

А. И. Маркосян<sup>1\*</sup>, К. К. Айрапетян<sup>1</sup>, С. А. Габриелян<sup>1</sup>, С. С. Мамян<sup>1</sup>,  
В. З. Ширинян<sup>2</sup>, А. В. Захаров<sup>2</sup>, Ф. Г. Арсенян<sup>1</sup>, Дж. А. Авакимян<sup>1</sup>,  
Г. М. Степанян<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ, ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРОНАФТАЛИНА И ДИГИДРОБЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИНА

<sup>1</sup> Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения. Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26; тел: (37410)288443; ashot@markosyan.am

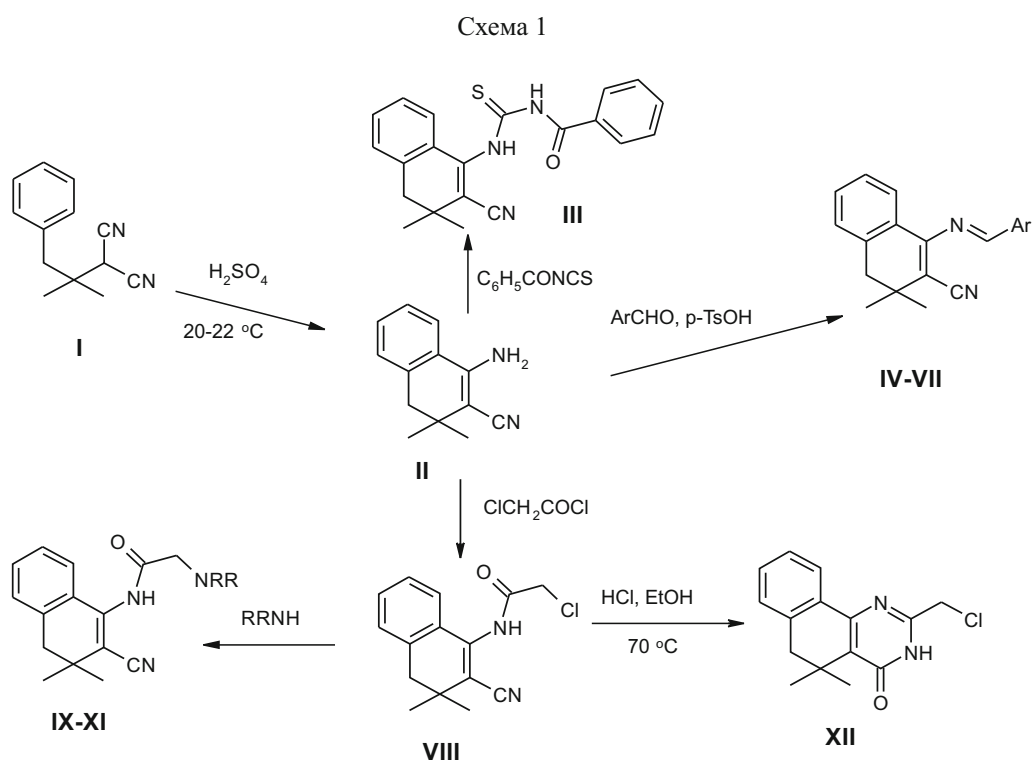
<sup>2</sup> Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Россия, 119991, Москва, Ленинский просп., 47

Разработан метод синтеза 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила ( $\beta$ -аминонитрил), исходя из которого синтезированы шиффовы основания, тиюреидо- и хлорацетамидопроизводные. Последний циклизован в 5,5-диметил-2-хлорметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он, исходя из которого синтезированы некоторые 2-сульфанилметил- и 2-аминометилпроизводные. Выявлено, что 2-хлорметилбензо[*h*]хиназолин в присутствии основания образует конденсированное гетероциклическое соединение из 7 циклов — 1,1,11,11-тетраметил-1,2,11,12-тетрагидропиразино[2,1-*b*:5,4-*b'*]ди-(бензо[*h*]хиназолин)-10,16(8*H*,18*H*)-дион. Изучены противоопухолевые свойства синтезированных соединений на модели асцитной карциномы Эрлиха и антибактериальные свойства по методу “диффузия в агаре”.

**Ключевые слова:** циклизация; аминонитрил; бензо[*h*]хиназолин; противоопухолевая, антибактериальная активность.

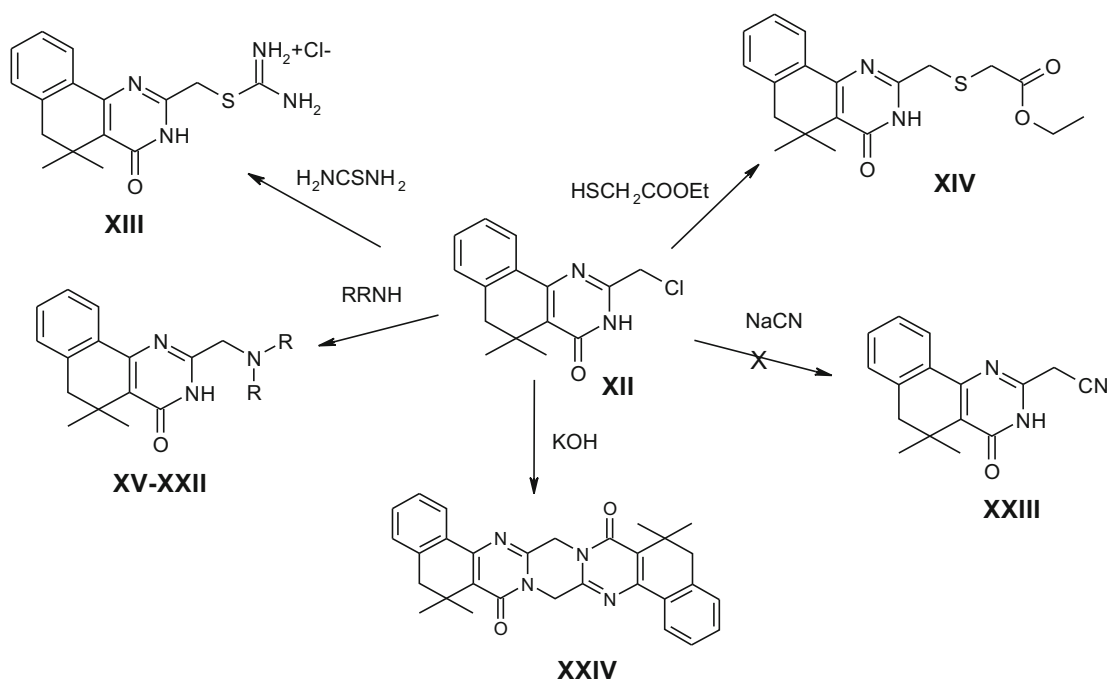
Из литературы известно, что производные бензо[*h*]хиназолина обладают широким спектром биологической активности [1 – 13]. В частности, в последние годы среди производных этого гетероцикла были найдены соединения, оказывающие противоопухоле-

вую [1 – 3], цитотоксическую [4 – 6], противовоспалительную [7], антимикробную [8, 9], психотропную [10 – 12] и противотуберкулезную активность [13]. Ранее нами было показано, что бензохиназолиновые соединения спироциклического строения обладают про-



IV: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; V: Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; VI: Ar = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; VII: Ar = 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; IX: RR = пирролидино; X: RR = пиперидино; XI: RR = морфолино.

Схема 2



**XV:** R = CH<sub>3</sub>; **XVI:** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **XVII:** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; **XVIII:** R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **XIX:** RR = пирролидино; **XX:** RR = пиперидино; **XXI:** RR = морфолино; **XXII:** RR = азепино.

тивоопухолевыми свойствами [14 – 20]. В продолжение этих исследований, в настоящем сообщении нами был синтезирован β-аминонитрил (II) и использован в качестве удобного синтона для получения бензо[*h*]хиназолинов, содержащих в положении 5 метильные заместители. Целевой 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрил (II) получен из 2-(2-метил-1-фенилпропан-2-ил)малононитрила I в концентрированной серной кислоте при комнатной температуре. Были проведены некоторые химические

модификации соединения II, включая функционализацию по аминогруппе. Найдено, что аминонитрил II не вступает в реакцию с алкил-, аллил-, пропаргил-, бензилгалогенидами и эфирами β-галогенкарбоновых кислот. Попытки провести реакцию с метил-, фенил- и бензилизотиоцианатами также не увенчались успехом, однако с бензоилизотиоцианатом был получен N-[(3,3-диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)-карбамотиоил]бензамид (III). Реакцией аминонитрила II с альдегидами и хлорангидридом хлоруксусной ки-

Таблица 1

Производные дигидронафталина (IV – XI) и производные бензо[*h*]хиназолина (XIV – XXII)

Соединение	Заместитель	Выход, %	T <sub>пл</sub> , °C	R <sub>f</sub> *	Брутто-формула
IV	Ar=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	35	115 – 117	0,52 (а)	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>
V	Ar=4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50	139 – 141	0,39 (а)	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O
VI	Ar=2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	31	168 – 170	0,77 (а)	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub>
VII	Ar=4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	44	163 – 164	0,67 (б)	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub>
VIII		74	164 – 165	0,34 (а)	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O
IX	RR=пирролидино	26	75 – 76	0,38 (в)	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O
X	RR=пиперидино	62	113 – 114	0,67 (а)	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O
XI	RR=морфолино	28	135 – 136	0,35 (в)	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
XIV		64	191 – 192	0,75 (б)	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
XV	R=CH <sub>3</sub>	46	203 – 205	0,38 (б)	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O
XVI	R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	65	60 – 162	0,57 (б)	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O
XVII	R=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	94	180 – 181	0,67 (г)	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O
XVIII	R=C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	68	126 – 128	0,83 (б)	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O
XIX	RR=пирролидино	71	162 – 164	0,31 (б)	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O
XX	RR=пиперидино	65	180 – 182	0,50 (б)	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O
XXI	RR=морфолино	62	183 – 185	0,44 (б)	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
XXII	RR=азепино	74	135 – 136	0,40 (г)	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O

\* ТСХ в системе: а — (бензол-этанол, 10:1); б — (хлороформ — ацетон, 8:2); в — (толуол — этанол, 7:1); г — (бензол — этилацетат, 1:1).

ИК и ПМР спектральные характеристики производных дигидронафталина (IV – XI) и производных бензо[*h*]хиназолина (XIV – XXII)

Соединение	ИК-спектр, $\nu_{\max}$ , $\text{см}^{-1}$ :	$^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ ЯМР спектр (DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.
IV	1600 (C=C аром.), 1642 (C=N), 2192 (CN).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 1,29 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 2,85 (с, 2H, CH $_2$ ), 7,10 – 7,36 (м, 3H, H аром.), 7,38 – 7,47 (1H, м, H аром.), 7,48 – 7,66 (3H, м, H аром.), 7,98 (2H, м, аром.), 8,49 (1H, с, NCH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 26,5 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,4 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 41,9 (CH $_2$ ), 99,6 (CH=N), 116,5 (CN), 124,6 (C-CN), 126,3 (CH Ar), 127,8 (CH Ar), 128,4 (3',5' C $_6$ H $_5$ ), 128,7 (2',6' C $_6$ H $_5$ ), 129,2 (C Ar), 129,9 (CH Ar), 131,9 (CH Ar), 134,4 (CH Ar), 134,6 (C Ar), 158,3 (CN=CH), 162,8 (1' C $_6$ H $_5$ ).
V	1602 (C=C аром.), 1626 (C=N), 2188 (CN).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 1,29 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 2,85 (с, 2H, CH $_2$ ), 7,10 – 7,36 (м, 3H, H аром.), 7,38 – 7,47 (м, 1H, H аром.), 7,48 – 7,66 (м, 3H, H аром.), 7,98 (м, 2H, H аром.), 8,49 (с, 1H, NCH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 26,5 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,3 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 42,0 (CH $_2$ ), 54,9 (OCH $_3$ ), 99,4 (CH=N), 113,9 (3',5' C $_6$ H $_4$ ), 116,8 (CN), 124,6 (CH Ar), 126,2 (CH Ar), 127,3 (C-CN), 127,7 (CH Ar), 129,4 (C Ar), 129,7 (CH Ar), 130,6 (2',6' C $_6$ H $_4$ ), 134,6 (C Ar), 158,6 (CN=CH), 161,8 (1' C $_6$ H $_4$ ), 162,6 (4' C $_6$ H $_4$ ).
VI	1605 (C=C аром.), 1630 (C=N), 2196 (CN).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 1,29 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 2,86 (с, 2H, CH $_2$ ), 7,18 – 7,27 (м, 2H, H аром.), 7,28 – 7,43 (м, 2H, H аром.), 7,44 – 7,62 (м, 3H, H аром.), 8,29 (1H, м, H аром.), 8,88 (с, 1H, NCH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 26,4 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,4 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 41,8 (CH $_2$ ), 100,0 (CH=N), 116,2 (CN), 124,5 (CH Ar), 126,3 (CH Ar), 127,0 (CH Ar), 127,9 (CH Ar), 128,5 (CH Ar), 128,9 (C-CN), 129,7 (CH Ar), 130,0 (CH Ar), 131,3 (C Ar), 133,1 (CH Ar), 134,6 (C Ar), 135,7 (2' C $_6$ H $_4$ ), 158,1 (CN=CH), 159,4 (1' C $_6$ H $_4$ ).
VII	1600 (C=C аром.), 2188 (CN).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 1,26 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 2,81 (с, 2H, CH $_2$ ), 3,11 (с, 6H, N(CH $_3$ ) $_2$ ), 6,69 – 6,83 (м, 2H, H аром.), 7,12 – 7,32 (м, 3H, H аром.), 7,45 – 7,50 (м, 1H, H аром.), 7,69 – 7,83 (м, 2H, H аром.), 8,24 (с, 1H, NCH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 26,5 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,3 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 39,5 (N(CH $_3$ ) $_2$ ), 42,1 (CH $_2$ ), 99,0 (CH=N), 111,0 (3',5' C $_6$ H $_4$ ), 117,1 (CN), 122,3 (C-CN), 124,7 (CH Ar), 126,1 (CH Ar), 127,6 (CH Ar), 129,5 (CH Ar), 129,9 (C Ar), 130,4 (2',6' C $_6$ H $_4$ ), 134,6 (C Ar), 152,6 (4' C $_6$ H $_4$ ), 159,1 (CN=CH), 161,5 (1' C $_6$ H $_4$ ).
VIII	1610 (C=C аром.), 1681 (C=O), 2208 (CN), 3100 – 3250 (NH).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 1,23 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 2,84 (с, 2H, CH $_2$ ), 4,22 (с, 2H, CH $_2$ Cl), 7,10 – 7,40 (м, 4H, H аром.), 10,07 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 25,9 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,5 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 41,5 (CH $_2$ ), 42,0 (CH $_2$ Cl), 114,7 (C-CN), 115,3 (CN), 124,3 (CH Ar), 126,3 (CH Ar), 127,9 (CH Ar), 128,6 (C Ar), 129,8 (CH Ar), 134,9 (C Ar), 142,8 (CNH), 164,5 (C=O).
IX	1608 (C=C аром.), 1672 (C=O), 2200 (CN), 3177 (NH).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 1,21 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 1,82 – 1,91 (м, 4H, $\beta\beta'$ -CH $_2$ пирролидин), 2,72 – 2,80 (м, 4H, $\alpha\alpha'$ -CH $_2$ пирролидин), 2,82 (с, 2H, CH $_2$ ), 3,30 (с, 2H, NCH $_2$ ), 7,15 – 7,32 (м, 4H, H аром.), 9,43 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 23,4 ( $\beta\beta'$ -CH $_2$ пиррол.), 25,9 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,4 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 41,6 (CH $_2$ ), 53,7 ( $\alpha\alpha'$ -CH $_2$ пиррол.), 58,4 (NCH $_2$ ), 113,2 (C-CN), 115,6 (CN), 124,6 (CH Ar), 126,1 (CH Ar), 127,8 (CH Ar), 128,7 (C Ar), 129,6 (CH Ar), 134,9 (C Ar), 143,5 (CNH), 168,2 (C=O).
X	1609 (C=C аром.), 1680 (C=O), 2201 (CN), 3194 (NH).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 1,22 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 1,43 – 1,54 (м, 2H, $\gamma$ -CH $_2$ пиперид.), 1,62 – 1,75 (м, 4H, $\beta\beta'$ -CH $_2$ пиперид.), 2,56 – 2,65 (м, 4H, $\alpha\alpha'$ -CH $_2$ пиперид.), 23,82 (с, 2H, CH $_2$ ), 3,09 (с, 2H, NCH $_2$ ), 7,13 – 7,33 (м, 4H, H аром.), 9,37 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 23,2 ( $\gamma$ -CH $_2$ пиперид.), 25,4 ( $\beta\beta'$ -CH $_2$ пиперид.), 25,9 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,3 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 41,6 (CH $_2$ ), 54,3 ( $\alpha\alpha'$ -CH $_2$ пиперид.), 62,0 (NCH $_2$ ), 112,7 (C-CN), 115,4 (CN), 124,5 (CH Ar), 126,0 (CH Ar), 127,8 (CH Ar), 128,5 (C Ar), 129,6 (CH Ar), 134,9 (C Ar), 143,4 (CNH), 168,1 (C=O).
XI	1604 (C=C аром.), 1711 (C=O), 2204 (CN), 3281 (NH).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 1,22 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 2,60 – 2,68 (м, 4H, N(CH $_2$ ) $_2$ ), 2,83 (с, 2H, CH $_2$ ), 3,16 (с, 2H, NCH $_2$ ), 3,65 – 3,75 (м, 4H, O(CH $_2$ ) $_2$ ), 7,310 – 7,335 (м, 4H, H аром.), 9,346 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 25,9 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,3 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 41,6 (CH $_2$ ), 53,1 (N(CH $_2$ ) $_2$ ), 61,4 (NCH $_2$ ), 65,9 (O(CH $_2$ ) $_2$ ), 113,4 (C-CN), 115,6 (CN), 124,6 (CH Ar), 126,1 (CH Ar), 127,8 (CH Ar), 128,6 (C Ar), 129,7 (CH Ar), 134,8 (C Ar), 143,6 (CNH), 167,8 (C=O).
XIV	1604 (C=C аром.), 1644 (C=O), 1739 (C=O), 3190 (NH).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 1,23 (т, 3H, J 7,2 Гц, OCH $_2$ CH $_3$ ), 1,34 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 2,74 (с, 2H, CH $_2$ ), 3,47 (с, 2H, SCH $_2$ ), 3,63 (с, 2H, SCH $_2$ ), 4,08 (к, 2H, J 7,2 Гц, OCH $_2$ CH $_3$ ), 7,06 – 7,15 (м, 1H, H аром.), 7,18 – 7,33 (м, 2H, H аром.), 8,01 – 8,11 (м, 1H, H аром.), 12,21 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 13,6 (OCH $_2$ CH $_3$ ), 25,4 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,8 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], (SCH $_2$ CO), 33,3 (CH $_2$ S), 44,1 (CH $_2$ ), 60,2 (OCH $_2$ CH $_3$ ), 124,2 (C-CO), 125,2 (CH Ar), 125,9 (CH Ar), 127,1 (CH Ar), 129,3 (CH Ar), 131,9 (C Ar), 136,0 (C Ar), 152,6 (=CN), 155,9 (=CN), 161,4 (C=O), 168,6 (COO).
XV	1610 (C=C аром.), 1638 (C=O), 3160 (NH).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 1,35 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 2,36 (с, 6H, N(CH $_3$ ) $_2$ ), 2,74 (с, 2H, CH $_2$ ), 3,37 (с, 2H, NCH $_2$ ), 7,08 – 7,16 (м, 1H, H аром.), 7,19 – 7,31 (м, 2H, H аром.), 8,02 – 8,12 (м, 1H, H аром.), 11,52 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 25,5 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,8 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 44,1 (CH $_2$ ), 44,8 [N(CH $_3$ ) $_2$ ], 60,6 [CH $_2$ -N(CH $_3$ ) $_2$ ], 124,2 (C-CO), 125,3 (CH Ar), 125,9 (CH Ar), 127,1 (CH Ar), 129,3 (CH Ar), 132,0 (C Ar), 136,0 (C Ar), 152,7 (=CN), 156,0 (=CN), 161,2 (C=O).
XVI	1595 (C=C аром.), 1648 (C=O), 3160 (NH).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 1,10 (т, 6H, J 7,1 Гц, N(CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ), 1,35 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 2,69 (к, 4H, J 7,1 Гц, N(CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ), 2,74 (с, 2H, CH $_2$ ), 3,53 (с, 2H, NCH $_2$ ), 7,08 – 7,17 (м, 1H, H аром.), 7,19 – 7,31 (м, 2H, H аром.), 8,00 – 8,10 (м, 1H, H аром.), 11,11 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 11,6 [N(CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 25,5 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,8 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 44,1 (CH $_2$ ), 46,8 [N(CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 54,9 [CH $_2$ -N(CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 124,0 (C-CO), 125,2 (CH Ar), 125,8 (CH Ar), 127,1 (CH Ar), 129,2 (CH Ar), 132,0 (C Ar), 136,1 (C Ar), 152,8 (=CN), 157,1 (=CN), 160,8 (C=O).

Соединение	ИК-спектр, $\nu_{\max}$ , $\text{см}^{-1}$ :	$^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ ЯМР спектр (DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.
<b>XVII</b>	1600 (C=C аром.), 1632 (C=O), 3180 (NH)	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 0,92 (т, 6H, J 7,3 Гц, N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ), 1,35 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 1,53 (м, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ), 2,57 (т, 4H, J 7,3 Гц, N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ), 2,74 (с, 2H, CH $_2$ ), 3,54 (с, 2H, NCH $_2$ ), 7,07 – 7,16 (м, 1H, H аром.), 7,18 – 7,32 (м, 2H, H аром.), 8,01 – 8,09 (м, 1H, H аром.), 11,03 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 11,4 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 19,7 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 25,5 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,8 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 44,1 (CH $_2$ ), 55,7 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 55,8 [CH $_2$ -N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 124,0 (C-CO), 125,2 (CH Ar), 125,8 (CH Ar), 127,1 (CH Ar), 129,3 (CH Ar), 132,0 (C Ar), 136,1 (C Ar), 152,9 (=CN), 157,0 (=CN), 160,8 (C=O).
<b>XVIII</b>	1605 (C=C аром.), 1640 (C=O), 3150 (NH).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 0,93 (т, 6H, J 7,3 Гц, N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ), 1,26 – 1,58 (м, 8H, N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ), 1,35 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 2,55 – 2,64 (м, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ), 2,74 (с, 2H, CH $_2$ ), 3,53 (с, 2H, NCH $_2$ ), 7,08 – 7,16 (м, 1H, H аром.), 7,19 – 7,31 (м, 2H, H аром.), 8,00 – 8,09 (м, 1H, H аром.), 11,08 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 13,5 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 19,8 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 25,5 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 28,6 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 32,8 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 44,1 (CH $_2$ ), 53,3 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 55,8 [CH $_2$ -N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 124,0 (C-CO), 125,2 (CH Ar), 125,8 (CH Ar), 127,1 (CH Ar), 129,3 (CH Ar), 132,0 (C Ar), 136,1 (C Ar), 152,8 (=CN), 156,9 (=CN), 160,8 (C=O). ЯМР-спектр $^{13}\text{C}$ , 13,5 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 19,8 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 25,5 (C(CH $_3$ ) $_2$ ), 28,6 (N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ), 32,8, 44,1, 53,3 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ) $_2$ ], 55,8, 124,0, 125,2, 125,8, 127,1, 129,3, 132,0, 136,1, 152,8, 156,9, 160,8.
<b>XIX</b>	1608 (C=C аром.), 1640 (C=O), 3460 (NH).	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 1,35 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 1,85 (м, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ ), 2,74 (с, 2H, CH $_2$ ), 2,80 (м, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ ), 3,66 (уш. с, 2H, NCH $_2$ ), 7,08 – 7,17 (м, 1H, H аром.), 7,20 – 7,33 (м, 2H, H аром.), 8,02 – 8,13 (м, 1H, H аром.), 11,65 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 23,2 [N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ ], 25,5 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,8 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 44,1 (CH $_2$ ), 53,2 [N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ ], 56,9 [CH $_2$ -N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ ], 124,1 (C-CO), 125,3 (CH Ar), 125,8 (CH Ar), 127,1 (CH Ar), 129,2 (CH Ar), 132,0 (C Ar), 136,0 (C Ar), 152,8 (=CN), 156,3 (=CN), 161,1 (C=O).
<b>XX</b>	1606 (C=C аром.), 1658 (C=O), 3164 (NH).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 1,35 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 1,40 – 1,52 (м, 2H, N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ CH $_2$ ), 1,57 – 1,69 (м, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ CH $_2$ ), 2,51 – 2,59 (м, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ CH $_2$ ), 2,74 (с, 2H, CH $_2$ ), 3,38 (с, 2H, NCH $_2$ ), 7,06 – 7,17 (м, 1H, H аром.), 7,18 – 7,31 (м, 2H, H аром.), 8,01 – 8,11 (м, 1H, H аром.), 11,34 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 23,5 [N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ CH $_2$ ], 25,4 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 25,5 [N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ CH $_2$ ], 32,8 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 44,1 (CH $_2$ ), 53,7 [N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ CH $_2$ ], 60,5 [CH $_2$ -N(CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ CH $_2$ ], 124,2 (C-CO), 125,3 (CH Ar), 125,8 (CH Ar), 127,1 (CH Ar), 129,2 (CH Ar), 132,0 (C Ar), 136,0 (C Ar), 152,7 (=CN), 156,0 (=CN), 161,0 (C=O).
<b>XXI</b>	1618 (C=C аром.), 1646 (C=O), 3320 (NH).	ЯМР-спектр $^1\text{H}$ , 1,35 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 2,55 – 2,64 (м, 4H, N(CH $_2$ ) $_2$ ), 2,74 (с, 2H, CH $_2$ ), 3,42 (с, 2H, NCH $_2$ ), 3,60 – 3,69 (м, 4H, O(CH $_2$ ) $_2$ ), 7,08 – 7,16 (м, 1H, H аром.), 7,20 – 7,31 (м, 2H, H аром.), 8,01 – 8,10 (м, 1H, H аром.), 11,71 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 25,4 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 32,8 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 44,1 (CH $_2$ ), 52,8 [N(CH $_2$ ) $_2$ ], 60,1 [CH $_2$ -N(CH $_2$ ) $_2$ ], 65,9 [O(CH $_2$ ) $_2$ ], 124,3 (C-CO), 125,2 (CH Ar), 125,9 (CH Ar), 127,1 (CH Ar), 129,3 (CH Ar), 131,9 (C Ar), 136,0 (C Ar), 152,6 (=CN), 155,4 (=CN), 161,2 (C=O).
<b>XXII</b>	1610 (C=C аром.), 1636 (C=O), 3140 (NH).	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , 1,35 (с, 6H, C(CH $_3$ ) $_2$ ), 1,58 – 1,76 (м, 8H, N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ ), 2,74 (с, 2H, CH $_2$ ), 2,76 – 2,84 (м, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ ), 3,57 (с, 2H, NCH $_2$ ), 7,07 – 7,16 (м, 1H, H аром.), 7,18 – 7,32 (м, 2H, H аром.), 8,01 – 8,10 (м, 1H, H аром.), 11,28 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ (75,46 МГц, DMSO- $d_6$ /CCl $_4$ 1/3), $\delta$ , м.д.: 25,5 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 26,4 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ ], 27,8 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ ], 32,8 [C(CH $_3$ ) $_2$ ], 44,1 (CH $_2$ ), 54,8 [N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ ], 59,5 [CH $_2$ -N(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ ) $_2$ ], 124,1 (C-CO), 125,2 (CH Ar), 125,8 (CH Ar), 127,1 (CH Ar), 129,2 (CH Ar), 132,0 (C Ar), 136,0 (C Ar), 152,8 (=CN), 156,8 (=CN), 161,0 (C=O).

слоты получены основания Шиффа **IV** – **VII** и 2-хлор-N-(3,3-диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)ацетамид **VIII** соответственно. Ацетамид **VIII** конденсацией с циклическими вторичными аминами переведён в аминометилпроизводные **IX** – **XI**. Хлор-ацетамид **VIII** в присутствии хлористого водорода циклизован в 5,5-диметил-2-хлорметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-он (**XII**) (схема 1).

Изучены некоторые превращения хлорметилбензохиназолина **XII**, в частности его взаимодействие с тио- и аминсоединениями. Обнаружено, что в среде этанола он легко реагирует с тиомочевинной с образованием 2-[(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)метил]изотиоурониум хлорида (**XIII**), в то время как реакция с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты протекает в присутствии едкого кали с образованием 2-[(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)метил]тиоэтилацетата (**XIV**). В результате конденсации хлорпроизводного **XII** с вторичными аминами алициклического и

циклического строения синтезированы аминопроизводные **XV** – **XXII**.

С целью синтеза 5,5-диметил-2-цианометил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-она (**XXIII**) хлорметилбензохиназолин **XII** в среде этанола поставлен во взаимодействие с цианидом натрия. Однако вместо цианида **XXIII** с выходом 55 % был получен 1,1,11,11-тетраметил-1,2,11,12-тетрагидропиразино[2,1-*b*:5,4-*b'*]ди(бензо[*h*]хиназолин)-10,16(8H,18H)-дион (**XXIV**). Это же соединение с выходом 72 % получено при кипячении в течение 10 ч эквимолярных количеств хлорметилбензохиназолина **XII** и едкого кали в среде этанола (схема 2).

#### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре FT-IR NEXUS в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Varian Mercury-3000 (США) в DMSO- $d_6$ /CCl $_4$  1/3, внутренний стандарт ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках “Silufol®”, проявитель — пары йода.

**1-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрил (II).** К 50,0 г (0,25 моль) 2-(2-метил-1-фенилпропан-2-ил)малонитрила (I) при перемешивании прибавляют 100 мл концентрированной серной кислоты при 22 – 25 °С. При этой температуре смесь перемешивают 3 ч, затем нейтрализуют раствором аммиака. Получившийся аминитрил экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол — вода (2:1). Получают 23,7 г (47 %) аминитрила II,  $T_{пл}$  96 – 97 °С,  $R_f$  0,67 (хлороформ — ацетон, 8:2). ИК-спектр,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ : 1605 (C=C аром.), 1628 (C=C), 2174 (CN), 3200 – 3400 (NH<sub>2</sub>). ЯМР-спектр <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3),  $\delta$ , м.д.: 1,12 (с, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,68 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,74 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,08 – 7,18 (м, 1H, H аром.), 7,20 – 7,32 (м, 2H, H аром.), 7,58 – 7,68 (м, 1H, H аром.). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75,46 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3),  $\delta$ , м.д.: 27,4 [(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 30,6 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 43,2 (CH<sub>2</sub>), 83,1 (C-CN), 118,9 (CN), 122,9 (CH Ar), 126,0 (CH Ar), 127,8 (CH Ar), 128,0 (C Ar), 129,1 (CH Ar), 136,1 (C Ar) 150,9 (CNH<sub>2</sub>).

**N-[(3,3-Диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)карбамотионил]бензамид (III).** Смесь 2,96 г (0,015 моль) аминитрила II, 2,44 г (0,015 моль) бензоилизотиоцианата и 20 мл абс. этанола оставляют при температуре 30 – 35 °С в течение 24 ч. Выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2,35 г (69 %) тиомочевины III.  $T_{пл}$  171 – 173 °С,  $R_f$  0,74 (хлороформ — ацетон, 8:2). ИК-спектр,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ : 1600 (C=C аром.), 1630 (C=N), 2204 (CN), 3400, 3420 (NH). ЯМР-спектр <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3),  $\delta$ , м.д.: 1,28 (с, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,86 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,18 – 7,36 (м, 4H, H аром.), 7,46 – 7,55 (м, 2H, H аром.), 7,58 – 7,66 (м, 1H, H аром.), 8,10 – 8,17 (м, 2H, H аром.), 11,70 (уш. с, 1H, NH), 12,28 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75,46 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3),  $\delta$ , м.д.: 25,7 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 33,0 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 41,4 (CH<sub>2</sub>), 114,9 (C-CN), 117,5 (CN), 124,1 (CH Ar), 126,2 (CH Ar), 127,7 (3',5' C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127,9 (CH Ar), 128,4 (C Ar), 128,6 (2',6' C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129,7 (CH Ar), 131,5 (1' C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 132,5 (CH Ar), 134,8 (C Ar), 144,5 (CNH), 167,9 (C=O), 181,2 (C=S).

**Общая методика синтеза оснований Шиффа (IV – VII).** Смесь 5,0 г (0,025 моль) аминитрила II, 0,025 моль ароматического альдегида, 0,02 г *n*-толуолсульфокислоты и 30 мл толуола кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. После отгонки растворителя осадок перекристаллизовывают из абсолютно этанола (табл. 1, 2).

**2-Хлор-N-(3,3-диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)ацетамид (VIII).** Смесь 3,96 г (0,02 моль) аминитрила II, 2,26 г (0,02 моль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты и 30 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из 70 % этанола (табл. 1, 2).

**Общая методика синтеза N-(3,3-диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)<sub>2</sub>-(амино)ацетамидов**

**(IX – XI).** Смесь 2,75 г (0,01 моль) соединения VIII, 0,02 моль циклического вторичного амина и 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. После отгонки растворителя и избытка амина остаток перекристаллизовывают из 60 % этанола (табл. 1, 2).

**5,5-Диметил-2-хлорметил-5,6-дигидробензо[*h*]хи-назолин-4(3H)-он (XII).** В четырехгорлую реакционную колбу, снабженную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и трубкой для подачи газа помещают 20 г (0,073 моль) амида VIII и 150 мл абсолютного этанола. При перемешивании нагревают до 70 °С, пропускают ток сухого хлористого водорода в течение 2 ч и оставляют на ночь. Прибавляют 30 мл воды, осадок отфильтровывают, трижды промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 16,6 г (83 %) соединения XII,  $T_{пл}$  263 – 265 °С,  $R_f$  0,42 (хлороформ — ацетон, 8:2). ИК-спектр,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ : 1609 (C=C аром.), 1642 (C=O), 3100 – 3220 (NH). ЯМР-спектр <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3),  $\delta$ , м.д.: 1,35 (с, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,75 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,41 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7,09 – 7,16 (м, 1H, H аром.), 7,21 – 7,33 (м, 2H, H аром.), 8,04 – 8,12 (м, 1H, H аром.), 12,47 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75,46 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3),  $\delta$ , м.д.: 25,3 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 32,9 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 42,0 (CH<sub>2</sub>), 43,9 (CH<sub>2</sub>Cl), 125,2 (C-CO), 125,3 (CH Ar), 126,0 (CH Ar), 127,1 (CH Ar), 129,5 (CH Ar), 131,6 (C Ar), 136,0 (C Ar), 153,0 (=CN), 153,9 (=CN), 161,2 (C=O).

Таблица 3

Антибактериальная активность соединений

Соединение	Диаметр зоны отсутствия роста микробов <i>d</i> , мм			
	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Sh. Flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0 – 55
	209p	1		
II	15,3 ± 0,6	15,6 ± 0,6	12,0 ± 0	12,3 ± 0,6
III	–	–	–	–
IV	13,6 ± 0,6	10,0 ± 0	13,5 ± 0,5	10,3 ± 0,6
V	10,0 ± 0	10,5 ± 0,5	10,6 ± 0,6	13,0 ± 1,0
VI	13,0 ± 1,0	13,0 ± 1,0	10,0 ± 0	10,0 ± 0
VII	–	–	–	–
VIII	14,5 ± 0,5	14,0 ± 1,0	10,3 ± 0,6	13,0 ± 1,0
IX	18,0 ± 2,0	18,5 ± 1,5	12,0 ± 1,0	10,3 ± 0,6
X	13,0 ± 1,0	13,5 ± 0,5	10,3 ± 0,5	10,3 ± 0,6
XI	13,6 ± 0,6	12,0 ± 1,0	10,0 ± 0	10,0 ± 0
XII	13,5 ± 0,5	10,0 ± 0	10,0 ± 0	13,6 ± 0,6
XIII	20,0 ± 2,0	15,0 ± 1,0	15,3 ± 0,6	15,0 ± 1,0
XIV	12,0 ± 1,0	10,3 ± 0,6	10,0 ± 0	12,6 ± 0,6
XV	18,0 ± 1,0	17,5 ± 0,5	10,0 ± 0	14,0 ± 1,0
XVI	18,1 ± 0,6	17,0 ± 2,0	10,6 ± 0,6	10,0 ± 0
XVII	10,0 ± 0	10,0 ± 0	12,3 ± 0,6	10,6 ± 0,6
XVIII	16,0 ± 1,0	15,0 ± 1,0	10,0 ± 0	13,0 ± 1,0
XIX	18,0 ± 2,0	17,0 ± 2,0	10,3 ± 0,6	14,0 ± 1,0
XX	15,5 ± 2,0	16,0 ± 1,0	10,0 ± 0	14,0 ± 1,0
XXI	–	–	–	–
XXII	10,0 ± 0	10,5 ± 0,5	10,0 ± 0	12,3 ± 0,6
XXIV	10,0 ± 1,0	10,0 ± 0	10,5 ± 0,5	13,6 ± 0,6
Фуразолидон	25,0 ± 2,0	24,0 ± 1,0	24,6 ± 0,6	24,5 ± 1,5

**2-[(5,5-Диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]-хиназолин-2-ил)метил]изотиоуроний хлорид (XIII).** Смесь 2,74 г (0,01 моль) хлорметилхиназолина XII, 0,76 г (0,01 моль) тиомочевины и 20 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником 7 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат на воздухе. Получают 3,3 г (94 %) соединения XIII,  $T_{пл}$  235 °С. ИК-спектр,  $\nu_{max}$ , см<sup>-1</sup>: 1600 (C=C аром.), 1644 (C=O), 3277 (NH, NH<sub>2</sub>). ЯМР-спектр <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3),  $\delta$ , м.д.: 1,34 (с, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,75 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,43 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>), 7,09 – 7,20 (м, 1H, H аром.), 7,23 – 7,38 (м, 2H, H аром.), 7,93 – 8,02 (м, 1H, H аром.), 9,55 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 9,67 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 12,63 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75,46 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3),  $\delta$ , м.д.: 25,4 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 32,5 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 32,9 (CH<sub>2</sub>S), 43,9 (CH<sub>2</sub>), 124,9 (C-CO), 125,1 (CH Ar), 126,4 (CH Ar), 127,4 (CH Ar), 129,8 (CH Ar), 131,3 (C Ar), 136,2 (C Ar), 152,6 (=CN), 154,6 (=CN), 161,0 (C=O), 169,8 (C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

**2-[(5,5-Диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)метил]тиоэтилацетат (XIV).** Смесь 2,74 г (0,01 моль) хлорметилхиназолина XII, 0,56 г (0,01 моль) гидроксида калия, 1,25 г (0,01 моль) этилового эфира тиоуксусной кислоты и 20 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником 7 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из 70 % этанола (табл. 1, 2).

**Общая методика синтеза 2-аминметилзамещённых 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов (XV – XXII).** Смесь 2,74 г (0,01 моль) хлорметилхиназолина XII, 1,76 г (0,04 моль) вторичного амина и 20 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником 7 ч. После отгонки растворителя и избытка амина остаток перекристаллизовывают из 70 % этанола (табл. 1, 2).

**1,1,11,11-Тетраметил-1,2,11,12-тетрагидропиразино[2,1-*b*:5,4-*b'*]ди(бензо[*h*]хиназолин)-10,16(8*H*,18*H*)-дион (XXIV).** Смесь 2,74 г (0,01 моль) хлорметилхиназолина XII, 0,56 г (0,01 моль) КОН и 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником 15 ч. Прибавляют 10 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 70 % этанолом и сушат на воздухе. Получают 1,7 г (72 %) соединения XXIV,  $T_{пл}$  > 260 °С,  $R_f$  0,47 (бензол — этанол, 10:1). ИК-спектр,  $\nu_{max}$ , см<sup>-1</sup>: 1595, 1605 (C=C аром.), 1648 (C=O). ЯМР-спектр <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3),  $\delta$ , м.д.: 1,37 (с, 12H, 2(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 2,78 (с, 4H, 2(CH<sub>2</sub>)), 5,24 (с, 4H, 2(NCH<sub>2</sub>)), 7,10 – 7,21 (м, 2H, H аром.), 7,24 – 7,39 (м, 4H, H аром.), 83,08 – 8,18 (м, 2H, H аром.). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75,46 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> 1/3),  $\delta$ , м.д.: 25,3 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 33,2 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 43,9 [(CH<sub>2</sub>), (CH<sub>2</sub>N)], 123,6 (C-CO), 125,2 (CH Ar), 126,1 (CH Ar), 127,3 (CH Ar), 129,9 (CH Ar), 131,2 (C Ar), 136,0 (C Ar), 151,2 (=CN), 152,0 (=CN), 158,5 (C=O).

#### Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальную активность соединений изучали по методу “диффузия в агаре” [21] при бактериаль-

ной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209р, 1) и грамотрицательные палочки *Shigella Flexneri* 6858 (*Sh. Flexneri* 6858) и *Escherichia coli* 0 – 55 (*E. coli* 0 – 55). Растворы соединений готовили в ДМСО в разведении 1:20. В чашках Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили растворы веществ в объеме 0,1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (*d*, мм) зон отсутствия роста микробов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37 °С. Опыты повторяли не менее 3 раз. В аналогичных условиях эксперимента в качестве контроля использовали препарат фуразолидон (производство “ОАО Борисовский завод медицинских препаратов” Республика Беларусь, Борисово).

Противоопухолевые свойства соединений изучали на модели перевиваемой опухоли мышей асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) согласно [22]. Предварительно в острых опытах определяли максимально переносимые дозы (МПД), а исходя из них вычисляли терапевтические дозы веществ. Соединения вводили животным внутрибрюшинно в виде взвеси в 1 % растворе крахмального клейстера спустя 24 ч после перевивки опухоли ежедневно в течение 6 дней в дозах 1/2 от МПД. Контрольные животные в те же сроки эксперимента получали эквивалентный объем растворителя. Через 24 ч после последней инъекции животных забивали, определяли терапевтический эффект по проценту торможения развития опухолевого асцита согласно общеизвестной формуле [22]. Всего в опытах использовали 180 белых беспородных мышей с исходной массой 20 – 24 г.

Статистическую обработку результатов проводили методом Стьюдента — Фишера.

Из приведенных в табл. 3 данных следует, что исследованные соединения, за исключением III, VII и XXI, обладают слабым или умеренным антибактериальным действием. При этом большинство из них проявляет несколько большую активность в отношении грамположительных микроорганизмов. Относительно эффективными среди исследованных веществ оказались дигидронафталины II и IX, дигидробензохиназолины XV, XVI, XVIII и XX, которые подавляли рост *Staphylococcus aureus* 209р и 1 в зоне диаметром 15 – 18,5 мм (табл. 3).

Только тиоурониевая соль XIII проявила умеренную активность как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов ( $d = 15 – 20$  мм). Сравнительная оценка полученных данных свидетельствует, что изученные соединения по активности заметно уступают препарату сравнения фуразолидону ( $d = 24 – 25$  мм).

В химиотерапевтических экспериментах  $\beta$ -аминотрифторметил и полученное на его основе производное IV проявили слабое терапевтическое действие в отношении АКЭ (ингибирование роста опухоли на 30 – 34 %,  $p = 0,05$ ), в то время как другие основания Шиффа V – VII практически были лишены активности. В от-

личие от карбонитрила **II**, ацетамид **VIII** обладал умеренным противоопухолевым действием (57 %,  $p < 0,05$ ), однако в результате его циклизации в хлорметилбензохиноазолин **XII** наблюдалось снижение активности до 31 % ( $p = 0,05$ ). Среди полученных бензохиноазолинов на основе **XII** относительно активной оказалась тиоурониевая соль **XIII** (торможение роста опухоли на 56 %,  $p < 0,05$ ). В этих условиях 2-аминометилпроизводные **XVIII–XXI** проявили слабое терапевтическое действие (31 – 37 %,  $p \leq 0,05$ ), а аналоги **XIV** и **XXIV** вовсе были лишены активности.

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлен ряд производных дигидронафталина и дигидробензохиноазолина, которые обладают одновременно как антибактериальной, так и противоопухолевой активностью.

Биологические эксперименты проведены в полном соответствии с Европейской конвенцией и директивами Европейского парламента по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg. No. 123. 18.03.1986. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes).

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН МОН РА (грант 18RF-083) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-53-05019) в рамках совместных научных программ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. A. Wissner, M. Floyd, B. D. Johnson, et al., *J. Med. Chem.*, **48**(24), 7560 – 7581 (2005).
2. M. Kidwai, D. Bhatnagarom, R. Kumаром, et al., *Chem. Pharm. Bul.*, (Tokyo), **58**(10), 1320 – 1323 (2010).

3. S. Eathiraj, R. Palma, M. Hirschi, et al., *J. Biol. Chem.*, **286**, 20677 – 20687 (2011).
4. I. Sovadinová, L. Bláha, J. Janošek, et al., *Environmental Toxicol. Chem.*, **25**(5), 1291 – 1297(2006).
5. J. L. Liang, S. E. Papom, Y. Kwon, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **20**(16), 4962 – 4967 (2012).
6. P. Selvam, N. Murugesh, M. Chandramohan, et al., *Ind. J. Pharm. Sci.*, **72**(6), 806 – 809 (2010).
7. C. Brullo, M. Rocca, P. Fossa, E. Cichero, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **22**, 1125 – 1129 (2012).
8. R. Gupta, R. P. Chaudhary, *Phosphorus, Sulfur Silicon*, **187**(6), 735 – 742 (2012).
9. N. Chidananda, B. Poojapy, V. Sumangala, et al., *Ind. J. Het. Chem.*, **20**, 337 – 342 (2011).
10. N. Sati, S. Kumar, M. S. M. Rawat, et al., *Ind. J. Pharm. Sci.*, **71**(5), 572 – 575(2009).
11. A.-G. E. Amr, H. H. Sayed, M. M. Abdulla, et al., *Arch. Pharmazie*, **338**(9), 433 – 440(2005).
12. H. Ohtomo, T. Tagata, K. Sasaki, et al., *Tetrahedron*, **63**(51), 12541 – 12546 (2007).
13. H. K. Maurya, R. Vema, S. Alam, et al., *Bioorg. Med. Chem. letters*, **23**(21), 5844 – 5849 (2013).
14. А. И. Маркосян, С. А. Габриелян, Г. А. Паносян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **42**(2), 6 – 9 (2008).
15. А. И. Маркосян, С. В. Диланян, Р. С. Сукасян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **42**(3), 16 – 19 (2008).
16. А. И. Маркосян, С. В. Диланян, Ф. Г. Арсенян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(3), 3 – 5 (2010).
17. А. И. Маркосян, С. В. Диланян, С. А. Габриелян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(7), 14 – 16 (2010).
18. А. И. Маркосян, С. А. Габриелян, Ф. Г. Арсенян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(8), 3 – 6 (2010).
19. А. И. Маркосян, С. А. Габриелян, Ф. Г. Арсенян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(8), 7 – 10 (2010).
20. А. И. Маркосян, С. А. Габриелян, Ф. Г. Арсенян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **48**(12), 15 – 18 (2014).
21. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, Москва (2012), с. 509 – 524.
22. З. П. Софьина, А. Б. Сыркин, А. Голдин и др., *Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).

Поступила 06.11.15

## SYNTHESIS, ANTICANCER AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF DIHYDRONAPHTHALENE AND DIHYDROBENZO[*h*]QUINAZOLINE

A. I. Markosyan<sup>1\*</sup>, K. K. Hayrapetyan<sup>1</sup>, S. H. Gabrielyan<sup>1</sup>, S. S. Mamyanyan<sup>1</sup>, V. Z. Shirinyan<sup>2</sup>, A. V. Zakharov<sup>2</sup>, F. H. Arsenyan<sup>1</sup>, J. A. Avakimyan<sup>1</sup>, and H. M. Stepanyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, 375014 Armenia

<sup>2</sup> N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

\* e-mail: ashot@markosyan.am

A method for the synthesis of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile (b-aminonitrile) was developed and used to obtain a series of Schiff bases, thioureido- and chloroacetamido derivatives of b-aminonitrile. The latter was cyclized into 5,5-dimethyl-2-chloromethyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazoline-4(3*H*)-one, from which some 2-sulfanylmethyl and 2-aminomethyl derivatives were synthesized. In the presence of sodium cyanide or potassium hydroxide, chloromethylbenzo[*h*]quinazoline forms a fused-connection seven-membered heterocyclic compound 1,1,11,11-tetramethyl-1,2,11,12-tetrahydropyrazine[2,1-*b*:5,4-*b'*]di(benzo[*h*]quinazoline)-10,16(8H,18H)-dione. The antitumor properties of the synthesized compounds were studied on the Ehrlich ascites carcinoma model, and their antibacterial properties were assessed using the agar diffusion method.

**Keywords:** cyclization; aminonitrile; benzo[*h*]quinazoline; anticancer activity; antibacterial activity.