

*Посвящается глубокоуважаемому
академику Я. Страбыню в связи с его 80-летием*

**Э. Бисениекс^{1*}, Я. Улдрикс¹, Я. Пойканс¹, Л. Баумане¹,
М. Петрова¹, Э. Лиепиньш¹, Г. Дубурс¹**

**РЕАКЦИИ 9-АРОИЛ-3,3,6,6-ТЕТРАМЕТИЛ-
1,2,3,4,5,6,7,8-ОКТАГИДРОКСАНТЕН-1,8-ДИОНОВ
С ГИДРАЗИНОМ И МЕТИЛГИДРАЗИНОМ**

В реакциях 9-ароил-3,3,6,6-тетраметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрооксантен-1,8-дионов с гидразином и метилгидразином получены производные циннолина. В случае метилгидразина происходит гомолитический разрыв связи С–С промежуточного продукта и образование димерных продуктов – 4,4'-бис(3-арил-1,7,7-триметил-1,4,5,6,7,8-гексагидроциннолин-5-онов).

Ключевые слова: 3-арил-5-гидразино-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидроциннолин, 9-ароил-3,3,6,6-тетраметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрооксантен-1,8-дион, 4,4'-бис(3-арил-1,7,7-триметил-1,4,5,6,7,8-гексагидроциннолин-5-оны), гидразин, метилгидразин.

Изучению биологической активности производных циннолина посвящён ряд работ [1–5]. Имеются обзорные статьи по методам их синтеза, например [1]. Описано получение циннолинов из 2-фенацилдимедона и 2-ацетонилдимедона [2]. В реакции 2-арилглиоксаля и димедона с гидразином получены 3-арил-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидроциннолин-5-оны [3, 4]. В патенте [5] показано, что при обработке гидразином 7-фенил- или 7,7-диметилзамещённых эфиров 5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидроциннолин-3,4-дикарбоновых кислот получают 7-фенил- и 7,7-диметилзамещённые 5-гидразино-2,3,5,6,7,8-гексагидроциннолин-3-оны, обладающие антигипертензивной и спазмолитической активностью.

Ранее нами было установлено [7], что при обработке 9-ароил-3,3,6,6-тетраметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрооксантен-1,8-дионов **1** аммиаком [6], в зависимости от температуры реакции, образуются 2-арил-3-(4,4-диметил-2,6-диоксо-1-циклогексил)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроиндол-4-оны **2** или 1-арил-4,4,8,8-тетраметил-3,4,5,6,7,8,9,10-октагидропирроло[4,3,2-*mn*]акридин-10-оны **3**, а не ожидаемые 9-ароил-3,3,6,6-тетраметил-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагидроакридин-1,8-дионы **4** (схема 1).

Взаимодействие соединений **2** с гидразином при 80–130 °С приводило к образованию 1-арил-4,4,9,9-тетраметил-2,3,4,5,8,9,10,11-октагидро-7*H*-бензо[*l*][1,2]дiazепино[5,4,3-*cd*]индол-11-онов **5** [8] (схема 1).

Для завершения цикла начатых ранее исследований [6–8] мы провели непосредственную обработку 9-ароил-3,3,6,6-тетраметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрооксантен-1,8-дионов **1a,b** гидразином и получили производные циннолина **6a,b** (схема 2).

Реакция соединений **1a,b** с гидразином происходит через образование промежуточного арилгидразона с расщеплением пиранового цикла и формированием производных циннолина **7a,b**. При нагревании щелочной реак-

ционной смеси, очевидно, происходит диссоциация связи NH дигидропиридазинового цикла и после отщепления фрагмента гидразона 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона образуются циннолины **6a,b**. По данным Стилле и соавторов [9], такой гидразон образует циклический димер, легко окисляющийся в производное циннолино[5,4,3-*cde*]циннолина.

Схема 1

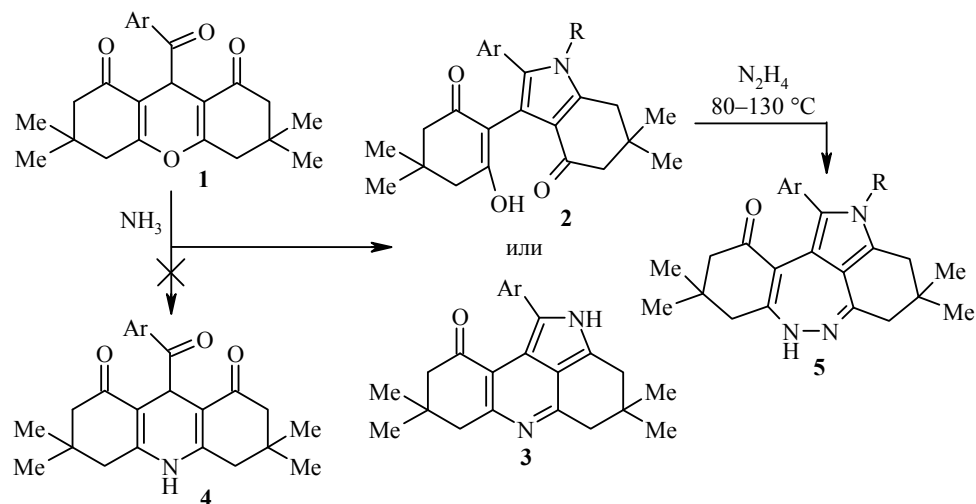
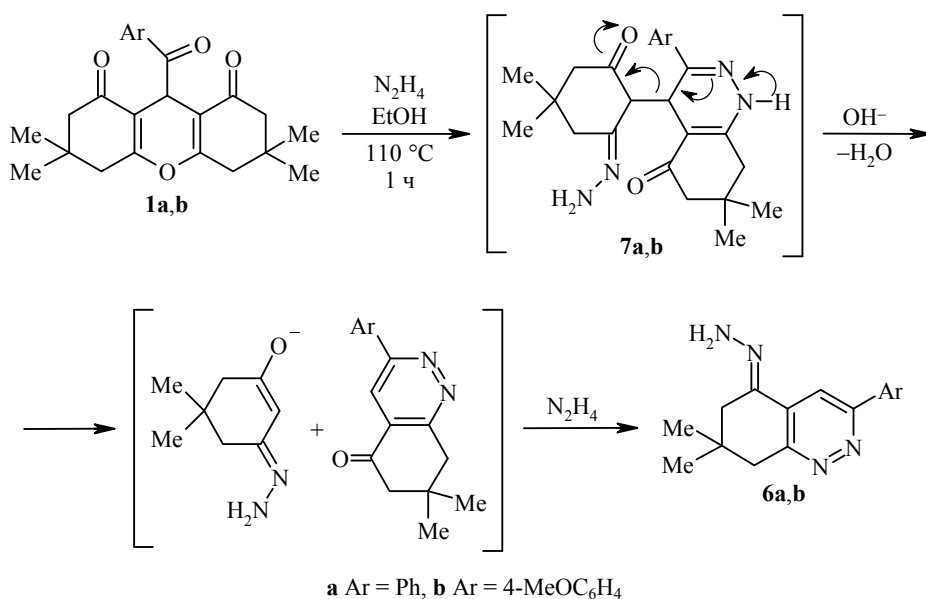
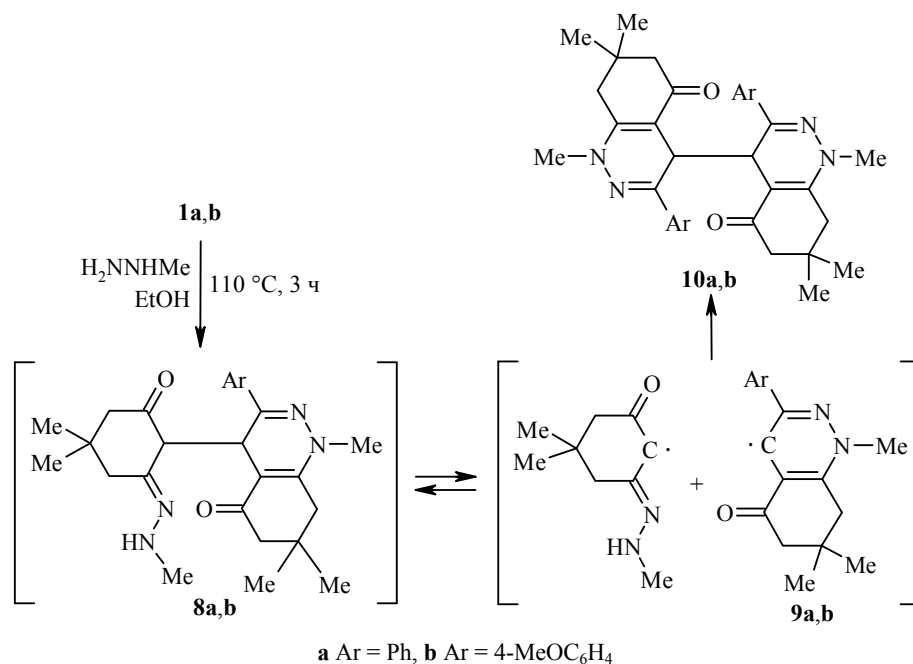


Схема 2



Взаимодействие соединений **1a,b** с метилгидразином проходит аналогично, однако образующиеся промежуточные соединения **8a,b**, замещённые по атому азота дигидропиридазинового цикла, не могут образовать анион (схема 3). Следовательно, соединения **8a,b** более устойчивы к элиминированию фрагмента диметилциклогександиона и последующей ароматизации пиридазинового цикла. Вероятно, в этом случае наблюдается гомолитический разрыв связи C–C с образованием радикалов **9a,b** и последующим формированием малорастворимых димеров **10a,b**.



При нагревании раствора димеров **10a,b** в ДМФА появляется темно-зелёная окраска, указывающая на возможность их распада до радикалов **9a,b**. Это предположение было проверено методом ЭПР. При нагревании раствора соединения **10b** в ДМФА при температуре 140 °С были зарегистрированы слабые сигналы свободных радикалов – продуктов термического распада. Малая концентрация радикалов может быть объяснена слабой растворимостью димера, скоростью обратной реакции димеризации, а также возможными побочными реакциями распада радикала **9b**. В спектре ЭПР можно определить константу сверхтонкого расщепления неспаренного электрона с одним атомом азота ($a_N \approx 2$ мТл). Следует отметить, что в спектре ЭПР чистого ДМФА в аналогичных условиях эксперимента подобные сигналы не обнаружены.

Структура димерных продуктов **10a,b** доказана спектрами ЯМР. Протоны 4,4'-СН циннолиновых фрагментов химически эквивалентны в спектре ЯМР ^1H . Однако эти протоны становятся неэквивалентными в сателлитном спектре $^{13}\text{C}-^1\text{H}$, в котором видно взаимодействие между ними с $^3J_{\text{H,H}} = 3.6-4.5$ Гц. В масс-спектрах соединений **10a,b**, в отличие от интенсивных пиков молекулярных ионов мономеров, молекулярные ионы димеров фиксируются лишь в виде слабых сигналов, что подтверждает возможность образования радикалов **9a,b**.

Процесс образования димеров **10a,b** выводит из реакционной смеси радикалы **9a,b**. Дальнейшее превращение радикалов гидразона 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона, отщепляющихся от промежуточных продуктов **8a,b**, достоверно не прослежено. Наиболее вероятной кажется их гомодимеризация и дальнейшее формирование производных циннолино[5,4,3-*cde*]циннолина, родственных продуктам, ранее описанным Стилле [9]. Высокая реакционная способность радикалов, повышенная температура и избыток метилгидразина, по-видимому, обуславливают возможность и других побочных процессов.

Таким образом, реакции 9-ароил-3,3,6,6-тетраметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроксантен-1,8-дионов с гидразином и метилгидразином протекают по разным направлениям, образуя разные продукты конденсации. Предполагается, что в реакции с гидразином процесс образования соответствующего циннолина идёт по ионному механизму, а в реакции с метилгидразином – по радикальному механизму.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в нуйоле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Micromass Waters 3100 Mass Detector. Спектры ЭПР записаны на спектрометре Bruker EMXplus в капиллярах с раствором исследуемого вещества, помещённых в высокочувствительный резонатор ($Q > 12000$). Для нагрева образца используют температурный вариатор. Параметры регистрации спектров ЭПР: СВЧ частота 9.43 ГГц, мощность 2 мВт, частота модуляции 100 кГц, амплитуда модуляции 10 Гс, развертка магнитного поля 150 Гс, накопление – 20 спектров.

3-Арил-5-гидразоно-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидроциннолины 6a,b (общая методика). Раствор 1.2 ммоль соединения **1a,b** и 1.5 мл (30.9 ммоль) гидразингидрата в 1.5 мл EtOH нагревают при 110 °С в течение 1 ч в закрытом толстостенном сосуде. После охлаждения добавляют 1.0 мл H_2O . Бесцветный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH.

5-Гидразоно-7,7-диметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрагидроциннолин (6a). Выход 0.31 г (88%), бесцветные кристаллы, т. пл. 191–192 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420, 3320, 3230 (NH), 1650, 1635 (C=N), 1548, 1503. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.07 (6H, с, 7-C(CH₃)₂); 2.27 (2H, с, 6-CH₂); 3.01 (2H, с, 8-CH₂); 5.83 (2H, уш. с, NH₂); 7.33–7.58 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 8.00–8.15 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.22 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.8 (7-C(CH₃)₂); 30.4 (C-7); 36.6 (C-6); 43.3 (C-8); 116.1 (C-4); 127.0 (C-3,5 Ph); 128.9 (C-2,6 Ph); 129.6 (C-4a); 131.8 (C-3); 137.0 (C-4 Ph); 140.9 (C-*i* Ph); 156.4 (C-8a); 158.2 (C-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 [M+2H]⁺ (100), 267 [M+H]⁺ (85). Найдено, %: C 72.35; H 7.18; N 21.29. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4$. Вычислено, %: C 72.15; H 6.81; N 21.04.

5-Гидразоно-7,7-диметил-3-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидроциннолин (6b). Выход 0.33 г (91%), бесцветные кристаллы, т. пл. 218–219 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3360, 3335, 3170 (NH), 1665, 1615 (C=N), 1555, 1520. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (6H, с, 7-C(CH₃)₂); 2.31 (2H, с, 6-CH₂); 3.02 (2H, с, 8-CH₂); 3.85 (3H, с, OCH₃); 5.80 (2H, уш. с, NH₂); 7.00 (2H, д, $J = 9.0$, H-3,5 Ar); 8.06 (2H, д, $J = 9.0$, H-2,6 Ar); 8.19 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.9 (7-C(CH₃)₂); 30.5 (C-7); 36.7 (C-6); 43.3 (C-8); 55.5 (OCH₃); 114.4 (C-3,5 Ar); 115.5 (C-4); 128.4 (C-2,6 Ar); 129.6 (C-4a); 131.6 (C-3); 141.5 (C-*i* Ar); 155.9 (C-8a); 157.9 (C-5); 161.0 (C-4 Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 [M+2H]⁺ (15), 297 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 68.79; H 6.94; N 18.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 68.90; H 6.80; N 18.90.

4,4'-Бис(3-арил-1,7,7-триметил-1,4,5,6,7,8-гексагидроциннолин-5-оны) 10a,b (общая методика). Раствор 1.2 ммоль соединения **1a,b** и 1.5 мл (28.0 ммоль) метилгидразина в 2 мл EtOH нагревают при 110 °С в течение 3 ч. После охлаждения выпавший жёлтый осадок отфильтровывают, промывают H_2O и EtOH.

4,4'-Бис(1,7,7-триметил-3-фенил-1,4,5,6,7,8-гексагидроциннолин-5-он) (10a). Выход 0.25 г (71%), жёлтые кристаллы, т. пл. 233–236 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1637 (C=O), 1602, 1598, 1590, 1560. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (6H, с) и 1.07 (6H, с, 7,7'-C(CH₃)₂); 2.06 (2H, д, АВ-система, $J = 16.0$) и 2.08 (2H, д, АВ-система, $J = 16.0$, 8,8'-CH₂); 2.21 (2H, д, АВ-система, $J = 16.0$) и 2.27 (2H, д, АВ-система, $J = 16.0$, 6,6'-CH₂); 3.30 (6H, с, 2NCH₃); 4.57 (2H, с, 4,4'-CH); 7.28–7.36 (6H, м, H-3,4,5 Ph); 7.80–7.86 (4H, м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.2, 29.3 (7,7'-C(CH₃)₂); 32.5

(C-7,7'); 32.7 (C-4,4'); 39.3 (C-6,6'); 40.5 (2NCH₃); 50.2 (C-2,2'); 102.3 (C-4a,4a'); 125.9 (C-3,5 Ph); 126.4 (C-2,6 Ph); 126.6 (C-4 Ph); 136.3 (C-*i* Ph); 147.0 (C-3,3'); 151.8 (C-8a,8a'); 194.8 (C-5,5'). Слабый сателлитный сигнал к основному сигналу протона 4-СН наблюдается в спектре ЯМР ¹³С-¹Н: ¹J_{С-Н} = 137.2, ³J_{Н,Н} = 4.5 Гц. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 535 [M+H]⁺ (10); 268 [0.5M+2H]⁺ (20); 267 [0.5M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 76.10; Н 7.21; N 10.67. С₃₄Н₃₈Н₄О₂. Вычислено, %: С 76.37; Н 7.16; N 10.48.

4,4'-Бис[1,7,7-триметил-3-(4-метоксифенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидроцинолин-5-он] (10b). Выход 0.20 г (55%), жёлтые кристаллы, т. пл. 227–230 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1637 (C=O), 1616, 1608, 1590, 1565, 1517. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.97 (6H, с) и 1.13 (6H, с, 7,7'-C(CH₃)₂); 2.13 (2H, д, АВ-система) и 2.19 (2H, д, АВ-система, *J* = 16.0, 8,8'-CH₂); 2.19 (2H, д, АВ-система, *J* = 16.0) и 2.33 (2H, д, АВ-система, *J* = 16.0, 6-CH₂); 3.20 (6H, с, 2NCH₃); 3.83 (6H, с, 2OCH₃); 4.54 (2H, с, 4,4'-СН); 6.85 (4H, д, *J* = 8.8, Н-3,5 Ar); 7.82 (4H, д, *J* = 8.8, Н-2,6 Ar). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 28.0, 29.8 (7,7'-C(CH₃)₂); 32.5 (C-4,4'); 32.9 (C-7,7'); 39.3 (C-6,6'); 40.2 (2NCH₃); 50.2 (C-8,8'); 55.3 (2OCH₃); 101.7 (C-4a,4a'); 113.4 (C-3,5 Ar); 127.9 (C-2,6 Ar); 128.5 (C-*i* Ar); 146.9 (C-3,3'); 151.7 (C-8a,8a'); 160.5 (C-4 Ar); 194.6 (C-5,5'). Слабый сателлитный сигнал к основному сигналу протона 4-СН наблюдается в спектре ЯМР ¹³С-¹Н: ¹J_{С-Н} = 137.1, ³J_{Н,Н} = 3.6 Гц. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 595 [M+H]⁺ (10); 298 [0.5M+H]⁺ (20); 297 [0.5M]⁺ (100). Найдено, %: С 72.59; Н 7.29; N 9.28. С₃₆Н₄₂Н₄О₄. Вычислено, %: С 72.70; Н 7.12; N 9.42.

Работа выполнена в рамках государственной программы 2010–2013 гг. "Разработка новых средств и методов для профилактики, лечения и диагностики, разработка биомедицинских технологий общественного здоровья".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. В. Виноградова, И. А. Балова, *ХТС*, 643 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 501 (1988).]
2. K. Nagarajan, R. K. Shah, S. J. Shenoy, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **25B**, 697 (1986).
3. J. Khalafy, M. Rimaz, M. Ezzati, P. Marjani, *Curr. Chem. Lett.*, **2**, 43 (2013).
4. J. Khalafy, M. Rimaz, M. Ezzati, R. H. Prager, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **33**, 2890 (2012).
5. Е. Ю. Муругова, О. Б. Романова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, А. с. СССР SU 1746670.
6. Э. А. Бисениекс, Я. Р. Улдрикис, Г. Я. Дубур, А. с. СССР 895985; *Chem. Abstr.*, **96**, 219097 (1982).
7. Э. А. Бисениекс, Н. В. Макарова, Я. Р. Улдрикис, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 507 (1988). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **24**, 417 (1988).]
8. J. Poikans, E. Bisenieks, J. Uldrikis, V. Klusa, S. Germane, A. Kemme, G. Duburs, *Heterocycl. Commun.*, **3**, 73 (1997).
9. J. K. Stille, J. M. Unglaube, M. E. Freeburger, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 7076 (1968).

¹ Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: egils.bisenieks@osi.lv

Поступило 27.05.2013