение **20** угнетало активность MAO на 50%, остальные соединения не проявляли заметной антимоноаминоксидазной активности.



4 R=C₆H₅; **5** R=C₂H₅; **6** R=C₃H₇; **7** R=-CH₂C₆H₅; **14** R₁=C₂H₅; **15** R₁=C₄H₉; **16** R₁=C₆H₁₃; **17** R₁=C₇H₁₅; **18** R₁=-CH₂C₆H₅; **19** R₁=-CH₂COOCH₃; **20** R₁=-C(CH₃)=CH₂.

Антибактериальную активность соединений **14-20** изучали чашечным методом – методом диффузии в агар при микробной нагрузке 2·10⁶ микробных тел на 1 мл среды [7]. В опытах использовали грамположительные стафилококки (209p, 93) и грамотрицательные палочки (Sh. Flexneri 6858, E. coli 0-55).

Исследования показали, что эти вещества не обладают антибактериальной активностью.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., Гц) – на приборе “Mercury –300, Varian (300, 077 МГц)”, внутренний стандарт – ТМС. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках “Silufol UV-254”, проявитель – пары йода. Температуры плавления определены на приборе “Voetius”.

Этиловый эфир 3-циклопентил-2-циан-4-фенилбутановой кислоты (3). К эфирному раствору бензилмагнийхлорида, полученному из 14.4 г (0.600 ммоль) Mg и 76 г (0.600 ммоль) бензилхлорида в 300 мл абс. эфира, при перемешивании и температуре 25...30°C добавляют по каплям раствор 74.8 г (0.390 ммоль) эфира **2** в 250 мл абс. эфира. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 5 ч, затем при 10...15°C. Добавляют по каплям 250 мл 10% HCl и перемешивают при комнатной температуре до полного разложения комплекса. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат MgSO_4 . После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме, получают 95.58 г (82%) соединения **3**, т. кип. 195-196°C/3 Торр. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=C, аром.); 1740 (C=O); 2250 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.91-0.95 (т, 3H, OCH_2CH_3 , J=7 Гц); 1.34-2.37 (м, 9H, C_5H_9); 3.84-3.90 (к, 2H J=7.1 Гц); 7.07-7.14 (м, 5H, Ar); 2.93-2.99 (к, 2H J=7, 1 Гц); 4.28 (с, 1H); 3.14-3.16 (к, 2H); 3.19-3.23 (м, 1H). Найдено, %: C 75.98; H 8.30; N 5.00. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 75.76; H 8.12; N 4.91.

Этиловый эфир 1-амино-3-циклопентил-3, 4-дигидро-2-нафталинкарбоновой кислоты (1). К 22.80 г (80 ммоль) бензилцианоэфира **3** при перемешивании прикапывают 40 мл конц. серной кислоты, поддерживая температуру реакционной смеси в интервале 25-30°C холодной водой. По окончании добавления кислоты смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего реакционную смесь выливают на 600 г льда. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, затем прибавляют 300 мл воды и 30 мл водного аммиака, экстрагируют эфиром. После отгонки эфира остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода, 2:1. Получают 22.65 г (79, 5%) соединения **1**, т.пл. 45°C (из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1610 (C=C, Ar); 1750 (C=O); 3000-3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 (т, 3H, J =7.1 Гц); 1.03-1.61 (м, 9H, C_5H_9); 2.71 (м, 1H, 3-CH); 2.26-2.94 (м, 2H, 4-CH $_2$); 4.09-4.16 (дк, 2H, J=10.8 Гц, J =7.1 Гц); 7.13 (м 1H); 7.21-7.28 (м, 2H); 7.31 (ш, 2H, NH $_2$); 7.63 (м, 1H). Найдено, %: C 75.58; H 8.20; N 4.88. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 75.76; H 8.12; N 4.91.

Этиловый эфир 1-бензамид-3-циклопентил-3,4-дигидро-2-нафталинкарбоновой кислоты (4). Смесь 5.70 г (20 ммоль) аминоэфира **1**, 2.61 г (20 ммоль) бензоилхлорида и 30 мл бензола кипятят с обратным холодильником 4 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из абс.этанола, получают 6.22 г (80%) амида **4**, т. пл. 143°C (этанол-вода, 2:1). R_f 0.56 (эфир-бензол, 1:3). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=C, Ar); 1655 (C=O, амид.); 3230 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.00-1.80 (м, 9H, C_5H_9); 1, 20-1, 38 (т, 3H, J=7 Гц, OCH_2CH_3); 2.80 (м, 1H, 3-CH); 3.15 (с, 2H, 4-CH $_2$); 4.15-4.30 (к,

2H, J=7 Гц, OCH₂CH₃); 7.95-8.00 (м, 9H, Ar); 10.78 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: С 76.99; Н 7.47; N 3.26. C₂₅H₂₇NO₃. Вычислено, %: С 77.12; Н 6.94; N 3.59.

Этиловый эфир 1-пропионамид-3-циклопентил-3, 4-дигидро-2-нафталинкарбоновой кислоты (5). Аналогично из 5.70 г (20 ммоль) аминоксифира **1** и 1.85 г (20 ммоль) хлорангидрида пропионовой кислоты получают 5.47 г (79%) амида **5**, т.пл. 140°C (этанол-вода, 2:1). R_f 0.58 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1605 (C=C, аром.); 1660 (C=O, амид.); 1700 (C=O); 3220 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д: 0.98-1.01 (с, 3H); 1.02-1.20 (м, 9H, C₅H₉); 1.21-1.24 (т, 3H, J=7 Гц, OCH₂CH₃); 1.27-2.36 (м, 17H, 6CH₂, COCH₂CH₃); 2.93 (с, 2H); 3.00-3.05 (м, 1H); 4.07-4.12 (к, 2H, J=7 Гц, OCH₂CH₃); 7.15-7.29 (м, 4H, Ar); 10.43 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 74.99; Н 8.47; N 3, 74. C₂₁H₂₇NO₃. Вычислено, %: С 73.90; Н 7.91; N 4.10.

Этиловый эфир 1-бутироамид-3-циклопентил-3, 4-дигидро-2-нафталинкарбоновой кислоты (6). Аналогично из 5.70 г (20 ммоль) аминоксифира **1** и 1.99 г (20 ммоль) хлорангидрида масляной кислоты получают 5.38 г (76%) соединения **6**, т.пл. 139-140°C (этанол-вода, 2:1). R_f 0.59 (этилацетат-нонан, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1605 (C=C, аром.); 1655 (C=O, амид.); 1700 (C=O), 3220 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д: 0.93-0.95 (с, 3H); 1.04-1.22 (м, 9H, C₅H₉); 1.22-1.26 т (3H, J=7 Гц, OCH₂CH₃); 1.27-2.44 (м, 15H, OC₃H₇); 2.90 (с, 2H, 4-CH₂); 3.00-3.04 (м, 1H, 3-CH); 4.07-4.12 (к, 2H, J=7 Гц, OCH₂CH₃); 7.15-7.26 (м, 4H, Ar); 9.33 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: С 74.84; Н 8.47; N 3.74. C₂₂H₂₉NO₃. Вычислено, %: С 74.36; Н 8.16; N 3.94.

Этиловый эфир 1-(2-фенилацетамид)-3-циклопентил-3, 4-дигидро-2-нафталинкарбоновой кислоты (7). Аналогично из 5.70 г (20 ммоль) аминоксифира **1** и 1.99 г (20 ммоль) хлорангидрида фенилуксусной кислоты получают 4.67 г (58%) амида **7**, т.пл. 141-142°C (этанол-вода, 2:1). R_f 0.59 (этилацетат-гексан, 1:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1600 (C=C, аром.); 1650 (C=O, амид.); 1700 (C=O); 3230 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д: 1.14-1.20 (м, 9H, C₅H₉); 1.21-1.24 (т, 3H, OCH₂CH₃, J=7 Гц); 2.90-2.92 (с, 2H, 4-CH₂); 3.00-3.05 (м, 1H, 3-CH); 3.49 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 4.07-4.12 (к, 2H, OCH₂CH₃, J=7 Гц); 7.15-7.29 (м, 9H, Ar); 10.5 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: С 77.00; Н 7.47; N 3.44. C₂₆H₂₉NO₃. Вычислено, %: С 76.84; Н 7.19; N 3.47.

5-Циклопентил-2-фенил-5,6-дигидро-4H-нафто[1,2-d][1,3]оксазин-4-он (8). Смесь 5.70 г (20 ммоль) аминоксифира **1**, 5.62 г (40 ммоль) бензоилхлорида и 30 мл бензола кипятят с обратным холодильником 25 ч. После отгонки бензола остаток перекристаллизовывают из абс.этанола. Получают 4.14 г (58%) бензоксазина **8**, т.пл. 153°C. R_f 0.59 (этилацетат-нонан, 1:3). ИК- спектр, ν, см⁻¹: 1605 (C=C, аром.); 1720 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д: 1.34-2.48 м, 9H, C₅H₉); 2.81 (с, 2H, 6-CH₂); 3.14-3.19 (м, 1H, 5-CH); 7.30-8.11 (м, 9H, Ar). Найдено, %: С 80.43; Н 6.34; N 3.88. C₂₃H₂₁NO₂. Вычислено, %: С 80.46; Н 6.12; N 4.08.

3-Амино-5-циклопентил-2-фенил-5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (9). Смесь 3.57 г (10 ммоль) бензоксазина **8**, 1 г (20 ммоль) гидразингидрата и 10 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником 7ч. Охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси диоксан-вода, 2:1. Получают, 1.9 г

(52%) аминохиназолина **9**, т.пл. 153°C. R_f 0.61 (этилацетат-нонан, 1:3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C, аром.); 1640 (C=O); 3200-3280 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.90-2.58 (м, 9H, C₅H₉); 1.91-1.95 (м, 1H, 5-CH); 3.00 (с, 2H, 6-CH₂); 5.75 (с, 2H, NH₂); 7.03-8.20 (м, 9H, аром.). Найдено, %: C 77.43; H 6.34; N 11.44. C₂₃H₂₃N₃O. Вычислено, % : C 77.31; H 6.44; N 11.76 .

3-Амино-5-циклопентил-5, 6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4 (3H)-он (10). Смесь 4.27 г (15 ммоль) аминоэфира **1**, 10.4 г (70 ммоль) ортомуравьиного эфира, 5-6 капель уксусного ангидрида и 20 мл бензола кипятят с обратным холодильником 7 ч. Отгоняют растворитель и избыток ортомуравьиного эфира, к остатку добавляют 4 г (0.80 ммоль) гидразингидрата и 20 мл абс. этанола. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 5 ч. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом и перекристаллизовывают из бензола. Получают 1.40 г (50%) хиназолина **10**, т.пл. 157°C. R_f 0, 45 (эфир-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1605 (C=C, аром.); 1640 (C=O); 3180-3310 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.94-2.59 (м, 9H, C₅H₉); 1.92-1.96 (м, 1H, 5-CH); 3.20 (с, 2H, 6-CH₂); 5, 25 (с, 2H, NH₂); 7.29-7.78 (м, 4H, аром.), 10, 45 (с, 1H, CH). Найдено, %: C 72.23; H 6.34; N 14.44. C₁₇H₁₉N₃O. Вычислено, %: C 72.59; H 6.76; N 14.94.

6-Циклопентил-5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13-октагидроазепино[2, 1-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7-он (11). К раствору 2.5 г (22 ммоль) капролактама в 10 мл сухого дихлорэтана при 5...10°C добавляют 2 мл хлорокиси фосфора. Температуру реакционной смеси поднимают до 35°-40°C, перемешивают 10 мин, затем добавляют раствор 5.70 г (20 ммоль) аминоэфира **1** в 15 мл дихлорэтана. Реакционную смесь кипятят при перемешивании 6 ч, затем охлаждают, добавляют раствор 2, 5 г ацетата натрия в 15 мл воды и кипятят еще 20 мин. Органический слой отделяют, водный экстрагируют дихлорэтаном. Объединенные экстракты и органический слой промывают водой, сушат MgSO₄. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода, 3:1. Получают 0,5 г (15%) азепина **11**, т.пл. 132-134°C. R_f 0, 52 (этилацетат-гексан, 1:2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C, аром.); 1655 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.32-2.58 (м, 8H, 4-CH₂); 1.37-2.58 (м, 9H, C₅H₉); 2.08 (м, 1H); 4.05 (м, 2H, N-CH₂); 7.29-7.78 (м, 4H, аром.). Найдено, %: C 79.43; H 8.04; N 8.14. C₂₂H₂₆N₂O. Вычислено, %: C 79.04; H 7.78, N 8.38.

Этиловый эфир 3-циклопентил-1-бензоилтиоуреидо-3, 4-дигидро-2-нафталин-карбоновой кислоты (12). 2.85 г (100 ммоль) аминоэфира **1** растворяют в 150 мл этанола, прибавляют 16.3 г (100 ммоль) бензоилизотиоцианата и нагревают 18 ч. После охлаждения образовавшиеся желтые кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат MgSO₄. Получают 29.56 г (66%) соединения **12**, т.пл. 120°C (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1605 (C=C, амид.); 1715 (C=O, сл. эфирн.); 3265 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.90-1.30 (м, (9H, C₅H₉); 1.26 (т, 3H, J =7.1); 1.55- 1.95 (м, 6H); 2.64-3.00 (шд, 2H, J =15.3); 4.17 (м, 2H); 7.10-7.25 (м, 4H); 7.49 (м, 2H); 7.61 (т, 1H, J=7.3, J=1.2); 8.07

(м, 2H); 11.43 (ш, 1H, NH). $C_{26}H_{28}N_2O_3S$. Найдено, %: С 70.40; Н 6.84; N 6.00; S 6.80. Вычислено, %: С 69.64; Н 6.25; N 6.25; S 7.14.

5-Циклопентил-2-меркапто-5, 6-дигидробензо/л/хиназолин-4 (3H)-он (13). К 29.56 г (66 ммоль) соединения **12** прибавляют 11.2 г (200 ммоль) едкого кали в 150 мл воды и 150 мл этанола, кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь подкисляют 10% раствором соляной кислоты до слабокислой реакции. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой и сушат. После перекристаллизации из абс. этанола получают 25.30 г (85%) соединения **13**, т.пл. 240°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1585 (C=C, аром.); 1615-1680 (C=O); 3300- 3450 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д: 1.13-1.69 (м, 9H, C_5H_9); 2.80-3.00 (м, 3H, 4-CH, 5-CH₂); 7.21-7.38 (м, 3H); 8.04 (дд, 1H, J= 7.7, J= 1.4); 11.95 (уш, 1H, NH); 12.14 (уш, 1H, SH). Найдено, %: С 69.00; Н 6.43; N 9.40; S 10.24. $C_{17}H_{18}N_2OS$. Вычислено, %: С 68.45; Н 6.04; N 9.39; S 10.73.

5-Циклопентил-2-этилтио-5, 6-дигидробензо/л/хиназолин-4 (3H)-он (14). Смесь 2.98 г (10 ммоль) бензо/л/хиназолина **13**, 10 ммоль едкого кали и 60мл абс.этанола кипятят с обратным холодильником 30 мин. Прибавляют 1.09 г (10 ммоль) этилбромид и продолжают кипение 8 ч. Охлаждают, прибавляют 10 мл воды, осадок фильтруют и перекристаллизовывают из абс. этанола. Получают 1,82 г (56%) соединения **14**, т.пл. 170°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=C, аром.); 1630 (C=N); 1665 (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМ $SO+d_6$, δ , м.д., Гц). 1.46(с, 3H, J= 17.3 Гц); 1.34-1.74 (м, 9H, C_5H_9); 2.82-3.03 (м, 3H); 3.24 (к, 2H, J=7.3 Гц), 7.14-7.30 (м, 3H); 8.03 (м, 1H); 12.37(уш.с, 1H, NH). Найдено, %: С 69.70; Н 6.24; N 8.83; S 9.37. $C_{19}H_{22}N_2OS$. Вычислено, %: С 69.93; Н 6.744; N 8.58; S 9.81.

5-Циклопентил-2-бутилтио-5, 6-дигидробензо/л/хиназолин-4 (3H)-он (15). Аналогично из 2.98 г (10 ммоль) бензо/л/хиназолина **13**, 10 ммоль едкого кали и 1.37 г (10 ммоль) бутилбромид получают 1.72 г (49%) соединения **15**, т.пл. 160°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=C, аром.); 1625 (C=N); 1670 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д: 1.00 (т, 3H, J= 7.3 Гц); 1.16-1.71(м, 9H, C_5H_9); 1.52-1.72(м, 2H); 2.82-3.02 (м, 3H); 3.23 (т, 2H, J=7.2 Гц); 7.14-7.30 (м, 3H); 8, 01 (м, 1H); 12.40 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: С 71.44; Н 7.78; N 7.81; S 9.74. $C_{21}H_{26}N_2OS$. Вычислено, %: С 71.18; Н 7.34; N 7.90; S 9.87.

5-Циклопентил-2-гексилтио-5, 6-дигидробензо/л/хиназолин-4 (3H)-он (16). Аналогично из 2.98 г (10 ммоль) бензо/л/хиназолина **13**, 10 ммоль едкого кали и 1.65 г (10 ммоль) гексилбромид получают 2.29 г (60%) соединения **16**, т.пл. 101°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=C, аром.); 1640 (C=N); 1660 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д: 0.91 (т, 3H, J= 7.1Гц); 1.15 (м, 17H); 2.82-3.02 (м, 3H); 3.21 (т, 2H, J= 7.3 Гц); 7.14-7.30 (м, 3H); 8.01(м, 1H); 12.38 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: С 72.40; Н 8.50; N 7.74; S 8.60. $C_{23}H_{30}N_2OS$. Вычислено, %: С 72.25; Н 7.85; N 7.32; S 8.37.

5-Циклопентил-2-гептилтио-5, 6-дигидробензо/л/хиназолин-4 (3H)-он (17). Аналогично из 2.98 г (10 ммоль) бензо/л/хиназолина **13**, 10 ммоль едкого кали и 1.79 г (10 ммоль) гептилбромид получают 1.42 г (36%) соединения **17**, т.пл. 185°C. ИК-

спектр, ν , cm^{-1} : 1605 (C=C, аром.); 1645 (C=N); 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.89 (т, 3H, J= 7.68 Гц); 1.15-1.84 (м, 19H); 2.82-3.02 (м, 3H); 3.21 (т, 2H, J=7.3 Гц); 7.14-7.30 (м, 3H); 8.01 (м, 1H); 12.37 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 72.98; H 8.14; N 7.24; S 7.89. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 72.72; H 8.08; N 7.07; S 8.08.

5-Циклопентил-2-бензилтио-5,6-дигидробензо/г/хиназолин-4 (3H)-он (18). Аналогично из 2.98 г (10 ммоль) бензо/г/хиназолина **13**, 10 ммоль едкого кали и 1.26 г (10 ммоль) бензилхлорида получают 2.09 г (54%) соединения **18**, т.пл. 120°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1605 (C=C, аром.); 1645 (C=N); 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.16-1.75 (м, 9H, C_5H_9); 2.83-3.04(м, 3H, 5-CH, 6-CH₂); 4.47-4.55(дд, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.16-7.32 (м, 6H); 7.42 (м, 2H); 8.01 (м, 1H). 12.47 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 74.43; H 6.34; N 7.45; S 8.43. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 74.22; H 6.18; N 7.27; S 8.24.

[(5-Циклопентил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[г]хиназолин-2-ил)тио] метилацетат (19). Аналогично из 2.98 г (10 ммоль) бензо/г/хиназолина **13**, 10 ммоль едкого кали и 1.53 г (10 ммоль) метилового эфира бромуксусной кислоты получают 2.56 г (76%) соединения **19**, т.пл. 170°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C, аром.); 1750 (C=O, сл.эфирн.); 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.15-1.73 (м, 9H, C_5H_9); 2.82-3.02 (м, 3H, 5-CH, 6-CH₂); 3.70 (с, 3H); 3.97-4.00 (дд, 2H, J=16.1 Гц); 7.15-8.00 (м, 4H, C_6H_4); 12.60 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 64.50; H 6.12; N 7.44; S 8.90. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 64.50; H 6.12; N 7.44; S 8.90.

5-Циклопентил-2-[(2-метилпроп-2-ен-1-ил)тио]-5, 6-дигидробензо[г]хиназолин-4(3H)-он (20). Аналогично из 2.98 г (10 ммоль) бензо/г/хиназолина **13**, 10 ммоль едкого кали и 1.35 г (10 ммоль) метилпропилбромиды получают 2.25 г (64%) соединения **20**, т.пл. 166°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C, аром.); 1615 (C=C); 1750 (C=O); 1625(C=N); 1670 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.17-1.73 (м, 9H, C_5H_9); 1.88 (уш, 3H); 2.82-3.02 (м, 3H, 5-CH, 6-CH₂); 3.92-3.98 (дд, 2H, J= 13.5 Гц); 4.88 (квт, 1H, J= 1.6 Гц); 5.07 (уш, 1H); 7.16-8.05 (м, 4H, C_6H_4); 12.42. Найдено, %: C 71.10; H 6.68; N 7.64; S 9.36. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 71.59; H 6.81; N 7.95; S 9.09.

1-ԱՄԻՆՈ-3-ՑԻԿԼՈՊԵՆՏԻԼ-3, 4-ԴԻԶԻԴՐՈ-2-ՆԱՖՏԱԼԻՆԿԱՐԲՈՆԱԹՔԻ ԷԹԻԼԷՍԹԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ: ՆՐԱՆՑ ԱՆՏԻԴԵՊՐԵՍԻՎ ԵՎ ՀԱԿԱՑՆՑՈՒՄԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ:

**Ն. Պ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Լ. Ա. ԹԱՐԶՅԱՆ, Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ,
Ռ. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Ռ. Ս. ՍՈՒԿԱՍՅԱՆ**

Մշակվել է 5-ցիկլոպենտիլ-2-մերկապտո-3, 4, 5, 6-տետրահիդրոբենզո-[h]սինազոլին-4-ոնի սինթեզման մեթոդ 1-ամինո-3-ցիկլոպենտիլ-3,4-դիհիդրո-2-նավթալինկարբոնաթթվի էթիլ էսթերի հիման վրա. Ցույց է տրվել, որ 1-ամինո-3-ցիկլոպենտիլ-3, 4-դիհիդրո-2-նավթալինկարբոնաթթվի էթիլ էսթերը օժտված է թույլ նուկլեոֆիլությամբ և չի մասնակցում նուկլեոֆիլ տեղակալման ռեակցիաների

ալկիլհալոդների հետ, բայց բուն ձևով ռեակցվում է թթուների քլորանհիդրիդների և բենզոհիդրոթիոցիանատի հետ: Ապացուցվել է նաև, որ 1-ամին-3-ցիկլոպենտիլ-3, 4-դիհիդրո-2-նավթալինկարբոնաթթվի էթիլ էսթերի ացիլացումը բենզոհիդրոթիլ ավելցուկով և ռեակցիայի տևողության ավելացումը մինչև 25 ժ բերում է առաջացած ամիդի ներմուկուլյար ցիկլման և բենզոքսազինի ստացմանը, իսկ վերջինիս տաքացումը հիդրազինհիդրատի հետ բերում է 5-ցիկլոպենտիլ-2-ֆենիլ-3-ամին-3, 4, 5, 6-տետրահիդրոբենզո[h]սինազոլին-4-նի:

THE SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF ETHYL ESTER OF 1-AMINO-3-CYCLOPENTYL-3,4-DIHYDRO-2-NAPHTALENECARBOXYLIC ACID. ANTIDEPRESSING AND ANTICONVULSIVE ACTIVITY OF RESULTING COMPOUNDS

**N. P. GRIGORYAN, L. A. TARZIAN, A. I. MARKOSYAN,
R. G. PARONIKYAN 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., 0014, Yerevan, Armenia
E – mail: nver – 55@mail.ru

The method for the synthesis of 5-cyclopentyl-2-mercapto-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4-one on the basis of the ethyl ester of 1-amino-3-cyclopentyl-3,4-dihydro-2-naphtalenecarboxylic acid is elaborated. It is shown that ethyl ester of 1-amino-3-cyclopentyl-3,4-dihydro-2-naphtalenecarboxylic acid is a weak nucleophile and does not react with alkylhalides, but easily interacts with carboxylic acid chlorides and benzoylisothiocyanate with formation of substitution products. It is also proved that by acylation of ethyl ester of 1-amino-3-cyclopentyl-3,4-dihydro-2-naphtalenecarboxylic acid with the excess of benzoylchloride and increase of the reaction time to 25 hours the resulting amide undergoes intramolecular cyclization into benzoxazine. As a result of heating of benzoxazine with hydrazinehydrate 5-cyclopentyl-2-phenyl-3-amino-3,4,5,6-tetrahydrobenzo [h]quinazolin-4-one is obtained.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Lorand T., Foldesi A., Aradi F.* // Monatshefte fur Chemie, 1991, v. 122, p.209.
- [2] *Pal Perjesi, Andreas Foldesi, Jozsef Tamas* // Monatshefte fur Chemie, 1993, 124, p.167.
- [3] *Kobayashi K., Tanaka H., Takabatake H., Kitamura T., Nakahashi R., Morikawa O., Konishi H.*
// Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1999, v.72, №5, p.1071.
- [4] *Маркосян А.И., Куроян Р.А., Оганесян А.И., Джагацпанян И.А., Асрян А.Б., Загельян С.Г.* // Хим.-фарм. ж., 1996, №8, с.10.
- [5] *Куроян Р.А., Маркосян А.И., Оганесян А.И., Оганесян А.Ш.* // Арм. хим. ж.,1989, т.42, №8, с.527.
- [6] *Сафразбекян Р.Р., Сукасян Р.С.* // Вопросы медицинской химии, 1970, №16, с. 623.
- [7] *Герольд М. Антибиотики. М., Медицина, 1966, с. 95.*