

А. В. Аксенов, А. В. Сарапий, О. А. Антонова^а, И. В. Боровлев,
В. И. Гончаров^а

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ 2,3'-БИХИНОЛИЛА

16*. РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИОДИДОВ 1-АЛКИЛ-3-(2-ХИНОЛИЛ)ХИНОЛИНИЯ И 1,1'-ДИАЛКИЛ-3,3'- ДИ(2-ХИНОЛИЛ)-1,1',4,4'-ТЕТРАГИДРО-4,4'-БИХИНОЛИЛОВ МЕТАЛЛИЧЕСКИМ ЦИНКОМ, ЛИТИЕМ И КАЛИЕМ

Реакция иодидов 1-алкил-3-(2-хинолил)хинолиния с избытком цинка в ТГФ приводит к образованию смеси диастереомеров 1,1'-диалкил-3,3'-ди(2-хинолил)-1,1',4,4'-тетрагидро-4,4'-бихинолилов. С избытком лития в ТГФ образуется смесь 1',2'-дигидро-2,3'-бихинолила и 1'-алкил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолила с преобладанием первого. К аналогичным продуктам реакции приводит восстановление литием в ТГФ 1,1'-диалкил-3,3'-ди(2-хинолил)-1,1',4,4'-тетрагидро-4,4'-бихинолилов. Восстановление иодидов 1-алкил-3-(2-хинолил)хинолиния металлическим калием приводит к 1'-алкил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолилам.

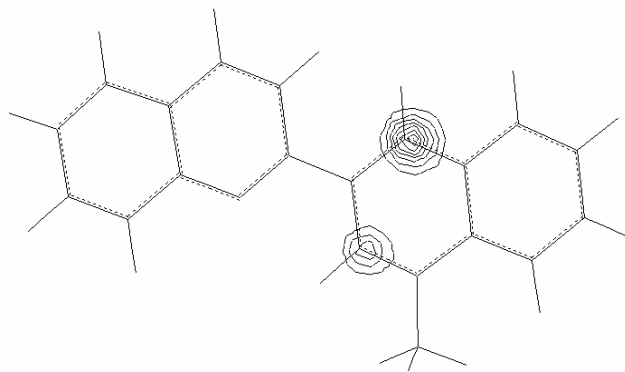
Ключевые слова: 1'-алкил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолилы, 1,1'-диалкил-3,3'-ди(2-хинолил)-1,1',4,4'-тетрагидро-4,4'-бихинолилы, 1',2'-дигидро-2,3'-бихинолил, иодиды 1-алкил-3-(2-хинолил)хинолиния, калий, литий, цинк, восстановление.

Ранее [2] мы изучили восстановление 2,3'-бихинолилов и показали, что оно протекает в две обратимые одноэлектронные стадии с образованием анион-радикала и дианиона. Представляло интерес изучить восстановление кватернизованных 2,3'-бихинолилов **1** и сравнить его с восстановлением 2,3'-бихинолилов.

Мы показали, что в отличие от 2,3'-бихинолила электрохимическое восстановление хлорида 1'-метил-3'-(2-хинолил)хинолиния (**1a**) протекает в одну необратимую стадию, вероятно, с образованием радикалов **2**, рекомбинация которых приводит к устойчивым димерным соединениям **3** или **4** (схема).

Как показывают расчеты радикала **2a** (рисунок), положением с максимальной спиновой плотностью является 4'. Следовательно, можно было ожидать образования "димеров" **3**, а не **4**.

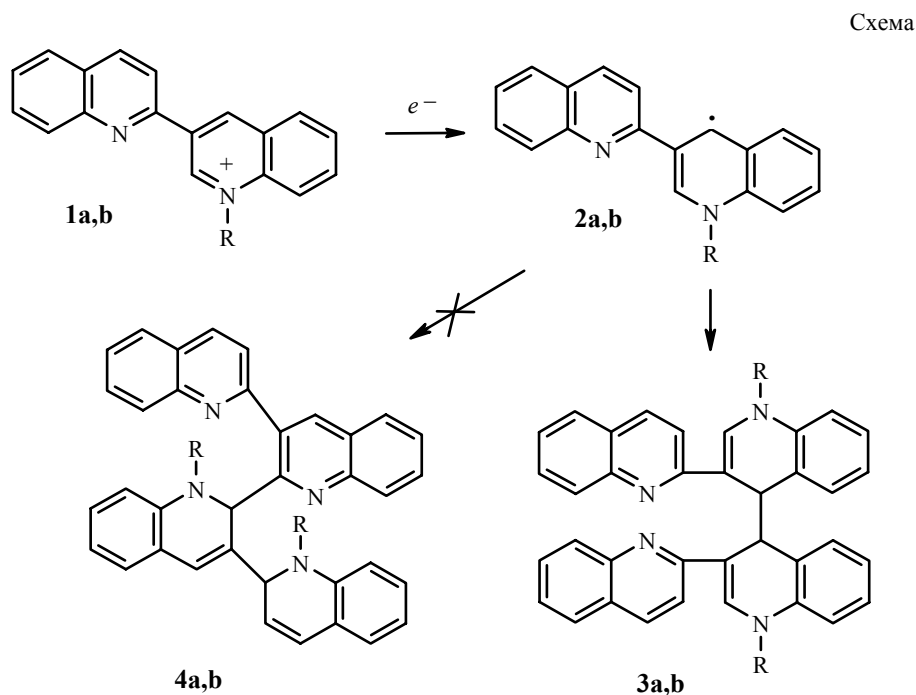
* Сообщение 15 см. [1].



Распределение спиновой плотности в радикале **2a**,
по данным расчета методом *ab initio*

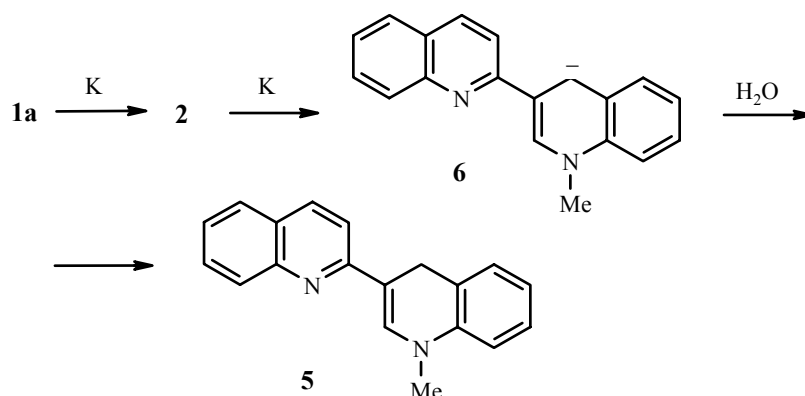
Химическое восстановление проводили, используя металлический цинк, литий и калий.

Действительно, восстановление солей **1a,b** металлическим цинком в ТГФ приводит к образованию смеси диастереомеров соединений **3a,b**, соотношение которых, определенное методом спектроскопии ЯМР, составляет 4.1:1 (в случае **3a**) и 4.2:1 (в случае **3b**). К сожалению, установить конфигурацию диастереомеров и выделить минорные диастереомеры в настоящее время не удалось.



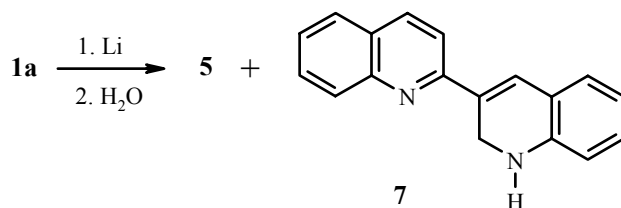
В спектрах ЯМР ^1H смеси диастереомеров присутствуют сигналы, как основного, так и минорного диастереомера (соответственно **3a**: 2.73 и 2.85 (6H, с, CH_3), 6.65 и 5.04 (2H, с, H-4,4'); **3b**: 0.89 и 1.04 (6H, т, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 3.16 и 3.19 (2H, д, к, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 3.26 и 3.32 (2H, д, к, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 4.75 и 5.08 (2H, с, H-4,4')). При использовании солей **1**, содержащих в положении 4' дейтерий, интенсивность сигналов протонов в положениях 4 и 4' продуктов реакции понижается.

Восстановление соли **2a** металлическим калием в ТГФ приводит к образованию после протонирования реакционной смеси 1'-метил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолила **5** с выходом 84%.

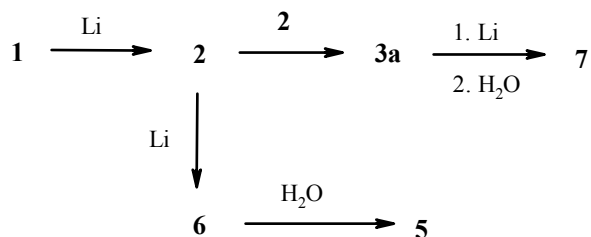


Такое изменение региоселективности при переходе от цинка к калию можно объяснить следующим образом. Калий, обладая более низким потенциалом ионизации, чем цинк способен восстановить радикал **2** до аниона **6**. Протонирование последнего приводит к дигидропроизводному **5**.

Можно было предположить, что металлический литий будет восстанавливать соль **2a** аналогично калию. Неожиданно, в реакции соединения **2a** с избытком металлического лития в ТГФ нами была получена смесь 1'-метил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолила (**5**) и 1',2'-дигидро-2,3'-бихинолила (**7**) с выходом 38 и 51% соответственно.



Вероятно, образующийся в ходе реакции радикал **2** частично восстанавливается до аниона **6**, протонирование которого приводит к дигидропроизводному **5**, а частично происходит рекомбинация с образованием димера **3a**. Дальнейшее восстановление последнего приводит к соединению **7**.



Эта схема подтверждается тем, что восстановление соединения **3a** при комнатной температуре избытком лития в абсолютном ТГФ в течение 1 ч приводит после протонирования реакционной смеси к дигидропроизводному **7** с выходом 68%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записывали на приборе Bruker WP-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли на пластинках Silufol UV-254, система растворителей этилацетат–гексан, 1:1. Флеш-хроматографию проводили методом [3] (колонка: $d = 60$ мм, $L = 50$ мм), используя в качестве малополярного растворителя бензол, в качестве полярного – этилацетат.

Восстановление иодидов 1-алкил-3-(2-хинолил)хинолиния (1) металлическим цинком (общая методика). Смесь 2.5 ммоль соединения **1** и 0.32 г (5 ммоль) цинковой пыли в 10 мл абсолютного ТГФ перемешивают при ~ 20 °С до исчезновения исходной соли (~ 3 ч). Добавляют 50 мл воды, экстрагируют 3×30 мл бензола. Бензольные вытяжки объединяют, сушат сульфатом натрия, упаривают. Получают смесь диастереомеров соединения **3a** в виде темно-красных кристаллов. Выход близкий к количественному.

Для выделения основного диастереомера смесь диастереомеров разделяют флеш-хроматографией. Первая окрашенная фракция содержит основной диастереомер.

1,1'-Диметил-3,3'-ди(2-хинолил)-1,1',4,4'-тетрагидро-4,4'-бихинолил (3a) (основной диастереомер) получают из иодида 1-метил-3-(2-хинолил)хинолиния. Выход 0.434 г (64%). Т. пл. 172–174 °С (из спирта). R_f 0.56 (Silufol UV-254, этилацетат). Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д. (J , Гц): 2.73 (6H, с, CH_3); 4.65 (2H, с, H-4,4'); 6.53 (2H, д, $J_{78} = 8.25$, H-8,8'); 6.82 (2H, д. д, $J_{56} = 7.57$, $J_{67} = 7.32$, H-6,6'); 7.00 (2H, д. д, $J_{56} = 7.57$, $J_{57} = 1.71$, H-5,5'); 7.08 (2H, д. д, $J_{78} = 8.25$, $J_{67} = 7.32$, $J_{57} = 1.71$, H-7,7'); 7.47 (2H, с, H-2,2'); 7.48 (2H, д. д, $J_{56} = 8.05$, $J_{67} = 7.32$, 6-Ar); 7.75 (2H, д. д, $J_{78} = 8.30$, $J_{67} = 7.32$, $J_{57} = 1.71$, 7-Ar); 7.91 (2H, д. д, $J_{56} = 8.05$, $J_{57} = 1.71$, 5-Ar); 8.06 (2H, д, $J_{78} = 8.30$, 8-Ar); 8.30 (2H, д, $J_{34} = 8.79$, 4-Ar); 8.35 (2H, д, $J_{34} = 8.79$, 3-Ar). Найдено, %: С 84.18; Н 5.53; N 10.29. $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 84.10; Н 5.57; N 10.33.

1,1'-Диэтил-3,3'-ди(2-хинолил)-1,1',4,4'-тетрагидро-4,4'-бихинолил (3b) (основной диастереомер) получают из иодида 1-этил-3-(2-хинолил)хинолиния. Выход 0.499 г (70%). Т. пл. 151–153 °С (из спирта). R_f 0.63 (Silufol UV-254, этилацетат). Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (6H, т, $J = 7.15$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{CH}_3$); 3.16 (2H, д. к, $J_{gem} = 14.30$, $J_{\text{CH}-\text{CH}_3} = 7.15$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{CH}_3$); 3.26 (2H, д. к, $J_{gem} = 14.30$, $J_{\text{CH}-\text{CH}_3} = 7.15$, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{CH}_3$); 4.75 (2H, с, H-4,4'); 6.56 (2H, д, $J_{78} = 8.25$, H-8,8'); 6.78 (2H, д. д, $J_{56} = 7.57$, $J_{67} = 7.32$, H-6,6'); 7.92 (2H, д. д, $J_{56} = 7.57$, $J_{57} = 1.71$, H-5,5'); 7.07 (2H, д. д, $J_{78} = 8.25$, $J_{67} = 7.32$, $J_{57} = 1.71$, H-7,7'); 7.46 (2H, д. д, $J_{56} = 8.05$, $J_{67} = 7.32$, 6-Ar); 7.55 (2H, с, H-2,2'); 7.75 (2H, д. д, $J_{78} = 8.30$, $J_{67} = 7.32$, $J_{57} = 1.71$, 7-Ar); 7.88 (2H, д. д, $J_{56} = 8.05$, $J_{57} = 1.71$, Ar-5); 8.06 (2H, д, $J_{78} = 8.30$, 8-Ar); 8.30 (2H, д, $J_{34} = 8.79$, 4-Ar); 8.37 (2H, д, $J_{34} = 8.79$, 3-Ar). Найдено, %: С 84.22; Н 5.96; N 9.82. $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 84.18; Н 6.00; N 9.82.

Методика восстановления иодида 1-метил-3-(2-хинолил)хинолиния (1a) металлическим калием (M1). Смесь 1 г (2.5 ммоль) иодида 1-метил-3-(2-хинолил)хинолиния и 0.21 г (5.4 ммоль) металлического калия в 10 мл ТГФ перемешивают при кипении до исчезновения исходной соли (2–2.5 ч). Реакционную смесь гасят *трет*-бутанолом. После

чего, добавляют 50 мл воды, экстрагируют 3 × 30 мл бензола. Бензольные вытяжки объединяют, сушат сульфатом натрия, упаривают. Получают оранжевые кристаллы.

Методика восстановления иодида 1-метил-3-(2-хинолил)хинолиния (1а) металлическим литием (М2). Смесь 1 г (2.5 ммоль) иодида 1-метил-3-(2-хинолил)хинолиния и 0.21 г (5.4 ммоль) металлического калия в 10 мл ТГФ перемешивают при кипении до исчезновения исходной соли (~2 ч). После чего, осторожно добавляют 50 мл воды, экстрагируют 3 × 30 мл бензола. Бензольные вытяжки объединяют, сушат сульфатом натрия, упаривают. Остаток разделяют хроматографией.

Методика восстановления 1,1'-диметил-3,3'-ди(2-хинолил)-1,1',4,4'-тетрагидро-4,4'-бихинолила (3а) металлическим литием (М3). Смесь 0.678 г (1.25 ммоль) смеси диастереомеров 1,1'-диметил-3,3'-ди(3-хинолил)-1,1',4,4'-тетрагидро-4,4'-бихинолила и 0.036 г (5.12 ммоль) металлического лития в 10 мл абсолютного ТГФ перемешивают при комнатной температуре 3 ч. После чего, осторожно добавляют 50 мл воды, экстрагируют 3 × 30 мл этилацетата. Вытяжки объединяют, сушат сульфатом натрия, упаривают. Получают желтые кристаллы.

1'-Метил-1',4'-дигидро-2,3'-бихинолил (5). М1: выход 0.571 г (84%). М2: выход 0.258 г (38%), т. пл. 146–147 °С (из спирта). По данным [4], т. пл. 146–147 °С. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР ¹H идентичны.

1',2'-Дигидро-2,3'-бихинолил (7). М2: выход 0.329 г (51%). М3: выход 0.439 г (68%), т. пл. 271–272 °С (из бензола). Спектр ЯМР ¹H (ДМФА-d₇), δ, м. д. (J, Гц): 3.10 (2H, д, J_{2'-NH} = 4.4, H-2'); 5.89 (1H, уш. д, J_{2'-NH} = 4.4, NH); 6.48 (1H, д. д. д, J_{5'6'} = 7.63, J_{6'7'} = 7.93, J_{6'8'} = 0.91, H-6'); 6.76 (1H, д. д, J_{7'8'} = 7.95, J_{6'8'} = 0.91, H-8'); 7.03 (1H, д. д. д, J_{6'7'} = 7.93, J_{7'8'} = 7.95, J_{5'7'} = 1.52, H-7'); 7.29 (1H, д. д, J_{5'6'} = 7.63, J_{5'7'} = 1.52, H-5'); 7.49 (1H, д. д. д, J_{5'6'} = 7.99, J_{6'7'} = 7.95, J_{6'8'} = 1.45, H-6); 7.69 (1H, д. д. д, J_{6'7'} = 7.95, J_{7'8'} = 8.01, J_{5'7'} = 1.51, H-7); 7.85 (2H, м., H-5,8); 7.93 (1H, д, J_{3,4} = 8.85, H-3); 7.98 (1H, с, H-4'); 8.23 (1H, д, J_{3,4} = 8.85, H-4). Найдено, %: С 84.00; Н 5.30; N 10.70. C₁₈H₁₄N₂. Вычислено, %: С 83.69; Н 5.46; N 10.85.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ Российской Федерации (грант № МД-51.2003.03).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Аксенов, ХГС, 884 (2003).
2. А. В. Аксенов, И. В. Аксенова, И. В. Боровлев, А. А. Бумбер, А. Ф. Пожарский, Ю. И. Смушкевич, ХГС, 1391 (1996).
3. Дж. Шарп, И. Госни, А. Роули, *Практикум по органической химии*, Мир, Москва, 1993, с. 193.
4. А. В. Аксенов, Д. В. Моисеев, И. В. Боровлев, О. Н. Надеин, ХГС, 1084 (2000).

Ставропольский государственный университет,
Ставрополь 355009, Россия
e-mail: k-biochem-org@stavsu.ru

Поступило в редакцию 28.01.2004

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