

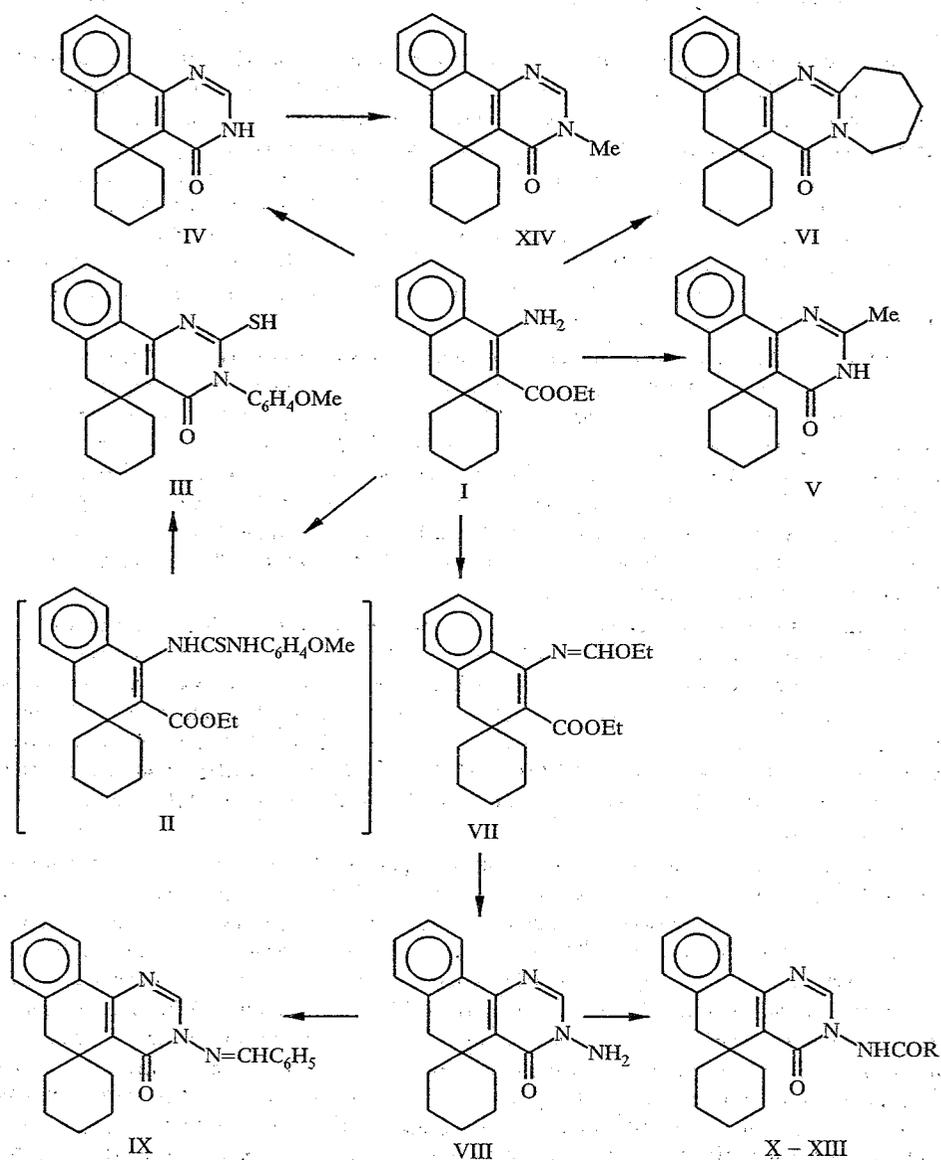
А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, С. В. Диланян,
Л. А. Ширханян

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ СПИРО(БЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИН-5,1'-ЦИКЛОГЕКСАНОВ)

Взаимодействием 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро (нафталин-2,1'-циклогексана) (I) с *n*-метоксифенилизотиоцианатом, без выделения тиоуреидопроизводного, синтезирован 3-*n*-метоксифенил-4-оксо-2-меркапто-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан). Аминоэфир I под воздействием ацетамида и формамида трансформируется соответственно в 2-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан) и 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан) (II). Алкилирование хиназолина II метилйодидом приводит к образованию 3-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана). Аминоэфир I взаимодействует с капролактамом с образованием 2,3-пентаметилен-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана). Взаимодействием аминоэфира I с ортомуравьиным эфиром синтезирован 4-этоксиметиленамино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро (нафталин-2,1'-циклогексан), который под воздействием гидразингидрата превращается в 3-амино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан) (VIII). Аминохиназолин VIII ацилирован хлорангидридами кислот с образованием 3-ациламино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанов), а с бензальдегидом образует 3-бензилиденамино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан).

Производные бензо[*h*]хиназолина проявляют противовоспалительную [1] и противоопухолевую [2] активность. Центазолон — лечебное средство бензохиназолинового ряда — применяется в медицинской практике как противосудорожное средство, обладающее также успокаивающей и транквилизирующей активностью [3]. Ранее нами сообщалось о синтезе 4-амино-3-циано-1,2-дигидроспиро (нафталин-2,1'-циклогексана) [4] и о его превращении в производные спиро(бензохиназолин-5,1'-циклогексана) [5, 6]. Продолжая исследование в области синтеза спирогетероциклических соединений, в настоящем сообщении мы приводим данные о разработке методов получения 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанов) на основе 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро (нафталин-2,1'-циклогексана) (I), синтез которого описан в работе [4]. Взаимодействие аминоэфира I с *n*-метоксифенилизотиоцианатом и последующая циклизация в щелочной среде образовавшейся тиомочевины II приводит к 3-*n*-метоксифенил-4-оксо-2-меркапто-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (III).

Тиоуреидопроизводное II было подвергнуто циклизации без выделения из реакционной среды. Разработанный нами второй способ синтеза бензо[*h*]хиназолинов основан на реакции Ниментовского — конденсации аминоэфира I с формамидом и ацетамидом с образованием 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (IV) и 2-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (V) соответственно. Взаимодействием аминоэфира I с капролактамом синтезировано производное бензо[*h*]хиназолина VI, конденсированное в положение *b* с пергидроазепином. Четвертый метод синтеза бензо[*h*]хиназолинов основан на взаимодействии гидразингидрата с 4-этоксиметиленамино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро (нафталин-2,1'-циклогексаном) (VII), полученным реакцией аминоэфира I с этиловым эфиром ортомуравьиной кислоты.



X R = Me; XI R = Et; XII R = Pr; XIII R = Ph

Оказалось, что 3-амино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо [h] хиназолин-5,1'-циклогексан) (VIII) имеет слабо выраженные основные свойства и поэтому не вступает в реакцию с алкилгалогенидами, бензилхлоридом и этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, но образует основание Шиффа IX, а при взаимодействии с хлорангидридами карбоновых кислот — амиды X—XIII. Алкилирование 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо [h] хиназолин-5,1'-циклогексана) (III) метилиодидом приводит к 3-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо [h] хиназолин-5,1'-циклогексана) (XIII).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на приборе UR-20 (в вазелиновом масле), спектры ПМР — на спектрометре Varian T-60 в дейтерированных растворителях, внутренние стандарты ТМС и ГМДС, масс-спектры — на спектрометре МХ-1320 с прямым вводом образца в ионный источник при иони-

зирующем напряжении 70 эВ. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявитель пары йода.

3-л-Метоксифенил-2-меркапто-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан) (III). Смесь 5,7 г (0,02 моль) аминоэфира I, 2,3 г (0,02 моль) *л*-метоксифенилзиотиоцианата и 20 мл этанола кипятят с обратным холодильником 10 ч. Смесь охлаждают, добавляют раствор 2,24 г (40 ммоль) едкого кали и 20 мл воды и кипятят 6 ч. Охлаждают, добавляют 4 мл 36% соляной кислоты, выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из *n*-бутанола. Получают 4,2 г (52%) хиназолина III. $T_{пл}$ 268...270 °C, R_f 0,65 (этилацетат—нонан, 2 : 1). ИК спектр: 1570, 1600 (C=C аром.), 1625 (C=N), 1680 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР (пиридин- D_5): 1,2...2,8 [10H, м, (CH₂)₅], 3,03 (2H, с, 6-CH₂), 3,6 (3H, с, OCH₃), 7,0...8,3 м. д. [8H, м, (C₆H₄)₂]. Найдено, %: C 71,44, H 6,13, N 6,84. C₂₄H₂₄N₂O₂S. Вычислено, %: C 71,26, H 5,98, N 6,92.

4-Оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан) (IV). Смесь 5,7 г (0,02 моль) аминоэфира I и 20 мл формамида нагревают 2 ч при 150 °C, температуру поднимают до 185...190 °C и выдерживают еще 2 ч. Охлаждают, добавляют воду, выпавшие кристаллы фильтруют, перекристаллизовывают из смеси этанол—вода, 2 : 1 и получают 1,8 г (34%) хиназолина IV. $T_{пл}$ 258...260 °C, R_f 0,57 (эфир—гексан, 5 : 1). ИК спектр: 1590 (C=C аром.), 1625 (C=N), 1650 (C=O), 3170 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,0...2,65 [10H, м, (CH₂)₅], 2,96 (2H, с, 6-CH₂), 6,96...8,20 (4H, м, C₆H₄), 8,0 м. д. (1H, с, 2-H). Масс-спектр, m/z (> 1%): M⁺ 266(100), 249(26), 237(17), 223(69), 210(89), 197(29). Найдено, %: C 76,79, H 6,98, N 10,41. C₁₇H₁₈N₂O. Вычислено, %: C 76,66, H 6,81, N 10,52.

2-Метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан) (V). Смесь 5,7 г (0,02 моль) аминоэфира I и 4,7 г (0,08 моль) ацетамида нагревают с обратным холодильником при 200 °C 6 ч, смесь охлаждают, добавляют к ней 20 мл воды. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,5 г (27%) хиназолина V. $T_{пл}$ 353...355 °C. ИК спектр: 1590 (C=C аром.), 1620 (C=N), 1650 (C=O), 3180 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР (DMCO- D_6): 0,86...2,70 [10H, м, (CH₂)₅], 2,97 (2H, с, 6-CH₂), 3,40 (3H, с, CH₃), 7,43...8,40 м. д. (4H, м, C₆H₄). Найдено, %: C 76,97, H 7,36, N 9,88. C₁₈H₂₀N₂O. Вычислено, %: C 77,11, H 7,19, N 9,99.

2,3-Пентаметилен-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан) (VI). К раствору 5 г (44 ммоль) капролактама в 20 мл дихлорэтана при охлаждении ледяной водой добавляют 4 мл хлороксида фосфора, поддерживая температуру реакционной смеси в интервале 5...10 °C. Температуру поднимают до 35...40 °C и перемешивают 10 мин, при той же температуре добавляют раствор 11,4 г (0,04 моль) аминоэфира I в 30 мл дихлорэтана. Реакционную смесь кипятят 6 ч. Охлаждают, добавляют раствор 5 г ацетата натрия в 30 мл воды и кипятят 20 мин. Органический слой отделяют, водный — экстрагируют дихлорэтаном. Экстракт промывают водой и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 3 г (22%) хиназолина VI. $T_{пл}$ 181...183 °C, R_f 0,59 (этилацетат—нонан, 1 : 1). ИК спектр: 1599 (C=C аром.), 1650 cm^{-1} (C=O). Масс-спектр, m/z (> 1%): M⁺ 334(97), 317(5), 305(11), 291(100), 278(57), 265(16), 240(83), 198(12). Найдено, %: C 79,17, H 7,66, N 8,53. C₂₂H₂₆N₂O. Вычислено, %: C 79,00, H 7,84, N 8,38.

4-Этоксиметиленамино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексан) (VII). К раствору 4,3 г (15 ммоль) аминоэфира I в 20 мл бензола добавляют по каплям 10,4 г (0,07 моль) ортомуравьиного эфира и 5...6 капель уксусного ангидрида. Смесь кипятят 7 ч, охлаждают, отгоняют растворитель и избыток ортомуравьиного эфира. Кристаллы перекристаллизовывают из смеси этанол—вода, 2 : 1. Получают 3,9 г (64%) эфира VII. $T_{пл}$ 43...45 °C, R_f 0,61 (этилацетат—нонан, 1 : 1). ИК спектр: 1605 (C=C аром.), 1665 (C=N), 1710 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,03...1,90 [16H, м, (CH₂)₅, (OCH₂CH₃)₂], 2,86 (2H, с, 1-CH₂), 3,90...4,50 [4H, м, (OCH₂CH₃)₂], 7,06...7,43 (4H, м, C₆H₄), 7,57 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: C 74,03, H 8,08, N 4,22. C₂₁H₂₇N₂O₃. Вычислено, %: C 73,87, H 7,97, N 4,10.

3-Амино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан) (VIII). Смесь 3 г (0,06 моль) гидразингидрата, 4 г (0,012 моль) соединения VII и 15 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником 5 ч. Охлаждают, выпавшие кристаллы фильтруют, промывают этанолом и перекристаллизовывают из бензола. Получают 3 г (89%) аминихиназолина VIII. $T_{пл}$ 200...202 °C. R_f 0,47 (эфир—бензол, 1 : 1). ИК спектр: 1600 (C=C аром.), 1655 (C=O), 3170, 3280 cm^{-1} (NH₂). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,13...2,70 (10H, м, (CH₂)₅), 3,03 (2H, с, 6-CH₂), 3,66 (2H, с, NH₂), 7,13...8,23 (4H, м, C₆H₄), 8,33 м. д. (1H, с, 2-H). Масс-спектр, m/z (> 1%): M⁺

281(100), 265(16), 250(16), 238(34), 253(12), 225(45), 221(66), 209(19), 196(36), 172(34), 154(12). Найдено, %: С 72,72, Н 6,97, N 14,80. $C_{17}H_{19}N_3O$. Вычислено, %: С 72,57, Н 6,81, N 14,93.

3-Бензилиденамино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан) (IX). Смесь 5,6 г (0,02 моль) хиनाзолина VIII, 2,6 г (0,025 моль) бензальдегида, 10 мл толуола и 10 мг *n*-толуолсульфонокислоты кипятят с насадкой Дина—Старка 5 ч. Охлаждают, выпавшие кристаллы фильтруют, промывают толуолом и получают 7,2 г (98%) имина IX. $T_{пл}$ 230...232 °С. ИК спектр: 1585 (C=C аром.), 1625 (C=N), 1670 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,20...2,90 [10H, м, (CH₂)₅], 3,03 (2H, с, 6-CH₂), 7,10...8,33 (9H, м, C₆H₄ и C₆H₆), 8,43 (1H, с, 2-CH), 9,57 м. д. (1H, с, CH). Найдено, %: С 78,11, Н 6,43, N 11,28. $C_{24}H_{23}N_3O$. Вычислено, %: С 78,02, Н 6,27, N 11,38.

3-Ациламино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексаны) (X—XIII). К раствору 5,6 г (0,02 моль) аминохиназолина VIII в 15 мл бензола добавляют 2 ммоль хлорангидрида соответствующей кислоты. Смесь кипятят с обратным холодильником 5 ч, охлаждают, выпавшие кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают.

Соединение X. $T_{пл}$ 199...201 °С (нонан), R_f 0,52 (бензол—эфир, 1 : 7). ИК спектр: 1595 (C=C аром.), 1640 (C=O), 1715 (C=O), 3190 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,03...2,66 [10H, м, (CH₂)₅], 2,17 (3H, с, CH₃), 2,93 (2H, с, 6-CH₂), 6,93...8,20 (4H, м, C₆H₄), 8,06 (1H, с, 2-CH), 9,60 м. д. (1H, ш. с, NH). Найдено, %: С 70,41, Н 6,35, N 13,12. $C_{19}H_{21}N_3O_2$. Вычислено, %: С 70,57, Н 6,54, N 12,99.

Соединение XI. $T_{пл}$ 198...200 °С (бензол), R_f 0,47 (бензол—эфир, 1 : 2). ИК спектр: 1585 (C=C аром.), 1635 (C=O), 1705 (C=O), 3230 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,0...2,70 [12H, м, (CH₂)₅, COCH₂], 1,13 (3H, т, COCH₂CH₃), 2,90 (2H, с, 6-CH₂), 7,07...8,33 (4H, м, C₆H₄), 8,17 (1H, с, 2-CH), 9,30 м. д. (1H, ш. с, NH). Найдено, %: С 71,34, Н 7,03, N 12,52. $C_{20}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: С 71,19, Н 6,87, N 12,45.

Соединение XII. $T_{пл}$ 166...168 °С (бензол), R_f 0,58 (бензол—эфир, 1 : 2). ИК спектр: 1590 (C=C аром.), 1635 (C=N), 1670 (C=O), 1705 (C=O), 3240 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 0,8...2,66 [17H, м, (CH₂)₅, COCH₂CH₂CH₃], 2,93 (2H, с, 6-CH₂), 7,0...8,20 (4H, м, C₆H₄), 8,06 м. д. (1H, с, 2-CH). Найдено, %: С 71,58, Н 7,24, N 12,15. $C_{21}H_{25}N_3O_2$. Вычислено, %: С 71,77, Н 7,17, N 11,96.

Соединение XIII. $T_{пл}$ 241...243 °С (бутанол), R_f 0,53 (бензол—эфир, 3 : 1). ИК спектр: 1600 (C=C аром.), 1655 (C=O), 1680 (C=O), 3260 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,0...2,70 [10H, м, (CH₂)₅], 2,96 (2H, с, 6-CH₂), 3,73 (1H, ш. с, NH), 7,06...8,10 (9H, м, C₆H₄, C₆H₅), 8,13 м. д. (1H, с, 2-CH). Найдено, %: С 74,70, Н 6,13, N 10,79. $C_{24}H_{23}N_3O_2$. Вычислено, %: С 74,78, Н 6,01, N 10,90.

3-Метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан) (XIV). Смесь 2,7 г (0,01 моль) хиназолина IV, 0,56 г (0,01 моль) едкого кали и 30 мл абс. этанола кипятят до растворения компонентов. Добавляют 2,8 г (0,02 моль) йодистого метила и кипятят 7 ч, охлаждают, добавляют 30 мл воды, выпавшие кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2 г (71%) хиназолина XIV. $T_{пл}$ 187...190 °С, R_f 0,54 (этилацетат—нонан, 3 : 1). ИК спектр: 1595 (C=C аром.), 1655 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,10...2,90 [10H, м, (CH₂)₅], 3,03 (2H, с, 6-CH₂), 3,50 (3H, с, N—CH₃), 7,10...8,33 (4H, м, C₆H₄), 8,13 м. д. (1H, с, 2-CH). Найдено, %: С 77,06, Н 7,22, N 10,16. $C_{18}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 77,11, Н 7,19, N 9,99.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 3925384 US / Krapcho J., Turk Ch. F. // С. А. — 1976. — Vol. 84. — 90175x.
2. Bennet B. G., Robert B. R., Alden J., Roach B. J., jr. // J. Med. Chem. — 1978. — Vol. 21. — P. 623.
3. Tripathi L. M., Tekwani B. L., Sen R., Ghatak S. // Indian J. Exp. Biol. — 1985. — Vol. 23. — P. 452; С. А. — 1985. — Vol. 103. — 172003q.
4. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Оганисян А. Ш., Оганисян М. Н. // Арм. хим. ж. — 1989. — Т. 42. — С. 527.
5. Маркосян А. И., Оганисян М. Г., Куроян Р. А. // ХГС. — 1992. — № 5. — С. 658.
6. Маркосян А. И., Оганисян М. Г., Куроян Р. А. // Арм. хим. ж. — 1992. — Т. 45. — С. 211.