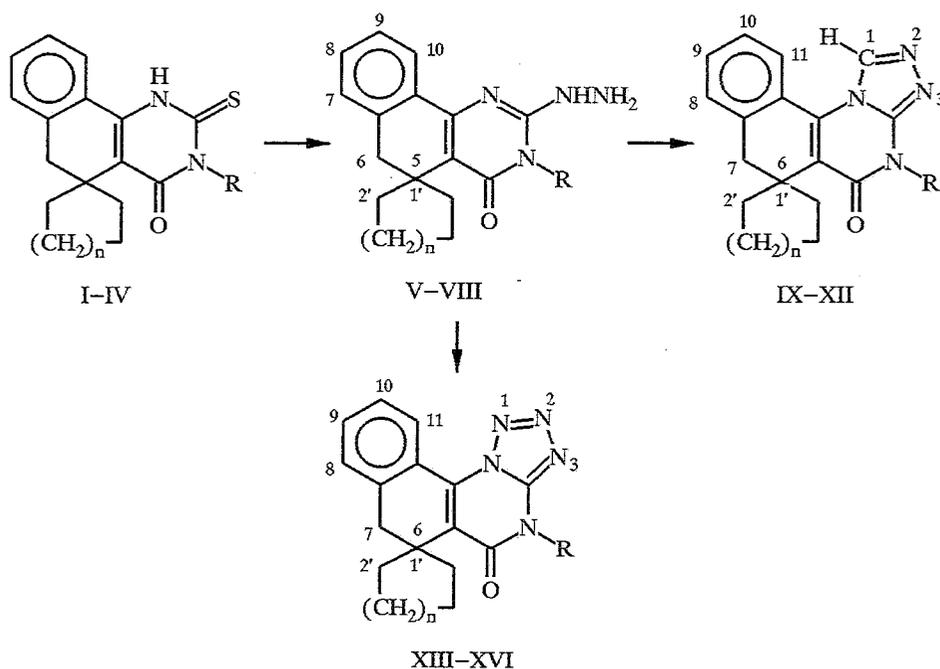


А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, К. В. Карапетян

**СИНТЕЗ ТРИАЗОЛОВ И ТЕТРАЗОЛОВ,
КОНДЕНСИРОВАННЫХ СО СПИРО(БЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИН-
5,1'-ЦИКЛОАЛКАНАМИ)**

Взаимодействием 3-*n*-толил- и 3-циклогексил-2-тиоксо-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*] хиназолин-5,1'-циклоалканов) с гидразингидратом получены 2-гидразино-3-замещенные-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканы), из которых далее получены соответствующие триазолы и тетразолы.

Данные о синтезе триазолов и тетразолов, конденсированных в положениях *a*, *b* и *c* с бензо[*h*]хиназолинами, опубликованы в работах [1, 2]. Показано, что бензо[*h*]хиназолины, спиросвязанные с циклоалкановыми циклами, проявляют противоопухолевую активность [3].



I, V, IX, XIII $n = 1$, R = циклогексил; II, VI, X, XIV $n = 1$, R = *n*-толил;
III, VII, XI, XV $n = 2$, R = циклогексил; IV, VIII, XII, XVI $n = 2$, R = *n*-толил

Конденсацией 2-тиоксо-3-замещенных 4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклоалканов) [4, 5] I—IV с гидразингидратом синтезированы соответствующие 2-гидразино-3-замещенные 4-

Данные бензо[*h*]хиназолинов IX—XVI

Соединение	Найдено, % Вычислено, %			$T_{пл}, ^\circ C$	Спектр ПМР	R_f (сист.)	Выход, %
	C	H	N				
IX	<u>73,71</u> 73,76	<u>7,05</u> 7,00	<u>15,03</u> 14,96	259...261	9,00 (1H, с, 1-H); 7,93 (1H, д, 8-H); 7,60...7,40 (3H, м, 9-H, 10-H, 11-H); 5,05 (1H, м, 1''-H); 2,90 (2H, с, 7-H ₂); 2,80...1,20 (18H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 2''-H ₂ , 3''-H ₂ , 4''-H ₂ , 5''-H ₂ , 6''-H ₂)	0,65 (A)	78
X	<u>75,39</u> 75,36	<u>5,86</u> 5,79	<u>14,77</u> 14,65	279...281	9,00 (1H, с, 1-H); 8,00 (1H, д, 8-H); 7,60...7,30 (7H, м, 9-H, 10-H, 11-H, C ₆ H ₄); 2,95 (2H, с, 7-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)	0,66 (A)	84
XI	<u>74,25</u> 74,19	<u>7,31</u> 7,26	<u>14,39</u> 14,42	286...228	9,00 (1H, с, 1-H); 7,92 (1H, д, 8-H); 7,60...7,40 (3H, м, 9-H, 10-H, 11-H); 5,00 (1H, м, 1''-H); 3,10 (2H, с, 7-H ₂); 2,70...1,20 (20H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 2''-H ₂ , 3''-H ₂ , 4''-H ₂ , 5''-H ₂ , 6''-H ₂)	0,62 (A)	64
XII	<u>75,69</u> 75,73	<u>6,11</u> 6,10	<u>14,10</u> 14,13	284...286	9,00 (1H, с, 1-H); 7,96 (1H, д, 8-H); 7,60...7,26 (7H, м, 9-H, 10-H, 11-H, C ₆ H ₄); 3,18 (2H, с, 7-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar-CH ₃); 2,80...1,20 (10H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂)	0,63 (A)	78
XIII	<u>73,05</u> 70,38	<u>6,91</u> 6,71	<u>19,35</u> 18,65	214...216	8,60 (1H, д, 8-H); 7,60...7,40 (3H, м, 9-H, 10-H, 11-H); 5,00 (1H, м, 1''-H); 2,98 (2H, с, 7-H ₂); 2,80...1,40 (18H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 2''-H ₂ , 3''-H ₂ , 4''-H ₂ , 5''-H ₂ , 6''-H ₂)	0,63 (A)	86
XIV	<u>71,98</u> 72,04	<u>5,53</u> 5,52	<u>18,31</u> 18,26	191...193	8,65 (1H, д, 8-H); 7,60...7,20 (7H, м, 9-H, 10-H, 11-H, C ₆ H ₄); 3,00 (2H, с, 7-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar-CH ₃); 2,38...1,40 (8H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂)	0,66 (A)	81
XV	<u>70,98</u> 70,92	<u>7,02</u> 6,99	<u>17,95</u> 17,98	237...239	8,60 (1H, д, 8-H); 7,60...7,40 (3H, м, 9-H, 10-H, 11-H); 5,00 (1H, м, 1''-H); 3,18 (2H, с, 7-H ₂); 2,80...1,20 (20H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂ , 2''-H ₂ , 3''-H ₂ , 4''-H ₂ , 5''-H ₂ , 6''-H ₂)	0,64 (A)	90
XVI	<u>72,55</u> 72,52	<u>6,00</u> 5,83	<u>17,66</u> 17,62	212...214	8,60 (1H, д, 8-H); 7,60...7,20 (7H, м, 9-H, 10-H, 11-H, C ₆ H ₄); 3,20 (2H, с, 7-H ₂); 2,40 (3H, с, Ar-CH ₃); 2,80...1,20 (10H, м, 2'-H ₂ , 3'-H ₂ , 4'-H ₂ , 5'-H ₂ , 6'-H ₂)	0,68 (A)	80

оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолины-5,1'-циклоалкан) V—VIII. Далее реакцией с ортомуравьиным эфиром получены 4-замещенные 5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(бензо[*h*]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклоалканы) IX—XII, а взаимодействием с нитритом натрия в кислой среде — 4-замещенные 5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(бензо[*h*]тетразоло[5,4-*a*]хиназолин-6,1'-циклоалканы) XIII—XVI.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 (в вазелиновом масле), спектры ПМР — на приборе фирмы Varian Mercury 300 по программе US CRDF RESC 17-5, внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов протонов ароматического кольца сделано на основании экспериментов ЯЭО [4]. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, системы ацетон—гексан, 1:3(А), пропанол—гексан, 1:7(В), проявитель — пары иода.

2-Гидразино-3-циклогексил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан) (V). Смесь 7,3 г (0,02 моль) бензо[*h*]хиназолина I, 30 мл гидразингидрата и 150 мл бутанола кипятят 20 ч. Охлаждают, выпавший осадок фильтруют, промывают водой, этанолом и сушат на воздухе. Выход 6 г (82%). $T_{пл}$ 213...215 °С. R_f 0,75 (А), ИК спектр: 1600 ($C=C_{аром}$); 1655 ($C=O$); 3250; 3480 cm^{-1} ($NHNH_2$). Спектр ПМР (CD_3COCD_3): 9,80 (1H, с, NH); 7,55 (1H, д, 7-H); 7,45...7,20 (5H, м, 8-H, 9-H, 10-H, NH_2); 5,00 (1H, м, 1"-H); 2,80 (2H, с, 6"-H₂); 2,40...1,10 (18H, м, 2'-H₂, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂, 2"-H₂, 3"-H₂, 4"-H₂, 5"-H₂, 6"-H₂). Найдено, %: С 72,51; Н 7,78; N 15,43. $C_{22}H_{28}N_4O$. Вычислено, %: С 72,50; Н 7,74; N 15,37.

2-Гидразино-3-п-толил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан) (VI). Аналогично из 7,5 г (0,02 моль) бензо[*h*]хиназолина II получают соединение VI. Выход 6,7 г (90%). $T_{пл}$ 224...226 °С. R_f 0,62(А), ИК спектр: 1605 ($C=C_{аром}$); 1655 ($C=O$); 3170...3350 cm^{-1} ($NHNH_2$). Спектр ПМР (ДМСО): 10,00 (1H, с, NH); 8,40 (1H, д, 7-H); 7,40...7,00 (9H, м, 8-H, 9-H, 10-H, NH_2 , C_6H_4); 2,80 (2H, с, 6"-H₂); 2,40 (3H, с, $Ar-CH_3$); 1,80...1,20 (8H, м, 2'-H₂, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂). Найдено, %: С 74,21; Н 6,53; N 15,11. $C_{23}H_{24}N_4O$. Вычислено, %: С 74,16; Н 6,49; N 15,04.

2-Гидразино-3-циклогексил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан) (VII). Аналогично из 7,6 г (0,02 моль) бензо[*h*]хиназолина III получают соединение VII. Выход 5,1 г (68%). $T_{пл}$ 224...226 °С. R_f 0,57(В), ИК спектр: 1605 ($C=C_{аром}$); 1655 ($C=O$); 3100...3300 cm^{-1} ($NHNH_2$). Спектр ПМР (CD_3COCD_3): 10,60 (1H, с, NH); 8,00 (1H, д, 7-H); 7,60...7,30 (5H, м, 8-H, 9-H, 10-H, NH_2); 5,60 (1H, м, 1"-H); 3,00 (2H, с, 6"-H₂); 2,80...1,00 (20H, м, 2'-H₂, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂, 6'-H₂, 2"-H₂, 3"-H₂, 4"-H₂, 5"-H₂, 6"-H₂). Найдено, %: С 73,01; Н 7,93; N 14,91. $C_{23}H_{30}N_4O$. Вычислено, %: С 72,98; Н 7,99; N 14,80.

2-Гидразино-3-п-толил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан) (VIII). Аналогично из 7,7 г (0,02 моль) бензо[*h*]хиназолина IV получают соединение VIII. Выход 4 г (52%). $T_{пл}$ 252...254 °С. R_f 0,51(В), ИК спектр: 1605 ($C=C_{аром}$); 1655 ($C=O$); 3150...3370 cm^{-1} ($NHNH_2$). Спектр ПМР (ДМСО): 9,80 (1H, с, NH); 8,40 (1H, д, 7-H); 7,40...7,05 (9H, м, 8-H, 9-H, 10-H, C_6H_4 , NH_2); 3,00 (2H, с, 6"-H₂); 2,40 (3H, с, $Ar-CH_3$); 1,80...1,10 (10H, м, 2'-H₂, 3'-H₂, 4'-H₂, 5'-H₂, 6'-H₂). Найдено, %: С 74,62; Н 6,75; N 14,51. $C_{24}H_{26}N_4O$. Вычислено, %: С 74,58; Н 6,78; N 14,50.

4-Замещенные 5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(бензо[*h*]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклоалканы) (IX—XII). Смесь 0,01 моль гидразинохиназолина V—VIII, 30 мл ортомуравьиного эфира, 30 мл бутанола кипятят в течение 6 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бутанола (таблица).

4-Замещенные 5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(бензо[*h*]тетразоло[5,4-*a*]хиназолин-6,1'-циклоалканы) (XIII—XVI). В реакционную колбу помещают 0,01 моль гидразинохиназолина V—VIII и 60 мл ледяной уксусной кислоты. При перемешивании добавляют по каплям раствор 1 г (0,014 моль) азотистокислого натрия в 10 мл воды. Перемешивают при комнатной температуре 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из бутанола (таблица).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маркосян А. И., Куроян Р. А., Диланян С. В., Оганисян А. Ш., Алексанян М. С., Карапетян А. А., Стручков Ю.Т. // ХГС. — 1999. — № 1. — С. 105.
2. 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.
3. Маркосян А. И., Диланян С. В., Куроян Р. А., Чачоян А. А., Гарибджанян Б. Т. // Хим. - фарм. журн. — 1995. — Т. 29, № 4. — С. 32.
4. Маркосян А. И., Куроян Р. А., Карапетян К. В. // ХГС. — В печати.
5. Маркосян А. И., Куроян Р. А., Карапетян К. В. // Хим. журн. Армении. — В печати.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НАН
Республики Армения,
Ереван 375014
e-mail: kkv@freenet.am

Поступило в редакцию 22.01.99
