

**СИНТЕЗ 2-МЕРКАПТО-3-МЕТИЛАЛЛИЛ-7,10-ДИМЕТИЛ-3*H*-
СПИРО[БЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИН-5,1'-ЦИКЛОГЕКСАН]-4(6*H*)-ОНА
И ЕГО НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ**

Н. П. ГРИГОРЯН, А. И. МАРКОСЯН, А. С. ГРИГОРЯН И Р. Г. ПАРОНИКЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: nver-55@ mail.ru

Поступило 5 XI 2019

Взаимодействием этилового эфира 4'-амино-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2-нафталин]-3'-карбоновой кислоты с метилаллилизотиоцианатом синтезирован 2-меркапто-3-метилаллил-7,10-диметил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6*H*)-он, реакцией которого с различными алкил(бензил)галогенидами получен новый ряд бензо[*h*]хиназолинов, а с гидразингидратом – 3-(2-метилаллил)-2-гидразинил-7,10-диметил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6*H*)-он. Из последнего получены производные спиро[бензо[*h*]хиназолина и триазола, содержащие в третьем положении метилаллильную группу, а в бензольном кольце – метильные заместители. Изучены антидепрессивная и противосудорожная активности синтезированных соединений. Выявлено, что большинство синтезированных соединений проявляет умеренное анти-МАО-действие.

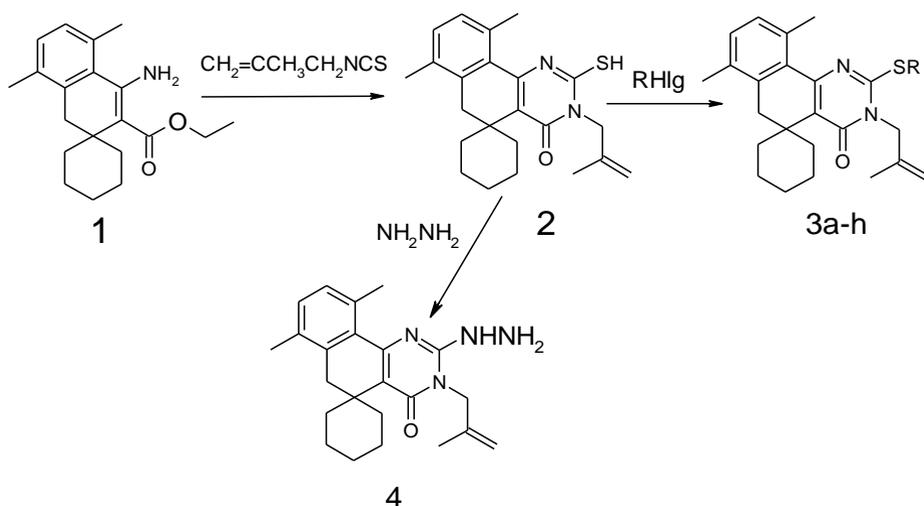
Табл. 1, библиограф. ссылок 11.

Литературные данные свидетельствуют о том, что производные спиробензо[*h*]хиназолинов обладают противоопухолевыми [1-5] и психотропными [6,7] свойствами.

В продолжение изучения синтеза спиробензо[*h*]хиназолинов была поставлена задача синтезировать 2-меркапто-3-(2-метилаллил)-7,10-диметил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6*H*)-он (**4**) и изучить биологическую активность его производных. С этой целью было исследовано взаимодействие этилового эфира 4'-амино-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты (**1**) [8] с метилаллилизотиоцианатом. При 18-часовом нагревании реакционной смеси происходит внутримолекулярная циклизация с образованием 2-

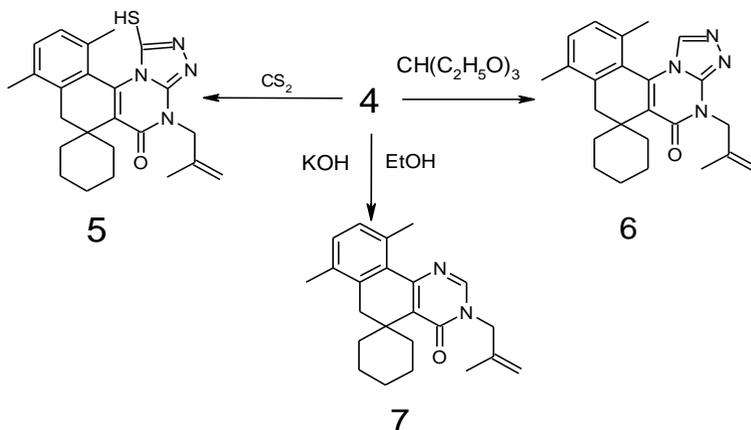
меркапто-3-(2-метилаллил)-7,10-диметил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6*H*)-она (**2**). Это, по-видимому, можно объяснить происходящим при длительном нагревании внутримолекулярным переносом протона на карбонильную группу с одновременным отщеплением этанола.

При алкилировании соединения **2** алкилгалогенидами в абс. этаноле образуются алкил(бензил)меркаптозамещенные спиробензо[*h*]хиназолины **3a-h**, содержащие в третьем положении спиробензо[*h*]хиназолина металлильную группу. Взаимодействием спиробензо[*h*]хиназолина **2** с гидразингидратом синтезирован 3-(2-метилаллил)-2-гидразинил-7,10-диметил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6*H*)-он (**4**).



3a: R=C₂H₅, 3b: R=CH₂CH₂CH(CH₃)₂, 3c: R=CH₂COOCH₃,
 3d: R=CH₂CONH₂, 3e: R=2,5-диметилбензил, 3f: R=CH₂CH=CH₂,
 3g: R=CH₂=C(CH₃)-CH₂, 3h: R=CH₂C₆H₅ Iг=Cl, J

Гетероциклизация гидразинпроизводного **4** с сероуглеродом в пиридине приводит к 4-(2-метилаллил)-1-меркапто-8,11-диметил-4*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазол[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклогексан]-5(7*H*)-ону (**5**), а с ортомуравьиным эфиром (при трехдневном кипячении) – к 4-(2-метилаллил)-8,11-диметил-4*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазол[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклогексан]-5(7*H*)-ону (**6**). При 8-часовом кипячении **4** в этанольном растворе с трехкратным количеством КОН происходит отщепление гидразильной группы с образованием 7,10-диметил-3-(метилаллил)-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6*H*)-она (**7**).



Экспериментальная биологическая часть

Источником моноаминоксидазы (MAO) служил 50% гомогенат мозга крыс, который получили путем гомогенизирования мозга в стеклянном гомогенизаторе с равным (по весу) объемом 2.5% раствора "аркопал". В полученном 50% гомогенате определяли активность MAO [9].

Насыщение кислородом проводили в течение 5 мин при 37°C и далее пробы инкубировали в атмосфере кислорода в течение 45 мин при 37°C. Реакцию останавливали добавлением 0.2 мл 50% трихлоруксусной кислоты. Осадок белка отделяли центрифугированием при 3000 об/мин. В безбелковой надосадочной жидкости определяли содержание аммиака методом изомерической отгонки в течение 24 ч с последующей несслеризацией и фотометрированием на фотометре-нефелометре "ФЭК-56-2". Активность MAO выражена в % к контролю. Каждое соединение испытывали в 3-4 опытах. В качестве контрольного препарата использовали индопан.

Таблица

Влияние исследованных соединений на дезаминирование серотонина (5-ОТ) моноаминоксидазой (MAO) мозга *in vitro**

№	Соединение	Ингибирование активности MAO, % к контролю	P
1	2	78±5,2	< 0,05
2	3a	67±4,8	< 0,05
3	3b	58±2,2	< 0,05
4	3c	63±2,8	< 0,05
5	3d	59± 2,1	< 0,05
6	3e	46 ±1,5	< 0,05
7	3f	20*	>0,05
8	4	78 ±3,8	< 0,05
9	5	56 ±2,3	< 0,05
10	6	67 ±4,2	< 0,05
11	индопан	86±6	< 0,05

За 100% принята активность MAO в контрольных пробах.

Полученные результаты показали, что соединения **2**, **3a**, **3c**, **4**, **6** в концентрации 1.0 мкмоль/мл проявляют умеренное, а остальные – **3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **5** – лишь слабое анти-МАО-действие.

Исследование противосудорожной активности производных 2-меркапто-3-(2-метилаллил)-7,10-диметил-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6Н)-она проводили на белых лабораторных мышах обоих полов массой 18-25 г. О противосудорожной активности соединений судили по предупреждению клонических судорог при подкожном введении коразола в дозе 90 мг/кг [10]. Вещества вводили внутривентриально в дозах 50-150 мг/кг во взвеси с карбоксиметилцеллюлозой с твин-80 за 45 мин до введения коразола. Контрольным животным вводили эмульгатор. Для каждой дозы использовали по 5 животных. Изучено также миорелаксантное действие соединений в указанных дозах. Миорелаксацию исследовали по тесту "вращающегося стержня" в опытах на мышах [10]. Статистическая обработка результатов с определением ЭД₅₀ (противосудорожный эффект у 50% животных) проводили методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу [11].

В изученных дозах соединения проявляют слабое противосудорожное действие. Они предупреждают коразоловые клонические судороги у 20-40% животных. При этом соединения не обладают побочными миорелаксантными свойствами.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "UR-20" (в вазелиновом масле), спектры ЯМР ¹H – на спектрометре Varian "Mercury 300 VX" с рабочей частотой 300, 077 МГц для ¹³C в растворителе ДМСО-*d*₆ (внутренний стандарт – ТМС). Температуры плавления определены на приборе "Voetius"

2-Меркапто-3-(2-метилаллил)-7,10-диметил-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (2). Смесь 6.26 г (20 ммоль) соединения **1** [1], 2.54 г (20 ммоль) метилаллилизотиоцианата кипятили с обратным холодильником 18 ч, затем добавляли 1.84 г (33 ммоль) едкого кали в 30 мл воды и 30 мл этанола, смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь подкисляли 10% раствором соляной кислоты до слабокислой реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из абс. этанола. Выход 6.46 г (85%), т. пл. 210-215°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1585 (C=C аром), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д., Гц: 1.14-1.74 (м, 8H, C₆H₁₀); 1.82 (уш.с, 3H, CH₃C=CH₂); 2.29-2.41 (м, 2H, C₆H₁₀); 2.36 (с, 3H, CH₃); 2.54 (с, 3H, CH₃); 2.85 (с, 2H, CH₂); 4.59 (уш. с, =CH₂); 4.78 (уш. с, =CH₂); 4.90 (уш. с, 2H, N-CH₂); 6.99 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂); 7.12 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂); 11.44 (с, 1H, SH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 18.8 (CH₃), 20.5 (CH₃),

21.1 (CH₃), 21.7 (2.CH₂), 25.1 (CH₂), 29.9 (2.CH₂), 32.3 (CH₂), 36.0 (C - CH₂), 49.6 (N-CH₂), 109.3 (=CH₂), 118.9, 125.5, 129.6 (=CH), 131.7 (=CH), 131.9, 132.3, 135.5, 138.2, 144.7, 158.2, 174.3. Найдено, %: С 72.30; Н 7.66; N 7.40; S 8.44. C₂₃H₂₈N₂OS. Вычислено, %: С 72.59; Н 7.42; N 7.36; S 8.43

3-(2-Метилаллил)-2-(алкил(бензил)тио)-7,10-диметил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-оны (3a-h) (общая методика). Смесь 3.80 г (10 ммоль) соединения **2**, 0.56 г (10 ммоль) едкого кали и 60 мл абс. этанола кипятили с обратным холодильником 30 мин. Добавляли 10 ммоль алкил(бензил)галогенида и продолжали кипячение еще 8 ч. Охлаждали, приливали 10 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

3-(2-Метилаллил)-2-(этилтио)-7,10-диметил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (3a). Выход 2.68 г (75%), т. пл. 125°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1610 (C=C аром), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 1.36 (д, 3H, J 6.6, CH₃); 1.20-1.70 (м, 10H, C₆H₁₀); 1.80 (уш, 3H, CH₃C=CH₂); 2.36 (с, 3H, CH₃); 2.58 (с, 3H, CH₃); 2.85 (с, 2H, CH₂); 3.21 (с, 2H, J=7.7, S-CH₂); 4.56 (уш, 2H, N-CH₂); 4.60 (уш, 1H, =CH₂); 4.85 (уш, 1H, =CH₂); 6.92 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂); 7.03 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂). Найдено, %: С 73.44; Н 7.80; N 7.00; S 8.79. C₂₅H₃₂N₂OS. Вычислено, %: С 73.49; Н 7.89; N 6.86; S 7.85.

3-(2-Метилаллил)-2-(изопентилтио)-7,10-диметил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (3b). Выход 3.82 г (85%) т. пл. 95°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1610 (C=C аром), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 0.93 (д, 6H, J 6.6, 2.CH₃); 1.20-1.76 (м, 9H, 4.CH₂ и CH); 1.80 (уш, 3H, CH₃C=CH₂); 2.36 (с, 3H, CH₃); 2.45 (тд, 2H, J=13.0, 4.0, CH₂, C₆H₁₀); 2.58 (с, 3H, CH₃); 2.85 (с, 2H, CH₂); 3.21 (т, 2H, J=7.7, S-CH₂); 4.56 (уш, 2H, N-CH₂); 4.60 (уш, 1H, =CH₂); 4.85 (уш, 1H, =CH₂); 6.92 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂). 7.03 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂). Спектр ЯМР ¹³C δ , м. д.: 19.0, 19.9, 21.7, 21.7, 23.2, 25.2, 27.0, 28.9, 29.8, 32.1, 36.3, 36.9, 47.7, 110.6, 123.0, 129.5, 130.6, 131.5, 133.2, 135.3, 137.9, 154.5, 156.7, 159.3. Найдено, %: С 74.50; Н 8.62; N 6.34; S 5.69. C₂₈H₃₈N₂OS. Вычислено, %: С 74.62; Н 8.50; N 6.22; S 5.71.

Метилловый эфир 2-(7,10-диметил-3-(2-метилаллил)-4-оксо-4,6-дигидро-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан-2-илтио]уксусной кислоты. (3c). Выход 3.52 г (78%), т. пл. 105°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1610 (C=C аром), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 1.47-1.53 (м, 10H, C₆H₁₀); 1.82 (3уш, H, CH₃C=CH₂); 2.17 (с, 3H, CH₃); 2.23 (д, 2H, J=15.0, CH₂); 2.41 (с, 3H, CH₃); 3.21 (т, 2H, J=7.7, S-CH₂); 4.56 (уш, 2H, N-CH₂); 4.60 (уш, 1H, =CH₂); 4.85 (уш, 1H, =CH₂); 6.92 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂). 7.03 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂). Найдено, %: С 69.10; Н 7.22; N 6.34; S 7.19. C₂₆H₃₂N₂OS. Вычислено, %: С 69.00; Н 7.13; N 6.19; S 7.08.

2-(7,10-Диметил-3-(2-метилаллил)-4-оксо-4,6-дигидро-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан-2-илтио]ацетамид (3d). Выход 3.70 г (82%), т. пл. 190°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=C аром), 1660 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 1.22-1.76 (м, 8H, C_6H_{10}); 1.78 (уш, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$); 2.26 (с, 3H, CH_3); 2.32 (с, 3H, CH_3); 2.41-2.52 (м, 2H, C_6H_{10}); 2.87 (с, CH_2); 4.38 (с, 2H, $J=7.7$, S- CH_2); 4.55 (уш, 2H, N- CH_2); 4.61 (уш, 1H, $=\text{CH}_2$); 4.85 (уш, 1H, $=\text{CH}_2$); 6.92-7.06 (м, 2H, C_6H_2); 7.19 (уш, 2H, NH_2). Найдено, %: C 68.50; H 7.22; N 9.54; S 7.39. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 68.62; H 7.14; N 9.60; S 7.33.

2-(2,5-диметилбензилтио)-7,10-диметил-3-(2-метилаллил)-3H-спиро[бензо[h]хинолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (3e). Выход 3.45 г (79%), т. пл. 120°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1610 (C=C аром), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 1.22-1.76 (м, 8H, C_6H_{10}); 1.78 (уш, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$); 2.26 (с, 3H, CH_3); 2.32 (с, 3H, CH_3); 2.41-2.52 (м, 2H, C_6H_{10}); 2.87 (с, CH_2); 4.38 (с, 2H, $J=7.7$, S- CH_2); 4.55 (уш, 2H, N- CH_2); 4.61 (уш, 1H, $=\text{CH}_2$); 4.85 (уш, 1H, $=\text{CH}_2$); 6.92 (д, 1H, $J=7.8$, C_6H_2); 7.04 (д, 1H, $J=7.8$, C_6H_2); Спектр ЯМР ^{13}C δ , м. д.: 18.1, 19.0, 19.9, 20.2, 21.7, 23.4, 29.8, 32.1, 34.3, 36.3, 47.7, 110.6, 123.2, 128.2, 129.5, 129.9, 130.4, 130.6, 130.6, 131.5, 131.7, 133.1, 133.2, 134.7, 135.3, 137.9, 154.6, 156.7, 159.2. Найдено, %: C 77.10; H 7.52; N 5.54; S 6.39. $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 77.07; H 7.68; N 5.62; S 6.43.

3-(2-Метилаллил)-2-(аллилтио)-7,10-диметил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (3f). Выход 3.57 г (85%), т. пл. 110°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=C аром), 1660 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 1.20-1.75 (м, 8H, 4H $_2$, C_6H_{10}); 1.80 (уш, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$); 2.36 (с, 3H, CH_3); 2.45 (тд, 2H, $J=13.1$, 4.2, CH_2 , C_6H_{10}); 2.57 (с, 3H, CH_3); 2.85 (с, 2H, CH_2); 3.90 (тд, 2H, $J=6.9$, 1.3, S- CH_2); 4.57 (уш, 2H, N- CH_2); 4.62 (уш, 1H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$); 4.87 (уш, 1H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$); 5.13 (дк, 1H, $J=10.0$, 1.3, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.29 (дк, 1H, $J=16.9$, 1.3, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.89 (ддт, 1H, $J=16.9$, 10.0, 6.9, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.92 (д, 1H, $J=7.8$, C_6H_2). 7.04 (д, 1H, $J=7.8$, C_6H_2). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м. д.: 19.0, 19.9, 21.7 (2. CH_2), 23.3, 25.2, 29.8 (2. CH_2), 32.1, 33.5, 36.3, 47.7, 110.7, 118.2, 123.1, 129.5, 130.5, 130.6, 131.5, 131.9, 133.2, 135.3, 137.9, 154.5, 156.1, 159.2. Найдено, %: C 72.30; H 7.70; N 7.50; S 8.59. $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 72.59; H 7.42; N 7.36; S 8.43.

3-(2-Метилаллил)-2-(метилаллилтио)-7,10-диметил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (3g). Выход 3.25 г (75%), т. пл. 140°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C=C аром), 1660 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., $\Gamma\upsilon$: 1.20-1.74 (м, 8H, C_6H_{10}); 1.81 (уш, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$); 1.82 (уш, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$); 2.36 (с, 3H, CH_3); 2.45 (тд, 2H, $J=13.0$, 4.0, CH_2 , C_6H_{10}); 2.57 (с, 3H, CH_3); 2.85 (с, 2H, CH_2); 3.91 (уш, 2H, S- CH_2); 4.59 (уш, 2H, N- CH_2); 4.62 (уш, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.88 (уш, 1H, $=\text{CH}_2$); 5.00 (уш, 1H, $=\text{CH}_2$); 6.92 (д, 1H, $J=7.8$, C_6H_2); 7.04 (д, 1H, $J=7.8$, $=\text{CH}_2$); Спектр ЯМР ^{13}C δ , м. д.: 19.0, 19.9, 21.0, 21.7 (2. CH_2),

23.3, 25.2, 29.8 (2.CH₂), 32.1, 36.3, 37.6, 47.7, 110.6, 114.6, 114.7, 123.1, 129.5, 130.5, 130.6, 131.5, 133.1, 135.3, 137.9, 138.7, 154.4, 156.3, 159.3. Найдено, %: С 74.50; Н 7.0; N 6.36; S 7.40. C₂₇H₃₄N₂OS. Вычислено, %: С 74.61; Н 7.88; N 6.45; S 7.38.

3-(2-Метилаллил)-2-(бензилтио)-7,10-диметил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (3h). Выход 5.98 г (85%), т. пл. 120°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C аром), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 1.22-1.74 (м, 8H, C₆H₁₀); 1.82 (уш, 3H, CH₃C=CH₂); 1.84 (уш, 3H, CH₃C=CH₂); 2.38 (с, 3H, CH₃); 2.47 (тд, 2H, J=7.3, 4.0, CH₂, C₆H₁₀); 2.58 (с, 3H, CH₃); 2.87 (с, 2H, CH₂); 4.38 (уш, 2H, S-CH₂); 4.59 (уш, 2H, N-CH₂); 4.60 (уш, 1H, CH=CH₂); 4.85 (уш, 1H, =CH₂); 6.92 и 7.03 (1H и 1H, оба д, J=7.7, C₆H₂), 7.26-7.40 (м, 5H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 19.1 (CH₃), 23.6 (CH₃), 25.3 (2C, CH₂), 34.7 (2C, CH₂), 35.4 (S-CH₂), 38.6 (CH₂), 43.0, 45.6 (N-CH₂), 118 (=CH₂), 123.6, 127.0 (CH), 128.1 (2C, Ph), 128.6 (2C, Ph), 129.6 (CH), 130.4 (CH), 130.6 (CH), 130.7, 131.6, 133.3, 134.9, 136.3, 154.2, 155.8, 159.2. Найдено, %: С 76.49; Н 7.10; N 6.00; S 6.70. C₃₀H₃₄N₂OS. Вычислено, %: С 76.56; Н 7.28; N 5.95; S 6.81.

3-(2-Метилаллил)-2-гидразинил-7,10-диметил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (4). К 3.52 г (10 ммоль) соединения **2** добавляли 16 мл гидразингидрата и кипятили 15 ч. По окончании реакции осадок отфильтровывали и промывали водой. Перекристаллизовывали из абс. бутанола. Выход 3.00 г (87%), т. пл. 170°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1585 (C=C аром), 1665 (C=O), 3300-3325 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 1.25-1.36 (м, 2H), 1.55-1.68 (м, 2H), 1.74-1.88 (м, 4H, C₅H₈), 1.82 (с, 3H, CH₃), 2.27 (с, 3H, CH₃), 2.63 (с, 2H, CH₂); 2.69 (с, 3H, CH₃), 4.10 (уш, с, 2H, NH₂), 4.56 (уш, 2H, J=5.4, N-CH₂), 4.61 (дк, 1H, J=10.3, 1.3, =CH₂), 4.80 (дк, 1H, J=10.3, 1.3, =CH₂), 6.89 (д, д, 1H J=7.8) и 7.00 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂), 7.88 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: С 72.70; Н 7.69; N 15.23. C₂₂H₂₈N₄O. Вычислено, %: С 72.50; Н 7.74; N 15.37. Н 6.71; N 18.65.

1-Меркапто-4-(2-метилаллил)-8,11-диметил-4H-спиро[бензо[h][1,2,4]триазол-[4,3-а]хиназолин-6,1'-циклогексан]-5(7H)-он (5). Смесь 3.64 г (10 ммоль) соединения **4**, 11 мл пиридина и 11 мл сероуглерода кипятили в течение 18 ч. После удаления растворителя осадок перекристаллизовывали из бутанола. Выход 2.97 г (76%), т. пл. 250°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1600 (C=C аром), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 0.20-0.90 (м, 1H, C₆H₁₀); 1.09-1.57 (м, 5H, C₆H₁₀); 1.66-1.77 (м, 3H, C₆H₁₀); 1.80 (уш, 3H, CH₃C=CH₂); 2.17 (с, 3H, CH₃); 2.23 (д, J=15, CH₂); 2.41 (с, 3H, CH₃); 3.14-3.25 (м, 1H, C₆H₁₀); 3.56 (д, J=15, CH₂); 4.45 (уш. д, 2H, J=15.5, N-CH₂), 4.62 (уш. д, 2H, J=15.5, N-CH₂); 4.75 (уш, 1H, =CH₂); 4.87 (уш, 1H, =CH₂); 6.88 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂); 7.10 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂); 13.68 (с, 1H, SH). Найдено, %: С 67.79;

H 6.36; N 13.77; S 7.57. C₂₃H₂₆N₄OS. Вычислено, %: C 67.95; H 6.45; N 13.78; S 7.89.

4-(2-Метилаллил)-8,11-диметил-4H-спиро[бензо[h][1,2,4]триазол[4,3-a]хиназолин-6,1'-циклогексан]-5(7H)-он (6). Смесь 3.64 г (10 ммоль) соединения **4** и 12 мл ортомуравьиного эфира кипятили в течение 20 ч. После удаления растворителя осадок перекристаллизовывали из бутанола. Выход 2.80 г (78%), т. пл. 245°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1605 (C=C аром), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 1.22-1.73 (м, 8H, C₅H₈); 1.84 (с, 3H, CH₃); 2.34 (с, 3H, CH₃); 2.58 (с, 3H, CH₃); 2.82 (уш. с, 2H, CH₂); 4.26 (уш. д, 2H, J=5.4, N-CH₂), 4.61 (уш, 1H, =CH₂); 4.85 (уш, 1H, =CH₂); 6.97 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂); 7.10 (д, 1H, J=7.8, C₆H₂); 8.65 (с, 1H, =CH). Найдено, %: C 73.52; H 7.34; N 15.00. C₂₃H₂₆N₄O. Вычислено, %: C 73.77; H 7.00; N 14.96.

3-(2-Метилаллил)-7,10-диметил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (7). Смесь 3.64 г (10 ммоль) соединения **4**, 1.68 г (30 ммоль) КОН и 30 мл абс. этанола кипятили в течение 8 ч. По окончании реакции добавляли соляную кислоту до слабокислой реакции. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Перекристаллизовывали из абс. этанола. Выход 5.98 г (85%), т. пл. 135°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=C аром), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., Гц: 1.20-1.74 (м, 8H, C₆H₁₀); 1.82 (уш, 3H, CH₃C=CH₂); 1.84 (уш, 3H, CH₃C=CH₂); 2.38 (с, 3H, CH₃); 2.47 (тд, 2H, J=7.3, 4.0, CH₂, C₆H₁₀); 2.58 (с, 3H, CH₃); 2.87 (с, 2H, CH₂); 4.59 (уш, 2H, N-CH₂); 4.60 (уш, 1H, =CH₂); 4.85 (уш, 1H, =CH₂); 6.92 и 7.03 (1H и 1H, оба д, J=7.7, C₆H₂). Найдено, %: C 79.49; H 7.81; N 8.00. C₂₂H₂₆N₂O. Вычислено, %: C 79.00; H 7.84; N 8.38.

**2-ՄԵՐԿԱԳՏՈՆ-3-ՄԵԹԻԼԱԼԻԼ-7,10-ԳԻՄԵԹԻԼ-3 H-ՍՊԻՐՈ-
[ԲԵՆՆԶՈ[h]ԽԻՆՆԱԶՈԼԻՆ-5,1'-ՑԻԿԼՈՆԵԲՍԱՆ]-4(6H)-ՈՆԻ ՍԻՆԹԵԶԸ
ԵՎ ՆՐԱ ՈՐՈՇ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ**

**Ն. Պ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ,
Ա. Ս. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ**

4'-Ամինո-5',8'-դիմեթիլ-1'H-սպիրո[ցիկլոհեքսան-1,2-նավթալին]-3'-կարբոնաթթվի էթիլ էսթերի փոխազդեցությամբ մեթիլալիլիդոթիոցիանատի հետ սինթեզվել է 2-մերկատոն-3-մեթիլալիլ-7,10-դիմեթիլ-3H-սպիրո[բենզո[h]խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեքսան]-4(6H)-ոն, որի փոխազդեցությամբ տարբեր ալիլի(բենզիլ)հալոիդների հետ ստացվել են սպիրո[բենզո[h]խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեքսան]-4(6H)-ոնի նոր ածանցյալներ, իսկ հիդրազինհիդրատի հետ՝ 3-(2-մեթիլալիլ)-2-հիդրազինիլ-7,10-դիմեթիլ-3H-սպիրո[բենզո[h]խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեքսան]-4(6H)-ոն, որի հիման վրա սինթեզվել են բենզոլի օդակուժ մեթիլ տեղակալիչներ պարունակող սպիրոբենզո[h]-խինազոլինի և տրիազոլի ածանցյալներ:

SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF 2-MERCAPTO-3-METHYLALLIL-7,10-DIMETHYL-3H-SPIRO[BENZO[h]QUINAZOLINE-5,1'-CYCLOHEXAN]-4(6H)-ONE

N. P. GRIGORYAN, A. I. MARCOSYAN, A. S. GRIGORYAN and R. G. PARONIKYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyun Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nver-55@mail.ru

Literature data show that the derivatives of spirobenzo[h]quinazolines possess antitumor and psychotropic properties; therefore obtaining new functional and heterocyclic derivatives on their basis is of interest. It was expedient to synthesize similar spirobenzo[h]quinazoline compound 2-mercapto-3-methylallil-7,10-dimethyl-3H-spirobenzo[h]quinazoline-5,1'-cyclohexan]-4(6H)-one containing benzyl group at position 3 and cyclohexane moiety and to carry out series of transformations based thereon. On the basis of ethyl ester of 4'-amino-5',8'-dimethyl-1'H-spiro-[cyclohexane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylic acid a method for the synthesis of 2-mercapto-3-methylallil-7,10-dimethyl-3H-spirobenzo[h]quinazoline-5,1'-cyclohexan]-4(6H)-one was developed.

By reaction of the latter a variety of alkyl(benzyl)halides, a new series of benzo[h]quinazolines containing a 3-methylallil group at the third position and methyl substituents in the benzene ring were synthesized. In order to obtain new heterocyclic systems containing spirobenzo[h]quinazoline fragment, ethyl ester of 4'-amino-5',8'-dimethyl-1'H-spiro[cyclohexane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylic acid interacted with 3-methylallilisothiocyanate. It should be noted that the 3-methylallilisothiocyanate is formed using thioureido compounds, alkaline hydrolysis of which results in 2-mercapto-3-methylallil-7,10-dimethyl-3H-spirobenzo[h]quinazoline-5,1'-cyclohexan]-4(6H)-one, with 3-methylallilisothiocyanate under heating for 18 hours. Intramolecular cyclization takes place to give 2-mercapto-3-methylallil-7,10-dimethyl-3H-spirobenzo[h]quinazoline-5,1'-cyclohexan]-4(6H)-one. This is apparently due to the intramolecular proton transfer to a carbonyl group while splitting off ethanol under prolonged heating.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Маркосян А.И., Диланян С.В., Сукасян Р.С., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т. // Хим.-фарм. ж., 2008, т. 42, № 3, с. 18. // A. I. Markosyan, S. V. Dilanyan, R. S. Sukasyan, F. G. Arsenyan, B. T. Garibdjanyan. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2008, v. 42, №3, p. 118.
- [2] Duch D., Dev S., Banks I.K., Dicerson S., Ferone R., Heath L., Humphrees J., Knick V. // Cancer Res., 1993, v. 53, №4, p. 810.
- [3] Hanlon M., Ferone R. // Cancer Res., 1996, v. 56, № 14, p. 3301.
- [4] Gmeiner W.H. // Current Med. Chemistry, 2005, v. 12, p. 191.
- [5] Bruno O., Schenone S., Ranise A. // Pharmacology, 1999, v. 54, p. 95.
- [6] Takaji K., Hideki H., Hirota T., Ohmori Sh., Ramoto M. // Chem. Pharm. Bull., 1975, v. 9, p. 23 (C.A. 1976, 84, 5232w).
- [7] Григорян Н.П., Тарзян Л.А., Маркосян А.И., Пароникян Р.Г., Сукасян Р.С. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, № 1-2, с. 160.
- [8] Григорян Н.П., Маркосян А.И., Пароникян Р.Г., Сукасян Р.С. // Хим.-фарм. ж., 2017, т.51, №8, с. 3 // N. P. Grigoryan, A. I. Markosyan, R. G. Paronikyan. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2017, v. 51, № 8, p. 635.
- [9] Горкин В.З. Методы, основанные на измерении освобожденного аммиака. 1981, с. 34.
- [10] Бельный М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 1963, с. 81.
- [11] Vogel H.G., Vogel W.H. Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays, Springer, Berlin and New-York. 2008, p. 569.