

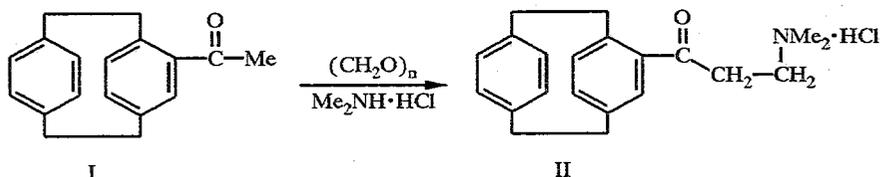
Л. И. Крывенко, С. А. Солдатова, О. В. Зволинский,
Э. Э. Романенко, М. И. Стручкова, А. Т. Солдатенков

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ПРОИЗВОДНЫХ [2.2]ПАРАЦИКЛОФАНА

7*. СИНТЕЗ 2-([2.2]ПАРАЦИКЛОФАН-4-ИЛ)ПИРИДИНОВ,
-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ И -БЕНЗО[*h*]ХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ
КОНДЕНСАЦИИ
4-(β -ДИМЕТИЛАМИНОПРОПИОНИЛ)-[2.2]ПАРАЦИКЛОФАНА
С ПЕРВИЧНЫМИ АМИНАМИ

Конденсацией гидрохлорида 4-(β -диметиламинопропионил)парациклофана с алифатическими альдегидами или циклогексанолами в присутствии гидроксилами-на получены 2-([2.2]парациклофан-4-ил)пиридины и -5,6,7,8-тетрагидрохинолины соответственно. Взаимодействие этой соли с α -нафтиламином приводит к образованию смеси парациклофан-замещенных 1,2,3,4-тетрагидробензо[*h*]хинолина и бензо[*h*]хинолина.

Ранее [2] сообщалось о синтезе производных [2.2]парациклофана, содержащих при атоме углерода С(4) γ -пиридинильный или γ -тетрагидропиридинильный фрагмент. В настоящей работе осуществлен синтез ряда производных пиридина, тетрагидрохинолина и тетрагидробензо[*h*]хинолина, имеющих парациклофановый заместитель в положении 2 гетероцикла. В качестве исходного соединения в синтезе этих веществ был использован гидрохлорид 4-(β -диметиламинопропионил)парациклофана (II) — соль Манниха, которая была получена конденсацией 4-ацетилпарациклофана (I) с параформом и солянокислым диметиламином.

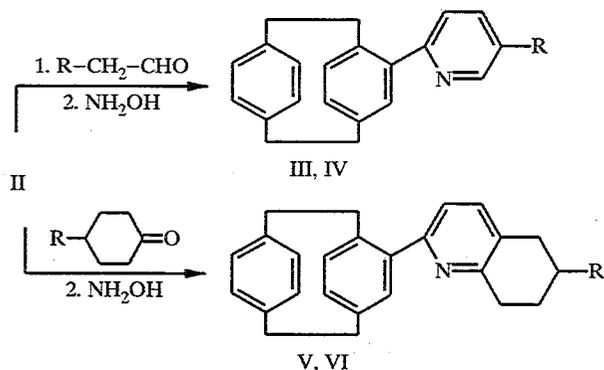


При конденсации соли II с алифатическими альдегидами (пропионовым или масляным) и гидроксиламином по методу [3—5] были получены 5-алкилзамещенные 2-([2.2]парациклофан-4-ил)пиридины III, IV. В случае использования в аналогичной конденсации циклогексанонов образуются 5,6,7,8-тетрагидро-2-([2.2]парациклофан-4-ил)хинолины V, VI

Об образовании пиридинового кольца свидетельствует наличие в спектрах ПМР соединений III и IV уширенного синглета α -протона при 8,5 м. д., β - и γ -протоны дают соответственно дублетные ($J = 8$ Гц) и дублет дублетные ($J = 8$ и 1,8 Гц) сигналы при 7,3 и 7,5 м. д. В спектрах ПМР соединений V и VI β - и γ -протоны пиридинового кольца резонируют при 7,3 и 7,48 м. д. соответственно в виде дублетных сигналов с КССВ 8 Гц.

В масс-спектрах соединений III—VI кроме пиков молекулярных ионов (в основном невысокой или средней интенсивности) присутствуют высокоинтенсивные пики иона параксилена (с m/z 104) и иона $[M-104]^+$,

* Сообщение 6 см. [1].

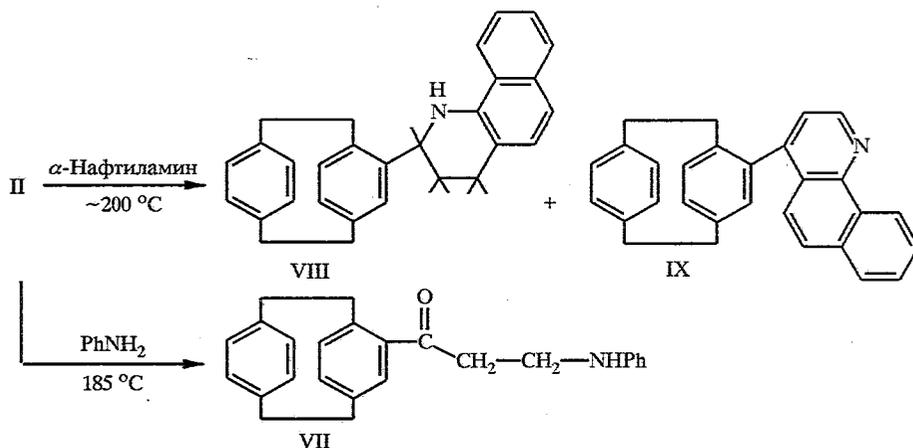


III R = Me; IV R = Et; V R = H; VI R = C₆H₁₀-Pr

характерные для фрагментации под действием электронного удара монозамещенных [2.2]парациклофанов.

В работе [6] предложена модификация метода Бишлера для получения 2-замещенных индолов на основе конденсации (2-R-2-оксоэтил)триметиламмонийбромидов с анилином. Используя этот метод формирования индольной системы, мы изучили возможность синтеза производных хинолина и бензо[h]хинолина конденсацией 4-(β-диметиламинопропионил)парациклофана II с анилином и α-нафтиламином. В случае анилина вместо ожидаемого хинолина из реакционной смеси выделен с выходом 49% лишь продукт переаминирования — 1-оксо-1-(парациклофанил-4)-3-фениламинопропан (VII). В результате реакции соли II с нафтиламином были получены с небольшими выходами два продукта циклоконденсации: 2-([2.2]парациклофан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[h]хинолин (VIII) и 4-([2.2]парациклофан-4-ил)бензо[h]хинолин (IX).

Образование 2-замещенного бензохинолина VIII происходит, по-видимому, через промежуточное основание Шиффа [6]. Что касается 4-замещенного бензохинолина IX, то можно предположить, что маршрут его формирования включает стадию переаминирования, косвенно подтверждаемую образованием фениламинопропана VII в случае попытки циклоконденсации соли II с анилином.



В ИК спектре соединения VIII наблюдается полоса валентных колебаний группы NH при 3440 см⁻¹. В его спектре ПМР кроме сигналов ароматических протонов парациклофанового фрагмента при 5,7...6,7 м. д. присутствуют

сигналы протонов нафтильной части в виде сложного мультиплета интенсивностью в четыре протонные единицы в области 7,35...7,58 м. д., относящиеся к 7-, 8-, 9- и 10-Н. Два дублета при 7,73 и 7,9 м. д. с интегральной интенсивностью по одному протону каждый и КССВ 7,7 Гц относятся к 6- и 5-Н соответственно. Четыре протона двух групп СН₂ тетрагидропиридинового цикла дают сложные мультиплеты в области 1,95...2,8 м. д., а его метиновый протон 2-Н резонирует в виде мультиплета с центром при 3,6 м. д. Протон группы NH проявляется в виде уширенного синглета при 4,33 м. д.

Спектр ПМР соединения IX имеет иной характер. Образование ароматического пиридинового фрагмента подтверждается наличием резонансного сигнала в виде дублета с КССВ 4,6 Гц при 9,23 м. д. и уширенного дублета с той же КССВ при 7,86 м. д., которые относятся к α - и β -протонам соответственно. При 9,45 м. д. наблюдается уширенный дублетный сигнал ($J = 7,7$ Гц) от протона 10-Н нафтильной части молекулы, испытывающего сильное дезэкранирующее влияние соседнего гетероатома.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на спектрометре Bruker с рабочей частотой 80 и 200 МГц в растворе CDCl₃ с ТМС в качестве внутреннего стандарта. ИК спектры записаны на приборе Srecord IR-75 в таблетках КВг. Масс-спектры получены на приборе МХ-1303 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Гидрохлорид 4-(β -диметиламинопропионил)-[2.2]парациклофана (II). Реакционную смесь, состоящую из 10 г (40 ммоль) 4-ацетил[2.2]парациклофана (I), 2 г (66 ммоль) параформа, 3,08 г (40 ммоль) солянокислого диметиламина, 30 мл пропанола-2 и каталитического количества конц. HCl, кипятят при перемешивании 10 ч, охлаждают до 20 °С, соль II осаждают гептаном из изопропилового спирта. Осадок отфильтровывают, сушат. Получают 11,37 г (83%) соли II в виде белых кристаллов. $T_{пл}$ 162...163 °С. Найдено, %: С 73,37; Н 7,56; Cl 10,21; N 4,29. C₂₁H₂₆ClNO. Вычислено, %: С 73,36; Н 7,57; Cl 10,33; N 4,08. М 343,5. ИК спектр: 1679 (C=O), 2650 см⁻¹ (с [-N(CH₃)₂]). Спектр ПМР: 7,03 (1Н, уш. с, 5-Н); 6,3...6,8 (6Н, м, H_{аром}); 2,7...3,9 (12Н, м, СН₂); 2,8 м. д. (6Н, с, 2СН₃). Спектр ЯМР ¹³С: 197,4 (C=O); 141,9; 140,4; 139,9; 139,4 и 136,1 (С_{четв}); 137,3; 136,5; 133,7; 133,0; 132,8; 132,2 и 131,1 (СН_{аром}); 53,1; 35,9; 35,3; 35,0; 34,9 и 34,7 (СН₂); 43,4 м. д. (СН₃).

Циклоконденсация соли II с алифатическими альдегидами или циклогексанонами в присутствии гидросиламина. Общая методика. Смесь 5,8 ммоль соли II, 25 мл диоксана, 7 ммоль соответствующего альдегида или циклогексанона, 0,7 ммоль ацетата натрия и 0,01 г гидрохинона перемешивают 6 ч при 100...102 °С. Реакционную массу охлаждают до 40 °С и при перемешивании добавляют 17 ммоль солянокислого гидросиламина и 5 мл воды и перемешивают еще 10 ч при 90...92 °С. По окончании реакции (контроль по ТСХ) отгоняют 15 мл диоксана, охлаждают реакционную массу до 20 °С и при перемешивании добавляют водный раствор NaOH (20%) до pH 8. Органический слой отделяют, растворяют в горячем толуоле и очищают от смолистых веществ на фильтре с небольшим слоем Al₂O₃. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с Al₂O₃ ($h = 30$ см, $d = 2$ см, элюент этилацетат—гексан, 1 : 30).

2-([2.2]Парациклофан-4-ил)-5-метилпиридин (III). Получают из 0,4 г пропанола, с выходом 0,26 г (15%), в виде бесцветных кристаллов. $T_{пл}$ 132...135 °С. R_f 0,45 (гептан—этилацетат, 2 : 1). Найдено, %: С 87,83; Н 6,97; N 4,39. C₂₂H₂₁N. Вычислено, %: С 88,29; Н 7,02; N 4,68. М 299. Масс-спектр, m/z (%): М 299 (18), [M-104]⁺ 195 (100), 104 (31). Спектр ПМР пиридинового ядра: 8,5 (1Н, уш. с, 6-Н); 7,55 (1Н, д. д, $J = 8$ и 1,8 Гц, 4-Н); 7,3 (1Н, д, $J = 8$ Гц, 3-Н); парациклофановой части: 6,75 (1Н, уш. с, 5-Н); 6,4 (6Н, м, H_{аром}); 3,6 (1Н, м, 2-Н); 2,9 (7Н, м, H_{алиф}); 2,4 м. д. (3Н, с, СН₃).

2-([2.2]Парациклофан-4-ил)-5-этилпиридин (IV). Получают из 0,5 г масляного альдегида, с выходом 0,46 г (25%), в виде бесцветных кристаллов. $T_{пл}$ 58...64 °С. R_f 0,51 (гептан—этилацетат, 2 : 1). Найдено, %: С 87,82; Н 7,24; N 4,38. C₂₃H₂₃N. Вычислено, %: С 88,18; Н 7,35; N 4,47. М 313. Масс-спектр, m/z (%): M⁺ 313 (38), [M-104]⁺ 209 (100), 104 (63). Спектр ПМР пиридиновой части: 8,5 (1Н, уш. с, 6-Н); 7,5 (1Н, д. д, $J = 8$ и 1,8 Гц, 4-Н); 7,3 (1Н, д, $J = 8$ Гц, 3-Н);

парациклофановой части: 6,75 (1Н, уш. с, 5-Н); 6,4 (6Н, м, Наром); 3,6 (1Н, м, 2-Н); 3,0 (7Н, м, Налиф); 2,7 (2Н, к, CH_2CH_3); 1,25 м. д. (3Н, т, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3).

2-([2.2]Парациклофан-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (V). Получают из 0,7 г циклогексана с выходом 0,35 г (18%), в виде желтого масла. R_f 0,53 (гептан—этилацетат, 2 : 1). Найдено, %: С 87,90; Н 7,10; N 3,97. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}$. Вычислено, %: С 88,50; Н 7,37; N 4,13. М 339. Масс-спектр, m/z (%): 275 (7), $[\text{M}-104]^+$ 235 (90), 146 (64), 104 (100). Спектр ПМР тетрагидрохинолиновой части: 7,48 (1Н, д, $J = 8$ Гц, 4-Н); 7,3 (1Н, д, $J = 8$ Гц, 3-Н); 1,6 (8Н, м, CH_2); парациклофановой части: 6,93 (1Н, уш. с, 5-Н); 6,5 (6Н, м, Наром); 3,96 (1Н, м, 2-Н); 3,0 м. д. (7Н, м, CH_2).

2-([2.2]Парациклофан-4-ил)-6-(пропилциклогексил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин (VI). Получают из 0,98 г 4-(4-пропилциклогексил)циклогексана, с выходом 1 г (40%), в виде бледно-желтых кристаллов. $T_{\text{пл}}$ 110...124 °С. R_f 0,67 (гептан—этилацетат, 2 : 1). Найдено, %: С 87,92; Н 8,53; N 3,41. $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}$. Вычислено, %: С 88,12; Н 8,86; N 3,02. М 463. Масс-спектр, m/z (%): M^+ 463 (100), $[\text{M}-104]^+$ 359 (80), $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{Pr}]^+$ 338 (6), 104 (19). Спектр ПМР тетрагидрохинолиновой части: 7,48 (1Н, д, $J = 8$ Гц, 4-Н); 7,3 (1Н, д, $J = 8$ Гц, 3-Н); 1,8 (24Н, м, Налиф); парациклофановой части: 6,65 (1Н, уш. с, 5-Н); 6,4 (6Н, м, Наром); 3,8 (1Н, м, 2-Н); 3,0 м. д. (7Н, м, CH_2).

Конденсация соли II с анилином. Смесь 0,5 г (1,5 ммоль) соли II и 3 мл анилина кипятят 3 ч. Реакционную массу охлаждают, обрабатывают разбавленной HCl (1 : 4). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, кристаллизуют из этанола. Получают 0,25 г (49%) 1-оксо-1-([2.2]парациклофан-4-ил)-3-фениламинопропана (VII), бежевые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 112...115 °С. R_f 0,39 (хлороформ). Найдено, %: N 4,31. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}$. Вычислено, %: N 3,94. М 355. ИК спектр: 3370 (N—H), 1650 cm^{-1} (C=O). Масс-спектр, m/z (%): M^+ 355 (10), $[\text{M}-\text{PhNH}_2]^+$ 262 (25), 250 (10), $[\text{Ph}-104]^+$ 158 (40), 157 (28), 129 (18), 115 (18), 107 (58), 105 (23), 104 (90), 93 (100), 77 (25). Спектр ПМР: 7,3 (2Н, т, $J = 7,8$ Гц; *o,o'*-H анилиновой части), 6,6 (10Н, м, Наром); 4,02 (2Н, уш. м, 2-Н + NH); 3,6 (2Н, уш. с, O=C— CH_2); 2,6 м. д. (10Н, м, Налиф). Спектр ЯМР ^{13}C : 201,5 (C=O); 137,3...147,7 (6 × Счеть); 129,3...136,4 (9 × СН); 113,0 и 117,5 (3 × СН); 34,9...39,3 м. д. (6 × CH_2).

Конденсация соли II с α -нафтиламином. К 1 г (2,9 ммоль) соли II добавляют 1,24 г (8,7 ммоль) α -нафтиламина и 2...3 капли конц. HCl. Реакцию проводят при перемешивании в расплаве нафтиламина при 200 °С 8 ч. Реакционную массу охлаждают до 20 °С, обрабатывают разбавленной HCl (1 : 4). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и разделяют на колонке с силикагелем, элюент гексан. Сначала выделяют 0,2 г (18%) 2-([2.2]парациклофан-4-ил)бензо[h]-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (VIII), светло-серые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 218...220 °С. R_f 0,88 (хлороформ). Найдено, %: С 89,47; Н 6,93; N 3,57. $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}$. Вычислено, %: С 89,46; Н 6,94; N 3,6. М 389. ИК спектр: 3440 cm^{-1} (N—H). Масс-спектр, m/z (%): M^+ 389 (100), $[\text{M}-104]^+$ 285 (51), 180 (44), 104 (35). Спектр ПМР бензохинолиновой части: 7,9 и 7,73 (1Н каждый, оба д, $J = 7,7$ Гц, 5- и 6-Н); 7,5 (4Н, м, 7-, 8-, 9-, 10-Н); 4,33 (1Н, уш. с, NH), 3,6 (1Н, м, 2-Н); 2,4 (4Н, м, 3-, 4-Н); парациклофановой части: 7,00 (1Н, д, $J = 7$ Гц, 7-Н); 6,5 (5Н, м, Наром); 5,7 (1Н, с, 5-Н); 3,1 м. д. (7Н, м, Налиф).

Затем выделяют 0,06 г (5%) 4-([2.2]парациклофан-4-ил)бензо[h]хинолина (IX), розовые кристаллы. $T_{\text{пл}}$ 170...172 °С. Найдено, %: С 90,70; Н 6,18; N 3,7. $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}$. Вычислено, %: С 90,39; Н 5,97; N 3,64. М 385. Спектр ПМР бензохинолиновой части: 9,45 (1Н, уш. д, $J = 7,7$ Гц, 10-Н); 9,23 и 7,86 (AB спектр протонов 2- и 3-Н, $J = 4,6$ Гц); 7,8 (5Н, м, 5...9-Н); парациклофановой части: 6,7 (7Н, м, Наром), 2,9 м. д. (8Н, м, Налиф). Спектр ЯМР ^{13}C : 148,5; 146,5; 140,4...139,4; 136,0; 131,5 и 124,8 (10 × Счеть); 148,5; 136,0...122,5 и 116,4 (15 × СН), 35,5...34,3 м. д. (4 × CH_2).

Работа выполнена при поддержке ГКРФ по ВО НТП «Тонкий органический синтез» (грант ФТ-15).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крывенко Л. И., Анисимов Б. Н., Христофорова Т. П., Солдатова С. А., Солдатенков А. Т. // ХГС. — 1997. — № 8. — С. 1055.
2. Солдатенков А. Т., Бекро И. А., Мамырбекова Ж. А., Солдатова С. А., Чернышев А. И. // ХГС. — 1997. — № 5. — С. 653.

3. Общая органическая химия / Под ред. Н. К. Кочеткова. — М.: Химия, 1985. — Т. 8. — С. 91.
4. Новиков Л. С., Меженцев В. А., Тищенко И. Г. // ХГС. — 1979. — № 12. — С. 1693.
5. Харченко В. Г., Маркова Л. И., Казаринова Т. Д., Юдович Л. М. // ХГС. — 1985. — № 6. — С. 846.
6. Завьялов С. И., Завозин А. Г., Дорофеева О. В., Румянцева Е. Е. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1991. — № 2. — С. 509.

*Российский университет дружбы народов,
Москва 117198*

Поступило в редакцию 06.05.97