

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

DOI: 10.54503/0515-9628-2022.75.3-294

СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ 5,5-ДИМЕТИЛ-3-ПРОПИЛ-2-ТИОКСО-2,3,5,6- ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИН-4(1H)-ОНА И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А. И. МАРКОСЯН, А. С. БАГДАСАРЯН, А. С. АЙВАЗЯН,
С. А. ГАБРИЕЛЯН, М. Ю. ДАНГЯН, А. Г. АРАКЕЛЯН

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

Поступило 19.09.2022

На базе этил 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата (аминоэфир) разработан метод синтеза 5,5-диметил-3-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-она (тиоксобензохиназолин), который в щелочной среде алкилирован галогенидами различного строения, что привело к получению 2-алкилтио-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидро-бензо[h]хиназолин-4(3H)-онам. Конденсацией тиоксобензохиназолина с гидразин гидратом и 2-этанолмином синтезированы 2-гидразинил-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидро-бензо[h]хиназолин-4(3H)-он и 2-[(2-гид-роксизтил)амино]-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он, соответственно. Изучены антибактериальные свойства синтезированных соединений. В результате исследований установлено, что изученные соединения обладают слабой или умеренной антибактериальной активностью.

Библ. ссылок 30, табл. 1, схема 1.

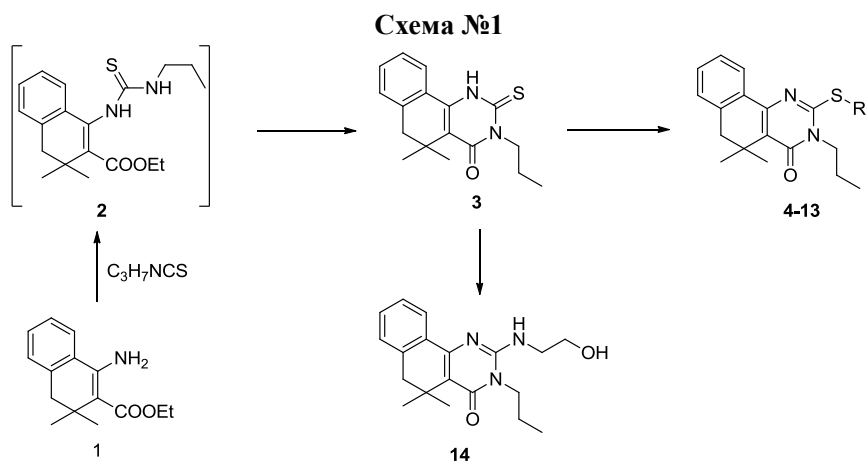
Ключевые слова: аминоэфир, бензо[h]хиназолин, алкилирование, конденсация, антибактериальная активность

Имеющиеся в литературе сообщения о бензо[h]хиназолиновых соединениях показывают, что они обладают ценными биологическими свойствами [1-18]. В частности, производные указанного класса соединений проявляют противоопухолевые, антибактериальные, противогрибковые,

противовирусные, психотропные свойства. Сведения о 3-замещённых 5,5-диметил-бензо[*h*]хиназолинах ограничиваются нашими работами, результаты которых указывают на перспективность исследований в этой области [19-29]. В представленной работе приводятся данные о синтезе, некоторых превращениях и антибактериальной активности 5,5-диметил-3-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хи-назолин-4(1*H*)-она.

1-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (аминоэфир) [19] в среде низкокипящих спиртов (метанол, этанол, изопропанол) введен во взаимодействие с пропилизотиоцианатом. Выявлено, что лучшие выходы получаются при проведении реакции при температуре кипения растворителя. При проведении реакции в течение 18-20 часов образовавшаяся тиомочевина **2** в условиях реакции частично циклизуется в 5,5-диметил-3-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-он (**3**) (в соотношении 1:1).

Для повышения выхода соединения **3** полученную смесь обрабатывают раствором едкого кали, что приводит к получению тиоксобензохиназолина **3** с выходом 40 %. Изучено алкилирование тиоксобензохиназолина **3** в присутствии едкого кали с галогенидами различного строения в среде абсолютного этанола, что приводит к образованию 2-алкилтио-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов **4-13** с выходами 48-83 %. Конденсацией тиоксобензохиназолина **3** с избытком 2-аминоэтанола получен 2-(2-гидроксиэтиламино)-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (**14**).



4. R= Me: 5. R= Et: 6. R= Pr: 7. R= i-Pr: 8. R= Allyl: 9. R= Bu: 10. R= Bz: 11. R= 4-CH₂C₆H₄CH₂: 12. R= 4-ClC₆H₄CH₂: 13. R= CH₂COOC₂H₅.

Антибактериальную активность синтезированных соединений изучают методом “диффузии в агаре” при микробной нагрузке 20 млн мик-

робных тел на 1 мл среды. В качестве тест-объектов используют грам-положительные стафилококки (St. aureus 209p, Bac.subtilisATCC-6633) и грамотрицательные палочки (Sh. Flexneri 6858, E. coli 0-55) [30]. Данные об антибактериальной активности синтезированных соединений приведены в таблице:

Таблица 1

Данные антибактериальной активности синтезированных соединений

№ соедин.	St. aureus 209 p	Bac. subtilis ATCC-6633	Sh. Flexneri 6858	E. coli 0-55
3	12	17	0	12
4	0	15	10	10
5	0	0	0	0
6	15	10	10	13
7	0	0	13	13
8	10	13	13	13
9	0	0	13	14
10	0	14	14	14
11	14	15	14	15
12	12	16	15	15
13	14	13	15	15
14	12	15	13	17
Фуразолидон	25	24	24	24

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений от сняты на спектрофотометре «FT-IR NEXUS» в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H (300 MHz, ДМСO-d₆/CCl₄ 1/3) и ^{13}C (75 MHz, ДМСO-d₆/CCl₄ 1/3) зарегистрированы на приборе «Varian Mercury-300», внутренние стандарты - ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявитель - пары йода.

5,5-Диметил-3-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хинолин-4(1H)-он (3). Смесь 24.53 г (100 ммоль) этил 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата [19], 150 мл этанола и 10.1 г (100 ммоль) пропилизотиоцианата оставляют при комнатной температуре на 10 ч, затем кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч, к реакционной смеси добавляют раствор 11.2 г (200 ммоль) гидроксида калия в 70 мл воды и кипятят ещё 4 ч. Охлаждают и подкисляют 10 % соляной кислотой до pH=3.0-3.5. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают. Выход 12.0 г (40 %), т. пл. 188-190 °C (EtOH), R_f 0.63 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1571 (C = C Ar), 1622 (C = C), 1679 (C = O), 3200 (NH). **Спектр ЯМР ^1H :** 1.00 (3H, т, J= 7.4, CH₃ Pr); 1.27 (6H, с, Me₂); 1.68-1.82 (2H, м, CH₂ Pr); 2.72 (2H, с, 6-CH₂); 4.25-4.32 (2H, м, NCH₂); 7.16-7.21 (1H, м, Ar); 7.24-7.39 (2H, м, Ar); 7.39-7.45 (2H, м, Ar); 7.91-7.98 (1H, м, Ar); 11.81 (1H, шс, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C : 10.9 (CH_3 Pr); 19.1 (CH_2 Pr); 25.0 (Me_2); 32.6 ($\underline{\text{CMe}}_2$); 44.4 (6-CH_2); 47.0 (NCH_2); 116.7, 124.6 (CH); 125.1, 126.1 (CH); 127.7 (CH); 130.4 (CH); 136.5; 142.5; 158.8; 175.3 ($\text{C} = \text{S}$). Найдено, %: С 68.16; Н 6.59; N 9.46; S 10.77. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 67.97; Н 6.71; N 9.32; S 10.67.

2-Алкилтио-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-оны 4-13 (общая методика). В реакционную колбу с обратным холодильником помещают смесь 2.10 г (7 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **3**, 0.45 г (8 ммоль) гидроксида калия, 30 мл абс. этанола и кипятят 10 мин, затем добавляют 8 ммоль алкилгалогенида и продолжают кипячение еще 12 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 20 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и сушат на воздухе.

5,5-Диметил-2-метилтио-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (4). Выход 1.80 г (86 %), т. пл. 121-123 °C (EtOH), R_f 0.58 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1604, 1617 ($\text{C}=\text{C}$ Ar), 1652 ($\text{C}=\text{O}$). **Спектр ЯМР ^1H :** 1.02 (3*H*, т, $J = 7.4$, CH_3 Pr); 1.33 (6*H*, с, Me_2); 1.69-1.84 (2*H*, м, CH_2 , Pr); 2.68 (3*H*, с, SCH_3); 2.74 (2*H*, с, 6- CH_2); 3.89-3.95 (2*H*, м, NCH_2); 7.11-7.16 (1*H*, м, Ar); 7.21-7.32 (2*H*, м, Ar); 8.03-8.08 (1*H*, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C :** 10.9 (CH_3 Pr); 14.2 (SCH_3); 20.5 (CH_2 Pr); 25.5 (Me_2); 32.9 ($\underline{\text{CMe}}_2$); 44.2 (6-CH_2); 45.1 (NCH_2); 120.3, 124.7 (CH); 125.9 (CH); 127.2 (CH); 129.4 (CH); 131.7; 136.2; 150.6; 158.3; 159.9. Найдено, %: С 68.93; Н 7.18; N 8.75; S 10.06. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 68.75; Н 7.05; N 8.91; S 10.20.

5,5-Диметил-3-пропил-2-этилтио-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (5). Выход 1.96 г (85 %), т. пл. 95-97 °C (EtOH), R_f 0.56 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1604 ($\text{C} = \text{C}$ Ar), 1648 ($\text{C} = \text{O}$). **Спектр ЯМР ^1H :** 1.02 (3*H*, т, $J = 7.4$, CH_3 Pr); 1.33 (6*H*, с, Me_2); 1.49 (3*H*, т, $J = 7.3$, CH_3 Et); 1.69-1.82 (2*H*, м, CH_2 , Pr); 2.75 (2*H*, с, 6- CH_2); 3.30 (2*H*, к, $J = 7.3$, SCH_2); 3.86-3.94 (2*H*, м, NCH_2); 7.11-7.16 (1*H*, м, Ar); 7.21-7.32 (2*H*, м, Ar); 7.98-8.03 (1*H*, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C :** 10.8 (CH_3 Pr); 13.7 (CH_3 Et); 20.5 (CH_2 Pr); 25.5 (Me_2); 25.6 (SCH_2); 32.9 ($\underline{\text{CMe}}_2$); 44.2 (6-CH_2); 45.0 (NCH_2); 120.3, 124.4 (CH); 125.9 (CH); 127.2 (CH); 129.4 (CH); 131.8; 136.3; 150.6; 157.9; 159.9. Найдено, %: С 69.59; Н 7.52; N 8.38; S 9.90. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 69.47; Н 7.36; N 8.53; S 9.76.

5,5-Диметил-2-изопропилтио-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (7). Выход 1.74 г (73 %), т. пл. 103-105 °C (EtOH), R_f 0.58 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1602 ($\text{C}=\text{C}$ Ar), 1661 ($\text{C}=\text{O}$). **Спектр ЯМР ^1H :** 1.02 (3*H*, т, $J = 7.4$, CH_3 Pr); 1.33 (6*H*, с, Me_2); 1.52 (6*H*, д, $J = 6.8$, 2 CH_3 i-Pr); 1.67-1.81 (2*H*, м, CH_2 Pr); 2.75 (2*H*, с, 6- CH_2); 3.84-3.91 (2*H*, м, NCH_2); 4.14 (1*H*, сп, $J = 6.8$, CH i-Pr); 7.11-7.16 (1*H*, м, Ar); 7.21-7.32 (2*H*, м, Ar); 7.95-8.00 (1*H*, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C :** 10.8 (CH_3

Pr); 20.4 (CH₂ Pr); 22.2 (2CH₃ i-Pr); 25.5 (Me₂); 32.9 (CMe₂); 36.9 (SCH); 44.2 (6-CH₂); 45.0 (NCH₂); 120.3, 124.4 (CH); 125.9 (CH); 127.3 (CH); 129.4 (CH); 131.8; 136.3; 150.7; 157.9; 159.9. Найдено, %: С 70.30; Н 7.55; N 8.37; S 9.47. C₂₀H₂₆N₂OS. Вычислено, %: С 70.14; Н 7.65; N 8.18; S 9.36.

2-Аллилтио-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (8). Выход 2.0 г (84 %), т. пл. 86-87 °С (EtOH), R_f 0.58 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1605 (C=C Ar), 1649 (C=O). **Спектр ЯМР ¹H:** 1.02 (3H, т, J = 7.4, CH₃ Pr); 1.33 (6H, с, Me₂); 1.69-1.83 (2H, м, CH₂ Pr); 2.75 (2H, с, 6-CH₂); 3.88-3.95 (2H, м, NCH₂); 3.98 (2H, ш.д, J = 6.9, SCH₂); 5.18 (1H, ш.дд, J = 10.0;1.3, =CH₂); 5.37 (1H, дтд, J = 17.0;1.3;1.3, =CH₂); 6.02 (1H, дтд, J = 17.0;10.0;6.9, =CH); 7.11-7.16 (1H, м, Ar); 7.22-7.33 (2H, м, Ar); 7.99-8.05 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ¹³C:** 10.9 (CH₃ Pr); 20.5 (CH₂ Pr); 25.5 (Me₂); 32.9 (CMe₂); 33.9 (SCH₂); 44.2 (6-CH₂); 45.2 (NCH₂); 118.1 (=CH₂); 120.5, 124.6 (CH); 125.9 (CH); 127.3 (CH); 129.5 (CH); 131.7, 132.2 (=CH); 136.3; 150.6; 157.4; 159.9. Найдено, %: С 70.73; Н 7.28; N 8.11; S 9.56. C₂₀H₂₄N₂OS. Вычислено, %: С 70.55; Н 7.10; N 8.23; S 9.42.

2-Бутилтио-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (9). Выход 1.32 г (53 %), т. пл. 48-49 °С (EtOH), R_f 0.62 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1604 (C=C), 1663 (C=O). **Спектр ЯМР ¹H:** 1.00 (3H, т, J = 7.4, CH₃ Pr); 1.02 (3H, т, J = 7.3, CH₃ Bu); 1.33 (6H, с, Me₂); 1.47-1.60 (2H, м, CH₂ Bu); 1.68-1.87 (4H, м, 2CH₂); 2.74 (2H, с, 6-CH₂); 3.29 (2H, т, J = 7.1, SCH₂); 3.85-3.97 (2H, м, NCH₂); 7.10-7.16 (1H, м, Ar); 7.20-7.33 (2H, м, Ar); 7.95-8.01 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ¹³C:** 10.9 (CH₃ Pr); 13.2 (CH₃ Bu); 20.5 (CH₂ Pr); 21.4 (CH₂ Bu); 25.5 (Me₂); 30.4 (CH₂ Bu); 30.9 (SCH₂); 32.9 (CMe₂); 44.2 (6-CH₂); 45.1 (NCH₂); 120.3, 124.4 (CH); 125.9 (CH); 127.3 (CH); 129.4 (CH); 131.8; 136.3; 150.6; 158.0; 159.9. Найдено, %: С 70.93; Н 7.85; N 7.99; S 8.89. C₂₁H₂₈N₂OS. Вычислено, %: С 70.75; Н 7.92; N 7.86; S 8.99.

2-Бензилтио-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (10). Выход 1.80 г (66 %), т. пл. 84-86 °С (EtOH), R_f 0.57 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1600 (C=C Ar), 1668 (C=O). **Спектр ЯМР ¹H:** 1.00 (3H, т, J = 7.4, CH₃ Pr); 1.34 (6H, с, Me₂); 1.68-1.83 (2H, м, CH₂ Pr); 2.76 (2H, с, 6-CH₂); 3.87-3.95 (2H, м, NCH₂); 4.58 (2H, с, SCH₂); 7.12-7.17 (1H, м, Ar); 7.21-7.34 (5H, м, Ar); 7.39-7.45 (2H, м, Ar); 8.04-8.09 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ¹³C:** 10.8 (CH₃ Pr); 20.5 (CH₂ Pr); 25.5 (Me₂); 32.9 (CMe₂); 35.7 (SCH₂); 44.2 (6-CH₂); 45.2 (NCH₂); 120.6, 124.7 (CH); 126.0 (CH); 126.9 (CH); 127.3 (CH); 128.0 (2CH); 128.6 (2CH); 129.5 (CH); 131.7; 135.6; 136.3; 150.6; 157.7; 159.8. Найдено, %: С 73.65; Н 6.89; N 7.35; S 8.39. C₂₄H₂₆N₂OS. Вычислено, %: С 73.81; Н 6.71; N 7.17; S 8.21.

5,5-Диметил-2-[(4-метилбензил)тио]-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (11). Выход 2.40 г (85 %), т. пл. 112-114 °С (EtOH), R_f

0.55 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1604 ($\text{C}=\text{C}$ Ar), 1668 ($\text{C}=\text{O}$). **Спектр ЯМР ^1H** : 1.00 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3 Pr); 1.33 (6H, с, Me_2); 1.68-1.82 (2H, м, CH_2 Pr); 2.33 (3H, с, CH_3 - Ar); 2.75 (2H, с, 6- CH_2); 3.87-3.94 (2H, м, NCH_2); 4.52 (2H, с, SCH_2); 7.07-7.16 (3H, м, Ar); 7.21-7.33 (4H, м, Ar); 8.05-8.09 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C** : 10.8 (CH_3 Pr); 20.50 (CH_3 -20.53 (CH_2 Pr); 25.5 (5- Me_2); 32.9 (CMe_2); 35.5 (SCH_2); 44.2 (6- CH_2); 45.1 (NCH_2); 120.5, 124.7 (CH); 125.9 (CH); 127.3 (CH); 128.5 (2CH); 128.7 (2CH); 129.5 (CH); 131.7; 132.3; 136.22; 136.27; 150.6; 157.8; 159.8. Найдено, %: C 74.05; H 6.86; N 7.08; S 7.76. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 74.22; H 6.98; N 6.92; S 7.93.

5,5-Диметил-3-пропил-2-[(4-хлорбензил)тио]-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (12). Выход 2.10 г (71 %), т. пл. 115-117 °C (EtOH), R_f 0.57 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1602 ($\text{C}=\text{C}$ Ar), 1672 ($\text{C}=\text{O}$). **Спектр ЯМР ^1H** : 1.00 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3 Pr); 1.33 (6H, с, Me_2); 1.67-1.82 (2H, м, CH_2 Pr); 2.75 (2H, с, 6- CH_2); 3.86-3.94 (2H, м, NCH_2); 4.56 (2H, с, SCH_2); 7.12-7.17 (1H, м, Ar); 7.22-7.33 (2H, м, Ar); 7.26-7.31 (2H, м, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.40-7.45 (2H, м, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 8.00-8.05 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C** : 10.8 (CH_3 Pr); 20.5 (CH_2 Pr); 25.5 (Me_2); 32.9 (CMe_2); 34.6 (SCH_2); 44.1 (6- CH_2); 45.2 (NCH_2); 120.7, 124.6 (CH); 126.0 (CH); 127.3 (CH); 128.1 (2CH); 129.6 (CH); 130.1 (2CH); 131.6; 132.5; 134.8; 136.3; 150.6; 157.4; 159.8. Найдено, %: C 67.90; H 5.76; Cl 8.49; N 6.44; S 7.65. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 67.83; H 5.93; Cl 8.34; N 6.59; S 7.54.

Этил 2-[(5,5-диметил-4-оксо-3-пропил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)тио]ацетат (13). Выход 1.30 г (48 %), т. пл. 84-86 °C (EtOH), R_f 0.57 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1602 ($\text{C}=\text{C}$ Ar), 1664 ($\text{C}=\text{O}$), 1741 ($\text{C}=\text{O}$ сл.эфир). **Спектр ЯМР ^1H** : 1.05 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3 Pr); 1.27 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3 Et); 1.32 (6H, с, Me_2); 1.73-1.87 (2H, м, CH_2 Pr); 2.74 (2H, с, 6- CH_2); 3.90-3.99 (2H, м, NCH_2); 4.03 (2H, с, SCH_2); 4.15 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 7.10-7.15 (1H, м, Ar); 7.21-7.32 (2H, м, Ar); 7.97-8.02 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C** : 10.9 (CH_3 Pr); 13.6 (CH_3 Et); 20.5 (CH_2 Pr); 25.5 (Me_2); 32.9 (CMe_2); 33.4 (SCH_2); 44.1 (6- CH_2); 45.4 (NCH_2); 60.7 (OCH_2); 120.6, 124.8 (CH); 125.8 (CH); 127.2 (CH); 129.5 (CH); 131.5; 136.2; 150.7; 157.0; 159.7; 167.1 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 65.08; H 6.57; N 7.42; S 8.45. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 65.26; H 6.78; N 7.25; S 8.30.

2-(2-Гидроксиэтиламино)-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (14). Смесь 3.0 г (10 ммоль) 2-тиоксобензо[h]хиназолина и 20 мл аминоэтанола кипятят в течение 20 ч и добавляют 100 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизуют из 60 % этанола. Выход 2.19 г (67 %), т.пл. 174-177 °C, R_f 0.45 (хлороформ-метанол, 6:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1606 ($\text{C}=\text{C}$ Ar), 1629 ($\text{C}=\text{N}$), 3200-3440 (OH, NH). **Спектр ЯМР ^1H** : 0.99 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3 Pr); 1.28 (6H, с, Me_2); 1.58-1.71 (2H, м, CH_2 Pr); 2.68 (2H, с, 6- CH_2); 3.56 (2H, тд, $J =$

5.4;5.4, OCH₂); 3.67 (2H, тд, $J = 5.4$; 5.2, 2-NCH₂); 3.79-3.87 (2H, м, 3-NCH₂); 4.48 (1H, т, $J = 5.4$, OH); 6.63 (1H, ш.т, $J = 5.2$, 2-NH); 7.04-7.11 (1H, м, Ar); 7.17-7.25 (2H, м, Ar); 7.97-8.04 (1H, м, Ar). *Спектр ЯМР ¹³C*: 10.9 (CH₃ Pr); 20.0 (CH₂ Pr); 26.1 (Me₂); 32.7 (CMe₂); 38.9 (2-NCH₂); 41.0 (6-CH₂); 44.0 (2-NCH₂); 44.9 (3-NCH₂); 60.0 (OCH₂); 113.6, 124.7 (CH); 125.6 (CH); 126.9 (CH); 128.7 (CH); 132.9; 136.5; 151.6; 151.8; 160.8. Найдено, %: C 69.58; H 7.88; N 12.99. C₁₉H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: C 69.70; H 7.70; N 12.83.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке РА в рамках научного проекта № 21Т-1D061

**5,5-ԴԻՄԵԹԻԼ-3-ՊՐՈՊԻԼ-2-ԹԻՕՔՍՈ-2,3,5,6-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՔԵՆԶՈ[Կ]
ԽԻՆԱԶՈԼԻՆ-4(1H)-ՈՆԻ ՍԻՆԹԵԶԸ, ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ ԵՎ ՍՏԱՑՎԱԾ
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱԿԱՄԱՆՐԷԱՑԻՆ ՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

**Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԲԱԳԴԱՍԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՅՎԱԶՅԱՆ,
Ս. Հ. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Մ. Յ. ԴԱՆԿՅԱՆ, Հ. Հ. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ**

1-Ամինո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնափալին-2-կարբօքսիլատի (ամինոէթեր) հիման վրա մշակվել է 5,5-դիմեթիլ-3-պրոպիլ-2-թիօքսո-2,3,5,6-տետրահիդրոքենզո[հ]խինազոլին-4(1H)-ոնի (թիօքսոքենզոխինազոլին) սինթեզի եղանակ: Վերջինս հիմնային միջավայրում ակտիվացվել է տարբեր կառուցվածքների հալոգենիդներով, ինչը բերել է 2-ակտիլիթիո-5,5-դիմեթիլ-3-պրոպիլ-5,6-դիհիդրոքենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոնների: Թիօքսոքենզոխինազոլինի կոնդենսումով 2-էթանոլամինի հետ սինթեզվել է 2-(2-հիդրօքսիէթիլամինո)-5,5-դիմեթիլ-3-պրոպիլ-5,6-դիհիդրոքենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոն: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակամանրէային հատկությունները: Կենսաբանական հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ միացություններն ունեն թույլից չափավոր հակամանրէային ակտիվություն:

SYNTHESIS, TRANSFORMATIONS OF 5,5-DIMETHYL-3-PROPYL-2-THIOXO-2,3,5,6-TETRAHYDROBENZO[h]QUINAZOLINE-4(1H)-ONE AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF THE OBTAINED COMPOUNDS

**A. I. MARKOSYAN, A. S. BAGHDASARYAN, A. S. AYVAZYAN,
S. H. GABRIELIAN, M. YU. DANGHYAN AND H. H. ARAKELYAN**

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

1-Amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-naphthalene-2-carboxylate (aminoether) in the medium of low-boiling alcohols (methanol, ethanol, isopropanol) was reacted with propyl isothiocyanate. It was found that the best yields were obtained when the reaction was carried out at the boiling point of the solvent. When the reaction is carried out for 18-20 hours, the formed ethyl 3,3-dimethyl-1-(3-propylthioureido)-3,4-dihydronaphthalene-2-

carboxylate under the reaction conditions is partially cyclized to 5,5-dimethyl-3-propyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazoline-4(1H)-one (thioxobenzoquinazoline) in a 1:1 ratio. To increase the yield of thioxobenzoquinazoline, the resulting mixture was treated with a solution of caustic potash, which led to the production of thioxoquinazoline with a yield of 40%. The alkylation of thioxobenzoquinazoline in the presence of caustic potash with halides of various structures in absolute ethanol led to 2-alkylthio-5,5-dimethyl-3-propyl-5,6-dihydro-benzo[h]quinazoline-4(3H)-ones with yields of 48-83%. As a result of condensation of thioxobenzoquinazoline with 2-aminoethanol in excess of the amine, 2-(2-hydroxyethylamino)-5,5-dimethyl-3-propyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline-4(3H)-one was synthesized. The antibacterial activity of the compounds was studied by "diffusion in agar" at a microbial load of 20 million microbial bodies per 1 ml of medium. Gram-positive staphylococci (St. Aureus 209p, Bac.subtilis) and gram-negative rods (Sh. Flexneri 6858, E. coli 0-55) were used as test objects. As a result of the research, it was found that the studied compounds had weak or moderate antibacterial activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Sati N., Kumar S., Rawat M.S. - Synthesis, structure activity relationship studies and pharmacological evaluation of 2-phenyl-3-(substituted phenyl)-3H-quinazoline-4-ones as serotonin 5-HT₂ antagonists // Ind. J. Pharm. Sci, 2009, v. 71 (5), p.p. 572-575. DOI: 10.4103/0250-474X.58185
- [2] Reddy R.S., Prasad P.K., Ahuja B.B., Sudalai A. - CuCN-Mediated Cascade Cyclization of 4-(2-Bromophenyl)-2-butenates: A High-Yield Synthesis of Substituted Naphthalene Amino Esters // J. Org. Chem., 2013, v. 78 (10), p.p. 5045-5050. DOI: 10.1021/jo400244h
- [3] Maurya H.K., Verma R., Alam S., Pandey Sh., Pathak V., Harma S., Srivastava K.K., Neg A.S., Gupta A. - Studies on substituted benzo[h]quinazolines, benzo[g]indazoles, pyrazoles, 2,6-diarylpyridines as anti-tubercular agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, v. 23, Issue 21, 1, p.p. 5844-5849. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.08.101
- [4] Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Chernyshev A.V., Metelitsa A.V., Borodkin G.S., Fedik N.S., Dyablo O.V. - 10-Dimethylamino Derivatives of Benzo[h]quinoline and Benzo[h]quinazolines: Fluorescent Proton Sponge Analogues with Opposed *peri* - NMe₂ /- N = Groups. How to Distinguish between Proton Sponges and Pseudo-Proton Sponges. // J. Org. Chem., 2016, v. 81 (3), p.p. 5574-5587. DOI: 10.1021/acs.joc.6b00917
- [5] Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Pozharskii A.F. - Tandem Synthesis of 10-Dimethylaminobenzo[h]quinazolines from 2-Ketimino-1,8-bis(dimethylamino)naphthalenes via Nucleophilic Replacement of the Unactivated Aromatic NMe₂ Group // Org. Lett., 2016, v. 18 (12), p.p. 2872-2875. DOI: 10.1039/C6RA03323G
- [6] Ramesh G., Gali R., Velpula R., Rajitha B. - Recyclable task-specific acidic ionic liquid [NMP]H₂PO₄: Microwave-assisted, efficient one-pot, two-step tandem synthesis of fused thiazolo[2,3-*b*]quinazolinone and thiazolo[2,3-*b*]quinazoline derivatives // Res. Chem. Intermed., 2016, v.42, Issue 4, p.p. 3863-3873. DOI: 10.1007/s11164-015-2249-1
- [7] Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. - A new route towards dithienoquinazoline and benzo[f]thieno[3,2-*h*]quinazoline systems using Pd-catalyzed intramolecular cyclization under microwave irradiation // ARKIVOC 2016, (iv), p.p. 204-216. DOI: 10.3998/ark.5550190.p009.623

- [9] Wei W., Li Ch., Wang T., Liu D., Zhang N. - Synthesis of polybenzoquinazolines via an intramolecular dehydration of photocyclization // *Tetrahedron*, 2016, v. 72, Issue 33, p.p. 5037-5046. DOI: 10.1016/j.tet.2016.04.080
- [10] Maurya H.K., Hasanain M., Singh S., Sarkar J., Dubey V., Shukla A., Luqman S., Khanc F., Gupta A. - Synthesis of 4-phenyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolines and their evaluation as growth inhibitors of carcinoma cells // *RSC Advances*, 2016, v. 22 (6), p.p. 18607-18618. DOI: 10.1039/C5RA24429C
- [11] Wu. L., Zh. Ch. - Synthesis and antitumor activity evaluation of novel substituted 5H-benzo [i][1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]quinazoline-6,7-diones // *RSC Advances*, 2016, v. 34 (6), p.p. 28755-28562. DOI: 10.1039/C6RA03323G
- [12] Sahoo M., Jena L., Daf S., Kumar S. - Virtual Screening for Potential Inhibitors of NS3 Protein of Zika Virus // *Genomics Inform*, 2016, v. 14 (3), p.p. 104-111. DOI: 10.5808/GI.2016.14.3.104
- [13] Gomha S.M., Abbas E.M. H., Farghaly T. - Antimicrobial Activity of Novel Tetra- and Penta-azaheterocyclic Ring Systems // *J. Het. Chem*, 2017, v. 54, p.p. 610-617. DOI: 10.1002/jhet.2632
- [14] Keshari A.K., Singh A.K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S. - p-TSA-promoted syntheses of 5H-benzo[h]thiazolo[2,3-b]quinazoline and indeno[1,2-d] thiazolo[3,2-a]pyrimidine analogs: molecular modeling and in vitro antitumor activity against hepatocellular carcinoma // *Drug Des. Devel. Ther.* 2017, v. 11, p.p. 1623-1642. DOI: 10.2147/DDDT.S136692
- [15] Ebied M.Y., Zagahary W.A., Amin K.M., Hammad Sh.F. - Synthesis and antimicrobial evaluation of some tricyclic
- [16] substituted benzo[h]quinazolines, benzo[h]quinolines and naphthaleno[d]thiazoles // *J. Adv. Pharm. Res.* 2017, v. 1 (4), p.p. 216-227. DOI: 10.21608/aprh.2017.4043
- [17] Keshari A.K., Singh A.K., Kumar U. Raj. V., Rai A., Kumar P., Kumar D., Maity B, Nath S, Prakash A, Saha S. - 5H-benzo[h]thiazolo[2,3-b]quinazolines ameliorate NDEA-induced hepatocellular carcinogenesis in rats through IL-6 downregulation along with oxidative and metabolic stress reduction // *Drug Des. Devel. Ther.*, 2017, v. 11, p.p. 2981-2995.
- [18] DOI: 10.2147/DDDT.S143075
- [19] Liqiang W., Yunxia L., Yazhen Li. - Synthesis of Spirooxindole-O-Naphthoquinone-Tetrazolo[1,5-a]Pyrimidine Hybrids as Potential Anticancer Agents // *Molecules* 2018, v. 23(9), p.p. 2330-2338. DOI: 10.3390/molecules23092330
- [20] Nowak M., Fornal E., Kontek R., Sroczynski D., Jóźwiak A., Augustowska E., Warpas A., Adamczyk M., Malinowski Z. - Synthesis of acylnaphthylamines and their applications in the formation of benzoquinazolines // *Arkivoc*, 2018, p.p. 248-265.
- [21] DOI: 10.24820/ark.5550190.p010.739
- [22] Roudbaraki S.J., Janghorban S., Ghashang M. - Green Chemistry Preparation of thiochromeno[4,3-b]pyran and benzo[h]thiazolo[2,3-b]quinazoline Derivatives using HSBM Technique over ZnAl₂O₄ Nano-Powders // *Comb. Chem. High Throughput Screening*. 2019, v. 22, Issue 6, p.p. 422-427. DOI:10.2174/1386207322666190617164617
- [23] Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А. - Синтез и превращения 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата // *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 1, с.с. 110-117.
- [24] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Ширинян В.З., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. - Некоторые превращения 5,5-диметил-2-(хлорметил)-5,6-дигидробензо[h]хинозолин-4(3H)-она // *ЖОрХ*, 2018, т. 54, с.с. 604-611 [*Russ. J. Org. Chem.* 2018, 54, 606-613]. DOI: 10.1134/S1070428018040152

- [25] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Ширинян В.З., Захаров А.В., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. - Синтез, противоопухолевая и антибактериальная активность новых производных дигидронафталина и дигидробензохиназолина // Хим.-фарм. ж., 2019, т. 53, № 1, с.с. 17-24 [Pharm.- Chem. J., 2019, 53 (1), 15-22]. DOI: 10.1007/s11094-019-01948-7
- [26] Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Shirinian V.Z., Gabrielyan S.H., Mamyany S.S., Arsenyan F.H., Avakimyan J.A., Stepanyan H.M. - Synthesis and biological activity of 5,5-dialkyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazoline-2-acetic acid derivatives // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA. 2019, v. 31, № 1, p.p. 3-8.
- [27] Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Шахбазян Г.Г., Арсенян Ф.Г. - Синтез и противоопухолевые свойства 3-замещенных 5,5-диметилбензо[h]хиназолин-4(3H)-онов // Хим.-фарм. ж. 2014, т. 47, № 12, с.с. 29-32 [Pharm.-Chem. J., 2014, 47, p.p.651–654]. DOI:10.1007/s11094-014-1025-7
- [28] Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А., Авакимян Дж. А. - Синтез и превращения 5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-она // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, № 2, с.с. 303-309.
- [29] Markosyan A.I., Torshirzad N.M., Gabrielyan S.H., Papanyan N.J., Avakimyan J.A. - Some conversions of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA, 2013, 1 (20), p.p. 17-21.
- [30] Markosyan A.I., Torshirzad N.M., Gabrielyan S.H., Mkrtchyan D.A., Stepanyan H.M., Avakimyan J.A. - Synthesis and some conversions of 9-mercapto-6,6-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h][1,2,4]triazolo[3,4-b]quinazolin-7(11H)-one // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA, 2014, 1(22), p.p. 26-32.
- [31] Маркосян А.И., Габриелян С.А., Торширзад Н.М., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. - Синтез, превращения и антибактериальные свойства 3-амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она // Хим. ж. Армении. 2014, т. 67, № 1, с.с. 124-134.
- [32] Маркосян А.И., Габриелян С.А., Торширзад Н.М., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. - Синтез, превращения и антибактериальная активность производных 5,5-диметил-3-фенэтил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-она // Хим. ж. Армении. 2014, т. 67, № 2-3, с.с. 293-304.
- [33] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. - Синтез и некоторые превращения 4'-амино-1'H-спиро [циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрила // Хим. ж. Армении. 2018, т. 71 (3), с.с. 377-388.
- [34] Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Медицина, 2012, с. 509