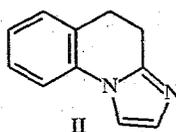
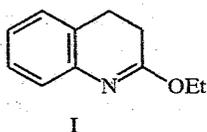


К. Г. Назаренко, А. М. Демченко, В. А. Ковтуненко

2-ЭТОКСИ-3,4-ДИГИДРОХИНОЛИН В СИНТЕЗЕ
ПРОИЗВОДНЫХ 4,5-ДИГИДРОИМИДАЗО[1,2-*a*]ХИНОЛИНА

Исследована реакция аминирования 2-этоксигидрохинолина фенацетил-аммониевыми солями. Продуктами данной реакции являются гидрохлориды 2-фенацетиламино-3,4-дигидрохинолина, превращающиеся при их кипячении в водном растворе в присутствии каталитических количеств HCl в 1-арил-4,5-дигидроимидазо[1,2-*a*]хинолины.

Продолжая исследования гетероциклизаций на основе лактимных эфиров [1, 2], предлагаем способ получения производных 4,5-дигидроимидазо[1,2-*a*]хинолина (II) на основе 2-этоксигидрохинолина (I).

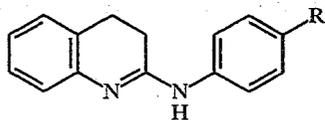


Производные гетероциклической системы 4,5-дигидроимидазо[1,2-*a*]хинолина изучены недостаточно. В литературе имеется единственный пример получения 1-амино-2-карбамоил-3,4-дигидроимидазо[1,2-*a*]хинолина конденсацией I с α -амино- α -цианоацетамидом [3]. Несколько 2-замещенных 3,4-дигидроимидазо[1,2-*a*]хинолинов получено на основе реакции Кренке [4, 5].

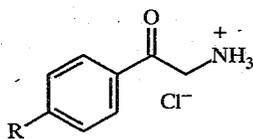
Нами изучено аминирование эфира I с помощью ариламинов (*n*-броманилин, *n*-анизидин) и фенацетиламмониевых солей IVa—в. В первом случае при кипячении смеси ариламинов с дигидрохинолином I в толуоле с высоким выходом получены не известные ранее 2-ариламино-3,4-дигидрохинолины IIIa,б. Строение хинолинов IIIa,б однозначно доказано на основе их ИК и ПМР спектров.

Конденсация эфира I с солями IVa—в при небольшом избытке первого гладко протекает в спиртовом растворе с образованием в течение 0,5 ч кристаллических солеобразных продуктов. Данные элементного анализа этих солей свидетельствуют, что реагент и субстрат прореагировали в эквимолярном соотношении. Известно [2], что в подобной реакции солей IVa—в с *O*-метилвалеролактимом в большинстве случаев замещение метоксигруппы на остаток аминокетона сопровождается дальнейшим внутримолекулярным присоединением группы NH по связи C=O с образованием производных 5-гидроксиимидазолина. В связи с этим в нашем случае возник вопрос о выборе для полученных солей структуры Va—в (как продукта нуклеофильного замещения) или VI (как продукта замещения и последующей циклизации).

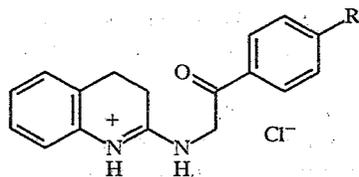
Выводы о строении синтезированных соединений были сделаны на основе совместного анализа ИК, УФ, а также ЯМР ^1H и ^{13}C спектров. Так, в ИК спектрах твердых солей в области 1600...1700 идентифицируются две полосы: при 1680 полоса, отвечающая $\nu_{\text{C=O}}$, и полоса $\nu_{\text{C=N}}$ вблизи 1660 cm^{-1} . Присутствие группы C=O в структуре полученных солей (растворы в ДМСО- D_6) подтверждается наличием в спектре ЯМР ^{13}C сигнала при 192 м. д., принадлежащего ядрам карбонильного атома углерода. Протонам



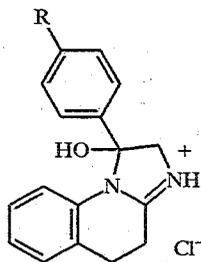
IIIa, 6



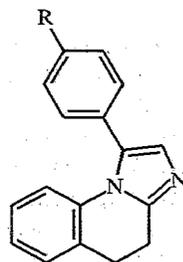
IVa-b



Va-b



VI



VIIб, в

III—V, VII a R = Br; б R = OCH₃; в R = H

метиленовой группы фенацильного остатка в спектрах ЯМР ¹H отвечает синглет в области 5,3 м. д. Метиленовые группы дигидрохинолина в ЯМР ¹H спектрах проявляются в виде одного уширенного синглета при 3,17 м. д. На основе этих данных полученным соединениям была приписана структура гидрохлоридов 2-фенациламино-3,4-дигидрохинолина Va—в. В случае альтернативной структуры VI протонам метиленовой группы, входившим в структуру фенацильного остатка, должна была отвечать АВ-система диастереотопных протонов с КССВ не менее 12 Гц [2], а в спектре ЯМР ¹³C должен проявляться характерный сигнал четвертичного атома углерода при 92 м. д. [6]. УФ спектры солей Va—в также свидетельствуют в пользу их открытой структуры. На это указывает наличие интенсивных полос в области 264...282 нм ($\epsilon = 4,4$), которые мы относим к поглощению бензоильного хромофора [7].

Ранее отмечалось [2, 8], что соли, подобные Va—в, полученные из О-метилбутиролактама и О-метилвалеролактама, самопроизвольно циклизируются с образованием гидроксимидазолинов при попытке их превращения в свободные основания. В нашем же случае обработка щелочью солей Va—в приводит к образованию маслянистых, не поддающихся очистке и идентификации продуктов. Об их структуре мы можем судить только по тем изменениям, которые наблюдались в спектре УФ солей Va—в при добавлении в кювету с исследуемым раствором капли спиртовой щелочи. При этом полоса поглощения бензоильного хромофора не претерпевает практически никаких изменений. Суммируя полученные данные, можно сделать вывод, что продукты конденсации I с IVa—в как в кристаллическом состоянии, так и в растворе существуют исключительно в виде солей амидинов Va—в. Равновесие в растворе соответствующих им оснований, в пределах чувствительности используемых методов, также полностью сдвинуто в сторону ациклической амидиновой структуры.

Продолжительное кипячение солей IIIб,в в воде в присутствии каталитических количеств HCl сопровождается гетероциклизацией с образованием 1-замещенных 4,5-дигидроимидазо[1,2-а]хинолинов VIIб,в, предположительно через структуры типа VI. Строение полученных соединений подтверждается спектрами ПМР, в которых присутствуют два массива протонсодержащих групп: два близкорасположенных триплета от гидрированной хинолиновой части трицикла в области 3,30...3,45 и сложный мультиплет ароматических протонов (7,15...7,80), от которого отделен 9-Н сигнал (6,96 м. д.) за счет экранирования арильным заместителем при C(1).

ИК спектры соединений VIIб,в содержат набор колебаний кольцевой системы, часть которых, судя по литературным данным [9], можно отнести к колебаниям имидазольного фрагмента молекулы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры полученных соединений зарегистрированы на приборе Spereord IR-75 в таблетках КВг. Спектры ПМР измерены на приборе Bruker WR-100 с рабочей частотой 100,13 МГц, а спектры ЯМР ^{13}C — на спектрометре Gemini-200 с рабочей частотой 50,4 МГц. В качестве внутреннего стандарта использован ТМС. УФ спектры сняты для $5 \cdot 10^{-5}$ М растворов веществ в метаноле на приборе Spereord UV-vis.

2-(4'-Бромфениламино)-3,4-дигидрохинолин (IIIa). Раствор 10,5 г (60 ммоль) I и 8,6 г (50 ммоль) *n*-броманилина в 75 мл ксилола кипятят 12 ч, охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из смеси бензол—гексан. Выход 10,5 г (70%). $T_{\text{пл}}$ 166...167 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 8,40 (1H, с, NH); 7,43...6,58 (8H, м, аром.); 2,96...2,52 м. д. (4H, м, 3- и 4- CH_2). ИК спектр: 3180 (NH); 3080, 2980, 2920 (CH); 1650 cm^{-1} (N=C—N). Найдено, %: N 9,21. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$. Вычислено, %: N 9,30.

2-(4'-Метоксифениламино)-3,4-дигидрохинолин (IIIб) получен аналогично IIIa с выходом 73%. $T_{\text{пл}}$ 183...184 °С (из бензола). Спектр ПМР (CDCl_3): 6,97 (1H, с, NH); 7,1...6,52 (8H, м, аром.); 3,81 (3H, с, OCH_3); 2,95...2,54 м. д. (4H, м, 3- и 4- CH_2). ИК спектр: 3200 (NH); 3080, 3000, 2920 (CH); 1640 cm^{-1} (N=C—N). Найдено, %: N 11,3. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: N 11,1.

Гидрохлорид 2-(4'-бромфенациламино)-3,4-дигидрохинолина (IVa). В 100 мл метанола кипятят 3,85 г (22 ммоль) эфира Ia и 5,01 г (20 ммоль) IVa 0,5 ч. Полученный раствор охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, очищают перекристаллизацией из метанола. Выход 5,69 г (75%). $T_{\text{пл}}$ 249 °С. Спектр ПМР (CF_3COOD): 10,0 (1H, с, NH); 8,57 (1H, т, NH); 8,04 и 7,92 (4H, д, д, 4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7,33 (4H, с, хинолина); 5,42 (2H, д, CH_2CO); 3,17 м. д. (4H, уш. с, CH_2CH_2). ИК спектр: 3050 (NH); 1690 (C=O); 1660 cm^{-1} (C=N). УФ спектр ($\text{lg } \epsilon$): 205,6 (4,47); 264,3 нм (4,44). Найдено, %: N 7,56. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: N 7,37.

Гидрохлорид 2-(4'-метоксифенациламино)-3,4-дигидрохинолина (Vб) получен аналогично Va с выходом 97%. $T_{\text{пл}}$ 216 °С (метанол). Спектр ПМР (CF_3COOD): 8,14 и 7,12 (4H, д, д, 4- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 7,31 (4H, с, хинолина); 5,33 (2H, д, CH_2CO); 3,16 м. д. (4H, уш. с, CH_2CH_2). ИК спектр: 3330 (NH); 1680 (C=O); 1665 cm^{-1} . УФ спектр ($\text{lg } \epsilon$): 204,6 (4,34); 282,2 нм (4,44). Найдено, %: N 8,74. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: N 8,47.

Гидрохлорид 2-фенациламино-3,4-дигидрохинолина (Vв) получен аналогично Va,б. Выход 65%. $T_{\text{пл}}$ 225 °С (метанол). Спектр ПМР (CF_3COOD): 9,90 (1H, с, NH); 8,61 (1H, т, NH); 7,32...8,14 (9H, м, аром.); 5,41 (2H, с, CH_2CO); 3,17 м. д. (4H, уш. с, CH_2CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6): 191,74 (C=O); 162,99 (2-C); 50,13 ($\text{CH}_2\text{C=O}$); 25,82 (3-C); 22,27 (4-C); 117,83; 124,98; 125,29; 127,60; 128,24; 128,31; 128,91; 134,16; 134,55 м. д. УФ спектр ($\text{lg } \epsilon$): 205 (4,53); 255,6 нм (4,34). Найдено, %: N 9,54. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: N 9,32.

1-(4'-Метоксифенил)-4,5-дигидроимидазо[1,2-*a*]хинолин (VIIб). Кипятят 1,9 г Vб в 100 мл воды в присутствии 2 мл концентрированной HCl 4 ч. Раствор охлаждают, добавляют 10 мл 50% K_2CO_3 . Выпавший осадок отделяют, высушивают в вакууме. Очищают перекристаллизацией из смеси гексан—этилацетат. Выход 1,38 г (87%). $T_{\text{пл}}$ 149 °С. Спектр ПМР (CF_3COOD): 7,58...7,00 (9H, м, аром.); 4,09 (3H, с, OCH_3); 3,33 м. д. (4H, м, CH_2CH_2). ИК спектр: 1460, 1555 cm^{-1} (имидазол). УФ спектр ($\text{lg } \epsilon$): 209,4 (4,61); 249,9 нм (4,22). Найдено, %: N 10,1. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: N 10,2.

Гидрохлорид 1-фенил-4,5-дигидроимидазо[1,2-*a*]хинолина (VIIв). К 3,2 г (10,6 ммоль) Vв добавляют 100 мл воды и 5 мл концентрированной HCl. Полученную смесь кипятят до образования прозрачного раствора (4 ч). Раствор упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из пропанола-2. Выход 2,65 г (88%). $T_{\text{пл}}$ 198 °С. Спектр ПМР (CF_3COOD): 7,70...6,96 (10H, м, аром.); 3,46 (2H, т, 5- CH_2), 3,29 м. д. Спектр ЯМР ^{13}C (CF_3COOD): 23,35 (5-C); 26,21 (4-C); 133,89 (9a-C); 148,5 (3a-C); 135,67; 133,66; 132,89; 131,34; 131,22; 130,69; 129,84; 129,83; 122,69; 122,20; 118,88; 118,44; 110,93 м. д. ИК спектр: 1480, 1600 cm^{-1} (имидазол). УФ спектр ($\text{lg } \epsilon$): 207,1 (4,53); 254,4 нм (4,06). Найдено, %: N 10,1. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: N 9,91.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демченко А. М., Синченко В. Г., Проданчук Н. Г., Ковтуненко В. А., Патратий В. К., Тылтин А. К., Бабичев Ф. С. // Хим.-фарм. ж. — 1987. — № 11. — С. 1335.
2. Ковтуненко В. А., Назаренко К. Г., Демченко А. М., Корнилов М. Ю. // Укр. хим. ж. — 1996. — Т. 62. — С. 111.
3. Habermalz U., Reinshagen B., Kroehnke F. // Chem. Ber. — 1975. — Bd 108. — S. 984.
4. Cookson R. F., Novotnik D. P., Parfitt R. T., Airey J. E., Kende A. S. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1976. — N 2. — P. 201.
5. Пятин Б. М., Граник В. Г., Глушков Р. Т. // Хим.-фарм. ж. — 1970. — № 12. — С. 22.
6. Назаренко К. Г., Ковтуненко В. А., Демченко А. М., Корнилов М. Ю. // Укр. хим. ж. — 1996. — Т. 62. — С. 42.
7. Шрайнер Р., Фьюзон Р., Кертин Д., Моррил Т. // Идентификация органических соединений. — М.: Мир, 1983. — С. 386.
8. Claxton G. P., Grisar J. M., Wiech N. L. // J. Med. Chem. — 1974. — Vol. 17. — P. 364.
9. Garfinkel D., Edsall J. T. // J. Amer. Chem. Soc. — 1958. — Vol. 80. — P. 3807.

Черниговский педагогический институт
им. Т. Г. Шевченко,
Чернигов 250038

Поступило в редакцию 20.12.96