

Т. П. Глущенко, В. И. Гончаров^а, А. В. Аксенов

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ 2,3'-БИХИНОЛИНА

24*. СИНТЕЗ 3-ГЕТАРИЛХИНОЛИНОВ
И ИХ 1,4-ДИГИДРОПРОИЗВОДНЫХ В УСЛОВИЯХ
РЕАКЦИИ ВИЛЬСМАЙЕРА

Разработаны методы синтеза 2,3'-бихинолинов, их 1',4'-дигидропроизводных, 3-пиридин-2-илхинолинов и 3-пиразин-2-илхинолина, основанные на взаимодействии гетарилэтиленов и винилбутилового эфира с имидоилхлоридами и комплексами Вильсмайера. На примере синтеза 3-гетарилхинолинов и их дигидропроизводных показаны синтетические возможности метода Вильсмайера для создания различных связей в различных хинолиновых ядрах бисгетероциклической системы.

Ключевые слова: амиды кислот, 2,3'-бихинолины, 1',4'-дигидро-2,3'-бихинолины, 3-пиридин-2-илхинолины, 3-пиразин-2-илхинолин, реакция Вильсмайера, циклизация.

Ранее был разработан ряд методов синтеза 2,3'-бихинолинов (**6**), основанных на сочетании хинолинов под действием различных катализаторов, например [2–5], замыкании связей N(1')–C(2') и C(3')–C(4') [6–8], N(1)–C(2) и C(3)–C(4) [9, 10]. Методов, включающих образование связи C(4')–C(4'a) и C(4)–C(4a), не существовало. В настоящей работе мы сообщаем о ряде разработанных нами таких методов, в основу которых было положено формилирование и ацилирование замещенных этиленов соединениями, родственными реагентам Вильсмайера.

Мы показали, что 2,3'-бихинолины **6a–f** могут быть получены взаимодействием амидов кислот с соединениями **3b** в присутствии POCl₃. Выход составил 27–61%.

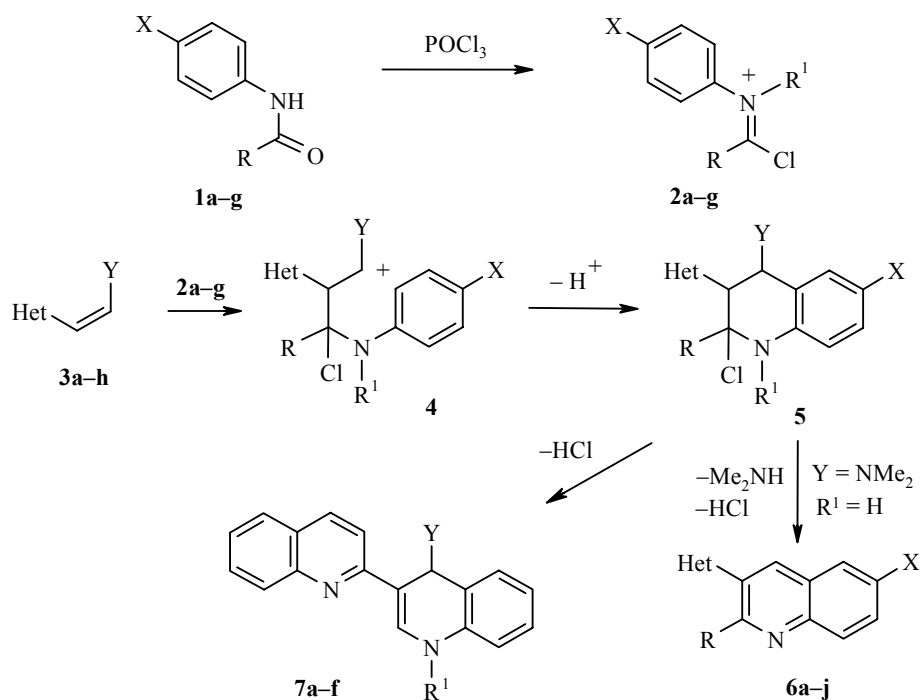
Замена диметиламиногруппы в соединении **3b** на водород, алкил или арил позволила остановить реакцию на стадии образования дигидропроизводных **7a–e**, выход которых составил 56–76%**.

Вероятно, реакция включает на первой стадии образование солей **2**, которые, присоединяясь по кратной связи соединений **3**, образуют катионы **4**. Их последующая циклизация приводит к соединениям **5**, которые, теряя HCl, превращаются в дигидропроизводные **7** или, теряя HCl и диметиламин, образуют бихинолины **6**.

Метод может быть использован и для синтеза других 3-гетарилхинолинов.

* Сообщение 23 см. [1].

** Предварительное сообщение см. [11].

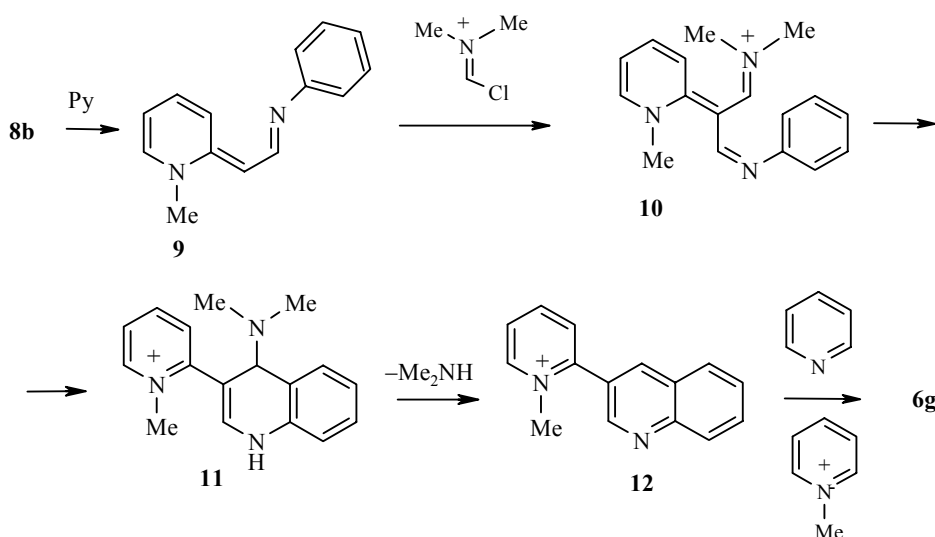
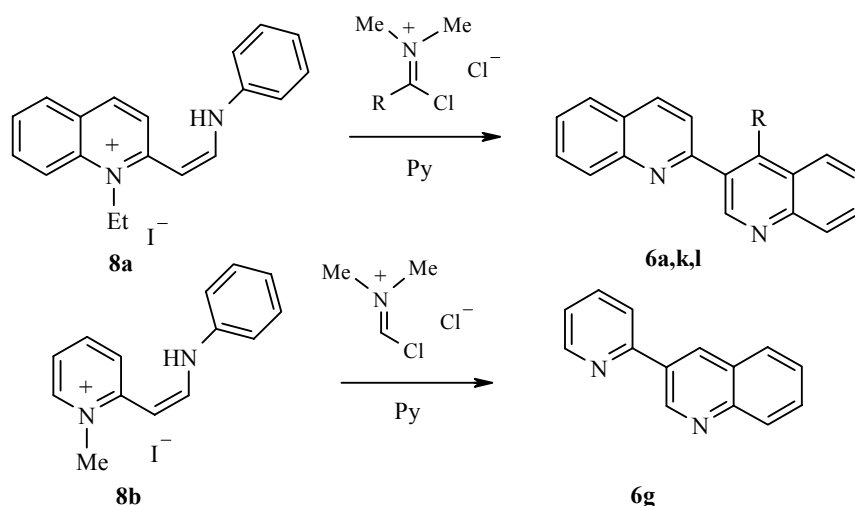


1, 2 a–e $R^1 = X = \text{H}$, **a** $R = \text{H}$, **b** $R = \text{Me}$, **c** $R = \text{Pr}$, **d** $R = \text{Bu}$, **e** $R = \text{Ph}$, **f** $R = R^1 = \text{H}$, $X = \text{Br}$,
g $R = X = \text{H}$, $R^1 = \text{Me}$; **3 a–d** Het = хинолин-2-ил, **a** $Y = \text{H}$, **b** $Y = \text{NMe}_2$, **c** $Y = \text{Me}$, **d** $Y = \text{Ph}$,
e–h $Y = \text{NMe}_2$, **e** Het = пиридин-2-ил, **f** Het = 5-метилпиридин-2-ил, **g** Het = 5-бромпиридин-2-ил,
h Het = пиазин-2-ил; **6 a–f** Het = хинолин-2-ил, **a** $R = X = \text{H}$, **b** $R = \text{Me}$, $X = \text{H}$, **c** $R = \text{Pr}$,
 $X = \text{H}$, **d** $R = \text{Bu}$, $X = \text{H}$, **e** $R = \text{Ph}$, $X = \text{H}$, **f** $R = \text{H}$, $X = \text{Br}$, **g–j** $R = X = \text{H}$, **g** Het = пиридин-2-ил,
h Het = 5-метилпиридин-2-ил, **i** Het = 5-метилпиридин-2-ил, **j** Het = пиазин-2-ил;
7 a $R^1 = Y = \text{H}$, **b** $R^1 = \text{H}$, $Y = \text{Me}$, **c** $R^1 = \text{H}$, $Y = \text{Ph}$, **d** $R^1 = \text{Me}$, $Y = \text{H}$,
e $Y = R^1 = \text{Me}$, **f** $R^1 = \text{Me}$, $Y = \text{Ph}$

В следующей части нашей работы мы реализовали еще один вариант процедуры Вильсмайера для синтеза 3-гетарилхинолинов. Мы показали, что 2,3'-бихинолины **6a,k,l** могут быть получены с выходом 72–78% реакцией соли **8a** с хлориминиевыми солями в пиридине. Из соли **8b** с выходом 75% был получен 3-(2-пиридил)хинолин (**6g**).

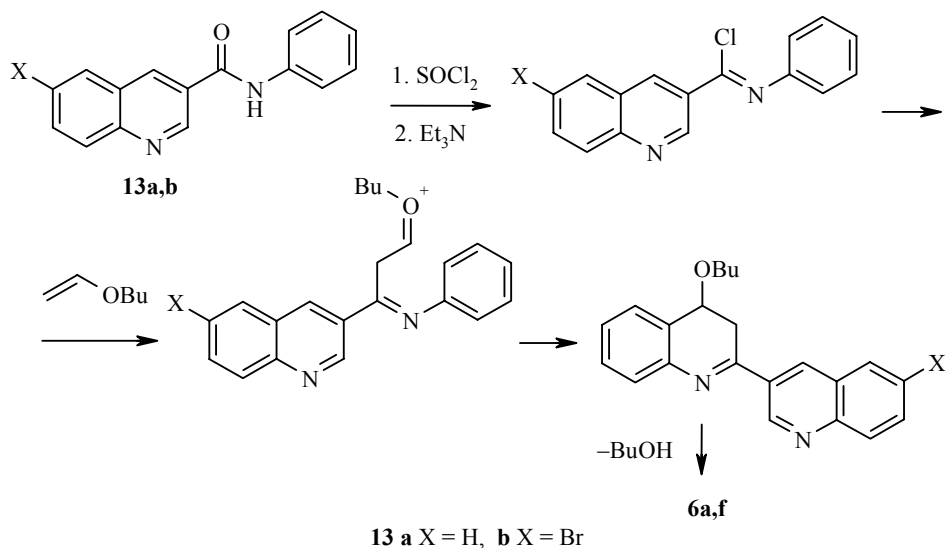
Этот метод, в отличие от предыдущего, позволяет получить 4-замещенные 3-гетарилхинолины.

Реакция, вероятно, протекает через следующую последовательность стадий (на примере синтеза соединения **6g**). На первой стадии происходит депротонирование соли **8b**. Образовавшийся енамин **9** превращается в соль **10**, которая циклизуется с образованием соли **11**. Последняя теряет диметиламин, образуя соль **12**, деметилирование которой пиридином приводит к соединению **6g**.



Далее мы показали применимость реакции Вильсмайера для создания 2-замещенного хинолинового фрагмента в 2,3'-бихинолинах. Задача представляла собой создание связей C(2)–C(3) и C(4)–C(4'). В качестве исходных были взяты анилиды хинолин-3-карбоновых кислот **13a,b**. Мы показали, что последовательные реакции исходного анилида с SOCl_2 в хлороформе, обработка реакционной смеси триэтиламино и далее кипячение с бутилвиниловым эфиром приводят к бихинолинам **6a,f** с выходом 58 и 52% соответственно.

Таким образом, на примере синтеза 3-гетарилхинолинов и их дигидропроизводных показаны синтетические возможности процедуры Вильсмайера для создания различных связей в различных хинолиновых ядрах бисгетероциклической системы.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker WP-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществлялся на пластинках Silufol UV-254, система растворителей этилацетат–петролейный эфир, 1 : 1.

Синтез 3-гетарилхинолинов и 1',4'-дигиро-2,3'-бихинолинов реакцией соединений 3a–h с анилидами кислот в присутствии POCl_3 (M1) (общая методика). Смесь 1 ммоль соединения 3a–h, 1.1 ммоль анилида и 2 ммоль POCl_3 в 5 мл хлороформа кипятят 2.5 ч, выливают в 20 мл воды, нейтрализуют раствором аммиака, экстрагируют 3×50 мл бензола. Полученный раствор упаривают. Остаток хроматографируют. Получают соединения 6a–j и 7a–f.

Синтез 3-гетарилхинолинов из солей 8 (M2) (общая методика). К формирующей смеси Вильсмайера, полученной прибавлением по каплям 0.34 мл (3.5 ммоль) POCl_3 к 4 ммоль диметиламида в 3 мл пиридина, прибавляют небольшими порциями при интенсивном перемешивании раствор 2 ммоль соли 8 в 2 мл пиридина. Полученную реакционную смесь кипятят 5 ч, охлаждают и выливают на 30 г мелко размельченного льда, промывают водой. Экстрагируют 3×50 мл бензола. Полученный раствор упаривают. Остаток хроматографируют и получают соединения 6a,g,k,l.

Синтез 2,3'-бихинолинов из анилидов хинолин-3-карбоновых кислот (M3) (общая методика). Смесь 1 ммоль анилида хинолин-3-карбоновой кислоты, 1.5 ммоль хлористого тионила в 10 мл хлороформа кипятят 10 мин. При этом выпадает осадок хлориминиевой соли. Реакционную смесь охлаждают и осторожно добавляют 2 мл триэтиламина. Нагревают до кипения и в течение 1 ч добавляют 2 ммоль винилбутилового эфира в 3 мл хлороформа. Кипятят 4 ч, выливают в 20 мл воды, экстрагируют 3×50 мл бензола. Полученный раствор упаривают. Остаток хроматографируют и получают соединения 6a,f.

2,3'-Бихинолин (6a). Выход 27 (M1), 78 (M2), 58% (M3). Т. пл. 175–176 °С (из бензола); т. пл. 175–176 °С [2]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ^1H идентичен приведенному в работе [3].

2'-Метил-2,3'-бихинолин (6b). Выход 45% (M1). Т. пл. 57–58 °С (из бензола с гексаном); т. пл. 57–58 °С [12]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹H идентичен приведенному в работе [12].

2'-Пропил-2,3'-бихинолин (6c). Выход 41% (M1). Белое масло. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 0.95 (3H, т, J = 7.2, 2'-CH₂CH₂CH₃); 1.70 (2H, м, 2'-CH₂CH₂CH₃); 3.20 (2H, т, J = 7.65, 2'-CH₂CH₂CH₃); 7.60 (1H, д, д, J_{5,6} = 8.4, J_{6,7} = 7.0, H-6'); 7.67 (1H, д, д, J_{5,6} = 8.05, J_{6,7} = 7.0, H-6); 7.79 (1H, д, д, J_{6,7} = 7.0, J_{7,8} = 8.35, H-7'); 7.85 (1H, д, д, J_{6,7} = 7.0, J_{7,8} = 8.3, H-7); 7.87 (1H, д, J_{3,4} = 8.5, H-3); 8.02 (1H, д, J_{5,6} = 8.4, H-5'); 8.07 (1H, д, J_{8,7} = 8.35, H-8'); 8.06 (1H, д, J_{5,6} = 8.05, H-5); 8.12 (1H, д, J_{7,8} = 8.3, H-8); 8.43 (1H, с, H-4'); 8.52 (1H, д, J_{3,4} = 8.5, H-4). Найдено, %: С 84.81; Н 6.02; N 9.17. C₂₁H₁₈N₂. Вычислено, %: С 84.52; Н 6.08; N 9.39.

2'-Бутил-2,3'-бихинолин (6d). Выход 38%. Белое масло. Спектр ЯМР ¹H идентичен приведенному в работе [12].

2'-Фенил-2,3'-бихинолин (6e). Выход 61%. Т. пл. 76–77 °С (из бензола с гексаном); т. пл. 76–77 °С [12]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹H идентичен приведенному в работе [12].

6'-Бром-2,3'-бихинолин (6f). Выход 34 (M1), 52% (M3). Т. пл. 238–239 °С (из спирта), т. пл. 238–239 °С [13]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹H идентичен приведенному в работе [13].

3-Пиридин-2-илхинолин (6g). Выход 22 (M1), 75% (M2). Т. пл. 99–101 °С; т. пл. 99–100 °С [14]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 7.18 (1H, д, J = 7.7, H-3'); 7.31 (1H, д, д, J_{4,5} = 7.5, J_{5,6} = 4.7, H-5'); 7.52 (2H, м, H-4',6); 7.71 (1H, д, д, J_{6,7} = 7.0, J_{7,8} = 8.1, H-7); 7.89 (1H, д, J = 8.1, H-5); 8.14 (1H, д, J = 8.1, H-8); 8.68 (1H, д, J = 2.1, H-4); 8.81 (1H, д, д, J_{5,6} = 4.7, H-6'); 9.56 (1H, д, J = 2.1, H-2). Найдено, %: С 81.28; Н 4.71; N 13.53. C₁₄H₁₀N₂. Вычислено, %: С 81.53; Н 4.89; N 13.58.

3-(5-Бромпиридин-2-ил)хинолин (6h). Выход 36%. Т. пл. 148–149 °С; т. пл. 150 °С [14]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 7.46 (1H, д, д, J_{6,7} = 7.0, J_{7,8} = 8.1, H-6); 7.75 (2H, м, H-5,7); 7.79 (2H, м, H-4',8); 8.03 (1H, д, J = 8.3, H-3'); 8.58 (1H, д, J = 2.2, H-4); 8.68 (1H, д, J = 3.2, H-6'); 9.34 (1H, д, J = 2.2, H-2). Найдено, %: С 58.83; Н 3.16; N 9.54. C₁₄H₉BrN₂. Вычислено, %: С 58.97; Н 3.18; N 9.82.

3-(5-Метилпиридин-2-ил)хинолин (6i). Выход 32%. Т. пл. 103–104 °С; т. пл. 105 °С [15]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.36 (3H, с, CH₃); 7.55 (2H, м, H-6,3'); 7.72 (2H, м, H-7,4'); 7.87 (1H, д, J = 8.1, H-5); 8.13 (1H, д, J = 8.1, H-8); 8.56 (1H, с, H-6'); 8.69 (1H, д, J = 2.1, H-4); 9.51 (1H, д, J = 2.1, H-2). Найдено, %: С 81.93; Н 5.38; N 12.96. C₁₅H₁₂N₂. Вычислено, %: С 81.82; Н 5.45; N 12.72.

3-Пиразин-2-илхинолин (6j). Выход 56%. Т. пл. 145–146 °С; т. пл. 146 °С [14]. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 7.18 (1H, д, J = 7.7, H-3'); 7.31 (1H, д, д, J_{4,5} = 7.5, J_{5,6} = 4.7, H-5'); 7.52 (2H, м, H-4',6); 7.71 (1H, д, д, J_{6,7} = 7.0, J_{7,8} = 8.1, H-7); 7.89 (1H, д, J = 8.1, H-5); 8.14 (1H, д, J = 8.1, H-8); 8.68 (1H, д, J = 2.1, H-4); 8.81 (1H, д, д, J_{5,6} = 4.7, H-6'); 9.56 (1H, д, J = 2.1, H-2). Найдено, %: С 75.15; Н 4.52; N 19.99. C₁₃H₉N₃. Вычислено, %: С 75.35; Н 4.38; N 20.28.

4'-Метил-2,3'-бихинолин (6k). Выход 72%. Т. пл. 137–138 °С (из бензола с гексаном); т. пл. 137–138 °С [16]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹H идентичен приведенному в работе [16].

4'-Фенил-2,3'-бихинолин (6l). Выход 76%. Т. пл. 133–134 °С (из бензола с гексаном); т. пл. 133–134 °С [17]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹H идентичен приведенному в работе [17].

1',4'-Дигидро-2,3'-бихинолин (7a). Выход 56%. Т. пл. 209–211 °С (из бензола); т. пл. 209–211 °С [4]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹H идентичен приведенному в работе [4].

4'-Метил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолин (7b). Выход 59%. Т. пл. 148–149 °С (из бензола); т. пл. 148–149 °С [18]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹H идентичен приведенному в работе [18].

4'-Фенил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолин (7c). Выход 76%. Т. пл. 213–214 °С (из бензола); т. пл. 213–214 °С [17]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹H идентичен приведенному в работе [17].

1'-Метил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолин (7d). Выход 61%. Т. пл. 146–147 °С (из спирта); т. пл. 213–214 °С [19]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹H идентичен приведенному в работе [19].

1',4'-Диметил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолин (7e). Выход 61%. Т. пл. 126–127 °С (из бензола с гексаном); т. пл. 126–127 °С [20]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹H идентичен приведенному в работе [20].

1'-Метил-4'-фенил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолин (7f). Выход 76%. Т. пл. 173–174 °С (из спирта); т. пл. 173–174 °С [17]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹H идентичен приведенному в работе [17].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. П. Глущенко, В. И. Гончаров, А. В. Аксенов, *XTC*, 409 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 313 (2008)].
2. H. Weidel, *Monatsh.*, **2**, 491 (1881).
3. A. V. Aksenov, I. V. Magedov, Yu. I. Smushkevich, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 759 (1992).
4. A. V. Aksenov, A. Yu. Polykarpov, Yu. I. Smushkevich, I. V. Magedov, *J. Chem. Res. (S)*, 402 (1994).
5. M. Ishikura, I. Oda, M. Terashima, *Heterocycles*, 2375 (1985).
6. E. Carlier, A. Einhorn, *Ber.*, **23**, 2894 (1890).
7. W. Borsche, R. Manteuffel, *Ann.*, **526**, 22 (1936).
8. W. H. Mills, H. G. Orgish, *J. Chem. Soc.*, 81 (1928).
9. G. Koller, H. Ruppertsberg, *Monatsh.*, **58**, 238 (1931).
10. F. Kröhnke, H. Dickhäuser, I. Vogt, *Ann.*, **644**, 93 (1961).
11. В. В. Трифионов, И. В. Аксенова, В. И. Гончаров, А. В. Аксенов, *XTC*, 1867 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1541 (2005)].
12. А. В. Аксенов, О. Н. Надеин, И. В. Боровлев, Ю. И. Смушкевич, *XTC*, 350 (1998). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 316 (1998)].
13. А. В. Аксенов, Н. В. Демидова, *XTC*, 1051 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 913 (2002)].
14. S. Dumouchel, F. Mongin, F. Trecourt, G. Queguiner, *Tetrahedron*, **59**, 8629 (2003).
15. J. Mathieu, P. Gros, Y. Fort, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1879 (2001).
16. Д. В. Моисеев, А. В. Аксенов, *XTC*, 707 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 654 (2001)].

17. А. В. Аксенов, И. В. Аксенова, И. В. Боровлев, Ю. И. Смушкевич, *ХГС*, 1094 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 954 (1997)].
18. А. В. Аксенов, О. Н. Надеин, И. В. Боровлев, Ю. И. Смушкевич, *ХГС*, 232 (1998). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 207 (1998)].
19. А. В. Аксенов, Д. В. Моисеев, И. В. Боровлев, О. Н. Надеин, *ХГС*, 1084 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 948 (2000)].
20. А. В. Аксенов, О. Н. Надеин, Д. В. Моисеев, Ю. И. Смушкевич, *ХГС*, 919 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 804 (1999)].

Ставропольский государственный университет,
Ставрополь 355009, Россия
e-mail: biochem-org@stavsru

Поступило 04.10.2007

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