

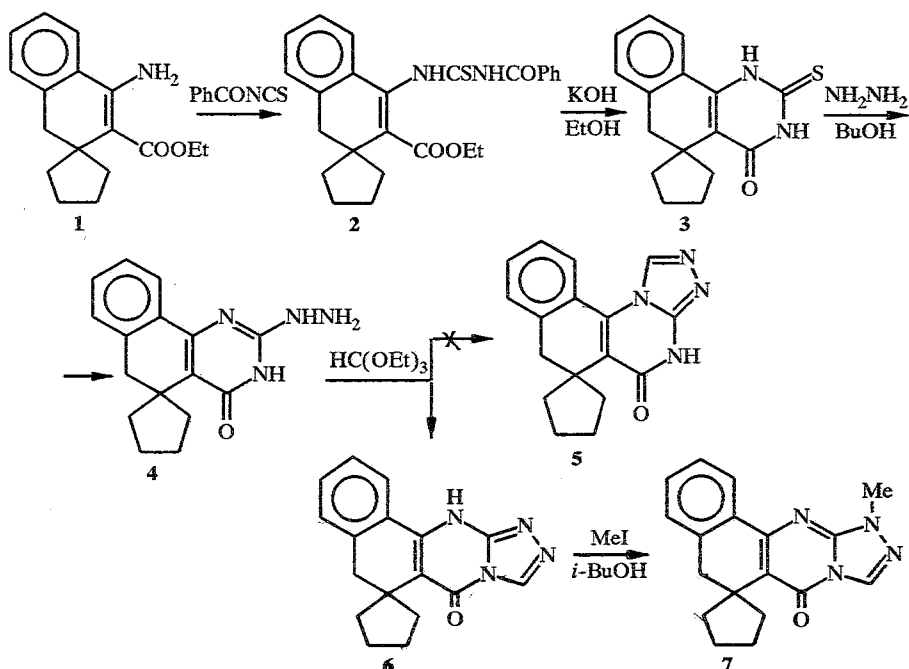
А. И. Маркосян^а, Р. А. Куроян^а, С. В. Диланян^а,
М. С. Алексанян, А. А. Карапетян, Ю. Т. Стручков

**СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ
2-МЕТИЛ-6-ОКСО-7,8-ДИГИДРОСПИРО(БЕНЗО[*h*]-
ТРИАЗОЛО[3,4-*b*]ХИНАЗОЛИН-7,1'-ЦИКЛОПЕНТАНА)**

Взаимодействием 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидро Spiro(нафталин-2,1'-циклопентана) с бензоилизотиоцианатом синтезировано соответствующее 4-(*N'*-бензоилтиуреидо)производное, циклизация которого привела к 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидро Spiro(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентану). Конденсацией последнего с гидразингидратом получен 2-гидразино-3,4,5,6-тетрагидро Spiro(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан), который при взаимодействии с ортомуравьиным эфиром образует 6-оксо-1*H*-7,8-дигидро Spiro(бензо[*h*]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклопентан). Метилирование последнего иодистым метилом приводит к его 2-метилзамещенным.

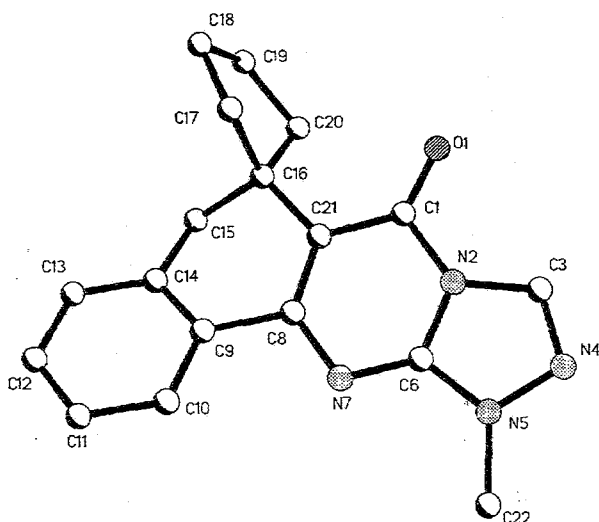
Ключевые слова: бензо[*h*]хиназолины, триазол, конденсация, метилирование, циклизация.

Ранее мы сообщили о синтезе и анксиолитических свойствах 3-замещенных 7,8-дигидро Spiro(бензо[*h*]триазоло[4,3-*c*]хиназолин-7,1'-циклопентанов) [1]. В продолжение этих исследований в настоящей работе взаимодействием известного 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидро Spiro(нафталин-2,1'-циклопентана) (1) [2] с бензоилизотиоцианатом синтезировано соответствующее *N'*-бензоилтиуреидопроизводное 2. Обработка последнего раствором едкого кали в спирте привела к 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидро Spiro(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентану) (3), который действием гидразингидрата в бутаноле превращен в гидразинопроизводное 4. В ре-



зультате реакции соединения 4 с ортомуравьиным эфиром теоретически можно было ожидать образования 5-оксо-4Н-6,7-дигидроспиро(бензо [h] триазоло [4,3-*a*] хиназолин-6,1'-циклопентана) (5), 6-оксо-1Н-7,8-дигидроспиро(бензо [h] триазоло [3,4-*b*] хиназолин-7,1'-циклопентана) (6) или их смеси.

Поскольку нам не удалось получить пригодные для рентгеноструктурного анализа кристаллы синтезированного продукта, последний был подвергнут метилированию иодистым метилом в изобутаноле. Данные РСА полученного метилпроизводного соответствуют структуре 7, что в свою очередь доказывает образование из гидразина 4 соединения 6.



Строение молекулы соединения 7 в кристалле

Для продукта метилирования 7 координаты неводородных атомов и их эквивалентные изотропные температурные параметры приведены в табл. 1; значения длин связей и валентных углов приведены в табл. 2 и 3. Строение молекулы 7 с нумерацией атомов показано на рисунке.

В целом значения длин связей, найденных в исследованной молекуле, имеют ожидаемые величины и в пределах 3σ сопоставимы с аналогичными стандартными значениями [3], а детальное обсуждение отдельных значений кажется некорректным из-за невысокой точности полученных данных. Однако задачи установления объективной структуры полученного соединения и определения взаимного расположения фрагментов решены однозначно.

Кроме атомов C(17)...C(20) циклопентанового фрагмента, остальные атомы молекулы расположены в слое толщиной 1.25 Å (максимальные индивидуальные отклонения от среднеквадратичной плоскости C(15) — 0.77 Å и O(1) — 0.48 Å, хотя отдельные циклы конденсированной системы неплоские). В исследованной структуре циклы триазола и бензола фактически плоские (максимальное индивидуальное отклонение образующих их атомов от среднеквадратичных плоскостей составляет 0.004 Å для первого и 0.016 Å для второго). Фрагменты пиримидина и циклогексадиена в целом неплоские. Индивидуальные отклонения от среднеквадратичной плоскости, рассчитанные для их атомов пиримидинового кольца и атома O(1), заметно превышают 3σ , наибольшее отклонение достигает 0.09 Å для атома C(21). Фрагмент циклогексадиена имеет конформацию искаженного полукресла с выходами атомов C(15) на 0.47 и 0.18 Å соответственно из среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла.

Таблица 1

Координаты неводородных атомов ($\times 10^4$) и их изотропные эквивалентные температурные параметры молекулы соединения 7

Атом	x/a	y/b	z/c	$B_{\text{изо}}$
O	3312(2)	-1160(4)	-1560(2)	4.0(1)
C(1)	3244(3)	-403(5)	-865(2)	2.8(1)
N(2)	3839(2)	-1119(4)	-137(2)	2.8(1)
C(3)	4439(3)	-2750(6)	-48(3)	3.4(1)
N(4)	4836(2)	-2945(4)	730(2)	3.6(1)
N(5)	4503(2)	-1392(4)	1173(2)	3.1(1)
C(6)	3899(2)	-274(5)	652(2)	2.6(1)
N(7)	3449(2)	1331(4)	840(2)	2.7(1)
C(8)	2833(2)	2025(5)	162(2)	2.4(1)
C(9)	2364(2)	3910(5)	350(2)	2.4(1)
C(10)	2718(3)	5047(5)	1051(2)	2.8(1)
C(11)	2282(3)	6845(5)	1190(3)	3.1(1)
C(12)	1514(3)	7466(5)	631(3)	3.4(1)
C(13)	148(3)	6335(5)	-56(3)	3.1(1)
C(14)	1564(2)	4516(5)	-194(2)	2.5(1)
C(15)	1141(3)	3151(6)	-880(2)	3.0(1)
C(16)	1897(3)	2067(5)	-1329(2)	2.5(1)
C(17)	2329(3)	3414(5)	-1962(2)	3.1(1)
C(18)	1554(3)	3608(6)	-2728(3)	3.8(1)
C(19)	895(3)	1798(6)	-2705(3)	4.0(1)
C(20)	1342(3)	573(6)	-1945(2)	3.4(1)
C(21)	2651(2)	1204(5)	-644(2)	2.4(1)
C(22)	4723(3)	-1214(6)	2087(3)	4.2(1)

Таблица 2

Длины связей (d) молекулы соединения 7

Связь	$d, \text{Å}$	Связь	$d, \text{Å}$
C(1)—O(1)	1.223(4)	C(9)—C(14)	1.384(5)
C(1)—N(2)	1.415(5)	C(10)—C(11)	1.406(5)
C(1)—C(21)	1.448(5)	C(11)—C(12)	1.367(6)
N(2)—C(3)	1.395(5)	C(12)—C(13)	1.376(6)
N(2)—C(6)	1.362(5)	C(13)—C(14)	1.405(5)
C(3)—N(4)	1.285(5)	C(14)—C(15)	1.492(5)
N(4)—N(5)	1.386(4)	C(15)—C(16)	1.534(5)
N(5)—C(6)	1.342(5)	C(16)—C(17)	1.536(5)
N(5)—C(22)	1.437(5)	C(16)—C(20)	1.550(5)
C(6)—N(7)	1.319(5)	C(16)—C(21)	1.528(5)
N(7)—C(8)	1.369(5)	C(17)—C(18)	1.521(6)
C(8)—C(9)	1.496(5)	C(18)—C(19)	1.549(6)
C(8)—C(21)	1.381(5)	C(19)—C(20)	1.529(6)
C(9)—C(10)	1.388(5)		

Валентные углы (ω) молекулы соединения 7

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
O(1)—C(1)—N(2)	118.1(3)	C(9)—C(10)—C(11)	119.9(3)
O(1)—C(1)—C(21)	130.4(3)	C(10)—C(11)—C(12)	119.6(3)
N(2)—C(1)—C(21)	111.5(3)	C(11)—C(12)—C(13)	120.9(3)
C(1)—N(2)—C(3)	130.1(3)	C(12)—C(13)—C(14)	120.2(3)
C(1)—N(2)—C(6)	123.5(3)	C(9)—C(14)—C(13)	119.2(3)
C(3)—N(2)—C(6)	106.4(3)	C(9)—C(14)—C(15)	118.3(3)
N(2)—C(3)—N(4)	111.2(3)	C(13)—C(14)—C(15)	122.3(3)
C(3)—N(4)—N(5)	105.4(3)	C(14)—C(15)—C(16)	113.8(3)
N(4)—N(5)—C(6)	111.0(3)	C(15)—C(16)—C(17)	110.8(3)
N(4)—N(5)—C(22)	121.7(3)	C(15)—C(16)—C(20)	106.8(3)
C(6)—N(5)—C(22)	127.0(3)	C(15)—C(16)—C(21)	108.5(3)
N(7)—C(6)—N(2)	125.6(3)	C(17)—C(16)—C(20)	101.6(3)
N(7)—C(6)—N(5)	128.4(3)	C(17)—C(16)—C(21)	113.5(3)
N(2)—C(6)—N(5)	105.9(3)	C(20)—C(16)—C(21)	115.5(3)
C(6)—N(7)—C(8)	112.7(3)	C(16)—C(17)—C(18)	105.5(3)
N(7)—C(8)—C(9)	113.2(3)	C(17)—C(18)—C(19)	106.1(3)
N(7)—C(8)—C(21)	126.7(3)	C(18)—C(19)—C(20)	105.9(3)
C(9)—C(8)—C(21)	120.0(3)	C(16)—C(20)—C(19)	104.3(3)
C(8)—C(9)—C(10)	121.4(3)	C(1)—C(21)—C(8)	119.1(3)
C(8)—C(9)—C(14)	118.4(3)	C(1)—C(21)—C(16)	119.4(3)
C(10)—C(9)—C(14)	120.1(3)	C(8)—C(21)—C(16)	121.3(3)

Кольцо циклопентана имеет ожидаемую конформацию конверта. Выход атома C(16) из среднеквадратичной плоскости остальных четырех атомов цикла составляет 0.616 Å.

Двугранный угол между среднеквадратичными плоскостями фрагментов циклопентана и 2-метилбензо[h]триазоло[3,4-b]хиназолина составляет 65°.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ*

ИК спектры сняты на приборе UR-20 (вазелиновое масло), спектры ЯМР ^1H — на спектрометрах Varian T-60 и Varian Mercury-300 в дейтерированных растворителях (внутренний стандарт ТМС или ГМДС); масс-спектры получены на спектрометре МХ-1321 А с прямым вводом образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 70 эВ. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявитель — пары йода.

Кристаллы для проведения рентгеноструктурного исследования были получены медленным испарением хлороформного раствора соединения 7.

Рентгеноструктурное исследование соединения 7. Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений измерены на четырехкружном автоматическом дифрактометре Nihger-Watts ($\lambda\text{MoK}\alpha$, $\theta/2\theta$ -сканирование, графитовый монохроматор, $\theta_{\text{max}} = 25^\circ$). Кристаллы моноклинные: $a = 13.968(7)$, $b = 6.862(4)$, $c = 15.718(10)$ Å, $\beta = 97.18(5)^\circ$, $V = 1495(1)\text{Å}^3$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.18 \text{ г/см}^3$, пространственная группа P2₁/c.

Структура расфигурована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения двух атомов Н группы CH_3 найдены из разностного синтеза электронной плотности. Положения остальных атомов Н рассчитаны геометрически и включены в расчет $F_{\text{выч}}$ с фиксированными изотропными параметрами $B_{\text{изо}} = 5\text{Å}^2$. Все расчеты проведены по программам INEXTI на Eclipse-S/200. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0.058$ и $R_w = 0.054$ по 1274 отражениям с $F > 5\sigma(F)$.

* В проведении синтезов соединений участвовал Артур Ш. Оганисян.

4-(N'-Бензоилиотиуреидо)-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклопентан) (2). К горячему раствору 10.9 г (0.04 моль) соединения 1 в 70 мл этанола добавляют 6.5 г (0.04 моль) бензоилиотиоцианата и реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 10 ч. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают этанолом и сушат на воздухе. Получают 12.3 г (71%) продукта 2. Т. пл. 203—205 °С. R_f 0.68 (этилацетат—гексан, 1 : 3). ИК спектр: 1600 (C=C аром.); 1640 (C=C); 1680 (C=O амид); 1710 (C=O); 3260 cm^{-1} (NH). Найдено, %: C 69.27; H 6.26; N 6.55; S 7.23. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 69.09; H 6.03; N 6.45; S 7.38.

4-Оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан) (3). Смесь 8.7 г (0.02 моль) тиомочевины 2, 2.2 г (0.04 моль) КОН, 50 мл этанола и 50 мл воды кипятят с обратным холодильником 3 ч. Реакционную массу охлаждают и подкисляют 10% раствором соляной кислоты до pH 3—3.5. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из диметилформамида. Получают 5.1 г (90%) продукта 3. Т. пл. 292—294 °С. R_f 0.47 (этилацетат—гексан, 1 : 3). ИК спектр: 1595 (C=C аром.); 1665 (C=O); 3200 cm^{-1} (NH). Спектр ЯМР ^1H (60 МГц, пиридин- d_5): 9.03 (2H, м, 2NH); 7.03—8.07 (4H, м, C₆H₄); 2.63 (2H, с, 6-CH₂); 1.1—2.53 м. д. (8H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-CH₂). Найдено, %: C 67.43; H 5.50; N 10.08; S 11.42. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 67.58; H 5.67; N 9.85; S 11.27.

2-Гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан) (4). Смесь 5.7 г (0.02 моль) соединения 3, 15 мл гидразингидрата и 60 мл бутанола кипятят с обратным холодильником 20 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, этанолом. Получают 4.6 г (82%) продукта 4. Т. пл. 299—300 °С. ИК спектр: 1600 (C=C аром.); 1660 (C=O); 3200 cm^{-1} (NHNH₂). Найдено, %: C 67.88; H 6.69; N 19.75; $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 68.06; H 6.43; N 19.84.

6-Оксо-1H-7,8-дигидроспиро(бензо[h]тетразоло[3,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклопентан) (6). Смесь 4.2 г (0.015 моль) гидразина 4 и 30 мл ортомуравьиного эфира кипятят с обратным холодильником 8 ч. Осадок фильтруют и перекристаллизовывают из бутанола. Получают 4 г (91%) продукта 6. Т. пл. 277—279 °С. R_f 0.49 (этилацетат—гексан, 3 : 1). ИК спектр: 1605 (C=C аром.); 1680 cm^{-1} (C=O). Спектр ЯМР ^1H (пиридин- d_5): 8.93 (1H, с, CH); 7.0—8.66 (5H, м, C₆H₄ и NH); 2.80 м. д. (2H, с, 8-CH₂). Найдено, %: C 69.69; H 5.68; N 19.34. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 69.85; H 5.52; N 19.17.

2-Метил-6-оксо-7,8-дигидроспиро(бензо[h]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклопентан) (7). Смесь 1.5 г (0.005 моль) соединения 6, 0.7 г (0.005 моль) углекислого калия и 10 мл бутанола-2 кипятят 10 мин и затем добавляют к ней раствор 0.7 г (0.05 моль) иодистого метила в 5 мл бутанола-2. Реакционную смесь кипятят 10 ч, декантируют и после отгонки растворителя перекристаллизовывают из бутанола-2. Получают 1.3 г (85%) продукта 7. Т. пл. 153—155 °С. R_f 0.41 (этилацетат—гексан, 1 : 2). ИК спектр: 1595 (C=C аром.), 1660 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР (CDCl_3): 8.54 (1H, с, 4-CH); 8.25 (1H, м, 9-CH); 7.10—7.38 (3H, м, 10-,11-,12-CH); 4.00 (3H, с, NCH₃); 2.90 (2H, с, 8-CH₂); 1.52—2.40 м. д. (8H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-CH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): M^+ 307(95), 278(31), 265(100), 264(51), 236(5), 208(5), 196(5), 195(5), 180(6), 168(5), 155(6). Найдено, %: C 70.71; H 5.83; N 18.46. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 70.57; H 5.92; N 18.29.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, М. Г. Оганисян, И. А. Джагацянцян, А. Б. Асрян, С. Г. Зигильян, *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 10 (1996).
2. А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, С. В. Диланян, *ХГС*, № 3, 396 (2000).
3. Р. Г. Герр, А. И. Яновский, Ю. Т. Стручков, *Кристаллография*, 28, 1029 (1983)

^aИнститут тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НАН Республики Армения,
Ереван 375014

Поступило в редакцию 08.10.98
После доработки 03.03.99

Центр исследования структуры молекул
НАН Республики Армения, Ереван 375014