

Н. П. Григорян, Л. А. Тарзян, А. И. Маркосян, Р. Г. Пароникян, Р. С. Сукасян

СИНТЕЗ И ПСИХОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ 5-ЦИКЛОГЕКСИЛ-5-МЕТИЛ-2-СУЛЬФАНИЛ-3,4,5,6-ТЕТРАГИДРО- БЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИН-4-ОНА

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН РА, Ереван, Армения

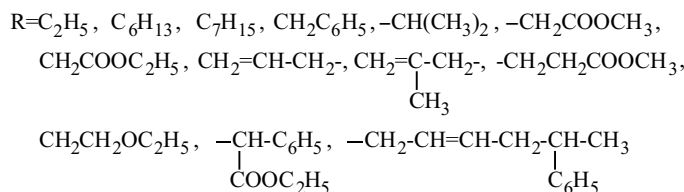
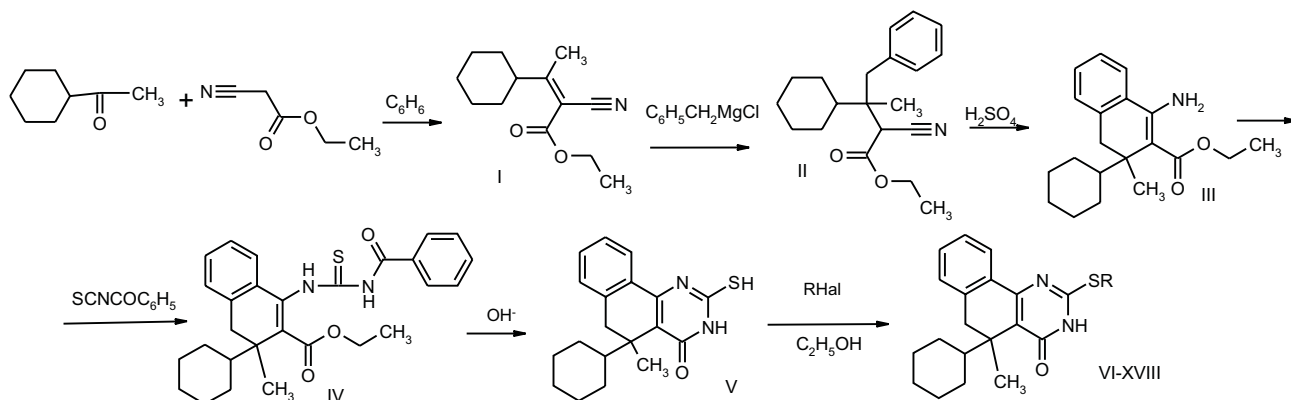
Синтезирован этиловый эфир 3-бензил-3-метил-2-циан-4-циклогексилбутановой кислоты, исходя из этилового эфира (*Z*)-4-циклогексил-3-метил-2-цианбутеновой кислоты с реактивом Гриньяра. Показано, что реакция протекает исключительно по этиленовой связи. Так как в молекуле указанного цианоэфира имеются 2 асимметрических центра, то по данным ПМР структурная молекула имеет 2 диастереоизомерные формы. Последний при наличии концентрированной серной кислоты циклизуется в этиловый эфир-4-амино-2-циклогексил-2-метил-1,2-дигидронафталин карбоновой кислоты, на основе которого синтезированы бензо[*h*]хиназолины, алкилзамещенные бензо[*h*]хиназолины, триазол и тетразол.

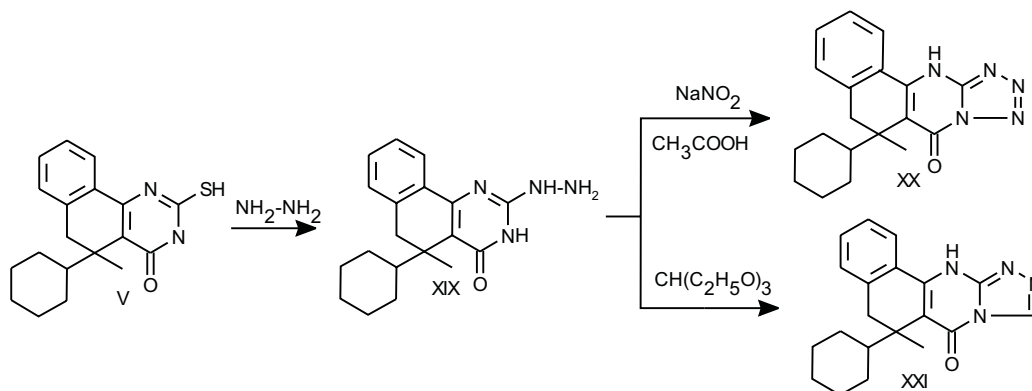
Ключевые слова: бензо[*h*]хиназолины, дигидронафталин, асимметрический центр, диастереоизомерные формы, тетразол, триазол, психотропная активность.

Продолжая исследования по синтезу новых гетероциклических соединений на основе циклогексилметилкетона в условиях реакции Кневенагеля с этиловым эфиром циануксусной кислоты в среде бензола был получен этиловый эфир (*Z*)-4-циклогексил-3-метил-2-цианбутеновой кислоты (I). Последний с реактивом Гриньяра образует этиловый эфир 3-бензил-3-метил-2-циан-4-циклогексил-бутановой кислоты (II). Надо отметить, что реакция протекает исключительно по этиленовой связи. Так как в молекуле указанного цианоэфира имеются 2 асимметрических центра и данные ПМР подтверждают наличие двух диастереоизомерных форм. Продукт реакций Гриньяра, в присутствии концентрированной серной кислоты циклизуется в этиловый эфир-4-амино-2-циклогексил-2-метил-1,2-дигидронафталин карбоновой кислоты (III), который является слабым нуклеофилом

и не вступает в реакцию нуклеофильного замещения с алкилгалогенидами, такими как бензилхлорид или пропаргилбромид.

Аминоэфиры, в которых в третьем положении циклопентановые и циклогексановые циклы спиросвязаны с дигидронафталиновым кольцом, впервые были синтезированы в нашей лаборатории [1]. При взаимодействии аминоэфира (III) с бензоилизотиоцианатом при нагревании в течение 18 ч получен этиловый эфир 2-метил-2-циклогексил-4-фенилкарбоксамидо(тиоко)метиламино-1,2-дигидро-3-нафталинкарбоновой кислоты (IV), который в щелочной среде циклизуется в 5-циклогексил-5-метил-2-сульфанил-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4-он (V). Полученный бензо[*h*]хиназолин (V) с разными алкилгалогенидами в среде абсолютного этанола образует алкилзамещен-





ные бензо[*h*]хиназолины (VI – XVIII). Данные ИК и ПМР спектров последних приведены в табл. 1.

Исходя из бензо[*h*]хиназолина (V), с гидразин гидратом получен 5-циклогексил-5-метил-2-гидразино-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4-он (XIX), который с нитратом натрия в среде ледяной уксусной кислоты циклизуется в 6-циклогексил-6-метил-

5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*][1,2,3,4]тетразол[5,1-*c*]хиназолин-7-он (XX), в двух таутомерных формах с соотношением 75 и 25 % соответственно, а с ортомуравьиным эфиром образует 6-циклогексил-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-5-он (XXI).

Таблица 1
Данные ИК и ПМР спектров 5-циклогексил-5-метил-2-алкилсульфанил-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4-онов (VI – XVIII)

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	ПМР спектр, δ , м.д.: (DMSO- d_6)
VI	1610 (C=C, аром.); 1630 (C=N); 1665 (C=O)	1,34 (с, 3H); 1,47 (т, 3H, J = 7,3); 2,62 – 2,91 (д, 2H, J = 15,9); 3,23 (к, 2H, J = 7,3); 7,08 (дд, 1H, J = 6,8 и J = 2,0); 7,21 – 7,26 (тд, 2H, J = 7,3 и J = 7,4); 8,02 (дд, 1H, J = 7,2 и J = 1,9); 12,2 (ушс, 1H, NH).
VII	1610 (C=C, аром.); 1620 (C=N); 1670 (C=O)	0,91 (т, 3H, J = 7,1); 1,34 (с, 3H); 1,79 (квн, 2H, J = 7,2); 2,62 – 2,90 (д, 2H, J = 15,9); 3,20 (т, 2H, J = 7,2); 7,08 (дд, 1H, J = 7,0 и J = 1,6); 7,18 – 7,29 (м, 2H); 8,01 (дд, 1H, J = 7,4 и J = 1,8); 12,22 (ушс, 1H, NH).
VIII	1610 (C=C, аром.); 1625 (C=N); 1660 (C=O)	0,89 (т, 3H, J = 6,7); 1,34 (с, 3H); 1,28 – 1,35 (м, 8H); 1,79 (ушк, J = 7,2); 2,12 – 2,90 (д, J = 15,9); 3,20 (т, J = 7,2); 7,08 (дд, J = 7,1 и J = 1,6); 7,20 (тд, J = 7,4 и J = 1,6); 7,26 (тд, J = 7,4 и J = 1,6); 8,01 (дд, J = 7,4 и J = 1,7); 12,22 (ушс, 1H, NH).
IX	1610 (C=C, аром.); 1640 (C=N); 1670 (C=O)	1,35 (с, 3H); 2,64 – 2,92 (д, 2H, J = 15,9); 4,47 – 4,55 (д, 2H, J = 13,4); 7,10 (дд, 1H, J = 6,9 и J = 1,8); 7,19 – 7,81 (м, 5H); 7,42 (ш, 2H); 8,09 (дд, 1H, J = 7,2 и J = 1,9); 12,31 (ушс, 1H, NH).
X	1605 (C=C, аром.); 1645 (C=N); 1665 (C=O)	1,34 (с, 3H); 1,48 (д, 3H, J = 6,8); 1,50 (д, 3H, J = 6,8); 2,63 – 2,91 (д, 2H, J = 15,9); 4,09 (с, 1H, J = 6,8); 7,08 (дд, 1H, J = 6,9 и J = 1,6); 7,21 (тд, 1H, J = 7,3 и J = 1,6); 7,26 (тд, 1H, J = 7,3 и J = 1,7); 8,00 (дд, 1H, J = 1,8); 12,16 (ушс, 1H, NH).
XI	1600 (C=C, аром.); 1750 (C=O, сл. эфирн.); 1670 (C=O)	1,34 (с, 3H); 2,63 – 2,90 (д, 2H, J = 15,9); 3,71 (с, 3H); 3,96 – 4,00 (д, 2H, J = 16,2); 7,02 (ушд, 1H, J = 6,9); 7,20 – 7,30 (м, 2H); 7,99 (ушд, 1H, J = 7,2); 12,42 (ушс, 1H, NH).
XII	1600 (C=C, аром.); 1750 (C=O, сл. эфирн.); 1625 (C=N); 1670 (C=O)	0,87 (м, 1H); 1,26 (т, 3H, J = 7,1); 1,34 (с, 3H); 1,00 – 1,45 (м, 5H); 1,54 – 1,77 (м, 4H); 1,98 (м, 1H); 2,63 – 2,90 (д, 2H, J = 15,9); 3,95 – 3,98 (д, 2H, J = 16,2); 4,15 (к, 2H, J = 7,1); 7,08 (дд, 1H, J = 7,0 и J = 1,8); 7,22 (тд, 1H, J = 1,7); 7,27 (тд, 1H, J = 7,3 и J = 7,7); 8,01 (дд, 1H, J = 7,3 и J = 1,9); 12,44 (ушс, 1H, NH).
XIII	1610 (C=C, аром.); 1635 (C=N); 1660 (C=C, C=O)	0,87 (м, 1H); 1,00 – 1,20 (м, 4H); 1,34 (с, 3H); 1,42 (ушд, 1H, J = 12,0); 1,55 – 1,83 (м, 4H); 1,99 (м, 1H); 2,63 – 2,91 (д, 2H, J = 15,9); 3,90 (м, 2H); 5,14 (дк, 1H, J = 10,1 и J = 1,3); 5,34 (дк, 1H, J = 17,0 и J = 1,5); 8,03 (дд, 1H, J = 7,0 и J = 2,0); 12,25 (м, 1H, NH).
XIV	1610 (C=C, аром.); 1630 (C=N); 1665 (C=C, C=O)	0,85 (м, 1H); 1,00 – 1,20 (м, 4H); 1,34 (с, 3H); 1,42 (ушд, 4H, J = 12,0); 1,55 – 1,76 (м, 4H); 1,88 (уш, 3H); 1,99 (м, 1H); 2,63 – 2,90 (д, 2H, J = 15,9); 3,91 – 3,98 (д, 2H, J = 13,5); 4,88 (квн, 1H, J = 1,6); 5,07 (уш, 1H, J = 1,6); 5,07 (уш, 1H); 7,09 (дд, 1H, J = 6,7 и J = 2,0); 7,23 (дд, 1H, J = 7,3 и J = 1,8); 7,27 (тд, 1H, J = 7,3 и J = 1,8); 8,04 (дд, 1H, J = 7,1 и J = 2,0); 12,28 (ушс, 1H, NH).
XV	1600 (C=C, аром.); 1750 (C=O, сл. эфирн.); 1670 (C=O)	1,34 (с, 3H); 2,63 – 2,91 (д, 2H, J = 15,8); 2,86 (т, 2H, J = 7,0); 3,42 – 3,44 (дт, 2H, J = 13,8 и J = 7,0); 3,68 (с, 3H); 7,09 (дд, 1H, J = 6,8 и J = 2,1); 7,23 (тд, 1H, J = 7,4 и J = 1,9); 7,27 (тд, 1H, J = 7,3 и J = 1,9); 8,01 (дд, 1H, J = 7,1 и J = 2,1); 12,31 (ушс, 1H, NH).
XVI	1610 (C=C, аром.); 1635 (C=N); 1660 (C=O)	1,20 (т, 3H, J = 7,0); 1,34 (с, 3H); 2,63 – 2,91 (д, 2H, J = 15,9); 3,38 – 3,40 (дт, 2H, J = 13,5 и J = 6,5); 3,52 (к, 2H, J = 7,0); 3,71 (т, 2H, J = 6,5); 7,09 (дд, 1H, J = 6,9 и J = 1,8); 7,22 (тд, 1H, J = 7,4 и J = 1,7); 7,27 (тд, 1H, J = 7,3 и J = 1,7); 8,01 (дд, 1H, J = 7,1 и J = 2,0); 12,28 (ушс, 1H, NH).
XVII	1610 (C=C, аром.); 1640 (C=N); 1670 (C=O)	0,79 – 2,09 (м, 11H); 1,18 и 1,23 (т, 3H, J = 7,1); 1,33 и 1,38 (с, 3H); 2,62 и 2,68 (д, 1H, J = 15,9); 2,91 и 2,92 (д, 1H, J = 15,9); 4,09 (м, 0,5H); 4,18 (к, 0,5H, J = 7,1); 7,23 (м, 0,5H, J = 7,1); 5,56 и 5,60 (с, 1H); 7,09 (м, 1H); 7,22 – 7,41 (м, 5H); 7,47 (м, 2H); 8,08 (м, 1H); 12,45 (уш, 1H, NH).
XVIII	1610 (C=C, аром.); 1630 (C=N); 1620 (C=C); 1660 (C=O)	1,25 (д, 3H, J = 7,0); 1,51 (с, 3H); 2,26 – 2,45 (м, 2H); 2,78 (ск, 1H, J = 7,0); 2,77 – 3,01 (д, 2H, J = 16,0); 3,93 (д, 2H, J = 6,4); 5,60 – 5,80 (м, 2H); 7,16 – 7,22 (м, 4H); 7,27 – 7,36 (м, 3H); 7,38 (тд, 1H, J = 7,4 и J = 1,8); 8,16 (дд, 1H, J = 7,4 и J = 1,8); 11,41 (ушс, 1H, NH).

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” (в вазелиновом масле), спектры ЯМР ¹H — на приборе “Mercury 300”, Varian (300, 077 МГц) в (DMCO-d₆) внутренний стандарт ТМС. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе хлороформ – этанол, 1:1, проявитель — пары йода. Температуры плавления определены на приборе “Boetius”.

Этиловый эфир (Z)-2-циан-4-циклогексил-3-метил-2-бутеновой кислоты (I). К 39 г (310 ммоль) циклогексилметилкетона прибавляют 40,8 г (310 ммоль) циануксусного эфира, 1,2 г уксусной кислоты, 2 мл водного аммиака в 85 мл бензола и кипятят с насадкой Дина – Старка до прекращения выделения воды. Декантируют от уксуснокислого аммония, отгоняют растворитель в вакууме водоструйного насоса. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Получают соединение (I), 64 г (93 %) т. кип. 155 °С/3 мм. C₁₃H₁₉NO₂. ИК-спектр, ν, см⁻¹, 1730 (C=O, сл. эфирн.); 2250. (C≡N). ПМР спектр, (DMCO-d₆), δ, м.д.: 1,26 – 1,31 (т, 3H); 1,70 – 1,90 (м, C₆H₁₁); 1,83 (с, 3H); 2,26 – 2,32 (м, 1H); 4,22 – 4,27 (к, 2H). Масс-спектр, m/z, (интенс. %), 82 (89); 140 (100); 148 (62); 175 (56); 176 (49); 192 (17); 193 (13); 206 (20); 221 (97).

Этиловый эфир 3-бензил-3-метил-2-циан-4-циклогексилбутановой кислоты (II). К эфирному раствору реагента Гриньяра, полученного из 15 г (630 ммоль) магния и 78 г (400 ммоль) бензилхлорида в 380 мл абсолютного эфира при слабом кипении прибавляют по каплям раствор 88,4 г (400 ммоль) цианоэфира (I) в 380 мл абс. бензола. После чего при перемешивании нагревают в течение 2 ч при температуре 42 – 45 °С. Охлаждают ледяной водой, прибавляют по каплям 20 % серную кислоту и перемешивают при комнатной температуре до полного разложения комплекса. Органический слой отделяют, водный экстрагируют эфиром, присоединяют к основному слою, дважды промывают водой и сушат над сульфатом маг-

ния. После отгонки растворителей остаток перегоняют в вакууме с 10 см дефлегматором. Получают 108,7 г (81 %) соединение (II), т. кип. 210 – 212 °С/3 мм. C₂₀H₂₇NO₂. ИК-спектр, ν, см⁻¹, 1605 (C=C, аром.); 1740 (C=O); 2260 (C≡N). ПМР спектр (DMCO-d₆), δ, м.д.: 1,05 – 1,09 (с, 3H); 2,80 – 2,92 (д, 1H, J = 13,7); 3,50 – 3,63 (с, 1H); 4,15 – 4,26 (к, 2H, J = 7,1); 1,29 – 1,36 (т, 3H, J = 7,1); 7,15 – 7,31 (м, 5H); 1,05 – 2,05 (м, 11H, циклогексил); 13,7 (с, 1H).

Этиловый эфир 4-амино-2-циклогексил-2-метил-1,2-дигидро-3-нафталинкарбоновой кислоты (III). В реакционную колбу помещают 26,4 г (80 ммоль) бензилцианоэфира (II), при перемешивании из капельной воронки прибавляют 40 мл концентрированной серной кислоты (при охлаждении водой поддерживают температуру реакционной смеси в интервале 25 – 30 °С). По окончании реакции перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. После чего реакционную смесь выливают на 600 г льда. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, затем прибавляют к ней 300 мл воды и 30 мл водного аммиака, экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя вещество кристаллизуют из смеси этанол – вода, 2:1. Получают 21 г (79,5 %) соединения (III), т. пл. 91 °С. C₂₀H₂₇NO₂. ИК-спектр, ν, см⁻¹, 1610 (C=C, аром.); 1750 (C=O); 3000 – 3300 (NH). ПМР спектр (DMCO-d₆), δ, м.д.: 0,68 (к, 1H, J = 12,2 и J = 3,4); 0,95 – 1,75 (м, 10H); 1,17 (с, 3H); 1,31 (т, 3H, J = 7,1); 2,51 – 2,74 (м, 2H, J = 15,1); 4,13 – 4,17 (дк, 2H, J = 10,9 и J = 7,1); 7,16 – 7,26 (2H); 7,58 (м, 1H); 7,23 (ш, 2H, NH₂).

Этиловый эфир 2-метил-4-фенилкарбоксамидо (тиоксо)метиламино-1,2-дигидро-3-нафталинкарбоновой кислоты (IV). 3,13 г (100 ммоль) аминоэфира (III) растворяют в 150 мл этанола, прибавляют 16,3 г (100 ммоль) бензоилизотиоцианата и нагревают 18 ч. После охлаждения образовавшиеся желтые кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Получают 30 г (66 %) соединения (IV), т. пл. 130 °С. C₂₈H₃₂N₂O₃S. ИК-спектр, ν, см⁻¹, 1605

Таблица 2
Выходы и физико-химические характеристики 5-циклогексил-5-метил-2-алкилсульфанил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4-онов (VI – XVIII)

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
VI	56	180	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ OS
VII	58	120	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ OS
VIII	60	103	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ OS
IX	70	195	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ OS
X	54	130	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ S
XI	74	166	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ S
XII	76	180	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃ S
XIII	64	195	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ OS
XIV	62	192	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ OS
XV	64	176	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃ S
XVI	68	170	C ₃₂ H ₃₀ N ₂ O ₂ S
XVII	54	208	C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O ₃ S
XVIII	59	176	C ₃₁ H ₃₆ N ₂ OS

Таблица 3
Антимониаминооксидазная активность соединений VIII – XVIII

Соединение	Ингибирование активности MAO, % к контролю
VIII	13 ± 4
IX	16 ± 5
X	19 ± 6
XI	0
XII	22 ± 7
XIII	60 ± 8 (p < 0,05)
XIV	11 ± 4
XV	12 ± 5
XVI	6 ± 3
XVII	58 ± 10 (p < 0,05)
XVIII	13 ± 4

Таблица 4
Противосудорожная активность изученных соединений VIII – XVIII

Соединение	Антикоразоловая активность, %	Антагонизм с максимальным электрошоком, %
VIII	не активен	не активен
IX	40 ± 3,3	40 ± 3,45
X	40 ± 7,27	не активен
XI	не активен	не активен
XII	не активен	не активен
XIII	не активен	не активен
XIV	60 ± 7,04 (p = 0,05)	40 ± 5,0
XV	не активен	не активен
XVI	не активен	40 ± 10,0
XVII	40 ± 9,4	
XVIII	40 ± 4,0	40 ± 2,98

(C=C, амид.), 1715 (C=O, сл. эфирн.); 3265 (NH). ПМР спектр, (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 0,90 – 1,30 (м, C₆H₁₁); 1,26 (т, 3H, J = 7,1); 1,55 – 1,95 (м, 6H); 2,64 – 3,00 (шд, 2H, J = 15,3); 4,17 (м, 2H); 7,10 – 7,25 (м, 4H); 7,49 (м, 2H); 7,61 (тт, 1H, J = 7,3 и J = 1,2); 8,07 (м, 2H); 11,43 (ш, 1H, NH).

5-Циклогексил-5-метил-2-сульфанил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4-он (V). К 30 г (66 ммоль) соединения (IV) прибавляют 11,2 г (200 ммоль) едкого калия в 150 мл воды и 150 мл этанола, кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь подкисляют 10 % раствором соляной кислоты до слабокислой реакции. Получившиеся кристаллы фильтруют, промывают водой и сушат. После перекристаллизации из абсолютного этанола получают 28 г (85 %) соединения (V), т. пл. 284 °С. C₁₉H₂₁N₂OS. ИК-спектр, ν, см⁻¹, 1585 (C=C, аром.); 1615 – 1680 (C=O); 3300 – 3450 (NH). ПМР спектр, (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 0,74 – 1,84 (м, 11H, C₆H₁₁); 1,31 (с, 3H, CH₃); 2,64 – 2,88 (д, 2H, J = 15,7); 7,15 (дд, 1H, J = 7,3 и 1,2); 7,27 (тд, 1H, J = 7,5 и 1,2); 7,34 (тд, 1H, J = 7,4 и 1,2); 7,93 (дд, 1H, J = 7,9 и J = 1,2); 11,81 (уш, 1H, SH); 11,89 (уш, 1H, NH).

5-Циклогексил-5-метил-2-алкилсульфанил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4-оны (VI – XVIII). Смесь 3,26 г (10 ммоль) бензо[h]хиназолин (V), 10 ммоль едкого калия и 60 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником 30 мин, прибавляют 100 ммоль соответствующего алкилгалогенида и кипятят в течение 8 ч. Охлаждают, прибавляют 10 мл воды, осадок фильтруют и перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Выходы и физико-химические данные приведены в табл. 2.

5-Циклогексил-5-метил-2-гидразино-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4-он (XIX). К 3,26 г (10 ммоль) бензо[h]хиназолина (V) прибавляют 16 мл гидразингидрата и нагревают 15 ч. После окончания реакции осадок фильтруют и промывают водой. После перекристаллизации из безводного бутанола получают соединение (XIX). Выход 3 г (92 %), т. пл. 170 °С.

C₁₉H₂₄N₄O. ИК-спектр, ν, см⁻¹, 1600 (C=C, аром.); 1675 (C=O). ПМР спектр, (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1,33 (с, 3H); 2,59 (д, 1H, J = 15,7); 2,86 (д, 1H, J = 15,7); 3,42 (уш, 2H, NH₂); 7,04 (уш.д, 1H, J = 6,8); 7,16 – 7,24 (м, 2H); 7,65 (уш, 1H, NH); 8,04 (уш.д, 1H, J = 6,8); 9,7 (уш, 1H, NH).

6-Циклогексил-6-метил-5,6,7,12-тетрагидробензо[h][1,2,3,4]тетразол[5,1-b]хиназолин-7-он (XX). 3,24 г (10 ммоль) гидразина (XIX) растворяют в 60 мл ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре и прибавляют по каплям раствор нитрита натрия, приготовленного из 1,8 г нитрита натрия в 36 мл воды. Перемешивают в течение 30 мин, осадок фильтруют и промывают водой. Получают 2,5 г (74,6 %) соединения (XX), т. пл. 218 °С. C₂₀H₂₇N₅O. ПМР спектр, (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1,35 – 1,50 (с, 3H); 0,80 – 2,00 (м, 11H); 2,65 – 2,78 (д, 1H); 2,92 – 2,98 (д, 1H); 7,10 – 7,25 (д, 1H); 7,27 – 7,47 (2H); 8,01 – 8,61 (д, 1H); 12,35 – 12,47 (уш, NH).

6-Циклогексил-6-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-a]хиназолин (XXI). 3,24 г (10 ммоль) гидразина (XIX) и 11 мл ортомуравьиного эфира нагревают в течение 2 – 3 дней. Осадок фильтруют и перекристаллизовывают из абсолютного бутанола. Получают 2,4 г (72 %) соединения (XXI), т. пл. 210 °С. C₂₀H₂₂N₄O. ИК-спектр, ν, см⁻¹, 1605 (C=C, аром.); 1680 (C=O). ПМР спектр, (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 0,80 – 1,86 (м, 11H); 1,46 (с, 3H); 2,71 (д, 1H); 2,93 (д, 1H); 7,12 (дд, 1H, J = 7,0 и J = 1,8); 7,26 (тд, 1H, J = 7,5 и J = 1,8); 7,30 (тд, 1H, J = 7,1 и J = 1,7); 8,12 (дд, 1H, J = 7,2 и J = 1,7); 8,67 (с, 1H); 13,95 (уш, 1H, NH).

Экспериментальная биологическая часть

В опытах *in vitro* исследовали влияние соединений (VIII – XVIII) на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ). Все соединения изучены в концентрации 5 мкмоль/мл пробы. Активность МАО определяли в 50 % гомогенатах мозга [2].

Противосудорожную активность изучали на белых мышцах обоего пола массой 18 – 25 г по их влиянию на клонический компонент коразоловых судорог и по тесту максимального электрошока. Коразоловые судороги вызывали подкожным введением коразола в дозе 90 мг/кг. Параметры максимального электрошока — 50 мА, длительность 0,2 с, частота — 50 имп/с. Критерием противосудорожной активности по коразоловому тесту являлась частота предупреждения клонических судорог, а по тесту максимального электрошока — тонико-экстензорной фазы судорожного припадка [3].

Изученные соединения вводили в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинно за 30 мин до введения коразола или нанесения электрического раздражителя. По каждому тесту поставлены 10 опытов.

Результаты экспериментов подвергали статистической обработке [4].

Установлено, что среди исследованных веществ достоверный антимоноаминоксидазный эффект проявляют лишь соединения XIII и XVII (табл. 3).

Противосудорожное действие оказывают соединения IX, XIV и XVI – XVIII. (табл. 4).

Таким образом, в ряду изученных алкилзамещенных бензо[*h*]хиназолинов антимоноаминоксидазной активностью обладают соединения с аллил- и металлилзамещенными радикалами, а противосудорожной — лишь соединения с металлилрадикалом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. А. Куроян, А. И. Маркосян, А. И. Оганесян, М. Ш. Оганесян, *Арм. хим. журн.*, **42**(8), 527 (1989).
2. Р. Сафразбекян, Р. С. Сукасян, *Вопр. мед. химии*, **16**(6), 623 – 626 (1970).
3. К. А. Геворкян, Г. Л. Папаян, Р. Г. Пароникян, *Хим.-фарм. журн.*, **21**(2), 167 – 170 (1987).
4. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Ленинград (1963), с. 81.

Поступила 23.11.09

SYNTHESIS AND PSYCHOTROPIC ACTIVITY OF 5-CYCLOHEXYL-5-METHYL-2-SULFANYL-3,4,5,6-TETRAHYDROBENZO[*h*]QUINAZOLIN-4-ONE

N. P. Grigoryan, L. A. Tarzyan, A. I. Markosyan, R. G. Paronikyan, and R. S. Sukasyan

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, 375014 Armenia

Ethyl ester of 3-benzyl-3-methyl-2-cyano-4-cyclohexylbutanoic acid has been synthesized using reaction of (*Z*)-4-cyclohexyl-3-methyl-2-cyanobutenoic acid with Grignard reagent. It is established that the reaction proceeds only at the ethylene bond. The molecule of cyanoether contains two asymmetric centers and, according to EPR data, the ester molecule has two diastereomeric forms. In the presence of concentrated sulfuric acid, cyclohexylbutanoic acid ester exhibited cyclization with the formation of ethyl ester of 4-amino-2-cyclohexyl-2-methyl-1,2-dihydronaphthalenecarboxylic acid. This ester was used for the synthesis of related benzo[*h*]quinazolines, their alkyl-substituted derivatives, triazole, and tetrazole.

Key words: Benzo[*h*]quinazolines, dihydronaphthalene, asymmetric centers, diastereomeric forms, tetrazole, triazole, psychotropic activity