

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA**

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 76, № 3, 2023 Chemical Journal of Armenia

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

DOI: 10.54503/0515-9628-2023.76.3-228

**СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
3-АЛЛИЛ-5,5-ДИМЕТИЛ-2-ТИОКСО-2,3,5,6-
ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИН-4(1H)-ОНА**

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

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26. Тел: (+37410)288443,
E-mail: ashot@markosyan.am
Поступило: 28.03.23

3-Аллил-5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-он (тиоксобензохиназолин) в щелочной среде алкилирован галогенидами различного строения, что привело к получению 2-сульфанилзамещенных 3-аллил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онов. Конденсацией тиоксобензохиназолина с гидразин гидратом синтезирован 3-аллил-2-гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он, однако аналогичные реакции с 2-этаноломином и 3-пропаноламином протекали аномально с образованием 2-(2-гидроксиэтил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она и 2-(3-гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она соответственно. Взаимодействие указанного тиоксобензохиназолина, с бензиламином протекает посредством внутримолекулярной циклизации с образованием 6,6,10-триметил-9,10-дигидро-5H-бензо[h]тиазоло[2,3-b]хиназолин-7(6H)-она.

Изучены антибактериальные свойства синтезированных соединений в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В результате исследований установлено, что изученные соединения обладают антибактериальной активностью.

Библ. ссылок 25, табл. 1, схема 2

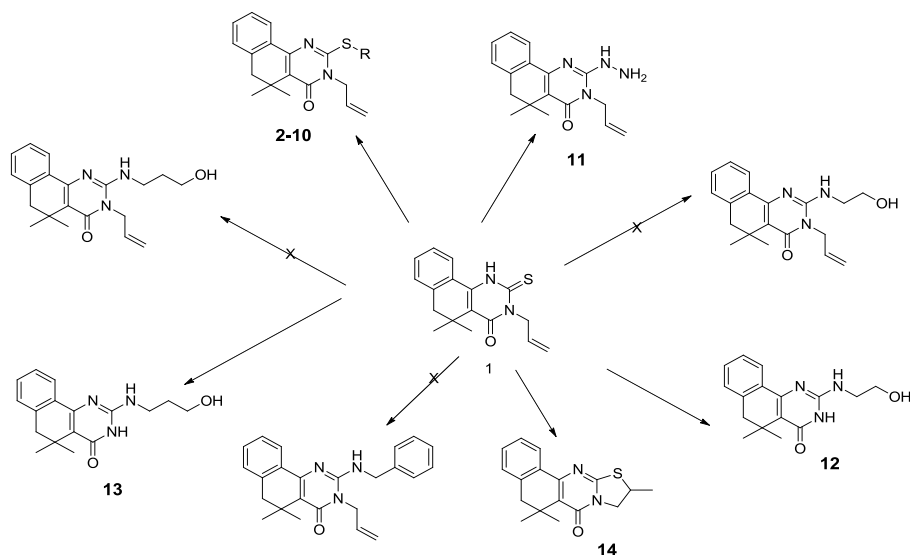
Ключевые слова: алкилирование, тиоксобензохиназолин, внутримолекулярная циклизация, сульфанилзамещенные, антибактериальная активность.

Бензо[*h*]хиназолиновые соединения обладают ценными биологическими свойствами [1-18]. Сведения о 3-замещённых 5,5-диметил-бензо[*h*]хиназолин-4-онах ограничиваются нашими работами, результаты которых указывают на перспективность исследований в этой области [19-24]. В представленной работе приводятся данные о синтезе, некоторых превращениях 3-аллил-5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она и антибактериальной активности синтезированных соединений.

Алкилирование 3-аллил-5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она (**1**) (тиоксобензохиназолин) [19] в присутствии едкого кали с галогенидами различного строения в среде абсолютного этанола привело к образованию 2-сульфанилзамещенных 3-аллил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов **2-10** с выходами 61-78%.

Изучение взаимодействия тиоксобензохиназолина **1** с аминосоединениями показало, что реакция **1** в избытке гидразина завершается в течение 4 часов с образованием 3-аллил-2-гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она (**11**) с выходом 77%. Аналогичные конденсации тиоксобензохиназолина **1** с 2-этанол амином и 3-пропанол амином при температуре кипения последних протекают аномально. Их конденсация сопровождается отщеплением аллильной группы и вместо ожидаемых 3-аллил-2-(2-гидроксиэтил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она и 3-аллил-2-(3-гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она получены продукты без аллильных групп - 2-(2-гидроксиэтил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (**12**) (соединение **12** нами было получено ранее конденсацией 5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она с 2-этанол амином [20]) и 2-(3-гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (**13**), который в настоящей работе получен и описан впервые. В результате взаимодействия соединения **1** с избытком бензиламина при температуре кипения последнего, вместо ожидаемого 3-аллил-2-бензиламино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она, был получен продукт внутримолекулярной циклизации исходного тиоксобензохиназолина - 6,6,10-триметил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7(6*H*)-он (**14**) по схеме 1.

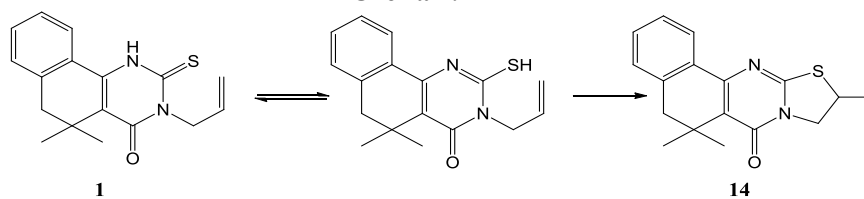
Схема 1



2. R= CH₃; 3. R= C₂H₅; 4. R= C₃H₇; 5. R= *iso*-C₃H₇; 6. R= CH₂CH₂OH; 7. R= C₄H₉; 8. R= CH₂C₆H₅; 9. R= 4-ClC₆H₄CH₂; 10. R= 4-CH₃C₆H₄CH₂.

Можно сказать, что формально происходит внутримолекулярное присоединение меркапто группы к двойной связи подобно правилу Марковникова – водород присоединяется к наиболее гидрогенизированному атому углерода. (схема 2)

Схема 2.



Антибактериальную активность синтезированных соединений изучали методом “диффузия в агаре” при микробной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В качестве тест-объектов были использованы грамположительные стафилококки (Staph. Aureus 209p, Bac.subtilis ATCC-6633) и грамотрицательные палочки (Sh.dysenteriae Flexneri 6858, E. Coli 0-55) [25]. Данные об антибактериальной активности синтезированных соединений приведены в таблице 1.

Таблица 1

Данные антибактериальной активности синтезированных соединений

№ соедин.	St. Aureus 209 p	Bac.subtilis ATCC-6633	Sh.dysenteriae Flexneri 6858	E. Coli 0-55
1	14	16	13	13
2	14	15	14	13
3	0	15	14	14
4	12	14	14	14
5	13	18	17	18
6	0	0	15	15
7	0	0	16	17
8	14	14	15	18
9	13	17	13	18
10	10	12	10	13
11	24	26	20	18
12	20	18	18	15
13	18	19	14	16
14	15	16	15	12
Фуразолидон	25	24	24	24

Среди производных 5,5-диметилбензо[*h*]хиназолина выявлено соединение **11** с выраженным антибактериальным действием, близким к активности препарата сравнения фуразолидона, что указывает на целесообразность продолжения поиска в данном ряду.

Экспериментальная часть

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

3-Аллил-5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-он (1), 3-аллил-5,5-диметил-2-метилсульфанил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (2) и 3-аллил-2-бензилсульфанил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (8) получены по [19].

2-Сульфанилзамещенные 3-аллил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-оны (3-10) (общая методика). В реакционную колбу с обратным холодильником помещают смесь 2.10 г (7 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **1**, 0.45 г (8 ммоль) гидроксида калия, 30 мл абс. этанола и кипятят 10 мин, затем добавляют 7.5 ммоль галогенида и продолжают кипячение еще 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, до-

бавляют 20 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и сушат на воздухе.

3-Аллил-5,5-диметил-2-этилсульфанил-5,6-дигидробензо[*h*]хи-назолин-4(3*H*)-он (3). Получен взаимодействием 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **1** с этил йодидом. Выход 1.4 г (61 %), т. пл. 95-97 °C, R_f 0.56 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C = C Ar), 1649 (C = O). **Спектр ЯМР ^1H** : 1.34 (6H, с, 5-Me₂); 1.48 (3H, т, $J = 7.3$, SCH₂CH₃); 2.76 (2H, с, 6-CH₂); 3.30 (2H, к, $J = 7.3$, SCH₂CH₃); 4.60 (2H, дт, $J = 5.7$, 1.4, NCH₂); 5.23 (1H, ддт, $J = 10.2$, 1.5, 1.4, =CH₂); 5.26 (1H, ддт, $J = 17.2$, 1.5, 1.4, =CH₂); 5.88 (1H, ддт, $J = 17.2$, 10.2, 5.7, =CH); 7.11-7.17 (1H, м, Ar); 7.22-7.33 (2H, м, Ar); 8.0-8.04 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C** : 13.7 (CH₃); 25.5 (5-Me₂); 25.7 (SCH₂); 32.9 (5C); 44.2 (6-CH₂); 45.4 (NCH₂); 117.9 (=CH₂); 120.3; 124.6 (CH); 125.9 (CH); 127.3 (CH); 129.5 (CH); 130.5 (=CH); 131.7; 136.3; 150.8; 158.2 (CO); 159.7 (CS). Найдено, %: C 70.08; H 6.95; N 8.42; S 9.64. C₁₉H₂₂N₂OS. Вычислено, %: C 69.90; H 6.79; N 8.58; S 9.82.

3-Аллил-5,5-диметил-2-пропилсульфанил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он(4). Получен взаимодействием 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **1** с аллил бромидом. Выход 2.0 г (78 %), т. пл. 112-114 °C, R_f 0.81 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (C = C Ar), 1652 (C = O). **Спектр ЯМР ^1H** : 1.10 (3H, т, $J = 7.3$, SCH₂CH₂CH₃); 1.34 (6H, с, 5-Me₂); 1.84 (2H, секс, $J = 7.3$, SCH₂CH₂CH₃); 2.75 (2H, с, 6-CH₂); 3.27 (2H, т, $J = 7.3$, SCH₂CH₂CH₃); 4.61 (2H, дт, $J = 5.7$, 1.4, NCH₂); 5.22 (1H, ддт, $J = 10.2$, 1.5, 1.4, =CH₂); 5.27 (1H, ддт, $J = 17.2$, 1.5, 1.4, =CH₂); 5.88 ддт (1H, $J = 17.2$, 10.2, 5.7, =CH); 7.11-7.16 м (1H, Ar); 7.22-7.33 (2H, м, Ar); 7.98-8.03 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C** : 12.9 (CH₃); 21.7 SCH₂CH₂CH₃); 25.5 (5-Me₂); 32.9 (5-C); 33.2 (SCH₂); 44.2 (6-CH₂); 45.4 (NCH₂); 117.9 (=CH₂); 120.3; 124.5 (CH); 125.9 (CH); 127.3 (CH); 129.5 (CH); 130.6 (=CH); 131.7; 136.3; 150.8; 158.3 (CO); 159.7 (CS). Найдено, %: C 70.72; H 7.34; N 8.35; S 9.24. C₂₀H₂₄N₂OS. Вычислено, %: C 70.55; H 7.10; N 8.23; S 9.42.

3-Аллил-5,5-диметил-2-изо-пропилсульфанил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (5). Получен взаимодействием 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **1** с *изо*-пропил бромидом. Выход 1.8 г (71%), т. пл. 74-75 °C, R_f 0.77 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1606 (C = C Ar), 1665 (C = O). **Спектр ЯМР ^1H** : 1.33 (6H, с, 5-Me₂); 1.52 (6H, д, $J = 6.8$, SCH(CH₃)₂); 2.76 (2H, с, 6-CH₂); 4.14 (1H, сеп, $J = 6.8$, SCH(CH₃)₂); 4.58 (2H, дт, $J = 5.7$, 1.4, NCH₂); 5.21 (1H, ддт, $J = 10.2$, 1.5, 1.4, =CH₂); 5.26 (1H, ддт, $J = 17.2$, 1.5, 1.4, =CH₂); 5.87 (1H, ддт, $J = 17.2$, 10.2, 5.7, =CH); 7.12-7.17 (1H, м, Ar); 7.22-7.33 (2H, м, Ar); 7.97-8.02 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C** : 22.2 (SCH(CH₃)₂); 25.6 (5-Me₂); 32.9 (5-C); 37.0 (SCH); 44.2 (6-CH₂); 45.4 (NCH₂); 117.9 (=CH₂); 120.3; 124.5 (CH); 126.0 (CH);

127.3 (CH); 129.5 (CH); 130.6 (=CH); 131.7; 136.3; 150.9; 158.3 (CO); 159.7 (CS). Найдено, %: С 70.36; Н 7.22; S 9.61. $C_{20}H_{24}N_2OS$. Вычислено, %: С 70.55; Н 7.10; NS 9.42.

3-Аллил-2-(2-гидроксиэтилсульфанил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (6). Получен взаимодействием 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **1** с 2-бромэтаноном. Выход 1.77 г (67 %), т. пл. 147-149 °C, R_f 0.77 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C = C Ar), 1632 (C = O), 3431 (ОН). **Спектр ЯМР 1H** : 1.33 (6H, с, 5-Me₂); 2.75 (2H, с, 6-CH₂); 3.40 (2H, т, J = 6.5, SCH₂); 3.76 (2H, тд, J = 6.5 и 5.5, OCH₂); 4.64 (2H, дт, J = 5.7 и 1.3, NCH₂); 4.71 (1H, уш.т, J = 5.5, ОН); 5.24 (1H, дк, J = 10.2, 1.4 и 1.3, =CH₂); 5.28 (1H, дк, J = 17, 1.4 и 1.3, =CH₂); 5.90 (1H, ддт, J = 17, 10.2, 5.7, =CH); 7.10-7.17 (1H, м, Ar); 7.25-7.33 (2H, м, Ar); 8.01-8.09 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C** : 25.6 (5-Me₂); 32.9 (5-C); 34.1 (SCH); 44.2 (6-CH₂); 45.4 (NCH₂); 59.4 (OCH₂); 118.0 (=CH₂); 120.2; 124.9 (CH); 126.1 (CH); 127.2 (CH); 129.5 (CH); 130.6 (=CH); 131.7; 136.2; 150.8; 158.5 (CO); 159.8 (CS). Найдено, %: С 66.46; Н 6.65; N 8.04; S 9.49. $C_{19}H_{22}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 66.64; Н 6.48; N 8.18; S 9.36.

3-Аллил-2-бутилсульфанил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (7). Получен взаимодействием 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **1** с бутил бромидом. Выход 1.8 г (68 %), т. пл. 82-83 °C, R_f 0.57 (этилацетат-бензол, 1:10). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1603 (C = C Ar), 1647 (C = O). **Спектр ЯМР 1H** : 1.00 (3H, т, J = 7.3, CH₃); 1.33 (6H, с, 5-Me₂); 1.46-1.60 (2H, м, CH₂CH₃); 1.74-1.86 (2H, м, SCH₂CH₂C₂H₅); 2.76 (2H, с, 6-CH₂); 3.29 (2H, т, J = 7.3, SCH₂CH₂CH₂CH₃); 4.61 (2H, дт, J = 5.7, 1.4, NCH₂); 5.22 (1H, ддт, J = 10.2, 1.4, 1.3, =CH₂); 5.26 (1H, ддт, J = 17.2, 1.4, 1.3, =CH₂); 5.88 (1H, ддт, J = 17.2, 10.2, 5.7, =CH); 7.11-7.16 (1H, м, Ar); 7.22-7.33 (2H, м, Ar); 7.98-8.03 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C** : 13.2 (CH₃); 21.4 (CH₂); 25.5 (5-Me₂); 25.7 (CH₂); 30.3 (CH₂); 32.9 (5-C); 33.2 (SCH₂); 44.2 (6-CH₂); 45.4 (NCH₂); 117.9 (=CH₂); 120.3; 124.5 (CH); 125.9 (CH); 127.3 (CH); 129.5 (CH); 130.6 (=CH); 131.7; 136.3; 150.8; 158.3 (CO); 159.7 (CS). Найдено, %: С 71.02; Н 7.57; N 7.77; S 9.22. $C_{21}H_{26}N_2OS$. Вычислено, %: С 71.15; Н 7.39; N 7.90; S 9.04.

3-Аллил-5,5-диметил-2-(4-хлорбензилсульфанил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (9). Получен взаимодействием 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **1** с 4-хлорбензил хлоридом. Выход 1.94 г (61 %), т. пл. 90-92 °C, R_f 0.77 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1604 (C = C Ar), 1671 (C = O). **Спектр ЯМР 1H** : 1.36 (6H, с, 5-Me₂); 2.77 (2H, с, 6-CH₂); 4.56 (2H, с, SCH₂); 4.60 (2H, дт, J = 5.7, 1.4, NCH₂); 5.22 (1H, ддт, J = 10.5, 1.4, 1.3, =CH₂); 5.26 (1H, ддт, J = 17, 1.4, 1.3, =CH₂); 5.87 (1H, ддт, J = 17, 10.5, 5.7, =CH); 7.13-7.18 (1H, м, Ar); 7.21-7.34 (4H, м, Ar); 7.39-7.44 (2H, м, Ar); 8.01-8.05 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР**

^{13}C : 25.5 (5-Me₂); 33.0 (5-C); 34.7 (SCH₂); 44.1 (6-CH₂); 45.5 (NCH₂); 118.1 (=CH₂); 120.7; 124.7 (CH); 126 (CH); 127.4 (CH); 128.1 (2CH); 129.6 (CH); 130.1 (2CH); 130.5 (=CH); 131.5; 132.5; 134.8; 136.3; 150.8; 157.7 (CO); 159.6 (CS). Найдено, %: С 67.96; Н 5.63; N 6.79; S 7.35. C₂₄H₂₃ClN₂OS. Вычислено, %: С 68.15; Н 5.48; N 6.62; S 7.58.

3-Аллил-5,5-диметил-2-(4-метилбензилсульфанил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (10). Получен взаимодействием 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **1** с 4-метилбензил хлоридом. Выход 2.29 г (76 %), т. пл. 82-83 °С, R_f 0.817 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1604 (C = C Ar), 1672 (C = O). **Спектр ЯМР ^1H :** 1.34 (6H, с, 5-Me₂); 2.33 (3H, с, CH₃); 2.77 (2H, с, 6-CH₂); 4.52 (2H, с, SCH₂); 4.60 (2H, дт, J = 5.7, 1.4, NCH₂); 5.21 (1H, ддт, J = 10.5, 1.4, 1.3, =CH₂); 5.26 (1H, ддт, J = 17.2, 1.4, 1.3, =CH₂); 5.87 (1H, ддт, J = 17.2, 10.2, 5.7, =CH); 7.03-7.17 (3H, м, Ar); 7.22-7.34 (4H, м, Ar); 8.01-8.05 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C :** 20.5 (CH₃); 25.5 (5-Me₂); 33.0 (5-C); 35.6 (SCH₂); 44.2 (6-CH₂); 45.5 (NCH₂); 118 (=CH₂); 120.5; 124.8 (CH); 126 (CH); 127.3 (CH); 128.5 (2CH); 128.7 (2CH); 129.6 (CH); 130.5 (=CH); 131.6; 132.3; 136.2; 136.3; 150.8; 158.2 (CO); 159.6 (CS). Найдено, %: С 74.42; Н 6.44; N 6.81; S 7.86. C₂₅H₂₆N₂OS. С 74.59; Н 6.5; N 6.96; S 7.97.

3-Аллил-2-гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (11). Смесь 4.48 г (15 ммоль) тиоксобензохиназолина **1** и 15 г (30 ммоль) гидразина гидрата кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляют 30 мл ледяной воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 70% этанола. Выход 3.4 г (77%), т. пл. 166-168 °С R_f 0.64 (хлороформ-метанол, 1:10). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1604 (C = C Ar), 1640 (C = O), 3100-3320 (NH, NH₂). **Спектр ЯМР ^1H :** 1.30 (6H, с, 5-Me₂); 2.71 (2H, с, 6-CH₂); 4.25 (2H, ш, NH₂); 4.56 (2H, дт, J = 5.4, 1.5, =CH₂); 5.13 (1H, ддт, J = 10.2, 1.6, 1.5, =CH₂); 5.21 (1H, ддт, J = 17.2, 1.6, 1.5, =CH₂); 5.82 (1H, ддт, J = 17.2, 10.2, 5.4, =CH); 7.08-7.13 (1H, м, Ar); 7.19-7.23 (2H, м, Ar); 7.95 (1H, ш, NH); 8.11-8.18 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C :** 26.1 (5-Me₂); 32.7 (5-C); 40.9 (6-CH₂); 44.8 (NCH₂); 114.3; 116.4 (=CH₂); 124.9 (CH); 125.6 (CH); 127 (CH); 128.9 (CH); 131.6 (=CH); 132.5; 136.5; 151.6; 153.6; 160.3. Найдено, %: С 68.97; Н 6.90; N 18.71. C₁₇H₂₀N₄O. Вычислено, %: С 68.89; Н 6.80; N 18.90.

2-(2-Гидроксиэтил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (12). Смесь 4.48 г (15 ммоль) тиоксобензохиназолина **1** и 20.4 г (30 ммоль) аминокэтанола кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч, охлаждают, добавляют 100 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 60% этанола. Выход 2.0 г (47%), т.пл. 170-172 °С, R_f 0.68 (хлороформ-метанол, 6:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1604 (C = C Ar), 1640 (C = O), 3100-3400 (NH, OH).

Спектр ЯМР ^1H : 1.28 (6H, с, 5-Me₂); 2.66 (2H, с, 6-CH₂); 3.49 (2H, дт, $J = 5.3, 5.0$, NHCH₂CH₂OH); 3.62 (2H, т, $J = 5.0$, NHCH₂CH₂OH); 4.64 (1H, ш, OH); 6.21 (1H, уш.т, $J = 5.3$, NHCH₂); 7.03-7.08 (1H, м, Ar); 7.16-7.23 (2H, м, Ar); 7.99-8.04 (1H, м, Ar); 10.38 (1H, ш, 3-NH). **Спектр ЯМР ^{13}C :** 26.4 (5-Me₂); 32.9 (5-C); 42.8 (6-CH₂); 44.9 (NCH₂); 60.1 (OCH₂); 114.9; 125.2 (CH); 125.7 (CH); 127.1 (CH); 128.9 (CH); 133.0; 136.6; 152.6; 154.2; 162.1. Найдено, %: C 67.19; H 6.55; N 14.89. C₁₆H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: C 67.35; H 6.71; N 14.73.

2-(3-Гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-он(15). Получают аналогично методике соединения **12** используя 22.5 г (30 ммоль) 3-аминопропанола. Выход 1.5 г (33%), т. пл. 82-83 °C R_f 0.46 (хлороформ-метанол, 6:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1589 (C = C Ar), 1637 (C = O), 3150-3400 (NH, OH). **Спектр ЯМР ^1H :** 1.28 (6H, с, 5-Me₂); 1.70-1.80 (2H, м, CH₂); 2.66 (2H, с, 6-CH₂); 3.47-3.57 (4H, м, NCH₂ и OCH₂); 4.30 (1H, ш, OH); 6.04 (1H, уш.т, $J = 5.6$, NHCH₂); 7.03-7.10 (1H, м, Ar); 7.16-7.23 (2H, м, Ar); 7.99-8.05 (1H, м, Ar); 10.37 (1H, ш, 3-NH). **Спектр ЯМР ^{13}C :** 26.3 (5-Me₂); 31.8 (CH₂); 32.8 (5-C); 37.2 (6-CH₂); 44.9 (NCH₂); 58.3 (OCH₂); 114.7; 125.1 (CH); 125.7 (CH); 126.9 (CH); 128.8 (CH); 133.0; 136.5; 152.5; 154.1; 162.0. Найдено, %: C 68.40; H 6.89; N 14.18. C₁₇H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: C 68.20; H 7.07; N 14.04.

6,6,10-триметил-9,10-дигидро-5H-бензо[*h*]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7(6H)-он (14). Смесь 2.0 г (6.7 ммоль) тиоксобензохиназолина **1** и 21.4 г (20 ммоль) бензиламина кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. После отгонки избытка бензиламина остаток перекристаллизовывали из 75% этанола. Получили 1.2 г (60%) соединения **14** т. пл. 204-206 °C R_f 0.79 (хлороформ-метанол, 6:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1603 (C = C Ar), 1648 (C = O). **Спектр ЯМР ^1H :** 1.32 (3H, с, 6-CH₃); 1.34 (3H, с, 6-CH₃); 1.58 (3H, д, $J = 6.4$, 10-CH₃); 2.74 (2H, с, 5-CH₂); 4.00-4.16 (2H, м, 10-CH, 9-CH_a); 4.47 (1H, дд, $J = 11.8, 6.6$, 9-CH_b); 7.08-7.16 (1H, м, Ar); 7.19-7.32 (2H, м, Ar); 7.97-8.05 (1H, м, Ar). **Спектр ЯМР ^{13}C :** 20.5 (10-Me); 25.6 (6-Me₂); 32.9 (6-C); 37.6 (10-CH); 44.2 (5-CH₂); 55.0 (9-CH₂); 120.7; 125.2 (CH); 125.9 (CH); 127.1 (CH); 129.5 (CH); 131.4; 136.0; 153.3; 159.4; 161.1. Найдено, %: C 68.20; H 6.25; N 9.53; S 10.91. C₁₇H₁₈N₂OS. Вычислено, %: C 68.42; H 6.08; N 9.39; S 10.75.

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

**3-ԱԼԼԻԼ-5,5-ԴԻՄԵԹԻԼ-2-ԹԻՕՓՍՈՆ-2,3,5,6-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈԲԵՆՉՈ[Կ]ԽԻ-
ՆԱԶՈԼԻՆ-4(1H)-ՈՆԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱՎԱՄԱՆՐԷԱՑԻՆ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

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

3-Ալլիլ-5,5-դիմեթիլ-2-թիօքսո-2,3,5,6-տետրահիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(1H)-ոնը (թիօքսոբենզոխինազոլին) հիմնային միջավայրում ալկիլացվել է տարբեր կառուցվածքների հալոգենիդներով, ինչը հանգեցրել է 3-ալլիլ-2-ալկիլսուլֆանիլ-5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոնների ստացման: 3-Ալլիլ-2-հիդրազինիլ-5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոնը սինթեզվել է թիօքսոբենզոխինազոլինի և հիդրազինի կոնդենսումով, սակայն նմանատիպ ռեակցիաները 2-էթանոլամինի և 3-պրոպանոլամինի հետ ընթացել են անոմալ՝ առաջացնելով, համապատասխանաբար, 2-(2-հիդրօքսիէթիլ)ամինո-5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոն և 2-(3-հիդրօքսիպրոպիլ)ամինո-5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոն: Նշված թիօքսոբենզոխինազոլինի և բենզիլամինի փոխազդեցությունն ընթանում է ներմոլեկուլային ցիկլալորման ճանապարհով՝ առաջացնելով 6,6,10-տրիմեթիլ-9,10-դիհիդրո-5H-բենզո[հ]թիազոլ[2,3-b]խինազոլին-7(6H)-ոն: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակամանրէային հատկությունները գրամ-դրական և գրամ-բացասական միկրոօրգանիզմների նկատմամբ: Պարզվել է, որ ուսումնասիրված միացություններն ունեն հակամանրէային ակտիվություն:

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 3-ALLYL-5,5-DIMETHYL-2-THIOXO-2,3,5,6-TETRAHYDROBENZO[h]QUINAZOLINE-4(1H)-ONE DERIVATIVES

**A.I. MARKOSYAN, A.S. AYVAZIAN, S.H. GABRIELIAN, M.YU. DANGYAN,
A.G. ARAKELIAN**

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

Alkylation of 3-allyl-5,5-dimethyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazoline-4(1H)-one (thioxobenzoquinazoline) was alkylated in an alkaline medium with halides of various structures, resulting in the formation of 2-sulfanylsubstituted 3-allyl-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-ones.

The condensation of thioxobenzoquinazoline with hydrazine hydrate yielded 3-allyl-2-hydrazinyl-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline-4(3H)-one. However, analogous reactions with 2-ethanolamine and 3-propanolamine proceeded anomalously, resulting in the formation of 2-(2-hydroxyethyl)amino-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline-4(3H)-one and 2-(3-hydroxypropyl)amino-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline-4(3H)-one, respectively. Interaction of the mentioned thioxobenzoquinazoline with benzylamine occurs through intramolecular cyclization, forming 6,6,10-trimethyl-9,10-dihydro-5H-benzo[h]thiazolo[2,3-b]quinazoline-7(6H)-one.

The antibacterial properties of the synthesized compounds were studied against both Gram-positive and Gram-negative microorganisms. The research results revealed that the investigated compounds possess antibacterial activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] 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. DOI: 10.2147/DDDT.S143075
- [2] 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
- [3] 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
- [4] Gomha S.M., Abbas E.M.H., Farghaly T. - Antimicrobial activity of novel tetra- and pentazaheterocyclic ring systems // *J. Het. Chem*, 2017, v. 54, p.p. 610-617. DOI:10.1002/jhet.2632
- [5] Ebied M.Y., Zagharly W.A., Amin K.M., Hammad Sh.F. - Synthesis and antimicrobial evaluation of some tricyclic 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
- [6] 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
- [7] 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. DOI: 10.24820/ark.5550190.p010.739
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] 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
- [12] 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
- [13] Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. - A new route towards dithienquinazoline 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
- [14] 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
- [15] 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
- [16] 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
- [17] 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
- [18] 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
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Шириян В.З., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. - Некоторые превращения 5,5-диметил-2-(хлорметил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она // *ЖОрХ*, 2018, т. 54, с.с. 604-611 [*Russ. J. Org. Chem.* 2018, 54, 606-613]. DOI: 10.1134/S1070428018040152
- [22] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Шириян 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
- [23] 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.
- [24] 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 [цикло-гептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрила // *Хим. ж. Армении*. 2018, т. 71 (3), с.с. 377-388.
- [25] Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Медицина, 2012, с. 509.