

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

DOI: 10.54503/0515-9628-2024.77.2-170

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА БЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИНОВ,
СПИРОКОНДЕНСИРОВАННЫХ С КАРБОЦИКЛАМИ В
ПОЛОЖЕНИИ 5 (ОБЗОР).

А. И. МАРКОСЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН

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

Поступило 25. 05.2024

1.1. Синтез бензо[h]хиназолинов, спироcondensированных с
карбоциклами в положении 5, на базе 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-
дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов)

До начала наших исследований сведения о бензо[h]хиназолиновых соединениях спироциклического строения в литературе полностью отсутствовали, поскольку почти все известные методы синтеза бензо[h]хиназолинов базировались на использовании различных производных нафталина, что ограничивало возможности синтеза. С этой точки зрения исследования по синтезу и изучению биологических свойств новых классов бензо[h]хиназолинов спироциклического строения представляли определённый интерес. Для наших исследований в качестве базовых соединений были использованы 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(бензо[h]хиназолин-2,1'-циклоалканы) **5,6**, которые синтезированы по разработанной нами методике исходя из циклоалкилиденциануксусных эфиров **1,2**. Последние при взаимодействии с бензилмагнийхлоридом дают 1-бензил-1(1'-цианэтоксикарбонилметил)циклоалканы **3,4**, которые в концентрированной серной кислоте, циклизуются в целевые 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканы) **5,6** [1,2] по схеме 1.

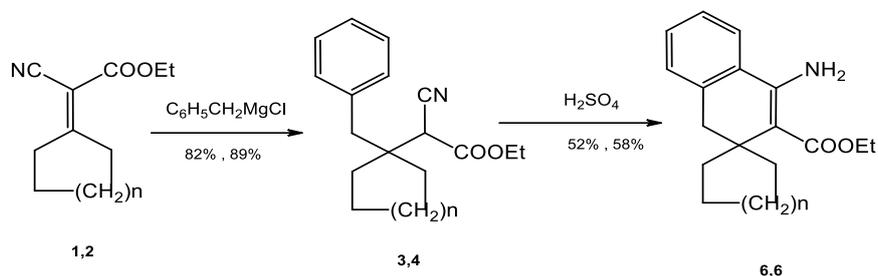


Схема 1. $n=1,2$;

С целью синтеза 4-амино-1-винил-3-этоксикарбонил-2*H*-спиро(бензо[*h*]-хиназолин-2,1'-циклогексана) (**9**), содержащего в дигидронафталиновом цикле только один углеродный атом, находящийся в sp^3 гибризованном состоянии, циклогексилиденциануксусный эфир поставлен во взаимодействие с α -фенэтилмагнийбромидом. В условиях реакции происходит региоспецифическое присоединение реактива Гриньяра к этиленовой связи циклогексилиденциануксусного эфира, в результате которого получен 1-(1'-этоксикарбонилцианометил)-1-(1'-фенилвинил)циклогексан (**7**). Последний подвергнут циклизации в среде конц. серной кислоты. Однако, вопреки нашим ожиданиям, в условиях реакции аминоэфир **9** не образуется. Реакция протекает по альтернативному пути с образованием 1-метил-1-фенил-4-циан-3-оксо-2-оксоспиро[4,5]декана (**8**) по схеме 2.

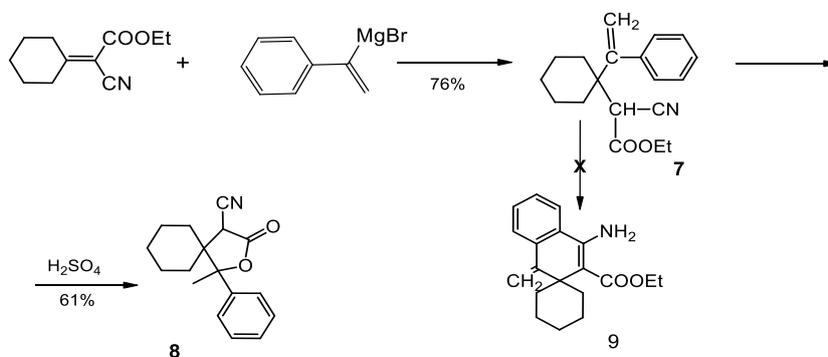


Схема 2

Аминоэфиры **5,6**, взаимодействуя с хлорангидридами карбоновых кислот, в зависимости от молярного соотношения реагентов, продолжительности реакции, могут образовывать различные продукты. В случае эквимольного количества ацетилхлорида образуется смесь моно- и диацетильных производных, а в случае двойного избытка указанного ацилирующего агента образуются исключительно диацетильное производное **18**. Использование как эквимольного количества

хлорангидридов пропионовой, масляной и фенилуксусной кислот, так и их избытка приводит к образованию соответствующих амидов **10-17**. При исследовании взаимодействия аминоэфиров **5,6** с бензоилхлоридом получены интересные результаты. В случае эквимолярного соотношения реагентов образовывались соответствующие амиды (**13,17**). Использование двухкратного избытка бензоилхлорида привело к образованию 2-фенил-4-оксо-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]1,3-бензоксазин-5,1'-циклоалканов) **19,20**. Для доказательства того, что 1,3-бензоксазины **19,20** образуются через стадию образования амидов, амиды **13,17** в среде бензола кипятили в течение 10 часов в присутствии бензоилхлорида. В результате получены соответствующие вышеуказанные бензоксазины с количественными выходами [2,3] по схеме 3.

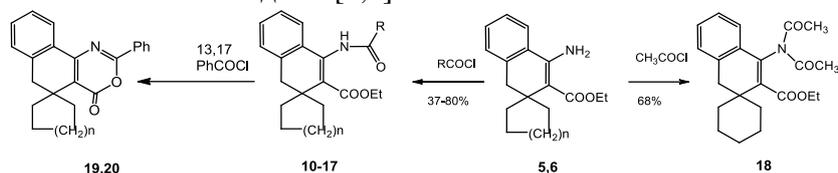


Схема 3. $n=1, 2$; $R=C_2H_5, C_3H_7, C_6H_5, CH_2C_6H_5$

Как уже отмечалось, аминоэфир **6** имеет слабовыраженные основные свойства. Скорее всего, он проявляет енаминый характер, так как в присутствии минеральных и органических кислот легко подвергается гидролизу, образуя кетозфир **21**, конденсация которого с гидразингидратом и фенилгидразином приводит к образованию новых классов спирогетероциклических соединений - спироиндазолов **22, 23** [4] по схеме 4.

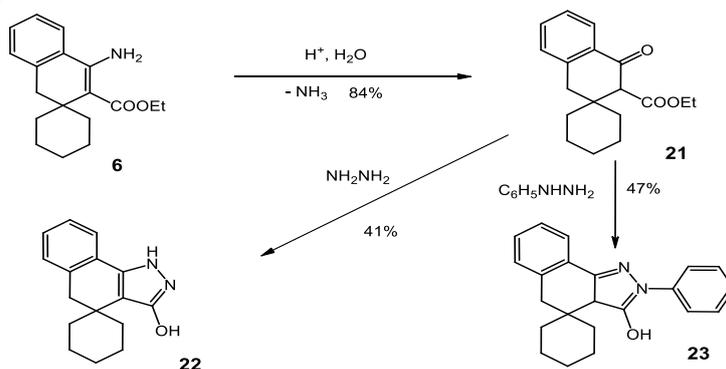


Схема 4

Кетозфир **21** представляет из себя термически устойчивое вещество. Он не подвергается гидролизу и декарбоксилированию при 20 часовом кипячении с соляной кислотой и не подвергается изменению при нагревании в течение 5 часов при 200 °С. Перегонка в вакууме также не приводит к изменениям. Его удалось деэтоксикарбоксилировать и

превратить в кетон **24** кипячением в среде диметилсульфоксида в присутствии хлорида натрия. Структура кетона **24** наряду с физико-химическими методами доказана также встречным синтезом. С целью синтеза 1-бензилциклогексан-1-уксусной кислоты цианоэфир **4** был подвергнут щелочному гидролизу. Однако выяснилось, что применение даже пятикратного избытка едкого кали и увеличение продолжительности реакции до 30 часов не приводят к получению кислоты **26**. В условиях реакции нитрильная группа остаётся неизменённой, гидролизу подвергается только сложноэфирная группа с образованием цианида **25**. Нитрильную функциональную группу нам удалось гидролизовать применением высококипящего растворителя - диэтиленгликоля. Полученная кислота была переведена в хлорангидрид **27**, который в условиях реакции Фриделя-Крафтса внутримолекулярным ацилированием превращалась в кетон **24** по схеме 5.

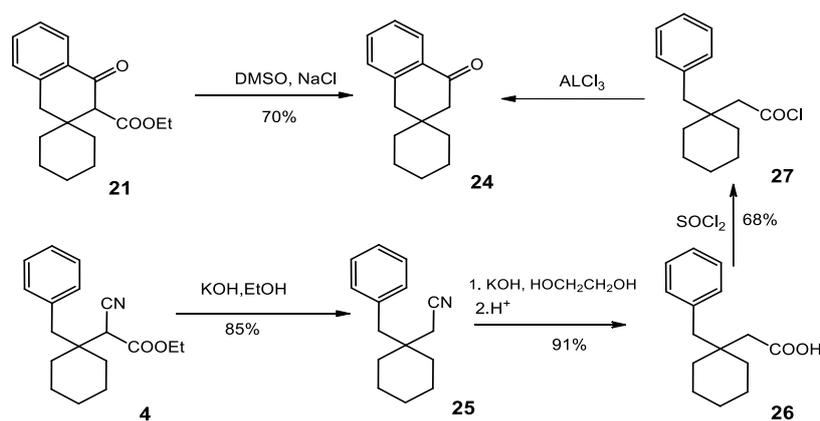


Схема 5

Аминоэфиры **5,6** поставлены во взаимодействие с формамидом и ацетамидом в условиях реакции Ниментовского, что привело к получению 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **28,29** и 2-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) **30** соответственно [5] по схеме 6.

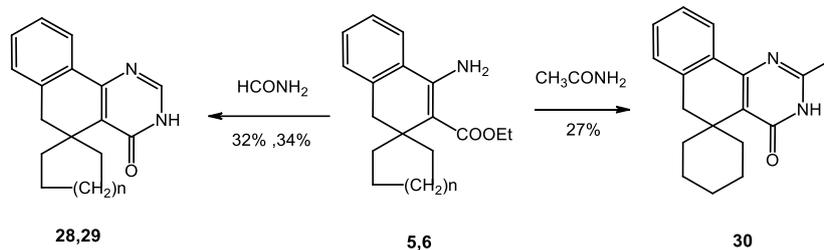


Схема 6. $n=1, 2$

Другой метод синтеза бензо[*h*]хиназолинов основан на следующих превращениях: 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканы) (**5,6**) были поставлены во взаимодействие с ортомуравьиным эфиром, в результате чего были получены этокси-метиленовые соединения **31,32**, последние конденсацией с гидразингидратом переведены в 3-амино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) (**33,34**). При исследовании химического поведения соединений **33,34** было выявлено, что они обладают слабовыраженными основными свойствами. Эти соединения не реагируют с алкилгалогенидами, бензилхлоридом, эфирами и амидами галогенуксусных кислот, но реагируют с бензальдегидом и хлорангидридами карбоновых кислот, образуя при этом основания Шиффа **35,36** и амиды **37-43** соответственно [2,3] по схеме 7.

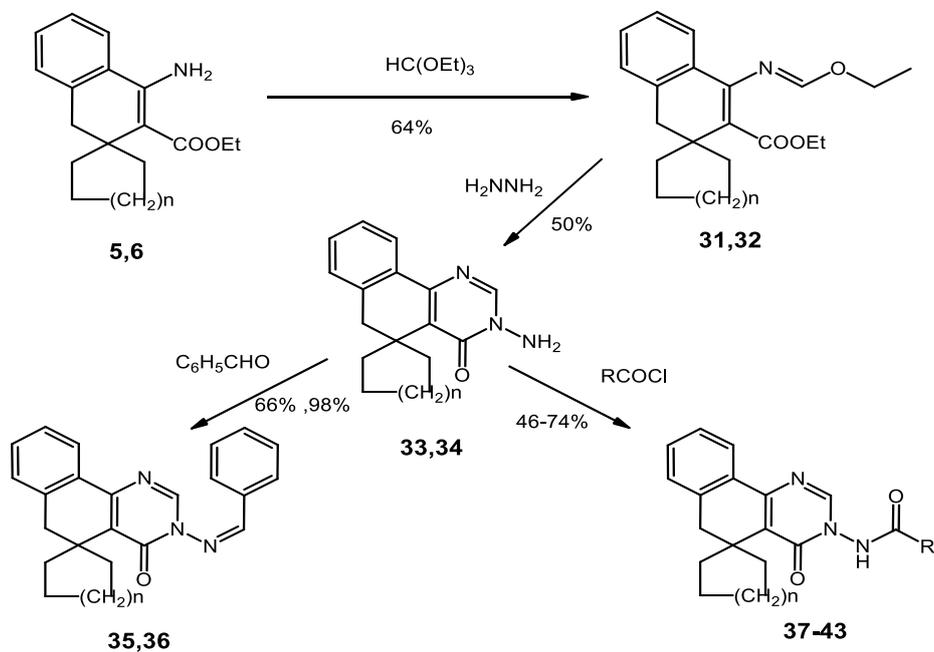


Схема 7. $n=1,2$

Конденсацией 2-фенил-4-оксо-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]-1,3-бензоксазин-5,1'-циклоалканов) **19,20** с гидразингидратом, этаноламином и пропаноламином получены 3-замещенные 2-фенил-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **44-47** [2,3] по схеме 8.

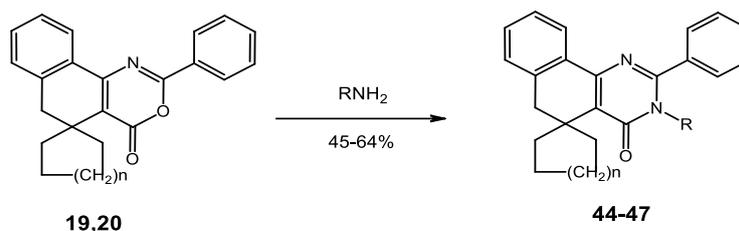


Схема 8. $n=1, 2$; $R=\text{NH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Разработанный нами следующий метод синтеза бензо[*h*]хиназолинов основан на взаимодействии аминоэфиров **5,6** с капролактамом в присутствии хлорокиси фосфора, в результате чего получены новые классы спирогетероциклических соединений - 8-оксо-2,3,4,5,6,7,9,10-октагидроспиро(азепино[2,1-*b*]бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **48,49**, в которых пергидроазепин конденсирован с бензо[*h*]хиназолином в положении *b* последнего [2,3] по схеме 9.

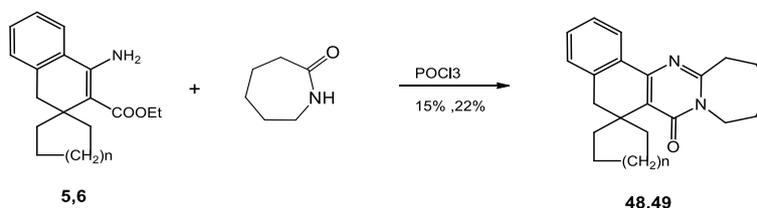


Схема 9. $n=1, 2$

4-Амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканы) **5,6** в среде бензола поставлены в реакцию с хлорфенилформиаом, что привело к получению феноловых эфиров 3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексан)-4-карбамино-вых кислот **50,51**. Карбаматы **50,51** при конденсации с аммиаком или первичными аминами в условиях реакции через стадию образования соответствующих мочевинок циклизуются в 3-замещённые 2,4-диоксо-1,2,3,4,5,6,-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **52-68**, которые в присутствии едкого кали поставлены во взаимодействие с алкил-, аллил- и бензилгалогенидами. Алкилирование теоретически могло бы привести к получению либо O-, либо N-алкилированных

продуктов, однако согласно спектральным данным в условиях эксперимента образуются только продукты N-алкилирования **69-75** [6] по схеме 10.

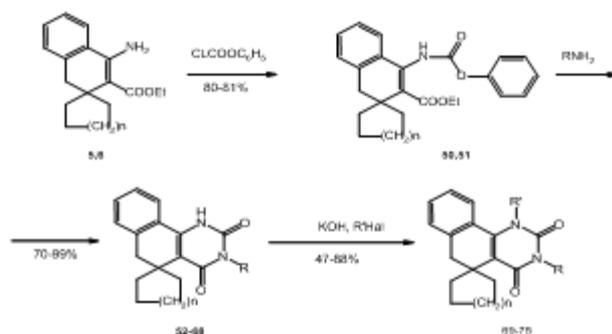


Схема 10. $n=1, 2$; $R=H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7$ *изо*- $C_3H_7, C_6H_5, CH_2C_6H_5, CH_2CH_2C_6H_5, 2$ -фурфурил; $R'=CH_3, CH_2C(CH_3)=CH_2, CH_2C_6H_5$

Строение 1-бензил-3-фурфурил-2,4-диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидро-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (**75**) однозначно доказана данными рентгеноструктурного анализа [7] (рис. 1).

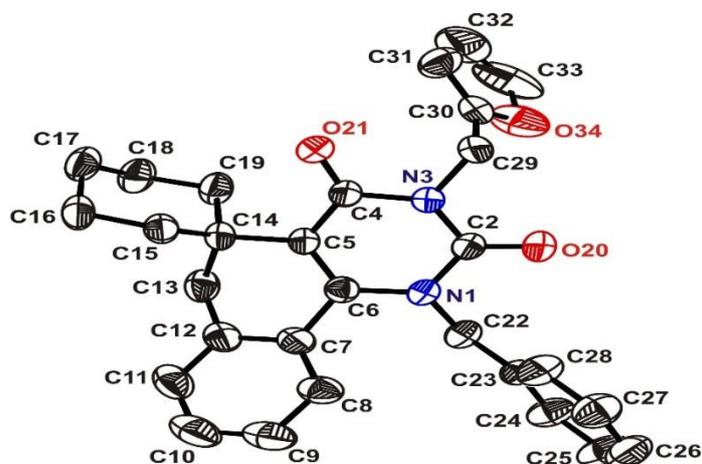


Рисунок 1. Строение 1-бензил-3-фурфурил-2,4-диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидро-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (**75**) (нумерация произвольная)

Исследовано взаимодействие аминоэфиров **5,6** с алкил-, циклоалкил-, аллил-, арил-, бензил- и бензоилизотиоцианатами. Показано, что уже при комнатной температуре указанные аминоэфиры с легкостью взаимодействуют с бензоилизотиоцианатами, образуя N'-бензоилтиоуреидопродукты **76,77**. С остальными изотиоцианатами взаимодействие происходит намного медленнее или реакцию приходится

проводить в более жестких условиях кипячения в спиртовой среде. В условиях реакции получившиеся тиомочевины частично циклизуются, образуя соответствующие 3-замещённые 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **80-99**. С целью выделения промежуточно образующихся тиоуреидопроизводных, реакцию смесь выдерживали при комнатной температуре 10-12 дней. ПМР-спектр выпавших кристаллов подтвердил получение бензо[*h*]хиназолина. Взаимодействие тиоуреидопроизводных **76,77** с гидроксидом калия привело к получению бензо[*h*]хиназолинов **78,79** [8-13] по схеме 11.

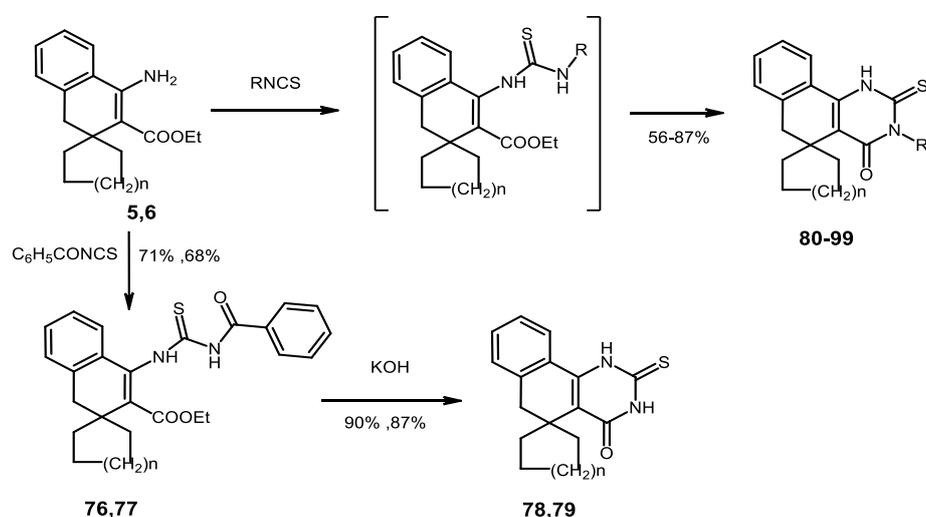


Схема 11. $n=1,2$; $R=H, CH_3, C_2H_5, CH_2=CHCH_2$, циклогексил, C_6H_5 , $CH_2C_6H_5$, *m*-толил, *p*-толил, $CH_2CH_2C_6H_5$

Изучением взаимодействия 2-тиоксо-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **78-99** с гидразингидратом было выявлено, что при использовании 85%-ного реагента при 7-часовом кипячении реагирующих веществ 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **100-119** получают с 40-55% выходами. При использовании 100% гидразингидрата продолжительность реакции сокращается до 2 часов, а выходы гидразинопроизводных повышаются до 90-95% [10,14-17]. На примере 2-гидразино-3-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (**112**) показано, что в присутствии основания гидразинобензо[*h*]хиназолины подвергаются расщеплению с образованием незамещённого во втором положении 3-этилтетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (**120**) [18] по схеме 12.

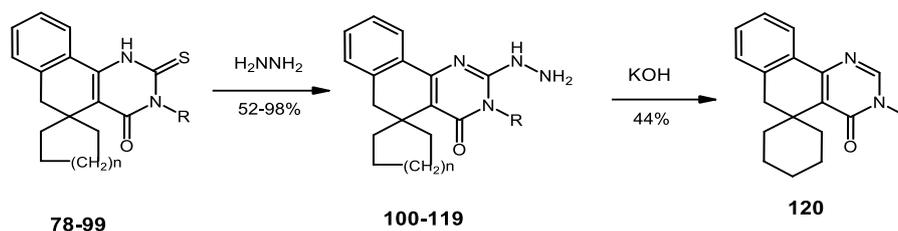


Схема 12. $n=1, 2$; $R=H, CH_3, C_2H_5$, циклогексил, $C_6H_5, CH_2C_6H_5$, *m*-толил, *p*-толил, $CH_2CH_2C_6H_5$, 2-фурфурил

Для выяснения вероятного механизма расщепления гидразиносоединения изменено количество применяемой щелочи. Выявлено, что реакция с хорошими выходами протекает также при использовании 0.3-0.5 эквивалента щелочи, это означает что щелочь играет роль катализатора. Реакция проведена также в дейтерированном метаноле (CH_3OD). В результате реакции образуется исключительно 2-дейтеро-3-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан). Это указывает на участие растворителя в реакции (атом дейтерия может исходить только из растворителя). Для ответа на вопрос каким образом расщепляется гидразиногруппа (в виде азота, аммония, и (или) водорода), реакция проведена в атмосфере аргона, при этом выделение газов не наблюдалось, следовательно, гидразиногруппа может отщепляться в виде гидразина. Предлагается вероятный механизм расщепления гидразинобензохиназолинов (схема 13).

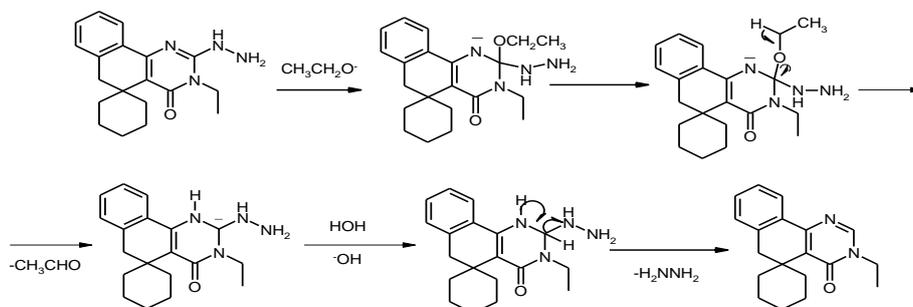


Схема 13

Действительно выделившийся гидразин нами идентифицирован в виде гидрохлорида, в ИК-спектре которого имеется характерная полоса поглощения при 1641 см^{-1} , а в ИК спектре отогнанного растворителя обнаружено характерное поглощение карбонильной группы ацетальдегида при 1658 см^{-1} . На наш взгляд предлагаемая схема расщепления

может быть общей для подобных гидразиносоединений и в других близких по строению рядах.

Исследовано взаимодействие 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **100-119** с нитритом натрия в уксуснокислой среде. Выявлено, что в зависимости от наличия или отсутствия заместителя в третьем положении, реакция приводит к различным продуктам. Не содержащие в третьем положении заместителя 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **100,110** приводят к 6-оксо-1*H*-7,8-дигидроспиро(тетразоло[5,4-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканам) **120,121**, в которых тетразолы конденсированы с бензо[*h*]хиназолином в положении *b* последнего. Гидразины **101-105** и **107-112**, содержащие заместитель в третьем положении, приводят к 4-замещенным 5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(тетразоло[4,5-*a*]бензо[*h*]хиназолин-6,1'-циклоалканам) **123-132**, в которых тетразол конденсирован с бензо[*h*]хиназолином в положении *a* [14,15] по схеме 14.

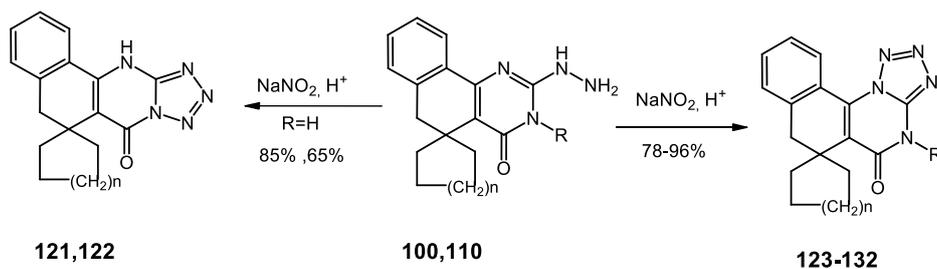


Схема 14. $n=1, 2$; **122**. $\text{R}=\text{CH}_3$, циклогексил, C_6H_5 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, *p*-толил

При взаимодействии 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) с ортомуравьиным эфиром в зависимости от наличия или отсутствия заместителя в третьем положении получают триазолы различного строения. Не содержащие заместителя в третьем положении гидразины **100,110** приводят к 6-оксо-1*H*-7,8-дигидроспиро(триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканам) **133,134**, т.е. получают соединения, в которых триазол конденсирован с бензо[*h*]хиназолином в положении *b*. В аналогичных условиях взаимодействие 3-замещенных 2-гидразино-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) с ортомуравьиным эфиром приводит к образованию соединений **135-144**, в которых триазолы конденсированы с бензо[*h*]хиназолином в положении *a* [10, 14-17] по схеме 15.

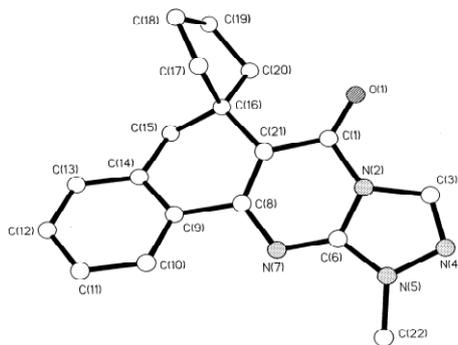


Рисунок 2. Строение 2-метил-6-оксо-7,8-дигидроспиро(триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклопентана) (**146**) (нумерация атомов произвольная).

2-Гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) дают возможность синтеза меркаптотриазолов, конденсированных с бензо[*h*]хиназолиновым циклом в положении *a* или *b* последнего. С этой целью 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) поставлены во взаимодействие с сероуглеродом в присутствии пиридина. Закономерности, выявленные при синтезе тетразоло- и триазолобензохиназолинов, здесь сохраняются. При использовании незамещённых в третьем положении гидразинохиназолинов **100,110** образуются 6-оксо-4-тиокси-2*H*-5,6,7,8-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканы) **147,148**, в то время как использование замещённых в третьем положении гидразинохиназолинов приводит к получению 4-замещённых 5-оксо-1-тиокси-4,5,6,7-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*a*]бензо[*h*]хиназолин-6,1'-циклоалканов) **149-156**.

Изучено алкилирование тиокситриазолов **147-156**. Если в случае соединений **149-156** существуют два реакционных центра (SH и N₁ триазола), где может происходить алкилирование, то при алкилировании соединений **147,148** таких центров четыре (N₁, N₂, N₃ и SH). Поскольку реакция проводится в щелочной среде, тиолат анион является более сильным нуклеофилом и реакция в первую очередь протекает по этому центру, что приводит к получению 4-сульфанилзамещённых 6-оксо-2*H*-5,6,7,8-тетрагидроспиро(бензо[*h*]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклоалканов) **157-170** и 1,4-дизамещённых 5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*a*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклогексанов) **196-219**. Если при алкилировании 6-оксо-4-тиокси-2*H*-5,6,7,8-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканов) **147,148** использовать двойное количество алкилирующего агента и щелочи, то получают 2,4-дизамещённые 6-оксо-2*H*-5,6,7,8-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканы) **171-191**, содержащие одинаковые заместители в положениях 1 и 4. Алкилированием S-замещённых триазолобензохиназолинов **163** и **164**

синтезированы 2,4-дизамещённые триазоло[3,4-*b*]бензо[*h*]хиназолины **192-195**, которые содержат различные заместители при атомах N₁ и S. 2-Гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) вступают в реакцию с изотиоцианатами с образованием 2-(4-замещённых тиосемикарбазидо)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **220-228** [19,20] по схеме 17.

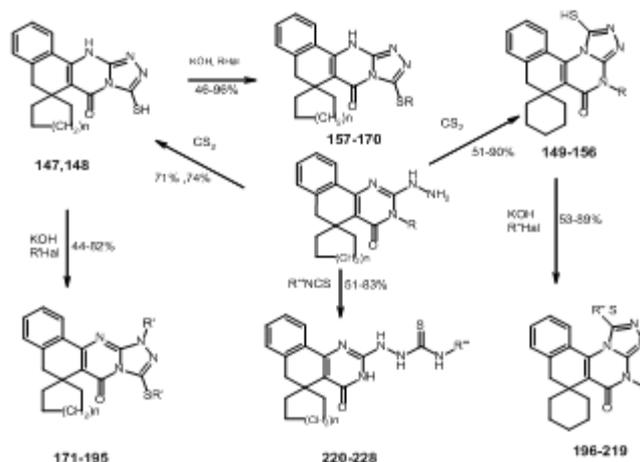


Схема 17. $n=1,2$; $R=CH_3, C_2H_5, CH_2CN, CH_2CONH_2, C_3H_7$ *изо*- $C_3H_7, CH_2CH=CH_2, C_4H_9, C_6H_5, CH_2C_6H_5, m$ -толил, *p*-толил, $CH_2CH_2C_6H_5, 2$ -фурфурил, $2-CH_3C_6H_4CH_2, 3-CH_3-C_6H_4CH_2, 4-CH_3C_6H_4CH_2, 2-ClC_6H_4CH_2, 4-ClC_6H_4CH_2$; $R'=CH_3, C_2H_5, C_3H_7, iso-C_3H_7, CH_2=CHCH_2, CH_2=C(CH_2)CH_2, CH_2COOEt, C_4H_9, C_5H_{11}, iso-C_5H_{11}, C_6H_{13}, CH_2C_6H_5, 2-CH_3-C_6H_4CH_2, 3-CH_3-C_6H_4CH_2, 4-CH_3C_6H_4CH_2, 4-ClC_6H_4CH_2, CH_2CH_2C_6H_5, CH_2CONHC_6H_5, R''=CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, CH_2=CHCH_2, CH_2CONH_2, CH_2COOEt, CH_2C(CH_3)=CH_2, C_4H_9, C_5H_{11}, iso-C_5H_{11}, CH_2C_6H_5, CH_2CH_2C_6H_5, CH_2CONHC_6H_5, R'''=C_2H_5, CH_2=CHCH_2, CH_2=C(CH_3)CH_2, CH_2C_6H_5, 4-CH_3OC_6H_4CH_2$

Алкилирование 4-метил-5-оксо-1-тиокси-4,5,6,7-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*a*]бензо[*h*]хиназолин-6,1'-циклогексана) (**149**) пропаргилбромидом в среде диметилформаида сопровождается ацетиленалленовой перегруппировкой, и в результате реакции получается 1-(пропадиенилсульфанил)-4-метил-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*a*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклогексан).

Обнаружено, что при алкилировании 4-*m*-толил-5-оксо-1-тиокси-4,5,6,7-тетрагидроспиро(триазоло[3,4-*a*]бензо[*h*]хиназолин-6,1'-циклогексана) (**153**) с использованием 85-90 % этанола в качестве реакционной среды и избытка щелочи, наряду с алкилированием SH-группы происходит также раскрытие пиримидинового кольца, что приводит либо к 3-гидроксипроизводному (**229**), либо к 3-этоксипроизводному (**230**) по схеме 18.

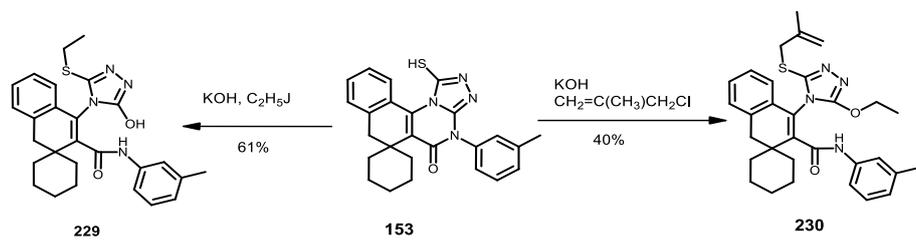


Схема 18

Изучение биологических свойств 2-сульфанилзамещённых бензо-*[h]*хиназолинов неспироциклического строения показало, что они проявляют заметную антимоноаминоксидазную и противоопухолевую активность. Это послужило причиной синтеза большого числа 2-алкилтиозамещённых спироциклических бензо-*[h]*хиназолиновых соединений **231-344**. Синтез был осуществлён конденсацией 3-замещённых 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо-*[h]*хиназолин-5,1'-циклоалканов) **78-92**, с галогенидами различного строения в присутствии едкого кали [8-13] по схеме 19.

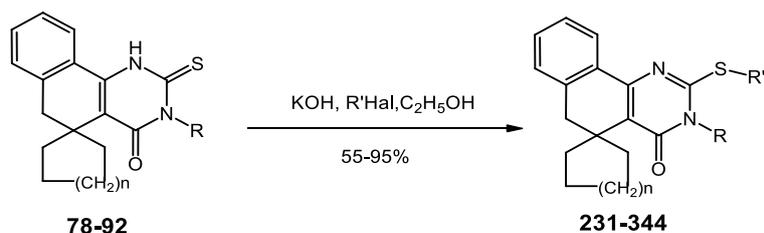


Схема 19. $n=1, 2$; $R=CH_3, C_2H_5, CH_2-CH=CH_2; C_6H_5, CH_2C_6H_5, CH_2CH_2C_6H_5, 2$ -фурфурил,

$R'=CH_3; C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, CH_2CONH_2, CH_2-CH=CH_2, CH_2C(CH_3)=CH_2, CH_2C_6H_5, CH_2COOEt, CH_2CH_2C_6H_5, CH_2COC_6H_5, 4-ClC_6H_4CH_2, CH_2CONHCH_2C_6H_5, CH_2CONHC_6H_5, 4-CH_3-C_6H_4NHCOCH_2, CH_2CON(C_3H_7)_2, CH_2CON(C_6H_5)_2, 2-CH_3O-C_6H_4NHCOCH_2, 2-C_2H_5-C_6H_4NHCOCH_2, 3-CH_3O-C_6H_4NHCOCH_2, кумаринил-3-COCH_2, CH_2CON(C_3H_7)_2, 4-Cl-C_6H_4NHCOCH_2, 4-OCH_3-C_6H_4NHCOCH_2, CH_2CON(C_6H_5)_2, CH_2CONHCH_2CH_2C_6H_5, нафтил-1-NHCOCH_2, тиофен-2-COCH_2, $C_6H_5CH_2CH_2NHCOCH_2; 2-CF_3-C_6H_4NHCOCH_2, 1$ -нафтил-NHCOCH₂$

С целью теоретического обоснования направления реакций алкилирования 3-замещённых 2-тиоксо-4-оксобензо-*[h]*хиназолинов **78-92** изучены электронное и пространственное строения последних, а также электронное и пространственное строения их соответствующих депротонированных форм. Полуэмпирическим квантовохимическим методом РМ-3 рассчитаны их геометрия, заряды на атомах, заселенности на молекулярных орбиталях и теплоты образования [21]. Расчеты показали, что из четырех возможных резонансных форм 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо-*[h]*хиназолин-5,1'-циклопентана) (**78**) наиболее устойчивой является форма **III**.

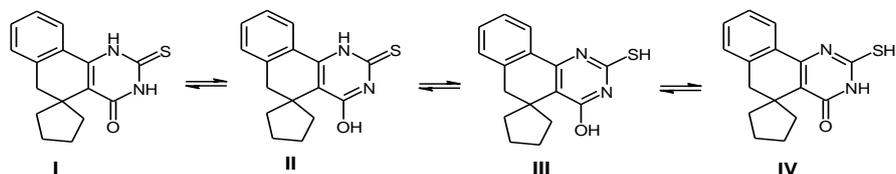


Схема 20. I. Т.обр. 12.1 ккал/моль; II. Т.обр. 21.9 ккал/моль; III. Т.обр. 4.2 ккал/моль; IV. Т.обр. 9.4 ккал/моль.

В случае 3-замещённых 4-оксо-2-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) могут существовать две резонансные формы (I, IV). На примере 3-*n*-толил-4-оксо-2-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентана) (**97**) рассчитаны теплоты образования резонансных форм I (Т.обр. 42.2 ккал/моль) и IV (Т.обр. 36.0 ккал/моль). Разница в теплотах образования этих форм (около 6 ккал/моль) позволяет предположить, что в случае 3-замещённых 4-оксо-2-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) форма IV доминантна в таутомерном равновесии.

Расчет молекулярных орбиталей и зарядов на атомах анионов молекул **78-92** методом PM-3 показал, что наибольшая парциальная π -орбитальная плотность на ВЗМО и наибольший отрицательный заряд сосредоточены на атоме серы. В связи с этим, на стадии алкилирования 3-замещённых 2-тиоксо-4-оксоспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов), и зарядовый и орбитальный контроль должны приводить к получению S-алкилированного продукта, что дает полное соответствие с экспериментальными данными.

Таким образом, для объяснения реакционной способности бензо[*h*]хиназолиновых систем в реакциях алкилирования может быть применен теоретический подход «орбитальный контроль - зарядовый контроль». Согласно расчетным данным вышеуказанных и подобных им систем полуэмпирическим методом PM-3 получены такие распределения зарядов, орбитальных плотностей и теплот образования, которые корректно описывают химическое поведение бензо[*h*]хиназолиновых систем в реакциях алкилирования.

Предпринята попытка разработки метода синтеза бензо[*h*]хиназолиновых соединений, содержащих углеводные фрагменты. С этой целью тетраацетил- β -D-бромглюкоза поставлена в реакцию с 3-фурфурил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентаном) и 3-этил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексаном). В результате получены глюкозид тетраацетил- β -D-тио[3-фурфурил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентана)] (**345**) и глюкозид

тетраацетил- β -D-тио[3-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]-хиназолин-5,1'-циклогексана)] (**346**), соответственно по схеме 21.

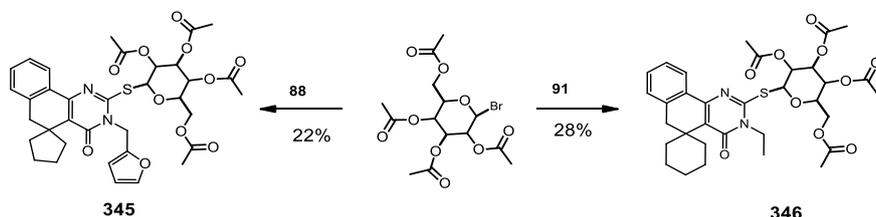


Схема 21

Определённый интерес представляет изучение направления алкилирования 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **78** и **89**, не содержащих заместителей в третьем положении. Теоретически в результате реакции могут образоваться продукты алкилирования четырёх типов (**347-362**). Данные ПМР, ИК и масс-спектров доказывают получение S-алкилированных соединений **350-362** по схеме 22.

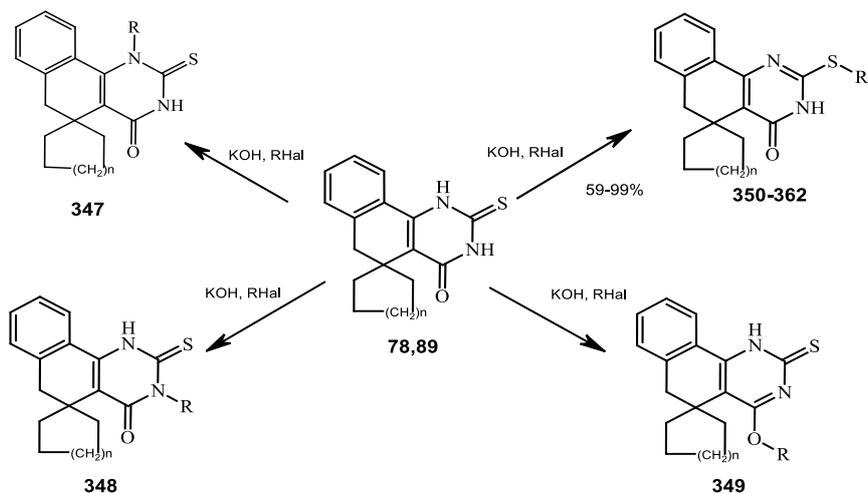


Схема 22. $n=1, 2$; $R=C_2H_5, CH_2C\equiv CH, CH_2CH=CH_2, C_4H_9, CH_2COOEt, CH_2C_6H_5, CH_2CH_2C_6H_5$

Алкилирование 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **78,89** 1,2-дигалогенидами может привести к образованию 6 типов тиазолидинобензо[*h*]хиназолинов, содержащих тиазолидиновый цикл в положении *a*, *b* или *c* бензо[*h*]хиназолина. Однако если учесть, что при алкилировании тиоксобензо[*h*]хиназолинов в присутствии щелочи имеет место только S-алкилирование, то можно предположить, что при алкилировании 1,2-

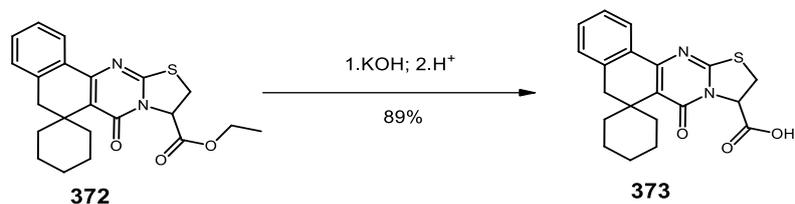


Схема 24

Рентгеноструктурный анализ соединения **373** показал, что оно имеет структуру 4-карбокси-6-оксо-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]тиазолидино[2,3-*b*]хиназолин-7,1'-циклогексана) (**373**) (рис. 4) [22].

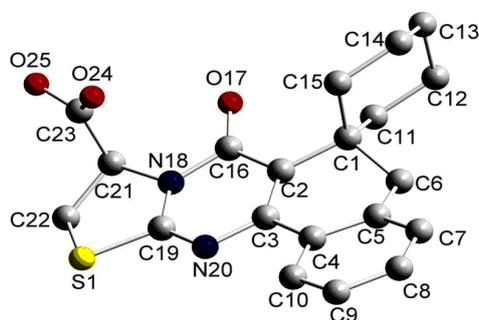


Рисунок 4. Строение 4-карбокси-6-оксо-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]тиазолидино[2,3-*b*]хиназолин-7,1'-циклогексана) (**373**) (нумерация атомов произвольная).

Алкилирование 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **78,89** 1,3-дигалогенидами приводит к получению нового класса спирогетероциклических соединений - 7-оксо-3*H*-4,5,8,9-тетрагидроспиро(бензо[*h*]тиазино[2,3-*b*]хиназолин-8,1'-циклоалканам) **375-378** [8] по схеме 25.

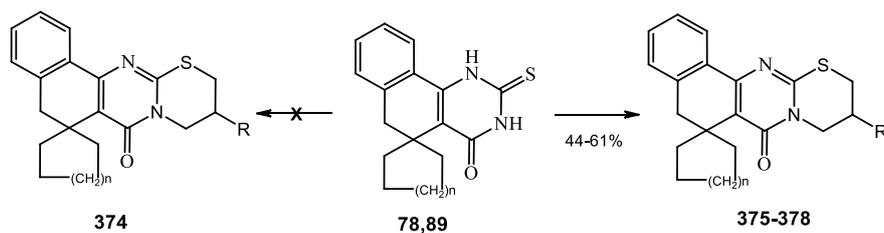


Схема 25. n=1, 2; R=H, OH

Разработан метод синтеза триазолов, конденсированных с бензо[*h*]хиназолиновым циклом в положении *c*. Метод основан на превращениях 2-этилтио-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентана) (**350**), который в среде толуола был введен в реакцию с

хлорокисью фосфора. Получившийся хлорид **379** переведен в гидразинопроизводное **380**, которое послужило исходным веществом для синтеза 4-тиоксо-2-этилтио-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]триазоло[4,3-*c*]хиназолин-7,1'-циклопентана) (**381**). Меркаптотриазол **381** при реакции с галогенидами в присутствии основания превращается в 4-алкилтио-2-этилтио-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]триазоло[4,3-*c*]хиназолин-7,1'-циклопентаны) **382-388** по схеме 26.

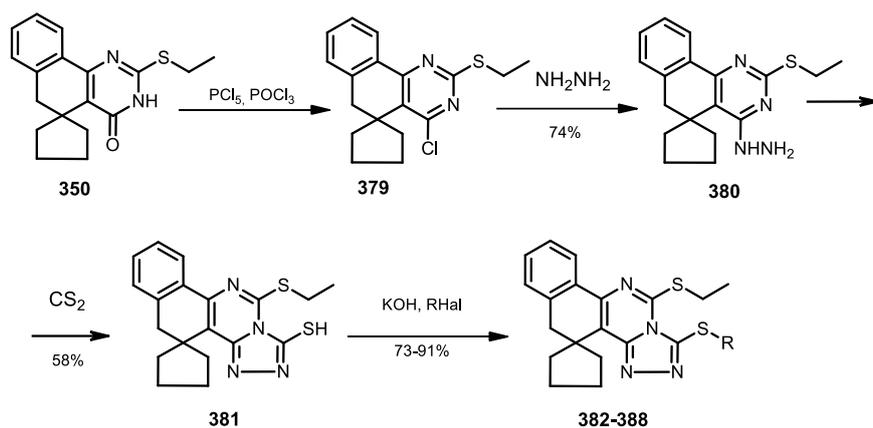


Схема 26. R=C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, *изо*-C₄H₉, C₅H₁₁, *изо*-C₅H₁₁, C₆H₁₃.

4-Оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) конденсацией с 2-этаноламином и 3-пропаноламином, переведены в 2-(β -оксиэтиламино)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) (**389-396**) и 2-(γ -оксипропиламино)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) (**397-404**). [10,14,15,17] по схеме 27.

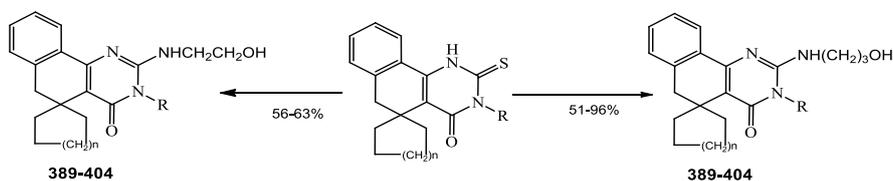


Схема 27. n=1, 2; R=H, CH₃, C₆H₅, CH₂C₆H₅

1.2. Результаты изучения биологических свойств производных бензо[*h*]хиназолинов, синтезированных на базе на базе 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов)

Исследования, проведённые в биологическом отделе Института тонкой органической химии (ныне: Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА) показали, что наибольшую ценность представляют 2-сульфанилзамещённые бензо[*h*]хиназолины. Противоопухолевая активность соединений изучена на двух моделях перевиваемых опухолей мышей: асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и саркоме 180 (С-180). На модели АКЭ проводилась коррекция терапевтической дозы и первичная оценка эффективности. Вещества, проявившие достоверную противоопухолевую активность (ингибирование накопления асцита более 50%) подверглись испытанию на модели С-180. Изучение противоопухолевой активности проведено согласно общепринятым методам [34-36]. В качестве контрольного препарата использован Метотрексат, являющийся близким по механизму действия аналогом синтезированных соединений. В оптимальной терапевтической дозе (2.5 мг/кг) Метотрексат проявлял выраженное противоопухолевое действие в отношении АКЭ (ингибирование накопления асцита на 83%) и умеренное - при С-180 (торможение роста опухоли на 62%). Статистическую обработку результатов проводили методом Стьюдента-Фишера [37] (табл. 1, график 1).

График 1. Сравнительная противоопухолевая активность 2-сульфанилзамещённых бензохиназолинов, содержащих циклоалкановый фрагмент

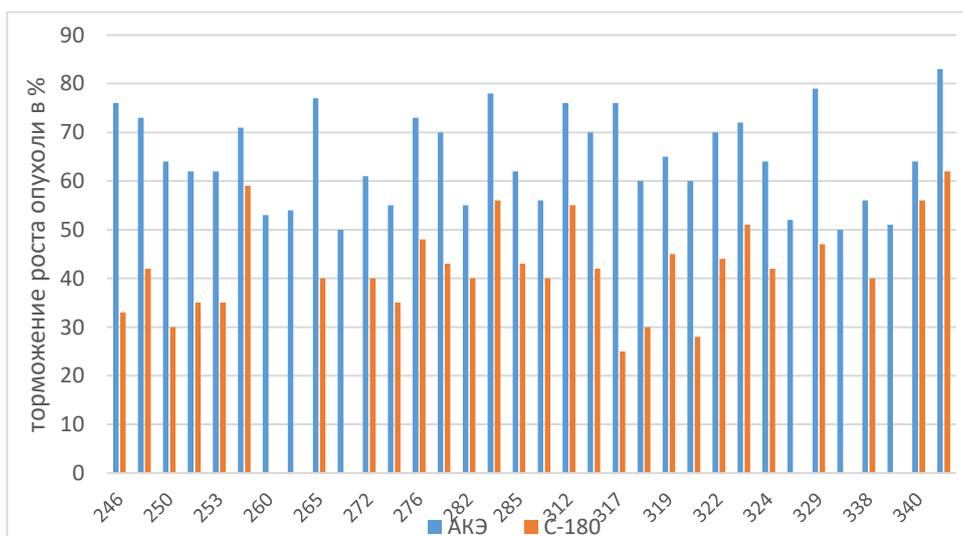


Таблица 1

**Данные противоопухолевой активности наиболее активных
2-сульфанилзамещённых бензохиназолинов, содержащих
циклоалкановый фрагмент.**

Соед. №	n	R	R'	Торможение роста опухоли в %		
				Доза мг/кг	АКЭ	С-180
246	2	C ₂ H ₅	CH ₃	200	76	33
247	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	150	73	42
250	2	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	200	64	30
251	2	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	200	62	35
253	2	C ₂ H ₅	CH ₂ CONH ₂	200	62	35
254	2	C ₂ H ₅	CH ₂ CONHCH ₂ C ₆ H ₅	200	71	59
260	2	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	200	53	0
261	2	CH ₂ CH=CH ₂	C ₂ H ₅	200	54	0
265	2	CH ₂ CH=CH ₂	кумаринил-3-COCH ₂	200	77	40
271	2	CH ₂ CH=CH ₂	3-CF ₃ C ₆ H ₄ NHCOCH ₂	200	50	0
272	2	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CON(C ₆ H ₅) ₂	200	61	40
275	2	2-фурфурил	CH ₂ CH=CH ₂	250	55	35
276	2	2-фурфурил	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	250	73	48
277	2	2-фурфурил	CH ₂ C≡CN	250	70	43
282	2	2-фурфурил	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	200	55	40
284	2	2-фурфурил	CH ₂ CON(C ₄ H ₉) ₂	200	78	56
285	2	2-фурфурил	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	200	62	43
311	1	C ₂ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	200	56	40
312	1	C ₂ H ₅	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	250	76	55
316	1	C ₂ H ₅	3-CF ₃ C ₆ H ₄ NHCOCH ₂	250	70	42
317	1	C ₂ H ₅	кумаринил-3-COCH ₂	250	76	25
318	1	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	250	60	30
319	1	CH ₂ CH=CH ₂	C ₂ H ₅	250	65	45
320	1	CH ₂ CH=CH ₂	C ₃ H ₇	250	60	28
322	1	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ COOEt	250	70	44
323	1	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	250	72	51
324	1	CH ₂ CH=CH ₂	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	250	64	42
325	1	CH ₂ CH=CH ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄ NHCOCH ₂	250	52	0
329	1	CH ₂ CH=CH ₂	кумаринил-3-COCH ₂	250	79	47
337	1	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ NHCOCH ₂	180	50	-
338	1	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ NHCOCH ₂	185	56	40
339	1	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ NHCOCH ₂	200	51	-
340	1	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄ NHCOCH ₂	175	64	56
		Метотрексат		2.5	83	62

С целью обнаружения возможной антидепрессивной активности с использованием широко применяемого биохимического метода первичного отбора и изучения антидепрессантов, исследования были проведены в лаборатории психофармакологии ИТОХ (ныне Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения). Определено влияние исследуемых соединений на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс в опытах *in vitro*. За 100% принята интенсивность дезаминирования 5-ОТ в контрольных пробах. Средние значения и стандартные ошибки высчитаны из 3-х опытов. Результаты опытов обработаны методом Стьюдента-Фишера [37] (табл. 2, график 2).



График 2. Сравнительные данные антимоноаминоксидазной активности 2-сульфанилзамещённых бензохиназолинов, содержащих циклоалкановый фрагмент

Таблица 2.

Данные антимоноаминоксидазной активности наиболее активных 2-сульфанилзамещённых бензохиназолинов, содержащих циклоалкановый фрагмент

Соедин. №	n	R	R'	Ингиби-ров. MAO в %	Доза (мкмоль/мл)
248	1	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	60±3	5
249	1	C ₂ H ₅	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	50±4	5
250	1	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	72±10	5
252	1	C ₂ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	41±8	5
267	1	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CON(C ₃ H ₇) ₂	65±8	5
283	1	2-фурфурил	CH ₂ CO-пиперидил-1	61±3	5
285	11	2-фурфурил	CH ₂ CONHC ₆ H ₅	54±4	5
287	1	2-фурфурил	3-CH ₃ C ₆ H ₄ NHCOCH ₂	50±2	5
290	1	2-фурфурил	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	62±6	5
297	2	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	60	5
301	2	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	51	5
304	2	CH ₃	CH ₂ COOEt	56	5
307	2	C ₂ H ₅	CH ₃	66±11.6	5
308	2	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	50±2	5
311	2	C ₂ H ₅	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	50±6	5
313	2	C ₂ H ₅	CH ₂ CON(C ₃ H ₇) ₂	86±6	5
321	2	CH ₂ CH=CH ₂	C ₄ H ₉	43±8	5
322	2	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ COOEt	66±8	5
324	2	CH ₂ CH=CH ₂	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	64±1	5
326	2	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CON(C ₃ H ₇) ₂	40±15.1	5
327	2	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CON(C ₆ H ₅) ₂	57±3	5
334	2	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	55±5	5
357	2	H	CH ₂ C≡CH	69±4	5

2.1. Синтез бензо[*h*]хиназолинов, спироcondensированных с карбоциклами в положении 5, на базе 4-амино-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов)

β -Аминонитрилы дигидронафталинового ряда, спиросвязанные в положении 2 с карбоциклами также послужили подходящими исходными веществами для синтеза бензо[*h*]хиназолиновых соединений спироциклического строения. С этой целью нами разработан доступный метод синтеза 4-амино-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов), исходя из продуктов конденсации динитрила малоновой кислоты с циклогексаноном или циклопентаноном. Взаимодействие циклоалкилиденмалононитрилов с бензилмагнийхлоридом происходит исключительно по непредельной этиленовой связи с образованием соответствующих динитрилов **405, 406**. Последние при обработке концентрированной серной кислотой превращаются в целевые β -аминонитрилы **407, 408**, в которых спиросочленены дигидронафталиновые и циклоалкановые циклы [1,2] по схеме 28.

Выявлено, что соединение **406** обладает триболоминесцентными свойствами (люминесценция, возникающая при растирании, раздавливании или раскалывании кристаллических люминофоров). Триболоминесценция вызывается электрическими разрядами, происходящими между образовавшимися наэлектризованными частями кристаллов - свет разряда вызывает фотолюминесценцию кристаллического люминофора.

При бромировании аминонитрилов **407, 408** в среде ледяной уксусной кислоты получают ярко-красные кристаллы, элементный анализ которых показал наличие четырёх атомов брома. По-видимому, эти соединения представляют из себя дибромиды-пербромиды.

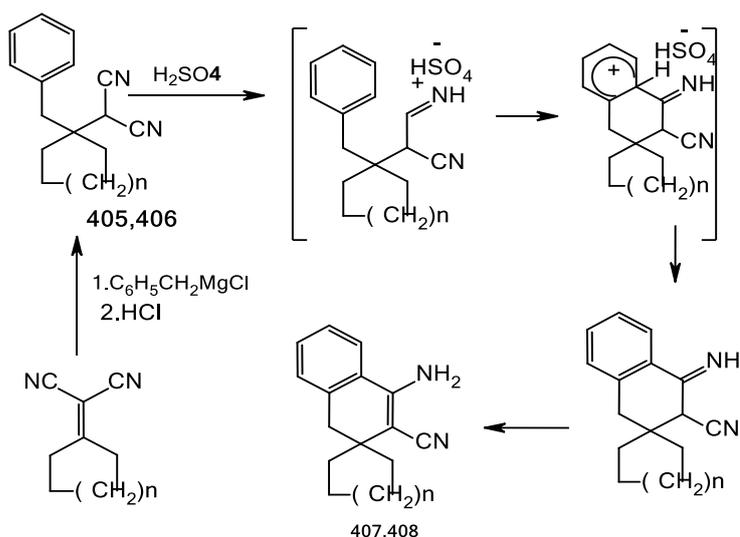


Схема 28. $n=1, 2$

Обработка продуктов реакции 5-10%-ным раствором углекислого калия или аммиака при комнатной температуре приводит к образованию белых кристаллических соединений. Выявлено, что в результате вышеописанных операций в случае аминонитрила **408** образуется 3-бром-4-имино-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексан) (**409**), а при бромировании и последующей обработке в аналогичных условиях аминонитрила **407** получается 3-бром-4-оксо-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклопентан) **410**. По-видимому, при обработке реакционной массы раствором аммиака иминосоединение спироциклопентанового ряда подвергается гидролизу. Для подтверждения этого предположения иминопроизводное **409** было подвергнуто щелочному гидролизу, приведшему к соответствующему кетопроизводному **411** [23,24] по схеме 29.

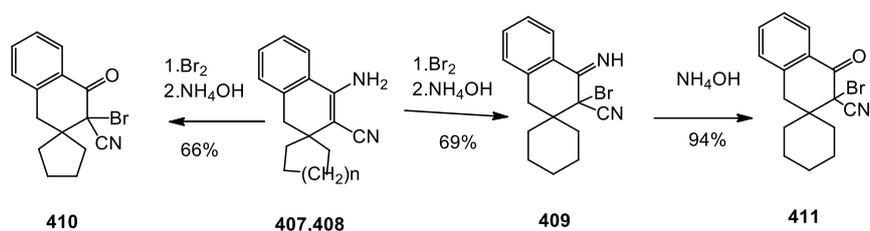


Схема 29. n=1,2

Аминонитрилы **407,408** обладают слабовыраженными аминными свойствами. Будучи енаминами, они не реагируют с алкил-, аллил-, пропаргил-, бензилгалогенидами, а в присутствии органических и неорганических кислот легко подвергаются гидролизу с образованием соответствующих кетонитрилов **412** и **413** [25], на основе которых получены новые гетероциклические системы - 3-амино-4,5-дигидроспиро(бензо[*g*]индазол-4,1'-циклоалканы) **414-417** [26] по схеме 30.

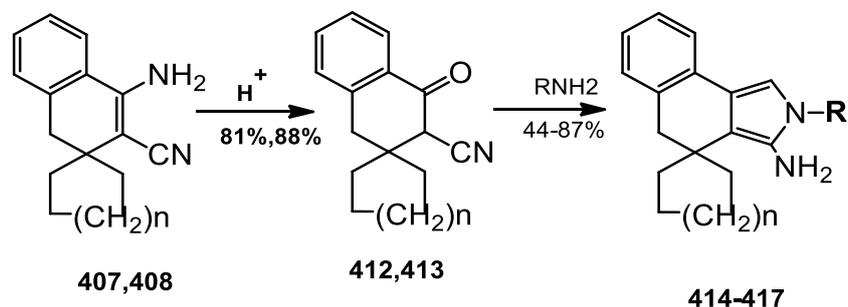


Схема 30. n=1, 2; R=H, C₆H₅.

Изучено взаимодействие аминонитрилов **407,408** с метил-, фенил- и бензилизотиоцианатами. Установлено, что они не вступают в реакцию даже при кипячении. А с бензоилизотиоцианатом реагируют уже при комнатной температуре с образованием соответствующих тиоуреидо-производных **418,419**. Последние в щелочной среде циклизируются в 4-амино-2-тиоксо-1,2,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) (**420,421**), которые взаимодействуют с гидразингидратом с образованием соответствующих 4-амино-2-гидразинобензохиназолинов **422,423**, спиросвязанных с циклопентановым и циклогексановым циклами. 2-Гидразинопроизводные бензохиназолинов получают также при взаимодействии тиоуреидопроизводных **418,419** с гидразингидратом по схеме 31.

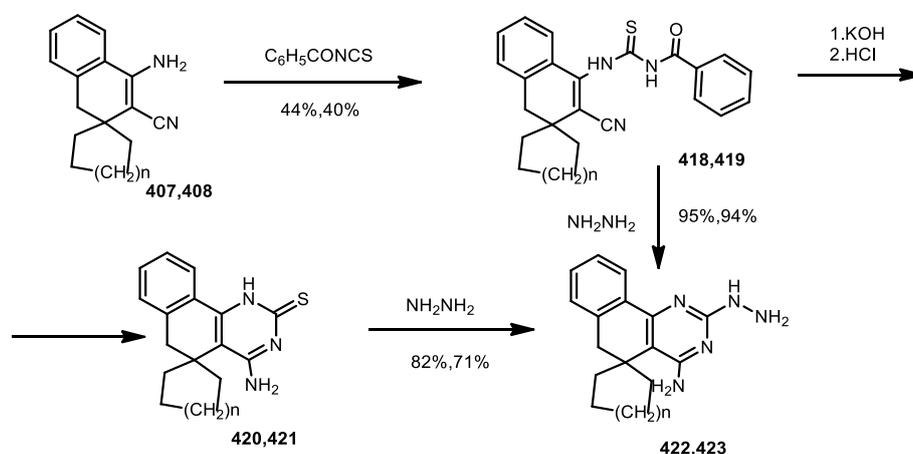


Схема 31. n=1, 2

Аминонитрилы **407,408** при кипячении с формамидом в присутствии каталитического количества уксусного ангидрида образуют 4-амино-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **24,425**. Аминогруппа в четвертом положении хиназолинового кольца в этих соединениях очень пассивна и не реагирует даже с хлорангидами карбоновых кислот [31].

С целью получения бензохиназолинов, спиросвязанных с карбоциклами и содержащих во втором положении различные заместители, нами было изучено взаимодействие аминонитрилов **407,408** с хлорангидами карбоновых кислот различного строения и найдено, что в случае ацетилхлорида при эквимольном соотношении реагентов выделить моноацилированный продукт не удастся, поскольку образуется трудноразделяющая смесь ди- и моноацилированных аминонитрилов. При соотношении же реагентов 1:2 образуются только дизамещенные продукты **440-443**. В отличие от ацетилхлорида в случае хлорангида

хлоруксусной кислоты в зависимости от количества реагента можно выделить как продукты монозамещения **426,433**, так и дизамещения **441-443**. Хлорангидриды пропионовой, масляной, фенилуксусной и бензойных кислот образуют продукты только монозамещения **426-439** [23,24]. Моноацилированные аминонитрилы легко циклизируются в 2-замещённые 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидропиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **444-455** при пропускании через их спиртовой раствор хлористого водорода [28,29] по схеме 32.

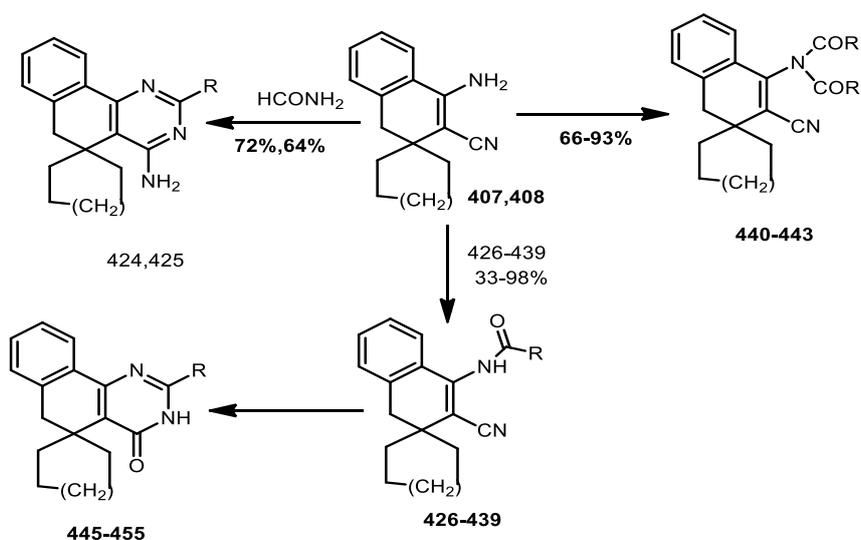


Схема 32. $n=1,2$; $R=CH_3, CH_2Cl, C_2H_5, C_3H_7, C_6H_5, CH_2C_6H_5, 3-CH_3C_6H_4, 4-CH_3C_6H_4$;

При алкилировании 4-оксобензохиназолинов **445-447**, **451-453** метилйодидом в спиртовом растворе едкого кали получены соответствующие 2-замещённые-3-метил-5,6-дигидропиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **456-461**. При взаимодействии 4-оксо-2-фенил-5,6-дигидропиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) с этилийодидом происходит как N-, так и O-алкилирование, причем нам удалось разделить смесь 4-оксо-3-этил-2-фенил-5,6-дигидропиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (**464**) и 4-этоксид-2-фенил-5,6-дигидропиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (**465**) с выходами 27 и 22 %, соответственно. В случае 2-этил- и 2-бензилзамещённых бензохиназолинов согласно ПМР спектрам также происходит N- и O-алкилирование, но в чистом виде выделены только соответствующие N-замещённые производные по схеме 33.

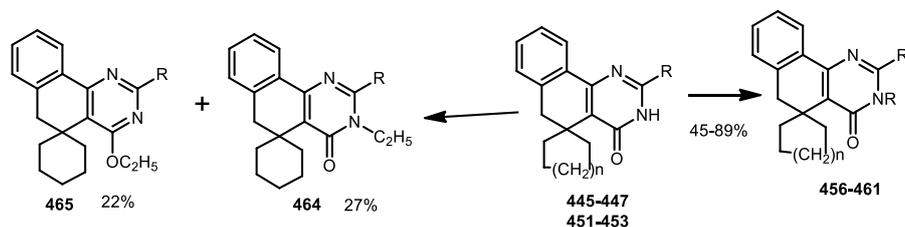


Схема 33. $n=1, 2$; $R=C_2H_5, C_6H_5, CH_2C_6H_5$, $R'=CH, C_2H_5$;

Для объяснения полученных экспериментальных данных алкилирования 2-замещенных-4-оксоспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) квантовохимическим полуэмпирическим методом РМ-3 (Parametrization method-3) рассчитаны теплоты образования, заряды на атомах, π -орбитальные плотности на ВЗМО этих соединений и теплоты образования их соответствующих депротонированных форм [30].

Расчет ионов молекул **445-447, 451-453**, образующихся при депротонировании, показал, что наибольший отрицательный заряд, как и следовало ожидать, сосредоточен на атоме кислорода. Таким образом, исходя из расчетов следует, что алкилирование должно приводить к образованию О-алкильного продукта.

Для теоретического рассмотрения возможности изомеризации О-алкилированного продукта в N-алкилированный, были рассчитаны теплоты образования соответствующих О- и N-замещенных аналогов. Оказалось, что теплоты образования N-алкилированных соединений на 6-10 ккал/моль меньше, чем О-алкилированных (табл. 1). Это должно приводить к перегруппировке первоначально образующегося кинетического О-алкилированного продукта в термодинамически стабильный N-алкилированный продукт.

Таблица 1.

Теплоты образования О- и N-алкилированных соединений **445-447, 451-453**.

		445	446	447	451	452	453
Тепл.обр. Ккал/моль	O-Me	-4.1	35.1	31.4	-7.0	38.6	28.7
	N-Me	-12.1	24.0	24.0	-14.4	31.9	19.7
	O-Et	-11.4	29.0	24.6	62.3	59.8	67.8
	N-Et	-20.8	23.8	18.1	54.0	53.3	61.2

Однако в случае этилирования зарядовым контролем нельзя объяснить образование смеси О- и N-этильных продуктов. Как и в случае метилирования, N-этильный продукт термодинамически ста-

бильнее О-этилированного продукта, вследствие чего должен был образоваться только N-изомер. Исходя из этого, следует, что в случае этилирования реализуется орбитальный контроль. Такой вывод основан на том, что уменьшение энергетической щели между ВЗМО донора (в нашем случае это анион бензо[*h*]хиназолинов **445-447**, **451-453** и НСМО акцептора (Me^+ , Et^+) способствует протеканию реакции по пути орбитального контроля.

Расчеты этильного и метильного карбокатионов показали, что НСМО этильного карбокатиона на 1.2 эв ниже по энергии, чем НСМО метильного, что и приводит в случае этилирования к уменьшению энергетической щели, вследствие чего и происходит предпочтительный орбитальный контроль.

Расчет молекулярных орбиталей анионов показал, что наибольшая π -плотность на ВЗМО сосредоточена на атоме азота в положении 1, а на атомах азота в положении 3 и атоме кислорода π -плотности на ВЗМО практически одинаковые. Несмотря на то, что наибольшая π -плотность на ВЗМО сосредоточена на атоме азота N_1 , подход этилйодида к этому положению затруднен вследствие пространственных факторов, создаваемых протоном при атоме C_{10} бензольного кольца бензо[*h*]хиназолина и близлежащим протоном заместителя R по схеме 34.

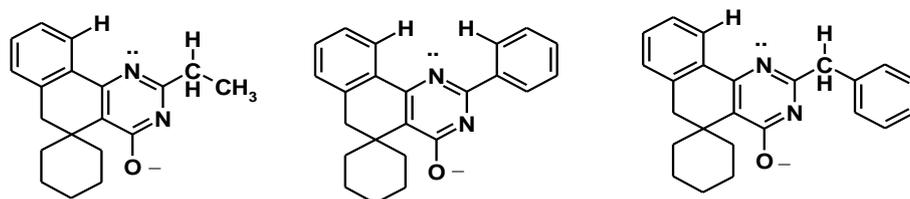


Схема 34

В пользу этого говорит тот факт, что рассчитанные расстояния между неподеленной электронной парой атома азота в положении 1 и протоном при атоме C_{10} бензольного кольца бензо[*h*]хиназолина, а также между неподеленной электронной парой и экранирующим атомом водорода заместителя R равны, соответственно, для $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ - 1.5 Å и 2.2 Å; для $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ - 1.5 Å и 1.5 Å; для $\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$ - 1.5 Å и 2.1 Å.

Расчет геометрий анионов показал, что во всех случаях экранирующие протоны при $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, dC_6H_5 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ лежат по разные стороны плоскости пиримидинового кольца, что также приводит к затруднению подхода этилирующего агента к неподеленной паре электронов атома азота.

Итак, при этилировании происходит орбитально контролируемый процесс, который приводит к образованию смеси О- и N-этилированных

продуктов, так как именно эти положения обладают наибольшей после атома азота N₁ и практически одинаковой π-плотностью на ВЗМО.

Таким образом, использование в качестве алкилирующего агента метилйодида ведет реакцию по пути зарядового (кинетического) контроля и первоначально получается O-метилированный аддукт, который затем в результате перегруппировки преобразуется в термодинамически более устойчивый N-метилированный, использование же этилийодида в качестве алкилирующего агента ведёт реакцию по пути орбитального контроля и объясняет образование смеси алкилированных O- и N-изомеров.

Попытки получить 2-замещенные 4-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидро-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) взаимодействием соответствующих 4-оксопроизводных с пентасернистым фосфором не увенчались успехом. Перевести 4-оксопроизводные в соответствующие тиоксоаналоги через стадию образования хлоропроизводных с помощью хлорокиси фосфора также не удалось. 4-Хлоропроизводные бензохиназолинов получены взаимодействием 4-оксохиназолинов со смесью пятихлористого фосфора и хлорокиси фосфора в среде толуола. 4-Хлорхиназолины **466-471** взаимодействуют с тиомочевинной, образуя 2-замещенные 4-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **472-477** с выходами 84-98%. В отличие от 4-оксобензохиназолинов, при алкилировании которых получают N-алкилпроизводные, 4-тиоксобензо[*h*]хиназолины с алкилйодидами в спиртовом растворе гидроксида калия образуют S-алкилпроизводные **478-483** [31,32] по схеме 35.

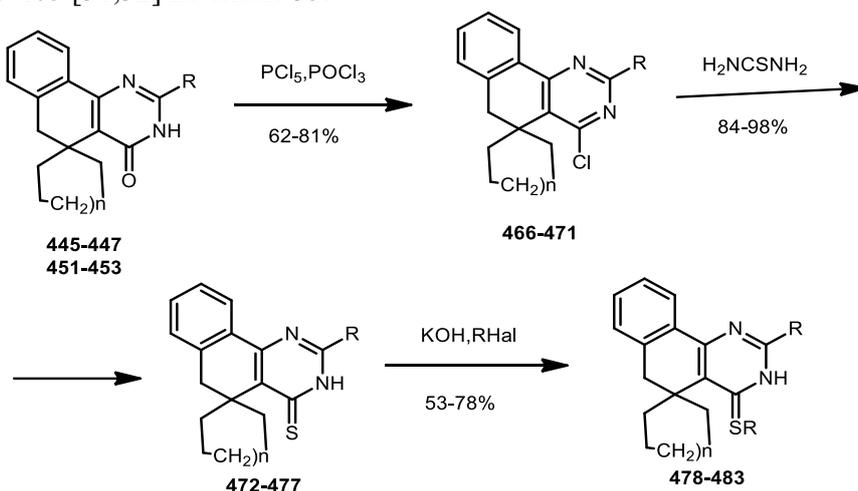


Схема 35. n=1, 2; R=C₂H₅, C₆H₅, CH₂C₆H₅; R'=CH₃, C₂H₅,

Полуэмпирическим квантовохимическим методом РМ-3 были рассчитаны геометрия, заряды на атомах, заселенности на молекулярных

орбиталях, теплоты образования бензо[*h*]хиназолиновых соединений и проведено сопоставление экспериментальных и расчетных данных с использованием результатов расчетов. Дано также квантовохимическое объяснение селективности реакций алкилирования [30].

Расчет теплот образования трех возможных резонансных структур для незамещенного 4-тиоксохиназолина показал, что термодинамически наиболее устойчивой является структура T₂, находящаяся в тиольной форме по схеме 36.

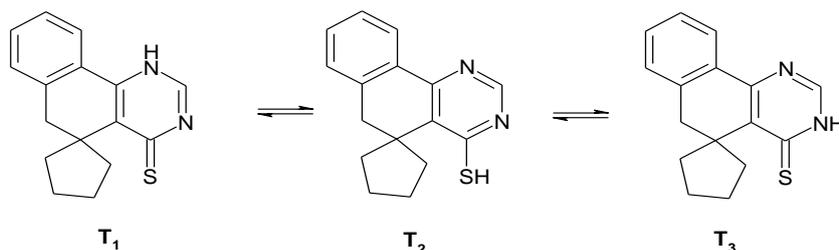


Схема 36. T₁. Т. обр.=79.1 ккал/моль; T₂. Т. обр.=56.0 ккал/моль; T₃. Т. обр.=73.5 ккал/моль

Расчет ионов, образованных при депротонировании молекул **472-474** и **475-477** показал, что и наибольший отрицательный заряд и наибольшая π -орбитальная плотность на ВЗМО сосредоточены на атоме серы. Это означает, что и зарядовый и орбитальный контроль должны привести к одному и тому же результату алкилирования, а, именно, к образованию S-алкилированного продукта, что и подтверждается экспериментально.

Дальнейшие исследования показали, что 4-хлорпроизводные бензо[*h*]хиназолинов **466-471** взаимодействуют с пиперидином, морфолином и пирролидином уже при комнатной температуре с образованием продуктов нуклеофильного замещения **484-501**.

2-Фенилзамещенные производные 4-хлор-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиказолин-5,1'-циклоалканов) сравнительно неустойчивы и при взаимодействии с аминами частично гидролизуются, вследствие чего соответствующие 4-амино-2-фенил-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) получают со сравнительно низкими выходами.

Для синтеза новых классов спирогетероциклических соединений удобными исходными соединениями могли бы быть 2-замещенные 4-гидразино-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) **502-507**, синтез которых осуществлен нами взаимодействием соответствующих 4-хлорпроизводных с гидразин гидратом [33] по схеме 37.

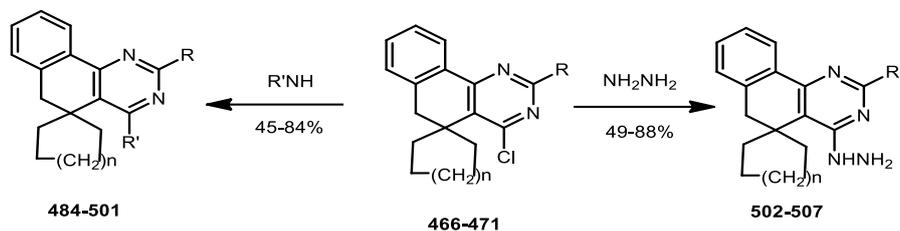


Схема 37. $n=1, 2$; $R=C_2H_5$, $R=C_6H_5$, $CH_2C_6H_5$; R' =пирролидино, пиперидино, морфолино

Нами исследованы также реакции нуклеофильного замещения 2-хлорметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **444,450** с участием вторичных аминов, алколюатов и тиолатов, приведшие, соответственно, к образованию 2-аминометилзамещённых 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **508-521**, 2-алкоксиметилзамещённых 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **522-526** и 2-сульфанилметилзамещённых 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **527-531** [31,32] по схеме 38.

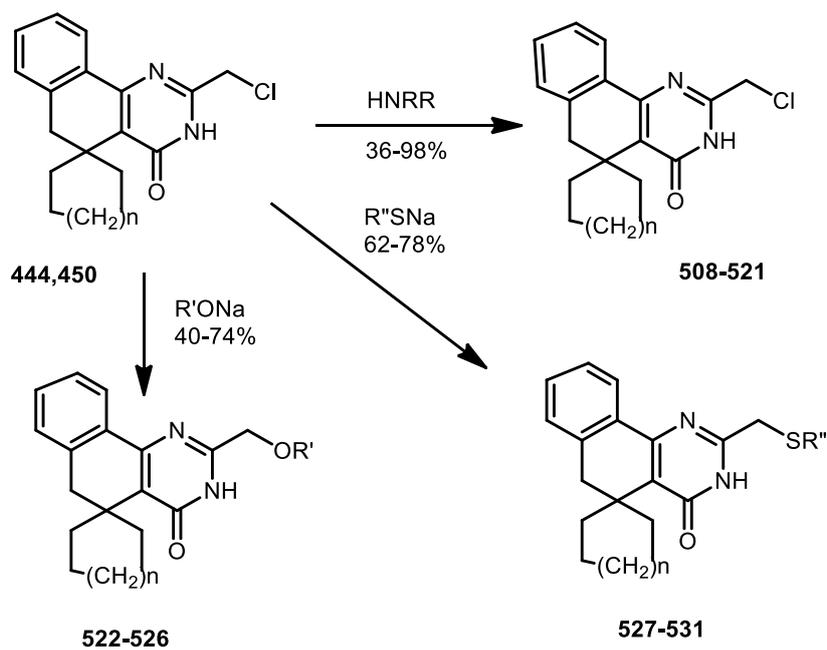


Схема 38. $n=1, 2$; $R=CH_3$, C_2H_5 , CH_2CH_2OH , C_3H_7 , C_4H_9 ; RR =пирролидино, пиперидино, морфолино, азепино; $R'=CH_3$, C_2H_5 , C_2H_5 , *изо*- C_3H_7 , C_4H_9 ; $R''=C_4H_9$, $CH_2C_6H_6$, CH_2CH_2OH , CH_2COOEt

С целью получения бензохиназолиновых соединений, содержащих во втором положении алкоксипропильные, сульфанилпропильные и аминопропильные заместители, разработан метод синтеза 2-(3-хлорпропил)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) (**534,535**). Из аминонитрилов **407,408** конденсацией с хлорангидридом γ -хлормасляной кислоты синтезированы 4-(γ -хлорбутирил)-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканы) (**532,533**), которые переведены в целевые 2-(3-хлорпропил)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) (**534,535**). Последние в присутствии основания (едкое кали, алкоголят натрия) легко подвергаются циклизации с образованием новых спирогетероциклических систем - 6-оксо-2,3,4,5,7,8-гексагидроспиро(бензо[*h*]пирроло[2,1-*b*]хиназолин-7,1'-циклоалканов) (**537,538**). С целью синтеза 2-(3-аминопропил)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентанов) (**536**) хлориды **534,535** поставлены в реакцию со вторичными аминами (морфолин, пиперидин, пирролидин), однако выяснилось, что во всех случаях единственным продуктом реакции являются **537,538** пирролобензо[*h*]хиназолины по схеме 39. Реакция протекает в этом направлении даже при комнатной температуре.

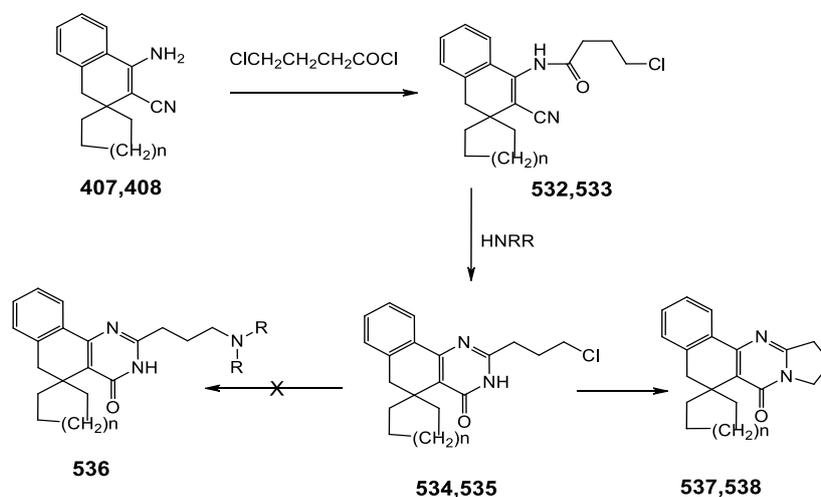


Схема 39. n=1.2

Конденсацией 2-замещенных 4-гидразино-5,6-дигидро-спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) **502-507** с ортомуравьиным эфиром, нами синтезированы новые гетероциклические системы - 2-замещенные 7,8-дигидроспиро(триазоло[4,3-*c*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканы) **539-544**, а взаимодействие вышеуказанных гидразинов с водным

раствором нитрита натрия в кислой среде приводит к образованию 2-замещенных 7,8-дигидроspиро(тетразоло[4,5-*c*]бензо[*h*]хиназолин-7,1'-циклоалканов) **545-550**, которые также являются новыми гетероциклическими системами [33] (схема 40).



Схема 40. $n=1, 2$; $R=C_2H_5, C_6H_5, CH_2C_6H_5$;

Конденсация аминонитрилов **407,408** с ортомуравьиным эфиром в присутствии уксусного ангидрида приводит к образованию 4-этоксиметиленимино-3-циано-1,2-дигидроspиро(нафталин-2,1'-циклоалканов) **551,552**, последние при взаимодействии с гидразидами ароматических и алкоксиароматических кислот в среде диметилформаида образуют триазолы, конденсированные с бензо[*h*]хиназолиновым циклом в положении *c*, а именно, 4-замещенные 6,7-дигидроspиро(триазоло[2,3-*c*]бензо[*h*]хиназолин-6,1'-циклоалканы) (**553-578**) со средними выходами, по схеме 41.

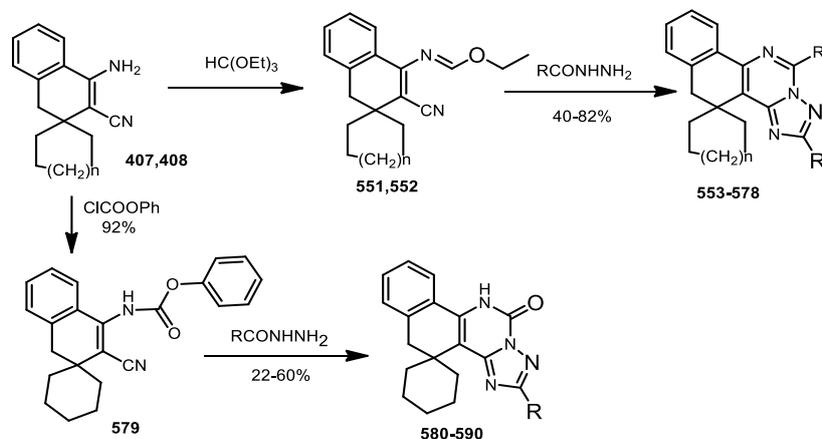


Схема 41. $n=1,2$; $R=4$ -пиридил, C_6H_5 , $2-BrC_6H_4$, $2-NO_2C_6H_4$, $2-ClC_6H_4$, $4-CH_3OC_6H_4$, $3-C_2H_5OC_6H_4$, $4-C_2H_5OC_6H_4$, $3-C_3H_7OC_6H_4$, $4-C_3H_7OC_6H_4$, 3 -*изо*- $C_3H_7OC_6H_4$, 4 -*изо*- $C_3H_7OC_6H_4$, $4-C_4H_9OC_6H_4$, 4 -*изо*- $C_4H_9OC_6H_4$, 4 -*изо*- $C_5H_{11}OC_6H_4$, $2-ClC_6H_4OCH_2$, $2-CH_3C_6H_4OCH_2$, $3-CH_3C_6H_4OCH_2$, 2 -нафтил- OCH_2

В разработанном нами следующем методе синтеза триазоло[2,3-*c*]хиназолинов аминонитрил **408** провзаимодействован с фенилхлорформиаом, что привело к образованию карбамата дигидронафталинового ряда, а именно, фенилового эфира 3-циано-1,2-дигидроspиро(нафталин-2,1'-циклогексан)-4-

карбаминовой кислоты (**579**), а конденсацией последнего с гидразидами ароматических и гетероароматических карбоновых кислот получены 4-замещённые 2-оксо-1,2,6,7-тетрагидроспиро(триазоло[2,3-с]бензо[*h*]хиназолин-6,1'-циклогексаны) **580-590**, по схеме 41.

2.2. Результаты изучения биологических свойств производных бензо[*h*]хиназолинов, синтезированных на базе 4-амино-3-циан-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов)

Противоопухолевая активность изучена на двух моделях перевиваемых опухолей мышей: асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и Саркоме 180 (С-180) согласно общепринятым методам [34-36]. Статистическую обработку результатов проводили методом Стьюдента-Фишера [37].

В результате изучения противоопухолевой активности синтезированных соединений установлено, что ряд соединений различных групп (**432, 439, 454, 513, 514, 555, 567, 569, 572, 575, 577, 583**) проявляют 40-50 % активность в отношении АКЭ. В условиях эксперимента соединения **408, 573, 578** проявили 56-62 % активность в отношении карциномы Эрлиха (см. график 3).

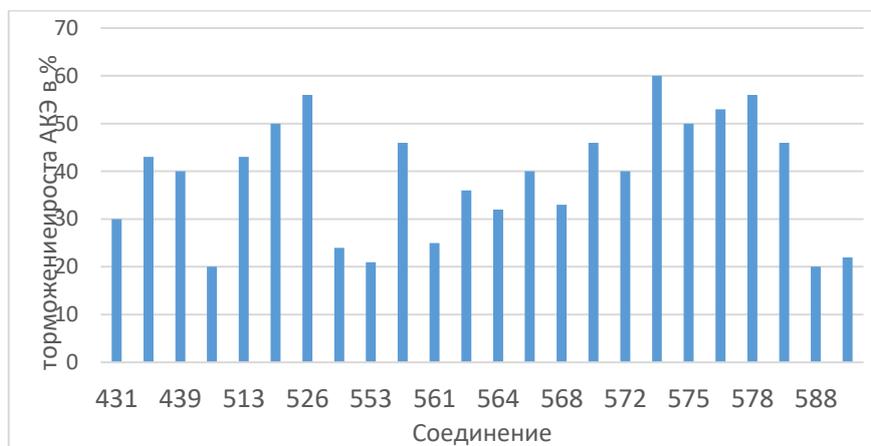


График 3. Противоопухолевая активность различных классов бензо[*h*]хиназолинов, содержащих циклоалкановый фрагмент

В лаборатории психофармакологии определено влияние исследуемых соединений на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс в опытах *in vitro*. В условиях эксперимента соединения **449, 513, 514, 516, 531, 534, 535, 553, 559, 555, 567, 573, 578** ингибировали активность МАО на 45-59 %. Среди исследованных соединений наиболее активными оказались соединения **524, 537, 558, 560, 581**, активность которых составляет 61-73 % (график 4).

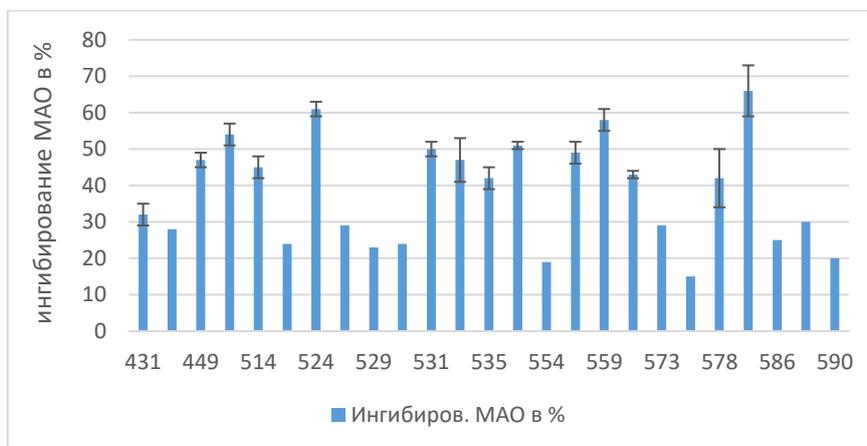


График 4. Антимоноаминоксидная активность различных классов бензо[h]хиназолинов, содержащих циклоалкановый фрагмент

Биологические эксперименты выявили ряд соединений, обладающих одновременно противоопухолевыми и антимонооксидазными свойствами (график 5).

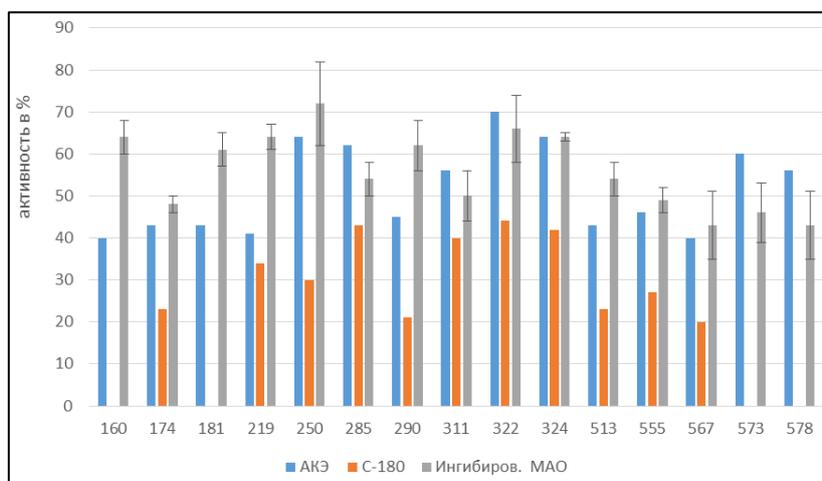


График 5. Соединения, одновременно проявляющие противоопухолевую и антимоноаминоксидную активности.

Обобщая результаты биологических исследований можно утверждать, что ряд бензо[h]хиназолинов спироциклического строения обладает выраженным противоопухолевым и антимоноаминоксидным действием в эксперименте. Полученные данные указывают на целесообразность их дальнейшего углубленного исследования, а также продолжения поиска новых эффективных

веществ в данных рядах. Биологические исследования ограничились проведением лишь частичных скрининговых экспериментов, что недостаточно для окончательного решения вопроса о целесообразности их дальнейшего углубленного исследования. Для решения данной задачи необходимо продолжить скрининговые эксперименты, включая в спектр исследований ряд других моделей (опухоли различного гистогенеза) и изучение отобранных соединений на дезаминирование НА и ФЭА.

В случае выявления высокоэффективных и относительно малотоксичных соединений следует установить ряд важнейших параметров, в частности острой токсичности, широты терапевтического действия, оптимальные дозы и режимы их применения (в противоопухолевом аспекте), а также изучить влияние отобранных активных соединений на серотонинэргические структуры и на депрессивные эффекты резерпина и клофелина в опытах *in vivo*. После этого отобранные наиболее активные соединения могут быть предложены для предклинического исследования, с целью возможного их дальнейшего использования в клинической практике.

Полученные нами данные имеют также важное теоретическое значение. В результате изучения связи между химической структурой и биологическим действием бензо[*h*]хиназолинов установлен ряд ценных закономерностей, которые могут быть использованы нами, а также другими исследователями, ведущими поиск новых эффективных антидепрессивных и противоопухолевых веществ в данном ряду.

**5-ՐԴ ԴԻՐՔՈՒՄ ՑԻՎԼՈԱԼ ԿԱՆՆԵՐԻ ՀԵՏ ՍՊԻՐՈԿՈՆԴԵՆՍՎԱԾ
ԲԵՆԶՈ[*h*]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ
(ԱՎՆԱՐԿ)**

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ս. Հ. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ

*Ակնարկային հոդվածում առաջին անգամ համախմբված են և քննարկված գիտական գրականությունում հայտնի 5-րդ դիրքում ցիկլոալկանների հետ սպիրոհամակցված բենզո[*h*]խինազոլինների սինթեզի և կենսաբանական հատկությունների վերաբերյալ հրապարակումները:*

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF BENZO[*h*]QUINAZOLINES
SPIROCONDENSED WITH CARBOCYCLES IN POSITION 5 (REVIEW)**

A. I. MARKOSYAN, S. H. GABRIELIAN

Scientific-technological center of organic and pharmaceutical chemistry of the NAS RA.
26 Azatutyun ave., Yerevan 0014, RA
Email: ashot@markosyan.am:

Publications on the synthesis and biological properties of benzo[*h*]quinazolines spiroconjugated with cycloalkanes at the 5-position known in the scientific literature are consolidated and discussed for the first time in the review article.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Куроян Р.А., Маркосян А.И., Оганисян А.Ш., Оганисян М.Г. - Синтез 3-этоксикарбонил(циан)-4-амино-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклоалканов) // *Арм. хим. ж.*, 1989, т. 42, № 8, с. 527-529.
- [2] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. - Синтез и превращения 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклопентана) // *ХТС*, 1998, № 6, с. 820-823.
- [3] Маркосян А.И. - 1-Метил-1-фенил-4-циан-2-оксапиро[4,5]декан // Труды второй международной конференции «Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов». Москва, 2003, т. 2, с. 305.
- [4] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. - Некоторые превращения 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро (нафталин-2,1'-циклогексана) // *Хим. ж. Армении*, 2000, т. 53, № 3-4, с. 45-50.
- [5] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Ширханян Л.А. - Синтез производных спиробензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанов // *ХТС*, 1996, № 4, с. 530-533.
- [6] Маркосян А.И., Габриелян С.А., Сукасян Р.С. - Синтез 2,4-диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанов) // *Хим. ж. Армении*, 2008, т. 61, № 3-4, с. 489-495.
- [7] Tamazyan R., Ayvazyan A., Markosyan A., Gabrielyan S. - 1-Benzyl-3-(2-furylmethyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrospiro(benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cyclohexane)2,4-dione // *Acta Crystallographica, Section E*, 2008, E 64, p. 748.
- [8] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Оганисян А.Ш., Карапетян А.А., Стручков Ю.Т. - Синтез 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) и его взаимодействие с дибромалканами // *ХТС*, 1999, № 1, с. 105-110.
- [9] Маркосян А.И., Диланян С.В., Куроян Р.А., Чачоян А.А., Гарибджанян Б.Т. - Синтез и противоопухолевая активность производных 2,3-дизамещенных-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанов) // *Хим.-фарм. ж.*, 1995, т. 30, № 4, с. 32-34.
- [10] Габриелян С.А., Маркосян А.И. - Некоторые превращения 3-фурфурил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиробензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана). Тезисы докладов 3-ей международной конференции «Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие Гетероциклы». Черногоровка, 2006, т. 2, с. 80.
- [11] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. - Синтез 2,3-дизамещенных-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентанов) // *ХТС*, 2000, № 5, с. 663-667.
- [12] Маркосян А.И. - Синтез и превращения 3-этил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) // *Хим. ж. Армении*, 2010, т. 63, № 1, с. 107-114.
- [13] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Карапетян К.В. - Синтез 2-алкилтиозамещенных-4-оксо-3-циклогексил-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов). *Хим. ж. Армении*, 2000, т. 53, № 1-2, с. 74-80.
- [14] Маркосян А.И., Диланян С.В., Куроян Р.А. - Синтез триазолов и тетразолов, конденсированных со спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентаном) // *Хим. ж. Армении*, 2003, т. 56, № 3, с. 79-86.
- [15] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. - Синтез триазолов и тетразолов, конденсированных со спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексаном) // *ХТС*, 2000, № 3, с. 396-401.
- [16] Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Алексанян М.С., Карапетян А.А., Стручков Ю.Т. - Синтез и строение 2-метил-6-оксо-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклопентана) // *ХТС*, 2000, № 5, с. 658-662.
- [17] Маркосян А.И., Габриелян С.А. - Синтез и свойства 3-арил-4-оксобензо[*h*]хиназолинов, спироконденсированных с карбоциклами // Материалы 1-ой международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов», Москва, 2001, т. 2, с.198.

- [18] *Маркосян А.И.* - Расщепление 2-гидразинобензо[*h*]хиназолинов // *Хим. жс. Армении*. 2010, т. 63, № 1, с. 133-135.
- [19] *Markosyan A.I.* - Some transformations of 2-hydrazino-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrospiro(benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cyclohexane) // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2019, 2006, №6(1), p. p. 34-38.
- [20] *Markosyan A.I.* Synthesis and biological properties of the spiro(benzo[*h*]triazolo[3,4-*b*]quinazoline-7,1'-cyclopentane) derivatives // *Electronic J. Nat. Sci., NAS RA*, 2019, 2006, № 7(2), p. p. 9-14.
- [21] *Карпетян К.В., Теренин В.И., Маркосян А.И., Куроян Р.А.* -Квантово-химическое исследование 2-тиоксо-4-оксоспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) в реакциях алкилирования // *ХТС*, 1999, № 11, с. 1531-1536.
- [22] *Markosyan A.I.* - Synthesis and structure of 4-carboxy-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydrospiro(benzo[*h*]thiazolidino[2,3-*b*]quinazoline-7,1'-cyclohexane) // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2019, 2006, №6(1), p. p. 39-42.
- [23] *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А., Сукасян Р.С., Арзанунц Э.М., Саркисян И.С.* - Синтез и некоторые психотропные свойства производных 4-амино-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклопентана) // *Хим.-фарм. жс.*, 1991, т. 25, № 8, с. 26-28.
- [24] *Маркосян А.И., Куроян Р.А., Оганисян М.Г., Сукасян Р.С., Арзанунц Э.М., Саркисян И.С., Чачоян А.А., Гарибджанян Б.Т.* - Синтез и биологические свойства производных 4-амино-3-циано-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексанов) // *Хим.-фарм. жс.*, 1991, т. 25, № 6, с. 18-21.
- [25] А.С. 1785238 (СССР). *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А., Сукасян Р.С.* - 4-оксо-3-циано-1,2,3,4-тетрагидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексаны) в качестве исходных продуктов для синтеза производных 4,5-дигидроспиро(бензо[*g*]индазол-4,1'-циклоалканов).
- [26] А.С. 1786797 (СССР). *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А., Сукасян Р.С.* - Производные 4,5-дигидроспиро(бензо[*g*]индазол-4,1'-циклоалканов), обладающие антидепрессивной активностью.
- [27] А.С. 1672728 (СССР). *Куроян Р.А., Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Чачоян А.А., Гарибджанян Б.Т.* - 4-Амино-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан), обладающий противоопухолевой активностью.
- [28] *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А.* Синтез производных 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанов // *Химия гетероциклических соединений*, 1992, № 5, с. 658-661.
- [29] *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А., Григорян Р.Т.* - Синтез производных 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентанов). *Арм. хим. жс.*, 1992, т. 45, № 3-4, с. 208-211.
- [30] *Карпетян К.В., Теренин В.И., Маркосян А.И., Куроян Р.А.* - Квантово-химическое изучение 2-замещенных-4-оксо и 4-тиоксоспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) в реакциях алкилирования // *Химия гетероциклических соединений*, 1998, № 8, с. 1118-1124.
- [31] *Маркосян А.И., Оганисян М.Г., Куроян Р.А.* - Синтез и свойства 2-замещенных-4-хлор-5,6-дигидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанов) // *Арм. хим. жс.*, 1992, т. 45, № 3-4, с. 211-216.
- [32] *Маркосян А.И., Куроян Р.А., Оганисян М.О., Джагацян И.А., Асрян А.Б., Зигильян С.Г.* - Синтез и психотропная активность триазолов тетразолов, конденсированных со спиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканами) // *Хим.-фарм. жс.*, 1996, т. 30, № 8, с. 10-13.
- [33] *Першин Г.Н.* - Методы экспериментальной химиотерапии // *Медгиз*, М, 1971.
- [34] *Софьина З.П., Сыркин А.Б. и др.* - Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США // *Медицина*, М, 1980.
- [35] *Стефанова А.В.* - Доклинические исследования лекарственных средств (Методические рекомендации) // Киев, 2002.
- [36] *Беленьский М.Л.* - Элементы количественной оценки фармакологического эффекта // Л., 1963.