

**СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ 4'-АМИНО-1'Н-СПИРО[ЦИКЛОГЕКСАН-
1,2'-НАФТАЛИН]-3'-КАРБОКСАМИДА И ИЗУЧЕНИЕ
БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

Н. П. ГРИГОРЯН, А. С. ГРИГОРЯН, 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, пр. Азатутян, 26
E-mail: nver-55@ mail.ru

Поступило 1 X 2015

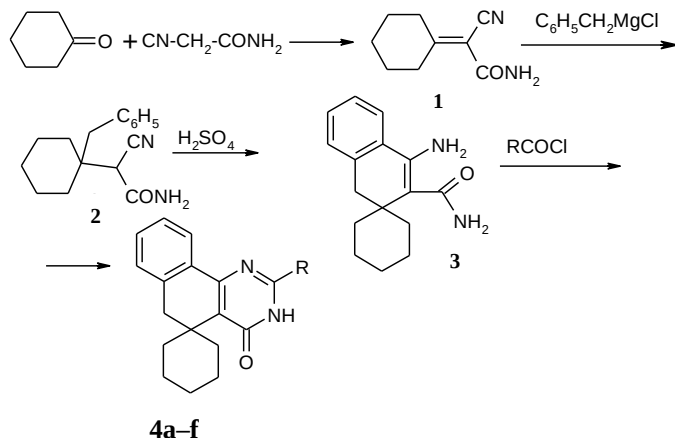
Взаимодействием цианацетамида с циклогексаноном получен 2-циан-2-циклогексиденацетамид, реагирующий далее с бензилмагнийхлоридом с образованием с высоким выходом 2-(1-бензилциклогексил)-2-цианацетамида. Установлено, что последний под действием серной кислоты циклизуется в 4'-амино-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксамида, реагирующий с хлорангидридами большого ряда карбоновых кислот с образованием соответствующих спиробензо[h]хиназолинов. Щелочным гидролизом 4'-(3-бензоилтиоуреидо)-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксамида получен 1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-4'(3'Н)-он. Изучена противосудорожная и антидепрессивная активность синтезированных соединений.

Библ. ссылок 10.

Из литературных данных известно, что производные бензохиназолинов обладают противоопухолевыми [1-5] и психотропными [6,7] свойствами. В продолжение исследований по созданию новых биологически активных спиробензо[h]хиназолинов нами осуществлен синтез дигидронафталина, содержащего во втором положении карбоксамидную группу. В качестве исходных веществ служили цианацетамид и циклогексанон. В условиях реакции Кневенагеля нами получен с высоким выходом 2-циан-2-циклогексиденацетамид (**1**), взаимодействием которого с бензилмагнийхлоридом образуется 2-(1-бензилциклогексил)-2-цианацетамид (**2**), зациклизованный далее в присутствии серной кислоты в

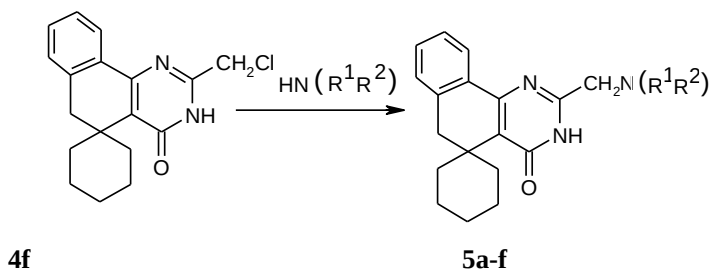
4'-амино-1'-Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксамид (**3**). Установлено, что реакция последнего с хлорангидридами карбоновых кислот (уксусная, пропионовая, масляная, бензойная и фенилуксусная) сопровождается циклизацией образующихся промежуточных соединений в 2-алкил(арил)замещенные бензо[*h*]хиназолины (**4a-f**). Структуры последних по своим физико-химическим показателям идентичны структурам соединений, полученных ранее в нашей лаборатории [8].

Таким образом, исходя из цианацетамида и циклогексанона нами разработан более удобный метод синтеза вышеуказанных спиробензо[*h*]хиназолинов (**4a-f**),



R = CH₃ (**4a**); R = C₂H₅ (**4b**); R = C₃H₇ (**4c**); R = C₆H₅ (**4d**); R = CH₂C₆H₅ (**4e**); R = CH₂Cl (**4f**).

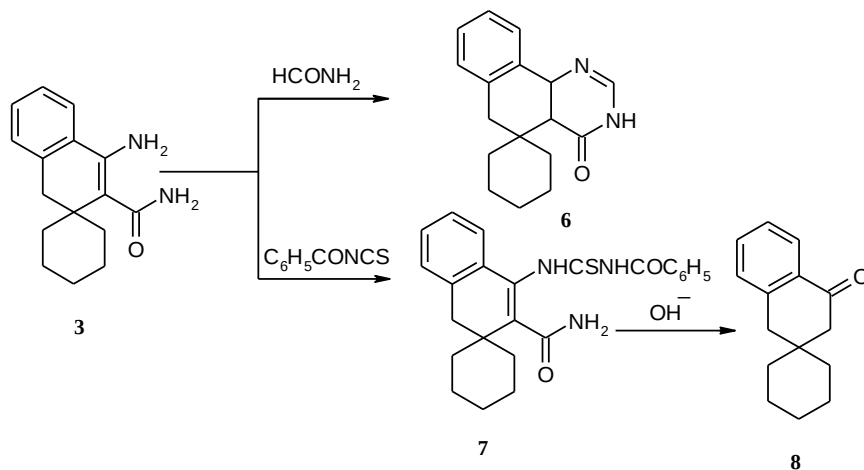
Далее на базе 2-(хлорметил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-она (**4f**) нами получены 2-(аминометилзамещенные)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-оны (**5a-f**).



R¹ = R² = C₂H₅ (**5a**); R¹ = H, R² = фенил (**5b**); R¹ = H, R² = 4-хлорфенил (**5c**); R¹ = H, R² = 2,5-дихлорфенил (**5d**); R¹ = H, R² = циклогексил (**5e**); R¹ = R² = (CH₂CH₂)₂O (**5f**).

Взаимодействием aminoамида **3** с формамидом нами получен 3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (**6**), а с бензоилизотиоцианатом — 4'-(3-бензоилтиоуреидо)-1'-Н-спиро[циклогексан-1,2'-наф-

талин]-3'-карбоксаимид (7), щелочной гидролиз которого в этаноле привел к 1'-Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-4'(3'H)-ону (8).



Изучена противосудорожная активность соединений **1-3**, **4a-f**, **5a-f** и **6-8** по тесту коразоловых клонических судорог (коразол вводили в дозе 90 мг/кг подкожно), которые являются моделью абсансов и малых приступов эпилепсии. Изучено также миорелаксантное побочное действие этих соединений по тесту „вращающегося стержня”. В дозе 25 мг/кг (внутрибрюшинно) на белых беспородных мышах массой 18-24 г в виде суспензии с твин-80 названные соединения по антагонизму с коразолом проявляют слабую от 20 до 40% эффективность.

В опытах *in vitro* исследовано влияние соединений **1-3** и **4a-c** на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ). Все соединения изучены в концентрации 1 мкмоль/мл пробы. Активность МАО определяли в 50% гомогенатах мозга [9]. Полученные результаты обработаны статистически [10].

Установлено, что среди исследованных веществ только **2** и **3** достоверно угнетают активность МАО на 53 и 56%, соответственно.

Экспериментальная часть

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

2-Цианциклогексилиденацетамид (1). В литровую круглодонную колбу помещают 9.8 г (100 ммоль) циклогексанона, 8.4 г (100 ммоль) цианацетамид, 5 г (80 ммоль) уксусной кислоты, 10 мл гидроксида аммония и 100 мл бензола. Содержимое колбы кипятят с насадкой Дина-Старка до

прекращения выделения воды (~4 ч). Декантируют от уксуснокислого аммония, отгоняют растворитель, остаток тщательно промывают водой и перекристаллизовывают из абс. этанола. Выход 14.26 г (87%), т.пл. 110°C. R_f 0.56. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=C), 1659 (C=O, амид.). 2220 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.60-1.80 (м, 6H, (CH₂)₃); 2.49-2.55 (2H, м, =CCH₂); 2.60-2.65 (2H, м, =CCH₂); 7.30 (уш. с, 1H) и 7.40 (уш. с, 1H, NH₂). ^{13}C , 25.1 (CH₂); 27.1 (CH₂); 27.5 (CH₂); 31.00 (CH₂); 34.6 (CH₂); 95.5 (CH₂), 104.9 (=C); 115.7 (C≡N); 162.6 (=C); 167.9 (CO). Найдено, %: C 65.60; H 7.88; N 17.00. C₉H₁₂N₂O. Вычислено, %: C 65.83; H 7.37; N 17.06.

2-(1-Бензилциклогексил)-2-цианацетамид (2). К эфирному раствору реагента Гриньяра, полученного из 2.4 г (100 ммоль) магния и 12.65 г (100 ммоль) бензилхлорида в 120 мл абсолютного эфира, при слабом кипении прибавляют по каплям раствор 16.40 г (100 ммоль) цианацетамида **1** в 120 мл абс. эфира, после чего при перемешивании нагревают в течение 2 ч при температуре 42-45°C. Реакционную смесь охлаждают ледяной водой, прибавляют по каплям 74 мл 20% серной кислоты и перемешивают при комнатной температуре до полного разложения комплекса. Органический слой отделяют, водный экстрагируют эфиром, присоединяют к основному слою, дважды промывают водой и сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из абс. этанола. Выход 20.48 г (80%), т. пл. 195°C. R_f 0.58. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=C, аром.), 1750 (C=O). 2260 (C≡N). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Гц): 1.28-1.68 (м, 9H) и 1.76-1.86 (м, 1H, C₆H₁₀); 2.70 (д, J= 13.7, CH₂); 3.24 (д, J= 13.7, CH₂); 3.59 (с, 1H, CH); 7.15 (1H, уш.с, NH₂); 7.15-7.29 (м, 5H, C₆H₅); 7.51 (1H, уш.с, NH₂). Найдено, %: C 74.60; H 7.88; N 11.00. C₁₆H₂₀N₂O. Вычислено, %: C 74.97; H 7.86; N 10.93.

4'-Амино-1H'-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксамид (3). В реакционную колбу помещают 25.60 г (100 ммоль) 2-(1-бензилциклогексил)-2-цианацетамида **2** и при перемешивании из капельной воронки прибавляют 52 мл концентрированной серной кислоты (при охлаждении водой поддерживают температуру реакционной смеси в интервале 25-30°C). По окончании прикапывания 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 60 мл воды и 30 мл водного аммиака, экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода, 2:1. Выход 1.84 г (72%), т. пл. 185°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1615 (C=C, аром), 1620 (C=C), 3000-3200 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.20-1.80 (м, 10H, C₆H₁₀); 2.51 (2H, с, CH₂); 7.32 (уш. с, 2H, CONH₂); 7.16 (м, 1H); 7.22-7.28 (м, 1H); 7.22-7.28 (м, 1H).

Найдено, %: С 74.68; Н 7.80; N 10.86. $C_{16}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 74.97; Н 7.86; N 10.93.

2-Алкил(арил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-оны (4а-ф) (общая методика). Смесь 2.56 г (10 ммоль) соединения **3** и 10 ммоль соответствующего хлорангидрида в 30 мл абс. бензола кипятят с обратным холодильником 4 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола.

2-Метил-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (4а). Выход 2.29 г (82%), т. пл. 195°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1560 (C=C аром); 1639 (C=C); 1750 (C=O амид); 3220 (NH). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 1.33-2.72 (с, 10H, C_6H_{10}); 2.37 (с, 3H, CH_3); 3.12 (с, CH_2); 7.10-7.21 (м, 1H); 7.23-7.30 (м, 2H); 7.39-7.50 (м, 3H) и 8.16-8.22 (м, 3H, H-Ар.); 12.40 (ш.с, NH). Найдено, %: С 77.30; Н 7.26; N 10.00. $C_{16}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 77.11; Н 7.19; N 9.99.

2-Этил-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (4б). Выход 2.35 г (80%), т. пл. 210°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1540 (C=C, аром), 1640 (C=C); 1760 (C=O амид); 3230 (NH). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 1.21 (м, 3H, CH_3); 1.33-1.45 (м, 3H); 1.52-1.65 (м, 4H); 2.69 (м, 2H, CH_2CH_3); 3.21 (с, CH_2); 1.71-1.80 (м, 1H) и 2.60-2.72 (м, 2H, C_6H_{10}); 3.12 (с, CH_2); 7.15-7.19 (м, 1H); 7.25-7.33 (м, 2H); 7.44-7.53 (м, 3H) и 8.19-8.13 (м, 3H, H-Ар.); 12.40 (ш.с, NH). Найдено, %: С 77.60; Н 7.48; N 10.00. $C_{19}H_{22}N_2O$. Вычислено, %: С 77.52; Н 7.53; N 9.52.

2-Пропил-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (4с). Выход 2.15 г (70%), т. пл. 235°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1530 (C=C, аром); 1630 (C=C); 1750 (C=O амид); 3220 (NH). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 0.90 (м, 3H, CH_3); 1.33-1.35 (м, 3H); 1.44 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_3$); 1.52-1.65 (м, 4H); 1.53 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_3$); 3.11 (с, CH_2); 1.71-1.80 (м, 1H) и 2.60-2.72 (м, 2H, C_6H_{10}); 7.15-7.19 (м, 1H); 7.25-7.33 (м, 2H); 7.44-7.53 (м, 3H) и 8.19-8.131 (м, 3H, H-Ар.); 12.44 (ш.с, NH). Найдено, %: С 77.60; Н 7.88; N 8.98. $C_{20}H_{24}N_2O$. Вычислено, %: С 77.89; Н 7.84; N 9.08.

2-Фенил-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (4д). Выход 2.56 г (75%), т. пл. 275-277°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1540 (C=C аром); 1610 (C=C); 1750 (C=O амид), 3230 (NH). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 1.33-1.45 (м, 3H); 1.52-1.65 (м, 4H); 1.71-1.80 (м, 1H) и 2.60-2.72 (м, 2H, C_6H_{10}); 3.02 (с, CH_2); 7.15-7.19 (м, 1H); 7.25-7.33 (м, 2H); 7.44-7.53 (м, 3H) и 8.19-8.31 (м, 3H, H-Ар.); 12.42 (ш.с, NH). Найдено, %: С 74.60; Н 7.88; N 11.00. $C_{23}H_{22}N_2O$. Вычислено, %: С 80.67; Н 6.48; N 8.18.

2-Бензил-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (4е). Выход 2.84 г (80%), т. пл. 270°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1530 (C=C аром); 1620 (C=C); 1760 (C=O амид); 3220 (NH). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 1.33-1.45 (м, 3H); 1.52-1.65 (м, 4H); 1.71-1.80 (м, 1H) и 2.60-2.72 (м, 2H, C_6H_{10}); 3.02 (с, CH_2); 3.58 (с, $CH_2C_6H_5$); 7.15-7.19 (м, 1H); 7.25-7.33 (м, 2H); 7.44-7.53 (м, 3H) и 8.19-8.31 (м, 3H, H-Ар.); 12.42 (ш.с, NH). Найдено,

%, С 80.69; Н 7.00; N 7.70. $C_{24}H_{24}N_2O$. Вычислено, %: С 80.87; Н 6.97; N 7.86.

2-(Хлорметил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (4f). Выход 2.51 г (70%), т. пл. 260°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1520 (C=C аром); 1610 (C=C); 1750 (C=O амид); 3230 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Γ ц: 1.26-1.43 (м, 3H); 1.48-1.65 (м, 4H); 1.68-1.78 (м, 1H) и 2.52-2.64 (м, 2H, C_6H_{10}); 2.99 (с, 2H, CH_2); 4.40 (с, 2H, CH_2 Cl), 7.12-7.17 (м, 1H); 7.21-7.31 (м, 2H) и 8.06 (дд, $J=6.9$, $J=2.1$, 1H, C_6H_4); 12.47 (1H, ш.с, NH). Найдено, %: С 68.60; Н 6.28; N 9.00. $C_{18}H_{19}ClN_2O$. Вычислено, %: С 68.67; Н 6.08; N 8.90.

2-Аминометилзамещенные-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-оны (5a-f). Смесь 3.14 г (10 ммоль) 2-(хлорметил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-она (9), 50 мл абсолютного этанола и 80 ммоль 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 абс. этанола.

2-(Диэтиламино)метил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (5a). Выход 2.28 г (65%), т. пл. 170°C. R_f 0.60. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1585 (C=C аром); 1620 (C=N); 1636 (C=C-C=O); 3140 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., Γ ц: 1.02 [т, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$, $J=7.1$]; 1.26-1.42 (м, 3H); 1.48-1.78 (м, 5H) и 2.51-2.64 (м, 2H, C_6H_{10}); 2.69 (к, 4H, $N(CH_2)_2$, $J=7.1$); 2.98 (с, 2H, NCH_2); 7.14-7.18 (м, 1H); 7.21-7.31 (м, 2H) и 8.06 (дд, 1H, $J=6.9$, $J=2.1$, 1H, C_6H_4); 12.42 (1H, ш.с, NH). Найдено, %: С 75.20; Н 8.28; N 11.70. $C_{22}H_{29}N_3O$. Вычислено, %: С 75.18; Н 8.32; N 11.96.

2-(Фениламино)метил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (5b). Выход 3.15 г (85%), т. пл. 265°C. R_f 0.65. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1580 (C=C аром); 1610 (C=N); 1640 (C=C-C=O); 3160 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.33-1.42 (м, 3H); 1.43-1.64 (м, 4H); 1.72-1.80 (м, 1H) и 2.62-2.74 (м, 2H, C_6H_{10}); 3.08 (с, 2H, CH_2); 3.38 (с, 2H, $NHCH_2$); 4.00 (с, 1H, NH); 7.18-7.19 (м, 1H); 7.24-7.33 (м, 2H); 7.43-7.53 (м, 3H) и 8.20-8.32 (м, 3H, H-Ar.); 12.47 (1H, ш.с, NH). Найдено, %: С 77.20; Н 6.28; N 11.50. $C_{24}H_{25}N_3O$. Вычислено, %: С 77.60; Н 6.78; N 11.31.

2-((4-Хлорфениламино)метил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (5c). Выход 3.24 г (80%), т. пл. 260°C. R_f 0.60. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1570 (C=C аром); 1620 (C=N); 1630 (C=C-C=O); 3180 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.23-1.33 (м, 3H); 1.49-1.63 (м, 3H); 1.70-1.82 (м, 1H) и 2.55-2.70 (м, 2H, C_6H_{10}); 3.06 (с, 2H, CH_2); 3.38 (с, 2H, $NHCH_2$); 4.00 (с, 1H, NH); 7.24-7.30 (м, 2H); 7.44-7.54 (м, 3H) и 8.20-8.31 (м, 3H, H-Ar.); 12.42 (1H, ш.с, NH). Найдено, %: С 71.20; Н 6.00; Cl 8.56; N 10.50. $C_{24}H_{24}ClN_3O$. Вычислено, %: С 71.01; Н 5.96; Cl 8.73; N 10.35.

2-((2,5-Дихлорфениламино)метил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (5d). Выход 3.07 г (70%), т. пл. 270°C. R_f 0.68. ИК-спектр, ν ,
528

см^{-1} : 1560 (C=C аром), 1610 (C=N); 1620 (C=C-C=O); 3190 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д.: 1.33 -1.44 (м, 3H); 1.50-1.63 (м, 4H); 1.70-1.79 (м, 1H) и 2.58-2.70 (м, 2H, C_6H_{10}); 3.02 (с, 2H, CH_2); 3.38 (с, 2H, NH-CH_2); 4.00 (с, 1H, NH); 7.15-7.18 (м, 1H); 7.15-7.18 (м, 1H); 7.25-7.30 (м, 2H) и 8.19-8.30 (м, 2H, H-Ar.); 12.47 (1H, ш.с, NH). Найдено, %: C 65.20; H 5.40; Cl 16.40; N 10.00. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 65.46; H 5.26; Cl 16.10; N 9.54.

2-((Циклогексиламино)метил)-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (5e). Выход 2.19 г (67%), т. пл. 185°C. R_f 0.60. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1550 (C=C аром); 1620 (C=N); 1610 (C=C-C=O); 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д., Гц : 1.11-1.21 (м, 4H); 1.26-1.65 (м, 7H); 1.35-1.60 (м, 4H); 1.47-1.49 (м, 2H); 2.57 (м, 1H, CH); 2.00 (с, 2H, NHCH_2); 2.98(с, 2H, CH_2); 3.02 (с, 2H, CH_2); 7.18-7.31 (м, 3H) и 8.08 (дд, 1H, $J=6.9$, $J=2.1$, C_6H_4); 12.42 (1H, ш.с, NH). Найдено, %: C 76.20; H 8.40; N 11.50. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 76.35; H 8.28; N 11.13.

2-(Морфолинометил)-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (5f). Выход 1.47 г (67%), т. пл. 250°C. R_f 0.68. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1540 (C=C, аром), 1610 (C=N); 1620 (C=C-C=O); 3160 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д., Гц : 1.32-1.46 (м, 3H); 1.52-1.80 (м, 5H) и 2.62-2.74 (м, 2H, C_6H_{10}); 2.99(с, 2H, CH_2); 2.59 [(т, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, $J=4.7$]; 3.43 (с, 2H, NCH_2); 3.65[(т, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $J=4$]; 7.24-7.44 (м, 3H) и 8.08 (дд, 1H, $J=6.9$, $J=2.1$, C_6H_4); 12.47 (1H, ш.с, NH). $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$. Найдено, %: C 72.20; H 7.64; N 11.64. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 72.30; H 7.45; N 11.50.

3H-Спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (6). Смесь 2.56 г (10 ммоль) соединения **3** и 30 мл формамида кипятят с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 2.00 г (77%), т. пл. 190°C. R_f 0.55. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1580 (C=C, аром); 1650 (C=O); 3170 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д., Гц : 1.47-1.49 (м, 2H); 1.43-1.53 (м, 4H) и 1.53-1.78 (м, 4H, C_6H_{10}); 3.02 (с, 2H, CH_2); 7.24-7.44 (м, 3H) и 8.00 (дд, 1H, $J=6.9$, $J=2.1$, C_6H_4); 8.08 (1H, с, NH); 12.42 (1H, с, CH). $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Найдено, %: C 76.40; H 6.44; N 10.74. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 76.66; H 6.81; N 10.52.

4'-(3-Бензоилтиоуреидо)-1'H-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксамид (7). Смесь 2.56 г (10 ммоль) соединения **3** и 1.63 г (10 ммоль) бензоилизотиоцианата в 50 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником 18 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанол-вода, 2:1. Выход 3.22 г (77%), т. пл. 195°C. R_f 0.55. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1580 (C=C, аром); 1650 (C=O); 3170 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д., Гц : 1.43-1.53 (м, 4H, C_6H_{10}); 1.70-1.78 (м, 4H, C_6H_{10}); 2.80 (2H, уш. с, CH_2); 7.33 (д, 1H, $J=7.8$, C_6H_2); 7.63 (д, 1H, $J=7.8$, C_6H_2); 7.70-8.03 (м, 5H, C_6H_5); 13.43 (уш.

с, 1H, NH). Найдено, %: С 68.58; Н 6.18; N 10.24; S 7.44. $C_{24}H_{25}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 68.71; Н 6.01; N 10.02; S 7.64.

1'Н-Спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-4'(3'Н)-он (8). Смесь 9.01 г (20 ммоль) 4'-(3-бензоилтиоуреидо)-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксамиды (3), 2.24 г (40 ммоль) гидроксида калия в 30 мл воды и 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником 6 ч, после чего добавляют воду, выпавшие кристаллы перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.73 г (64%), т. пл. 65°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1605 (C=C аром); 1675 (C=O). Спектр ЯМР 1H ($\Delta MCO-d_6$), δ , м. д.: 1.35-1.57 (м, 10H, C_6H_{10}); 2.47 (уш. с, 2H, CH_2); 2.73 (уш. с, 2H, CH_2); 7.20-7.25 (м, 2H); 7.40-7.44 (м, 1H); 7.81-7.83 (м, 1H). ЯМР ^{13}C спектр, 19.2 (CH_3); 21.0 ($2 \cdot CH_2$); 22.4 (CH_3); 25.6 (CH_2); 34.5, 36.0 ($2 \cdot CH_2$); 38.7 (CH_2); 50.5 (CH_2), 129.0 (=CH); 130.2, 133.2 (=CH); 133.3, 137.0, 140.2, 198.3 (CO). Найдено, %: С 84.20; Н 8.64. $C_{15}H_{18}O$. Вычислено, %: С 84.07; Н 8.47.

**4'-ԱՄԻՆՈ-1'ԻՆ-ՍՊԻՐՈ[ՅԻԿԼՈՏՈՔՍԱՆ-1,2'-ՆԱՓԹԱԼԵՆ]-3'-
ԿԱՐԲՈՔՍԱՄԻԴԻ ՍԻՆԹԵԶԸ, ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ և ՍՏԱՅՎԱԾ
ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՐՈՇ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ**

Ն. Պ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ա. Ս ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ռ. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Ռ. Ս. ՍՈՒԿԱՅԱՆ

Ցիկլոհեքսանոնի և ցիանամիդի փոխազդեցությունից ստացվել է 2-ցիան-2-ցիկլոհեքսիլիդենացետամիդ, որը, հետագայում փոխազդելով բենզիլմագնեզիումքլորիդի հետ, առաջացրել է 2-(1-բենզիլցիկլոհեքսիլ)-2-ցիանացետամիդ: Ցույց է տրվել, որ վերջինիս խիտ ծծմբական թթվի ազդեցությամբ բերել է 4'-ամինո-1'ԻՆ-սպիրո[ցիկլոհեքսան-1,2'-նափթալեն]-3'-կարբոքսամիդի, որը ռեակցիվելով մի շարք կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ առաջացրել է համապատասխան բենզոլ[ի]խինազոլիններ: 4'-(3-բենզոլիլթիոուրեիդ)-1'ԻՆ-սպիրո[ցիկլոհեքսան-1,2'-նափթալեն]-3'-կարբոքսամիդի հիմնային հիդրոլիզը բերել է 1'ԻՆ-սպիրո[ցիկլոհեքսան-1,2'-նափթալեն]-4'(3'ԻՆ)-ոնի: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների կենսաբանական հատկությունները:

**THE SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF
4'-AMINO-1'H-SPIRO[CYCLOHEXANE-1,2'-NAPHTALENE]-3'-
CARBOXAMIDES, STUDY OF SOME BIOLOGICAL PROPERTIES
OF THE SYNTHESIZED COMPOUNDS**

N. P. GRIGORYAN, A. S. GRIGORYAN, 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., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: never-55@mail.ru

Cyanacetamide reacting with cyclohexanone gives 2-cyano-2-cyclohexylideneacetamide- reacting further with benzylmagnesium chloride to form 2-(1-

benzylcyclohexyl)-2-cyanacetamide in high yield. It is found that the latter under the action of sulfuric acid is cyclized to 4'-amino-1'H-spiro[cyclohexane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxamide, which reacts with chlorides of a large number of carboxylic acids to form the corresponding spirobenzo[h]quinazolines. Alkaline hydrolysis 4'-(3-benzoylthioureido)-1'H-spiro[cyclohexane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxamide, afforded 1'H-spiro[cyclohexane-1,2'-naphthalen]-4'(3'H)-one. Anticonvulsive and antidepressant activities of the synthesized compounds are studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Duch D.S. Dev, IK Banks* // *Cancer Res.*, 1993, v. 53, №4, p. 810.
- [2] *Hanlon M., Ferone R.* // *Cancer Res.*, 1996, v. 56, №14, p. 3301.
- [3] *Gmeiner W.H.* // *Current Med. Chemistry*, 2005, v. 12, p. 191.
- [4] *Bruno O., Schenone S., Ranise A.* // *Pharmacology*, 1999, v. 54, p. 95.
- [5] *Takaji K., Hideki H., Hirota T., Ohmori Sh., Ramato M.* // *Chem. Pharm. Bull.*, 1975, №23, p. 2015 // *Chem. Abstr.*, 1976, 84, 5232 w.
- [6] *Григорян Н.П., Тарзян Л. А., Маркосян А.И.* // *Хим. ж. Армении*, 2009, т. 62, №1-2, с.160.
- [7] *Григорян Н.П., Тарзян Л.А., Маркосян А.И.* // *Хим.-фарм. ж.*, 2011, т. 45. №2, с.17.
- [8] *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А.* // *ХГС*, 1992, №5, с. 658.
- [9] *Сафразбекян Р.Р., Сукасян Р.С.* // *Вопросы мед. химии*, 1970, №16, с. 623.
- [10] *Беленький М.Л.* *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Л., Наука, 1963, с. 81.