

Н. Н. Тонких, К. В. Рыжанова, М. В. Петрова, А. Я. Страков

4,5-ДИГИДРОПИРАЗОЛО[3,4-*f*]ХИНАЗОЛИНЫ

Взаимодействием 6-диметиламино-5-оксо-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина с гидразином, фенилгидразином, 4-бром-, 4-хлорфенилгидразинами, а также 6-диметиламинометилден-2-(4-пиридил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина с гидразином, 4-метокси- и 2-карбоксофенилгидразинами, получены соответствующие 7-фенил(4-пиридил)-замещенные-1Н(2Н)- или 1-арил-4,5-дигидропиразоло[3,4-*f*]хиназолины. Метилирование 7-фенил-4,5-дигидро-1(2Н)-пиразоло[3,4-*f*]хиназолина водистым метилом привело к его 2-метилпроизводному.

Ключевые слова: 2-метил-7-фенил-4,5-дигидропиразоло[3,4-*f*]хиназолины, 2-фенил- и 2-(4-пиридил)-6-диметиламинометилден-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины, 7-фенил(4-пиридил)-1-арил-4,5-дигидропиразоло[3,4-*f*]хиназолины, 7-фенил(4-пиридил)-1(2Н)-4,5-дигидропиразоло[3,4-*f*]хиназолины, метилирование.

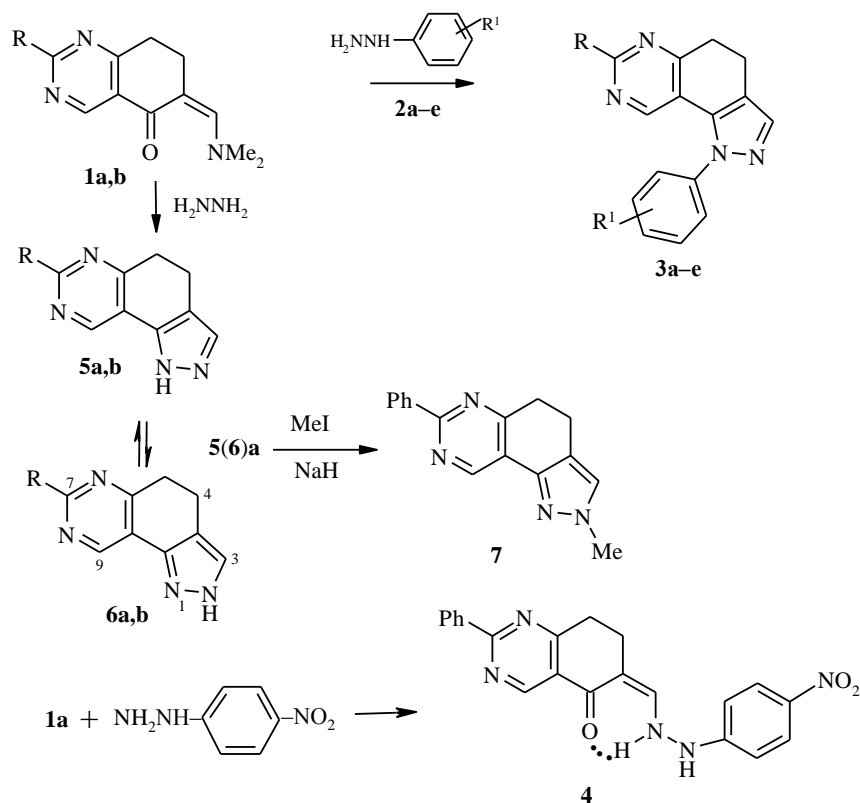
В рамках работ по использованию в синтезах 6-диметиламинометилден-5-оксо-2-фенил- (**1a**) и 2-(4-пиридил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (**1b**) изучено взаимодействие этих соединений с арилгидразинами и гидразингидратом.

Известно, что взаимодействие циклических α -диметиламинометилден-кетонов, полученных в реакциях соответствующих кетонов с диметилацеталем ДМФА [1] или бис(диметиламино)*трет*-бутоксиметаном (реагентом Бредерека) [2, 3], с гидразингидратом приводит к соответствующим 4,5-дигидро-2Н-пиразоло[3,4-*a*]акридинам [1] и 1,4,5,6-тетрагидропиразоло[3,4-*d*]пиридо[3,2-*b*]азепинам [2].

Реакции β -диметиламинovinилкетонов **1a,b** с солями фенилгидразина (**2a**) и замещенных фенилгидразинов (**2b–e**) осуществлены нами кипячением указанных реагентов в пиридине. При этом были получены соответствующие пиразоло[3,4-*f*]хиназолины **3a–e**; следует отметить, что взаимодействие хиназолина **1a** с 4-нитрофенилгидразином привело к производному гидразина **4**. Образование продуктов **3a–e** подтверждают спектры ЯМР ^1H , в которых отсутствуют сигналы протонов, группы NH (см. экспериментальную часть).

Кипячение аминovinилкетонов **1a,b** с гидразингидратом приводит к пиразоло[3,4-*f*]хиназолинам **5(6)a,b**. Сигнал протона группы NH в спектрах ЯМР ^1H обнаруживается при 12.48 м. д. в случае продукта **5(6)a** и 13.08 м. д. — для продукта **5(6)b**. Обработкой пиразолохиназолина **5(6)a** метилиодидом в присутствии гидрида натрия получено N-метилпроизводное **7**.

Отнесение соединений **3a–e** к ряду 1-замещенных, а продукта метилирования **7** к ряду 2-замещенных установлено с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ЯЭО.



1, 5 (6) a R = Ph, **b** R = 4-C₅H₄N; **2 a** R¹ = H, **b** R¹ = 4-Br, **c** R¹ = 4-Cl, **d** R¹ = 4-OMe, **e** R¹ = 2-COOH; **3a-c** R = Ph, **d,e** R = 4-C₅H₄N, **a** R¹ = H, **b** R¹ = 4-Br, **c** R¹ = 4-Cl, **d** R¹ = 4-OMe, **e** R¹ = 2-COOH

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Spexord IR-75 для суспензий в вазелиновом масле (1800–1500 см⁻¹) и гексахлорбутадие (3600–2000 см⁻¹); частоты валентных колебаний связей C–H в области 3050–2806 см⁻¹ не приведены.

Спектры ЯМР ¹H регистрировались на спектрометре Varian–Mercury BV (200 МГц) и Bruker WH-90/DS в растворах CDCl₃ и DMSO-d₆, внутренний стандарт ГМДС.

1-Фенил- (3a)-, 1-(4-бромфенил)- (3b) и 1-(4-хлорфенил)-7-фенил-4,5-дигидропириазоло[3,4-f]хиназолины (3c) 1-(4-метоксифенил)- (3d) и 1-(2-карбоксифенил)-7-(4-пиридил)-4,5-дигидропириазоло[3,4-f]хиназолины (3e) (общая методика). Кипятят смесь 2 ммоль хиназолина **1** и 2 ммоль гидрохлорида соответствующего арилгидразина **2a–e** 5 ч в 20 мл пиридина. На ротонном испарителе отгоняют пиридин досуха, остаток дважды перекристаллизовывают из пропанола-2 с добавлением активированного угля.

3a. Выход 83%. Т. пл. 199–200 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1596, 1560, 1522, 1512. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м. д.: 2.75–3.20 (4H, м, 2CH₂); 7.50 (3H, м, H_{Ph}); 7.56 (5H, м, H_{Ph}); 7.68 (1H, с, 3-H); 7.92 (1H, с, 9-H); 8.31 (2H, м, H_{Ph}). Найдено, %: C 77.58; H 4.90; N 17.17. C₂₁H₁₆N₄. Вычислено, %: C 77.75; H 4.97; N 17.27.

3b. Выход 73%. Т. пл. 213–214 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1594, 1580, 1565, 1520, 1510. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м. д., J (Гц): 2.81–3.22 (4H, м, 2CH₂); 7.53 (5H, м, 3H_{Ph}, 2H_{Ar}); 7.82 (3H, м, ³J = 9, 2H_{Ar}, 3-H); 8.12 (1H, с, 9-H); 8.36 (2H, м, H_{Ph}). Найдено, %: C 62.41; H 3.70; Br 19.60; N 14.00. C₂₁H₁₅BrN₄. Вычислено, %: C 62.54; H 3.75; Br 19.81. N 13.89.

3c. Выход 58%. Т. пл. 195–197 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1594, 1580, 1562, 1525, 1510. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м. д.: 2.85–3.22 (4H, м, 2CH₂); 7.47–7.85 (7H, м, 3H_{Ph}, 4H_{Ar});

7.61 (1H, с, 3-Н); 8.11 (1H, с, 9-Н); 8.41 (2H, м, Н_{Ph}). Найдено, %: С 70.11; Н 4.25; Cl 10.10; N 15.53. C₂₁H₁₅ClN₄. Вычислено, %: С 70.29; Н 4.21; Cl 9.88. N 15.61.

3d. Выход 85%. Т. пл. 212–213 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1596, 1533, 1505; 3070. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., J (Гц): 2.94 (2H, т, ³ J = 7, CH₂); 3.21 (2H, т, ³ J = 7, CH₂); 3.87 (3H, с, OCH₃); 7.13 (2H, м, ³ J = 8, H_{Ar}); 7.47 (2H, м, ³ J = 8, H_{Ar}); 7.68 (1H, с, 3-Н); 7.98 (1H, с, 9-Н); 8.18 (2H, м, ³ J = 6, H_{Het}); 8.73 (2H, м, ³ J = 6, H_{Het}). Найдено, %: С 70.73; Н 4.70; N 19.60. C₂₁H₁₇N₅O. Вычислено, %: С 70.97; Н 4.82; N 19.71.

3e. Выход 52%. Т. пл. 271–272 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1720, 1612, 1592, 1514; 2500–2350. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., J (Гц): 2.91–3.27 (4H, м, 2CH₂); 7.58–8.08 (6H, м, 4H_{Ar}, 3-Н, 9-Н); 8.24 (2H, м, ³ J = 6.3, H_{Het}); 8.77 (2H, м, ³ J = 6.3, H_{Het}); 12.86 (1H, уш. с, COOH). Найдено, %: С 68.06; Н 4.05; N 18.77. C₂₁H₁₅N₅O₂. Вычислено, %: С 68.28; Н 4.09; N 18.96.

6-[(4-2-Нитрофенил)гидразинометилен]-5-оксо-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (4). По описанной выше методике кипячением смеси соединения **1a** и нитрофенилгидразина в течение 6 ч получают продукт **4**. Выход 88%. Т. пл. 285–286 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1635, 1600, 1565, 1510; 3300, 3100. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., J (Гц): 3.20–3.50 (4H, м, 2CH₂); 7.11 (2H, м, ³ J = 9, H_{Ar}); 7.48 (3H, м, Н_{Ph}); 8.13 (1H, с, =CH–); 8.27 (2H, м, ³ J = 9, H_{Ar}); 8.50 (2H, м, Н_{Ph}, NH); 9.87 (1H, с, 9-Н); 11.54 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 65.22; Н 4.33; N 17.90. C₂₁H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: С 65.11; Н 4.42; N 18.08.

7-Фенил- (5(6a) и 7-(4-пиридил)-1H(2H)-4,5-дигидропиразоло[3,4-f]хиназолины (5(6b)). Кипятят 2 ммоль соединения **1a, b** и 3 мл гидразингидрата в колбе с обратным холодильником. К реакционной смеси после охлаждения добавляют 8 мл метанола, осадок продукта **5(6a, b)** отфильтровывают и перекристаллизовывают из пиридина.

5(6a). Выход 95%. Т. пл. 260–261 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1592, 1578, 1534; 3120–3100, 3060. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 2.90–3.05 (4H, м, 2CH₂); 7.55 (3H, м, Н_{Ph}); 7.69 (1H, с, 3-Н); 8.24 (2H, м, Н_{Ph}); 8.49 (1H, м, 9-Н); 12.48 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 72.40; Н 4.77; N 22.51. C₁₅H₁₂N₄. Вычислено, %: С 72.56; Н 4.87; N 22.57.

5(6b). Выход 92%. Т. пл. 288–289 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1592, 1562, 1532; 3180. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., J (Гц): 2.94–3.16 (4H, м, 2CH₂); 7.27 (2H, м, ³ J = 6.3, H_{Het}); 7.66 (1H, с, 3-Н); 8.86 (2H, м, ³ J = 6.3, H_{Het}); 9.05 (1H, с, 9-Н); 13.08 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 67.33; Н 4.52; N 27.92. C₁₄H₁₁N₅. Вычислено, %: С 67.45; Н 4.45; N 28.10.

2-Метил-7-фенил-4,5-дигидропиразоло[3,4-f]хиназолин (7). К раствору 2 ммоль пиразолохиназолина **5(6a)** в 20 мл ДМФА небольшими порциями добавляют суспензию 4 ммоль NaN в минеральном масле, перемешивают 15 мин, добавляют 4 ммоль метилиодида и перемешивают еще 30 мин. Реакционную смесь осторожно небольшими порциями выливают в воду, осадок отфильтровывают и очищают, хроматографируют на колонке (силикагель Aegos, 35–77 мкм, диаметр пор бнм, элюент хлороформ–этилацетат, 6:1), элюируя фракцию с R_f 0.21. Выход 38%. Т. пл. 120–121 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1596, 1575, 1560, 1530, 1520. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д., J (Гц): 2.89 (2H, т, ³ J = 7, CH₂); 3.14 (2H, т, ³ J = 7, CH₂); 3.91 (3H, с, CH₃); 7.14 (1H, с, 3-Н); 7.45 (3H, м, Н_{Ph}); 8.44 (2H, м, Н_{Ph}); 9.07 (1H, с, 9-Н). Найдено, %: С 73.11; Н 5.20; N 21.12. C₁₆H₁₄N₄. Вычислено, %: С 73.26; Н 5.38; N 21.36.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. M. Shutske, J. D. Tomer, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 23 (1993).
2. J. D. Albright, Xuemei Du, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 41 (2000).
3. M. Škof, J. Svete, B. Stanovnik, *Heterocycles*, **52**, 2, 845 (2000).

Рижский технический университет,
Riga LV-1658, Латвия
e-mail: marina@osi.lv

Поступило в редакцию 21.11.2000