

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРЕВРАЩЕНИЙ 5,5-ДИМЕТИЛ-3-(2-МЕТИЛАЛЛИЛ)-2-ТИОКСО-2,3,5,6-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИН-4(1*H*)-ОНА. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2024 г. А. И. Маркосян^{1,*}, А. С. Айвазян¹, С. А. Габриелян¹, М. Ю. Дангян¹,
Дж. А. Авакимян¹, Ф. Г. Арсенян¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения, Ереван, 0014 Армения
*e-mail: ashot@markosyan.am

Поступило в редакцию 22 февраля 2024 г.

После доработки 8 апреля 2024 г.

Принято к печати 10 апреля 2024 г.

На основе этил-1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата (аминоэфир) разработан метод синтеза 5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она. Алкилирование последнего галогенидами различного строения в щелочной среде привело к получению 2-алкилсульфанил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-онов. Конденсацией тиоксобензохиназолина с гидразингидратом синтезирован 2-гидразинил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он, однако аналогичные реакции с 2-этаноламином и 3-пропанол-амином протекают аномально с образованием 2-(2-гидроксиэтил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она и 2-(3-гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она соответственно. Взаимодействие указанного тиоксобензохиназолина с бензиламином протекает с внутримолекулярной циклизацией с образованием 6,6,10,10-тетраметил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7(6*H*)-она. Изучены антибактериальные свойства синтезированных соединений. Установлено, что изученные соединения обладают антибактериальной активностью.

Ключевые слова: конденсация, тиоксобензохиназолин, внутримолекулярная циклизация, сульфанил-производные, алкилирование, антибактериальная активность

DOI: 10.31857/S0044460X24030083, **EDN:** FYVFM1

ВВЕДЕНИЕ

Производные бензо[*h*]хиназолина проявляют противоопухолевые, антибактериальные, противогрибковые, противовирусные, психотропные и другие полезные свойства [1–18]. Сведения о 3-замещенных 5,5-диметил-бензо[*h*]хиназолинах ограничиваются нашими работами, результаты которых указывают на перспективность исследований в этой области [19–24]. В представленной работе приводятся

данные о синтезе, некоторых превращениях и антибактериальной активности 5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилат (аминоэфир) [19] в среде этанола введен во взаимодействие с 2-метилаллилотиоциана-

том. При проведении реакции в течение 18–20 ч образовавшаяся тиомочевина **2** уже в условиях реакции частично циклизуется в 5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]-хиназолин-4(1*H*)-он **3** (в соотношении 1:1). Для повышения выхода соединения **3** реакционную смесь обрабатывали раствором едкого кали, что приводило к получению тиоксобензохиназолина **3** с выходом 38%. Алкилированием тиоксобензохиназолина **3** в присутствии едкого кали галогенидами различного строения в среде абсолютного этанола синтезированы 2-алкилсульфанил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-оны **4–11** (схема 1).

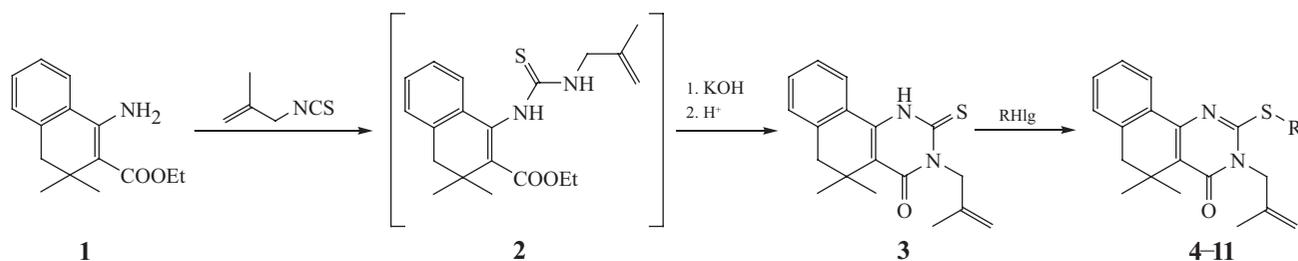
Взаимодействие тиоксобензохиназолина **3** с аминосоединениями в избытке гидразина завершается в течение 4 ч образованием 2-гидразинил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-она **12** с выходом 88% (схема 2). Аналогичные реакции тиоксобензохиназолина **3** с 2-этаноломином и 3-пропаноламином при температуре кипения последних протекали аномально. Вместо ожидаемых 2-(2-гидроксиэтил)амино-3-(2-метилаллил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-она и 2-(3-гидроксипропил)амино-3-(2-метилаллил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-она были получены продукты расщепления – 2-(2-гидроксиэтил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-он **13** без 2-метилаллильных групп. Соединение **13** нами было получено также ранее конденсацией 5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]-хиназолин-4(1*H*)-она с 2-этаноломином [20], 2-(3-гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-он **14**

получен в настоящей работе впервые. В результате взаимодействия соединения **3** с избытком бензиламина при температуре кипения последнего вместо ожидаемого 2-бензиламино-3-(2-метилаллил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]-хиназолин-4(3*H*)-она был получен продукт внутримолекулярной циклизации исходного тиоксобензохиназолина – 6,6,10,10-тетраметил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]-тиазоло[2,3-*b*]-хиназолин-7(6*H*)-он **15** (схема 2). В масс-спектре соединения **15** масса молекулярного иона соответствует рассчитанному.

Первой общей стадией всех превращений, очевидно, является присоединение амина по связи C=N тиольного таутомера соединения **3**. Дальнейшие превращения аддукта определяются природой заместителя у атома азота: для гидразина – это замещение тиольной группы, для аддукта с бензиламином с наиболее основным атомом азота N¹ – это внутримолекулярная циклизация с последующим отщеплением бензиламина, выступающего как катализатор, для аддуктов с алканоламинами, в которых возможен перенос протона от гидроксила на атом азота N¹, реализуется перестройка с последующим разрывом связей C–S и C–N¹ и отщеплением тиоизобутиральдегида или продуктов его распада и, после таутомеризации, образованием продуктов **13** и **14** (схема 3).

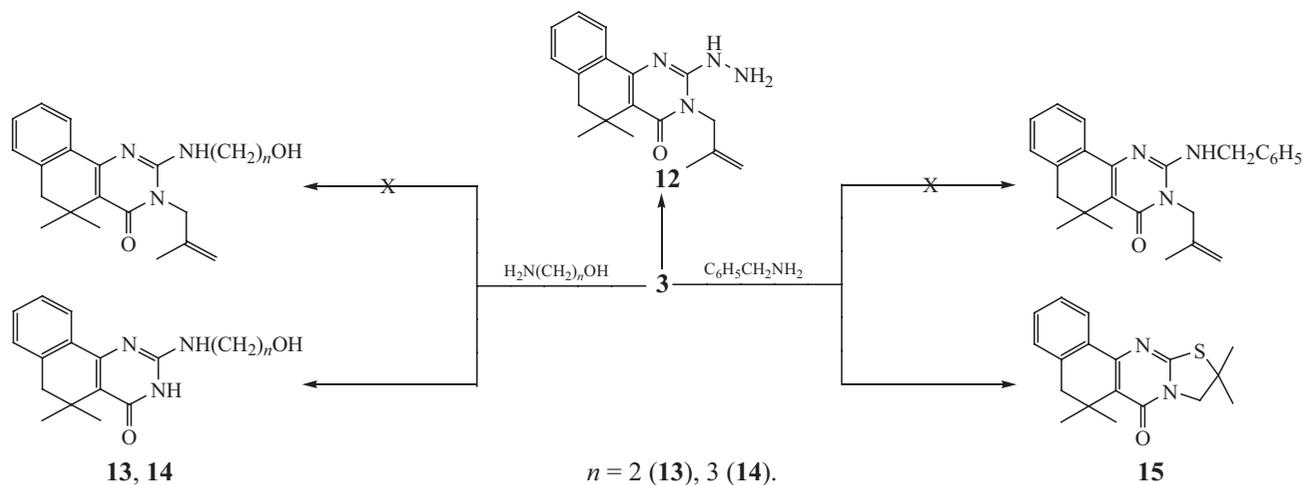
Антибактериальную активность соединений **3–14** изучали методом «диффузия в агаре» при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [25]. В опытах использовали грамположительные (*Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) и грамотрицательные штаммы (*Sh. flexneri* 6858, *E. coli* 0-55). В чашках Петри с

Схема 1.



R = CH₃ (**4**), C₂H₅ (**5**), C₃H₇ (**6**), *i*-C₃H₇ (**7**), CH₂=CHCH₂ (**8**), C₄H₉ (**9**), C₆H₅CH₂ (**10**), 4-CH₃C₆H₄CH₂ (**11**).

Схема 2.



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°C. В качестве положительного

контроля использовали высокоэффективный в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов синтетический препарат фуразолидон. Опыты повторяли не менее трех раз.

Данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о том, что в отношении грамположительных

Схема 3.

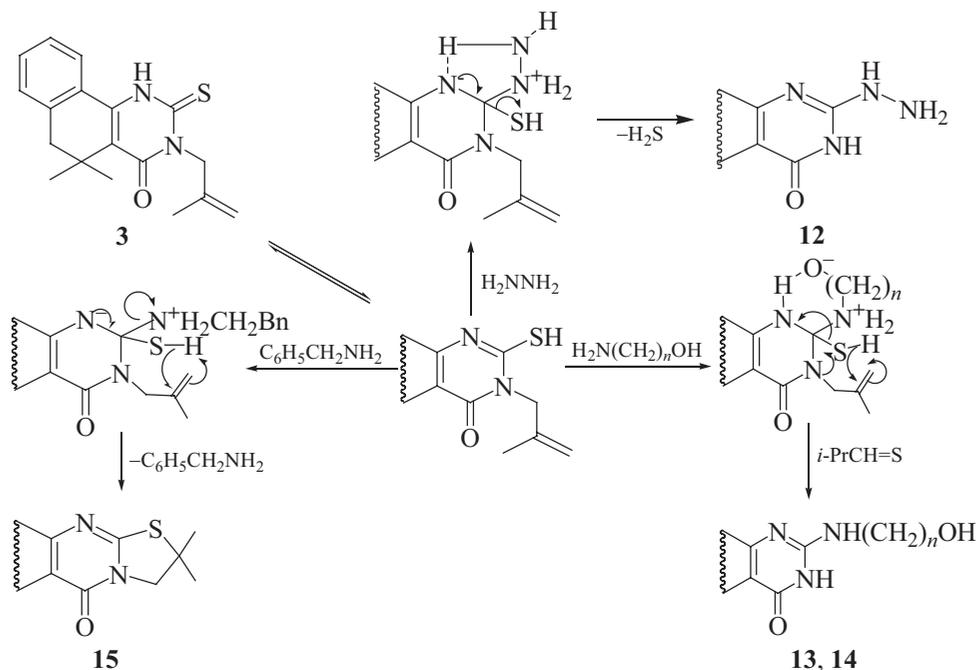


Таблица 1. Антибактериальная активность соединений 3–14.

Соединение	<i>d</i> , мм			
	<i>St. aureus</i> 209 p	<i>B. subtilis</i> ATCC-6633	<i>Sh. flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55
3	16.3±0.8	11.2±0.6	15.4±0.6	14.2±0.7
4	12.2±0.4	14.1±0.4	10.2±0.5	15.6±0.5
5	10.1±0.6	15.4±1.0	0	15.2±0.8
6	10.3±0.4	10.2±0.5	0	14.4±0.8
7	0	0	0	0
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	12.2±0.7	15.1±0.8	13.1±0.4	15.3±0.5
11	10.3±0.5	14.7±0.6	10.5±0.7	14.5±0.7
12	18.3±1.1	22.4±0.8	18.2±0.4	20.6±1.2
13	15.1±0.8	20.3±1.0	12.3±0.6	15.3±0.4
14	17.4±0.6	25.1±1.1	20.6±0.9	20.2±1.0
Фуразолидон	24.6±1.2	24.2±0.9	24.4±1.0	24.7±1.1

штаммов выраженное ($d = 20.3–25.1$ мм) или умеренное ($d = 15.1–18.3$ мм) антибактериальное действие, близкое к активности контрольного препарата фуразолидона ($d = 24.2–24.7$ мм), проявляют гидразинопроизводное **12** и аминопроизводные **13**, **14**. Остальные соединения оказывали умеренное действие лишь на отдельных штаммах, при этом сохранив слабую активность ($d = 10.1–12.2$ мм) в отношении других моделей. В случае грамотрицательных штаммов аминопроизводные **13**, **14** также обладали выраженной антибактериальной активностью ($d = 20.2$ и 20.6 мм). Другие аналоги оказали умеренное действие ($d = 14.2–15.6$ мм) на штамм *E. coli* и слабое ($d = 10.2–13.1$ мм) в опытах с *Sh. flexneri*. Практически неэффективными в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных штаммов оказались соединения **7–9**.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработан метод синтеза 5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она (тиоксохиназолин), который конденсацией с галогенидами различного строения был переведен в соответствующие 2-алкилсульфанилпроизводные. Изучены реакции тиоксохиназолина с гидразингидратом, 2-этанол-амином и 3-пропаноламином. В первом случае

происходит образование 2-гидразинопроизводного с сохранением метилаллильной группировки, в то время как реакция с аминокананолами происходит аномально с расщеплением метилаллильной группы. Реакция указанного тиоксохиназолина с бензиламином также протекает аномально: вместо образования 2-бензильного производного происходит циклизация подобно правилу Марковникова. Среди синтезированных соединений выявлены отдельные производные с выраженным антибактериальным действием, близким к активности препарата сравнения фуразолидона, что указывает на целесообразность продолжения поиска в данном ряду.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре FT-IR NEXUS в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H (300 МГц) и ^{13}C (75 МГц) зарегистрированы на приборе Varian Mercury-300 в ДМСО- d_6 - CCl_4 (1:3), внутренний стандарт – ТМС или ГМДС. Масс-спектр снят на приборе Waters Xevo G3 QTOF. ТСХ проведена на пластинках Silufol^R, проявитель – пары иода. Элементный анализ выполнен методами Дюма–Прегля при помощи сжигания (N), Коршун–Климовой при помощи сжигания и взвешивания (C, H) и Абрамяна при помощи сжигания и титрования (Cl, S).

5,5-Диметил-3-(2-метилаллил)-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-он (3). Смесь 36.80 г (150 ммоль) этил-1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата [19], 150 мл этанола и 17.0 г (150 ммоль) 2-метилаллилотиоцианата кипятили в течение 20 ч. К реакционной смеси добавляли раствор 16.8 г (300 ммоль) гидроксида калия в 70 мл воды и кипятили еще 4 ч. После охлаждения смесь подкисляли 10%-ной соляной кислотой до pH = 3.0–3.5. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Выход 18.0 г (38%), т. пл. 185–187°C, R_f 0.57 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=C, Ar), 1681 (C=O), 3195 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.27 с (6H, 5-Me), 1.81–1.82 м (3H, CH_3), 2.74 с (2H, 6- CH_2), 4.58–4.60 м (1H, = CH_2), 4.76–4.78 м (1H, = CH_2), 4.91–4.93 м (2H, NCH_2), 7.18–7.22 м (1H, Ar), 7.26–7.40 м (2H, Ar), 7.96–8.00 м (1H, Ar), 12.06 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 20.4 (CH_3), 25.1 (5-Me), 32.6 (C^5), 44.3 (6- CH_2), 49.7 (NCH_2), 109.2 (=CH₂), 116.6, 124.7 (CH), 125.1, 126.1 (CH), 127.7 (CH), 130.4 (CH), 136.5, 138.1, 142.6, 158.5 (CO), 175.8 (CS). Найдено, %: C 69.03; H 6.58; N 8.82; S 10.42. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 69.20; H 6.45; N 8.97; S 10.26.

5,5-Диметил-3-(2-метилаллил)-2-метилсульфанил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (4). Смесь 2.18 г (7 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **3**, 0.45 г (8 ммоль) гидроксида калия, 30 мл абс. этанола кипятили 10 мин, затем добавляли 1.14 г (8 ммоль) метилиодида и продолжали кипячение еще 12 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 20 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из этанола и сушили на воздухе. Выход 1.9 г (83%), т. пл. 132–133°C, R_f 0.66 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1603 (C=C, Ar), 1655 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34 с (6H, 5-Me), 1.79–1.81 м (3H, CH_3), 2.66 с (3H, SCH_3), 2.76 с (2H, 6- CH_2), 4.55–4.59 м (2H, NCH_2), 4.62–4.65 м (1H, = CH_2), 4.85–4.88 м (1H, = CH_2), 7.11–7.16 м (1H, Ar), 7.22–7.33 м (2H, Ar), 8.06–8.11 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.2 (SCH_3), 19.8 (CH_3), 25.6 (5-Me), 32.9 (C^5), 44.1 (6- CH_2), 47.6 (NCH_2), 110.7 (=CH₂), 120.1, 124.8 (CH), 125.9 (CH), 127.2 (CH), 129.6 (CH), 131.7, 136.3, 137.8, 150.7, 159.2 (CO), 159.7 (CS). Найдено, %: C 69.77; H 6.93;

N 8.44; S 9.97. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 69.90; H 6.79; N 8.58; S 9.82.

5,5-Диметил-3-(2-метилаллил)-2-этилсульфанил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (5) синтезировали аналогично, используя 1.092 г (8 ммоль) иодистого этила. Выход 1.9 г (80%), т. пл. 82–83°C (EtOH), R_f 0.64 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C, Ar), 1664 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34 с (6H, 5-Me), 1.47 т (3H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 1.79–1.81 м (3H, CH_3), 2.77 с (2H, 6- CH_2), 3.29 к (2H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 4.53–4.57 м (2H, NCH_2), 4.60–4.63 м (1H, = CH_2), 4.84–4.87 м (1H, = CH_2), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.22–7.33 м (2H, Ar), 8.01–8.06 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 13.7 (SCH_2CH_3), 19.8 (CH_3), 25.6 (5-Me), 25.7 (SCH_2), 32.9 (C^5), 44.2 (6- CH_2), 47.6 (NCH_2), 110.5 (=CH₂), 120.2, 124.6 (CH), 125.9 (CH), 127.3 (CH), 129.5 (CH), 131.7, 136.3, 137.7, 150.7, 158.8 (CO), 159.8 (CS). Найдено, %: C 70.66; H 7.26; N 8.08; S 9.55. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 70.55; H 7.10; N 8.23; S 9.42.

5,5-Диметил-3-(2-метилаллил)-2-пропилсульфанил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (6) синтезировали аналогично, используя 0.92 г (7.5 ммоль) пропилбромиды. Выход 2.2 г (89%), т. пл. 88–89°C (EtOH), R_f 0.64 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1604 (C=C, Ar), 1668 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.09 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 1.33 с (6H, 5-Me), 1.79–1.81 м (3H, CH_3), 1.84 т (2H, SCH_2CH_2 , J 7.1 Гц), 2.76 с (2H, 6- CH_2), 3.26 т (2H, SCH_2 , J 7.1 Гц), 4.55–4.58 м (2H, NCH_2), 4.60–4.62 м (1H, = CH_2), 4.84–4.87 м (1H, = CH_2), 7.12–7.16 м (1H, Ar), 7.22–7.33 м (2H, Ar), 8.00–8.04 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 12.9 (CH_2CH_3), 19.8 (CH_2), 21.7 (CH_3), 25.6 (5-Me), 32.9 (C^5), 33.2 8 (CH_2), 44.2 (6- CH_2), 47.6 (NCH_2), 110.5 (=CH₂), 120.2, 124.5 (CH), 125.9 (CH), 127.3 (CH), 129.5 (CH), 131.7, 136.3, 137.8, 150.7, 158.8 (CO), 159.8 (CS). Найдено, %: C 71.01; H 7.53; N 7.74; S 9.16. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 71.15; H 7.39; N 7.90; S 9.04.

5,5-Диметил-2-изопропилсульфанил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (7) синтезировали аналогично, используя 0.92 г (7.5 ммоль) изопропилбромиды. Выход 2.0 г (81%), т. пл. 105–106°C (EtOH), R_f 0.68 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1603 (C=C, Ar), 1661 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33 с (6H, 5-Me), 1.50 д (6H, CH_3 , J 6.9), 1.79–1.81 м (3H, CH_3), 2.77

с (2H, 6-CH₂), 4.13 с (1H, SCH, *J* 6.9 Гц), 4.55–4.59 м (2H, NCH₂), 4.62–4.65 м (1H, =CH₂), 4.85–4.88 м (1H, =CH₂), 7.11–7.16 м (1H, Ar), 7.22–7.33 м (2H, Ar), 8.06–8.11 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 19.9 (CH₂), 22.2 [CH(C₂H₅)₂], 25.6 (5-Me), 32.9 (C⁵), 37.0 (SCH), 44.2 (6-CH₂), 47.6 (NCH₂), 110.4(=CH₂), 120.2, 124.5 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (CH), 129.5 (CH), 131.7, 136.3, 137.7, 150.8, 158.8 (CO), 159.7 (CS). Найдено, %: С 71.29; Н 7.55; N 7.74; S 9.21. C₂₁H₂₆N₂OS. Вычислено, %: С 71.15; Н 7.39; N 7.90; S 9.04.

2-Аллилсульфанил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (8) синтезировали аналогично, используя 0.85 г (7 ммоль) аллилбромид. Выход 2.1 г (85%), т. пл. 94–95°C (EtOH), *R*_f 0.60 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1600 (C=C, Ar), 1661 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.34 с (6H, 5-Me), 1.79–1.81 м (3H, CH₃), 2.77 с (2H, 6-CH₂), 3.96 д. т (2H, SCH₂, *J* 6.9, 1.1 Гц), 4.55–4.58 м (2H, NCH₂), 4.61–4.63 м (1H, =CH₂), 4.85–4.88 м (1H, =CH₂), 5.17 д. д. т (1H, CH=CH₂, *J* 10.1, 1.4, 1.1 Гц), 5.36 д. д. т (1H, CH=CH₂, *J* 17.0, 1.4, 1.1 Гц), 6.00 д. д. т (1H, =CH, *J* 17.0, 10.1, 6.9 Гц), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.23–7.34 м (2H, Ar), 8.02–8.06 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 19.8 (CH₃), 25.5 (5-Me), 32.9 (C⁵), 34.0 (SCH₂), 44.1 (6-CH₂), 47.7 (NCH₂), 110.6(=CH₂), 118.1 (CH=C₂H₅), 120.3, 124.7 (CH), 126.0(CH), 127.3 (CH), 129.6 (CH), 131.6, 132.2 (=CH), 136.3, 137.7, 150.7, 158.2 (CO), 159.7 (CS). Найдено, %: С 71.42; Н 6.99; N 7.82; S 9.22. C₂₁H₂₄N₂OS. Вычислено, %: С 71.55; Н 6.86; N 7.95; S 9.10.

2-Бутилсульфанил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (9) синтезировали аналогично, используя 0.96 г (7 ммоль) бутилбромид. Выход 2.3 г (89%), т. пл. 89–90°C (EtOH), *R*_f 0.59 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1603 (C=C, Ar), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.99 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.33 с (6H, 5-Me), 1.46–1.58 м (2H, CH₂CH₃), 1.74–1.84 м (2H, SCH₂CH₂), 1.79–1.81 м (3H, CH₃), 2.77 с (2H, 6-CH₂), 3.28 т (2H, SCH₂, *J* 7.2 Гц), 4.55–4.57 м (2H, NCH₂), 4.60–4.62 м (1H, =CH₂), 4.84–4.86 м (1H, =CH₂), 7.12–7.16 м (1H, Ar), 7.22–7.33 м (2H, Ar), 8.00–8.04 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 3.2 (CH₂CH₃), 19.9 (CH₂), 21.4 (CH₃), 25.6 (5-Me), 30.3 (CH₂), 31.0 (CH₂), 32.9 (C⁵), 44.2 (6-CH₂), 47.6 (NCH₂),

110.5 (=CH₂), 120.2, 124.6 (CH), 125.9 (CH), 127.3 (CH), 129.5 (CH), 131.7, 136.3, 137.8, 150.7, 158.9 (CO), 159.8 (CS). Найдено, %: С 71.86; Н 7.53; N 7.48; S 8.87. C₂₂H₂₈N₂OS. Вычислено, %: С 71.70; Н 7.66; N 7.60; S 8.70.

2-Бензилсульфанил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (10) синтезировали аналогично, используя 0.89 г (7 ммоль) бензилхлорида. Выход 2.3 г (82%), т. пл. 109–110°C (EtOH), *R*_f 0.55 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1603 (C=C, Ar), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.35 с (6H, 5-Me), 1.78–1.80 м (3H, CH₃), 2.78 м (2H, 6-CH₂), 4.56 с (2H, SCH₂), 4.55–4.57 м (2H, NCH₂), 4.61–4.63 м (1H, =CH₂), 4.84–4.87 м (1H, =CH₂), 7.13–7.17 м (1H, Ar), 7.21–7.34 м (5H, Ar), 7.38–7.42 м (2H, Ar), 8.05–8.09 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 19.8 (CH₃), 25.6 (5-Me), 32.9 (C⁵), 35.8 (SCH₂), 44.1 (6-CH₂), 47.7 (NCH₂), 110.6 (=CH₂), 120.5, 124.8 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (CH), 128.0 (2CH), 128.5 (2CH), 129.6 (CH), 131.6, 135.5, 136.3, 137.7, 150.7, 158.6 (CO), 159.7 (CS). Найдено, %: С 74.43; Н 6.67; N 6.81; S 7.84. C₂₅H₂₆N₂OS. Вычислено, %: С 74.59; Н 6.51; N 6.96; S 7.97.

5,5-Диметил-3-(2-метилаллил)-2-[(4-метилбензил)сульфанил]-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (11) синтезировали аналогично, используя 0.98 г (7 ммоль) 4-метилбензилхлорида. Выход 2.5 г (86%), т. пл. 148–149°C (BuOH), *R*_f 0.62 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1604 (C=C, Ar), 1668 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.34 с (6H, 5-Me), 1.77–1.79 м (3H, CH₃), 2.33 с (3H, C₆H₄CH₃), 2.78 с, (2H, 6-CH₂), 4.51 с (2H, SCH₂), 4.54–4.56 м (2H, NCH₂), 4.60–4.62 м (1H, =CH₂), 4.84–4.86 м (1H, =CH₂), 7.03–7.11 м (2H, Ar), 7.13–7.17 м (1H, Ar), 7.23–7.34 м (4H, Ar), 8.06–8.10 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 19.8 (CH₃), 20.5 (C₆H₅CH₃), 25.5 (5-Me), 32.9 (C⁵), 35.6 (SCH₂), 44.1 (6-CH₂), 47.7 (NCH₂), 110.6 (=CH₂), 120.4, 124.8 (CH), 126.0 (CH), 127.3 (CH), 128.5 (2CH), 128.6 (2CH), 129.6 (CH), 131.6, 132.3, 136.2, 136.3, 137.7, 150.7, 158.7 (CO), 159.7 (CS). Найдено, %: С 74.83; Н 6.61; N 6.86; S 7.69. C₂₆H₂₈N₂OS. Вычислено, %: С 74.96; Н 6.77; N 6.72; S 7.70.

2-Гидразинил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (12). Смесь 10.0 г (30 ммоль) тиоксобензохиназолина **3** и 50 мл

гидразингидрата кипятили 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и прибавляли 100 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, затем этанолом и сушили на воздухе. Выход 8.2 г (88%), т. пл. 214–216°C, R_f 0.51 (метанол–бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1604 (C=C, Ar), 1631 (C=N), 1663 (C=O), 3150–3330 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.30 с (6H, 5-Me), 1.76–1.78 м (3H, CH₃), 2.72 с (2H, 6-CH₂), 4.21 уш. с (2H, NH₂), 4.47–4.51 м (1H, =CH₂), 4.76–4.79 м (1H, =CH₂), 7.08–7.13 м (1H, Ar), 7.20–7.29 м (2H, Ar), 7.8 уш. с (1H, NH), 8.11–8.17 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 19.8 (CH₃), 26.1 (5-Me₂), 32.7 (C⁵), 43.7 (NCH₂), 44.7 (6-CH₂), 109.3 (=CH₂), 114.3, 125.0 (CH), 125.6 (CH), 127.0 (CH), 129.0 (CH), 132.6, 136.5, 138.8, 151.6, 153.9, 160.3 (CO). Найдено, %: C 69.79; H 7.02; N 18.21. C₁₈H₂₂N₄O. Вычислено, %: C 69.65; H 7.14; N 18.05.

2-(2-Гидроксиэтиламино)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (13). Смесь 3.12 г (10 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина и 15 мл аминоэтанола кипятили в течение 20 ч, затем добавляли 100 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 60%-ного этанола. Выход 1.5 г (44%), т. пл. 169–170°C, R_f 0.68 (хлороформ–метанол, 6:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610 (C=C, Ar), 1635 (C=N), 1660 (C=O), 3200–3400 (OH, NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.28 с (6H, 5-Me), 2.66 с (2H, 6-CH₂), 3.49 д. т (2H, NHCH₂CH₂OH, *J* 5.3, 5.0 Гц), 3.62 т (2H, NHCH₂CH₂OH, *J* 5.0 Гц), 4.64 уш. с (1H, OH), 6.21 уш. т (1H, NHCH₂, *J* 5.3 Гц), 7.03–7.08 м (1H, Ar), 7.16–7.23 м (2H, Ar), 7.99–8.04 м (1H, Ar), 10.38 уш. с (1H, 3-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 26.4 (5-Me), 32.9 (C⁵), 42.8 (6-CH₂), 44.9 (NCH₂), 60.1 (OCH₂), 114.9, 125.2 (CH), 125.7 (CH), 127.1 (CH), 128.9 (CH), 133.0, 136.6, 152.6, 154.2, 162.1. Найдено, %: C 67.48; H 6.54; N 14.89. C₁₆H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: C 67.35; H 6.71; N 14.73.

2-(3-Гидроксипропил)амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (14) получали аналогично из 3.12 г (10 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **3** и 15 мл аминопропанола. Выход 1.6 г (54%), т. пл. 116–118°C, R_f 0.46 (хлороформ–метанол, 6:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1589 (C=C, Ar), 1637 (C=O), 3150–3400 (OH, NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.28 с (6H, 5-Me), 1.70–1.80 м (2H, CH₂), 2.66 с (2H, 6-CH₂), 3.47–3.57 м (4H, NCH₂ + OCH₂), 4.30 уш. с (1H, OH), 6.04 уш. т (1H, NHCH₂, *J* 5.6 Гц), 7.03–7.10 м

(1H, Ar), 7.16–7.23 м (2H, Ar), 7.99–8.05 м (1H, Ar), 10.37 уш. с (1H, 3-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 26.3 (5-Me), 31.8 (CH₂), 32.8 (C⁵), 37.2 (6-CH₂), 44.9 (NCH₂), 58.3 (OCH₂), 114.7, 125.1 (CH), 125.7 (CH), 126.9 (CH), 128.8 (CH), 133, 136.5, 152.5, 154.1, 162. Найдено, %: C 68.07; H 7.25; N 14.21. C₁₇H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: C 68.20; H 7.07; N 14.04.

6,6,10,10-Тетраметил-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*h*]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-7(6*H*)-он (15). Смесь 3.12 г (10 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **3** и 15 мл бензиламина кипятили 20 ч, затем охлаждали и добавляли 100 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из бутанола. Выход 2.2 г (71%), т. пл. 178–180°C, R_f 0.75 (этилацетат–бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1602 (C=C, Ar), 1638 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.34 с (6H, 5-Me), 1.69 с (6H, CH₃), 2.75 с (2H, 6-CH₂), 4.18 с (2H, NCH₂), 7.10–7.15 м (1H, Ar), 7.20–7.32 м (2H, Ar), 7.99–8.04 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 25.6 (5-Me), 28.3 (2CH₃), 32.9 (C⁵), 44.1 (6-CH₂), 49.6 (NCH₂), 60.3 (C), 120.8, 125.2 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (CH), 129.5 (CH), 131.4, 136.0, 153.2, 159.4, 161.1 (CO). Масс-спектр, *m/z*: 314.14 [M]⁺. Найдено, %: C 69.33; H 6.30; N 8.81; S 10.33. C₁₈H₂₀N₂OS. М 314.14. Вычислено, %: C 69.20; H 6.45; N 8.97; S 10.26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Маркосян Ашот Ишханович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6665-7118>

Айвазян Ани Сережаевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8384-7431>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке Республики Армения (проект № 21Т-1D061).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Chernyshev A.V., Metelisa A.V., Borodkin G.S.,*

- Fedik N.S., Dyablo O.V.* // *J. Org. Chem.* 2016. Vol. 81. N 13. P. 5574. doi 10.1021/acs.joc.6b00917
2. *Sahoo M., Jena L., Daf S., Kumar S.* // *Genomics Inform.* 2016. Vol. 14. N 3. P. 104. doi 10.5808/GI.2016.14.3.104
3. *Maurya H.K., Hasanain M., Singh S., Sarkar J., Dubey V., Shukla A., Luqman S., Khanc F., Gupta A.* // *RSC Adv.* 2016. Vol. 22 N 6. P. 18607. doi 10.1039/C5RA24429C
4. *Wu L., Zhang Ch.* // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. N 34. P. 287555. doi 10.1039/C6RA03323G
5. *Gomha S.M., Abbas E.M.H., Farghaly T.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2017. Vol. 54. P. 610. doi 10.1002/jhet.2632
6. *Keshari A.K., Singh A.K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S.* // *Drug Des. Devel. Ther.* 2017. Vol. 11. P. 1623. doi 10.2147/DDDT.S136692
7. *Ebied M.Y., Zagahary W.A., Amin K.M., Hammad Sh.F.* // *J. Adv. Pharm. Res.* 2017. Vol. 1 N 4. P. 216. doi 10.21608/aprh.2017.4043
8. *Keshari A.K., Singh A.K., Kumar U., Raj V., Rai A., Kumar P., Kumar D., Maity B., Nath S., Prakash A., Saha S.* // *Drug Des. Devel. Ther.* 2017. Vol. 11. P. 2981. doi 10.2147/DDDT.S143075
9. *Xin L., Chen Y., Rong W., Qin Y., Li X., Guan D.* // *Molecules.* 2018. Vol. 23 N 9. P. 2330. doi 10.3390/molecules23092330
10. *Roudbaraki S.J., Janghorban S., Ghashang M.* // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2019. Vol. 22 N 6. P. 422. doi 10.2174/1386207322666190617164617
11. *Nowak M., Fornal E., Kontek R., Sroczynski D., Józwiak A., Augustowska E., Warpas A., Adamczyk M., Malinowski Z.* // *Arkivoc.* 2018. P. 248. doi 10.24820/ark.5550190.p010.739
12. *Ramadan A., Kamel G., Awad N.E., Shokry A.A., Fayed H.M.* // *J. Herbmed. Pharmacol.* 2020. Vol. 9 N 4. P. 400. doi 10.34172/jhp.2020.50
13. *Pal A., Curtin J.F., Kinsella G.K.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. Vol. 31 N 1. P. 127672. doi 10.1016/j.bmcl.2020.127672
14. *Gauni B., Mehariya K., Shah A., Duggirala S.M.* // *Lett. Drug Design Discov.* 2021. Vol. 18. N 3. P. 222. doi 10.2174/1570180817999201013165656
15. *Bora D., Kaushal A., Shankaraiah N.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 215. N 5. P. 113263. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113263
16. *Luan M.Z., Zhang X.F., Yang Y., Meng Q.G., Hou G.G.* // *Bioorg. Chem.* 2023. Vol. 132. P. 106360. doi 10.1016/j.bioorg.2023.106360
17. *Constantine V., Milyutin N., Komogortsev A., Lichitsky B.V., Minyaev M.E., Melekhina V.G.* // *Beilstein J. Org. Chem.* 2023. Vol. 19. P. 778. doi 10.3762/bjoc.19.58
18. *Fang F., Xia J., Quan S., Chen S.* // *J. Org. Chem.* 2023. Vol. 88 N 20. P. 14697. doi 10.1021/acs.joc.3c01700
19. *Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А.* // *Хим. ж. Арм.* 2013. Т. 66. № 1. С. 110.
20. *Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А., Авакимян Дж. А.* // *Хим. ж. Арм.* 2013. Т. 66. № 2. С. 303.
21. *Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Шахбазян Г.Г., Арсенян Ф.Г.* // *Хим.-фарм. ж.* 2014. Т. 47. № 12. С. 29; *Markosyan A.I., Torshirsad N.M., Shahbazyan G.G., Arsenyan F.H.* // *Pharm. Chem. J.* 2014. Vol. 47. P. 651. doi 10.1007/s11094-014-1025-7
22. *Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // *Хим. ж. Арм.* 2018. Т. 71. № 3. С. 377.
23. *Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Ширинян В.З., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // *ЖОрХ.* 2018. Т. 54. С. 604; *Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.H., Shirinyan V.Z., Matyan S.S., Avakimyan J.A., Stepanyan H.M.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 54. P. 606. doi 10.1134/S1070428018040152
24. *Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Ширинян В.З., Захаров А.В., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.* // *Хим.-фарм. ж.* 2019. Т. 53. № 1. С. 17; *Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Gabrielyan S.A., Matyan S.S., Shirinyan V.Z., Zakharov A.V., Arsenyan F.H., Avakimyan J.A., Stepanyan H.M.* // *Pharm. Chem. J.* 2019. Vol. 53. N 1. P. 15. doi 10.1007/s11094-019-01948-7
25. *Миронов А.Н.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Медицина, 2012. С. 509.

Synthesis and Some Regularities of Transformations of 5,5-Dimethyl-3-(2-methylallyl)-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[*h*]quinazoline-4(1*H*)-one. Antibacterial Activity of the Obtained Compounds

A. I. Markosyan^{a,*}, A. S. Ayvazyan^a, S. H. Gabrielyan^a, M. Yu. Danghyan^a, J. A. Avakimyan^a, and F. H. Arsenyan^a

^a *Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

**e-mail: ashot@markosyan.am*

Received February 22, 2024; revised April 8, 2024; accepted April 10, 2024

Based on ethyl 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate (amino ester), a method for the synthesis of 5,5-dimethyl-3-(2-methylallyl)-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[*h*]quinazoline-4(1*H*)-one was developed. The latter was alkylated with halides of various structures, resulting in the production of 2-alkylsulfanyl-5,5-dimethyl-3-(2-methylallyl)-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazoline-4(3*H*)-ones. By condensation of thioxobenzoquinazoline with hydrazine hydrate, 2-hydrazinyl-5,5-dimethyl-3-(2-methylallyl)-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazoline-4(3*H*)-one was synthesized, but similar reactions with 2-ethanolamine and 3-propanolamine proceeded abnormally with the formation of 2-(2-hydroxyethyl)amino-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazoline-4(3*H*)-one and 2-(3-hydroxypropyl)amino-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazoline-4(3*H*)-one, respectively. The interaction of the indicated thioxobenzoquinazoline with benzylamine proceeds with intramolecular cyclization with the formation of 6,6,10,10-tetramethyl-9,10-dihydro-5*H*-benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazoline-7(6*H*)-one. The antibacterial properties of the synthesized compounds were studied. It was found that the studied compounds have antibacterial activity.

Keywords: condensation, thioxobenzoquinazoline, intramolecular cyclization, sulfanylsubstituted, alkylation, antibacterial activity