

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

## ՀԱՅՐԱՊԵՏԱՆ ԿԱՐԻՆԵ ԿԱՄՈՅԻ

### 5,5-ԴԻՄԵԹԻԼԲԵՆԶՈ[*h*]ՄԻՆԱԶՈԼԻՆԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Բ.00.03 - «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական  
գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ-2019

---

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ  
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ И  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

АЙРАПЕТЯН КАРИНЕ КАМОЕВНА

### СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5,5-ДИМЕТИЛБЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИНОВ

#### АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03-''Органическая химия ''

ЕРЕВАН-2019

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

**Գիտական ղեկավար՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր Ա.Ի. Մարկոսյան

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր Մ.Ս. Սարգսյան  
քիմ. գիտ. թեկնածու Գ.Մ. Մակարյան

**Առաջատար կազմակերպություն՝**

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2019 թ. սեպտեմբերի 13-ին ժամը 15<sup>00</sup>-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող., 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2019 թ. հուլիսի 3-ին:

010 մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար,

քիմ. գիտ. թեկնածու

Ա.Հ. Հասրաթյան

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

**Научный руководитель:**

доктор хим. наук А.И. Маркосян

**Официальные опоненты:**

доктор хим. наук М.С. Саргсян  
кандидат хим. наук Г.М. Макарян

**Ведущая организация:**

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 13-ого сентября 2019 г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании специализированного совета ВАК 010 по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 3-его июля 2019 г.

Ученый секретарь специализированного совета 010,  
кандидат хим. наук

А. Г. Асратян

## ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ\*

**Աշխատանքի արդիականությունը:** Բենզոլ[հ]խինազոլինային ֆրագմենտ պարունակող միացություններ մինչ օրս բնության մեջ հայտնաբերված չեն: Գիտական գրականության մեջ նկարագրված այդ հետերոցիկլիկ դասին պատկանող բոլոր միացությունները ստացված են սինթետիկ ճանապարհով: Չնայած բենզոլ[հ]խինազոլինային համակարգի վերաբերյալ հրապարակումների սահմանափակ թվին դրանց շարքում հայտնաբերվել են միացություններ, որոնք օժտված են հակացնցումային, հոգեմետ, հակավիրուսային, հակաուռուցքային, հակամանրէային, հակաբորբոքային, հակատուբերկուլոզային և այլ ակտիվություններով: Բենզոլ[հ]խինազոլինների ստացման գոյություն ունեցող եղանակները հնարավորություն են տալիս սինթեզել միայն որոշակի կառուցվածքով սահմանափակ թվով միացություններ: ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում (ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔԳՏԿ) համակարգված հետազոտություններ են իրականացվում ինչպես սպիրոցիկլիկ, այնպես էլ ոչ սպիրոցիկլիկ կառուցվածքի բենզոլ[հ]խինազոլինների սինթեզի և կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրման բնագավառում, որոնց արդյունքում հայտնաբերվել են հակամանրէային, հակաուռուցքային և հակամոնոամինօքսիդազային հատկություններով օժտված բազմաթիվ միացություններ: Գրականությունից հայտնի այս դասի նյութերի սինթեզի բոլոր մեթոդները հիմնված են նավթալինային շարքի միացությունների փոխարկումների վրա, որոնք հնարավորություն չեն տալիս սինթեզել նավթալինային բաղադրիչում հեմինալ տեղակալիչներ պարունակող բենզոլ[հ]խինազոլիններ, ուստի այդպիսի միացությունների ստացման ունիվերսալ սինտոնի արդյունավետ սինթեզի մեթոդի մշակումը, դրա հիման վրա նոր միացությունների ստացումը և վերջիններիս կենսաբանական հատկությունների բացահայտումը քիմիայի արդիական խնդիրներից է:

**Աշխատանքի նպատակը:** Մշակել 1-ամինո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլի (β-ամինոնիտրիլ) ստացման եղանակ, վերջինս որպես սինտոն օգտագործել տարբեր կառուցվածքի բենզոլ[հ]խինազոլինային միացությունների, ինչպես նաև ավելի բարդ կոնդենսված հետերոհամակարգերի սինթեզի համար: Մշակել 5,5-երկտեղակալված բենզոլ[հ]խինազոլին-2-կարբոնաթթվի, բենզոլ[հ]խինազոլին-2-քացախաթթվի, բենզոլ[հ]խինազոլին-2-պրոպանաթթվի և բենզոլ[հ]խինազոլին-2-բուտանաթթվի ածանցյալների սինթեզի եղանակներ և ուսումնասիրել ստացված նյութերի քիմիական և կենսաբանական հատկությունները:

---

\*Աշխատանքը ֆինանսավորվել է ՀՀ ԿԳՆ ԳՊԿ-ի 18-RF-083 և ՀՀՈՀ (ՈԴ) 18-53-019 գիտական համատեղ ծրագրի շրջանակներում:

**Գիտական նորույթը:** Մշակվել է 1-ամին-3,3-դիմետիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլի (ամինոնիտրիլ) սինթեզի եղանակ: Ցույց է տրվել, որ ամինոնիտրիլը ենամին է, որը թթուների ներկայությամբ ենթարկվում է հիդրոլիզի՝ առաջացնելով կետոնիտրիլ:

Ամինոնիտրիլի և ֆենիլքլորֆորմիատի կոնդենսման արդյունքում սինթեզվել է ֆենիլկարբամատ, որի փոխազդեցությունն առաջնային և երկրորդային ամինների հետ հանգեցրել է համապատասխանաբար երկ- և եռտեղակալված միզանյութերի առաջացմանը: Կալիումի հիդրօքսիդով 1,3-երկտեղակալված միզանյութերի ցիկլման արդյունքում սինթեզվել են 2,4-դիօքսոբենզոլ[հ]խինազոլիններ:

Կարբամատը փոխազդեցության մեջ է դրվել տարբեր կառուցվածքի հիդրազոլիների հետ, ինչը հանգեցրել է տետրացիկլիկ հետերոհամակարգերի՝ բենզոլ[հ][1,2,4]տրիազոլ[1,5-c]խինազոլինների առաջացմանը:

Ուսումնասիրվել է ամինոնիտրիլի փոխազդեցությունը տարբեր կառուցվածքով կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ: Ցույց է տրվել, որ կախված ռեագենտի քանակից և ռեակցիայի տևողությունից կարող են ստացվել մոնոկամ դիացիլացված արգասիքներ: Մոնոացիլածանցյալներն էթանոլի միջավայրում, քլորաջրածնի ներկայությամբ ցիկլվել են, ինչը հանգեցրել է 2-տեղակալված 5,5-դիմետիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]խինազոլին-4(3H)-ոնների առաջացմանը:

Ցույց է տրվել, որ 2-(3-քլորպրոպիլ)-5,5-դիմետիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]խինազոլին-4(3H)-ոնը կալիումի հիդրօքսիդի կամ երկրորդային ցիկլիկ ամինների ներկայությամբ ենթարկվում է ներմոլեկուլային ցիկլման՝ առաջացնելով 6,6-դիմետիլ-5,6,10,11-տետրահիդրոբենզոլ[հ]պիրոլ[2,1-b]խինազոլին-7(9H)-ոն:

Մշակվել է 2-տեղակալված 4,4-դիմետիլ-4,5-դիհիդրոբենզոլ[հ][1,2,4]տրիազոլ[1,5-c]խինազոլինների սինթեզի մեթոդ, որը հիմնված է N-(2-ցիանո-3,3-դիմետիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-1-իլ)էթիլֆորմիմիդատի և արոմատիկ կարբոնաթթուների հիդրազոլների կոնդենսման վրա:

Մշակվել են բենզոլ[հ]խինազոլին-2-կարբոնաթթվի, բենզոլ[հ]խինազոլին-2-քացախաթթվի, բենզոլ[հ]խինազոլին-2-պրոպանաթթվի և բենզոլ[հ]խինազոլին-2-բուտանաթթվի էսթերների ու հիդրազոլների ստացման եղանակներ: Ցույց է տրվել, որ նշված բոլոր էսթերները, հիդրազոլները, ինչպես նաև համապատասխան 2-պրոպանաթթուն և 2-բուտանաթթուն կայուն միացություններ են, մինչդեռ բենզոլ[հ]խինազոլինային շարքի կարբոնաթթուն ենթարկվում է դեկարբօքսիլման +80°C-ից բարձր ջերմաստիճանում, իսկ բենզոլ[հ]խինազոլին-2-քացախաթթուն դեկարբօքսիլանում է նույնիսկ +5°C ջերմաստիճանում, որի արդյունքում առաջանում է 2-մեթիլբենզոլ[հ]խինազոլին: Վերջինիս կոնդենսումն արոմատիկ ալդեհիդների հետ ընթանում է ստերեոընտրողաբար՝ առաջացնելով բացառապես *տրանս*-կոնֆիգուրացիայի ստիրիլածանցյալներ:

**Գործնական նշանակությունը:** Մշակվել են ելանյութ հանդիսացող β-ամինոնիտրիլի և վերջինիս հիման վրա բենզոլ[հ]խինազոլինային տարբեր դասերի

միացությունների սինթեզի պրեպարատիվ մեթոդներ: Նախնական կենսաբանական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սինթեզված միացությունների թվում կան հակաուռուցքային և հակամանրէային հատկություններով օժտված նյութեր:

**Հրապարակումները:** Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է 9 գիտական հոդվածներում և 5 միջազգային գիտաժողովների զեկույցներում:

**Աշխատանքի փորձարկումը:** Ատենախոսության հիմնական դրույթները ներկայացվել են 5 միջազգային գիտաժողովներում. IV Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) «Достижения и проблемы» (Ереван, 2014); II International congress on technology - engineering and science (Malaysia, Kuala Lumpur, 2016); Всероссийская конференция «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017); V Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) (Ереван, 2017); International conference «Frontiers in Chemistry» (Yerevan, 2018).

**Աշխատանքի կառուցվածքը:** Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 158 էջի վրա, որից 9 էջը ներառում է հավելվածը: Այն բաղկացած է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից (124 հղում), հավելվածից և պարունակում է 2 աղյուսակ:

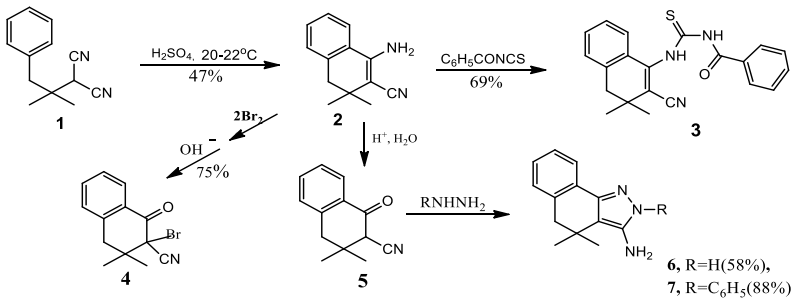
## ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

### 1. 1-Ամինո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլի սինթեզը և փոխարկումները

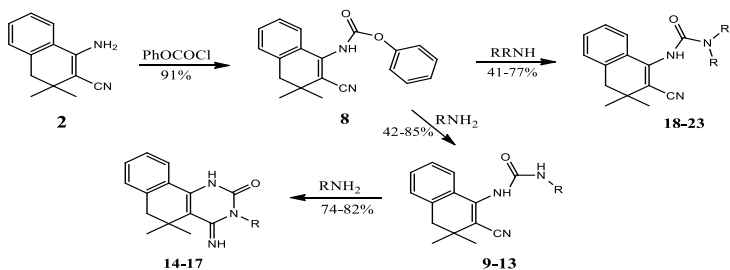
Ելանյութը՝ 1-ամինո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլը (2) (ամինոնիտրիլ), սինթեզվել է խիտ ծծմբական թթվում, սենյակային ջերմատիճանում 2-(2-մեթիլ-1-ֆենիլպրոպան-2-իլ)-մալոնոնիտրիլի (1) ցիկլամաբ: Իրականացվել են ամինոնիտրիլի որոշ փոխարկումներ, այդ թվում ամինոխմբի ֆունկցիոնալացում:

Հաստատվել է, որ ամինոնիտրիլը չի ռեակցվում ալկիլ-, արիլ-, պրոպարգիլ-, բենզիլիալոգենիդների և  $\alpha$ -հալոգենկարբոնաթթուների էպերների հետ: Փորձել են արվել նաև ռեակցիաներ իրականացնել մեթիլ-, ֆենիլ- և բենզիլիզոթիոցիանատների հետ, որոնք հաջողությամբ չպսակվեցին: Հաջողվել է ռեակցիան իրականացնել բենզոլիլիզոթիոցիանատի հետ, ինչը հանգեցրել է N-[(3,3-դիմեթիլ-2-ցիանո-3,4-դիհիդրոնավթալին-1-իլ)կարբամոթիլ]բենզամիդի (3) առաջացմանը: Ամինոնիտրիլը ռեակցիայի մեջ է մտնում ալդեհիդների հետ կատա-

լիտիկ քանակի *α*-տոլուոլսուլֆոթթթվի ներկայությամբ՝ առաջացնելով Շիֆի հիմքերը: Ամինոնիտրիլի բրոմացումը մոլեկուլային բրոմի ավելցուկով, սառցային քացախաթթվի միջավայրում, 20-25°C-ում հանգեցրել է վառ նարնջագույն բյուրեղների առաջացմանը, որի տարրային անալիզի տվյալները ցույց են տվել բրոմի չորս ատոմի առկայությունը: Ըստ երևույթին, դա դիբրոմացված ամինոնիտրիլի կոմպլեքսն է բրոմի հետ: Բյուրեղների մշակումը կալիումի կարբոնատի կամ ամոնիումի հիդրոքսիդի 5-10% լուծույթով, սենյակային ջերմաստիճանում հանգեցրել է սպիտակ բյուրեղային 2-բրոմ-3,3-դիմեթիլ-1-օքսո-1,2,3,4-տետրահիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլի (4) առաջացմանը: Ամինոնիտրիլն իրենից ներկայացնում է ենամին, որն օրգանական կամ հանքային թթուների ներկայությամբ ենթարկվում է հիդրոլիզի՝ առաջացնելով 3,3-դիմեթիլ-1-օքսո-1,2,3,4-տետրահիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլ (5), որն ըստ <sup>1</sup>H ՄՄՌ սպեկտրի հանդես է գալիս կետո-ենոլ տաուտոմերային հավասարակշիռ ձևերով՝ 70:30% հարաբերակցությամբ: 5 Կետոնիտրիլը որպես ելանյութ է ծառայել 6,7 3-ամինո-4,4-դիմեթիլ-4,5-դիհիդրո-2H-բենզոլ[գ]ինդազոլների սինթեզի համար:

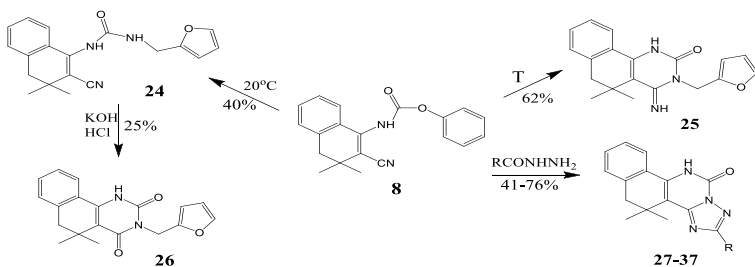


Բենզոլի միջավայրում ամինոնիտրիլը փոխազդեցության մեջ է դրվել *α*-քլորֆենիլիզոցիանատի հետ: Պարզվել է, որ ռեագենտների մոլային համարժեք քանակների դեպքում ստացվում է մոնոտեղակալված արգասիքը, իսկ իզոցիանատի ավելցուկի դեպքում՝ երկտեղակալված արգասիքը: Ամինոնիտրիլի կոնդենսումը ֆենիլքլորֆորմիատի հետ հանգեցրել է N-(2-ցիանո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-1-իլ)-1-ֆենիլկարբամատի (8) առաջացմանը: Վերջինս փոխազդեցության մեջ է դրվել առաջնային և երկրորդային ամինների հետ, ինչը հանգեցրել է 9-13 երկ- և 18-23 եռտեղակալված միզանյութերի կամ 14-17 2-օքսո-4-իմինոմիացությունների առաջացմանը:



R=ալկիլ; բենզիլ; ֆեննէթիլ; RR=CH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; պիրոլիդին; պիպերիդին; մորֆոլին; ազեպին.

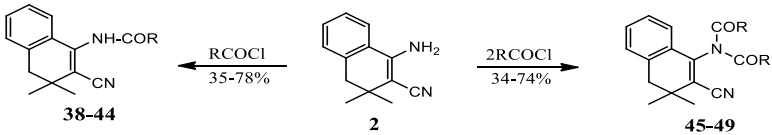
**8** Կարբամատը սենյակային ջերմաստիճանում փոխազդեցության մեջ է դրվել ֆուրֆուրիլամինի հետ, ինչը հանգեցրել է **24** երկտեղակալված միզանյութի առաջացմանը: Վերջինս ենթարկվել է ցիկլման կալիումի հիդրօքսիդով՝ առաջացնելով **26** 2,4-դիօքսոմիացությունը: Մինչդեռ կարբամատը նույն ամինի հետ 20 °C եռացնելով ստացվել է **25** 2-օքսո-4-իմինոմիացությունը: **8** Կարբամատը դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում փոխազդեցության մեջ է դրվել տարբեր կառուցվածքով հիդրազիդների հետ, ինչը հանգեցրել է **27-37** 2-տեղակալված 4,4-դիմեթիլ-4,5-դիհիդրոբենզոլ[հ][1,2,4]տրիազոլ[1,5-*c*]սինազոլին-11(10H)-ոնների առաջացմանը:



R=արիլ; 4-պիրիդիլ.

Ուսումնասիրվել է ամինոնիտրիլի փոխազդեցությունը տարբեր կառուցվածքի կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ: Ռեակցիայում համարժեք քանակությամբ ացետիլքլորիդ կիրառելու դեպքում ստացվել է **38** մոնո- և **45** դիացիլացված միացությունների խառնուրդ, որոնցից առաջինը հետագայում օգտագործվել է առանց լրացուցիչ մաքրման: Պրոպիոնիլ քլորիդի, 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-կարբոնաթթվի քլորանհիդրիդի, բենզոլիլ քլորիդի, տե-

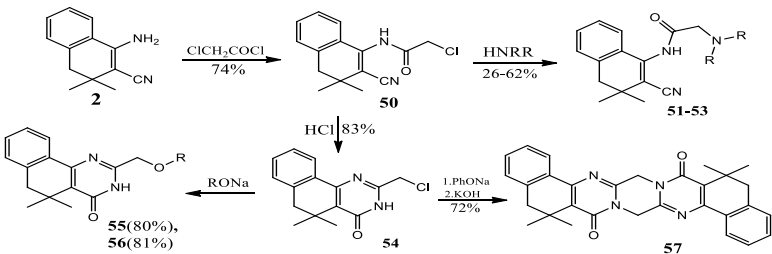
դակաված բենզոական թթուների և ֆենիլքացախաթթվի քլորանհիդրիդների համարժեք մոլային քանակների կիրառման դեպքում հաջողվել է ստանալ **38-44** մոնոացիլացված ածանցյալները: Քացախաթթվի, պրոպանաթթվի, չտեղակաված և տեղակաված բենզոական թթուների քլորանհիդրիդների կրկնակի ավելցուկի դեպքում ստացվել են **45-49** դիացիլացված արգասիքները:



R=ալկիլ; 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-ի; արիլ.

Մոնոքլորքացախաթթվի քլորանհիդրիդով համարժեք քանակի ամինոնիտրիլի ացիլացման արդյունքում սինթեզվել է 2-քլոր-N-(3,3-դիմեթիլ-2-ցիանո-3,4-դիհիդրոնափալին-1-իլ)ացետամիդը (**50**), որը հեշտությամբ ռեակցում է երկրորդային ցիկլիկ ամինների հետ՝ առաջացնելով **51-53** ամինացետամիդներ: **50** Ացետամիդն էթանոլի միջավայրում քլորաջրածնի ներկայությամբ ցիկլվում է 5,5-դիմեթիլ-2-քլորմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոնի (**54**):

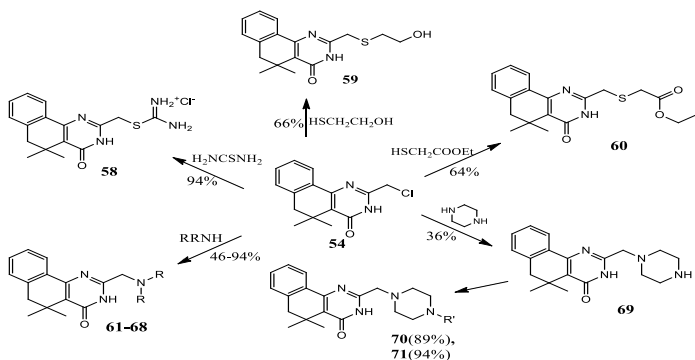
Ուսումնասիրվել է **54** քլորածանցյալի փոխազդեցությունը նատրիումի մեթիլատի, էթիլատի և ֆենիլատի հետ: Պարզվել է, որ ռեակցիան նատրումի մեթիլատի և էթիլատի հետ հանգեցնում է **55,56** 2-ալկոքսիմեթիլ-5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոնների, իսկ ֆենիլատի դեպքում, ֆենիլային եթերի փոխարեն, առաջանում է 1,1,11,11-տետրամեթիլ-1,2,11,12-տետրահիդրոպիրազին[2,1-b:5,4b']դի(բենզո[հ]խինազոլին)-10,16(8H,18H)-դիոնը (**57**): **57** Միացությունը 72% ելքով ստացվել է նաև համարժեք քանակներով **54** քլորմեթիլբենզո[հ]խինազոլինը և KOH-ն էթանոլի միջավայրում 10 ժ եռացնելով:



R=CH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; NRR=աիրոլիդին; պիպերիդին; մորֆոլին.



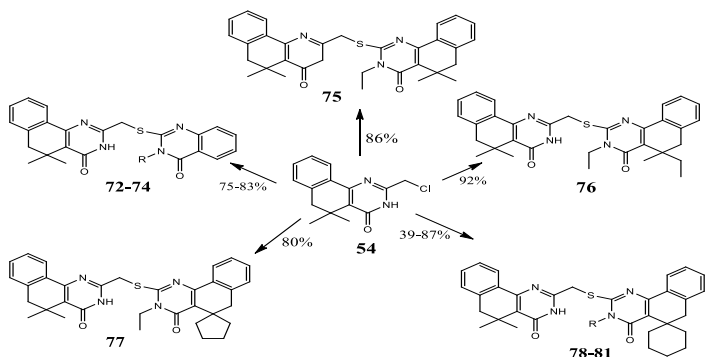
Ուսումնասիրվել են **54** քլորմեթիլբենզոլ[հ]խինազոլինի որոշ փոխարկումները, մասնավորապես, դրա փոխազդեցությունը թիո- և ամինոմիացությունների հետ: Պարզվել է, որ էթանոլի միջավայրում այն հեշտությամբ փոխազդում է թիոմիզանյութի հետ՝ առաջացնելով 2-[(5,5-դիմեթիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզոլ[հ]խինազոլին-2-իլ)մեթիլ]իզոթիոուրոնիում քլորիդ (**58**), մինչդեռ ռեակցիան 2-մերկապտոէթանոլի և թիոզվիկոլաթթվի էթիլ էսթերի հետ ընթանում է կալիումի հիդրօքսիդի ներկայությամբ՝ առաջացնելով համապատասխանաբար **59** և **60** միացությունները: **54** Քլորածանցյալի կոնդենսումն ացիկլիկ և ցիկլիկ կառուցվածքով երկրորդային ամինների հետ առաջացրել է **61-68** ամինածանցյալներ, իսկ նույն քլորածանցյալի կոնդենսումը տասնապատիկ քանակի պիպերազինի հետ հանգեցրել է **69** պիպերազինածանցյալի առաջացմանը, որը փոխարկվել է **70** բենզոլիածանցյալի և **71** կարբամատի:



NRR=պիրոլիդին; պիպերիդին; մորֆոլին; ազեպին;  
 R'=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCO.

**54** Քլորմեթիլածանցյալի կոնդենսումը 3-տեղակալված 4-օքսո-2-թիոքսո-1,2,3,4-տետրահիդրոխինազոլինի հետ հանգեցրել է **72-74** 2-[(3-տեղակալված 4-օքսո-3,4-դիհիդրոխինազոլին-2-իլ)թիո]մեթիլ-5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]խինազոլին-4(3H)-ոնների առաջացմանը: 5,5-դիմեթիլ-3-էթիլ-4-օքսո-2-թիոքսո-1,2,3,4,5,6-հեքսահիդրոբենզոլ[հ]խինազոլինի և 5-մեթիլ-5-էթիլ-3-ֆենիլ-1,2,3,4,5,6-հեքսահիդրոբենզոլ[հ]խինազոլինի թիոլային կոմպոնենտների կիրառման դեպքում ստացվել են 2-[(5,5-դիմեթիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզոլ[հ]խինազոլին-2-իլ)մեթիլ]թիո-3-էթիլ-5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]խինազոլին-4(3H)-ոն (**75**) և 2-[(5,5-դիմեթիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզոլ[հ]խինազոլին-2-իլ)մեթիլ]թիո-5-մեթիլ-5-էթիլ-3-ֆենիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]խինազոլին-4(3H)-ոն (**76**) համապատասխանաբար: **54** Քլորածանցյալը ռեակցիայի մեջ է

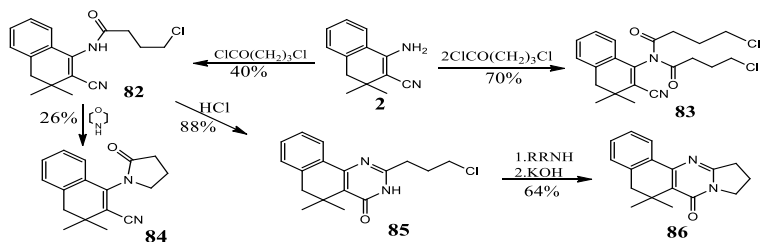
դրվել 2-թիօքսրբենզոլ[հ]խինազոլինի, սպիրոցիկլիկ կառուցվածքներով 3-էթիլ-4-օքսո-2-թիօքսո-1,2,3,4,5,6-հեքսահիդրոսպիրո[բենզոլ[հ]խինազոլին-5,1'-ցիկլոպենտանի] և 3-տեղակալված 4-օքսո-2-թիօքսո-1,2,3,4,5,6-հեքսահիդրոսպիրո[բենզոլ[հ]խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեքսանի] հետ, ինչը հանգեցրել է 2-[[[(5,5-դիմէթիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզոլ[հ]խինազոլին-2-իլ)մեթիլ]թիո]-3-էթիլ-3H-սպիրո(բենզոլ[հ]խինազոլին-5,1'-ցիկլոպենտան]-4(6H)-ոնի (77) և 78-81 2-[[[(5,5-դիմէթիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզոլ[հ]խինազոլին-2-իլ)մեթիլ]թիո]-3-տեղակալված-3H-սպիրո(բենզոլ[հ]խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեքսան]-4(6H)-ոնների առաջացմանը:



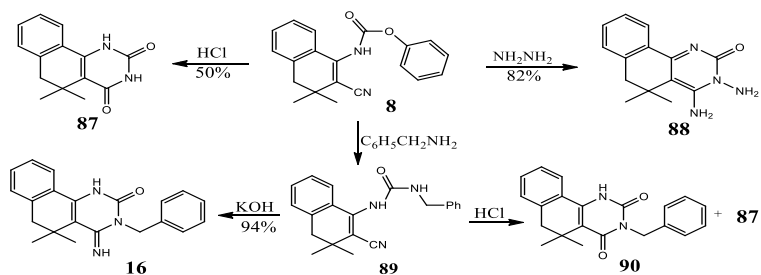
R=ալկիլ; ալիլ; արիլ; բենզիլ; ֆենէթիլ.

2-(3-Քլորպրոպիլ)-5,5-դիմէթիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]խինազոլին-4(3H)-ոնի (85) սինթեզի նպատակով ուսումնասիրվել է ամինոնիտրիլի ռեակցիան  $\gamma$ -քլորկարազաթթվի քլորանհիդրիդի հետ: Պարզվել է, որ համարժեք մոլային քանակությամբ քլորանհիդրիդի և ամինոնիտրիլի օգտագործման դեպքում ստացվում է 82 մոնոացիլացված արգասիքը: Կրկնակի քանակությամբ քլորանհիդրիդի օգտագործման և ռեակցիայի տևողությունը մինչև 18-20 Ժ ավելացնելու դեպքում առաջանում է 83 դիացիլացված արգասիքը: 82 Մոնոացիլացված ածանցյալի քլորի ատոմն ամինոլ տեղակալելու համար վերջինս փոխազդեցության մեջ է դրվել մորֆոլինի հետ: Հակառակ սպասածի՝ ռեակցիայի արդյունքում ստացվել է բուտիրոլակտամ՝ 3,3-դիմէթիլ-2-(2-օքսոպիրոլիդին-1-իլ)-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլ (84): 82 Մոնոամիդը քլորաջրածնի ազդեցությամբ ենթարկվել է ցիկլման՝ առաջացնելով 2-(3-քլորպրոպիլ)-5,5-դիմէթիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]խինազոլին-4(3H)-ոն (85): 85 Քլորածանցյալն էթանոլի միջավայրում փոխազդեցության մեջ է դրվել երկրորդային ցիկլիկ ամինների հետ (պիրոլիդին, պիպերիդին և մորֆոլին), սակայն բոլոր դեպքերում ստացվել է միևնույն արգասիքը՝

6,6-դիմերթիլ-5,6,10,11-տետրահիդրոբենզո[հ]պիրոլ[2,1-*b*]խինազոլին-7(9*H*)-ոնը (**86**): Նույն միացությունն է ստացվել նաև էթանոլի միջավայրում **85** քլորիդի և KOH փոխազդեցության արդյունքում: **84** Բուտիրոլակտամի Ի-4-սպեկտրում առկա են 1695 (C=O), 2200 (CN) կլանումները: **86** Միացության <sup>1</sup>H ՄՄՌ սպեկտրում կոնդենսված պիրոլային օղակի պրոտոնների ռեզոնանսային ազդանշանները գրանցվել են հետևյալ տեսքով՝ 2.18-2.32 (մ, 2H, NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.11 (ս, 2H, J=7.9 Հգ, NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.05 (ս, 2H, J=7.3 Հգ, NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>):

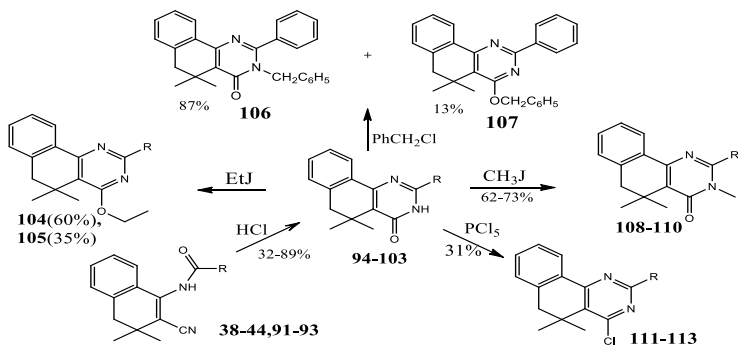


Ուսումնասիրվել են **8** կարբամատի որոշ փոխարկումները, մասնավորապես, դրա փոխազդեցությունը քլորաջրածնի և հիդրազին հիդրատի հետ: Ռեակցիաների արդյունքում սինթեզվել են 5,5-դիմերթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-2,4(1*H*,3*H*)-դիոնը (**87**) և 3,4-դիամինո-5,5-դիմերթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-2(3*H*)-ոնը (**88**): Կարբամատի կոնդենսումը բենզիլամինի հետ հանգեցրել է **89** երկտեղակալված միզանյութի առաջացմանը, որն առանց լրացուցիչ մաքրման ցիկլվել է 3-բենզիլ-4-իմինո-5,5-դիմերթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-2(1*H*)-ոնի (**16**), իսկ նշված միզանյութը սպիրտային միջավայրում, քլորաջրածնի հետ եռացնելիս առաջացրել է 3-բենզիլ-5,5-դիմերթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-2,4(1*H*,3*H*)-դիոնի (**90**) և 5,5-դիմերթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-2,4(1*H*,3*H*)-դիոնի (**87**) 1:1 հարաբերությամբ խառնուրդ:



**94-103** 2-Տեղակալված 5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]սինազոլին-4(3H)-ոնների սինթեզի նպատակով ամինոնիտրիլի **38-44**, **91-93** ացիլածանցյալները բացարձակ էթանոլի միջավայրում, քլորաջրածնի ներկայությամբ ենթարկվել են ցիկլման: Ուսումնասիրվել են **95**, **97** և **101** բենզոլ[հ]սինազոլինների ակլիման ռեակցիաներն ակլի հալոգենիդներով (մեթիլյոդիդ և էթիլյոդիդ), KOH ներկայությամբ: Մեթիլյոդիդի օգտագործման դեպքում ստացվել են **108-110** N-տեղակալված, իսկ էթիլյոդիդի դեպքում՝ **104,105** O-տեղակալված արգասիքներ: **97** Դ-հիդրոբենզոլ[հ]սինազոլինը KOH ներկայությամբ փոխազդեցության մեջ է դրվել նաև բենզիլքլորիդի հետ, որի արդյունքում ստացվել է **106** N-բենզիլ- և **107** O-բենզիլտեղակալված միացությունների խառնուրդ:

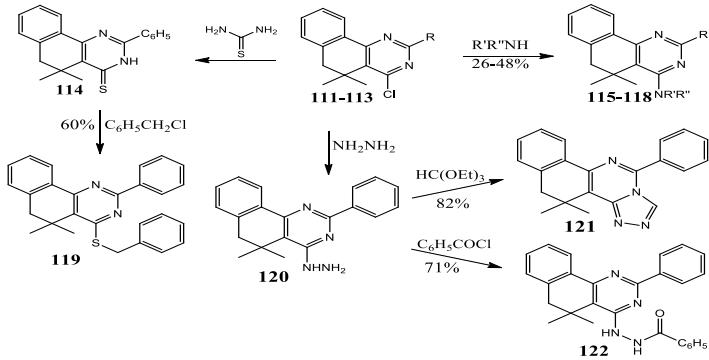
Նպատակ ունենալով սինթեզել **111-113** 2-տեղակալված 5,5-դիմեթիլ-4-քլոր-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]սինազոլիններ, համապատասխան բենզոլ[հ]սինազոլինները քլորացվել են ֆոսֆորի օքսիքլորիդի միջավայրում, սակայն տեղակալումը չի հաջողվել իրականացնել նույնիսկ ելանյութերը 20 ժ եռացնելու դեպքում: Քլորացումը հաջողվել է իրականացնել միայն ռեակցիոն խառնուրդին համարժեք մոլային քանակությամբ ֆոսֆորի (V) քլորիդի ավելացման դեպքում:



R=ակլի; արի; բենզիլ; 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ.

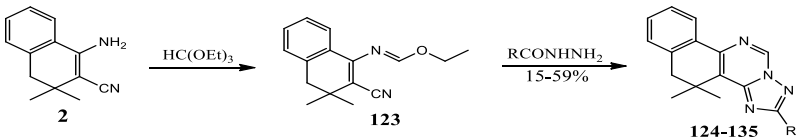
**111-113** 2-Տեղակալված 5,5-դիմեթիլ-4-քլոր-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]սինազոլիններից անցում է կատարվել **115-118** ամինոածանցյալների, **114** 2-ֆենիլ-5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]սինազոլին-4(3H)-թիոնի և **120** հիդրազինոածանցյալի: Վերջինիս կոնդենսումն օրթոֆորմիատի հետ հանգեցրել է **121** 4,4-դիմեթիլ-11-ֆենիլ-4,5-դիհիդրոբենզոլ[հ][1,2,4]տրիազոլոլ[4,3-c]սինազոլինի առաջացմանը, իսկ բենզոլ[հ]սինազոլինի հետ ռեակցիայի արգասիքը **122** N'-(5,5-դիմեթիլ-2-ֆենիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]սինազոլին-2-իլ)բենզոլ[հ]իդրազիոն է: **114** Թիոածանցյալը

փոխազդեցության մեջ է դրվել բենզիլքլորիդի հետ՝ առաջացնելով **119** 4-(բենզիլ-թիո)-5,5-դիմեթիլ-2-ֆենիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին:



R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; NR'R'' = մորֆոլին; պիրոլիդին; պիպերիդին.

Մշակվել է **124-135** 2-տեղակալված 4,4-դիմեթիլ-4,5-դիհիդրոբենզո[հ][1,2,4]-տրիազոլո[1,5-c]խինազոլինների սինթեզի մեթոդ, որը հիմնված է արոմատիկ, ալկիլարոմատիկ և հետերոարոմատիկ կարբոնաթթուների հիդրազիդների և **123** N-(2-ցիանո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-1-իլ)էթիլֆորմիլդատի կոնդենսման վրա, վերջինս ստացվել է ամինոնիտրիլի և օրթոմրջնաթթվի կոնդենսման արդյունքում:

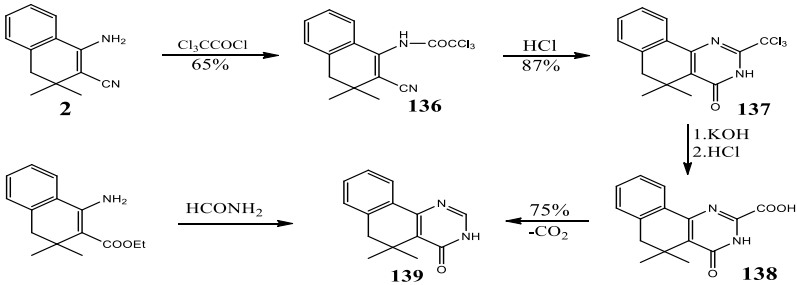


R=արիլ; 4-պիրիդիլ.

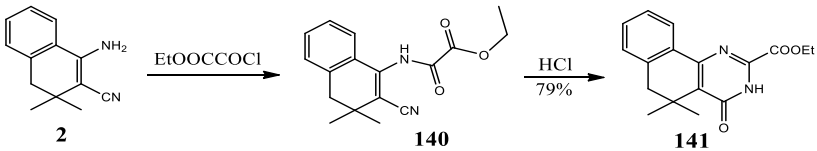
## 2. 5,5-Դիմեթիլ-2-կարբօքսի-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոնի ածանցյալների սինթեզը

Մինչ մեր հետազոտությունները՝ բենզո[հ]խինազոլինային շարքի թթուների սինթեզի վերաբերյալ տվյալները գրականության մեջ բացակայում էին: Բենզո[հ]խինազոլին կարբոնաթթու սինթեզելու նպատակով ամինոնիտրիլը փոխազդեցության մեջ է դրվել տրիքլորացախաթթվի քլորանհիդրիդի հետ, ինչը հանգեցրել է 2,2,2-տրիքլոր-N-(2-ցիանո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-1-իլ)ա-

ցետամիդի (**136**) առաջացմանը: Վերջինս քլորաջրածնի ազդեցությամբ ցիկլվել է 5,5-դիմեթիլ-2-տրիքլորմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոնի (**137**): Սակայն **137** տրիքլորածանցյալի հիմնային հիդրոլիզի արդյունքում **138** նպատակային թթուն ստացվել է 10% ելքով: Այն ենթարկվել է դեկարբոքսիլման՝ առաջացնելով **139** 5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոն, որը նախկինում ստացվել էր Նիմենտովսկու ռեակցիայով՝ համապատասխան ամինո-էսթերի և ֆորմամիդի փոխազդեցության արդյունքում:

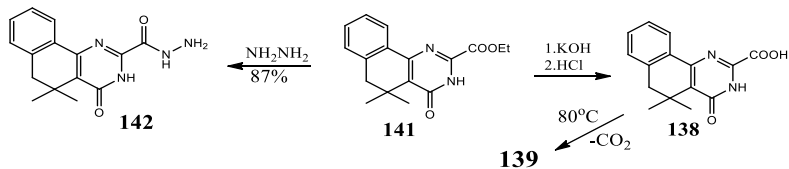


Նպատակ ունենալով սինթեզել **140** ամիդոնիտրիլը, որը կարող էր ծառայել հարմար ելանյութ բենզո[հ]խինազոլին-2-կարբոնաթթվի ածանցյալների սինթեզի համար, ամինոնիտրիլը դրվել է ռեակցիայի մեջ դիէթիլօքսալատի հետ, սակայն կոնդենսումը չի հաջողվել իրականացնել նույնիսկ դիէսթերի միջավայրում 170-180°C -ում, 8-10 ժ տաքացման պայմաններում: **140** Միացությունը հաջողվել է սինթեզել ամինոնիտրիլի և էթիլ-2-քլոր-2-օքսոացետատի (թրոնջկաթվի մոնո-էթիլ էսթերի մոնոքլորանհիդրիդ) կոնդենսմամբ: Արդյունքում ստացված **140** չբյուրեղացող ամիդոածանցյալը առանց լրացուցիչ մաքրման ենթարկվել է ցիկլման՝ առաջացնելով **141** էսթերը:



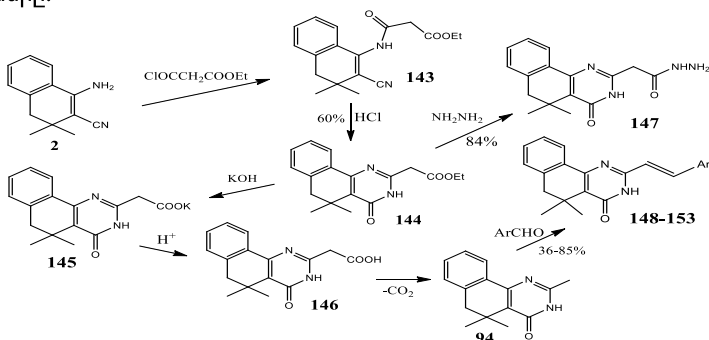
**141** էսթերի հիմնային հիդրոլիզից և ռեակցիոն խառնուրդի հետագա թթվեցումից առաջանում է **138** թթուն, որը 80°C ջերմաստիճանում դեկարբոքսիլման է մինչև **139** 5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոն: **141** էսթերը ենթարկվել է հիդրազիտիզի, որի արդյունքում սինթեզվել է 5,5-դիմեթիլ-4-օքսո-

3,4,5,6-տետրահիդրոբենզո[հ]խինազոլին-2-կարբոհիդրազիդը (**142**): Ի տարբերություն **138** թթվի, **141** էսթերը և **142** հիդրազիդը կայուն միացություններ են:



### 3. 5,5-դիմեթիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզո[հ]խինազոլին-2-քացախաթթվի ածանցյալների սինթեզը

Բենզո[հ]խինազոլին-2-քացախաթթվի ածանցյալների սինթեզի նպատակով ամինոնիտրիլը փոխազդեցության մեջ է դրվել մալոնաթթվի մոնոէսթերի քլորանհիդրիդի հետ, ինչը հանգեցրել է **143** ամիդի առաջացմանը, որը քլորաջրածնի ներկայությամբ փոխարկվել է բենզո[հ]խինազոլին-2-քացախաթթվի էթիլ էսթերի (**144**): Վերջինիս հիմնային հիդրոլիզը և ռեակցիոն խառնուրդի հետագա թթվեցումը հանգեցրել է 2-մեթիլբենզո[հ]խինազոլինի (**94**): Վերը նկարագրվածից կարելի է եզրակացնել, որ 5,5-դիմեթիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզո[հ]խինազոլին-2-քացախաթթուն (**146**) անկայուն միացություն է և առաջացման պահին ենթարկվում է դեկարբոքսիլման: **144** էսթերի հիդրազիդիդը սինթեզվել է **147** հիդրազիդը, որը կայուն միացություն է: **94** Մեթիլածանցյալի կոնդենսումն արոմատիկ ալդեհիդների հետ առաջացնում են *պրանս*-կոնֆիգուրացիայի **148-153** 5,5-դիմեթիլ-2-ստիրիլ-5,6-դիհիդրոբենզո[հ]խինազոլին-4(3H)-ոններ: Վերջիններս որոշակի հետաքրքրություն են ներկայացնում՝ որպես պոտենցիալ հակաուռուցքային ակտիվություն ցուցաբերող միացություններ, քանի որ հանդիսանում են բնական ծագում ունեցող Կոմբրետաստատին A4-ի հետերոնըմանակները:







**6, 51, 58, 61, 62, 86, 141** միացությունները, որոնց ազդեցության գոտու տրամագիծն առանձին շտամների նկատմամբ գտնվում է 18–20 մմ սահմանում:

Միացությունների հակաուռուցքային հատկություններն ուսումնասիրվել են մկների էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի (էԱԿ) և "Սարկոմա 180"-ի վերապատվաստված մոդելների վրա: ԷԱԿ մոդելի վրա առավել բարձր ակտիվություն են ցուցաբերել **41, 58, 65, 67** միացությունները, որոնք 50–125 մգ/կգ չափաբաժնի պարագայում ուռուցքի աճը ճնշում են 34–56%: "Սարկոմա 180" մոդելի վրա 150–190 չափաբաժնի դեպքում ուռուցքի աճն արգելակում են 25–41%:

## ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. 1-Ամինո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնավթալին-2-կարբոնիտրիլի (ամինո-նիտրիլ) քիմիական վարքի ուսումնասիրությունը բացահայտել է, որ այն ցուցաբերում է և՛ ամինային, և՛ ենամինային հատկություններ:

2. Ուսումնասիրվել է ամինոնիտրիլի փոխազդեցությունը տարբեր կառուցվածքով կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ: Պարզվել է, որ կախված ռեագենտի քանակից և ռեակցիայի տևողությունից կարող են ստացվել մոնոկամ դիացիլացված արգասիքներ: Մոնոացիլածանցյալներն էթանոլի միջավայրում քլորաջրածնի ներկայությամբ ցիկլվում են՝ առաջացնելով 2-տեղակալված 5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզոլ[հ]սինազոլին-4(3H)-ոններ:

3. Ամինոնիտրիլի և ֆենիլքլորֆորմիատի կոնդենսման արդյունքում ստացված կարբամատը հարմար ելանյութ է հանդիսանում տեղակալված միզանյութերի, 2,4-դիօքսոբենզոլ[հ]սինազոլինների և 2-տեղակալված դիհիդրոբենզոլ[հ][1,2,4]տրիազոլոլ[1,5-c]սինազոլին-11(10H)-ոնների սինթեզի համար:

4. Ցույց է տրվել, որ բենզոլ[հ]սինազոլին-2-կարբոնաթթվի, 2-քացախաթթվի, 2-պրոպանաթթվի և 2-բուտանաթթվի էսթերներն ու հիդրազիդները, ինչպես նաև 2-պրոպանաթթուն և 2-բուտանաթթուն կայուն միացություններ են, մինչդեռ բենզոլ[հ]սինազոլինային շարքի կարբոնաթթուն ենթարկվում է դեկարբոքսիլման 80°C ջերմաստիճանում, իսկ բենզոլ[հ]սինազոլին-2-քացախաթթուն սովորական պայմաններում գոյություն չունի: Այն ստացման պահին ինքնաբերաբար դեկարբոքսիլվում է՝ առաջացնելով 2-մեթիլբենզոլ[հ]սինազոլին:

5. Կենսաբանական հետազոտությունները բացահայտել են հակաուռուցքային և հակամանրեային միջին ակտիվությամբ օժտված շուրջ մեկ տասնյակ միացություններ:

## Ատենախոսության հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է հետևյալ հրապարակումներում

1. A. I. Markosyan, K. K. Hayrapetyan, S. H. Gabrielyan, S. S. Mamyanyan, J. A. Avakimyan. Synthesis and antibacterial properties of benzo[h]quinazolines on the base of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile. *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, **2016**, v. 2(27), p. 3-7.
2. А. И. Маркосян, К. К. Айрапетян, С. А. Габриелян, Ф. Г. Арсенян, Дж. А. Авакимян, Г. М. Степанян. Синтез и биологические свойства новых производных дигидронафталина и бензо[h]хиназолина на базе 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила. Сб. трудов "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии". Ереван, *НАН РА*, **2017**, вып. 3, с. 73-90.
3. А. И. Маркосян, К. К. Айрапетян, С. А. Габриелян, С. С. Мамян, Дж. А. Авакимян, Г. М. Степанян. Синтез и изучение антибактериальной активности новых производных 3,3-диметил-3,4-дигидронафталина и 5,5-диметилбензо[h]хиназолина. *Хим. ж. Армении*, **2017**, т. 70, № 3, с. 368-377.
4. A. I. Markosyan, K. K. Hayrapetyan, S. H. Gabrielyan, S. S. Mamyanyan, J. A. Avakimyan. Syntheses and antibacterial activity of derivatives of carboxylic acids dihydrobenzo[h]-quinazoline series. *Electronic J. Nat. Sci. NAS. RA*, **2018**, v. 2(31), p. 35-38.
5. А. И. Маркосян, К. К. Айрапетян, С. А. Габриелян, С. С. Мамян, Дж. А. Авакимян, Г. М. Степанян. Синтез и превращения (3,3-диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенилкарбамата. *Хим. ж. Армении*, **2018**, т. 71, № 1-2, с. 204-214.
6. А. И. Маркосян, К. К. Айрапетян, С. А. Габриелян, В. З. Ширинян, С. С. Мамян, Дж. А. Авакимян, Г. М. Степанян. Некоторые превращения 5,5-диметил-2-хлорметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она. *ЖОрХ*, **2018**, т. 54, вып. 4, с. 604-611.
7. А. И. Маркосян, К. К. Айрапетян, С. А. Габриелян, С. С. Мамян, В. З. Ширинян, А. В. Захаров, Ф. Г. Арсенян, Дж. А. Авакимян, Г. М. Степанян. Синтез, противоопухолевая и антибактериальная активность новых производных дигидронафталина и дигидробензо[h]хиназолина. *Хим.-фарм. ж.*, **2019**, т. 53, № 1, с. 17-23.
8. К. К. Айрапетян. Синтез, противоопухолевая и антибактериальная активность новых производных дигидронафталина и дигидробензо[h]хиназолина. *Хим. ж. Армении*, **2019**, т. 72, № 1-2, с. 74-85.
9. А. И. Маркосян, К. К. Айрапетян, С. А. Габриелян, С. С. Мамян, В. З. Ширинян, Ф. Г. Арсенян, Дж. А. Авакимян, Р. Е. Мурадян. Синтез и биологические свойства производных бензо[h]хиназолин-2-карбоновой кислоты. *Хим. ж. Армении*, **2019**, т. 72, № 1-2, с. 123-133.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ 5,5-ДИМЕТИЛБЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИНОВ

РЕЗЮМЕ

Разработан метод синтеза 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила (аминонитрил). Показано, что по своим химическим свойствам аминонитрил представляет собой енамин и в присутствии органических и минеральных кислот подвергается гидролизу, образуя кетонитрил, который является исходным соединением для синтеза 3-амино-4,4-диметил-4,5-дигидро-2Н-бензо[*g*]индазолов.

Аминонитрил введен во взаимодействие с *m*-хлорфенилизоцианатом. Установлено, что при эквимольном соотношении реагентов образуется монозамещённый, а при использовании избытка изоцианата - дизамещённый продукт.

В результате конденсации аминонитрила и фенолхлорформиата синтезирован N-(2-циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)-1-фенилкарбамат, взаимодействие которого с первичными и вторичными (в том числе с циклическими) аминами привело к образованию двух- и трехзамещённых мочевины.

В результате взаимодействия карбамата с гидразидами различного строения в диметилформамиде получены 2-замещённые 4,4-диметил-4,5-дигидробензо[*h*]-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-11(10Н)-оны. Циклизация 1,3-двухзамещённых мочевины едким калием привела к получению 2,4-диоксобензо[*h*]хиназолинов.

Изучено взаимодействие аминонитрила с хлорангидридами карбоновых кислот различного строения. Показано, что в зависимости от количества реагента и от продолжительности протекания реакции могут получаться моно- и диацилированные.

Изучено взаимодействие аминонитрила с производными янтарной и глутаровой кислот. Выявлено, что при использовании эквимольных количеств дихлорангидридов указанных кислот образуются диацилированные продукты - сукцинимид и глутаримид, соответственно.

Ацилированием аминонитрила эквимольным количеством хлорангидрида монохлоруксусной кислоты получен 2-хлор-N-(3,3-диметил-2-циано-3,4-дигидронафталин-1-ил)ацетамид, который в присутствии хлористого водорода подвергается циклизации с образованием 5,5-диметил-2-хлорметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3Н)-она. Изучено взаимодействие последнего с алкоголями, меркаптанами и аминами. Установлено, что взаимодействие с метилатом и этилатом натрия приводит к 2-алкоксиметилпроизводным, а в случае фенолята вместо фенолового эфира образуется 1,1,11,11-тетраметил-1,2,11,12-тетрагидропиразино[2,1-*b*:5,4*b'*]ди(бензо[*h*]хиназолин)-10,16(8Н,18Н)-дион. Взаимодействием 2-хлорметилпроизводного с меркаптанами и аминами получены 2-сульфанилметил- и 2-аминометилпроизводные, соответственно.

Конденсацией хлорметилпроизводного с 2-тиоксобензо[*h*]хиназолинами получены соединённые -SCH<sub>2</sub>-мостиком бисбензо[*h*]хиназолиновые соединения. Показано, что 2-(3-хлорпропил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3Н)-он в присутствии едкого кали или вторичных циклических аминов подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 6,6-диметил-5,6,10,11-тетрагидробензо-

[h]пирролло[2,1-b]хиназолин-7(9H)-она. Это же соединение получается при взаимодействии вышеуказанного хлорпроизводного с гидроксидом калия в среде этанола.

Проведены реакции циклизации моноацилпроизводных аминонитрила в этаноле в присутствии хлористого водорода, что привело к получению 2-замещенных 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онов. Изучены реакции алкилирования последних.

Разработан метод синтеза 2-замещенных 4,4-диметил-4,5-дигидробензо[h]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолинов, основанный на взаимодействии гидразидов ароматических, алкилароматических и гетероароматических карбоновых кислот с N-(2-циано-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1-ил)этилформимидатом, полученным конденсацией аминонитрила с ортомуравьиным эфиром.

На основе аминонитрила разработаны методы получения эфиров и гидразидов бензо[h]хиназолин-2-карбоновой, бензо[h]хиназолин-2-уксусной, бензо[h]хиназолин-2-пропановой и бензо[h]хиназолин-2-бутановой кислот. Показано, что все указанные эфиры и гидразиды, а также пропановая и бутановая кислоты - устойчивые соединения, в то время как карбоновая кислота бензо[h]хиназолинового ряда подвергается декарбоксилированию при температурах выше 80°C, а уксусная кислота - уже при 5°C. В результате, из последнего образуется 2-метилбензо[h]хиназолин, конденсация которого с ароматическими альдегидами протекает стереоселективно с образованием стирилпроизводных исключительно *транс*-конфигурации.

Антибактериальную активность соединений изучали методом "диффузия в агаре" с использованием грамположительных стафилококков (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательных палочек (*Sh. Flexneri* 6858, *E.coli* 0-55). Установлено, что среди моно- и диацелированных производных аминонитрила ряд соединений проявляет антибактериальное действие в отношении отдельных микробных штаммов. Некоторые аминопроизводные бензо[h]хиназолинового ряда проявляют умеренную активность по отношению к грамположительным стафилококкам и слабую - в случае грамотрицательных палочек. Умеренную активность по отношению всех использованных штаммов проявили (E)-5,5-диметил-2-стирил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-оны, триазоло[1,5-с]хиназолины и хиназолин-2-карбоксилат.

В химиотерапевтических исследованиях на модели асцитной карциномы Эрлиха слабую противоопухолевую активность (угнетение роста опухоли на 30-41%) проявили некоторые производные 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила, 5,5-диметил-2-хлорметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он и 2-аминометилпроизводные 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она. Сравнительно высокое терапевтическое действие (56%) оказал 2-[(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)метил]изотиоурониум хлорид.

В опытах с саркомой 180 достоверную противоопухолевую активность (торможение роста опухоли на 41%) проявили 2,5,5-триметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он. В аналогичных условиях эксперимента (E)-5,5-диметил-2-стирил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-оны проявили сравнительно меньшую активность. Их терапевтический эффект не превышал 30%.

Итак, в результате изучения биологических свойств синтезированных веществ выявлен ряд соединений, проявляющий антимикробную и противоопухолевую активности.

## KARINE KAMO HAYRAPETYAN

### SYNTHESIS AND STUDY OF THE BIOLOGICAL PROPERTIES OF NEW 5,5-DIMETHYLBENZO[h]QUINAZOLINE DERIVATIVES

#### SUMMARY

A method of synthesis of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile (aminonitrile) was developed. It has been shown, that the aminonitrile itself presents chemical behavior as an enamine; it undergoes hydrolysis in the presence of organic or mineral acids forming ketonitrile, which has been used as a starting material for the synthesis of 3-amino-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-2H-benzo[g]indazoles.

Aminonitrile was put into interaction with *m*-chlorophenylisocyanate. It has turned out, that in case of equivalent quantities of reagents, monosubstituted residues were obtained, and disubstituted residues were obtained in case of excess isocyanate.

As a result of condensation of aminonitrile and phenylchloroformate N-(2-cyano-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-1-yl)-1-phenylcarbamate was synthesized, and its interaction with primary and secondary (including cyclic) amines led to the formation of disubstituted and threesubstituted ureas.

Carbamate was put into interaction with hydrazides of various structures in dimethylformamide medium, which led to the formation of 2-substituted 4,4-dimethyl-4,5-dihydrobenzo[h][1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-11(10H)-ones. As a result of cyclization of 1,3-disubstituted ureas with potassium hydroxide, 2,4-dioxobenzo[h]quinazolines were synthesized.

The interaction of aminonitrile with carboxylic acid chlorides of different structures has been studied. It has been shown, that depending on the amount of the reagent and the duration of the reaction mono- or diacylated products can be obtained.

The study of the interaction of aminonitrile with the derivatives of succinic and glutaric acids has been carried out. It has been discovered that while using equimolar amounts of dichlorohydrides of these acids diacylated products are produced, succinimide and glutarimide respectively.

Acylation of aminonitrile with equimolar amount of monochloroacetic acid chloride leads to the formation of 2-chloro-N-(3,3-dimethyl-2-cyano-3,4-dihydronaphthalene-1-yl)-acetamide, which in the presence of hydrogen chloride was cyclized to 5,5-dimethyl-2-chloromethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline-4(3H)-one. The interaction of the latter with alcohols, mercaptans and amines has been investigated. It has been found out that the reaction with sodium methylate and ethylate led to 2-alkoxymethyl derivatives; in case of phenolate instead of phenyl ether, 1,1,11,11-tetramethyl-1,2,11,12-tetrahydropyrazino[2,1-b:5,4b']di(benzo[h]quinazoline)-10,16(8H,18H)-dione was formed. The interaction of 2-chloromethyl-derivative with mercaptans and amines leads to the formation of 2-sulfanylmethyl- and 2-aminomethyl-derivatives respectively.

Condensation of chloromethyl derivative with 2-tioxobenzo[h]quinazolines leads to the formation of SCH<sub>2</sub>-bridged bisbenzo[h]quinazolinic compounds. It has been indicated that in the presence of potassium hydroxide or secondary cyclic amines, 2-(3-chloropropyl)-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline-3(4H)-one undergoes intramolecular cyclization forming 6,6-dimethyl-5,6,10,11-tetrahydrobenzo[h]pyrrolo[2,1-b]quinazoline-7(9H)-

one. The same compound is obtained by the interaction of the above-mentioned chloro derivative with potassium hydroxide in the ethanol medium.

Monoacyl derivatives of aminonitrile in ethanol medium, in the presence of hydrogen chloride, undergoes cyclization, with the formation of 2-substituted 5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline-4(3H)-ones. Alkylation reactions of the latter has been studied.

Synthesis method of 2-substituted 4,4-dimethyl-4,5-dihydrobenzo[h][1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines based on the condensation of N-(2-cyano-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-1-yl)ethylformimidate, obtained through the condensation of aminonitrile with orthoformate and hydrazides of aromatic, alkylaromatic and heteroaromatic carboxylic acids has been developed.

Methods of obtaining esters and hydrazides of benzo[h]quinazoline-2-carboxylic acid, benzo[h]quinazoline-2-acetic acid, benzo[h]quinazoline-2-propionic acid and benzo[h]quinazoline-2-butanoic acid on the basis of interaction with aminonitrile has been developed. It has been pointed out that all these esters and hydrazides, as well as corresponding propanoic and butanoic acids are stable compounds, while the carboxylic acid of the benzo[h]quinazoline series undergoes the decarboxylation at temperatures above +80°C, whereas the acetic acid is decarboxylated even at +5°C, thus resulting in the formation of 2-methyl-benzo[h]quinazoline. Its condensation with aromatic aldehydes proceeds stereoselectively, entirely forming styryl derivatives of trans-configuration.

Antibacterial activity of the compounds has been studied by the method of "diffusion in agar" using gram-positive staphylococci (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) and gram-negative rods (*Sh. Flexneri* 6858, *E. coli* 0-55). Among mono- and diacylated derivatives of aminonitrile, a number of compounds showed antibacterial action against individual microbial strains. Some amino derivatives of benzo[h]quinazoline series showed moderate activity toward gram-positive *Staphylococcus aureus* and weak - in the case of gram-negative rods. Moderate activity towards all the used strains has been shown by (E)-5,5-dimethyl-2-styryl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-ones, triazolo[1,5-c]quinazolines and quinazoline-2-carboxylate.

In chemotherapeutic studies on the Ehrlich ascites carcinoma model some derivatives of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile, 5,5-dimethyl-2-chloromethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one and 2-aminomethyl derivatives of 5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-one showed weak antitumor activity (inhibition of tumor growth by 30-41%). A relatively high therapeutic effect (56%) rendered 2-[(5,5-dimethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazoline-2-yl)methyl]isothiuronium chloride.

In experiments with sarcoma 180, a reliable antitumor activity (41% inhibition of tumor growth) has been observed with 2,5,5-trimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline-4(3H)-one. Under similar experimental conditions, (E)-5,5-dimethyl-2-styryl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline-4(3H)-ones showed relatively less activity. Their therapeutic effect did not exceed 30%.

As a result of the study of the biological properties of the synthesized compounds, a number of compounds characterized by antibacterial and antitumor features have been discovered.