

УДК 547.831.6

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ 6-ХИНОЛИНАМИНОВ И СИНТЕЗ ИМИДАЗО[4,5-*f*]- ХИНОЛИНОВ НА ИХ ОСНОВЕ

© 2019 г. А. А. Абрамов^а, М. В. Кулагина^а, Н. А. Гаврилова^а, Е. С. Семиченко^{а, *},
А. А. Кондрасенко^{б, с}, Г. А. Субоч^а

^а ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет науки и технологий им. академика М.Ф. Решетнева»,
660037, Россия, г. Красноярск, пр. им. газеты Красноярский рабочий 31,
*e-mail: imidazol5@yandex.ru

^б Институт химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук – обособленное
подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, 660036, Россия, г. Красноярск, Академгородок, д. 50, стр. 24

^с Институт физики им. Л.В. Киренского Сибирского отделения Российской академии наук – обособленное
подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, 660036, Россия, г. Красноярск, Академгородок, д. 50, стр. 38

Поступила в редакцию 28 января 2019 г.

После доработки 9 апреля 2019 г.

Принята к публикации 22 апреля 2019 г.

Впервые синтезированы *N*-(адамantan-1-ил)алкиламещенные 5-нитрозо-6-хинолинамины аминированием 5-нитрозохинолин-6-ола первичными адамантан-1-ил-алкиламинами. Полученные нитрозохинолинамины восстановили гидразин-гидратом на Pd/C в *N*⁶-(адамantan-1-ил)алкилхинолин-5,6-диамины. *N*⁶-(адамantan-1-ил)алкилхинолин-5,6-диамины нагревали в муравьиной кислоте и получили неизвестные ранее 3-(адамantan-1-ил)алкил-3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолины.

Ключевые слова: аминирование, адамантаналкиламины, восстановление, циклизация, 5-нитрозо-6-хинолинамины, 5,6-хинолиндиамины, 3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолины.

DOI: 10.1134/S0514749219080196

В настоящее время производные 4- и 8-аминохинолинов нашли практическое применение в противопрозоидных и антиревматоидных препаратах, например, хлорохине, хиноциде. В ряду имидазо[4,5-*f*]хинолинов обнаружены производные, проявляющие антибактериальную и антигрибковую [1, 2] активности. Введение адамантильного фрагмента в молекулу может привести к модификации фармакологической активности соединений [3], что стимулировало исследования по синтезу адамантанпроизводных аминокхинолинов [4]. Однако адамантанпроизводные имидазо[4,5-*f*]хинолинов до настоящего времени неизвестны.

Ранее нами установлено, что при аминировании адамантилсодержащими аминами 2-нитрозо-1-нафтола и 5-нитрозохинолин-8-ола образуются *N*-алкиладамantanпроизводные 1-нитрозо-2-нафтиламина и 5-нитрозохинолин-8-амина, которые легко восста-

навливаются с образованием соответствующих диаминов [5, 6]. На основе *N*-алкиладамantanзамещенных нафтилен-1,2-диаминов синтезированы нафт[1,2-*d*]имидазолы с адамантильным фрагментом [7]. До настоящего времени аминирование 5-нитрозохинолин-6-ола адамантилсодержащими аминами не исследовали и *N*-(адамantan)-алкиламещенные 5-нитрозо-6-хинолинамины не известны, хотя наличие легко модифицируемой нитрозогруппы в *орто*-положении к аминогруппе открывает путь к неизвестным ранее хинолин-5,6-диаминам и имидазо[4,5-*f*]хинолинам с *N*-алкиладамantanильным фрагментом.

В настоящей работе изучено аминирование 5-нитрозохинолин-6-ола с целью синтеза *N*-(адамantan)-алкиламещенных 5-нитрозо-6-хинолинаминов, а также 5,6-хинолиндиаминов и имидазо[4,5-*f*]хинолинов на их основе.

промывали 10 мл охлажденного гексана и сушили над NaOH в вакууме.

***N*-[(Адамантан-1-ил)метил]-5-нитрозохинолин-6-амин (2а).** Выход 0.45 г (49%), жёлто-зелёные кристаллы, т.пл. 162–164°C. Электронный спектр (CHCl₃), λ_{макс}, нм (ε): 246 (34180), 317 (13320), 667 (45). Соотношение нитрозоформы **A** и гидроксимиинной формы **B** 1:3.3. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: нитрозоформа **A** и гидроксимиинная форма **B**: 1.60–1.66 м (6H, β-CH_{2Ad}), 1.66–1.81 м (6H, δ-CH_{2Ad}), 2.03–2.10 м (3H, γ-CH_{Ad}), нитрозоформа **A**: 3.02 с (2H, CH₂), 6.50 уш. (1H, NH), 6.81 с (1H, H⁸), 7.25 с (1H, H⁷), 7.49 уш. (1H, H³), 8.68 д (1H, H⁴, *J* 8.7 Гц), 8.73 д (1H, H², *J* 3.4 Гц); гидроксимиинная форма **B**: 3.17 уш. (2H, NCH₂), 7.32 д (1H, H⁷, *J* 9.8 Гц), 7.54 д.д (1H, H³, *J* 8.0 Гц, 4.4 Гц), 8.01 д (1H, H⁸, *J* 9.6 Гц), 8.79 д (1H, H², *J* 2.9 Гц), 9.39 д (1H, H⁴, *J* 8.2 Гц), 14.71 уш.с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: гидроксимиинная форма **B**: 28.10 (γ-CH_{2Ad}), 36.55 (α-C_{Ad}), 36.62 (δ-CH_{2Ad}), 40.36 (β-CH_{2Ad}), 54.30 (NCH₂), 118.36 (C⁷), 124.46 (C³), 128.96 (C⁴), 130.75 (C^{4a}), 138.51 (C^{8a}), 142.03 (C⁶), 142.73 (C⁸), 146.99 (C⁵), 148.87 (C²). Найдено, %: C 74.42; H 6.92; N 12.73. C₂₀H₂₃N₃O. Вычислено, %: C 74.74; H 7.21; N 13.07.

***N*-[1-(Адамантан-1-ил)этил]-5-нитрозохинолин-6-амин (2б).** Выход 0.48 г (49%), жёлто-зелёные кристаллы, т.пл. 143–145°C. Электронный спектр (CHCl₃), λ_{макс}, нм (ε): 247 (12774), 315 (6585), 439 (4745). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.25 д (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.57–1.64 м (3H, β-CH_{2Ad}), 1.67 м (5H, δ-CH_{2Ad}), 1.70–1.77 м (4H, β- и δ-CH_{2Ad}), 2.02–2.08 м (3H, γ-CH_{Ad}), 3.61 уш.к (3H, CH-Me, *J* 6.9 Гц), 7.34 д (1H, H⁷, *J* 9.8 Гц), 7.54 д.д (1H, H³, *J* 8.5 Гц, 4.4 Гц), 8.00 д (1H, H⁸, *J* 9.8 Гц), 8.78 д (1H, H², *J* 4.4 Гц), 9.38 д (1H, H⁴, *J* 8.2 Гц), 15.00 уш.с (1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.77 (CH₃), 28.18 (γ-CH_{2Ad}), 36.14 (α-C_{Ad}), 36.75 (δ-CH_{2Ad}), 38.47 (β-CH_{2Ad}), 57.56 (NCH), 118.46 (C⁷), 124.44 (C³), 128.95 (C⁴), 130.89 (C^{4a}), 138.15 (C^{8a}), 142.00 (C⁶), 142.74 (C⁸), 146.71 (C⁵), 148.82 (C²). Найдено, %: C 74.91; H 7.20; N 12.34. C₂₁H₂₅N₃O. Вычислено, %: C 75.19; H 7.51; N 12.53.

Восстановление *N*-(адамантан-1-ил)алкил-5-нитрозохинолин-6-аминов (2а, б) (общая методика). К 0.87 ммоль *N*-замещенного 5-нитрозохинолин-6-амин **2а, б** и 0.25 г 0.5%-ного Pd/C в 30 мл дихлорметана добавляли 0.3 мл (6 ммоль) 95%-ного гидразингидрата. Через 1 ч отфильтровывали катализатор, растворитель отгоняли в вакууме

водоструйного насоса, получили маслянистый остаток.

***N*⁶-[(Адамантан-1-ил)метил]хинолин-5,6-диамин (3а).** Остаток промывали 10 мл гексана. Выход 0.18 г (67%), оранжевые кристаллы, т.пл. 168–170°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.67–1.81 м (12H, β- и δ-CH_{2Ad}), 2.02–2.07 м (3H, γ-CH_{Ad}), 2.92 с (1H, NCH₂), 3.71 уш.с (2H, NH₂), 4.78 с (1H, NH), 7.30 д.д (1H, H³, *J* 8.6 Гц, 4.1 Гц), 7.37 д (1H, H⁷, *J* 9.1 Гц), 7.66 д (1H, H⁸, *J* 9.1 Гц), 8.09 д.д (1H, H², *J* 8.6 Гц, 0.7 Гц), 8.68 д.д (1H, H⁴, *J* 4.0 Гц, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.40 (γ-CH_{2Ad}), 33.92 (α-C_{Ad}), 37.12 (δ-CH_{2Ad}), 40.81 (β-CH_{2Ad}), 57.26 (NCH₂), 119.09 (C⁷), 119.89 (C³), 120.17 (C^{4a}), 121.82 (C⁸), 125.73 (C⁵), 127.91 (C⁴), 134.99 (C^{8a}), 143.17 (C⁶), 146.53 (C²). Найдено, %: C 78.77; H 8.05; N 12.97. C₂₀H₂₅N₃. Вычислено, %: C 78.14; H 8.20; N 13.67.

***N*⁶-[1-(Адамантан-1-ил)этил]хинолин-5,6-диамин (3б).** Остаток промывали 10 мл охлажденного этилацетата. Выход 0.167 г (57%), желтые кристаллы, т.пл. 163–165°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.11 д (3H, CH₃, *J* 6.4 Гц), 1.58–1.83 м (12H, β- и δ-CH_{2Ad}), 2.00–2.09 м (3H, γ-CH_{Ad}), 3.16 к (1H, CHMe, *J* 6.4 Гц), 3.51 уш.с (2H, NH₂), 3.69 уш.с (1H, NH), 7.30 д.д (1H, H³, *J* 8.5 Гц, 4.1 Гц), 7.34 д (1H, H⁷, *J* 8.9 Гц), 7.65 д (1H, H⁸, *J* 8.9 Гц), 8.08 д.д (1H, H², *J* 8.7 Гц), 8.68 д.д (1H, H⁴, *J* 2.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.79 (CH₃), 28.57 (γ-CH_{2Ad}), 36.68 (α-C_{Ad}), 37.29 (δ-CH_{2Ad}), 38.89 (β-CH_{2Ad}), 58.32 (CH-Me), 119.93 (C³), 120.40 (C⁷), 120.79 (C^{4a}), 122.11 (C⁸), 125.90 (C⁵), 127.85 (C⁴), 134.53 (C^{8a}), 143.38 (C⁶), 146.52 (C²). Найдено, %: C 78.95; H 8.86; N 12.87. C₂₁H₂₇N₃. Вычислено, %: C 78.46; H 8.47; N 13.07.

Циклизация (общая методика). К 0.8 ммоль хинолин-5,6-диаминов **3а, б** добавляли 10 мл 80%-ной муравьиной кислоты. Реакционную смесь кипятили 8 ч, затем охлаждали и выливали в воду со льдом и добавляли 5%-ный раствор NaOH до pH ≈ 8. Выпавший осадок отфильтровали, промывали 20 мл воды и перекристаллизовали из 40%-ного этанола с активированным углем.

3-[(Адамантан-1-ил)метил]-3*H*-имидазо[4,5-*f*]-хинолин (4а). Выход 0.127 г (50%), светло-бежевые кристаллы, т.пл. 129–131°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.60 м (6H, β-CH_{2Ad}), 1.71–1.58 м (6H, δ-CH_{2Ad}), 1.98–2.05 м (3H, γ-CH_{Ad}), 3.97 с (2H, NCH₂), 7.55 д.д (1H, H⁸, *J* 8.2 Гц, 4.1 Гц), 7.78 д (1H, H⁴, *J* 9.2 Гц), 7.95 с (1H, H²), 7.99 д (1H, H⁵, *J*

9.1 Гц), 8.92 д.д (1H, H⁷, J 4.2 Гц, 1.7 Гц), 8.96 д.д.д (1H, H⁹, J 8.2 Гц, 1.7 Гц, 0.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.06 (γ-CH_{2Ad}), 35.25 (α-C_{Ad}), 36.48 (δ-CH_{2Ad}), 40.73 (β-CH_{2Ad}), 57.45 (NCH₂), 114.30 (C⁴), 121.36 (C⁸), 122.43 (C^{9a}), 125.00 (C⁵), 130.05 (C⁹), 131.30 (C^{5a}), 142.94 (C²), 142.94 (C^{3a}), 145.79 (C^{9b}), 148.48 (C⁷). Найдено, %: C 79.97; H 7.05; N 12.98. C₂₁H₂₃N₃. Вычислено, %: C 79.46; H 7.30; N 13.24.

3-[(Адамантан-1-ил)этил]-3H-имидазо[4,5-f]-хинолин (4b). Выход 0.16 г (60%), светло-бежевые кристаллы, т.пл. 144–146°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.53 д (3H, CH₃, J 9.9 Гц), 1.55–1.73 м (12H, β- и δ-CH_{2Ad}), 2.00 уш.с (3H, γ-CH_{Ad}), 4.26 уш.с (1H, CH-Me), 7.55 д.д (1H, H⁸, J 8.2 Гц, 4.3 Гц), 7.79 д (1H, H⁴, J 7.9 Гц), 7.98 д (1H, H⁵, J 8.7 Гц), 8.08 уш.с (1H, H²), 8.92 д.д (1H, H⁷, J 4.2 Гц, 1.4 Гц), 8.96 д.д (H, H⁹, J 8.2 Гц, 0.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.00 (CH₃), 28.17 (γ-CH_{2Ad}), 36.62 (δ-CH_{2Ad}), 37.53 (α-C_{Ad}), 39.06 (β-CH_{2Ad}), 60.71 (CH-Me), 114.34 (C⁴), 121.31 (C⁸), 122.46 (C^{9a}), 124.80 (C⁵), 130.02 (C⁹), 131.39 (C^{5a}), 140.13 (C^{3a}), 140.13 (C²), 145.88 (C^{9b}), 148.48 (C⁷). Найдено, %: C 80.06; H 7.15; N 12.14. C₂₂H₂₅N₃. Вычислено, %: C 79.72; H 7.60; N 12.68.

Электронные спектры сняты на приборе Helios Omega при толщине слоя 1 см в области 200–500 нм при концентрации 5×10⁻⁵ моль/л, а в области 500–800 нм – при концентрации 1×10⁻² моль/л. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, COSY и HSQC регистрировали на приборе Bruker Avance III 600 Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. Все сигналы в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C в CDCl₃ приведены относительно резонансных пиков растворителя (δ_H 7.24, δ_C 77.2 м.д.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vodela S., Chakravarthula V. *J. Drug Deliv. Ther.* **2016**, 6, 6. doi 10.22270/jddt.v6i5.1278
- El-Sherbeny M.A., Maarouf A.R., Hassan A.H.E., Abdel-Aziz N.I. *J. Am. Sci.* **2012**, 8, 785. doi 10.7537/marsjas081212.110
- Багрий Е.Б. *Адамантаны: получение, свойства, применение.* М.: Наука, **1989**, 264 с.
- Григорова О.К., Аверин А.Д., Абель А.С., Малошицкая О.А., Ковалев В.В., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. *ЖОрХ.* **2012**, 48, 1397. [Grigorova O.K., Averin A.D., Abel A.S., Maloshitskaya O.A., Kovalev V.V., Beletskaya I.P., Savelev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 1391.] doi 10.1134/S1070428012110012
- Семиченко Е.С., Гомонова А.Л., Гаврилова Н.А., Субоч Г.А. *ЖОрХ.* **2008**, 44, 659. [Semichenko E.S., Gomonova A.L., Gavrilova N.A., Suboch G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 647.] doi 10.1134/S1070428008050023
- Гаврилова Н.А., Семиченко Е.С., Кондрасенко А.А., Субоч Г.А. *ЖОрХ.* **2016**, 52, 389. [Gavrilova N. A., Semichenko E. S., Kondrasenko A. A., Suboch G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 368.] doi 10.1134/S107042801603012X
- Фроленко Т.А., Гаврилова Н.А., Семиченко Е.С., Субоч Г.А. *ЖОрХ.* **2010**, 46, 781. [Frolenko T.A., Gavrilova N.A., Semichenko E.S., Suboch G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 777.] doi 10.1134/S1070428010050349

New Derivatives of Adamantyl-containing 6-Quinolinamine and Synthesis of Imidazo[4,5-*f*]quinolines on Their Basis

A. A. Abramov^a, M. V. Kulagina^a, N. A. Gavrilova^a, E. S. Semichenko^a*,
A. A. Kondrasenko^{b, c}, and G. A. Suboch^a

^a Reshetnev Siberian State University of Science and Technology,
Pr. im. gazety Krasnoyarskiy rabochiy, 31, Krasnoyarsk, 660037, Russia
*e-mail: imidazol5@yandex.ru

^b Federal research center "Krasnoyarsk science center Siberian branch Russian academy of science",
Institute of chemistry and chemical technology, Akademgorodok, 50, str. 24, Krasnoyarsk, 660036, Russia

^c Federal research center "Krasnoyarsk science center Siberian branch Russian academy of science",
Kirensky Institute of Physics, Akademgorodok, 50, str. 38, Krasnoyarsk, 660036, Russia

Received January 28, 2019; revised April 9, 2019; accepted April 22, 2019

N-(adamantan-1-yl)alkylsubstituted 5-nitroso-6-quinolinamines were synthesized for the first time by amination of 5-nitrosoquinolin-6-ol with primary adamantan-1-yl-alkyl amines. The resulting nitrosoquinolinamines were reduced with hydrazine hydrate over Pd/C to *N*⁶-(adamantan-1-yl)alkylquinoline-5,6-diamines. The resulting *N*⁶-(adamantan-1-yl)alkylquinoline-5,6-diamines was heated in formic acid and previously unknown 3-(adamantan-1-yl)alkyl-3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinolines were obtained.

Keywords: amination, adamantanylalkylamines, reduction, cyclization, 5-nitroso-6-quinolinamines, quinoline-5,6-diamines, 3*H*-imidazo[4,5-*f*]quinolones