

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

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

Конденсацией 3-*R*-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанов) с 2-этаноламином, 3-пропаноламином и гидразингидратом синтезированы соответствующие 2-этаноламино-, 2-пропаноламино- и 2-гидразинопериодические. Исходя из 2-гидразинобензо[*h*]хиназолинов, в зависимости от наличия заместителя в положении 3, получены триазолы и тетразолы, а- или б-конденсированные с бензо[*h*]хиназолинами.

Ключевые слова: бензо[*h*]хиназолины, гидразины, триазол, тетразол, конденсация.

Недавно нами было сообщено о синтезе триазолов и тетразолов, конденсированных с бензо[*h*]хиназолинами по связи с, которые проявляют анксиолитические свойства [1]. Другие производные бензо[*h*]хиназолина, спиросочлененные с циклогексановым циклом, проявляют противоопухолевую активность [2]. В продолжение указанных работ в настоящем сообщении приводятся данные о синтезе триазолов и тетразолов, а- или б-конденсированных с бензо[*h*]хиназолинами.

Кипячение 3-*R*-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанов) (1а—с) в избытке β-аминоэтанола и γ-аминопропанола приводит к 2-(β-оксиэтиламино)- и 2-(γ-оксипропиламино)-3-*R*-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексанам) 2а—д и 3а—д соответственно.

Взаимодействием с гидразингидратом соединений 1а—д синтезированы их 2-гидразинозамещенные 4а—д.

2-Гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан) конденсируется с ортомуравьиным эфиром с образованием 6-оксо-1Н-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклопентана) [3]. Его спиросочлененный с циклогексановым кольцом аналог 4а реагирует подобным образом с ортомуравьиным эфиром или нитритом натрия в кислой среде, образуя 6-оксо-1Н-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклогексан) (5) или 6-оксо-1Н-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]тетразоло[5,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклогексан) (6) соответственно. В случае соединений 4б—д, содержащих в положении 3 заместители, получают 4-замещенные 5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(бензо[*h*]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклогексаноны) 7а—д и 4-замещенные 5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(бензо[*h*]тетразоло[4,5-*a*]хиназолин-6,1'-циклогексаноны) 8а—с, в которых азолы конденсированы по связи а с бензо[*h*]хиназолиновым циклом.

Характеристики 2-(β-оксиэтиламино)- и 2-(γ-оксипропиламино)-3-R-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексанов) 2a—d* и 3a—d

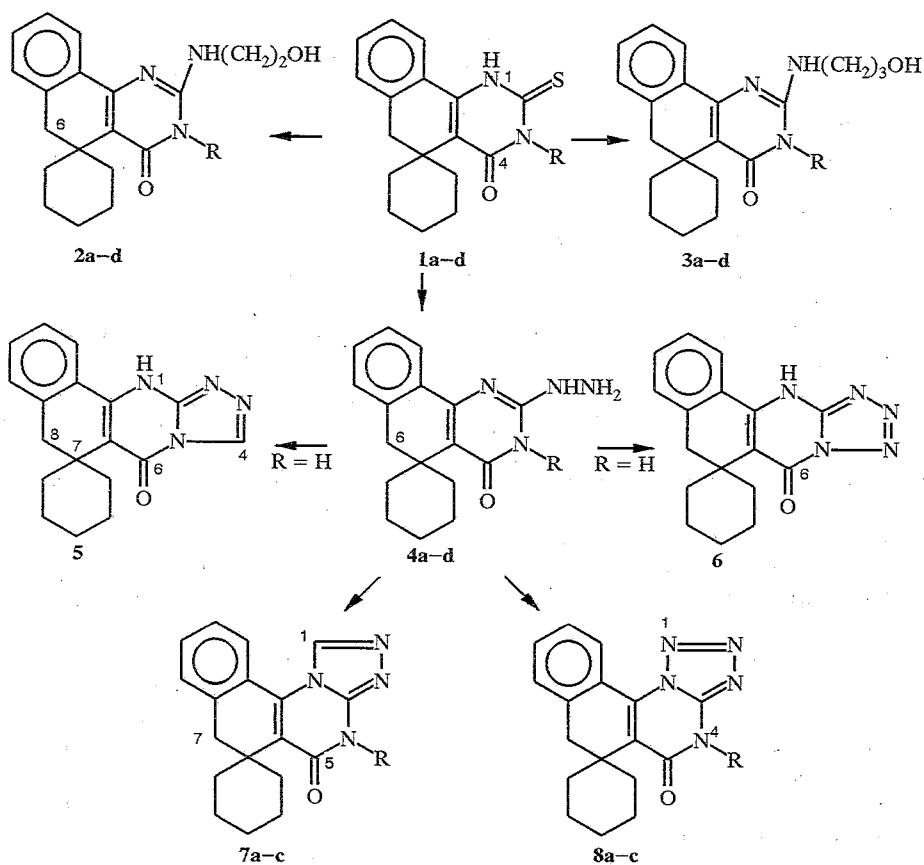
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H (CDCl ₃), δ, м. д., КССВ (J, Гц)	Выход, %
		С	Н	N				
2a	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂	<u>70.33</u> 70.13	<u>7.26</u> 7.12	<u>13.10</u> 12.91	246–248	1600 (C=C _{аром}), 1660 (C=O), 3200–3420 (NH, OH)	10.40 (1H, ш. с, NH); 7.30–8.15 (4H, м, C ₆ H ₄); 6.25 (1H, м, NH); 4.68 (1H, м, OH); 3.35–3.55 (4H, м, NCH ₂ CH ₂); 2.96 (2H, с, 6-CH ₂); 1.10–2.60 (10H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂)	76
2b	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₂	<u>70.75</u> 70.78	<u>7.57</u> 7.42	<u>12.55</u> 12.38	182–184	1610 (C=C _{аром}), 1655 (C=O), 3200–3350 (NH, OH)	7.40–8.06 (4H, м, C ₆ H ₄); 6.90 (1H, т, J = 7, NH); 4.58 (1H, т, J = 7, OH); 3.65 (2H, т, J = 7, OCH ₂); 3.55 (2H, т, J = 7, NCH ₂); 3.30 (3H, с, NCH ₃); 2.95 (2H, с, 6-CH ₂); 1.10–2.55 (10H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂)	82
2c	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₂	<u>74.22</u> 74.01	<u>6.79</u> 6.99	<u>10.60</u> 10.79	247–250	1610 (C=C _{аром}), 1660 (C=O), 3250–3420 (NH, OH)	7.25–8.15 (9H, м, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 5.40 (1H, м, NH); 4.50 (1H, м, OH); 3.40–3.60 (4H, м, NCH ₂ CH ₂); 3.00 (2H, с, 6-CH ₂); 1.00–2.60 (10H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂)	62
2d	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂	<u>74.60</u> 74.41	<u>7.11</u> 7.24	<u>10.27</u> 10.41	175–177	1600 (C=C _{аром}), 1660 (C=O), 3200– 3430 (NH, OH)	7.40–8.20 (9H, м, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 6.68 (1H, м, NH); 5.23 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 4.49 (1H, м, OH); 3.45–3.65 (4H, м, NCH ₂ CH ₂); 3.00 (2H, с, 6-CH ₂); 1.20–2.65 (10H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂)	96
3a	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₂	<u>70.89</u> 70.78	<u>7.56</u> 7.42	<u>12.22</u> 12.38	190–192	1605 (C=C _{аром}), 1650 (C=O), 3200–3430 (NH, OH)	7.20–8.10 (4H, м, C ₆ H ₄); 6.89 (1H, т, J = 6, NH); 4.43 (1H, т, J = 6, OH); 3.45–3.60 (4H, м, NCH ₂ , OCH ₂); 2.95 (2H, с, 6-CH ₂); 1.10–2.60 (12H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂ , NCH ₂ CH ₂)	87
3b	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₂	<u>71.24</u> 71.36	<u>7.88</u> 7.70	<u>11.98</u> 11.89	194–195	1600 (C=C _{аром}), 1650 (C=O), 3200–3400 (NH, OH)	7.03–8.23 (4H, м, C ₆ H ₄); 5.37 (1H, м, NH); 3.40–3.90 (4H, м, NCH ₂ OCH ₂); 3.27 (3H, с, NCH ₃); 2.90 (2H, с, 6-CH ₂); 1.00–2.73 (12H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂ , NCH ₂ CH ₂)	88
3c	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂	<u>74.20</u> 74.01	<u>6.89</u> 6.99	<u>10.59</u> 10.79	264–266	1600 (C=C _{аром}), 1655 (C=O), 3250–3450 (NH, OH)	7.10–8.20 (9H, м, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 5.47 (1H, т, J = 6, NH); 4.27 (1H, т, J = 6, OH); 3.40–3.64 (4H, м, NCH ₂ , OCH ₂); 2.93 (2H, с, 6-CH ₂); 1.00–2.70 (12H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂ , NCH ₂ CH ₂)	71
3d	C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₂	<u>74.98</u> 74.79	<u>7.30</u> 7.48	<u>9.85</u> 10.06	138–140	1605 (C=C _{аром}), 1650 (C=O), 3180–3330 (NH, OH)	7.20–8.20 (9H, м, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 5.20 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 5.03 (1H, т, J = 6, NH); 3.66 (2H, т, J = 6, OCH ₂); 3.50 (2H, т, J = 6, NCH ₂); 3.03 (2H, с, 6-CH ₂); 1.10–2.83 (12H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂ , NCH ₂ CH ₂)	94

* Масс-спектр, m/z (I, %): M⁺ 402(28), 401(100), 359(9), 358(35), 357(16), 345(12), 332(5), 328(5), 314(8), 302(6), 301(29), 77(12).

Характеристики 2-(β-оксиэтиламино)- и 2-(γ-оксипропиламино)-3-R-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексанов) 2a—d* и 3a—d

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H (CDCl ₃), δ, м. д., КССВ (J, Гц)	Выход, %
		С	Н	N				
2a	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂	<u>70.33</u> 70.13	<u>7.26</u> 7.12	<u>13.10</u> 12.91	246–248	1600 (C=C _{аром}), 1660 (C=O), 3200–3420 (NH, OH)	10.40 (1H, ш. с, NH); 7.30–8.15 (4H, м, C ₆ H ₄); 6.25 (1H, м, NH); 4.68 (1H, м, OH); 3.35–3.55 (4H, м, NCH ₂ CH ₂); 2.96 (2H, с, 6-CH ₂); 1.10–2.60 (10H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂)	76
2b	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₂	<u>70.75</u> 70.78	<u>7.57</u> 7.42	<u>12.55</u> 12.38	182–184	1610 (C=C _{аром}), 1655 (C=O), 3200–3350 (NH, OH)	7.40–8.06 (4H, м, C ₆ H ₄); 6.90 (1H, т, J = 7, NH); 4.58 (1H, т, J = 7, OH); 3.65 (2H, т, J = 7, OCH ₂); 3.55 (2H, т, J = 7, NCH ₂); 3.30 (3H, с, NCH ₃); 2.95 (2H, с, 6-CH ₂); 1.10–2.55 (10H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂)	82
2c	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₂	<u>74.22</u> 74.01	<u>6.79</u> 6.99	<u>10.60</u> 10.79	247–250	1610 (C=C _{аром}), 1660 (C=O), 3250–3420 (NH, OH)	7.25–8.15 (9H, м, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 5.40 (1H, м, NH); 4.50 (1H, м, OH); 3.40–3.60 (4H, м, NCH ₂ CH ₂); 3.00 (2H, с, 6-CH ₂); 1.00–2.60 (10H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂)	62
2d	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂	<u>74.60</u> 74.41	<u>7.11</u> 7.24	<u>10.27</u> 10.41	175–177	1600 (C=C _{аром}), 1660 (C=O), 3200– 3430 (NH, OH)	7.40–8.20 (9H, м, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 6.68 (1H, м, NH); 5.23 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 4.49 (1H, м, OH); 3.45–3.65 (4H, м, NCH ₂ CH ₂); 3.00 (2H, с, 6-CH ₂); 1.20–2.65 (10H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂)	96
3a	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₂	<u>70.89</u> 70.78	<u>7.56</u> 7.42	<u>12.22</u> 12.38	190–192	1605 (C=C _{аром}), 1650 (C=O), 3200–3430 (NH, OH)	7.20–8.10 (4H, м, C ₆ H ₄); 6.89 (1H, т, J = 6, NH); 4.43 (1H, т, J = 6, OH); 3.45–3.60 (4H, м, NCH ₂ , OCH ₂); 2.95 (2H, с, 6-CH ₂); 1.10–2.60 (12H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂ , NCH ₂ CH ₂)	87
3b	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₂	<u>71.24</u> 71.36	<u>7.88</u> 7.70	<u>11.98</u> 11.89	194–195	1600 (C=C _{аром}), 1650 (C=O), 3200–3400 (NH, OH)	7.03–8.23 (4H, м, C ₆ H ₄); 5.37 (1H, м, NH); 3.40–3.90 (4H, м, NCH ₂ OCH ₂); 3.27 (3H, с, NCH ₃); 2.90 (2H, с, 6-CH ₂); 1.00–2.73 (12H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂ , NCH ₂ CH ₂)	88
3c	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂	<u>74.20</u> 74.01	<u>6.89</u> 6.99	<u>10.59</u> 10.79	264–266	1600 (C=C _{аром}), 1655 (C=O), 3250–3450 (NH, OH)	7.10–8.20 (9H, м, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 5.47 (1H, т, J = 6, NH); 4.27 (1H, т, J = 6, OH); 3.40–3.64 (4H, м, NCH ₂ , OCH ₂); 2.93 (2H, с, 6-CH ₂); 1.00–2.70 (12H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂ , NCH ₂ CH ₂)	71
3d	C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₂	<u>74.98</u> 74.79	<u>7.30</u> 7.48	<u>9.85</u> 10.06	138–140	1605 (C=C _{аром}), 1650 (C=O), 3180–3330 (NH, OH)	7.20–8.20 (9H, м, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅); 5.20 (2H, с, CH ₂ C ₆ H ₅); 5.03 (1H, т, J = 6, NH); 3.66 (2H, т, J = 6, OCH ₂); 3.50 (2H, т, J = 6, NCH ₂); 3.03 (2H, с, 6-CH ₂); 1.10–2.83 (12H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH ₂ , NCH ₂ CH ₂)	94

* Масс-спектр, m/z (I, %): M⁺ 402(28), 401(100), 359(9), 358(35), 357(16), 345(12), 332(5), 328(5), 314(8), 302(6), 301(29), 77(12).



1—4 a R = H, b R = Me, c R = Ph, d R = CH₂Ph; 7, 8 a R = Me, b R = Ph, c R = CH₂Ph

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 (в вазелиновом масле), 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-1321А. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявитель — пары йода.

Характеристики синтезированных соединений 2, 3 приведены в табл. 1, 7, 8 — в табл. 2.

3-R-2-(β-Оксиэтиламино)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексаны) (2a—d). Смесь 0.01 моль соединения 1a—d и 20 мл этаноламина кипятят с обратным холодильником 25 ч. Реакционную массу охлаждают, добавляют 50 мл воды, выпавшие кристаллы продукта 2a—d отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

3-R-2-(γ-Оксипропиламино)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексаны) (3a—d). Получают аналогично соединению 2a—d исходя из производных хиназолина 1a—d и γ-аминопропанола.

3-R-2-Гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h] хиназолин-5,1'-циклогексаны) (4a—d). Смесь 0.02 моль соединения 1a—d, 30 мл гидразингидрата и 150 мл бутанола

кипятят с обратным холодильником 20 ч. Реакционную массу охлаждают, выпавший осадок продукта 4 отфильтровывают, промывают водой, этанолом и сушат на воздухе.

Соединение 4а. Выход 81%. Т. пл. 292—294 °С. ИК спектр: 1605 (C=С_{аром}), 1655 (C=O), 3200 см⁻¹ (NH, NH₂). Найдено, %: С 68.70; Н 6.62; N 18.89. С₁₇H₂₀N₄O. Вычислено, %: С 68.89; Н 6.80; N 18.90.

Соединение 4б. Выход 76%. Т. пл. 203—204 °С. ИК спектр: 1600 (C=С_{аром}), 1660 (C=O), 3200 см⁻¹ (NH, NH₂). Найдено, %: С 69.80; Н 7.02; N 18.89. С₁₈H₂₂N₄O. Вычислено, %: С 69.65; Н 7.14; N 19.05.

Соединение 4с. Выход 72%. Т. пл. 230—233 °С. R_f 0.55 (этилацетат—гексан, 4 : 1). ИК спектр: 1605 (C=С_{аром}), 1660 (C=O), 3210 см⁻¹ (NH, NH₂). Найдено, %: С 74.11; Н 6.35; N 15.23. С₂₃H₂₄N₄O. Вычислено, %: С 74.17; Н 6.49; N 15.04.

Соединение 4д. Выход 95%. Т. пл. 196—197 °С. R_f 0.59 (этилацетат—гексан, 3 : 2). ИК спектр: 1600 (C=С_{аром}), 1655 (C=O), 3200 см⁻¹ (NH, NH₂). Найдено, %: С 74.71; Н 6.92; N 14.69. С₂₄H₂₆N₄O. Вычислено, %: С 74.58; Н 6.78; N 14.50.

6-Оксо-1Н-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклогексан) (5). Смесь 3 г (0.01 моль) соединения 4а, 30 мл ортомуравьиного эфира и 30 мл бутанола кипятят с обратным холодильником 6 ч. Реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бутанола. Получают 2.6 г (86%) продукта 5. Т. пл. 363—365 °С. R_f 0.56 (хлороформ—ацетон, 6 : 5). Спектр ЯМР ¹H (пиридин-*d*₅): 8.93 (1H, с, 4-CH); 7.30—8.53 (4H, м, С₆H₄); 3.13 (2H, с, 8-CH₂); 1.20—3.00 м. д. (10H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH₂). Найдено, %: С 70.72; Н 6.07; N 18.16. С₁₈H₁₈N₄O. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92; N 18.29.

4-*R*-5-Оксо-6,7-дигидроспиро(бензо[*h*]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклогексаны) (7а—с). Получают аналогично соединению 5 исходя из производных хиназолинона 4б—д.

6-Оксо-1Н-7,8-дигидроспиро(бензо[*h*]тетразоло[5,4-*b*]хиназолин-7,1'-циклогексан) (6). К смеси 3 г (0.01 моль) соединения 4а и 60 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании по каплям добавляют раствор 1 г (0.014 моль) азотистокислого натрия в 10 мл воды. Перемешивание продолжают при комнатной температуре 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из бутанола. Получают 2 г (65%) продукта 6. Т. пл. 227—229 °С. R_f 0.45 (хлороформ—ацетон—пиридин, 6 : 5 : 1). Спектр ЯМР ¹H (пиридин-*d*₅): 7.00—8.40 (4H, м, С₆H₄); 3.00 (2H, с, 8-CH₂); 1.03—2.83 (10H, м, 2'-,3'-,4'-,5'-,6'-CH₂). Найдено, %: С 66.57; Н 5.68; N 22.65. С₁₇H₁₇N₅O. Вычислено, %: С 66.43; Н 5.58; N 22.79.

4-*R*-5-Оксо-6,7-дигидроспиро(бензо[*h*]тетразоло[1,5-*a*]хиназолин-6,1'-циклогексаны) (8а—с). Получают аналогично соединению 6 исходя из производных хиназолина 4б—д соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, М. Г. Оганисян, И. А. Джагацпаян, А. Б. Асрян, С. Г. Зигильян, *Хим.-фарм. журн.*, **30**, № 8, 10 (1996).
2. А. И. Маркосян, С. В. Диламян, Р. А. Куроян, А. А. Чачоян, Б. Т. Гарибджаян, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 4, 32 (1995).
3. А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, С. В. Диламян, 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 24.04.98
После доработки 03.03.99