

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

А. И. МАРКОСЯН¹, К. К. АЙРАПЕТЯН¹, С. А. ГАБРИЕЛЯН¹, С. С. МАМЯН¹,
В. З. ШИРИНЯН², Ф. Г. АРСЕНЯН¹, Дж. А. АВАКИМЯН¹ и Р. Е. МУРАДЯН¹

¹Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: ashot@markosyan.am

²Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, 119991

Москва, Ленинский просп., 47, Российская Федерация.

Поступило 5 XI 2018

Конденсация 1-амино-3,3-диалкил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрилов с хлорангидридами карбоновых кислот различного строения приводит к образованию соответствующих амидов, которые в присутствии хлористого водорода циклизируются в 2-замещённые 5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-оны. Разработан метод синтеза этиловых эфиров 5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он-2-карбоновых кислот, которые гидразиолизом переведены в 5,5-диалкил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-карбогидразиды. Найдено, что 5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он-2-карбоновые кислоты, в отличие от соответствующих эфиров и гидразидов, неустойчивы и подвергаются декарбоксилированию с образованием 5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онов. Некоторые из синтезированных соединений проявляют противоопухолевую и антибактериальную активность.

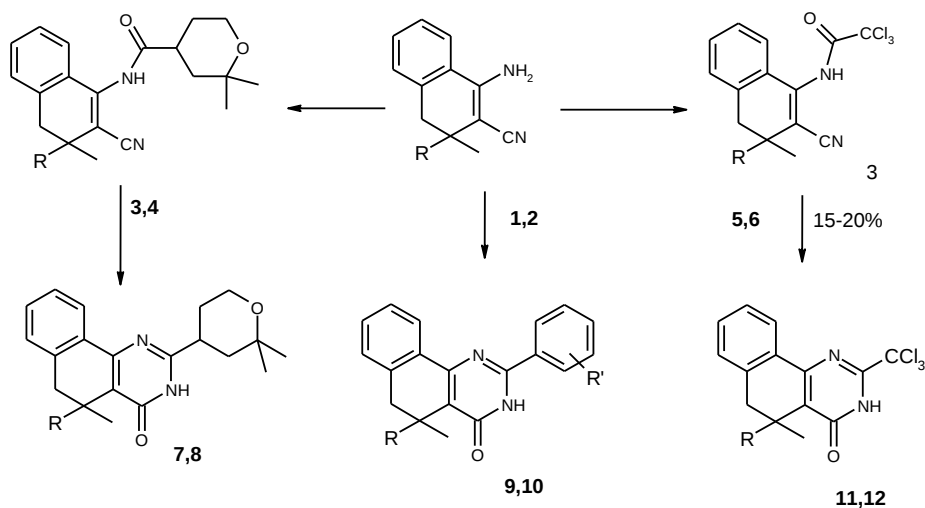
Табл. 1, библиографических ссылок 18.

В последние годы значительно возрос интерес к химии бензо[h]хиназолинов [1-7], что обусловлено проявляемыми ими ценными свойствами [8-15]. Однако в настоящее время отсутствуют данные о синтезе и свойствах производных бензо[h]хиназолин-2-карбоновых кислот. Конденсацией 1-амино-3,3-диалкил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрилов (аминонитрилы **1**, **2**) [16,17] с 2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонилхлоридом и трихлорацетилхлоридом нами синтезированы соответствующие амиды **3-6**. Амиды **3** и **4** были циклизованы в 2-(2,2-диме-

тилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,5-диалкил-5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-оны **7, 8**.

С целью синтеза 5,5-диалкил-2-трихлорметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов **11, 12**, гидролиз которых мог бы привести к получению соответствующих карбоновых кислот, амиды **5** и **6** подвергались циклизации, однако в результате реакции целевые трихлорметилпроизводные **11, 12** образовывались лишь с 10-15% выходами в смеси с исходными амидами, очистка от которых является трудоёмким процессом.

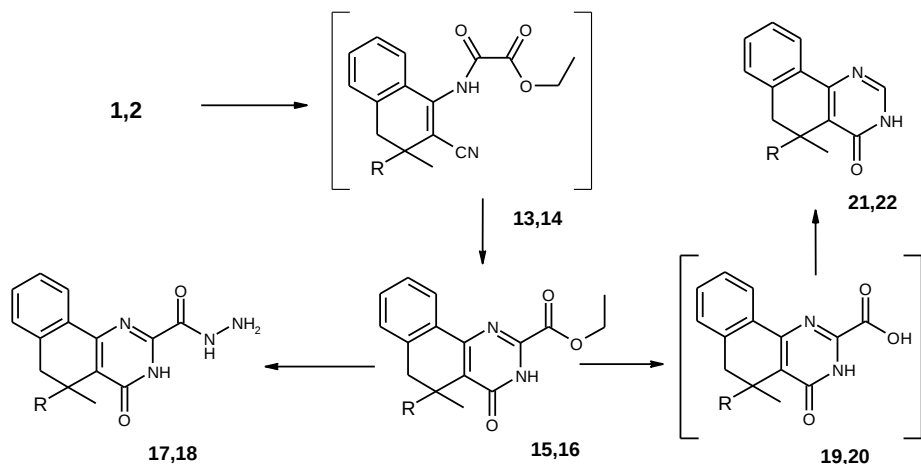
Показано, что при синтезе 2-замещённых 5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов нет необходимости в чистом виде выделять соответствующие амидонитрилы. Реакцией аминонитрилов **1, 2** с хлорангидридами замещённых бензойных кислот и последующей циклизацией промежуточных бензамидов синтезированы 2-арил-5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-оны **9, 10**.



1, 3, 5, 7, 9, 11. R=CH₃; **2, 4, 6, 8, 10, 12.** R=C₂H₅; **9.** R'=o-CH₃; **10.** R'=n-Br.

2-[(2-Циано-3,3-диалкил-3,4-дигидронафталин-1-ил)амино]-2-оксоацетаты **13, 14**, полученные в результате взаимодействия аминонитрилов с этил-3-хлор-3-оксопропанатом, без дополнительной очистки были циклизованы в эфиры бензо[*h*]хиназолин-2-карбоновых кислот. **15, 16**. Последние гидразиолизом переведены в 5,5-диалкил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-карбогидразиды **17, 18**. Для синтеза соответствующих карбоновых кислот эфиры **15** и **16** подвергнуты щелочному гидролизу. Однако после подкисления реакционной смеси, вместо ожидаемых 5,5-диалкил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-карбоновых кислот **19, 20**, были выделены продукты их декарбоксилирования – 5,5-диалкил-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-

4(3H)-оны **21**, **22**. В отличие от тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-карбоновых кислот **19**, **20** соответствующие эфиры **15**, **16** и гидразиды **17**, **18** являются стабильными соединениями.



13, **15**, **17**, **19**, **21**. $R=CH_3$; **14**, **16**, **18**, **20**, **22**. $R=C_2H_5$

Изучение противоопухолевой активности на модели саркомы 180 [18] показало, что лишь соединение **22** в дозе 140 мг/кг угнетает рост опухоли на 41%.

Антибактериальные свойства синтезированных соединений изучены по методу “диффузия в агаре” при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. Выявлено, что соединения **4**, **5**, **9**, **15**, **17**, **18** не обладают антибактериальным действием.

Таблица

Антибактериальная активность синтезированных соединений

№ соединения	Staph. Aureus 209p,	Staph. Aureus 1	Sh.dysenteriae Flexneri 6858	E. Coli 0-55
1	15	15	12	12
3	13	10	10	15
6	12	10	10	10
7	12	10	10	10
8	10	10	12	0
10	10	10	10	14
16	10	12	10	10
22	10	10	11	0
фуразолидон	25	24	24	23

Остальные соединения проявляют слабую или умеренную активность в отношении использованных тест-объектов, заметно уступая действию контрольного препарата фуразолидона (таблица).

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[®]”, проявитель – пары йода.

N-(2-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (3). Смесь 5.94 г (0.03 моля) 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила и 5.3 г (0.03 моля) 2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонилхлорида в 50 мл абс. бензола кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из 70% этанола. Выход 8 г (78%) соединения 3, т. пл. 220-221°C. R_f 0.45 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1080 (C-O-C); 1612 (C=C аром); 1668 (C=O); 2200 (C $\equiv$ N); 3265 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.21 с (6H, C3-(CH $_3$) $_2$), 1.22 с (3H, C2'-(CH $_3$) $_a$), 1.24 с (3H, C2'-(CH $_3$) $_b$), 1.48-1.79 м (4H, C3'H $_2$, C5'H $_2$), 2.76-2.92 м (1H, C4'H), 2.82 с (2H, C4H $_2$), 3.57-3.75 м (2H, C6' H $_2$), 7.13-7.32 м (4H $_{\text{аром.}}$), 9.57 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.47 (C2'-(CH $_3$) $_a$), 26.05 (C3-(CH $_3$) $_2$), 28.10 (C5'), 31.14 (C2'-(CH $_3$) $_b$), 32.32 (C3), 37.51 (C4'), 38.43 (C3'), 41.62 (C4), 59.60 (C6'), 70.16 (C2'), 114.03 (C2), 115.55 (C $\equiv$ N), 124.30 (CH $_{\text{аром.}}$), 126.11 (CH $_{\text{аром.}}$), 127.77 (CH $_{\text{аром.}}$), 129.07 (C8 $_a$), 129.52 (CH $_{\text{аром.}}$), 134.87 (C4 $_a$), 143.59 (C1), 172.89 (C=O). Найдено, %: C 74.59; H 7.68; N 8.18. C $_{21}$ H $_{26}$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: C 74.52; H 7.74; N 8.28.

N-(2-Циано-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-1-ил)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (4). Аналогично из 6.4 г (0.03 моля) 1-амино-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила и 5.8 г (0.033 моля) 2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонилхлорида в 50 мл абс. бензола получают 6.3 г (59%) соединения 4, т. пл. 203-204°C. R_f 0.53 (толуол-гексан-этанол, 7:3:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1087 (C-O-C); 1615 (C=C аром); 1667 (C=O); 2203 (C $\equiv$ N); 3239 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.93 т (3H, C3-CH $_2$ -CH $_3$, J=7.42), 1.21 с (3H, C2'-(CH $_3$) $_a$), 1.23 с (3H, C3-CH $_3$), 1.24 с (3H, C2'-(CH $_3$) $_b$), 1.35-1.80 м (6H, C3-CH $_2$ -CH $_3$, C3'H $_2$, C5'H $_2$) 2.75-2.90 м (1H, C4'H), 2.82 с (2H, C4H $_2$), 3.57-3.75 м (2H, C6' H $_2$), 7.12-7.31 м (4H $_{\text{аром.}}$), 9.57 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.29 (C3-CH $_2$ -CH $_3$), 21.45 (C2'-(CH $_3$) $_a$), 23.96 (C5-CH $_3$), 28.12 (C5'), 30.94 (C3-CH $_2$ -CH $_3$), 31.14 (C2'-(CH $_3$) $_b$), 35.41 (C4'), 37.53 (C3), 38.39 (C4), 39.01 (C3'), 59.59 (C6'), 70.16 (C2'), 113.43 (C2), 116.00 (C $\equiv$ N), 124.28 (CH $_{\text{аром.}}$), 126.02 (CH $_{\text{аром.}}$), 127.69 (CH $_{\text{аром.}}$),

129.19 (C_{8a}), 129.51 (CH_{аром.}), 135.00 (C_{4a}), 143.99 (C1), 172.81 (C=O). Найдено, %: С 74.89; Н 8.08; N 8.12. C₂₂H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: С 74.97; Н 8.01; N 7.95.

2,2,2-Трихлор-N-(2-циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)ацетамид (5). Смесь 3.96 г (0.02 моля) аминонитрила **1**, 3.64 г (0.02 моля) трихлорацетилхлорида в 40 мл абс. бензола кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из 70% этанола. Выход 4.5 г (65%) соединения **5**, т. пл. 244-246°C. R_f 0.38 (бензол-гексан, 7:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1600, 1617 (C=C аром); 1702 (C=O); 2206 (C≡N); 3264 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.26 с (6H, C3-(CH₃)₂), 2.88 с (2H, C4H₂), 7.20-7.39 м (4H_{аром.}), 10.78 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.81 (C3-(CH₃)₂), 32.84 (C3), 41.30 (C4), 92.31 (CCl₃), 114.62 (C2), 117.25 (C≡N), 123.68 (CH_{аром.}), 126.48 (CH_{аром.}), 128.02 (CH_{аром.}), 128.50 (C_{8a}), 130.10 (CH_{аром.}), 134.86 (C_{4a}), 142.34 (C1), 159.78 (C=O). Найдено, %: С 52.49 ; Н 3.74 ; N 8.19. C₁₅H₁₃Cl₃N₂O. Вычислено, %: С 52.43; Н 3.81; N 8.15.

2,2,2-Трихлор-N-(2-циано-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-1-ил)ацетамид (6). Аналогично из 4.3 г (0.02 моля) аминонитрила **2** и 3.64 г (0.02 моля) трихлорацетилхлорида в 30 мл абс. бензола получают 5.5 г (76%) соединения **6**, т. пл. 215-216°C. R_f 0.31 (бензол-гексан, 5:2). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1615 (C=C аром); 1711 (C=O); 2208 (C≡N); 3301 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.95 т (3H, C3-CH₂-CH₃, J=7.47), 1.28 с (3H, C3-CH₃), 1.42-1.71 м (2H, C3-CH₂-CH₃) 2.85 д (1H, C4H_a, J=15.95), 2.92 д (1H, C4H_b, J=15.95), 7.18-7.36 м (4H_{аром.}), 10.77 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 8.27 (C3-CH₂-CH₃), 23.91 (C5-CH₃), 30.97 (C3-CH₂-CH₃), 35.97 (C3), 38.74 (C4), 92.37 (CCl₃), 115.02 (C2), 116.52 (C≡N), 123.71 (CH_{аром.}), 126.38 (CH_{аром.}), 127.91 (CH_{аром.}), 128.61 (C_{8a}), 130.06 (CH_{аром.}), 134.99 (C_{4a}), 142.85 (C1), 159.73 (C=O). Найдено, %: С 53.68; Н 4.29; N 7.91. C₁₆H₁₅Cl₃N₂O. Вычислено, %: С 53.73; Н 4.23; N 7.83.

2-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(3Н)-он (7). Через раствор 6.3 г (0.0186 моля) соединения **3** в 40 мл абс. этанола при перемешивании и нагревании до 70°C пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения. Затем реакцию смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждают и добавляют 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 80% этанола. Выход 6 г (95%) соединения **7**, т. пл. >250 °C. R_f 0.65 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1080 (C-O-C); 1585, 1600 (C=C аром); 1644 (C=O); 3100-3300 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.20 с (3H, C2'-(CH₃)_a), 1.24 с (3H, C2'-(CH₃)_b), 1.34 с (6H, C5-(CH₃)₂), 1.62-1.98 м (4H, C3'H₂, C5'H₂), 2.72 с (2H, C6H₂), 2.88-3.01 м (1H, C4'H), 3.60-3.78 м (2H, C6'H₂), 7.07-7.14 м (1H_{аром.}), 7.19-7.30 м (2H_{аром.}), 8.06-8.13 м (1H_{аром.}), 12.06 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.32 (C2'-(CH₃)_a), 25.54 (C5-(CH₃)₂), 29.06 (C5'), 31.15 (C2'-(CH₃)_b), 32.75 (C5), 35.95 (C4'),

39.98 (C3'), 44.17 (C6), 59.86 (C6'), 70.40 (C2'), 123.40 (C10_a), 125.37 (CH_{аром.}), 125.86 (CH_{аром.}), 127.06 (CH_{аром.}), 129.27 (CH_{аром.}), 132.20 (C6_a), 136.06 (C4_a), 153.08 (C10_b), 161.20 (C2), 162.05 (C4). Найдено, %: С 74.43; Н 7.69; N 8.21. C₂₁H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: С 74.52; Н 7.74; N 8.28.

2-(2,2-Диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5-этил-5-метил-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(3Н)-он (8). Аналогично из 4.3 г (0.012 моля) **4** в 40 мл абс. этанола получают 3.8 г (89%) соединения **8**, т. пл. 225-226°C. R_f 0.77 (хлороформ-ацетон, 4:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1080 (C-O-C); 1583, 1606 (C=C аром); 1636 (C=O); 3100-3250(NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.80 т (3H, C5-CH₂-CH₃, J=7.45), 1.21 с (3H, C2'-(CH₃)_a), 1.24 с (3H, C2'-(CH₃)_b), 1.32 с (3H, C5-CH₃), 1.40-2.10 м (6H, C5-CH₂-CH₃, C3'H₂, C5'H₂) 2.58 д (1H, C6H_a, J=15.77), 2.88-3.01 м (1H, C4'H), 2.90 д (1H, C6H_b, J=15.77), 3.60-3.78 м (2H, C6' H₂), 7.06-7.13 м (1H_{аром.}), 7.18-7.29 м (2H_{аром.}), 8.05-8.14 м (1H_{аром.}), 12.05 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 9.07 (C5-CH₂-CH₃), 21.33 (C2'-(CH₃)_a), 24.10 (C5-CH₃), 28.99 (C5'), 30.09 (C5-CH₂-CH₃), 31.17 (C2'-(CH₃)_b), 36.01 (C4'), 36.26 (C5), 39.86 (C6), 40.07 (C3'), 59.88 (C6'), 70.42 (C2'), 122.53 (C10_a), 125.43 (CH_{аром.}), 125.77 (CH_{аром.}), 127.01 (CH_{аром.}), 129.37 (CH_{аром.}), 132.23 (C6_a), 136.36 (C4_a), 154.02 (C10_b), 161.21 (C2), 162.34 (C4). Найдено, %: С 74.89; Н 8.09; N 7.88. C₂₂H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: С 74.97; Н 8.01; N 7.95.

5,5-Диметил-2-(*o*-толил)-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(3Н)-он (9). Смесь 5.94 г (0.03 моля) аминитрила **1** и 4.63 г (0.03 моля) хлорангидрида *o*-метилбензойной кислоты в 30 мл абс. толуола кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. После удаления растворителя остаток растворяют в 50 мл абс. этанола, при перемешивании пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и к ней добавляют 70 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 4.1 г (82%) соединения **9**, т. пл. 247-249°C. R_f 0.55 (толуол-гексан, 5:3). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1580, 1600 (C=C аром); 1624 (C=O); 3100-3300 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.41 с (6H, C5-(CH₃)₂), 2.57 с (3H, C2'-CH₃), 2.80 с (2H, C6H₂), 7.12-7.41 м (6H_{аром.}), 7.50-7.56 м (1H_{аром.}), 8.06-8.11 м (1H_{аром.}), 12.27 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.18 (C2'-CH₃), 25.53 (C5-(CH₃)₂), 32.90 (C5), 44.18 (C6), 123.78 (C10_a), 125.01 (CH_{аром.}), 125.25 (CH_{аром.}), 125.94 (CH_{аром.}), 127.17 (CH_{аром.}), 128.90 (CH_{аром.}), 129.20 (CH_{аром.}), 129.31 (CH_{аром.}), 130.29 (CH_{аром.}), 132.20 (C6_a), 133.23 (C1'), 136.13 (C2'), 136.30 (C4_a), 152.84 (C10_b), 156.02 (C2), 161.84 (C4). Найдено, %: С 79.78; Н 6.28; N 8.78. C₂₁H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 79.72; Н 6.37; N 8.85.

2-(4-Бромфенил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3Н)-он (10). Аналогично из 5.94 г (0.03 моля) аминитрила **1** и

6.585 τ (0.03 моля) хлорангидрида *n*-бромбензойной кислоты получают 3.6 τ (31%) соединения **10**, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$. R_f 0.52 (бензол-этанол, 4:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1580, 1590 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 1639 ($\text{C}=\text{O}$); 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.40 с (6H, $\text{C5}-(\text{CH}_3)_2$), 2.79 с (2H, C6H_2), 7.11-7.20 м (1H_{аром.}), 7.24-7.35 м (2H_{аром.}), 7.62 д (2H, C3H , C5H , $J=8.54$), 8.18-8.25 м (1H_{аром.}), 8.22 д (2H, C2H , C6H , $J=8.54$), 12.47 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.48 ($\text{C5}-(\text{CH}_3)_2$), 32.92 (C5), 43.99 (C6), 124.94 (C10_a), 125.19 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.07 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.34 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 129.12 (C2' , C6'), 129.60 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 131.06 (C3' , C5'), 131.95 (C6_a), 134.98 (C4'), 135.30 (C1'), 136.20 (C4_a), 150.84 (C10_b), 154.43 (C2), 159.76 (C4). Найдено, %: C 63.09; H 4.41; N 7.42. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 63.00; H 4.49; N 7.35.

Этил 2-((2-циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)амино)-2-оксоацетат (13). Смесь 7.92 τ (0.04 моля) аминонитрила **1** и 5.4 τ (0.04 моля) монохлорангидрида моноэтилового эфира щавелевой кислоты в 50 мл абс. бензола кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. После удаления растворителя остаток сушат при пониженном давлении (10-15 мм рт.ст), при 60°C в течение 15 мин. Получают 11.7 τ некристаллизующейся густой массы, которую растворяют в 150 мл абс. этанола и без дополнительной очистки используют для получения соединения **15**.

Этил 2-[(2-циано-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-1-ил)амино]-2-оксоацетат (14). Аналогично из 8.48 τ (0.04 моля) аминонитрила **2** и 5.4 τ (0.04 моля) монохлорангидрида моноэтилового эфира щавелевой кислоты получают 11.9 τ неочищенного продукта **14** (чистота по ЯМР ^1H – 95%), который используют для получения соединения **16** без дополнительной очистки.

Этиловый эфир 5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-карбоновой кислоты (15). Через раствор 11.7 τ (0.039 моля) неочищенного соединения **13** в 150 мл абс. этанола пропускают ток сухого хлористого водорода до насыщения. Температуру реакционной смеси повышают до $60-65^{\circ}\text{C}$ и продолжают пропускание сухого хлористого водорода еще 15 мин при этой температуре. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 15 ч, затем добавляют 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, 70% этанолом и сушат на воздухе. Выход 9.3 τ (79%) соединения **15**, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$. R_f 0.74 (толуол-гексан-этанол, 7:3:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1580, 1605 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 1642 ($\text{C}=\text{O}$ амид); 1740 ($\text{C}=\text{O}$ сл. эфир); 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.37 с (6H, $\text{C5}-(\text{CH}_3)_2$), 1.44 т (3H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J=7.08$), 2.78 с (2H, C6H_2), 4.41 к (2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J=7.08$), 7.08-7.18 м (1H_{аром.}), 7.25-7.37 м (2H_{аром.}), 8.11-8.16 м (1H_{аром.}), 12.46 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.62 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 25.21 ($\text{C5}-(\text{CH}_3)_2$), 33.25 (C5), 43.78 (C6), 61.68 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 125.44 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.13 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.22 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 128.30 (C10_a), 129.79

(CH_{аром.}), 131.30 (C_{6a}), 135.90 (C_{4a}), 146.19 (C₂), 153.05 (C_{10b}), 159.68 (C₄), 161.20 ((C=O)-O-CH₂-CH₃). Найдено, %: С 68.38; Н 6.15; N 9.29. C₁₇H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 68.44; Н 6.08; N 9.39.

Этиловый эфир 5-этил-5-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-карбоновой кислоты (16). Аналогично из 11.9 г (0.38 моля) неочищенного соединения **14** в 150 мл абс. этанола получают 9.9 г (83%) соединения **16**, т. пл. 210-211°C. R_f 0.63 (толуол-гексан, 7:2). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1580, 1610 (C=C аром); 1643 (C=O амид); 1739 (C=O сл. эфир); 3100-3250(NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.81 т (3H, C5-CH₂-CH₃, J=7.40), 1.36 с (3H, C5-CH₃), 1.44 т (3H, O-CH₂-CH₃, J=7.06), 1.55 дк (1H, C5-CH_a-CH₃, J=7.40, 13.55), 2.05 дк (1H, C5-CH_b-CH₃, J=7.40, 13.55), 2.63 д (1H, C6H_a, J=15.75), 2.96д (1H, C6H_b, J=15.75), 4.41 к (2H, O-CH₂-CH₃, J=7.06), 7.10-7.17 м (1H_{аром.}), 7.23-7.35 м (2H_{аром.}), 8.12-8.18 м (1H_{аром.}), 12.39 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 8.96 (C5-CH₂-CH₃), 13.64 (O-CH₂-CH₃), 23.82 (C5-CH₃), 29.88 (C5-CH₂-CH₃), 36.83 (C5), 39.73 (C6), 61.69 (O-CH₂-CH₃), 125.51 (CH_{аром.}), 126.03 (CH_{аром.}), 127.14 (CH_{аром.}), 127.56 (C_{10a}), 129.83 (CH_{аром.}), 131.36 (C_{6a}), 136.17 (C_{4a}), 146.18 (C₂), 153.90 (C_{10b}), 159.67 (C₄), 161.33 ((C=O)-O-CH₂-CH₃). Найдено, %: С 69.13; Н 6.55; N 8.92. C₁₈H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 69.21; Н 6.45; N 8.97.

5,5-Диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-карбогидразид (17). Смесь 2.98 г (0.01 моля) **15** и 3 мл гидразингидрата в 20 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют 40 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, затем водным этанолом (1:2) и сушат на воздухе. Выход 2.5 г (87%), т. пл. >250°C. R_f 0,32 (толуол-этанол, 7:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1580, 1600 (C=C аром); 1653 (C=O); 3150-3330(NH, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹H δ, м.д.: 1.36 с (6H, C5-(CH₃)₂), 2.76 с (2H, C6H₂), 5.00-9.00 ш.с. (3H, NH-NH₂), 7.10-7.17 м (1H_{аром.}), 7.23-7.35 м (2H_{аром.}), 8.36-8.41 м (1H_{аром.}), 9.60-10.60 ш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 25.26 (C5-(CH₃)₂), 33.19 (C5), 43.93 (C6), 126.07 (CH_{аром.}), 126.21 (CH_{аром.}), 127.03 (CH_{аром.}), 127.75 (C_{10a}), 129.67 (CH_{аром.}), 131.32 (C_{6a}), 135.90 (C_{4a}), 146.77 (C₂), 152.20 (C_{10b}), 157.18 (C₄), 160.22 ((C=O)-NH-NH₂). Найдено, %: С 63.28; Н 5.71; N 19.78. C₁₅H₁₆N₄O₂. Вычислено, %: С 63.37; Н 5.67; N 19.71.

5-Этил-5-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-карбогидразид (18). Аналогично из 3.1 г (0.01 моля) **16** и 2 мл гидразингидрата получают 2.2 г (73%) соединения **18**, т. пл. >250°C. R_f 0.77 (бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1577, 1602 (C=C аром); 1640 (C=O); 3364 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.80 т (3H, C5-CH₂-CH₃, J=7.42), 1.34 с (3H, C5-CH₃), 1.53 дк (1H, C5-CH_a-CH₃, J=7.42, 13.57), 2.05 дк (1H, C5-CH_b-CH₃, J=7.42, 13.57), 2.62 д (1H, C6H_a, J=15.79), 2.95д (1H, C6H_b, J=15.79), 5.00-9.00 ш.с. (3H, NH-NH₂), 7.08-7.16 м (1H_{аром.}), 7.21-7.35 м (2H_{аром.}), 8.34-8.42 м (1H_{аром.}), 9.60-10.60 ш.с. (1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.99 ($\text{C5-CH}_2\text{-CH}_3$), 23.88 (C5-CH_3), 29.88 ($\text{C5-CH}_2\text{-CH}_3$), 36.73 (C5), 39.83 (C6), 125.97 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.24 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.97 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.97 (C10_a), 129.74 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 131.34 (C6_a), 136.18 (C4_a), 146.81 (C2), 153.07 (C10_b), 157.17 (C4), 160.39 ($(\text{C=O})\text{-NH-NH}_2$). Найдено, %: С 64.33; Н 6.16; N 18.70. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.41; Н 6.08; N 18.78.

5,5-Диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (21). Смесь 2.98 г (0.01 моля) **15**, 1.7 г (0.03 моля) КОН, 10 мл воды и 20 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь оставляют на ночь. На следующий день реакционную смесь подкисляют 10% соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 80% этанола. Выход 1.7 г (75%) соединения **21**, т. пл. $>250^\circ\text{C}$. R_f 0.48 (этилацетат-нонан, 3:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1582 (C=C аром); 1635 (C=N); 1700 (C=O); 3089 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34 с (6H, $\text{C5-}(\text{CH}_3)_2$), 2.74 с (2H, C6H_2), 7.09-7.19 м ($\text{1H}_{\text{аром.}}$), 7.20-7.31 м ($\text{2H}_{\text{аром.}}$), 7.93 с (1H, C2H), 8.01-8.08 м ($\text{1H}_{\text{аром.}}$), 12.13 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.38 ($\text{C5-}(\text{CH}_3)_2$), 32.94 (C5), 44.06 (C6), 125.23 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 125.93 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 126.39 (C10_a), 127.11 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 129.31 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 131.91 (C6_a), 135.95 (C4_a), 146.51 (C2), 153.07 (C10_b), 160.44 (C4). Найдено, %: С 74.39; Н 6.29; N 12.30. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 74.31; Н 6.24; N 12.38.

5-Этил-5-метил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (22). Аналогично из 6.24 г (0.02 моля) **16**, 2.24 г (0.04 моля) КОН, 20 мл воды и 40 мл этанола получают 4.7 г (97%) соединения **22**, т. пл. $>250^\circ\text{C}$. R_f 0.55 (толуол-гексан-этанол, 7:3:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1583 (C=C аром); 1635 (C=O); 3100-3300 (NH): Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.79 т (3H, $\text{C5-CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7.45$), 1.33 с (3H, C5-CH_3), 1.52 дк (1H, $\text{C5-CH}_a\text{-CH}_3$, $J=7.45$, 13.50), 2.02 дк (1H, $\text{C5-CH}_b\text{-CH}_3$, $J=7.45$, 13.50), 2.59 д (1H, C6H_a , $J=15.72$), 2.91 д (1H, C6H_b , $J=15.72$), 7.06-7.16 м ($\text{1H}_{\text{аром.}}$), 7.18-7.33 м ($\text{2H}_{\text{аром.}}$), 7.94 с (1H, C2H), 8.02-8.07 м ($\text{1H}_{\text{аром.}}$), 12.13 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.04 ($\text{C5-CH}_2\text{-CH}_3$), 24.01 (C5-CH_3), 30.00 ($\text{C5-CH}_2\text{-CH}_3$), 36.47 (C5), 39.98 (C6), 125.30 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 125.56 (C10_a), 125.85 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.06 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 129.38 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 131.97 (C6_a), 136.25 (C4_a), 146.58 (C2), 153.95 (C10_b), 160.64 (C4). Найдено, %: С 74.91; Н 6.79; N 11.58. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 74.97; Н 6.71; N 11.66.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН МОН РА (грант 18RF-083) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-53-05019) в рамках совместных научных программ.

ԲԵՆԶՈ[h]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆ-2-ԿԱՐԲՈՆԱԹՎԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Կ. Կ. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ս. Հ. ԳԱԲՐԵԼՅԱՆ, Ս. Ս. ՄԱՄՅԱՆ,
Վ. Զ. ՇԻՐԻՆԻԱՆ, Ֆ. Հ. ԱՐՍԵՆՅԱՆ, Զ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ և Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ

1-Ամինո-3,3-դիալկիլ-3,4-դիհիդրոնալթալին-2-կարբոնիտրիլների կոնդենսումը տարբեր կառուցվածքի քլորանհիդրիդների հետ բերել է համապատասխան ամիդների առաջացմանը: Քլորանհիդրիդների ներկայությամբ վերջիններիս ցիկլացմամբ սինթեզվել են 2-տեղակալված 5,5-դիալկիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[h]խինազոլին-4(3H)-ոններ: Մշակվել է էթիլ 5,5-դիալկիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[h]խինազոլին-4(3H)-ոնների սինթեզի եղանակ, որոնք հիդրազինոլիզով փոխարկվել են 5,5-դիալկիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզո[h]խինազոլին-2-կարբոնհիդրազիդների: Ցույց է տրվել, որ համապատասխան կարբոնաթթուները ենթարկվում են դեկարբօքսիլացման՝ առաջացնելով 5,5-դիալկիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[h]խինազոլին-4(3H)-ոններ: Ի տարբերություն բենզո[h]խինազոլին-2-կարբոնաթթուների, համապատասխան էսթերները և հիդրազիդները հանդիսանում են կայուն միացություններ: Սինթեզված միացություններից մի քանիսը ցուցաբերում են հակաուռուցքային և հակաբակտերիալ հատկություններ:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF BENZO[h]QUINAZOLINE-2-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

A. I. MARKOSYAN¹, K. K. HAYRAPETYAN¹, S. H. GABRIELIAN¹, S. S. MAMYAN¹,
V. Z. SHIRINIAN², F. H. ARSENYAN¹, J. A. AVAKIMYAN¹ and R. E. MURADYAN¹

¹ The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: ashot@markosyan.am

²N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, RAS
47, Leninsky Prosp., Moscow, 119991, Russian Federation

Condensation of 1-amino-3,3-dialkyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitriles with different carboxylic acid chlorides leads to the formation of the corresponding amides, which in the presence of hydrogen chloride cyclize to 2-substituted 5,5-dialkyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-ones. A method for the synthesis of ethyl esters of 5,5-dialkyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one-2-carboxylic acids has been developed. The obtained esters have been converted to 5,5-dialkyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazoline-2-carbohydrazides by hydrazinolysis. It has been found that 5,5-dialkyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one-2-carboxylic acids, unlike the corresponding esters and hydrazides, are unstable and undergo decarboxylation to form 5,5-dialkyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-ones. The study of antitumor activity on the model of Sarcoma 180 showed that 5-ethyl-5-methyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one at a dose of 140 mg/kg inhibited tumor growth by 41%. The antibacterial properties of the synthesized compounds have been studied based on the method of "diffusion in agar" at a bacterial load of 20 mln microbial bodies per 1 ml of medium. It is found out that the majority of the compounds show weak or moderate activity in relation to gram-positive and gram-negative microorganisms.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Sharma A., Gupta Sh., Kapoor K.K., Sharma R L. // J. Chem. Pharm. Res., 2014, v. 6, №8, p. 59.
- [2] Shafi S.S., Kumar S.S. // J. Chem. Tech. Research (USA), 2015, v. 8, №1, p. 164.
- [3] Nowak M., Malinowski Z., Fornal E., Jóźwiak A., Parfieniuk E., Gajek G., Kontek R. // Tetrahedron, 2015, v. 71, №50, p. 9463.
- [4] Sakram B., Sonyanaik B., Ashok K., Rambabu S., Johnmiya S.K. // Res. Chem. Intermed., 2016, v. 42, №3, p. 1699.
- [5] Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. // ARKIVOC, 2016, (iv) p. 204.
- [6] Ramesh G., Gali R., Velpula R., Rajitha B. // Res. Chem. Intermed., 2016, v.42, №4, p. 3863.
- [7] Wei W., Li Ch., Wang T., Liu D., Zhang N. // Tetrahedron, 2016, v. 72, №33, p. 5037.
- [8] US patent 8383638 B2, 2013. // Kuduk S.D., Beshore D.C., DiMarco Ch.Ng., Greshock T.J.
- [9] Wu L., Zhang Ch., Li W. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, v. 23, №17, p. 5002.
- [10] Maurya H. K., Verma R., Alam S., Pandey Sh., Pathak V., Harma S., Srivastava K.K., Neg A. S., Gupta A. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, v. 23, №21, p. 5844.
- [11] Pathak V., Maurya H.K., Sharma S., Srivastava K.K., Gupta A. // Med. Chem. Lett., 2014, v. 24, №13, p. 2892.
- [12] Gali R., Banothu J., Porika M., Velpula R., Hnamte S., Bavantula R., Abbagani S., Busi S. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, v. 24, №17, p. 4239.
- [13] Kantin G.P., Krasavin M. // Chem. Heterocycl. Comp., 2016, v. 52, №11, p. 918.
- [14] Maurya H.K., Hasanain M., Singh S., Sarkar J., Dubey V., Shukla A., Luqman S., Khanc F., Gupta A. // RSC Advances, 2016, v. 22, №6, p.18607.
- [15] Keshari A.K., Singh A.K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S. // Drug Des Devel. Ther., 2017, v. 11, p.1623.
- [16] Markosyan A. I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S., Avakimyan J.A. // Elect. J. Nat. Sci. NAS RA, 2016, v. 27, №2, p. 3.
- [17] Markosyan A.I., Dilanyan S.V. // Elect. J. Nat. Sci. NAS RA, 2006, v.7, №2, p. 15.
- [18] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012, с. 509.