
Синтез 5-тиокарбомоил- и 5-(тиазол-2-ил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрилов

Полуйкова А.А.,* Платонова А.Ю., Глухарева Т.В.,
Моржерин Ю.Ю.

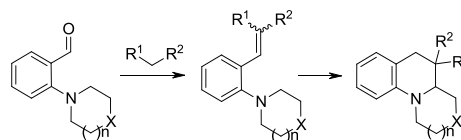
ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ХТИ; тел: +7(343)3754818; E-mail: annapoulukova200@mail.ru

Реакции циклизации, протекающие по механизму *трет*-аминоэффекта, являются удобным методом синтеза конденсированных частично гидрированных хинолинов. В данной работе мы представляем исследование взаимодействия *орто*-диалкиламинобензальдегидов с циантиоацетамидом и [4-арил-1,3-тиазол-2-ил]ацетонитрилом, протекающего по механизму *трет*-аминоэффекта. Конденсацией синтезированного 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолино-5-карботиоамида с α -бромацетофеноном был получен 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрил.

Введение

Реакции, протекающие по механизму *трет*-аминоэффекта представляют интерес для химиков-органиков с точки зрения направленного синтеза широкого ряда азотсодержащих гетероциклов^{1,2}. К ним относятся реакции циклизации сопряженных *N,N*-дизамещенных аминов, ключевой стадией которых является перенос водорода от формально неактивированного α -углеродного атома диалкиламиногруппы к одному из атомов ненасыщенного заместителя, такого, например, как C=C, C=N, N=O, C=O и т.д. В зависимости от характера ненасыщенного заместителя выделяют реакции Мет-Кона³ и реакции Рейнхрудта⁴. Для нас представляют интерес превращения первого типа, в результате которых происходит превращение новой C-C связи.

Общая схема изучаемых нами превращений показана ниже.

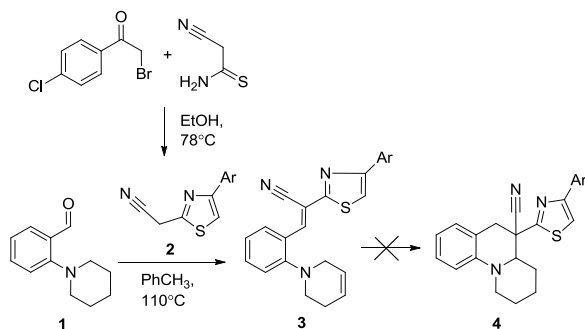


Согласно анализу литературных данных в основном были исследованы циклизации соединений, у которых терминальный атом углерода винильной группы имеет две циано- или сложноэфирные группы. Циклизация соединений, у которых при β -углеродном атоме винильной группы два различных заместителя исследована в гораздо меньшей степени. При этом единственный пример подобного превращения с циантиоацетамидом описан нашей группой⁵. Аналогичные реакции с [4-арил-1,3-тиазол-2-ил]ацетонитрилом ранее не проводились.

В данной работе нами впервые показана возможность синтеза 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохиолин-5-карбонитрила из соответствующего тиоамида реакцией Ганча⁶.

Результаты и обсуждение

Нами было исследовано взаимодействие 2-пиперидинобензальдегида **1** с [4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетонитрилом **2**. Исходное СН-активное соединение (производное тиазола **2**) было синтезировано взаимодействием циантиоацетамида с α -бромацетофеноном, представляющим собой известный метод синтеза тиазолов по Ганчу.

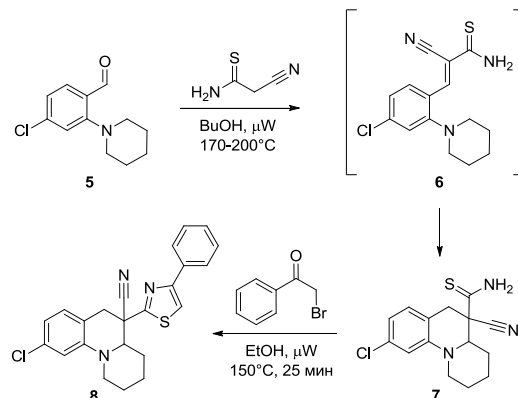


В результате реакции было выделено винилпроизводное **3** с выходом 87%. Однако, нам не удалось зациклизовать 3-[2-(пиперидин-4-ил)фенил]-2-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]проп-2-еннитрил (**3**).

Альтернативным образом 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохиолин-5-карбонитрилы, подобные соединению **4**, могут быть синтезированы из соответствующих гексагидрохиолино-5-карботиоамидов реакцией Ганча.

Исходный 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохиолино-5-карботиоамид **7** был получен взаимодействием циантиоацетамида с 2-(пиперидин-1-ил)-4-хлорбензальдегидом **5** при нагревании при 200 °С в течение 10 минут в микроволновом реакторе. В результате конденсации

бензальдегида **5** с СН-кислотой происходит образование винилпроизводного **6**, который под действием высокой температуры циклизуется с образованием продукта тандемной реакции **7** (выход соединения **7** составляет 73%). Реакция протекает диастереоселективно с образованием одного изомера (согласно данным ЯМР ¹H).



Было показано, что в результате конденсации 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохиолино-5-карботиоамида **7** с α -бромацетофеноном происходит образование 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиперидо[1,2- α]хиолино-5-карбонитрила **8** при проведении превращения при 150°C в течение 25 минут в микроволновом реакторе. При этом выход продукта реакции составляет 70%. В результате превращения образуется два диастереомера (соотношение ~2:1).

Стоит отметить, что многочисленные попытки провести подобную конденсацию при кипячении в этаноле (даже при продолжительном нагревании) не дали никаких результатов.

Таким образом было показано, что реализуется только один подход к синтезу 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохиолин-5-карбонитрилов. Причем образование тиазольного цикла происходит только в микроволновом реакторе.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Solufof UV 254 в системе: хлороформ (Проявление УФ лампой). ИК-спектры записаны на спектрофотометре Bruker Alpha. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance II (400 и 100 Мгц соответственно), внутренний стандарт – ТМС, в Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов при ЦКП УрФУ. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре MAT 11 (ЭУ, 70 эВ). Реакции под действием микроволнового облучения были выполнены в реакторах Anton Paar Monowave 300. Температуры плавления были определены на приборе Stuart SMP3 и не корректировались. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе PE 2400 Series II.

Исходные *орто*-диалкиламинобензальдегиды 1 и 5 были с выходами 60–80% путем нуклеофильного замещения атома фтора в соответствующих 2-фторбензальдегидах пиперидином по описанной ранее методике⁷. 2-Фторбензальдегиды – коммерческие препараты фирмы Acros.

Методика получения соединения 2

К раствору 2.0 ммоль цианацеттиоамида в 8.0 мл этанола добавляют 2.0 ммоль α -бромацетофенона. Кипятят в течение 1-3 часов. Окончание реакции определяют при помощи ТСХ. Далее реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют *in vacuo*. Полученный твердый осадок перекристаллизовывают из этанола.

[4-(4-Хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-ацетонитрил (2). Выход 0.64 г (93%). Корич-

невые блестящие кристаллы. Т. пл. 126-127 °С⁸. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.03 (1H, с., ThiazolH), 7.98-7.93 (2H, м., ArH), 7.44-7.39 (2H, м., ArH), 4.48 (2H, с., CH₂). Найдено, %: N 11.87. C₁₁H₇ClN₂S. Вычислено, %: N 11.94.

Методика получения 2-винил-N,N-диалкиланилина 3

К раствору 1.0 ммоль бензальдегида 5 в 10 мл толуола добавляют 1.0 ммоль [4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетонитрила 6 и кипятят реакционную массу в течение 10-30 ч. Окончание реакции определяют по ТСХ. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют *in vacuo*, остаток кристаллизуют из этанола.

3-[2-(Пиперидин-4-ил)фенил]-2-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]проп-2-еннитрил (3). Выход 0.245 г (87%). Жёлто-оранжевые кристаллы. Т. разл. 145 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.41 (1H, с., CH), 8.16 (1H, с., ThiazolH), 8.07 (1H, уш.д., J = 7.5, ArH), 8.05-8.00 (2H, м., Ph), 7.51-7.41 (3H, м., ArH + Ph), 7.21-7.11 (2H, м., ArH), 3.01-2.93 (4H, м., CH₂NCH₂), 1.83-1.74 (4H, м., 2CH₂), 1.67-1.59 (4H, м., 2CH₂). Найдено, %: C 68.00, H 4.93, N 10.30. C₂₃H₂₀ClN₃S. Вычислено, %: C 68.05, H 4.97, N 10.35.

Методика получения тетрагидрохинолина 7

К раствору 0.5 ммоль бензальдегида 5 в 2 мл бутанола-1 в сосуде, снабженном якорем для перемешивания, добавляют 0.5 ммоль цианацеттиоамида. Сосуд закрывают крышкой с перфорированной септой и нагревают в микроволновом реакторе при температуре 200 °С в течение 10 минут. Окончание реакции определяют по ТСХ. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют *in vacuo*. Полученный твердый осадок перекристаллизовывают из этанола.

(4aS*,5R*)-9-Хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карботиоамид (7). Выход 0.11 г (73%). Второй диастереомер в спектре ЯМР ¹H не наблюдается. Коричневые кристаллы. Т. пл. 187–189 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3333 (NH), 3153 (NH), 2245 (CN). Спектр ЯМР¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 10.19 (1H, с., NH), 9.10 (1H, с., NH), 6.97 (1H, д., $J = 8.0$, H-7 ArH), 6.91 (1H, д., $J = 1.7$, H-10 ArH), 6.65 (1H, д. д., $J_1 = 8.0$, $J_2 = 1.8$, H-8 Ar), 4.01 (1H, уш.д., $J = 12.1$, 1-CHeq), 3.63 (1H, д., $J = 16.0$, 6-CHeq), 3.51-3.42 (1H, м., 4a-CHax), 3.04 (1H, д., $J = 16.2$, 6-CHax), 2.74 (1H, д. д. д., $J_1 = 12.4$, $J_2 = J_3 = 2.8$, 1-CHax), 1.99-1.77 (3H, м., 2,3,4-CHeq), 1.69-1.52 (1H, м., CHax), 1.49-1.28 (2H, м., 2CHax). Найдено, %: С 58.88, Н 5.25, N 13.65. C₁₅H₁₆ClN₃S. Вычислено, %: С 58.91, Н 5.27, N 13.74.

Методика получения тетрагидрохинолина 8

К раствору 0.5 ммоль 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карботиоамида 7 в 2 мл этанола в сосуде, снабженном якорем для перемешивания, добавляют 0.5 ммоль α -бромацетофенона. Сосуд закрывают крышкой с перфорированной септой и нагревают в микроволновом реакторе при температуре 150 °С в течение 25 минут. Окончание реакции определяют по ТСХ. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют *in vacuo*. Полученный твердый осадок перекристаллизовывают из этанола.

(4aS*,5R*)-5-(4-Фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрил (8). Выход 0.142 г. (70%). Получен как смесь двух диастереомеров (соотношение ~2:1). Коричневые кристаллы. Т. пл. 92-94 °С. Спектр ЯМР¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 8.02 (1H, с., ThiazolH), 7.99-7.89

(2H, м., Ph), 7.46-7.37 (2H, м., Ph), 7.36-7.28 (1H, м., Ph), 7.03 (1H, д., $J = 8.0$, ArH), 6.95 (1H, с., ArH), 6.71-6.66 (1H, м., ArH), 4.06 (1H, уш.д., $J = 13.0$, 1-CHeq), 3.74-3.60 (2H, м., 6-CHeq, 4a-CHax), 3.41 (1H, д., $J = 16.3$, 6-CHax), 2.85 (1H, д. д. д., $J_1 = 12.3$, $J_2 = J_3 = 2.1$, 1-CHax), 1.91-1.72 (3H, м., 2,3,4-CHeq), 1.72-1.42 (3H, м., 2,3,4-CHax). Найдено, %: С 59.99, Н 4.96, N 10.32. C₂₃H₂₀ClN₃S. Вычислено, %: С 68.05, Н 4.97, N 10.35.

Библиографический список

1. Meth-Cohn O., Suschitzky H. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1972. V. 114. P. 211.
2. Matyus P., Elias O., Tapolcsanyi P., Polonka-Balint A., Halasz-Dajka B. // *Synthesis*. 2006. № 16. P. 2625.
3. Meth-Cohn O. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1996. Vol. 65. P. 1
4. Verboom W., Reinhoudt D. N. // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 1990. Vol. 109. P. 311.
5. Глухарева Т. В., Климова Е. П., Платонова А. Ю., Моржерин Ю. Ю. // *Химия гетероциклических соединений*. 2008. № 44. С. 942.
6. Ли Дж. *Именные реакции. Механизмы органических реакций*. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 456 с.
7. Деева Е. В., Глухарева Т. В., Зыбина Н. А., Моржерин Ю. Ю. // *Известия Академии Наук - Серия химическая*. 2005. Т. 54. № 6. С. 1492.
8. Патент WO03105842 (A1). Derivatives of chromen-2-one as inhibitors of vegf production in mammalian cells. / Novuspharma S.P.A., Ernesto M., Giovanni D. R., Mario G. Заявлено 12.06.2003; опубл. 24.12.2003; Бюлл. №, PCT/EP2003/006191 2003, с. 114.