

СЕЛЕКТИВНОЕ ОКИСЛЕНИЕ МЕТИЛЕНОВОЙ ГРУППЫ 4-ЭТИЛ-3-МЕТИЛЦИННОЛИНА ОКСИДОМ ХРОМА НА ПОДЛОЖКЕ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ

© 2023 г. С. Ю. Чикунов^{1,2}, Е. А. Балакина¹, И. В. Кулаков^{1,3,*}

¹ Институт химии, Тюменский государственный университет, ул. Перекопская 15а, Тюмень, 625003 Россия

² Лаборатория теории и оптимизации химических и технологических процессов,

Тюменский государственный университет, Тюмень, 625003 Россия

³ Лаборатория природовдохновленного химического инжиниринга, Тюменский государственный университет,

Тюмень, 625003 Россия

*e-mail: i.v.kulakov@utmn.ru

Поступило в редакцию 8 марта 2023 г.

После доработки 4 апреля 2023 г.

Принято к печати 5 апреля 2023 г.

Подобраны оптимальные условия окисления метиленовой группы в 4-этил-3-метилциннолине до соответствующего кетона – 3-метил-4-ацетилциннолина. Показано, что предварительное нанесение 4-этил-3-метилциннолина на некоторые неорганические подложки оказывает значительное влияние как на селективность окисления только метиленовой группы, так и на высокую степень конверсии в целевой продукт.

Ключевые слова: производные циннолина, 4-этил-3-метилциннолин, 3-метил-4-ацетилциннолин, окислительные системы, оксид алюминия, неорганические подложки

DOI: 10.31857/S0044460X23040054, **EDN:** ATOBGU

Циннолин или 1,2-диаэтанфталин **1** представляет собой азотистое органическое основание, получаемое из определенных диазосоединений. Сам по себе циннолин токсичен и способен проявлять антибактериальное действие в отношении кишечной палочки [1]. Одно из первых природных производных циннолина было выделено из *Cichorium endivia* при исследовании гепатопротекторных свойств экстракта *Cichorium endivia* L. *in vitro* и *in vivo* [2]. Известно, что различные функциональные производные циннолина, синтезированные на сегодняшний день, способны проявлять широкий спектр биологической активности. Сообщается о проявлении производными циннолина противовоспалительной [3], антипсихотической [4], инсектицидной [5], противомолярийной [6] и многих других видах биологической активности [7] (схема 1). Ведутся исследования перспективных

производных циннолина, обладающих выраженной цитостатической и противораковой активностью [8, 9].

Циннолиновое ядро впервые было синтезировано Рихтером при диазотировании *орто*-аминофенилпропионовой кислоты и циклизации полученной арендиазониевой соли [10]. Среди методов синтеза циннолинового кольца можно выделить три основных подхода использующих производные арендиазониевых солей, арилгидразоны и арилгидразины в качестве предшественников. Также применяются восстановительные методы синтеза поликонденсированных производных циннолина [11].

Ввиду потенциально высокой и разносторонней биологической активности для нас представляло интерес введение циннолинового ядра в объекты наших исследований, относящихся к синтезу но-

Схема 1.

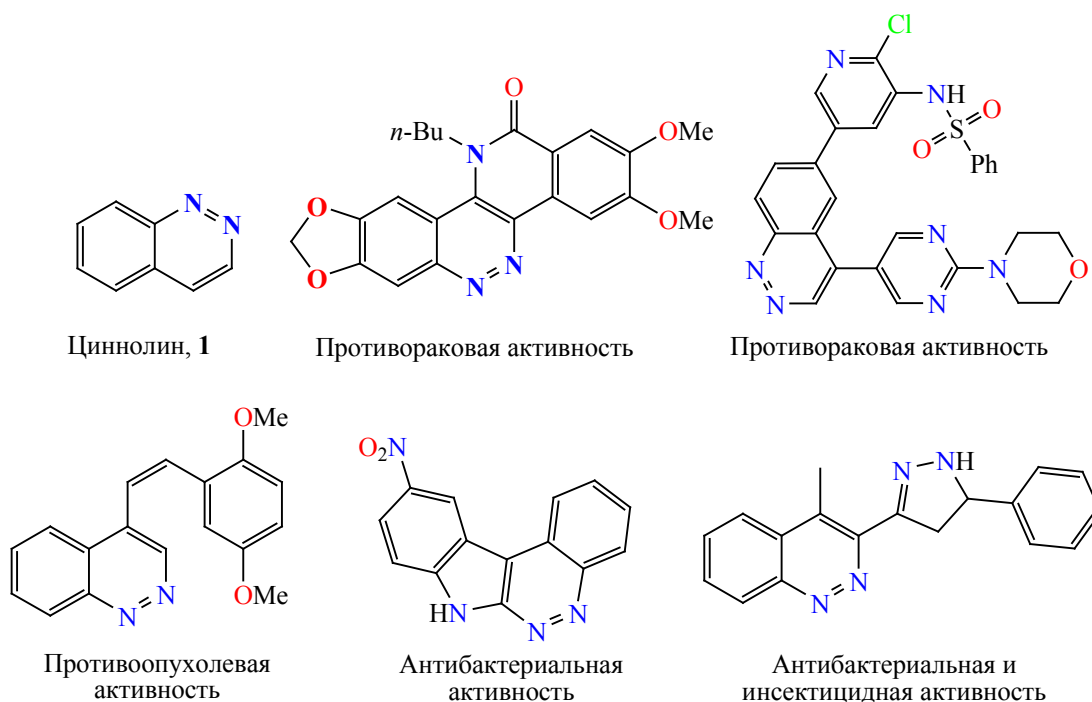
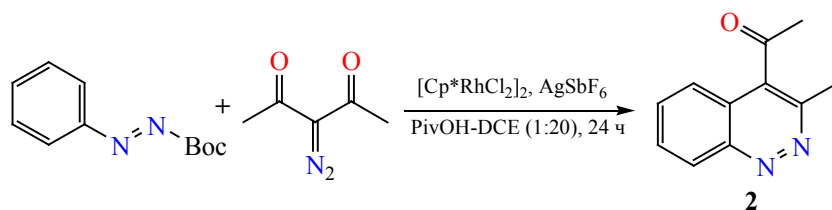


Схема 2.



вых гетероциклических аналогов природных интрастатинов А и В (являющихся эффективными ингибиторами интегразы ВИЧ) – эпоксибензо[7,8]-оксоцинов по аналогии с 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридином [12]. Для этих целей нам было необходимо получить 3-метил-4-ацетилциннолин **2** либо его замещенные производные.

В 2016 году была опубликована работа, в которой сообщалось об одностадийной, Rh-катализируемой, окислительно-нейтральной реакции циклизации между азо- и диазосоединениями. Описываемая реакция открывает доступ к различным замещенным производным циннолина, в том числе 3-метил-4-ацетилциннолину **2** [13] (схема 2).

Однако нас заинтересовал другой перспективный подход, основанный на синтезе более доступного 4-этил-3-метилциннолина **3** с последующим окислением метиленовой группы (схема 3). Такой метод в перспективе имеет ряд преимуществ, так как не требует применения дорогостоящих катализаторов, содержащих металлы платиновой группы. Исходный эфир антраниловой кислоты легкодоступен, а синтез прямого прекурсора **3** осуществим простыми синтетическими методами [14, 15].

В литературе приводятся различные методы окисления метиленовой группы, одними из самых доступных являются окисление хромовым анги-

Схема 3.

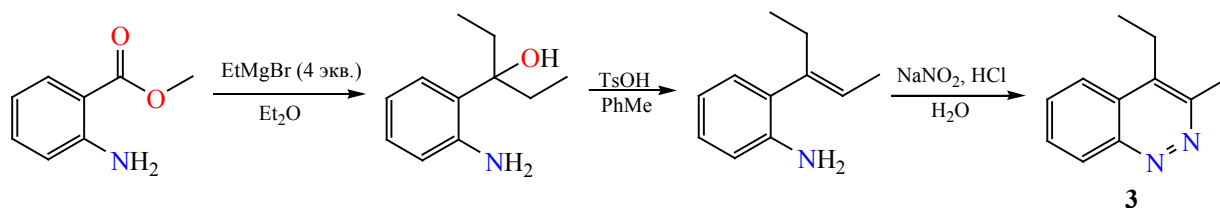
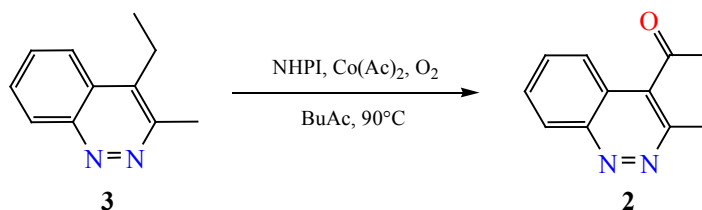


Схема 4.



дридом [16] и окисление селенистой кислотой или диоксидом селена [17]. Также интересным методом представляется окисление метиленовой компоненты окислительной системой $\text{NHPI-CoAc}_2\text{-O}_2$ [18] (схема 4). Однако, как будет показано далее, приведенные методы оказались неэффективны по отношению к метиленовой группе циннолина **3**, ввиду низкой степени конверсии и протекания побочных реакций окисления метильных групп.

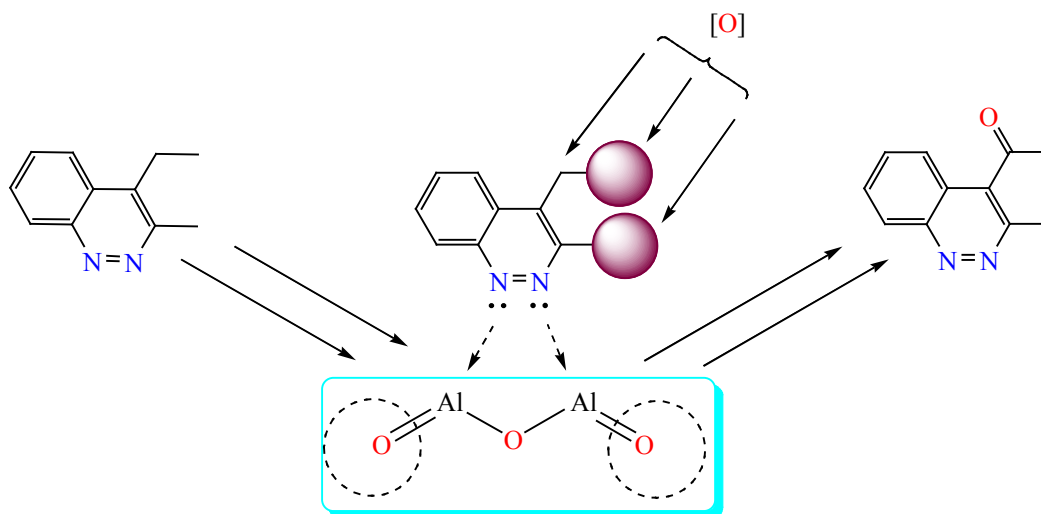
В поисках селективного метода окисления метиленовой группы 4-этил-3-метилциннолина **3** наше внимание привлекло использование неорганических подложек. Анализ литературных данных показал, что данное направление, несмотря на высокую перспективность, изучено сравнительно мало. Однако применение в органических реакциях гетерогенных катализаторов или подложек активно развивается. Так, авторы [19] сообщают об успешном окислении циклогексена с получением 2-циклогексен-1-она в качестве основного продукта и 2-циклогексен-1-ола в качестве второстепенного продукта, на легированной рутением Ti-pillared глине (Ru/Ti-PILC) и *трет*-бутилгидропероксидом (ТВНР) в качестве источника кислорода. В работе [20] сообщается о эпоксировании циклогексена на мезопористом NiO (NPS) катализаторе с использованием *m*-хлорпероксибензойной кислоты (*m*-CPBA) в качестве окислителя при

комнатной температуре и атмосферном давлении. В качестве продуктов реакции авторы указывают 2-циклогексенон и 2-циклогексанон, а также циклогексан-1,2-диол.

С целью получения целевого 3-метил-4-ацетилциннолина **2** нами были опробованы различные методы окисления метиленовой группы в циннолине **3** с применением таких окислителей как CrO_3 , SeO_2 (или H_2SeO_3), MnO_2 (акт.), $\text{NHPI-CoAc}_2\text{-O}_2$. Однако данные окислительные системы показали весьма низкую степень конверсии субстрата в целевой кетон **2**. Кроме того, методом ГХ-МС спектрометрии, было установлено протекание нежелательных для нас побочных реакций окисления, в основном, 3-метильной группы.

Нами было выдвинуто предположение, что возможное применение в реакции окисления неорганической подложки, может увеличить необходимую селективность окисления именно метиленовой группы. Так, сорбция исходного циннолина **3** на неорганической подложке может создать стерические препятствия для атаки окислителя на метильные группы, что позволит провести региоселективное окисление только метиленовой группы исходного циннолина **3**. Основная идея заключалась в том, что неподеленные пары электронов атомов азота молекулы циннолина за счет возможных донорно-акцепторных взаимодействий с поло-

Схема 5.



жительно заряженными центрами неорганической подложки ориентируются на ее поверхности так, что создадут стерическое препятствие (заблокируют) от возможной атаки молекулой достаточно объемного окислителя 3-метильную группу (схема 5). И, таким образом, стерически более свободная этильная группа будет основной мишенью для молекулы окислителя.

В ходе оптимизации условий окисления нами были опробованы 24 различных комбинации растворитель–подложка–окислитель (рис. 1).

В качестве контрольной группы сравнения выступали 6 комбинаций растворитель–окислитель в отсутствие подложки. Степень конверсии реакции определялась по результатам анализа ГХ-МС

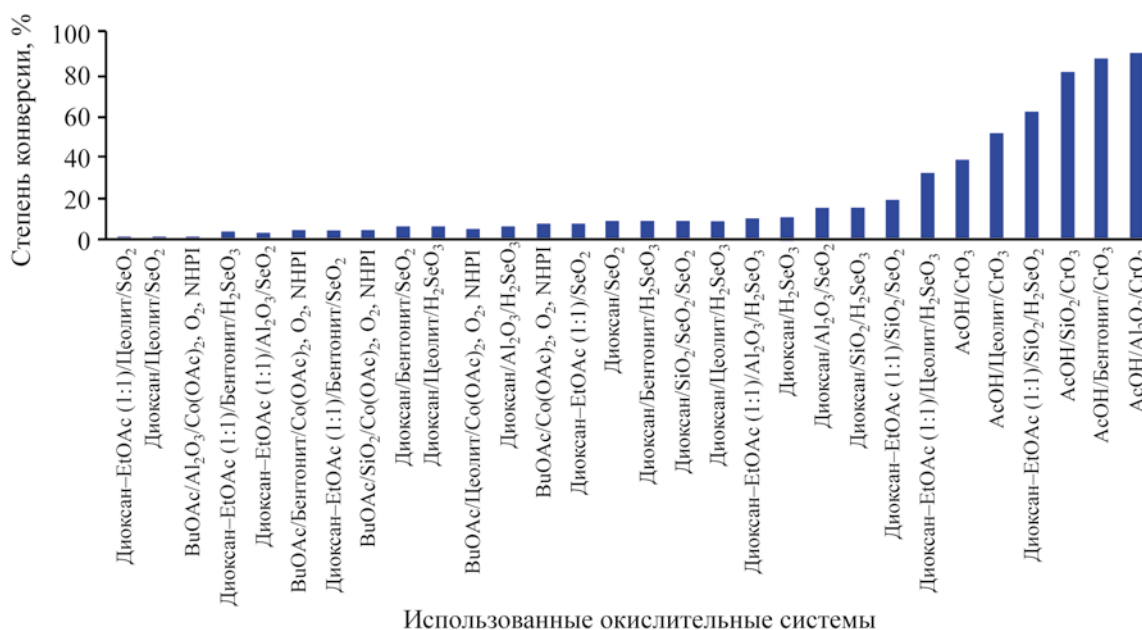


Рис. 1. Степень конверсии (%) циннолина **3** в присутствии различных окислительных систем с неорганическими подложками.

Таблица 1. Подбор оптимальных условий окисления метиленовой группы 4-этил-3-метилциннолина **3**

№	Растворитель	Подложка	Окислитель	Количество, экв.		t, °C	Конверсия, %		
				окислитель	подложка		1.5 ч	3 ч	6 ч
1	Диоксан	–	SeO ₂	2	0	100	1.45	3.21	11.66
2	Диоксан	–	H ₂ SeO ₃	2	0	100	1.14	3.12	10.46
3	Диоксан–EtOAc, 1:1	–	SeO ₂	2	0	100	0.30	1.44	6.86
4	Диоксан–EtOAc, 1:1	–	H ₂ SeO ₃	2	0	100	0.29	1.02	4.86
5	AcOH	–	CrO ₃	2	0	100	30.23	34.40	38.36
6	BuOAc	–	Co(OAc) ₂ , O ₂ , NHPI	2	0	100	2.06	3.19	6.56
7	Диоксан	Al ₂ O ₃	SeO ₂	2	2	100	2.79	7.63	14.92
8	Диоксан	Al ₂ O ₃	H ₂ SeO ₃	2	2	100	2.19	4.43	15.35
9	Диоксан–EtOAc, 1:1	Al ₂ O ₃	SeO ₂	2	2	100	1.65	1.70	12.61
10	Диоксан–EtOAc, 1:1	Al ₂ O ₃	H ₂ SeO ₃	2	2	100	0.57	2.20	5.75
11	AcOH	Al ₂ O ₃	CrO ₃	2	2	100	86.37	89.24	90.2
12	BuOAc	Al ₂ O ₃	Co(OAc) ₂ , O ₂ , NHPI	2	2	100	1.26	1.3	1.5
13	Диоксан	SiO ₂	SeO ₂	2	2	100	0.42	4.99	8.27
14	Диоксан	SiO ₂	H ₂ SeO ₃	2	2	100	2.62	8.85	15.45
15	Диоксан–EtOAc, 1:1	SiO ₂	SeO ₂	2	2	100	2.22	11.43	18.93
16	Диоксан–EtOAc, 1:1	SiO ₂	H ₂ SeO ₃	2	2	100	41.14	46.52	60.64
17	AcOH	SiO ₂	CrO ₃	2	2	100	63.13	71.08	81.32
18	BuOAc	SiO ₂	Co(OAc) ₂ , O ₂ , NHPI	2	2	100	2.23	4.45	4.52
19	Диоксан	Al ₂ [Si ₄ O ₁₀](OH) ₂ ·nH ₂ O	SeO ₂	2	2	100	0.81	1.52	4.80
20	Диоксан	Al ₂ [Si ₄ O ₁₀](OH) ₂ ·nH ₂ O	H ₂ SeO ₃	2	2	100	1.71	3.53	17.88
21	Диоксан–EtOAc, 1:1	Al ₂ [Si ₄ O ₁₀](OH) ₂ ·nH ₂ O	SeO ₂	2	2	100	0.76	0.91	4.41
22	Диоксан–EtOAc, 1:1	Al ₂ [Si ₄ O ₁₀](OH) ₂ ·nH ₂ O	H ₂ SeO ₃	2	2	100	0.43	0.69	2.12
23	AcOH	Al ₂ [Si ₄ O ₁₀](OH) ₂ ·nH ₂ O	CrO ₃	2	2	100	78.31	78.83	86.67
24	BuOAc	Al ₂ [Si ₄ O ₁₀](OH) ₂ ·nH ₂ O	Co(OAc) ₂ , O ₂ , NHPI	2	2	100	1.07	2.37	3.39
25	Диоксан	Цеолит	SeO ₂	2	2	100	0.10	0.10	0.11
26	Диоксан	Цеолит	H ₂ SeO ₃	2	2	100	0.06	5.13	8.27
27	Диоксан–EtOAc, 1:1	Цеолит	SeO ₂	2	2	100	0.02	0.08	0.1
28	Диоксан–EtOAc, 1:1	Цеолит	H ₂ SeO ₃	2	2	100	0.05	5.79	11.94
29	AcOH	Цеолит	CrO ₃	2	2	100	18.36	29.0	71.61
30	BuOAc	Цеолит	Co(OAc) ₂ , O ₂ , NHPI	2	2	100	3.53	4.98	5.01

методом нормализации с учетом площадей пиков как исходного 4-этил-3-метилциннолина, целевого продукта 3-метил-4-ацетилциннолина, так и всех побочных продуктов окисления метильных групп циннолина **3**.

Окисление 4-этил-3-метилциннолина **3** без применения подложки только оксидом хрома показало селективность (конверсию на целевой про-

дукт) около 38%. Реакция при этом осложнялась побочными реакциями окисления двух метильных групп 4-этил-3-метилциннолина до альдегидных. Остальные окислители оказались не эффективны как без подложки, так и с подложкой.

Наилучшие результаты нами были получены при использовании CrO₃ в уксусной кислоте на подложке из оксида алюминия, бентоните и

силикагеле (табл. 1). Применение оксида хрома при окислении на подложке полностью сделало процесс и эффективным и селективным. Никаких побочных продуктов окисления метильных групп циннолина **3** не было обнаружено.

Строение полученного 3-метил-4-ацетилциннолина **2** было подтверждено методами масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

Таким образом, нам удалось не только достичь высокой селективности в реакции окисления, но и достаточной степени конверсии (около 90%) и выделить целевой кетон с хорошим выходом (82%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборах Spinsolve 80 Carbon ULTRA (81 и 20 МГц соответственно) с использованием CDCl_3 . В качестве внутреннего стандарта были использованы сигналы остаточных протонов растворителя. Хроматографический анализ с масс-селективным детектором (ГХ-МС) проводили на хроматографе Trace GC Ultra с масс-селективным детектором DSQ II в режиме электронной ионизации (70 эВ) на кварцевой капиллярной колонке Thermo TR-5 MS (длина – 30 м, внутренний диаметр – 0.25 мм) с пленкой (толщина неподвижной фазы – 0.25 мм). Использовался режим ввода без деления потоков. Скорость газа-носителя (водорода) составляла 1.5 мл/мин. Температура испарителя составляла 240°C, температура переходной камеры – 240°C, температура источника ионов – 220°C. Температуру термостата колонки изменяли в соответствии с программой: с 40 (задержка 5 мин) до 220°C со скоростью 20 град/мин (без задержки), до 290°C со скоростью 15 град/мин. Общее время анализа составило 30 мин. Объем введенного образца составлял 1 мкл. Хроматограммы записывали в режиме ТИС. Диапазон массового сканирования составлял 30–450 а. е. м.

Реактивы и растворители были получены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. Исходный 4-этил-3-метилциннолин **3** был получен в соответствии с описанными в литературе методами [14, 15].

Оптимизация условий реакции окисления метиленовой группы 3-метил-4-этилциннолина. К навеске (20 мг, 0.11 ммоль) 3-метил-4-этил-

циннолина **3** приливали 3 мл соответствующего растворителя. В случае проведения синтеза на подложке дополнительно вносили 2 экв. неорганической подложки. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Далее к смеси прибавляли соответствующий окислитель (2 экв.) и перемешивали при 100°C. Из реакционной смеси через определенные промежутки времени (1.5, 3 и 6 ч) отбирали алликвоту (50 мкл) и обрабатывали 5 мл дистиллированной воды. Органические соединения экстрагировали однократно 2 мл этилацетата. Органический экстракт отделяли, сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали. Полученный раствор использовали для анализа без дополнительной обработки.

1-(3-Метилциннолин-4-ил)этан-1-он (2). К смеси 200 мг (1.1 ммоль) 3-метил-4-этилциннолина **3** и 109 мг (2.2 ммоль) Al_2O_3 приливали 5 мл уксусной кислоты. Полученную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре, после чего добавляли 107 мг (2.2 ммоль) оксида хрома (ϵ) и кипятили в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью хромато-масс-спектрометрического анализа. По мере протекания реакции раствор изменяет окраску от коричневой до зеленой, что служит визуальным признаком прошедшего окисления. Реакционную смесь нейтрализовали раствором аммиака до нейтральной среды, фильтровали и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органический экстракт сушили сульфатом натрия, удаляли растворитель при пониженном давлении. Продукт очищали перекристаллизацией из гексана. Выход 177 мг (82%), т. пл. 118–119°C (гексан) (120–121°C [13]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.66 с (3H, H¹), 2.89 с (3H, H²), 7.45–7.97 м (3H, H⁵, H⁶, H⁷), 8.42–8.67 м (1H, H⁸). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 19.98 (C¹, CH₃), 32.45 (C², CH₃), 121.53 (C⁴), 122.97 (C⁵), 130.46 (C^{6, 7}), 132.67 (C⁸), 133.20 (C⁹), 146.94 (C³), 149.08 (C¹⁰), 202.87 (C¹¹, C=O). Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 186.06 (82) [M]⁺, 143.03 (46), 116.04 (18), 115.01 (100), 89.00 (21), 63.02 (20), 43.05 (52).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кулаков Иван Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5772-2096>

Чикуннов Семен Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1918-6936>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектрофотометрические исследования получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Рациональное природопользование и физико-химические исследования» и Лаборатории теории и оптимизации химических и технологических процессов Тюменского государственного университета.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-23-01015, <https://rscf.ru/project/22-23-01015/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bekhit A.A.* // *Boll. Chim. Farm.* 2001. Vol. 140. N 4. P. 243.
2. *Chen C.J., Deng A.J., Liu C., Shi R., Qin H.L., Wang A.P.* // *Molecules.* 2011. Vol. 16. N 11. P. 9049. doi 10.3390/molecules16119049
3. *Tonk R.K., Bawa S., Chawla G., Deora G.S., Kumar S., Rathore V., Mulakayala N., Rajaram A., Kalle A.M., Afzal O.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 57. P. 176. doi 10.1016/j.ejmech.2012.08.045
4. *Alvarado M., Barceló M., Carro L., Masaguer C.F.* // *Chem. Biodivers.* 2006. Vol. 3. N 1. P. 106. doi 10.1002/cbdv.200690001
5. *Gautam N., Chourasia O.* // *Ind. J. Chem. (B).* 2010. Vol. 49. P. 830.
6. *Unnissa S.H., Nisha N., Reddy G.K.* // *J. Appl. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 5. N 11. P. 121. doi 10.7324/JAPS.2015.501121
7. *Szumilak M., Stanczak A.* // *Molecules.* 2019. Vol. 24. P. 2271. doi 10.3390/molecules24122271
8. *Kandeel M.M., Kamal A.M., Naguib B.H., Hassan M.A.* // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2018. Vol. 18. N 8. P. 1208. doi 10.2174/187152061866618022012131
9. *Tian C., Yang C., Wu T., Lu M., Chen Y., Yang Y., Liu X., Ling Y., Deng M., Jia Y., Zhou Y.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. Vol. 15. N 48. Article ID 128271. doi 10.1016/j.bmcl.2021.128271
10. *Richter V.* // *Ber.* 1883. Vol. 16. N 1. P. 677.
11. *Vinogradova O., Balova I.* // *XГС.* 2008. № 5. С. 643; *Vinogradova O., Balova I.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2008. Vol. 44. P. 501. doi 10.1007/s10593-008-0070-0
12. *Kulakov I.V., Stalinskaya A.L., Chikunov S.Y., Gatilov Y.V.* // *New J. Chem.* 2021. Vol. 45. N 7. P. 3559. doi 10.1039/D0NJ06117D
13. *Sun P., Wu Y., Huang Y., Wu X., Xu J., Yao H., Lin A.* // *Org. Chem. Front.* 2016. Vol. 3. N 1. P. 91. doi 10.1039/C5QO00331H
14. *Xia H.D., Zhang Y.D., Wang Y.H., Zhang C.* // *Org. Lett.* 2018. Vol. 20. N 13. P. 4052. doi 10.1021/acs.orglett.8b01615
15. *Simpson J.C.* // *J. Chem. Soc.* 1946. P. 673–675. doi 10.1039/JR9460000673
16. *Heber D.* // *Der Pharmazie.* 1987. Vol. 320. N 5. P. 402. doi 10.1002/ardp.19873200505
17. *Warpehoski M.A., Chabaud B., Sharpless K.B.* // *J. Org. Chem.* 1982. Vol. 47. N 15. P. 2897. doi 10.1021/jo00136a017
18. *Hruszkewycz D.P., Miles K.C., Thiel O.R., Stahl S.S.* // *Chem. Sci.* 2017. Vol. 8. N 2. P. 1282. doi 10.1039/C6SC03831J
19. *Dali A., Rekkab-Hammoumraoui I., Choukchou-Braham A., Bachir R.* // *RSC Adv.* 2015. Vol. 5. N 37. P. 29167. doi 10.1039/c4ra17129b
20. *Abboud M.* // *Mechanisms and Catalysis.* 2020. Vol. 131. N 2. P. 781. doi 10.1007/s11144-020-01864-y

Selective Oxidation of the 4-Ethyl-3-methylcinnoline Methylene Group by Al₂O₃-Supported Chromium Oxide

S. Yu. Chikunov^{a,b}, E. A. Balakina^a, and I. V. Kulakov^{a,c,*}

^a Institute of Chemistry, Tyumen State University, Tyumen, 625003 Russia

^b Laboratory of Theory and Optimization of Chemical and Technological Processes, Tyumen State University, Tyumen, 625003 Russia

^c Laboratory of Naturally Inspired Chemical Engineering, Tyumen State University, Tyumen, 625003 Russia

*e-mail: i.v.kulakov@utmn.ru

Received March 8, 2023; revised April 4, 2023; accepted April 5, 2023

The optimal conditions for the oxidation of the methylene group in 4-ethyl-3-methylcinnoline to the corresponding ketone, 3-methyl-4-acetylcinnoline, were selected. It was shown that preliminary deposition of 4-ethyl-3-methylcinnoline on some inorganic substrates has a significant effect both on the selectivity of the oxidation of only the methylene group and on a high degree of conversion to the target product.

Keywords: cinnoline derivatives, 4-ethyl-3-methylcinnoline, 3-methyl-4-acetylcinnoline, oxidizing systems, alumina, inorganic supports