

**СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА  
3-АМИНО-5,5-ДИМЕТИЛ-5,6-ДИГИДРОБЕНЗО[h]  
ХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНА**

**А. И. МАРКОСЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН, Н. М. ТОРШИРЗАД,  
Дж. А. АВАКИМЯН и Г. М. СТЕПАНЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Институт тонкой органической химии имени А. Л. Мнджояна  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
Факс: (374-10) 285291 E-mail: markosyan@netsys.am

Поступило 12 XII 2013

На базе 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата синтезирован 3-амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он. Взаимодействием последнего с бензоилхлоридом, ацетоном, альдегидами и изотиоцианатами получены соответствующие амид, шиффовы основания и тиомочевины, а с метил- и фенилхлорформиатами – карбаматы. Конденсацией фенилкарбамата с первичными и вторичными аминами синтезированы – ди- и тризамещённые мочевины.

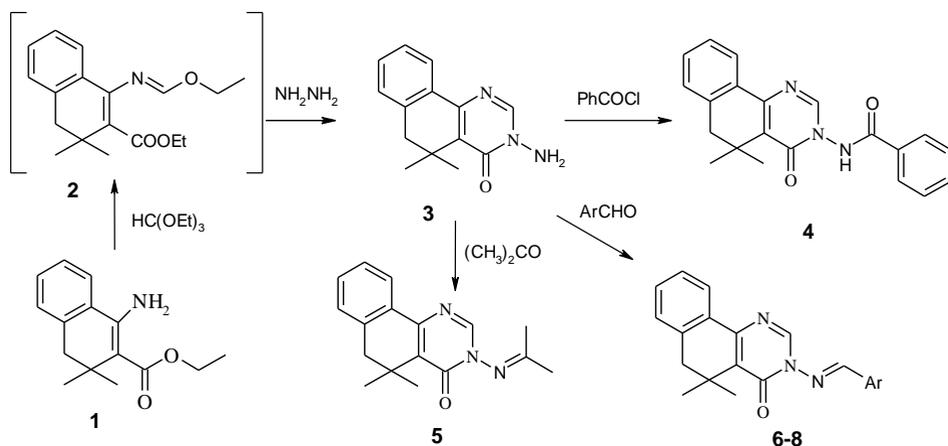
У некоторых из синтезированных соединений выявлена антибактериальная активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов.

Библ. ссылок 16.

Из литературных данных известно, что бензо[h]хиназолины обладают широким спектром физиологической активности [1-10]. Проведённые нами исследования показали их перспективность при поиске новых биологически активных соединений с антибактериальными свойствами [11-14]. В настоящем сообщении приводятся данные по синтезу, изучению их химических превращений и антибактериальных свойств 3-амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (3-аминохиназолин).

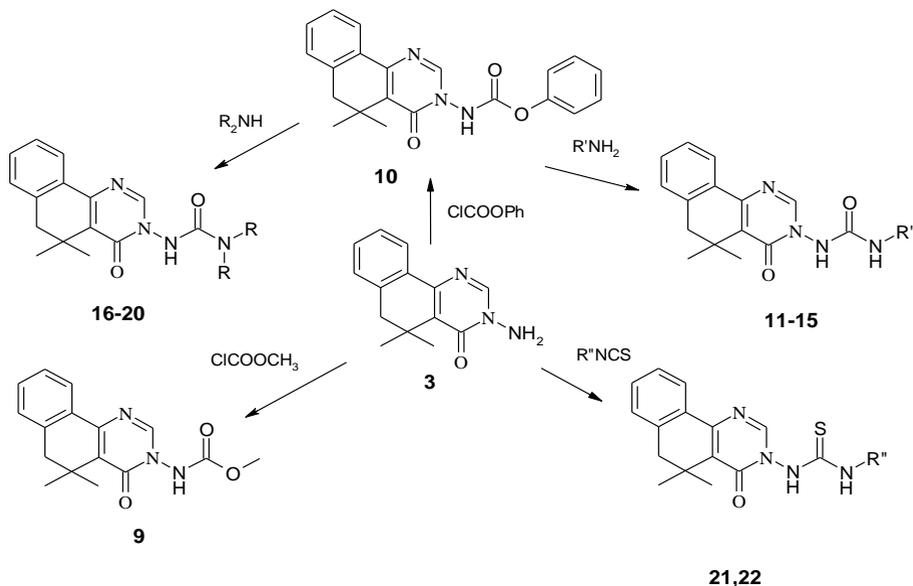
Синтез последнего проводился следующим образом: сначала 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилат (**1**) вводился во взаимодействие с ортомуравьиным эфиром, к полученному этоксимети-

леновому соединению **2** без выделения из реакционной среды добавлялся гидразингидрат. Выход 3-аминохиназолина **3** 53%. Изучены некоторые превращения аминосоединения **3**, в частности, взаимодействием с хлорангидридом бензойной кислоты получен N-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)бензамид (**4**), а с ацетоном, бензальдегидом, *n*-хлорбензальдегидом и *n*-бромбензальдегидом – основания Шиффа **5-8**.



$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$  (**6**);  $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (**7**);  $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (**8**).

С целью получения уреидопроизводных бензо[h]хиназолинового ряда аминосоединение **3** конденсацией с метил- и фенилхлорформатами переведено в (5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)метилкарбамат (**9**) и (5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)фенилкарбамат (**10**), соответственно. Исследования показали, что карбамат **9** при температуре кипения этанола не вступает в реакцию с аминами, в то время как фенилкарбамат **10** в указанных условиях взаимодействует с аммиаком и первичными аминами, образуя дизамещенные мочевины **11-15**. Взаимодействием карбамата **10** со вторичными аминами (диметиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, азепин) получены тризамещенные мочевины **16-20**. Осуществлено также взаимодействие 3-аминохиназолина **3** с этил- и бензилизотиоцианатами, приведшее к 1-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-3-этилтиомочевине (**21**) и 1-бензил-3-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)тиомочевине (**22**).



$\text{R}' = \text{H}$  (**11**);  $\text{R}' = \text{CH}_3$  (**12**);  $\text{R}' = i\text{-C}_3\text{H}_7$  (**13**);  $\text{R}' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (**14**);  $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (**15**);  $\text{R} = \text{CH}_3$  (**16**);  $\text{RR} = \text{пирролидино}$  (**17**);  $\text{RR} = \text{пиперидино}$  (**18**);  $\text{RR} = \text{морфолино}$  (**19**);  $\text{RR} = \text{азепино}$  (**20**);  $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$  (**21**);  $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (**22**).

Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений по методике [15] при бактериальной загрузке 20 млн бактериальных тел на 1 мл среды. В опытах использованы грамположительные стафилококки (*Staph. aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. dysenteriae* Flexneri 6858, *E. coli* 0-55). Растворы соединений готовили в ДМСО в разведении 1:20. Учёт результатов проводили по диаметру ( $d$ , мм) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения 0.1 мл раствора соединений после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C.

Исследования показали, что соединения **4**, **11**, **12**, **15**, **16**, **20**, **22** подавляют рост только грамотрицательных микробов в зоне диаметром 10-17 мм, а соединения **8**, **9** и **17** избирательно подавляют рост грамположительных микробов в зоне 10-20 мм. Соединения **3**, **5**, **17**, **18** подавляют рост как грамположительных, так и грамотрицательных микробов в зоне 10-20 мм.

Следует отметить, что исследованные соединения по активности уступают лекарственному препарату фуразолидону [16], использованному в качестве положительного контроля, для которого  $d = 24\text{-}25$  мм.

## Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на приборе "FT-IR NEXUS", спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – на спектрометре «Varian Mercury-300», внутренний стандарт – ТМС или ГМДС. Масс-спектры получены на спектрометре «MX-1321A» с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник. ТСХ проведена на пластинках «Silufol<sup>R</sup>», проявитель – пары йода.

**3-Амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (3).** Смесь 17.2 г (0.07 моля) 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата, 50 мл триэтилортоформиата и 60 мл бензола кипятят с обратным холодильником 7 ч. При пониженном давлении отгоняют растворитель и избыток триэтилортоформиата, к остатку прибавляют 5 г (0.1 моля) 100% гидразингидрата и кипятят 10 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из 70% этанола. Получают 9.0 г (53%) 3-аминобензохиназолина **3**, т. пл. 160-162°C.  $R_f$  0.58 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1605 (C=C Ар); 1635 (C=N); 1649 (C=O); 3280 (NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д., Гц: 1.38 (6H, с, 2×CH<sub>3</sub>); 2.76 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 5.71 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 7.13 (1H, дд,  $J_1 = 7.1$ ,  $J_2 = 1.2$ , 7-CH); 7.21-7.33 (2H, м, Ар); 8.06 (1H, дд,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 1.6$ , 10-CH); 8.30 (1H, с, 1-CH). М<sup>+</sup> (масс-спектрально) 241. Найдено, %: С 69.50; Н 6.37; N 17.44. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 69.69; Н 6.27; N 17.41;

**N-(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)бензамид (4).** Смесь 2.41 г (0.01 моля) аминохиназолина **3**, 1.4 г (0.01 моля) бензоилхлорида и 30 мл бензола кипятят с обратным холодильником 8 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из 80 % этанола. Получают 2.8 г (81%) N-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)бензамида **(4)**, т. пл. 185-187°C.  $R_f$  0.77 (этилацетат-гексан, 2:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1610 (C=C Ар); 1666 (C=O); 1688 (C=O); 3220 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д., Гц: 1.40 (6H, с, 2×CH<sub>3</sub>); 2.84 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 7.18 (1H, дд,  $J_1 = 6.3$ ,  $J_2 = 1.9$ , Ар); 7.27-7.35 (2H, м, Ар); 7.48-7.63 (3H, м, Ар); 8.02 (1H, м, Ар); 8.05 (1H, м, Ар); 8.14 (1H, дд,  $J_1 = 6.5$ ,  $J_2 = 1.6$ , 10-CH); 8.22 (1H, с, 2-CH); 11.55 (1H, с, NH). Найдено, %: С 73.18; Н 5.45; N 12.34. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 73.03; Н 5.54; N 12.17.

**5,5-Диметил-3-(пропан-2-илиденамино)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (5).** Смесь 2.41 г (0.01 моля) аминохиназолина **3** и 30 мл ацетона кипятят с обратным холодильником 10 ч. После отгонки растворителя оставшиеся кристаллы промывают гексаном и сушат на воздухе. Получают 1.6 г (57%) 5,5-диметил-3-(пропан-2-илиденамино)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она **(5)**, т. пл. 135-137°C.  $R_f$  0.56 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1605 (C=C Ар); 1635 (C=N); 1661 (C=O).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.36 (6H, с,  $2 \times \text{CH}_3$ ); 1.87 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.29 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.78 (2H, с,  $6\text{-CH}_2$ ); 7.14 (1H, м, Ар); 7.23-7.34 (2H, м, Ар); 8.04 (1H, с,  $2\text{-CH}$ ); 8.08 (1H, дд,  $J_1 = 6.5$ ,  $J_2 = 2.1$ ,  $10\text{-CH}$ ). Найдено, %: 72.50; Н 6.57; N 14.81.  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 72.57; Н 6.81; N 14.94.

**3-Бензилиденамино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (6).** Смесь 2.41 г (0.01 моля) аминокхиназолина **3**, 1.06 г (0.01 моля) бензальдегида 0.001 г *n*-толуолсульфокислоты и 30 мл толуола кипятят с обратным холодильником 12 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из абс. этанола. Получают 2.9 г (88%) 3-бензилиденамино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (**6**), т. пл. 183-185°C.  $R_f$  0.77 (этилацетат-бензол, 3:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1600 ( $\text{C}=\text{C}$  Ар); 1660 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.41 (6H, с,  $2 \times \text{CH}_3$ ); 2.81 (2H, с,  $6\text{-CH}_2$ ); 7.17 (1H, дд,  $J_1 = 6.8$ ,  $J_2 = 2.0$ , Ар); 7.25-7.37 (2H, м, Ар); 7.46-7.58 (3H, м, Ар); 7.90 (2H, дд,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 1.9$ , Ар); 8.11 (1H, д,  $J = 6.9$ ,  $10\text{-CH}$ ); 8.40 (1H, с,  $2\text{-CH}$ ); 9.50 (1H, с,  $\text{CH-Ph}$ ). Найдено, %: С 76.75; Н 6.00; N 12.62.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 76.57; Н 5.81; N 12.76.

**3-(4-Хлорбензилиденамино)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (7).** Аналогично из 2.41 г (0.01 моля) аминокхиназолина **3**, 1.4 г (0.01 моля) *n*-хлорбензальдегида получают 2.6 г (71%) 3-(4-хлорбензилиденамино)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (**7**), т. пл. 210-212°C.  $R_f$  0.60 (этилацетат-бензол, 3:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1595 ( $\text{C}=\text{C}$  Ар); 1635 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 1662 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.40 (6H, с,  $2 \times \text{CH}_3$ ); 2.81 (2H, с,  $6\text{-CH}_2$ ); 7.16 (1H, м, Ар); 7.25-7.36 (2H, м, Ар); 7.47-7.54 (2H, м,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.89-7.95 (2H, м,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.10 (1H, м, Ар); 8.41 (1H, м,  $2\text{-CH}$ ); 9.58 (1H, с,  $\text{N}=\text{CH}$ ). Найдено, %: С 69.50; Н 4.81; Cl 9.63; N 11.44.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 69.32; Н 4.99; Cl 9.74; N 11.55.

**3-(4-Бромбензилиденамино)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (8).** Аналогично из 2.41 г (0.01 моля) аминокхиназолина **3** и 1.85 г (0.01 моля) *n*-бромбензальдегида получают 2.2 г (54%) 3-(4-бромбензилиденамино)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (**8**), т. пл. 190-192°C.  $R_f$  0.78 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1605 ( $\text{C}=\text{C}$  Ар); 1635 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 1665 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.40 (6H, с,  $2 \times \text{CH}_3$ ); 2.81 (2H, с,  $6\text{-CH}_2$ ); 7.17 (1H, дд,  $J_1 = 7.0$ ,  $J_2 = 2.0$ , Ар); 7.25-7.37 (2H, м, Ар); 7.62-7.68 (2H, м,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.81-7.87 (2H, м,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.10 (1H, дд,  $J_1 = 7.0$ ,  $J_2 = 2.0$ ,  $10\text{-CH}$ ); 8.41 (1H, с,  $2\text{-CH}$ ); 9.58 (1H, с,  $\text{N}=\text{CH}$ ). Найдено, %: С 61.59; Н 4.61; Br 19.73; N 10.20.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 61.78; Н 4.44; Br 19.57; N 10.29.

**(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)метилкарбамат (9).** Смесь 2.41 г (0.01 моля) аминокхиназолина **3**, 1.0 г (0.01 моля) метилхлорформиата и 30 мл бензола кипятят с обратным холодильником 10 ч. После отгонки растворителя оставшиеся кристаллы промывают гексаном и сушат на воздухе. Получают 2.6 г (87%) (5,5-диметил-4-оксо-

5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)метилкарбамата (**9**), т. пл. 213-215°C.  $R_f$  0.68 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1605 (C=C Ар); 1649 (C=O); 1756 (C=O); 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.,  $G\zeta$ : 1.37 (6H, с,  $2 \times CH_3$ ); 2.80 (2H, с, 6- $CH_2$ ); 3.78 (3H, с,  $OCH_3$ ); 7.09 (1H, м, Ар); 7.15 (1H, дд,  $J_1 = 7.3$ ,  $J_2 = 1.5$ , Ар); 7.24-7.36 (2H, м, Ар); 8.10 (1H, дд,  $J_1 = 7.3$ ,  $J_2 = 1.6$ , 10-СН); 8.18 (1H, с, СН); 10.38 (1H, шс, NH).  $M^+$  (масс-спектрально) 299. Найдено, %: С 64.30; Н 5.87; N 14.22.  $C_{16}H_{17}N_3O_3$ . Вычислено, %: С 64.20; Н 5.72; N 14.04.

**(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)фенилкарбамат (10)**. Аналогично из 14.5 г (0.06 моля) аминокхиназолина **3** и 9.4 г (0.06 моля) фенилхлорформиата получают 21 г (97%) (5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)фенилкарбамата (**10**), т. пл. 189-190°C.  $R_f$  0.76 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1605 (C=C Ар); 1630 (C=N); 1649 (C=O); 1773 (C=O); 3180 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.,  $G\zeta$ : 1.41 (6H, с,  $2 \times CH_3$ ); 2.82 (2H, с, 6- $CH_2$ ); 7.16 (1H, м, Ар); 7.19-7.27 (3H, м, Ар); 7.28-7.44 (4H, м, Ар); 8.12 (1H, дд,  $J_1 = 7.0$ ,  $J_2 = 2.0$ , 10-СН); 8.30 (1H, с, 2-СН); 10.99 (1H, шс, NH). Найдено, %: С 69.94; Н 5.37; N 11.45.  $M^+$  (масс-спектрально) 361.  $C_{21}H_{19}N_3O_3$ . Вычислено, %: С 69.79; Н 5.30; N 11.63.

**1-(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)мочевина (11)**. Смесь 2.53 г (0.007 моля) карбамата **10** и 0.17 г (0.01 моля) аммиака, растворённого в 25 мл этанола, кипятят с обратным холодильником 12 ч. Прибавляют 20 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 75% этанола. Получают 0.4 г (23%) 1-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)мочевины (**11**), т. пл. 213-215°C.  $R_f$  0.30 (этилацетат-гексан, 3:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1605 (C=C Ар); 1644 (C=O); 1680 (C=O); 3150-3320 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.,  $G\zeta$ : 1.37 (6H, с,  $2 \times CH_3$ ); 2.79 (2H, с, 6- $CH_2$ ); 6.29 (2H, шс,  $NH_2$ ); 7.14 (1H, дд,  $J_1 = 6.3$ ,  $J_2 = 2.0$ , Ар); 7.23-7.35 (2H, м, Ар); 8.10 (1H, м, 10-СН); 8.12 (1H, с, 1-СН); 9.09 (1H, с, NNH).  $M^+$  (масс-спектрально) 241. Найдено, %: С 63.48; Н 5.51; N 19.64.  $C_{15}H_{16}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 63.37; Н 5.67; N 19.71.

**1-(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-3-метилмочевина (12)**. Аналогично из 2.53 г (0.007 моля) карбамата **10** и 0.31 г (0.01 моля) метиламина получают 1.1 г (57%) 1-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-3-метилмочевины (**12**), т. пл. 226-227°C.  $R_f$  0.38 (этилацетат-гексан, 3:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1608 (C=C Ар); 1635 (C=N); 1675 (C=O); 3200-3400 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.,  $G\zeta$ : 1.37 (6H, с,  $2 \times CH_3$ ); 2.75 (3H, д,  $J = 4.6$ ,  $NHCH_3$ ); 2.80 (2H, с, 6- $CH_2$ ); 6.56 (1H, к,  $J = 4.6$ ,  $NHCH_3$ ); 7.15 (1H, дд,  $J_1 = 6.3$ ,  $J_2 = 2.4$ , Ар); 7.24-7.34 (2H, м, Ар); 8.10 (1H, дд,  $J_1 = 6.3$ ,  $J_2 = 2.4$ , 10-СН); 8.11 (1H, с, 1-СН); 9.00 (1H, шс, NNH). Найдено, %: С 64.58; Н 6.25; N 18.63.  $C_{16}H_{18}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 64.41; Н 6.08; N 18.78.

**1-(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-3-изопропилмочевина (13).** Аналогично из 2.9 г (0.008 моля) карбамата **10** и 0.6 г (0.01 моля) изопропиламина получают 2.4 г (92 %) 1-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-3-изопропилмочевины (**13**), т. пл. 240-242°C.  $R_f$  0.53 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1605 (C=C Ар); 1665 (C=O); 1680 (C=O); 3150-3400 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\zeta$ : 1.18 [6H, д,  $J = 7.0$ , CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>], 1.37 (6H, с, 2 × CH<sub>3</sub>); 2.79 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 3.82 (1H, сп,  $J = 7.0$ , NCH); 6.51 (1H, д,  $J = 7.5$ , NHCH); 7.14 (1H, м, Ар); 7.24-7.35 (2H, м, Ар); 8.08-13 (1H, м, Ар); 8.11 (1H, с, 2-CH); 8.81 (1H, с, NH). Найдено, %: С 66.40; Н 6.62; N 17.35. C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 66.24; Н 6.79; N 17.17.

**1-Бензил-3-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)мочевина (14).** Аналогично из 2.53 г (0.007 моля) карбамата **10** и 0.86 г (0.008 моля) бензиламина получают 2.3 г (94%) 1-бензил-3-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)мочевины (**14**), т. пл. 235-236°C.  $R_f$  0.60 (бензол-этилацетат-хлороформ, 5:5:2). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1605 (C=C Ар); 1635 (C=N); 1671 (C=O); 3296 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\zeta$ : 1.39 (6H, с, 2 × CH<sub>3</sub>); 2.81 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 4.36 (2H, д,  $J = 6.0$ , CH<sub>2</sub>Ph); 7.13-7.26 (3H, м, NH, Ар); 7.27-7.36 (6H, м, Ар); 8.11 (1H, дд,  $J_1 = 6.5$ ,  $J_2 = 2.3$ , 10-CH); 8.16 (1H, с, 1-CH); 9.04 (1H, шс, NNH). Найдено, %: С 70.47; Н 6.77; N 14.49. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92; N 14.96.

**1-(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-3-фенэтилмочевина (15).** Аналогично из 2.53 г (0.007 моля) карбамата **10** и 1.0 г (0.008 моля) фенэтиламина получают 2.3 г (91%) 1-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-3-фенэтилмочевины (**15**), т.пл. 177-179°C.  $R_f$  0.59 (бензол-этилацетат-хлороформ, 5:5:2). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1608 (C=C Ар); 1635 (C=N); 1664 (C=O); 1680 (C=O); 3200-3360 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\zeta$ : 1.38 (6H, с, 2 × CH<sub>3</sub>); 2.80 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 2.82 (2H, т,  $J = 7.0$ , CH<sub>2</sub>Ph); 3.39 (2H, тд,  $J_1 = 7.0$ ,  $J_2 = 5.6$ , NHCH<sub>2</sub>); 6.69 (1H, т,  $J = 5.6$ , NHCH<sub>2</sub>); 7.12-7.20 (2H, м, Ар); 7.21-7.36 (6H, м, Ар); 8.10 (1H, м, 10-CH); 8.11 (1H, с, 1-CH); 9.02 (1H, шс, NNH). Найдено, %: С 70.96; Н 6.38; N 14.56. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 71.11; Н 6.23; N 14.42.

**3-(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-1,1-диметилмочевина (16).** Аналогично из 2.53 г (0.007 моля) карбамата **10** и 0.45 г (0.01 моля) диметиламина получают 1.8 г (90%) 3-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-1,1-диметилмочевины (**16**), т.пл. 125-126°C.  $R_f$  0.36 (этилацетат-гексан, 3:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1600 (C=C Ар); 1635 (C=N); 1650 (C=O); 1679 (C=O); 3100-3320 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\zeta$ : 1.37 (6H, с, 2 × CH<sub>3</sub>); 2.81 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 3.01 [6H, с, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 7.15 (1H, дд,  $J_1 = 6.0$ ,  $J_2 = 2.4$ , Ар); 7.24-7.34 (2H, м, Ар); 8.05 (1H, с, 1-CH); 8.12 (1H, дд,  $J_1 = 6.7$ ,  $J_2 = 2.4$ , 10-CH); 9.49 (1H, с, NNH).

Найдено, %: С 65.22; Н 6.31; N 17.76.  $C_{17}H_{20}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 65.37; Н 6.45; N 17.94.

**N-(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-пирролидин-1-карбоксамид (17).** Аналогично из 2.9 г (0.008 моля) карбамата **10** и 0.71 г (0.01 моля) пирролидина получают 2.1 г (57%) N-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-пирролидин-1-карбоксамида (**17**), т. пл. 225-227°C.  $R_f$  0.40 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1600 (C=C Ар); 1635 (C=N); 1657 (C=O); 1681 (C=O); 3100-3220 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д., Гц: 1.38 (6H, с,  $2 \times CH_3$ ); 1.96 [4H, м,  $N(CH_2CH_2)_2$ ], 2.81 (2H, с, 6- $CH_2$ ); 3.45 [4H, т,  $J = 6.1$ ,  $N(CH_2CH_2)_2$ ], 7.15 (1H, м, Ар); 7.24-7.35 (2H, м, Ар); 8.06 (1H, с, 1-CH); 8.12 (1H, дд,  $J_1 = 6.3$ ,  $J_2 = 2.1$ , 10-CH); 9.26 (1H, с, NNH). Найдено, %: С 67.59; Н 6.38; N 16.43.  $C_{19}H_{22}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 67.44; Н 6.55; N 16.56.

**N-(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-пиперидин-1-карбоксамид (18).** Аналогично из 2.9 г (0.008 моля) карбамата **10** и 0.85 г (0.01 моля) пиперидина получают 1.8 г (64%) N-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-пиперидин-1-карбоксамида (**18**), т. пл. 180-182°C.  $R_f$  0.56 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1600 (C=C Ар); 1635 (C=N); 1648 (C=O); 1675 (C=O); 3193 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д., Гц: 1.38 (6H, с,  $2 \times CH_3$ ); 1.62 (2H, м,  $NCH_2CH_2CH_2$ ); 1.64 [4H, м,  $N(CH_2CH_2)_2$ ], 2.81 (2H, с, 6- $CH_2$ ); 3.46 [4H, м,  $N(CH_2CH_2)_2$ ], 7.15 (1H, дд,  $J_1 = 6.2$ ,  $J_2 = 2.1$ , Ар); 7.25-7.35 (2H, м, Ар); 8.05 (1H, с, 2-CH); 8.12 (1H, дд,  $J_1 = 6.5$ ,  $J_2 = 2.1$ , 10-CH); 9.56 (1H, с, NH). Найдено, %: С 68.25; Н 6.69; N 15.84.  $C_{20}H_{24}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 68.16; Н 6.86; N 15.90.

**N-(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-морфолин-1-карбоксамид (19).** Аналогично из 2.9 г (0.008 моля) карбамата **10** и 0.95 г (0.01 моля) морфолина получают 2.0 г (52%) N-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-морфолин-1-карбоксамида (**19**), т. пл. 210-212°C.  $R_f$  0.31 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1600 (C=C Ар); 1635 (C=N); 1665 (C=O); 1704 (C=O); 3273 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д., Гц: 1.38 (6H, с,  $2 \times CH_3$ ); 2.81 (2H, с, 6- $CH_2$ ); 3.50 [4H, т,  $J = 4.5$ ,  $N(CH_2CH_2)_2$ ], 3.67 [4H, т,  $J = 4.6$ ,  $O(CH_2CH_2)_2$ ], 7.15 (1H, м, Ар); 7.25-7.35 (2H, м, Ар); 8.07 (1H, с, 2-CH); 8.12 (1H, дд,  $J_1 = 6.7$ ,  $J_2 = 2.1$ , 10-CH); 8.75 (1H, с, NH). Найдено, %: С 64.50; Н 6.53; N 15.94.  $C_{19}H_{22}N_4O_3$ . Вычислено, %: С 64.39; Н 6.26; N 15.81.

**N-(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-азепин-1-карбоксамид (20).** Аналогично из 2.53 г (0.007 моля) карбамата **10** и 0.8 г (0.008 моля) азепина получают 2.0 г (84%) N-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-азепин-1-карбоксамида (**20**), т. пл. 184-186°C.  $R_f$  0.53 (бензол-этилацетат-хлороформ, 5:5:2). ИК-спектр:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1600 (C=C Ар); 1635 (C=N); 1667 (C=O); 3280 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д., Гц: 1.38 (6H, с,  $2 \times CH_3$ ); 1.63 [4H, м,  $N(CH_2CH_2CH_2)_2$ ],

1.78 [4H, м, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 2.81 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 3.49 [4H, т, J = 6.0, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 7.15 (1H, дд, J<sub>1</sub> = 6.1, J<sub>2</sub> = 2.4, Ap); 7.24-7.35 (2H, м, Ap); 8.06 (1H, с, 1-CH); 8.13 (1H, дд, J<sub>1</sub> = 6.5, J<sub>2</sub> = 2.4, 10-CH); 9.30 (1H, с, NNH). M<sup>+</sup>(масс-спектрально) 366. Найдено, %: С 68.66; Н 7.25; N 15.40. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 68.83; Н 7.15; N 15.29.

**1-(5,5-Диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-3-этилтиолмочевина (21).** Смесь 2.41 г (0.007 моля) аминокхиназолина **3**, 0.87 г (0.01 моля) этилизотиоцианата и 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником 10 ч. Прибавляют 20 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из 80% этанола. Получают 1.9 г (58%) 1-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)-3-этилтиолмочевины (**21**), т. пл. 225-227°C. R<sub>f</sub> 0.72 (этилацетат-гексан, 2:1). ИК-спектр: ν, см<sup>-1</sup>: 1600 (C=C Ap); 1635 (C=N); 1650 (C=O); 3200-3320 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ΔМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д., Гц: 1.21(3H, т, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.36 (6H, с, 2xCH<sub>3</sub>); 2.80 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 3.55 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.15 (1H, д, J = 6.3, Ap); 7.24-7.35 (2H, м, Ap); 8.09 (1H, с, 2-CH); 8.12 (1H, м, 10-CH); 8.28 (1H, шс, NH); 9.96 (1H, шс, NH). Найдено, %: С 62.04; Н 6.31; N 17.24. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 62.17; Н 6.14; N 17.06.

**1-Бензил-3-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)тиомочевина (22).** Аналогично из 2.41 г (0.007 моля) аминокхиназолина **3** и 1.49 г (0.01 моля) бензилизотиоцианата получают 3.2 г (82%) 1-бензил-3-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-3(4H)-ил)тиомочевины (**22**), т. пл. 203-205°C. R<sub>f</sub> 0.77 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1600 (C=C Ap); 1635 (C=N); 1644 (C=O); 3200-3320 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ΔМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д., Гц: 1.39 (6H, с, 2 × CH<sub>3</sub>); 2.80 (2H, с, 6-CH<sub>2</sub>); 4.79 (2H, д, J = 5.4, CH<sub>2</sub>Ph); 7.16 (1H, дд, J<sub>1</sub> = 6.0, J<sub>2</sub> = 2.2, Ap); 7.20-7.27 (1H, м, Ap); 7.28-7.39 (6H, м, Ap); 8.13 (1H, дд, J<sub>1</sub> = 6.7, J<sub>2</sub> = 1.8, 10-CH); 8.15 (1H, с, 1-CH); 8.77 (1H, т, J = 5.4, NHCH<sub>2</sub>Ph); 10.11 (1H, шс, NNH). Найдено, %: С 67.51; Н 5.77; N 14.50; S, 8.34. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 67.67; Н 5.68; N 14.35; S, 8.21.

### 3-ԱՄԻՆՈ-5,5-ԴԻՄԵԹԻԼ-5,6-ԴԻՆՏԻԴՐՈՔՆԵՆԶՈ[Խ]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆ-4(3H)-ՈՆԻ ՄԻՆՈ-ԵԶԸ, ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ ԵՎ ՆԱԿԱԲԱԿՏԵՐԻԱԿ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ս. Ն. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Ն. Մ. ԹՈՐՇԻՐԶԱԴ,  
Ջ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ և Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

1-Ամինո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-էթիլկարբոքսիլատի փոխարկումների արդյունքում սինթեզվել է 3-ամինո-5,5-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոքինոլին[Խ]խինազոլին-4(3H)-ոն (3-ամինոխինազոլին): Վերջինիս և բենզոիլքլորիդի, ացետոնի, արևհիդրների, իզոթիոցիանատների փոխազդեցությամբ ստացվել են ամիդ, Շիֆֆի հիմքեր և թիոմիզանյութեր: 3-Ամինոխինազոլինի և մեթիլ- ու ֆենիլքլորֆորմիատների կոնդենսմամբ սինթեզվել են համապատասխան կարբամատները: Ֆենիլկարբամատի, առաջնային և երկրորդային ամինների փոխազդեցության արդյունքում ստացվել են երկ- և եռտեղակալված

միզանյութեր: Սինթեզված միացութիւնների մի մասը ցուցաբերել է հակաբակտերիալ հատկութիւններ գրամդրական և գրամբացասական միկրոբների նկատմամբ:

**SYNTHESIS, TRANSFORMATIONS AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES  
OF 3-AMINO-5,5-DIMETHYL-5,6-DIHYDROBENZO[h]  
QUINAZOLIN-4(3H)-ONE**

**A. I. MARKOSYAN, S. H. GABRIELIAN, N. M. TORSHIRZAD,  
J. A. AVAKIMYAN and H. M. STEPANYAN**

The Scientific and Technological Centre of Organic  
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry  
26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia

Phone/fax: (374 10) 285291

E-mail: markosyan@netsys.am

The 3-amino-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one (3-aminoquinazoline) is synthesized as a result of transformation of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-ethylcarboxylate. As a result of reaction of the latter with benzoyl chloride, acetone, aldehydes and isothiocyanates, amide, Schiff's bases and thiourea are prepared. During the condensation of 3-aminoquinazoline with methyl- and phenylchloroformates, the corresponding carbamates are obtained. As a result of condensation of phenylcarbamate with primary and secondary amines, disubstituted and trisubstituted ureas are synthesized. Some of the synthesized compounds showed antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria.

**ЛИТЕРАТУРА**

- [1] *Cuthbert A.W.* // Brit. J. Pharm., 2003, v. 138, №8, p. 1528.
- [2] *Kathiravan S., Raghunathan R.* // Ind. J. Chem., Sect. B., 2008, v. 47, №7, p. 1117.
- [3] *Feng Y., Ding X., Chen T., Chen L., Liu F., Jia X., Luo X., Liu D. De.* // Journal of Med. Chem., 2010, v. 53, №9, p. 3465.
- [4] *Sati N., Kumar S., Rawat M.S.M.* // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009, v. 71, №5, p. 572.
- [5] *Vadivelan S., Sinha B.N., Tajne S., Jagarlapudi S.A.* // Eur. J. Med. Chem., 2009, v. 44, №6, p. 2361.
- [6] *Vadivelan S., Sinha B.N., Tajne S., Jagarlapudi S.A.* // Eur. J. Med. Chem., 2009, v. 44, №6, p. 2361.
- [7] *Kidwai M., Bhatnagar D., Kumar R., Luthra P.M.* // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 2010, v. 58, №10, p. 1320.
- [8] *Patil A., Ganguly S., Surana S.* // Journal of Chemical Sciences, 2010, v. 122, №3, p. 443.
- [9] *Selvam P., Muruges N., Chandramohan M., Pannecouque C., De Clercq E.* // Ind. J. Pharm. Sci., 2010, v. 72, №6, p.806.
- [10] *Liang J.L., Park S.E., Kwon Y., Jahng Y.* // Bioorg. Med. Chem., 2012, v. 20, № 16, p. 4962.
- [11] *Markosyan A.I., Torshirzad N.M., Gabrielyan S.H., Papanyan N.J., Avakimyan J.A.* // Electronic Journal of Natural sciences NAS of RA, 2013, 1(20), p. 17.

- [12] *Torshirzad N.M.* // Electronic Journal of Natural sciences NAS of RA, 2013, 1(20), p. 22.
- [13] *Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А., Авакимян Дж.А.* // Хим. ж. Армении, 2013, т.66, №2, с. 303.
- [14] *Маркосян А.И.* / Материалы 2-ой научной конференции Армянского химического общества «Новые материалы и процессы». Ереван, 2010, с. 50.
- [15] *Першин Г.Н.* Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.
- [16] *Машковский М.Д.* Лекарственные вещества. М., Новая волна, 2010, с. 851.