

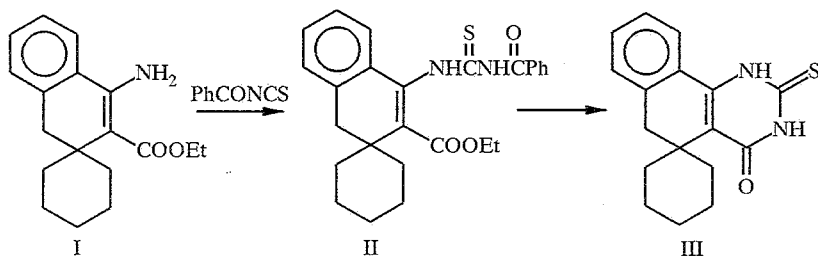
А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, С. В. Диланян, А. Ш. Оганесян,
М. С. Алексанян, А. А. Карапетян, Ю. Т. Стручков

СИНТЕЗ

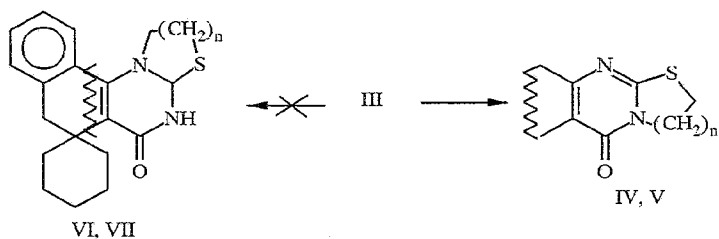
4-ОКСО-2-ТИОКСО-1,2,3,4,5,6-ГЕКСАГИДРОСПИРО(БЕНЗО[*h*]-ХИНАЗОЛИН-5,1'-ЦИКЛОГЕКСАНА) И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДИБРОМАЛКАНАМИ

Из 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексана) и бензоилтиоцианата синтезирован 4-(*N'*-бензоилтиоуреидо)-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексана), циклизация которого привела к 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексану). Взаимодействием последнего с 1,2-дибромэтаном или 1,3-дибромпропаном синтезированы продукты внутримолекулярного диалкилирования по атомам S и N(3).

Ранее мы сообщали о синтезе 3-замещенных 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанов) и их взаимодействии с различными галогенидами, приводящем к 2,3-дизамещенным бензо[*h*]хиназолинам, биологические свойства которых представляют определенный интерес [1]. В продолжение исследований в этой области в настоящей работе из 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексана) (I) и бензоилтиоцианата синтезирован 4-(*N'*-бензоилтиоуреидо)-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1'-циклогексана) (II), циклизацией которого в водно-спиртовом растворе едкого кали получен 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексана) (III).



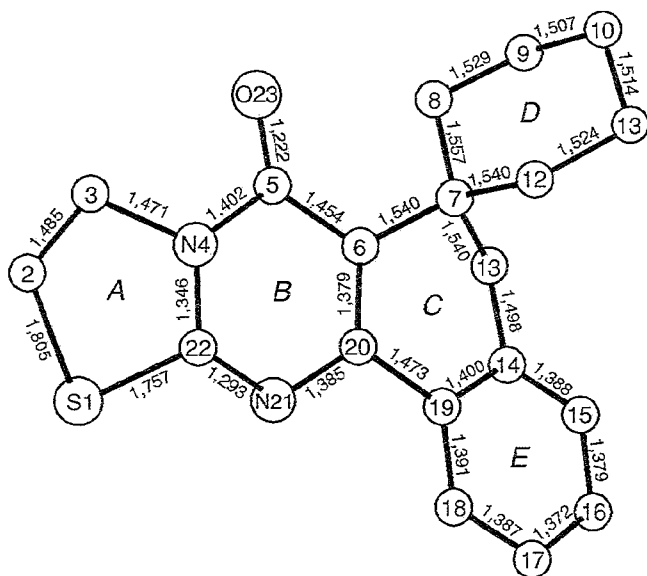
При алкилировании хиназолина III могут образоваться продукты O-, S- или N-алкилирования. В случае 1,2-дибромэтана и 1,3-дибромпропана наряду с соединениями таких типов возможно образование продуктов внутримолекулярного диалкилирования, наиболее вероятное по атомам S и N(3) (IV, V) или S и N(1) (VI, VII).



IV, VI *n* = 1; V, VII *n* = 2

Согласно данным ТСХ и ПМР, из каждого дибромида образуется только одно соединение, в обоих случаях являющееся продуктом диалкилирования, что подтверждают результаты элементного анализа и масс-спектрометрии. В ИК спектрах полученных продуктов присутствует полоса, характерная для карбонильной группы, что позволяет исключить участие последней в рассматриваемой реакции. На участие в диалкилировании атома N(3), а не N(1) указывают данные масс-спектров: в них присутствуют фрагментные ионы с массовыми числами $M^+ - 43$, $M^+ - 56$, а также $M^+ - 70$ (в спектре продукта из дибромпропана), свидетельствующие о выбросе фрагментов HNCO, CH₂NCO и CH₂CH₂NCO, что возможно только для продуктов IV и V.

Строение соединения IV подтверждено также данными рентгеноструктурного анализа (рисунок). Тиазолидиновый цикл A имеет искаженную твист-конформацию (атомы C(2) и C(3) отклонены по разные стороны плоскости, в которой находятся атомы S(1), N(4) и C(22), на $-0,325(3)$ и $0,100(3)$ Å соответственно). Циклогексадиеновый цикл C имеет вид искаженной полуванны (атомы C(6) и C(7) отклонены от среднеквадратичной плоскости, в которой расположены остальные атомы цикла, в одну сторону на $-0,375(2)$ и $0,833(2)$ Å соответственно). Циклогексановый цикл D имеет конформацию кресла (атомы C(7) и C(10) находятся по разные стороны среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла и удалены на $0,673(2)$ и $-0,650(3)$ Å соответственно); циклы B и E плоские.



Строение молекулы соединения IV. Указаны нумерация атомов и длины связей ($\sigma = 0,004$ Å)

В молекуле длины связей несколько отличаются от длин соответствующих связей, приведенных в литературе [2]. Так, длина связи N(21)—C(22) ($1,293(3)$) уменьшена, а N(4)—C(5) ($1,402(3)$) и C(20)—N(21) ($1,385(3)$ Å) увеличена по сравнению со стандартной величиной ($1,336$ Å). Увеличена также связь C—C для пиримидина ($1,387$ Å). Валентные углы близки к стандартным (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Координаты атомов ($\times 10^4$) и их эквивалентные изотропные температурные факторы для молекулы соединения IV

Атом	x	y	z	Визо
S(1)	399(1)	912(1)	7450(1)	4,21(2)
C(2)	1963(3)	1411(3)	7623(1)	4,85(9)
C(3)	2498(3)	340(3)	7908(1)	4,01(8)
N(4)	1426(2)	-357(2)	8115(1)	2,98(6)
C(5)	1615(2)	-1236(3)	8477(1)	3,06(7)
C(6)	462(2)	-1874(2)	8631(1)	2,65(6)
C(7)	425(2)	-2706(2)	9069(1)	2,87(7)
C(8)	1699(3)	-3387(3)	9191(1)	3,98(8)
C(9)	1652(3)	-4073(3)	9654(1)	4,47(9)
C(10)	1312(3)	-3124(3)	10029(1)	4,77(9)
C(11)	72(3)	-2439(3)	9930(1)	4,38(8)
C(12)	76(2)	-1777(3)	9464(1)	3,20(7)
C(13)	-574(3)	-3783(3)	8993(1)	3,93(8)
C(14)	-1830(3)	-3264(3)	8841(1)	3,35(8)
C(15)	-2967(3)	-3812(3)	8981(1)	4,37(9)
C(16)	-4099(3)	-3312(3)	8825(1)	4,62(9)
C(17)	-4126(2)	-2259(3)	8533(1)	4,12(8)
C(18)	-3000(2)	-1700(3)	8338(1)	3,44(7)
C(19)	-1851(2)	-2199(2)	8540(1)	2,87(7)
C(20)	-639(2)	-1621(2)	8395(1)	2,75(7)
N(21)	-726(2)	-799(2)	8021(1)	3,09(6)
C(22)	305(2)	-205(3)	7905(1)	2,92(7)
C(23)	2694(2)	-1369(2)	8618(1)	4,87(6)

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

Рентгеноструктурный анализ соединения IV проведен на четырехкружном автоматическом дифрактометре Hilger-Watts (λ MoK α , $\theta/2\theta$ -сканирование, графитовый монохроматор, θ_{\max} 28°). Кристаллы ромбические: $a = 10,583(1)$, $b = 10,182(1)$, $c = 29,333(4)$ Å, $V = 3160,7(3)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1,364$ г/см³, $Z = 4$, пространственная группа Pbcа. Структура расшифрована прямым методом по программе MULTAN и уточнена МНК в блок-диагональном анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и включены в МНК с фиксированными изотропными тепловыми параметрами, $B_{\text{визо}} = 5$ Å². Все расчеты проведены по программе INEXTL [3] на Eclipse-200. Окончательные значения факторов расходимости $R = 4,3$ и $R_w = 4,6\%$ по 1691 отражению с интенсивностями $I > 3\sigma(I)$.

Координаты атомов приведены в табл. 1, валентные углы — в табл. 2, строение молекулы и длины связей — на рисунке.

4-(N'-Бензоилиотиоуреидо)-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро (нафталин-2,1'-циклогексан) (II). Смесь 14,2 г (0,05 моль) 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро (нафталин-2,1'-циклогексана) [4], 8,2 г (0,05 моль) бензоилизотиоцианата и 50 мл этанола кипятят с обратным холодильником 30 мин, выдерживают при комнатной температуре 10 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат на воздухе. Получают 15,2 г (68%) продукта II. $T_{\text{пл}} 197...199$ °C. $R_f 0,55$ (этилацетат—гексан, 1 : 3). ИК спектр: 1605 (C=C аром.); 1670 (C=O амид); 1715 (C=O эфир); 3265 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,10...1,90 (10H, м, 5-CH₂); 1,27 (3H, т, OCH₂CH₃); 3,00 (2H, с, 1-CH₂); 4,23 (2H, к, OCH₂); 7,00...7,93 (9H, м, H аром.); 9,60 и 12,03 м. д. (2H, два ш. с, 2NH). Найдено, %: C 69,77; H 6,19; N 6,07; S 7,26. C₂₆H₂₈N₂O₃S. Вычислено, %: C 69,62; H 6,29; N 6,25; S 7,15.

4-Оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро (бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан) (III). Смесь 4,5 г (0,01 моль) тиомочевины II, 1,1 г (0,02 моль) KOH, 25 мл этилового спирта и 25 мл

Валентные углы в молекуле соединения IV

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(2)—S(1)—C(22)	91,2(1)	C(10)—C(11)—C(12)	112,0(2)
S(1)—C(2)—C(3)	107,5(2)	C(7)—C(12)—C(11)	113,8(2)
C(2)—C(3)—N(4)	107,1(2)	C(7)—C(13)—C(14)	113,7(2)
C(3)—N(4)—C(5)	120,8(2)	C(13)—C(14)—C(15)	122,7(2)
C(3)—N(4)—C(22)	115,8(2)	C(13)—C(14)—C(19)	118,3(2)
C(5)—N(4)—C(22)	123,1(2)	C(15)—C(14)—C(19)	119,0(2)
N(4)—C(5)—C(6)	113,6(2)	C(14)—C(15)—C(16)	120,5(3)
N(4)—C(5)—C(23)	117,5(2)	C(15)—C(16)—C(17)	120,8(3)
C(6)—C(5)—C(23)	129,0(2)	C(16)—C(17)—C(18)	119,6(3)
C(5)—C(6)—C(7)	121,7(2)	C(17)—C(18)—C(19)	120,2(2)
C(5)—C(6)—C(20)	118,1(2)	C(14)—C(19)—C(18)	119,9(2)
C(7)—C(6)—C(20)	119,9(2)	C(14)—C(19)—C(20)	118,5(2)
C(6)—C(7)—C(8)	114,5(2)	C(18)—C(19)—C(20)	121,6(2)
C(6)—C(7)—C(12)	107,2(2)	C(6)—C(20)—C(19)	121,2(2)
C(6)—C(7)—C(13)	106,7(2)	C(6)—C(20)—N(21)	124,5(2)
C(8)—C(7)—C(12)	108,0(2)	C(19)—C(20)—N(21)	114,3(2)
C(8)—C(7)—C(13)	108,1(2)	C(20)—N(21)—C(22)	115,7(2)
C(12)—C(7)—C(13)	112,5(2)	S(1)—C(22)—N(4)	111,9(2)
C(7)—C(8)—C(9)	112,3(2)	S(1)—C(22)—N(21)	123,3(2)
C(8)—C(9)—C(10)	111,2(2)	N(4)—C(22)—N(21)	124,8(2)
C(9)—C(10)—C(11)	111,2(3)		

воды кипятят с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения реакционную смесь подкисляют 10% HCl до pH 3,0...3,5. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из диметилформамида. Получают 2,6 г (87%) продукта III. $T_{пл}$ 276...278 °C. R_f 0,61 (этилацетат—хлороформ, 1 : 5). ИК спектр: 1585, 1615 (C=C аром.); 1680 (C=O); 3300...3450 cm^{-1} (NH). Найдено, %: C 68,33; H 5,90; N 9,52; S 10,68. $C_{17}H_{18}N_2OS$. Вычислено, %: C 68,43; H 6,08; N 9,39; S 10,74.

5-Оксо-2,3,6,7-тетрагидро-5Н-спиро(бензо[h]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-6,1'-циклогексан) (IV). Смесь 6 г (0,02 моль) хиназолина III, 2,3 г (0,041 моль) KOH и 150 мл изопропилового спирта кипятят до растворения хиназолина, добавляют 3,8 г (0,02 моль) дибромэтана. Реакционную массу кипятят 15 ч, добавляют 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 4 г (62%) продукта IV. $T_{пл}$ 193...195 °C. R_f 0,51 (этилацетат—гексан, 1 : 1). ИК спектр: 1640 (C=O); 1600 cm^{-1} (C=C аром.). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,10...2,80 (10H, м, 5-CH₂); 3,00 (2H, с, 7-CH₂); 3,36 (2H, т, $J = 8$ Гц, S—CH₂); 4,43 (2H, т, $J = 8$ Гц, N—CH₂); 7,00...8,20 м. д. (4H, м, H аром.). Масс-спектр, m/z (I , %): M^+ 325(31), 324(100), 282(10), 281(55), 269(21), 268(99), 267(24), 255(16), 154(10), 69(11). Найдено, %: C 70,18; H 6,15; N 8,52; S 9,38. $C_{19}H_{20}N_2OS$. Вычислено, %: C 70,33; H 6,21; N 8,33; S 9,53.

6-Оксо-2,3,7,8-тетрагидро-4Н,6Н-спиро(бензо[h]тиазино[2,3-*b*]хиназолин-7,1'-циклогексан) (V). Аналогично синтезу соединения IV из 6 г (0,02 моль) хиназолина III, 2,3 г (0,041 моль) KOH и 4 г (0,02 моль) 1,3-дибромпропана получают 3 г (44%) продукта V. $T_{пл}$ 189 °C (диметилформамид), R_f 0,50 (этилацетат—гексан, 1 : 1). ИК спектр: 1600 (C=C аром.); 1640 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР (пиридин- D_5): 1,10...2,80 (12H, м, 5-CH₂ и 3-CH₂); 2,86 (2H, т, S—CH₂); 2,93 (2H, с, 8-CH₂); 3,83 (2H, т, $J = 6$ Гц, N—CH₂); 7,00...8,40 м. д. (4H, м, H аром.). Масс-спектр, m/z (I , %): M^+ 339(38), 338(100), 296(16), 295(67), 283(21), 282(83), 281(21), 269(16), 140(12). Найдено, %: C 71,15; H 6,31; N 8,05; S 9,24. $C_{20}H_{22}N_2OS$. Вычислено, %: C 70,98; H 6,55; N 8,28; S 9,47.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маркосян А. И., Диланян С. В., Куроян Р. А., Чачоян А. А., Гарибджанян Б. Т. // Хим.-фарм. журн. — 1995. — Т. 29, № 4. — С. 32.
2. Allen F. H., Kennard O., Watson D. G., Brammer L., Orpen A. G., Taylor R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1987. — N 12. — P. S1.
3. Герр Р. Г., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. // Кристаллография. — 1983. — Т. 28. — С. 527.
4. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Оганисян А. Ш., Оганисян М. Г. // Арм. хим. журн. — 1989. — Т. 42. — С. 527.

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

*Поступило в редакцию 08.10.97
После переработки 10.04.98*

*Центр исследования структуры молекул
НАН Республики Армения, Ереван 375014*
