

И. А. Стракова, А. Я. Страков, М. В. Петрова

ПИРАЗОЛО[5,4-*h*]ХИНАЗОЛИНЫ

В реакциях 1-фенил- и 1-(2-пиридил)-3-метил-4-хлор-5-формил-6,7-дигидроиндазолов с карбаминопирролидином, 4-карбаминоморфолином, креатином, 2-карбаминопиразином и 2-карбамино-5-трифторметилпиридином получены соответствующие 3,8-замещенные 1-метил-4,5-дигидропиразоло[5,4-*h*]-хиназолины, а с 2-аминобензимидазолом — 3-фенил- и 3-(2-пиридил)-1-метил-4,5-дигидробензо[*b*]индазоло[4,5-*e*]имидазоло[1,2-*a*]пиримидины.

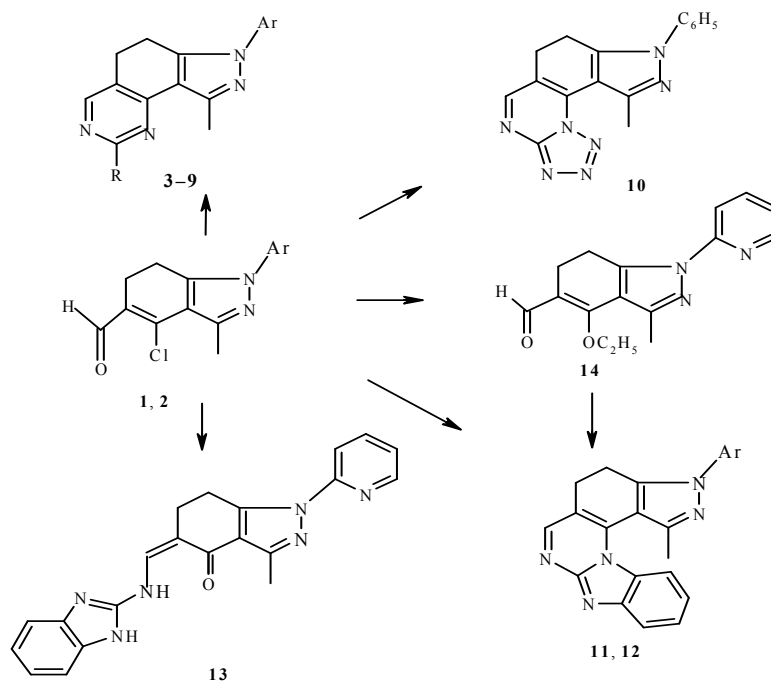
Ключевые слова: 3,8-замещенные 1-метил-4,5-дигидропиразоло[5,4-*h*]хиназолины, 1-(2-пиридил)- и 1-фенил-3-метил-4-хлор-5-формил-5,7-дигидроиндазолы.

В продолжение работ [1–4] по использованию в синтезах 1-фенил- (**1**) и 1-(2-пиридил)- (**2**) 3-метил-4-хлор-5-формил-6,7-дигидроиндазолов проведены их реакции с рядом амидинов и их циклических аналогов — 2-аминобензимидазолом и 5-аминотетразолом. Помимо С-карбамидинов — 2-карбамино-5-трифторметилпиридина и 2-карбаминопиразина использовались и N-карбамидины — карбаминопирролидин, 4-карбаминоморфолин и креатин. Во всех случаях единственными выделенными продуктами реакций являлись соответствующие 3,8-замещенные 1-метил-4,5-дигидропиразоло[5,4-*h*]хиназолины (**3–9**).

Реакции хлорвинилальдегидов **1** и **2** с солями карбаминопирролидина и морфолина проводились продолжительным (10–15 ч) кипячением в абс. этаноле в присутствии двух эквивалентов КОН, а с гидратом креатина — двухчасовым кипячением в присутствии эквимольного количества КОН. Взаимодействие с солями 2-карбамино-5-трифторметилпиридина и 2-карбаминопиразина также потребовало длительного кипячения. В первом случае оптимальным оказалось использование эквимольного количества алкоголята, во втором — КОН.

Взаимодействие со свободными основаниями циклических аналогов амидина — 5-аминотетразолом и 2-аминобензимидазолом — также проводили в присутствии эквимольного количества алкогольта. При этом в случае взаимодействия фенилindaзола **1** с 5-аминотетразолом единственным продуктом реакции являлся тетразоло[1,5-*a*]пиразоло[5,4-*h*]хиназолин **10**, а с 2-аминобензимидазолом — бензоимидазоло[1,2-*a*]пиразоло[5,4-*h*]хиназолин **11**. Взаимодействие 1-(2-пиридил)индазола **2** с 2-аминобензимидазолом привело к образованию кроме соединения **12** также 5-аминометилениндазола **13**. В отличие от этого в реакции енольного эфира **14**, синтезированного при взаимодействии хлорпроизводного **2** с этилатом натрия, с 2-аминобензимидазолом получено только соединение **12**.

Данные спектров ИК и ЯМР ¹H полностью согласуются с приведенными структурами. Так, спектры ЯМР ¹H подтверждают наличие в соединении **13** *транс*-фиксированной аминометиленовой группы, характеризующейся



- 1, 11** Ar = C₆H₅; **2, 12** Ar = C₅H₄N-2; **3** Ar = C₆H₅, R = N(CH₂)₄;
4 Ar = C₅H₄N-2, R = (CH₂)₄; **5** Ar = C₆H₅, R = N(CH₂CH₂)₂O;
6 Ar = C₅H₄N-2, R = N(CH₂CH₂)₂O; **7** Ar = C₆H₅, R = 4-CF₃C₅H₃N-2;
8 Ar = C₅H₄N-2, R = 2-пиразинил; **9** Ar = C₅H₄N-2, R = N(CH₃)CH₂COOH

дублетными сигналами СН при 7.67 ($J = 13$ Гц) и NH 11.34 ($J = 13$ Гц), а также сигналом протона NH имидазольного фрагмента при 11.56 м. д. В ИК спектре связи NH обнаруживаются частотами в интервале 3200–3050 см⁻¹. Спектры соединений **3–12** никаких связей NH не обнаруживают; лишь в соединении **9** фиксируется наличие гидроксила карбоксильной функции ($\nu_{\text{COOH}} 2650\text{--}2450$ см⁻¹, $\delta_{\text{COOH}} 10.5$ м. д.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H сняты на спектрометре Specord 75-IR для суспензий веществ в вазелиновом масле (1800–1500 см⁻¹) и гексахлорбутадие (3600–2000 см⁻¹); частоты валентных колебаний связей С–Н в области 3050–2800 см⁻¹ не приведены. Спектры ЯМР ¹H сняты в CDCl₃ или DMSO-d₆ на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц), внутренний стандарт ТМС. Использованы соли амидинов фирм Acros и Maybridge Chemical Company.

3-Фенил-8-пирролидил- (**3**), **3-(2-пиридил)-8-пирролидил-** (**4**), **3-фенил-8-(4-морфолил)-** (**5**) и **3-(2-пиридил)-8-(4-морфолил)-** (**6**) **1-метил-4,5-дигидропиразоло[5,4-*h*]хинозолины**. Кипятят 12 ч 2 ммоль хлорвинилальдегида **1** или **2**, 2 ммоль гидробромида карбамина пирролидина или гидробромида 4-карбамина морфолина, 4 ммоль КОН в 10–15 мл абсолютного этанола. Охлаждают, разбавляют водой до 100 мл и оставляют на сутки при 20 °С. Выпавшие в осадок соединения **3–6** отфильтровывают и перекристаллизовывают.

3. Выход 68 %. Т. пл. 139–140 °С (этанол–вода, 2 : 1). ИК спектр: 1596, 1552, 1500 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.98 (4H, м, (CH₂)₂); 2.67 (3H, с, CH₃); 2.87 (4H, м, 4-Н, 5-Н); 3.63 (4H, м, CH₂–N–CH₂); 7.45 (5H, м, C₆H₅); 8.07 м. д. (1H, с, C₍₆₎–H). Найдено, %: С 72.25; Н 6.30; N 21.21. С₂₀H₂₁N₅. Вычислено, %: С 72.48; Н 6.38; N 21.13.

4. Выход 60 %. Т. пл. 161—162 °С (из этанола). ИК спектр: 1588, 1552, 1500 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.96 (4H, м, CH_2); 2.68 (3H, с, 1- CH_3); 2.85 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, 4-H); 3.54 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 3.61 (4H, м, $\text{CH}_2\text{—N—CH}_2$); 7.20 (1H, м, 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 7.81—7.88 (2H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.02 (1H, с, 6-H); 8.42 м. д. (1H, д, д, $^3J = 5$, $^4J = 1.5$ Гц, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). Найдено, %: С 68.39; Н 5.91; N 25.20. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6$. Вычислено, %: С 68.65; Н 6.07; N 25.28.

5. Выход 58 %. Т. пл. 179—180 °С (из этанола). ИК спектр: 1597, 1557, 1505 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H : (CDCl_3): 2.65 (3H, с, 1- CH_3); 2.87 (4H, м, 4-H, 5-H); 3.78 (8H, центр м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 7.41 (5H, м, 3- C_6H_5); 8.07 м. д. (1H, с, 6-H). Найдено, %: С 68.91; Н 5.97; N 20.12. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 69.14; Н 6.09; N 20.16.

6. Выход 73 %. Т. пл. 154—155 °С (из изопропанола). ИК спектр: 1593, 1561, 1500 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 2.65 (3H, с, 1- CH_3); 2.87 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, 4-H); 3.52 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, 5-H); 3.78 (8H, центр м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 7.16 (1H, м, 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 7.65—7.96 (2H, м, 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.05 (1H, с, 6-H); 8.38 м. д. (1H, м, 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). Найдено, %: С 65.31; Н 5.80; N 23.92. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 65.50; Н 5.79; N 24.12.

1-Метил-3-фенил-8-(5-трифторметил-2-пиридил)-4,5-дигидропиразоло[5,4-*h*]хиназолин (7). Кипятят 10 ч 0.54 г (2 ммоль) индазола **1**, 0.50 г (2 ммоль) гидрохлорида 2-карбамидино-5-трифторметилпиридина и экмолярное количество метилата натрия в 15 мл метанола. Охлаждают, разбавляют 30 мл воды и оставляют на сутки при 0 °С. Осадок **7** отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанол—вода 1 : 1. Получают 0.40 г (50 %) **7**. Т. пл. 209—210 °С. ИК спектр: 1583, 1549, 1509 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 2.78 (3H, с, 1- CH_3); 3.05 (4H, м, 4-H, 5-H); 7.43 (5H, м, 3- C_6H_5); 8.05 (1H, д, д, $^3J = 8$, $^4J = 2$ Гц, 8- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.65 (1H, д, $^3J = 8$ Гц, 8- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.58 (1H, с, 6-H); 9.01 м. д. (1H, д, $^4J = 2$ Гц, 8- Py). Найдено, %: С 64.66; Н 4.05; N 17.15. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5$. Вычислено, %: С 64.86; Н 3.96; N 17.19.

1-Метил-3-(2-пиридил)-8-(2-пиразинил)-4,5-дигидропиразоло[5,4-*h*]хиназолин (8). Кипятят 20 ч 0.54 г (2 ммоль) индазола **2**, 0.30 г (2 ммоль) гидрохлорида 2-карбамидинопиразина и 0.25 г КОН в 15 мл абсолютного этанола. На ротонном испарителе отгоняют 10 мл этанола, остаток разбавляют 30 мл воды и оставляют на сутки в холодильнике. Выпавший смолообразный продукт перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 0.20 г (29 %) **8**. Т. пл. 215—217 °С. ИК спектр: 1599, 1541, 1511; 3060 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 2.78 (3H, с, 3- CH_3); 3.12 (2H, т, $^3J = 8$ Гц, 4-H); 3.65 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, 5-H); 7.21 (1H, м, 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 7.87 (2H, центр м, 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.38 (1H, д, $^3J = 6$ Гц, 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.61 (1H, с, 6-H); 8.67 (2H, центр м, 8- $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$); 9.74 м. д. (1H, д, $^4J = 1.5$ Гц, 3- $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$). Найдено, %: С 66.63; Н 4.40; N 28.49. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_7$. Вычислено, %: С 66.85; Н 4.43; N 28.72.

1-Метил-3-(2-пиридил)-8-метилкарбонилосиметиламино-4,5-дигидропиразоло-[5,4-*h*]хиназолин (9). Кипятят 2 ч 0.54 г (2 ммоль) индазола **2**, 0.30 г (2 ммоль) гидрата креатина и 0.20 г (4 ммоль) КОН в 20 мл абсолютного этанола, добавляют 80 мл воды, нейтрализуют HCl до pH 7 и оставляют на 3 сут в холодильнике. Выпавший в осадок коричневатый продукт перекристаллизовывают из изопропанола и получают 0.19 г (28 %) **9**. Т. пл. 217—219 °С. ИК спектр: 1605, 1592, 1552, 1516; 2650—2450 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6): 2.56 (3H, с, 1- CH_3); 2.85 (2H, м, 4-H); 3.18 (3H, с, N—CH_3); 3.37 (2H, м, 5-H); 4.32 (2H, с, N—CH_2); 7.38 (1H, м, 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 7.89 (2H, центр м, 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.15 (1H, с, 6-H); 8.45, (1H, м, 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 10.5 м. д. (1H, уш.с, OH). Найдено, %: С 61.44; Н 5.11; N 24.11. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 61.70; Н 5.18; N 23.99.

1-Метил-3-фенил-4,5-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиразоло[5,4-*h*]хиназолин (10). Кипятят 12 ч смесь 0.54 г (2 ммоль) индазола **1**, 0.32 г (2 ммоль) 5-аминотетразола в 40 мл абсолютного этанола, содержащего 2 ммоль этилата натрия. Охлаждают, разбавляют 120 мл воды, оставляют на сутки в холодильнике, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.30 г (49%) **10**. Т. пл. 180—183 °С. ИК спектр: 1625, 1591, 1571, 1525, 1509 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6): 2.65 (3H, с, 1- CH_3); 3.16 (4H, м, 4-H, 5-H); 7.58 (5H, м, 3- C_6H_5); 9.42 м. д. (1H, с, 6-H). Найдено, %: С 63.12; Н 4.24; N 32.30. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_7$. Вычислено, %: С 63.35; Н 4.32; N 32.33.

1-Метил-3-фенил-4,5-дигидробензимидазо[1,2-*a*]пиразолол[5,4-*h*]хиназолин (11). Кипятят 12 ч 0.54 г (2 ммоль) индазола **1**, 0.26 г (2 ммоль) 2-аминобензимидазола в 25 мл абсолютного этанола, содержащего 2 ммоль этилата натрия. Из интенсивно-желтого раствора через 3 ч начинает выпадать ярко-желтый осадок. По окончании кипячения приливают 10 мл воды и оставляют на 12 ч в холодильнике. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.30 г (43 %) **11**. Т. пл. 321—322 °С. ИК спектр: 1598, 1582, 1538, 1500, 3070 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6): 2.25 (3H, с, 1- CH_3); 3.02 (4H, м, 4-H, 5-H); 7.32—7.96 (9H, м, 3- C_6H_5 , 9-12H); 8.67 м. д. (1H, с, 6-H). Найдено, %: С 74.97; Н 4.80; N 19.76. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5$. Вычислено, %: С 75.19; Н 4.88; N 19.93.

1-Метил-3-(2-пиридил)-4,5-дигидробензимидазо[1,2-*a*]пиразоло[5,4-*h*]хиназолин (12). Кипятят 5 ч 0.56 г (2 ммоль) енольного эфира **14**, 0.26 г (2 ммоль) 2-аминобензимидазола в 25 мл абсолютного этанола в присутствии 2 ммоль этилата натрия. Охлаждают,

отфильтровывают желтый осадок и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.31 г (44 %) **11**. Т. пл. 285—287 °С. ИК спектр: 1637, 1510, 1593, 1571, 1529, 1500 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆): 2.67 (3Н, с, 1-СН₃); 3.09—3.56 (4Н, м, 4-Н, 5-Н); 7.41—8.51 (8Н, м, 9-12Н); 9.21 м. д. (1Н, с, 6-Н). Найдено, %: С 71.51; Н 4.63; N 23.70. С₂₁Н₁₆N₆. Вычислено, %: С 71.57; Н 4.58; N 23.85.

Взаимодействие хлорвинилальдегида 2 с 2-аминобензимидазолом. Кипятят 4 ч 2.16 г (8 ммоль) **2** и 1.04 г (8 ммоль) 2-аминобензимидазола в 100 мл абсолютного этанола, содержащего 16 ммоль этилата натрия. На роторном испарителе отгоняют две трети объема этанола и к остатку прибавляют 15 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.55 г (19 %) **12**. Т. пл. 285—287 °С, депрессии температуры плавления с образцом из предыдущего опыта не дает.

Фильтрат после отделения **12** нейтрализуют конц. НСl до рН 7, выпавшее в осадок производное индазола **13** перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.60 г (20 %) 3-метил-1-(2-пиридил)-4-оксо-5-(2-бензимидазолиламинометил)-6,7-дигидроиндазола (**13**). Т. пл. 147—149 °С. ИК спектр: 1650, 1625, 1580, 1560, 1535; 3200—3050 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆): 2.49 (3Н, с, 1-СН₃); 2.82 (2Н, м, 7-Н); 3.39 (2Н, м, 6-Н); 6.96—7.32 (4Н, м, С₆H₄); 7.34 (1Н, м, 1-С₅H₄N); 7.67 (1Н, д, ³J = 13 Гц, α-СН₂); 7.70—8.15 (2Н, м, 1-С₅H₄N); 8.45 (1Н, д, д, ³J = 2,5 Гц, ⁴J = 1,5 Гц, 1-С₅H₄N); 11.34 (1Н, д, J = 13 Гц, NH); 11.56 м. д. (1Н, уш. с, NH). Найдено, %: С 67.88; Н 4.75; N 22.50. С₂₁Н₁₈N₆O. Вычислено, %: С 68.09; Н 4.90; N 22.69.

1-(2-Пиридил)-3-метил-4-этоксигидроиндазол (14). К раствору 1.08 г (4 ммоль) индазола **2** в 15 мл абс. этанола, подогретому до 60—70 °С, приливают раствор 4 ммоль этилата натрия в 10 мл абс. этанола той же температуры. Реакционную смесь кипятят 5 мин, охлаждают, отфильтровывают осадок хлористого натрия, на роторном испарителе отгоняют две трети объема этанола, к остатку добавляют 15 мл смеси бензол—гексан 1 : 2 и оставляют на сутки в холодильнике. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из петroleйного эфира. Получают 0.60 г (53 %) **14**. Т. пл. 93—94 °С. ИК спектр: 1678, 1616, 1594, 1582, 1554, 1500 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃): 1.33 (3Н, т, ³J = 7 Гц, 3-СН₃); 2.60 (3Н, с, 3-СН₃); 2.84 (2Н, т, ³J = 7 Гц, 7-Н); 3.47 (2Н, т, ³J = 7 Гц, 6-Н); 4.11 (2Н, кв, ³J = 7 Гц, O—СН₂); 7.22 (1Н, м, 1-С₅H₄N); 7.44 (1Н, т, ³J ≤ 1 Гц, СНО); 7.80 (1Н, д, ³J = 8, ⁴J = 1.5 Гц, 1-С₅H₄N); 7.85 (1Н, м, 1-С₅H₄N); 8.4 м. д. (1Н, д, д, ³J = 6, ⁴J = 1.5 Гц, 1-С₅H₄N). Найдено, %: С 67.89; Н 17.20; N 15.00. С₁₆Н₁₇N₃O₂. Вычислено, %: С 67.82; Н 6.05; N 14.83.

Работа финансировалась Латвийским советом по науке (грант № 96.0545).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. А. Стракова, Л. Г. Делятицкая, М. В. Петрова, А. Я. Страков, *ХТС*, № 6, 768 (1998).
2. И. А. Стракова, Л. Г. Делятицкая, М. В. Петрова, А. Я. Страков, *ХТС*, № 9, 1209 (1998).
3. И. А. Стракова, А. Я. Страков, Э. Ю. Гудринице, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, № 5, 610 (1974).
4. А. Я. Страков, М. Т. Опмане, Э. Ю. Гудринице, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, № 1, 100 (1976).

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

Поступило в редакцию 23.02.99