

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

2-ЗАМЕЩЕННЫЕ 5-ОКСО-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОХИНАЗОЛИНЫ

В реакциях 2-формил-1,3-циклогександиона, его 5,5-диметил- и 5-фенил-производных с 4-хлор- и 4-карбониламинобензамидами, 3- и 4-карбаминопиридинами, 2-карбаминопиразином, 2-карбамино-5-трифторметилпиридином, 1-карбаминопирролидином, 4-карбаминоморфолином и 1-карбамино-3,5-диметилпиразолом получено 20 новых 2-замещенных 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинов.

Ключевые слова: 2-(3,5-диметил-1-пиразолил)-, 2-(4-морфолил)-, 2-(2-пиразинил)-, 2-(3-пиридил)-, 2-(4-пиридил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины.

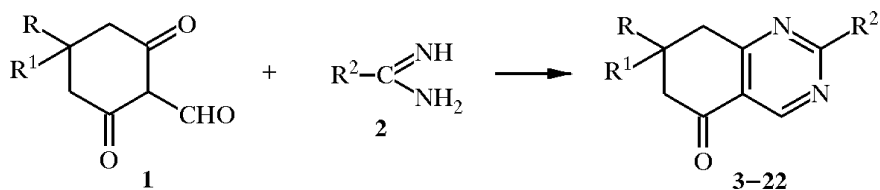
В развитие работ [1, 2] нами в реакциях 2-формил-1,3-циклогександионов (1) с амидами 2, в основном гетероциклического ряда, получены 2-замещенные 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины 3—22.

Метод синтеза, использованный в работах [1, 2] и заключающийся в кипячении в метаноле 2-формил-1,3-циклогександиона и соли амида в присутствии пиперидина, применен для получения хиназолинов 3—22. В реакциях с 4-карбониламинобензамидом существенно более высокие выходы хиназолинов 5—7 достигнуты при молярном соотношении 2-формил-производное — амидин 2 : 1.

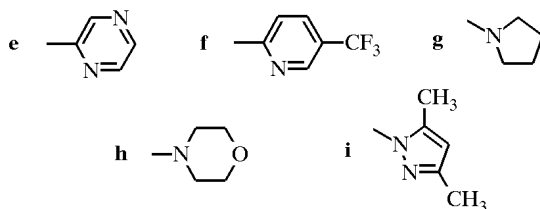
Амидины 2g—i, которые могут рассматриваться и как N,N-дизамещенные гуанидины, характеризуются пониженной реакционной способностью. Поэтому синтез хиназолинов 14—22 проведен в более жестких условиях сплавлением калиевых солей 2-формил-1,3-циклогександионов и соответствующих солей амидинов по методу, использованному в [3] для синтеза 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК спектров и спектров ЯМР ^1H . ИК поглощение карбонильной группы $\text{C}_{(5)}$ соединений 3—22 наблюдается в интервале от 1700 до 1665 cm^{-1} . Сигналы протонов в спектрах ЯМР ^1H также обнаруживаются в полном соответствии со структурами 14—22. Общий для всех соединений протон при $\text{C}_{(4)}$ характеризуется химическим сдвигом 8.78—9.48 м. д.

Спектры ЯМР ^1H не замещенных в положении 7 хиназолинов характеризуются тремя мультиплетными сигналами метиленовых протонов при 2.09—2.25 м. д., 2.52—2.73 и 2.82—3.16 м. д., а 7-фенилпроизводных — пятипротонными мультиплетами в районе 2.60—3.70 м. д. Шестипротонные синглеты двух метильных групп атомов $\text{C}_{(7)}$ обнаруживаются при 1.03—1.16 м. д., сигналы $\text{C}_{(6)}$ -метиленовых протонов при 2.38—2.65 м. д., а $\text{C}_{(8)}$ -метиленовых протонов — при 2.59—3.18 м. д. Сигналы протонов замещающих групп при $\text{C}_{(2)}$ также соответствуют структурам 14—22.



1 a R = R¹ = H; b R = R¹ = CH₃; c R = C₆H₅, R¹ = H;
2 a R² = C₆H₄Cl-4; b C₆H₄CONH₂-4; c C₃H₄N-4; d C₃H₄N-3;



3 b = R, R¹, a = R²; **4** c = R, R¹, a = R²; **5** a = R, R¹, b = R²; **6** b = R, R¹, b = R²; **7** c = R, R¹, b = R²;
8 a = R, R¹, c = R²; **9** a = R, R¹, d = R²; **10** b = R, R¹, e = R²; **11** c = R, R¹, e = R²; **12** b = R, R¹, f = R²;
13 c = R, R¹, f = R²; **14** a = R, R¹, g = R²; **15** b = R, R¹, g = R²; **16** c = R, R¹, g = R²; **17** a = R, R¹, h = R²;
18 b = R, R¹, h = R²; **19** c = R, R¹, h = R²; **20** a = R, R¹, i = R²; **21** b = R, R¹, i = R²; **22** c = R, R¹, i = R²

Т а б л и ц а 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Раствор для кристаллизации	Выход, %
		С	Н	Н	Cl			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O	66.81	5.30	9.62	12.20	163—164	Метанол	52
		67.02	5.27	9.77	12.36			
4	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O	71.48	4.45	8.21	10.40	187—188	Толуол	36
		71.75	4.52	8.37	10.59			
5	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂	67.60	4.85	15.50		253—254	Толуол	63
		67.41	4.90	15.72				
6	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	68.90	5.63	14.00		265—266	Толуол	57
		69.13	5.81	14.23				
7	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂	73.28	4.89	12.09		235—236	Толуол	65
		73.45	4.99	12.23				
8	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O	69.11	4.80	18.46		140—141	Этанол	42
		69.32	4.92	18.64				
9	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O	69.08	4.71	18.51		95—96	Вода	33
		69.32	4.92	18.64				
10	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	65.91	5.40	21.90		146—147	Изо-пропанол	71
		66.13	5.55	22.03				
11	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O	71.30	4.61	18.42		80—82	Изо-пропанол	42
		71.51	4.67	18.53				
12	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O	59.66	4.28	13.01		132—134	Этанол	37
		59.81	4.39	13.08				

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
13	C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₃ O	<u>72.31</u> 72.49	<u>4.14</u> 4.26	<u>12.49</u> 12.68		124—125	Этанол	53
14	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O	<u>66.09</u> 66.34	<u>6.81</u> 6.96	<u>19.11</u> 19.34		74—75	Этанол	26
15	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O	<u>68.66</u> 68.54	<u>7.70</u> 7.81	<u>16.92</u> 17.13		125—126	Этанол	73
16	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O	<u>73.47</u> 73.70	<u>6.50</u> 6.53	<u>14.13</u> 14.32		106—108	Этанол	46
17	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>61.61</u> 61.79	<u>6.33</u> 6.48	<u>17.85</u> 18.01		79—80	Этанол	40
18	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>64.11</u> 64.35	<u>7.09</u> 7.33	<u>16.01</u> 16.08		104—105	Этанол	83
19	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>69.66</u> 69.89	<u>6.12</u> 6.19	<u>13.50</u> 13.58		88—90	Этанол	70
20	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O	<u>64.51</u> 64.45	<u>5.80</u> 5.82	<u>22.92</u> 23.12		105—106	Изо-пропанол	40
21	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O	<u>66.49</u> 66.65	<u>6.63</u> 6.71	<u>20.50</u> 20.72		118—120	Изо-пропанол	31
22	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	<u>71.71</u> 71.68	<u>5.60</u> 5.69	<u>17.50</u> 17.59		150—151	Изо-пропанол	75

Таблица 2

ИК спектры и спектры ЯМР ¹H 2-замещенных 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинов 3—22

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ПМР, δ, м. д.
1	2	3
3	1690, 1585, 1562, 1546	CDCl ₃ ; 1.16 (6H, с, 2CH ₃); 2.58 (2H, с, CH ₂); 3.05 (2H, с, CH ₂); 7.49 (2H, м, ³ J = 9.0 Гц, Ar); 8.53 (2H, м, ³ J = 9.0 Гц, Ar); 9.21 (1H, с, =CH-)
4	1685, 1581, 1574, 1560	CDCl ₃ ; 2.85-3.68 (5H, м, CH, 2CH ₂); 7.33 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.50 (2H, м, ³ J = 9.0 Гц, Ar); 8.49 (2H, м, ³ J = 9.0 Гц, Ar); 9.26 (1H, с, =CH-)
5	3364, 3164, 1667, 1620, 1593, 1576	DMSO; 2.16 (2H, м, ³ J = 7 Гц, CH ₂); 2.72 (2H, т, ³ J = 7 Гц, CH ₂); 3.14 (2H, т, ³ J = 7 Гц, CH ₂); 7.49 (2H, уш. с, NH ₂); 8.10 (2H, м, ³ J = 8.0 Гц, Ar); 8.52 (2H, м, ³ J = 8.0 Гц, Ar); 9.14 (1H, с, =CH-)
6	1690, 1685, 1625, 1577, 1535; 3400, 3140	DMSO; 1.07 (6H, с, 2CH ₃); 2.62 (2H, с, CH ₂); 3.09 (2H, с, CH ₂); 7.42 (2H, уш. с, NH ₂); 8.03 (2H, м, ³ J = 8.0 Гц, Ar); 8.53 (2H, м, ³ J = 8.0 Гц, Ar); 9.16 (1H, с, =CH-)
7	1683, 1673, 1585, 1565; 3440, 3140	DMSO; 2.60—3.70 (5H, м, CH, 2CH ₂); 7.43 (1H, уш. с, NH); 7.45 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.06 (3H, м, ³ J = 8.0 Гц, Ar, NH); 8.53 (2H, м, ³ J = 8.0 Гц, Ar); 9.24 (1H, с, =CH-)
8	1683, 1616, 1580, 1563, 1554	CDCl ₃ ; 2.22 (2H, м, ³ J = 7 Гц, CH ₂); 2.73 (2H, т, ³ J = 7 Гц, CH ₂); 3.15 (2H, т, ³ J = 7 Гц, CH ₂); 8.32 (2H, м, Py); 8.80 (2H, м, Py); 9.30 (1H, с, =CH-)
9	1691, 1590, 1575, 1545	CDCl ₃ ; 2.25 (2H, м, ³ J = 7 Гц, CH ₂); 2.52 (2H, т, ³ J = 7 Гц, CH ₂); 3.16 (2H, м, ³ J = 7 Гц, CH ₂); 7.44 (1H, м, Py); 8.78 (2H, м, Py); 9.29 (1H, с, =CH-); 9.71 (1H, м, Py)

Окончание табл. 2

1	2	3
10	1689, 1571, 1555	CDCl ₃ ; 1.15 (6H, c, 2CH ₃); 2.65 (2H, c, CH ₂); 3.18 (2H, c, CH ₂); 8.77 (1H, д, ³ J=2.5 Гц, =CH-); 8.88 (1H, д, д, ⁴ J=1.5, ³ J=2.5 Гц, =CH-); 9.35 (1H, c, =CH-), 9.83 (1H, д, ⁴ J=1.5 Гц, =CH-)
11	1697, 1569, 1506	CDCl ₃ ; 3.07 (2H, м, CH ₂); 3.54 (3H, м, CH ₂ , CH); 7.38 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.77 (1H, д, ³ J=2.5 Гц, =CH-); 8.87 (1H, д, д, ⁴ J=1.5, ³ J=2.5 Гц, =CH-); 9.48 (1H, c, =CH-), 9.81 (1H, д, ⁴ J=1.5 Гц, =CH-)
12	1685, 1601, 1544	CDCl ₃ ; 1.14 (6H, c, 2CH ₃); 2.62 (2H, c, CH ₂); 3.13 (2H, c, CH ₂); 8.14 (1H, д, д, ⁴ J=2.5 Гц, ³ J=9.0 Гц, Py); 8.83 (1H, д, ³ J=9.0 Гц, Py); 9.14 (1H, д, ³ J=2.5 Гц, Py); 9.37 (1H, c, =CH-)
13	1684, 1605, 1585, 1570, 1550	CDCl ₃ ; 3.04–3.54 (5H, м, CH, 2CH ₃); 7.22 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.14 (1H, д, д, ⁴ J=2.0, ³ J=9.0 Гц, Py); 8.72 (1H, д, ³ J=9.0 Гц, Py); 8.96 (1H, д, ⁴ J=2.0 Гц, Py); 9.42 (1H, c, =CH-)
14	1665, 1590, 1535, 1525	CDCl ₃ ; 2.01 (4H, м, (CH ₂) ₂); 2.09 (2H, м, ³ J=7 Гц, CH ₂); 2.58 (2H, т, ³ J=7 Гц, CH ₂); 2.86 (2H, т, ³ J=7 Гц, CH ₂); 3.66 (4H, м, CH ₂ -N-CH ₂); 8.92 (1H, c, =CH-)
15	1675, 1590, 1550, 1530	CDCl ₃ ; 1.07 (6H, c, 2CH ₃); 1.98 (4H, м, 2CH ₂); 2.43 (2H, c, CH ₂); 2.72 (2H, c, CH ₂); 3.66 (4H, м, 2CH ₂); 8.85 (1H, c, =CH-)
16	1671, 1580, 1548, 1514	CDCl ₃ ; 1.98 (4H, м, (CH ₂) ₂); 2.85–3.40 (5H, м, CH, 2CH ₂); 3.65 (4H, м, 2CH ₂); 7.29 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.89 (1H, c, =CH-)
17	1664, 1590, 1545, 1530	CDCl ₃ ; 2.09 (2H, м, ³ J=7 Гц, CH ₂); 2.58 (2H, т, ³ J=7 Гц, CH ₂); 2.82 (2H, т, ³ J=7 Гц, CH ₂); 3.75–3.96 (8H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂ O); 8.87 (1H, c, =CH-)
18	1667, 1600, 1590, 1540, 1525	CDCl ₃ ; 1.08 (6H, c, 2CH ₃); 2.40 (2H, c, CH ₂); 2.69 (2H, c, CH ₂); 3.76–3.91 (8H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂ O); 8.78 (1H, c, =CH-)
19	1673, 1593, 1535, 1525	CDCl ₃ ; 2.78–3.41 (5H, м, CH, 2CH ₂); 3.74–3.98 (8H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂ O); 7.34 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.89 (1H, c, =CH-)
20	1693, 1589, 1550	CDCl ₃ ; 2.21 (2H, м, ³ J=7 Гц, CH ₂); 2.35 (3H, c, CH ₃); 2.68 (2H, т, ³ J=7 Гц, CH ₂); 2.73 (3H, c, CH ₃); 3.14 (2H, т, ³ J=7 Гц, CH ₂); 6.08 (1H, c, =CH-); 9.21 (1H, c, =CH-)
21	1697, 1660, 1575	CDCl ₃ ; 1.16 (6H, c, 2CH ₃); 2.38 (3H, c, CH ₃); 2.59 (2H, м, CH ₂); 2.74 (3H, c, CH ₃); 3.07 (2H, c, CH ₂); 6.12 (1H, c, =CH-); 9.23 (1H, c, =CH-)
22	1700, 1590, 1578, 1555	CDCl ₃ ; 2.31 (3H, c, CH ₃); 2.67 (3H, c, CH ₃); 2.98–3.43 (5H, м, CH, 2CH ₂); 6.05 (1H, c, =CH-); 7.23 (5H, центр м, C ₆ H ₅); 9.21 (1H, c, =CH-)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборах Specord 75-IR для суспензий в вазелиновом масле (1800–1500 см⁻¹) и гексахлорбутадиене (3600–2000 см⁻¹; частоты валентных колебаний связей C–H в районе 3050–2800 см⁻¹ не приведены). Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Bruker WH 90/DS в растворах CDCl₃, DMSO-d₆; внутренний стандарт TMS.

2-(4-Хлорфенил)-7,7-диметил- (3), 2-(4-хлорфенил)-7-фенил- (4), 2-(4-карбониламинофенил)- (5), 2-(4-карбониламинофенил)-7,7-диметил- (6), 2-(4-карбониламинофенил)-7-фенил- (7), 2-(4-пиридил)- (8), 2-(3-пиридил)- (9), 2-(2-пиразинил)-7,7-диметил- (10), 2-(2-пиразинил)-7-фенил- (11), 2-(5-трифторметил)-2-пиридил-7,7-диметил- (12) и 2-(5-трифторметил)-2-пиридил-7-фенил- (13) 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины. Кипятят 5 ммоль 2-формил-1,3-циклогександиона **1**, 5 ммоль соли соответствующего амидина **2** и 0.5 мл пиперидина в 50 мл метанола в течение 5 ч. Отгоняют 30–35 мл метанола, охлаждают, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

При синтезе хиназолинов **5–7** берут лишь 2.5 ммоль соли амидина, кипятят 30 мин, образовавшийся осадок хиназолина отфильтровывают от горячей реакционной смеси.

Характеристики синтезированных соединений, ИК и ЯМР ¹H спектры **3–22** приведены в табл.1 и 2.

2-Пирролидил- (14–16) и 2-(4-морфолил)- (17–19)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины. Сплавливают при 160–170 °С 5 ммоль калиевой соли соответствующего 2-формил-1,3-циклогександиона и 5 ммоль гидрохлорида амидина. Для получения соединений **15, 16, 18** и **19** подвергают кристаллизации всю реакционную массу, а в случае соединений **14** и **17** обрабатывают 50 мл CHCl_3 , фильтруют, хлороформ отгоняют досуха и остаток перекристаллизовывают из этанола.

2-(3,5-Диметилпиразолил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины (20–22). Перемешивают 1 ч 2.5 ммоль калиевой соли соответствующего 2-формил-1,3-цикландиона и 2.5 ммоль нитрата 1-карбамино-3,5-диметилпиразола в 30 мл метанола при 20 °С. Осадок KNO_3 отфильтровывают, метанол отгоняют, остаток выдерживают 1.5 ч при 100 °С и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Н. Тонких, А. Я. Страков, М. В. Петрова, *ХГС*, № 1, 101 (1998).
2. N. Tonkikh, H. Duddeck, M. Petrova, O. Neilands, A. Strakovs, *Eur. J. Org. Chem.*, 1585 (1999).
3. А. Я. Страков, Т. Ф. Козловская, М. В. Петрова, Р. Г. Ткаченко, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, № 5, 579 (1989).

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

Поступило в редакцию 11.02.99