

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

СИНТЕЗ

2,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 4-ОКСО-3,4,5,6-ТЕТРАГИДРОСПИРО-
(БЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИН-5,1'-ЦИКЛОПЕНТАНОВ)

Взаимодействием 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро (нафталин-2,1'-циклопентана) с метил-, фенил-, бензилизотиоцианатами и циклизацией образовавшихся тиомочевин получены 3-замещенные 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентаны), конденсацией которых с галогенидами различного строения синтезированы 2,3-замещенные 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентаны). Реакция 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентана) с 1,2-дибромэтаном и 1,3-дибромпропаном привела к 6-оксо-7,8-дигидроспиро (бензо[*h*]тиазолидино[2,3-*b*]хиназолин-7,1'-циклопентану) и 7-оксо-8,9-дигидроспиро (бензо[*h*]пергидротиазино[2,3-*b*]хиназолин-8,1'-циклопентану) соответственно.

Ключевые слова: спироциклопентан, замещение, бензо[*h*]хиназолины, конденсация, циклизация.

2,3-Дизамещенные бензо[*h*]хиназолины, спиросочлененные с циклогексановым кольцом, являются малотоксичными соединениями и проявляют противоопухолевую активность [1]. Мы установили также, что 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро (нафталин-2,1'-циклопентан) (1) реагирует с бензоилизотиоцианатом с образованием 4-(*N'*-бензоилтиоуреидо)-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро (нафталин-2,1'-циклопентана) (2а), который легко циклизуется в 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан) (3а) [2].

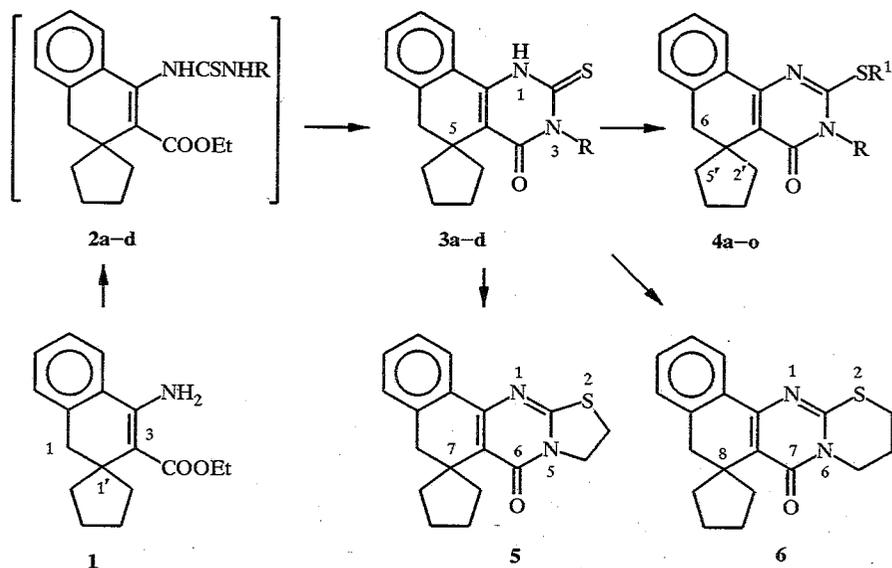
В продолжение исследований в этой области в настоящей работе изучено взаимодействие аминоксифира 1 с метил-, фенил- и бензилизотиоцианатами в этаноле. Показано, что как при комнатной температуре, так и при кипячении первоначально образующиеся тиоуреидопроизводные 2b—d частично циклизуются в хиназолины 3b—d, приводящие к смеси продуктов 2 и 3. В связи с этим тиомочевины 2b—d без выделения из реакционной среды были подвергнуты циклизации добавлением водного КОН, что обеспечило получение хиназолинов 3b—d в чистом виде. Конденсацией последних с алкил-, аллил- и бензилгалогенидами, а также с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии едкого кали с выходами 67—94% синтезированы 2,3-дизамещенные 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентаны) 4a—o. С помощью РСА показано, что при взаимодействии 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро (бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентана) с 1,2-дибромэтаном и 1,3-дибромпропаном образуются тиазолиновый и пергидротиазиновый циклы соответственно за счет атома серы и атома 3-N хиназолинового кольца [3]. Взаимодействие не замещенного в положении 3 хиназолина 3a с 1,2-дибромэтаном и 1,3-дибромпропаном протекает аналогично и приводит к 6-оксо-7,8-дигидроспиро (бензо[*h*]тиазолидино[2,3-*b*]хиназолин-7,1'-циклопентану) (5) и 7-оксо-8,9-дигидроспиро (бензо[*h*]пергидротиазино[2,3-*b*]хиназолин-8,1'-циклопентану) (6) соответственно (см. схему).

Характеристики 2,3-дизамещенных 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентанов) 4a—o

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				R_f^*	Т. пл., °С	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., КССВ (J , Гц)	Выход, %
		C	H	N	S				
4a	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$	$\frac{69.07}{69.19}$	$\frac{6.58}{6.45}$	$\frac{9.10}{8.97}$	$\frac{10.41}{10.26}$	0.57	108–110	6.86–8.16 (4H, м, C_6H_4); 3.43 (3H, с, NCH_3); 2.77 (2H, с, 6- CH_2); 2.60 (3H, с, SCH_3); 1.20–2.50 (8H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2)	72
4b	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$	$\frac{69.77}{69.90}$	$\frac{6.92}{6.79}$	$\frac{8.73}{8.58}$	$\frac{9.75}{9.83}$	0.65	115–116	6.93–8.10 (4H, м, C_6H_4); 3.40 (3H, с, NCH_3); 3.20 (2H, к, $J = 8.0$, SCH_2); 2.70 (2H, с, 6- CH_2); 1.20–2.40 (11H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2 , SCH_2CH_3)	84
4c	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$	$\frac{71.11}{70.97}$	$\frac{6.72}{6.55}$	$\frac{8.39}{8.28}$	$\frac{9.66}{9.47}$	0.63	100–101	7.00–8.20 (4H, м, C_6H_4); 5.00–6.26 (3H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 3.97 (2H, д, $J = 6.5$, SCH_2); 3.46 (3H, с, NCH_3); 2.76 (2H, с, 6- CH_2); 1.20–2.50 (8H, м, 2'-, 3'-,4'-,5'- CH_2)	67
4d	$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$	$\frac{74.06}{74.19}$	$\frac{6.13}{6.23}$	$\frac{7.42}{7.21}$	$\frac{8.16}{8.25}$	0.58	110–111	6.83–8.20 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5); 4.50 (2H, с, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$); 3.43 (3H, с, NCH_3); 2.73 (2H, с, 6- CH_2); 1.10–2.50 (8H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2)	77
4e	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	$\frac{65.78}{65.60}$	$\frac{6.44}{6.29}$	$\frac{7.15}{7.29}$	$\frac{8.27}{8.34}$	0.37	116–118	7.00–8.20 (4H, м, C_6H_4); 4.17 (4H, к, $J = 7.5$, OCH_2); 3.97 (2H, с, SCH_2); 3.47 (3H, с, NCH_3); 2.77 (2H, с, 6- CH_2); 1.10–2.50 (11H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2 , OCH_2CH_3)	80
4f	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$	$\frac{73.91}{73.76}$	$\frac{6.07}{5.92}$	$\frac{7.31}{7.48}$	$\frac{8.41}{8.56}$	0.56	219–221	7.00–8.30 (9H, м, C_6H_5 , C_6H_4); 2.80 (2H, с, 6- CH_2); 2.43 (3H, с, SCH_3); 1.20–2.40 (8H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2)	94
4g	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$	$\frac{74.00}{74.19}$	$\frac{6.12}{6.23}$	$\frac{7.28}{7.21}$	$\frac{8.43}{8.25}$	0.54	194–195	6.86–8.20 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5); 3.13 (2H, к, $J = 7.5$, SCH_2); 2.80 (2H, с, 6- CH_2); 1.20–2.50 (11H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2 , SCH_2CH_3)	90
4h	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$	$\frac{75.09}{74.97}$	$\frac{5.92}{6.04}$	$\frac{7.14}{6.99}$	$\frac{8.16}{8.00}$	0.53	177–179	6.80–8.20 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5); 4.80–6.20 (3H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 3.70 (2H, д, $J = 6.5$, SCH_2); 2.73 (2H, с, 6- CH_2); 1.20–2.37 (8H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2)	86

4i	$C_{29}H_{26}N_2OS$	$\frac{77.50}{77.30}$	$\frac{5.67}{5.82}$	$\frac{6.16}{6.22}$	$\frac{7.30}{7.11}$	0.55	179-180	6.86-8.20 (14H, м, C_6H_4 , $2C_6H_5$); 4.37 (2H, с, SCH_2); 2.80 (2H, с, 6- CH_2); 1.20-2.50 (8H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2)	80
4j	$C_{26}H_{26}N_2O_3S$	$\frac{70.07}{69.93}$	$\frac{5.71}{5.87}$	$\frac{6.13}{6.27}$	$\frac{7.03}{7.18}$	0.40	157-159	7.00-8.20 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5); 4.10 (2H, κ, $J = 7.5$, OCH_2); 3.77 (2H, с, SCH_2); 2.80 (2H, с, 6- CH_2); 1.03-2.50 (11H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2 , OCH_2CH_3)	87
4k	$C_{24}H_{24}N_2OS$	$\frac{74.09}{74.19}$	$\frac{6.05}{6.23}$	$\frac{7.40}{7.21}$	$\frac{8.38}{8.25}$	0.61	164-165	7.00-8.20 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5); 5.20 (2H, с, NCH_2); 2.77 (2H, с, 6- CH_2); 2.73 (2H, с, 6- CH_2); 2.50 (3H, с, SCH_3); 1.20-2.50 (8H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2)	87
4l	$C_{25}H_{26}N_2OS$	$\frac{74.74}{74.59}$	$\frac{6.56}{6.51}$	$\frac{7.12}{6.96}$	$\frac{8.10}{7.96}$	0.67	116-118	6.86-8.13 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5); 5.23 (2H, с, NCH_2); 3.20 (2H, κ, $J = 7.5$, SCH_2); 2.80 (2H, с, 6- CH_2); 1.20-2.57 (11H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2 , SCH_2CH_3)	90
4m	$C_{26}H_{26}N_2OS$	$\frac{75.46}{75.33}$	$\frac{6.17}{6.32}$	$\frac{6.95}{6.76}$	$\frac{7.62}{7.73}$	0.65	112-114	6.90-8.13 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5); 5.60-6.07 (3H, м, $CH=CH_2$); 3.90 (2H, д, $J = 6.0$, SCH_2); 2.80 (2H, с, 6- CH_2); 1.20-2.50 (8H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2)	78
4n	$C_{30}H_{28}N_2OS$	$\frac{77.44}{77.55}$	$\frac{6.19}{6.07}$	$\frac{5.91}{6.03}$	$\frac{7.08}{6.90}$	0.65	134-135	7.00-8.20 (14H, м, C_6H_4 , $2C_6H_5$); 5.17 (2H, с, NCH_2); 4.30 (2H, с, SCH_2); 2.72 (2H, с, 6- CH_2); 1.20-2.50 (8H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2)	75
4o	$C_{27}H_{28}N_2O_3S$	$\frac{70.32}{70.41}$	$\frac{6.28}{6.13}$	$\frac{6.23}{6.08}$	$\frac{7.14}{6.96}$	0.45	117-119	6.83-8.10 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5); 5.20 (2H, с, NCH_2); 4.10 (2H, κ, $J = 7.0$, OCH_2); 3.83 (2H, с, SCH_2); 2.73 (2H, с, 6- CH_2); 1.00-2.43 (11H, м, 2'-,3'-,4'-,5'- CH_2 , OCH_2CH_3)	83

* ТСХ в системе этилацетат-гексан, 2 : 5.



2, 3 a R = C₆H₅, b R = Me, c R = Ph, d R = CH₂Ph; 4a—e R = Me, f—j R = Ph,
 k—o R = CH₂Ph; a, f, k R¹ = Me; b, g, l R¹ = Et; c, h, m R¹ = All,
 d, i, n R¹ = CH₂Ph; e, j, o R¹ = CH₂COOEt

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 (в вазелиновом масле), спектры ЯМР ¹H — на спектрометре Varian T-60 для растворов в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС или ГМДС, масс-спектры получены на спектрометре МХ-1321А прямым вводом образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 70 эВ. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявитель — пары иода.

3-R-(4-Оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентаны) (3b—d). Смесь 5.4 г (0.02 моль) аминозифира 1, 0.02 моль изотиоцианата и 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником 10 ч. Затем добавляют раствор 2.2 г (0.04 моль) КОН в 30 мл воды и смесь кипятят 3 ч. После охлаждения реакционную массу подкисляют 10% раствором соляной кислоты до pH 3.0—3.5. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из бутанола. Получают продукты 3b—d.

Соединение 3b. Выход 59%. Т. пл. 219—220 °С. ИК спектр: 1610 (C=C аром.); 1670 (C=C); 3200 см⁻¹ (NH). Найдено, %: C 68.25; H 6.14; N 9.51; S 10.88. C₁₇H₁₈N₂O₂S. Вычислено, %: C 68.42; H 6.08; N 9.39; S 10.74.

Соединение 3c. Выход 67%. Т. пл. 292—293 °С. R_f 0.61 (этилацетат—гексан, 1 : 2). ИК спектр: 1610 (C=C аром.), 1660 (C=O), 3360 см⁻¹ (NH). Найдено, %: C 73.39; H 5.40; N 7.62; S 9.05. C₂₂H₂₀N₂O₂S. Вычислено, %: C 73.30; H 5.59; N 7.77; S 8.89.

Соединение 3d. Т. пл. 215—216 °С. R_f 0.52 (этилацетат—гексан, 1 : 3). ИК спектр: 1600 (C=C аром.), 1660 (C=O), 3200 см⁻¹ (NH). Найдено, %: C 73.58; H 5.84; N 7.33; S 8.51. C₂₃H₂₂N₂O₂S. Вычислено, %: C 73.76; H 5.92; N 7.48; S 8.56.

3-R-2-R¹-4-Оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентаны) (4a—o). Смесь 0.01 моль хиназолина, 0.01 моль КОН и 60 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником 30 мин. Затем добавляют 0.01 моль галогенида и кипятят 8 ч, охлаждают, добавляют 10 мл воды, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бутанола. Характеристики синтезированных продуктов 4a—i приведены в таблице.

6-Оксо-3,4,7,8-тетрагидроспиро(бензо[*h*]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7,1'-циклопентан) (5).

Смесь 5.7 г (0.02 моль) хиназолина 3а, 2.3 г (0.041 моль) КОН и 200 мл абс. этанола кипятят до растворения. Добавляют 3.8 г (0.02 моль) дибромэтана и кипятят 12 ч. Реакционную массу охлаждают, добавляют 100 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 4,2 г (68%) продукта 5. Т. пл. 162—164 °С. R_f 0.48 (этилацетат—гексан, 1 : 1). ИК спектр: 1600 (C=C аром.), 1650 cm^{-1} CO. Спектр ЯМР ^1H : 6.90—8.10 (4H, м, C₆H₄); 4.37 (2H, т, $J = 7.5$ Гц, 4-CH₂); 3.37 (2H, т, $J = 7.5$ Гц, 3-CH₂); 2.77 (2H, с, 8-CH₂); 1.1—2.43 (8H, м, 4-CH₂). Найдено, %: С 69.67; Н 5.66; N 9.21; S 10.50. C₁₈H₁₈N₂OS. Вычислено, %: С 69.47; Н 5.84; N 9.02; S 10.33.

7-Оксо-4,5,8,9-тетрагидро-3Н-спиро(бензо[*h*]тиазино[2,3-*b*]хиназолин-8,1'-циклопентан)

(6). Аналогично из 5.7 г (0.02 моль) хиназолина 3а, 2.3 г (0.04 моль) КОН и 4 г (0.02 моль) 1,3-дибромпропана получают 4.0 г (61%) продукта 6. Т. пл. 164—166 °С. R_f 0.50 (этилацетат—гексан, 1 : 1). ИК спектр: 1600 (C=C аром.), 1650 cm^{-1} (C=O). Спектр ЯМР ^1H : 7.00—8.20 (4H, м, C₆H₄); 4.03 (2H, т, $J = 6.0$ Гц, 5-CH₂); 3.10 (2H, т, $J = 6.0$ Гц, 3-CH₂); 2.73 (2H, с, 9-CH₂); 1.10—2.70 (10H, м, 4-,2'-,3'-,4'-,5'-CH₂). Найдено, %: С 70.16; Н 6.35; N 8.54; S 10.01. C₁₉H₂₀N₂OS. Вычислено, %: С 70.33; Н 6.21; N 8.63; S 9.88.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. И. Маркосян, С. В. Диланян, П. А. Куроян, А. А. Чачоян, Б. Т. Гарибджанян, *Хим.-фарм. журн.*, 29, № 4, 32 (1995).
2. А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, С. В. Диланян, М. С. Алексанян, А. А. Карапетян, Ю. Т. Стручков, *ХГС*, № 5, 568 (2000).
3. А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, С. В. Диланян, А. Ш. Оганисян, М. С. Алексанян, А. А. Карапетян, Ю. Т. Стручков, *ХГС*, № 1, 105 (1999).

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

Поступило в редакцию 08.10.98
После доработки 03.03.99