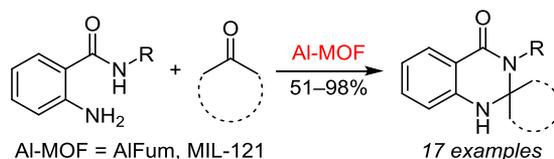


Простой и эффективный метод синтеза 2-спирохиназолинонов с использованием алюминиевых металлоорганических каркасных полимеров в качестве мультифункциональных носителей

Илья Ю. Иванов¹, Андрей В. Соколов^{1*}

¹ Самарский государственный медицинский университет,
ул. Чапаевская, 89, Самара 443099, Россия; e-mail: sokolov@list.ru

Поступило 4.07.2024
Принято после доработки 7.08.2024



В этом исследовании мы демонстрируем успешный синтез 2-спиро-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов из 2-аминобензамидов и циклических кетонов с использованием алюминиевых металлоорганических каркасных полимеров в качестве гетерогенного катализатора и носителя, выступающего в качестве реакционной среды, слабой кислоты Льюиса и селективного сорбента воды. Использование AlFum и MIL-121 привело к получению различных 2-спирохиназолинонов с выходами 51–98%. Была проведена оценка влияния природы катализатора, температуры, времени реакции и соотношения реагентов на образование продуктов циклоконденсации. Реакция протекает при высоком массовом соотношении реагентов к носителю, выделенные продукты не требуют хроматографической очистки. Показано, что AlFum легко регенерируется и может быть повторно использован без потери каталитической активности.

Ключевые слова: металлоорганические каркасные полимеры, спирохиназолиноны, гетерогенный катализ, реакция без растворителя, циклоконденсация.

Хиназолиноны относятся к классу азотсодержащих гетероциклических соединений, которые играют большую роль в фармацевтической химии.^{1,2} Подобные соединения, обладающие выраженной биологической активностью, широко используются в качестве противоопухолевых,³ противосудорожных⁴ и противовоспалительных средств.⁵ Соединения на основе хиназолинонового каркаса выступают в качестве высокочувствительных и селективных хемосенсоров,⁶ а также входят в состав материалов с нелинейными оптическими свойствами.⁷ Одними из наиболее интересных производных хиназолинонов являются 2-спирохиназолиноны. Подобные соединения проявляют флуоресцирующие свойства,^{8,9} противогрибковую¹⁰ и противомикробную¹¹ активность, могут рассматриваться как агенты, индуцирующие апоптоз.¹² Несмотря на формальную простоту синтеза подобных соединений исходя из антралиамидов или их производных и циклических кетонов, в литературе имеется необычное многообразие применяемых катализаторов. Различные спирохиназолиноны были получены путем катализа с помощью *N*-гетероциклических карбенов;¹³ клик-реакцией, катализируемой NH_4Cl ,¹⁴ микроволновым методом с

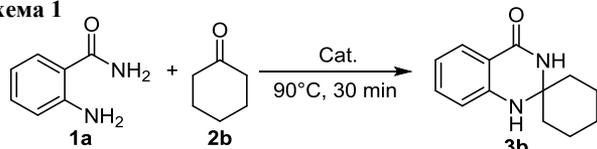
использованием DBU¹⁵ в качестве катализатора; механохимическим методом с использованием различных кислотных катализаторов;^{16,17} сонохимическим методом с использованием ионообменных смол.^{18,19} Также были описаны методы синтеза с использованием металлоорганических каркасных полимеров (МОКП) в качестве гетерогенных катализаторов, таких как MOF-907,²⁰ UiO-66(Zr),²¹ Hf-BTC.²² Стоит отметить, что некоторые методики с использованием NH_4Cl труднопроизводимы, в большинстве методик используется специализированное оборудование, требуются большие затраты времени на проведение реакции, необходима хроматографическая очистка продуктов. Использование гомогенных катализаторов осложняется проблемой их регенерации и загрязнения конечного продукта. Таким образом, разработка простого и эффективного метода синтеза спирохиназолинонов остается актуальной задачей.

Целью данной работы является демонстрация возможности использования доступных микропористых МОКП на основе карбоксилатов алюминия в синтезе спирохиназолинонов.

Для этого мы использовали ряд алюминиевых МОКП на основе карбоксилатных лигандов – изофталат алюминия

(CAU-10H), терефталат алюминия (MIL-53(Al)), пиро-меллитат алюминия (MIL-121), фумарат алюминия (AlFum) – в качестве катализаторов и реакционной среды. В качестве модельных субстратов использовались 2-аминобензамид (**1a**) и циклогексанон (**2b**) (схема 1).

Схема 1



Cat. = MIL-53(Al), MIL-121, CAU-10H, AlFum, Al₂O₃

Реакцию проводили при 90°C в течение 30 мин, для оптимизации условий варьировали мольное соотношение кетон/амид от 1.5 до 3.0 и массовое соотношение катализатор/амид от 0.5 до 1.0, как представлено в табл. 1 (опыты 1–12). Необходимо отметить, что попытки проведения реакции при более низких температурах приводят к значительному снижению выхода продукта и увеличению времени реакции. При комнатной температуре реакция в присутствии AlFum протекает с выходом 48% в течение 24 ч (опыт 12), что может быть связано с малой растворимостью антрамида **1a** в циклогексаноне **2b**.

Во всех случаях наблюдалось образование целевого продукта с хорошими выходами (опыты 1–9). Наилучшие результаты дало применение AlFum (опыты 4, 5), при отсутствии МОКП в заданных условиях 2-спирохинозаолин образуются с низким выходом (опыт 10). Поскольку оксиды металлов являются слабыми кислотами Льюиса,²³ был проведен дополнительный эксперимент с γ -Al₂O₃, при котором выход продукта увеличился до 54%, что указывает на каталитическую активность носителя, обладающего льюисовской кислотностью.

Таким образом, для достижения высоких выходов 2-спиро-2,3-дигидрохинозаолин-4(1H)-онов, образование

Таблица 1. Результаты оптимизации условий реакции

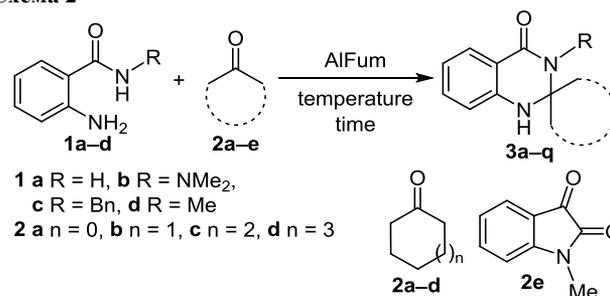
Опыт	Мольное соотношение кетон/амид	Массовое соотношение катализатор/амид	Катализатор	Выход соединения 3b , %
1	1.5	1.0	MIL-121	83
2	3.0	1.0	MIL-121	68
3	1.5	0.5	MIL-121	85
4	1.5	1.0	AlFum	98
5	1.5	0.5	AlFum	90
6	1.5	1.0	MIL-53(Al)	83
7	1.5	0.5	MIL-53(Al)	90
8	1.5	1.0	CAU-10H	89
9	1.5	0.5	CAU-10H	82
10	1.5	–	–	13
11	1.5	1.0	Al ₂ O ₃	54
12*	1.5	1.0	AlFum	48

* Опыт проводили при 30°C в течение 24 ч.

которых носит обратимый характер, носитель должен выполнять несколько функций: обладать каталитической активностью, быть способным к сорбции выделяющейся воды и выводить ее из сферы реакции, не сорбировать субстраты и продукт реакции. Действительно МОКП AlFum с небольшим размером (5.7 × 6.0 Å) пор,²⁴ затрудняющим инкапсулирование субстратов и продукта реакции, а также значительной сорбционной емкостью (0.3906 г/г) по воде²⁵ в наибольшей степени соответствует этим требованиям.

Мы распространили данную реакцию на ряд замещенных 2-аминобензамидов **1a–d** и циклических кетонов **2a–e** с использованием AlFum (схема 2, табл. 2). Использование *N*-метилизатина (**2e**), выделяющегося среди

Схема 2

Таблица 2. Условия проведения реакции синтеза спирохинозаолинов **3a–q*** с использованием AlFum

Амид	Кетон	Продукт	Температура °C	Время, мин	Выход, %	
					экспериментальный	литературный
1a	2a	3a	90	30	91	78 ¹⁶
1a	2b	3b	90	30	98	87 ¹⁶
1a	2c	3c	90	30	71	96 ²⁹
1a	2d	3d	150	60	75	66 ³⁰
1a	2e	3e	150	30	93	90 ³¹
1b	2a	3f	90	30	87	–
1b	2b	3g	90	60	92	–
1b	2c	3h	90	60	58	–
1b	2d	–	150	120	–	–
1b	2e	3i	150	30	87	–
1c	2a	3j	90	30	92	86 ³²
1c	2b	3k	90	30	82	84 ³²
1c	2c	–	150	120	–	–
1c	2d	–	150	120	–	–
1c	2e	3l	150	30	55	81 ³³
1d	2a	3m	90	30	93	85 ³⁴
1d	2b	3n	90	30	87	88 ³⁴
1d	2c	3o	150	120	–	–
1d	2d	3p	150	120	–	–
1d	2e	3q	150	30	–	–

* Загрузка: 2 ммоль амида, 3 ммоль кетона, массовое соотношение МОКП/амид = 1.

** При использовании AlFum.

*** При использовании MIL-121.

выбранных кетонов, обусловлено формированием в продукте спирооксидольного фрагмента, являющегося распространенным фармакофором в синтезе соединений, обладающих фармакологической активностью.^{26,27} Для достижения хороших выходов в случае трансаннулярно напряженного циклооктанона (**2d**) и высокоплавкого *N*-метилизатина (**2e**) требуется более высокая температура. Использование AlFum оказалось неэффективным в случае метиламида антраиловой кислоты **1d** и кетонов **2c,d**. Spiroхиназолиноны **3o–q** из вышеуказанных субстратов образовывались в следовых количествах, а переход к более жестким условиям реакции приводил к карбонизации реакционной смеси. В связи с этим нами был апробован пиромеллитат алюминия MIL-121, обладающий брэнстедовской кислотностью за счет некоординированных карбоксильных групп, расположенных внутри пор.²⁸ Применение этого носителя привело к успешному образованию продуктов с хорошими выходами. Необходимо отметить, что использование амидов **1b,c** вместе с кетонами **2c,d** не привело к высоким выходам вне зависимости от применяемого МОКП и условий реакции, что, по-видимому, связано со стерическими затруднениями в структурах и циклического кетона, и замещенного антраиламида.

Как видно по табл. 2, разработанная нами методика, в сравнении с литературными данными, показывает сравнимые или более высокие выходы, отличаясь меньшим временем проведения реакции, отсутствием растворителя и хроматографической очистки конечных продуктов.

Кроме этого, нами была исследована возможность регенерации МОКП в данной реакции. В качестве субстратов были выбраны 2-аминобензамид (**1a**) (3.7 ммоль) и *N*-метилизатин (**2e**) (3.7 ммоль), в качестве катализатора использовали AlFum, а массовое соотношение МОКП/амид было 1. Реакцию проводили при температуре 150°C в течение 30 мин. Для контроля стабильности МОКП использовался метод порошковой рентгеновской дифрактометрии (рис. 1a). После каждого цикла проводили анализ площади поверхности (БЭТ) МОКП (рис. 1b).

По рисункам видно, что после каждой реакции происходит резкое снижение площади поверхности с 1098 до 81 м²/г, что указывает на почти полное заполнение пор МОКП при сохранении кристалличности. При этом выходы целевого продукта изменяются незначительно, оставаясь в диапазоне 82–87%, что указывает на протекание реакции на поверхности носителя, при этом падение БЭТ не сказывается на сорбционной способности по отношению к выделяющейся воде, в результате чего МОКП сохраняет свою каталитическую активность.

Таким образом, разработанная нами методика отличается высоким массовым отношением реагентов к носителю, протеканием реакции без использования растворителя, отсутствием необходимости хроматографической очистки продуктов, возможностью использовать регенерированный катализатор для повторной

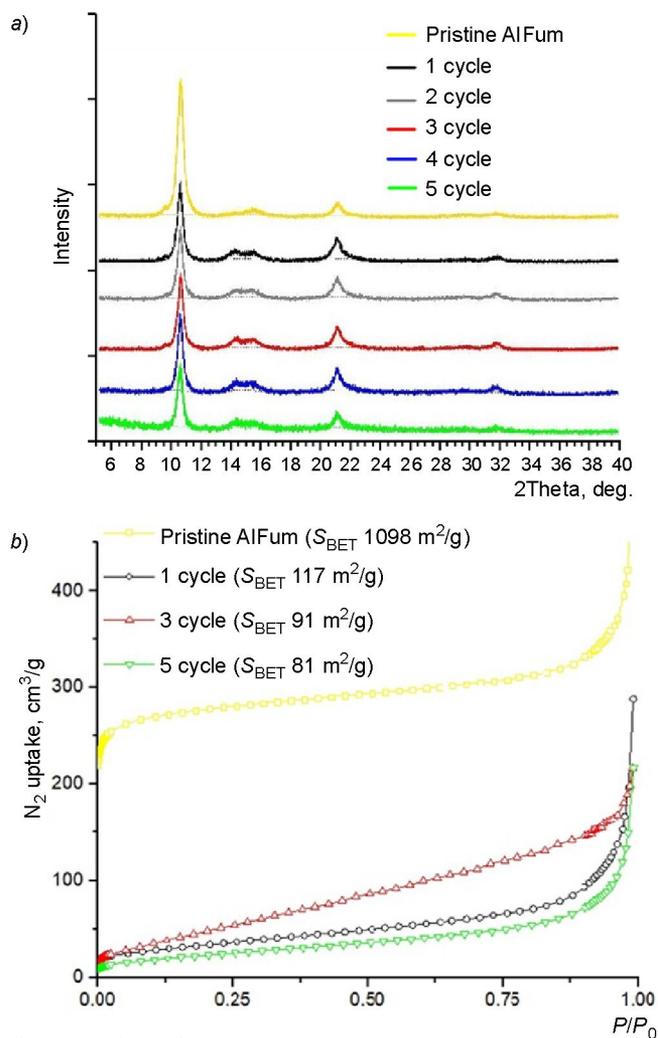


Рисунок 1. a) Рентгенограммы исходного и регенерированного AlFum после 5 циклов реакции. b) Изотермы адсорбции исходного и регенерированного AlFum после 1, 3 и 5 циклов реакции.

реакции. МОКП в данной работе выступают в роли мультифункциональных носителей – используются как реакционная среда, слабые кислоты Льюиса и избирательные сорбенты. Применение подобных материалов открывает возможности для простого и эффективного синтеза биологически активных азотсодержащих гетероциклов.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре FT-801 с приставкой НПВО. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре JEOL ECX-400 в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе OptiMelt MPA100 (SRS). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Порошковая рентгеновская дифракция (PXRD) проведена на дифрактометре D2 PHASER (Bruker) ($\lambda(\text{CuK}\alpha)$ 1.54060 Å) с рабочей мощностью 300 Вт и скоростью сканирования 1.0°/мин, оснащенном детек-

тором LynxEye XE-T. Изотермы сорбции N₂ и измерения БЭТ выполнены с помощью прибора Autosorb iQ (Quantachrome) при температуре 77К.

Для синтеза целевых продуктов использованы коммерчески доступные реагенты (ЭККОС-1, Macklin). МОКП САУ-10Н,³⁵ MIL-53(Al),³⁶ MIL-121,²⁸ AlFum²⁸ получены и активированы, как описано в литературе. 2-Амино-*N,N'*-диметилбензогидразид,³⁷ 2-амино-*N*-метилбензамид,³⁷ *N*-метилизатин³⁸ получены по известным методикам.

Получение 2-спиро-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов 3а–q (общая методика). Смесь 2 ммоль 2-аминобензамида **1a–d**, 3 ммоль циклокетона **2a–e** и 272 мг AlFum (272 мг MIL-121 в случае продуктов **3o–q**) нагревают и выдерживают в условиях, указанных в табл. 2. Затвердевшую реакцию смесь измельчают и промывают 20 мл гексана. Для выделения продукта смесь экстрагируют 25 мл кипящего EtOH. Полученную суспензию фильтруют, фильтрат упаривают досуха на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывают из EtOH.

1'*H*-Спиро[циклопентан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-он (3a). Выход 367 мг (91%), бесцветные кристаллы, т. пл. 260–262°C (EtOH) (т. пл. 262–265°C (EtOH)³⁹). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3284, 3158, 1631, 1608, 1513. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.62–1.63 (4H, м, CH₂); 1.75–1.76 (4H, м, CH₂); 6.57–6.61 (1H, м, H-6'); 6.67 (1H, д, *J* = 8.2, H-8'); 6.70 (1H, с, NH); 7.15–7.17 (1H, м, H-7'); 7.53–7.55 (1H, м, H-5'); 8.06 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.5 (2CH₂); 39.8 (2CH₂); 77.6 (С спиро); 114.9 (CH); 115.1 (CH); 117.1 (CH); 127.8 (С Ar); 133.5 (CH); 148.1 (С Ar); 164.0 (C=O). Найдено, %: С 71.28; Н 7.00. C₁₂H₁₄N₂O. Вычислено, %: С 71.26; Н 6.98.

1'*H*-Спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-он (3b). Выход 423 мг (98%), бесцветные кристаллы, т. пл. 217–220°C (EtOH) (т. пл. 221–223°C (EtOH)³⁹). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3365, 3169, 1642, 1606, 1501. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.15–1.25 (1H, м, CH₂); 1.33–1.39 (1H, м, CH₂); 1.50–1.54 (4H, м, CH₂); 1.58–1.62 (2H, м, CH₂); 1.70–1.73 (2H, м, CH₂); 6.56–6.58 (2H, м, NH, H-6'); 6.78 (1H, д, *J* = 7.8, H-8'); 7.15–7.17 (1H, м, H-7'); 7.54–7.56 (1H, м, H-5'); 7.94 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.4 (2CH₂); 25.2 (CH₂); 37.7 (2CH₂); 68.4 (С спиро); 115.0 (CH); 115.1 (CH); 117.0 (CH); 127.6 (С Ar); 133.7 (CH); 147.3 (С Ar); 163.8 (C=O). Найдено, %: С 72.21; Н 7.49. C₁₃H₁₆N₂O. Вычислено, %: С 72.19; Н 7.46.

1'*H*-Спиро[циклогептан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-он (3c). Выход 327 мг (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 206–208°C (EtOH) (т. пл. 208–209°C (EtOH)³⁹). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3334, 3185, 1641, 1608, 1503. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.47 (8H, с, CH₂); 1.84–1.89 (4H, м, CH₂); 6.54–6.58 (1H, м, H-6'); 6.66–6.69 (2H, м, NH, H-8'); 7.14–7.18 (1H, м, H-7'); 7.52 (1H, д, *J* = 7.8, *J* = 1.6, H-5'); 8.00 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.4 (2CH₂); 29.7 (2CH₂); 41.5 (2CH₂); 72.5 (С спиро); 114.8 (CH); 114.9 (CH); 116.8 (CH); 127.6 (С Ar); 133.6 (CH); 147.3 (С Ar); 163.5 (C=O). Найдено, %: С 73.05; Н 7.91. C₁₄H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 73.01; Н 7.88.

1'*H*-Спиро[циклооктан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-он (3d). Выход 366 мг (75%), бесцветные кристаллы, т. пл.

177–179°C (EtOH) (т. пл. 178–179°C (EtOH)³⁹). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3352, 3228, 1630, 1605, 1501. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.36–1.58 (10H, м, CH₂); 1.78–1.91 (4H, м, CH₂); 6.53–6.57 (1H, м, H-6'); 6.59 (1H, с, NH); 6.70 (1H, д, *J* = 8.2, *J* = 0.9, H-8'); 7.15–7.16 (1H, м, H-7'); 7.52 (1H, д, *J* = 7.6, *J* = 1.6, H-5'); 7.95 (1H, уш. с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.3 (2CH₂); 24.6 (CH₂); 28.2 (2CH₂); 36.1 (2CH₂); 71.9 (С спиро); 114.8 (CH); 114.9 (CH); 116.8 (CH); 127.6 (С Ar); 133.7 (CH); 147.4 (С Ar); 163.6 (C=O). Найдено, %: С 73.79; Н 8.27. C₁₅H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 73.74; Н 8.25.

1-Метил-1'*H*-спиро[индолин-3,2'-хиназолин]-2,4'(3'*H*)-дион (3e). Выход 519 мг (93%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 265–267°C (EtOH) (т. пл. 266–269°C (EtOH)³¹). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3445, 3238, 1694, 1658, 1609, 1519. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.05 (3H, с, CH₃); 6.57–6.59 (1H, м, H-6'); 6.67–6.69 (1H, м, H-7); 7.04 (1H, д, *J* = 7.8, H-8'); 7.11–7.13 (1H, м, H-6); 7.21–7.23 (2H, м, NH, H-5); 7.40 (1H, т. д, *J* = 7.8, *J* = 1.4, H-4); 7.49–7.50 (1H, м, H-7); 7.59 (1H, д, *J* = 7.8, *J* = 1.6, H-5'); 8.27 (1H, д, *J* = 1.2, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 26.4 (CH₃); 71.4 (С спиро); 109.5 (CH); 114.5 (С Ar); 114.8 (CH); 117.9 (CH); 123.5 (CH); 125.5 (CH); 127.4 (CH); 129.4 (С Ar); 131.5 (CH); 133.9 (CH); 144.1 (С Ar); 147.3 (С Ar); 164.4 (C=O); 174.8 (C=O). Найдено, %: С 68.85; Н 4.68. C₁₆H₁₃N₃O₂. Вычислено, %: С 68.81; Н 4.69.

3'-(Диметиламино)-1'*H*-спиро[циклопентан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-он (3f). Выход 426 мг (87%), бежевые кристаллы, т. пл. 193–195°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3322, 1623, 1610, 1504. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.57–1.74 (6H, м, CH₂); 2.12–2.19 (2H, м, CH₂); 2.81 (6H, с, CH₃); 6.60–6.62 (1H, м, H-6'); 6.67–6.69 (1H, м, H-8'); 6.74 (1H, с, NH); 7.15–7.17 (1H, м, H-7'); 7.54–7.56 (1H, м, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 23.4 (2CH₂); 37.2 (2CH₂); 45.3 (2CH₃); 85.1 (С спиро); 114.8 (CH); 116.4 (CH); 117.5 (CH); 127.9 (С Ar); 133.4 (CH); 146.9 (С Ar); 162.7 (C=O). Найдено, %: С 68.56; Н 7.83; N 17.15. C₁₄H₁₉N₃O. Вычислено, %: С 68.54; Н 7.81; N 17.13.

3'-(Диметиламино)-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-он (3g). Выход 477 мг (92%), бежевые кристаллы, т. пл. 207–209°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3347, 1623, 1609, 1501. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.01–1.15 (1H, м, CH₂); 1.52–1.62 (5H, м, CH₂); 1.77–1.80 (2H, м, CH₂); 1.89–1.97 (2H, м, CH₂); 2.80 (6H, с, CH₃); 6.47 (1H, с, NH); 6.60–6.64 (1H, м, H-6'); 6.89 (1H, д, *J* = 7.6, H-8'); 7.16–7.20 (1H, м, H-7'); 7.52 (1H, д, *J* = 7.8, *J* = 1.6, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.7 (2CH₂); 25.0 (CH₂); 34.1 (2CH₂); 45.6 (2CH₃); 76.9 (С спиро); 115.2 (CH); 116.2 (CH); 117.5 (CH); 127.4 (С Ar); 133.5 (CH); 145.7 (С Ar); 162.5 (C=O). Найдено, %: С 69.50; Н 8.19; N 16.21. C₁₅H₂₁N₃O. Вычислено, %: С 69.47; Н 8.16; N 16.20.

3'-(Диметиламино)-1'*H*-спиро[циклогептан-1,2'-хиназолин]-4'(3'*H*)-он (3h). Выход 317 мг (58%), бежевые кристаллы, т. пл. 194–196°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3334, 1616, 1609, 1484. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.40–1.60 (8H, м, CH₂); 1.80–1.85 (2H, м, CH₂); 2.05–2.11 (2H, м, CH₂); 2.82 (6H, с, CH₃); 6.58–6.62 (1H,

м, Н-6'); 6.68 (1H, д, $J = 7.8$, Н-8'); 6.79 (1H, с, NH); 7.15–7.19 (1H, м, Н-7'); 7.49–7.52 (1H, м, Н-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.2 (2CH₂); 31.0 (2CH₂); 39.0 (2CH₂); 45.5 (2CH₃); 80.4 (С спиро); 114.8 (CH); 115.0 (CH); 117.3 (CH); 127.5 (С Ar); 133.5 (CH); 146.0 (С Ar); 162.2 (С=O). Найдено, %: С 70.33; Н 8.50; N 15.37. C₁₆H₂₃N₃O. Вычислено, %: С 70.30; Н 8.48; N 15.37.

3'-(Диметиламино)-1-метил-1'Н-спиро[индолин-3,2'-хиназолин]-2,4'(3'Н)-дион (3i). Выход 592 мг (87%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 248–250°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3353, 1712, 1639, 1608, 1487. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.46 (3H, с, CH₃); 2.68 (3H, с, CH₃); 3.13 (3H, с, NCH₃); 6.58 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6'); 6.69–6.73 (1H, м, Н-7); 7.03–7.08 (2H, м, Н-8',6); 7.21–7.25 (1H, м, Н-5); 7.36–7.41 (3H, м, NH, Н-4,7'); 7.65 (1H, д, $J = 7.6$, $J = 1.2$, Н-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.7 (CH₃); 43.3 (CH₃); 44.5 (CH₃); 78.3 (С спиро); 109.7 (CH); 114.2 (CH); 114.5 (С Ar); 118.1 (CH); 123.3 (CH); 124.0 (CH); 127.6 (CH); 129.8 (С Ar); 131.0 (CH); 134.2 (CH); 143.8 (С Ar); 145.0 (С Ar); 162.9 (С=O); 173.4 (С=O). Найдено, %: С 67.09; Н 5.64; N 17.41. C₁₈H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: С 67.07; Н 5.63; N 17.38.

3'-Бензил-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-он (3j). Выход 537 мг (92%), бесцветные кристаллы, т. пл. 189–191°C (EtOH) (т. пл. 192–194°C (EtOH)³²). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3309, 1610, 1511, 1485. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.55–1.67 (4H, м, CH₂); 1.72–1.76 (2H, м, CH₂); 1.81–1.88 (2H, м, CH₂); 4.64 (2H, с, C₆H₅CH₂); 6.66–6.70 (1H, м, Н-6'); 6.76 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8'); 6.83 (1H, с, NH); 7.15–7.29 (6H, м, Н Ar, Н-7'); 7.64 (1H, д, $J = 7.8$, $J = 1.4$, Н-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.0 (2CH₂); 36.8 (2CH₂); 44.7 (CH₂); 81.9 (С спиро); 115.2 (CH); 115.6 (CH); 117.7 (CH); 126.8 (С Ar); 127.0 (CH); 128.3 (CH); 128.8 (CH); 133.6 (CH); 140.3 (С Ar); 146.9 (С Ar); 164.0 (С=O). Найдено, %: С 78.08; Н 6.95. C₁₉H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 78.05; Н 6.90.

3'-Бензил-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-он (3k). Выход 502 мг (82%), белые кристаллы, т. пл. 192–194°C (EtOH) (т. пл. 194–196°C (EtOH)³²). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3332, 1606, 1509, 1484. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.03–1.06 (1H, м, CH₂); 1.43–1.59 (7H, м, CH₂); 1.61–1.76 (2H, м, CH₂); 4.77 (2H, с, C₆H₅CH₂); 6.55 (1H, с, NH); 6.69 (1H, т, $J = 7.3$, Н-6'); 6.98 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8'); 7.12–7.32 (6H, м, Н Ar, Н-7'); 7.69 (1H, д, $J = 7.6$, Н-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.7 (CH₂); 24.6 (2CH₂); 33.8 (2CH₂); 43.8 (CH₂); 73.4 (С спиро); 115.6 (CH); 115.8 (CH); 117.8 (CH); 126.9 (С Ar); 127.2 (CH); 128.2 (CH); 128.7 (CH); 133.6 (CH); 140.7 (С Ar); 146.0 (С Ar); 163.8 (С=O). Найдено, %: С 78.46; Н 7.30. C₂₀H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 78.40; Н 7.24.

3'-Бензил-1-метил-1'Н-спиро[индолин-3,2'-хиназолин]-2,4'(3'Н)-дион (3l). Выход 406 мг (55%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 232–235°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3239, 1721, 1609, 1586, 1485. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.68 (3H, с, CH₃); 4.08 (1H, д, $J = 15.4$, C₆H₅CH₂); 4.59 (1H, д, $J = 15.4$, C₆H₅CH₂); 6.59 (1H, д, $J = 7.8$, Н-6'); 6.72–6.75 (3H, м, Н-6,7,8'); 6.93 (1H, д, $J = 7.8$, Н-5); 7.01–7.15 (4H, м, Н Ar); 7.21–7.25 (1H, м, Н Ar); 7.36–7.44 (3H, м, NH, Н-4,7'); 7.71 (1H, д, $J = 7.6$, $J = 1.2$,

Н-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.1 (CH₃); 46.1 (CH₂); 74.8 (С спиро); 109.8 (CH); 114.5 (С Ar); 115.3 (CH); 118.3 (CH); 123.2 (CH); 125.9 (CH); 126.4 (CH); 127.5 (CH); 128.0 (CH); 128.2 (CH); 128.3 (CH); 132.0 (С Ar); 133.9 (С Ar); 137.2 (CH); 144.5 (С Ar); 146.5 (С Ar); 164.5 (С=O); 173.8 (С=O). Найдено, %: С 74.78; Н 5.20; N 11.39. C₂₃H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: С 74.78; Н 5.18; N 11.37.

3'-Метил-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-он (3m). Выход 402 мг (93%), бесцветные кристаллы, т. пл. 186–188°C (EtOH) (т. пл. 188–190°C (EtOH)³⁴). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3290, 1604, 1511, 1485. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.56–1.78 (6H, м, CH₂); 1.93–2.00 (2H, м, CH₂); 2.87 (3H, с, CH₃); 6.61–6.65 (1H, м, Н-6'); 6.70–6.72 (1H, м, Н-8'); 6.74 (1H, с, NH); 7.17–7.21 (1H, м, Н-7'); 7.59 (1H, д, $J = 7.8$, $J = 1.6$, Н-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.5 (2CH₂); 27.8 (CH₃); 36.3 (2CH₂); 81.6 (С спиро); 115.0 (CH); 115.6 (CH); 117.5 (CH); 128.1 (С Ar); 133.3 (CH); 146.8 (С Ar); 163.6 (С=O). Найдено, %: С 72.23; Н 7.50. C₁₃H₁₆N₂O. Вычислено, %: С 72.19; Н 7.46.

3'-Метил-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-он (3n). Выход 400 мг (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 217–219°C (EtOH) (т. пл. 218–220°C (EtOH)³⁴). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3321, 1607, 1508, 1484. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.01–1.17 (1H, м, CH₂); 1.49–1.84 (9H, м, CH₂); 2.91 (3H, с, CH₃); 6.49 (1H, с, NH); 6.63–6.65 (1H, м, Н-6'); 6.93 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 0.7$, Н-8'); 7.18–7.20 (1H, м, Н-7'); 7.59 (1H, д, $J = 7.8$, $J = 1.6$, Н-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.7 (CH₂); 24.7 (2CH₂); 26.6 (CH₃); 32.9 (2CH₂); 72.3 (С спиро); 115.4 (CH); 115.9 (CH); 117.6 (CH); 128.0 (С Ar); 133.4 (CH); 145.8 (С Ar); 163.2 (С=O). Найдено, %: С 73.05; Н 7.94. C₁₄H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 73.01; Н 7.88.

3'-Метил-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-он (3o). Выход 410 мг (84%), белые кристаллы, т. пл. 184–186°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3293, 1609, 1578, 1513. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.40–1.58 (8H, м, CH₂); 1.83–1.89 (2H, м, CH₂); 1.95–2.01 (2H, м, CH₂); 2.88 (3H, с, CH₃); 6.58–6.62 (1H, м, Н-6'); 6.70 (1H, д, $J = 8.2$, $J = 0.7$, Н-8'); 6.79 (1H, с, NH); 7.16–7.20 (1H, м, Н-7'); 7.54 (1H, д, $J = 7.8$, $J = 1.6$, Н-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.0 (2CH₂); 27.5 (2CH₂); 31.0 (CH₃); 37.5 (2CH₂); 76.9 (С спиро); 114.9 (CH); 115.0 (CH); 117.3 (CH); 127.9 (С Ar); 133.5 (CH); 146.2 (С Ar); 162.9 (С=O). Найдено, %: С 73.79; Н 8.31; N 11.49. C₁₅H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 73.74; Н 8.25; N 11.47.

3'-Метил-1'Н-спиро[циклооктан-1,2'-хиназолин]-4'(3'Н)-он (3p). Выход 263 мг (51%), бесцветные кристаллы, т. пл. 168–170°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3307, 1605, 1574, 1513. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.45–1.64 (10H, м, CH₂); 1.77–1.82 (2H, м, CH₂); 2.04–2.10 (2H, м, CH₂); 2.90 (3H, с, CH₃); 6.58–6.62 (2H, м, NH, Н-6'); 6.75 (1H, д, $J = 7.6$, Н-8'); 7.17–7.19 (1H, м, Н-7'); 7.55 (1H, д, $J = 7.6$, $J = 1.4$, Н-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.6 (2CH₂); 25.1 (CH₂); 28.1 (2CH₂); 31.2 (CH₃); 39.8 (2CH₂); 76.0 (С спиро); 114.8 (CH); 115.4 (CH); 117.3 (CH); 127.9 (С Ar); 133.5 (CH); 146.2 (С Ar); 163.0 (С=O). Найдено, %: С 74.41; Н 8.62; N 10.87. C₁₆H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 74.38; Н 8.58; N 10.84.

1,3'-Диметил-1'-H-спиро[индолин-3,2'-хиназолин]-2,4'(3'H)-дион (3q). Выход 545 мг (92%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 252–255°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3275, 1720, 1608, 1517, 1488. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.48 (3H, с, CH_3); 3.11 (3H, с, CH_3); 6.61 (1H, д, $J = 8.2$, H-6'); 6.69–6.73 (1H, м, H-7); 7.11–7.18 (2H, м, H-6,8'); 7.21–7.25 (1H, м, H-5); 7.41 (1H, с, NH); 7.42–7.50 (2H, м, H-4,7'); 7.67 (1H, д, $J = 7.8$, $J = 1.4$, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.6 (CH_3); 29.1 (CH_3); 76.0 (C спиро); 110.2 (CH); 114.3 (C Ar); 114.4 (CH); 118.2 (CH); 123.9 (CH); 125.4 (CH); 127.4 (CH); 127.8 (C Ar); 131.9 (CH); 133.9 (CH); 144.0 (C Ar); 146.2 (C Ar); 164.0 (C=O); 173.6 (C=O). Найдено, %: C 69.65; H 5.17; N 14.35. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.61; H 5.15; N 14.33.

Регенерация AlFum. Отфильтрованный МОКП (100 мг) перемешивают с 20 мл горячего ДМФА при 100°C в течение 25 мин. Полученную смесь фильтруют, остаток на фильтре промывают 20 мл горячего EtOH и активируют при пониженном давлении при 150°C в течение 8 ч.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех синтезированных соединений, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Wahan, S. K.; Sharma, B.; Chawla, P. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 239.
- Al-kaf, A. G. *Quinazolinone and Quinazoline Derivatives*; IntechOpen: London, 2020.
- Kowalczyk, K.; Blauz, A.; Moscoh Ayine-Tora, D.; Hartinger, C. G.; Rychlik, B.; Plazuk, D. *Chem.–Eur. J.* **2023**, *29*, e202300813.
- Archana; Srivastava, V. K.; Kumar, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1257.
- Alagarsamy, V.; Raja Solomon, V.; Dhanabal, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 235.
- Dongare, P. R.; Gore, A. H.; Kondekar, U. R.; Kolekar, G. B.; Ajalkar, B. D. A. *Inorg. Nano-Met. Chem.* **2018**, *48*, 49.
- Jia, J.; Wang, W.; Cui, Y.; Dong, H.; Luo, C.; Li, Y.; Cao, K.; Gao, J. *Chem. Phys. Lett.* **2018**, *708*, 201.
- Mane, M. M.; Pore, D. M. *J. Chem. Sci.* **2016**, *128*, 657.
- George, K.; Elavarasan, P.; Ponnusamy, S.; Sathananthan, K. *ACS Omega* **2022**, *7*, 20605.
- Du, C.; Yang, X.; Long, Y.; Lang, X.; Liu, L.; Xu, Y.; Wu, H.; Chu, Y.; Hu, X.; Deng, J.; Ji, Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *255*, 115388.
- Nasser, E. A.; Hafez, J. A.; Badawy, R. M.; Mohamed, H. I.; Rizk, S. A. *Open J. Chem.* **2019**, *2*, 33.
- Ghasemian, M.; Mahdavi, M.; Zare, P.; Ali Hosseinpour Feizi, M. *J. Toxicol. Sci.* **2015**, *40*, 115.
- Chai, H.; Li, J.; Yang, L.; Liu, M.; Yang, D.; Zhang, Q.; Shi, D. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 865.
- Shaabani, A.; Maleki, A.; Mofakham, H. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3751.
- Yang, L.; Shi, D.; Chen, S.; Chai, H.; Huang, D.; Zhang, Q.; Li, J. *Green Chem.* **2012**, *14*, 945.
- Miklós, F.; Hum, V.; Fülöp, F. *ARKIVOC* **2014**, (vi), 25.
- Yashwantrao, G.; Jejurkar, V. P.; Kshatriya, R.; Saha, S. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 13551.
- Addu, N.; Miriyala, H.; Kapavarapu, R.; Kolli, S. K.; Pal, M. *ChemistrySelect* **2023**, *8*, e202302793.
- Rambabu, D.; Kumar, S. K.; Sreenivas, B. Y.; Sandra, S.; Kandale, A.; Misra, P.; Rao, M. B.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 495.
- Dang, M. H. D.; Nguyen, T. T. M.; Nguyen, L. H. T.; Nguyen, T. T. T.; Phan, T. B.; Tran, P. H.; Doan, T. L. H. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 14529.
- Nguyen, L. H. T.; Nguyen, T. T. T.; Dang, Y. T.; Tran, P. H.; Doan, T. L. H. *Asian J Org Chem* **2019**, *8*, 2276.
- Nguyen, L. H. T.; Nguyen, T. T. T.; Dang, M. H. D.; Tran, P. H.; Doan, T. L. H. *Mol. Catal.* **2021**, *499*, 111291.
- Alvarez, E.; Guillou, N.; Martineau, C.; Bueken, B.; Van de Voorde, B.; Le Guillouzer, C.; Fabry, P.; Nouar, F.; Taulelle, F.; de Vos, D.; Chang, J.; Cho, K. H.; Ramsahye, N.; Devic, T.; Daturi, M.; Maurin, G.; Serre, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3664.
- Tan, B.; Luo, Y.; Liang, X.; Wang, S.; Gao, X.; Zhang, Z.; Fang, Y. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *58*, 15712.
- Jenness, G. R.; Christiansen, M. A.; Caratzoulas, S.; Vlachos, D. G.; Gorte, R. J. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 12899.
- Izmetst'ev, A. N.; Streltsov, A. A.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, *59*, 309.
- Kravtsova, A. A.; Skuredina, A. A.; Malyshev, A. S.; Le-Deygen, I. M.; Kudryashova, E. V.; Budynina, E. M. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 228.
- Volklinger, C.; Loiseau, T.; Guillou, N.; Férey, G.; Haouas, M.; Taulelle, F.; Elkaim, E.; Stock, N. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9852.
- Luo, Y.; Wu, Y.; Wang, Y.; Sun, H.; Xie, Z.; Zhang, W.; Gao, Z. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 66074.
- Gajula, K.; Mameda, N.; Kodumuri, S.; Chevella, D.; Banothu, R.; Amrutham, V.; Kutepov, B.; Nama, N. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 2866.
- Novanna, M.; Kannadasan, S.; Shanmugam, P. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 201.
- Ramesh, R.; Kalisamy, P.; Malecki, J.; Lalitha, A. *Synlett* **2018**, *29*, 203.
- Wang, L.; Jiang, T.; Li, P.; Sun, R.; Zuo, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4832.
- Hemalatha, K.; Madhumitha, G.; Vasavi, C. S.; Munusami, P. *J. Photochem. Photobiol., B* **2015**, *143*, 139.
- Reinsch, H.; Van Der Veen, M. A.; Gil, B.; Marszalek, B.; Verbiest, T.; De Vos, D.; Stock, N. *Chem. Mater.* **2013**, *25*, 17.
- Liu, J.; Zhang, F.; Zou, X.; Yu, G.; Zhao, N.; Fan, S.; Zhu, G. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7430.
- Tita, T. T.; Kornet, M. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 265.
- Жунгиету, Г. И.; Рехтер, М. А. Изатин и его производные; Штиинца: Кишинёв, 1977.
- Wang, X. S.; Yang, K.; Zhou, J.; Tu, S. J. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 417.