

Д. В. Моисеев, Н. В. Демидова, В. И. Гончаров^а, А. В. Аксенов

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ 2,3'-БИХИНОЛИНА

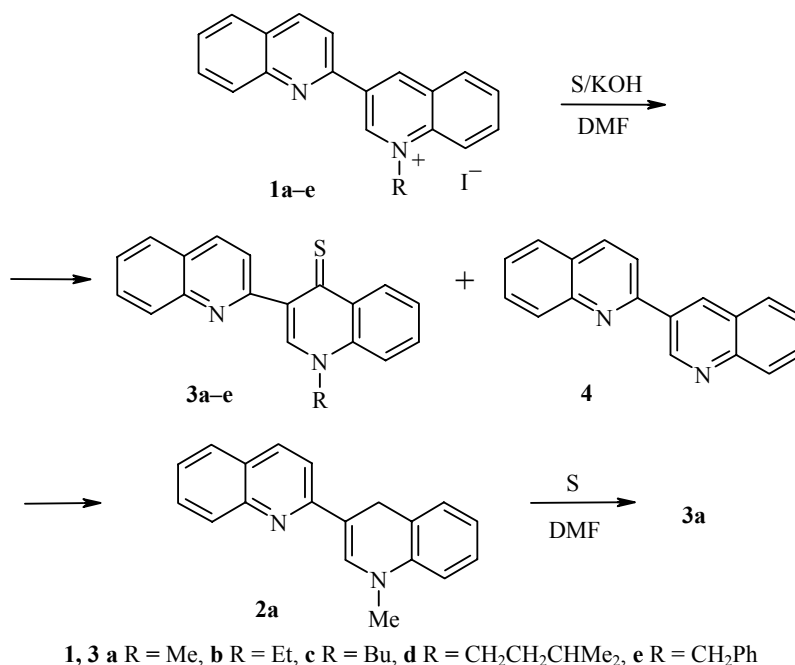
18.* НОВЫЙ УДОБНЫЙ *IN ONE POT* СИНТЕЗ

1'-АЛКИЛ-1',4'-ДИГИДРО-2,3'-БИХИНОЛИЛ-4'-ТИОНОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЕ
В 1'-АЛКИЛ-1',4'-ДИГИДРО-2,3'-БИХИНОЛИЛ-4'-ОНЫ

Разработан метод синтеза 1'-алкил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-тионов, основанный на последовательном восстановлении галогенидов 1-алкил-3-(2-хинолил)хинолиния боргидридом натрия и последующем тиолировании *in one pot*. Окислением 1'-алкил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-тионов были получены с близкими к количественным выходами 1'-алкил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-оны.

Ключевые слова: 1'-алкил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-оны, 1'-алкил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-тионы, боргидрид натрия, галогениды 1-алкил-3-(2-хинолил)хинолиния, 1',4'-дигидро-2,3'-бихинолины, сера, окисление, тиолирование.

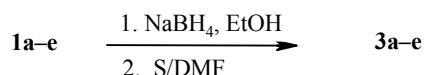
Тиокарбонильная группа предоставляет химику-синтетику широкие возможности. Вследствие легкой поляризуемости она выступает как синтон d^0 , a^1 , d^0 и даже d^1 [2]. Кроме того, многие 4-хинолоны обладают высокой биологической активностью. Учитывая сказанное выше, разработка методов синтеза тиоальдегидов и тиокетонов, а также 4-хинолонов является актуальной задачей.



* Сообщение 17 см. [1].

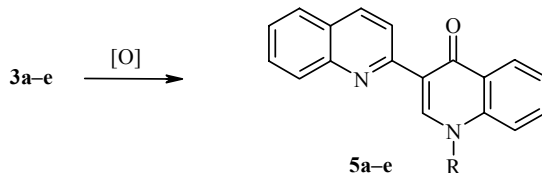
Ранее мы разработали два метода синтеза 1'-алкил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-тионов из кватернизованных 2,3'-бихинолинов **1a-c** [3] и 1'-алкил-1',4'-дигидропроизводных **2** [4]. В первом случае синтетическая ценность метода снижается из-за невысокого для солей **1a,b,e** выхода тионов **3**, что связано с конкуренцией дезалкилирования (с образованием бихинолила **4**) и тиолирования. Во втором, несмотря на близкий к количественному выход тионов **1**, существуют ограничения, связанные с устойчивостью, а, следовательно, доступностью дигидропроизводных **2**.

Мы усовершенствовали метод тиолирования солей **1**, используя следующую последовательность стадий: "защита" 1'-алкильной группы в солях **1** за счет их восстановления NaBH_4 в дигидропроизводные **2** и, далее, тиолирование последних элементарной серой как *one pot*-превращение:



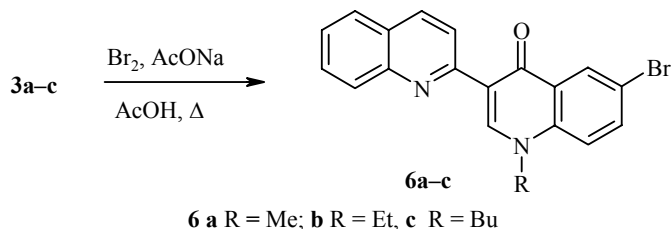
Такой метод позволил почти количественно (90–96% после перекристаллизации) получить тионы **3** из солей **1**, в том числе и те, которые нельзя получить прямым тиолированием солей **1**, например, 1'-бензил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-тион (**3e**) [2].

Учитывая биологическую активность 4-хинолонов, мы разработали эффективный метод синтеза малодоступных хинолонов **5a-e** окислением тионов **3a-e**. В качестве окислителей применяли ацетаты свинца и ртути или элементарный бром. Во всех случаях соединения **5a-e** образуются с выходами, близкими к количественному.



5 a R = Me; **b** R = Et; **c** R = Bu; **d** R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$; **e** R = CH_2Ph

Далее, нам удалось совместить процессы окисления тионов **3** бромом и бромирование хинолонов **5**. Обработка соединений **3** избытком брома в присутствии ацетата натрия в кипящей ледяной уксусной кислоте приводит к 6'-бромпроизводным **6** с выходом 65–74%.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР записаны на приборе Bruker WP-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры зарегистрированы на приборе Hitachi 215 в таблетках КВг. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществлялся на пластинках Silufol UV-254, в системе этилацетат–гексан, 1:1.

1'-Алкил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-тионы 3а–е (общая методика). В течение 1 ч кипятят 2 ммоль иодида 1-алкил-3-(2-хинолил)хинолиния **1а–е** [4] и 0.152 г (4 ммоль) NaBH_4 в смеси 5 мл этанола (в чистом ДМФА восстановление идет плохо) и 10 мл ДМФА с воздушным холодильником (для испарения этанола после восстановления: тиолирование протекает в кипящем ДМФА). В реакционную смесь вносят 6 ммоль серы, кипятят еще 3 ч и выливают в 100 мл 1% раствора КОН. Оранжевый осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из спирта.

1'-Метил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-тион (3а). Выход 0.57 г (95%), т. пл. 180–182 °С (из спирта) (т. пл. 179–180 °С [2]). Спектр ЯМР ^1H идентичен описанному в работе [2].

1'-Этил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-тион (3б). Выход 0.58 г (91%), т. пл. 118–119 °С (из спирта) (т. пл. 115–116 °С [2]). Спектр ЯМР ^1H идентичен описанному в работе [2].

1'-Бутил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-тион (3с). Выход 0.66 г (96%), т. пл. 122–124 °С (из спирта) (т. пл. 122–123 °С [2]). Спектр ЯМР ^1H идентичен описанному в работе [2].

1'-изо-Амил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-тион (3д). Выход 0.68 г (95%), т. пл. 131–134 °С (из спирта). Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д. (J , Гц): 1.01 (6H, д, $J = 7.4$, Me_2); 1.82 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$); 4.41 (2H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$); 7.57 (1H, м, Н-6'); 7.59 (1H, м, Н-6); 7.74 (1H, д, $J_{67} = 7.1$, $J_{78} = 8.5$, Н-7); 7.83 (2H, м, Н-7',8'); 7.93 (1H, д, $J_{56} = 7.7$, Н-5); 8.05 (1H, д, $J_{78} = 8.5$, Н-8); 8.20 (1H, д, $J_{34} = 8.5$, Н-4); 8.27 (1H, с, Н-2'); 8.32 (1H, д, $J_{34} = 8.5$, Н-3); 9.15 (1H, д, $J_{5'6'} = 8.5$, Н-5'). Найдено, %: С 77.58; Н 5.51; N 7.74. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 77.09; Н 5.59; N 7.82.

1'-Бензил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-тион (3е). Выход 0.68 г (90%), т. пл. 219–221 °С (из спирта). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 5.84 (2H, с, CH_2); 7.3–7.4 (5H, м, C_6H_5); 7.56 (1H, д, $J_{5'6'} = 8.0$, $J_{67} = 6.9$, Н-6'); 7.60 (1H, д, $J_{56} = 8.41$, $J_{67} = 7.0$, Н-6); 7.75 (2H, м, Н-7,7'); 7.86 (1H, д, $J_{78} = 8.4$, Н-8'); 7.99 (1H, д, $J_{56} = 8.4$, Н-5); 8.05 (1H, д, $J_{78} = 8.4$, Н-8); 8.28 (1H, д, $J_{34} = 8.8$, Н-4); 8.30 (1H, д, $J_{34} = 8.8$, Н-3); 8.68 (1H, с, Н-2'); 9.03 (1H, д, $J_{5'6'} = 8.0$, Н-5'). Найдено, %: С 79.87; Н 4.69; N 7.33. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 79.37; Н 4.76; N 7.41.

1'-R-1',4'-Дигидро-2,3'-бихинолил-4'-оны 5а–е (общая методика). А. Смесь 1 ммоль 1'-R-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-тиона **3** и 2 ммоль Pb_3O_4 или HgO растворяют в 10 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивают 3 ч при ~20 °С. Реакционную смесь выливают в 50 мл воды, нейтрализуют раствором КОН, экстрагируют бензолом (3 × 30 мл), упаривают.

Б. Смесь 1 ммоль соединения **3** и 0.32 г (2 ммоль) брома растворяют в 10 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивают 10 мин ~20 °С. Реакционную смесь выливают в 50 мл воды, нейтрализуют 25% раствором аммиака, экстрагируют бензолом (3 × 30 мл), упаривают.

1'-Метил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-он (5а). А: выход 0.17 г (58%). Б: выход 0.27 г (94%), т. пл. 193–195 °С (из бензола). По данным [6], т. пл. 193–194 °С. Спектр ЯМР ^1H идентичен описанному в работе [6].

1'-Этил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-он (5б). А: выход 0.21 г (71%). Б: выход 0.26 г (88%), т. пл. 139–140 °С (из бензола). По данным [6], т. пл. 139–140 °С. Спектр ЯМР ^1H идентичен описанному в работе [6].

1'-Бутил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-он (5с). А: выход 0.14 г (42%). Б: выход 0.3 г (92%), т. пл. 124–126 °С (из бензола). По данным [6], т. пл. 125–126 °С. Спектр ЯМР ^1H идентичен описанному в работе [6].

1'-изо-Амил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-он (5д). А: выход 0.16 г (46%). Б: выход 0.31 г (91%), т. пл. 105–107 °С (из бензола). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.06 (6H, д, $J = 6.7$, CH_3); 1.87 (3H, м, 1'- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$, 1'- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$); 4.39 (2H, т, $J = 7.7$, 1'- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7.47 (1H, д, $J_{5'6'} = 7.9$, $J_{67} = 7.3$, Н-6'); 7.53 (1H, д, $J_{56} = 7.5$, $J_{67} = 7.2$, Н-6); 7.56 (1H, д, $J_{78} = 8.2$, Н-8'); 7.69 (1H, д, $J_{67} = 7.3$, $J_{78} = 8.2$, Н-7'); 7.71 (1H, д, $J_{67} = 7.2$, $J_{78} = 8.3$, Н-7); 7.84 (1H, д, $J_{56} = 7.5$, Н-5); 8.10 (1H, д, $J_{78} = 8.3$, $J_{48} = 0.6$, Н-8); 8.25 (1H, д, $J_{34} = 8.8$, $J_{48} = 0.6$, Н-4); 8.65 (1H, д, $J_{5'6'} = 7.9$, Н-5'); 8.94 (1H, д, $J_{34} = 8.8$, 3-Н); 9.09 (1H, с, Н-2'). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1619 (C=O). Найдено, %: С 80.75;

H 6.41; N 8.13. C₂₃H₂₂N₂O. Вычислено, %: C 80.67; H 6.48; N 8.18.

1'-Бензил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-он (5e). А: выход 0.24 г (67%). Б: выход 0.34 г (93%), т. пл. 170–172 °С (из бензола). По данным [6], т. пл. 171–172 °С. Спектр ЯМР ¹H идентичен описанному в работе [6].

6'-Бром-1'-алкил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-онов 6a–с (общая методика). Смесь 1 ммоль соединения **3a–с**, 0.2 г (2.5 ммоль) безводного ацетата натрия и 0.8 г (5 ммоль) брома в 15 мл уксусной кислоты кипятят 5 ч. Реакционную смесь выливают в 50 мл воды и нейтрализуют 25% раствором аммиака до слабощелочной реакции. Далее экстрагируют бензолом (3 × 30 мл). Органический слой отделяют, сушат Na₂SO₄ и упаривают. Получают бежевые кристаллы.

6'-Бром-1'-метил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-он (6a). Выход 0.26 г (71%), т. пл. 230–231 °С (из спирта), по данным [1], т. пл. 230–231 °С. Спектр ЯМР ¹H идентичен описанному в работе [1].

6'-Бром-1'-этил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-он (6b). Выход 0.25 г (65%), т. пл. 206–207 °С (из спирта), по данным [1], т. пл. 206–207 °С. Спектр ЯМР ¹H идентичен описанному в работе [1].

6'-Бром-1'-бутил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил-4'-он (6c). Выход 0.3 г (74%), т. пл. 186–188 °С (из спирта), по данным [1], т. пл. 186–187 °С. Спектр ЯМР ¹H идентичен описанному в работе [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. В. Демидова, Н. Ц. Караиванов, В. И. Гончаров, А. В. Аксенов, *ХГС*, 1372 (2005).
2. В. А. Альфонсов, Л. И. Беленький, Н. Н. Власова, М. Г. Воронков, А. И. Гершеневич, Э. Н. Дерягина, В. Н. Дрозд, А. А. Дудинов, Е. Н. Караулова, В. И. Кнутов, Е. Н. Комарова, Е. С. Левченко, В. Е. Мазаев, Л. Н. Марковский, В. И. Неделькин, И. С. Низамов, Е. Н. Прилежаева, Б. В. Салов, Ф. М. Стоянович, Э. Р. Уждавини, В. А. Усов, В. Г. Харченко, С. Н. Чалая, Ю. Г. Шермолович, *Получение и свойства органических соединений серы*, Химия, Москва, 1998, с. 89.
3. Д. В. Моисеев, А. В. Аксенов, Ю. И. Смушкевич, *ХГС*, 512 (2000).
4. Д. В. Моисеев, А. В. Аксенов, *ХГС*, 276 (2002).
5. А. В. Аксенов, Д. В. Моисеев, И. В. Боровлев, О. Н. Надеин, *ХГС*, 1084 (2000).
6. О. Н. Надеин, А. В. Аксенов, *ХГС*, 942 (2001).

Ставропольский государственный университет,
Ставрополь 355009, Россия
e-mail: biochem-org@stavsu.ru

Поступило в редакцию 03.05.2004

^aСтавропольская государственная медицинская
академия, Ставрополь 355017, Россия
e-mail: sgma@statel.stavropol.ru