

УДК 547.854.856

В. И. МАРКОВ, Ю. П. СТРОЕВ

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ 5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОСПИРО[ЦИКЛОГЕКСАН-1,2' (1'Н)-ХИНАЗОЛИН]-4'(3'Н)-ОНА

ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днепропетровск

Исследована реакция галогенирования 5,6,7,8-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2' (1'Н)-хиназолин]-4'(3'Н)-она различными галогенирующими агентами, синтезированы различные типы продуктов галогенирования, исследованы некоторые реакции галогензамещенных тетрагидрохиназолинов.

В настоящее время производные 4-хиназолон (1) находят широкое применение в медицине. Некоторые из них применяются в качестве снотворных (метаквалон) [1] и красителей (нитро-2,4-дихлорхиназолин). На сегодняшний день известно около 150 хиназолиновых алкалоидов, значительная их часть содержит в своей структуре хиназолон, конденсированный с циклоалкановым кольцом в положение 2 и 3 (дезоксивазицинон, дезоксипеганин, пеганол, пеганидин и др) [2].

Таким образом, разработка методов синтеза и исследование химических свойств функционально замещенных и, в частности, галогензамещенных хиназолонов представляет значительный интерес для развития химии алкалоидов и поиска

новых биологически активных веществ.

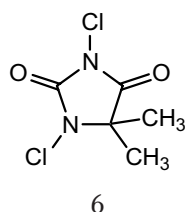
В работе [3] описан синтез 4а-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-она (2), 4а,8-дихлор-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-она (3) и 4а,8,8-трихлор-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-она (4). Исходным сырьем для получения этих соединений служит 5,6,7,8-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (5), впервые синтезированный в 1959 г авторами [4]. Химическим свойствам соединения (5) посвящен обзор [5]. Легкость синтеза этого соединения из доступного сырья (циклогексанон, мочевины) делает его и галогенпроизводные на его основе перспективными синто-

нами для синтеза разнообразных производных хиназолина. Имеется лишь одна работа, в которой исследуется хлорирование соединения (5) (схема 1) [3]. Данных по другим реакциям галогенирования (5) в литературе не найдено.

Исходное соединение (5) синтезировали по методике, описанной в работе [6].

В рамках данной работы нами была подробно исследована реакция хлорирования, приводящая в зависимости от соотношения реагентов к соединениям (2,3,4)

Лучшие выходы целевых продуктов были получены при использовании в качестве хлорирующих агентов хлористого сульфурила и дихлордиметилгидантоина (6) в уксусной кислоте. Следует отметить важность точного контроля времени реакции при использовании хлористого сульфурила. Увеличение продолжительности синтеза привело к значительному снижению выхода целевого продукта. По нашему мнению это объясняется гидролизом продукта в присутствии хлороводорода, выделяющегося в ходе реакции.



Выходы соединения (2) при использовании различных хлорирующих агентов приведены в табл. 1.

С целью подтверждения структуры соединений (2,3,4) было проведено их исследование методами ПМР, ИК, и ¹³C спектроскопии. ПМР спектр соединения (2) приведен на рис. 1.

При попытке синтеза соединения (4) хлорированием (5) шестикратным избытком гипохлорита натрия в уксусной кислоте была получена сложная смесь продуктов, из которой с небольшим выходом удалось выделить соединение (7). Аналогичная смесь была получена при окислении (5) хлоратом калия в смеси уксусной и серной кислот. В этом случае также было выделено небольшое количество (7). Это позволяет предположить, что соединение (7) образуется при окислении (5) до ароматических соединений с одновременным хлорированием продуктов окисления. Также можно предположить, что продукт (7) образуется путем дегидрохлорирования предварительно образовавшегося соединения (4) (схема 2).

Соединение (4) было селективно получено хлорированием (5) трехкратным избытком хлористого сульфурила либо дихлордиметилгидантоина. Соединение (3) было получено хлорированием соединения (2) эквимольным количеством хлористого сульфурила. В работе [3] имеются данные о прямом получении (3) хлорированием (5).

По аналогии с хлорированием при бромировании соединения (5) ожидалось образование продуктов типа (8а-в) Однако все попытки бромирования (5) различными бромлирующими агентами, при различных соотношениях реагентов привели к смесям сложного состава, разделить которые не удалось. Лишь в одном случае с небольшим вы-

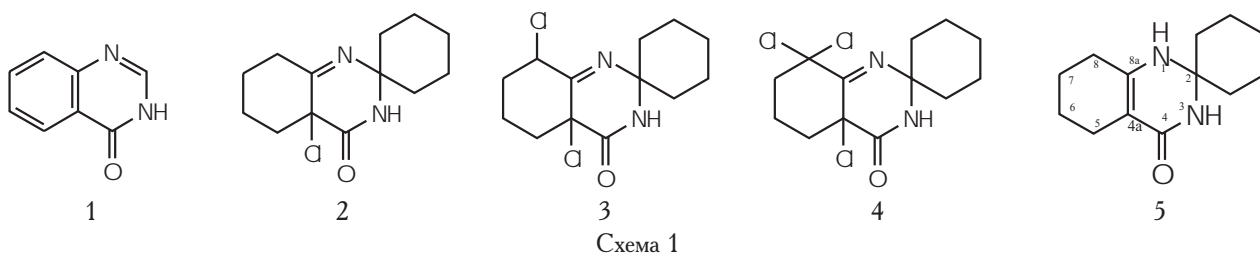


Таблица 1

Исследование условий хлорирования 5,6,7,8-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-она(V) до 4а-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-она(II)

| Хлорирующий агент | Мольные соотношения | Температура, °С | Растворитель | Время реакции, мин | Выход целевого продукта, % |
|----------------------------------|---------------------|-----------------|-------------------------|--------------------|----------------------------|
| Сульфурилхлорид | 1,0:1,0 | 10 | Уксусная кислота | 120 | 88 |
| Гипохлорит натрия | 1,0:1,2 | 10 | Уксусная кислота | 30 | 10 |
| Дихлордиметилгидантоин | 1,0:1,2 | 20 | Уксусная кислота | 120 | 70 |
| Сульфурилхлорид | 1,0:1,0 | 20 | Диоксан | 60 | 85 |
| Дихлорамин-Х | 1,0:1,3 | 15–25 | Уксусная кислота | 120 | 45 |
| Свободный хлор | 1,0:1,0 | 10 | Уксусная кислота | 15 | 10 |
| Свободный хлор | 1,0:1,0 | 10 | Диоксан | 15 | 47 |
| Дихлордиметилгидантоин | 1,0:1,0 | 10 | Диоксан | 180 | 85 |
| Хлороводород и перекись водорода | 1,0:1,0 | 5–10 | Водная уксусная кислота | 30 | 30 |
| Дихлорамин-Х | 1,0:1,5 | 20 | Диметилформамид | 60 | 40 |

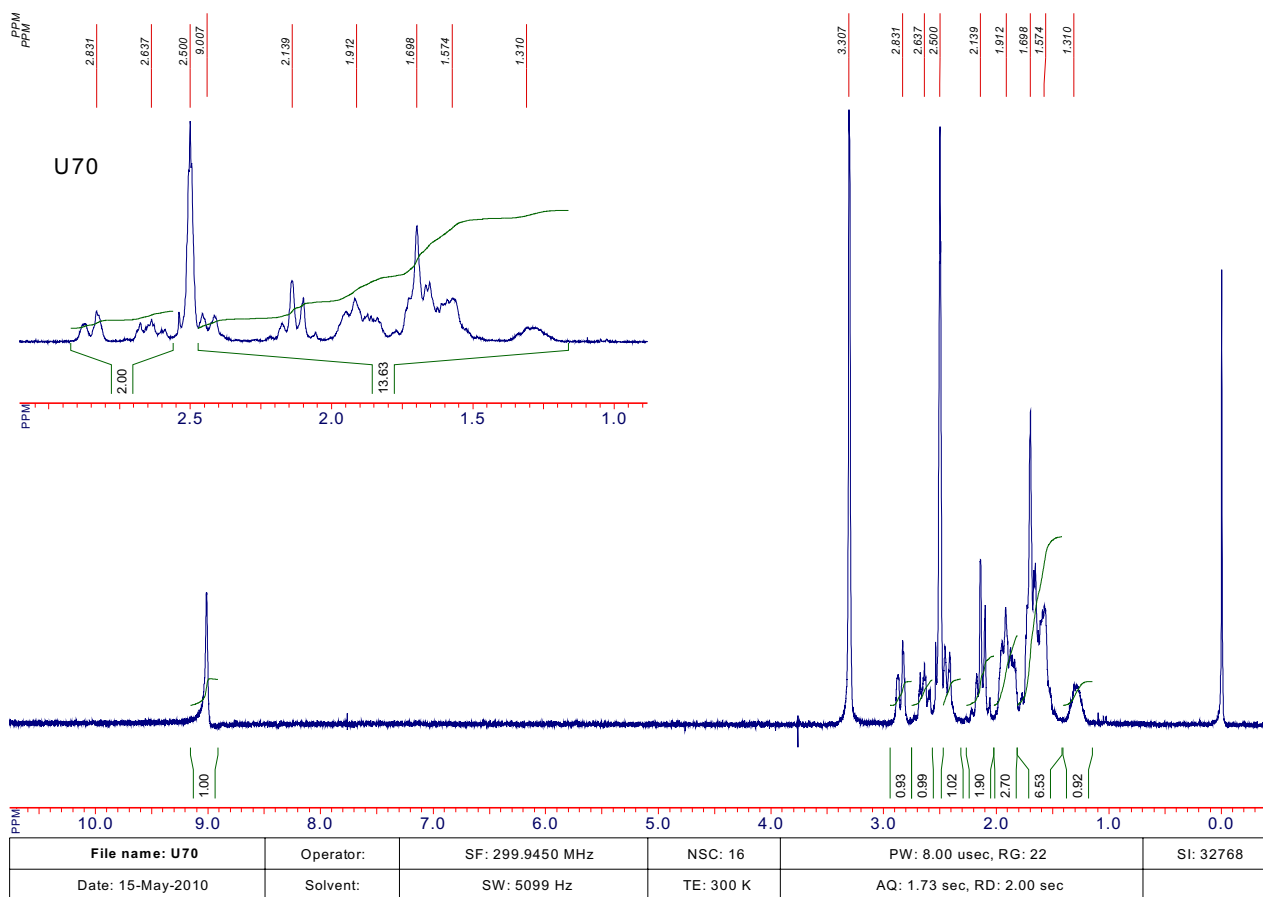


Рис. 1. ПМР спектр соединения (2)

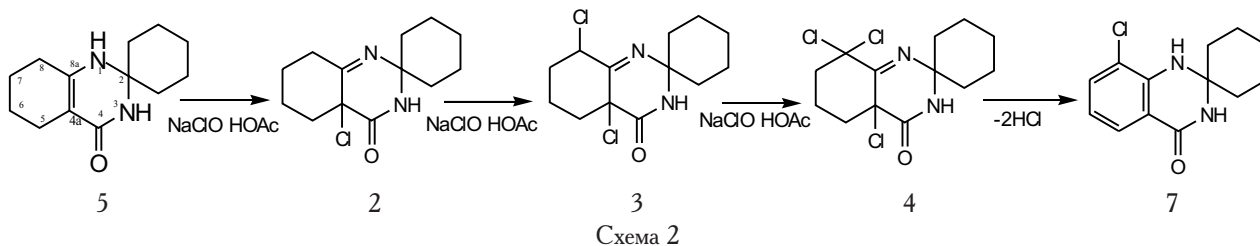


Схема 2

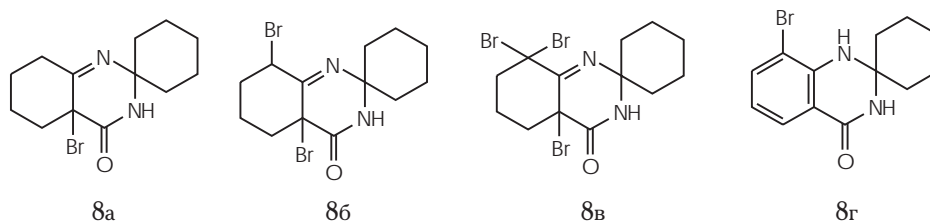


Схема 3

ходом удалось выделить соединение, имеющее структуру (8г) (схема 3). ПМР-спектр соединения (8г) — на рис. 2.

Поскольку образование соединения (8г) наблюдалось во всех случаях вне зависимости от типа бромлирующего агента и соотношения исходных соединений, можно предположить, что его образование вызвано самопроизвольным отщеплением бромистого водорода от продуктов типа (8а,б,в) с последующим бромированием образовавшегося соединения (схема 4).

Попытки йодирования соединения (5) эле-

ментарным йодом в присутствии различных катализаторов (протонные кислоты, кислоты Льюиса) не дали положительного результата. Во всех случаях количественно было выделено соединение (5).

Путем постадийного галогенирования соединения (2) удалось получить ряд смешанных галогенпроизводных, ранее не описанных в литературе. Так, бромирование (2) раствором брома в уксусной кислоте позволяет получить соединения (9) и (10). Дальнейшее хлорирование (2), как указывалось выше, приводит к соединениям (3) и (4). Бромированием (3) был синтезирован продукт

u-83

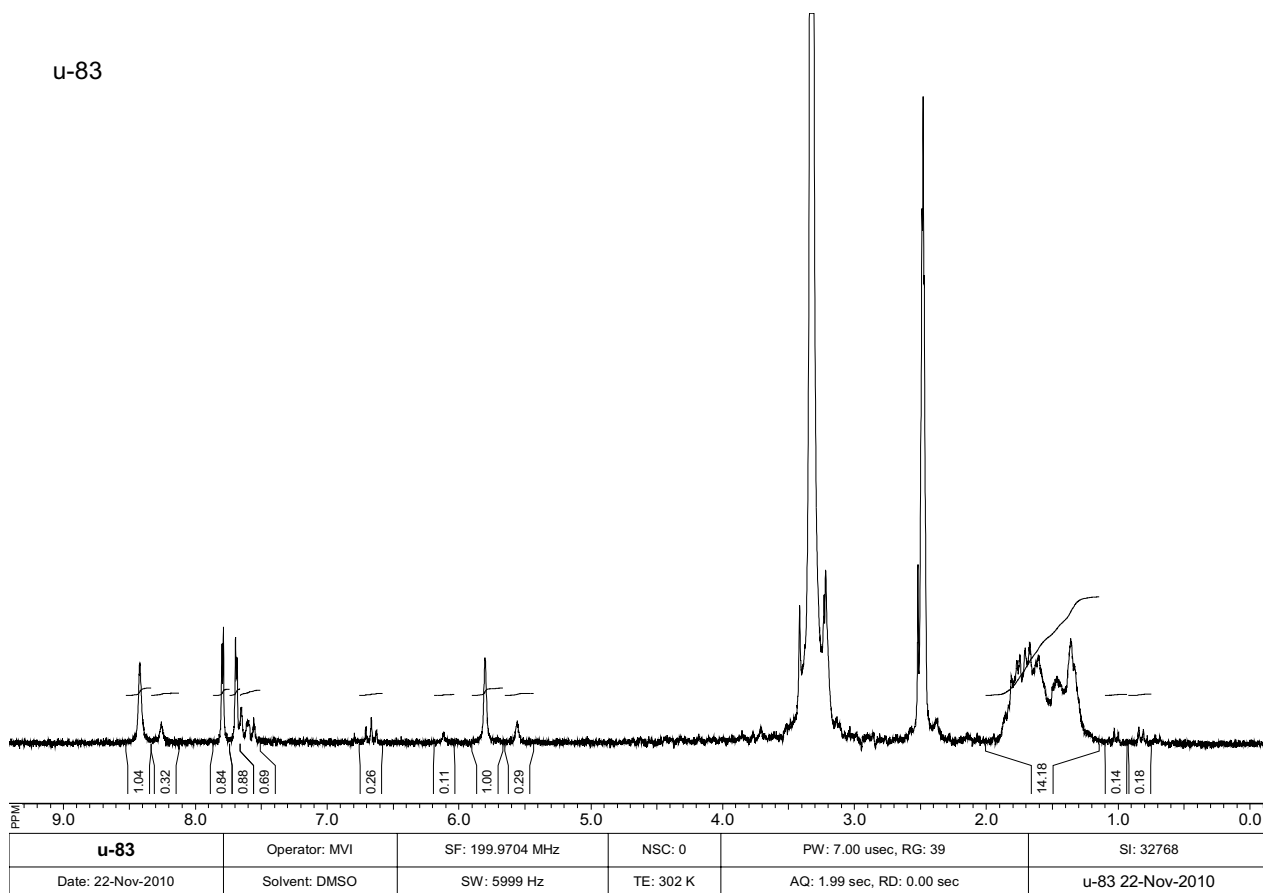
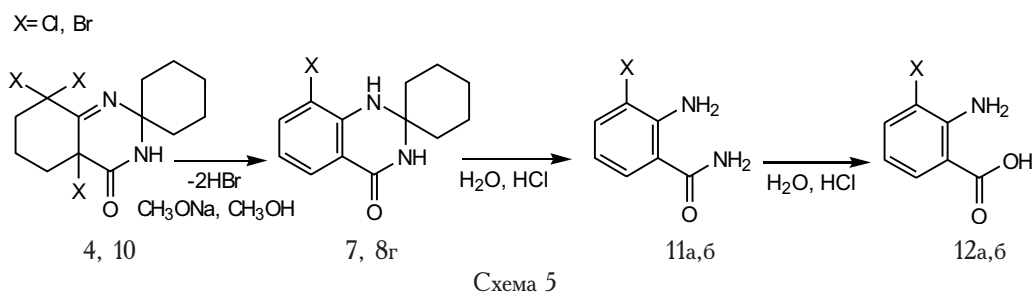
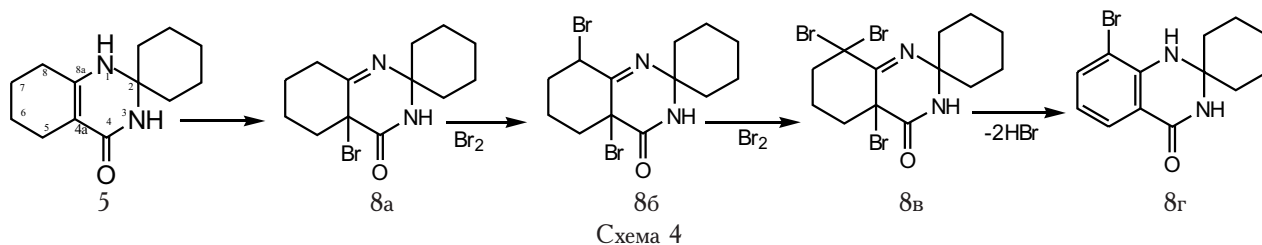


Рис. 2. ПМР-спектр соединения (8г)



(10a).

При проведении реакции дегидрогалогенирования соединения (4) метилатом натрия в среде метанола с хорошими выходами удалось синтезировать продукт (7).

Аналогичным способом при дегидрохлорировании соединения (10) был с приемлемым выходом синтезирован продукт (8г). Соединения (4) и (10) также дегидрогалогенируются в уксусной кислоте в присутствии кислот Льюиса при длительном кипячении.

С целью дополнительного подтверждения структуры соединений (7) и (8г) был исследован их кислотный гидролиз. Гидролиз данных соединений протекает с отщеплением циклогексанона и образованием амидов о-хлор и о-бромантраниловой кислоты соответственно (11а,б) (схема 5). При дальнейшем гидролизе легко образуются соответствующие кислоты (12а,б). Указанные соединения были получены с хорошими выходами. Учитывая сложность препаративного получения производных о-галогенантраниловых кислот, данный спо-

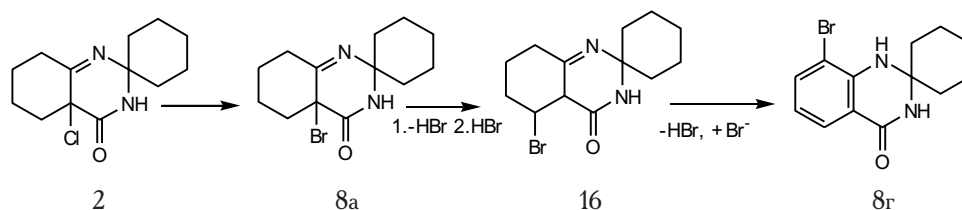


Схема 6

соб можно рекомендовать для наработки этих соединений.

В рамках исследования химических свойств 4а-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-она (2) был изучен ряд реакций нуклеофильного замещения хлора. При замещении хлора на азид и йодид-анионы с хорошими выходами были получены соединения (13,14). Попытки замещения на роданид-анион привели к получению с небольшим выходом соединения (15). Низкий выход, по-видимому, обусловлен неустойчивостью образующегося изотиоцианата в процессе выделения. Кроме того, данное соединение быстро окисляется при хранении на воздухе.

В результате реакции замещения с бромистым калием с умеренными выходами удалось выделить соединение (16). При использовании значительного избытка бромистого калия в метаноле с хорошим выходом был получен продукт (8г). Неожиданный результат данной реакции, по-видимому, объясняется самопроизвольным отщеплением-присоединением бромистого водорода продуктом типа (8а) (схема 6). Это косвенно подтверждает предложенную схему образования (8г) при бромировании (5) (схема 5). На ПМР спектре соединения (16) наблюдается сигнал 1,0 м.д. (1H), по-видимому, принадлежащий циклогексильному протону положения 4, сигналы 2 NH групп (5,75 и 7,70 м.д.), что согласуется с предложенной структурой.

При попытке проведения реакции с цианид-анионом была получена сложная смесь продуктов. При проведении реакции в смеси метанола и ацетонциангидрина удалось выделить с небольшим выходом продукт (17). По-видимому, это объясняется параллельным протеканием реакции дегидрохлорирования. Подобное явление наблюдалось и при попытках использовать в реакции другие нуклеофилы, обладающие высокой основностью, в частности, — алифатические амины. При проведении реакций с эквимольным количеством амина в мягких условиях было количественно выделено исходное соединение. В жестких условиях (кипячение в диоксане) с избытком амина были получены сложные смеси продуктов.

Другим типом реакций, характерных для соединения (2), является присоединение реагентов электрофильного характера к атому углерода в положении 8. В данной работе исследовались в частности реакции Вильсмайера и азосочетания.

При проведении реакции Вильсмайера в мяг-

ких условиях, при охлаждении либо комнатной температуре с эквимольным количеством реагента Вильсмайера были получены смеси продуктов, содержащие значительное количество непрореагировавшего (2). Проведение синтеза в жестких условиях путем прибавления избытка хлорокиси фосфора к раствору (2) в минимальном количестве диметилформаида позволили с хорошим выходом получить соединение (18). Интересно, что исследование (18) методом ИК-спектроскопии не выявило наличия альдегидной группы. На ПМР-спектре (18) можно видеть сигналы протонов 9,2 м.д. (1H) и 11,0 м.д. (1H). По-видимому, данное соединение существует преимущественно в виде структуры (18а) (схема 7). Косвенно это подтверждается тем, что (18) не вступает в характерные реакции альдегидной группы. В частности, не наблюдалось протекания реакции с гидразином, 2,4-динитрофенилгидразином и гидроксиламином.

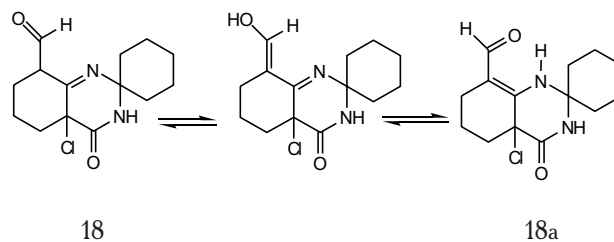
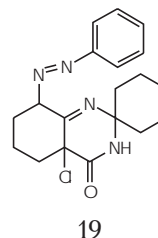


Схема 7

Реакция азосочетания соединения (2) с солями диазония довольно легко проходит в среде уксусной кислоты в присутствии эквимольных количеств ацетата натрия с образованием продуктов типа (19):



При использовании в качестве реагентов солей фенил- и нафтилдиазония выходы целевых продуктов (19,20) приближались к количественным. В случае использования солей замещенного фенилдиазония выходы были несколько ниже. Полученные азосоединения представляют собой кристаллические вещества, в кислых растворах меняющие окраску на светложелтую, в щелочных — на оранжевую или красную. На ПМР спектре

(19) наблюдается сигнал протона в области 13,2 м.д. Сигнал, по-видимому, принадлежит протону в положении 8, находящемуся в обмене между атомом углерода 8 и азотом азогруппы. Таким образом, данное соединение находится в виде сопряженной системы (19а) (схема 8), представляющей собой азогидрозонную таутомерию. Продукт азосочетания (2) с п-нитроанилином (21) также находится в виде сопряженной системы (21б) (схема 9).

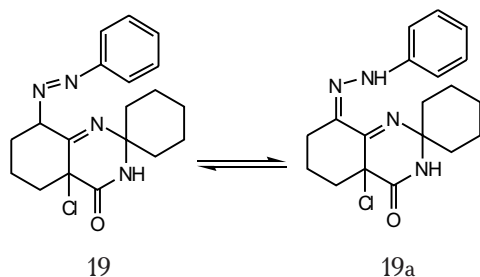


Схема 8

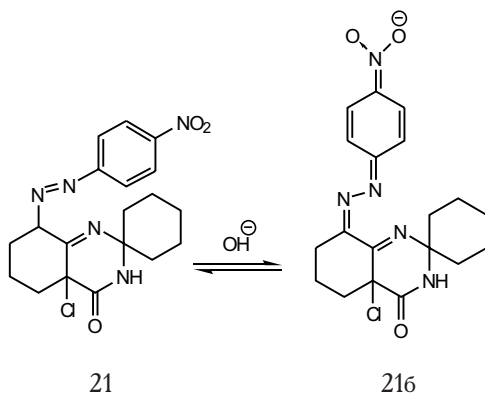


Схема 9

Продукты азосочетания (2) с сульфаниловой и метаниловой кислотами (22, 23 соответственно) умеренно растворимы в воде и дают четкое изменение окраски в зависимости от pH раствора, что дает основание изучить их на предмет использования в качестве индикаторов. Продукт азосочетания с 2-нитро-4-метиланилином (24) может оказаться перспективным красителем.

Экспериментальная часть

Структура всех синтезированных соединений (табл. 2) подтверждена методами ПМР, в отдельных случаях МАСС, ИК, ^{13}C -спектроскопии, элементарным анализом. Свойства синтезированных соединений приведены в табл. 2. Данные ПМР спектров соединений приведены в табл. 3. Данные масс спектроскопии и элементарных анализов приведены в табл. 4. Данные ИК- и ^{13}C -спектроскопии и приведены в табл. 5.

ИК-спектры записывались на приборе Spеrcord 75 IR. ПМР спектры записывались на приборах Bruker WP-200, Varian VXR-300, Bruker DR X500 в DMSO D_6 , стандарт — ТМС. Чистота синтезированных продуктов контролировалась методом ТСХ (пластинки Merck (Kieselgel 60 F₂₅₄),

элюенты: этилацетат, этилацетат: хлороформ 10:1, 7:1, ацетон: хлороформ 5:1).

5,6,7,8-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3H)-он(5) был синтезирован по методикам описанным в [6].

4а-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-3H-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3H)-он(2)

Метод 1. 20 г (0,09 моль) соединения (5) растворили в 100 мл уксусной кислоты, охладили до начала замерзания реакционной массы и при интенсивном перемешивании по каплям прибавили раствор 12,3 г (0,09 моль) сульфурилхлорида в 20 мл уксусной кислоты. В процессе прибавления смесь загустевает, что существенно затрудняет перемешивание. После прибавления всего реагента (около 30 мин) прекратили охлаждение и продолжили перемешивание еще 1 ч. Затем реакционную массу при интенсивном перемешивании вылили в тройной объем воды со льдом, через 30 мин отфильтровали выпавший осадок, промыли несколько раз, суспендировали его в холодной воде, высушили и 2 раза кристаллизовали из ИПС. $T_{\text{пл}}=183-185^\circ\text{C}$. Выход — 16 г (88%).

4а,8-дихлор-5,6,7,8-тетрагидро-3H-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3H)-он (3)

К охлажденному раствору 5 г (0,012 моль) соединения (2) в 20 мл уксусной кислоты при интенсивном перемешивании в течение 2 ч прилили 1,62 г (0,012 моль) сульфурилхлорида, после чего смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре и вылили в воду со льдом. Отфильтровали выпавший осадок, перекристаллизовали 1 раз из толуола и 1 раз из ИПС. $T_{\text{пл}}=184-186^\circ\text{C}$. Выход — 3 г (86%).

4а,8,8-трихлор-5,6,7,8-тетрагидро-3H-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3H)-он (4)

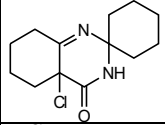
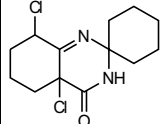
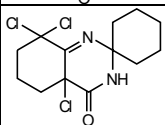
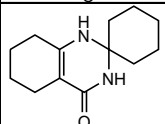
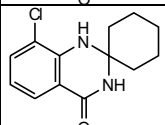
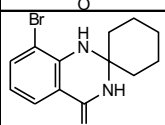
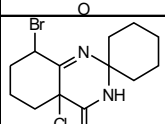
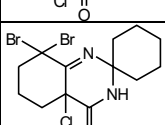
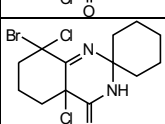
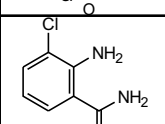
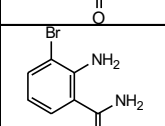
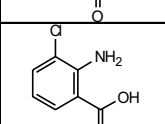
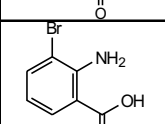
К охлажденному до начала замерзания раствору 2,2 г (0,01 моль) (5) в 15 мл уксусной кислоты по каплям, при интенсивном перемешивании прибавили 4,05 г (0,03 моль) сульфурилхлорида в течение 5 мин. После прибавления реакционную массу перемешивали еще 1 ч и вылили в холодную воду со льдом. Выделение и очистка производилась аналогично предыдущей методике. $T_{\text{пл}}=223-225^\circ\text{C}$. Выход — 1,4 г (43%)

Спиро[циклогексан 1,2(1H)-8-хлорхиназолин]-4(3H)-он (7)

Метод 1. В раствор 2,1 г (0,039 моль) метилата натрия в 40 мл абсолютного метанола прибавили при перемешивании 6 г (0,019 моль) (4), после чего 2 ч кипятили с обратным холодильником. После этого смесь при интенсивном перемешивании вылили в воду со льдом. Через сутки осадок отфильтровали, промыли водой и перекристаллизовали 2 раза из толуола и 1 раз из ИПС. $T_{\text{пл}}=157-160^\circ\text{C}$. Выход — 2 г (42%)

Метод 2. К охлажденному раствору 2,2 г (0,01 моль) (5) в 15 мл уксусной кислоты по

Свойства синтезированных соединений

| № | Название | Формула | T _{пл.} |
|-----|--|---|------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2 | 4а-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он |  | 183–185 |
| 3 | 4а,8-дихлор-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он |  | 184–186 |
| 4 | 4а,8,8-трихлор-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он |  | 223–225 |
| 5 | 5,6,7,8-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он |  | 210–212 |
| 7 | Спиро[циклогексан 1,2(1Н)-8-хлорхиназолин]-4(3Н)-он |  | 157–160 |
| 8г | Спиро[циклогексан 1,2(1Н)-8-бромхиназолин]-4(3Н)-он |  | 178–179 |
| 9 | 4а-хлор-8-бром-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он |  | 168–170 |
| 10 | 4а-хлор-8,8-дибром-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он |  | 178–180 |
| 10а | 4а,8-дихлор-8-бром-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он |  | 173–175 |
| 11а | 2-амино,3-хлорбензоиламид |  | 143–145 |
| 11б | 2-амино,3-бромбензоиламид |  | 151 |
| 12а | 2-амино,3-хлорбензойная кислота |  | 147 |
| 12б | 2-амино,3-бромбензойная кислота |  | 149–152 |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|----|--|---|---------|
| 13 | 4а-азидо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он | | 185–188 |
| 14 | 4а-йод-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он | | 205–207 |
| 15 | 4а-родано-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он | | 200–203 |
| 16 | 5-бром-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он | | 195–196 |
| 17 | 4а-циано-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он | | 183–186 |
| 18 | 4а-хлор,8-формил,5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он | | 196–198 |
| 19 | 4а-хлор,8-фенилазо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он | | 155–157 |
| 20 | 4а-хлор,8-нафтилазо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он | | 172–173 |
| 21 | 4а-хлор,8-(п-нитрофенилазо)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он | | 160 |
| 22 | 4а-хлор,8-(п-сульфофенилазо)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он | | 245–247 |

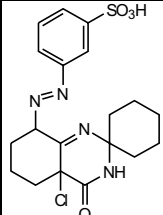
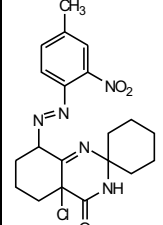
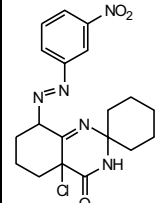
| 1 | 2 | 3 | 4 |
|----|---|---|---------|
| 23 | 4а-хлор,8-(м-сульфофенилазо)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он |  | 210 |
| 24 | 4а-хлор,8-(2-нитро-4-метилфенилазо)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он |  | 175–178 |
| 25 | 4а-хлор,8-(м-нитрофенилазо)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он |  | 167–170 |

Таблица 3

Данные ПМР спектров синтезированных соединений

| Номер | Наблюдаемые сигналы протонов, м.д. | | | | |
|-------|---|----------|----------|--------------------------|-------------------------------------|
| | Алифатические протоны циклогексановых колец, | NH(1) | NH(3) | Ароматические протоны | Протоны других функциональных групп |
| 2 | 1,15–3,0(18H) | – | 9,0(1H) | – | – |
| 3 | 1,1–2,8(17H) | – | 8,7(1H) | – | – |
| 4 | 1,2–3,0(16H) | – | 9,0(1H) | – | – |
| 5 | 1,0–2,5(18H) | 6,0(1H) | 7,75(1H) | – | – |
| 7 | 1,0–1,9(10H) | 5,75(1H) | 8,25(1H) | 6,7(1H), 7,4(1H) 7,6(1H) | – |
| 8г | 1,0–2,0(10H) | 5,65(1H) | 8,4(1H) | 7,5–7,9(3H) | – |
| 9 | 1,4–2,0(10H) 2,0–2,2(5H) 2,9–3,0(2H) | – | 9,0(1H) | – | – |
| 10 | 1,1–1,5(2H) 1,5–1,9(10H) 1,9–2,2(4H) | – | 8,9(1H) | – | – |
| 10а | 1,2–2,0(10H,2H) 2,2(2H) 2,3–2,5(2H) | – | 9,0(1H) | – | – |
| 11а | – | – | – | 7,25(2H) 7,55(1H) | 6,5(2H) 6,75(2H) |
| 11б | – | – | – | 7,48(2H) 7,6(1H) | 6,8(2H) 7,0(2H) |
| 12а | – | – | – | 6,7(1H) 7,5(1H) 7,7(1H) | 6,5(2H) 12,5(1H) |
| 12б | – | – | – | 7,3–7,9(3H) | 6,9(2H) 13,0(1H) |
| 13 | 1,0–2,5(18H) | – | 8,8(1H) | – | – |
| 14 | 1,2(1H) 1,6(7H) 1,9(3H) 2,1(2H) 2,3(1H) 2,6(2H) 2,8(2H) | – | 9,1(1H) | – | – |
| 15 | 1,0–2,5(18H) | – | 7,4(1H) | – | – |
| 16 | 1,0(1H) 1,25–1,5(6H) 1,5–1,75(4H) 1,9(2H) 2,3(2H) 2,5(2H) | 5,7(1H) | 7,65(1H) | – | – |
| 17 | 1,0–2,0(16H) 2,2–2,5(1H) 2,5–2,7(1H) | – | 8,7(1H) | – | – |
| 18 | 1,0–1,2(3H) 1,5–1,9(7H) 1,9–2,0(4H) 2,4–2,5(2H) | – | 9,0(1H) | – | 9,1(1H) 11,0(1H) |
| 19 | 1,2–2,2(16H) 2,3(1H) | – | 9,1(1H) | 6,8(1H) 7,0(2H) 7,4(2H) | 13,3(1H) |
| 20 | 0,9–2,0(16H) | – | 9,0(1H) | 6,8(2H) 7,2(4H) 7,7(1H) | 12,0(1H) |
| 21 | 1,0–3,0(17H) | – | 9,2(1H) | 7,1(4H) | 13,5(1H) 10,5(1H) |
| 22 | 0,9–2,5 (16H) | – | 9,5(1H) | 7,0–8,0(4H) | 12,5(1H) |
| 23 | 1,0–2,1(17H) | – | 9,0(1H) | 7,0–8,0(4H) | 13,0(1H) |
| 24 | 0,9–2,7(17H) | – | 8,5(1H) | 7,5–8,0(3H) | 9,0(1H) 6,9–7,5(3H) |
| 25 | 1,0–3,0(17H) | – | 9,2(1H) | 7,0–7,6(4H) | 13,5(1H) 10,5(1H) |

Таблица 4

Данные масс спектроскопии и элементного анализа синтезированных соединений

| Номер | Брутто формула | М.м. | Данные элементного анализа | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|--|------|---|-------|------|-------|-------|-------|------------|---|---|---|-------|------|---------------|-------|-------|-------|-------|--|
| | | | Характерные ионные пики в масс спектрах | | | | | | Найдено, % | | | | | | Вычисленно, % | | | | | |
| | | | C | H | O | N | Cl | Br | S | C | H | O | N | Cl | Br | S | | | | |
| 2 | C ₁₃ H ₁₉ N ₂ OCl | 254 | 253, 219, 218 | 61,38 | 7,42 | 6,15 | 11,00 | 13,81 | — | — | — | — | 61,41 | 7,48 | 6,29 | 11,02 | 13,78 | — | — | |
| 3 | C ₁₃ H ₁₈ N ₂ OCl ₂ | 288 | 288, 287, 252, 216 | 54,21 | 6,27 | 5,58 | 9,69 | 24,39 | — | — | — | — | 54,17 | 6,25 | 5,56 | 9,72 | 24,31 | — | — | |
| 4 | C ₁₃ H ₁₇ N ₂ OCl ₃ | 322 | 322, 286, 252 | 48,50 | — | — | 8,64 | 32,71 | — | — | — | — | 48,45 | 5,28 | 4,97 | 8,67 | 32,61 | — | — | |
| 5 | C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O | 220 | — | 70,88 | 9,12 | 7,25 | 12,79 | — | — | — | — | — | 70,91 | 9,09 | 7,27 | 12,73 | — | — | — | |
| 7 | C ₁₃ H ₁₅ N ₂ OCl | 250 | — | — | — | 6,37 | 11,00 | 13,89 | — | — | — | — | 62,40 | 6,00 | 6,40 | 11,20 | 14,00 | — | — | |
| 8r | C ₁₃ H ₁₅ N ₂ OBr | 295 | 296, 294, 235, 234 | 52,92 | — | 5,45 | — | — | — | — | — | — | 52,88 | 5,08 | 5,42 | 9,49 | — | — | 27,12 | |
| 9 | C ₁₃ H ₁₈ N ₂ OClBr | 333 | 332, 334, 253 | — | — | — | — | 10,48 | 24,06 | — | — | — | 46,85 | 5,40 | 4,80 | 8,41 | 10,51 | 24,02 | — | |
| 10 | C ₁₃ H ₁₇ N ₂ OClBr ₂ | 412 | 413, 412, 335, 333, 256 | — | — | — | — | 8,51 | 38,52 | — | — | — | 37,86 | 4,13 | 3,88 | 6,79 | 8,49 | 38,83 | — | |
| 10a | C ₁₃ H ₁₇ N ₂ OCl ₂ Br | 367 | 366, 368, 288 | 42,12 | — | — | — | 19,23 | 21,81 | — | — | — | 42,51 | 4,63 | 4,36 | 7,63 | 19,07 | 21,79 | — | |
| 11a | C ₇ H ₇ N ₂ OCl | 170 | — | 49,14 | 4,18 | 9,39 | 16,51 | 20,61 | — | — | — | — | 49,41 | 4,12 | 9,41 | 16,47 | 20,59 | — | — | |
| 11б | C ₇ H ₇ N ₂ OBr | 215 | — | 39,00 | — | 7,47 | 12,9 | — | 37,30 | — | — | — | 39,07 | 3,25 | 7,44 | 13,02 | — | — | 37,21 | |
| 12a | C ₇ H ₆ NO ₂ Cl | 171 | — | — | — | 18,79 | 8,21 | 20,49 | — | — | — | — | 49,12 | 3,51 | 18,71 | 8,19 | 20,47 | — | — | |
| 12б | C ₇ H ₆ NO ₂ Br | 216 | — | — | — | 14,90 | 6,39 | — | 37,11 | — | — | — | 38,89 | 2,78 | 14,81 | 6,48 | — | — | 37,04 | |
| 13 | C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O | 261 | 261, 219 | — | 7,31 | — | 26,91 | — | — | — | — | — | 59,77 | 7,28 | 6,13 | 26,82 | — | — | — | |
| 14 | C ₁₃ H ₁₉ N ₂ OI | 346 | 324, 291 | 45,09 | 5,49 | 4,62 | 8,09 | — | — | — | — | — | 45,11 | 5,50 | 4,68 | 8,11 | — | — | — | |
| 15 | C ₁₄ H ₁₉ N ₃ OS | 277 | — | 60,59 | — | — | 15,21 | — | — | — | — | — | 60,65 | 6,86 | 5,78 | 15,16 | — | — | 11,55 | |
| 16 | C ₁₃ H ₁₈ N ₂ OBr | 298 | 299, 297, 218 | 52,51 | 6,12 | — | — | — | 26,87 | — | — | — | 52,35 | 6,04 | 5,37 | 9,39 | — | — | 26,84 | |
| 17 | C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O | 245 | — | 68,60 | 7,83 | — | 17,12 | — | — | — | — | — | 68,57 | 7,75 | 6,53 | 17,14 | — | — | — | |
| 18 | C ₁₄ H ₁₉ N ₂ O ₂ Cl | 282 | 282, 247 | 59,61 | 6,65 | 11,39 | 9,89 | 12,44 | — | — | — | — | 59,57 | 6,74 | 11,35 | 9,93 | 12,41 | — | — | |
| 19 | C ₁₉ H ₂₃ N ₄ OCl | 358 | — | 63,55 | 6,51 | 4,45 | 15,67 | 9,75 | — | — | — | — | 63,69 | 6,42 | 4,47 | 15,64 | 9,78 | — | — | |
| 20 | C ₂₃ H ₂₅ N ₄ OCl | 408 | — | 67,12 | — | — | 13,99 | 8,56 | — | — | — | — | 67,65 | 6,13 | 3,92 | 13,72 | 8,58 | — | — | |
| 21 | C ₁₉ H ₂₂ N ₅ O ₃ Cl | 403 | — | 56,62 | — | 11,96 | 17,41 | 8,65 | — | — | — | — | 56,57 | 5,46 | 11,91 | 17,37 | 8,68 | — | — | |
| 22 | C ₁₉ H ₂₃ N ₄ O ₄ ClS | 438 | — | 51,98 | — | 14,66 | 12,69 | 7,95 | — | — | — | — | 52,05 | 5,25 | 14,61 | 12,78 | 7,99 | — | 7,30 | |
| 23 | C ₁₉ H ₂₃ N ₄ O ₄ ClS | 438 | — | 51,79 | — | 14,71 | 12,73 | 7,93 | — | — | — | — | 52,05 | 5,25 | 14,61 | 12,78 | 7,99 | — | 7,30 | |
| 24 | C ₂₀ H ₂₄ N ₅ O ₃ Cl | 417 | — | — | — | 11,48 | 16,85 | 8,35 | — | — | — | — | 57,55 | 5,75 | 11,51 | 16,79 | 8,39 | — | — | |
| 25 | C ₁₉ H ₂₂ N ₅ O ₃ Cl | 403 | — | — | — | 11,93 | 17,33 | 8,69 | — | — | — | — | 56,57 | 5,46 | 11,91 | 17,37 | 8,68 | — | — | |

Данные ^{13}C и ИК спектроскопии синтезированных соединений

| Номер соединения | Сигналы атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C , м.д. | | | | | Характерные полосы поглощения в ИК-спектрах синтезированных соединений |
|------------------|---|----------------------|-----|-----|-------------------------|--|
| | CH_2 | Четвертичные атомы С | CO | CN | Другие | |
| 2 | 9C(20–40) | 1C(56) 1C(73) | 162 | 165 | – | – |
| 4 | 8C(17–46) | 1C(73) 1C(88) | 157 | 163 | 54(1c, CCl_2) | 3200(NH), 1700(C=N) |
| 5 | – | – | – | – | – | 3200–3300(NH) 1600–1620(C=O, C=C) |
| 13 | – | – | – | – | – | 3187(NH) 1661(C=N) 2470(N_3) 1698(C=O) |
| 17 | – | – | – | – | – | 1661(C=N) 1693(C=O) 2212(CN) 3188(NH) |
| 18 | – | – | – | – | – | 1633(C=N) 1693(C=O) 2660 2933(CHO) 3189(NH) |

каплям, при интенсивном перемешивании прибавили по каплям раствор 4,4 г (0,06 моль) гипохлорита натрия. Через час смесь разбавили водой, отфильтровали выпавший осадок, высушили. Путем восьми дробных кристаллизаций из ИПС и толуола было выделено 0,3 г соединения (4) и 0,1 г соединения (7). Выход – 2,1%.

Метод 3. К охлажденному раствору 2,2 г (0,01 моль) (5) в 15 мл уксусной кислоты при перемешивании прибавили 6 г (0,06 моль) хлорноватокислого калия. Смесь охладили до начала замерзания и при интенсивном перемешивании в течение 2 ч прибавили 3,4 г 98% серной кислоты. По окончании прибавления смесь перемешивали 1 ч и вылили в большой объем воды со льдом. Выпавший осадок отфильтровали, 3 раза перекристаллизовали из толуола. Из полученной смеси тремя дробными кристаллизациями из ИПС было получено 0,12 г соединения (7). Выход – 2,5%.

Спиро[циклогексан-1,2(1H)-8-бромхиназолин]-4(3H)-он (8z)

Метод 1. В раствор 0,6 г (0,01 моль) метилата натрия в 40 мл абсолютного метанола прибавили при перемешивании 2 г (0,0048 моль) (10), после чего 2 ч кипятили с обратным холодильником. После этого смесь при интенсивном перемешивании вылили в воду со льдом. Через сутки осадок отфильтровали, промыли водой и перекристаллизовали 2 раза из толуола и 2 раза из ИПС. $T_{\text{пл.}}=178-180^\circ\text{C}$. Выход – 0,9 г (63%).

Метод 2. В раствор 3,5 г (0,016 моль) (5) в 15 мл уксусной кислоты по каплям прилили раствор 15 г (0,095 моль) брома в 15 мл уксусной кислоты. После прибавления смесь выдержали 1 ч, вылили в трехкратный объем воды со льдом, отфильтровали выпавший осадок. После 4 дробных кристаллизаций из ИПС и метанола было выделено 0,23 г (8 г).

4a-хлор-8-бром-5,6,7,8-тетрагидро-3H-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3H)-он (9)

К охлажденному раствору 2 г (0,007 моль) соединения (2) в 20 мл уксусной кислоты при интенсивном перемешивании по каплям прибавили

раствор 0,6 г (0,0075 моль) брома в 15 мл уксусной кислоты. После прибавления реакционную массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре и вылили в 2 объема воды со льдом. Через час выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из ИПС. $T_{\text{пл.}}=168-170^\circ\text{C}$. Выход – 2,2 г (82%).

4a-хлор-8,8-дибром-5,6,7,8-тетрагидро-3H-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3H)-он (10)

К раствору 2 г (0,007 моль) соединения (2) в 20 мл уксусной кислоты при комнатной температуре прибавили раствор 1,68 г (0,021 моль) брома в 20 мл уксусной кислоты в течение 1 ч. Затем реакционную массу перемешивали еще 1,5 ч, после чего вылили в 3 объема холодной воды. Через 1 ч отфильтровали выпавший осадок, кристаллизовали из ИПС. Кристаллизуется очень трудно, ввиду малой растворимости. $T_{\text{пл.}}=178-180^\circ\text{C}$. Выход – 2 г (71%).

4a,8-дихлор-8-бром-5,6,7,8-тетрагидро-3H-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3H)-он (10a)

К охлажденному раствору 1 г (0,004 моль) соединения (3) в 50 мл уксусной кислоты по каплям прибавили раствор 0,6 г (0,004 моль) брома в 20 мл уксусной кислоты. В процессе прибавления начал выделяться осадок. Смесь перемешивали 1 ч и вылили в равный объем воды со льдом. Выпавший осадок через час отфильтровали и перекристаллизовали из ИПС. $T_{\text{пл.}}=173-175^\circ\text{C}$. Выход – 1 г (68%).

2-амино-3-хлорбензоиламид (11a) и 2-амино-3-хлорбензойная кислота (12a)

2,5 г (0,01 моль) соединения (7) суспендировали в 10 мл 5% соляной кислоты и кипятили с отгонкой воды и циклогексанона. Кипячение прекратили, когда в каплях дистиллята перестал обнаруживаться циклогексанон (15–17 мин). За это время смесь упарилась до состояния сиропа и потемнела. Перелили в стакан, разбавили в 2 раза холодной водой и оставили при охлаждении до 5°C на 5 суток. Отфильтровали выпавший осадок, перекристаллизовали из толуола, отбросив нера-

створимую фракцию, после чего перекристаллизовали из ИПС. Кристаллизуется с трудом, при охлаждении раствора и затирации стеклянной палочкой. Выход — 0,6 г (11а). $T_{пл.} = 143–145^{\circ}\text{C}$.

Фильтрат реакционной массы смешали со льдом, прибавили раствор аммиака до $\text{pH}=9$ и оставили на 4 суток в охлаждении, периодически затирая стеклянной палочкой. Отфильтровали выпавший осадок, пересадили из 5% соляной кислоты, предварительно обработав раствор активным углем. Кристаллизовали из толуола. Выход — 0,2 г (12а). $T_{пл.} = 147^{\circ}\text{C}$. Суммарный выход продуктов — 52,6%.

2-амино-3-бромбензоиламид (116) и 2-амино-3-бромбензойная кислота (126)

Синтез проводился из соединения (8 г) 2,5 г (0,0085 моль) аналогично предыдущей методике.

Выход — (116) 0,8 г. $T_{пл.} = 151^{\circ}\text{C}$

Выход — (126) 0,35 г. $T_{пл.} = 149–152^{\circ}\text{C}$

Суммарный выход — 71%.

4а-азидо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (13)

В 30 мл безводного диметилформамида суспендировали 2 г (0,008 моль) соединения (2) и 1 г (0,015 моль) азидата натрия. На масляной бане реакционную смесь грели 3 ч при интенсивном перемешивании и температуре $85–90^{\circ}\text{C}$. При нагревании наблюдается выделение хлористого натрия. После прекращения нагрева смесь вылили в равный объем воды со льдом, сразу же отфильтровали выпавший осадок кирпичного цвета. После двукратной кристаллизации из ИПС получили 1 г (13). $T_{пл.} = 185–188^{\circ}\text{C}$. Выход — 50%.

4а-йод-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (14)

К раствору 2 г (0,008 моль) соединения (2) в 20 мл метанола прибавили 1,66 г (0,01 моль) йодистого калия. Смесь кипятили с обратным холодильником 3 ч. Наблюдалось пожелтение смеси и выпадение хлористого натрия. По окончании кипячения смесь вылили в равный объем воды со льдом, через 30 мин отфильтровали выпавший осадок, промыли водой, кристаллизовали из ИПС 2 раза. $T_{пл.} = 205–207^{\circ}\text{C}$. Выход — 1,5 г (62%).

4а-родано-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (15)

К раствору 2 г (0,008 моль) соединения (2) в 30 мл метанола прибавили 0,95 г (0,008 моль) роданистого калия. Реакционную массу 3 ч кипятили с обратным холодильником, после чего вылили в равный объем воды со льдом. Выпавший осадок отфильтровали перекристаллизовали 2 раза из смеси ИПС с этилацетатом. $T_{пл.} = 200–203^{\circ}\text{C}$. Выход — 0,1 г (5%).

5-бром-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (16)

К раствору 2 г (0,008 моль) соединения (2)

в 30 мл метанола прибавили 0,95 г (0,008 моль) бромистого калия. Реакционную массу 3 ч кипятили с обратным холодильником, после чего вылили в равный объем воды со льдом. После длительной выдержки смеси при охлаждении и затирации стеклянной палочкой было получено 0,8 г желтого осадка. После 2 перекристаллизаций из ИПС получено 0,5 г (16). $T_{пл.} = 195–196^{\circ}\text{C}$. Выход — 23%.

4а-циано-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (17)

2 г (0,008 моль) соединения (2) растворили в 10 мл метанола, смешали с раствором 0,5 (0,008 моль) гидроокиси калия и 3,4 г (0,04 моль) ацетонциангидрина в 10 мл метанола. Смесь кипятили 2 ч с обратным холодильником, после чего смесь упарили вдвое и вылили в равный объем воды со льдом. Через 2 суток отфильтровали выпавший осадок, несколько раз суспендировали в воде, промыли кипящим метанолом (4 порции по 5 мл). $T_{пл.} = 183–186^{\circ}\text{C}$. Выход — 0,3 г (15%).

4а-хлор-8-формил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (18)

К охлажденному до 0°C раствору 2 г (0,008 моль) (2) в 40 мл диметилформамида при интенсивном перемешивании по каплям прибавили 0,1 моль (7,7 мл) хлорокиси фосфора. В процессе прибавления начал выпадать осадок. Оставшийся реагент дозировали, вынув смесь из охлаждающей бани. После этого реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре и вылили в воду со льдом (3 объема). Полученный раствор подщелочили до $\text{pH}=9$ раствором аммиака и оставили стоять при охлаждении. Через 4 суток отфильтровали выпавший осадок, перекристаллизовали из водного ИПС. $T_{пл.} = 196–198^{\circ}\text{C}$. Выход — 0,8 г (40%).

4а-хлор-8-фенилазо-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (19)

Хлорид фенилдиазония. В 10 мл ледяной уксусной кислоты растворили 0,74 г (0,008 моль) анилина. Охладив раствор до начала замерзания, к нему при интенсивном перемешивании прибавили раствор 0,6 г (0,008 моль) нитрита натрия. Перемешивали раствор еще 10 мин, после чего использовали в синтезе.

Реакция азосочетания. К охлажденному до начала замерзания раствору 2 г (0,008 моль) (2) в 15 мл уксусной кислоты прибавили 2 г ацетата натрия и при перемешивании быстро прилили раствор хлористого фенилдиазония. Смесь перемешивали 1 ч и вылили в больший объем воды со льдом. Выпавший осадок отфильтровали и промыли, суспендировав несколько раз в горячем ИПС, после чего перекристаллизовали из метанола. $T_{пл.} = 155–157^{\circ}\text{C}$. Выход — 1,7 г (68%).

4а-хлор-8-(1-нафтилазо)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (20)

Хлорид нафтилдазония. 1,22 г (0,008 моль) 1-нафтиламина растворили в 10 мл уксусной кислоты, прибавили 4 мл 32% соляной кислоты, охладили смесь до 5°C, при перемешивании порциями прибавили 0,6 г (0,008 моль) нитрита натрия, после чего перемешивали еще 5 мин.

Азосочетание. 2 г (0,008 моль) соединения (2) растворили в 30 мл уксусной кислоты, добавили 5 г ацетата натрия и 10 г льда, после чего при перемешивании прилили раствор хлористого нафтилдазония. Смесь перемешивали 1 ч, после чего вылили в воду со льдом. Через 2 ч отфильтровали выпавший осадок, 2 раза суспендировали в воде, промыли кипящим ИПС (3 порции по 5 мл). $T_{пл.}=172-173^{\circ}\text{C}$ (с разл.). Выход — 2,3 г (70%).

4а-хлор-8-(п-нитрофенилазо)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (21)

Хлорид п-нитрофенилдазония. В 25 мл ледяной уксусной кислоты растворили 1,1 г (0,008 моль) п-нитроанилина. Охладив раствор до начала замерзания, при интенсивном перемешивании прибавили 3 мл 30% соляной кислоты и постепенно 0,6 г (0,008 моль) нитрита натрия, перемешивали раствор еще 10 мин.

Азосочетание. К охлажденному до начала замерзания раствору 2 г (0,007 моль) (2) в 25 мл уксусной кислоты прибавили 5 г ацетата натрия и при перемешивании быстро прилили раствор хлористого п-нитрофенилдазония. Смесь перемешивали 1 ч и вылили в большой объем воды со льдом. Через 1 ч выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и небольшим количеством ИПС. Кристаллизовали из ИПС, отбросив нерастворимую фракцию. $T_{пл.}=160^{\circ}\text{C}$. Выход — 1,5 г (46,5%).

4а-хлор-8-(п-сульфофенилазо)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (22)

2 г (0,008 моль) соединения (2) растворили в 35 мл уксусной кислоты и смешали с раствором 1,48 г (0,008 моль) кристаллической п-диазобензолсульфофосфорной кислоты в 35 мл уксусной кислоты, прибавили 5 г ацетата натрия и перемешивали реакционную смесь 3 ч, после чего вылили в равный объем воды со льдом. Через сутки отфильтровали выпавший осадок, промыли кипящим ИПС (3 порции по 10 мл). $T_{пл.}=245-247^{\circ}\text{C}$. Выход — 1 г (28,5%).

4а-хлор-8-(м-сульфофенилазо)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (23)

М-сульфофенилдазония хлорид. 1,38 г (0,008 моль) метаниловой кислоты растворили в 35 мл 50% уксусной кислоты, прибавили 5 мл

концентрированной соляной кислоты и при интенсивном перемешивании 0,6 г (0,008 моль) нитрита натрия, после чего перемешивали еще 1 ч.

Азосочетание. 2 г (0,008 моль) соединения (2) растворили в 35 мл уксусной кислоты, прибавили 5 г ацетата натрия и смешали с раствором хлорида м-сульфофенилдазония. Окраска смеси мгновенно изменилась на ярко-красную. Смесь перемешивали 1 ч и вылили в воду со льдом. Через сутки отфильтровали выпавший осадок, 2 раза перекристаллизовали из метанола. $T_{пл.}=210^{\circ}\text{C}$. Выход — 2,1 г (59,9%).

4а-хлор-8-(2-нитро-4-метилфенилазо)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (24)

2-нитро-4-метилфенилдазония сульфат. 1,216 г (0,008 моль) 2-нитро-4-метиланилина растворили в 20 мл уксусной кислоты, прибавили 1,5 г (0,016 моль) серной кислоты, охладили до 10°C и при интенсивном перемешивании прибавили 0,6 г (0,008 моль) нитрита натрия, после чего смесь перемешивали 30 мин.

Азосочетание. 2 г (0,008 моль) соединения (2) растворили в 30 мл уксусной кислоты, охладили до 10°C, прибавили 5 г ацетата натрия и при интенсивном перемешивании смешали с раствором 2-нитро-4-метилфенилдазония сульфата. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, после чего вылили в воду со льдом. Через 2 ч отфильтровали выпавший осадок. Промыли кипящим ИПС (2 порции по 10 мл). $T_{пл.}=175-178^{\circ}\text{C}$. Выход — 1,5 г (44,9%).

4а-хлор-8-(м-нитрофенилазо)-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-спиро[циклогексан-1,2-хиназолин]-4(3Н)-он (25)

Сульфат м-нитрофенилдазония. 1,1 г (0,008 моль) м-нитроанилина смешали с 1,57 г (0,016 моль) охлажденной серной кислоты. Смесь перемешивали 2 мин, растворили в 30 мл уксусной кислоты, охладили, прибавили 0,6 г (0,008 моль) нитрита натрия и перемешивали 30 мин.

Азосочетание. 2 г (0,008 моль) соединения (2) растворили в 30 мл уксусной кислоты, охладили, прибавили 5 г ацетата натрия и при перемешивании смешали с раствором сульфата м-нитрофенилдазония. Реакционную массу перемешивали 1 ч, после чего вылили в воду со льдом. Через 1 ч выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и кипящим ИПС (2 порции по 10 мл). $T_{пл.}=167-170^{\circ}\text{C}$. Выход — 1,4 г (43,4%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства в 2-х т. — М.: Новая волна, 2002. — 608 с.
2. Садритдинов Ф.С., Курмуков А.Г. Фармакология растительных алкалоидов и их применение в медицине.

Синтез и химические свойства галогенпроизводных 5,6,7,8-тетрагидроспиро[циклогексан-1,2/

– Таш., 1980. – 207 с.

3. *Bishoff C., Schroder E.* Heterocyclenbildung mit Enaminen // *J. Pract. Chem.* – 1992. – Vol.334. – S.711-715;

4. *McKey A. F., Tarlton E. S., Podesva C.* Novel condensation of cyclohexanone with urea // *J. Org. chem.* – 1961. – Vol.26. – P.76-79;

5. *Харченко А.В., Строев Ю.П., Маркова И.В.* Продукты конденсации циклических кетонов с мочевинами

и их превращения // *Вопр. химии и хим. технологии.* – 2009. – № 5. – С.16-22;

6. *Condensation of alicyclic ketones with urea and thiurea* / *A.F. McKey, C. Podesva, E.S. Tarlton, J.M. Billy* // *Canad. J. Chem.* – 1964. – Vol.42. – P.10-16.

Поступила в редакцию 17.04.2012