

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,3-ДИМЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОНАФТАЛИНА
И 5,5-ДИМЕТИЛБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИНА**

**А. И. МАРКОСЯН, К. К. АЙРАПЕТЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН, С. С. МАМЯН,
Дж. А. АВАКИМЯН и Г. М. СТЕПАНЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
Тел: (37410)288443
E-mail: ashot@markosyan.am

Поступило 20 IV 2017

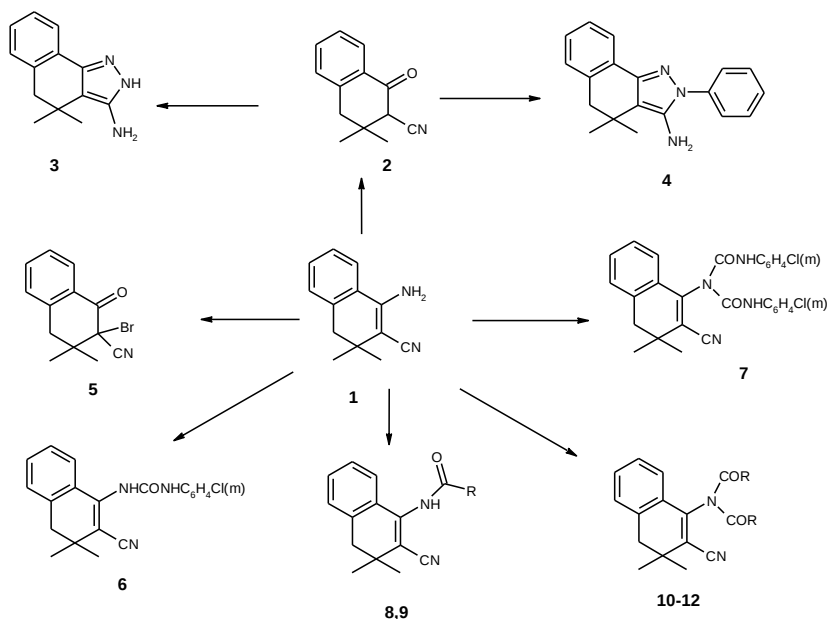
Кислотным гидролизом 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила (β -аминонитрил) синтезирован кетонитрил, переведенный в 4,5-дигидро-2H-бензо[g]индазол. Бромированием β -аминонитрила получен 2-бром-3,3-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонитрил. Взаимодействием β -аминонитрила с 3-хлорфенилизоцианатом и хлорангидридами карбоновых кислот получены моно- и дизамещенные мочевины, а также моно- и диацилпроизводные, соответственно. На базе ацилпроизводных получены 2-замещенные 5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолины, 3,3-диметил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрил и 6,6-диметил-5,6,10,11-тетрагидробензо[h]пирроло[2,1-b]хиназолин-7(9H)-он. Изучены антибактериальные свойства синтезированных соединений. Выявлено, что большинство исследованных соединений проявляет слабую или умеренную антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Библ. ссылок 12.

Из литературных источников было известно, что производные бензо[h]хиназолина обладают ценными биологическими свойствами [1-8]. Проведённые нами ранее исследования в этой области показали, что вышеупомянутый гетероцикл является зачастую составной частью биологически активных соединений (БАС), что представляет определенный интерес при поиске соединений с антибактериальными свойствами [9-11]. В поисках БАС с антибактериальными свойствами среди производ-

ных дигидронафталина и бензо[h]хиназолина на базе доступного сырья — 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила (β-аминонитрила), нами синтезированы их новые производные. Кислотным гидролизом β-аминонитрила дигидронафталинового ряда (**1**) был получен 3,3-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонитрил (**2**). Последний, согласно данным ЯМР ^1H спектра, на 30% существует в форме енола. Конденсацией кетонитрила **2** с гидразином и фенилгидразином получены 3-амино-4,4-диметил-4,5-дигидро-2Н-бензо[*g*]индазолы (**3,4**). В поисках новых представителей этого класса соединений осуществлено также бромирование аминонитрила избытком брома, приведшее к образованию ярко-красных кристаллов дибромид-пербромид, элементный анализ которого свидетельствует о наличии четырех атомов брома. Обработкой ярко-красных кристаллов дибромид-пербромид разбавленным (3-5%) раствором карбоната калия или гидроксида аммония получены белые кристаллы 2-бром-3,3-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонитрила (**5**). Установлено, что в результате взаимодействия аминонитрила **1** с 3-хлорфенилизоцианатом в зависимости от количества изоцианата образуются либо уреидопроизводное **6**, либо диуреидопроизводное **7**. Изучены реакции β-аминонитрила с хлорангидридами карбоновых кислот варьированием относительных количеств реагентов. При использовании эквимольных количеств хлорангидридов γ-хлормасляной и капроновой кислот образуются моноамиды **8, 9**, в то время как в случае двойных количеств хлорангидридов γ-хлормасляной, 2-хлорбензойной и 2,5-дихлорбензойной кислот имеет место образование диацилированных продуктов **10-12** по схеме 1.

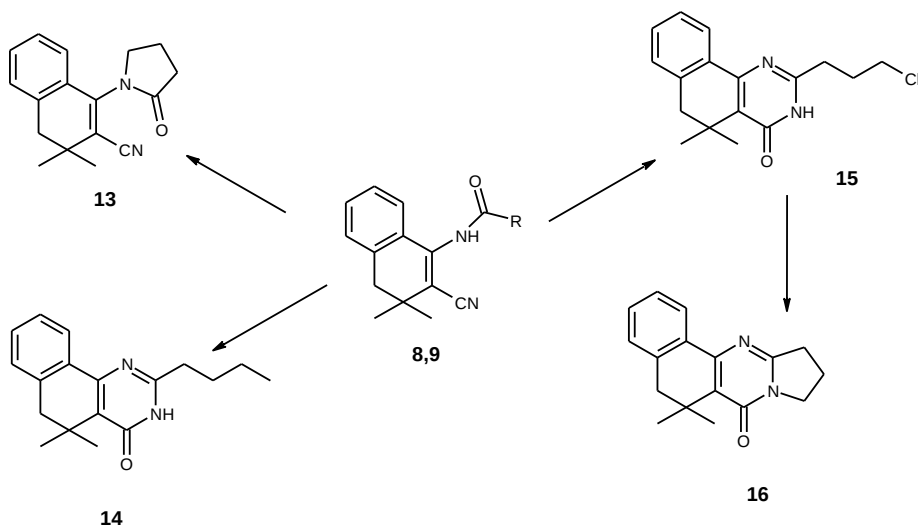
Схема 1



R = C₄H₉ (**8**); R = C₃H₇Cl (**9, 10**); R = 2-CH₃C₆H₄ (**11**); R = 2,5-Cl₂C₆H₃ (**12**)

Нами установлено, что моноацилированное производное **9** под действием морфолина внутримолекулярно циклизуется в 3,3-диметил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрил (**13**). Показано, что амидонитрилы **8** и **9** в спиртовом растворе в присутствии хлористого водорода циклизуются в 2-бутил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3Н)-он (**14**) и 2-(3-хлоропропил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3Н)-он (**15**), соответственно. Нами установлено также, что последний в присутствии циклических аминов (пирролидин, пиперидин, морфолин) или едкого кали подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 6,6-диметил-5,6,10,11-тетрагидробензо[*h*]пирроло[2,1-*b*]хиназолин-7(9Н)-она (**16**) (схема 2).

Схема 2



Изучены антибактериальные свойства синтезированных соединений по методу "диффузия в агаре" [12] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. Выявлено, что большинство из исследованных соединений проявляет слабую или умеренную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в зоне диаметром 12-18 мм.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре "FT-IR NEXUS" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C — на приборе "Varian Mercury-300", внутренний стандарт — ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках "Silufol^R", проявитель — пары йода.

3,3-Диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонитрил (2). Смесь 1.98 г (0.01 моля) 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила, 15 мл муравьиной кислоты и 10 мл воды кипятят с обратным холо-

дильником в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждают и прибавляют к ней воду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 70% этанола. Выход 1.7 г (85%), т. пл. 118-119°C, R_f 0.42 (хлороформ-ацетон, 8:2). Найдено, %: С 78.22; Н 6.51; N 7.22. $C_{13}H_{13}NO$. Вычислено, %: С 78.36; Н 6.58; N 7.03. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C аром), 1688 (C=O), 3350 (ОН). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Γ : (смесь кето-енольных таутомерных форм $\approx$ 70:30 %). 1.06 (с, 2,2H), 1.16 (с, 1,6H), 1.36 (с, 2,2H), $C(CH_3)_2$, (2.73 (с, 0.5H), 2.85 (д, 0,7H, $J=16.6$), 3.18 (д, 0.7H, $J=16.6$, CH_2), 4.30 (с, 0.7H, CH), (7.11-7.15 (м, 0.2H), 7.21-7.31 (м, 1.3H), 7.33-7.39 (м, 0.8H), 7.53-7.66 (м, 1.0H), 7.93-7.97 (м, 0.7H, CH-Ar), 10.32 (с, 0.3H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.7, 21.8, 26.9, 28.3, 31.9, 36.6, 41.6, 42.4, 52.2, 92.0, 115.1, 116.9, 123.1, 126.0, 126.4, 126.5, 126.7, 126.7, 127.4, 128.7, 128.9, 129.0, 129.5, 129.5, 134.1, 135.8, 140.9, 159.5, 188.0.

3-Амино-4,4-диметил-4,5-дигидро-2H-бензо[g]индазол (3). Смесь 5 мл гидразингидрата, 2.6 г (0.013 моля) 3,3-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонитрила (2) и 10 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и прибавляют 20 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 50% этанолом и сушат на воздухе. Выход 1.6 г (58%), т. пл. 223-224°C, R_f 0.23 (бензол-этанол, 10:1). Найдено, %: С 73.12; Н 7.20; N 19.85. $C_{13}H_{15}N_3$. Вычислено, %: С 73.21; Н 7.09; N 19.70. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1595 (C=C аром), 1622 (C=N), 3200-3450 (NH, NH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.25 (с, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.70 (с, 2H, CH_2), 3.95 (уш.с, 2H, NH_2), 7.02-7.18 (м, 3H, CH-Ar), 7.51-7.58 (м, 1H, CH-Ar), 11.61 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.5 ($C(CH_3)_2$), 30.4 ($C(CH_3)_2$), 45.6 (CH_2), 108.0 ($C=C-NH_2$), 122.7 (CH-Ar), 123.6 (C-Ar), 126.8 (CH-Ar), 128.7 (CH-Ar), 129.6 (CH-Ar), 136.5 (C-Ar), 141.1, 147.1.

3-Амино-4,4-диметил-фенил-4,5-дигидро-2H-бензо[g]индазол (4). Смесь 3.24 г (0.03 моля) фенилгидразина, 2.6 г (0.013 моля) 3,3-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонитрила (2), 20 мл толуола и 0.05 г *n*-толуолсульфокислоты кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. После удаления растворителя и избытка фенилгидразина к остатку прибавляют 20 мл этанола и 20 мл воды. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 80% этанола. Выход 3.3 г (87.7%), т. пл. 84-85°C, R_f 0.52 (бензол-этанол, 10:1). Найдено, %: С 78.74; Н 6.74; N 14.66. $C_{19}H_{19}N_3$. Вычислено, %: С 78.86; Н 6.62; N 14.52. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1596 (C=C аром), 1628 (C=N), 3200-3350 (NH, NH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.34 (с, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.75 (с, 2H, CH_2), 4.41 (уш.с, 2H, NH_2), 7.10-7.22 (м, 3H, CH-Ar), 7.26-7.34 (м, 1H, CH-Ar), 7.43-7.52 (м, 2H, CH-Ar), 7.61-7.68 (м, 2H, CH-Ar), 7.69-7.74 (м, 1H, CH-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.2 ($C(CH_3)_2$), 30.5 ($C(CH_3)_2$), 46.0 (CH_2), 106.8 ($C=C-NH_2$), 121.4 (CH-Ar), 123.3 (2(CH-Ar)), 125.6 (CH-Ar), 125.8

(CH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 128.4 (2(CH-Ar)), 129.3 (C-Ar), 135.2 (C-Ar), 139.1 (C-Ar), 140.8, 145.9.

2-Бром-3,3-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбонитрил (5). В трехгорлую реакционную колбу помещают раствор 3.96 г (0.02 моля) аминонитрила **2** в 40 мл ледяной уксусной кислоты и при перемешивании прибавляют по каплям 9.6 г (0.06 моля) брома с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 20-25°C. После окончания прибавления брома перемешивание продолжают еще 2 ч при температуре 30-35°C. Образовавшиеся кристаллы **5** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 4.2 г (75%), т. пл. 190-192°C, R_f 0.45 (бензол-этанол, 10:1). Найдено, %: С 56.28; Н 4.49; Br 28.88; N 5.19. $C_{13}H_{12}BrNO$. Вычислено, %: С 56.14; Н 4.35; Br 28.73; N 5.04. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1595 (C=C аром), 1686 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.29 (с, 3H, C(CH₃)₂), 1.50 (с, 3H, C(CH₃)₂), 2.94 (д, 1H, $J=17.6$, CH₂), 3.22 (д, 1H, $J=17.6$, CH₂), 7.30-7.38 (м, 1H, CH-Ar), 7.40-7.48 (м, 1H, CH-Ar), 7.60-7.68 (м, 1H, CH-Ar), 8.01-8.08 (м, 1H, CH-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.9 (C(CH₃)₂), 26.0 (C(CH₃)₂), 38.5 (C(CH₃)₂), 40.0 (CH₂), 58.8 (C-Br), 113.7 (C≡N), 126.1 (C-Ar), 127.0 (CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.9 (CH-Ar), 134.7 (CH-Ar), 139.3 (C-Ar), 182.4 (C=O).

1-(3-Хлорофенил)-3-(2-циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)мочевина (6). Смесь 1.98 г (0.01 моля) аминонитрила **2**, 1.2 г (0.008 моля) *m*-хлорфенилизоцианата и 15 мл абсолютного бензола оставляют при комнатной температуре в течение 48 ч. К реакционной смеси прибавляют 10 мл гексана и выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола. Выход 1.5 г (42.74%), т.пл. 176-177°C, R_f 0.87 (хлороформ-ацетон, 8:2). Найдено, %: С 68.12; Н 5.34; Cl 10.00; N 12.02. $C_{20}H_{18}ClN_3O$. Вычислено, %: С 68.28; Н 5.16; Cl 10.08; N 11.94. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1596 (C=C аром), 1664 (C=O), 3200-3350 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.21 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.82 (с, 2H, CH₂), 6.88-6.94 (м, 1H, CH-Ar), 7.15-7.30 (м, 5H, CH-Ar), 7.34-7.39 (м, 1H, CH-Ar), 7.60-7.63 (м, 1H, CH-Ar), 8.34 (уш.с, 1H, NH), 9.04 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.0 (C(CH₃)₂), 32.2 (C(CH₃)₂), 41.8 (CH₂), 109.9 (C≡N), 115.9 (CH-Ar), 116.0 (C≡N), 117.6 (CH-Ar), 121.2 (CH-Ar), 124.8 (CH-Ar), 126.0 (CH-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.7 (CH-Ar), 129.2 (CH-Ar), 129.4 (CH-Ar), 133.4 (C-Ar), 134.9 (C-Ar), 140.7 (C-Ar), 144.3 (C-NH), 151.3 (C=O).

Ди(3-хлорофенилкарбамоил)амино-(2-циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)мочевина (7). Смесь 1.98 г (0.01 моля) аминонитрила **2** и 1.6 г (0.01 моля) *m*-хлорфенилизоцианата в 30 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником в течение 7-8 ч. После удаления растворителя к остатку прибавляют 32 мл этанола и 4 мл воды. Образовавшийся осадок **7** отфильтровывают, промывают смесью этанол-вода (2:1). Выход 1.3 г (26%), т. пл. 182-183°C, R_f 0.77 (хлороформ-ацетон, 8:2). Най-

дено, %: С 64.31; Н 4.50; Cl 14.19; N 11.18. $C_{27}H_{22}Cl_2N_4O_2$. Вычислено, %: С 64.17; Н 4.39; Cl 14.03; N 11.09. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1595 (C=C аром), 1727 (C=O), 2212 (CN), 3384 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.33 (с, 6H, C(CH₃)₂), 3.02 (с, 2H, CH₂), 7.02-7.08 (м, 2H, CH-Ar), 7.20-7.40 (м, 8H, CH-Ar), 7.60-7.64 (м, 2H, CH-Ar), 10.06 (уш.с, 2H, 2(NH)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.6 (C(CH₃)₂), 33.8 (C(CH₃)₂), 40.6 (CH₂), 114.8 (C $\equiv$ N), 118.9 (2(CH-Ar)), 120.5 (2(CH-Ar)), 122.7 (C-C $\equiv$ N), 122.9 (CH-Ar), 123.3 (2(CH-Ar)), 126.7 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 129.0 (C-Ar), 129.2 (2(CH-Ar)), 130.1 (CH-Ar), 133.2 (2(C-Ar)), 135.6 (C-Ar), 139.0 (2(C-Ar)), 142.6 (C-N), 151.2 (2(C=O)).

N-(2-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)пентанамид (8). Смесь 2.18 г (0.011 моля) аминонитрила **2** и 1.2 г (0.01 моля) хлорангидрида пентановой кислоты в 30 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником 7 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира (фракция 80-120°C). Выход 1.1 г (39%), т.пл. 96-98°C, R_f 0.72 (этанол). Найдено, %: С 76.45; Н 7.66; N 9.81. $C_{18}H_{22}N_2O$. Вычислено, %: С 76.56; Н 7.85; N 9.92. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1615 (C=C аром), 1660 (C=O), 2202 (CN), 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.98 (т, 3H, $J=7.3$, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.21 (с, 6H, C(CH₃)₂), 1.36-1.50 (м, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.59-1.72 (м, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.36 (т, 2H, $J=7.5$, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 2.87 (с, 2H, CH₂), 7.13-7.32 (м, 4H, CH-Ar), 9.56 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.4 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 21.7 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 26.0 (C(CH₃)₂), 27.0 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 32.3 (C(CH₃)₂), 34.9 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 41.6 (CH₂), 113.9 (C-C $\equiv$ N), 115.7 (C $\equiv$ N), 124.4 (CH-Ar), 126.1 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 129.2 (C-Ar), 129.4 (CH-Ar), 134.9 (C-Ar), 143.7 (C-NH), 170.8 (C=O).

4-Хлор-N-(2-циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)бутанамид (9). Смесь 2.18 г (0.011 моля) аминонитрила **2** и 1.2 г (0.01 моля) хлорангидрида хлормасляной кислоты в 30 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником 7 ч. После удаления растворителя к остатку прибавляют 50 мл петролейного эфира, выпавший осадок отфильтровывают и промывают 50% этанолом. Выход 1.2 г (40%), т. пл. 127-129 °C, R_f 0.80 (бензол-этанол, 1:10). Найдено, %: С 67.31; Н 6.19; Cl 11.87; N 9.08. $C_{17}H_{19}ClN_2O$. Вычислено, %: С 67.43; Н 6.32; Cl 11.71; N 9.25. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1618 (C=C аром), 1670 (C=O), 2200 (CN), 3100-3300 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.22 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.06-2.18 (м, 2H, CH₂-CH₂-CH₂Cl), 2.56 (т, 2H, $J=7.1$, CH₂-CH₂-CH₂Cl), 2.82 (с, 2H, CH₂), 3.67 (т, 2H, $J=6.5$, CH₂-CH₂-CH₂Cl), 7.13-7.33 (м, 4H, CH-Ar), 9.73 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.0 (C(CH₃)₂), 27.7 (CH₂-CH₂-CH₂Cl), 32.1 (C(CH₃)₂), 32.4 (CH₂-CH₂-CH₂Cl), 41.6 (CH₂), 43.9 (CH₂-CH₂-CH₂Cl), 114.2 (C-C $\equiv$ N), 115.7 (C $\equiv$ N), 124.3 (CH-Ar), 126.2 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 129.1 (C-Ar), 129.6 (CH-Ar), 134.9 (C-Ar), 143.4 (C-NH), 169.7 (C=O).

4-Хлор-N-(4-хлоробутаноил)-N-(2-циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)бутанамид (10). Смесь 5.96 г (0.03 моля) аминонитрила **2** и 8.46 г

(0.06 моля) хлорангидрида хлормасляной кислоты в 60 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником 7 ч. После удаления растворителя к остатку прибавляют 40 мл 80% этанола. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают смесью этанол-вода(2:1). Получают 8.5 г (93%), т. пл. 70°C, R_f 0.68 (бензол-этанол, 10:1). Найдено, %: С 62.08; Н 6.14; Cl 17.55; N 6.70. $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$. Вычислено, %: С 61.92; Н 5.94; Cl 17.41; N 6.88. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=C аром), 1697 (C=O), 2204 (CN). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.29 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.04-2.14 (м, 4H, N(CO-CH₂-CH₂-CH₂Cl)₂), 2.68-2.80 (м, 2H, N(CO-CH₂-CH₂-CH₂Cl)₂), 2.90-3.03 (м, 2H, N(CO-CH₂-CH₂-CH₂Cl)₂), 2.94 (с, 2H, CH₂), 3.60 (т, 4H, J=6.5, N(CO-CH₂-CH₂-CH₂Cl)₂), 7.11-7.16 (м, 1H, CH-Ar), 7.24-7.32 (м, 2H, CH-Ar), 7.33-7.41 (м, 1H, CH-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.3 (N(CO-CH₂-CH₂-CH₂Cl)₂), 26.8 (C(CH₃)₂), 33.4 (C(CH₃)₂), 33.7 (N(CO-CH₂-CH₂-CH₂Cl)₂), 40.9 (CH₂), 43.3 (N(CO-CH₂-CH₂-CH₂Cl)₂), 114.2 (C≡N), 120.6 (C-C≡N), 123.1 (CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.4 (CH-Ar), 130.7 (CH-Ar), 135.1 (C-Ar), 145.6 (C-N), 172.4 (2(C=O)).

N-(2-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)-2-метил-N-(2-метилбензоил)бензамид (11). Смесь 1.98 г (0.01 моля) аминонитрила 2 и 3.2 г (0.02 моля) хлорангидрида *o*-толуоловой кислоты в 30 мл абсолютного бензола кипятят с обратным холодильником 15 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.7 г (39.12%), т.пл. 155-156°C, R_f 0.76 (бензол-этанол, 10:1). Найдено, %: С 80.34; Н 6.13; N 6.57. $C_{29}H_{26}N_2O_2$. Вычислено, %: С 80.16; Н 6.03; N 6.45. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C аром), 1649 (C=O), 2204 (CN). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.19 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.35 (с, 6H, 2(CH₃-Ar)), 2.62 (с, 2H, CH₂), 7.08-7.30 (м, 10H, CH-Ar), 7.63-7.71 (м, 2H, CH-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.2 (2(CH₃-Ar)), 25.2 (C(CH₃)₂), 33.2 (C(CH₃)₂), 41.0 (CH₂), 115.2 (C≡N), 120.1 (C-C≡N), 123.5 (CH-Ar), 124.5 (2(CH-Ar)), 126.3 (2(CH-Ar)), 126.7 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 129.4 (C-Ar), 130.2 (CH-Ar), 130.3 (2(CH-Ar)), 130.6 (2(CH-Ar)), 134.1 (2(C-Ar)), 135.1 (C-Ar), 137.1 (2(C-Ar)), 146.2 (C-N), 170.5 (2(C=O)).

2,4-Дихлор-N-(2-циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)-N-(2,4-дихлорбензоил)бензамид (12). Смесь 2.97 г (0.015 моля) аминонитрила 2, 6.28 г (0.03 моля) хлорангидрида 2,4-дихлорбензойной кислоты и 30 мл сухого толуола кипятят с обратным холодильником 20 ч. После удаления растворителя к остатку прибавляют 30 мл этанола. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 3.0 г (37%), т.пл. 120-122°C, R_f 0.64 (бензол-этанол, 10:1). Найдено, %: С 59.76; Н 3.48; Cl 26.15; N 5.07. $C_{27}H_{18}Cl_4N_2O_2$. Вычислено, %: С 59.58; Н 3.33; Cl 26.06; N 5.15. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1605 (C=C аром), 1699 (C=O), 2208 (CN). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.22 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.58 (с, 2H, CH₂), 7.13-7.20 (м, 1H, CH-Ar), 7.31-7.42 (м, 7H, CH-Ar), 7.53-7.63 (м, 2H, CH-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.0 (C(CH₃)₂), 33.6

($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 40.7 (CH_2), 114.8 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 121.3 ($\underline{\text{C}}-\text{C}\equiv\text{N}$), 123.7 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 126.4 ($2(\text{CH}-\text{Ar})$), 127.0 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 128.1 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 128.5 ($\text{C}-\text{Ar}$), 128.7 ($2(\text{CH}-\text{Ar})$), 129.1 ($2(\text{CH}-\text{Ar})$), 130.8 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 131.7 ($2(\text{C}-\text{Ar})$), 132.7 ($\text{C}-\text{Ar}$), 134.7 ($2(\text{C}-\text{Ar})$), 136.1 ($2(\text{C}-\text{Ar})$), 144.3 ($\text{C}-\text{N}$), 165.8 ($2(\text{C}=\text{O})$).

3,3-Диметил-1-(2-окспирролидин-1-ил)-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрил (13). Смесь 3.0 г (0.01 моля) 4-хлор-N-(2-циан-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)бутанамида (9), 5 мл морфолина и 30 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником 10 ч. Реакционную смесь охлаждают и прибавляют к ней 60 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 65% этанола. Выход 0.7 г (26%), т. пл. 123-124°C, R_f 0.78 (хлороформ-ацетон, 8:2). Найдено, %: С 76.84; Н 6.65; N 10.33. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 76.66; Н 6.81; N 10.52. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1604 ($\text{C}=\text{C}$ аром), 1695 ($\text{C}=\text{O}$), 2200 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.24 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.22-2.38 (м, 2H, $\text{NCH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$), 2.53 (т, 2H, $J=7.7$, $\text{NCH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$), 2.85 (с, 2H, CH_2), 3.68 (т, 2H, $J=6.8$, $\text{NCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 7.10-7.38 (м, 4H, $\text{CH}-\text{Ar}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.9 ($\text{NCH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 30.1 ($\text{NCH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$), 32.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 41.3 (CH_2), 48.5 ($\text{NCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 114.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 118.2 ($\underline{\text{C}}-\text{C}\equiv\text{N}$), 123.8 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 126.6 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 127.7 ($\text{C}-\text{Ar}$), 128.2 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 130.1 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 135.2 ($\text{C}-\text{Ar}$), 145.8 ($\text{C}-\text{N}$), 172.9 ($\text{C}=\text{O}$).

2-Бутил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (14). В реакционную колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником, термометром и трубкой для подвода газа, помещают раствор 14.19 г (0.05 моля) 4-хлор-N-(2-циан-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)бутанамида (8) в 150 мл абсолютного этанола и при перемешивании насыщают током хлористого водорода. По окончании насыщения реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и прибавляют 40 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из бутанола. Выход 7.8 г (55%), т. пл. 172-174°C, R_f 0.61 (хлороформ-ацетон, 8:2). Найдено, % С 76.66; Н 8.00; N 9.84. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: Вычислено, % С 76.56; Н 7.85; N 9.92. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 ($\text{C}=\text{C}$ аром), 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 3200-3350 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.98 (т, 3H, $J=7.3$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 1.34 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.37-1.52 (м, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 1.70-1.84 (м, 2H, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.56 (т, 2H, $J=7.6$, $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.72 (с, 2H, CH_2), 7.07-7.14 (м, 1H, $\text{CH}-\text{Ar}$), 7.18-7.29 (м, 2H, $\text{CH}-\text{Ar}$), 8.03-8.11 (м, 1H, $\text{CH}-\text{Ar}$), 12.07 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.4 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$), 21.6 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 25.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.7 ($\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 32.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 33.5 ($\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 44.2 (CH_2), 123.1 ($\text{C}-\text{Ar}$), 125.3 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 125.8 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 127.0 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 129.1 ($\text{CH}-\text{Ar}$), 132.2 ($\underline{\text{C}}-\text{C}=\text{O}$), 136.1 ($\text{C}-\text{Ar}$), 153.0 ($\text{C}-\text{N}$), 159.1 ($\text{N}=\text{C}-\text{N}$), 161.9 ($\text{C}=\text{O}$).

2-(3-Хлорпропил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3Н)-он (15). Аналогично из 9.0 г (0.03 моля) 4-хлор-N-(2-циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)бутанамида (**9**) в 120 мл абсолютного этанола получают 8.0 г (88%) соединения **15**, т. пл. 195-196°C (этанол), R_f 0.82 (бензол-этанол, 10:1). Найдено, %: С 67.56; Н 6.46; Cl 11.89. $C_{17}H_{19}ClN_2O$. Вычислено, %: С 67.43; Н 6.32; Cl 11.71. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C аром), 1640 (C=O), 3200-3300 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.33 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.22-2.34 (м, 2H, CH₂-CH₂-CH₂Cl), 2.73 (с, 2H, CH₂), 2.76 (т, 2H, $J=7.2$, CH₂-CH₂-CH₂Cl), 3.71 (т, 2H, $J=6.6$, CH₂-CH₂-CH₂Cl), 7.09-7.15 (м, 1H, CH-Ar), 7.20-7.31 (м, 2H, CH-Ar), 8.03-8.11 (м, 1H, CH-Ar), 12.21 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.4 (C(CH₃)₂), 29.0 (CH₂-CH₂-CH₂Cl), 30.6 (CH₂-CH₂-CH₂Cl), 32.7 (C(CH₃)₂), 43.6 (CH₂-CH₂-CH₂Cl), 44.1 (CH₂), 123.6 (C-Ar), 125.2 (CH-Ar), 125.9 (CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 129.3 (CH-Ar), 131.8 (C-C=O), 136.1 (C-Ar), 152.4 (C-N), 158.0 (N=C-N), 161.5 (C=O).

6,6-Диметил-5,6,10,11-тетрагидробензо[*h*]пирол[2,1-*b*]хиназолин-7(9Н)-он (16). Смесь 3.0 г (0.01 моля) 2-(3-хлорпропил)-5,5-диметил-5,6-дигидро[*h*]хиназолин-4(3Н)-она (**15**) и 0.56 г (0.01 моля) едкого кали в 35 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. После охлаждения к реакционной смеси прибавляют 30 мл воды. Полученный осадок отфильтровывают и промывают смесью этанол-вода (1:1). Выход 1.7 г (64%), т. пл. 193-194°C, R_f 0.83 (бензол-этанол, 10:1). Найдено, %: С 76.50; Н 6.98; N 10.69. $C_{17}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: С 76.66; Н 6.81; N 10.52. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1596 (C=C аром), 1648 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.34 (с, 6H, C(CH₃)₂), 2.18-2.32 (м, 2H, NCH₂-CH₂-CH₂), 2.74 (с, 2H, CH₂), 3.11 (т, 2H, $J=7.9$, NCH₂-CH₂-CH₂), 4.05 (т, 2H, $J=7.3$, NCH₂-CH₂-CH₂), 7.09-7.19 (м, 1H, CH-Ar), 7.20-7.31 (м, 2H, CH-Ar), 8.00-8.10 (м, 1H, CH-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.5 (NCH₂-CH₂-CH₂), 25.5 (C(CH₃)₂), 31.9 (NCH₂-CH₂-CH₂), 33.0 (C(CH₃)₂), 44.3 (CH₂), 46.3 (NCH₂-CH₂-CH₂), 122.6 (C-Ar), 125.1 (CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 129.2 (CH-Ar), 132.0 (C-C=O), 136.0 (C-Ar), 153.1 (C-N), 159.5 (N=C-N), 161.0 (C=O).

3,3-ГІСԵԹԻԼ-3,4-ГԻՆԻՐՈՆԱՎԹԱԼԻՆԻ ԵՎ 5,5-

ԴԻՍԵԹԻԼԲԵՆԶՈ[*h*]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆԱԿԱՐԱԿՏԵՐԻԱԼ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Կ. Կ. ՆԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ս. Ն. ԳԱՐՐԻԵԼՅԱՆ, Ս. Ս. ՄԱՄՅԱՆ,
Ջ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ և Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

1-Ամինո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլի թթվային հիդրոլիզի արդյունքում սինթեզվել է կետոնիտրիլ, որը փոխարկվել է 4,5-դիհիդրո-2H-բենզո[*g*]ինդազոլների: Ծ-Ամինոնիտրիլի բրոմացումը բերել է 2-բրոմ-3,3-դիմեթիլ-1-օքսո-1,2,3,4-տետրահիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլի: Կարբոնիտրիլի փոխազդեցությամբ 3-քլորֆենիլիզոցիրանատի և կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ սինթեզվել են համապատասխանաբար մոնո- և երկտեղակալված միզանյութեր և ալիլածանցյալներ: Վերջիններիս հիման վրա ստացվել են 2-տեղակալված 3,3-դիմեթիլ-2-(2-օքսոպիրոլի-

դին-1-իլ)-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլ և 6,6-դիմեթիլ-5,6,10,11-տետրահիդրոբենզո[հ]պիրոլ[2,1-բ]իսինազոլին-7(9H)-ոն: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակաբակտերիալ հատկությունները:

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF 3,3-DIMETHYL-3,4-DIHYDRONAPHTHALENE AND 5,5-DIMETHYLBENZO[h]QUINAZOLINE

A. I. MARKOSYAN, K. K. HAYRAPETYAN, S. H. GABRIELIAN, S. S. MAMYAN,
J. A. AVAKIMYAN and H. M. STEPANYAN

The Scientific Technological Center of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: ashot@markosyan.am

As a result of acid hydrolysis of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile (β -aminonitrile) ketonitrile was synthesized, which was transferred to 4,5-dihydro-2H-benzo[h]indazole. Bromination of β -aminonitrile led to 2-bromo-3,3-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carbonitrile. By the reaction of carbonitrile with chlorophenyl isocyanate and chloroanhydrides of carboxylic acid, urea (mono- and disubstituted) and acyl derivatives (mono- and di-) were synthesized respectively. On the basis of acyl derivatives 2 substituted 5,5-dimethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazoline, 3,3-dimethyl-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile and 6,6-dimethyl-5,6,10,11-tetrahydrobenzo[h]pyrrolo[2,1-b]quinazoline -7(9H)-one were obtained. The antibacterial properties of the synthesized compounds were studied. Most of the investigated compounds exhibited weak or moderate antibacterial activity against gram-positive and gram-negative microorganisms.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Feng Y., Ding X., Chen T., Chen L., Liu F., Jia X., Luo X., Liu D. // J. Med. Chem., 2010, v. 53 (9), p. 3465.
- [2] Patil A., Ganguly S., Surana S., Pekamwar S., Sangamwar A. // Int. J. Pharm. Tech. Res., 2009, v. 1 (4), p. 1227.
- [3] Sati N., Kumar S., Rawat M.S.M. // Indian J. Pharm. Sci., 2009, v. 71 (5), p. 572.
- [4] Kathiravan S., Raghunathan R. // Indian J. Chem., Sect B., 2008, v. 47 (7), p. 1117.
- [5] Gessi S., Fogli, E., Sacchetto V., Varani K., Merighi S., Leung E., Lennan S.M., Borea P.A. // Biochem. Pharmacol., 2008, v. 75 (2), p. 562.
- [6] Sovadinová I., Bláha L., Janošek J., Hilscherová K., Giesy J.P., Jones P.D. Holoubek I. // Environ. Toxicol. Chem., 2006, v. 25 (5), p. 1291.
- [7] Amr A.-G. E., Sayed H.H., Abdulla M.M. // Arch. Pharm., 2005, v. 338 (9), p. 433.
- [8] Sakram B., Sonyanaik B., Ashok K., Rambabu S., Johnmiya S.K. // Res. Chem. Intermed., 2016, v. 42, Issue 3, p. 1699.
- [9] Маркосян А.И., Габриелян С.А., Торширзад Н.М., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №1, с. 124.
- [10] Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S., Avakimyan J.A. // Electron. J. Nat. Sci. NAS of RA, 2016, v. 2(27), p. 3.
- [11] Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А., Авакимян Дж.А. // Хим. ж. Армении, 2013, т.66, №2, с. 303.
- [12] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012, с. 509.