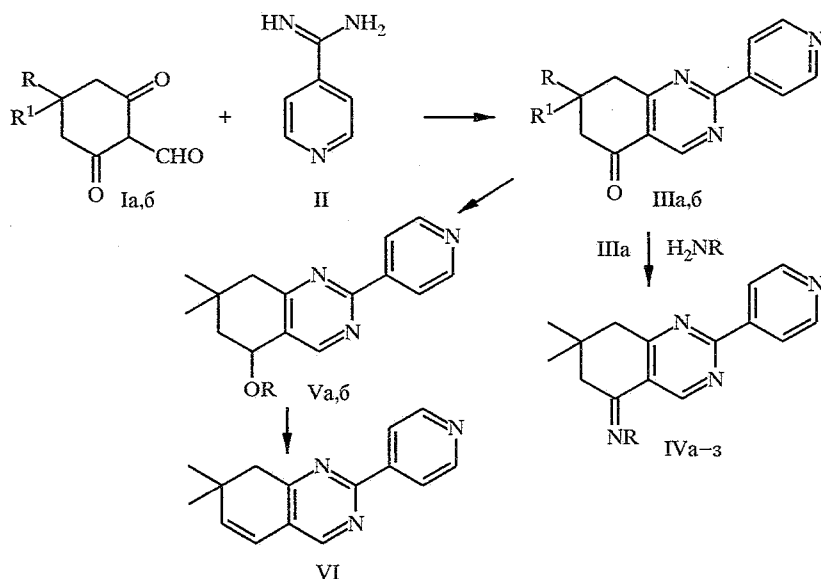


Н. Н. Тонких, А. Я. Страков, М. В. Петрова

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ 2-(4-ПИРИДИЛ)-7,7-ДИМЕТИЛ-5-ОКСО-5,6,7,8-ТЕТРА- ГИДРОХИНАЗОЛИНА

В реакциях 2-формил-5,5-диметил- и -5-фенил-1,3-циклогександионов с 4-амидинопиридином синтезированы 7,7-диметил- и 7-фенил-2-(4-пиридил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины соответственно. Получены оксим, тиосемикарбазон, фенил-, 4-хиназолил-, никотиноил-, изоникотиноил- и 2-гидроксibenзоилгидразоны 2-(4-пиридил)-5-оксо-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина. Восстановление этого же кетона боргидридом натрия приводит к 5-гидроксипроизводному.

В продолжение работ по синтезу конденсированных пиримидинов при взаимодействии 2-ацил-1,3-цикландионов с амидинами и родственными им 2-аминоазолами [1—5] нами в реакциях 5,5-диметил-(Ia) и 5-фенил-2-формил-1,3-циклогександионов (Iб) с 4-амидинопиридином (II) получены 7,7-диметил- (IIIa) и 7-фенил-2-(4-пиридил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (IIIб). В реакциях кетона IIIa с гидросиламином, тиосемикарбазидом, фенил- и 4-хиназолилгидразинами, гидразидами салициловой, никотиновой и изоникотиновой кислот, 1-амино-4-метилпиперазином получены оксим (IVa), тиосемикарбазон (IVб) и соответствующие гидразоны (IVв—з). Восстановление кетона IIIa боргидридом натрия дает 5-гидроксипроизводное Va, которое легко ацетируется уксусным ангидридом, а при кипячении в 85% ортофосфорной кислоте происходит дегидратация с образованием 7,8-дигидрохиназолина VI.



I, III a R = R¹ = CH₃, б R = C₆H₅, R¹ = H; IV a R = OH, б R = NHCSNH₂, в R = NHC₆H₅,
г R = NH-хиназол-4-ил, д R = 1-(4-метилпиперазил), е R = NHCO-пирид-4-ил,
ж R = NHCO-пирид-3-ил, з R = NHCOC₆H₄OH (2); V a R = H, б R = COCH₃

Строение синтезированных соединений подтверждено данными спектров ПМР и ИК. Так, в ИК спектрах карбонильная частота ацилпиримидинов IIIa и IIIб обнаруживается при 1698 и 1694 см⁻¹. В соединениях IVe—з

поглощение карбонила ацилгидразонового фрагмента проявляется в районе 1665...1668 см⁻¹. В соединении Va гидроксильная группа дает широкую полосу поглощения в интервале 3440...3160, а карбонильная частота сложноэфирного фрагмента соединения Vб обнаруживается при 1738 см⁻¹.

В спектрах ПМР синтезированных соединений наблюдаются сигналы пиридинового фрагмента при 8,26...8,33 и 8,73...8,80 и низкопольный синглет =C(4)H протона в интервале 8,4...9,9 м. д. Метиленовые группы в соединениях III и IV регистрируются при 2,3...2,9 м.д., а метильные группы в положении 7 эквивалентны и поглощают при 1,05...1,15 м. д. В соединениях V метильные группы C(7) магнитно-неэквивалентны и в спектрах ПМР проявляются в виде двух синглетов равной интенсивности. В этих же соединениях метиленовые протоны в положении 6 также неэквивалентны (1,67...1,71 и 2,11...2,17 м. д.), взаимодействуют друг с другом (КССВ 12...13 Гц) и с атомом водорода в положении 5 (4,95 (Va) и 6,15 м. д. (Vб)), представляя спиновую систему АВХ типа. Спиновая система двух неэквивалентных протонов 5-Н и 6-Н в спектре ПМР соединения VI состоит из двух симметричных дублетов с ³J = 9 Гц и может быть отнесена к АХ-типу.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Spesord 75-IR для суспензий в вазелиновом масле (область 1800...1500 см⁻¹) и гексахлорбутадиене (область 3600...2000 см⁻¹, частоты валентных колебаний связей C—H в районе 3050...2800 см⁻¹ не приведены).

Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Bruker WH-90/DS в растворах CDCl₃, ДМСО-D₆; внутренний стандарт ТМС.

7,7-Диметил- и 7-фенил-2-(4-пиридил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины (Ша,б). Кипятят 5 ч 0,39 г (2,5 ммоль) гидрохлорида 4-амидинопиридина II и 2,5 ммоль соответствующего 2-формил-1,3-цикландиона I в присутствии 0,25 мл пиперидина в 70 мл метанола. Реакционную смесь оставляют на сутки в холодильнике. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, фильтрат упаривают на 2/3 и получают дополнительно Ша,б.

Ша. Выход 0,48 г (76%), T_{пл} 149...150 °C (из этанола). ИК спектр: 1698, 1605, 1590, 1570, 1545 см⁻¹. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,16 (6H, с, 2CH₃); 2,62 (2H, с, CH₂); 2,88 (2H, с, CH₂); 8,35 (2H, м, C₅H₄N); 8,85 (2H, м, C₅H₄N); 9,44 м. д. (1H, с, =CH-). Найдено, %: C 71,11; H 5,98; N 16,58. C₁₅H₁₅N₃O. Вычислено, %: C 71,13; H 5,97; N 16,59.

Шб. Выход 0,47 г (61%), T_{пл} 144...145 °C (из этанола). ИК спектр: 1694, 1598, 1566, 1558, 1538 см⁻¹. Спектр ПМР (CDCl₃): 3,02...3,64 (5H, м, 2CH₂, CH); 7,37 (5H, м, C₆H₅); 8,33 (2H, м, C₅H₄N); 8,82 (2H, м, C₅H₄N); 9,33 м. д. (1H, с, =CH-). Найдено, %: C 75,71; H 5,03; N 13,95. C₁₉H₁₅N₃O. Вычислено, %: C 75,72; H 5,02; N 13,94.

5-Гидроксимино- (IVа), 5-тиосемикарбазоно- (IVб), 5-фенилгидразоно- (IVв), 5-(4-хиназолилгидразоно-) (IVг), 5-(4-метил-1-пиперазил)имино- (IVд), 5-изоникотиноилгидразоно- (IVе), 5-никотиноилгидразоно- (IVж) и 5-(2-гидроксibenзоилгидразоно)-2-(4-пиридил)-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины (IVз). Кипятят 3,5 ч 1,25 ммоль кетона Ша и 1,25 ммоль соответствующего N-нуклеофила (в случае IVа гидрохлорида гидроксилamina) в 10 мл пиридина. Выпавший осадок IV отфильтровывают, на роторном испарителе отгоняют половину объема растворителя и выливают на лед. Осадок отфильтровывают, объединяют с осадком, выпавшим при кипячении, и перекристаллизовывают из этанола, за исключением никотиноилгидразона IVж (из толуола).

IVа. Выход 0,11 г (66%), T_{пл} 238...239 °C. ИК спектр: 1608, 1575, 1548, 1505, 2800...2620 см⁻¹. Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 1,04 (6H, с, 2CH₃); 2,64 (2H, с, CH₂); 2,88 (2H, с, CH₂); 8,29 (2H, центр м, C₅H₄N); 8,82 (2H, м, C₅H₄N); 9,36 (1H, с, =CH-); 11,84 м. д. (1H, с, OH). Найдено, %: C 63,48; H 5,69; N 19,92. C₁₅H₁₆N₄O₂. Вычислено, %: C 63,37; H 5,67; N 19,70.

IVб. Выход 0,29 г (71%). T_{пл} 240...241 °C. ИК спектр: 1600, 1559, 1530, 3424, 3260, 3200, 3120, 3075 см⁻¹. Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 1,01 (6H, с, 2CH₃); 2,72 (2H, с, CH₂); 2,88 (2H, с, CH₂); 8,26 (2H, м, C₅H₄N); 8,40 (2H, уш. с, NH₂); 8,78 (2H, м, C₅H₄N); 9,82 (1H, с, =CH-); 10,48 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 58,73; H 5,48; N 25,64. C₁₆H₁₈N₆S. Вычислено, %: C 58,87; H 5,56; N 25,74.

IVв. Выход 0,42 г (98%), T_{пл} 224...225 °C. ИК спектр: 1645, 1605, 1538; 3250 см⁻¹. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,13 (6H, с, 2CH₃); 2,44 (2H, с, CH₂); 2,87 (2H, с, CH₂); 6,89...7,44 (5H, центр м, C₆H₅); 7,67 (1H, уш. с, NH); 8,31 (2H, м, C₅H₄N); 8,80 (2H, м, C₅H₄N); 9,51 м. д. (1H, с, =CH-). Найдено, %: C 73,39; H 6,06; N 20,31. C₂₁H₂₁N₅. Вычислено, %: C 73,44; H 6,16; N 20,39.

IVг. Выход 0,32 г (65%), $T_{пл}$ 264...265 °С. ИК спектр: 1620, 1605, 1596, 1580, 1520; 3380, 3050 $см^{-1}$. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 1,05 (6H, с, 2CH₃); 2,91 (2H, с, CH₂); 3,04 (2H, с, CH₂); 7,48...8,88 (9H, м, C₆H₄, C₅H₄N, =CH-); 9,93 (1H, с, =CH-); 11,89 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 69,81; Н 5,35; N 24,74. C₂₃H₂₁N₇. Вычислено, %: С 69,86; Н 5,35; N 24,79.

IVд. Выход 0,32 г (73%), $T_{пл}$ 120...122 °С. ИК спектр: 1598, 1556, 1535, 1528 $см^{-1}$. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,09 (6H, с, 2CH₃); 2,38 (3H, с, CH₃); 2,54...3,06 (8H, м, пиперазин); 2,64 (2H, с, CH₂); 2,87 (2H, с, CH₂); 8,33 (2H, м, C₅H₄N); 8,78 (2H, м, C₅H₄N); 9,46 м. д. (1H, с, =CH-). Найдено, %: С 68,52; Н 7,49; N 24,01. C₂₀H₂₆N₆. Вычислено, %: С 68,54; Н 7,48; N 23,98.

IVе. Выход 0,40 г (86%), $T_{пл}$ 200...202 °С. ИК спектр: 1665, 1650, 1565, 1548, 1530; 3300, 3190, 3100 $см^{-1}$. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,04 (6H, с, 2CH₃); 2,76 (2H, с, CH₂); 2,96 (2H, с, CH₂); 7,82 (2H, м, C₅H₄N); 8,31 (2H, м, C₅H₄N); 8,80 (4H, м, C₅H₄N); 9,44 (1H, уш. с, =CH-); 11,40 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 67,67; Н 5,38; N 22,44. C₂₁H₂₀N₆O. Вычислено, %: С 67,73; Н 5,41; N 22,57.

IVж. Выход 0,39 г (84%), $T_{пл}$ 179...180 °С. ИК спектр: 1680, 1610, 1594, 1584, 1566, 1556, 1534; 3220...3180 $см^{-1}$. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,12 (2H, с, CH₂); 2,93 (2H, с, CH₂); 7,32 (1H, м, C₅H₄N); 8,31 (3H, м, C₅H₄N); 8,78 (3H, м, C₅H₄N); 9,18 (1H, м, C₅H₄N); 9,58 (1H, уш. с, =CH-); 10,69 м. д. (1H, NH). Найдено, %: С 67,77; Н 5,46; N 22,68. C₂₁H₂₀N₆O. Вычислено, %: С 67,73; Н 5,41; N 22,57.

IVз. Выход 0,37 г (97%), $T_{пл}$ 214...215 °С. ИК спектр: 1668, 1598, 1580, 1544; 3360, 3270 $см^{-1}$. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 1,08 (6H, с, 2CH₃); 2,67 (2H, с, CH₂); 2,96 (2H, с, CH₂); 7,05...8,06 (4H, м, C₆H₄); 8,31 (2H, м, C₅H₄N); 8,84 (2H, м, C₅H₄N); 9,55 (1H, с, =CH-); 11,53 м. д. (2H, уш. с, OH, NH). Найдено, %: С 68,01; Н 5,62; N 17,92. C₂₂H₂₁N₅O₂. Вычислено, %: С 68,20; Н 5,46; N 18,08.

2-(4-Пиридил)-5-гидрокси-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (Va). К 0,31 г (1,25 ммоль) Ша в смеси 30 мл этанола и 3 мл воды добавляют 0,08 г (2 ммоль) NaBH₄. Оставляют на 3 сут при 20 °С, отгоняют 2/3 объема этанола и реакционную смесь выливают на лед. Получают 0,20 г (68%) Va, $T_{пл}$ 134...135 °С. ИК спектр: 1668, 1610, 1550; 3440...3160 $см^{-1}$. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,05 (3H, с, CH₃); 1,22 (3H, с, CH₃); 1,67 (1H, д. д, $^3J_{AX}=10$, $^2J_{AB}=12$ Гц, C_{(6)H}); 1,75 (1H, OH); 2,11 (1H, д. д, $^3J_{BX}=6$, $^2J_{AB}=12$ Гц, C_{(6)H}); 2,82 (2H, с, CH₂); 4,93 (1H, д. д, $^3J_{BX}=6$, $^3J_{AX}=10$ Гц, C_{(5)H}); 8,33 (2H, м, C₅H₄N); 8,73 (2H, м, C₅H₄N); 9,04 м. д. (1H, =CH-). Найдено, %: С 70,56; Н 6,73; N 16,49. C₁₅H₁₇N₃O. Вычислено, %: С 70,57; Н 6,71; N 16,46.

2-(4-Пиридил)-5-ацетокси-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (Vб). Кипятят 0,24 г (1,0 ммоль) Va в 10 мл уксусного ангидрида. По охлаждении выливают в воду, нейтрализуют NaHCO₃ до pH ~5 и экстрагируют хлороформом до полного обесцвечивания водного слоя. Объединенные вытяжки сушат над Na₂SO₄ и отгоняют хлороформ досуха. В образовавшееся масло добавляют каплю воды и оставляют на двое суток. Получают 0,18 г (65%) Vб, $T_{пл}$ 88...90 °С. ИК спектр: 1738, 1654, 1600, 1582, 1544. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,06 (3H, с, CH₃); 2,17 (3H, с, CH₃); 1,73 (1H, д. д, $^3J_{AX}=8$, $^2J_{AB}=13$ Гц, C_{(6)H}); 2,15 (1H, д. д, $^3J_{BX}=6$, $^2J_{AB}=13$ Гц, C_{(6)H}); 2,84 (2H, с, CH₂); 6,15 (1H, д. д, $^3J_{AX}=8$, $^3J_{BX}=6$ Гц, C_{(5)H}); 8,29 (2H, м, C₅H₄N); 8,78 м. д. (3H, м, C₅H₄N, =CH-). Найдено, %: С 68,66; Н 6,49; N 14,16. C₁₇H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: С 68,67; Н 6,44; N 14,13.

2-(4-Пиридил)-7,7-диметил-7,8-дигидрохиназолин (VI). Кипятят 0,15 г (0,6 ммоль) Va в 6 мл 85% H₃PO₄ 3,5 ч. По охлаждении выливают на лед, нейтрализуют NaHCO₃ до pH 4...5. Через 1 ч фильтруют VI. Получают 0,09 г (64%) VI, $T_{пл}$ 61...62 °С. ИК спектр: 1636, 1600, 1576, 1526. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,13 (6H, с, 2CH₃); 2,91 (2H, с, CH₂); 6,00 (1H, д, $J_{AX}=9$ Гц, =C_{(6)H-}); 6,38 (1H, д, $J_{AX}=9$ Гц, =C_{(5)H-}); 8,31 (2H, м, C₅H₄N); 8,40 (1H, с, =C_{(4)H-}); 8,73 м. д. (2H, м, C₅H₄N). Найдено, %: С 75,99; Н 6,32; N 17,82. C₁₅H₁₅N₃. Вычислено, %: С 75,92; Н 6,37; N 17,71.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брутане Д. В., Страков А. Я. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1970. — № 2. — С. 202.
2. Брутане Д. В., Страков А. Я., Стракова И. А. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1970. — № 4. — С. 485.
3. Страков А. Я., Брутане Д. В., Моисеенков А. М., Ахрем А. А. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1970. — № 5. — С. 610.
4. Страков А. Я., Козловская Т. Ф., Петрова М. В., Ткаченко Р. Г. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1989. — № 5. — С. 579.
5. Страков А. Я., Петрова М. В., Попелис Ю., Краснова А. А., Стракова И. А. // ХГС. — 1996. — № 2. — С. 247.