

Памяти А. А. Потехина

О. В. Виноградова, И. А. Балова

## МЕТОДЫ СИНТЕЗА ЦИННОЛИНОВ (ОБЗОР)

В настоящем обзоре проанализированы основные подходы к синтезу циннолинового ядра, использующие в качестве синтетических предшественников производные арилдиазониевых солей, арилгидразонов и арилгидразинов, а также восстановительные методы синтеза поликонденсированных производных циннолина. Обсуждаются механизмы превращений, возможности и ограничения различных методов. Особое внимание уделено методам, основанным на циклизации производных арилдиазониевых солей, получившим за последние годы существенное развитие.

**Ключевые слова:** циннолины, бензо[с]циннолины, синтез, циклизация, арилгидразоны, арилгидразины, арилдиазониевые соли, *орто*-этиниларилдиазониевые соли.

Химия соединений циннолинового ряда является интенсивно развивающейся областью органической химии, поскольку данные соединения проявляют широкий спектр биологической активности. За последние годы появилось большое количество работ, касающихся исследования биологической активности соединений циннолинового ряда [1–6]. Они тестируются на возможность использования в качестве противораковых [7–10], фунгицидных и бактерицидных препаратов [11–15]. Соединения циннолинового ряда обладают антитромбоцитными [16], противотуберкулезными свойствами [17], а также оказывают обезболивающее [18] и успокаивающее действие [19]. Производные циннолинов используются также в качестве агрохимикатов [20].

Кроме биологической активности соединения, содержащие циннолиновый фрагмент, проявляют ряд интересных физических свойств. Так для пирроло[1,2-*b*]циннолинов обнаружена люминисценция, причем относительный квантовый выход достигает 90% [21]. Показана возможность использования арилзамещенных циннолинов в качестве материалов для нелинейной оптики [22, 23].

Синтез циннолинового ядра впервые был осуществлен Рихтером при диазотировании *орто*-аминофенилпропионовой кислоты и циклизации полученной арилдиазониевой соли [24]. К настоящему времени опубликовано несколько обзоров и монографий, посвященных синтезу и свойствам циннолинов [25–30].

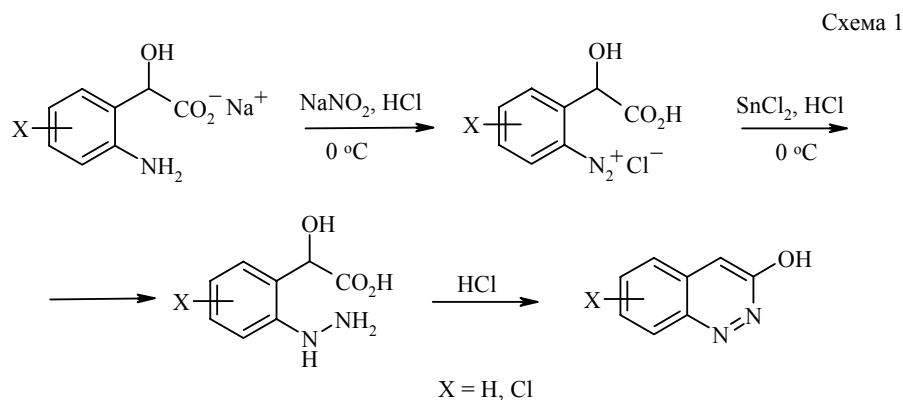
Среди методов синтеза циннолинов можно выделить три основных подхода, использующих в качестве синтетических предшественников производные арилдиазониевых солей, арилгидразонов и арилгидразинов, а также восстановительные методы синтеза поликонденсированных производных циннолина, особое место среди которых занимают бензо[с]циннолины, ввиду проявляемой биологической активности [10, 31, 32].

### 1. Арилгидразоны и арилгидразины как предшественники

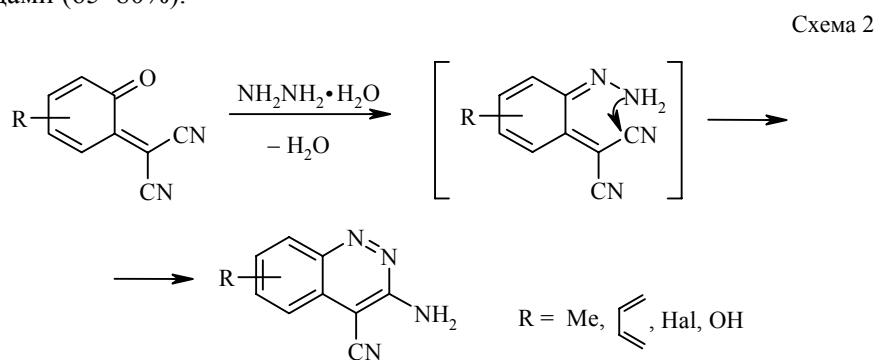
## ЦИННОЛИНОВ

Этот подход обладает наибольшей универсальностью, поскольку позволяет получать производные циннолина с разнообразной природой и положением заместителей и включает методы, в которых образование циннолиновой системы проходит в различных положениях пиридазинового кольца. Замыкание цикла, как правило, происходит при атаке аминогруппы по кратной связи СС, СО или CN.

Примером получения циннолина за счет образования связи N<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> является классический способ синтеза 3-гидроксициннолинов – метод Небера–Босселя [33, 34]. При диазотировании (2-аминофенил)гидроксиацетатов и восстановлении диазониевой соли, полученный гидразин циклизуется в 3-гидроксициннолин при кипячении в HCl (схема 1). На ход циклизации заметное влияние оказывают заместители в ароматическом ядре, так в случае незамещенного и 4-хлорзамещенного кольца выходы целевых соединений составляют 60 и 7% соответственно.

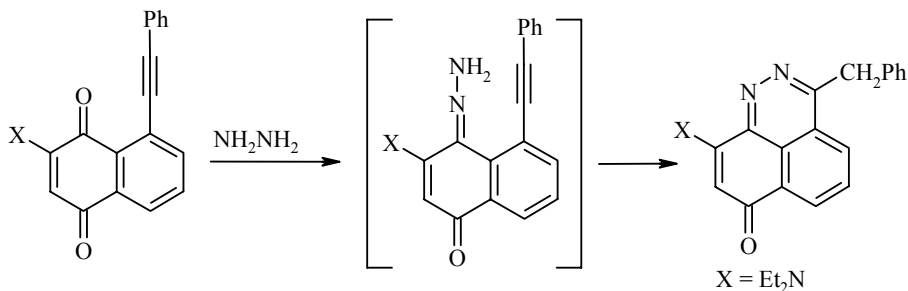


Похожий подход использовался позднее группой Гомаа (схема 2) [35]. В этом случае не зависимо от электронной природы заместителя в ароматическом ядре конечные продукты были получены с хорошими выходами (65–80%).

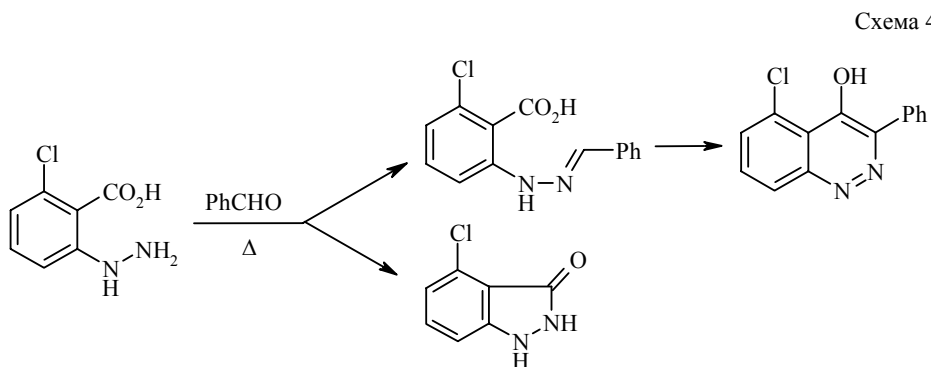


Еще одним примером образования связи в этом положении циннолиновой системы является циклизация гидразона 3-диэтиламино-5-фенилэтинил-1,4-нафтохинона [36]. 3-Бензил-9-диэтиламинобензо[*d,e*]циннолин-7-он был получен с выходом 60% в реакции диэтиламино-5-фенилэтинил-1,4-

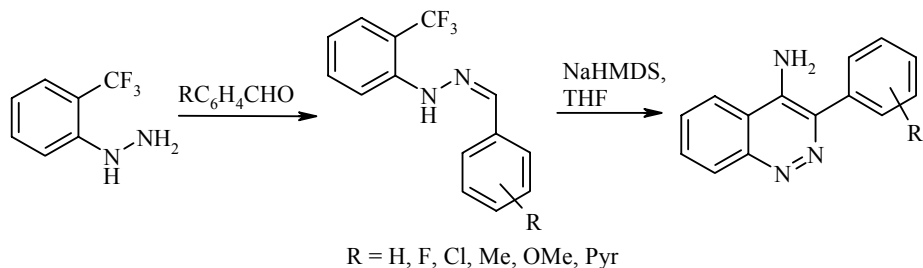
нафтохинона с гидразином (схема 3). Реакция чувствительна к характеру заместителя в нафтохиноновом ядре. Так в отсутствие диэтиламиногруппы ( $X = H$ ) реакция 5-этинилзамещенных хинонов с N-нуклеофилами ведет к образованию семичленного diazepинового цикла. В случае 2,3-диметилзамещенного 5-фенилэтинил-1,4-нафтохинона конденсация с молекулой гидразина не проходила, а производное подвергалось восстановительной циклизации с образованием нафто[1,8-*bc*]пирана. Объяснения подобной зависимости направления циклизации от характера замещения авторами найдено не было.



Долгое время единственным примером образования циннолинового цикла за счет построения связи C(3)–C(4) являлась осуществленная Фенштель и Янек реакция [37, 38], в результате которой при кипячении 2-гидразино-6-хлорбензойной кислоты в бензальдегиде образующийся гидразон претерпевал циклизацию в 4-гидрокси-3-фенил-5-хлорциннолин. Однако выход циннолина был небольшим, поскольку основным направлением реакции являлась циклизация исходного гидразина в 4-хлориндазолон (схема 4) [38].

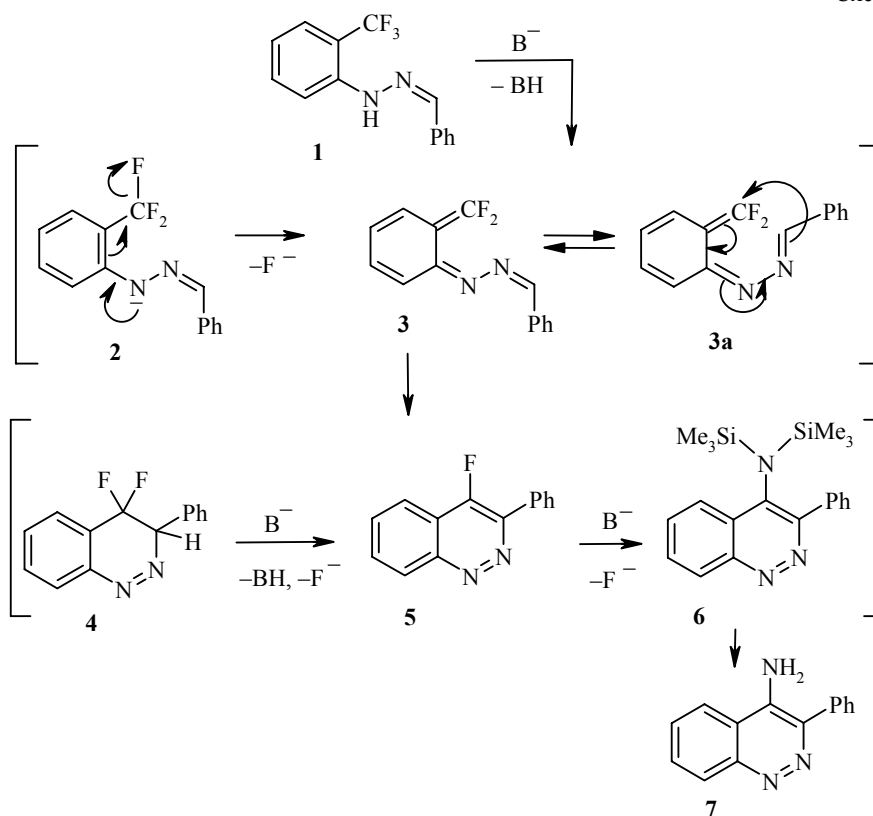


Свое развитие данный подход нашел благодаря работам группы Киселева [39, 40]. При изучении химии анионоактивированной  $CF_3$  группы ими было показано, что гидразоны, полученные из *орто*-трифторметиларилгидразинов и бензальдегидов, под действием основания легко подвергаются циклизации, образуя пиридазиновое кольцо (схема 5).



Продуктами в этом случае являются 4-амино-3-арилциннолины, их выход составляет 60–90%. Авторы предполагают, что решающим для циклизации фактором оказывается наличие группы  $\text{CF}_3$ , которая способствует ионизации связи  $\text{N-H}$  в гидразоне; в то же время фторид ионы могут выступать в качестве уходящих групп при 4-м атоме углерода, что необходимо для завершения циклизации. Предложенный авторами механизм циклизации [40] представлен на схеме 6.

Схема 6

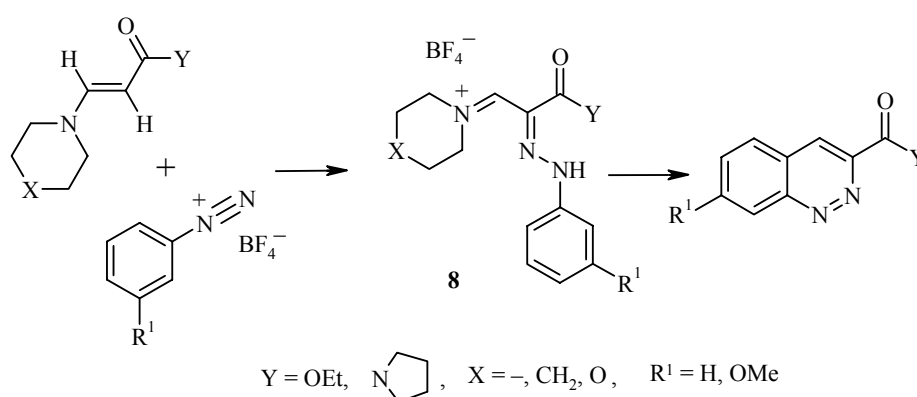


Образование хинонметиленового интермедиата **3/3a** постулировалось и ранее в работах группы Стрековски [41], занимавшихся изучением механизмов подобных превращений. Важной для хода циклизации является структура гидразонового фрагмента: для гидразонов, полученных из *орто*-замещенных бензальдегидов циклизация не идет, однако гидразоны, содержащие *мета*- и *пара*-замещенный фенильный фрагмент циклизуются легко, независимо от электронных и стерических характе-

ристик заместителя. Оптимальными условиями является проведение реакции в ТГФ при  $-35 \div -15$  °С в присутствии 4-кратного избытка гексаметилдисилиламида натрия (NaHMDS) в качестве основания. При использовании диизопропиламида лития (LDA), а также морфолида и пиперидида лития образования циннолина не наблюдается. Однако циклизация не чувствительна к природе металла, выступающего в роли катиона, и успешно проходит при использовании литиевого, а также калиевого производного.

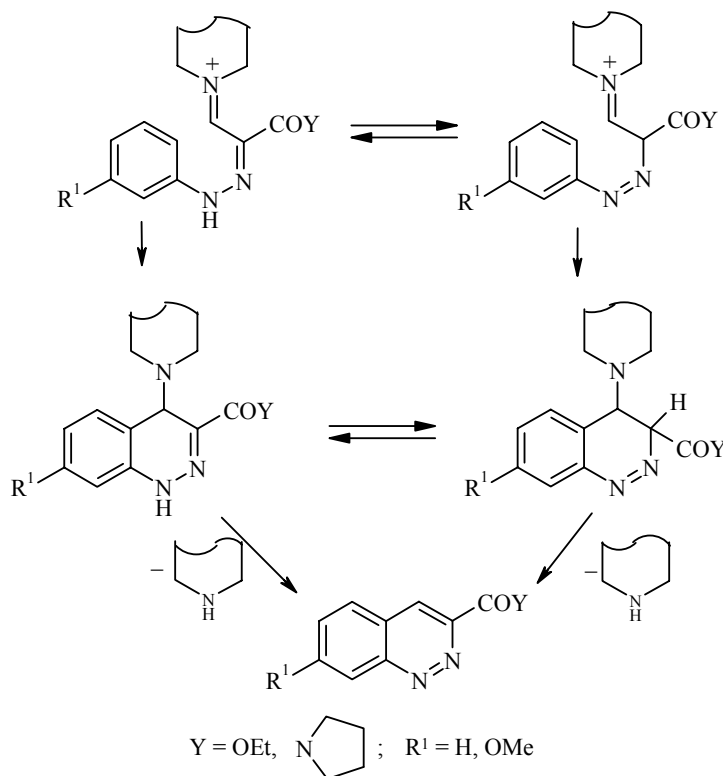
Примером образования связи C(4)–C(4a) является изучавшаяся группой Каннера циклизация моноарилгидразонов, образующихся при взаимодействии эфиров и амидов 3-аминопропеновой кислоты с тетрафторборатами арилдiazониевых солей (схема 7) [42].

Схема 7



Сильное влияние на ход циклизации оказывает заместитель в бензольном кольце. В случае  $R^1 = \text{H}$  циклизация соединения **8** проходит при кипячении в ацетонитриле в течение нескольких суток. При введении метоксильного заместителя гидразон **8** в ходе реакции спонтанно циклизуется. Общей тенденцией является большая реакционная способность производных амидов по сравнению со сложноэфирными, а также производных морфолина в сравнении с производными пирролидина и пиперидина. Для объяснения подобного влияния заместителей авторы предлагают следующий механизм (схема 8).

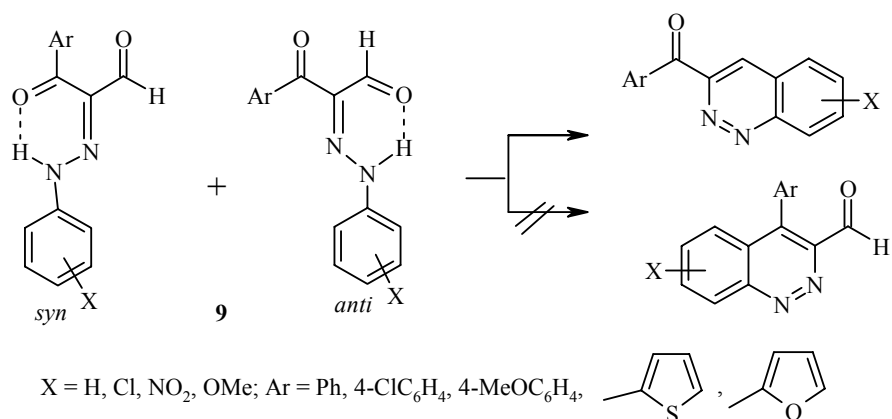
Определяющей скоростью стадией является образование связи между иминным атомом углерода и ароматическим кольцом, которое формально можно рассматривать как реакцию электрофильного замещения. Очевидно, что этот процесс должен ускоряться электронодонорными заместителями в ароматическом ядре. Уменьшение основности в ряду пирролидин ( $pK_a$  11.3) – пиперидин ( $pK_a$  11.2) – морфолин ( $pK_a$  8.4) приводит к увеличению электрофильности иминового атома углерода, что должно увеличивать его реакционную способность и ускорять циклизацию.



Значительно меньшая активность производных пирролидина по сравнению с активностью производных пиперидина объясняется природой пятичленного цикла, для которого конфигурация с экзоциклической двойной связью является более стабильной. Разница в поведении сложноэфирных и амидных производных также объяснялась влиянием электронных эффектов этих групп на реакционные центры циклизации: обе группы увеличивают электрофильность иминового атома углерода и уменьшают нуклеофильность находящегося в сопряжении бензольного кольца. Тем не менее, сложноэфирная группа, обладающая большим отрицательным резонансным эффектом, снижает активность соответствующих производных по сравнению с амидным.

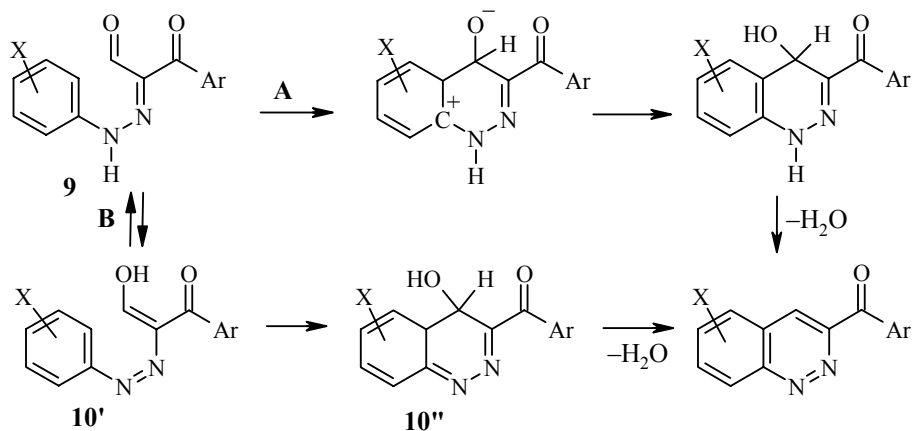
Исследование группы египетских авторов [43–47] также было направлено на поиск методов синтеза 3-ароилзамещенных циннолинов, ввиду их предполагаемой биологической активности. По аналогии с работами Каннера, 3-арил-2-арилгидразоно-3-оксoproпанами **9** были использованы в качестве исходных соединений. Выходы 3-ароилциннолинов составили 35–65% (схема 9).

Циклизация осуществлялась в газовой фазе или при кипячении исходных гидразонов в концентрированной серной кислоте. В случае соединений, содержащих донорные группы в ароматических заместителях гидразонного фрагмента, использовалась полифосфорная кислота. Несмотря на то, что исходные соединения существуют в виде смеси *syn*- и *anti*-изомеров, циклизация проходит селективно с образованием одного из возможных региоизомеров.



Для выяснения механизма превращения было проведено исследование кинетики реакции в газовой фазе при варьировании природы заместителей в ароматическом ядре гидразона [44, 47]. Изначально были предложены два возможных направления протекания реакции (схема 10). Первое включает механизм, описанный в работах Каннера, где на определяющей скорости стадии происходит электрофильная атака карбонильного атома углерода по ароматическому кольцу (механизм **A**). Согласно второму, формирование циннолинового кольца происходит за счет 6- $\pi$ -электроциклической реакции, которой предшествует термическая изомеризация **10** в **10'** (механизм **B**).

Схема 10

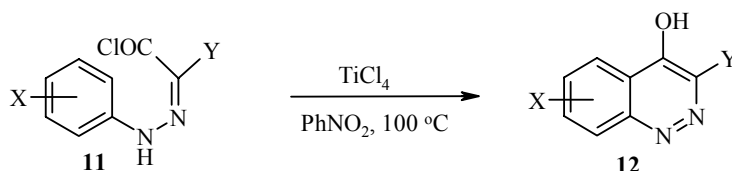


Проведенные кинетические исследования циклизации при 550 К показали отсутствие значимого влияния электронной природы заместителя на скорость реакции. Поскольку протекание реакции по механизму **A** должно ускоряться электронодонорными заместителями, а для изомеризации **9–10'** к возрастанию скорости должно приводить присутствие электроноакцепторных заместителей, которые увеличивают кислотность атома азота, на основании экспериментальных данных был сделан вывод, что определяющей скоростью стадией является циклизация соединения **10'** в **10''**, проходящая через квазиароматическое шестичленное переходное состояние.

Образование циннолинового ядра с участием арилгидразонов за счет

построения связи между четвертым атомом углерода и бензольным ядром также можно проводить в условиях реакции Фриделя–Крафтса. Этот подход впервые был описан в 1956 г. Барбером и сотрудниками [48, 49]. В своей работе они проводили циклизацию фенилгидразона хлорангидрида мезоксалевой кислоты, катализируемую солями титана, в результате чего после щелочного гидролиза получали 4-гидроксициннолин-3-карбоновые кислоты (схема 11). В наши дни этот метод применяется в синтезе поликонденсированных производных циннолина [50].

Схема 11

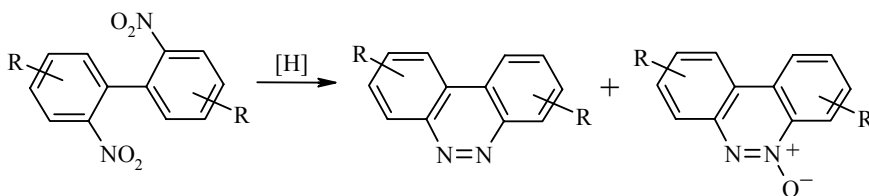


11 Y = COCl, 12 Y = COOH; 11, 12 X = Me, OMe, NO<sub>2</sub>, Cl, Br, F

## 2. Синтез бензо[с]циннолинов

Мощным инструментом для получения бензо[с]циннолинов является реакция восстановительной циклизации 2,2'-динитробифенилов (схема 12) [51, 52].

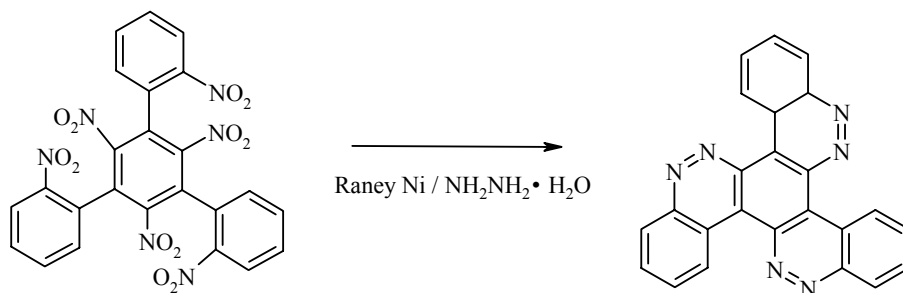
Схема 12



Несмотря на то, что этот метод имеет достаточное количество ограничений, связанных со строением исходных соединений, он является практически единственным, который используется в современной химии для синтеза данных структур. В качестве восстановителя может быть использован широкий набор реагентов [52], наиболее часто применяются алюмогидрид лития, сульфид натрия и амальгама натрия; Zn (в присутствии CaCl<sub>2</sub>) и Ni (в щелочной среде); в качестве восстановителя может выступать и ацетофенон. Зачастую в реакции образуется смесь циннолина и его оксида по одному или двум атомам азота; восстановление оксида можно проводить добавлением реагента, используемого ранее для восстановления нитрогрупп. Данный метод позволяет получать поликонденсированные соединения, содержащие циннолиновый фрагмент, в присутствии нескольких структурных фрагментов, способных к циклизации (схема 13) [53, 54].

Схема 13

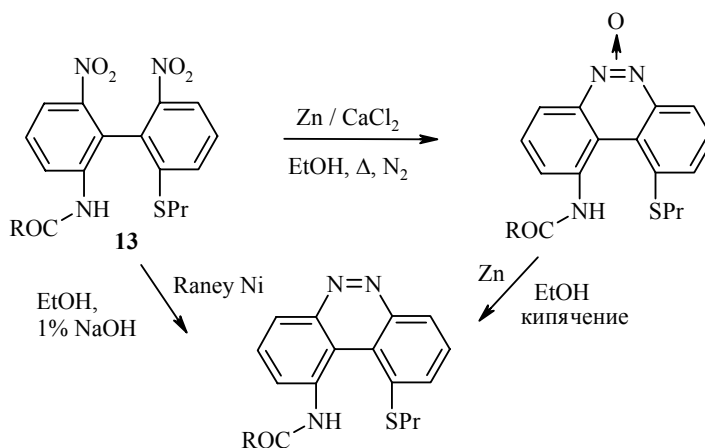




Наличие заместителей в положениях 6, 6' затрудняет циклизацию в силу стерических факторов; в этой ситуации реакция протекает только по пути восстановления нитрогрупп с образованием нитроамино- или диаминопроизводных бифенила. В этом случае может происходить также межмолекулярная реакция азосочетания, приводящая к азосоединениям.

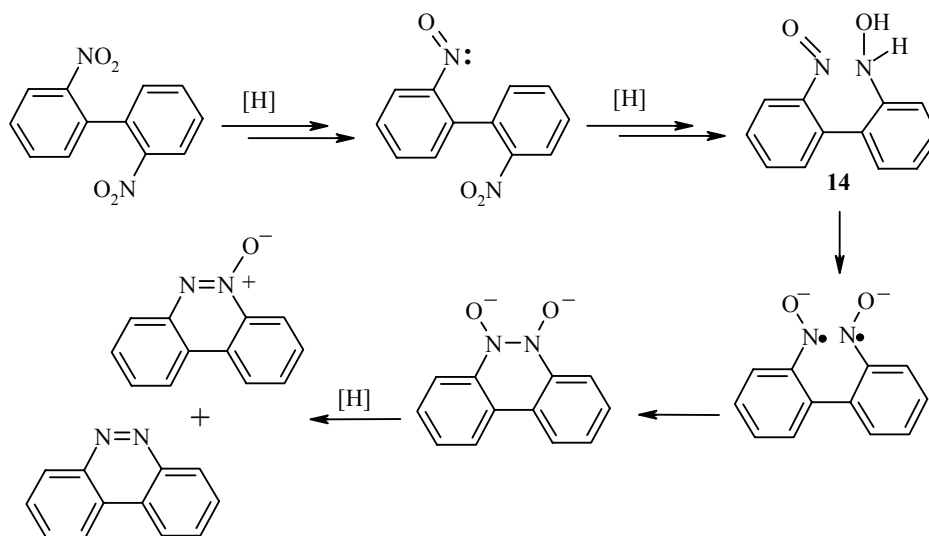
Удачным примером синтеза 1,10-замещенных бензо[с]циннолинов являются работы Бенина [55] (схема 14). Использование в качестве восстановительной системы металлического Zn или Ni в кипящем этаноле позволило осуществить циклизацию тетразамещенных бифенилов **13**. Соответствующий бензоциннолин был получен с выходом 80%.

Схема 14



Для объяснения образования связи N=N в литературе общепринятым является механизм, предложенный Расселом [56]. Предполагается, что изначально, восстановление динитробифенила идет с образованием 2-(2'-нитрозофенил)фенилгидроксиламина **14** (схема 15). Внутримолекулярная реакция одноэлектронного переноса между азотными функциями этого интермедиата приводит к генерации бис(радикал-аниона), рекомбинация которого и дальнейшее восстановление образовавшейся частицы приводят к получению в качестве начального продукта N-оксида бензо[с]циннолина.

Схема 15



Ион-радикальный характер интермедиата объясняет некоторые ограничения по структуре исходных соединений, которые имеет данная реакция. Так присутствие групп  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$  и  $-\text{OH}$  нежелательно, поскольку они легко образуют радикалы в условиях окислительно-восстановительного процесса, что приводит к осмолению реакционной смеси. Кроме того, наличие альдегидных и первичных спиртовых групп зачастую может осложнять реакцию, вследствие возможности их окисления до соответствующих карбоксильных соединений. Галогены в ароматическом кольце также зачастую оказываются неустойчивыми к действию восстановителей и происходит их замещение на атом водорода. Однако большое разнообразие используемых восстановительных систем и возможность варьирования условий реакции позволяют находить пути решения этих трудностей в каждом конкретном случае.

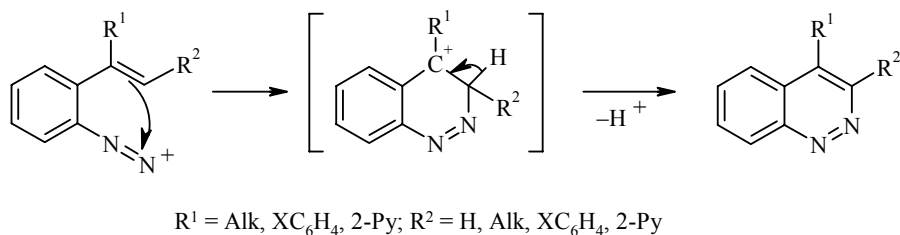
### 3. Циклизация арилдазониевых солей

К данной группе методов относятся первые примеры синтеза циннолиновой системы: циклизации Рихтера, Видмана–Штермера и Борше–Герберта. Несмотря на свою долгую историю, реакция Рихтера лишь в последнее десятилетие привлекла внимание исследователей, как метод синтеза 4-галогенциннолинов. В то же время реакции Видмана–Штермера и Борше–Герберта к настоящему моменту являются уже хорошо изученными, их подробное обсуждение приведено в обзорах [25–30].

Реакция Видмана–Штермера является методом получения циннолинов, содержащих алкильный, арильный или гетероарильный заместители в 4 положении (схема 16). Образование пиридазинового кольца происходит в ходе диазотирования *орто*-виниланилинов и последующей циклизации с участием катиона диазония и двойной связи заместителя. Реакция идет при комнатной температуре с выходами, близкими к количественным. Существенным ограничением данного метода является обязательное нали-

чие заместителя при  $\alpha$ -атоме углерода винильного заместителя, причем с наибольшими выходами реакция проходит в случае алкильных или арильных групп. В присутствии сильных акцепторных заместителей ( $R^1 = \text{COOH}$ ) циннолины не образуются. В некоторых случаях наличие фенольного заместителя у  $\beta$ -атома углерода двойной связи приводит к конкурирующему с циклизацией образованию фенантрена, протекающего по реакции Пшорра [25–30].

Схема 16

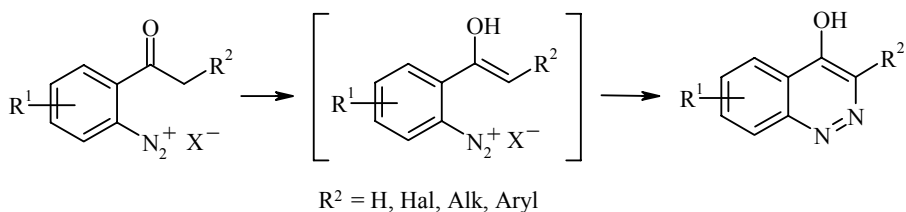


Реакция Видмана–Штермера редко используется в наши дни, поскольку получаемые 4-алкил-, арил(гетарил)замещенные циннолины находят лишь ограниченное применение в современном синтезе. Ввиду наличия существенных требований к природе заместителей в исходном соединении, зачастую более удобным оказывается введение арильного фрагмента в уже сформированное циннолиновое ядро. Для этой цели можно использовать реакцию кросс-сочетания галоцинолинов с арилборными кислотами (реакция Сузуки–Мияуры) [22].

В середине прошлого века широкое распространение в качестве способа получения 4-гидроцинолинов имела реакция Борше и Герберта. Метод заключается в диазотировании *орто*-аминоацетофенонов и последующей циклизации полученной арилдiazониевой соли (схема 17) [25–30].

Реакция достаточно универсальна и позволяет получать широкий набор производных циннолина, содержащих заместители в разных положениях кольца; выходы целевых соединений при этом составляют 70–90%. Диазотирование проводят  $\text{NaNO}_2$  в соляной, серной или муравьиной кислотах.

Схема 17

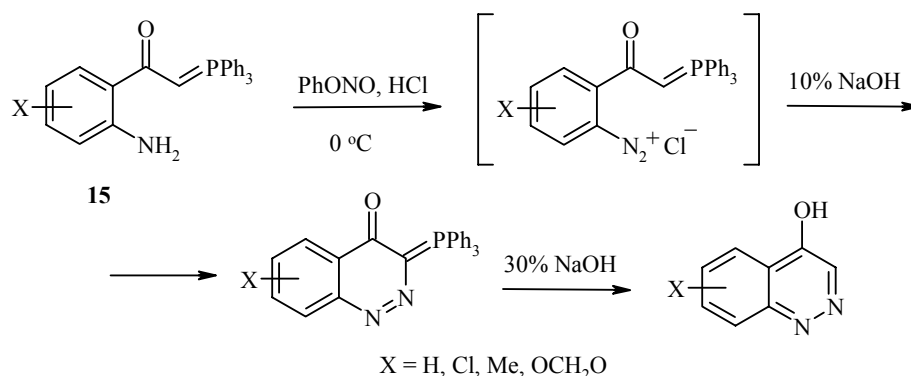


Предполагают, что циклизация проходит через образование енольной формы кетона и облегчается присутствием в аминоацетофеноне акцепторных заместителей, которые по характеру и положению повышают

электрофильные свойства диазогруппы. При отсутствии таких заместителей определяющей скоростью стадий является катализируемая кислотой енолизация, и реакция становится чувствительной к концентрации кислоты. В данном случае оказывается целесообразным проводить диазотирование в концентрированной соляной кислоте [57–59]. Наличие донорных заместителей в ароматическом кольце инициирует конкурентный процесс гидролиза арилдиазониевой соли и образования соответствующих *орто*-ацетилпроизводных фенола. В отличие от метода Видмана–Штермера, при наличии фенильного заместителя в ацетильном фрагменте исходного соединения образования 9-фенантрола по реакции Пшорра удастся избежать и 4-гидроксициннолин является единственным продуктом в этом случае [60]. Ограничение применения этого метода связано с трудностями синтеза исходных замещенных *орто*-аминоацетофенонов и побочными реакциями замещения в бензольном кольце [25–30].

Модификация метода Борше–Герберта была предложена в работе [61], в которой для циклизации использовались илиды фосфора *орто*-аминоацетофенонов **15** (схема 18). В качестве преимущества метода авторы отмечают доступность исходных соединений, которые могут быть получены с хорошими выходами из соответствующих сложноэфирных производных. Выходы 4-гидроксициннолинов, получаемых данным способом, также являются высокими.

Схема 18

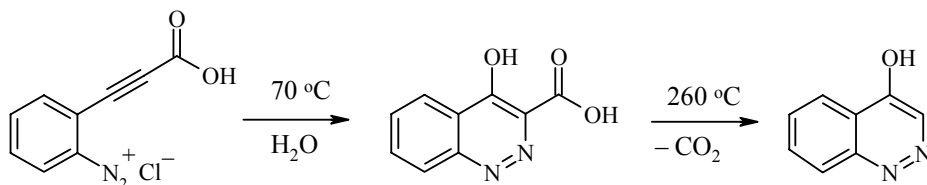


С синтетической точки зрения все большую важность приобретает циклизация *орто*-этиларилдиазониевых солей (реакция Рихтера), как метод синтеза 4-галогенциннолинов. За счет реакционной способности атома галогена в реакциях нуклеофильного замещения данные соединения являются удобными строительными блоками для получения биологически активных соединений [25, 62, 63], в том числе, 4-аминопроизводных циннолина и их солей [64]. С другой стороны, развитие за последние десятилетия методов Pd-катализируемого кросс-сочетания сделало доступными исходные *орто*-этинилзамещенные арилдиазониевые соли, содержащие в ароматическом ядре заместители самой разнообразной природы.

Данная реакция была открыта при диазотировании *орто*-аминофенилпропионой кислоты и циклизации соли диазония в водном растворе при 70 °C (схема 19). После декарбоксилирования полученной 4-гидроксицин-

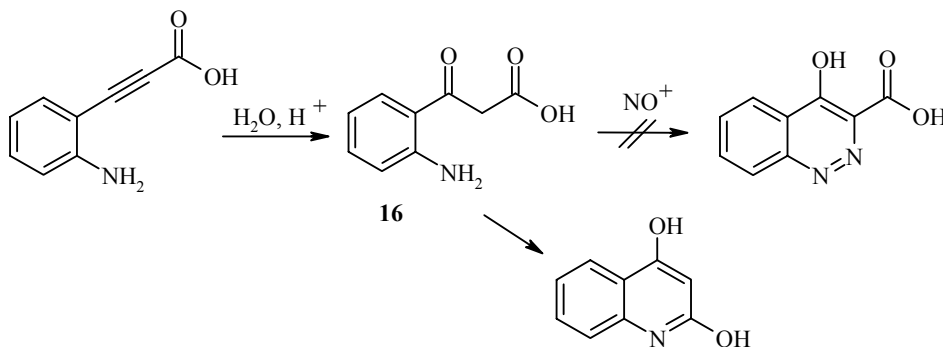
нолин-3-карбоновой кислоты с количественным выходом был выделен 4-гидроксициннолин [24]. Однако попытки повторить этот синтез другими исследователями приводили к существенно меньшим выходам [65, 66].

Схема 19



Образование в результате циклизации Рихтера того же продукта, что и в методе Борше–Герберта подтолкнуло к поиску аналогии в механизмах этих двух реакций. В работах Шофилда и Симпсона было выдвинуто предположение, что в ходе диазотирования *орто*-аминофенилпропионовых кислот вначале происходит гидратация тройной связи с образованием соответствующей *орто*-аминобензоилуксусной кислоты, и дальше циклизация протекает по механизму реакции Борше–Герберта через енольный интермедиат [66–68]. Для проверки предположения было проведено диазотирование и циклизация (2-аминобензоил)уксусной кислоты (**16**), которая, согласно гипотезе, должна выступать в качестве промежуточного соединения в синтезе, проведенном Рихтером (схема 20).

Схема 20

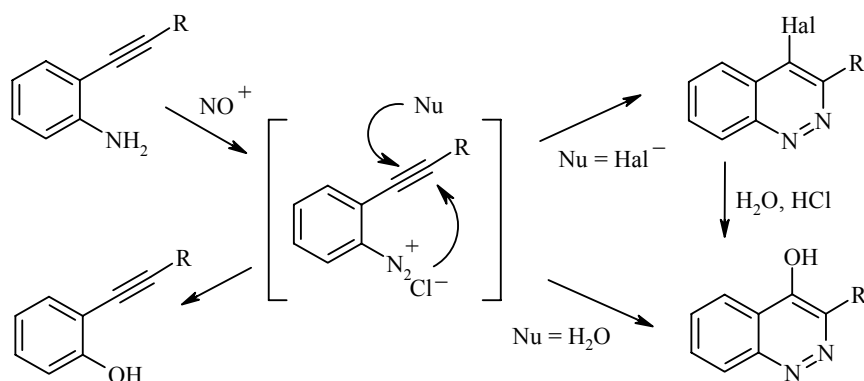


Однако все попытки выделить нужную кислоту или ее диэтиловый эфир в индивидуальном состоянии оказались неудачными, поскольку при получении она претерпевала спонтанную циклизацию в 2,4-дигидроксицинолин. Подобное несоответствие наблюдалось и при диазотировании 2-амино-3-метоксиацетофенона, который должен выступать интермедиатом в реакции Рихтера для 2-амино-3-метоксифенилацетилена. При наличии донорного заместителя реакция Борше–Герберта проводится с использованием концентрированных кислот, и в условиях реакции Рихтера диазотирование 2-амино-3-метоксиацетофенона не приводит к образованию циннолина [66–68]. В то же время, сам 2-амино-3-метоксифенилацетилен легко образует соответствующий циннолин. Опровергнув гипотезу о первичной гидратации тройной связи в ходе реакции Рихтера, авторы выдвинули альтернативное предположение, что реакция начи-

нается с координации катиона диазония к тройной связи с последующим присоединением молекулы воды [67]. Позднее при изучении констант кислотности и УФ спектров различных гидроксидинолинов было показано, что 4-гидроксидинолины существуют в виде другой таутомерной формы – 4-(1H)-цинолинов [69, 70].

Продолжением исследований в этой области являются работы группы Василевского [71–74]. В них впервые было показано, что при диазотировании 2-аминотолана в среде HCl, наряду с 4-цинолином, в качестве второго продукта образуется 4-хлорцинолин, выделенный с выходом 5%. Проведение реакции при комнатной температуре позволило увеличить выход 4-хлорпроизводного до 41% [71]. Этот факт свидетельствовал, что анион галогенида выступает в качестве нуклеофила, участвующего в циклизации. Было также сделано предположение, что образование 4-цинолинов, по крайней мере, частично, происходит в результате гидролиза соответствующего 4-галогенцинолина (схема 21).

Схема 21



В работах Шофилда данная возможность отвергалась, ввиду неудачных попыток зафиксировать образование 4-галогенцинолина даже при наличии донорных заместителей ( $-\text{OMe}$ ) в бензольном кольце, что должно было увеличивать стабильность атома хлора к реакциям гидролиза [67]. При кипячении 4-хлорцинолина в разбавленной соляной кислоте последний полностью переходил в 4-цинолин; обратного перехода из 4-цинолина в галогенпроизводное не наблюдалось [71]. Образованию 4-галогенцинолина способствуют снижение температуры реакции, увеличение нуклеофильности атома галогена, а также наличие донорных заместителей. При проведении реакции при комнатной температуре и использовании  $\text{NH}_4\text{Cl}$  вместо  $\text{HCl}$  удалось повысить выходы 4-бромцинолинов с 11–54% до 56–93%. Было показано, что при циклизации 5-амино-4-этинилпиразолов образования 4-цинолинов не наблюдается. Ввиду  $\pi$ -электронной избыточности пиразольного кольца атом галогена в образующемся пиразоло[3,4-*c*]пиридазине оказывается устойчив по отношению к гидролизу [74].

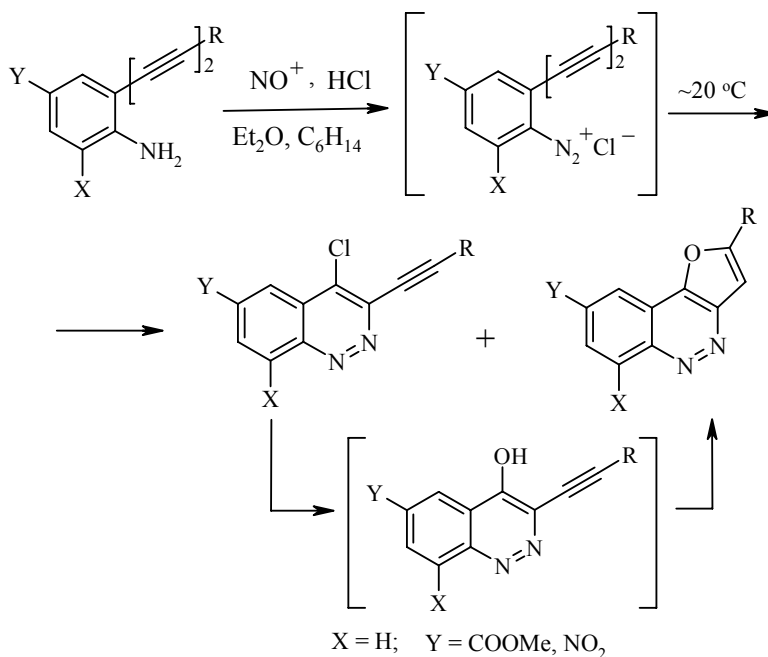
Существенным ограничением реакции Рихтера является наличие у  $\beta$ -атома углерода ацетиленового фрагмента электронакцепторного заместителя. 2-Пиридил- или диэтиламиногруппы протонированы в условиях реакции, в результате чего циклизация не происходит; единственными

продуктами являются соответствующие фенолы. Этот факт объясняют, исходя из предполагаемого  $Ad_E$  механизма реакции: электроакцепторные заместители уменьшают электронную плотность тройной связи, препятствуя электрофильному присоединению катиона диазония [71].

Влияние природы заместителей в ароматическом ядре и условий реакции на состав и выход продуктов реакции Рихтера было подробно изучено в ряду *орто*-алка-1,3-дииниларилдиазониевых солей, полученных при диазотировании соответствующих ариламинов. В отсутствие заместителей в ароматическом ядре, а также при наличии донорных или слабо акцепторных заместителей (Me, Br), единственными продуктами реакции являлись 4-хлор-3-этинилциннолины, выход которых составил 30–55%. В случае *орто*-алка-1,3-дииниларилдиазониевых солей, содержащих электроакцепторные заместители, такие как группы  $-NO_2$  или  $-COOMe$ , наряду с 4-хлор-3-этинилциннолинами в качестве основных продуктов были выделены фууро[3,2-*c*]циннолины [75].

Спектрофотометрические исследования позволили установить, что и при наличии электроакцепторных заместителей единственными продуктами циклизации Рихтера являются 3-алк-1-инил-4-хлорциннолины, которые подвергаются гидролизу в ходе реакции. Образующиеся в результате гидролиза 3-алк-1-инил-4-гидроксициннолины претерпевают спонтанную циклизацию, давая 2-алкилфууро[3,2-*c*]циннолины (схема 22) [76].

Схема 22

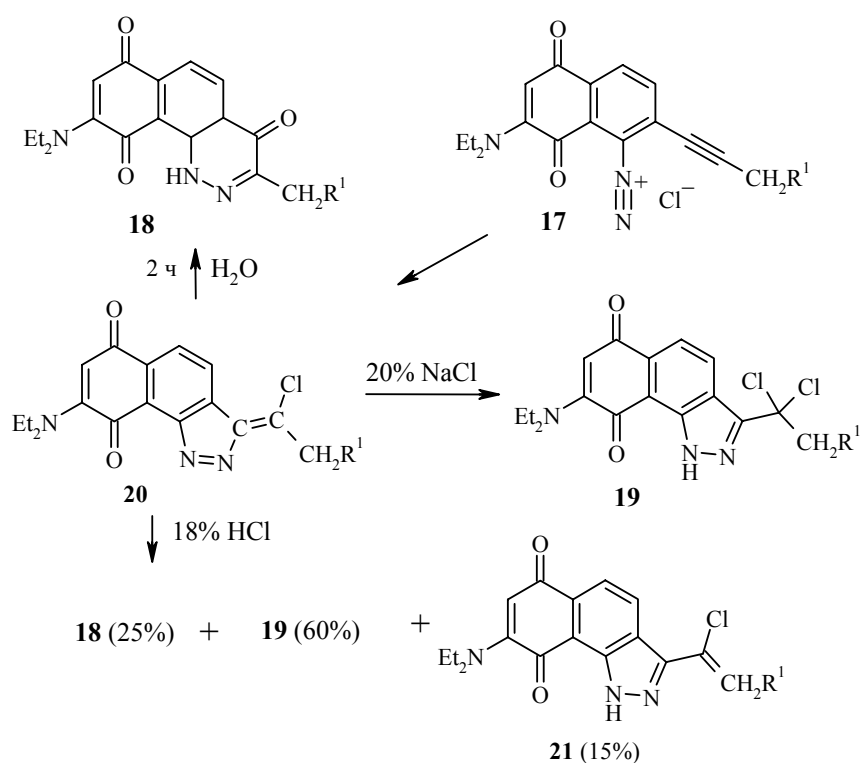


При проведении реакции в среде MeOH, насыщенного HCl, с выходами 39–54% были получены фууро[3,2-*c*]циннолины, даже при диазотировании анилинов, не содержащих акцепторных заместителей. На основании проведенных исследований было установлено, что в среде MeOH протекает серия превращений. Циклизация *орто*-алка-1,3-дииниларилдиазо-

ниевых солей также первоначально приводит к образованию 3-алк-1-инил-4-хлорциннолинов, которые в ходе реакции быстро подвергаются сольволизу, давая 4-метоксидиннолины. 4-Метоксидиннолин удалось выделить при обработке реакционной смеси безводным Et<sub>3</sub>N. Присутствие в реакционной смеси воды, выделившейся в результате диазотирования, приводит к последующему гидролизу 4-метоксидиннолина. Реакция гидролиза необратима, за счет дальнейшей циклизации 4-гидроксидиннолина в фууро-[3,2-с]циннолин. Реакциям сольволиза и гидролиза способствует протонирование продуктов циклизации в безводном метаноле, насыщенном HCl [76].

В работах группы Феденок, касающихся исследования циклизации производных 6-алкинил-1,4-нафтохинон-5-дiazониевых солей [77–79] было обнаружено, что в зависимости от условий циклизации, реакция в этом случае приводит к образованию не только пиридазинового, но и пиразольного цикла. Циклизация соли диазония **17** при разбавлении реакционной смеси водой, приводит к замыканию пиридазинового цикла с образованием соединения **18**. Если исходный раствор соли диазония **17** разбавить 20% NaCl, то через 2 мин в качестве единственного продукта реакции образуется продукт **19**, содержащий пиразольный цикл (схема 23).

Схема 23



На основании квантово-химические расчеты энергетического профиля реакции [80] был сделан вывод, что циклизация арилдiazониевой соли с образованием как шести-, так и пятичленного цикла является энергетически невыгодным процессом с высокой энергией активации. Кроме того, атака концевго атома азота по β-атому углерода тройной связи



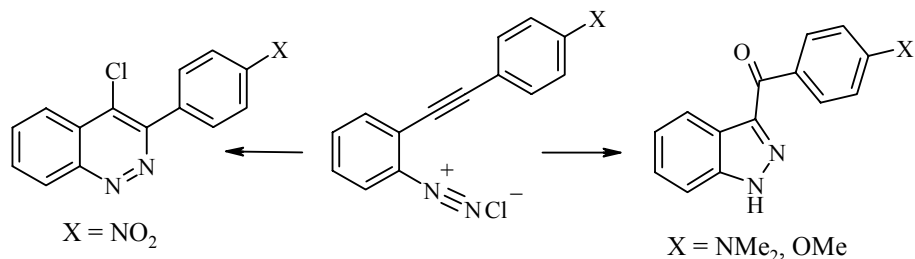
является маловероятной ввиду большого расстояния между ними. По мнению авторов, реакция должна начинаться с присоединения галогена во второе положение тройной связи, имеющее по расчетам небольшой положительный заряд (+0.05). В результате изменения исходной геометрии системы циклизация идет с образованием пятичленного цикла, содержащего экзоциклическую двойную связь.

При циклизации соли диазония **17** через 3 мин после разбавления реакционной смеси водой удалось зафиксировать соединение, которому на основании спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , а также данных масс-спектрометрического анализа была приписана структура **20** (схема 23). При обработке раствора соединения **20** в хлороформе 20% раствором NaCl наблюдались его полная конверсия и образование продукта **19**, а при разбавлении 18% HCl образовывалась смесь продуктов **18**, **19** и **21**. На основании полученных данных авторы заключили, что образование как шести-, так и пятичленного цикла в ряду нафтохинонов идет через единый интермедиат **20** и является многоступенчатым процессом. Расширение цикла происходит в условиях термодинамического контроля, тогда как реакции с сохранением пиразольного цикла являются кинетически контролируемым процессом.

Это подтверждают расчетные данные, согласно которым соединение **19** является менее стабильным, чем соединение **18** [79]. Образование нафтоциннолинона **18** наблюдалось при наличии в положении 3 диэтиламиногруппы, что, по мнению авторов, снижает электрофильность экзоциклического атома углерода при двойной связи в интермедиате **20** и препятствует повторной атаке ионов хлорида, приводящей к пятичленным продуктам. Так при проведении реакции с незамещенными в положении 3 этиллинафтохинонами, образование шестичленного цикла не наблюдалось.

Этими же авторами были проведены исследования влияния условий реакции и природы заместителя при тройной связи для реакции Рихтера в ряду *орто*-фенилэтиниланилинов [80, 81]. Циклизацию, как и в случае нафтохинонов, проводили в трех вариантах: при разбавлении реакционной смеси, содержащей соль диазония, водой и концентрированными растворами NaCl и HCl. Циклизации, проводимые в воде и растворе NaCl, оказались сравнимы по скоростям и завершались в течение нескольких минут, тогда как при использовании раствора HCl, реакция требовала 2 ч. Оказалось, что в этом случае условия реакции не влияют на состав образующихся продуктов, однако заметную роль играет электронная природа заместителей. Наличие донорных групп в фенильном заместителе при тройной связи способствует образованию пятичленных продуктов, тогда как присутствие акцепторных – получению шестичленных (схема 24), что может свидетельствовать в пользу образования катионного интермедиата в ходе циклизации.

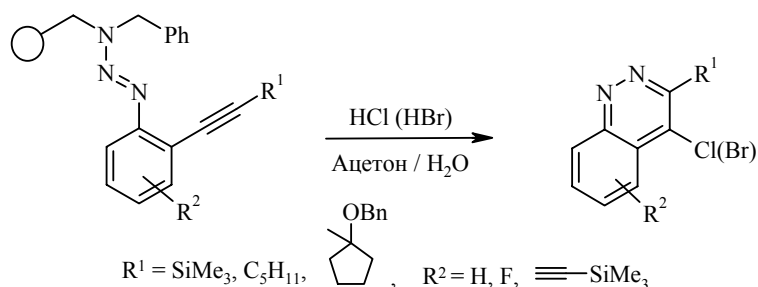
Схема 24



Интересной модификацией реакции Рихтера является использование для циклизации *орто*-этинилзамещенных фенилтриазенов, в которых триазеновый фрагмент выступает в качестве маскированного катиона диазония [82, 83]. Данный метод синтеза был использован для создания комбинаторных библиотек [84]. Очевидным достоинством этого подхода для реакции Рихтера является возможность разделения стадий диазотирования и циклизации, что позволяет избежать побочных реакций.

Так Бразе осуществил синтез 4-галогенциннолинов при обработке алкинилзамещенных триазенов растворами галогенводородных кислот (схема 25) [82, 83]. Реакция проводилась в твердофазном варианте на подложке полистирола, что значительно упрощает выделение и очистку конечных продуктов. Хорошие выходы 4-галогенциннолинов (47–95%) были получены при использовании HCl и HBr, циклизация в этом случае проходила в ацетоне в мягких условиях.

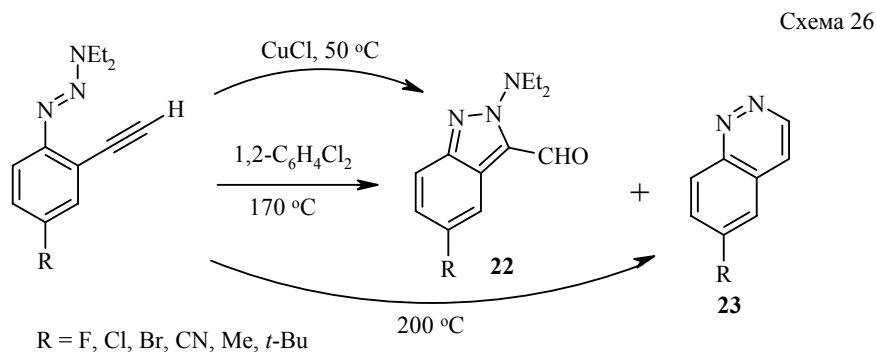
Схема 25



В качестве побочных продуктов наблюдалось образование соответствующих 4-циннолинов, выход которых возрастал при увеличении времени реакции. При использовании более разбавленной галогенводородной кислоты 4-циннолины являются основными продуктами. Разложение этинилзамещенных триазенов в среде HF и HI не привело к образованию целевых 4-иод- и 4-фторциннолинов.

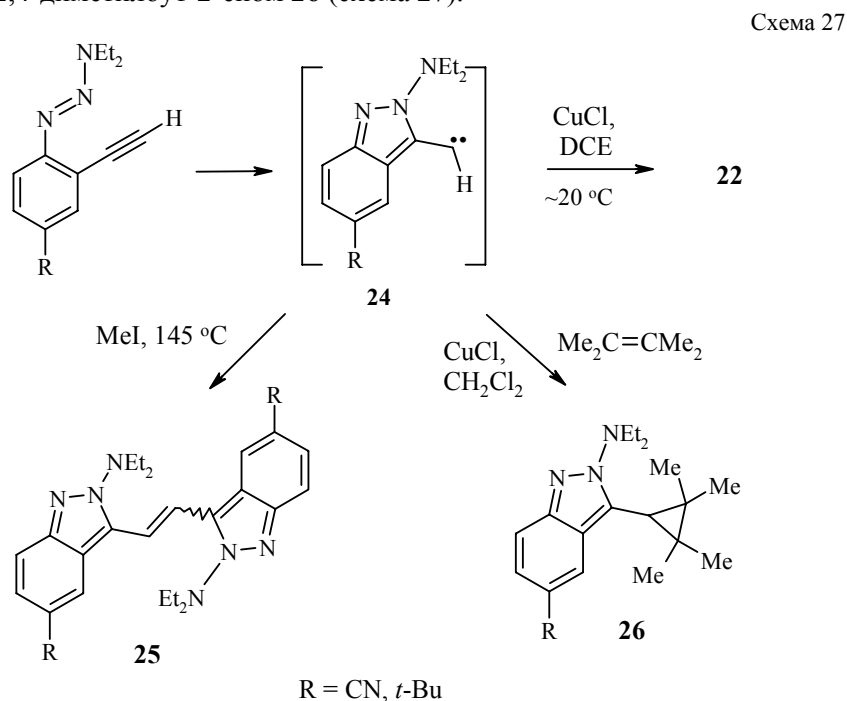
Другой пример циклизации *орто*-этинилзамещенных триазенов при нагревании данных соединений в *орто*-дихлорбензоле был описан в работах Кимбалла [85–89]. Первоначально, при нагревании до 170 °C, была получена смесь продуктов – изоиндазола **22** и циннолина **23** в соотношении 1:1 (схема 26). Авторы подобрали условия реакции, которые позволили селективно получать каждый из продуктов циклизации. Так увеличение температуры реакции до 200 °C приводит к образованию циннолина с выходами 80–90%, а проведение реакции в присутствии CuCl при 50 °C

позволяет получать изоиндазол в качестве единственного продукта реакции (выходы 60–80%).



Заместители в ароматическом ядре не оказывают существенного влияния на ход реакции. Согласно расчетам, изоиндазол является менее стабильным, и его образование характеризуется меньшей энергией активации по сравнению с циннолином. Очевидно, что образование циннолина является термодинамически контролируемым процессом, тогда как направление реакции в сторону изоиндазола происходит при кинетическом контроле [87, 88].

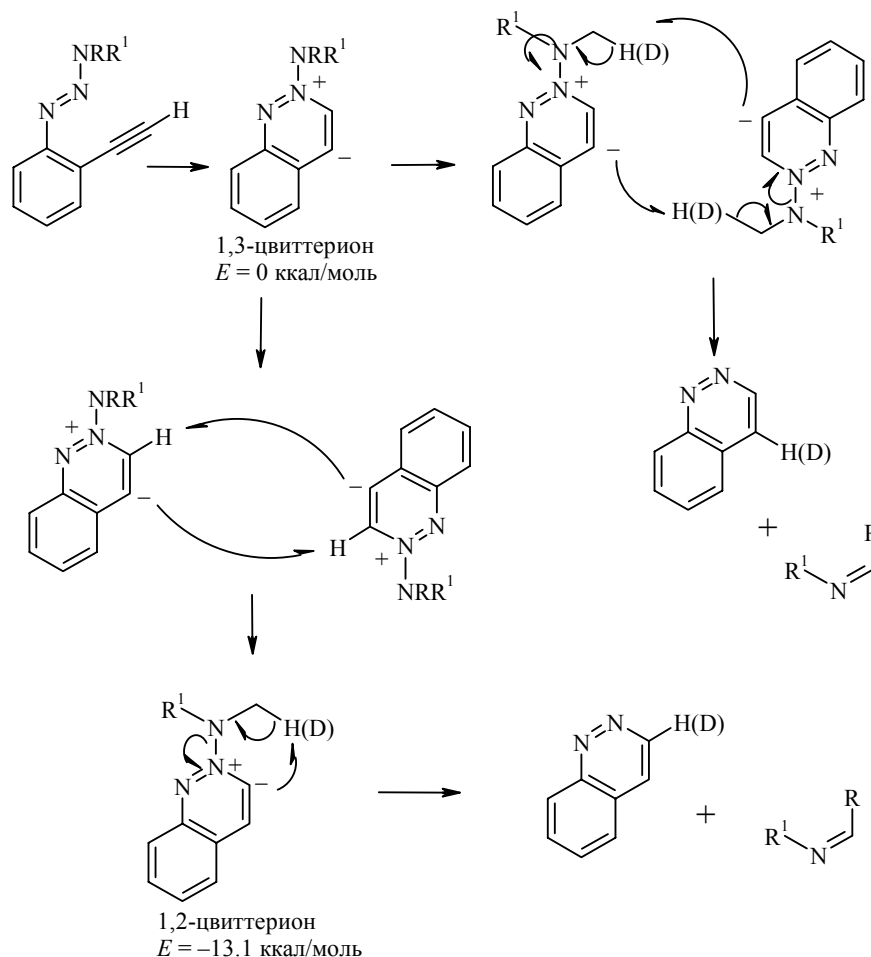
Было показано, что образование изоиндазола **22** происходит через карбеновый интермедиат **24**, в результате его взаимодействия с кислородом воздуха. В качестве доказательства генерирования карбена авторами были получены продукт его димеризации **25** и аддукт реакции карбена на **24** с 2,4-диметилбут-2-еном **26** (схема 27).



На основании квантово-химических расчетов и экспериментальных данных предполагается, что образование циннолинов из триазенов

происходит через цвиттерионный интермедиат, который обладает небольшой долей бирадикального характера. Предложенный механизм превращения триазенов в циннолины приведен на схеме 28 [86].

Схема 28

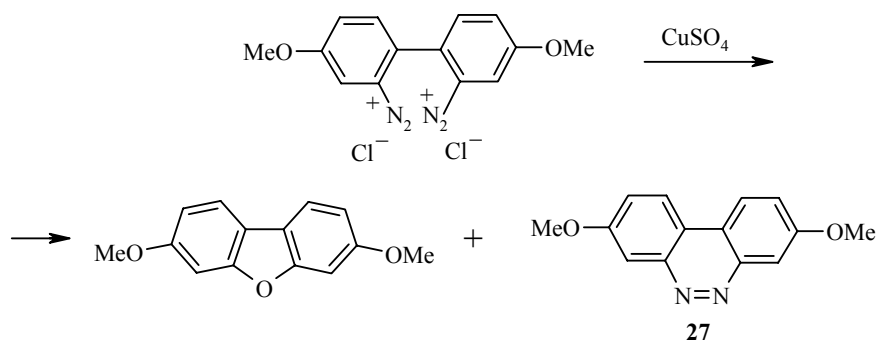


При проведении циклизации в среде бензгидрола, дейтерированного по связи O–H были получены циннолины, содержащие атом дейтерия, как в 4, так и в 3 положениях. В рамках предлагаемого механизма это объясняется перегруппировкой 1,3-цвиттерионного интермедиата в 1,2-цвиттерион. Подобная перегруппировка была уже описана в литературе на примере пиридиновых систем; 1,2-цвиттерион рассматривался как более стабильный [90]. Диэтиламиногруппа при этом уходит в виде имина, отдавая протон отрицательно заряженному атому углерода.

Еще одним подходом к синтезу сложных гетероциклических систем, содержащих циннолиновую систему, являются реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре, протекающие с участием катиона диазония. Этот метод не является общим, поэтому не были проведены систематические исследования в данном направлении.

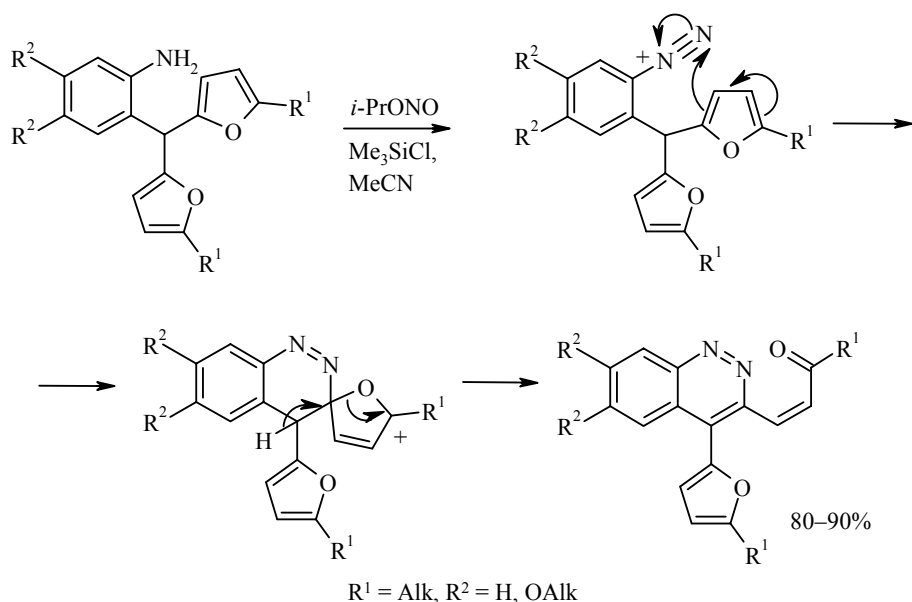
Впервые возможность такой реакции была продемонстрирована группой Хата [91], когда при попытке получить 2,7-диметоксифениленоксид в результате диазотирования 2,2'-диамино-4,4'-диметоксибифенила в качестве побочного продукта им был выделен соответствующий конденсированный циннолин **27** (схема 29). Позднее Сандин и Кэйнс, применив оксид мышьяка вместо сульфата меди, осуществили синтез бензо[с]циннолина по той же схеме с выходом 45% [92]. В дальнейшем данный подход не нашел развития; в настоящее время наиболее удобным способом получения бензо[с]циннолинов является восстановление 2,2'-динитробифенилов, о котором упоминалось ранее.

Схема 29

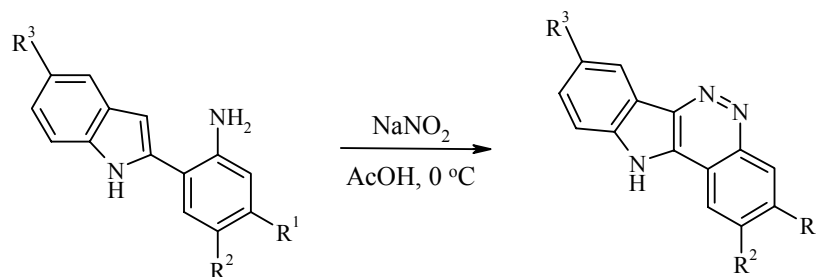


Электрофильная атака катиона диазония фуранового цикла приводит к его раскрытию. *цис*-Конфигурация заместителя в 3 положении циннолинового кольца подтверждает предложенный электроциклический механизм для данного процесса (схема 30) [93].

Схема 30



Примером использования подобной циклизации в ряду пирролов является синтез производных индоло[3,2-с]циннолинов, проявляющих биологическую активность против лейкемии (схема 31) [94].



Основными преимуществами данного метода являются мягкие условия проведения, высокие выходы целевых циннолинов, а также толерантность реакции к характеру замещения. Последний фактор позволяет вводить как в индольный, так и в циннолиновый фрагмент функциональные заместители, необходимые в последующем для селективного связывания с ДНК.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. J. Chapdelaine, C. J. Ohnmacht, C. Becker, H.-F. Chang, B. T. Dembofsky, SE Pat. SE2006/001433, WO 2007073283, <http://www.wipo.int>
2. N. M. Aston, J. E. Robinson, N. Trivedi, UK Pat. GB2006/003864, WO 2007045861, <http://www.wipo.int>
3. D. J. Bears, H. Vankayalapati, C. L. Grand, US Pat. US2006/019076, WO 2006124996, <http://www.wipo.int>
4. B. Hu, J. E. Wrobel, M. D. Collini, R. J. Unwalla, US Pat. US2006/007224, WO 2006094034, <http://www.wipo.int>
5. M. Lim, G. Zhang, B. P. Murphy, US Pat. US2006/008559, WO 2006099115, US2006156485, <http://www.wipo.int>
6. W. Lewgowd, A. Stanczak, *Arch. Pharm.*, **340**, Is. 2, 65 (2007).
7. Y. Sato, Y. Suzuki, K. Yamamoto, S. Kuroiwa, S. Maruyama, Jpn. Pat. JP2005/10494, WO 2005121105, <http://www.wipo.int>
8. L. F. Hennequin, A. P. Thomas, C. Johnstone, E. S. E. Stokes, P. A. Ple, J.-J. M. Lohman, D. J. Ogilve, M. Dukes, S. R. Wedge, J. O. Curven, J. Kendrew, C. Labert van der Brempt, *J. Med. Chem.*, **42**, 5369 (1999).
9. A. L. Ruchelman, S. K. Sing, A. Ray, X. Wu, J.-M. Yang, N. Zhu, A. Liu, L. F. Liu, E. J. LaVoie, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 795 (2004).
10. Y. Yu, S. K. Singh, A. Liu, T.-K. Li, L. F. Liu, E. J. LaVoie, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 1475 (2003).
11. P. Barraja, P. Diana, A. Lauria, A. Passananti, A. M. Almerico, C. Minnei, S. Longu, D. Congiu, C. Musiu, P. LaColla, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 1591 (1999).
12. S. R. Pattan, M. S. Ali, J. S. Pattan, V. V. K. Redd, *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, **14**, No. 2, 157 (2004).
13. B. Narayana, K. K. Ra, B. V. Ashalatha, N. S. Kumari, *Ind. J. Chem.*, **45B**, 1704 (2006).
14. E. Gavini, C. Juliano, A. Mulu, G. Pirisino, G. Murineddu, G. A. Pinna, *Arch.* 664

- Pharm.*, **333**, Is. 10, 341 (2000).
15. B. P. Choudhari, V. V. Mulwad, *Ind. J. Chem.*, **45B**, 309 (2006).
  16. K. Rehse, H. Gonska, *Arch. Pharm., Chem. Life Sci.*, **338**, 590 (2005).
  17. P. Ramalingam, S. Ganapaty, Ch. B. Rao, T. K. Ravi, *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 359 (2006).
  18. A. Gomtsyan, E. K. Bayburt, R. G. Schmidt, G. Z. Zheng, Ri. J. Perner, St. Didomenico, J. R. Koenig, S. Turner, T. Jinkerson, I. Drizin, S. M. Hannick, B. S. Macri, H. A. McDonald, P. Honore, C. T. Wismer, K. C. Marsh, J. Wetter, K. D. Stewart, T. Oie, M. F. Jarvis, C. S. Surowy, C. R. Faltynek, C.-H. Lee, *J. Med. Chem.*, **48**, 744 (2005).
  19. M. Alvarado, M. Barcelo, L. Carro, C. F. Masaguer, E. Ravina, *Chem. Biodiversity*, **3**, No. 1, 106 (2006).
  20. F. M. Abdelrazek, P. Metz, N. H. Metwally, S. F. El-Mahrouky, *Arch. Pharm.*, **339**, Is. 8, 456 (2006).
  21. T. Mitsumori, M. Bendikov, J. Sedo, F. Wudl, *Chem. Mater.*, **15**, 3579 (2003).
  22. V. G. Chapoulaud, N. Ple, A. Turck, G. Queguiner, *Tetrahedron*, **56**, 5499 (2000).
  23. A. Busch, A. Turck, K. Nowicka, A. Barsella, C. Andraud, N. Ple, *Heterocycles*, **71**, 1723 (2007).
  24. V. Richter, *Ber.*, **16**, 677 (1883).
  25. J. C. E. Simpson, *Condensed Pyridazine and Pyrazine Rings. The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, A. Weisberg (Ed.), Intersci. Publ., New York, London, 1953, p. 3.
  26. G. M. Singerman, in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, R. N. Castle (Ed.), Intersci., N. Y., 1973, vol. 27, p. 1.
  27. N. J. Leonard, *Chem. Rev.*, **37**, 269 (1945).
  28. T. L. Jacobs, in: *Heterocyclic Compounds*, R. C. Elderfield (Ed.), Wiley: N. Y., 1957, vol. 6, p. 136.
  29. N. Haider, W. Holzer, *Sci. Synthesis, Product class 9: Cinnolines*, **16**, 251 (2004).
  30. D. J. Brown, *Cinnolines and Phthalazines, Suppl. II*, John Wiley & Sons, Inc., 2005.
  31. R. S. W. Braithwaite, P. F. Holt, *J. Chem. Soc.*, 3025 (1959)
  32. D. M. Watterson, L. Van Eldik, J. Haiech, M. Hibert, J.-J. Bourguignon, A. Velentza, W. Hu, M. Zasadzki, US Pat. US2005/039476, WO 2006050359. <http://www.wipo.int>.
  33. P. W. Neber, G. Knoller, K. Herrst, A. Trissler, *Liebigs Ann. Chem.*, **471**, 113 (1929).
  34. E. J. Alford, K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 2102 (1952).
  35. M. A.-M. Goma, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3493 (2003).
  36. M. S. Shvartsberg, I. D. Ivanchikova, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 771 (2000).
  37. K. Pfannstiel, J. Janecke, *Ber.*, **75**, 1096 (1942).
  38. H. E. Baumgarten, C. H. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1981 (1958).
  39. A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1383 (1995).
  40. A. S. Kiselyov, C. Domingues, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5111 (1999).
  41. L. Streckowski, S. E. Patterson, L. Janda, R. L. Wydra, D. B. Harden, M. Lipowska, M. T. Cegla, *J. Org. Chem.*, **57**, 196 (1992).
  42. C. B. Kanner, U. K. Pandit, *Tetrahedron*, **37**, 3513 (1981).
  43. H. Al-Awadhi, F. Al-Omran, M. H. Elnagdi, *Tetrahedron*, **51**, 12745 (1995).
  44. N. A. Al-Awadi, M. H. Elnagdi, Y. A. Ibrahim, K. Kaul, A. Kumar, *Tetrahedron*, **57**, 1609 (2001).
  45. B. Al-Saleh, M. M. Abdel-Khalik, E. Darwich, O. A.-M. Salah, M. M. Elnagdi, *Heteroatom Chem.*, **13**, 141 (2002).
  46. M. Abdel-Megid, *Synth. Comm.*, **33**, 153 (2003).

47. A. Kumar, N. A. Al-Awadi, M. H. Elnagdi, Y. A. Ibrahim, K. Kaul, *Organic Synthesis. Pt 3. Novel Cyclization of 2-Arylhyaazonopropanals into Cinnolines*, John Wiley & Sons, Inc. (Ed.), 2001, p. 401.
48. H. J. Barber, E. Lunt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **9**, 1156 (1968).
49. R. N. Castle, R. R. Shoup, K. Adachi, D. L. Aldous, *J. Heterocycl. Chem.*, **1**, 98 (1964).
50. F. E. M. El-Baih, M. M. S. Koraa, G. Al-Hazimi, *Int. J. Appl. Chem.*, **2**, No. 2–3, 103 (2006).
51. H.-R. Bjorsvik, R. R. Gonzales, L. Liguori, *J. Org. Chem.*, **69**, 7720 (2004).
52. R. S. W. Braithwaite, P. F. Holt, A. N. Hughes, *J. Chem. Soc.*, 4073 (1958).
53. J. W. Barton, D. J. Rowe, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 299 (1983).
54. J. W. Barton, M. K. Sheperd, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4967 (1984).
55. V. Benin, P. Kaszynski, *J. Org. Chem.*, **65**, 6388 (2000).
56. G. A. Russell, E. J. Geels, F. J. Smentowski, K.-Y. Chang, J. Reynolds, G. Knaupp, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3821 (1967).
57. J. R. Keneford, J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc.*, 917 (1947).
58. J. R. Keneford, J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc.*, 354 (1948).
59. K. Schofield, R. S. Theobald, *J. Chem. Soc.*, 2404 (1949).
60. D. W. Ockenden, K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 3706 (1953).
61. C. Baldoli, I. Licandro, S. Maiorana, E. Menta, A. Papagni, *Synthesis*, 288 (1987).
62. N. Le Fur, L. Mojovic, A. Turck, N. Ple, G. Quequiner, V. Reboul, S. Perrio, P. Metzner, *Tetrahedron*, **60**, 7983 (2004).
63. A. Turck, N. Ple, G. Quequiner, *Tetrahedron*, **51**, 13045 (1995).
64. K. J. Hodgetts, US Pat. PCT/US2005/011904, WO 2005099710; <http://www.wipo.int>.
65. M. Busch, M. Klett, *Ber.*, **25**, 2847 (1892).
66. K. Schofield, J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc.*, 520 (1945).
67. K. Schofield, T. Swain, *J. Chem. Soc.*, 2393 (1949).
68. A. J. Nunn, K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 3700 (1953).
69. A. R. Osborn, K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 4207 (1956).
70. D. E. Ames, R. F. Chapman, H. Z. Kucharska, D. Waite, *J. Chem. Soc.*, 5391 (1965).
71. S. F. Vasilevsky, E. V. Tretyakov, *Liebigs Ann. Chem.*, 775 (1995).
72. S. F. Vasilevsky, E. V. Tretyakov, H. D. Verkruijsse, *Synth. Comm.*, **24**, 1733 (1994).
73. E. V. Tretyakov, S. F. Vasilevsky, *Heterocycl. Comm.*, **4**, 519 (1998).
74. E. V. Tretyakov, D. W. Knight, S. F. Vasilevsky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3721 (1999).
75. O. V. Vinogradova, V. N. Sorokoumov, S. F. Vasylevsky, I. A. Balova, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 4907 (2007).
76. O. B. Виноградова, B. H. Соркоумов, И. А. Балова, *Вестник СПбГУ, сер. 4, Физика, химия*, вып. 4, 132 (2007).
77. L. G. Fedenok, I. I. Barabanov, I. D. Ivanchikova, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 805 (1999).
78. L. G. Fedenok, I. I. Barabanov, I. D. Ivanchikova, *Tetrahedron*, **57**, 1331 (2001).
79. L. G. Fedenok, I. I. Barabanov, V. S. Bashurova, G. A. Bogdanchikov, *Tetrahedron*, **60**, 2137 (2004).
80. L. G. Fedenok, N. Zolnikova, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 5453 (2003).
81. N. A. Zol'nikova, L. G. Fedenok, E. V. Peresyphkina, A. V. Virovets, *Rus. J. Org. Chem.*, **43**, 790 (2007).
82. S. Brase, S. Dahmen, J. Heuts, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 6201 (1999).
83. S. Brase, C. Gil, K. Knepper, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 2415 (2002).
84. S. Brase, S. Dahmen, *Chem. Eur. J.*, **5**, 1899 (2000).



85. D. B. Kimball, A. G. Hayes, M. M. Haley, *Org. Lett.*, **2**, 3825 (2000).
86. D. B. Kimball, T. J. R. Weakly, R. Herges, M. M. Haley, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13463 (2002).
87. D. B. Kimball, T. J. R. Weakly, R. Herges, M. M. Haley, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1572 (2002).
88. D. B. Kimball, T. J. R. Weakly, M. M. Haley, *J. Org. Chem.*, **67**, 6395 (2002).
89. D. B. Kimball, M. M. Haley, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 3338 (2002).
90. C. J. Emanuel, P. B. Shevlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5991 (1994).
91. K. Hata, K. Tatematsu, B. Kubota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **10**, 425 (1935).
92. R. B. Sandin, T. L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 2019 (1936).
93. V. T. Abaev, A. V. Gutnov, A. V. Butin, V. E. Zavodnik, *Tetrahedron Lett.*, **56**, 8933 (2000).
94. С. Л. Богза, В. И. Дуленко, С. Ю. Зинченко, К. И. Кобраков, И. В. Павлов, *ХГС*, 1737 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1506 (2004).]

*Химический факультет  
Санкт-Петербургского государственного университета,  
Санкт-Петербург 198504, Россия  
e-mail: irinabalova@yandex.ru*

*Поступило 10.12.2007*