

**СИНТЕЗ, ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ
АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРОНАФТАЛИНА
И ДИГИДРОБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИНА**

К. К. АЙРАПЕТЯН

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

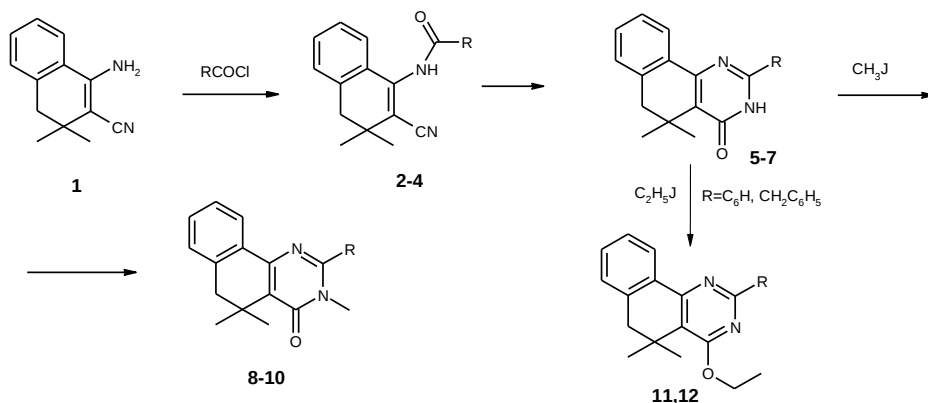
Поступило 5 XI 2018

На базе 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила синтезированы ацилпроизводные, которые циклизованы в 2-замещённые 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-оны. Алкилированием последних получены N- и O-алкилированные продукты. Хлорированием 4-оксобензохиназолинов синтезированы 4-хлорпроизводные, исходя из которых получены 4-амино- и 4-гидразинопроизводные. Конденсацией последнего с ортомуравьиным эфиром синтезирован 4,4-диметил-11-фенил-4,5-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-с]хиназолин. Изучение биологических свойств синтезированных соединений показало, что некоторые из них проявляют антибактериальные и противоопухолевые свойства.

Табл. 1, библиограф. ссылок 17

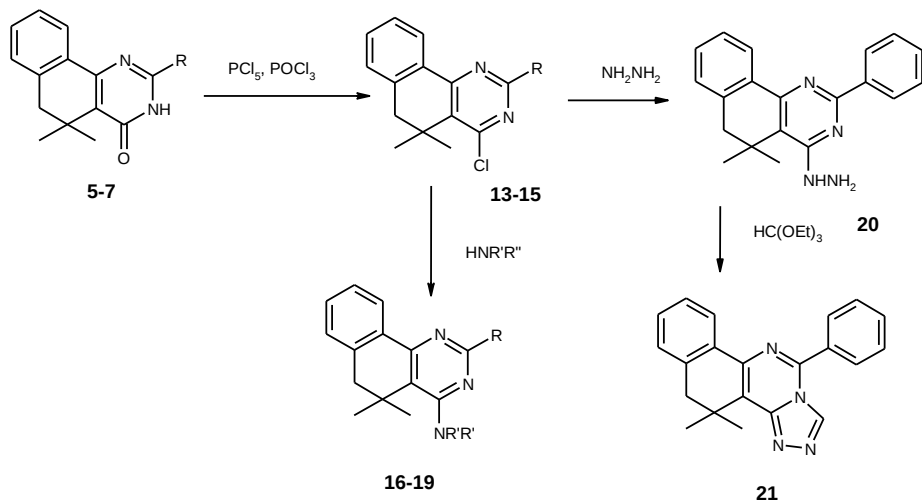
Литературные данные свидетельствуют, что бензо[h]хиназолины обладают биологической активностью [1-7]. Проведённые нами ранее исследования показали, что 5,5-дизамещённые бензо[h]хиназолины проявляют антибактериальные [8-11], противоопухолевые [12], антимоноаминоксидазные и противосудорожные [13,14] свойства. В продолжение этих исследований в настоящем сообщении приводятся данные о синтезе и свойствах 2-замещённых 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онов. Взаимодействием аминонитрила **1** [15] с хлорангидридами карбоновых кислот синтезированы ацилпроизводные **2-4**, которые в присутствии хлористого водорода в абсолютном этаноле подвергнуты циклизации, что привело к 2-замещённым 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онам **5-7**. Изучено алкилирование бензо[h]хиназолинов **5-7** алкилгалогенидами (метилйодид и этилйодид)

в присутствии едкого кали. При использовании в качестве алкилирующего агента метилйодида получены N-замещённые продукты **8-10**, в то время как применение этилйодида приводит к образованию O-замещённого продукта **11**, что полностью согласуется с проведёнными нами ранее исследованиями [16]. 2-Бензил-4-этокси-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин (**12**) синтезирован исходя из соответствующего хлорпроизводного.



2. $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$; **3**. C_6H_5 ; **4**. $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; **5**. C_2H_5 ; **6**. C_6H_5 ; **7**. $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; **8**. C_2H_5 ; **9**. C_6H_5 ; **10**. $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; **11**. C_6H_5 ; **12**. $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$;

С целью синтеза 2-замещённых 5,5-диметил-4-хлор-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолинов **13-15** соответствующие бензо[*h*]хиназолины введены во взаимодействие с избытком POCl_3 , однако нам не удалось осуществить замещение даже при 20-часовом кипячении реагентов. Хлорирование осуществлено лишь добавлением к реакционной смеси эквивалентного количества пятихлористого фосфора. Следует отметить, что в чистом виде выделен лишь 5,5-диметил-2-фенил-4-хлор-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин (**14**), а 5,5-диметил-2-этил-4-хлор-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин (**13**) и 2-бензил-5,5-диметил-4-хлор-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин (**16**) нами использованы без дополнительной очистки. Взаимодействием хлорпроизводных со вторичными циклическими аминами получены 2-замещённые 4-(5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4-ил)аминопроизводные **16-19**. Конденсацией 2-фенил-4-хлорпроизводного **14** с избытком безводного гидразина синтезировано гидразинопроводное **20**, которое без дополнительной очистки взаимодействием с ортоформиатом переведено в 4,4-диметил-11-фенил-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]хиназолин (**21**).



13. $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$; **14.** C_6H_5 ; **15.** $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; **16.** $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{NR}'\text{R}''=(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)$; **17.** $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{NR}'\text{R}''=(\text{CH}_2)_4$; **18.** $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{NR}'\text{R}''=(\text{CH}_2)_5$; **19.** $\text{R}=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{NR}'\text{R}''=(\text{CH}_2)_5$.

Изучена противоопухолевая активность соединений **3-11** на модели асцитной карциномы Эрлиха [17]. Лишь соединение **3** в условиях эксперимента в дозе 50 мг/кг угнетало рост опухоли на 40%.

Антибактериальные свойства синтезированных соединений изучены по методу “диффузия в агаре” при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. Выявлено, что большинство из исследованных соединений проявляет слабую или умеренную активность в отношении тест-объектов (таблица).

Таблица

Антибактериальная активность синтезированных соединений

№ соединения	Staph. Aureus 209p,	Staph. Aureus 1	Sh.dysenteriae Flexneri 6858	E. Coli 0-55
2	12	10	10	10
3	13	15	10	13
4	0	0	10	15
5	10	10	11	15
6	10	10	10	10
9	16	20	10	13
10	10	10	12	12
12	13	12	0	0
16	10	10	10	10
21	12	15	15	13
фуразолидон	25	24	24	23

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре “FT-IR NEXUS” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – на приборе Varian “Mercury-300” с частотой соответственно 300.8 и 75.46 МГц, внутренний стандарт – ТМС или ГМДС, растворитель – DMSO/ CCl_4 – 1/3. ТСХ проведена на пластинках “Silufol^R”, проявитель – пары йода.

N-(2-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)пропионамид (2). Смесь 19.8 г (0.1 моля) аминонитрила **1** и 9.35 г (0.1 моля) хлорангидрида пропионовой кислоты в 100 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (3:1). Выход 10.4 г (39%) соединения **2**, т. пл. 174-175°C. R_f 0.87 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1604 (C=C Ar); 1664 (C=O); 2200 (C $\equiv$ N); 3209 (NH). Спектр ЯМР ^1H , м.д., Гц: 1.19 (т, 3H, J=7.57, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.21 (с, 6H, C3-(CH_3)₂), 2.39 (к, 2H, J=7.57, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.82 (с, 2H, C4H₂), 7.14-7.32 (м, 4H, 4 $\times$ CH Ar), 9.56 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.33 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 26.06 (C3-(CH_3)₂), 28.42 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 32.33 (C3-(CH_3)₂), 41.63 (C4H₂), 113.94 (C2), 115.65 (C $\equiv$ N), 124.43 (CH Ar), 126.11 (CH Ar), 127.73 (CH Ar), 129.16 (C Ar), 129.48 (CH Ar), 134.88 (C Ar), 143.71 (C1), 171.59 (C=O). Найдено, %: C 75.62; H 7.19; N 11.09. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 75.56; H 7.13; N 11.01.

N-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)бензамид (3). Смесь 2.97 г (0.015 моля) аминонитрила **1** и 2.1 г (0.015 моля) бензоилхлорида в 25 мл сухого толуола кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.5 г (55%) соединения **3**, т. пл. 215-217°C. R_f 0.64 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1579; 1611 (C=C Ar); 1650 (C=O); 2200 (C $\equiv$ N); 3255 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28 (с, 6H, C3-(CH_3)₂), 2.89 (с, 2H, C4H₂), 7.18-7.26 (м, 2H, 2 $\times$ CH Ar), 7.27-7.35 (м, 2H, 2 $\times$ CH Ar), 7.45-7.61 (м, 3H, 3 $\times$ CH Ar), 8.02-8.08 (м, 2H, 2 $\times$ CH Ar), 10.15 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.06 (C3-(CH_3)₂), 32.54 (C3-(CH_3)₂), 41.63 (C4H₂), 115.35 (C2), 115.70 (C $\equiv$ N), 124.50 (CH Ar), 126.24 (CH Ar), 127.69 (4 $\times$ CH Ph), 127.81 (CH Ar), 129.26 (C Ar), 129.59 (CH Ar), 131.10 (CH Ph), 133.34 (C Ph), 134.89 (C Ar), 144.30 (C1), 165.14 (C=O). Найдено, %: C 79.52; H 6.08; N 9.17. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 79.44; H 6.00; N 9.26.

N-(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)-2-фенилацетамид (4). Смесь 2.7 г (0.135 моля) аминонитрила **1** и 2.1 г (0.135 моля) фенилацетилхлорида в 30 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (3:1). Выход 1.5 г (35%) соединения **4**, т. пл. 116-121°C. R_f 0.74 (толуол-гексан-этанол, 7:3:1).

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605; 1619 (C=C Ar); 1665 (C=O); 2204 (C $\equiv$ N); 3222 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.22 (с, 6H, C3-(CH $_3$) $_2$), 2.82 (с, 2H, C4H $_2$), 3.71 (с, 2H, CH $_2$ -Ph), 7.10-7.45 (м, 9H, 9 $\times$ CH Ar), 9.88 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.02 (C3-(CH $_3$) $_2$), 32.38 (C3-(CH $_3$) $_2$), 41.59 (C4H $_2$), 42.23 (CH $_2$ -Ph), 114.13 (C2), 115.67 (C $\equiv$ N), 124.33 (CH Ar), 126.02 (CH Ar), 126.12 (CH Ar), 127.71 (2 $\times$ CH Ph), 127.76 (CH Ar), 128.89 (2 $\times$ CH Ph), 129.21 (C Ar), 129.53 (CH Ph), 134.87 (C Ar), 135.20 (C Ph), 143.60 (C1), 168.81 (C=O). Найдено, %: C 79.69; H 6.31; N 8.89. C $_{21}$ H $_{20}$ N $_2$ O. Вычислено, %: C 79.72; H 6.37; N 8.85.

5,5-Диметил-2-этил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (5). Через раствор 10.17 г (0.04 моля) соединения **2** в 100 мл абс. этанола при перемешивании и нагревании до 70°C пропускают ток сухого хлористого водорода в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляют на ночь, на следующий день к ней прибавляют 50 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из диметилформамида. Выход 6.6 г (65%) соединения **5**, т. пл. >250°C. R_f 0.52 (хлороформ-ацетон 4:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1604 (C=C Ar); 1640 (C=O); 3220 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Γ : 1.32 (т, 3H, J=7.54, CH $_2$ -CH $_3$), 1.33 (с, 6H, C5-(CH $_3$) $_2$), 2.59 (к, 2H, J=7.54, CH $_2$ -CH $_3$), 2.72 (с, 2H, C6H $_2$), 7.07-7.13 (м, 1H, CH Ar), 7.18-7.29 (м, 2H, 2 $\times$ CH Ar), 8.06-8.12 (м, 1H, CH Ar), 12.09 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.91 (CH $_2$ -CH $_3$), 25.58 (C5-(CH $_3$) $_2$), 27.22 (CH $_2$ -CH $_3$), 32.73 (C5-(CH $_3$) $_2$), 44.25 (C6H $_2$), 123.20 (C Ar), 125.32 (CH Ar), 125.81 (CH Ar), 127.05 (CH Ar), 129.15 (CH Ar), 132.26 (C $_4$), 136.08 (C Ar), 153.00 (C10 $_b$), 159.84 (C2), 161.88 (C=O). Найдено, %: C 75.63; H 7.19; N 11.08. C $_{16}$ H $_{18}$ N $_2$ O. Вычислено, %: C 75.56; H 7.13; N 11.01.

5,5-Диметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (6). Аналогично из 7 г (0.023 моля) соединения **3** в 70 мл абс. этанола получают 6.2 г (88%) соединения **6**, т. пл. >260°C. R_f 0.72 (хлороформ-ацетон 4:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=C Ar); 1632 (C=O); 3200-3250 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.42 (с, 6H, C5-(CH $_3$) $_2$), 2.80 (с, 2H, C6H $_2$), 7.13-7.20 (м, 1H, CH Ar), 7.26-7.35 (м, 2H, 2 $\times$ CH Ar), 7.44-7.55 (м, 3H, 3 $\times$ CH Ar), 8.20-8.35 (м, 3H, 3 $\times$ CH Ar), 12.53 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.56 (C5-(CH $_3$) $_2$), 32.91 (C5-(CH $_3$) $_2$), 44.15 (C6H $_2$), 123.95 (C Ar), 125.31 (CH Ar), 125.96 (CH Ar), 127.19 (CH Ar), 127.24 (2 $\times$ CH Ph), 127.82 (2 $\times$ CH Ph), 129.41 (CH Ar), 130.49 (CH Ph), 132.14 (C Ph), 132.29 (C $_4$), 136.18 (C Ar), 153.18 (C10 $_b$), 153.92 (C2), 162.32 (C=O). Найдено, %: C 79.32; H 6.07; N 9.36. C $_{20}$ H $_{18}$ N $_2$ O. Вычислено, %: C 79.44; H 6.00; N 9.26.

2-Бензил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (7). Аналогично из 10.6 г (0.034 моля) соединения **4** в 100 мл абс. этанола получают 9.0 г (85%) соединения **7**, т. пл. >250°C. R_f 0.66 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600; 1610 (C=C Ar); 1638 (C=O).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 2.71 (с, 2H, C6H₂), 3.87 (с, 2H, CH₂-Ph), 7.08-7.14 (м, 1H, CH Ar), 7.15-7.31 (м, 5H, 5×CH Ar), 7.40-7.46 (м, 2H, 2×CH Ar), 8.04-8.11 (м, 1H, CH Ar), 12.28 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.50 (C5-(CH₃)₂), 32.73 (C5-(CH₃)₂), 40.28 (CH₂-Ph), 44.13 (C6H₂), 123.46 (C Ar), 125.35 (CH Ar), 125.89 (CH Ar), 126.17 (CH Ph), 127.08 (CH Ar), 127.79 (2×CH Ph), 128.67 (2×CH Ph), 129.26 (CH Ar), 132.04 (C_{4a}), 136.05 (C Ph), 136.08 (C Ar), 153.06 (C10_b), 157.65 (C2), 161.74 (C=O). Найдено, %: C 79.63; H 6.27; N 8.93. C₂₁H₂₀N₂O. Вычислено, %: C 79.72; H 6.37; N 8.85.

3,5,5-Триметил-2-этил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-он (8). Смесь 3.8 г (0.015 моля) соединения **5**, 0.84 г (0.015 моля) KOH и 2.84 г (0.02 моля) метилйодида в 25 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают и прибавляют 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.5 г (62%) соединения **8**, т. пл. 113-115°C. R_f 0.74 (толуол-гексан-этанол, 7:3:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600; 1605 (C=C Ar); 1656 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.33 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 1.39 (т, J=7.29, CH₂-CH₃), 2.74 (с, 2H, C6H₂), 2.81 (к, 2H, J=7.29, CH₂-CH₃), 3.47 (с, 3H, N-CH₃), 7.08-7.16 (м, 1H, CH Ar), 7.20-7.31 (м, 2H, 2×CH Ar), 8.07-8.14 (м, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.88 (CH₂-CH₃), 25.42 (C5-(CH₃)₂), 27.50 (CH₂-CH₃), 29.15 (N-CH₃), 33.0 (C5-(CH₃)₂), 44.23 (C6H₂), 122.04 (C Ar), 124.89 (CH Ar), 125.84 (CH Ar), 127.07 (CH Ar), 129.20 (CH Ar), 132.04 (C_{4a}), 136.01 (C Ar), 150.58 (C10_b), 159.29 (C2), 160.59 (C=O). Найдено, %: C 76.15; H 7.48; N 10.39. C₁₇H₂₀N₂O. Вычислено, %: C 76.09; H 7.51; N 10.44.

3,5,5-Триметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-он (9). Аналогично из 3.02 г (0.01 моля) соединения **6**, 0.56 г (0.01 моля) KOH, 2.84 г (0.02 моля) метилйодида и 25 мл абс. этанола получают 2.0 г (63%) соединения **9**, т. пл. 153-155°C. R_f 0.45 (толуол-гексан-этанол, 7:3:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600; 1605 (C=C Ar); 1656 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.41 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 2.81 (с, 2H, C6H₂), 3.41 (с, 3H, N-CH₃), 7.12-7.18 (м, 1H, CH Ar), 7.19-7.33 (м, 2H, 2×CH Ar), 7.49-7.56 (м, 3H, 3×CH Ar), 7.61-7.68 (м, 2H, 2×CH Ar), 8.04-8.10 (м, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.38 (C5-(CH₃)₂), 33.17 (N-CH₃), 33.48 (C5-(CH₃)₂), 44.13 (C6H₂), 122.98 (C Ar), 125.04 (CH Ar), 125.94 (CH Ar), 127.17 (CH Ar), 127.87 (4×CH Ph), 129.29 (CH Ar), 129.45 (CH Ph), 131.72 (C_{4a}), 134.99 (C Ph), 136.04 (C Ar), 151.12 (C10_b), 157.50 (C2), 162.72 (C=O). Найдено, %: C 79.65; H 6.48; N 8.79. C₂₁H₂₀N₂O. Вычислено, %: C 79.72; H 6.37; N 8.85.

2-Бензил-3,5,5-триметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-он (10). Аналогично из 3.16 г (0.01 моля) соединения **7**, 0.56 г (0.01 моля) KOH и 1.42 г (0.01 моля) метилйодида в 25 мл абсолютного этанола получают 2.2 г (73%) соединения **10**, т. пл. 126-128°C. R_f 0.74 (хлоро-

форм-ацетон, 4:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1585; 1605 (C=C Ar); 1648 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.35 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 2.77 (с, 2H, C6H₂), 3.40 (с, 3H, N-CH₃), 4.22 (с, 2H, CH₂-Ph), 7.08-7.36 (м, 8H, 8×CH Ar), 8.03-8.10 (м, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.38 (C5-(CH₃)₂), 29.91 (N-CH₃), 33.09 (C5-(CH₃)₂), 41.45 (CH₂-Ph), 44.17 (C6H₂), 122.52 (C Ar), 124.98 (CH Ar), 125.92 (CH Ar), 126.33 (CH Ph), 127.11 (CH Ar), 127.74 (2×CH Ph), 128.13 (2×CH Ph), 129.33 (CH Ar), 131.82 (C_{4a}), 134.85 (C Ph), 136.04 (C Ar), 150.79 (C10_b), 157.49 (C2), 160.63 (C=O). Найдено, %: C 79.85; H 6.79; N 8.39. C₂₂H₂₂N₂O. Вычислено, %: C 79.97; H 6.71; N 8.48.

5,5-Диметил-2-фенил-4-этокси-5,6-дигидробензо[h]хиназолин

(11). Смесь 3.02 г (0.01 моля) соединения **6**, 0.56 г (0.01 моля) KOH, 1.56 г (0.01 моля) этилйодида в 20 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают и к ней добавляют 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2.0 г (60%) соединения **11**, т.пл. 90-92°C. R_f 0.86 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1030 (C-O-C); 1588; 1600 (C=C Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.40 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 1.51 (т, 3H, J=7.10, O-CH₂-CH₃), 2.84 (с, 2H, C6H₂), 4.64 (к, 2H, J=7.10, O-CH₂-CH₃), 7.14-7.21 (м, 1H, CH Ar), 7.28-7.38 (м, 2H, 2×CH Ar), 7.39-7.51 (м, 3H, 3×CH Ar), 8.36-8.43 (м, 1H, CH Ar), 8.44-8.52 (м, 2H, 2×CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.07 (O-CH₂-CH₃), 26.46 (C5-(CH₃)₂), 32.62 (C5-(CH₃)₂), 44.04 (C6H₂), 61.31 (O-CH₂-CH₃), 119.05 (C Ar), 125.31 (CH Ar), 126.18 (CH Ar), 127.34 (2×CH Ph), 127.34 (CH Ar), 127.55 (2×CH Ph), 129.53 (CH Ar), 129.69 (CH Ph), 131.91 (C_{4a}), 136.31 (C Ar), 137.28 (C Ph), 157.77 (C10_b), 160.17 (C2), 166.64 (C4). Найдено, %: C 80.06; H 6.78; N 8.39. C₂₂H₂₂N₂O. Вычислено, %: C 79.97; H 6.71; N 8.48.

2-Бензил-4-этокси-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин

(12). Смесь 3.16 г (0.01 моля) соединения **7**, 2.08 г (0.01 моля) PCl₅ и 35 мл POCl₃ в 40 мл сухого толуола кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. После удаления растворителя остаток растворяют в 20 мл 1,4-диоксана, к нему добавляют раствор этилата натрия, полученного из 0.7 г (0.03 моля) и 20 мл абс. этанола, и кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют 80 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (1:2). Выход 1.2 г (35%) соединения **12**, т. пл. 96-97°C. R_f 0.88 (толуол-этанол, 7:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.33 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 1.40 (т, 3H, J=7.12, O-CH₂-CH₃), 2.79 (с, 2H, C6H₂), 4.07 (с, 2H, CH₂-Ph), 4.44 (к, 2H, J=7.12, O-CH₂-CH₃), 7.10-7.40 (м, 8H, 8×CH Ar), 8.14-8.24 (м, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.97 (O-CH₂-CH₃), 26.38 (C5-(CH₃)₂), 32.44 (C5-(CH₃)₂), 44.02 (C6H₂), 44.85 (CH₂-Ph), 61.23 (O-CH₂-CH₃), 118.13 (C Ar), 125.30 (CH

Ar), 125.52 (CH Ph), 126.07 (CH Ar), 127.22 (CH Ar), 127.51 (2×CH Ph), 128.64 (2×CH Ph), 129.56 (CH Ar), 131.74 (C_{4a}), 136.20 (C Ar), 138.10 (C Ph), 157.62 (C10_b), 165.43 (C2), 166.49 (C4). Найдено, %: С 80.16; Н 7.08; N 8.19. C₂₃H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 80.20; Н, 7.02; N, 8.13.

5,5-Диметил-2-фенил-4-хлор-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (14). Смесь 4.5 г (0.015 моля) соединения **6**, 3.12 г (0.015 моля) PCl₅ и 35 мл POCl₃ кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. После удаления избытка POCl₃ к реакционной смеси прибавляют лед, экстрагируют хлороформом, промывают 5% раствором NaHCO₃ и сушат безводным сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира (фр. до 80°C). Выход 1.5 г (31%) соединения **14**, т.пл. 96-98°C. R_f 0.47 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1580; 1600 (C=C Ar). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.53 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 2.93 (с, 2H, C6H₂), 7.20-7.26 (м, 1H, CH Ar), 7.34-7.52 (м, 5H, 5×CH Ar), 8.36-8.41 (м, 1H, CH Ar), 8.45-8.53 (м, 2H, 2×CH Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 26.02 (C5-(CH₃)₂), 34.19 (C5-(CH₃)₂), 44.25 (C6H₂), 125.95 (CH Ar), 126.61 (CH Ar), 127.44 (CH Ar), 127.63 (2×CH Ph), 127.81 (2×CH Ph), 130.34 (CH Ar), 130.89 (CH Ph), 131.05 (C Ar), 131.21 (C Ar), 135.64 (C_{4a}), 136.56 (C Ph), 158.84 (C10_b), 160.24 (C4), 161.03 (C2). Найдено, % С 74.78; Н 5.43; N 8.79. C₂₀H₁₇ClN₂. Вычислено, % С 74.88; Н 5.34; N 8.73.

4-(5,5-Диметил-2-этил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4-ил)морфолин (16). Смесь 2.54 г (0.01 моля) соединения **5**, 2.08 г (0.01 моля) PCl₅ и 35 мл POCl₃ кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. После отгонки растворителя к реакционной смеси прибавляют 3.48 г (0.04 моля) морфолина и кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают и прибавляют к ней 40 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и дважды перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.2 г (37%) соединения **16**, т.пл. 124-126°C. R_f 0.82 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1585; 1601 (C=C Ar). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д., Гц: 1.37 (т, 3H, J=7.59, CH₂-CH₃), 1.45 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 2.75 (с, 2H, C6H₂), 2.85 (к, 2H, J=7.59, CH₂-CH₃), 3.03-3.09 (м, 4H, 2×CH₂ морфолин), 3.73-3.81 (м, 4H, 2×CH₂ морфолин), 7.08-7.19 (м, 1H, CH Ar), 7.20-7.36 (м, 2H, 2×CH Ar), 8.12-8.21 (м, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1/3), δ, м.д.: 11.85 (CH₂-CH₃), 26.78 (C5-(CH₃)₂), 31.19 (CH₂-CH₃), 33.47 (C5-(CH₃)₂), 45.37 (C6H₂), 51.31 (2×CH₂ морфолин), 65.70 (2×CH₂ морфолин), 125.39 (C Ar), 125.52 (CH Ar), 126.16 (CH Ar), 126.91 (CH Ar), 129.61 (CH Ar), 132.67 (C_{4a}), 136.65 (C Ar), 159.94 (C10_b), 167.67 (C2), 167.91 (C4). Найдено, %: С 74.19; Н 7.72; N 13.05. C₂₀H₂₅N₃O. Вычислено, %: С 74.27; Н 7.79; N 12.99.

5,5-Диметил-2-фенил-4-(пирролидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (17). Смесь 3.21 г (0.01 моля) соединения **14** и 5 мл пирроли-

дина кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют к ней воду. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.6 г (46%) соединения **17**, т.пл. 145-146°C. R_f 0.55 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1589 (C=C Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.45 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 1.90-2.05 (м, 4H, 2×CH₂ пирролидин), 2.72 (с, 2H, C6H₂), 3.53-3.62 (м, 4H, 2×CH₂ пирролидин), 7.13-7.20 (м, 1H, CH Ar), 7.28-7.49 (м, 5H, 5×CH Ar), 8.16-8.23 (м, 1H, CH Ar), 8.42-8.50 (м, 2H, 2×CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.67 (2×CH₂ пирролидин), 25.20 (C5-(CH₃)₂), 33.30 (C5-(CH₃)₂), 47.08 (C6H₂), 51.08 (2×CH₂ пирролидин), 121.52 (C Ar), 125.39 (CH Ar), 126.25 (CH Ar), 126.62 (CH Ar), 127.31 (2×CH Ph), 127.38 (2×CH Ph), 128.95 (CH Ar), 129.11 (CH Ph), 133.64 (C_{4a}), 136.30 (C Ar), 137.78 (C Ph), 158.60 (C10_b), 158.92 (C2), 164.26 (C4). Найдено, %: C 81.16; H 7.13; N 11.90. C₂₄H₂₅N₃. Вычислено, %: C 81.09; H 7.09; N 11.82.

5,5-Диметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (18). Аналогично из 5.5 г (0.01 моля) соединения **14** и 7.5 мл пиперидина получают 3 г (48%) соединения **18**, т.пл. 130-131°C. R_f 0.85 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1590; 1604 (C=C Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.50 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 1.60-1.84 (м, 6H, 3×CH₂ пиперидин), 2.80 (с, 2H, C6H₂), 3.10-3.17 (м, 4H, 2×CH₂ пиперидин), 7.14-7.21 (м, 1H, CH Ar), 7.31-7.39 (м, 2H, 2×CH Ar), 7.40-7.48 (м, 3H, 3×CH Ar), 8.30-8.37 (м, 1H, CH Ar), 8.44-8.52 (м, 2H, 2×CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.65 (CH₂ пиперидин), 25.09 (2×CH₂ пиперидин), 26.62 (C5-(CH₃)₂), 33.68 (C5-(CH₃)₂), 45.52 (C6H₂), 52.22 (2×CH₂ пиперидин), 125.48 (CH Ar), 126.20 (C Ar), 126.23 (CH Ar), 126.95 (CH Ar), 127.29 (2×CH Ph), 127.49 (2×CH Ph), 129.36 (CH Ar), 129.62 (CH Ph), 132.94 (C_{4a}), 136.74 (C Ar), 137.46 (C Ph), 160.05 (C10_b), 160.20 (C2), 169.05 (C4). Найдено, % : C 81.36; H 7.33; N 11.46. C₂₅H₂₇N₃. Вычислено, %: C 81.26; H 7.37; N 11.37.

2-Бензил-5,5-диметил-4-(пиперидин-1-ил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (19). Смесь 3.16 г (0.01 моля) соединения **7**, 2.08 г (0.01 моля) PCl₅ и 35 мл POCl₃ кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч. После отгонки растворителя к реакционной смеси прибавляют 5 мл пиперидина и кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют к ней воду. Осадок охлаждают, отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 80% этанола. Выход 1.0 г (26%) соединения **19**, т.пл. 126-128°C. R_f 0.75 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1590; 1604 (C=C Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.43 (с, 6H, C5-(CH₃)₂), 1.54-1.79 (м, 6H, 3×CH₂ пиперидин), 2.73 (с, 2H, C6H₂), 2.95-3.03 (м, 4H, 2×CH₂ пиперидин), 4.10 (с, 2H, CH₂-Ph), 7.09-7.41 (м, 8H, 8×CH Ar), 8.10-8.17 (м, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.60 (CH₂ пиперидин), 25.04 (2×CH₂ пиперидин), 26.54

(C5-(CH₃)₂), 33.49 (C5-(CH₃)₂), 44.74 (CH₂-Ph), 45.44 (C6H₂), 52.05 (2×CH₂ пиперидин), 125.43 (CH Ar), 125.48 (C Ar), 125.48 (CH Ph), 126.11 (CH Ar), 126.86 (CH Ar), 127.47 (2×CH Ph), 128.59 (2×CH Ph), 129.52 (CH Ar), 132.72 (C4_a), 136.66 (C Ar), 138.28 (C Ph), 159.97 (C10_b), 165.51 (C2), 169.07 (C4). Найдено, % C: 81.52; H 7.72; N 10.88. C₂₆H₂₉N₃. Вычислено, % C: 81.42; H 7.62; N 10.96.

4-Гидразинил-5,5-диметил-2-фенил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин (20). Смесь 4.8 г (0.015 моля) соединения **14** и 13.5 мл гидразингидрата кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После удаления избытка гидразингидрата получают 4.7 г остатка гидразина **20**, который без дополнительной очистки использован для синтеза соединения **21**.

4,4-Диметил-11-фенил-4,5-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-с]хиназолин (21). Смесь 4.7 г неочищенного соединения **20** и 15 мл ортомуравьиного эфира и кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 4 г (82%) соединения **21**, т.пл. 208-210°C. R_f 0.68 (толуол-гексан-этанол, 5:3:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1575; 1601 (C=C Ar). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.66 (с, 6H, C4-(CH₃)₂), 2.98 (с, 2H, C5H₂), 7.20-7.36 (м, 3H, 3×CH Ar), 7.61-7.70 (м, 3H, 3×CH Ar), 8.04-8.14 (м, 2H, 2×CH Ar), 8.21-8.28 (м, 1H, CH Ar), 9.24 (с, 1H, C8H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 26.46 (C4-(CH₃)₂), 33.59 (C4-(CH₃)₂), 43.30 (C5H₂), 121.90 (C Ar), 124.74 (CH Ar), 126.33 (CH Ar), 127.54 (CH Ar), 128.27 (2×CH Ph), 128.56 (2×CH Ph), 128.95 (CH Ar), 130.98 (CH Ph), 131.18 (C Ar), 132.04 (C3_b), 133.75 (C8H), 134.94 (C Ph), 141.63 (C9_b), 144.77 (C3_a), 148.72 (C11). Найдено, %: C 77.36; H 5.48; N 17.26. C₂₁H₁₈N₄. Вычислено, %: C 77.28; H 5.56; N 17.17.

Автор выражает благодарность С.С.Мамяну за физико-химические исследования, а также Ф.С.Арсенян, Ж.А.Авакимян и Р.Е.Мурадяну за биологические исследования.

ԴԻՏԻԴՐՈՆԱՎԹԱԼՆԵՐ և ԴԻՏԻԴՐՈՐԵՆԶՈՒԽԻՆՆԱԶՈՒՆԵՐ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԵԼՈՒԶՆ ՈՒ ՆԱԿԱՌՈՒՈՒՅՔԱՅԻՆ ԵՎ ՆԱԿԱՐԱԿՏԵՐԻԱԼ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Կ. Կ. ՆԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ

1-Ամինո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլի (ամինոնիտրիլ) հիման վրա սինթեզվել են ացիլածանցյալներ, որոնք ցիկլվել են 2-տեղակալված 5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[h]խինազոլին-4(3H)-ոնների: Վերջինիս ալկիլումը հանգեցրել է կամ N-, կամ էլ O-ալկիլացված արգասիքների: 4-Օքսոբենզո[h]խինազոլինների քլորացմամբ սինթեզվել են 4-քլորածանցյալներ, որոնց հիման վրա ստացվել են 4-ամինո- և 4-հիդրազինոածանցյալներ, վերջինիս և օրթոմրջնաթթվական էսթերի կոնդենսմամբ սինթեզվել է 4,4-դիմեթիլ-11-ֆենիլ-4,5-դիհիդրոբենզո[h][1,2,4]տրիազոլո[4,3-с]խինազոլին: Սինթեզված միացությունների կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ որոշ միացություններ ցուցաբերում են հակաբակտերիալ և հակաուռուցքային հատկություններ:

SYNTHESIS, ANTITUMOR AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF DIHYDRONAPHTHALENE AND DIHYDROBENZO[h]QUINAZOLINE

K. K. H AYRAPETYAN

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

The interaction of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile with acid chlorides of carboxylic acids resulted in the synthesis of acyl derivatives, which in the presence of chloride hydrogen in absolute ethanol were cyclized to 2-substituted 5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo [h]quinazolin-4(3H)-ones. The alkylation of the latter with alkyl halides (methyl iodide and ethyl iodide) in the presence of potassium hydroxide has been studied. In case of using methyl iodide as the alkylating agent, N-substituted products are obtained, while the use of ethyl iodide leads to the formation of an O-substituted product.

By chlorination of 4-oxobenzoquinazolines 4-chloro-derivatives were synthesized. Only 4-chloro-5,5-dimethyl-2-phenyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline was isolated in its pure form, while 4-chloro-5,5-dimethyl-2-ethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline and 2-benzyl-4-chloro-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline were used without further purification. The interaction of chloro derivatives with secondary cyclic amines yielded 2-substituted 4-amino derivatives. By condensation of 2-phenyl-4-chloro derivatives with an excess of anhydrous hydrazine a hydrazine derivative was synthesized, which was transferred into 4,4-dimethyl-11-phenyl-4,5-dihydrobenzo[h] [1,2,4] triazolo[4,3-c]quinazoline without additional purification by interaction with orthoformate. The antitumor activity of compounds has been studied based on the model of Ehrlich's ascites carcinoma. In the experiment, N-(2-cyano-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)benzamide at a dose of 50 mg/kg inhibits tumor growth by 40%. The antibacterial properties of synthesized compounds have been studied by the method of "diffusion in agar" at a bacterial load of 20 mln microbial bodies per 1 ml of medium. It has been found out that most of the investigated compounds show weak or moderate activity in relation to test-objects.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Pathak V., Maurya H.K., Sharma S., Srivastava K.K., Gupta A. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, v. 24, issue 13, p. 2892.
- [2] Wu L., Zhang Ch., Li W. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, v. 23, issue 17, p. 5002.
- [3] Chidananda N., Poojary B., Sumangala V., Kumar R., Suchetha N. // Indian J. Het. Chem., 2011, v. 20(4), p. 337.
- [4] Eathiraj S., Palma R., Hirschi M., Volckova E., Nakuci E., Castro J., Chen C.R., Chan T.C.K., France D.S., Ashwell M.A. // J. Biol. Chem., 2011, v. 286, p. 20677.
- [5] Maurya H.K., Vema R., Alam S., Pandey Sh., Pathak V., Shama S., Srivastava K.K., Negi A.S., Gupta A. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, v. 23, issue 21, p. 5844.
- [6] Kidwai M., Bhatnagar D., Kumar R., Luthra P.M. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 2010, v. 58(10), p. 1320.
- [7] Liang J.L., Park S.E., Kwon Y., Jahng Y. // Bioorg. Med. Chem., 2012, v. 20(16) p.4962.

- [8] *Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Matyan S.S., Avakimyan J.A.* // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA, 2016, v. 27, №2, p. 3.
- [9] *Маркосян А.И., Габриелян С.А., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // Некоторые успехи органической и фармацевтической химии. Сборник трудов, выпуск-2, Ереван, 2015, с. 194.
- [10] *Маркосян А.И., Габриелян С.А., Торширзад Н.М., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №1, с. 124.
- [11] *Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №3, с. 368.
- [12] *Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Шахбазян Г.Г., Арсений Ф.Г.* // Хим.-фарм. ж., 2013, т. 47, №12, с. 29.
- [13] *Григорян Н.П., Маркосян А.И., Григорян А.С., Степанян Г.А., Сукасян Р.С., Пароникян Р.Г.* // Хим.-фарм. ж., 2017, т. 51, №2, с. 11.
- [14] *Григорян Н.П., Маркосян А.И., Пароникян Р.Г., Сукасян Р.С.* // Хим.-фарм. ж., 2017, т. 51, №8, с. 3.
- [15] *Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №3, с. 368.
- [16] *Карпетян К.В., Теренин В.И., Маркосян А.И., Куроян Р.А.* // ХГС, 1999, №11, с. 1531.
- [17] *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012, с. 509.*