

Посвящается профессору С. Гроновицу  
в связи с 75-летием

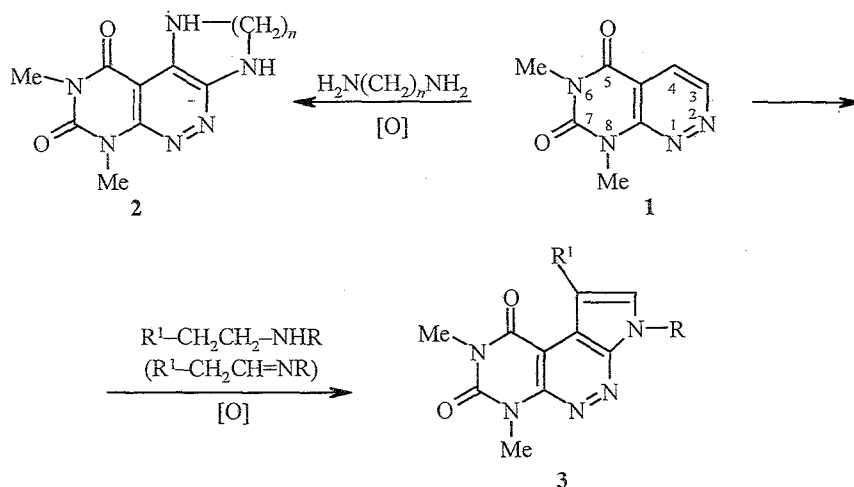
Н. А. Булчевская, А. В. Гулевская, А. Ф. Пожарский

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦИННОЛИНА, ЦИННОЛИН-N-ОКСИДОВ  
И ИХ ХЛОПРОИЗВОДНЫХ С АЛКИЛАМИНАМИ:  
ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ ВОДОРОДА  
В ЦИННОЛИНОВОМ РЯДУ**

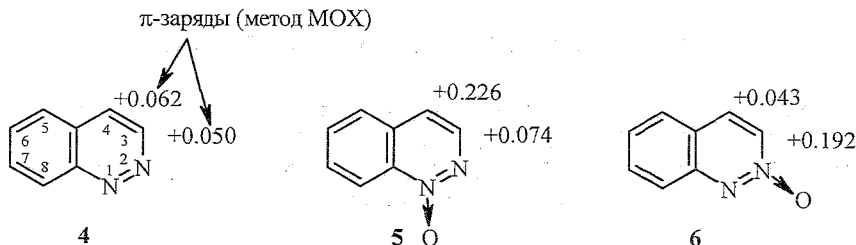
В отличие от циннолина и циннолин-N<sub>(1)</sub>-оксида, циннолин-N<sub>(2)</sub>-оксид реагирует с первичными и вторичными аминами при длительном нагревании или в присутствии окислителя с образованием 3-алкиламиноциннолинов.

**Ключевые слова:** 3-алкиламиноциннолины, 4-алкиламиноциннолины, 4-хлорциннолин-N<sub>(1)</sub>-оксид, 4-хлорциннолин-N<sub>(2)</sub>-оксид, циннолин, циннолин-N<sub>(1)</sub>-оксид, циннолин-N<sub>(2)</sub>-оксид, аминодегалогенирование, нуклеофильное замещение водорода, окислительное аминирование.

Недавно нами было найдено, что 6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дион (1) не только легко вступает в обычную для нейтральных диазинов реакцию окислительного моноаминирования [1], но и обладает беспрецедентной способностью к тандемным S<sub>N</sub><sup>H</sup> – S<sub>N</sub><sup>H</sup>-реакциям при действии бифункциональных нуклеофилов [2, 3]. Так, окислительное аминирование пиридазиноурацила 1 α,ω-диаминоалканами приводит к образованию полиядерных диаминов 2 [2], а его взаимодействие с ациклическими диалкиламинами или алифатическими альдимидами в присутствии окислителя сопровождается аннелированием пиррольного ядра к исходной гетероциклической системе и образованием соединений 3 [3].



Представлялось интересным распространить эти превращения на другие субстраты, обладающие подобно молекуле **1** двумя вициально расположенными электронодефицитными атомами углерода в ядре пиридазина. В настоящей работе в качестве таких субстратов были исследованы простейший из конденсированных пиридазинов – циннолин **4**, а также его N<sub>(1)</sub>- и N<sub>(2)</sub>-оксиды (**5** и **6**).



Исходные N-оксиды **5** и **6** были получены окислением циннолина надуксусной кислотой. Ранее сообщалось [4, 5], что в ходе этой реакции образуется смесь моно-N-оксидов **5** (т. пл. 110.5–111.5 °С) и **6** (т. пл. 125–126 °С), а также 1,2-диоксида циннолина с выходами 26, 49 и 0.3% соответственно. На основании сравнительного анализа спектров ЯМР <sup>1</sup>H циннолина и его N-оксидов (табл. 1) мы установили, что в работе [4] доминирующему продукту ошибочно приписана структура N<sub>(2)</sub>-оксида. Очевидно, что соседние с группой N→O протоны – H(3) в N<sub>(2)</sub>-оксиде **6** и H(8) в N<sub>(1)</sub>-оксиде **5** – должны испытывать ее экранирующий анизотропный эффект, приводящий к смещению соответствующих сигналов в сильное поле по сравнению со спектром циннолина (δ H(3) 9.28, δ H(8) 8.51 м. д.). В спектре N-оксида с т. пл. 125–126 °С сигнал H(8) (δ 7.90 м. д.) заметно смещен в сильное поле, что отвечает структуре **5**, а в спектре соединения с т. пл. 110–111 °С наибольшее смещение претерпевает сигнал H(3) (δ 8.28 м. д.), что соответствует структуре **6**. Именно N-оксид с т. пл. 110–111 °С мы использовали далее в качестве исходного вещества в синтезе 3-алкиламиноциннолинов.

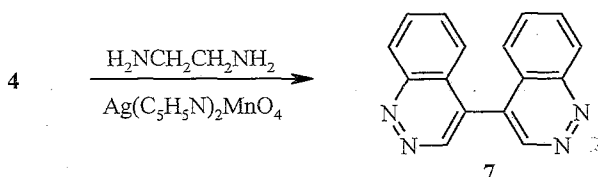
Таблица 1

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H циннолин-N-оксидов

Соединение	Химические сдвиги протонов (CDCl <sub>3</sub> ), δ, м. д. (J, Гц)			
	H(3), д	H(4)	H(5), H(6), H(7)	H(8)
<b>4</b>	9.28 (J <sub>34</sub> = 5.9)		7.70–7.86 (м)	8.51 (д, J <sub>78</sub> = 8.2)
<b>5</b>	8.16 (J <sub>34</sub> = 6.9)	7.96 (д, J <sub>34</sub> = 6.9)	7.57 (д. д., J <sub>56</sub> = 8.5; J <sub>67</sub> = 8.3) 7.74 (д, J <sub>36</sub> = 8.5) 7.77 (д. д., J <sub>67</sub> = 8.3; J <sub>78</sub> = 8.5)	7.90 (д, J <sub>78</sub> = 8.5)
<b>6</b>	8.28 (J <sub>34</sub> = 6.2)	7.41 (д, J <sub>34</sub> = 6.2)	7.70–7.85 (м)	8.64 (м)
Циннолин- N,N-диоксид	8.15 (J <sub>34</sub> = 7.3)	7.50 (д, J <sub>34</sub> = 7.3)	7.67–7.81 (м)	8.39 (д, J <sub>78</sub> = 8.7)

К нашему удивлению оказалось, что сведения о нуклеофильном замещении водорода в циннолине в литературе отсутствуют (см., например, обзоры [6, 7]).

Мы нашли, что, в отличие от большинства конденсированных и моноциклических диазинов [6, 8, 10] циннолин проявляет неожиданно низкую реакционную способность по отношению к аминам. Так, он не взаимодействует с амидом калия в системе  $\text{KNH}_2/\text{NH}_3/\text{KMnO}_4$  или с метил-, бензил- и циклогексиламинами в присутствии  $\text{Ag}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{MnO}_4$ . Реакция циннолина с избытком этилендиамина в присутствии окислителя при 20 °C протекает крайне медленно и спустя 5 дней приводит к образованию лишь 4,4'-бициннолила (7) с выходом 2.5%. Подобная димеризация, очевидно [11], является признаком образования *in situ* анион-радикалов субстрата. Причиной низкой активности циннолина в реакции окислительного аминирования может быть его пониженная  $\pi$ -дефицитность [12], сравнимая с пиридином, который также инертен к амид-иону и другим аминирующим агентам в этих условиях [13].



Введение N-оксидной функции в азиновое ядро, как известно, увеличивает его  $\pi$ -дефицитность и часто облегчает реакции нуклеофильного замещения [6, 12]. Действительно, по данным квантово-химических расчетов (метод МОХ), положительные  $\pi$ -заряды на атомах С(3) и С(4) в циннолин- $\text{N}_{(1)}$ - и - $\text{N}_{(2)}$ -оксидах (5 и 6) выше, чем в молекуле 4. Поэтому, несмотря на сообщение о том, что циннолин- $\text{N}_{(2)}$ -оксид 6 при действии фенолмагнийбромидом образует смесь продуктов разрушения гетерокольца [14], мы изучили взаимодействие соединений 5 и 6 с алкиламинами, рассчитывая, что реакция с более мягкими нуклеофилами будет протекать селективно.

Мы установили, что  $\text{N}_{(2)}$ -оксид 6 реагирует с избытком первичных и вторичных аминов при длительном нагревании (25–100 ч), образуя с выходом 26–98% 3-аминоциннолины 8a–d (схема 1). Наименьшие выходы соответствуют более объемным аминам. При использовании бензил- и циклогексиламинов, а также этилендиамина образуется сложная смесь продуктов, которые не удалось разделить и идентифицировать.

Согласно квантово-химическим расчетам, в молекуле  $\text{N}_{(2)}$ -оксида 6 (в отличие от самого циннолина) наибольший положительный  $\pi$ -заряд сосредоточен на атоме С(3), который и подвергается атаке нуклеофила. Этот вывод основан на сравнении соединений 8 с 4-алкиламиноциннолинами 10 (табл. 2), полученными нами аминодегалогенированием 4-хлорциннолина (9). Так, 4-аминопроизводные 10 бесцветны ( $\lambda_{\text{max}}$  349–370 нм), в то время как 3-аминоциннолины 8 — вещества ярко-желтого цвета ( $\lambda_{\text{max}}$  400–417 нм). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 10 сигнал протона Н(3) расположен при  $\delta$  8.5–8.9 м. д., а сигнал протона Н(4) 3-аминопроизводных 8 смещен на ~1 м. д. в сильное поле ( $\delta$  7.6–7.9 м. д.). Сигналы

## Спектральные характеристики соединений 8, 10, 13 и 14

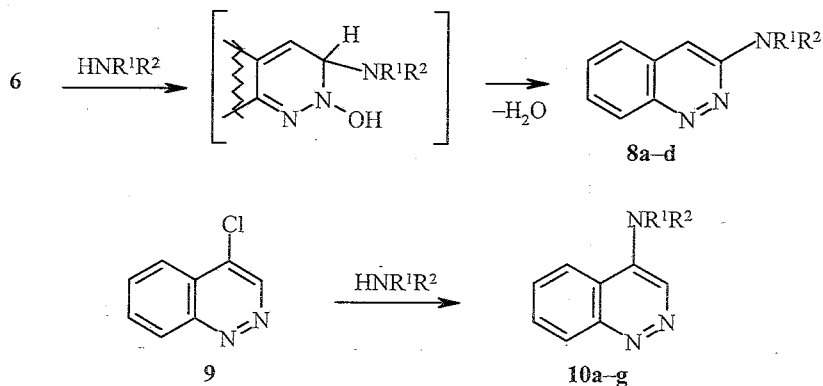
Со- еди- нение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$			Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)*						УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg $\epsilon$ )	
	Коль- цо	С-Н аром.	N-H	H(3), с	H(5)	H(6)	H(7)	H(8)	NH, уш. с		R
8a	1572, 1599, 1626	3075	3168	—	8.20 (д, $J_{56} =$ $= 8.0$ )	7.66–7.80 (м)		8.63 (д, $J_{78} = 8.7$ )	6.40	1.03 (3H, т, $J = 7.4$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.82 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.38 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )	281 (3.83), 408 (4.12)
8b	1575, 1610, 1630	3083	3200	—	7.95 (д, $J_{56} =$ $= 7.8$ )	7.65–7.77 (м)		8.69 (д, $J_{78} = 8.9$ )	5.20	1.38 (6H, д, $J = 6.3$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.87 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )	277 (3.65), 410 (4.10)
8c	1526, 1580, 1606	—	—	—	8.22 (д, $J_{56} =$ $= 8.6$ )	7.64–7.74 (м)		8.72 (д, $J_{78} = 8.8$ )	—	2.07 (4H, т, $J = 6.5$ , $\beta\text{-CH}_2$ пирролидино); 3.68 (4H, т, $J = 6.5$ , $\alpha\text{-CH}_2$ пирролидино)	276 (3.83), 416 (4.22)
8d	1530, 1590, 1602	—	—	—	7.98 (м)	7.71–7.75 (м)		8.68 (м)	—	1.72 (2H, м, $\gamma\text{-CH}_2$ пиперидино); 1.84 (4H, м, $\beta\text{-CH}_2$ пиперидино); 3.16 (4H, м, $\alpha\text{-CH}_2$ пиперидино)	301 (3.62), 400 (3.92)
10a	1553, 1600, 1646	3100	3220	8.65	7.83 (д, $J_{56} =$ $= 8.4$ )	7.54 (д. д, $J_{56} = 8.4$ , $J_{67} = 8.1$ )	7.70 (д. д, $J_{67} = 8.1$ , $J_{78} = 8.5$ )	8.27 (д, $J_{78} = 8.5$ )	5.53	1.04 (3H, т, $J = 7.4$ , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.77 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.38 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )	234 (4.05), 351 (4.14)
10b	1550, 1600, 1646	3072, 3100	3229	8.65	7.82 (д, $J_{56} =$ $= 8.4$ )	7.55 (д. д, $J_{56} = 8.4$ , $J_{67} = 7.9$ )	7.71 (д. д, $J_{67} = 7.9$ , $J_{78} = 8.4$ )	8.28 (д, $J_{78} = 8.4$ )	5.26	1.39 (6H, м, $3\text{CH}_2$ , $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ); 1.81 (2H, м, $\text{CH}_2$ , $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ); 2.16 (2H, м, $\text{CH}_2$ , $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ); 3.61 (1H, м, $\text{CH}$ , $\text{C}_6\text{H}_{11}$ )	351 (4.01)
10c	1540, 1590, 1630	3119	3250	8.67	7.84 (д, $J_{56} =$ $= 8.4$ )	7.57 (д. д, $J_{56} = 8.4$ , $J_{67} = 8.2$ )	7.73 (д. д, $J_{67} = 8.2$ , $J_{78} = 8.4$ )	8.32 (д, $J_{78} = 8.4$ )	5.70	4.60 (2H, д, $J = 3.6$ , $\text{NHCH}_2$ ); 7.33–7.39 (5H, м, Ph)	347 (4.13)

10d	1513, 1553, 1606	-	-	8.51	8.17 (д, $J_{56} =$ $= 8.6$ )	7.43 (д. д, $J_{56} = 8.6,$ $J_{67} = 8.2$ )	7.65 (д. д, $J_{67} = 8.2,$ $J_{78} = 8.6$ )	8.25 (д, $J_{78} = 8.6$ )	-	2.06 (4H, т, $J = 6.45$ , $\beta$ -CH <sub>2</sub> пирролидино); 3.78 (4H, т, $J = 6.45$ , $\alpha$ -CH <sub>2</sub> пирролидино)	363 (3.20)
10e	1535, 1580, 1633	-	-	8.84	7.89 (д, $J_{56} =$ $= 8.5$ )	7.60 (д. д, $J_{56} = 8.5,$ $J_{67} = 8.3$ )	7.72 (д. д, $J_{67} = 8.3,$ $J_{78} = 8.5$ )	8.39 (д, $J_{78} = 8.5$ )	-	1.74 (2H, м, $\gamma$ -CH <sub>2</sub> пиперидино); 1.83 (4H, м, $\beta$ -CH <sub>2</sub> пиперидино); 3.33 (4H, м, $\alpha$ -CH <sub>2</sub> пиперидино)	328 (3.79), 370 (3.95)
10f	1533, 1580, 1635	-	-	8.88	7.95 (д, $J_{56} =$ $= 8.2$ )	7.65 (д. д, $J_{56} = 8.2,$ $J_{67} = 7.9$ )	7.76 (д. д, $J_{67} = 7.9,$ $J_{78} = 8.4$ )	8.45 (д, $J_{78} = 8.4$ )	-	3.35 (4H, т, $J = 4.2$ , N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3.97 (4H, т, $J = 4.2$ , O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )	328 (3.87), 363 (3.89)
10g	1550, 1600, 1646	3100	3200-3400	8.76	8.13 (д, $J_{56} =$ $= 8.5$ )	7.66 (д. д, $J_{56} = 8.5,$ $J_{67} = 8.4$ )	7.79 (д. д, $J_{67} = 8.4,$ $J_{78} = 8.5$ )	8.37 (д, $J_{78} = 8.5$ )	8.25	3.13 (2H, т, $J = 6.3$ , CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); 3.67 (2H, т, $J = 6.3$ , CH <sub>2</sub> NH); 7.80-8.10 (уш. с, NH <sub>2</sub> )	353 (3.90)
10h	1530, 1565, 1616	3105	3220, 3345	8.62	8.05 (д, $J_{56} =$ $= 8.6$ )	7.59 (д. д, $J_{56} = 8.6,$ $J_{67} = 8.5$ )	7.78 (д. д, $J_{67} = 8.5,$ $J_{78} = 8.6$ )	8.24 (д, $J_{78} = 8.6$ )	7.43	-	350 (4.02)
13a	1540, 1600	-	3100-3400	7.77	8.46 (м)	7.84-7.88 (м)		8.46 (м)	8.18	3.14 (2H, м, CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); 3.60 (2H, м, CH <sub>2</sub> NH); 7.56 (уш. с, NH <sub>2</sub> )	-
13b	1565, 1606	-	3100-3400	7.81	7.60 (д, $J_{56} =$ $= 8.4$ )	7.49 (д. д, $J_{56} = 8.4,$ $J_{67} = 7.4$ )	7.72 (д. д, $J_{67} = 7.4,$ $J_{78} = 8.4$ )	8.28 (д, $J_{78} = 8.4$ )	7.90-8.20	1.93 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.90 (2H, т, $J = 6.8$ , CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); 3.40 (2H, т, $J = 6.8$ , CH <sub>2</sub> NH)	-
14a	1525, 1625	-	3100-3400	7.88	7.62 (д, $J_{56} =$ $= 7.9$ )	7.50 (д. д, $J_{56} = 7.9,$ $J_{67} = 7.2$ )	7.74 (д. д, $J_{67} = 7.2,$ $J_{78} = 8.0$ )	8.28 (д, $J_{78} = 8.0$ )	8.02	3.07 (2H, т, $J = 6.1$ , CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); 3.61 (2H, т, $J = 6.1$ , CH <sub>2</sub> NH)	-
14b	1535, 1605	-	3100-3400	7.80	7.60 (д, $J_{56} =$ $= 8.4$ )	7.50 (д. д, $J_{56} = 8.4,$ $J_{67} = 7.8$ )	7.73 (д. д, $J_{67} = 7.8,$ $J_{78} = 8.2$ )	8.23 (д, $J_{78} = 8.2$ )	8.00	1.92 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.90 (2H, т, $J = 7.2$ , CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ); 3.38 (2H, т, $J = 7.2$ , CH <sub>2</sub> NH)	-

\* Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 8a - 7.60 (H(4), с); 8b - 7.63 (H(4), с); 8c - 7.61 (H(4), с); 8d - 7.87 (H(4), с).

NH-протонов 3-алкиламиногрупп несколько дезэкранированы гетероатомом, и проявляются в более слабом поле ( $\delta$  5.2–6.5 м. д.) по сравнению с сигналами аналогичных протонов 4-алкиламинопроизводных **10** ( $\delta$  5.3–5.7 м. д.).

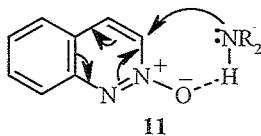
Схема 1



**8 a**  $\text{NHR}^1\text{R}^2 = \text{NHPt}$ , **b**  $\text{NHR}^1\text{R}^2 = \text{NHPt-i}$ , **c**  $\text{NHR}^1\text{R}^2 =$  пирролидино,  
**d**  $\text{NHR}^1\text{R}^2 =$  пиперидино; **10 a**  $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NHPt}$ , **b**  $\text{NR}^1\text{R}^2 =$  циклогексиламино, **c**  $\text{NR}^1\text{R}^2 =$   
 $= \text{NHCH}_2\text{Ph}$ , **d**  $\text{NR}^1\text{R}^2 =$  пирролидино, **e**  $\text{NR}^1\text{R}^2 =$  пиперидино, **f**  $\text{NR}^1\text{R}^2 =$  морфолино,  
**g**  $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

Как известно [6, 15], при добавлении окислителя реакции азин-N-оксидов с аминами заметно ускоряются, при этом возможно образование аминопроизводных как с сохраненной N-оксидной функцией, так и без нее. Взаимодействие  $\text{N}_{(2)}$ -оксида циннолина с пропиламино и пирролидино в присутствии  $\text{Ag}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{MnO}_4$  действительно протекает в более мягких условиях (20 °C), но приводит исключительно к дезоксидированным 3-аминоциннолинам **8a,c** с выходом 60 и 95% соответственно.

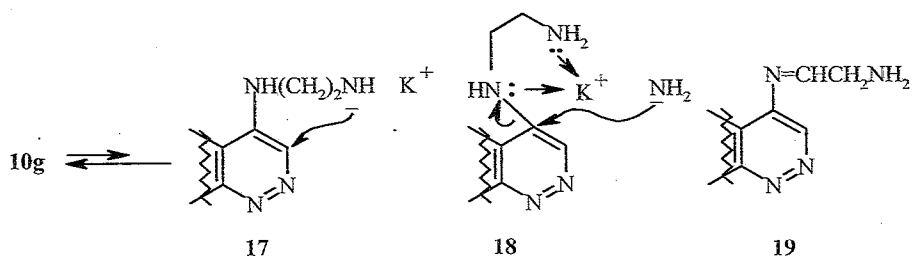
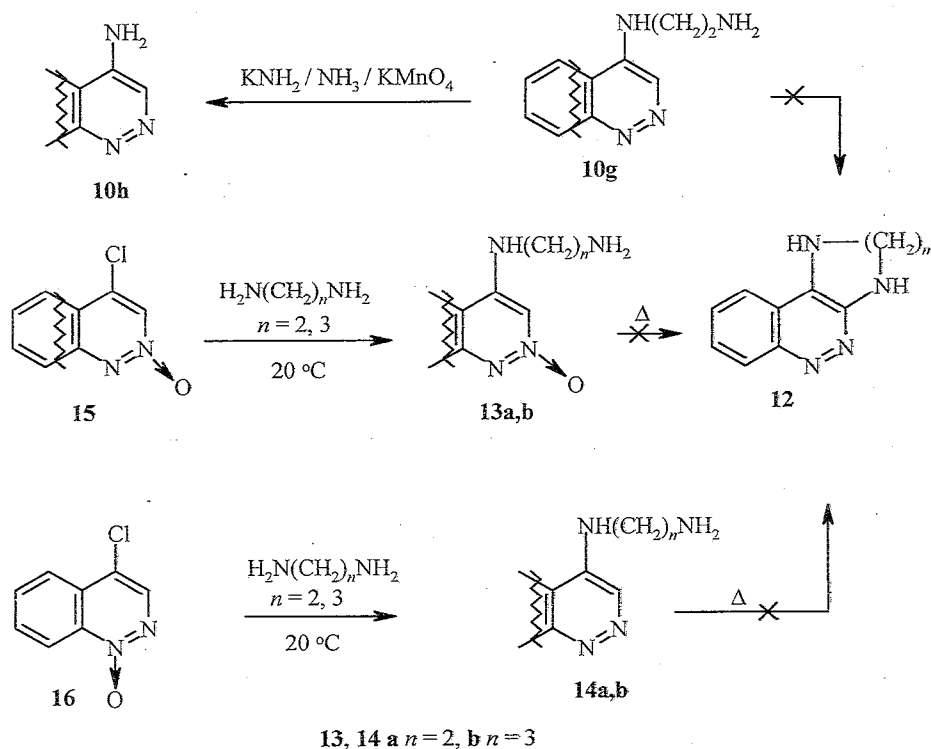
В отличие от соединения **6**  $\text{N}_{(1)}$ -оксид циннолина **5** не реагирует с алкиламинами при нагревании или в присутствии окислителя. Возможно, в случае  $\text{N}_{(2)}$ -оксида имеет место дополнительная активация субстрата в переходном комплексе типа **11**, что облегчает нуклеофильную атаку положения 3.



Поскольку нам не удалось осуществить тандемные  $S_N^H - S_N^H$ -превращения в циннолине и его N-оксидах, мы попытались синтезировать полиядерные системы типа **12** исходя из 4-( $\beta$ -аминоэтиламино)циннолина **10g** и N-оксидов **13**, **14** (последние получали по схеме 2 из хлоридов **15** и **16**). Амин **10g** подвергали действию амида калия и  $\text{KMnO}_4$  в жидком аммиаке. Мы предполагали, что в этих условиях возможно образование равновесных количеств N-аниона **17**, который будет претерпевать внутримолекулярное аминирование. Но вместо ожидаемого пиперазиноциннолина (**12**,  $n = 2$ ) с выходом 6.5% был выделен лишь 4-аминоциннолин (**10h**).

Возможно, в ходе реакции диаминоэтиленовый заместитель координирует амид калия, содействуя тем самым атаке амид-иона по атому С(4) через переходный комплекс 18. Но более вероятным кажется окисление исходного амина 10g до имина 19, гидролиз которого и приводит к 10h. Попытки превратить N-оксиды 13, 14 в циклические амины 12 путем многочасового нагревания в ДМСО (100 ч, 90–100 °С) или избытке  $\alpha,\omega$ -диаминоалкана были безуспешными, исходное вещество оставалось неизменным.

Схема 2



Итак, в отличие от пиридазиноурацила 1, циннолин 4 и его N<sub>(1)</sub>-оксид 5 не вступают в реакцию окислительного аминирования и тандемные превращения S<sub>N</sub><sup>H</sup>-S<sub>N</sub><sup>H</sup>-типа. Реакция прямого алкиламинирования характерна лишь для циннолин-N<sub>(2)</sub>-оксида 6 и представляет собой первый пример нуклеофильного замещения водорода в циннолиновом ряду.

Условия аминирования соединений 6 и 9, физико-химические характеристики соединений 8,10,13,14

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R <sub>f</sub> продукта	Условия реакции (метод А)			Выход, %
		С	Н	Ν			Амин	V, мл	Время, ч	
8a	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	<u>70.8</u>	<u>7.2</u>	<u>22.3</u>	182–184	0.1	PrNH <sub>2</sub>	2	25.5	53
		70.6	6.9	22.5						
8b	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	<u>70.4</u>	<u>7.3</u>	<u>22.7</u>	208–210	0.1	<i>i</i> -PrNH <sub>2</sub>	6	100	26
		70.6	6.9	22.5						
8c	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	<u>72.3</u>	<u>6.6</u>	<u>21.2</u>	178–180	0.15	Пирролидин	2	60	98
		72.4	6.6	21.1						
8d	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub>	<u>73.1</u>	<u>6.8</u>	<u>20.0</u>	125–127	0.25	Пиперидин	13	100	70
		73.2	7.0	19.8						
10a	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	<u>70.7</u>	<u>6.7</u>	<u>22.6</u>	158–160	0.1	PrNH <sub>2</sub>	2	24	69
		70.6	6.9	22.5						
10b	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub>	<u>74.1</u>	<u>7.3</u>	<u>18.6</u>	160–162	0.11	Циклогексиламин	5	144	60
		74.0	7.5	18.5						
10c	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	<u>76.8</u>	<u>5.4</u>	<u>17.7</u>	193–195	0.2	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4	144	57
		76.6	5.6	17.9						
10d	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>	<u>72.6</u>	<u>6.3</u>	<u>21.3</u>	166–168	0.23	Пирролидин	3	0.01	96
		72.4	6.6	21.1						
10e	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub>	<u>73.4</u>	<u>7.1</u>	<u>20.0</u>	134–136	0.2	Пиперидин	2	0.08	90
		73.2	7.0	19.8						
10f	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	<u>66.7</u>	<u>6.2</u>	<u>19.3</u>	140–142	0.15	Морфолин	2	24	75
		67.0	6.0	19.5						
10g	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>	<u>63.7</u>	<u>6.5</u>	<u>29.6</u>	260 (разл.)	0.05	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2.5	24	53
		63.8	6.4	29.8						
10h	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub>	<u>66.3</u>	<u>5.0</u>	<u>29.2</u>	210 (разл.)	0.15	KNH <sub>2</sub>		5	6.5
		66.2	4.8	29.0						
13a	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	<u>58.6</u>	<u>5.7</u>	<u>27.3</u>	252–254 (разл.)	0.1	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2	168	95
		58.8	5.9	27.4						
13b	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	<u>59.8</u>	<u>6.2</u>	<u>25.2</u>	>250 (разл.)	0.1	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	4	168	94
		60.0	6.4	25.7						
14a	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	<u>58.7</u>	<u>5.4</u>	<u>27.6</u>	258–260 (разл.)	0.01	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2	24	89
		58.8	5.9	27.4						
14b	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	<u>60.2</u>	<u>6.5</u>	<u>25.6</u>	275–277 (разл.)	0.01	NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		24	90
		60.5	6.4	25.7						



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получали на спектрометре Bruker-250 (250 МГц), УФ спектры – на спектрофотометре Spesord M-40 в этаноле, ИК спектры – на спектрометре Spesord IR-71 в вазелиновом масле. Хроматографию проводили на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  IV–V ст. акт. по Брокману. Температуры плавления измеряли в стеклянных капиллярах на приборе ПТП и не корректировали.

Физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений представлены в табл. 2, 3.

**4,4'-Бицинолил (7).** К охлажденному до  $10^\circ\text{C}$  раствору 0.38 г (3 ммоль) соединения 4 в 5 мл этилендиамина добавляют небольшими порциями 0.38 г (1 ммоль) окислителя  $\text{Ag}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{MnO}_4$ . Реакционную смесь выдерживают 5 сут при  $20^\circ\text{C}$  и упаривают досуха. Остаток экстрагируют 15 мл хлороформа, экстракт концентрируют до объема  $\sim 3$  мл и пропускают через колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , элюент  $\text{CHCl}_3$ . Вначале собирают бесцветную фракцию с  $R_f$  0.32, содержащую исходное соединение 4, затем – фракцию желтого цвета с  $R_f$  0.12. После упаривания растворителя остаток обрабатывают диэтиловым эфиром, при этом продукт реакции кристаллизуется. Выход 0.019 г (2.5%). Соединение 7 – светло-желтые кристаллы с т. пл.  $235\text{--}236^\circ\text{C}$ , что соответствует данным [16]. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 258 (100)  $[\text{M}]^+$ , 229 (12)  $[\text{M}-1-\text{N}_2]^+$ , 215 (3), 200 (81)  $[\text{M}-2-2\text{N}_2]^+$ , 176 (18), 150 (15), 126 (12), 100 (13), 86 (8), 75 (18), 62 (12), 50 (34), 39 (23), 26 (3). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 9.35 (2H, с, 2H(3)); 8.74 (2H, д,  $J_{78} = 8.6$ , 2H(8)); 7.95 (2H, д, д,  $J_{67} = 8.5$ ,  $J_{78} = 8.6$ , 2H(7)); 7.72 (2H, д, д,  $J_{56} = 8.5$ ,  $J_{67} = 8.5$ , 2H(6)); 7.47 (2H, д,  $J_{56} = 8.5$ , 2H(5)). Найдено, %: С 74.6; Н 3.7; N 21.6.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4$ . Вычислено, %: С 74.4; Н 3.9; N 21.7.

**3-Алкиламиноцинолины (8a–d)** (общая методика). А. Раствор 0.1 г (0.6 ммоль) соединения 6 в алкилаmine кипятят в течение времени, указанного в табл. 3. Ярко-желтый раствор упаривают досуха. Остаток растворяют в минимальном количестве  $\text{CHCl}_3$  и хроматографируют на колонке с  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , элюент  $\text{CHCl}_3$  (в случае соединения 8c – смесь  $\text{CHCl}_3\text{--Et}_2\text{O}$ , 10:1). Вначале собирают фракцию с  $R_f$  0.3, содержащую исходное соединение 6, затем – ярко-желтую фракцию соответствующего аминцинолина 8 ( $R_f$  см. в табл. 3). После перекристаллизации из бензола (8c – из петролейного эфира) получают ярко-желтые кристаллы соединений 8a–d.

Б. К охлажденному до  $10^\circ\text{C}$  раствору 0.1 г (0.7 ммоль) соединения 6 в 2–5 мл соответствующего алкиламина добавляют маленькими порциями 0.42 г (1.1 ммоль)  $\text{Ag}(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2\text{MnO}_4$ . Реакционную смесь выдерживают 10 сут при  $20^\circ\text{C}$  (в случае 8a – 20 сут) и упаривают досуха. Остаток экстрагируют 10 мл  $\text{CHCl}_3$ . Экстракт концентрируют до объема  $\sim 3$  мл и хроматографируют на колонке с  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , элюент  $\text{CHCl}_3$ . Собирают ярко-желтую фракцию с  $R_f$ , указанным в табл. 3. В случае 8a вначале отделяют непрореагировавшее исходное вещество ( $R_f$  0.3). Продукт перекристаллизовывают из бензола. Выход 8a – 60, 8c – 95%.

**4-Алкиламиноцинолины (10a–g)** (общая методика). Раствор 0.17 г (1 ммоль) соединения 9 в алкилаmine выдерживают при  $20^\circ\text{C}$  в течение времени, указанного в табл. 3, затем упаривают досуха. Остаток обрабатывают 10 мл воды, нейтрализуют  $\text{NH}_4\text{OH}$  и вновь упаривают. Продукт перекристаллизовывают из бензола (10e, f – из петролейного эфира, 10g отмывают от примесей в кипящем метаноле до белого цвета). Амин 10b перед перекристаллизацией хроматографируют на колонке с  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , элюент  $\text{CHCl}_3$  ( $R_f$  см. в табл. 3). Соединения 10a–g – бесцветные или светло-желтые кристаллы.

**4-Аминоцинолин (10h).** К раствору 0.156 г (4 ммоль) калия в 30 мл жидкого аммиака при  $-60^\circ\text{C}$  добавляют 0.2 г (1 ммоль) соединения 10g. Через 10 мин к ярко-желтому раствору добавляют 0.158 г (1 ммоль)  $\text{KMnO}_4$ . Смесь перемешивают 5 ч, постепенно поднимая температуру до  $20^\circ\text{C}$ . Аммиак упаривают. Остаток экстрагируют 20 мл метанола. Экстракт концентрируют до объема 5 мл и хроматографируют на колонке с  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , элюент  $\text{CHCl}_3$ . Отбирают фракцию с  $R_f$ , указанным в табл. 3. Соединение 10h – кристальные кристаллы с т. пл.  $210^\circ\text{C}$  (разл.), что соответствует данным [17].

**4-( $\omega$ -Аминоалкиламино)цинолин- $\text{N}_{(2)}$ -оксиды (13a, b).** Раствор 0.2 г (1 ммоль) соединения 15 [18] в 2–4 мл соответствующего диаминоалкана выдерживают 7 сут при  $20^\circ\text{C}$ , затем упаривают досуха. Остаток растворяют в 5 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  и хроматографируют на

колонке с  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , элюируют смесью  $\text{CHCl}_3$ – $\text{CH}_3\text{OH}$ , 1:1. Собирают ярко-желтую фракцию продукта ( $R_f$  см. в табл. 3). Соединения **13a,b** – ярко-желтые кристаллы.

**4-( $\omega$ -Аминоалкиламино)цинолин- $N_{(1)}$ -оксиды (**14a,b**). Раствор 0.1 г (0.5 ммоль) соединения **16** [18] в 2–3 мл соответствующего диаминоалкана выдерживают 1 сут при 20 °С, затем упаривают досуха. Остаток отмывают от примесей кипящим метанолом до белого цвета. Соединения **14a,b** – бесцветные кристаллы.**

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 01-03-32338).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Гулевская, Д. В. Беседин, А. Ф. Пожарский, *Изв. АН, Сер. хим.*, **6**, 1161 (1999).
2. D. V. Besedin, A. V. Gulevskaia, A. F. Pozharskii, *Mendeleev Commun.*, 150 (2000).
3. A. V. Gulevskaia, D. V. Besedin, A. F. Pozharskii, Z. A. Starikova, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5981 (2001).
4. M. Ogata, H. Kano, K. Tori, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 1123 (1962).
5. I. Suzuki, M. Nakadate, T. Nakashima, N. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2899 (1966).
6. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. Van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Acad. Press, San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto, 1994.
7. А. Ф. Пожарский, А. В. Гулевская, *XГС*, 1611 (2001).
8. Х. ван дер Плас, *XГС*, 1011 (1987).
9. H. Van der Plas, M. Wozniak, *Croat. Chem. Acta*, **59**, 33 (1986) (Engl. Trans.).
10. А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, В. Н. Доронькин, *Успехи химии*, **47**, 1933 (1978).
11. М. Ф. Будька, П. Б. Терентьев, А. Н. Кост, *XГС*, **11**, 1554 (1977).
12. A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., Elsevier, Amsterdam, 2000.
13. J. A. Zoltewicz, L. S. Helmick, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 682 (1972).
14. I. Hiroshi, T. Tahashi, N. Toshiko, O. Genzo, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1497 (1970).
15. A. Rykowski, H. C. Van der Plas, *Synthesis*, **9**, 884 (1985).
16. D. Bhattacharjee, F. D. Popp, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1211 (1980).
17. R. N. Castle, D. B. Cox, J. F. Suttle, *J. Am. Pharmac. Assoc. Scient., Ed.*, **48**, 135 (1959).
18. I. Suzuki, T. Nakashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 619 (1964)

Ростовский государственный университет,  
Ростов-на-Дону 344090, Россия  
e-mail: AGulevskaia@chimfak.rsu.ru

Поступило в редакцию 13.07.2001  
После доработки 10.04.2002