А 02.00.10
Д-46

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ԴԻԼԱՆՅԱՆ ՍԻՐԱՆՈՒՇ ՎՈԼՈԴՅԱՅԻ

ԿԱՐԲՈՑԻԿԼԵՐԻ ՀԵՏ ՍՊԻՐՈՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԲԵՆԶՈ[h]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Բ.00.10 - «Կենսօրգանական քիմիա, բնական և ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի քիմիա»,
Բ.00.03 - «Օրգանական քիմիա»
մասնագիտություններով քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2000

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ДИЛАНЯН СИРАНУШ ВОЛОДЯЕВНА

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИНОВ, СПИРОСВЯЗАННЫХ С КАРБОЦИКЛАМИ

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям

02.00.10 - "Биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ",
02.00.03 - "Органическая химия"

ЕРЕВАН - 2000

© National Library of Armenia OCR by Portmind

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում:

Գիտական ղեկավարներ՝

քիմիական գիտությունների դոկտոր,պրոֆեսոր — Ռ. Հ. Կուռոյան

քիմիական գիտությունների թեկնածու, ա.գ.ա — Ա. Ի. Մարկոսյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմիական գիտությունների դոկտոր՝ — Մ. Ժ. Հովակիմյան

քիմիական գիտությունների դոկտոր՝ — Ե. Գ. Պարոնիկյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ ԵՊՀ Քիմիական ֆակուլտետի օրգանական քիմիայի ամբիոն

Պաշտպանությունը կայանալու է 2000 թ.Դեկտեմբերի 26-ին, ժամը 15[00]-ին,ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական քիմիայի ինստիտուտին կից 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (375014, Երևան, Զաքարիա Քանաքեռցու փ., 167 ա):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական քիմիայի ինստիտուտի գրադարանում:

Սեղմագիրը առաքված է "26" նոյեմբերի 2000թ.

Գիտական քարտուղար,
քիմիական գիտությունների դոկտոր՝ — Է. Հ. Չուխաջյան

Тема диссертации утверждена в Институте тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна.

Научные руководители:

Доктор химических наук, профессор — Р. А. Куроян

Кандидат химических наук, с. н. с. — А. И. Маркосян

Официальные оппоненты:

Доктор химических наук, — М. Ж. Овакимян

Доктор химических наук, — Е. Г. Пароникян

Ведущая организация: Кафедра органической химии Химического факультета ЕГУ

Защита диссертации состоится 26 декабря 2000г. в 15[00] часов на заседании Специализированного Совета 010 при Институте органической химии НАН РА (375014, Ереван, ул. Закария Канакерци 167 а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ НАН РА.

Автореферат разослан "26" ноября 2000г.

Ученый секретарь Специализированного Совета, доктор химических наук — Э. О. Чухаджян

3818-2000

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность.

За последние два-три десятилетия, в результате исследований в области синтеза бензохиназолинов и выявления их биологических свойств, были получены соединения с различными функциональными группами и обладающие противоопухолевыми, противосудорожными, анксиолитическими и другими ценными биологическими свойствами. Среди них есть соединения используемые в медицине. В лаборатории спирогетероциклических соединений Института тонкой органической химии Национальной Академии Наук Республики Армения проводятся систематические исследования в области разработки методов синтеза бензо[h]-хиназолиновых соединений и выявления их биологической активности. Разработка методов синтеза подобных соединений является актуальной задачей, поскольку в литературе очень мало публикаций, посвященных синтезу и свойствам бензо[h]хиназолинов, спиросвязанных с карбоциклами.

Цель работы.

Целью настоящей диссертационной работы является разработка метода синтеза аминоэфиров дигидронафталинового ряда, спиросопряженных с карбоциклами, изучение их химических свойств и их использование в синтезе тетра- и гексагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканов), а также выявление биологических свойств полученных соединений.

Научная новизна.

Показано, что взаимодействие циклопентилиденциануксусного эфира с бензилмагнийхлоридом происходит исключительно по двойной связи с образованием бензилзамещенного цианоксусного эфира. Разработан метод синтеза аминоэфиров дигидронафталинового ряда, спиросопряженных с циклопентаном. Показано, что аминогруппа в аминоэфирах дигидронафталинового ряда имеет енаминный характер, в результате чего происходит их гидролиз в соответствующие кетоэфиры, на основании которых предложен метод синтеза новых спирогетероциклических соединений.

Показано, что при ацилировании аминоэфиров дигидронафталинового ряда хлорангидридами карбоновых кислот, в зависимости от строения и количества ацилгалогенида, получаются моно- или дизамещенные аминопроизводные.

Исходя из вышеуказанных аминоэфиров, предложено несколько путей получения тетра- гексагидробензо[h]хиназолинов. Показано, что 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканы) при конденсации с ортомуравьиным эфиром переходят в 6-оксо-1Н-7,8-дигидроспиро(бензо[h]триазоло/3,4-b/хиназолин-7,1′-циклоалканы). Вышеуказанные гидразины с нитритом натрия в кислой среде образуют 6-оксо-1Н-7,8-дигидроспиро(бензо[h]тетразоло/5,4-b/хиназолин-7,1′-циклоалканы).

Аналогичная реакция с гидразинохиназолином, содержащим в третьем положении заместитель, приводит к 4-замещенным-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспи-

© National Library of Armenia

ро(бензо[h]тетразоло/4,5-а/хиназолин-6,1′-циклоалканам) и 4-замещенным-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(бензо[h]триазоло/4,3-а/хиназолин-6,1′-циклоалканам), в которых азолы конденсированы с бензо[h]хиназолином в положении *а*.

Практическое значение.

Предложены новые препаративные методы получения дигидронафталинов, тетра- и гексагидроспиробензо[h]хиназолинов, спиросвязанных с циклопентановыми и циклогексановыми кольцами. В ряду синтезированных производных дигидронафталинов и бензо[h]хиназолинов, спиросочлененных с карбоциклами, обнаружены соединения с психотропными, противосудорожными и противоопухолевыми свойствами.

Публикации и апробация работы.

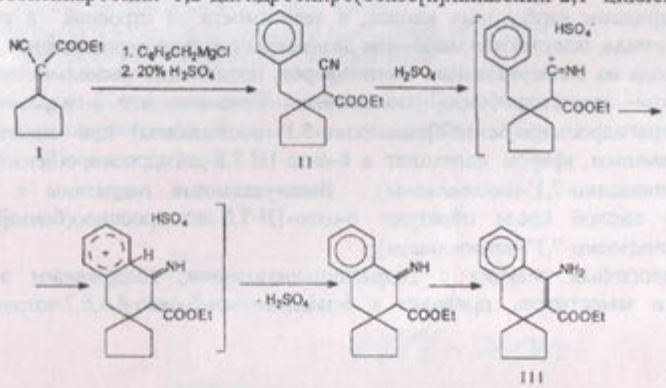
По материалам диссертации опубликовано 8 статей. Часть результатов исследований доложены на республиканских конференциях "Органический синтез"(Ереван, 1996, 1998).

Структура и объем работы.

Кандидатская диссертация объемом в 122 страницу состоит из введения, обзора литературы, обсуждения химических и биологических результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, содержащего 72 ссылки, а также 2 рисунков, 15 таблиц и одного акта биологической экспертизы синтезированных соединений.

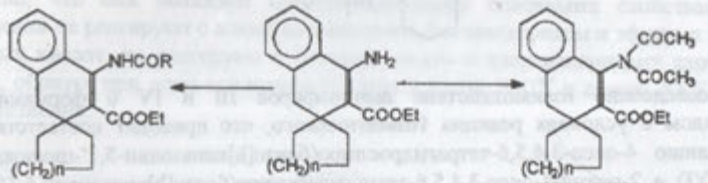
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В лаборатории синтеза биологически активных спирогетероциклических соединений Института тонкой органической химии НАН РА проводятся систематические исследования в области разработки методов синтеза спирогетероциклических соединений и выявления биологической активности полученных соединений. В вышеуказанной лаборатории разработана новая методика синтеза бензо[h]хиназолиновых соединений. Целью исследования является синтез полигетероциклических систем и выявление их анксиолитических и психотропных свойств. В проводимой исследовательской работе в качестве исходного вещества служили аминоэфиры дигидронафталинового ряда, спиросвязанные с карбоциклами. Ранее в указанной лаборатории был разработан метод синтеза 4-амино-3-этоксикарбонил–1,2-дигидроспиро(бензо[h]хиназолин-2,1′-циклогексана).



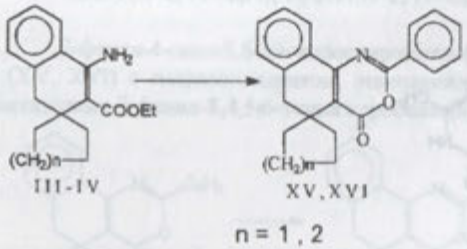
Взаимодействием циклопентилиденцианауксусного эфира (I) и бензилмагний-хлорида получен 1-бензил-1(1′-цианэтоксикарбонилметил)циклопентан (II), который циклизуясь в концентрированной серной кислоте, образует 4-амино-3-этоксикарбонил -1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1′-циклопентан) (III).

4-Амино-3-этоксикарбонил–1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1′-циклоалканы) (III,IV) имеют слабовыраженные основные свойства. Они не вступают во взаимодействие с алкилгалогенидами, с бензилхлоридом, с эфиром хлоруксусной кислоты, с пропаргилбромидом. Взаимодействуя с хлорангидридами карбоновых кислот, в зависимости от молярного соотношения реагентов, продолжительности реакции, могут образовываться различные продукты. В случае эквимолярного количества ацетилхлорида образуется смесь моно- и диацетильных производных, в случае двойного количества указанного ацилирующего агента образуется исключительно диацетильное производное. Использование как эквимолярного количества хлорангидридов пропионовой, масляной и фенилуксусной кислот, так и их избытка приводит к образованию соответствующих амидов V-XII.



V.n=1, R=C_2H_5; VI.n=1, R=C_3H_7; VII.n=1, R=$CH_2C_6H_5$; VIII.n=1, R= C_6H_5; IX.n=2, R= C_2H_5; X.n=2, R= C_3H_7; XI.n=2, R=$CH_2C_6H_5$; XII.n=2, R= C_6H_5; XIII.n=1; XIV.n=2

При исследовании взаимодействия аминоэфиров III и IV с бензоилхлоридом получены интересные результаты. В случае эквимолярного соотношения реагентов образовывались соответствующие амиды (VIII, XII). Использование двукратного избытка бензоилхлорида привело к образованию соответствующих 1,3-бензоксазинов XV и XVI.

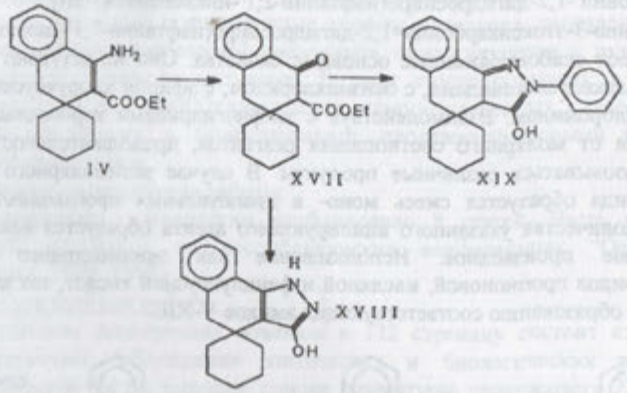


n = 1 , 2

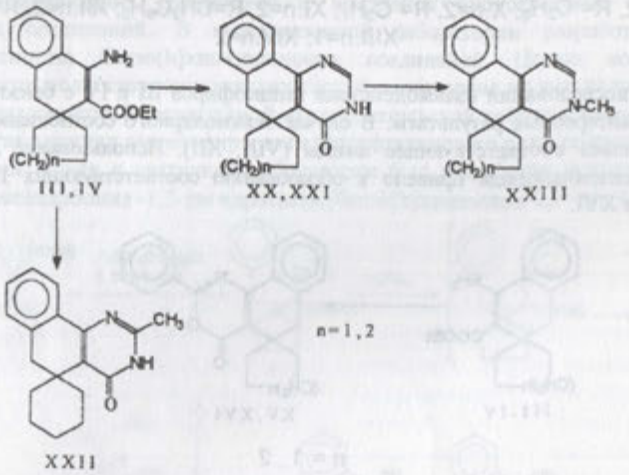
Как отмечалось, аминоэфир IV имеет слабовыраженные основные свойства. Скорее всего, он проявляет енаминный характер, так как в присутствии минеральных

© National Library of Armenia

и органических кислот легко подвергается гидролизу, образуя кетоэфир XVII, конденсация которого с гидразингидратом и фенилгидразином приводит к образованию соответственно индазолов XVIII и XIX.

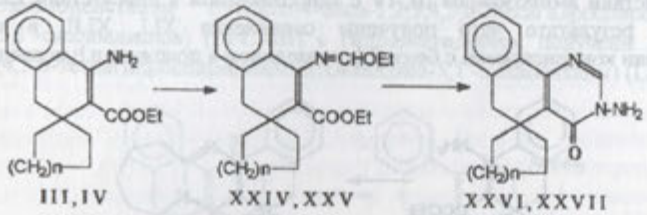


Исследовано взаимодействие аминоэфиров III и IV с формамидом и ацетамидом в условиях реакции Ниментовского, что приводит соответственно к образованию 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканам) (XX, XXI) и 2-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклогексана) (XXII). Бензо[h]хиназолин XXI взаимодействием с метилйодидом в присутствии щелочи образует N-замещенное производное XXIII.



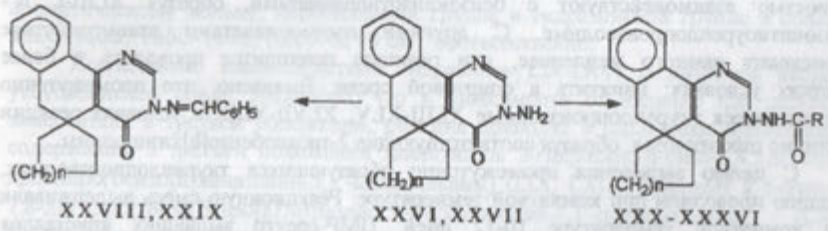
Другой метод синтеза бензо[h]хиназолинов основан на следующих превращениях. Аминоэфиры III и IV были поставлены во взаимодействие с

ортомуравьиным эфиров, в результате чего получены этоксиметиленовые соединения XXIV и XXV, а последние конденсацией с гидразингидратом переведены в 3-амино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканы) (XVI, XXVII).



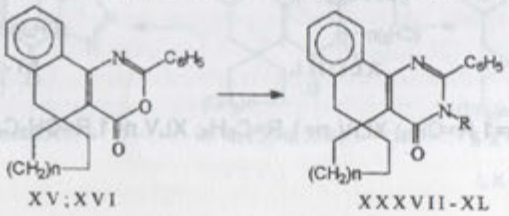
XXIV,XXVI.n=1; XXV,XXVII. n=2

При исследовании химического поведения соединений XXVI и XXVII было выявлено, что они обладают слабовыраженными основными свойствами. Эти соединения не реагируют с алкилгалогенидами, бензилхлоридом и эфирами галоген-уксусных кислот, но реагируют с бензальдегидом и хлорангидридами карбоновых кислот, образуя при этом основания Шиффа XXVIII, XXIX и амиды XXX-XXXVI соответственно.



XXVIII.n=1; XXIX.n=2; XXX.n=1,R=CH_3; XXXI.n=1,R=C_2H_5; XXXII.n=1,R=C_3H_7; XXXIII.n=2, R=CH_3; XXXIV.n=2, R=C_2H_5; XXXV.n=2, R=C_3H_7; XXXVI.n=2, R=C_6H_5

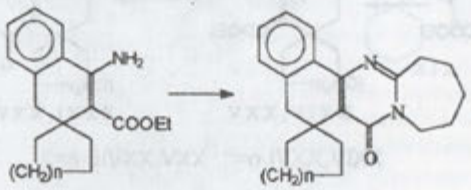
Конденсацией 2-фенил-4-оксо-5,6-дигидроспиро(бензо[h]-1,3-бензоксазин-5,1′-циклоалканов) (XV, XVI) с гидразингидратом, этаноламином и пропанол-амином получены 3-замещенные-2-фенил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолины (XXXVII-XL).



© National Library of Armenia

XXXVII.n=1,R=NH_2; XXXVIII.n=2,R= NH_2;
XXXIX.n=2,R=CH_2CH_2OH; XL.n=2, R=$CH_2CH_2CH_2OH$

Разработанный нами следующий метод синтеза бензо[h]хиназолинов основан на взаимодействии аминоэфиров III, IV с капролактамом в присутствии хлорокиси фосфора, в результате чего получены соединения XLI, XLII, в которых пергидроазепин конденсирован с бензо[h]хиназолином в положении b последнего.

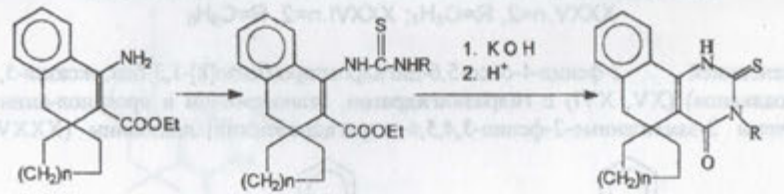


III, IV XLI, XLII

XLI.n=1; XLII.n=2

Исследовано взаимодействие 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1′-циклоалканов) (III, IV) с метил-, фенил-, бензил- и бензоилизотиоцианатами. Показано, что уже при комнатной температуре аминоэфиры III и IV с легкостью взаимодействуют с бензоилизотиоцианатами, образуя XLIII-L N′-бензоилтиоуреидопроизводные. С другими изотиоцианатами взаимодействие происходит намного медленнее, или реакцию приходится проводить в более жестких условиях: кипятить в спиртовой среде. Выявлено, что промежуточно образующиеся тиуреидопроизводные XLIII-XLV, XLVII-XLIX в условиях реакции частично циклизуются, образуя соответствующие 2-тиоксобензо[h]хиназолины.

С целью выделения промежуточно образующихся тиуреидопроизводных, реакцию проводили при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 10-12 дней. ПМР-спектр выпавших кристаллов подтвердил получение бензо[h]хиназолина. Взаимодействие тиуреидопроизводных XLIII-L с гидроксидом калия привело к получению бензо[h]хиназолинов LI-LVIII.

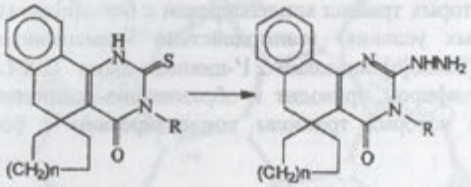


III, IV XLIII-L LI-LVIII

XLIII.n=1,R=CH_3; XLIV.n=1,R=C_6H_5; XLV.n=1,R=$CH_2C_6H_5$;

XLVI.n=1,R=C_6H_5CO; XLVII.n=2, CH_3; XLVIII.n=2,R=C_6H_5; XLIX.n=2,R=$CH_2C_6H_5$;
L.n=2,R=C_6H_5CO; LI.n=1,R=H; LII.n=1,R= CH_3; LIII.n=1,R=C_6H_5;
LIV.n=1,R=$CH_2C_6H_5$; LV.n=2,R=H;
LVI.n=2,R= CH_3; LVII.n=2,R=C_6H_5; LVIII.n=2,R=$CH_2C_6H_5$

Взаимодействием 2-тиоксо-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканов) (LI-LVIII) с гидразингидратом получены 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканы) (LIX-LXVI).

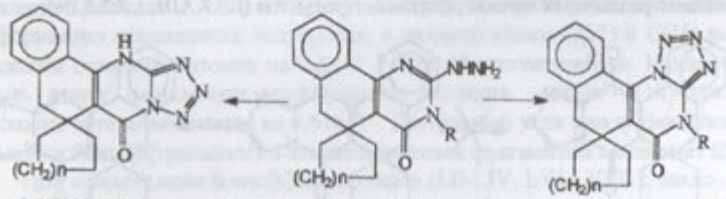


LI-LVIII LIX-LXVI

LIX.n=1,R=H; LX.n=1,R=CH_3; LXI.n=1,R= C_6H_5;
LXII.n=1,R=$CH_2C_6H_5$; LXIII.n=2, R=H; LXIV.n=2,R= CH_3;
LXV.n=2,R=C_6H_5; LXVI.n=2,R= $CH_2C_6H_5$

В ИК спектрах соединений LIX-LXVI присутствуют сигналы, свойственные ароматическому кольцу, карбонильной группе и гидразиновой группе в областях: 1600-1605, 1650-1660, 3200-3210 $см^{-1}$ соответственно.

Исследовано взаимодействие гидразинов LIX-LXVI с нитритом натрия в уксуснокислой среде. Выявлено, что в зависимости от наличия или отсутствия заместителя в третьем положении, реакция приводит к различным продуктам. Не содержащие в третьем положении заместитель 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканы) (LIX, LXIII) приводят к 6-оксо-1H-7,8-дигидроспиро(бензо[h]тетразоло/5,4-b/хиназолин-7,1′-циклоалканам) (LXVII, LXXI), в которых тетразолы конденсированы с бензо[h]хиназолином в положении b последнего. Гидразины LX-LXII и LXIV-LXVI, содержащие в третьем положении заместитель приводят к 4-замещенным-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидроспиро(бензо[h]тетразоло/4,5-a/хиназолин-6,1′-циклоалканам) (LXVIII-LXX,LXXII-LXXIV), в которых тетразол конденсирован с бензо[h]хиназолином в положении *a*.

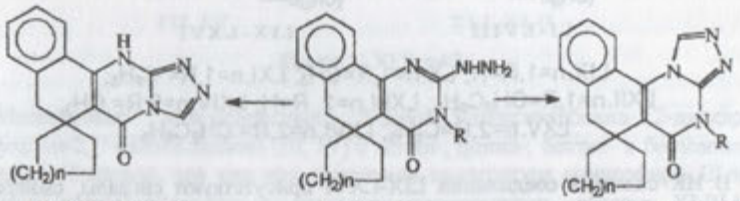


LXVII, LXXI LIX-LXVI LXVIII-LXX
LXXII-LXXIV

© National Library of Armenia

LXVII.n=1; LXVIII.n=1, R=CH_3; LXIX.n=1,R=C_6H_5; LXX.n=1,R=$CH_2C_6H_5$;
LXXI.n=2; LXXII.n=2,R= CH_3; LXXIII.n=2, R=C_6H_5;LXXIV.n=2,R= $CH_2C_6H_5$

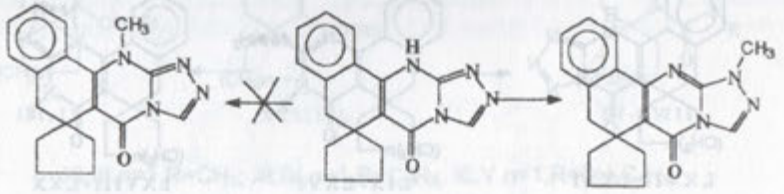
При взаимодействии гидразинов LIX-LXVI с ортомуравьиным эфиром в зависимости от наличия или отсутствия заместителя в третьем положении получаются триазолы различного строения. Не содержащие в третьем положении заместитель гидразины LIX и LXIII приводят к 6-оксо-1H-7,8-дигидроспиро(бензо[h]триазоло/3,4-b/хиназолин-7,1′-циклоалканам) (LXXV, LXXIX), т.е. получаются соединения, в которых триазол конденсирован с бензо[h]хиназолином в положении *b*. В аналогичных условиях взаимодействие 3-замещенных-2-гидразино-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканов) (LX-LXII, LXIV-LXVI) с ортомуравьиным эфиром приводит к образованию соединений LXXVI-LXXVIII и LXXX-LXXXII, в которых триазолы конденсированы с бензо[h]хиназолином в положении *a*.



LXXV,LXXIX LIX-LXVI LXXVI-LXXVIII
LXXX-LXXXII

LXXV.n=1; LXXVI.n=1,R=CH_3; LXXVII.n=1,R=C_6H_5; LXXVIII.n=1,R=$CH_2C_6H_5$;
LXXIX.n=2; LXXX.n=2, R= CH_3;
LXXXI.n=2, R= R=C_6H_5; LXXXII.n=2, R= $CH_2C_6H_5$

При взаимодействии гидразинов LIX и LXIII с ортомуравьиным эфиром теоретически можно ожидать образования двух типов соединений : соединений (LXXV, LXXIX), в которых триазол конденсирован с бензо[h]хиназолином в положении b, и соединений, в которых триазол конденсирован с бензо[h]хиназолином в положении a. Точным решением этой задачи являлся бы рентгеноструктурный анализ, для которого не удалось выделить удачные кристаллы. По этой причине соединение LXXV было подвергнуто алкилированию метилйодидом, и ожидалось образование различных метилированных продуктов (LXXXIII, LXXXIV).



LXXXIV LXXIV LXXXIII

Тонкослойной хроматографией было показано, что в результате реакции образуется один продукт. Рентгеноструктурным анализом показано, что в полученном соединении триазол конденсирован с бензо[h]хиназолином в положении *b* (строение молекулы с произвольной нумерацией атомов приведено на рисунке 1).

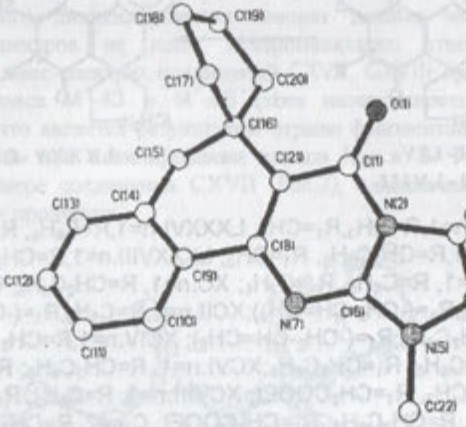


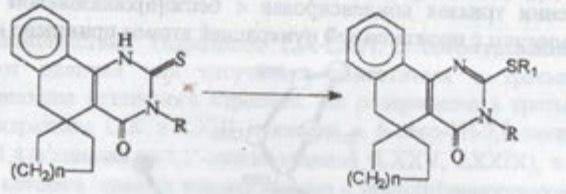
Рисунок 1. Строение соединения LXXXIII:

Найденные длины связей в исследуемой молекуле имеют ожидаемые значения и в пределах 3σ аналогичны стандартным значениям. Задача определения строения полученного соединения и взаимного расположения фрагментов выполнена. Кроме циклопентановых атомов углерода C(17)-C(20), остальные атомы, составляющие 2-метилбензо[h]триазоло/3,4-b/хиназолин, расположены в плоскости толщиной 1,25 A (наибольшее отклонение от средней плоскости имеют атомы C(15)-0,77A° и O(1) – 0,48 A°, хотя и отдельные циклы конденсированной системы также не лежат в одной плоскости). В исследуемых структурах триазольные и бензольные кольца лежат в одной плоскости (наибольшее отклонение от усредненной плоскости атомов, составляющих цикл составляет 0,004 A° - в триазольном кольце и 0,016 A° в бензольном кольце). Пиримидиновые и циклогексадиеновые кольца практически плоские. Наибольшее отклонение от средней плоскости, составленной из атомов пиримидинового кольца и атома O(1), намного превосходит 3σ, и наибольшее отклонение доходит до 0,09 A° для атома C(21). Циклогексадиеновое кольцо имеет конформацию искаженного полукресла, в котором атомы C(15) и C(16) выходят из плоскости остальных атомов на 0,47A° и 0,18 A° соответственно. Циклопентановое кольцо имеет ожидаемую конформацию конверта – атом C(16) отклонен от плоскости остальных атомов на 0,616 A°. Двугранный угол между циклопентановым кольцом и бензо[h]триазоло/3,4-в/хиназолиновым фрагментом составляет 65°.

При конденсации бензо[h]хиназолинов (LII-LIV, LVI-LVIII) с алкил-, аллил- и бензилгалогенидами, а также с хлоруксусным эфиром в присутствии основания

© National Library of Armenia

образуются 2,3-дизамещенные-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканы) (LXXXV-CXIV) с хорошими выходами.

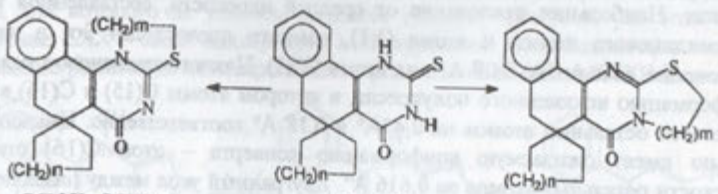


LII-LIV
LVI-LVIII

LXXXV-CXIV

LXXXV.n=1,R=CH_3,R_1=CH_3; LXXXVI.n=1,R=C_6H_5, R_1=CH_3;
LXXXVII.n=1,R=$CH_2C_6H_5$, R_1=CH_3; LXXXVIII.n=1,R=CH_3,R_1=C_2H_5;
LXXXIX.n=1, R=C_6H_5, R_1=C_2H_5; XC.n=1, R=$CH_2C_6H_5$, R_1=C_2H_5;
XCI.n=1,R=CH_3,R_1=(-CH_2-CH=CH_2);XCII.n=1,R=C_6H_5,R_1=(-CH_2-CH=CH_2);
XCIII.n=1,R=$CH_2C_6H_5$,R_1=(-CH_2-CH=CH_2); XCIV.n=1,R=CH_3, R_1=$CH_2C_6H_5$;
XCV.n=1, R=C_6H_5, R_1=$CH_2C_6H_5$;XCVI.n=1, R=$CH_2C_6H_5$; R_1=$CH_2C_6H_5$;
XCVII.n=1, R=CH_3, R_1=CH_2COOEt; XCVIII.n=1, R=C_6H_5, R_1=CH_2COOEt;
XCIX.n=1, R=$CH_2C_6H_5$; R_1=CH_2COOEt; C.n=2, R=CH_3,R_1=CH_3;
CI. n=2,R=C_6H_5, R_1=CH_3; CII. n=2,R=$CH_2C_6H_5$, R_1=CH_3;
CIII. n=2,R=CH_3,R_1=C_2H_5; CIV. n=2, R=C_6H_5, R_1=C_2H_5;
CV. n=2, R=$CH_2C_6H_5$, R_1=C_2H_5; CVI. n=2,R=CH_3,R_1=(-CH_2-CH=CH_2);
CVII.n=2,R=C_6H_5,R_1=-CH_2-CH=CH_2; CVIII. n=2,R=$CH_2C_6H_5$,R_1=(-CH_2-CH=CH_2);
CIX. n=2,R=CH_3, R_1=$CH_2C_6H_5$;CX. n=2, R=C_6H_5, R_1=$CH_2C_6H_5$;
CXI. n=2, R=$CH_2C_6H_5$; R_1=$CH_2C_6H_5$;CXII. n=2, R=CH_3, R_1=CH_2COOEt;
CXIII.n=2, R=C_6H_5, R_1=CH_2COOEt;CXIV.n=2,R=$CH_2C_6H_5$; R_1=CH_2COOEt

В результате взаимодействия бензо[h]хиназолинов LI, LV, не содержащих в третьем положении заместитель, с 1,2-дибромэтаном и 1,3-дибромпропаном можно ожидать образования двух типов соединений. Могут быть получены бензо[h]хиназолины, содержащие в положении *а* (CXIX-CXXII), или *в* (CXV-CXVIII) тиазолидиновое или тиазиновое циклы.



CXIX-CXXII

LI, LV

CXV-CXVIII

CXV.n=1.m=1; CXVI.n=1.m=2; CXVII.n=2.m=1; CXVIII.n=2.m=2

Судя по результатам ТСХ, взаимодействие бензохиназолинов LI и LV с дибромалканами приводит к образованию единственного продукта, в ИК спектре которого имеется характеристический сигнал карбонильной группы в районе 1640,1645 $см^{-1}$, что свидетельствует об отсутствии О-алкилирования. В пользу внутримолекулярного диалкилирования говорят данные элементного анализа. Данные ПМР спектров не дают исчерпывающего ответа о направлении алкилирования. В масс-спектрах соединений CXVII, CXVIII присутствуют сигналы фрагментарных ионов M^+-43 и M^+-56 (хотя интенсивность этих сигналов не превышает 5 %), что является результатом отрыва фрагментов HNCO и CH_2NCO, это возможно лишь при алкилировании атомов $N_{(3)}$ и S. Рентгеноструктурным анализом, на примере соединения CXVII (Рис.2), однозначно доказано строение диалкилированных продуктов .

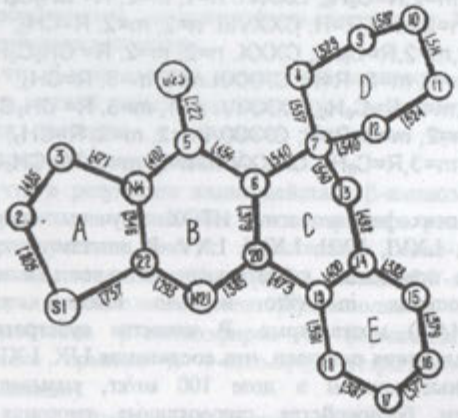


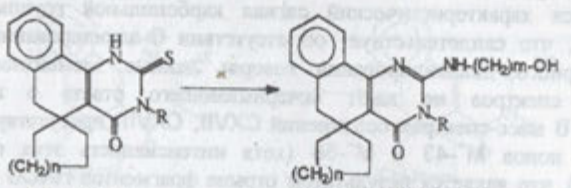
Рисунок 2. Строение соединения CXVII.

Тиазолидиновый А цикл имеет искаженную твист-конформацию(атомы C2 и C3 отклонены от плоскости атомов S1, N4 и C22 на 0,325(3) и 0,100(3) A°). Циклогексадиеновый С цикл соответствует конформации искаженной полуванны (атомы C6 и C7 отклонены по одну сторону плоскости остальных атомов на 0,375(2) и 0,833(2)A° соответственно). Циклогексановый цикл имеет конформацию кресла (атомы C7 и C10 расположены по разные стороны от плоскости остальных атомов на расстоянии 0,672(2) и 0,650(3) A° соответственно, а циклы B и A плоские. В молекуле длины связей практически не отличаются от приведенных в литературе. Длина связи N21-C22 меньше (1.29(3)), а N4-N5 (1,402(3)A°) и C20-N21 (1,385(3) A°) больше стандартной (1,336A).

Продолжая исследование химических свойств 4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканов), эти соединения были конденсированы с 2-этаноламином и 3-пропаноламином, в результате чего получены 2-

© National Library of Armenia

(β-оксиэтиленамино)- (CXXIII-CXXX) и 2-(γ-оксипропиламино)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканы) (CXXXI-CXXXVIII):



LI-LVIII CXXIII-CXXXVIII

CXXIII.n=1, m=2, R=H; CXXIV.n=1, m=2, R=CH_3;
CXXV. n=1,m=2,R=C_6H_5; CXXVI. n=1, m=2, R= $CH_2C_6H_5$;
CXXVII.n=2,m=2,R=H; CXXVIII. n=2, m=2, R=CH_3;
CXXIX. n=2,m=2,R=C_6H_5; CXXX. n=2, m=2, R= $CH_2C_6H_5$;
CXXXI.n=1, m=3, R=H; CXXXII.n=1, m=3, R=CH_3;
CXXXIII. n=1,m=3,R=C_6H_5; CXXXIV. n=1, m=3, R= $CH_2C_6H_5$;
CXXXV.n=2, m=3, R=H; CXXXVI.n=2, m=3, R=CH_3;
CXXXVII. n=2,m=3,R=C_6H_5; CXXXVIII. n=2, m=3, R= $CH_2C_6H_5$;

В лаборатории психофармакологии ИТОХ изучены спиропроизводные хиназолина: LIX, LXIII, LXVI, LXII, LXIV, LXV. В опытах на крысах изучено влияние соединений на поведение, двигательную активность и на эффекты 5-окситриптофана. В опытах in vitro изучено влияние на активность моноаминооксидазы (МАО) мозга крыс. В качестве субстрата использован серотонин (5-ОТ). Исследования показали, что соединения LIX, LXIII, LXVI, LXII, LXIV и LXV, введенные крысам в дозе 100 мг/кг, вызывают повышение двигательной активности, беспокойства, стереотипные движения. Соединения, введенные за 30 минут до введения 5-ОТФ, усиливают его эффекты. Наиболее выражено это действие у соединений LIX. В опытах in vitro только соединения LIX, LXIV и LXV в концентации 1 мкмоль/мл пробы угнетают дезаминирование 5-ОТ на 25-50 %. Остальные соединения существенно не изменяли активность фермента. Выявлено, что CXVI, CXVII, CXVIII, LXXXVIII обладают умеренной активностью. Среди них можно выделить только соединения LIX и CXV, которые тормозят дезаминирование 5-ОТ на 56 % и 50% соответственно. Испытания, проведенные на модели антогонизма с коразолом показали, что некоторые соединения на модели тревожности обладают невыраженной анксиолитической активностью.

В лаборатории химиотерапии ИТОХ были изучены токсичность и противоопухолевая активность соединений LVI и C-CXIV. Установлено, что 2,3-дизамещенные-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклогексаны) малотоксичны ($ЛД_{100}$>400мг/кг).

Противоопухолевая активность определена на крысах с прививной саркомой 45, лимфосаркомой Плисса и мышах с саркомой 180. На саркоме 45 сравнительно активными (торможение роста опухоли 48-50 %, α>0,95) оказались соединения CIX,

CXIV и CXX. Наиболее чувствительной к действию испытанных соединений оказалась саркома 180. Большинство соединений на данной модели проявляют слабую противоопухолевую активность (32-49%), а соединения CIX, CXII, CV угнетают рост опухоли на 51-60%, α>0,95. Испытанные производные не оказывают противоопухолевого эффекта в отношении лимфосаркомы Плисса.

Испытанные в лаборатории анестезии соединения CXXXVI, CXXXVIII обладают слабой анальгетической активностью (20, 23%), а CXXXV, LXXIX-48% и 40% соответственно.

Выводы

1. Разработан метод синтеза 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1′-циклопентана), основанный на циклизации 1-бензил-1-(1′-цианэтоксикарбонилметил)циклопентана.
2. Показано, что β-аминоэфиры дигидронафталинового ряда имеют енаминовый характер: в кислой среде гидролизуются в соответствующие β-кетоэфиры, конденсация которых с гидразин гидратом приводит к образованию бензо[g]индазол-4,1′-циклоалканов.
3. Показано, что в результате взаимодействия β-аминоэфиров и хлорангидридов карбоновых кислот в зависимости от характера реагентов, их количества и длительности реакции могут образоваться моно- или диацилированные продукты, так же как и спиро(бензо[h]-3,1-оксазин-5,1′-циклоалканы).
4. Разработан ряд методов синтеза бензо[h]хиназолинов:
   а) взаимодействие β-аминоэфиров и формамида в условиях реакции Нименовского привело к 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканам).
   б) конденсация этоксиметилениминосоединения, полученного в результате взаимодействия β-аминоэфиров и ортомуравьиного эфира, с гидразин гидратом привела к образованию 3-амино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканов).
   в) реакция 2-фенил-4-оксо-5,6-дигидроспиро(бензо[h]1,3-оксазин-5,1′-циклоалканов), полученных в результате взаимодействия β-аминоэфиров и бензоилхлорида с гидразин гидратом, β-аминоэтанолом, γ-аминопропанолом привела к образованию 3-амино-, 3-(β-оксиэтил)-, 3-(γ-оксипропил)-2-фенил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканов).
   г) в результате взаимодействия β-аминоэфиров, капролактама и хлорокиси фосфора синтезированы 8-оксо-2,3,4,5,6,7,9,10-октагидроспиро(бензо[h]азепино[2,1-b]хиназолин-5,1′-циклоалканы).
   д) полученные в результате взаимодействия аминоэфиров и изотиоцианатов тиуреидопроизводные подверглись циклизации в щелочной среде, образовав 2-тиоксо-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканы).
5. Показано, что 2-тиоксобензо[h]хиназолины в присутствии оснований реагируют с алкил-, аллил-, бензилгалогенидами и хлоруксусным эфиром и образуют соответствующие 2-алкилтиозамещенные производные.

© National Library of Armenia

6. 2-Тиоксобензо[h]хиназолины взаимодействут с гидразингидратом, β-аминоэтанолом и γ-аминопропанолом, образуя при этом 2-гидразино-, 2-(β-окси-этиламино)- и 2-(γ-оксипропиламино)-3,4,5,6-тетрагидроспиро-(бензо[h]хиназолины).
7. Показано, что конденсация 2-тиоксо-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканов) с 1,2-дибромэтаном и 1,3-дибромпропаном приводит, соответственно, к тиазолидинам и пергидротиазинам, которые конденсированы с бензо[h]хиназолином в положении *b* последнего, что подтверждено ренгеноструктурным анализом.
8. Исследовано взаимодействие 2-гидразинобензо[h]хиназолинов с ортомуравьиным эфиром и нитритом натрия в кислой среде. Показано, что в случае 2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклоалканов) не содержащих в третьем положении заместителя образуются, соответственно, триазолы и тетразолы, конденсированные в положении *b* последних. В случае 3-замещенных-2-гидразинобензо[h]хиназолинов образуются азолы, конденсированные с бензо[h]хиназолинами в положении *a*.
9. Среди синтезированных дигидронафталинов и бензо[h]хиназолинов обнаружены соединения, обладающие противоопухолевыми, анксиолитическими и противосудорожными свойствами.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих научных публикациях:

1. Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Ширханян Л.А. // Синтез производных спиробензо[h]хиназолин-5,1′-циклогексанов. ХГС., 1996, №4, с.530-533.
2. Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. // Разработка методов синтеза спиробензо/h/хиназолин-5,1′-циклоалканов). Тезисы докладов республиканской конференции «Органический синтез». Ереван, 1996г., с.37.
3. Куроян Р.А., Маркосян А.И., Мкртчян А.К., Диланян С.В., Джагацпанян И.А., Сукиасян Р.С., Асрян А.Б., Саркисян А.С. // Синтез и психотропные свойства азотсодержащих гетероциклических соединений. Взаимосвязь, химическая структура, биологическая активность. Ереван, 1998, с.154-164.
4. Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. // Синтез и превращения 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1′-циклопентана). ХГС., 1998, №6, с.820-823.
5. Диланян С.В., Куроян Р.А., Маркосян А.И.// Синтез бензо/h/хиназолинов, конденсированных в положении а или в с различными гетероциклами. Тезисы докладов республиканской конференции «Органический синтез». Ереван, 1998г., с.33.

6. Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Оганисян А.Ш., Карапетян А.А., Алексанян М.С., Стручков Ю.Т.// Синтез-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидроспиро(бензо[h]хиназолин-5,1′-циклогексана) и его взаимодействие с дибромалканами. ХГС, 1999. №1. с.105-110.
7. Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Алексанян М.С., Карапетян А.А., Стручков Ю.Т. // Синтез и строение 2-метил-6-оксо-7,8-дигидроспиро(бензо/h/-триазоло[3,4-b]хиназолин-7,1′-циклопентана). ХГС., 2000. №5. с.658-662.
8. Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. // Синтез триазолов и тетразолов, конденсированных со спиро(бензо/h/хиназолин-5,1′-циклогексаном). ХГС., 2000. №3. с.396-401.
9. Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. // Синтез 3,4-дизамещенных-4оксо-3,4,5,6-тетрагидроспиро(бензо/h/хиназолин-5,1′-циклопентанов).ХГС., 2000. №5. с. 663-668.
10. Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. // Некоторые превращения 4-амино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидроспиро(нафталин-2,1′-циклогексана). Хим. Ж. Армении, (в печати).

© National Library of Armenia

Դիլանյան Սիրանուշ Վոլոդյայի

Կարբոցիկլերի հետ սպիրոհամակցված բենզո[հ]խինազոլինների սինեզը և որոշ կենսաբանական և քիմիական հատկությունների ուսումնասիրությունը

Բենզոխինազոլինային միացությունների շարքում հայտնաբերված են միացություններ, որոնք օժտված են հակաընկճող, անքսիոլիտիկ, հակացնցումային և այլ արժեքավոր կենսաբանական հատկություններով: Հետագա հետազոտությունները կարող են հանգեցնել կարևոր կենսաբանական արդյունքների:

Մշակվել է ցիկլոպենտանի հետ սպիրոհամակցված դիհիդրոնավթալինային շարքի ամինոէսթերների սինթեզի մատչելի եղանակ և ուսումնասիրվել է վերջիններիս մի շարք քիմիական հատկությունները: Ցույց է տրվել, որ ամինոէսթերները փոխազդում են կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ և կախված ռեագենտի բնույթից, քանակից և ռեակցիայի տևողությունից կարող են առաջանալ մոնո- կամ դիացիլված արգասիքներ, ինչպես նաև 1,3-բենզոքսազիններ: Դիհիդրոնավթալինային շարքի ամինոէսթերների հիման վրա առաջարկվել է տետրա- և հեքսահիդրոսպիրոբենզո[հ]խինազոլինների սինթեզի եղանակներ.

1. ամինոէսթերների փոխազդեցությունը ֆորմամիդի և ացետամիդի հետ Նիմենտովսկու ռեակցիայի պայմաններում բերել է 4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոսպիրո(բենզո[հ]խինազոլին-5,1′-ցիկլոալկանների) առաջացմանը:
2. β-ամինոէսթերների և օրթոմրջնաթթվի էսթերի փոխազդեցության արդյունքում ստացված էթոքսիմեթիլենիմինոմիացության կոնդենսումից հիդրազին հիդրատի հետ ստացվել են 3-ամինո-4-օքսո-3,4,5,6,-տետրահիդրոսպիրո(բենզո[հ]խինազոլին-5,1′-ցիկլոալկաններ):
3. 2-Ֆենիլ-4-օքսո-5,6-դիհիդրոսպիրո(բենզո[հ]-1,3-օքսազին-5,1′-ցիկլոալկաններ) ու հիդրազին հիդրատի, կամ ամինոսպիրտների փոխազդեցության արդյունքում առաջացել են 3-տեղակալված-2-Ֆենիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոսպիրո(բենզո[հ]խինազոլին-5,1′-ցիկլոալկաններ):
4. ամինոէսթերների և իզոթիոցիանատների փոխազդեցության հետևանքով գոյացած թիոմիզանյութերը հիմնային միջավայրում ենթարկվել են ցիկլացման՝ առաջացնելով 2-թիոքսո-4-օքսո-1,2,3,4,5,6-հեքսահիդրոսպիրո(բենզո[հ]խինազոլին-5,1′-ցիկլոալկաններ):

Ուսումնասիրվել է 2-հիդրազինոբենզո[հ]խինազոլինների փոխազդեցությունը օրթոմրջնաթթվի էսթերի հետ և նատրիումի նիտրիտի հետ թթվային միջավայրում: Ցույց է տրվել, որ 3-րդ դիրքում տեղակալիչ չպարունակող 2-հիդրազինո-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոսպիրո(բենզո[հ]խինազոլին-5,1′-ցիկլոալկանների) դեպքում ստացված տրիազոլները և տետրազոլները կոնդենսված են բենզո[հ]խինազոլինի b դիրքի հետ: Իսկ 3-տեղակալված-2-հիդրազինոբենզո[հ]խինազոլինների դեպքում ստացված տրիազոլները և տետրազոլները կոնդենսված են բենզո[հ]խինազոլինի a դիրքի հետ:

Ուսումնասիրվել է թիոքսոբենզո[հ]խինազոլինների ալկիլացումը դիբրոմալկաններով և ցույց է տրվել, որ 3-րդ դիրքում տեղակալիչի բացակայության դեպքում ստացվում են թիազոլիդինային պերհիդրոթիազինային ցիկլեր պարունակող միացություններ:

Սինթեզված դիհիդրոնավթալինների և բենզո[հ]խինազոլինների շարքում հայտնաբերվել են միացություններ, որոնք ունեն հակաուռուցքային, անքսիոլիտիկ և հակացնցումային հատկություններ:

15.05.2014

© National Library of Armenia

© National Library of Armenia