

*Посвящается выдающемуся химику-гетероциклисту  
профессору Хенку ван дер Пласу  
по случаю его 80-летия с благодарностью*

**О. Н. Буров, А. В. Гулевская\*, А. Ф. Пожарский**

**ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ АЛКИЛАМИНИРОВАНИЕ  
2-МЕТИЛЦИННОЛИН-3(2Н)-ОНА:  
НЕОЖИДАННОЕ ДЕЗАЛКИЛИРОВАНИЕ ВХОДЯЩЕЙ  
АЛКИЛАМИНОГРУППЫ**

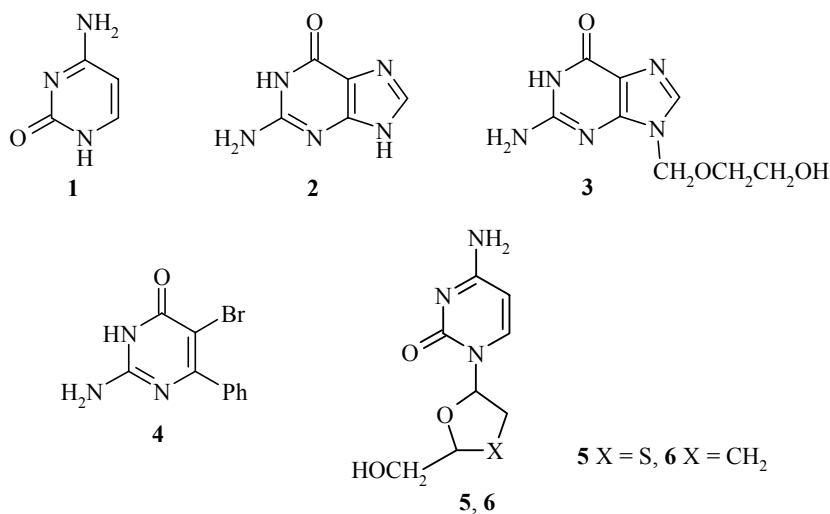
Окислительное алкиламинирование 2-метилциннолин-3(2Н)-она вторичными алкиламинами в присутствии  $\text{KMnO}_4$  приводит к гладкому образованию ожидаемых 4-алкиламино-2-метилциннолин-3(2Н)-онов. Аналогичная реакция с первичными алкиламинами в зависимости от температуры сопровождается частичным или полным N-дезалкилированием входящей алкиламиногруппы.

**Ключевые слова:** 4-алкиламино-2-метилциннолин-3(2Н)-оны, 2-метилциннолин-3(2Н)-он, нуклеофильное ароматическое замещение водорода, окислительное алкиламинирование.

Аминоазины – важный класс биомолекул, среди которых азотистые основания нуклеиновых кислот цитозин **1** и гуанин **2** (схема 1). Соединения этого ряда обладают разнообразной фармакологической активностью: антиаритмической, гипотензивной, антитромботической и т. д. [1–10].

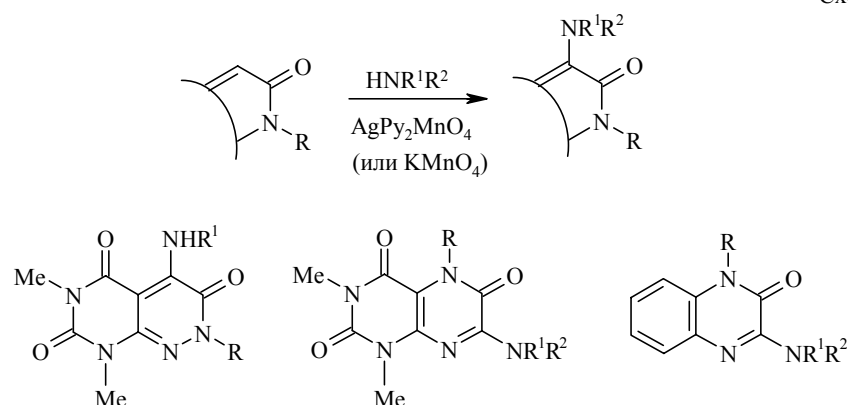
Некоторые аминокзины введены в медицинскую практику, например, противовирусный препарат ацикловир **3**, иммуномодулятор бропиримин **4**, а также используемые при лечении ВИЧ-инфекции ламивудин **5** и зальцитабин **6** [11]. Уникальные свойства аминокзинов (склонность к образованию водородных связей, комплексообразованию, самоорганизации) во многом связаны с наличием в их составе амидного фрагмента и внешней аминокзиновой группы.

Схема 1



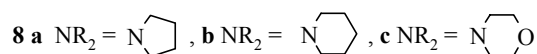
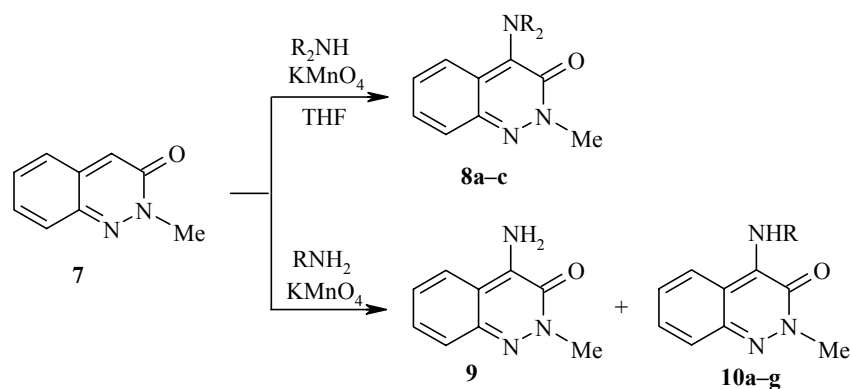
Известные методы получения amino- и алкиламиноазинов основаны преимущественно на реакциях циклизации и нуклеофильного замещения хорошо уходящих групп (Hal, RS, CN, SCN) в азинонах (см. подробную сводку данных в [12]). Многие из них отличаются трудоемкостью и низкой селективностью. Недавно мы показали, что в случае конденсированных азинов хорошей альтернативой этим методам может быть окислительное алкиламинирование [12]. Диазины, конденсированные с урацильным ядром, и хиноксалин-2(1H)-он легко аминируются в системе алкиламин / окислитель в *орто*-положение к амидному карбонилу, как показано на схеме 2. В настоящей работе представлены результаты окислительного алкиламинирования 2-метилциннолин-3(2H)-она (7), демонстрирующие новые аспекты данной реакции.

Схема 2



Мы нашли, что при обработке циннолона 7 вторичными алкиламинами (пирролидином, пиперидином или морфолином) и  $\text{KMnO}_4$  в среде тетрагидрофурана (20 °C, 15 ч) с умеренным выходом образуются 4-алкиламинопроизводные 8a–c (схема 3, табл. 1).


Схема 3



10 a R = Et, b R = *n*-Pr, c R = *i*-Pr, d R = *n*-Bu, e R = *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, f R = PhCH<sub>2</sub>, g R = *t*-Bu

Т а б л и ц а 1

Взаимодействие 2-метилциннолин-3(2H)-она **7** с алкиламинами и  $\text{KMnO}_4$

Алкиламин	Продукт реакции*	Выход, %	Продукт реакции** (выход, %)
$(\text{CH}_2)_4\text{NH}$	<b>8a</b>	17	***
$(\text{CH}_2)_5\text{NH}$	<b>8b</b>	35	***
	<b>8c</b>	28	***
$\text{EtNH}_2$	***		<b>10a</b> (34) + <b>9</b> (16)
$n\text{-PrNH}_2$	<b>9</b>	41	<b>10b</b> (33) + <b>9</b> (13)
$i\text{-PrNH}_2$	***		<b>10c</b> (37) + <b>9</b> (16)
$n\text{-BuNH}_2$	<b>9</b>	37	<b>10d</b> (36) + <b>9</b> (15)
$\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	<b>9</b>	41	***
$\text{PhCH}_2\text{NH}_2$	<b>9</b>	59	***
$t\text{-BuNH}_2$	<b>10g</b>	6	***

\* 20 °C, 15 ч.

\*\* –12 °C, 6 ч.

\*\*\* Реакцию в указанных условиях не проводили.

Взаимодействие соединения **7** с бензиламином или циклогексиламином в тех же условиях протекает аномально, давая в качестве единственного продукта 4-амино-2-метилциннолин-3(2H)-он (**9**) с выходом 41–59%. При действии на циннолон **7** избытком пропиламина или бутиламина и  $\text{KMnO}_4$ , но в отсутствие ТГФ, также образуется исключительно амин **9** (37–41%). Понижение температуры реакции окислительного алкиламинирования до –12 °C позволяет получить желаемые 4-алкиламиноциннолины **10a–d** (33–37%), хотя и в этих условиях не удается избежать образования некоторого количества (13–16 %) 4-аминоциннолона **9**.

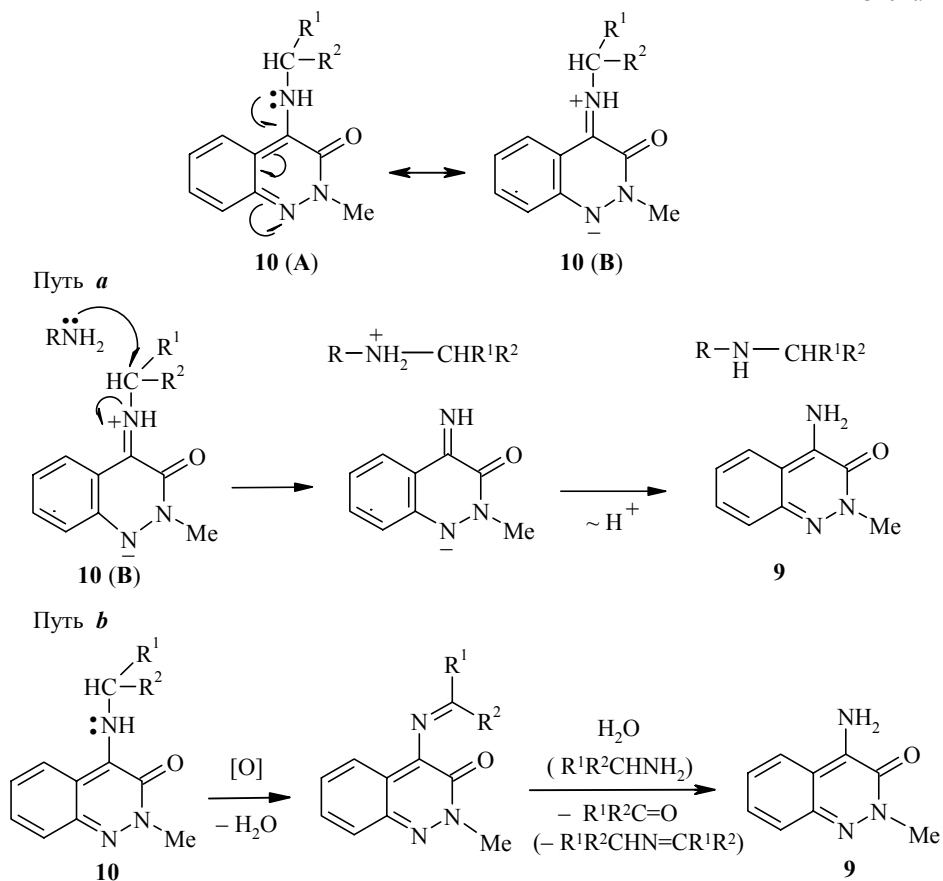
Последнее обстоятельство косвенно свидетельствует о том, что образование 4-аминоциннолона **9** – результат дезалкилирования 4-алкиламиноциннолинов **10**. Насколько нам известно, ранее о возможности подобных процессов в реакциях окислительного алкиламинирования аренов и гетаренов не сообщалось (см. обзор [13]). Ключевыми для понимания механизма дезалкилирования являются три вопроса:

1. Почему реакция характерна именно для 4-алкиламиноциннолонов ?
2. Почему она протекает лишь в случае первичных алкиламинов ?
3. Участвует ли в процессе дезалкилирования окислитель ?

Мы предположили, что склонность соединений **10** к дезалкилированию – следствие резонанса структур (A)  $\leftrightarrow$  (B), придающего им черты четвертичных аммониевых солей (схема 4). В этом случае дезалкилирование можно представить как результат нуклеофильной атаки на  $\alpha$ -углеродный атом алкиламиногруппы, где 4-амино-2-метилциннолин-3(2H)-он **9** выполняет функцию уходящей группы (путь *a*). Однако эта версия не нашла своего подтверждения: длительное перемешивание 4-этиламино-2-метилциннолин-3(2H)-она **10a** в пропилаmine при комнатной температуре не привело к образованию аминопроизводного **9**. Альтернативный

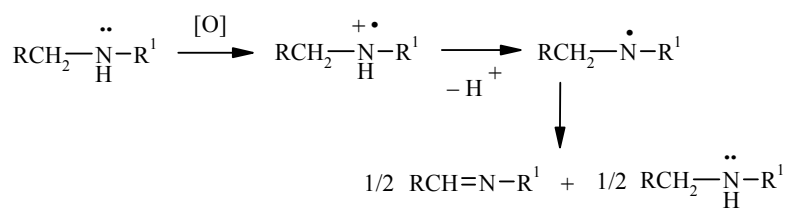
механизм – окисление 4-алкиламиноциннолонов **10** до соответствующих азометинов с последующим гидролизом или переаминированием (путь *b*). В его пользу свидетельствует тот факт, что добавление окислителя в раствор 4-этиламино-2-метилциннолин-3(2H)-она **10a** в пропилаmine ведет к полному дезалкилированию и образованию 4-аминоциннолона **9**.

Схема 4



Известно, что окисление аминов начинается с образования катион-радикала, который затем теряет протон (схема 5) [14, 15]. Диспропорционирование или дальнейшее окисление образующегося при этом радикала дает азометин.

Схема 5



Т а б л и ц а 2

Данные элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С
		С	Н	N	
<b>8a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	<u>67.96</u>	<u>6.43</u>	<u>18.49</u>	78–80
		68.10	6.59	18.33	
<b>8b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	<u>68.92</u>	<u>6.95</u>	<u>17.41</u>	89–91
		69.11	7.04	17.27	
<b>8c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>63.78</u>	<u>6.33</u>	<u>17.04</u>	106–108
		63.66	6.16	17.13	
<b>9</b>	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O	<u>61.52</u>	<u>5.25</u>	<u>24.15</u>	169–170
		61.70	5.18	23.99	
<b>10a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	<u>65.12</u>	<u>6.58</u>	<u>20.49</u>	78–80
		65.01	6.45	20.68	
<b>10b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	<u>66.51</u>	<u>7.14</u>	<u>19.17</u>	99–101
		66.34	6.96	19.34	
<b>10c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	<u>66.19</u>	<u>6.79</u>	<u>19.43</u>	103–104
		66.34	6.96	19.34	
<b>10d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	<u>67.65</u>	<u>7.23</u>	<u>18.02</u>	75–77
		67.51	7.41	18.17	
<b>10g</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	<u>67.38</u>	<u>7.59</u>	<u>18.34</u>	101–103
		67.51	7.41	18.17	

Следствием резонанса **10(A)** ↔ **10(B)** может быть существенное увеличение NH-кислотности, благодаря чему окислению подвергается не сама молекула **10**, а соответствующий анион. Это и объясняет наблюдаемую легкость дезалкилирования. Действительно, мы определили, что для 4-пропиламино-2-метилциннолин-3(2H)-она **10b** рKa 11.95 (EtOH – H<sub>2</sub>O, 1 : 1 по объему, титрование 0.1 н. водным раствором KOH, 20 °С). Очевидно, что при такой NH-кислотности равновесная концентрация N-аниона должна быть достаточной для протекания реакции в указанном направлении.

Подтверждением окислительного механизма дезалкилирования служит и тот факт, что реакция 2-метилциннолин-3(2H)-она **7** с *трет*-бутиламином и KMnO<sub>4</sub>, выполненная при комнатной температуре, дает с выходом 6% исключительно 4-*трет*-бутиламиноциннолон **10g**. Очевидно, соединение **10g** не может образовываться при окислении азометин и, следовательно, подвергаться дезалкилированию. Причина низкого выхода амина **10g** – плохая растворимость KMnO<sub>4</sub> в *трет*-бутилаmine. Использование в качестве окислителя хорошо растворимого в аминах AgMnO<sub>4</sub> позволяет получить 4-*трет*-бутиламино-2-метилциннолин-3(2H)-он **10g** с выходом 62%, при этом в реакционной смеси отсутствуют даже следы 4-аминоциннолона **9**. Взаимодействие 2-метилциннолин-3(2H)-она **7** с бутиламином и AgMnO<sub>4</sub> при 20 °С дает смесь аминопроизводных **10d** и **9** с выходами 45 и 33%, соответственно, т. е. в этом случае продукт дезалкилирования образуется даже в несколько большем количестве по сравнению с реакцией в присутствии KMnO<sub>4</sub>.

Структура полученных соединений подтверждена данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, УФ, масс-спектропии и элементного анализа (табл. 2–5).

Таблица 3

ИК и УФ спектры соединений 8–10

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg $\epsilon$ )
	C=O	N-H	
<b>8a</b>	1625	–	262 (3.95), 268 пл (3.39), 428 (3.64), 452 (3.60)
<b>8b</b>	1616	–	262 (4.05), 280 пл (3.84), 447 (3.94)
<b>8c</b>	1620	–	261 (4.04), 284 пл (3.81), 441 (3.88)
<b>9</b>	1596	3194, 3299, 3406, 3445	257 (4.47), 313 (3.02), 328 (2.88), 366 пл (3.71), 401 (3.88), 421 (3.86)
<b>10a</b>	1607	3258	258 (4.05), 318 (3.28), 333 (3.28), 364 пл (3.81), 401 (4.03), 422 (3.99)
<b>10b</b>	1603	3251	258 (4.41), 318 (3.42), 333 (3.42), 372 пл (3.88), 401 (4.15), 422 (4.12)
<b>10c</b>	1603	3253	262 (4.35), 318 (3.36), 333 (3.34), 372 пл (3.79), 402 (4.05), 423 (4.03)
<b>10d</b>	1609	3246	260 (4.37), 318 (3.37), 333 (3.35), 383 (3.88), 401 (4.09), 423 (4.06)
<b>10g</b>	1613	3272	270 (4.57), 325 (3.33), 405 (3.06), 425 (3.09)

Т а б л и ц а 4

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 8–10

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>8a</b>	1.93 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3.93 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 4.14 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 6.84 (1H, м, H-6); 7.07 (1H, м, H-7); 7.32 (1H, д, $J = 8.8$ , H-8); 7.67 (1H, д, $J = 9.2$ , H-5)
<b>8b</b>	1.60 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 3.58 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3.85 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 6.89 (1H, д. д. д, $J = 6.3$ , $J = 9.1$ , $J = 1.1$ , H-6); 7.00 (1H, д. д. д, $J = 6.3$ , $J = 9.1$ , $J = 1.1$ , H-7); 7.28 (1H, д. м, $J = 9.1$ , H-8); 7.36 (1H, д. м, $J = 9.1$ , H-5)
<b>8c</b>	3.66 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3.87 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 4.01 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 7.05 (1H, д. д. д, $J = 6.5$ , $J = 9.1$ , $J = 1.4$ , H-6); 7.13 (1H, д. д. д, $J = 6.5$ , $J = 8.8$ , $J = 1.4$ , H-7); 7.44 (1H, д. м, $J = 8.8$ , H-8); 7.49 (1H, д. м, $J = 8.8$ , H-5)
<b>9</b>	4.05 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 5.70 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 7.04 (1H, д. д. д, $J = 6.3$ , $J = 8.8$ , $J = 1.3$ , H-6); 7.18 (1H, д. д. д, $J = 6.3$ , $J = 9.2$ , $J = 1.3$ , H-7); 7.30 (1H, д. м, $J = 8.8$ , H-8); 7.42 (1H, д. м, $J = 8.8$ , H-5)
<b>10a</b>	1.41 (3H, т, $J = 7.2$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3.83 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3.99 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 6.62 (1H, уш. с, NH); 6.88 (1H, д. д. д, $J = 6.4$ , $J = 9.1$ , $J = 1.2$ , H-6); 7.11 (1H, д. д. д, $J = 6.4$ , $J = 9.1$ , $J = 1.2$ , H-7); 7.34 (1H, д. м, $J = 9.1$ , H-8); 7.76 (1H, д. м, $J = 9.1$ , H-5)
<b>10b</b>	1.06 (3H, т, $J = 7.4$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.81 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3.76 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4.01 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 6.70 (1H, уш. с, NH); 6.89 (1H, д. д. д, $J = 6.4$ , $J = 9.1$ , $J = 1.1$ , H-6); 7.12 (1H, д. д. д, $J = 6.4$ , $J = 9.1$ , $J = 1.1$ , H-7); 7.36 (1H, д. м, $J = 9.1$ , H-8); 7.78 (1H, д. м, $J = 9.1$ , H-5)
<b>10c</b>	1.39 (6H, д, $J = 6.1$ , CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 4.00 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 4.36 (2H, м, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 6.65 (1H, уш. с, NH); 6.92 (1H, м, H-6); 7.14 (1H, м, H-7); 7.36 (1H, д, $J = 9.0$ , H-8); 7.68 (1H, д, $J = 9.4$ , H-5)
<b>10d</b>	0.97 (3H, т, $J = 7.3$ , (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.50 (2H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.77 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3.79 (2H, м, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4.02 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 6.72 (1H, уш. с, NH); 6.91 (1H, д. д. д, $J = 6.4$ , $J = 9.1$ , $J = 1.1$ , H-6); 7.14 (1H, д. д. д, $J = 6.4$ , $J = 9.0$ , $J = 1.1$ , H-7); 7.37 (1H, д, $J = 8.9$ , H-8); 7.79 (1H, д, $J = 9.0$ , H-5)
<b>10g</b>	1.52 (9H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ); 4.01 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 6.76 (1H, уш. с, NH); 6.95 (1H, д. д. д, $J = 6.4$ , $J = 9.1$ , $J = 1.2$ , H-6); 7.11 (1H, д. д. д, $J = 6.4$ , $J = 9.1$ , $J = 1.1$ , H-7); 7.35 (1H, д, $J = 9.1$ , H-8); 7.72 (1H, д, $J = 9.1$ , H-5)

Т а б л и ц а 5

Масс-спектры соединений 8–10

Соединение	Масс-спектр, $m/z$ ( $I_{\text{отн}}$ , %)
<b>8a</b>	229 $[M]^+$ (10), 215 (5), 188 (9), 175 (18), 167 (13), 160 $[M-C_4H_7N]^+$ (28), 155 (9), 111 (5), 97 (12), 91 (5), 83 (16), 77 (6), 69 (31), 57 (58), 43 (100)
<b>8b</b>	243 $[M]^+$ (100), 228 (11), 215 $[M-CO]^+$ (10), 200 $[M-(CH_2)_2NH]^+$ (4), 175 (5), 160 $[M-C_5H_9N]^+$ (5), 147 (5), 132 (6), 102 (6), 89 (7), 84 (11), 76 (6), 55 (7), 41 (34)
<b>8c</b>	245 $[M]^+$ (39), 217 $[M-CO]^+$ (7), 202 (9), 186 (19), 174 (100), 160 $[M-C_4H_7ON]^+$ (49), 146 (33), 131 (29), 117 (25), 103 (34), 89 (48), 86 (25), 76 (26), 70 (18), 63 (26), 56 (15), 51 (20), 43 (59)
<b>9</b>	175 $[M]^+$ (100), 147 $[M-CO]^+$ (60), 132 (11), 128 (7), 118 (26), 104 (52), 91 (12), 77 (76), 65 (26), 63 (12), 51 (42), 43 (33), 39 (30)
<b>10a</b>	203 $[M]^+$ (100), 188 (85), 175 $[M-CO]^+$ (26), 160 $[M-C_2H_5N]^+$ (38), 146 (61), 132 (40), 117 (71), 103 (70), 90 (45), 76 (70), 69 (10), 63 (39), 57 (15), 50 (48), 43 (62), 39 (46)
<b>10b</b>	217 $[M]^+$ (80), 202 (5), 188 $[M-CH_2=NH]^+$ (100), 175 $[M-C_3H_6]^+$ (42), 160 $[M-C_3H_7N]^+$ (32), 146 (29), 132 (33), 117 (40), 103 (31), 90 (18), 76 (33), 63 (12), 50 (14), 41 (65)
<b>10c</b>	217 $[M]^+$ (29), 202 (16), 175 $[M-C_3H_6]^+$ (25), 147 (26), 132 (16), 117 (16), 103 (22), 90 (12), 76 (29), 63 (10), 58 (20), 50 (21), 43 (100)
<b>10d</b>	231 $[M]^+$ (10), 188 (16), 175 $[M-C_4H_8]^+$ (9), 160 $[M-C_4H_9N]^+$ (7), 146 (10), 132 (11), 117 (20), 103 (20), 90 (16), 83 (7), 76 (31), 69 (15), 63 (15), 57 (39), 51 (18), 41 (100)
<b>10g</b>	231 $[M]^+$ (21), 175 $[M-C_4H_8]^+$ (100), 147 $[M-C_4H_8-CO]^+$ (67), 132 (10), 104 (20), 57 (13), 41 (10)

Аминоциннолоны **8–10** – желтые кристаллические вещества с  $\lambda_{\text{max}}$  421–452 нм. В их ИК спектрах наблюдается характеристическая полоса поглощения амидного карбонила при 1603–1625  $\text{см}^{-1}$ . В спектрах соединений **10** максимум поглощения при 3246–3272  $\text{см}^{-1}$  отвечает валентным колебаниям связи N–H. Аминогруппа соединения **9** дает четыре полосы поглощения в области 3194–3445  $\text{см}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  аминоциннолонов **8–10** присутствие сигналов всех протонов заместителей в положениях 2 и 4 циннолинового кольца, а также сигналов ароматических протонов, служит надежным доказательством их структуры. В масс-спектрах соединений **8** и **10** регистрируются пики молекулярных ионов, а также пики  $[M-NR^1R^2-H]^+$ , отвечающие отрыву алкиламиногруппы.

Таким образом, нами обнаружен первый случай окислительного алкиламинирования, сопровождающегося частичным или полным N-деалкилированием входящей алкиламиногруппы. Показано, что 2-метилциннолин-3(2H)-он **7** в системе  $R_2NH/KMnO_4$  образует 4-алкиламинопроизводные.

Взаимодействие соединения **7** с первичными аминами приводит к образованию 4-алкиламиноциннолонов и (или) 4-аминоциннолона в зависимости

от температуры реакции.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Specord IR-71 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборе Bruker-250 (250 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС. УФ спектры записаны на спектрофотометре Specord M-40 в хлороформе. Масс-спектры получены на спектрометре Finnigan MAT INCOS 50. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинах  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (III–IV ст. акт. по шкале Брокмана), элюент – дихлорметан–метанол, 20 : 1. В работе использовались коммерческие алкиламины (Acros и Aldrich).

**2-Метилциннолин-3(2H)-он (7).** К раствору 146 мг (1 ммоль) циннолин-3(2H)-она [16] в 15 мл ацетона прибавляют 276 мг (2 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и перемешивают 30 мин. Прибавляют 0.1 мл (1.3 ммоль) иодистого метила и перемешивают 4 ч. Затем прибавляют еще 0.1 мл (1.3 ммоль) иодистого метила и оставляют реакционную смесь при перемешивании на ночь. Осадок отфильтровывают, промывают хлороформом (3 × 25 мл). Маточный раствор упаривают на ротационном испарителе. Сухой остаток растирают с 4–5 г  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и хроматографируют на колонке с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (2 × 25 см), используя дихлорметан как элюент. Отбирают 1-ю желтую фракцию с  $R_f$  0.4. Дихлорметан удаляют на ротационном испарителе и получают 80 мг (50%) соединения **7** в виде желтых кристаллов с т. пл. 134–136 °С, что соответствует данным [17].

**Синтез 4-(алкиламино)-2-метилциннолин-3(2H)-онов 8a–c** (общая методика). К раствору 80 мг (0.5 ммоль) циннолона **7** и 2 мл алкиламина (морфолина, пиперидина, пирролидина) в 15 мл ТГФ при перемешивании добавляют 156 мг (1 ммоль)  $\text{KMnO}_4$ . Через 15 ч прекращают перемешивание и упаривают реакционную смесь на водяной бане. Сухой остаток растирают с 4–5 г  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , помещают в колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (2 × 25 см) и хроматографируют, используя дихлорметан как элюент. Отбирают 1-ю желтую фракцию с  $R_f$  0.4. Дихлорметан удаляют на ротационном испарителе и получают 17–35% соединения **8** в виде желтых кристаллов.

**Взаимодействие 2-метилциннолин-3(2H)-она с первичными алкиламинами при 20 °С** (общая методика). А. К раствору 80 мг (0.5 ммоль) циннолона **7** и 2 мл алкиламина (циклогексиламин, бензиламин) в 15 мл ТГФ при перемешивании добавляют 156 мг (1 ммоль)  $\text{KMnO}_4$ . Через 15 ч прекращают перемешивание и упаривают реакционную смесь на водяной бане. Сухой остаток растирают с 4–5 г  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , помещают в колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (2 × 25 см) и хроматографируют, используя дихлор-метан как элюент. Отбирают 1-ю желтую фракцию с  $R_f$  0.1. Дихлорметан удаляют на ротационном испарителе. Остаток перекристаллизовывают из диоксана. Получают 41–59% 4-амино-2-метилциннолин-3(2H)-он (**9**) в виде светло-желтых кристаллов.

Б. К раствору 80 мг (0.5 ммоль) циннолона **7** в 10 мл алкиламина (пропиламина, бутиламина) при перемешивании добавляют 156 мг (1 ммоль)  $\text{KMnO}_4$ . Через 15 ч перемешивание прекращают и упаривают реакционную смесь на ротационном испарителе. Выделение и очистку проводят аналогично методу А. Получают 37–41% соединения **9** в виде светло-желтых кристаллов.



В. К раствору 160 мг (1 ммоль) циннолона **7** в 20 мл алкиламина (*трет*-бутил-амина, бутиламина) при перемешивании добавляют 227 мг (1 ммоль)  $\text{AgMnO}_4$ . Через 15 ч перемешивание прекращают и упаривают реакционную смесь на рота-ционном испарителе. Сухой остаток растирают с 4–5 г  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , помещают в колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (2 × 25 см) и хроматографируют, используя дихлорметан как элюент.

В опыте с *трет*-бутиламином отбирают желтую фракцию с  $R_f$  0.4. Дихлорметан удаляют на ротационном испарителе. Остаток перекристаллизовывают из диоксана. Получают 143 мг (62%) 4-*трет*-бутиламино-2-метилциннолин-3(2H)-она (**10g**) в виде желтых кристаллов.

В опыте с бутиламином вначале отбирают желтую фракцию с  $R_f$  0.4. Дихлорметан удаляют на ротационном испарителе. Остаток перекристаллизовывают из диоксана. Получают 104 мг (45%) 4-бутиламино-2-метилциннолин-3(2H)-она (**10d**) в виде желтых кристаллов. Из последующей фракции с  $R_f$  0.1 выделяют 58 мг (33%) соединение **9** в виде светло-желтых кристаллов.

**Взаимодействие 2-метилциннолин-3(2H)-она с первичными алкиламинами при –12 °С** (общая методика). К раствору 80 мг (0.5 ммоль) циннолона **7** в 10 мл охлажденного до –12 °С алкиламина (этиламина, пропиламина, изопропил-амина, бутиламина) при перемешивании добавляют 156 мг (1 ммоль)  $\text{KMnO}_4$ . Через 6 ч прекращают перемешивание и упаривают реакционную смесь без нагревания в сильном токе воздуха. Сухой остаток растирают с 4–5 г  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , помещают в колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (2 × 25 см) и хроматографируют, используя дихлорметан как элюент. Вначале отбирают желтую фракцию с  $R_f$  0.4. Дихлорметан удаляют на ротационном испарителе. Остаток перекристаллизовывают из диоксана. Получают 33–37% соответствующего 4-(алкиламино)-2-метилциннолин-3(2H)-она **10** в виде желтых кристаллов. Из последующей фракции с  $R_f$  0.1 выделяют соединения **9** с выходом 13–16%.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 07-03-00485-а).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. G. Nantermet, H. G. Selnick, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 2401 (2003).
2. C. S. Burgey, K. A. Robinson, T. A. Lyle, P. G. Nantermet, H. G. Selnick, R. C. A. Isaacs, S. Dale Lewis, B. J. Lucas, J. A. Krueger, R. Singh, C. Miller-Stein, R. B. White, B. Wong, E. A. Lyle, M. T. Stranieri, J. J. Cook, D. R. McMasters, J. M. Pellicore, S. Pal, A. A. Wallace, F. C. Clayton, D. Bohn, D. C. Welsh, J. J. Lynch, Jr., Y. Yan, Zh. Chen, L. Kuo, S. J. Gardell, J. A. Shafer, J. P. Vacca, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 1353 (2003).
3. P. E. J. Sanderson, T. A. Lyle, K. J. Cutrona, D. L. Dyer, B. D. Dorsey, C. M. McDonough, A. M. Naylor-Olsen, I-Wu Chen, Zh. Chen, J. J. Cook, C. Cooper, S. J. Gardell, T. R. Hare, J. A. Krueger, S. Dale Lewis, J. H. Lin, B. J. Lucas, E. A. Lyle, J. J. Lynch, Jr., M. T. Stranieri, K. Vastag, Y. Yan, J. A. Shafer, J. P. Vacca, *J. Med. Chem.*, **41**, 4466 (1998).
4. V. Dal Piaz, C. Vergelli, M. P. Giovannoni, M. A. Scheideler, G. Petrone, P. Zaratini, *Il Farmaco*, **58**, 1063 (2003).
5. L. Costantino, G. Rastelli, M. C. Gamberini, M. P. Giovannoni, V. Dal Piaz, P. Vianello, D. Barlocco, *J. Med. Chem.*, **42**, 1894 (1999).
6. L. Károlyházy, D. Szabó, M. A. S. Anwaier, A. P. Borosy, K. Takács-Novák, P. Mátyus, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **578**, 89 (2002).

7. M. A. S. Anwair, L. Károlyházy, D. Szabó, B. Balogh, I. Kovesdi, V. Harmat, J. Krenyácz, Á. Gellért, K. Takács-Novák, P. Mátyus, *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 5262 (2003).
8. É. Csikós, C. Gönczi, B. Podányi, G. Tóth, I. Hermecz, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1789 (1999).
9. F. Somers, R. Ouedraogo, M.-H. Antoine, P. De Tullio, B. Becker, J. Fontaine, J. Damas, L. Dupont, B. Rigo, J. Delarge, P. Lebrune, B. Pirotte, *J. Med. Chem.*, **44**, 2575 (2001).
10. H. J. Hess, T. H. Cronin, A. Scriabine, *J. Med. Chem.*, **11**, 130 (1968).
11. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 2006.
12. A. V. Gulevskaya, O. N. Burov, A. F. Pozharskii, M. E. Kletskii, I. N. Korbukova, *Tetrahedron*, **64**, 696 (2008).
13. А. В. Гулевская, А. Ф. Пожарский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 899 (2008).
14. E. H. White, D. J. Woodcock, in: *The Chemistry of the Amino Group*, S. Patai (Ed.), Wiley @ Sons, London, 1968, p. 429.
15. И. П. Грагеров, Л. К. Скрунц, Б. А. Геллер, *Успехи химии*, **51**, 119 (1982).
16. R. L. Zey, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 1177 (1972).
17. E. J. Alford, K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 1811 (1953).

Южный федеральный университет,  
Химический факультет,  
Ростов-на-Дону 344090, Россия  
e-mail: agulevskaya@rsu.ru

Поступило 26.02.2009