

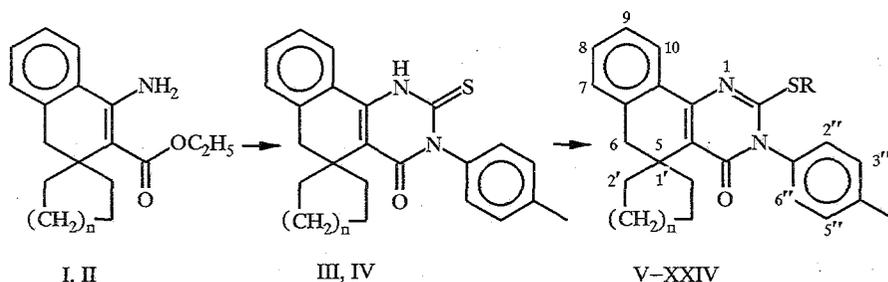
А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, К. В. Карапетян

СИНТЕЗ 2-АЛКИЛТИОЗАМЕЩЕННЫХ 3-*n*-ТОЛИЛ-4-ОКСО-3,4,5,6-ТЕТРАГИДРОСПИРО(БЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИН-5,1'-ЦИКЛОАЛКАНОВ)

Взаимодействием 3-этоксикарбонил-4-амино-1,2-дигидроспира(нафталин-2,1'-циклоалканов) с *n*-толилизотиоцианатом синтезированы 2-тиоксо-3-*n*-толил-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспира(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалкань), алкилированием которых различными галоидпроизводными получены соответствующие S-алкилированные производные.

Производные бензо[*h*]хиназолинов, спиросочлененных с циклоалканами, проявляют психотропные [1] и противоопухолевые [2] свойства. Продолжая исследования в этой области, в настоящем сообщении мы приводим данные о синтезе бензо[*h*]хиназолиновых соединений, содержащих в положении 3 *n*-толильный заместитель. В качестве исходных соединений использованы 3-этоксикарбонил-4-амино-1,2-дигидроспира(нафталин-2,1'-циклоалканы) I, II [3, 4], которые при взаимодействии с *n*-толилизотиоцианатом и последующей обработкой реакционной смеси щелочью образуют соответствующие 2-тиоксо-3-*n*-толил-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспира(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) III, IV. Мы провели квантово-химический расчет [5], согласно которому процесс S-алкилирования бензо[*h*]хиназолиновых систем — орбитально-контролируемый (наибольшая парциальная орбитальная плотность сосредоточена на атоме серы).

При алкилировании хиназолинов III и IV галогенидами различного строения, мы показали, что единственным направлением реакции является S-алкилирование, что полностью согласуется с квантово-химическими расчетами. В результате алкилирования синтезированы 2-алкилтиозамещенные 3-*n*-толил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспира(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) V—XXIV.



R = CH₃, C₂H₅, C₄H₉, CH₂C₆H₅, CH₂CO₂C₂H₅, CH₂CH=CH₂,
CH₂C≡N, CH₂C≡CH, CH₂CH₂C₆H₅, CH₂CO₂C₆H_{4-p}

Строение S-замещенных бензо[*h*]хиназолинов подтверждено данными спектров ПМР (табл. 2).

2-Алкилтиозамещенные 3-*n*-толил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро-
(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы V—XXIV

Соединение	R	Найдено, % Вычислено, %				T _{пл} , °C	R _f (система)	Выход, %
		C	H	N	S			
V	CH ₃	<u>74,28</u>	<u>6,19</u>	<u>7,29</u>	<u>8,28</u>	179...181	0,52 (A)	75
		74,19	6,23	7,21	8,25			
VI	C ₂ H ₅	<u>74,40</u>	<u>6,56</u>	<u>7,11</u>	<u>8,02</u>	188...190	0,51 (Г)	72
		74,59	6,51	6,96	7,96			
VII	C ₄ H ₉	<u>75,32</u>	<u>6,93</u>	<u>6,46</u>	<u>7,54</u>	118...120	0,64 (B)	66
		75,31	7,02	6,50	7,44			
VIII	CH ₂ C ₆ H ₅	<u>77,54</u>	<u>6,05</u>	<u>6,43</u>	<u>7,05</u>	117...119	0,61 (B)	67
		77,55	6,07	6,03	6,90			
IX	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	<u>70,44</u>	<u>6,11</u>	<u>6,12</u>	<u>7,05</u>	154...156	0,38 (B)	63
		70,41	6,13	6,08	6,96			
X	CH ₂ CH=CH ₂	<u>75,39</u>	<u>6,35</u>	<u>6,73</u>	<u>7,69</u>	174...176	0,77 (B)	46
		75,32	6,32	6,76	7,73			
XI	CH ₂ CN	<u>72,60</u>	<u>5,55</u>	<u>10,18</u>	<u>7,68</u>	197...198	0,46 (A)	53
		72,61	5,61	10,16	7,75			
XII	CH ₂ C≡CH	<u>75,65</u>	<u>5,72</u>	<u>6,91</u>	<u>7,73</u>	157...159	0,64 (A)	65
		75,69	5,86	6,79	7,77			
XIII	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	<u>77,82</u>	<u>6,32</u>	<u>5,97</u>	<u>6,82</u>	153...155	0,54 (A)	56
		77,79	6,32	5,85	6,70			
XIV	CH ₂ COC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	<u>70,65</u>	<u>5,22</u>	<u>5,30</u>	<u>6,15</u>	244...246	0,57 (A)	71
		70,64	5,16	5,31	6,08			
XV	CH ₃	<u>74,58</u>	<u>6,55</u>	<u>7,13</u>	<u>7,88</u>	225...227	0,51 (A)	85
		74,59	6,51	6,96	7,96			
XVI	C ₂ H ₅	<u>74,96</u>	<u>6,78</u>	<u>6,78</u>	<u>7,71</u>	240...242	0,54 (Г)	76
		74,96	6,77	6,72	7,70			
XVII	C ₄ H ₉	<u>75,65</u>	<u>7,15</u>	<u>6,31</u>	<u>7,28</u>	140...142	0,67 (B)	75
		75,63	7,25	6,30	7,21			
XVIII	CH ₂ C ₆ H ₅	<u>77,88</u>	<u>6,32</u>	<u>5,99</u>	<u>6,85</u>	170...172	0,67 (B)	89
		77,79	6,32	5,85	6,70			
XIX	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	<u>70,55</u>	<u>6,35</u>	<u>6,01</u>	<u>6,88</u>	170...172	0,52 (A)	73
		70,86	6,37	5,90	6,76			
XX	CH ₂ CH=CH ₂	<u>75,69</u>	<u>6,63</u>	<u>6,68</u>	<u>7,38</u>	231...233	0,76 (B)	78
		75,66	6,58	6,54	7,48			
XXI	CH ₂ CN	<u>73,15</u>	<u>5,91</u>	<u>10,01</u>	<u>7,52</u>	189...191	0,47 (A)	89
		73,03	5,89	9,83	7,50			
XXII	CH ₂ C≡CH	<u>76,12</u>	<u>6,16</u>	<u>6,59</u>	<u>7,58</u>	196...198	0,65 (A)	91
		76,02	6,14	6,57	7,52			
XXIII	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	<u>78,11</u>	<u>6,55</u>	<u>5,85</u>	<u>6,65</u>	143...145	0,54 (A)	71
		78,00	6,55	5,69	6,51			
XXIV	CH ₂ COC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	<u>70,95</u>	<u>5,41</u>	<u>5,18</u>	<u>5,86</u>	216...218	0,44 (B)	63
		71,03	5,40	5,18	5,92			

Данные спектров ПМР соединений V—XXIV

Соединение	Спектр ПМР, δ , м. д.
V	8,20 (1H, д, 7-H); 7,40...7,20 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 2,85 (2H, с, 6-H ₂); 2,55 (3H, с, SCH ₃); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 2,25...1,2 (8H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂)
VI	8,20 (1H, д, 7-H); 7,40...7,30 (4H, м, C ₆ H ₄); 7,28...7,20 (3H, м, 8-H, 9-H, 10-H); 3,2 (2H, к, SCH ₂); 2,90 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 2,40...1,40 (8H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂); 1,38 (3H, т, SCH ₂ CH ₃)
VII	8,10 (1H, д, 7-H); 7,42...7,18 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 3,18 (2H, т, SCH ₂); 2,78 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 2,30...1,30 (12H, м, SCH ₂ CH ₃ , SCH ₂ CH ₂ CH ₃ , C ₆ H ₄ , 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂)
VIII	8,16 (1H, д, 7-H); 7,45...7,18 (12H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 4,50 (2H, с, SCH ₂); 2,85 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 2,28...1,45 (8H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂)
IX	8,10 (1H, д, 7-H); 7,40...7,22 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 4,20...4,04 (2H, к, OCH ₂); 4,00 (2H, с, SCH ₂); 2,85 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 2,20...1,35 (8H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂); 1,20 (3H, т, OCH ₂ CH ₃)
X	8,15 (1H, д, 7-H); 7,40...7,20 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 6,00 (1H, м, CH ₂ —CH=CH ₂); 5,30; 5,10 (2H, д, д, —CH=CH ₂); 3,88 (2H, д, SCH ₂); 2,85 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 2,30...1,30 (8H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂)
XI	8,30 (1H, д, 7-H); 7,45...7,25 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 4,20 (2H, с, SCH ₂); 2,90 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 2,30...1,40 (8H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂)
XII	8,25 (1H, д, 7-H); 7,45...7,20 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 4,00 (2H, с, SCH ₂); 3,15 (1H, с, CH ₂ C≡CH); 2,87 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 2,30...1,30 (8H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂)
XIII	8,15 (1H, д, 7-H); 7,40...7,20 (12H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄); 3,40 (2H, т, SCH ₂ CH ₂); 3,10 (2H, т, SCH ₂ CH ₂); 2,90 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 2,25...1,35 (8H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂)
XIV	8,10 (2H, д, 3''-H, 5''-H); 7,52 (2H, д, 2''-, 6''-H); 7,50...6,80 (8H, м, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 4,80 (2H, с, SCH ₂); 2,80 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 2,20...1,30 (8H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂)
XV	8,15 (1H, д, 7-H); 7,40...7,20 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 3,05 (2H, с, 6-H ₂); 2,55 (3H, с, SCH ₃); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 1,70...1,10 (10H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂)
XVI	8,10 (1H, д, 7-H); 7,40...7,15 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 3,20 (2H, м, SCH ₂); 3,05 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 1,30 (3H, т, CH ₂ CH ₃); 1,70...1,40; 1,25...1,10 (10H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂)
XVII	8,10 (1H, д, 7-H); 7,45...7,25 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 3,25 (2H, м, SCH ₂); 3,05 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 1,70...1,10 (14H, м, SCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ , SCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ , 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂); 0,90 (3H, т, SCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)
XVIII	8,15 (1H, д, 7-H); 7,45...7,20 (12H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 4,45 (2H, с, SCH ₂); 3,05 (2H, с, 6-H ₂); 2,50 (3H, с, Ar—CH ₃); 1,75...1,10 (10H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂)
XIX	8,05 (1H, д, 7-H); 7,40...7,20 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 4,10 (2H, к, OCH ₂ CH ₃); 4,00 (2H, с, SCH ₂); 3,05 (2H, с, 6-H ₂); 2,50 (3H, с, Ar—CH ₃); 1,70...1,25 (10H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂); 1,20 (3H, т, OCH ₂ CH ₃)
XX	8,15 (1H, д, 7-H); 7,45...7,20 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 5,95 (1H, м, CH ₂ CH=CH ₂); 5,30; 5,10 (2H, д, д, CH ₂ CH=CH ₂); 3,90 (2H, д, SCH ₂); 3,05 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 1,75...1,10 (10H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂)
XXI	8,25 (1H, д, 7-H); 7,45...7,30 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 4,20 (2H, с, SCH ₂); 3,10 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 1,75...1,00 (10H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂)
XXII	8,20 (1H, д, 7-H); 7,45...7,20 (7H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 4,00 (2H, с, SCH ₂); 3,10 (1H, с, CH ₂ C≡CH); 3,05 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 1,70...1,10 (10H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂)
XXIII	8,15 (1H, д, 7-H); 7,45...7,15 (12H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 3,40 (2H, т, C ₇ H—C ₆ H ₅); 3,10 (2H, с, 6-H ₂); 3,00 (2H, т, SCH ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 1,70...1,15 (10H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂)
XXIV	8,10 (2H, д, 3''-, 5''-H); 7,65 (2H, д, 2''-, 6''-H); 7,45...7,20 (8H, м, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H, C ₆ H ₄); 4,80 (2H, с, SC—H ₂); 3,00 (2H, с, 6-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH ₃); 1,70...1,10 (10H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ПМР — на спектрометре Varian Mercury 300 по программе US CRDF RESC 17-5, внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов протонов ароматического кольца бензо[*h*]хиназолинов III—XXIV сделано на основании экспериментов ЯЭО. При облучении на частоте синглетного сигнала метиленовой группы в положении 6 хиназолинов III—XXIV наблюдался отклик только на дублетном сигнале при 8,02 м. д., на основании чего этот сигнал был отнесен к ароматическому протону в положении 7. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системах пропанол—гексан, 1 : 7 (А), ацетон—гексан, 1 : 3 (Б), ацетон—гексан (В), ацетон—гексан, 1 : 7 (Г), проявитель — пары иода или УФ.

2-Тиоксо-3-*n*-толил-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан (III)). Смесь 40,6 г (0,15 моль) 3-этоксикарбонил-4-амино-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклопентана) I, 22,3 г (0,15 моль) *n*-толилизотиоцианата и 200 мл этанола кипятят с обратным холодильником 14 ч. Охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, добавляют раствор 22,4 г (0,4 моль) едкого кали в 300 мл 50% этанола и кипятят 5 ч. Охлаждают, добавляют по каплям 10% соляную кислоту до кислой реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Получают 42,9 г (78%) хиназолина III, $T_{пл}$ 232...234 °С, R_f 0,37 (В). ИК спектр: 1610 (C=C_{аром}), 1660 (C=O), 3100...3250 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР (ДМСО): 10,80 (1H, с, NH); 8,0 (1H, д, 7CH); 7,50...7,30 (3H, м, 8-H, 9-H, 10-H); 7,25 (2H, д, 2''-H, 6''-H); 7,10 (2H, д, 3''-H, 5''-H); 2,85 (2H, с, 6-H₂); 2,40 (3H, с, Ar—CH₃); 1,80...1,15 (8H, м, 2'-H₂, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂). Найдено, %: C 73,68; H 5,99; N 7,52; S 8,62. C₂₃H₂₂N₂SO. Вычислено, %: C 73,75; H 5,92; N 7,48; S 8,57.

2-Тиоксо-3-*n*-толил-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан (IV)). Аналогично соединению III из 42,4 г (0,15 моль) 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексана) и 22,3 г (0,15 моль) *n*-толилизотиоцианата получают хиназолин IV. Выход 46,2 г (81%), $T_{пл}$ 266...268 °С, R_f 0,38 (В). ИК спектр: 1610 (C=C_{аром}), 1660 (C=O), 3100...3250 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР (CDCl₃): 10,80 (1H, с, NH); 8,00 (1H, д, 7-H); 7,60...7,40 (3H, м, 8-H, 9-H, 10-H); 7,30 (2H, д, 2''-H, 6''-H). Найдено, %: C 74,12; H 6,21; N 7,28; S 8,21. C₂₄H₂₄N₂SO. Вычислено, %: C 74,19; H 6,23; N 7,21; S 8,25.

2-Алкилтиозамещенные 3-*n*-толил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы) V—XXIV. Смесь 0,01 моль бензо[*h*]хиназолина, 0,015 моль едкого кали, 0,01 моль галогенида и 60 мл этанола кипятят 8 ч. Раствор охлаждают, добавляют 20 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из изобутилового спирта (табл. 1).

Авторы выражают благодарность зав. лаборатории ЯМР ЦИСМ НАН Армении Г. А. Паносяну.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маркосян А. И., Куроян Р. А., Оганисян М. О., Джагацян И. А., Асрян А. Б., Зигельян С. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1996. — Т. 30, № 8. — С. 10.
2. Маркосян А. И., Диланян С. В., Куроян Р. А., Чачоян А. А., Гарибджанян Б. Т. // Хим.-фарм. журн. — 1995. — Т. 29, № 4. — С. 32.
3. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Оганисян А. Ш., Оганисян М. Г. // Арм. хим. журн. — 1989. — Т. 42. — С. 527.
4. Маркосян А. И., Куроян Р. А., Диланян С. В. // ХГС. — 1998. — № 6. — С. 820.
5. Карапетян К. В., Теренин В. И., Маркосян А. И., Куроян Р. А. // ХГС. — 199. — № 11. — С. 1531.