

Посвящается профессору С. Гроновицу
в связи с 75-летием

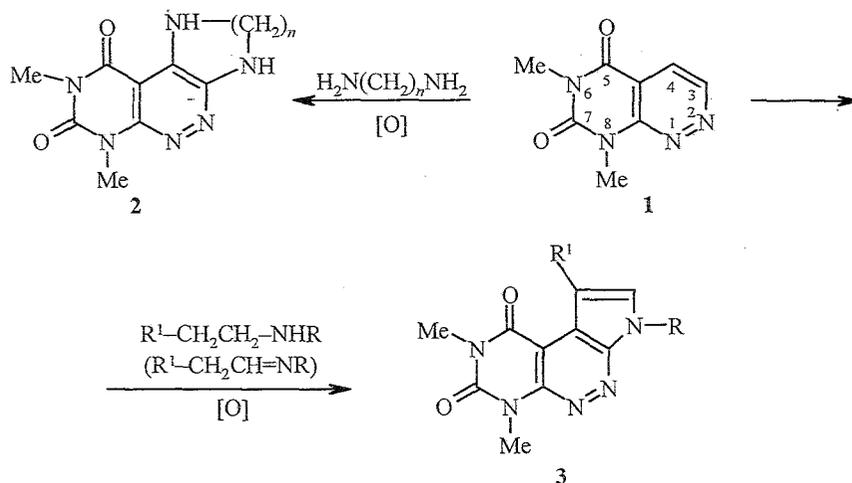
Н. А. Булчевская, А. В. Гулевская, А. Ф. Пожарский

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

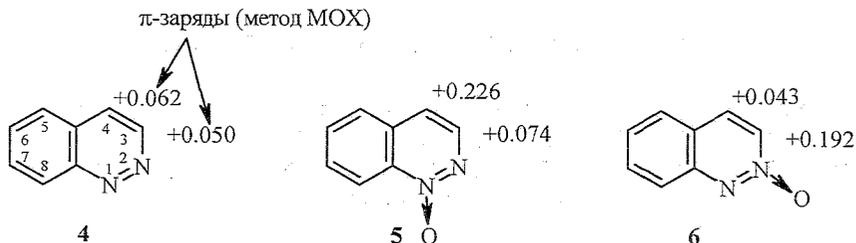
В отличие от циннолина и циннолин-N₍₁₎-оксида, циннолин-N₍₂₎-оксид реагирует с первичными и вторичными аминами при длительном нагревании или в присутствии окислителя с образованием 3-алкиламиноциннолинов.

Ключевые слова: 3-алкиламиноциннолины, 4-алкиламиноциннолины, 4-хлорциннолин-N₍₁₎-оксид, 4-хлорциннолин-N₍₂₎-оксид, циннолин, циннолин-N₍₁₎-оксид, циннолин-N₍₂₎-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_N^H – S_N^H-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₍₁₎- и N₍₂₎-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 ¹H циннолина и его N-оксидов (табл. 1) мы установили, что в работе [4] доминирующему продукту ошибочно приписана структура N₍₂₎-оксида. Очевидно, что соседние с группой N→O протоны – H(3) в N₍₂₎-оксиде **6** и H(8) в N₍₁₎-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.

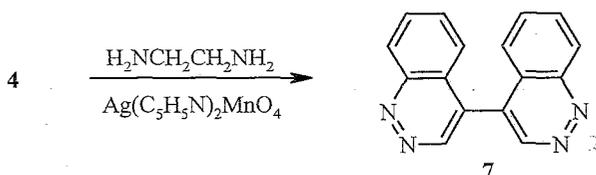
Таблица 1

Спектры ЯМР ¹H циннолин-N-оксидов

Соединение	Химические сдвиги протонов (CDCl ₃), δ, м. д. (J, Гц)			
	H(3), д	H(4)	H(5), H(6), H(7)	H(8)
4	9.28 (J ₃₄ = 5.9)		7.70–7.86 (м)	8.51 (д, J ₇₈ = 8.2)
5	8.16 (J ₃₄ = 6.9)	7.96 (д, J ₃₄ = 6.9)	7.57 (д. д., J ₅₆ = 8.5; J ₆₇ = 8.3) 7.74 (д, J ₃₆ = 8.5) 7.77 (д. д., J ₆₇ = 8.3; J ₇₈ = 8.5)	7.90 (д, J ₇₈ = 8.5)
6	8.28 (J ₃₄ = 6.2)	7.41 (д, J ₃₄ = 6.2)	7.70–7.85 (м)	8.64 (м)
Циннолин- N,N-диоксид	8.15 (J ₃₄ = 7.3)	7.50 (д, J ₃₄ = 7.3)	7.67–7.81 (м)	8.39 (д, J ₇₈ = 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 π -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 π -дефицитность и часто облегчает реакции нуклеофильного замещения [6, 12]. Действительно, по данным квантово-химических расчетов (метод МОХ), положительные π -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 π -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 (λ_{max} 349–370 нм), в то время как 3-аминоциннолины 8 — вещества ярко-желтого цвета (λ_{max} 400–417 нм). В спектрах ЯМР ^1H соединений 10 сигнал протона Н(3) расположен при δ 8.5–8.9 м. д., а сигнал протона Н(4) 3-аминопроизводных 8 смещен на ~1 м. д. в сильное поле (δ 7.6–7.9 м. д.). Сигналы

Спектральные характеристики соединений 8, 10, 13 и 14

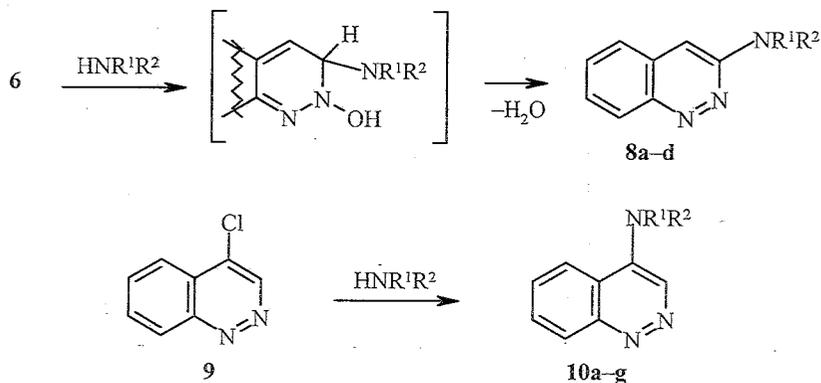
Со- еди- нение	ИК спектр, ν , см^{-1}			Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц)*						УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ)	
	Коль- цо	С-Н аром.	N-H	H(3), с	H(5)	H(6)	H(7)	H(8)	NH, уш. с		R
8a	1572, 1599, 1626	3075	3168	—	8.20 (д, $J_{56} =$ $= 8.0$)	7.66–7.80 (м)		8.63 (д, $J_{78} = 8.7$)	6.40	1.03 (3H, 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, 3CH_2 , C_6H_{11}); 1.81 (2H, м, CH_2 , C_6H_{11}); 2.16 (2H, м, CH_2 , C_6H_{11}); 3.61 (1H, м, CH , C_6H_{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, $J = 3.6$, 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, $J = 6.45$, β -CH ₂ пирролидино); 3.78 (4H, т, $J = 6.45$, α -CH ₂ 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, γ -CH ₂ пиперидино); 1.83 (4H, м, β -CH ₂ пиперидино); 3.33 (4H, м, α -CH ₂ 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 ₂) ₂); 3.97 (4H, т, $J = 4.2$, O(CH ₂) ₂)	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 ₂ NH ₂); 3.67 (2H, т, $J = 6.3$, CH ₂ NH); 7.80-8.10 (уш. с, NH ₂)	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 ₂ NH ₂); 3.60 (2H, м, CH ₂ NH); 7.56 (уш. с, NH ₂)	-
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 ₂ CH ₂ CH ₂); 2.90 (2H, т, $J = 6.8$, CH ₂ NH ₂); 3.40 (2H, т, $J = 6.8$, CH ₂ 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 ₂ NH ₂); 3.61 (2H, т, $J = 6.1$, CH ₂ 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 ₂ CH ₂ CH ₂); 2.90 (2H, т, $J = 7.2$, CH ₂ NH ₂); 3.38 (2H, т, $J = 7.2$, CH ₂ NH)	-

* Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , 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 (δ 5.2–6.5 м. д.) по сравнению с сигналами аналогичных протонов 4-алкиламинопроизводных **10** (δ 5.3–5.7 м. д.).

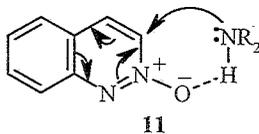
Схема 1



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.

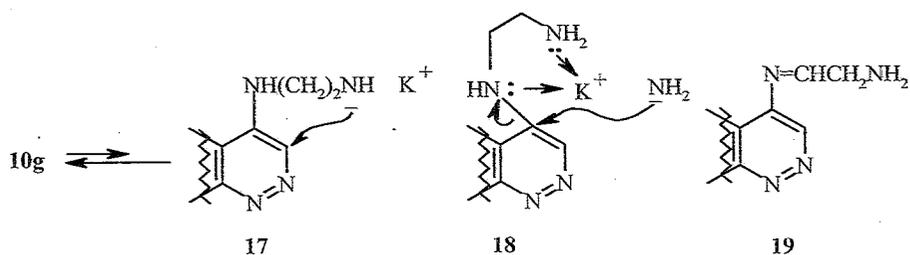
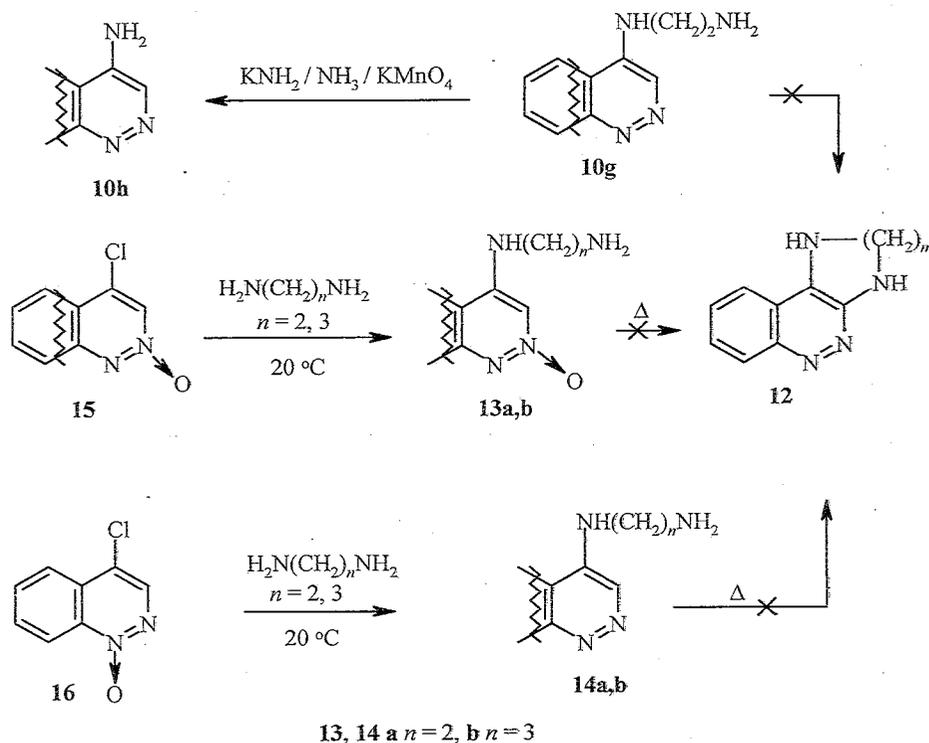
В отличие от соединения **6** $\text{N}_{(1)}$ -оксид циннолина **5** не реагирует с алкиламинами при нагревании или в присутствии окислителя. Возможно, в случае $\text{N}_{(2)}$ -оксида имеет место дополнительная активация субстрата в переходном комплексе типа **11**, что облегчает нуклеофильную атаку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

Схема 2



Итак, в отличие от пиридазиноурацила 1, циннолин 4 и его N₍₁₎-оксид 5 не вступают в реакцию окислительного аминирования и тандемные превращения S_N^H-S_N^H-типа. Реакция прямого алкиламинирования характерна лишь для циннолин-N₍₂₎-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 _f продукта	Условия реакции (метод А)			Выход, %
		С	Н	Н			Амин	V, мл	Время, ч	
8a	C ₁₁ H ₁₃ N ₃	<u>70.8</u>	<u>7.2</u>	<u>22.3</u>	182–184	0.1	PrNH ₂	2	25.5	53
		70.6	6.9	22.5						
8b	C ₁₁ H ₁₃ N ₃	<u>70.4</u>	<u>7.3</u>	<u>22.7</u>	208–210	0.1	<i>i</i> -PrNH ₂	6	100	26
		70.6	6.9	22.5						
8c	C ₁₂ H ₁₃ N ₃	<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 ₁₃ H ₁₅ N ₃	<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 ₁₁ H ₁₃ N ₃	<u>70.7</u>	<u>6.7</u>	<u>22.6</u>	158–160	0.1	PrNH ₂	2	24	69
		70.6	6.9	22.5						
10b	C ₁₄ H ₁₇ N ₃	<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 ₁₅ H ₁₃ N ₃	<u>76.8</u>	<u>5.4</u>	<u>17.7</u>	193–195	0.2	PhCH ₂ NH ₂	4	144	57
		76.6	5.6	17.9						
10d	C ₁₂ H ₁₃ N ₃	<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 ₁₃ H ₁₅ N ₃	<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 ₁₂ H ₁₃ N ₃ 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 ₁₀ H ₁₂ N ₄	<u>63.7</u>	<u>6.5</u>	<u>29.6</u>	260 (разл.)	0.05	NH ₂ (CH ₂) ₂ NH ₂	2.5	24	53
		63.8	6.4	29.8						
10h	C ₈ H ₇ N ₃	<u>66.3</u>	<u>5.0</u>	<u>29.2</u>	210 (разл.)	0.15	KNH ₂		5	6.5
		66.2	4.8	29.0						
13a	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O	<u>58.6</u>	<u>5.7</u>	<u>27.3</u>	252–254 (разл.)	0.1	NH ₂ (CH ₂) ₂ NH ₂	2	168	95
		58.8	5.9	27.4						
13b	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O	<u>59.8</u>	<u>6.2</u>	<u>25.2</u>	>250 (разл.)	0.1	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂	4	168	94
		60.0	6.4	25.7						
14a	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O	<u>58.7</u>	<u>5.4</u>	<u>27.6</u>	258–260 (разл.)	0.01	NH ₂ (CH ₂) ₂ NH ₂	2	24	89
		58.8	5.9	27.4						
14b	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O	<u>60.2</u>	<u>6.5</u>	<u>25.6</u>	275–277 (разл.)	0.01	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂		24	90
		60.5	6.4	25.7						

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H 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 Al_2O_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'-Бициннолил (7). К охлажденному до 10°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°C и упаривают досуха. Остаток экстрагируют 15 мл хлороформа, экстракт концентрируют до объема ~ 3 мл и пропускают через колонку с Al_2O_3 , элюент 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 ^1H (CDCl_3), δ , 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-Алкиламиноциннолины (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 CHCl_3 и хроматографируют на колонке с Al_2O_3 , элюент 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°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°C (в случае **8a** – 20 сут) и упаривают досуха. Остаток экстрагируют 10 мл CHCl_3 . Экстракт концентрируют до объема ~ 3 мл и хроматографируют на колонке с Al_2O_3 , элюент 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-Алкиламиноциннолины (10a-g) (общая методика). Раствор 0.17 г (1 ммоль) соединения **9** в алкилаmine выдерживают при 20°C в течение времени, указанного в табл. 3, затем упаривают досуха. Остаток обрабатывают 10 мл воды, нейтрализуют NH_4OH 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 Al_2O_3 , элюент CHCl_3 (R_f см. в табл. 3). Соединения **10a-g** – бесцветные или светло-желтые кристаллы.

4-Аминоциннолин (10h). К раствору 0.156 г (4 ммоль) калия в 30 мл жидкого аммиака при -60°C добавляют 0.2 г (1 ммоль) соединения **10g**. Через 10 мин к ярко-желтому раствору добавляют 0.158 г (1 ммоль) KMnO_4 . Смесь перемешивают 5 ч, постепенно поднимая температуру до 20°C . Аммиак упаривают. Остаток экстрагируют 20 мл метанола. Экстракт концентрируют до объема 5 мл и хроматографируют на колонке с Al_2O_3 , элюент CHCl_3 . Отбирают фракцию с R_f , указанным в табл. 3. Соединение **10h** – кристальные кристаллы с т. пл. 210°C (разл.), что соответствует данным [17].

4-(ω -Аминоалкиламино)циннолин- $\text{N}_{(2)}$ -оксиды (13a,b). Раствор 0.2 г (1 ммоль) соединения **15** [18] в 2–4 мл соответствующего диаминоалкана выдерживают 7 сут при 20°C , затем упаривают досуха. Остаток растворяют в 5 мл CH_3OH и хроматографируют на

колонке с Al_2O_3 , элюируют смесью $CHCl_3-CH_3OH$, 1:1. Собирают ярко-желтую фракцию продукта (R_f см. в табл. 3). Соединения **13a,b** – ярко-желтые кристаллы.

4-(ω-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, *ХГС*, 1611 (2001).
8. X. ван дер Плас, *ХГС*, 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, *ХГС*, **11**, 1554 (1977).
12. A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2nd 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