

УДК 547.854

## БИС-СТИРИЛХИНАЗОЛИНОНЫ, СВЯЗАННЫЕ ГИБКИМИ ЛИНКЕРАМИ

© 2019 г. А. А. Арутюнян<sup>a, b, \*</sup>, Г. А. Паносян<sup>b</sup>, Г. Т. Гукасян<sup>a</sup>, Г. Г. Данагулян<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Российско-Армянский (Славянский) университет, 0051, Армения, г. Ереван, ул. Овсена Эмина 123

<sup>b</sup> Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

Национальной академии наук Республики Армения, 0014, Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26

\*e-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Поступила в редакцию 15 декабря 2018 г.

После доработки 6 марта 2019 г.

Принята к публикации 15 марта 2019 г.

Взаимодействием 2-метил-4*H*-3,1-бензоксазин-4-она с 1,2-диаминоэтаном, 1,4-диаминобутаном, 1,6-диаминогексаном и *N*-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином синтезированы соответствующие 3,3'-этан-1,2-диилбис-, 3,3'-бутан-1,4-диилбис-, 3,3'-гексан-1,6-диилбис- и 3,3'-[имино-бис(этан-2,1-диил)]бис-(2-метилхиназолин-4(3*H*)-оны). Конденсацией полученных биспроизводных с ароматическими и гетероциклическими альдегидами в условиях кипячения в уксусном ангидриде получены соответствующие бис[2-[(*E*)-2-арилвинил]хиназолин-4(3*H*)-оны].

**Ключевые слова:** 3,3'-алкандиилбис-2-метилхиназолин-4(3*H*)-оны, 3,3'-[имино-бис(этан-2,1-диил)]бис-(2-метилхиназолин-4(3*H*)-оны, арил(гетарил)карбальдегиды, конденсация, бис[2-[(*E*)-2-арилвинил]хиназолин-4(3*H*)-оны], кристаллическая структура.

**DOI:** 10.1134/S0514749219070085

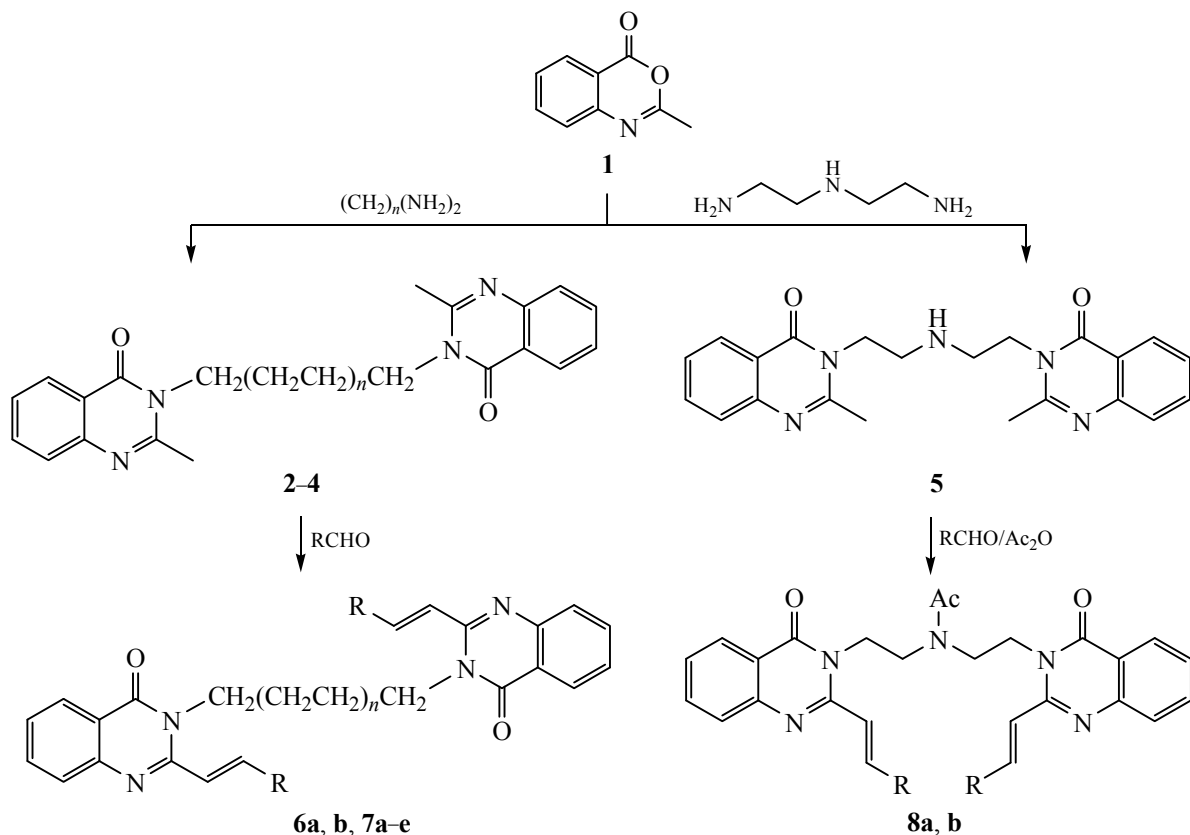
Одно из перспективных направлений в медицинской химии связано с синтезом молекул-гибридов, в которых объединение двух гетероциклических фармакофоров в одной молекуле может привести к ожидаемому усилению биологического эффекта.

Выбор в качестве гетероцикла хиназолинов в значительной степени обусловлен проявляемой ими высокой биологической активностью, включая противоопухолевую, антибактериальную, гипотензивную, фунгицидную и др. [1]. При этом, в ряду замещенных хиназолинов одними из наименее изученных остаются стирилхиназолины и бисхиназолины, хотя среди них обнаружены производные с выраженной антимиотической активностью в системах *in vitro* и *in vivo* [2–4]. С целью комбинации упомянутых структурных особенностей и в продолжение ранее начатых исследований [5], нами синтезированы хиназолины новой конструкции, в котором два идентичных стирилхиназолина связаны посредством различных гибких линкеров. Цепочка гибкого линкера обеспечивает одновременно целостность и свободное взаиморасположение различных

фрагментов достаточно объемистой молекулы, что может быть существенным в механизме оптимального взаимодействия препарата с рецептором или ферментом. В качестве линкеров нами выбраны ди-, тетра- и гексаметиленовые цепи, а также цепь 2,2'-замещенного диэтиламина.

Для синтеза димерных производных 2-стирилхиназолинов нами использована синтетическая стратегия, основанная на взаимодействии бензоксазина **1** с диаминокомпонентами в соотношении бензоксазинамин 2:1 при совместном нагревании в ПФК. Взаимодействием с 1,2-диаминоэтаном, 1,4-диаминобутаном, 1,6-диаминогексаном и *N*-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином получены, соответственно, 3,3'-этан-1,2-диилбис-, 3,3'-бутан-1,4-диилбис-, 3,3'-гексан-1,6-диилбис- и 3,3'-[иминобис(этан-2,1-диил)]бис(2-метилхиназолин-4(3*H*)-оны) **2–5**. Отметим, что последнее соединение крайне трудно очищается, попытки кристаллизации соединения **5** или получения его солей (гидрохлорида, оксалата, фумарата, пикрата) оказались безуспешными, в связи с чем после выделения было введено в дальнейшие реакции. Взаимодействием биспроизводных **2–5** с ароматическими

Схема 1.

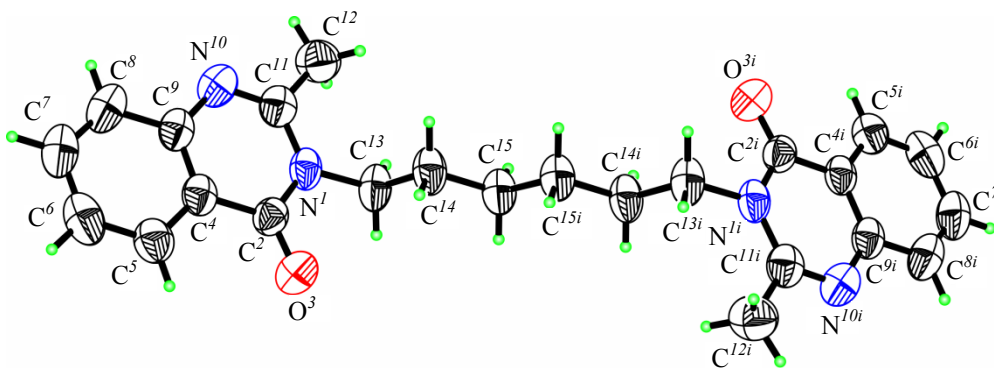


**2-4**,  $n = 0$  (**2**), 1 (**3**), 2 (**4**); **6a, b**,  $n = 1$ , R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (**a**), 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**b**); **7a-e**,  $n = 2$ , R = Ph (**a**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**c**), пиридин-3-ил (**d**), тиофен-2-ил (**e**); **8a, b**, R = Ph (**a**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**).

и гетероциклическими альдегидами в условиях кипячения в уксусном ангидриде получены соответствующие бис[2-[(*E*)-2-арилвинил]хиназолин-4-(3*H*)-оны] **6-9** (схема 1).

В случае бисхинолина с центральным атомом азота в линкере, реакция конденсации с альдегидами сопровождается одновременно протекающим *N*-ацетилированием.

Строение димера **4** доказано также рентгеноструктурным анализом. Рентгеноструктурное исследование показало, что помимо основного соединения в кристаллической структуре также участвует молекула растворителя – диметилформамида. Поскольку в структуре молекула растворителя была многократно неупорядоченна, идентифицировать и уточнить структуру молекулы растворителя оказалось невозможным. В связи с



Молекула 3,3'-гексан-1,6-диилбис[(2-метилхинозолин)-4(3*H*)-она] (**4**) с произвольной нумерацией атомов. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50%-ной вероятностью. Код симметрии  $i = (-x, -y, -z)$ .

этим, была использована программа SQUEEZE [6] для вычета внедрения неупорядоченности в интенсивность дифракционных отражений. Структура молекулы соединения **4** представлена на рисунке.

Конформационные расчеты показали, что циклический фрагмент хиназолина имеет плоскую конформацию, максимальные отклонения атомов от усредненной плоскости не превышают 0.0190(1) Å. В 3D упаковке межмолекулярные взаимодействия, в основном, описываются силами Ван-дер-Ваальса.

В ИК спектрах всех 4-оксохиназолинов присутствуют характеристические полосы поглощения в интервале 1639–1697 см<sup>-1</sup>, принадлежащие карбонильной группе пиримидинового кольца хиназолина, а в области 1621–1557 см<sup>-1</sup> – полосы валентных колебаний C=C и C=N-связей гетероцикла. В *N*-ацетил производных бисхиназолинов **8a, b** отсутствуют полосы валентных колебаний NH-группы в области 3500–3300 см<sup>-1</sup>. Строение полученных соединений подтверждено методами ЯМР-спектроскопии <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C. Характерной особенностью спектров является наличие плоскости симметрии относительно центра линкера в соединениях **2–4**, **6a, b** и **7a–e**, что проявляется в спектрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C наложением сигналов симметричных групп.

Отличие от этого, в ацетамидах **8a, b** ввиду *p*- $\pi$ -сопряжения связь углерод–азот имеет частично двойной характер, что приводит к заторможенному вращению вокруг нее ацетильной группы. В этом случае симметрия молекулы нарушается, вследствие чего все CH<sub>2</sub>-группы линкера становятся магнитнонеэквивалентными и проявляются в спектре ЯМР <sup>1</sup>H разными химическими сдвигами при температуре 303 К. Повышение температуры от 303 К до 373 К сопровождается уменьшением разницы химических сдвигов CH<sub>2</sub>-групп попарно относительно центрального атома азота, однако окончательного слияния сигналов при 373 К еще не наблюдается. Сигнал метильной группы при 373 К уширен ( $\Delta\delta_{1/2} \sim 6$  Гц) и при повышении температуры до 373 К сужается до 1.5 Гц и сдвигается на 0.06 м.д в сторону слабого поля.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе «Nicolet Avatar 330» в вазелиновом масле, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на приборе «Varian Mercury-300» с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС.

Элементный анализ осуществлен на автоматическом элементном анализаторе «EA 3000 Eurovector» (Италия). Восходящая тонкослойная хроматография проведена на фильтровальной бумаге Ватман (средняя, плотность 90 г/м<sup>2</sup>) (соединения **4**, **7a–e**) и на пластинках Silufol UV-254 (соединения **2**, **3**, **5**, **6a, b**, **8a, b**) в системе этанол–дихлорэтан (1:1), проявитель – пары иода.

**Рентгеноструктурное исследование.** Дифракционные измерения кристалла соединения **4** проведены при комнатной температуре на автодифрактометре CAD-4 «Enraf-Nonius» (графитовый монохроматор, MoK $\alpha$  излучение,  $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с  $12.4^\circ < \theta < 15.8^\circ$ . Структура расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели «наездника» со следующими условиями: C–H = 0.93–0.97 Å,  $U_{iso}(H) = 1.2–1.5U_{eq}(C)$ . Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном – для атомов водорода. Все расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL [7]. Кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 1866270.

**Общая методика получения бисхиназолинов 2–5.** Смесь 0.01 моля 2-метил-4*H*-3,1-бензоксазин-4-она (**1**), 0.005 моля 1,2-диаминоэтана, 1,4-диаминобутана, 1,6-диаминогексана или 1,2-диамино-*N*-(2-аминоэтил)этана и 10 г ПФК нагревают 4 ч на бане Вуда при 160–170°C.

После охлаждения, расплав обрабатывают избытком водного NH<sub>4</sub>OH до слабощелочной реакции и оставляют на холоду. При получении бисхиназолинов **2–4** выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из этилового спирта. При получении бисхиназолина **5** выделившееся масло отделяют, несколько раз промывают с декантацией водой и после высушивания используют в дальнейшей реакции. Некоторое количество продукта **5** можно выделить из маточного водного раствора экстракцией дихлорэтаном в аппарате Сокслета.

**3,3'-Этан-1,2-диилбис[(2-метилхиназолин)-4-(3*H*-он)] (2).** Выход 66.0%, т.пл. 304–306°C,  $R_f$  0.67. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1672 (CO), 1619 (C=C–C=N).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 2.77 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.33 с (4H,  $\text{CH}_2$ ), 7.43 д.д.д (2H, 6,6'-H,  $J$  7.9, 7.1 Гц), 7.55 д.д.д (2H, 8,8'-H,  $J$  8.2, 1.1, 0.5 Гц), 7.74 д.д.д (2H, 7,7'-H,  $J$  8.2, 7.1, 1.6 Гц), 8.10 д.д.д (2H, 5,5'-H,  $J$  7.9, 1.6, 0.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 41.5 ( $\text{CH}_3$ ), 119.7, 125.7 (CH), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 133.7 (CH), 147.0, 153.9, 161.1. Найдено, %: С 69.24; Н 5.45; N 16.06.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 69.35; Н 5.24; N 16.17.

**3,3'-Бутан-1,4-диилбис[2-метилхиназолин]-4-(3H)-он] (3).** Выход 47.5%, т.пл. 258–260°C,  $R_f$  0.70. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1669 (CO), 1596 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.78–1.88 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 2.65 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 4.09–4.19 м (4H,  $2\text{NCH}_2$ ), 7.39 д.д.д (2H, 6,6'-H,  $J$  7.9, 7.2, 1.1 Гц), 7.50 уш.д (2H, 8,8'-H,  $J$  8.2 Гц), 7.67 д.д.д (2H, 7,7'-H,  $J$  8.2, 7.1, 1.6 Гц), 8.10 д.д.д (2H, 5,5'-H,  $J$  7.9, 1.6 Гц). Найдено, %: С 70.46; Н 5.88; N 14.88.  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92; N 14.96.

**3,3'-Гексан-1,6-диилбис[2-метилхиназолин]-4-(3H)-он] (4).** Выход 72%, т.пл. 178–180°C,  $R_f$  0.74. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3442, 3336 (NH), 1685, 1663 (CO), 1609 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.48–1.59 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.68–1.80 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 2.61 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 4.01–4.07 м (4H,  $2\text{NCH}_2$ ), 7.38 д.д.д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.9, 7.1, 1.2 Гц), 7.49 д.д.д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.2, 1.2, 0.6 Гц), 7.66 д.д.д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.2, 7.1, 1.6 Гц), 8.10 д.д.д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.9, 1.6, 0.6 Гц). Найдено, %: С 71.59; Н 6.51; N 13.92.  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 71.62; Н 6.60; N 14.15.

**3,3'-[Иминобис(этан-2,1-диил)]бис(2-метилхиназолин)-4(3H)-он (5).** Получен с суммарным выходом 65% в виде густого коричневого масла, которое при длительном хранении затвердевает в темно-коричневую смолу без четкой точки плавления в интервале 120–128°C.  $R_f$  0.71. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3569, 3465, 3250 (NH), 1666 (CO), 1596 (C=C–C=N).

**Общая методика получения 6а, в, 7а–е, 8а, в.** Смесь 0.005 моля бисхинозолина и 0.011 моля ароматического или гетероциклического альдегида в 30 мл уксусного ангидрида кипятят 8 ч с обратным холодильником. Раствор упаривают до половины объема, оставляют на холоду, выпавший продукт отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из ДМФА.

**3,3'-Бутан-1,4-диилбис{2-[(E)-2-(4-хлорфенил)-винил]хиназолин-4(3H)-он} (6а).** Выход 48.6%,

т.пл. 260–262°C,  $R_f$  0.65. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1671 (CO), 1655 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.85–1.97 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 4.36–4.46 м (4H,  $2\text{NCH}_2$ ), 7.33–7.42 м (6H<sub>аром</sub>), 7.38 д (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.2 Гц), 7.60 д.д.д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.2, 1.2, 0.5 Гц), 7.71 д.д.д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.2, 7.0, 1.6 Гц), 7.72–7.77 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 7.92 д (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.2 Гц), 8.12 д.д.д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  7.9, 1.6, 0.5 Гц). Найдено, %: С 69.69; Н 4.48; N 8.94.  $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 69.79; Н 4.56; N 9.04.

**3,3'-Бутан-1,4-диилбис{2-[(E)-2-(2,4-дихлорфенил)-винил]хиназолин-4(3H)-он} (6б).** Выход 46.8%, т.пл. 268–270°C,  $R_f$  0.63. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1673 (CO), 1632 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.84–1.94 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 4.35–4.45 м (4H,  $2\text{NCH}_2$ ), 7.29 д.д.д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$ ,  $J$  8.5, 2.0 Гц), 7.38–7.44 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.42 д (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.2 Гц), 7.47 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$ ,  $J$  2.0 Гц), 7.63–7.75 м (4H<sub>аром</sub>), 8.04 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $J$  8.5 Гц), 8.12 д.д.д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.1, 1.1 Гц), 8.23 д (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.2 Гц). Найдено, %: С 62.79; Н 3.78; N 8.02.  $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 62.81; Н 3.81; N 8.14.

**3,3'-Гексан-1,6-диилбис{2-[(E)-2-фенилвинил]хиназолин-4(3H)-он} (7а).** Выход 76%, т.пл. 188–190°C,  $R_f$  0.60. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1668 (CO), 1611 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.42–1.50 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.68–1.80 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 4.26–4.33 м (4H,  $2\text{NCH}_2$ ), 7.33–7.44 м (6H<sub>аром</sub>), 7.38 д (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.3 Гц), 7.47 д.д.д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.9, 7.1, 1.2 Гц), 7.66 уш.д (2H<sub>аром</sub>,  $J$  8.3 Гц), 7.76–7.83 м (6H<sub>аром</sub>,  $J$  7.9 Гц), 7.90 д (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.3 Гц), 8.10 д.д.д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.9, 1.4 Гц). Найдено, %: С 78.73, Н 6.05, N 9.52.  $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 78.87, Н 5.92, N 9.68.

**3,3'-Гексан-1,6-диилбис{2-[(E)-2-(4-фторфенил)винил]хиназолин-4(3H)-он} (7б).** Выход 75%, т.пл. 246–248°C,  $R_f$  0.56. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1662 (CO), 1600 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.41–1.49 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.61–1.73 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 4.25–4.32 м (4H,  $2\text{NCH}_2$ ), 7.18–7.26 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7.34 д (2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.3 Гц), 7.47 д.д.д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.9, 7.1, 1.1 Гц), 7.66 уш.д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.2 Гц), 7.77–7.88 м (6H<sub>аром</sub>), 7.89 д (2H  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.3 Гц), 8.09 д.д.д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.9, 1.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 25.6, 28.4, 42.2, 115.6, 115.9, 119.4, 119.5, 119.8, 126.21, 126.24, 126.9, 130.2, 130.3, 131.76, 131.8, 132.3, 139.0, 147.0, 151.9, 161.05, 161.1. Найдено, %: С 74.34; Н 5.42; N 8.85.  $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 74.25; Н 5.25; F 6.18; N 9.11.

**3,3'-Гексан-1,6-диилбис{2-[(E)-2-(2,4-дихлорфенил)винил]хиназолин-4(3H)-он} (7c).** Выход 78%, т.пл. 276–278°C,  $R_f$  0.66. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1668 (CO), 1607 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ – $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.37–1.49 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.60–1.72 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.24–4.30 м (4H, 2NCH<sub>2</sub>), 7.43–7.54 м (4H<sub>аром</sub>), 7.48 д (2H, СН=СН,  $J$  15.3 Гц), 7.62 д (2H, 3-Н, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  $J$  2.1 Гц), 7.71 уш.д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  8.2 Гц), 7.83 д.д.д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  8.2, 7.1, 1.5 Гц), 8.06–8.12 м (4H<sub>аром</sub>), 8.13 д (2H СН=СН,  $J$  15.3 Гц). Найдено, %: С 63.56, Н 4.47, N 8.00. C<sub>38</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 63.70, Н 4.22, N 7.82.

**3,3'-Гексан-1,6-диилбис{2-[(E)-2-пиридин-3-илвинил]хиназолин-4(3H)-он} (7d).** Выход 86%, т.пл. 220–221°C,  $R_f$  0.56. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1669 (CO), 1607 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ – $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.41–1.49 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.62–1.73 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.26–4.34 м (4H, 2NCH<sub>2</sub>), 7.43 уш.д.д (2H, 5-Н<sub>пир</sub>,  $J$  8.0, 4.8 Гц), 7.49 д.д.д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  8.0, 5.9, 1.2 Гц), 7.53 (2H, СН=СН,  $J$  15.3 Гц), 7.68 д.д.д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  8.2, 1.2, 0.6 Гц), 7.81 д.д.д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  8.2, 7.1, 1.6 Гц), 7.92 д (2H СН=СН,  $J$  15.3 Гц), 8.10 д.д.д (2H, 6-Н<sub>пир</sub>,  $J$  8.0, 1.6, 0.6 Гц), 8.25 д.д.д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  8.0, 2.2, 1.6 Гц), 8.54 д.д (2H, 4-Н<sub>пир</sub>,  $J$  4.8, 1.6 Гц), 8.96 д (2H 2-Н<sub>пир</sub>,  $J$  0.6 Гц). Найдено, %: С 74.57, Н 5.73, N 14.30. C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 74.46, Н 5.55, N 14.47.

**3,3'-Гексан-1,6-диилбис{2-[(E)-2-(2-тиенил)винил]хиназолин-4(3H)-он} (7e).** Выход 78%, т.пл. 208–210°C,  $R_f$  0.58. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1660 (CO), 1607 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ – $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.44–1.52 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.63–1.75 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.21–4.29 м (4H, 2NCH<sub>2</sub>), 7.04 д (2H, СН=СН,  $J$  15.3 Гц), 7.13 д.д (2H, Н<sub>тиофен</sub><sup>4</sup>,  $J$  4.9, 3.7 Гц), 7.43–7.50 м (2H<sub>аром</sub>,  $J$  7.9 Гц), 7.55–7.67 м (6H<sub>аром</sub>), 7.76–7.83 м (2H<sub>аром</sub>), 8.08 д (2H, СН=СН,  $J$  15.0), 8.07–8.11 м (2H<sub>аром</sub>). Найдено, %: С 69.28; Н 4.90; N 9.23. C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69.13; Н 5.12; N 9.48.

**N,N-Бис{2-[4-оксо-2-[(E)-2-фенилвинил]хиназолин-3(4H)-ил]этил}ацетамид (8a).** Выход 45.1%, т.пл. 254–256°C,  $R_f$  0.68. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1662 (CO), 1608, 1570 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.14 м (3H, CH<sub>3</sub>), 3.67–3.75 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.37–4.44 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.55–4.62 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.29–7.46 м (9H<sub>аром</sub>), 7.64–7.84 м (9H<sub>аром</sub>), 7.97 д (1H, =СН,  $J$  15.0 Гц), 7.99 д (1H, =СН,  $J$  15.0 Гц), 8.14 д.д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  8.0, 1.5 Гц), 8.15 д.д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

$J$  8.0, 1.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.5, 40.2, 41.1, 44.58, 47.2, 118.9, 119.3, 119.6, 119.7, 126.16, 126.18, 126.3, 126.5, 126.96, 127.0, 127.96, 128.1, 128.7, 128.8, 129.59, 129.62, 129.65, 134.35, 134.56, 134.96, 135.2, 140.2, 140.8, 146.98, 147.1, 151.87, 151.96, 161.2, 161.3, 170.4. Найдено %, С 75.32; Н 5.68; N 11.28. C<sub>38</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 75.10; Н 5.47; N 11.52.

**N,N-Бис{2-[2-[(E)-2-(4-нитрофенил)винил]-4-оксохиназолин-3(4H)-ил]этил}ацетамид (8b).** Выход 42.2%, т.пл. 298–300°C,  $R_f$  0.65. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1675, 1592 (CO), 1572 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.85 уш.с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.57 уш.т (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  7.0 Гц), 3.64 уш.т (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  6.3 Гц), 4.35 уш.т (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  7.0 Гц), 4.58 уш.т (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  6.3 Гц), 7.45–7.56 м (2H<sub>аром</sub>), 7.62–7.74 м (3H<sub>аром</sub>), 7.76–7.94 м (5H<sub>аром</sub>), 7.98–8.15 м (8H<sub>аром</sub>), 8.18–8.23 м (2H<sub>аром</sub>). Найдено %, С 65.56; Н 4.53; N 14.37. C<sub>38</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 65.42; Н 4.48; N 14.05.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в Российско-Армянском университете за счет средств, выделенных в рамках субсидии МОН РФ на финансирование научно-исследовательской деятельности РАУ.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ajani O.O., Audu O.Y., Aderohunmu D.V., Owolabi E.O., Olomieja A.O. *Am. J. Drug Discov. Dev.* **2017**, 7, 1. doi 10.3923/ajdd.2017.1.242
2. Mittapelli V. *Der Pharma Chem.* **2014**, 6, 272. doi 10.1002/chin.201514290
3. Agbo E.N., Makhafola T.J., Choong Y.S., Mphahlele M.J., Ramasami P.R. *Molecules.* **2016**, 21, 28. doi 10.3390/molecules21010028
4. Arunachalam S, Sivanandy P. *Glob. J. Pharm. Sci.* **2017**, 3, 555610. doi 10.19080/GJPPS.2017.03.555610
5. Арутюнян А.А., Гукасян Г.Т., Паносян Г.А., Данагулян Г.. *Хим. ж. Арм.* **2018**, 71, 249.
6. Spek A.L. *Acta Cryst.* **2015**, C71, 9. doi 10.1107/S2053229614024929
7. Sheldrick, G. *Acta Cryst.* **2015**, A71, 3. doi 10.1107/S2053273314026370

## Bis-Styrylquinazolines, Connected with Flexible Linkers

A. A. Harutyunyan<sup>a, b</sup>, H. A. Panosyan<sup>b</sup>, G. T. Gukasyan<sup>a</sup>, and G. G. Danagulyan<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Russian-Armenian (Slavonic) University, 0051, Armenia, Yerevan, ul. Hovsep Emina 123

<sup>b</sup> Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry (STCOPHCH),  
0014, Armenia, Yerevan, pr. Azatutyan 26

\*e-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Received December 15, 2018; revised March 6, 2019; accepted March 15, 2019

The interaction of 2-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one with 1,2-diaminoethane, 1,4-diaminobutane, 1,6-diaminohexane and *N*-(2-aminoethyl)ethane-1,2-diamine synthesized corresponding 3,3'-ethane-1,2-diylbis-, 3,3'-butane-1,4-diylbis-, 3,3'-hexane-1,6-diylbis- and 3,3'-[imino-bis(ethane-2,1-diyl)]bis-(2-methylquinazolin-4(3*H*)-ones). The corresponding bis[2-[(*E*)-2-arylvinyl]quinazolin-4(3*H*)-ones] were obtained by condensation of the resulting bis-derivatives with aromatic and heterocyclic aldehydes under boiling conditions in acetic anhydride.

**Keywords:** 3,3'-alkandiylbis-2-methylquinazolin-4(3*H*)-ones, 3,3'-[imino-bis(ethane-2,1-diyl)]bis-(2-methylquinazolin-4(3*H*)-ones, aryl(hetaryl)carbaldehydes, condensation, bis[2-[(*E*)-2-arylvinyl]quinazolin-4(3*H*)-ones], crystal structure