

# СИНТЕЗ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ

А.Ю. Платонова, О.А. Зимовец, Т.В. Глухарева

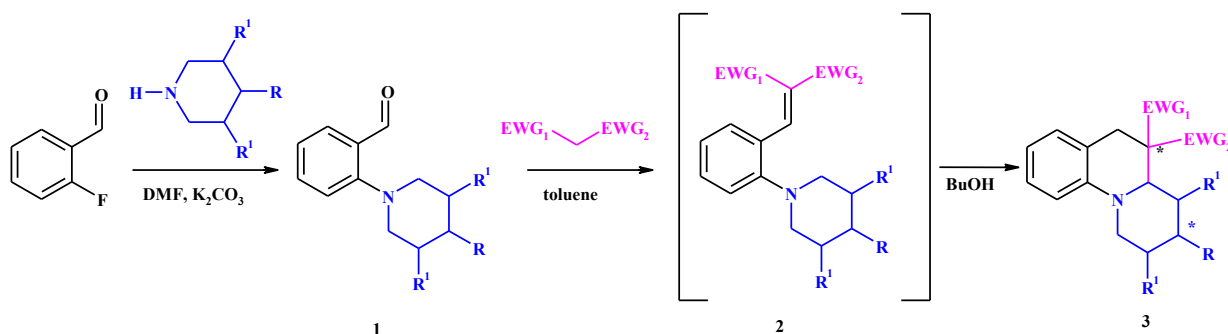
ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет

имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Хинолиновые системы привлекают внимание химиков прежде всего благодаря своей биологической активности. Один из наиболее эффективных синтетических путей получения таких систем представляет собой трехстадийную последовательность исходя из *орто*-фторбензальдегидов (схема 1). Ключевой стадией такого синтеза является циклизация по механизму *трет-амино эффекта*.

Термин *трет-амино эффект* был предложен для некоторых третичных анилинов, содержащих в *орто*-положении к аминогруппе двойную С=C связь: реакция циклизации протекает с образованием новой С–С связи, позволяя получать поликонденсированные гетероциклические системы.

Схема 1

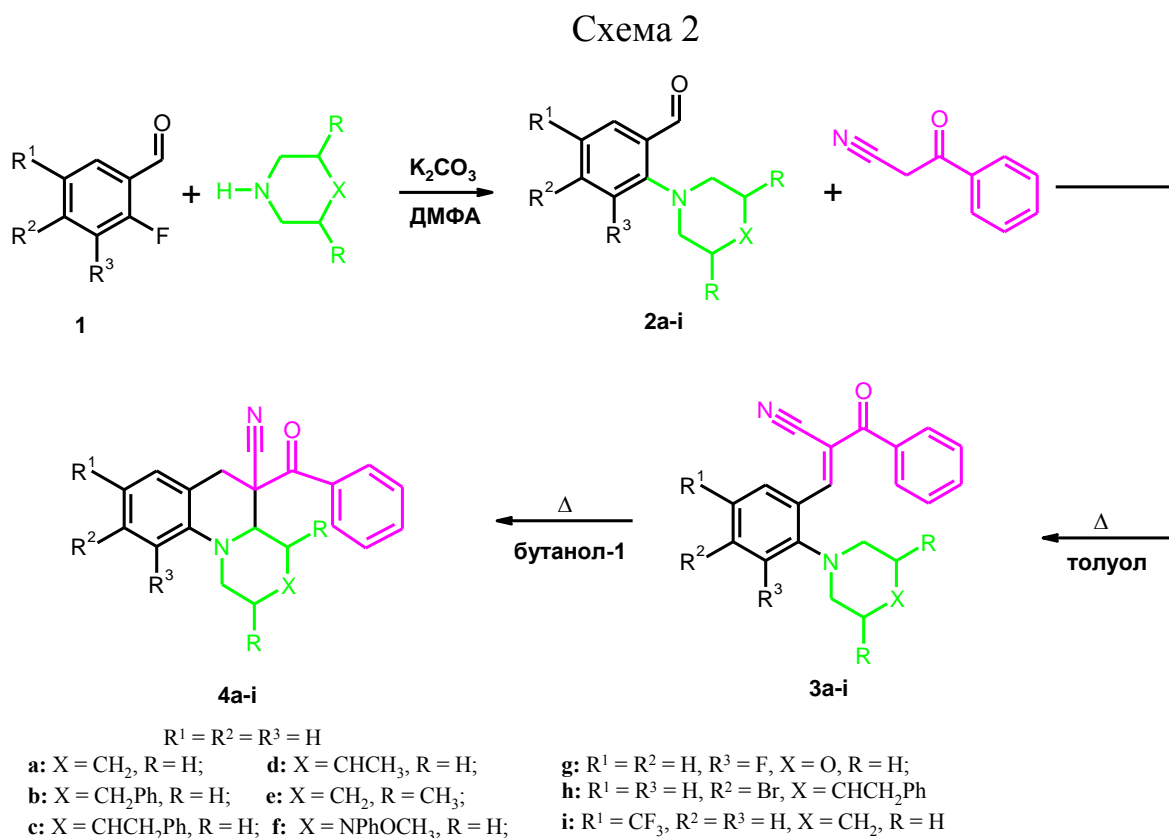


Согласно анализу литературных данных большинство исследований по данной тематике основаны на использовании циклических СН-активных соединений, также хорошо изучены реакции с малондинитрилом. Однако, реакции с ациклическими несимметричными активными метиленовыми соединениями позволяют получать тетрагидрохинолины, имеющие как минимум два асимметрических центра (схема 1), что интересно как в плане изучения стереоселективности реакции, так и геометрии конечных продуктов. Таким образом, данная работа является продолжением исследований взаимодействия *орто*-диалкиламинобензальдегидов с несимметричными активными метиленовыми, в частности с различными производными ацетонитрила.

Так, была проведена серия реакций с несимметричным СН-активным бензоилацетонитрилом (схема 2).

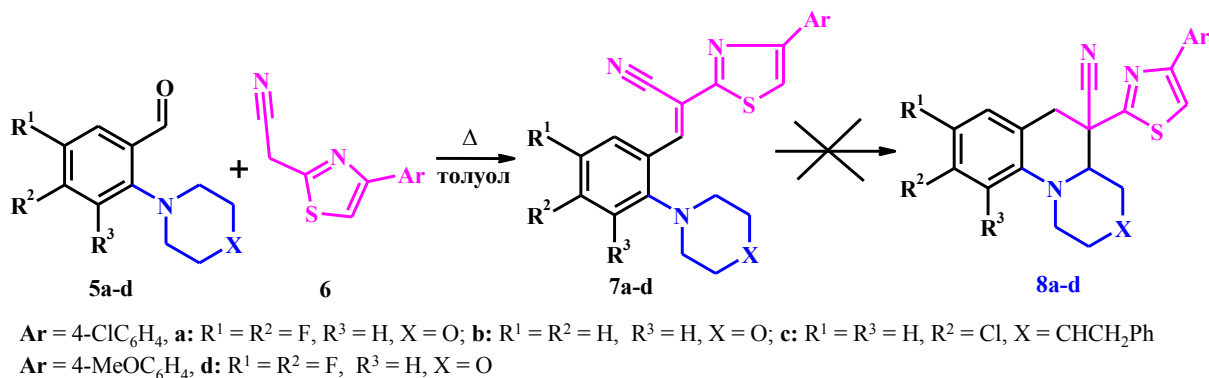
Исходные *орто*-диалкиламинобензальдегиды **2a-i** были получены кипячением в ДМФА 2-фторбензальдегидов **1** с соответствующими циклическими аминами.

Реакцию 2-пиперидинобензальдегидов **2a-i** с СН-активным цианацетофеноном проводили при кипячении в толуоле. Дальнейшая циклизация соединений **3a-i** протекает в кипящем бутаноле. Стоит отметить, что в данных условиях нам удалось выделить продукты конденсации Кневенагеля только в случае морфолиновой и пиперазиновой диалкиламиногруппы, что объясняется меньшей основностью данных групп по сравнению с пиперидиновой.



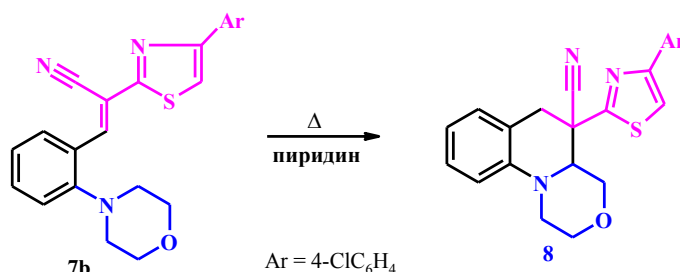
При взаимодействии 2-(цианметил)-тиазолов **6** с 2-диалкиламинобензальдегидами (схема 3) были получены продукты конденсации **7a-d**. Дальнейшая циклизация этих соединений не идет ни в бутаноле, ни в уксусной кислоте, ни в эквимольном растворе уксусной кислоты и бутанола, либо ДМСО.

Схема 3



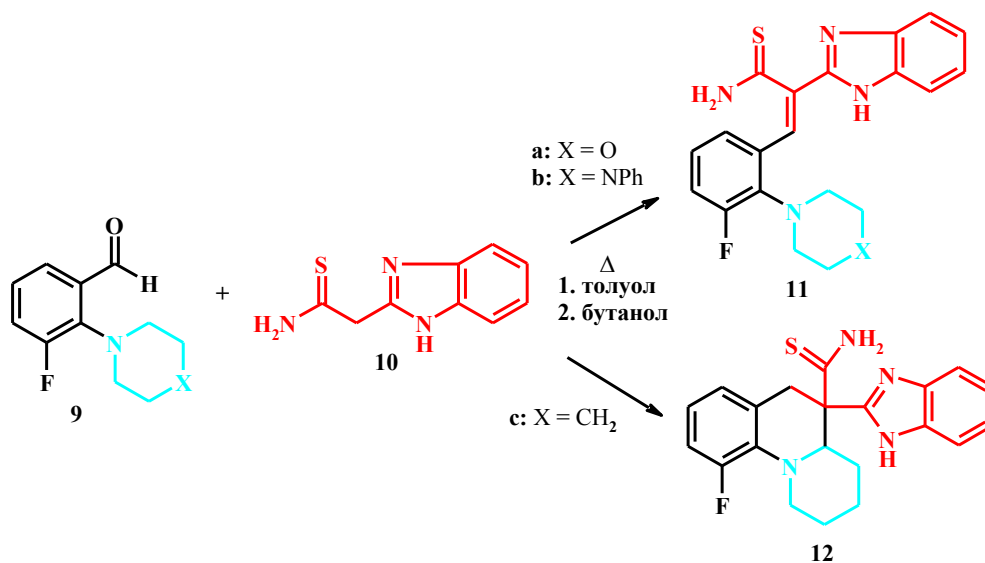
Продукт циклизации **8** был получен только в пиридине при длительном ( $\approx$  300 часов/4 недель) кипячении (схема 4).

Схема 4



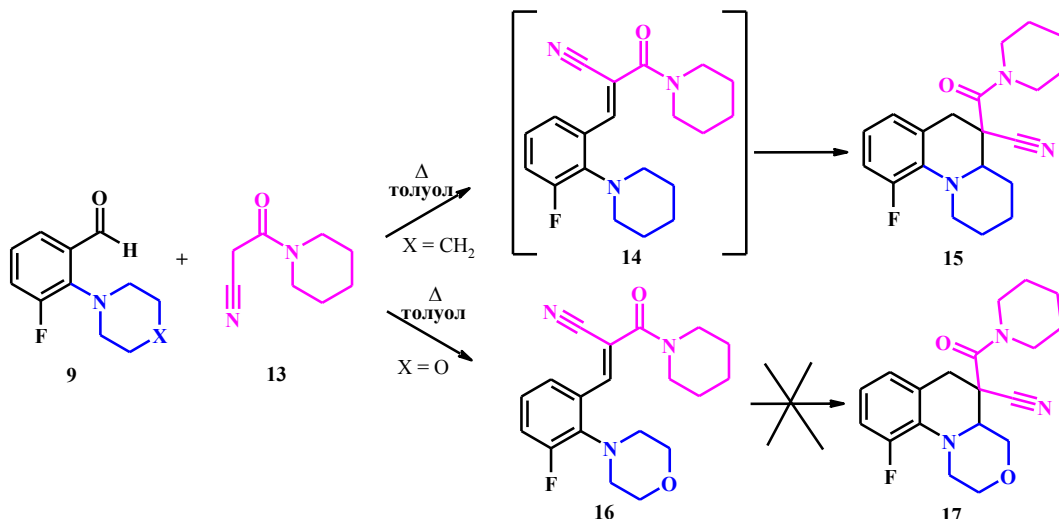
В случае бензимидазола **10** реакция идет в зависимости от диалкиламиногруппы: в случае морфолиновой и пиперазиновой диалкиламиногрупп удалось выделить продукт конденсации, тогда как в случае пиперидиновой диалкиламиногруппы сразу образовался продукт циклизации **12** (схема 5).

Схема 5



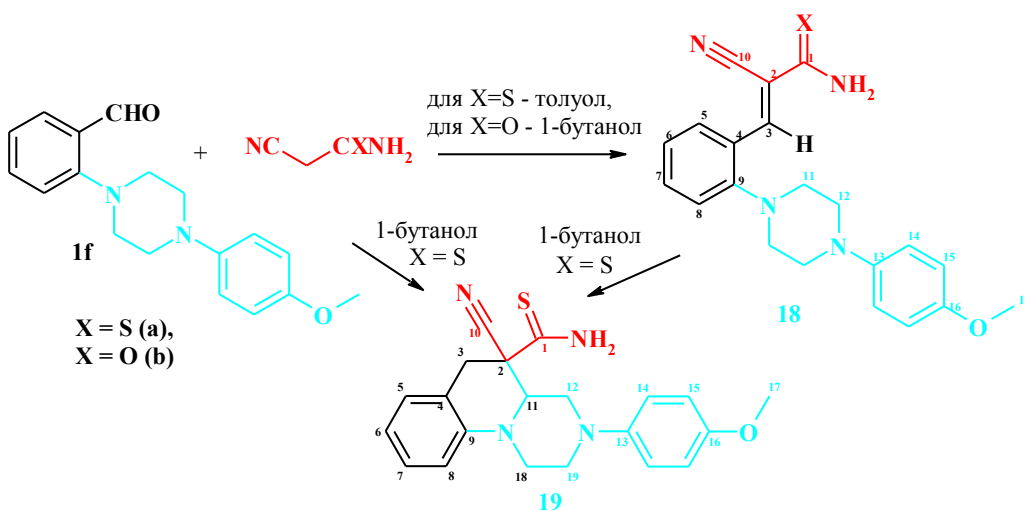
Подобная ситуация наблюдается также в случае цианацетамида **13**. Амид **16** не циклизуется в кипящем бутаноле (схема 6). А продукт циклизации **15** был получен без выделения алкилидена **14**.

Схема 6



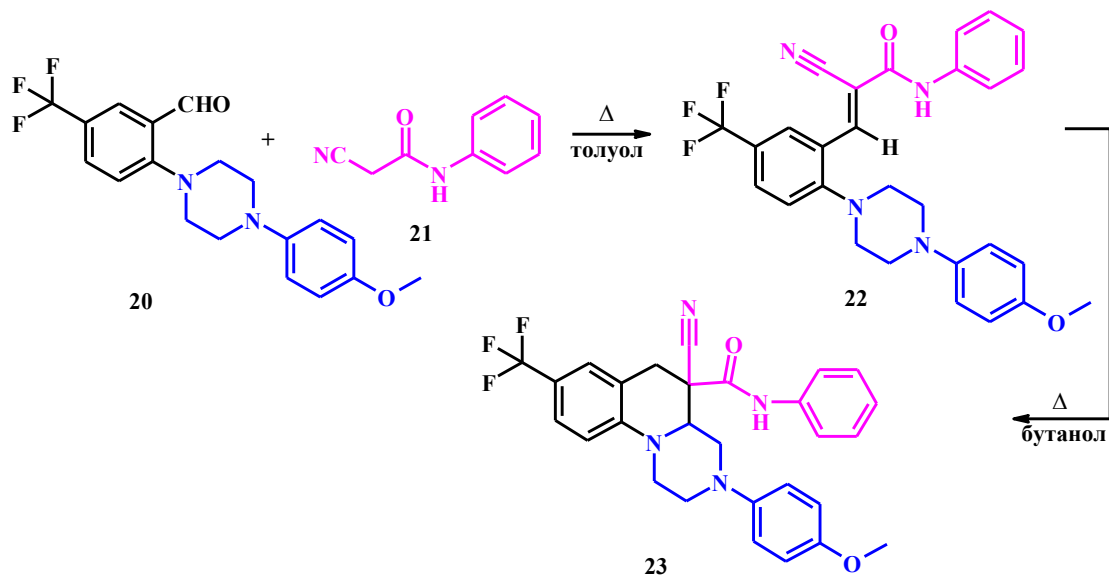
Амид **18** также не циклизуется в данных условиях, тогда как тиоамид **18** дает продукт циклизации, который также может быть получен сразу, минуя винилпроизводное (схема 7).

Схема 7



Введение акцепторного заместителя  $\text{CF}_3$  в пара-положение к третичной аминогруппе позволяет получить продукт циклизации тетрагидрохиолин **23** (схема 8).

Схема 8



Таким образом, были разработаны методы синтеза новых производных конденсированных хинолинов на основе конденсации Кнёвенагеля и циклизации по механизму *трет-амино-эффекта*, протекающих при взаимодействии 2-диалкиламинобензальдегидов с производными ацетонитрила. Также были выявлены некоторые закономерности данных процессов. Так, установлено, что строение диалкиламиногруппы значительно влияет на скорость, как реакции конденсации, так и циклизации. В дальнейшем планируется, как расширить применимость данных реакций, так и выявить все основные факторы, влияющие на эти взаимодействия.