

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Манахелохе Гизачеу Мулугета

**СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ
НА ОСНОВЕ ФОРМИЛГИДРОХИНОЛИНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
проф., д.х.н. Шихалиев Х.С.

Воронеж-2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.	8
1.1 Аннелированные тетрагидрохинолины	8
1.1.1 Аннелирование по связям [a] и [a, c]	8
1.1.2 Аннелирование по связи [b]	10
1.1.3 Аннелирование по связи [c]	12
1.1.4 Аннелирование по связям [i], [j]	16
1.2 Аннелированные дигидрохинолины	25
1.2.1 Аннелирование по связи [a] и [a], [c]	25
1.2.2 Аннелирование по связи [b]	30
1.2.3 Аннелирование по связи [c]	31
1.2.4 Аннелирование по связям [d],[e]	36
1.2.5 Аннелирование по связи [f]	37
1.2.6 Аннелирование по связи [g]	38
1.2.7 Аннелирование по связи [h]	39
1.2.8 Аннелирование по связям [i],[j]	40
1.3 Аннелированные 5,6,7,8-тетрагидрохинолины	42
ГЛАВА 2. Обсуждение результатов.....	44
2.1 Синтез исходных соединений.....	45
2.1.1 Синтез 1,2-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов	45
2.1.2 Синтез N-алкил-6,7(8)-R-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов и 6,7(8)-R-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов.....	46
2.1.3 Синтез гидрохинолинкарбальдегидов	50
2.2 Гетероциклизации на основе формилгидрохинолинов.....	55
2.2.1 Синтез производных дигидропиримидина и тиюрацила на основе 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида.....	55
2.2.2 Синтез производных тетрагидро-4 <i>H</i> -хромена	58
2.2.3 Синтез 12-(1-алкилгидрохинолин-6-ил) бензимидазохиназолинонов.	61

	3
2.2.4 Синтез 9-(1-алкилгидрохиолин-6-ил)акридин-1,8(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-дионов..	66
2.2.5 Синтез тиокарбоксамидов и дитиол-1-тионов	70
2.2.6 Синтез N-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолин-6-ил-карбонитрилов..	77
2.2.7 Синтез 2-фенил-1,3-оксазол-5(4 <i>H</i>)-онов	80
2.2.8 Конденсации гидрохиолинкарбальдегидов с реагентами, содержащими активированную метильную группу	82
2.2.9 Синтез триарилметанового красителя.....	86
2.2.10 Циклизации 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохиолина и 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохиолин-6-карбальдегида.....	90
2.3 Исследование биологической активности полученных соединений.....	97
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть.....	103
ВЫВОДЫ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Химия хинолина и его гидрированных производных весьма многогранна и продолжает своё развитие уже более 130 лет, привлекая внимание своей теоретической и практической значимостью. При этом, за последние десятилетия в рамках изучения биологической активности значительно возрос интерес к линейно связанным и конденсированным гетероциклическим ансамблям, содержащим помимо гидрохинолинового фрагмента и другие азот-, кислород- и серусодержащие циклы. При этом одной из ключевых проблем конструирования новых и труднодоступных гетероциклических систем является выбор доступных субстратов, обладающих большими препаративными возможностями.

В этом плане перспективны формилзамещенные 2,2,4-триметилгидрохинолины, являющиеся представителями пространственно затрудненных гетероциклических альдегидов. Химия 6-формил-2,2,4-триметилгидрохинолинов недостаточно хорошо изучена, в частности, подробно исследованы только реакции конденсации с различными метиленактивными линейными и гетероциклическими соединениями. В то же время многие аспекты химии формил-2,2,4-триметилгидрохинолинов остались открытыми. К таковым, прежде всего, относятся: разработка стратегии направленного синтеза линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе формилгидрохинолинов.

Настоящая работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2014-2016 годы по проекту № 4.2100.2014/К.

Цель настоящего исследования заключалась в поиске методов синтеза новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических ансамблей на основе формилгидрохинолинов; изучение свойств, строения,

механизмов образования; а также путей возможного практического применения новых синтезированных соединений.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

- синтез N-алкилгидрохиолинкарбальдегидов;
- разработка трёхкомпонентных методов гетероциклизации на основе N-алкилгидрохиолинкарбальдегидов;
- разработка методов получения линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем реакцией N-алкилгидрохиолинкарбальдегидов с метиленактивными реагентами.

Научная новизна.

Разработаны и систематизированы общие стратегические подходы к построению труднодоступных и ранее неизвестных линейно связанных и конденсированных, N,O,S-содержащих гетероциклических систем на основе формилгидрохиолинов.

В целях расширения ряда формилгидрохиолинов, содержащих в ароматическом кольце электронодонорные заместители, впервые изучено формилирование 6-, 7- и 8-замещенных N-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолинов под действием комплекса Вильсмейера-Хаака.

Установлено, что формилирование 7-метил(гидрокси)замещенных N-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолинов идет по наиболее электроноизбыточному шестому положению гидрохиолинового цикла и приводит к N-алкил-6-формил-2,2,4,7-тетраметил(гидрокси)гидрохиолинам.

Впервые в трехкомпонентные реакции типа Биджинелли вовлечены 6- и 8-формилгидрохиолины, что позволило синтезировать целый ряд новых линейно связанных гетероциклических ансамблей, сочетающих фрагменты гидрохиолинов, дигидропиримидинов, тиоурацилов, гидроакридинов, тетрагидро-4*H*-хромена, бензимидазо-хиназолинонов.

Найдено, что в реакции Вильгеродта-Киндлера 6-формил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохиолины в зависимости от количества вовлеченной в реакцию серы образуют 6-гидрохиолил-тиокарбоксамиды или

тиоксокарбамиды класса 4,5-дигидро-4,4-диметил-1*H*-1,2-дитиоло-[3,4-*c*]хинолин-1-тионов.

Циклизацией 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида с различными карбонилсодержащими метиленактивными соединениями получены новые линейные N,O-трициклические соединения.

Практическая значимость работы.

Разработан ряд новых препаративно доступных способов получения различных функциональных производных гидрохинолинов, линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на их основе. Среди синтезированных соединений выявлены биологически активные вещества, проявляющие рострегулирующую и противоопухолевую активности.

На защиту выносятся результаты:

- разработки методов синтеза новых N-алкилгидрохинолинкарбальдегидов,
- разработки общих подходов к синтезу линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе N-алкилгидрохинолинкарбальдегидов.

Апробация работы.

Основные результаты работы докладывались на VIII Всероссийской конференции с международным участием молодых учёных по химии “Менделеев-2014”, Санкт-Петербург, Россия; IX Всероссийской конференции с международным участием молодых учёных по химии “Менделеев-2015”, Санкт-Петербург, Россия; международной конференции «FloHet-2015 Florida Heterocyclic and Synthetic Conference», 2015, Гайнесвилл, США; II Всероссийской конференции с Международным участием «Фармакологическая наука – от теории к практике», 2015, Казань, Россия, Пятая Международная конференция СВС2015, посвященная 100-летию профессора А.Н. Коста. Химия Гетероциклических Соединений. Современные Аспекты. 2015, Санкт-Петербург, Россия.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ: 5 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, статья в журнале «European Chemical Bulletin», 5 тезисов докладов конференций различных уровней.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, включая введение, выводы, список цитируемой литературы из 168 наименования, состоит из 3 глав, содержит 16 рисунков, 27 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1 Аннелированные тетрагидрохинолины

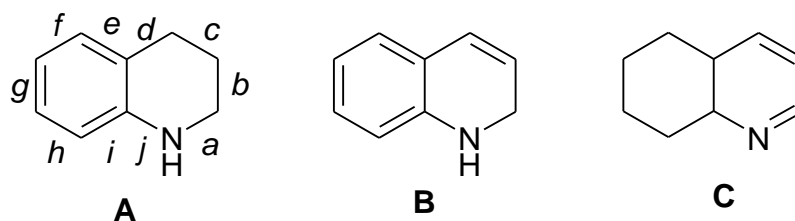
Тетрагидрохинолины характеризуются большим разнообразием химических превращений, что обусловлено наличием в их структуре нескольких реакционных центров. Для этих соединений характерны реакции по ароматическому кольцу, по гетероциклическому циклу, а также реакции, проходящие с замещением водорода у атома азота. Поэтому тетрагидрохинолины широко используют в органическом синтезе в качестве удобных полифункциональных синтонов.

Однако, наибольший интерес представляют реакции, приводящие к новым аннелированным гетероциклам, содержащим наряду с хинолиновым, другие карбо- или гетероциклические фрагменты, которые могут быть использованы для синтеза новых потенциально биологически активных соединений.

Ввиду избытка информации по химии аннелированных гидрохинолинов, в том числе ряд недавних обзорных работ [1-3], накопившихся почти за сто лет, настоящий литературный обзор содержит сведения за последние 15 лет.

В обзоре рассмотрено аннелирование различных карбо- и гетероциклов по связям [a]; [a],[c]; [b]; [c]; [d],[e]; [f]; [g]; [h] к частично гидрированным в гетероциклическом фрагменте хинолинам **A**, **B** и к полностью гидрированному по ароматическому кольцу хинолина **C** (Схема 1).

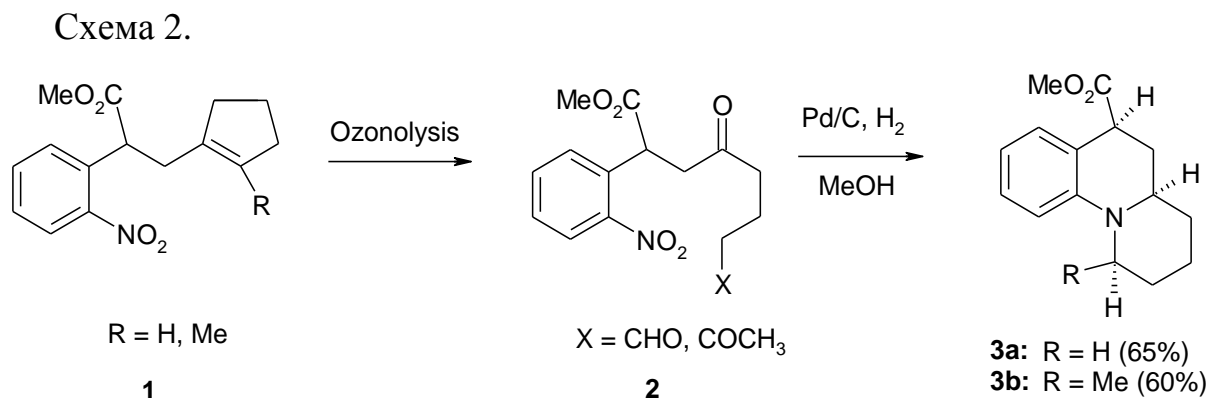
Схема 1.



1.1.1 Аннелирование по связям [a] и [a, c].

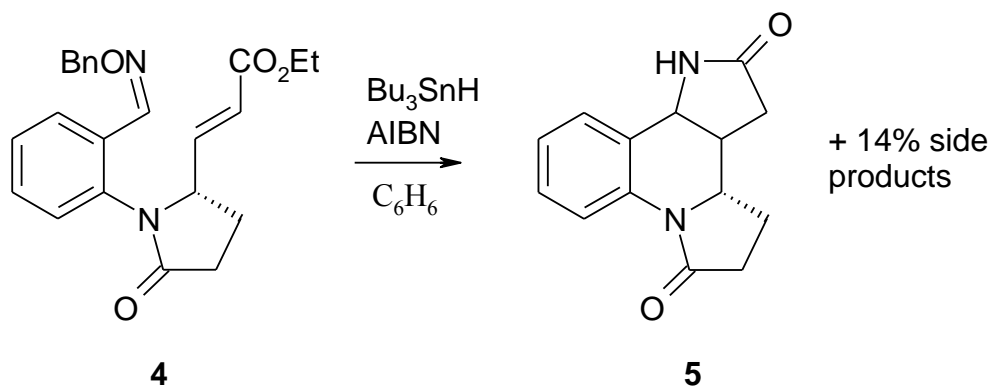
В литературе приводится всего лишь несколько примеров аннелирования по связям [a] и [a], [c].

По сведениям [4,5] реакция озонлиза замещенных эфиров **1** с последующим гидрированием полученных продуктов **2** на палладиевом катализаторе позволяет получить аннелированные тетрагидрохинолины **3** с почти количественными выходами (Схема 2).



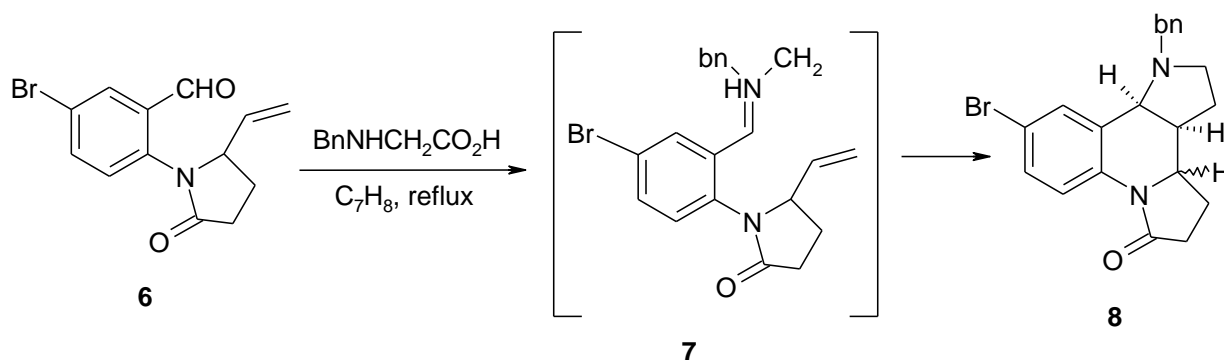
Описано [6] получение аннелированных тетрагидрохинолинов, содержащих фрагмент пирролидона **5**, из оксимоэфиров **4**. Авторы отмечают, что искомый тетрагидрохинолин был получен в виде диастереомерной смеси, но нужный изомер был основным (Схема 3).

Схема 3.



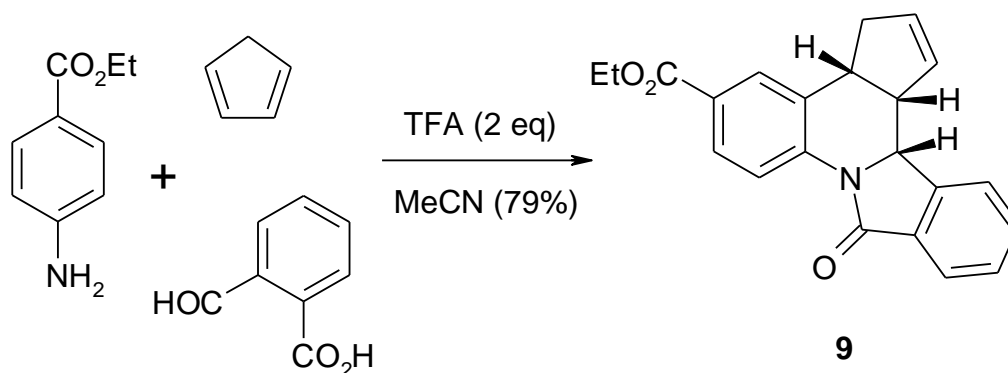
Авторы работ [7,8] использовали [3 + 2] циклоприсоединение азометинида для строительства аннелированной гетероциклической системы **8**. Для этого замещенный арилальдегид **6** обрабатывают N-бензилглицином, затем полученный азометинида **7** подвергают внутримолекулярному циклоприсоединению с получением пирролохинолинхинона **8** с приемлемым выходом (Схема 4).

Схема 4.



По сведениям [9] разработан одnoreакторный синтез изоиндоло- [2,1-а]хинолина **9** (Схема 5) в присутствии трифторуксусной кислоты (TFA) реакцией между этил-4-амино-бензоатом, 2-карбоксібензальдегидом и циклопентадиеном.

Схема 5.

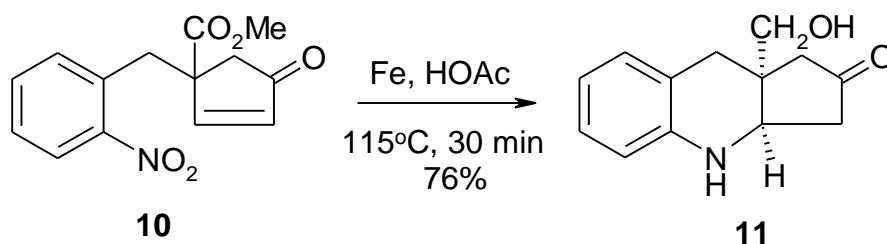


1.1.2 Аннелирование по связи [b]

Описано большое количество способов получения аннелированных тетрагидрохинолинов по связи [b]. В качестве исходных реагентов, в большинстве случаев, используются ариламины.

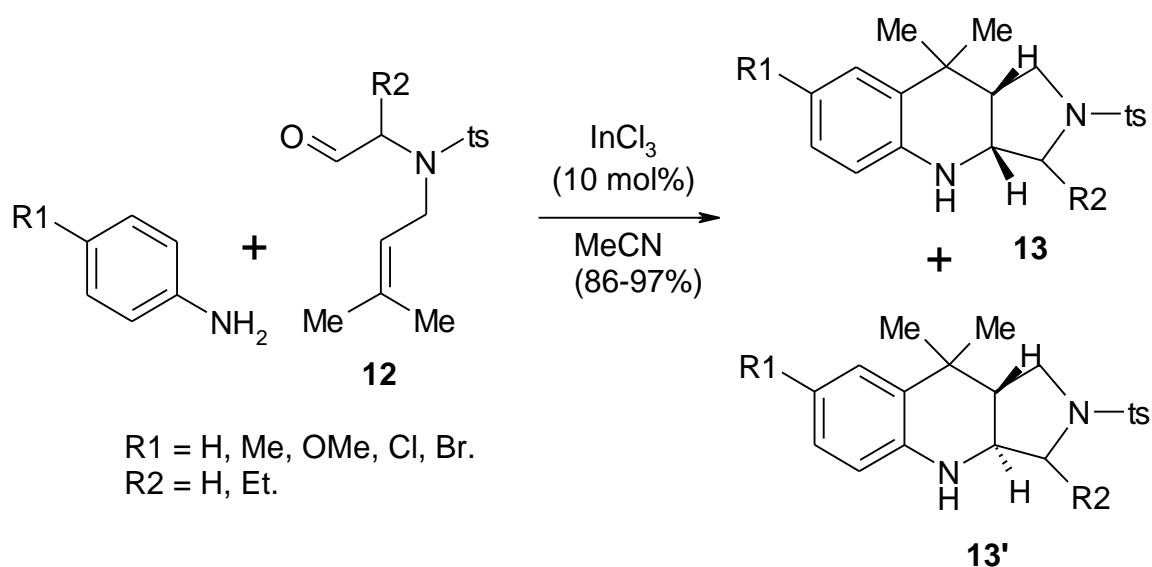
Взаимодействие нитрозамещенных субстратов **10** с 6 эквивалентами железного порошка в ледяной уксусной кислоте приводит к образованию тетрагидрохинолина **11** посредством восстановительной циклизации (Схема 6) [10,11].

Схема 6.



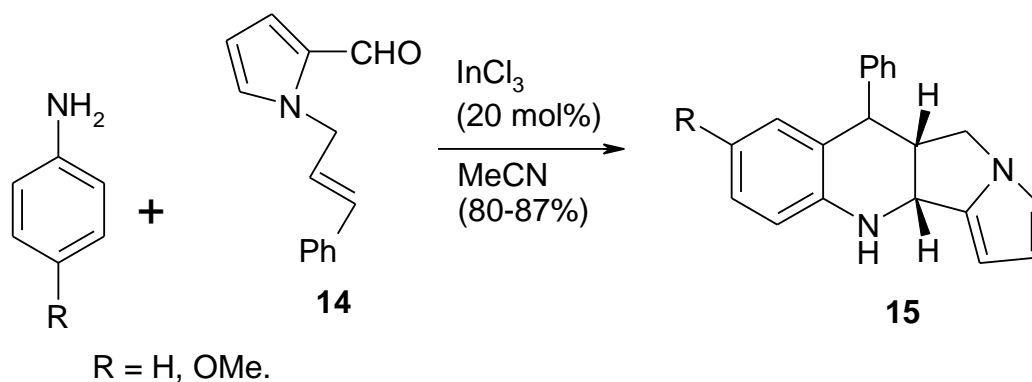
Обработка аминопропаналей **12** ариламины в присутствии 10% раствора InCl_3 в ацетонитриле приводит к образованию диастереомерной смеси из пирроло [3,4-b] хинолинов **13** и **13'** с превосходными выходами [12] (Схема 7).

Схема 7.



Авторы работы [13] сообщили о синтезе тетрагидрохинолинов с антибактериальной активностью **15** (Схема 8) реакцией ариламинов и коричневого-1Н-пиррол-2-карбальдегида **14**.

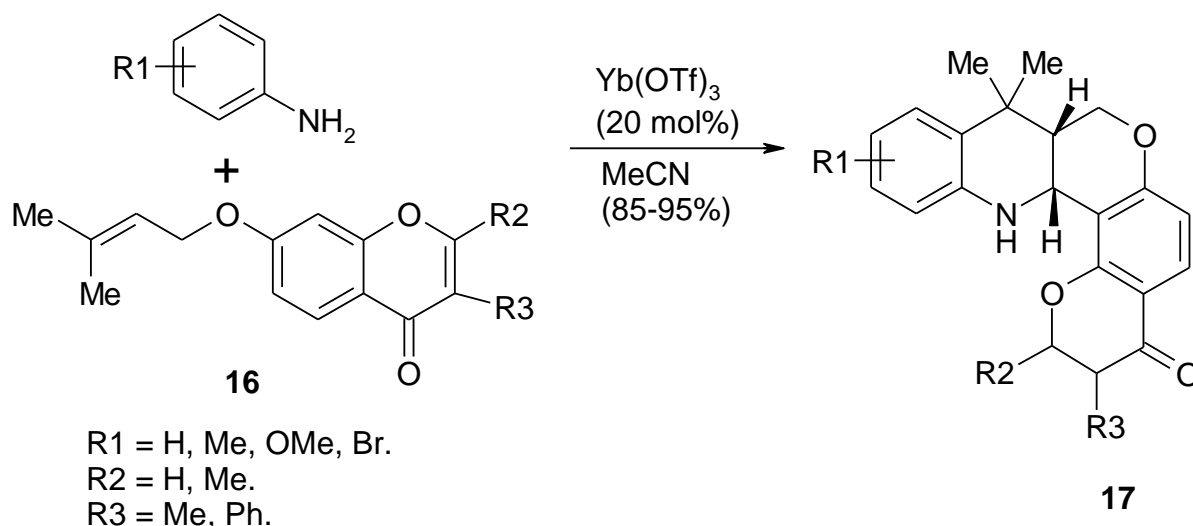
Схема 8.



Авторы другой работы [14] недавно описали синтез тетрагидрохромено[4,3-*b*]хинолинов **17** (Схема 9) и их исследование на биологическую активность. Соединения были синтезированы путем межмолекулярной реакции ариламинов и 8-формил-2,3-дизамещенных хроменов **16** в присутствии каталитического количества $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

Реакция протекала полностью диастереоселективно и синтезированные соединения были испытаны на их антипролиферативную¹ активность против MDA-MB-231 и MCF-7 клеток рака молочной железы. Некоторые из них показали значительную активность в MCF-7 клеток рака молочной железы.

Схема 9.



1.1.3 Аннелирование по связи [с]

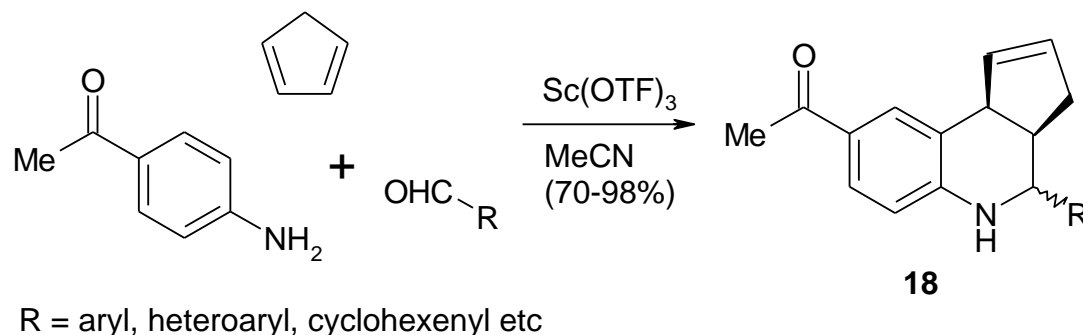
Процессы, происходящие при синтезе тетрагидрохинолинов, аннелированных по связи [с], довольно разнообразны: внутримолекулярная циклизация, гидролиз, циклоприсоединение и др.

Реакция между альдегидом, 4-аминоацетофеноном и циклопентадиеном в присутствии 10 % раствора $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ в ацетонитриле приводит к получению тетрагидрохинолина **18** с почти количественным выходом при

¹ **Пролиферация** (от лат. *proles* — отпрыск, потомство и *fero* — несу) — разрастание ткани организма путём размножения клеток делением.

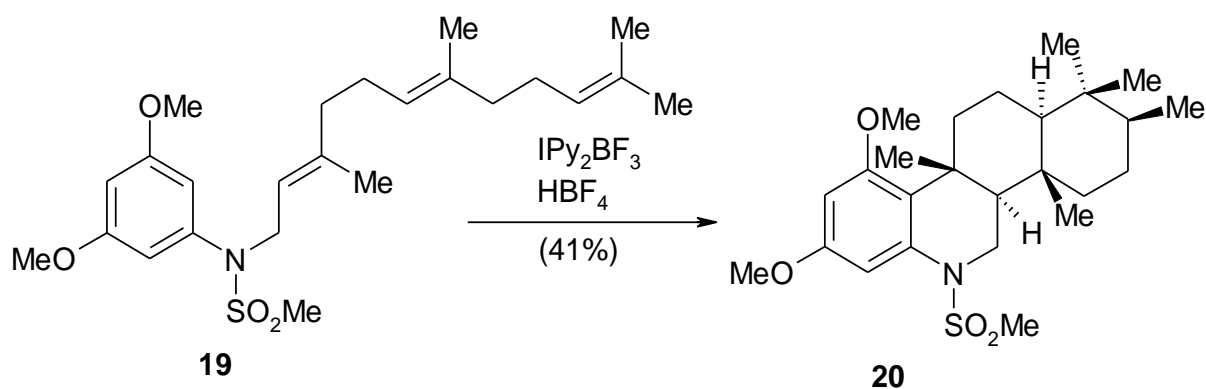
соотношении диастереомеров 94:6. Процедура была распространена на синтез 14 аналогов **18** с высокими выходами [15,16,17] (Схема 10).

Схема 10.



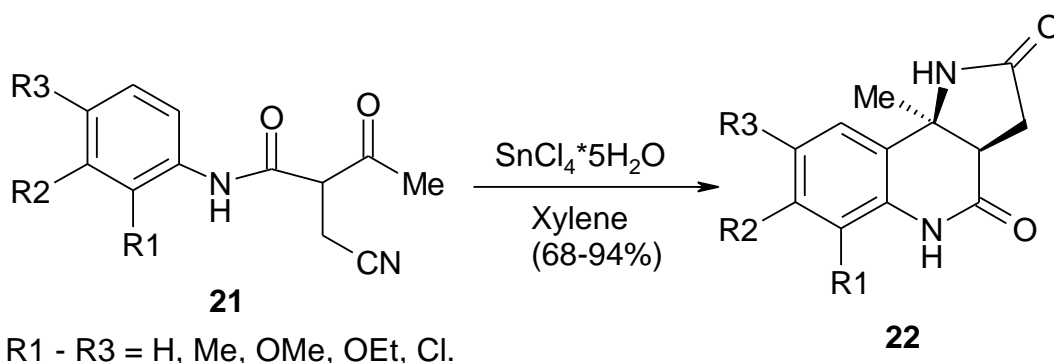
Найден путь внутримолекулярного арилирования алкенов в присутствии иона иодония (IPy_2BF_4) для синтеза тетрагидрохинолинов, который позволяет из соединения **19** получить тетрагидрохинолин **20** (Схема 11) в одну стадию с количественным выходом [18]. Предложенный механизм предполагает присоединение иона иодония к двойной связи, и последующую циклизацию.

Схема 11.



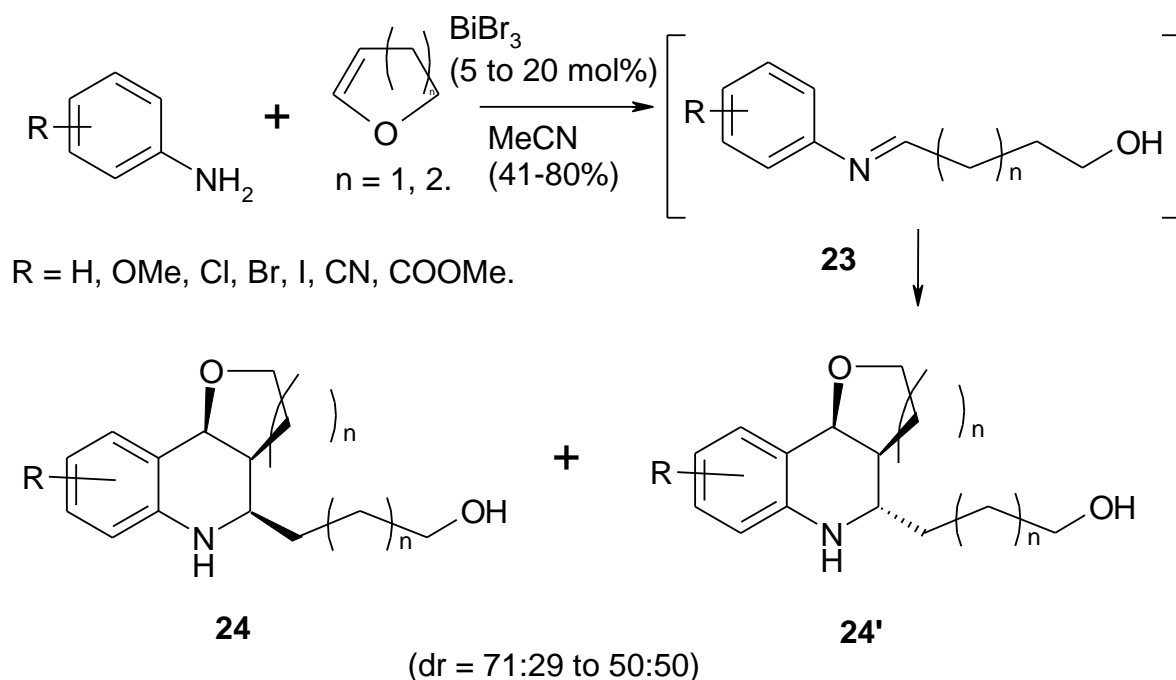
Высокопродуктивный и диастереоселективный синтез трициклического ядра пирролохинолинхинона **22** был осуществлен [19] на основе 2-(цианометил)-3-оксо-N-арилбутаноида **21** последовательным гидролизом цианогруппы и двойным аннелированием (Схема 12).

Схема 12.



Известно [20], что ариламины реагируют с одним эквивалентом циклических енольных эфиров с получением соответствующих N-арилиминов **23**, которые подвергаются [4 + 2] циклоприсоединению с другим эквивалентом енольного эфира в присутствии BiBr_3 с получением тетрагидрохинолинов **24** в виде диастереомерной смеси (Схема 13).

Схема 13.

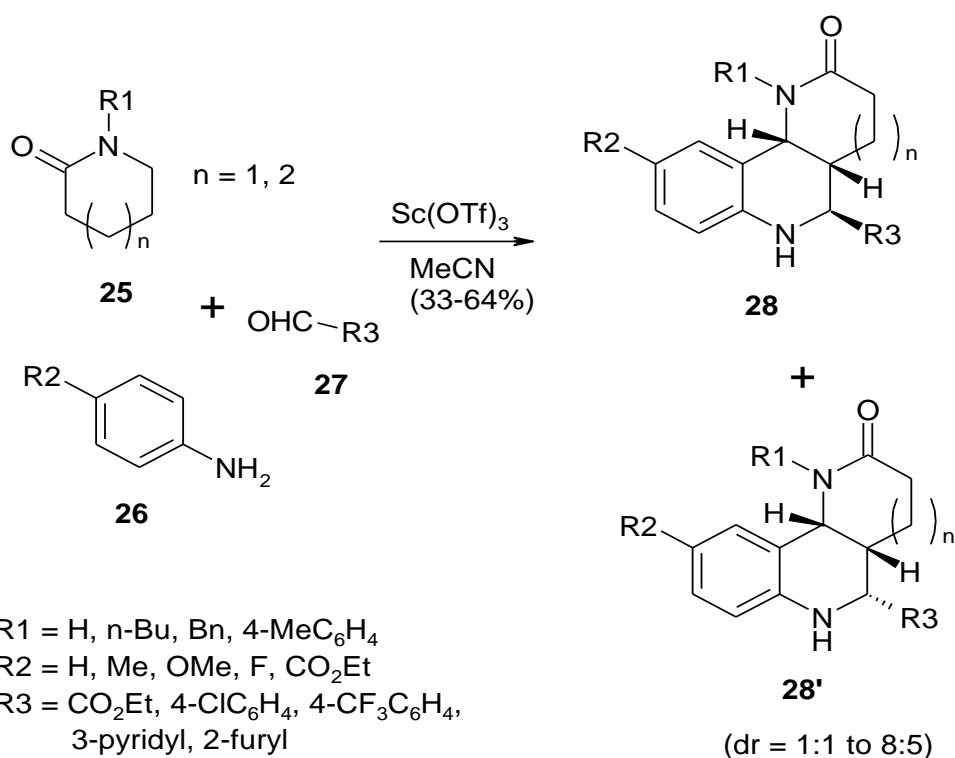


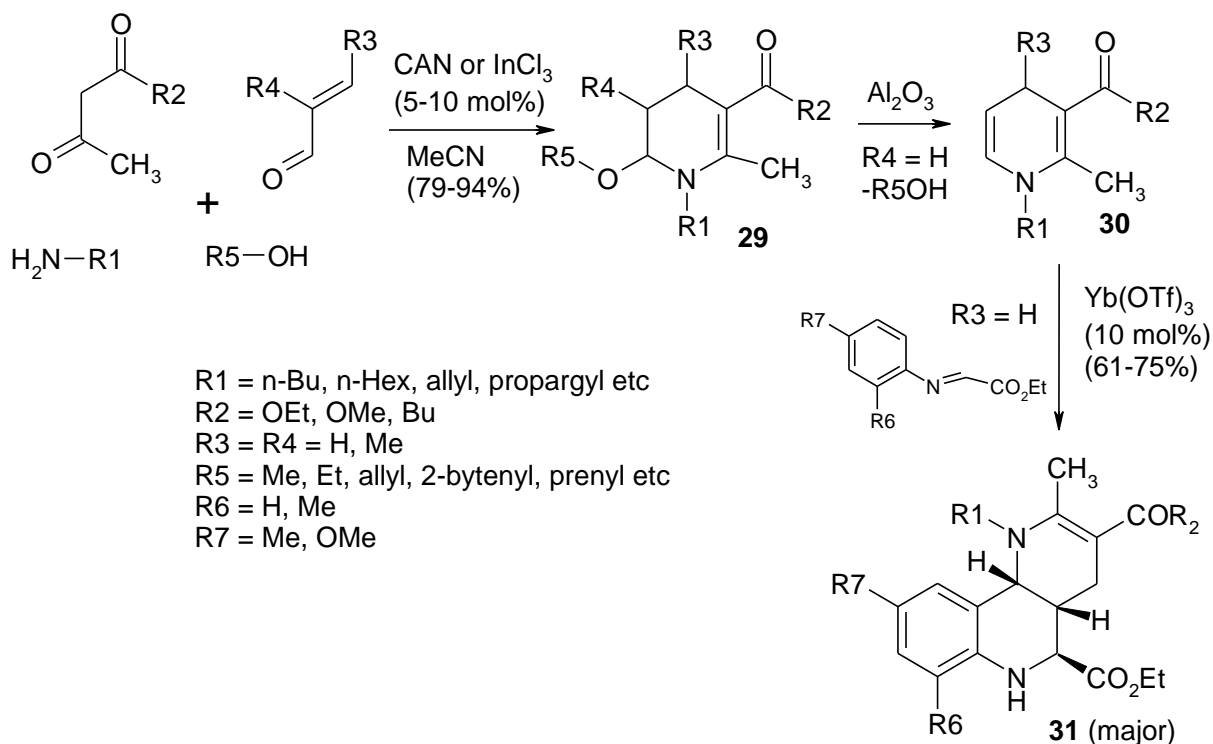
Шести- и семичленные лактамы **25** взаимодействуют с широким спектром ароматических аминов **26** и алифатическими альдегидами **27** в присутствии $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ с получением производных тетрагидрохинолинов **28** с умеренными выходами [21] (Схема 14).

Исследован синтез тетрагидрохинолинов **31** путем взаимодействия N-арилиминов и N-алкил-1,4-дигидропиридинов **30** в присутствии катализатора $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ [22,23]. Исходные 6-алкокси тетрагидропиридины **29** получены с

использованием кислоты Льюиса InCl_3 путем четырехкомпонентной реакции между первичными аминами, 1,3-дикарбонильными соединениями, β -ненасыщенными альдегидами и спиртами, сопровождающейся отщеплением молекулы спирта[24,25,26]. Такой подход позволяет расширить ряд заместителей в пиридиновом фрагменте и получать ранее недоступные соединения **31** (Схема 14).

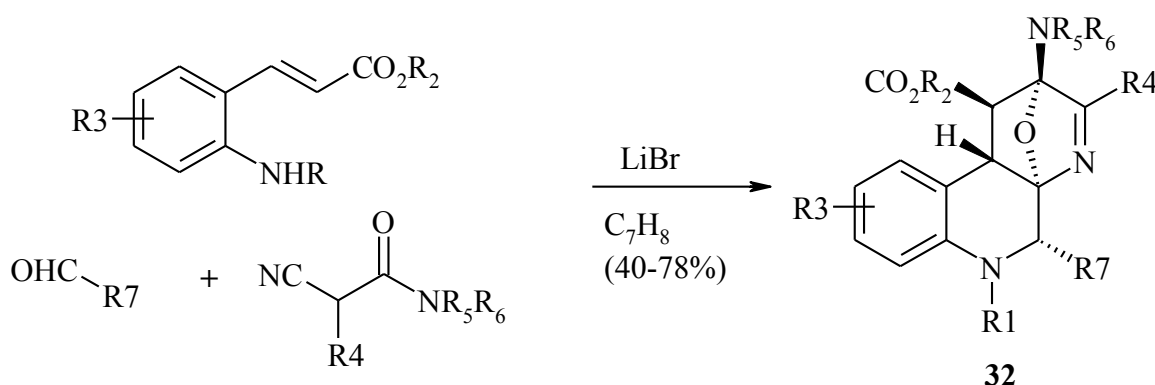
Схема 14.





Взаимодействие в одном реакторе орто-аминоциннаматов, R-изоцианоацетамидов и альдегидов в присутствии LiBr приводит к образованию конденсированного тетрагидрохинолина **32** (Схема 15) путем создания одной CN-связи, одной CO-связи и трех C-C связей в одной операции [27].

Схема 15.



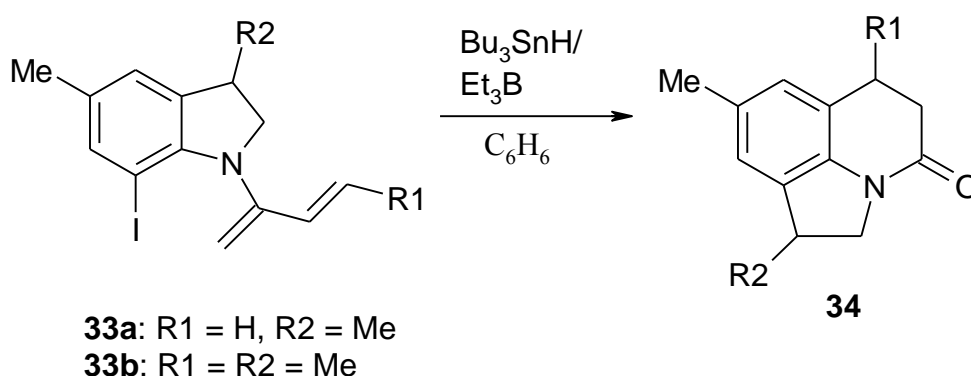
1.1.4 Аннелирование по связям [i], [j]

Синтез полигетероциклических структур, содержащих конденсированные карбо- или гетероциклы по связям [i],[j] обычно

начинается с алкилирования атома азота, входящего в цикл. Затем следует внутримолекулярная циклизация.

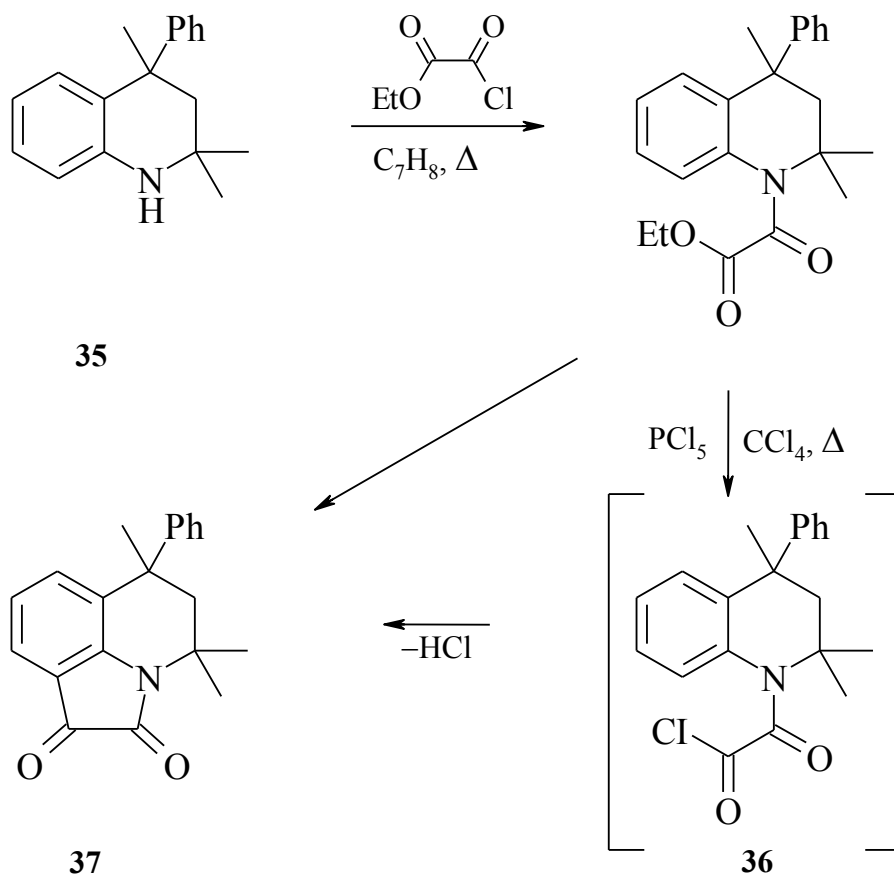
Пирролохинолины **34** (Схема 16) были получены с умеренными выходами путем циклизации 7-йодоиндолинов **33**, полученных обработкой ICl соответствующих соединений. Если заместитель R^1 отличен от водорода, то продукты были выделены в виде 1:1 смеси диастереомеров [28].

Схема 16.



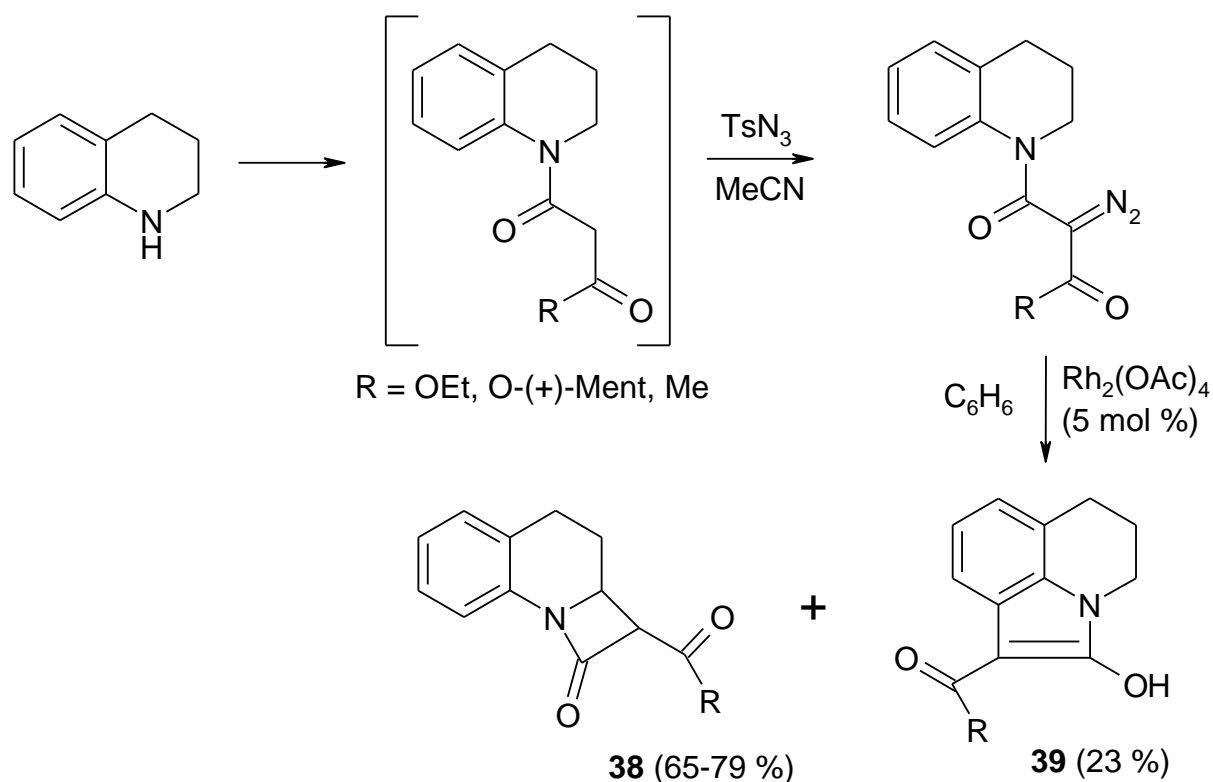
Авторы утверждают [29, 30], что при действии этоксалилхлорида на 2,2,4-триметил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин **35**, последний циклизуется с образованием пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **37** по внутримолекулярной реакции Фриделя–Крафтса при добавлении кислотных катализаторов. Но, если проводить реакцию циклизации при использовании PCl_5 выход пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **37** увеличивается. В этих условиях взаимодействие, очевидно, проходит с образованием промежуточного 2-(2,2,4-триметил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1-хинолил)оксалилхлорида **36** (Схема 17).

Схема 17.



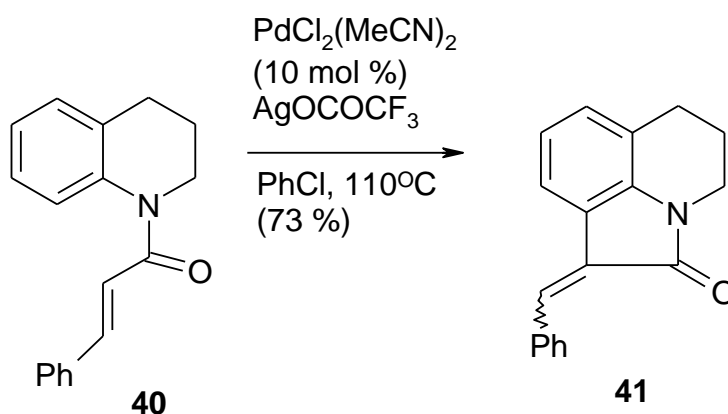
Описан [31,32] путь синтеза β -лактамов типа **38** и пирролохинолинхинонов **39**, в виде смеси в соотношении 3:1, из простого 1,2,3,4-тетрагидрохинолина. Применение (+) - ментола в качестве вспомогательного реагента позволило индуцировать хиральность на вновь созданном асимметрическом центре молекулы, а родиевый катализ улучшил выход реакции (Схема 18).

Схема 18.



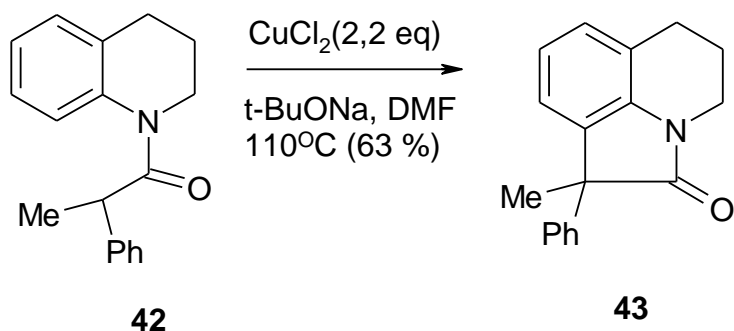
Авторы [33] недавно опубликовали новый способ синтеза оксиндолов. Например, обработкой N-коричного 1,2,3,4-тетрагидрохинолина **40** 10 % раствором палладиевого катализатора было получено трициклическое соединение **41** с выходом 73% (Схема 19).

Схема 19.



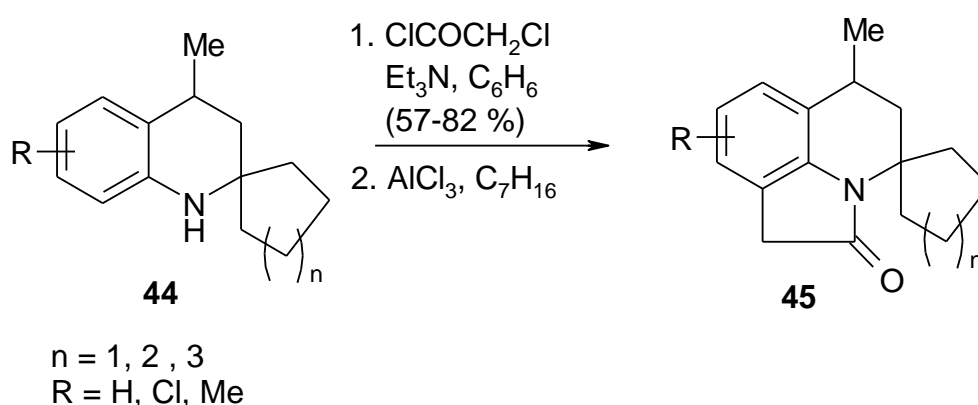
В другом докладе [34], предлагается применение в качестве катализатора CuCl_2 . N-ацил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин **42** взаимодействует с 2,2 экв CuCl_2 с образованием оксиндолов **43** (Схема 20).

Схема 20.



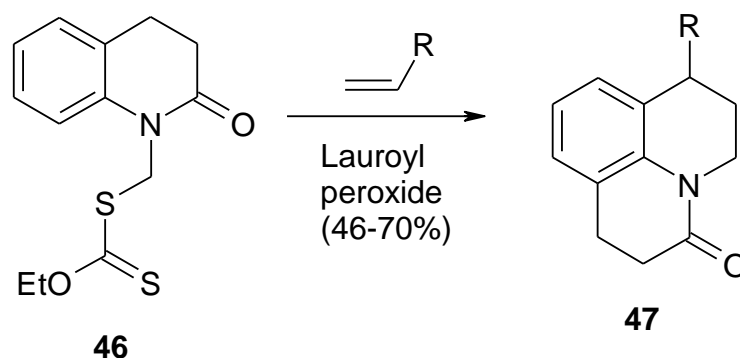
Известно [35], что N-ацилирование 1,2,3,4-тетрагидрохинолина путем взаимодействия с хлоридом соответствующей кислоты и последующим внутримолекулярным алкилированием приводит созданию дополнительного кольца по связям [i], [j]. Таким образом, обработка 2-спиро-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **44** производными хлорацетилхлорида приводит к получению соответствующих пирроло[3,2,1-ij]хинолонов **45** (Схема 21). Важно также упомянуть, что использование некоторых простых производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина в реакции с фенацилбромидом через последовательные алкилирование и циклизацию привело к низким выходам продукта[36]. А циклизация N-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов с подходящими альдегидами или кетонами также позволила синтезировать пирроло [3,2,1-ij] хинолины[37,38,39].

Схема 21.



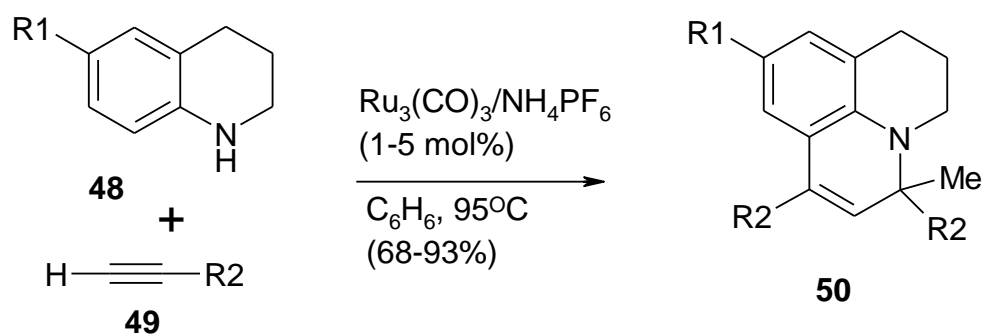
Описано получение трициклических соединений **47** из соответствующих ксантогенатов **46** в одном сосуде, с улучшенными общими выходами и без выделения промежуточных аддуктов [40] (Схема 22).

Схема 22.



Катализируемый рутением процесс гидроаминирования был разработан для синтеза трициклических гетероциклов азота [41]. Так, например, замещенные 1,2,3,4-тетрагидрохинолины **48** взаимодействуют с избытком алкинов **49** в присутствии от 1 до 5 мольных% $\text{Ru}_3(\text{CO})_3/\text{NH}_4\text{PF}_6$ с высокими выходами соответствующих трициклических пиридо[3,2,1-ij]хинолонов **50** (Схема 23), имеющих структурную основу алкалоидов.

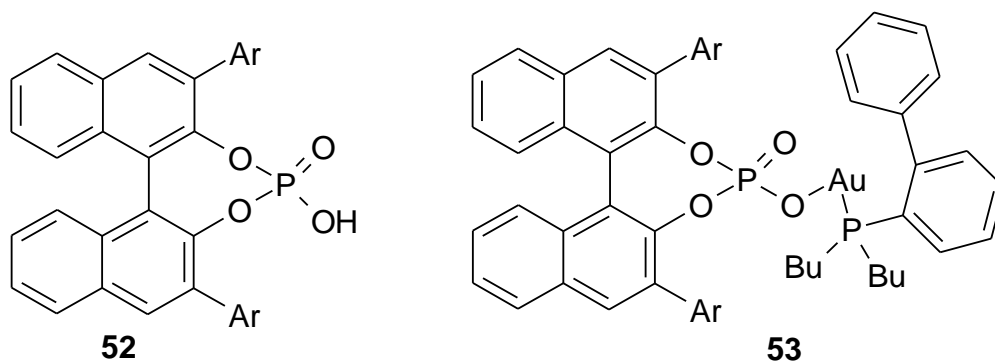
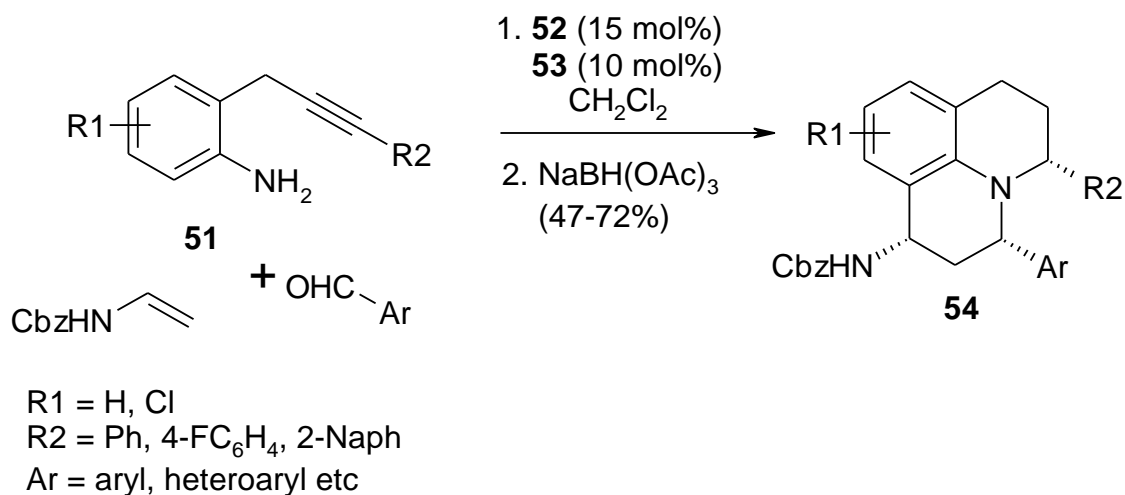
Схема 23.



R1 = H, OMe
R2 = Me, Ph

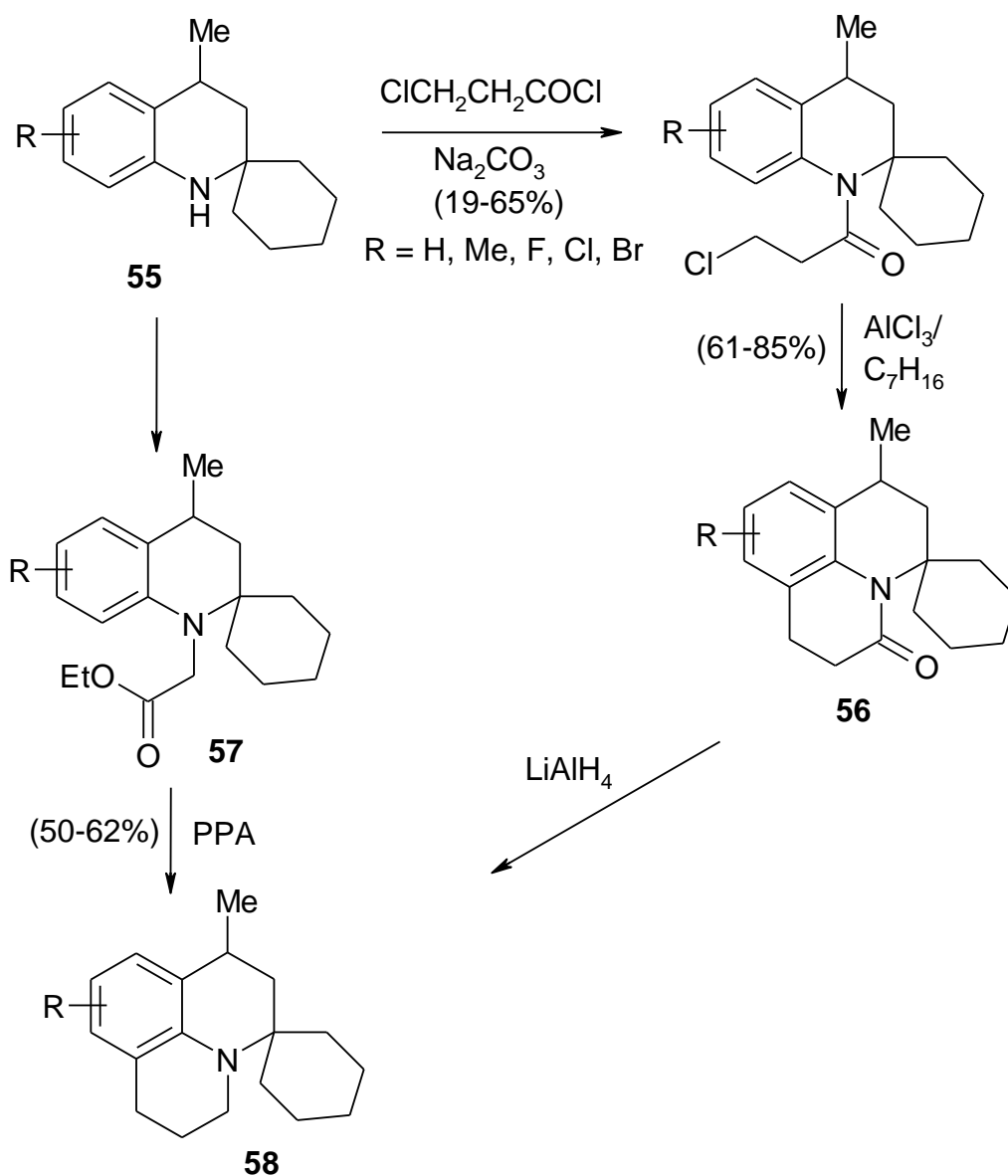
Высокоселективный синтез производных **54** был достигнут за счет трехкомпонентной энантиоселективной реакции гидроаминирования, катализируемой фосфорной кислотой и комплексом золота (I) [42]. Взаимодействием 2-(2-пропинил)анилина **51** с ариальдегидом и N-карбаматом в присутствии катализаторов **52** и **53**, получали в высокой степени энантиоочищенные трициклические продукты **54** (Схема 24).

Схема 24.



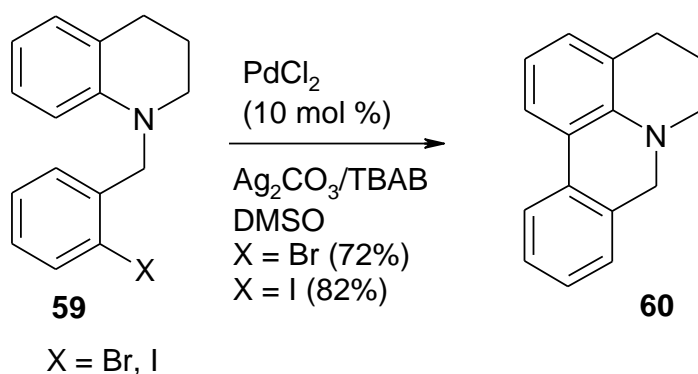
Авторы приспособили описанную ранее методику [35] для строительства спиро-аннелированных хинолинов. N-ацилирование соединений **55** взаимодействием с хлоридом подходящей кислоты позволило синтез производных хинолинов **56** [43,44]. Эти авторы также описали альтернативный маршрут. N-алкилирование **55** этил-2-бромацетатом позволяет получить соединения **57** с хорошими выходами. Их последующая обработка полифосфорной кислотой при повышенной температуре дает неожиданные трициклические продукты **58** (Схема 25), структура которых была подтверждена химически за счет удаления карбонильной группы в **56** [45].

Схема 25.



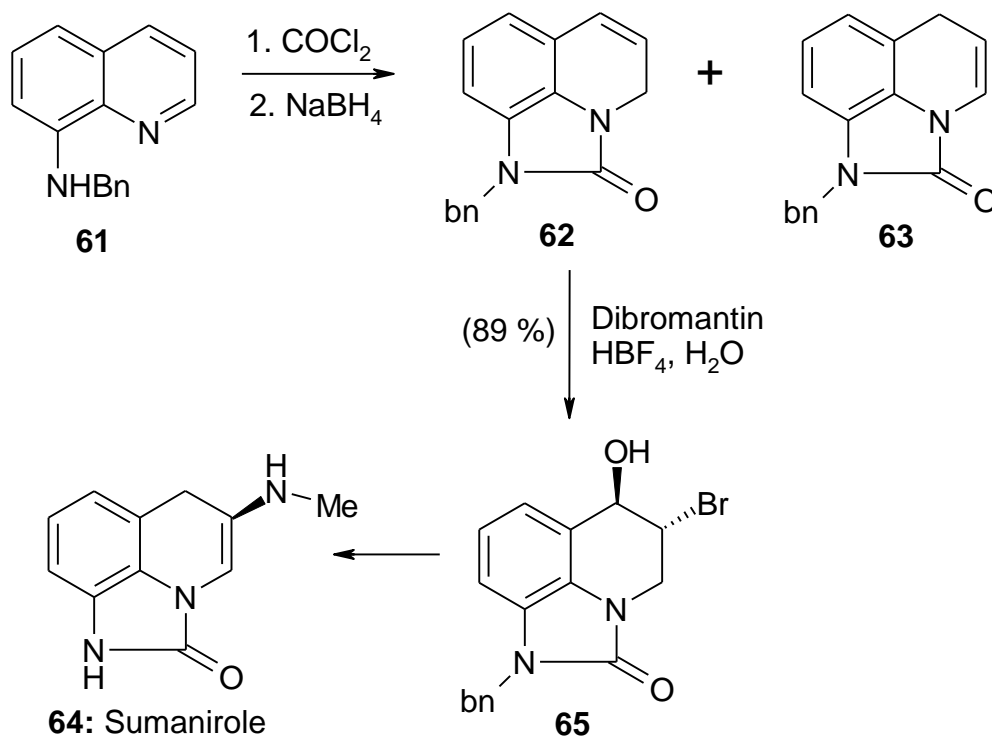
Катализируемая палладием внутримолекулярная реакция N-(2-галогенбензил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **59** в присутствии Ag_2CO_3 и бромистого тетрабутиламмония приводит к соответствующим бензаннелированным пиридо[3,2,1-ij]хинолинам **60** (Схема 26) с хорошим выходом [46].

Схема 26.



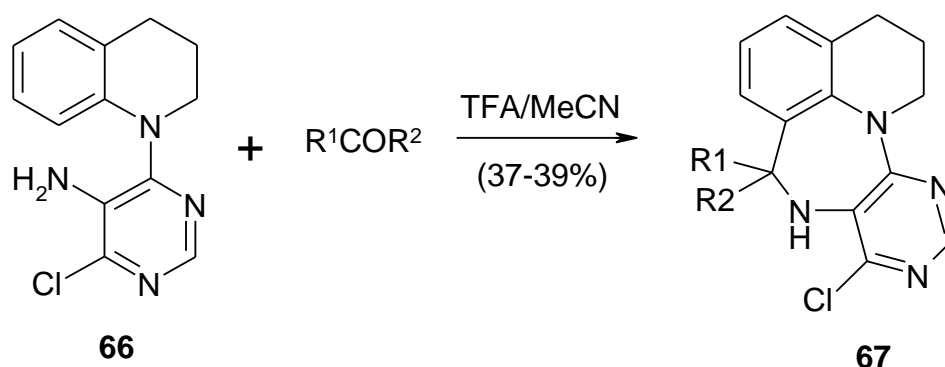
Разработан еще один практический синтез для суманирола **64**, где ключевой стадией является реакция между 8-N-бензиламинохинолином **61** и фосгеном с последующим восстановлением боргидридом натрия. При этом получается смесь изомерных производных дигидрохинолинов **62** и **63**. Взаимодействием соединения **62** с дибромантином и водой в присутствии тетрафторборной кислоты получали 3-бром-4-гидрокситетрагидрохинолин **65** (Схема 27), который затем преобразовывался в требуемый суманирол **64** в несколько этапов [47,48].

Схема 27.



Несколько производных бензодиазепина **67** (Схема 28) был синтезированы с превосходными выходами обработкой карбонильных соединений и замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолинпиримидинов **66** трифторуксусной кислотой. Эти исходные материалы были получены в результате реакции между 4,6-дихлор-5-нитропиримидином и 1,2,3,4-тетрагидрохинолином с последующим восстановлением нитрогруппы [49].

Схема 28.



$R^1 = \text{Me, Et, n-Pr, Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{ styryl}$
 $R^2 = \text{H, Me}$

1.2 Аннелированные дигидрохинолины

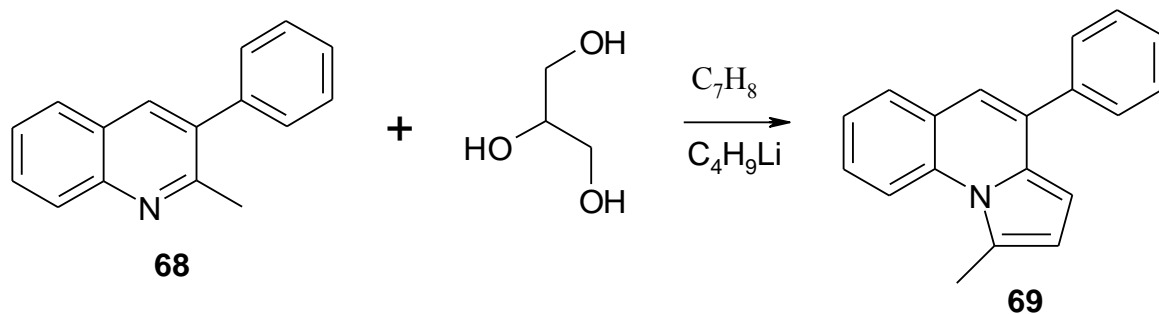
В литературе содержится большое количество примеров аннелирования дигидрохинолинов по различным связям.

1.2.1 Аннелирование по связи [a] и [a], [c]

Аннелирование по связи [a] и [a], [c] протекает, в основном, при использовании различных металлов в качестве катализаторов.

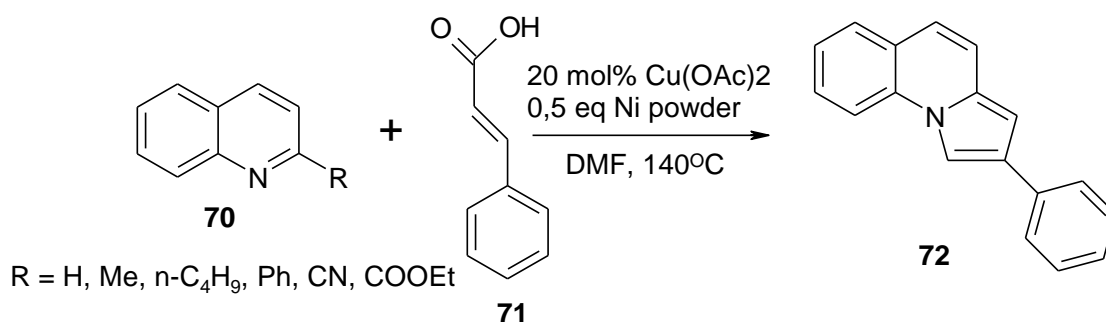
Исследован [50] синтез нового соединения **69** (Схема 29) из 2-метил-3-фенилдигидрохинолина **68** для применения в качестве органических светодиодов. В ходе исследования были определены оптимальные условия реакции, обосновано использование ацетилацетоната иридия в качестве катализатора.

Схема 29.



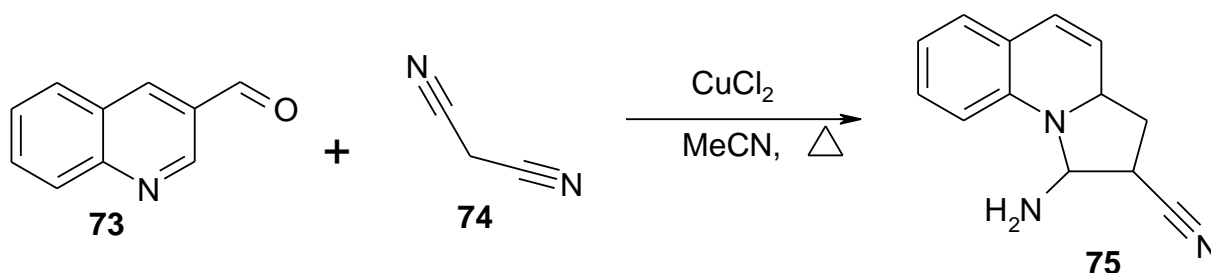
Описан новый способ аннелирования алкилдигидрохинолинов **70** с применением α , β -ненасыщенных карбоновых кислот **71** и медного катализатора. Эта реакция, совмещающая процессы декарбоксилирования и аминирования, обеспечивает доступ к арилированным индолизинам **72** (Схема 30) с использованием простых и легко доступных исходных веществ [51].

Схема 30.



Авторами работы [52] разработан способ проведения многостадийного синтеза производных 3-аминоиндолизина **75** (Схема 31) в одном сосуде («one pot»), путем взаимодействия дигидрохинолин-3-карбальдегидов **73** с пропандинитрилом **74**.

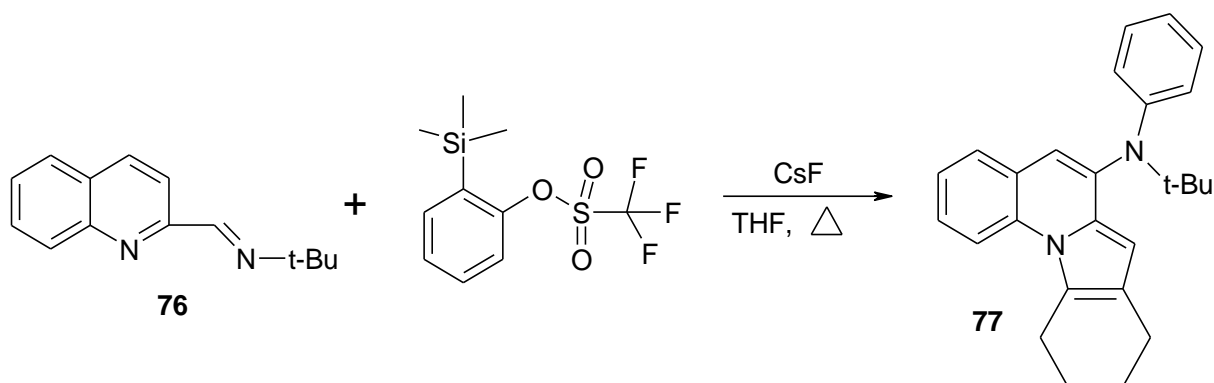
Схема 31.



Соединения, содержащие пиридо[1,2-а]индольный фрагмент известны в медицине и фармацевтике в качестве лекарственных средств, но до сих пор

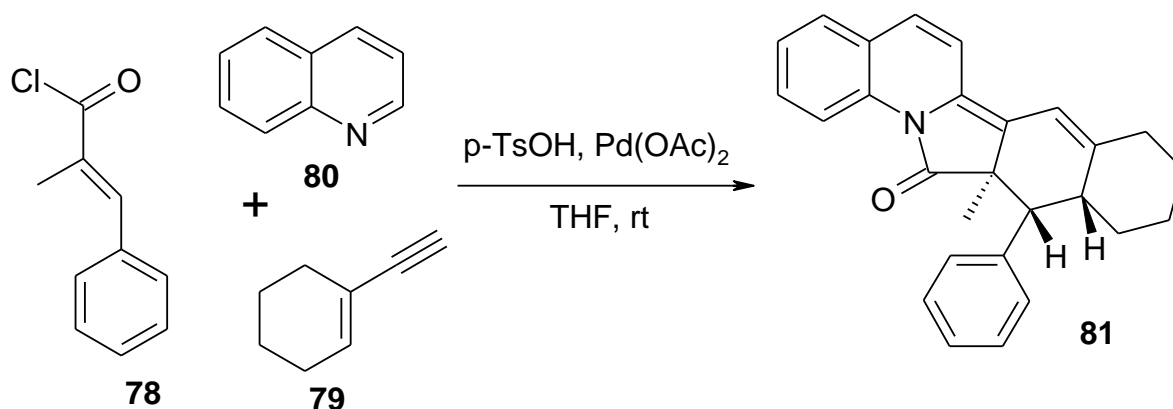
отсутствовал эффективный метод их синтеза. Авторами [53] разработан удобный путь получения этих важных структур **77** (Схема 32) из доступных замещенных пиридинов **76** с умеренно хорошими выходами.

Схема 32.



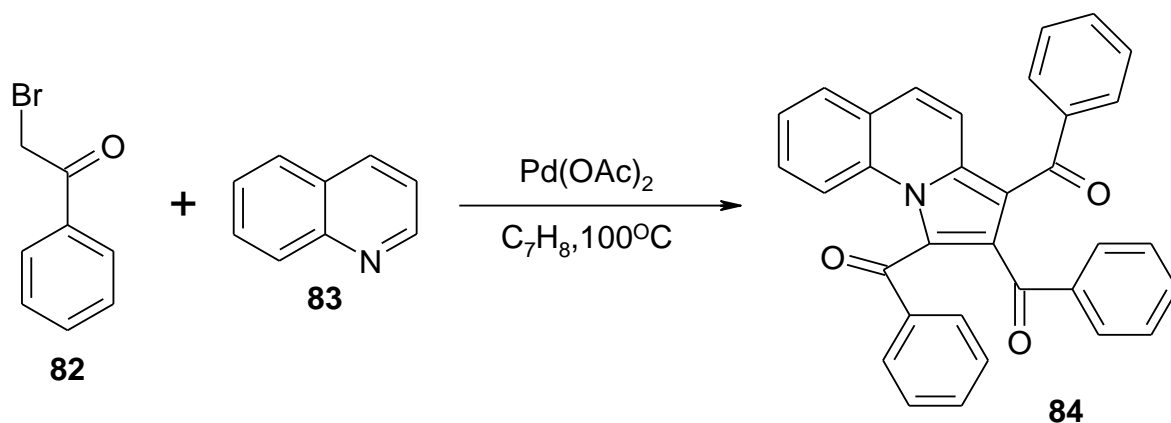
Интересный трехкомпонентный синтез замещенных дигидро-1H-изоиндолонов **81** (Схема 33) из α , β -ненасыщенных хлорангидридов **78**, сопряженных виниловых алкинов **79** и хинолинов **80**. Привлекательной чертой данного метода является то, что преобразование осуществляется в одном сосуде с высокой диастереоселективностью [54].

Схема 33.



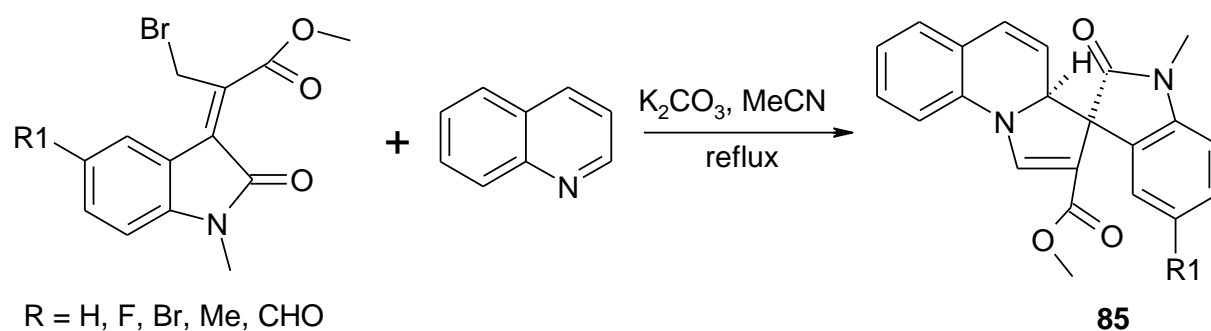
Описан [55] синтез полизамещенных индолизинов **84**, где в качестве исходных веществ были взяты 2-бром-1-фенилэтанон **82** и незамещенный дигидрохинолин **83** (Схема 34).

Схема 34.



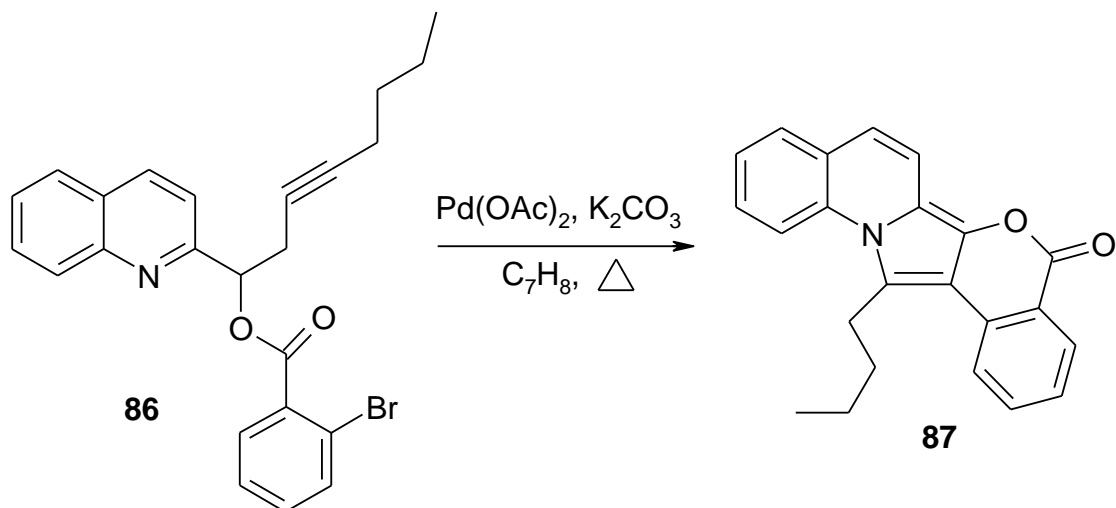
Следующий метод аннелирования по [a] связи применяется для эффективного синтеза целого ряда 3-спиродигидроиндолизинов-2-оксиндолов **85** (Схема 35), которые были найдены в основной структуре природных алкалоидов [56].

Схема 35.



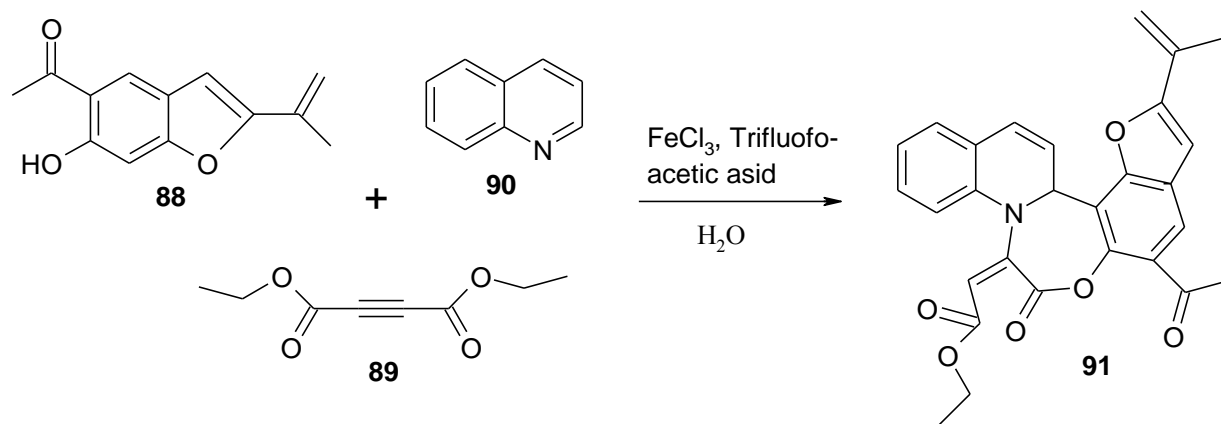
Доказана эффективность палладиевого катализатора в реакции внутримолекулярной циклизации соединений **86**, которая приводит к образованию полициклических пиррологетероциклов **87** (Схема 36) с умеренными выходами [57].

Схема 36.



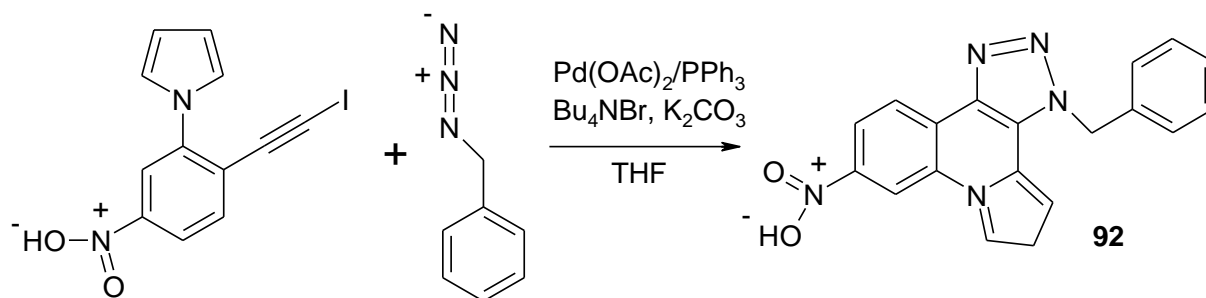
Эффективный и простой синтез производных 1,4-бензоксазепин-2-она **91** (Схема 37) был осуществлен взаимодействием 1-(6-гидрокси-2-изопропенил-1-бензофуран-ил)-1-этанона **88**, активированного ацетилена **89** и хинолина **90** в воде. Кроме того, реакция протекает в одном сосуде, в мягких условиях и с высокими выходами [58].

Схема 37.



Разработан модульный подход к синтезу конденсированных 1,2,3-триазолов **92** [59] (Схема 38). Он отличается последовательно осуществляемыми циклоприсоединениями, которые катализируются палладием. Таким образом, синтезирован ряд уникальных гетероциклов с высокими выходами.

Схема 38.

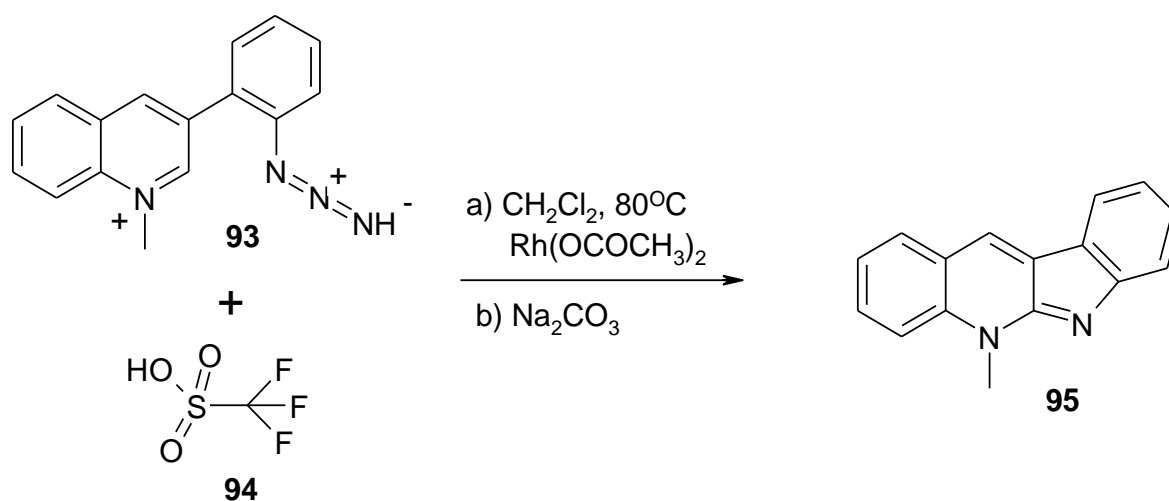


1.2.2 Аннелирование по связи [b]

Описано аннелирование дигидрохинолинов по связи [b] карбо- и гетероциклами.

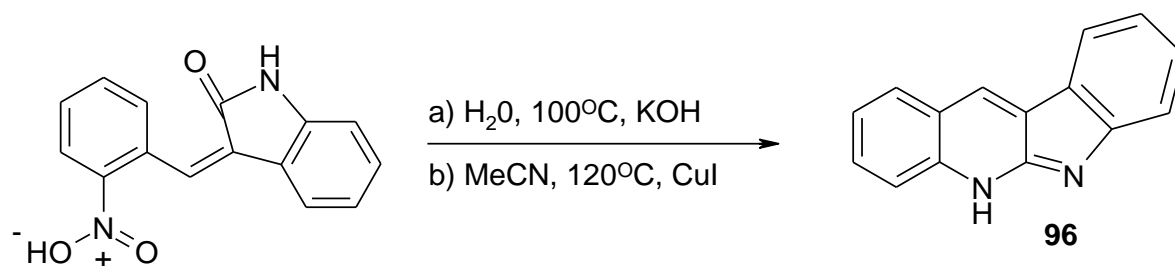
Реакция замещенного дигидрохинолина **93** с трифторметансульфоновой кислотой **94** приводит к образованию конденсированной гетероциклической системы **95** [60] (Схема 39).

Схема 39.



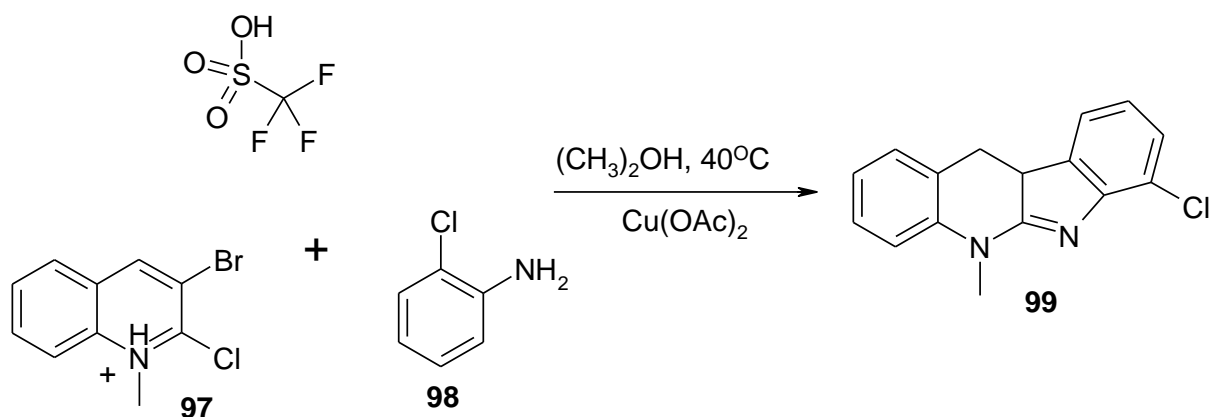
Описан короткий и удобный метод синтеза соединения **96** (Схема 40), так называемого неокриптолепина с помощью реакции Виттига в одном реакторе. Основными этапами реакции являются восстановительная циклизация и последующая дегидратация [61].

Схема 40.



Хлорзамещенные неокриптолепины **99** (Схема 41) были синтезированы с хорошим выходом из 3-бром-2-хлор-1-метилхинолинов **97** одnoreакторным с использованием хлоранилинов **98** [62].

Схема 41.



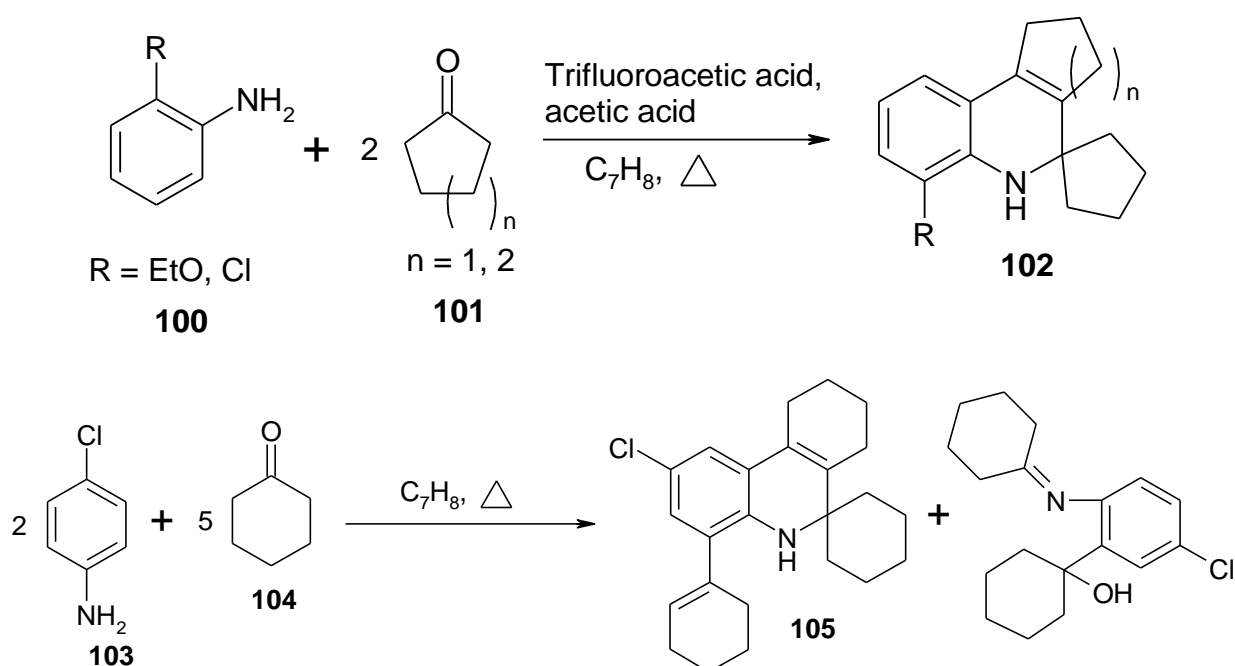
1.2.3 Аннелирование по связи [с]

Большинство реакций аннелирования дигидрохинолинов по связи [с] являются мультикомпонентными «one pot»-синтезами.

Реальный механизм хинолинового синтеза Скраупа-Добнер-фон Миллера остается спорным и не до конца понятным, несмотря на несколько исследований и докладов по этому вопросу. Подтверждение этому серия неожиданных и необычных 5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,6-пентаметиленфенантридинов **102** и 2,3,4,5-тетрагидро-4,4-тетраметилен-1H-циклопента[с]хинолинов **105**, полученных путем хинолинового синтеза Скраупа-Добнер-фон Миллера. На основании этих неожиданных результатов, и в согласии с некоторыми из ранее описанных хинолиновых синтезов, предлагается альтернативный механизм для этого варианта реакции [63]. Он включает в себя образование основания Шиффа путем

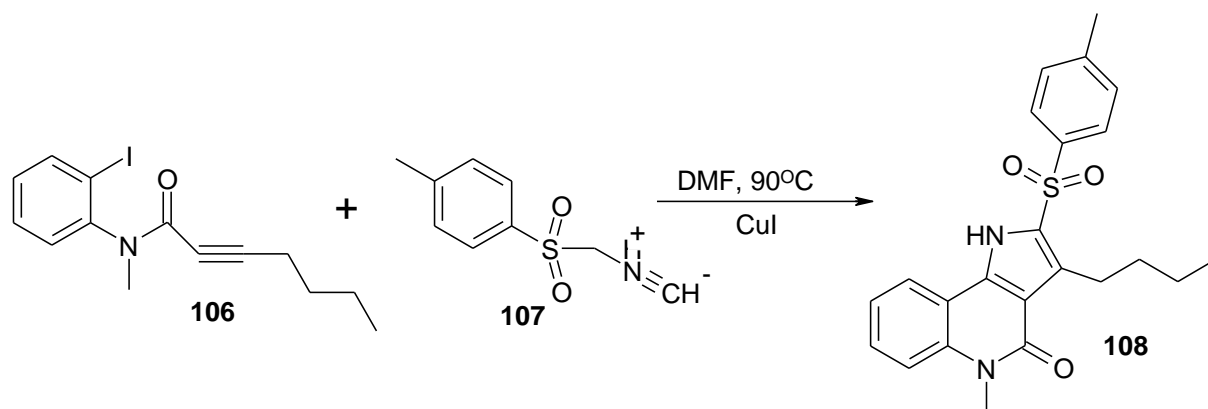
реакции между производным анилина **100**, **103** и кетоном **101**, **104** на первой стадии. После чего, возможно, происходит циклоалкилирование в орто-положении по отношению к аминной функциональной группе производного анилина. На конечной стадии осуществляется замыкание хинолинового кольца, что приводит к образованию дигидрохинолиновых производных **102** и **105** (Схема 42).

Схема 42.



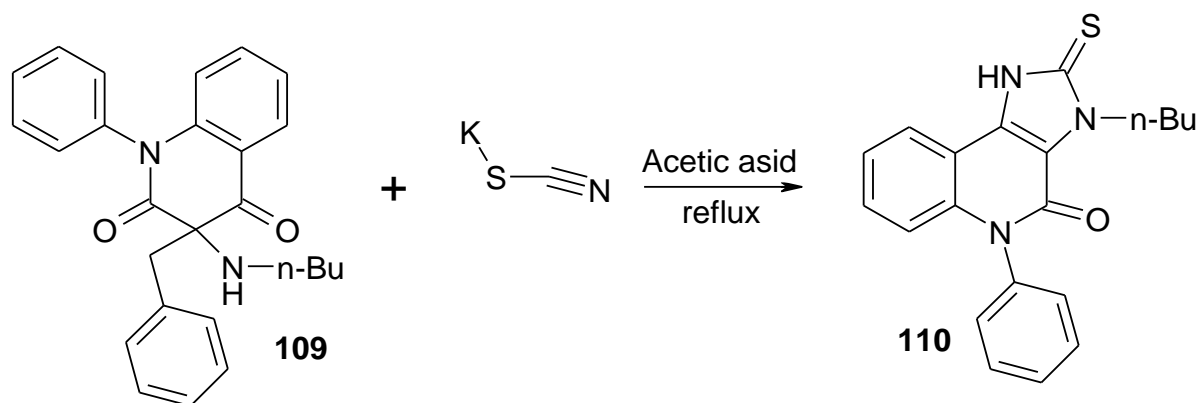
По сведениям [64] реакция между *N*-(2-йодофенил)-*N*-метилгепт-2-онамидом **106** и изоцианидом **107** в присутствии медного катализатора является эффективным методом синтеза конденсированных пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-онов **108** (Схема 43). Весьма вероятно, что механизм этой реакции имеет несколько стадий. Сначала протекает [3 + 2] циклоприсоединение изоцианидов с тройными связями, затем происходит образование высоко реакционноспособных промежуточных медь-органических соединений. Наконец, преобразование промежуточных продуктов приводит к образованию конденсированной пиррольной структуры.

Схема 43.



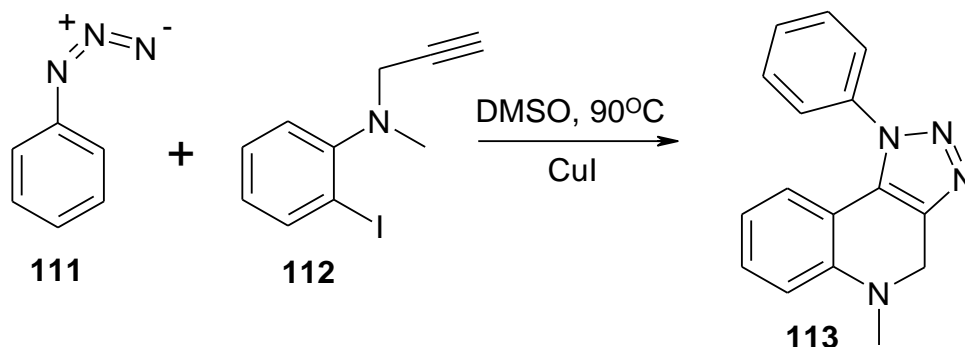
1-Замещенные-3-аминохинолин-2,4(1H,3H)-дионы реагируют с тиоцианатом калия в кипящей уксусной кислоте с образованием тиоуреидооксииндолов. Однако если исходные соединения **109** замещены бензильной группой в положении 3, С-дебензилирование протекает селективно с образованием конденсированных имидазохинолинов **110** (Схема 44). Все соединения были охарактеризованы с помощью данных ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии [65].

Схема 44.



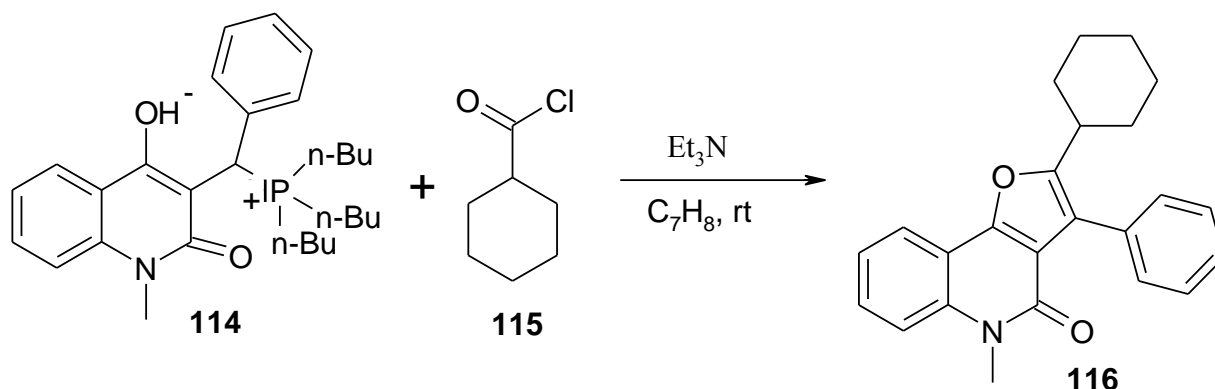
По данным [66] медно-катализируемая реакция органических азидов **111** с 2-йодо-N-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)анилинами **112** приводит к образованию 5-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолинов **113** (Схема 45).

Схема 45.



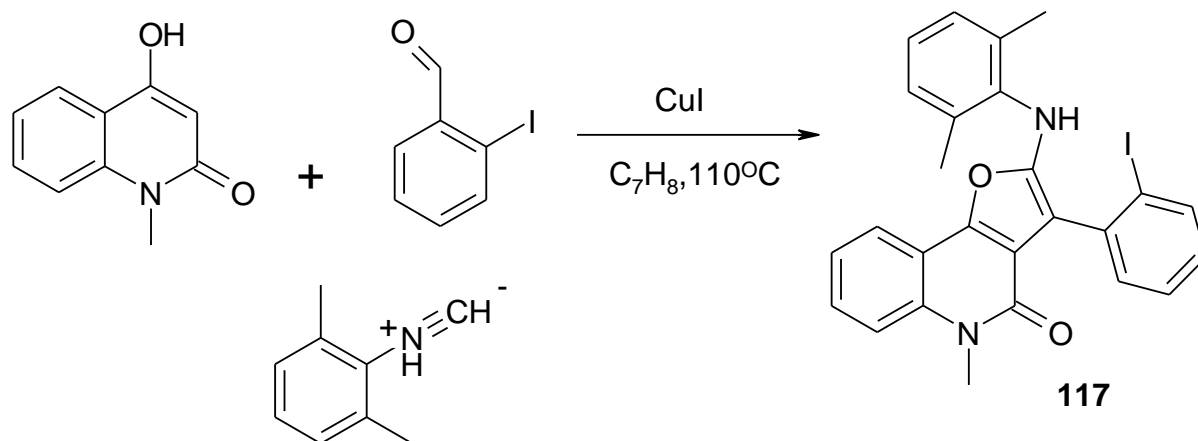
В статье [67] описан синтез 2-циклогексил-5-метил-3-фенилфуоро[3,2-с]хинолин-4(5H)-онов **116** (Схема 46) путем взаимодействия замещенного дигидрохинолина **114**, содержащего фрагмент третбутилфосфина, с циклогексанкарбонилхлоридом **115**.

Схема 46.



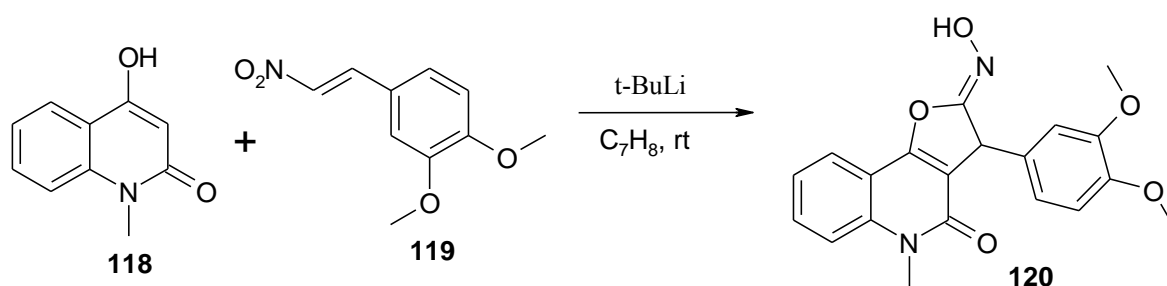
Эффективный метод строительства фуоро[2,3-*b*]индола на основе многокомпонентной реакции с использованием медного катализатора описан в статье [68]. Эта двухэтапная последовательность реакций была выполнена в одном реакторе с получением желаемого продукта **117** (Схема 47) с хорошим выходом (до 90%).

Схема 47.



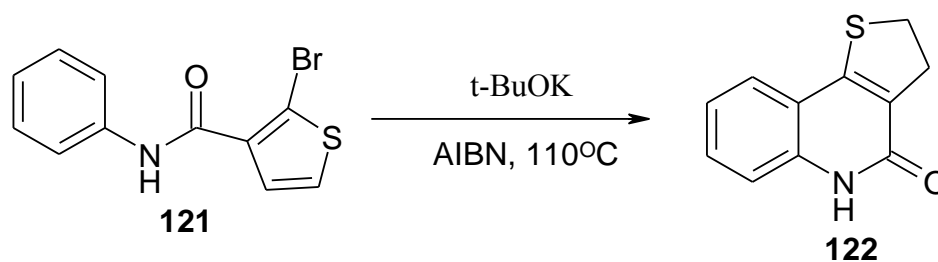
Сообщается [69] о разработке удобного процесса региоселективного синтеза гидроксиминодигидрофуорохинолина **120** (Схема 48) путем взаимодействия 4-гидрокси-1-метилхинолин-2-(1H)-она **118** с нитроолефинами **119**. Продукты реакции представляют собой смеси из *Z* (незначительная часть) и *E* (основная часть) изомеров. Достоинствами данной методики являются мягкие условия реакции, простота выделения продуктов и отличные выходы.

Схема 48.



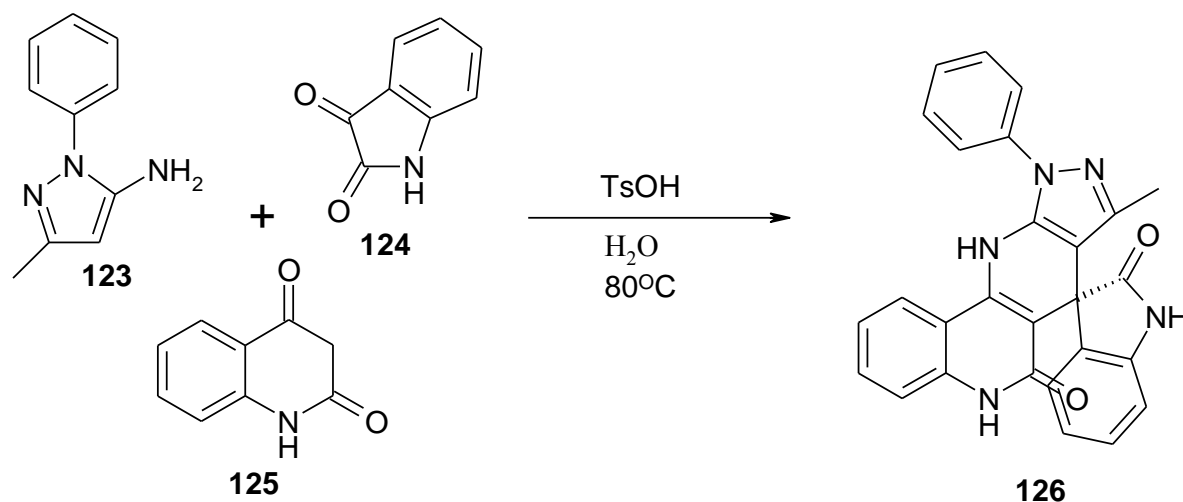
Описана трансформация 2-бром-*N*-фенилтиофен-3-карбоксиамида **121** в 3,5-дигидротиено[3,2-с]хинолин-4(2H)-он **122** (Схема 49) путем нагревания с АИБН [70].

Схема 49.



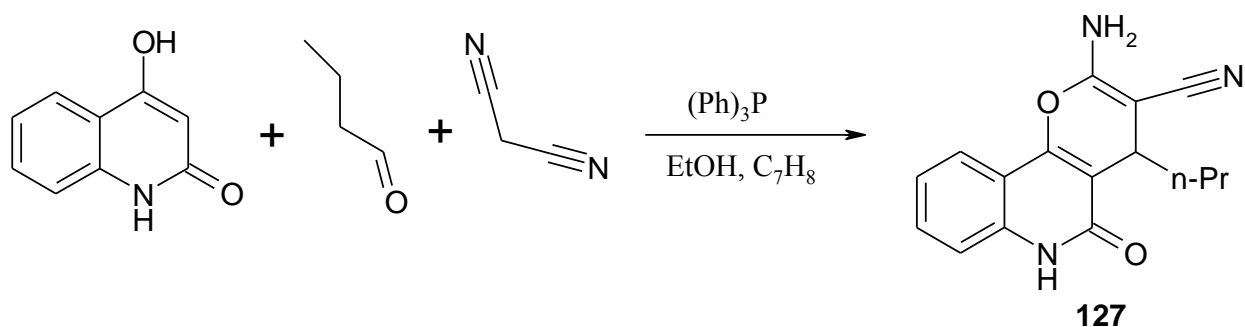
Новые пирозолопиридино-спироиндолиноны **126** (Схема 50) были получены в трехкомпонентной реакции 5-аминопиразолов **123**, изатинов **124** и циклических β -дикетонных **125** в водной среде. Этот методика обеспечивает взаимодействие в одном реакторе, мягкие и экологически безопасные условия реакции [71].

Схема 50.



Предложен [72] эффективный и быстрый способ синтеза производных 2-амино-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропирано[3,2-с]хинолин-5-она **127** (Схема 51), катализируемый трифенилфосфином палладия.

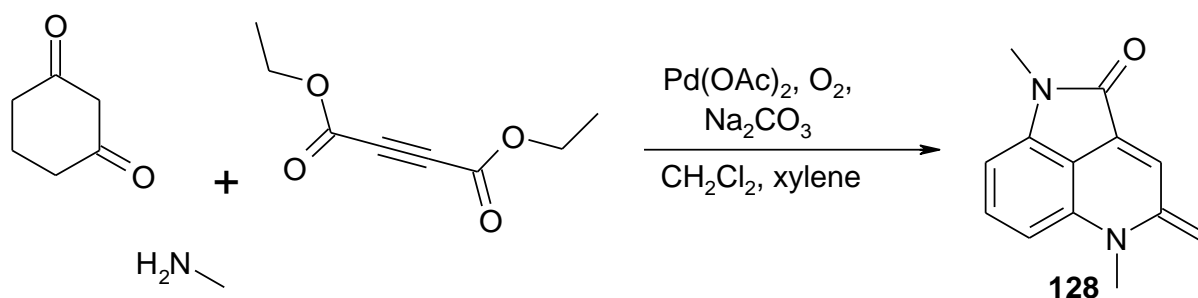
Схема 51.



1.2.4 Аннелирование по связям [d],[e]

Проводимая в одном сосуде трехкомпонентная реакция позволяет получить 1,5-диметил-4-метилен-4,5-дигидропирроло[4,3,2-de]хинолин-2(1H)-он **128** (Схема 52) [73].

Схема 52.



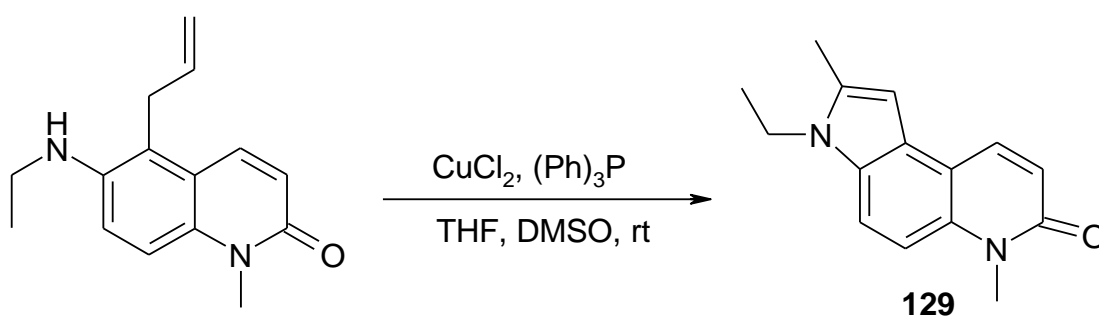
Соединение **128** является перспективным в плане биологической активности [73].

1.2.5 Аннелирование по связи [f]

В литературе приводятся некоторые сведения о синтезе аннелированных дигидрохинолинов по связи [f], которые содержат различные функциональные группы, что делает их перспективными для дальнейших трансформаций.

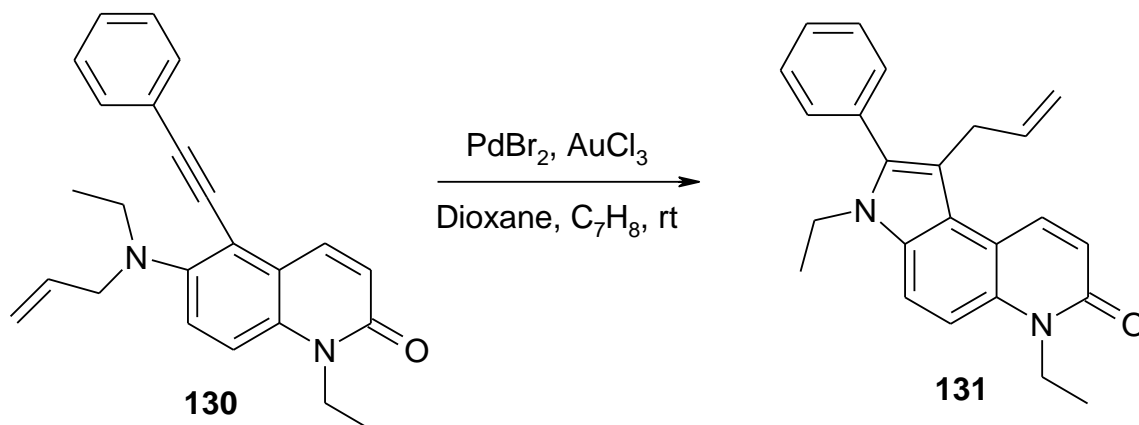
Реакция внутримолекулярного аминирования с использованием медного катализатора применяется для синтеза конденсированных пирролохинолинов **129** (Схема 53) с высокими выходами [74].

Схема 53.



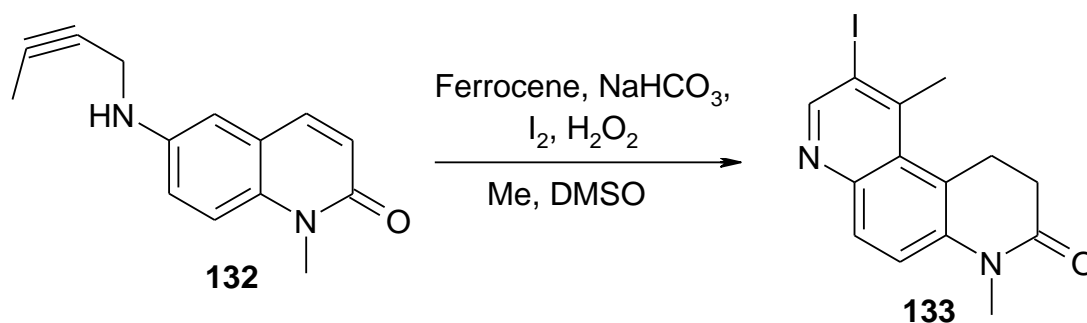
Производные дигидрохинолина с различными заместителями **130** были использованы в реакции, катализируемой хлоридом золота (III). Полученные пирроло[3,2-е]хинолин-7(6H)-оны **131** (Схема 54) содержат аллильную группу в положении C1, что дает возможности дальнейшего преобразования [75].

Схема 54.



Производные пиридохинолона **133** (Схема 55) были синтезированы с хорошим выходом путем внутримолекулярной циклизации из относительно доступных 6-(N-пропаргил)аминохинолонов **132**. Реакцию проводили при комнатной температуре [76].

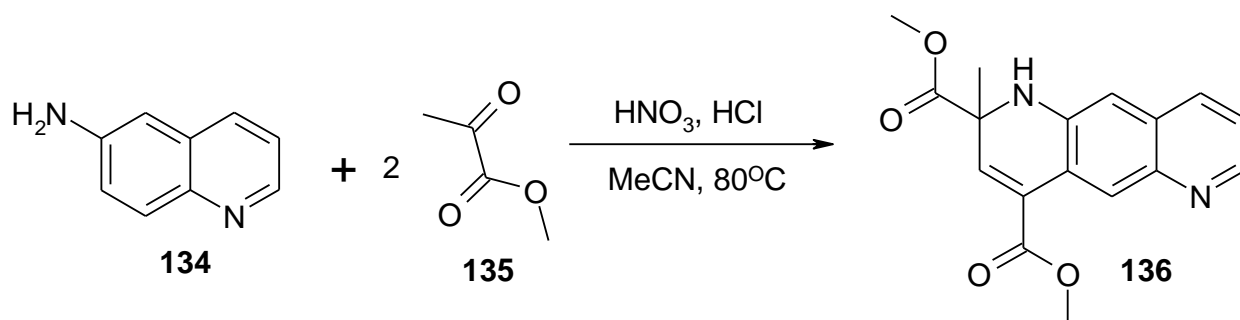
Схема 55.



1.2.6 Аннелирование по связи [g]

Разработан удобный синтез полизамещенных дигидрохинолинов **136** (Схема 56) [77]. Взаимодействие первичных или вторичных ароматических аминов **134** с α -кетоефирами **135** катализируется азотной кислотой. Преимуществами реакции являются доступность катализатора, простота в работе, а также низкая токсичность.

Схема 56.

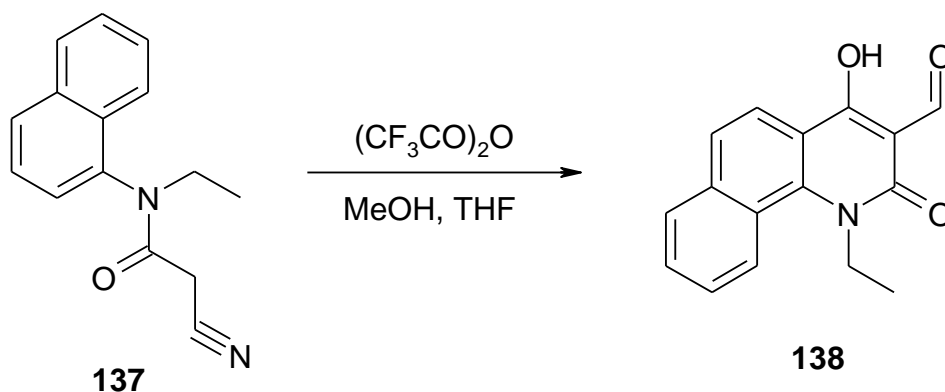


1.2.7 Аннелирование по связи [h]

В представленных ниже примерах аннелирования дигидрохинолинов по связи [h] в рамках одного синтеза происходит построение хинолинового цикла и его аннелирование.

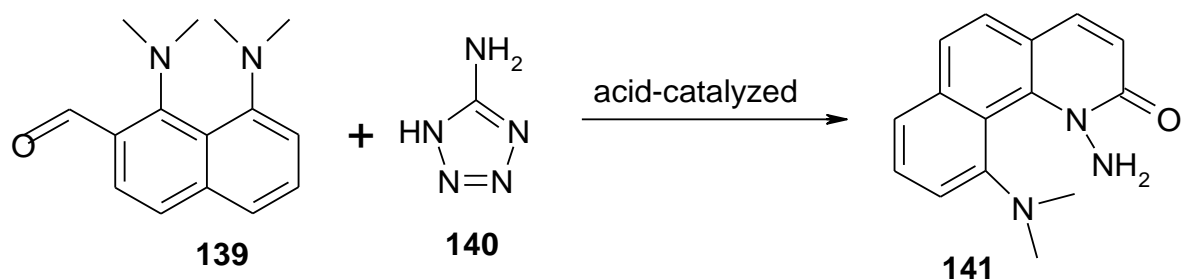
Взаимодействие 2-циано-N-этил-N-(нафтален-1-ил)ацетамида **137** с ангидридом трифторуксусной кислоты хорошо протекает при комнатной температуре с получением 3-формил-4-гидроксихинолин-2(1H)-она **138** (Схема 57) с высокими выходами [78].

Схема 57.



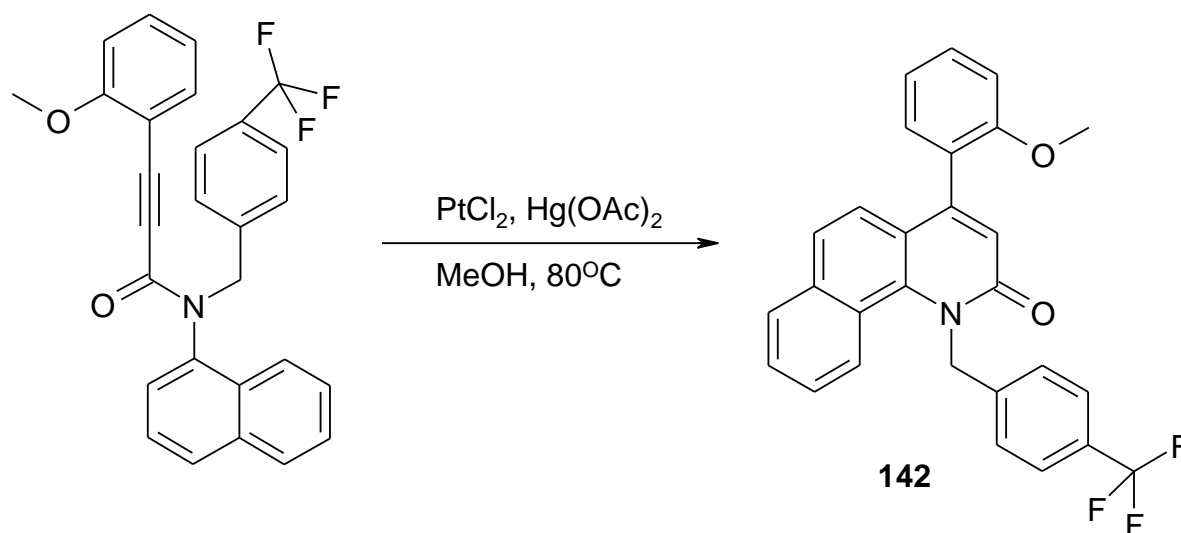
Описано взаимодействие 7-карбонил-1,8-бисдиметиламинонафталина **139** с 1H-тетразол-5-амином **140**, сопровождающееся нуклеофильным замещением бис-метиламино-группы. Бензохинолин **141** (Схема 58) был получен с умеренным выходом [79].

Схема 58.



В данной реакции используется хлорид платины (II), который катализирует формирование двух внутримолекулярных С-С связей, т. е. образование конденсированной гетероциклической системы **142** (Схема 59) [80].

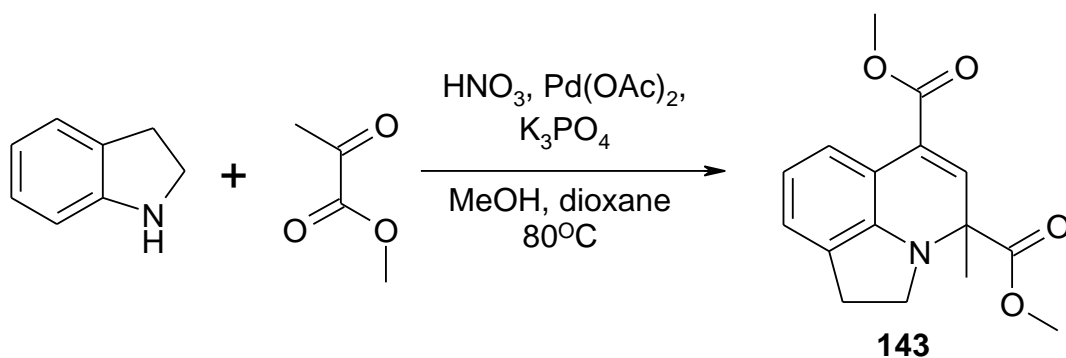
Схема 59.



1.2.8 Аннелирование по связям [i],[j]

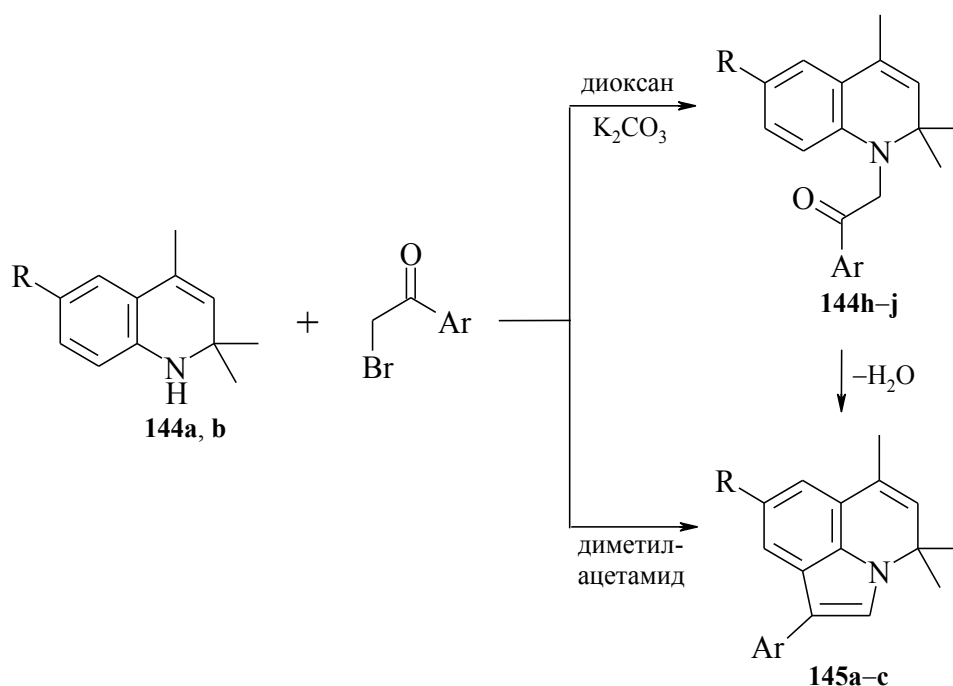
Приведенный выше синтез для получения аннелированных систем по связи [g] применяется также и для аннелирования по связям [i], [j]. Но в качестве исходного вещества вместо аминохинолина **134** используется 2,3-дигидро-1H-индол **143** (Схема 60) [77].

Схема 60.



Для построения индольного цикла на основе первичных и вторичных аминов удобно пользоваться реакцией Бишлера-Мелау. Известно [30], что для 2,2,4-триметилгидрохинолинов **144 а, б** реакция Бишлера-Мелау приводит к образованию промежуточных N-фенацилпроизводных **144 h-j**, а затем конечных продуктов 1-Ar-8-R-4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолинов **145a-c** (схема 61).

Схема 61.

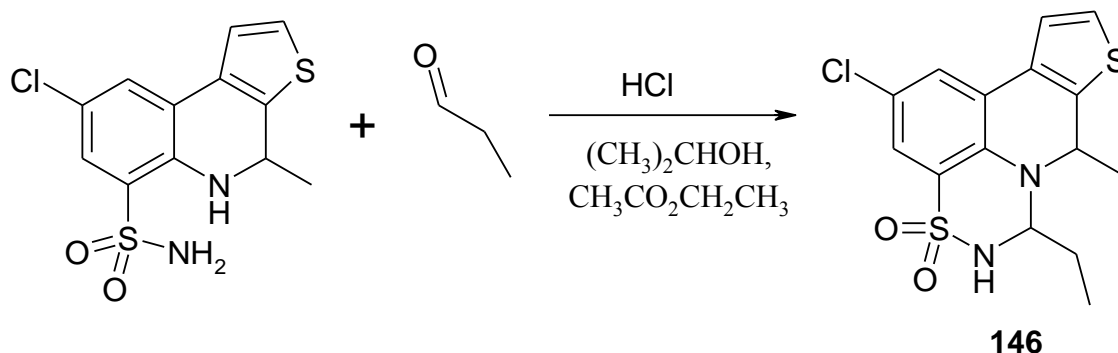


R = H, Ar = 4-NO₂C₆H₄ (**144h**, **145a**); R = Me, Ar = Ph (**144i**, **145b**); R = Me, Ar = 4-NO₂C₆H₄ (**144j**, **145c**)

Представлен новый эффективный и универсальный синтез для получения различных замещенных 5,6-дигидро-8H-[1,2,4]-тиодиазино [6,5,4-IJ]тиено[2,3-с]хинолон-4,4-диоксидов **146** (Схема 62). Гетероциклическая

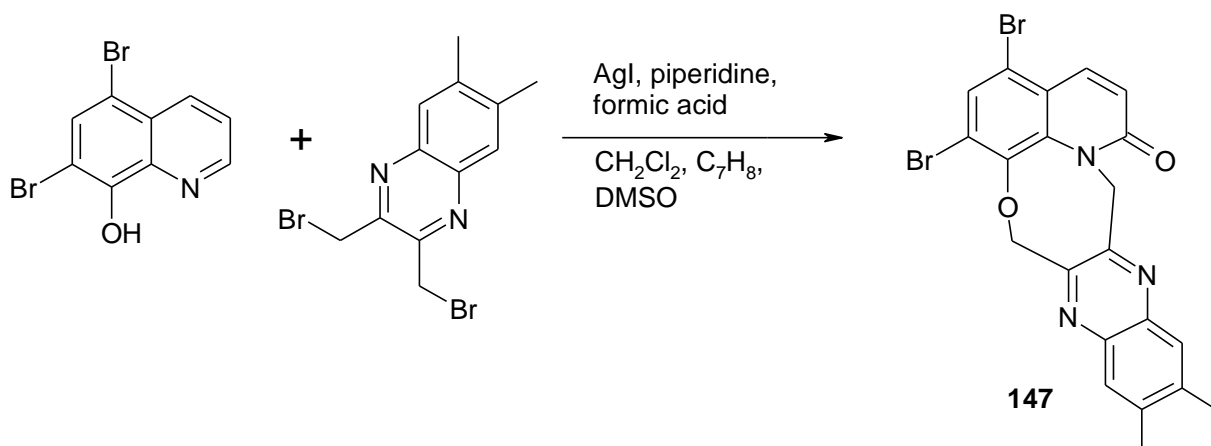
система, содержащая четыре конденсированных цикла образуется путем трехступенчатого синтеза в мягких условиях с высокими выходами [81].

Схема 62.



Разработан [82] более эффективный (с точки зрения выхода продукта, а также времени реакции) метод синтеза пентациклической системы **147** (Схема 63).

Схема 63.



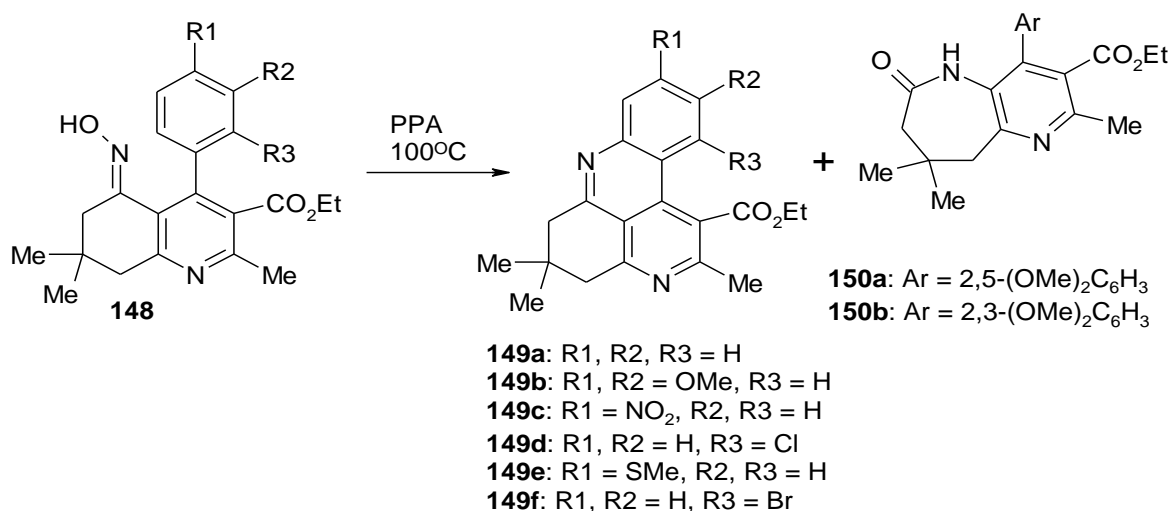
1.3 Аннелированные 5,6,7,8-тетрагидрохинолины

Имеются лишь ограниченное число сведения о синтезе аннелированных 5,6,7,8-тетрагидрохинолинов.

Из 4-арил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-оксимов **148** при обработке полифосфорной кислотой при высокой температуре получены гидрированные в бензольном кольце хинолины **149**, содержащие аннелированный фрагмент по связям [d,e]. Кроме того, получены продукты

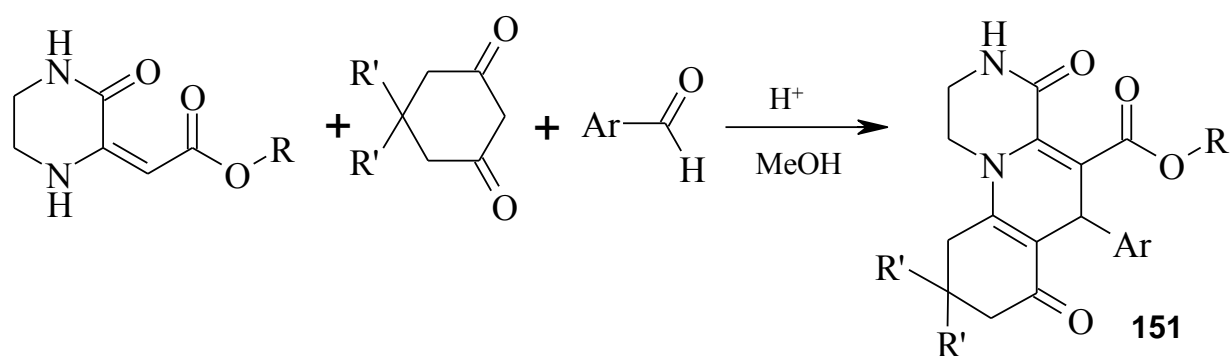
150 в результате перегруппировки Бекмана с низкими выходами [83] (Схема 64).

Схема 64



Описано [83] получение алкил 9-R'-9-R'-4,7-диоксо-6-арил-2,3,4,6,7,8,9,10-октагидро-1H-пиразино[1,2-а]хинолин-5-карбоксилатов **151** (Схема 65), у которых к циклу гидрохинолина по связи [а] аннелирован пиперазиновый.

Схема 65



при R = Me и R' = H, Ar = Ph(a), 4-CH₃-C₆H₄(b), 4-C₂H₅O-C₆H₄(c), 4-Cl-C₆H₄(d);

Реакция циклоконденсации алкил(3-оксопиперазин-2-илиден)ацетата с циклическими метиленактивными дикетонами и ароматическими альдегидами протекает достаточно легко при кипячении в метаноле в присутствии кислотного катализатора.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как следует из данных обзора литературы, арсенал методов синтеза аннелированных гетероциклических систем с фрагментами 1,2-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов весьма обширен, но не является полным. И к настоящему времени задача синтеза новых классов линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем с фрагментом гидрированного хинолина, в том числе содержащего хиральный центр в определенной конфигурации и различные заместители, полностью не решена. Это тем более важно, так как хинолин, а чаще его гидрированные производные являются структурной основой обширного ряда алкалоидов и биологически активных веществ на их основе, красителей (в том числе используемых в качестве фотосенсибилизаторов в солнечных батареях), добавок к полимерам и т.д. Таким образом, следуя терминологии медицинской химии, можно сказать, что 1,2-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидрохинолины являются привелигированными скаффолдами и для реализации их потенциала необходима дальнейшая трансформация этих соединений, заключающаяся во введении новых функциональных групп и создании на основе этого новых гетероциклических ансамблей.

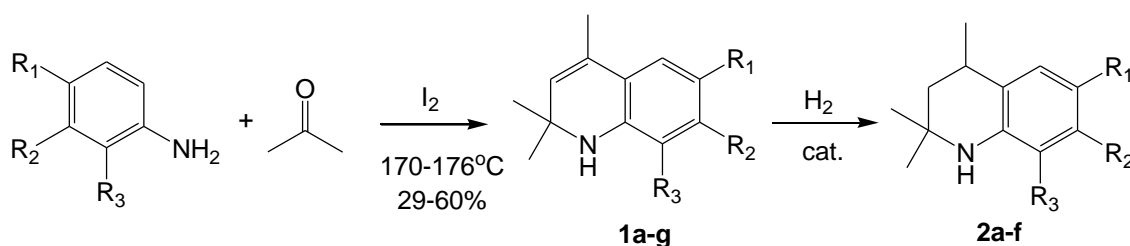
Тем не менее, как видно из литературного обзора, примеров синтеза гетероциклических ансамблей с применением формилгидрохинолинов достаточно мало. Однако предпосылки к функционализации ароматического фрагмента гидрированных хинолинов видны достаточно ясно. Это электронообогащенные атомы углерода С6 и С8, доступные для взаимодействия, хотя и в разной степени, с различными электрофилами. На стадии синтеза хинолинового ядра возможно введение реакционноспособных заместителей в положения 5 и 7. Все это открывает широкие возможности для конструирования новых гетероциклических систем на основе формил-1,2-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов.

2.1 СИНТЕЗ ИСХОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

2.1.1 Синтез 1,2-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов

Для получения 1,2-дигидрохинолинов нами был использован классический метод Краупа [84] (схема 66). 1,2,3,4-Тетрагидрохинолины получены каталитическим гидрированием над никелем Ренея [85]. Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 2.1

Схема 66.



- 1: a) $R_1=R_2=R_3=H$; b) $R_2=CH_3$, $R_1=R_3=H$; c) $R_2=OCH_3$, $R_1=R_3=H$; d) $R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=H$; e) $R_1=CH_3$, $R_2=R_3=H$;
 f) $R_1=OCH_2CH_3$, $R_2=R_3=H$; g) $R_3=OCH_3$, $R_1=R_2=H$.
 2: a) $R_1=R_2=R_3=H$; b) $R_2=CH_3$, $R_1=R_3=H$; c) $R_2=OCH_3$, $R_1=R_3=H$; d) $R_1=CH_3$, $R_2=R_3=H$; e) $R_1=OCH_2CH_3$, $R_2=R_3=H$;
 f) $R_3=OCH_3$, $R_1=R_2=H$;

Таблица 2.1 Характеристики синтезированных соединений **1, 2**.

№	Брутто-формула	M, г/моль	найдено/вычислено, %			Тпл, °C	Выход, %
			C	H	N		
1a	$C_{12}H_{15}N$	173.25	$\frac{83.21}{83.19}$	$\frac{8.82}{8.73}$	$\frac{7.99}{8.08}$	36-37	48
1b	$C_{13}H_{17}N$	187.28	$\frac{83.32}{83.37}$	$\frac{9.18}{9.15}$	$\frac{7.53}{7.48}$	38-39	46
1c	$C_{13}H_{17}NO$	203.28	$\frac{76.74}{76.81}$	$\frac{8.43}{8.43}$	$\frac{6.96}{6.89}$	60-61	52
1d	$C_{13}H_{17}NO$	203.28	$\frac{76.76}{76.81}$	$\frac{8.40}{8.43}$	$\frac{6.85}{6.89}$	37-38	60
1e	$C_{13}H_{17}N$	187.28	$\frac{83.30}{83.37}$	$\frac{9.17}{9.15}$	$\frac{7.57}{7.48}$	41-42	44
1f	$C_{14}H_{19}NO$	217.31	$\frac{77.36}{77.38}$	$\frac{8.72}{8.81}$	$\frac{6.52}{6.45}$	масло	29
1g	$C_{13}H_{17}NO$	203.28	$\frac{76.77}{76.81}$	$\frac{8.50}{8.43}$	$\frac{6.81}{6.89}$	масло	36
2a	$C_{12}H_{17}N$	175.27	$\frac{82.28}{82.23}$	$\frac{9.72}{9.78}$	$\frac{8.08}{7.99}$	40-41	60
2b	$C_{13}H_{19}N$	189.30	$\frac{82.36}{82.48}$	$\frac{10.05}{10.12}$	$\frac{7.33}{7.40}$	масло	47
2c	$C_{13}H_{19}NO$	205.30	$\frac{76.11}{76.06}$	$\frac{9.22}{9.33}$	$\frac{6.73}{6.82}$	масло	57
2d	$C_{13}H_{19}N$	189.30	$\frac{82.56}{82.48}$	$\frac{10.04}{10.12}$	$\frac{7.47}{7.40}$	масло	56

2e	C ₁₄ H ₂₁ NO	219.32	$\frac{76.58}{76.67}$	$\frac{9.76}{9.65}$	$\frac{6.47}{6.39}$	масло	59
2f	C ₁₃ H ₁₉ NO	205.30	$\frac{75.97}{76.06}$	$\frac{9.32}{9.33}$	$\frac{6.81}{6.82}$	масло	51

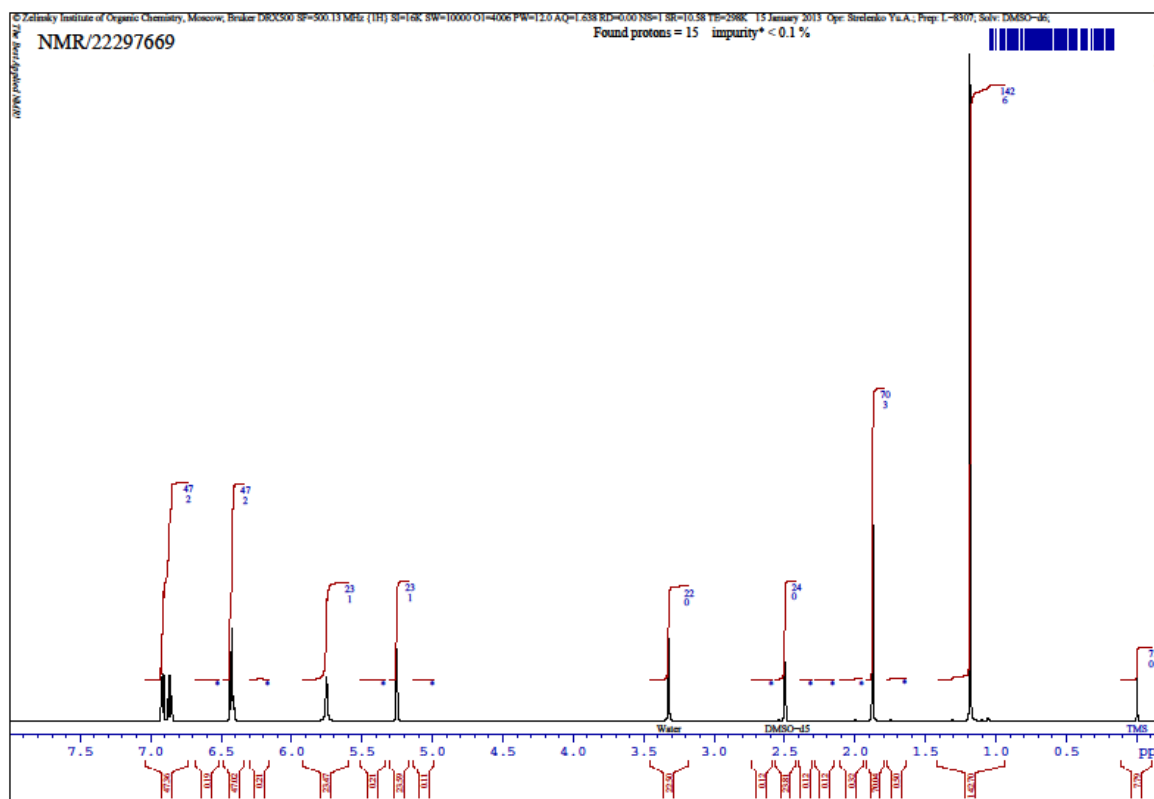


Рис. 1. Спектр ЯМР ¹Н дигидрохинолина (соединение **1a**).

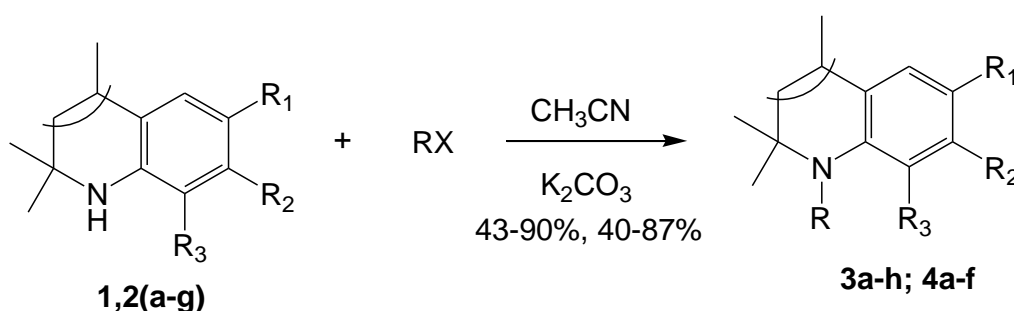
2.1.2 Синтез N-алкил-6,7(8)-R-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов и 6,7(8)-R-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов

Дальнейшая модификация соединений **1a-g** и **2a-f** предполагала формилирование ароматического фрагмента. Как оказалось, наилучшие результаты были достигнуты при использовании комплекса Вильсмейера-Хаака. Это универсальный реагент для формилирования различных ароматических и гетероароматических субстратов. Он используется в качестве мощного синтетического инструмента для строительства многих гетероциклических соединений [86-88]. Кроме того, гетероциклические альдегиды, в частности триалкилтетрагидрохинолинового ряда, являются стартовыми веществами для синтеза красителей, используемых в качестве

фотосенсибилизаторов в солнечных батареях [89-91]. Причем, для фотоэлементов сенсибилизированных красителями с фрагментами триалкилтетрагидрохинолинов, содержащими в своей структуре электронодонорные заместители, наблюдается наибольшая конверсия фотонов [92].

Однако для формилирования необходимо было защитить нуклеофильный центр, которым в структуре гидрированных хинолинов является эндоциклический атом азота дигидро- или тетрагидропиридинового фрагмента. В качестве защиты были использованы различные алкильные радикалы, которые были введены в структуру соединений **1a-g** и **2a-f** алкилированием по усовершенствованной методике, описанной в работе [93] в ацетонитриле в присутствии поташа (схема 67).

Схема 67.



3: **a)** R=CH₃, R₁=R₂=R₃=H; **b)** R=CH₂Ph, R₁=R₂=R₃=H; **c)** R=R₂=CH₃, R₁=R₃=H; **d)** R=CH₂Ph, R₂=CH₃, R₁=R₃=H; **e)** R=CH₃, R₂=OCH₃, R₁=R₃=H; **f)** R=CH₃, R₁=OCH₃, R₂=R₃=H; **g)** R=CH₂Ph, R₁=OCH₃, R₂=R₃=H; **h)** R=CH₃, R₂=OH, R₁=R₃=H;

4: **a)** R=CH₃, R₁=R₂=R₃=H; **b)** R=CH₂Ph, R₁=R₂=R₃=H; **c)** R=R₂=CH₃, R₁=R₃=H, **d)** R=CH₃, R₃=OCH₃, R₁=R₂=H; **e)** R=CH₃, R₁=OCH₂CH₃, R₂=R₃=H; **f)** R=R₁=CH₃, R₂=R₃=H

Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 2.2, данные ЯМР ¹H-спектроскопии – в таблице 2.3.

Таблица 2.2 Характеристики синтезированных соединений **3,4**

№	Брутто-формула	M, г/моль	найдено/вычислено, %			Тпл, °C	Выход, %
			C	H	N		
3a	C ₁₃ H ₁₇ N	187.14	<u>83.28</u>	<u>9.12</u>	<u>7.53</u>	масло	43
			83.37	9.15	7.48		
3b	C ₁₉ H ₂₁ N	263.38	<u>86.60</u>	<u>7.98</u>	<u>5.36</u>	67-69	79
			86.65	8.04	5.32		
3c	C ₁₄ H ₁₉ N	201.31	<u>83.55</u>	<u>9.54</u>	<u>6.98</u>	масло	81
			83.53	9.51	6.96		

3d	C ₂₀ H ₂₃ N	277.40	$\frac{86.61}{86.59}$	$\frac{8.39}{8.36}$	$\frac{5.09}{5.05}$	100-102	90
3e	C ₁₄ H ₁₉ NO	217.31	$\frac{77.41}{77.38}$	$\frac{8.84}{8.81}$	$\frac{6.48}{6.45}$	масло	67
3f	C ₁₄ H ₁₉ NO	217.31	$\frac{77.40}{77.38}$	$\frac{8.83}{8.81}$	$\frac{6.48}{6.45}$	38-40	62
3g	C ₂₀ H ₂₃ NO	293.40	$\frac{81.90}{81.87}$	$\frac{7.93}{7.90}$	$\frac{4.81}{4.77}$	111-113	84
3h*	C ₁₃ H ₁₇ NO	203.13	$\frac{76.90}{76.81}$	$\frac{8.47}{8.43}$	$\frac{6.81}{6.89}$	105-106	73
4a	C ₁₃ H ₁₉ N	189.30	$\frac{82.55}{82.48}$	$\frac{10.11}{10.12}$	$\frac{7.36}{7.40}$	масло	87
4b	C ₁₉ H ₂₃ N	265.39	$\frac{86.08}{85.99}$	$\frac{8.74}{8.74}$	$\frac{5.33}{5.28}$	45-47	68
4c	C ₁₄ H ₂₁ N	203.17	$\frac{82.74}{82.70}$	$\frac{10.45}{10.41}$	$\frac{6.86}{6.89}$	масло	54
4d	C ₁₄ H ₂₁ NO	219.32	$\frac{76.70}{76.67}$	$\frac{9.68}{9.65}$	$\frac{6.42}{6.39}$	35-37	76
4e	C ₁₅ H ₂₃ NO	233.35	$\frac{77.15}{77.21}$	$\frac{9.95}{9.93}$	$\frac{6.11}{6.00}$	масло	60
4f	C ₁₄ H ₂₁ N	203.17	$\frac{82.65}{82.70}$	$\frac{10.42}{10.41}$	$\frac{6.89}{6.89}$	масло	71

*7-гидрокси-1,2-дигидро-1,2,2,4-тетраметилдигидрохиолин **3h** получен деметилированием 1,2-дигидро-7-метокси-1,2,2,4-тетраметилдигидрохиолина **3e** под действием бромистого водорода (схема 68).

Таблица 2.3 Данные ЯМР ¹H-спектроскопии соединений **3,4**

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)
3b	1.31 (s, 6H, -C(CH ₃) ₂); 1.95 (s, 3H, -CH ₃); 4.49 (s, 2H, -CH ₂); 5.42 (s, 1H, -CH); 6.19 (d, 1H, H-8, J = 8.15); 6.50 (t, 1H, H-6, J = 7.30); 6.83 (t, 1H, H-7, J = 7.03); 6.99 (d, 1H, H-5, J = 7.49); 7.10-7.40 (m, 5H, Ph).
3c	1.22 (s, 6H, C(CH ₃) ₂); 1.87 (s, 3H, CH ₃ -4); 2.20 (s, 3H, CH ₃ -7); 2.70 (s, 3H, N-CH ₃); 5.26 (s, 1H, CH-3); 6.31 (s, 1H, H-8); 6.38 (d, J=7.56, 1H, H-6); 6.86 (d, J=7.56, 1H, H-5)
3d	1.28(s, 6H, C(CH ₃) ₂); 1.92 (s, 3H, CH ₃ -4); 1.99 (s, 3H, CH ₃ -7); 4.47 (s, 2H, CH ₂ -Bn); 5.34 (s, 1H, CH-3); 6.06 (s, 1H, H-8); 6.32 (d, J=7.93, 1H, H-6); 6.88 (d, J=7.59, 1H, H-5); 7.17-7.32 (m, 5H, Ph)
3e	1.22 (s, 6H, C(CH ₃) ₂); 1.86 (s, 3H, CH ₃ -4); 2.69 (s, 3H, N-CH ₃); 3.70 (s, 3H, CH ₃ O-); 5.19 (s, 1H, CH-3); 6.02 (d, J=2.40, 1H, H-8); 6.14 (dd, J=8.27, J=2.40, 1H, H-6); 6.89 (d, J=8.28, 1H, H-5)
3f	1.19 (s, 6H, C(CH ₃) ₂); 1.89 (s, 3H, CH ₃ -4); 2.66 (s, 3H, N-CH ₃); 3.67 (s, 3H, CH ₃ O-); 6.43 (d, J=8.74, 1H, H-8); 6.62 (d, J=2.59, 1H, H-5); 6.67 (dd, J=8.69, J=2.78, 1H, H-7)
3g	1.28 (s, 6H, C(CH ₃) ₂); 1.94 (s, 3H, CH ₃ -4); 3.60 (s, 3H, CH ₃ O-); 5.47 (s, 2H, CH ₂ -Bn); 6.12 (d, J=8.87, 1H, H-8); 6.47 (dd, J=8.85, J=2.95, 1H, H-7); 6.61 (d, J=2.96, 1H, H-5); 7.10-7.35 (m, 5H, Ph)
4c	1.22 (s, 6H, C(CH ₃) ₂); 1.23 (d, J=6.92, 3H, CH ₃ -C4); 1.34 (t, J=12.79, CH _{2A} -C3); 1.77 (dd, J=12.88, J=4.66, 1H, CH _{2B} -C3); 2.18 (s, 3H, CH ₃ -7); 2.70 (m, 1H, CH-4); 2.71 (s, 3H, N-CH ₃); 6.33 (s, 1H, H-8); 6.37 (d, J=7.53, 1H, H-5); 6.91 (d, J=8.40, 1H, H-6)
4d	0.94 (s, 3H, C(CH ₃) _{2A}); 1.16 (s, 3H, C(CH ₃) _{2B}); 1.25 (d, J=6.80, 3H, CH ₃ -C4); 1.50 (m, 2H, CH ₂ -C3); 2.54 (s, 3H, N-CH ₃); 2.81 (m, 1H, H-4); 3.73(s, 3H, CH ₃ O-); 6.72 (t,

$J=4.76$, 1H, H-6); 6.84 (d, $J=4.83$, 2H, H-5, H-7)

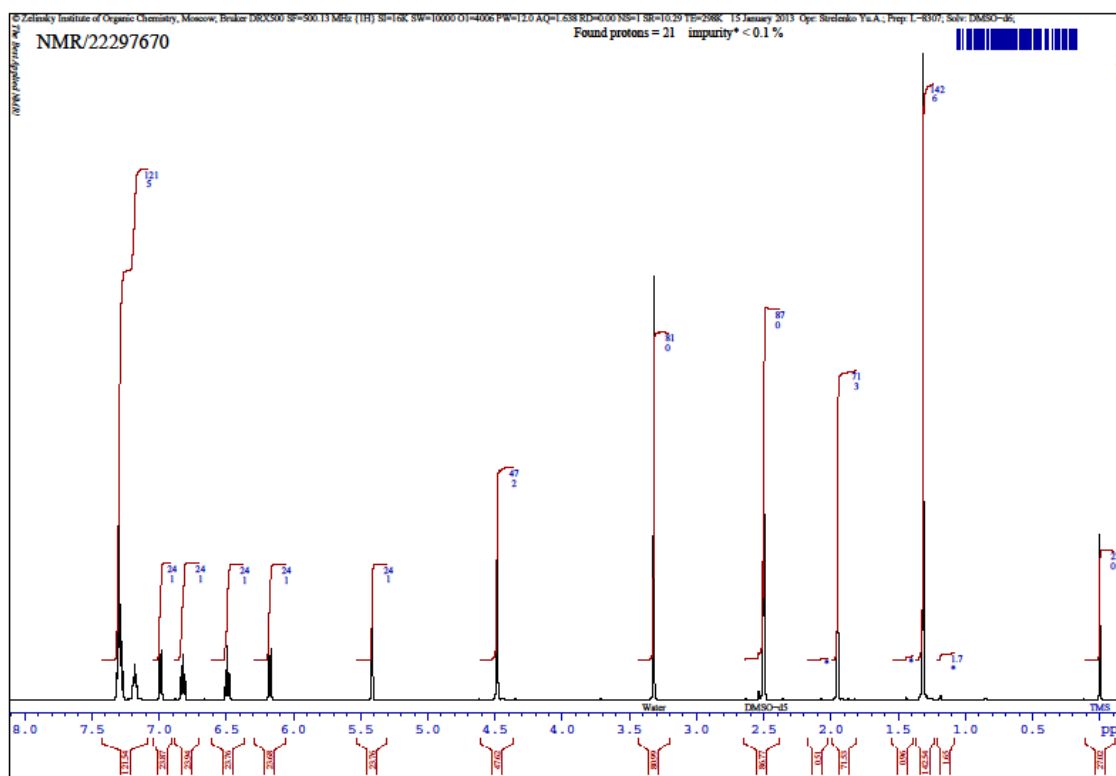


Рис. 2. Типичный спектр ЯМР ^1H *N*-алкил дигидрохинолина (соединение **3b**).

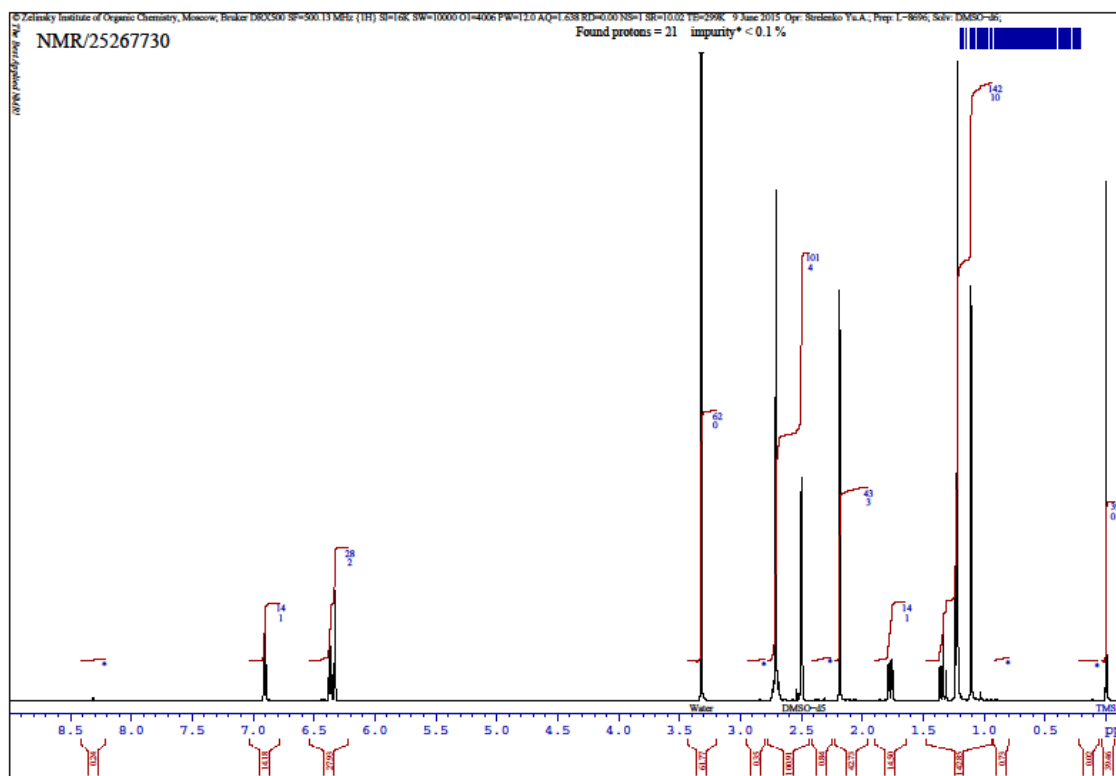


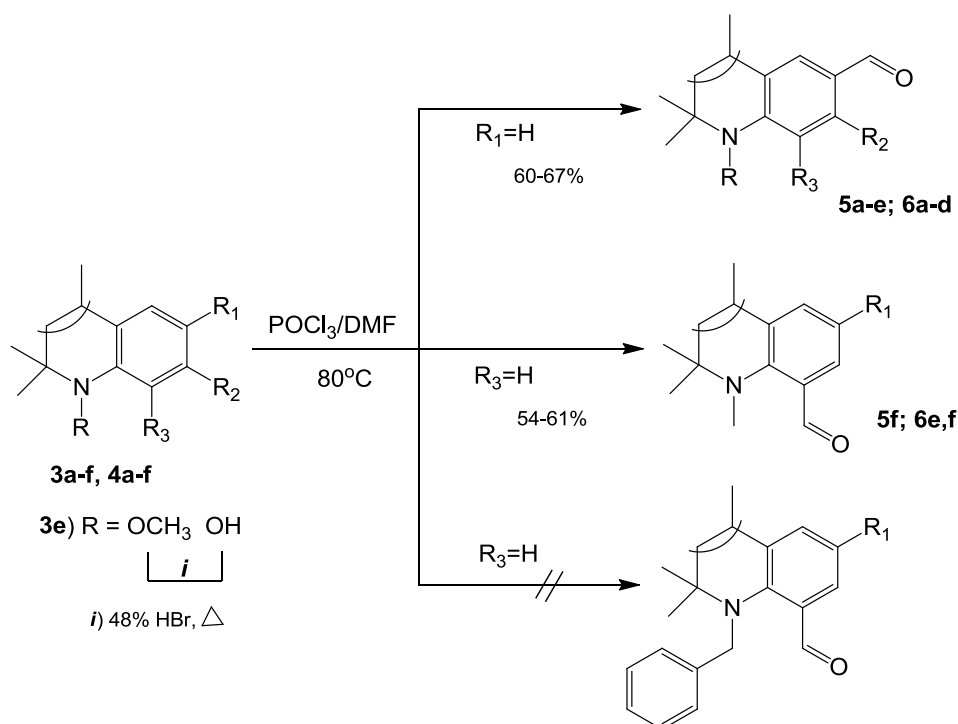
Рис. 3. Типичный спектр ЯМР ^1H *N*-алкил тетрагидрохинолина (соединение **4c**).

2.1.3 Синтез гидрохиолинкарбальдегидов

Формилирование соединений **3** и **4** проводили классическим методом по Вильсмейеру-Хааку, адаптированном ранее для N-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолинов в работе [94] (схема 68). Нами для увеличения выходов целевых формилгидрохиолинов их очистка осуществлялась методом препаративной колоночной хроматографии.

Для N-алкилгидрохиолинов, незамещенных в бензольном ядре, ранее установлено [95,96,94], что формилирование по Вильсмейеру-Хааку протекает исключительно по шестому положению, с образованием 6-формил-N-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолинов. В целях расширения ряда формилгидрохиолинов, содержащих в ароматическом кольце электронодонорные заместители, было изучено формилирование 6-, 7- и 8-замещенных N-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолинов, под действием комплекса Вильсмейера-Хаака. 7-Гидрокси-1,2-дигидро-1,2,2,4-тетраметилдигидрохиолин **3h** получен деметилированием 1,2-дигидро-7-метокси-1,2,2,4-тетраметилдигидрохиолина **3e** под действием бромистого водорода, как показано в [97-99].

Схема 68.



5a) R=CH₃, R₂=R₃=H; **b)** R=CH₂Ph, R₂=R₃=H; **c)** R=R₂=CH₃, R₃=H; **d)** R=CH₂Ph, R₂=CH₃, R₃=H; **e)** R=CH₃, R₂=R₃=OH; **f)** R=CH₃, R₁=OCH₃, R₂=H; **6a)** R=CH₃, R₂=R₃=H; **b)** R=CH₂Ph, R₂=R₃=H; **c)** R=R₂=CH₃, R₃=H; **d)** R=CH₃, R₃=OCH₃, R₂=H; **e)** R=CH₃, R₁=OCH₂CH₃, R₂=H; **f)** R=CH₃, R₁=CH₃, R₂=H

Установлено, что формилирование 7-метил(гидрокси)замещенных N-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолинов **3c-e**, **4c** идет по наиболее электроноизбыточному шестому положению гидрохинолинового цикла и приводит к N-алкил-6-формил-2,2,4,7-тетраметил(гидрокси)гидрохинолинам **5c-e**, **6c** (схема 67). Образование продуктов формилирования по пятому и восьмому положению не наблюдалось, что согласуется с распределением зарядов в бензольном ядре и экранирующим эффектом 1,7-заместителей. Следует отметить, что формилирование N-метил-1,2-дигидро-7-гидрокси-2,2,4-триметилхинолина **3c** удалось осуществить только под действием комплекса Вильмейера-Хаака. Применение других классических методов формилирования ароматических спиртов, таких как реакция Раймера-Тимана, Гатермана-Коха и Даффа приводило к образованию трудноразделимых смесей. В спектрах ЯМР ¹H, снятых для соединений **5c-e**, **6c**, наблюдаются сигналы ароматических протонов хинолинового ядра в виде двух синглетов в областях 5.94-6.37 м.д. (8-H) и 7.20-7.44 м.д. (5-H). Аналогично, при взаимодействии 8-метокси-N-метил-2,2,4-триметилдигидрохинолина **5d** с комплексом Вильсмейера-Хаака выделен только 6-формил-8-метокси-1,2,2,4-тетраметилдигидрохинолин **6d**. ЯМР ¹H спектр дигидрохинолина **6d**, содержит в ароматической области два дублета при δ=7.20 м.д. и δ=7.37 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия 1.74 и 1.18 Гц соответственно, что характерно для 1,2,3,5-замещенных ароматических систем.

При распространение этой реакции на 6-метил(6-алкокси)замещенные N-метил-2,2,4-триметилгидрохинолины **3f**, **4e,f** найдено, что в тех же условиях реализуется формилирование по наиболее электроноизбыточному восьмому положению гидрохинолинового цикла. ЯМР ¹H спектры синтезированных N-метил-6-R-8-формил-1,2,4-триметилгидрохино-

линов **5f**, **6e,f**, подобно спектру альдегида **6d**, содержат в ароматической области по два дублета при $\delta=6.99-7.22$ (5-H) и $\delta=7.05-7.27$ м.д. (7-H) с низкими константами спин-спинового взаимодействия ($J=0.9-3.06$ Гц). В спектрах ЯМР ^{13}C , снятых для формилгидрохинолинов **5c,d,f** и **6c,e,f**, присутствуют сигналы атомов углерода формильной группы в области 189,5-190,6 м.д. Структуры полученных соединений подтверждены также масс-спектрометрией и элементным анализом.

Попытка распространить эту реакцию на N-бензил-6-метил(6-алкокси)гидрохинолины **3d**, **4d** не увенчалась успехом, что можно объяснить экранированием восьмого положения объемным бензильным заместителем.

Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 2.4, спектральные данные – в таблице 2.5.

Таблица 2.4 Характеристики синтезированных соединений **5, 6**

№	Брутто-формула	M, г/моль	найдено/вычислено, %			Тпл, °С	Выход, %
			C	H	N		
5a	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$	215.29	$\frac{78.21}{78.10}$	$\frac{8.16}{7.96}$	$\frac{6.71}{6.51}$	желтое масло	76
5b	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}$	291.39	$\frac{82.98}{82.47}$	$\frac{7.46}{7.26}$	$\frac{5.02}{4.81}$	масло	84
5c	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$	229.15	$\frac{78.75}{78.56}$	$\frac{8.37}{8.35}$	$\frac{6.14}{6.11}$	90-92	60
5d	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$	305.41	$\frac{82.14}{82.58}$	$\frac{7.62}{7.59}$	$\frac{4.57}{4.59}$	98-100	64
5e	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	231.29	$\frac{72.98}{72.70}$	$\frac{7.44}{7.41}$	$\frac{6.08}{6.06}$	125-127	62
5f	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	245.14	$\frac{73.76}{73.44}$	$\frac{7.84}{7.81}$	$\frac{5.69}{5.71}$	48-50	54
6a	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$	217.31	$\frac{77.49}{77.38}$	$\frac{8.91}{8.81}$	$\frac{6.69}{6.45}$	масло	86
6b	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$	293.40	$\frac{81.98}{81.87}$	$\frac{8.12}{7.90}$	$\frac{4.88}{4.77}$	масло	80
6c	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$	231.16	$\frac{77.81}{77.88}$	$\frac{9.19}{9.15}$	$\frac{6.08}{6.05}$	желтое масло	67
6d	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	247.16	$\frac{72.65}{72.84}$	$\frac{8.60}{8.56}$	$\frac{5.68}{5.66}$	50-52	64
6e	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$	261.17	$\frac{73.55}{73.53}$	$\frac{8.91}{8.87}$	$\frac{5.40}{5.36}$	45-47	58
6f	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$	231.16	$\frac{78.18}{77.88}$	$\frac{9.18}{9.15}$	$\frac{6.02}{6.05}$	желтое масло	61

Таблица 2.5 Спектральные характеристики соединений **5, 6**

Соед.	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц), спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д., масс-спектр
5a	Спектр ЯМР ^1H : 1.29 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2$); 1.89 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 2.76 (3H, s, N-CH_3); 5.39 (1H, s, CH-C_4); 6.44 (1H, d, $J=8.54$, H-8); 6.95 (1H, d, $J=2.18$, H-5); 7.05 (1H, dd, $J=8.46$, $J=2.18$, H-7); 10.01 (1H, s, CHO)
5b	Спектр ЯМР ^1H : 1.38(6H, s, $(\text{CH}_3)_2$); 2.01 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 4.69 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Bn}$); 5.54 (1H, s, CH-C_3); 6.30 (1H, d, $J=8.65$, Arom.); 7.10-7.50 (7H, m, Arom.); 9.59 (1H, s, CHO)
5c	Спектр ЯМР ^1H : 1.32 (с, 6 H, $\text{C}(2)\text{диMe}$); 1.93 (с, 3 H, $\text{C}(4)\text{Me}$); 2.51 (с, 3 H, $\text{C}(7)\text{Me}$); 2.87 (с, 3 H, NMe); 5.37 (с, 1 H, $\text{H}(3)$); 6.35 (с, 1 H, $\text{H}(8)$); 7.35 (с, 1 H, $\text{H}(5)$); 9.89 (с, 1 H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C : 18.06, 19.42, 28.44, 31.04, 57.31, 111.90, 119.09, 122.30, 125.92, 126.08, 129.12, 142.82, 148.80, 189.51. Масс-спектр (ХИ, 200эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).
5d	Спектр ЯМР ^1H : 1.36 (с, 6 H, $\text{C}(2)\text{диMe}$); 1.99 (с, 3 H, $\text{C}(4)\text{Me}$); 2.30 (с, 3 H, $\text{C}(7)\text{Me}$); 4.68 (с, 2 H, NCH_2); 5.47 (с, 1 H, $\text{H}(3)$); 6.10 (с, 1 H, $\text{H}(8)$); 7.21 (т, 1 H, Ph , $J=7.18$); 7.25-7.29 (м, 2 H, Ph); 7.30-7.34 (м, 2 H, Ph); 7.41 (с, 1 H, $\text{H}(5)$); 9.85 (с, 1 H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C : 18.18, 19.50, 28.88, 47.17, 58.04, 113.35, 119.48, 122.67, 126.00, 126.60, 126.64, 128.56, 129.27, 138.64, 142.06, 148.18, 189.65. Масс-спектр (ЭУ, 70эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 305 $[\text{M}]^+$ (6), 290 $[\text{M-CH}_3]^+$ (38), 91 $[\text{PhCH}_2]^+$ (100).
5e	Спектр ЯМР ^1H : 1.33 (с, 6 H, $\text{C}(2)\text{диMe}$); 1.91 (с, 3 H, $\text{C}(4)\text{-Me}$); 2.85 (с, 3 H, NMe); 5.33 (с, 1 H, $\text{H}(3)$); 5.94 (с, 1 H, $\text{H}(8)$); 7.20 (с, 1 H, $\text{H}(5)$); 9.65 (с, 1 H, CHO); 11.40 (у.с, 1 H, OH). Масс-спектр (ХИ, 200эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).
5f	Спектр ЯМР ^1H : 1.20 (с, 6H, $\text{C}(2)\text{диMe}$); 2.04 (с, 3 H, $\text{C}(4)\text{Me}$); 2.58 (с, 3 H, NMe); 3.79 (с, 3 H, OMe); 5.64 (с, 1 H, $\text{C}(3)$); 7.08 (д, 1 H, $J=2.87$, $\text{C}(5)$); 7.11 (д, 1 H, $J=2.96$, $\text{C}(7)$); 10.38 (с, 1 H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C : 18.09, 26.64, 40.90, 54.03, 55.42, 108.79, 116.23, 127.56, 129.62, 131.35, 132.54, 145.30, 154.85, 190.95. Масс-спектр (ЭУ, 70эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 245 $[\text{M}]^+$ (14), 230 $[\text{M-CH}_3]^+$ (100).
6a	Спектр ЯМР ^1H : 1.17 (3H, s, $(\text{CH}_3)_{2\text{A}}$); 1.27 (3H, s, $(\text{CH}_3)_{2\text{B}}$); 1.28 (3H, d, $J=7.36$, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 1.40 (1H, t, $J=12.81$, $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-C}_3$); 1.83 (1H, dd, $J=12.98$, $J=4.24$, $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-C}_3$); 2.77 (1H, m, CH-C_4); 2.79 (3H, s, N-CH_3); 6.49 (1H, d, $J=9.17$, H-8); 7.17 (1H, d, $J=6.60$, H-7); 7.18 (1H, s, H-5); 10.00 (1H, s, CHO)
6b	Спектр ЯМР ^1H : 1.27 (3H, s, $(\text{CH}_3)_{2\text{A}}\text{-C}_2$); 1.29 (3H, s, $(\text{CH}_3)_{2\text{B}}\text{-C}_2$); 1.38 (3H, d, $J=6.59$, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 1.65 (1H, t, $J=13.03$, $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-C}_3$); 1.94 (1H, dd, $J=13.12$, $J=4.54$, $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-C}_3$); 3.00 (1H, m, CH-C_4); 4.45 (1H, d, $J=18.14$, Bn-H_A); 4.85 (1H, d, $J=18.18$, Bn-H_B); 6.31 (1H, d, $J=8.71$, Arom.); 7.10-7.60 (7H, m, Arom.); 9.61 (1H, s, CHO)
6c	Спектр ЯМР ^1H : 1.20, 1.29 (оба с, по 3 H, $\text{C}(2)\text{диMe}$); 1.30 (д, 3 H, $J=6.05$, $\text{C}(4)\text{Me}$); 1.38 (т, 1 H, $J=13.04$, $\text{C}(3)\text{H}_{2\text{a}}$); 1.84 (д.д, 1 H, $J=13.00$, $J=4.22$, $\text{C}(3)\text{H}_{2\text{b}}$); 2.49 (с, 3 H, $\text{C}(7)\text{Me}$); 2.76 (м, 1 H, $\text{C}(4)$); 2.87 (с, 3 H, NMe); 6.37 (с, 1 H, $\text{C}(8)$); 7.44 (с, 1 H, $\text{C}(5)$); 9.87 (с, 1 H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C : 19.03, 19.13, 24.66, 26.00, 28.50, 31.46, 45.30, 54.72, 112.53, 121.84, 124.86, 128.42, 140.34, 149.82, 189.50. Масс-спектр (ХИ, 200эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 176 $[\text{M}+\text{H-C}_4\text{H}_8]^+$ (14).
6d	Спектр ЯМР ^1H : 1.16, 1.25 (оба с, по 3 H, $\text{C}(2)\text{диMe}$); 1.29 (д, 3 H, $J=6.71$, $\text{C}(4)\text{Me}$); 1.40 (т, 1 H, $J=12.59$, $\text{C}(3)\text{H}_{2\text{a}}$); 1.77 (д.д, 1 H, $J=13.04$, $J=4.93$, $\text{C}(3)\text{H}_{2\text{b}}$); 2.84 (м, 1 H, $\text{C}(4)$); 2.86 (с, 3 H, NMe); 3.78 (с, 3 H, MeO); 7.20 (д, 1 H, $J=1.74$,

	H(5)); 7.37 (д, 1 H, $J=1.18$, H(7)); 9.71 (с, 1 H, CHO). Масс-спектр (ХИ, 200эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 247 $[M+H]^+$ (100).
6e	Спектр ЯМР ^1H : 1.09, 1.24 (оба с, по 3 H, C(2)диМе); 1.29 (д, 3 H, $J=6.79$, C(4)Ме); 1.31 (т, 3 H, $J=6.94$, OCH_2CH_3); 1.54 (т, 1 H, $J=13.12$, C(3)H _{2a}); 1.69 (д,д, 1 H, $J=13.36$, $J=6.23$, C(3)H _{2b}); 2.75 (с, 3 H, NMe); 2.86 (м, 1 H, C(4)); 3.99 (кв, 2 H, OCH_2CH_3); 6.99 (д, 1 H, $J=3.06$, C(5)); 7.05 (д, 1 H, $J=3.06$, C(7)); 10.15 (с, 1 H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.73, 20.90, 25.98, 28.07, 28.32, 38.89, 42.77, 53.42, 63.28, 109.70, 120.17, 127.44, 136.80, 146.58, 152.19, 190.66. Масс-спектр (ХИ, 200эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 262 $[M+H]^+$ (100), 206 $[M+H-C_4H_8]^+$ (30).
6f	Спектр ЯМР ^1H : 1.16, 1.26 (оба с, по 3 H, C(2)диМе); 1.28 (д, 3 H, $J=6.95$, C(4)Ме); 1.48 (т, 1 H, $J=12.66$, C(3)H _{2a}); 1.75 (д,д, 1 H, $J=13.21$, $J=5.46$, C(3)H _{2b}); 2.23 (с, 3 H, C(6)Ме); 2.78 (с, 3 H, NMe); 2.87 (м, 1 H, C(4)); 7.22 (д, 1 H, $J=0.9$, C(5)); 7.27 (д, 1 H, $J=0.9$, C(7)); 10.01 (с, 1 H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C : 20.38, 20.78, 25.65, 27.88, 28.79, 28.87, 41.39, 54.39, 125.48, 127.27, 128.51, 132.43, 134.26, 149.42, 190.58. Масс-спектр (ХИ, 200эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 232 $[M+H]^+$ (100), 176 $[M+H-C_4H_8]^+$ (70).

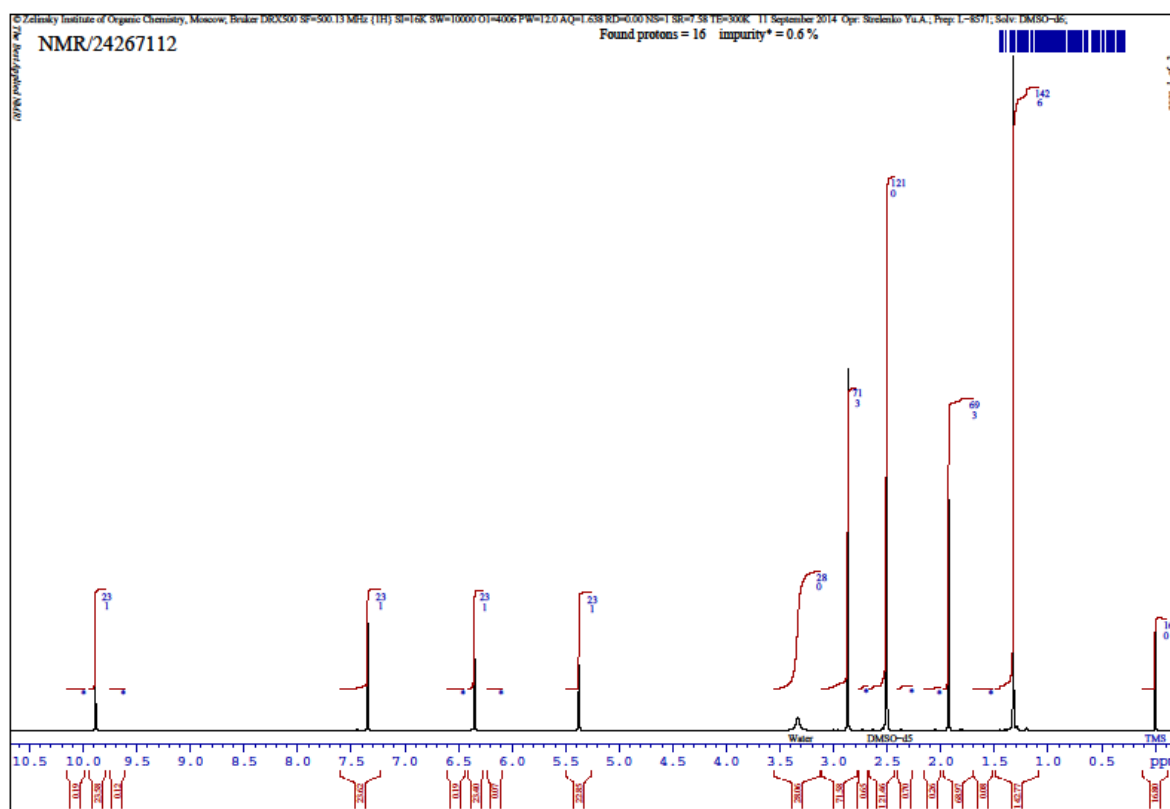


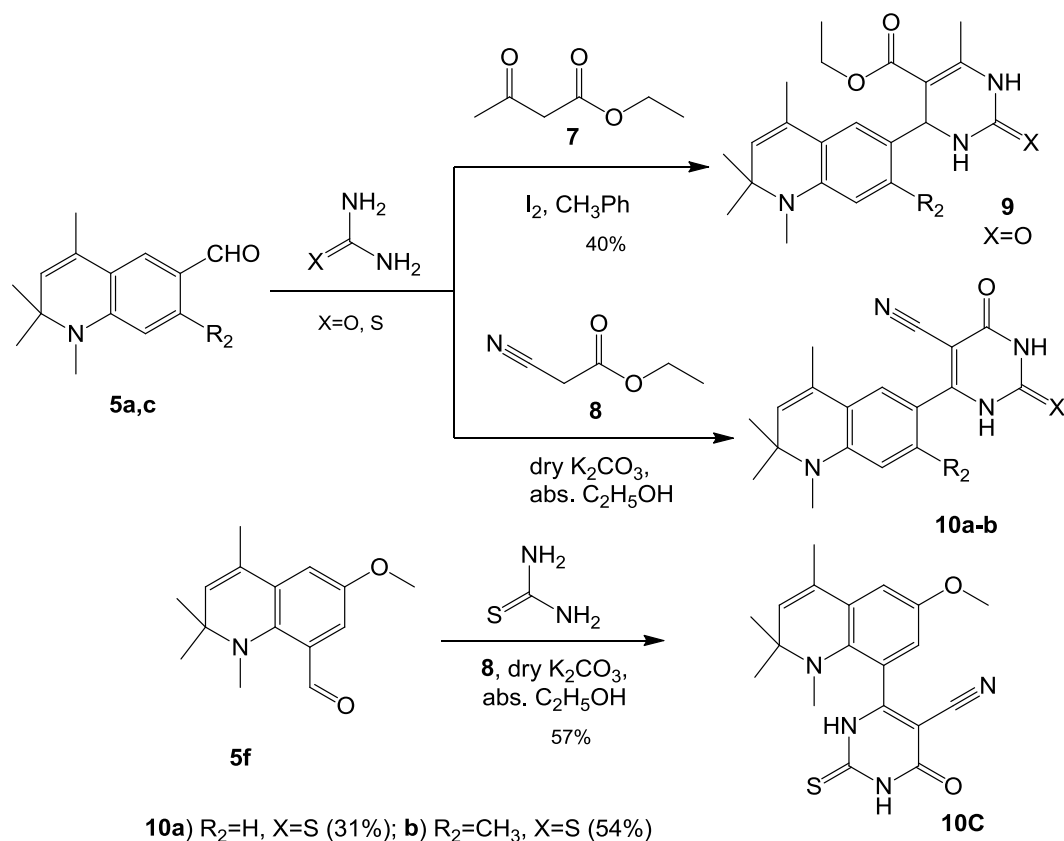
Рис. 5. Типичный спектр ЯМР ^1H 1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида (соединение **5e**).

2.2 ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НА ОСНОВЕ ФОРМИЛГИДРОХИНОЛИНОВ

2.2.1 Синтез производных дигидропиримидина и тиюрацила на основе 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида

Пиримидиновый гетероцикл входит в структуру многих лекарственных веществ. В последнее время появились сообщения [100-103] о физиологической активности производных тиюрацила. Достаточно часто эти соединения получают реакцией Биджинелли [104]. Мы использовали этот подход для синтеза дигидропиримидинов и тиюрацилов на основе 6-R-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидов. Ранее было показано, что последние успешно вступают в реакции конденсации с различными метиленактивными линейными и гетероциклическими соединениями. [94, 95], но примеров их использования в трехкомпонентных реакциях не было. Нами установлено, что кипячение 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида **5a**, мочевины (X=O) и этилового эфира ацетоксусной кислоты **7** в толуоле в присутствии каталитических количеств йода [105] с выходом 40% приводит к 6-метил-2-оксо-4-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-этилкарбоксилату **9**. Трёхкомпонентной реакцией конденсации этилцианоацетата **8** с 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидом **5a** и тиомочвиной **2** (X=S) в присутствии безводного карбоната калия в кипящем сухом этаноле синтезирован 6-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (тиоурацил) **10a**, выход 31%. Аналогично получены соединения **10b** и **10c** (схема 69).

Схема 69.



Соответствующий тиоурацил также синтезирован конденсацией Кневенагеля **5a** с **8** в этаноле в присутствии каталитического количества пиперидина, который дал этиловый эфир 2-циано-3-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)проп-2-еновой кислоты, после чего полученное арилиденное производное подвергли циклизации с тиомочевинной в абсолютном этаноле в присутствии прокаленного K_2CO_3 .

Синтезированные соединения были охарактеризованы с помощью ЯМР 1H спектроскопии. В ЯМР 1H спектре соединения **9**, вместо протона формильной группы дигидрохинолина **5a** при δ 9,60 м.д. присутствуют синглетные сигналы протона NH-группы при δ 9,08 м.д. и протона метиновой группы пиримидинового кольца при δ 5,02 м.д.

В ЯМР 1H спектре соединения **10a**, снятого в $DMSO-d_6$, присутствует сигнал NH-группы пиримидинового фрагмента в виде синглета в слабом поле при δ 11,48 м.д.

Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 2.6, данные ЯМР 1H -спектроскопии – в таблице 2.7.

Таблица 2.6 Характеристики синтезированных соединений **9,10**.

№	Брутто-формула	M, г/моль	найдено/вычислено, %				Тпл, °С	Выход, %
			C	H	N	S		
9	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₃	369.46	$\frac{68.02}{68.27}$	$\frac{7.35}{7.37}$	$\frac{11.32}{11.37}$	-	200-202	40
10a	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ OS	338.43	$\frac{64.19}{63.88}$	$\frac{5.34}{5.36}$	$\frac{16.51}{16.56}$	$\frac{9.42}{9.47}$	240-242	31
10b	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ OS	352.45	$\frac{64.78}{64.75}$	$\frac{5.76}{5.72}$	$\frac{15.93}{15.90}$	$\frac{9.15}{9.10}$	225-227	54
10c	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	386.45	$\frac{61.97}{61.94}$	$\frac{5.51}{5.47}$	$\frac{15.23}{15.21}$	$\frac{8.74}{8.70}$	132-134	57

Таблица 2.7 Данные ЯМР ¹H-спектроскопии соединений **9,10**

Соединение	Химический сдвиг, δ, м. д.; J/Гц
9	1.12 (т, J=7.1, 3H, CH ₃ CH ₂); 1.22 (с, 3H, C(CH ₃) ₂); 1.24 (с, 3H, C(CH ₃) ₂); 1.86 (с, 3H, CH ₃ -ДГХ); 2.29 (с, 3H, CH ₃ -пирим.); 2.68 (с, 3H, N-CH ₃); 4.01 (q, J=7.1, 2H, CH ₃ CH ₂); 5.02 (с, 1H, CH-пирим.); 5.35 (с, 1H, CH-ДГХ); 6.43 (с, 1H, аром.); 6.88 (д, J=7.2, 1H, аром.); 7.56 (с, 1H, NH-пирим.); 9.10 (с, 1H, NH-пирим.)
10a	1.31 (с, 6H, C(CH ₃) ₂); 1.94 (с, 3H, CH ₃ -4'); 2.82 (с, 3H, N-CH ₃); 5.40 (с, 1H, CH-3'); 6.56 (д, J=8.70, 1H, аром.); 7.58 (с, 1H, аром.); 7.65 (д, J=6.50, 1H, аром.); 11.48 (уш. с, 2H, NH)
10b	1.35 (с, 6H, C(CH ₃) ₂); 1.91 (с, 3H, CH ₃ -4'); 2.36 (с, 3H, CH ₃ -7'); 2.91 (с, 3H, N-CH ₃); 5.44 (с, 1H, CH-3'); 6.49 (с, 1H, аром.); 8.10 (с, 1H, аром.); 13.20 (2H, уш. с, 2NH)
10c	1.16 (с, 6H, C(CH ₃) ₂); 2.05 (с, 3H, CH ₃ -4'); 2.32 (с, 3H, N-CH ₃); 3.78 (с, 3H, CH ₃ O-); 5.56 (с, 1H, CH-3'); 6.99 (д, J=2.80, 1H, аром.); 7.01 (д, J=2.80, 1H, аром.); 13.31 (2H, уш. с, 2NH)

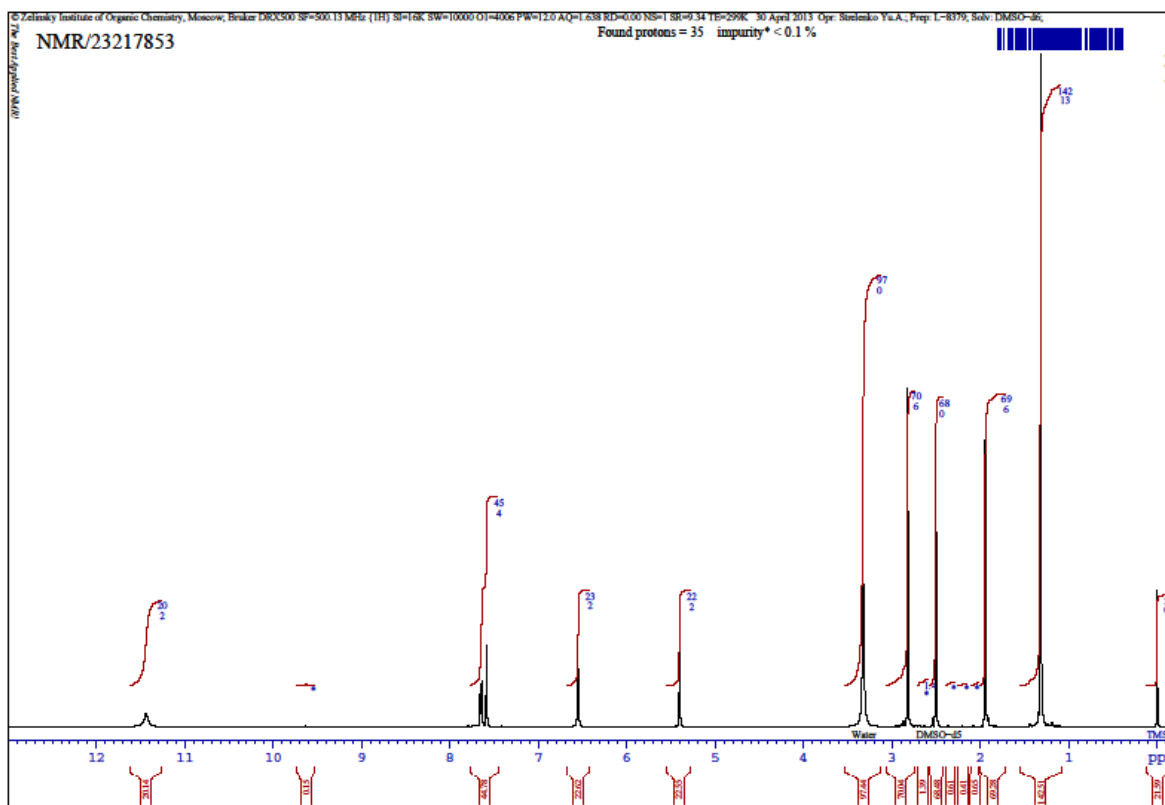


Рис. 6. Типичный спектр ЯМР ^1H 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропирнимидин-5-карбонитрила (соединение **10a**).

2.2.2 Синтез производных тетрагидро-4*H*-хромена

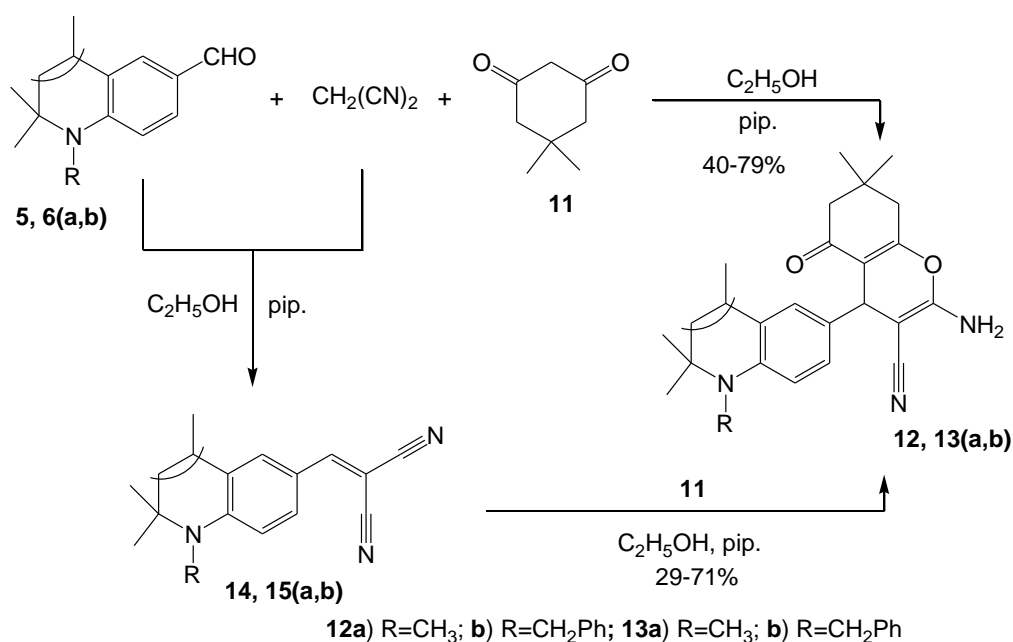
Хромены входят в структуру ряда натуральных продуктов, и благодаря активности, присущей встроенному пирановому кольцу, используются в качестве универсальных синтонов [106, 107].

Известно [108], что общий способ синтеза хроменов включает реакцию альдегидов, малонитрила и циклических 1,3-дикарбонильных соединений в присутствии кислот или оснований, как катализаторов. Однако литературные примеры применения альдегидов гетероциклического ряда в данном взаимодействии ограничиваются тиофен-2- и фуран-2-карбальдегидами [109, 110]. Как оказалось, синтез новых производных тетрагидро-4*H*-хромена возможен на основе трехкомпонентной реакции 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов, малонитрила в качестве метиленактивного соединения и 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона

(димедона), выступающим в роли третьего метиленактивного карбонилсодержащего компонента.

Возможно два направления протекания реакция (схема 70). В первом случае (А) первоначально получают арилиденпроизводные 1,3-дикетонов, последующее взаимодействие которых с альдегидом **5,6a,b** дает промежуточный продукт, претерпевающий внутримолекулярную циклизацию, приводящую к конечным соединениям **12,13a,b**. Во втором случае (В) взаимодействие **5,6a,b** с малондинитрилом приводит к соединениям **14,15a,b**, которые претерпевают циклизацию с димедоном с образованием 2-амино-7,7-диметил-4-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов **12,13a,b** (схема 70).

Схема 70.



В спектрах ЯМР ¹Н соединений **12,13a,b**, по сравнению со спектрами исходных 1-R-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-карбальдегидов **5,6a,b**, появляются сигналы протонов димедонового фрагмента в виде синглета двух гем-диметильных групп в области 0,97-1,04 м.д. и двух сигналов метиленовых групп в областях 2,01-2,27 м.д. и 2,42-2,52 м.д., а также сигналы протонов первичной аминогруппы в виде синглета в диапазоне 6,72-6,86 м.д. На основе этих данных, продуктам **12,13a,b** были приписаны структуры 2-

амино-7,7-диметил-4-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов.

Остальные сигналы протонов тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил **12,13a,b** проявляются в обычных для соответствующих групп областях: гем-диметильные группы – в виде двух синглетов в области 1,22-1,25 м.д., метильная группа – в виде синглета при 1,13-1,85 м.д., метиновый протон дигидрохинолина (ДГХ) – в виде синглета в области 5,00-5,34 м.д., тетрагидрохинолина (ТГХ) – в виде мультиплета при 5,00-5,34 м.д., ароматические протоны – в виде мультиплета в области 6,41- 7,50 м.д.

Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 2.8, данные ЯМР ¹Н-спектроскопии – в таблице 2.9.

Таблица 2.8 Характеристики синтезированных соединений **12,13**.

№	Брутто-формула	M, г/моль	найдено/вычислено, %			Тпл, °С	Выход, % А(В)
			С	Н	Н		
12a	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₂	403.52	$\frac{74.48}{74.37}$	$\frac{7.24}{7.22}$	$\frac{10.41}{10.37}$	183-185	79(70)
12b	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O ₂	479.61	$\frac{74.74}{74.63}$	$\frac{6.96}{6.94}$	$\frac{8.82}{8.76}$	160-162	40(29)
13a	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₂	405.24	$\frac{74.15}{74.04}$	$\frac{7.73}{7.70}$	$\frac{10.42}{10.36}$	185-187	76(71)
13b	C ₃₁ H ₃₅ N ₃ O ₂	481.27	$\frac{77.42}{77.31}$	$\frac{7.34}{7.32}$	$\frac{8.12}{8.72}$	115-117	43(40)

Таблица 2.9 Данные ЯМР ¹Н-спектроскопии соединений **12,13**.

Соединение	Химический сдвиг, δ, м. д.; J/Гц
12a	0.97 (с, 3Н, C(CH ₃) ₂); 1.04 (с, 3Н, C(CH ₃) ₂); 1.22 (с, 3Н, C(CH ₃) ₂ -ДГХ); 1.25 (с, 3Н, C(CH ₃) ₂ -ДГХ); 1.85 (с, 3Н, CH ₃ -ДГХ); 2.11 (д, J=15.96, 1Н, СН-8); 2.27 (д, J=16.00, 1Н, СН-8); 2.43-2.51 (м, 2Н, СН-6); 2.68 (с, 3Н, N-CH ₃); 4.02 (с, 1Н, СН-хром.); 5.34 (с, 1Н, СН-ДГХ); 6.39 (д, J=8.50, 1Н, аром.); 6.72 (с, 2Н, NH ₂); 6.80 (д, J=6.2, 1Н, аром.); 6.87 (с, 1Н, аром.)
12b	0.97 (с, 3Н, C(CH ₃) ₂); 1.04 (с, 3Н, C(CH ₃) ₂); 1.22 (с, 3Н, C(CH ₃) ₂ -ДГХ); 1.25 (с, 3Н, C(CH ₃) ₂ -ДГХ); 1.90 (с, 3Н, CH ₃ -ДГХ); 2.11-2.27 (м, 2Н, СН-8); 2.43-2.51 (м, 2Н, СН-6); 4.42 (с, 1Н, СН-хром.); 4.60 (с, 2Н, CH ₂); 5.50 (с, 1Н, СН-ДГХ); 6.70 (с, 2Н, NH ₂); 6.90-7.50 (м, 8Н, аром.)
13a	0.97 (с, 3Н, C(CH ₃) ₂); 1.04 (с, 3Н, C(CH ₃) ₂); 1.13 (с, 3Н, CH ₃ -ТГХ); 1.22 (с, 6Н, C(CH ₃) ₂ -ТГХ); 1.36 (м, 1Н, CH ₂ -ТНQ); 1.78 (м, 1Н, CH ₂ -ТНQ); 2.11 (дд, J=15.72, 1Н, СН-8); 2.27 (дд, J=16.08, 1Н, СН-8); 2.44-2.52 (м, 2Н, CH ₂ -6); 2.71 (м, 1Н, СН-ТГХ); 4.02 (д*, J=11.47, 1Н, СН-хром.); 6.41 (д, J=8.46, 1Н, аром.); 6.77 (д, J=8.16, 1Н, аром.); 6.80 (с, 2Н, NH ₂); 6.84 (с, 1Н, аром.)

13b	0.97 (с, 3H, C(CH ₃) ₂); 1.03 (с, 3H, C(CH ₃) ₂); 1.22 (с, 3H, CH ₃ -ТГХ); 1.25 (с, 6H, C(CH ₃) ₂ -ТГХ); 1.63 (м, 1H, CH _{2A} -ТГХ); 1.86 (м, 1H, CH _{2B} -ТГХ), 2.09-2.24 (м, 2H, CH ₂ -8); 2.42-2.52 (м, 2H, CH ₂ -6); 2.95 (м, 1H, CH-ТГХ); 3.97 (д*, J=17.32, 1H, CH-хром.); 4.12 (т*, J=13.64, 1H, CH ₂ -бенз-л); 4.71 (т*, J=10.75, 1H, CH ₂ -бенз-л); 6.56 (т, J=8.25, 1H, аром.); 6.86 (с, 2H, NH ₂); 7.19-7.29 (м, 7H, аром.)
------------	--

* диастереомер

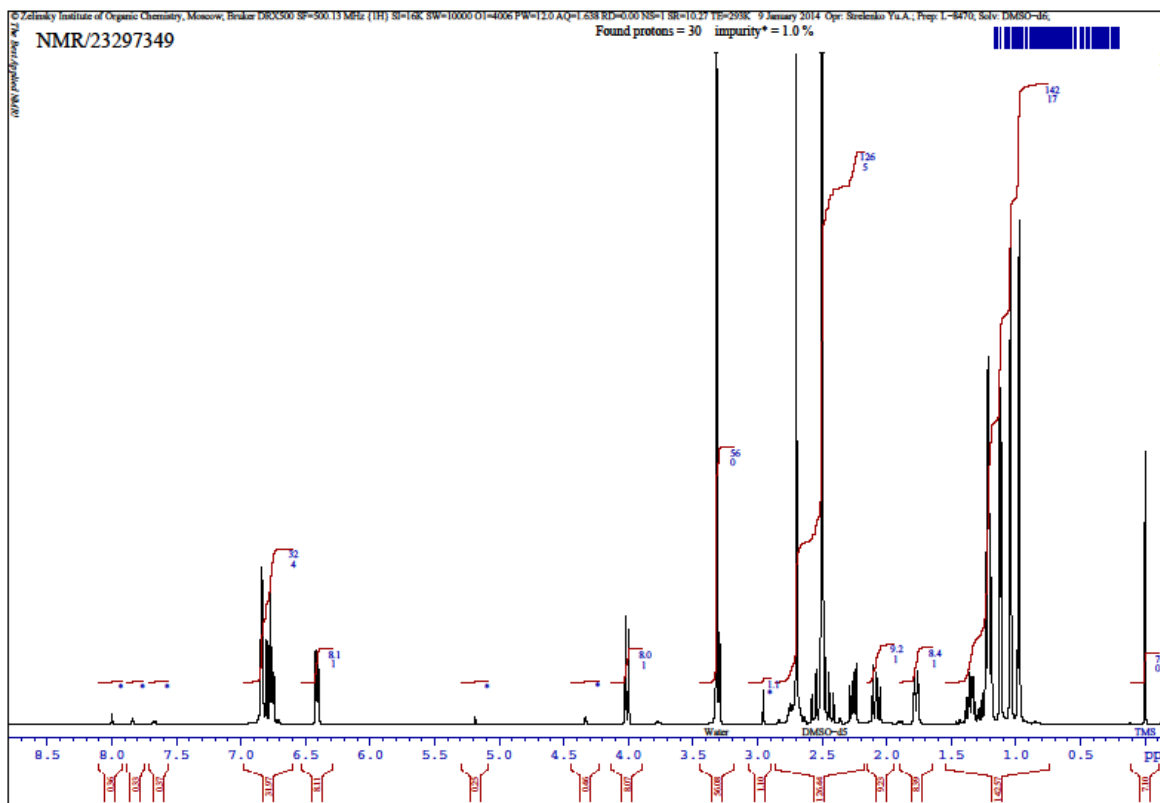


Рис. 7. Типичный спектр ЯМР ¹H 2-амино-7,7-диметил -4-(1-алкилгидрохиолин-6-ил) -5-оксо -5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила (соединение **13a**).

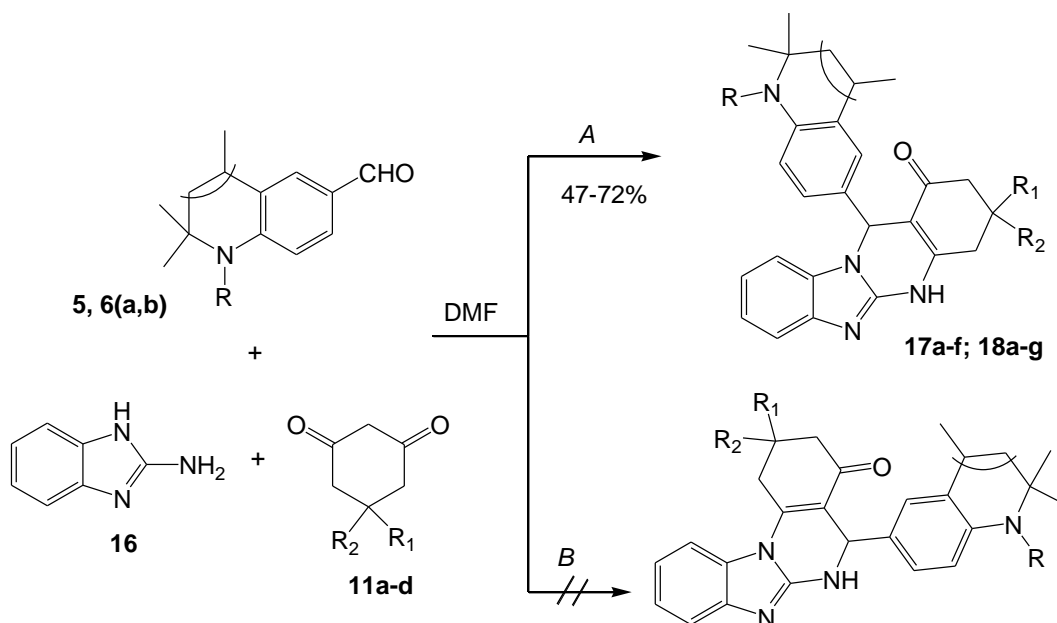
2.2.3 Синтез 12-(1-алкилгидрохиолин-6-ил) бензимидазохиназолинонов

Одним из примеров многокомпонентных реакций является синтез бензимидазохиназолинонов, являющихся важным классом конденсированных гетероциклических соединений, которые привлекают в последнее время интерес в связи с их широким спектром биологических и терапевтических свойств.

В литературе встречается значительное количество примеров синтеза бензимидазохиназолинонов [111-114] с использованием замещенных бензальдегидов но, ни в одном из них не сообщается об использовании альдегидов гидрохиолинового ряда. Мы провели одnoreакторный,

трехкомпонентный синтез новых конденсированных бензимидазохиназолинонов на основе 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов.

Схема 71.

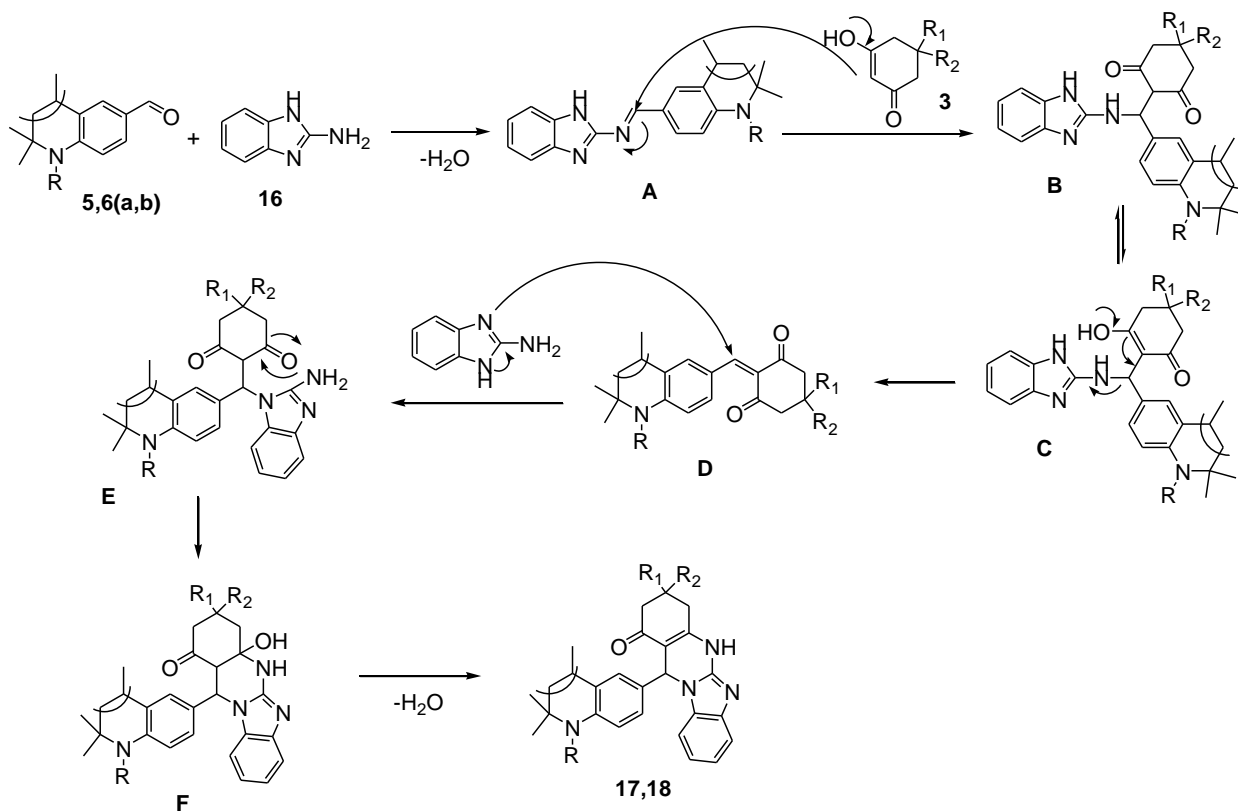


- 17a)** R=R₁=R₂=CH₃; **b)** R=CH₃, R₁=R₂=H; **c)** R=CH₃, R₁=H, R₂=2-CH₃C₆H₄;
d) R=CH₂Ph, R₁=R₂=CH₃; **e)** CH₂Ph, R₁=R₂=H; **f)** R=CH₂Ph, R₁=H, R₂=2-CH₃C₆H₄;
18a) R=R₁=R₂=CH₃; **b)** R=CH₃, R₁=R₂=H; **c)** R=CH₃, R₁=H, R₂=4-FC₆H₄;
d) R=CH₂Ph, R₁=R₂=CH₃; **e)** R=CH₂Ph, R₁=R₂=H; **f)** R=CH₂Ph, R₁=H, R₂=2-CH₃C₆H₄;
g) R=CH₃, R₁=H, R₂=2-CH₃C₆H₄

Изученный на альдегидах ароматического ряда способ построения дигидробензимидазохиназолинового цикла был распространен нами на альдегиды гидрохинолинового ряда. Установлено, что кратковременное кипячение смеси эквимольных количеств 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов **5,6a,b**, 2-аминобензимидазола **16** и циклогексан-1,3-дионов **11a-d** в диметилформамиде приводит исключительно к образованию 3-R¹-3-R²-12-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)-3,4,5,12-тетрагидробензимидазо[2,1-b]хиназолинонов **17a-f,18a-g** (путь A, схема 71). В ЯМР ¹H спектрах этих соединений присутствуют сигналы протонов аминогрупп в области δ 10.91-11.05 м.д и метиновых протонов в диапазоне δ 6.22-6.33 м.д. в виде синглетов характерных для подобных дигидроазолопиримидиновых систем [115-117]. В альтернативных изомерах (путь B) должно было бы наблюдаться расщепление СН-протона на NH-группе. Проведение процесса в других

полярных растворителях (спирты, диоксан) значительно увеличивало время реакции или приводило к равновесию, снижающему выход продуктов реакции.

Схема 72.



Поскольку, 1-алкилгидрохинолин-6-карбоксальдегиды **5,6a,b** с трудом образуют арилиденпроизводные 1,3-циклогександионов, а их взаимодействие с 2-аминобензимидазолом в горячем диметилформамиде уже в течение нескольких минут заканчивается образованием оснований Шиффа, мы предполагаем, что механизм этой трехкомпонентной реакции аналогичен механизму, приведенному в работе [115]. Образующееся на первом этапе основание Шиффа **A** (схема 72) присоединяет молекулу 1,3-циклогександиона с образованием промежуточного интермедиата **B**. Преимущественное существование последнего, в таутомерной форме **C**, затрудняющей возможность внутримолекулярной циклизации, подтверждается отсутствием в реакционной смеси альтернативных продуктов реакции (путь *B*). Происходящее далее аннелирование и присоединение молекулы аминобензимидазола по эндоциклической

аминогруппе, по типу реакции Михаэля приводит к промежуточному соединению **Е**. Внутримолекулярная циклизация **Е**, сопровождающаяся отщеплением воды, дает конечные продукты реакции **17,18**.

Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 2.10, данные ЯМР ^1H -спектроскопии – в таблице 2.11.

Таблица 2.10 Характеристики синтезированных соединений **17,18**.

Соединение	Брутто-формула	М, г/моль	найдено/вычислено, %			Тпл, °С	Выход, %
			С	Н	N		
17a	$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$	452.26	$\frac{77.08}{76.96}$	$\frac{7.24}{7.13}$	$\frac{12.44}{12.38}$	>300	69
17b	$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$	424.23	$\frac{76.40}{76.39}$	$\frac{6.75}{6.65}$	$\frac{13.26}{13.20}$	>300	66
17c	$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$	514.27	$\frac{79.40}{79.35}$	$\frac{6.72}{6.66}$	$\frac{10.92}{10.89}$	>300	58
17d	$\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}$	528.29	$\frac{79.65}{79.51}$	$\frac{6.94}{6.86}$	$\frac{10.66}{10.60}$	>300	57
17e	$\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$	500.26	$\frac{78.29}{79.17}$	$\frac{6.50}{6.44}$	$\frac{11.29}{11.19}$	>300	60
17f	$\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}$	590.30	$\frac{81.36}{81.32}$	$\frac{6.53}{6.48}$	$\frac{9.52}{9.48}$	>300	58
18a	$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$	454.27	$\frac{76.83}{76.62}$	$\frac{7.59}{7.54}$	$\frac{12.38}{12.32}$	>300	66
18b	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$	426.24	$\frac{76.24}{76.03}$	$\frac{7.19}{7.09}$	$\frac{13.25}{13.13}$	298-300	47
18c	$\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{OF}$	520.26	$\frac{76.36}{76.13}$	$\frac{6.50}{6.39}$	$\frac{10.80}{10.76}$	>300	60
18d	$\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}$	530.30	$\frac{79.42}{79.21}$	$\frac{7.28}{7.22}$	$\frac{10.61}{10.56}$	283-285	72
18e	$\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$	502.65	$\frac{78.96}{78.85}$	$\frac{6.92}{6.82}$	$\frac{11.19}{11.15}$	>300	60
18f	$\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}$	592.32	$\frac{81.10}{81.05}$	$\frac{6.86}{6.80}$	$\frac{9.49}{9.45}$	298-300	56
18g	$\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}$	516.29	$\frac{79.09}{79.04}$	$\frac{7.06}{7.02}$	$\frac{10.89}{10.84}$	289-291	64

Таблица 2.11 Данные ЯМР ^1H -спектроскопии соединений **17,18**.

Соед.	Химический сдвиг, δ , м. д., J/Гц
17a	0.98 (3H, с, $\text{C}(\text{CH}_3\text{A})_2$ -димед.); 1.07 (3H, с, $\text{C}(\text{CH}_3\text{B})_2$ -димед.); 1.16 (3H, с, $\text{C}(\text{CH}_3\text{A})_2$ -ДГХ); 1.19 (3H, с, $\text{C}(\text{CH}_3\text{B})_2$ -ДГХ); 1.83 (3H, с, CH_3 -ДГХ); 2.06 (1H, д, $J = 16.09$, $\text{H}_\text{A-4}$); 2.27 (1H, д, $J = 16.16$, $\text{H}_\text{B-4}$); 2.62 (3H, с, N- CH_3); 2.63-2.70 (2H, м, H-2); 5.28 (1H, с, CH-ДГХ); 6.26 (1H, с, H-12); 6.28-7.37 (7H, м, аром.); 10.96 (1H, уш.с, NH).
17b	1.17 (3H, с, $\text{C}(\text{CH}_3\text{A})_2$ -ДГХ); 1.19 (3H, с, $\text{C}(\text{CH}_3\text{B})_2$ -ДГХ); 1.85 (3H, с, CH_3 -ДГХ); 1.96-2.02 (2H, м, H-4); 2.22-2.37 (2H, м, H-3); 2.52-2.73 (2H, м, H-2); 2.62 (3H, с, N-

	CH ₃); 5.29 (1H, c, CH-ДГХ); 6.29 (1H, c, H-12); 6.28-7.37 (7H, м, аром.); 10.98 (1H, уш.с, NH).
17c	1.19 (6H, c, C(CH ₃) ₂ -ДГХ); 1.82 (3H, c, CH ₃ -ДГХ); 2.32 (3H, c, CH ₃ -Ph); 2.63 (3H, c, N-CH ₃); 2.81-2.90 (2H, м, H-4); 2.97-3.04 (2H, м, H-2); 3.69-3.72 (1H, м, H-3); 5.30 (1H, c, CH-ДГХ); 6.30 (1H, д, J = 8.54, аром.); 6.33 (1H, c, H-12); 6.90-7.40 (10H, м, аром.); 11.01 (1H, ши. с, NH).
17d	0.97 (3H, c, C(CH _{3A}) ₂ -димед.); 1.05 (3H, c, C(CH _{3B}) ₂ -димед.); 1.23 (3H, c, C(CH _{3A}) ₂ -ДГХ); 1.26 (3H, c, C(CH _{3B}) ₂ -ДГХ); 1.88 (3H, c, CH ₃ -ДГХ); 2.07 (1H, д, J = 16.14, H _A -4); 2.24 (1H, д, J = 14, H _B -4); 2.48-2.64 (2H, м, H-2); 4.40 (2H, c, CH ₂ -Ph); 5.37 (1H, c, CH-ДГХ); 6.03 (1H, д, J = 8.40, аром.); 6.22 (1H, c, H-12); 6.80-7.36 (11H, м, аром.); 10.91 (1H, ши. с, NH).
17e	1.24 (3H, c, C(CH _{3A}) ₂); 1.26 (3H, c, C(CH _{3B}) ₂); 1.90 (3H, c, CH ₃); 1.80-2.00 (2H, м, H-4); 2.20-2.35 (2H, м, H-3); 2.55-2.70 (2H, м, H-2); 4.39 (2H, c, CH ₂ -Ph); 5.38 (1H, c, CH-ДГХ); 6.00 (1H, д, J = 8.60, аром.); 6.25 (1H, c, H-12); 6.70-7.40 (11H, м, аром.); 10.98 (1H, уш.с, NH).
17f	1.24 (3H, c, C(CH _{3A}) ₂); 1.29 (3H, c, C(CH _{3B}) ₂); 1.90 (3H, c, CH ₃ -DHQ); 2.30 (3H, c, CH ₃ -Ph); 2.40-3.00 (4H, м, CH ₂ -2,4); 3.67 (1H, м, H-3); 4.34 (1H, д, J = 17.59, CH-Ph); 4.46 (1H, д, J = 17.61, CH-Ph); 5.40 (1H, c, CH-ДГХ); 6.00 (1H, д, J = 8.61, аром.); 6.30 (1H, c, H-12); 6.60-7.40 (15H, м, аром.); 10.98 (1H, уш.с, NH).
18a	0.99 (3H, c, C(CH _{3A}) ₂ -димед.); 1.05 (3H, c, C(CH _{3B}) ₂ -димед.); 1.07 (3H, c, C(CH _{3A}) ₂ -ТГХ); 1.16 (3H, c, C(CH _{3B}) ₂ -ТГХ); 1.17-1.21 (3H, м, CH ₃ -ТГХ); 1.23-1.31 (1H, м, H _A -3'); 1.69-1.75 (1H, м, H _B -3'); 2.01-2.09 (1H, м, H _A -4); 2.25-2.31 (1H, м, H _B -4); 2.48-2.55 (2H, м, H-2); 2.64 (3H, c, N-CH ₃); 2.60-2.68 (1H, м, CH-ТГХ); 6.26 (1H, д, J = 12.16, H-12); 6.32-7.38 (7H, м, аром.); 10.97 (1H, уш. с, NH).
18b	1.07 (3H, д, J=9.83, C(CH _{3A}) ₂); 1.17 (3H, д, J=10.57, C(CH _{3B}) ₂); 1.20 (3H, м, CH ₃ -ТГХ); 1.26-1.33 (1H, м, H _A -3'); 1.70-1.76 (1H, м, H _B -3'); 1.84-1.89 (1H, м, H _A -4); 1.96-2.03 (1H, м, H _B -4); 2.20-2.36 (2H, м, H-3); 2.66-2.70 ^{overlap} (2H, м, H-2); 2.64 (3H, c, N-CH ₃); 2.65-2.71 (1H, м, CH-ТГХ); 6.29 (1H, c, H-12); 6.31-7.37 (7H, м, аром.); 10.99 (1H, уш.с, NH).
18c	1.07 (3H, c, C(CH _{3A}) ₂); 1.17 (3H, c, C(CH _{3B}) ₂); 1.20 (3H, м, CH ₃); 1.28 (1H, м, H _A -3'); 1.75 (1H, м, H _B -3'); 2.55-2.90 (4H, м, H-4,2); 2.64 (3H, c, N-CH ₃); 3.00 (1H, м, H-4'); 3.56 (1H, м, H-3); 6.32 (1H, c, H-12); 6.28-7.40 (11H, м, аром.); 11.05 (1H, уш.с, NH).
18d	0.99 (3H, д, J = 9.90, C(CH _{3A}) ₂ -димед.); 1.05 (3H, д, J = 7.99, C(CH _{3B}) ₂ -димед.); 1.15 (3H, т, J = 7.47, CH ₃ -ТГХ); 1.21 (3H, д, J = 6.60, C(CH _{3A}) ₂ -ТГХ); 1.25 (3H, д, J = 6.57, C(CH _{3B}) ₂ -ТГХ); 1.54 (1H, м, H _A -3'); 1.79 (1H, м, H _B -3'); 2.06 (1H, т, J = 16.01, H _A -4); 2.25 (1H, т, J = 16.51, H _B -4); 2.48-2.66 (2H, м, H-2); 2.85 (1H, м, CH-ТГХ); 4.07 (1H, д, J=17.8, CH-Ph); 4.65 (1H, кв, J = 10.78, CH-Ph); 6.00 (1H, д, J = 8.58, аром.); 6.23 (1H, д, J = 15.34, H-12); 6.77-7.50 (11H, м, аром.); 10.92 (1H, уш.с, NH).
18e	1.16 (3H, c, CH ₃); 1.21 (3H, д, J = 6.59, C(CH _{3A}) ₂); 1.29 (3H, д, J = 6.58, C(CH _{3B}) ₂); 1.56 (1H, т, J = 13.06, H _A -3'); 1.77-1.84 (1H, м, H _B -3'); 1.82-1.89 (2H, м, H-4); 2.22-2.32 (2H, м, H-3); 2.63-2.70 (2H, м, H-2); 2.87 (1H, м, CH-ТГХ); 4.05 (1H, д, J = 17.80, CH-Ph); 4.65 (1H, кв, J = 11.10, CH-Ph); 5.98 (1H, д, J = 8.64, аром.); 6.26 (1H, д, J = 4.96, H-12); 6.94-7.42 (11H, м, аром.); 10.94 (1H, уш.с, NH).
18f	1.17 (3H, дд, J = 11.08, CH ₃ -ТГХ); 1.22 (3H, д, J = 6.61, C(CH _{3A}) ₂); 1.31 (3H, д, J = 6.61, C(CH _{3B}) ₂); 1.52-1.62 (1H, м, H _A -3'); 1.78-1.86 (1H, м, H _B -3'); 2.31 (3H, c, CH ₃ -Ph); 2.73-2.90 (4H, м, H _{AB} -2,-4); 2.95-3.02 (1H, м, H-3'); 3.64-3.71 (1H, м, H-3); 4.06 (1H, кв, J = 17.71, CH-Ph); 4.66 (1H, кв, J = 11.80, CH-Ph); 5.98 (1H, д, J = 6.66, аром.); 6.31 (1H, c, H-12); 6.90-7.44 (15H, м, аром.); 10.97 (1H, уш.с, NH).
18g	1.05-1.12 (3H, м, CH ₃ -ТГХ); 1.15-1.26 (6H, м, C(CH ₃) ₂); 1.28-1.34 (1H, м, H _A -3'); 1.70-1.78 (1H, м, H _B -3'); 2.33 (3H, c, CH ₃ -Ph); 2.65 (3H, c, N-CH ₃); 2.40-2.90 (4H, м, 2CH ₂); 2.97-3.04 (1H, м, H-3'); 3.68-3.72 (1H, м, H-3); 6.33 (1H, c, H-12); 6.90-7.40

(11H, м, аром.); 11.01 (1H, уш.с, NH).

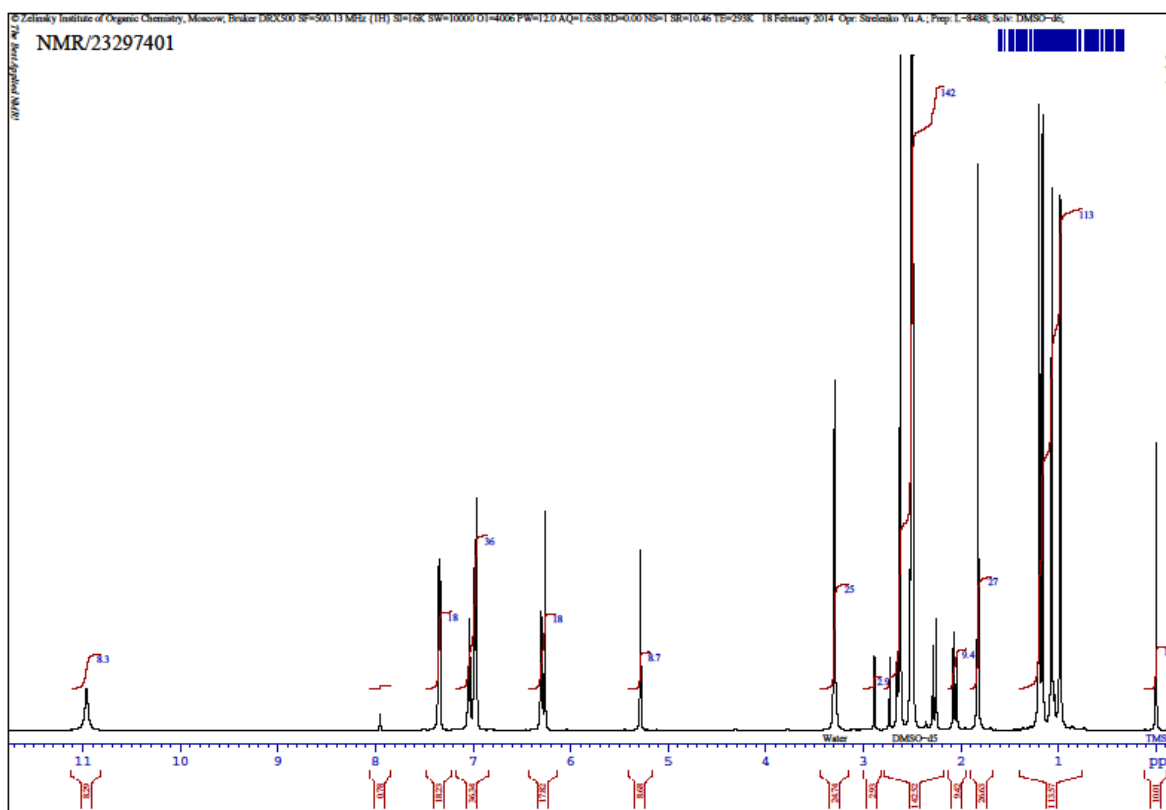


Рис. 8. Типичный спектр ЯМР ^1H 12-(1-алкилгидрохиолин-6-ил) бензимидазохиноазолина (соединение **17a**).

2.2.4 Синтез 9-(1-алкилгидрохиолин-6-ил)акридин-1,8(2*H*,5*H*)-дионов

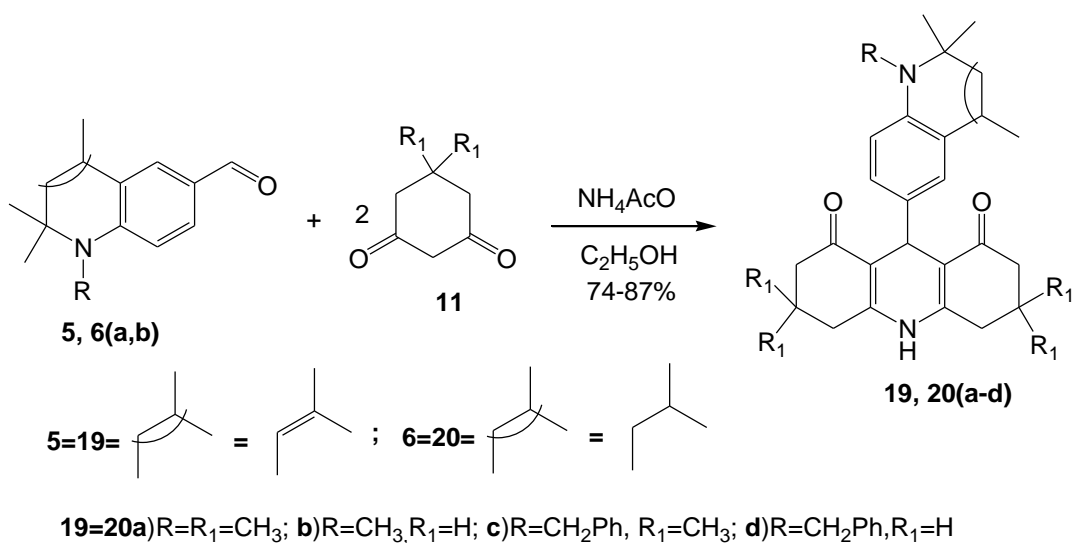
Одним из примеров многокомпонентных реакций является синтез 1,8-(2*H*,5*H*)-акридиндионов по реакции Ганча из 5,5-диметил-1,3-циклогександиона, альдегидов и аммиака. Акридин-1,8-дионы, содержащие в своей структуре фармакофорный 1,4-дигидропиридиновый фрагмент, привлекают внимание, наряду с прочими видами активности, как блокаторы калиевых каналов [118]. Кроме того, акридиндионы представляют собой новый класс лазерных красителей, которые по эффективности лазер-генерации сравнимы с кумарином-102 [119, 120].

В литературе встречается значительное количество примеров синтеза акридиндионов [121-128] с использованием замещенных бензальдегидов но ни в одном из них не сообщается об использовании альдегидов гидрохиолинового ряда. Мы установили возможность осуществления одно-

реакторного трехкомпонентного синтеза новых конденсированных акридиндионов на основе 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов.

Установлено, что кипячение смеси 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов **5,6 (a, b)**, циклогексан-1,3-дионов **11** и ацетата аммония в этаноле приводит исключительно к образованию 9-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)-1,8(2*H*,5*H*)-акридиндионов **19,20 (a-d)** (схема 73).

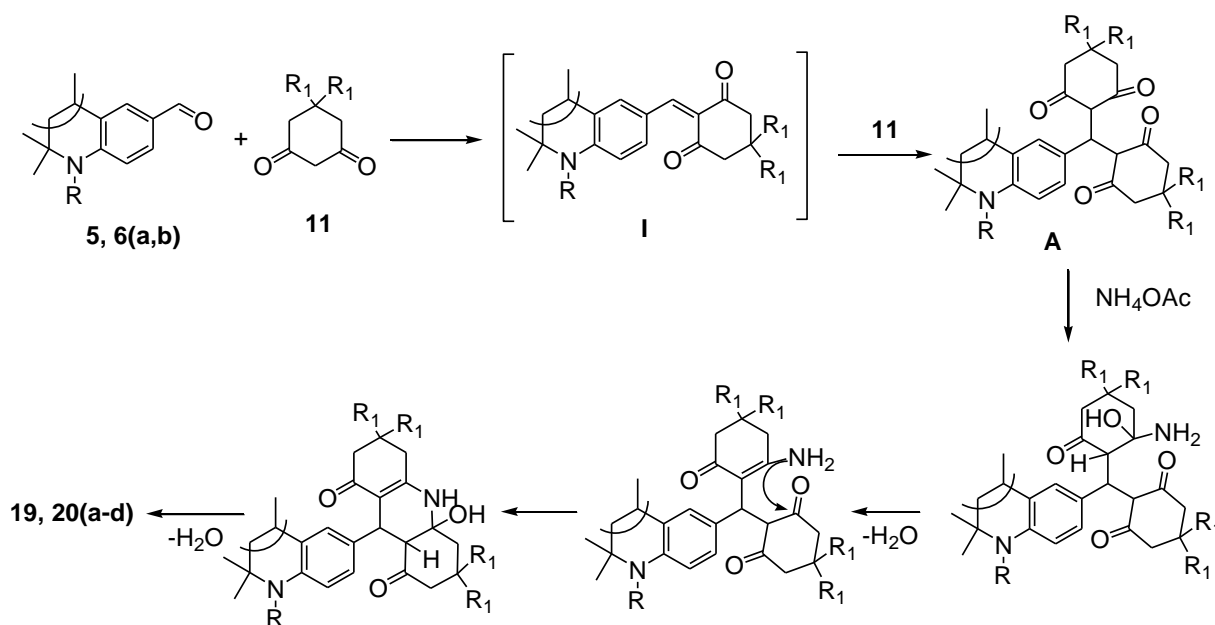
Схема 73.



В спектрах ЯМР ^1H продуктов **19,20**, по сравнению со спектрами исходных **5, 6 (a, b)**, вместо сигнала альдегидного протона появляются сигналы метиновых протона (CH-9) в диапазоне 4.65-4.75 м.д. и сигналы одного протона аминогрупп (NH)- в области 9.12-9.33 м.д. Кроме того, в спектрах соединений **19, 20 (a, c)** появляются сигналы восьми метиленовых протонов в области 1.20-2.46 м.д. и двенадцати метиленовых протонов в диапазоне 0.87-1.01 м.д. В спектрах соединений **19, 20 (b, d)** появляются сигналы двенадцати метиленовых протонов в области 1.50-2.60 м.д., сигналы остальных протонов проявляются в соответствующих областях. На основе этих данных спектроскопии ЯМР ^1H продуктам **19, 20** были приписаны структуры – 9-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)-3- R_1 ,3- R_1 ,6- R_1 ,6- R_1 -3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-дионов. Соединения **19,20 (a-d)** представляют собой кристаллические вещества, хорошо растворимые в диметилформамиде, диоксане, плохо растворимые в спиртах, хлороформе.

Мы предположили, что механизм рассматриваемой трёхкомпонентной реакции аналогичен механизму, описанному в литературе для замещенных бензальдегидов [129] (схема 74). К образовавшемуся посредством реакции Кневенагеля промежуточному бензилиденциклогексан-1,3-диону **I**, содержащему активированную двойную связь присоединяется вторая молекула циклогексан-1,3-диона **11** по типу реакция Михаэля. Реакция получившегося в результате этого взаимодействия тетракетона **A** с ацетатом аммония, с последующей дегидратацией, приводит к конечным продуктам **19, 20**.

Схема 74.



Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 2.12, данные ЯМР ^1H -спектроскопии – в таблице 2.13.

Таблица 2.12 Характеристики синтезированных соединений **19,20**.

Соединение	Брутто-формула	M, г/моль	найдено/Вычислено, %			Тпл, °C	Выход, %
			C	H	N		
19a	$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$	458.29	<u>78.68</u>	<u>8.46</u>	<u>6.14</u>	284-286	80
			78.56	8.35	6.11		
19b	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$	402.23	<u>77.68</u>	<u>7.61</u>	<u>7.06</u>	268-270	74
			77.58	7.51	6.96		
19c	$\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$	534.32	<u>80.98</u>	<u>8.02</u>	<u>5.33</u>	273-275	79
			80.86	7.92	5.24		

19d	$C_{32}H_{34}N_2O_2$	478.26	$\frac{80.51}{80.36}$	$\frac{7.28}{7.16}$	$\frac{5.96}{5.85}$	291-293	84
20a	$C_{30}H_{40}N_2O_2$	460.65	$\frac{78.32}{78.22}$	$\frac{8.85}{8.75}$	$\frac{6.14}{6.08}$	267-269	87
20b	$C_{26}H_{32}N_2O_2$	404.25	$\frac{77.28}{77.19}$	$\frac{8.03}{7.97}$	$\frac{6.95}{6.92}$	250-252	77
20c	$C_{36}H_{44}N_2O_2$	536.34	$\frac{80.66}{80.56}$	$\frac{8.36}{8.26}$	$\frac{5.32}{5.22}$	264-266	82
20d	$C_{32}H_{36}N_2O_2$	480.28	$\frac{80.08}{79.96}$	$\frac{7.64}{7.55}$	$\frac{5.86}{5.83}$	271-273	76

Таблица 2.11 Данные ЯМР 1H -спектроскопии соединений **19,20**.

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д., $J/Гц$
19a	0.89 (с, 6H, $C(CH_3)_2$ -димед.); 1.01 (с, 6H, $C(CH_3)_2$ -димед.); 1.19 (с, 6H, $C(CH_3)_2$ -ДГХ); 1.81 (с, 3H, CH_3); 1.99 (д, $J=16.02$, 2H, CH_2-7); 2.16 (д, $J=16.13$, 2H, CH_2-2); 2.30 (д, $J=16.13$, 2H, CH_2-4); 2.43 (д, $J=16.97$, 2H, CH_2-5); 2.63 (с, 3H, CH_3); 4.67 (с, 1H, $CH-9$); 5.27 (с, 1H, CH -ДГХ); 6.28 (д, $J=8.2$, 1H, $H-8'$); 6.80 (с, 1H, $H-5'$); 6.82 (дд, $J=8.2$, $J=2.0$, 1H, $H-7'$); 9.18 (с, 1H, NH).
19b	1.19 (с, 6H, $C(CH_3)_2$ -ДГХ.); 1.83 (с, 3H, CH_3); 1.76-2.54 (м, 12H, 6 CH_2); 2.64 (с, 3H, CH_3 -ДГХ); 4.78 (с, 1H, $CH-9$); 5.29 (с, 1H-ДГХ); 6.28 (д, $J=8.4$, 1H, $H-8'$); 6.78 (дд, $J=8.35$, $J=2.13$, 1H, $H-7'$); 6.82 (д, $J=2.14$, 1H, $H-5'$); 9.33 (с, 1H, NH).
19c	0.87 (с, 6H, $C(CH_3)_2$ -димед.); 0.98 (с, 6H, $C(CH_3)_2$ -димед.); 1.26 (с, 6H, $C(CH_3)_2$ -DHQ); 1.86 (с, 3H, CH_3); 1.98-2.39 (м, 8H, 4 CH_2); 4.39 (с, 2H, CH_2 -Bn); 4.65 (с, 1H, $CH-9$); 5.34 (с, 1H, CH -ДГХ); 5.98 (д, $J=8.53$, 1H, $H-8'$); 6.59 (дд, $J=8.48$, $J=2.10$, 1H, $H-7'$); 6.82 (д, $J=2.10$, 1H, $H-5'$); 7.10-7.30 (м, 5H, аром.); 9.15 (с, 1H, NH).
19d	1.27 (с, 6H, $C(CH_3)_2$ -ДГХ.); 1.89 (с, 3H, CH_3 -ДГХ); 1.7-2.52 (м, 12H, 6 CH_2); 4.39 (с, 2H, CH_2 -Bn); 4.74 (с, 1H, $CH-9$); 5.37 (с, 1H, CH -ДГХ); 5.99 (д, $J=8.53$, 1H, $H-8'$); 6.55 (дд, $J=8.51$, $J=2.10$, 1H, $H-7'$); 6.85 (д, $J=2.10$, 1H, $H-5'$); 7.15-7.30 (м, 5H, аром.); 9.31 (с, 1H, NH).
20a	0.89 (с, 6H, $C(CH_3)_2$ -димед.); 1.00 (с, 6H, $C(CH_3)_2$ -димед.); 1.07 (с, 6H, $C(CH_3)_2$ -ТГХ); 1.17 (д, $J=8.83$, 3H, CH_3 -ТНQ); 1.20-2.46 (м, 10H, 5 CH_2); 2.63 (м, 1H, CH -ТГХ); 2.64 (с, 3H, $N-CH_3$); 4.68 (с, 1H, $CH-9$); 6.29 (д, $J=8.48$, 1H, $H-8'$); 6.77 (дд, $J=8.35$, $J=2.02$, 1H, $H-7'$); 6.86 (с, 1H, $H-5'$); 9.14 (с, 1H, NH).
20b	1.06 (т, $J=7.02$, 1H, $H-3'A$), 1.08 (с, 3H, $C(CH_3)_2$ -ТГХ.); 1.18 (с, 3H, $C(CH_3)_2$ -димед.); 1.19 (д, $J=6.43$, 3H, CH_3 -димед.); 1.31 (т, $J=17.75$, 1H, $H-3'B$); 1.65-2.60 (м, 12H, 6 CH_2); 2.65 (с, 3H, $N-CH_3$); 2.67 (м, 1H, CH -ТНQ); 4.78 (с, 1H, $CH-9$); 6.29 (д, $J=8.51$, 1H, $H-8'$); 6.73 (дд, $J=8.30$, $J=2.00$, 1H, $H-7'$); 6.88 (с, 1H, $H-5'$); 9.31 (с, 1H, NH).
20c	0.88 (д, $J=7.55$, 6H, $C(CH_3)_2$ -димед.); 0.99 (д, $J=6.69$, 6H, $C(CH_3)_2$ -димед.); 1.15 (с, 3H, $C(CH_3)_2$ -ТГХ); 1.19 (с, 3H, $C(CH_3)_2$ -ТГХ); 1.21 (д, $J=6.62$, 3H, CH_3); 1.50-2.40 (м, 10H, 5 CH_2); 2.84 (м, 1H, CH -ТГХ); 4.07 (д, $J=17.83$, 1H, Bn); 4.64 (д, $J=17.90$, 1H, Bn); 4.66 (с, 1H, $CH-9$), 5.95 (д, $J=8.56$, 1H, $H-8'$); 6.56 (дд, $J=8.50$, $J=2.01$, 1H, $H-7'$); 6.91 (с, 1H, $H-5'$); 7.10-7.30 (м, 5H, аром.); 9.12 (с, 1H, NH).
20d	1.16 (с, 3H, $C(CH_3)_{2A}$ -ТГХ.); 1.20 (с, 3H, $C(CH_3)_{2B}$ -ТГХ.); 1.24 (д, $J=6.62$, 3H, CH_3); 1.50-2.60 (м, 14H, 7 CH_2); 2.87 (м, 1H, CH -ТГХ); 4.05 (д, $J=17.79$, 1H, Bn- H_A); 4.65 (д, $J=17.85$, 1H, Bn- H_B); 4.75 (с, 1H, $CH-9$); 5.95 (д, $J=8.59$, 1H, $H-8'$); 6.52 (дд, $J=8.49$, $J=2.10$, 1H, $H-7'$); 6.95 (с, 1H, $H-5'$); 7.15-7.30 (м, 5H, аром.); 9.28 (с, 1H, NH).

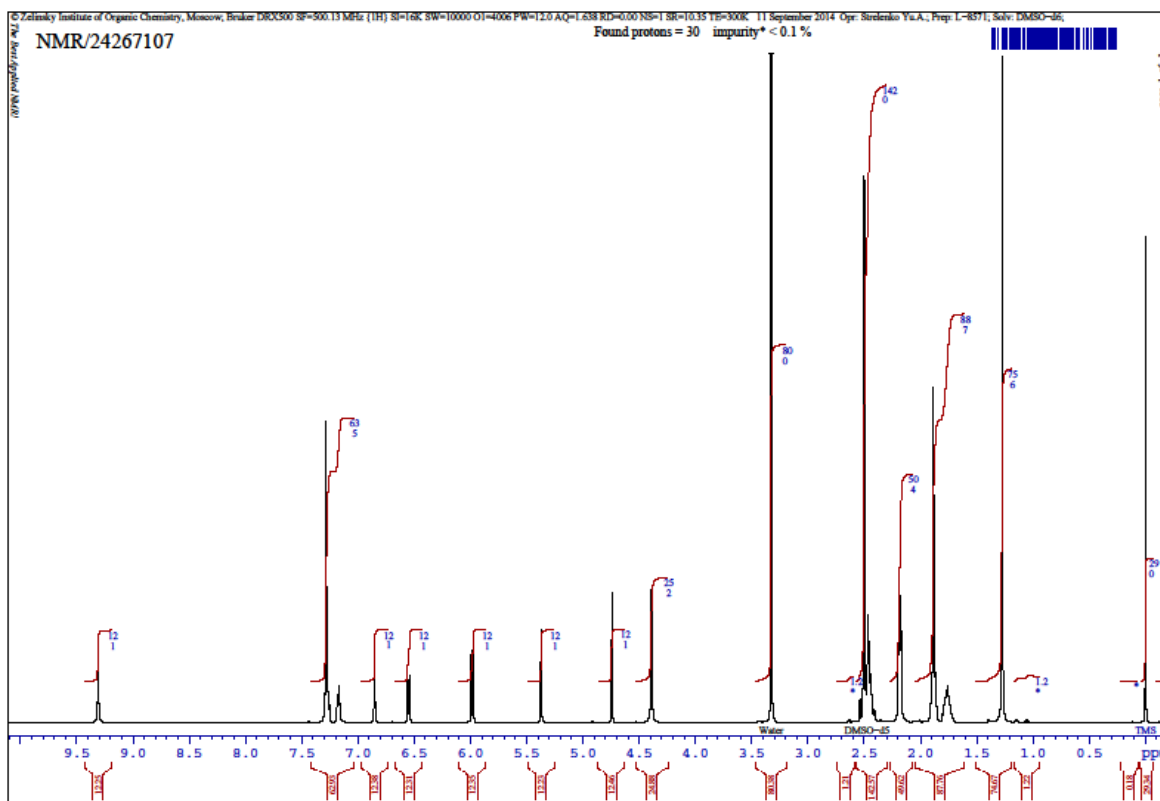


Рис. 8. Типичный спектр ЯМР ^1H 9-(1-алкилгидрохиолин-6-ил)акридин-1,8(2*H*,5*H*)-диона (соединение **19d**).

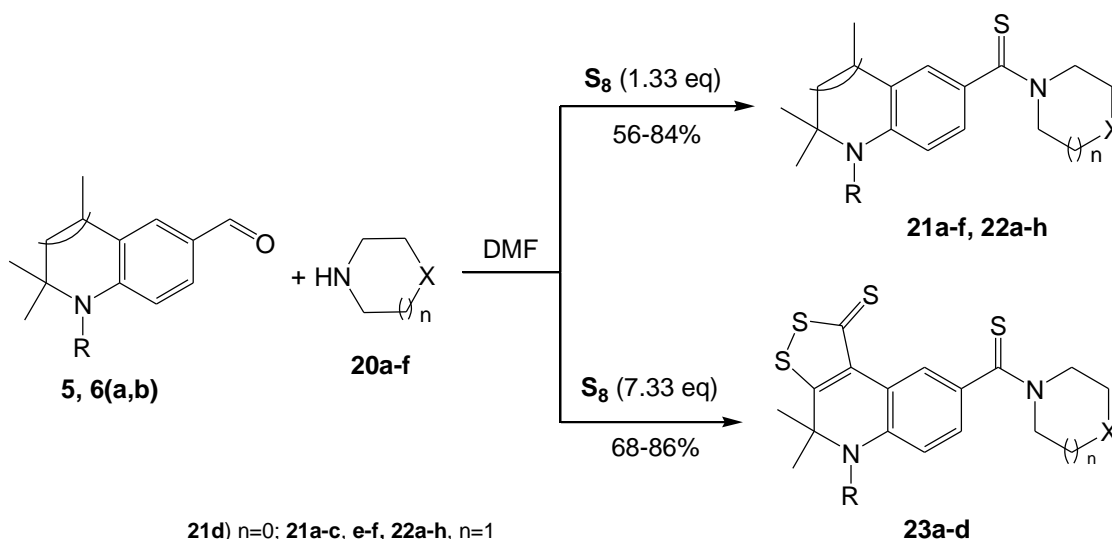
2.2.5 Синтез тиокарбоксамидов и дитиол-1-тионов

Тиоамиды являются важными строительными блоками для синтеза гетероциклов [130], проявляют биологическую активность [131,132], находят применение в химии пептидов [133], полимеров [134] и органокатализа [135]. Среди различных методов построения тиокарбоксамидной группировки чаще всего используется реакция Вильгеродта-Киндлера [136]. В качестве исходных в этом методе используются соединения, содержащие в своей структуре карбонильную группу. Использование в этой реакции гидрохиолинкарбальдегидов до сих пор не получило отражения в литературе.

В реакции Вильгеродта-Киндлера для синтеза тиоамидов используется элементарная сера, что в случае производных 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохиолина может привести не только к целевому тиокарбоксамиду, но

и побочному дитиол-1-тиону. Действительно, как показано Дж.П. Брауном [137] при кипячении в ДМФА 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина с четырьмя эквивалентами серы происходит образование 4,5-дигидро-4,4-диметил-1*H*-1,2-дитиоло-[3,4-*c*]хинолин-1-тиона. 1*H*-1,2-дитиол-3-тионы – псевдоароматические гетероциклические соединения [138]. В большинстве случаев они могут быть получены действием серы или пентасульфида фосфора, под действием которых происходит дегидрогенизация и сульфурирование аллильной метильной группы. Двойная связь в положении 3,4 и метильная группа в положении 4 *N*-алкил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина являются именно таким структурным фрагментом. Т.о. в случае соединений **5a** и **5b** возможно протекание такого процесса.

Схема 75.



21a) $R=CH_3$, $X=CH_2$; **b)** $R=CH_3$, $X=N-CHO$; **c)** $R=CH_2Ph$, $X=CH_2$; **d)** $R=CH_3$, $X=CH_2$;
e) $R=CH_3$, $X=N-CH_3$; **f)** $R=CH_3$, $X=N-Ph$; **22a)** $R=CH_2Ph$, $X=CH_2$; **b)** $R=CH_2Ph$, $X=N-CHO$;
c) $R=CH_3$, $X=N-CHO$; **d)** $R=CH_3$, $X=CH_2$; **e)** $R=CH_3$, $X=CH-CO_2Et$; **f)** $R=CH_2Ph$, $X=O$;
g) $R=CH_3$, $X=N-CH_3$; **h)** $R=CH_2Ph$, $X=N-CH_3$;

23a) $R=CH_3$, $X=O$; **b)** $R=CH_2Ph$, $X=CH_2$; **c)** $R=CH_2Ph$, $X=O$; **d)** $R=CH_3$, $X=N-Ph$

Нами установлено, что взаимодействие *N*-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов **5, 6 (a,b)** циклических вторичных аминов **20a-f** и элементарной серы, в количестве 1.33 эквивалента относительно альдегида **5** или **6**, происходит исключительно по 6-карбальдегидному фрагменту и приводит к образованию ранее неописанных *N*-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-илтиокарбоксамидов **21a-f** и **22 a-h** (схема 75).

Данную хемоселективность процесса можно объяснить большей реакционной способностью формильной группы по сравнению с 4-СН₃-С₄=С₃ группировкой дигидрохинолинов. При использовании в 5.5 раз большего, чем в предыдущем примере, количества серы происходит образование соединений **23**. Взаимодействие осуществлялось кипячением смеси реагентов в диметилформамиде.

В спектрах ЯМР ¹Н тиоамидов **21a-f** наблюдается синглет протонов метильной группы в положении 4 в области 1.89-1.95 м.д. и синглет метиновых протонов 3-СН в области 5.39-5.48 м.д. В отличие от спектров соединений **5 a,b** вместо сигнала формильного протона в спектрах соединений **21a** и **21c** появляются широкие синглеты в области 1.45-1.70 м.д. и 3.50-4.30 м.д., соответствующие 10 метиленовым протонам пиперидина. Для соединений **21b**, **21e** и **21f** в спектрах наблюдаются широкие сигналы 8 пиперазиновых метиленовых протонов в области 3.50-4.85 м.д. Пирролидиновые метиленовые протоны соединения **4d** ясно прослеживаются как пара пентетов при 1.87 м.д. ($J=6.73$ Гц), 1.97 м.д. ($J=6.94$ Гц) и двух триплетов при 3.60 м.д. ($J=6.62$ Гц), 3.77 м.д. ($J=7.02$ Гц). Дублет протонов метильной группы в положении 4, мультиплет 4-СН метинового протона и два сигнала диастереотропных метиленовых протонов 3-СН_{2А} (триплет) и 3-СН_{2В} (дублет дублетов) соединений **22a-h** проявляются в областях 1.27-1.34, 1.96-3.08, 1.40-1.65 и 1.80-1.92 м.д. соответственно. В ЯМР ¹Н спектрах соединений **21e**, **22g**, **22h**, полученных в виде гидрохлоридов, сигналы протонов в области 11.20-11.40 м.д. существенно уширены.

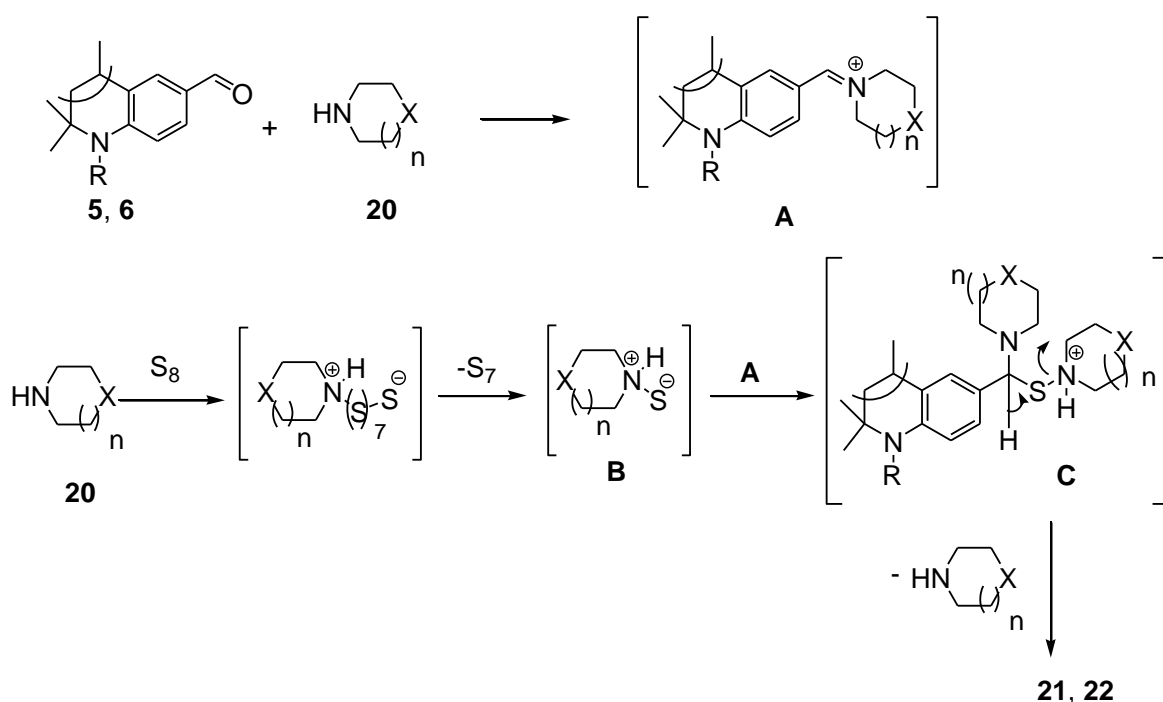
В ЯМР ¹Н спектрах соединений **23a-d**, по сравнению со спектрами исходных соединений **5 a,b**, отсутствуют сигналы протонов 3-СН метинового, 4-метильного и формильного фрагментов. Это объясняется одновременным образованием псевдоароматического гетероциклического кольца из 3,4-двойной связи и 4-метильной группы *N*-алкил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида и серы и образованием тиоамида. Попытки получить 5-*R*-8-(карбонотиоил)-4,5-дигидро-4,4-диметил-1*H*-

[1,2]дитиоло[3,4-*c*]хинолин-1-тион при взаимодействии *N*-алкил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **6 a,b**, вторичного циклического амина и избытка серы оказались безрезультатными. Возможно, это объясняется тем, что катализ амином недостаточен для дегидрогенизации связи С3-С4 с образованием аллильной структуры, которая и подвергается действию серы.

Соединения **21a-f** и **22 a-h** получены с выходами 58-84%. Их окраска меняется от светло-желтой до красной. Они растворимы в большинстве полярных растворителей (хлороформ, ДМФА, ДМСО, этанол).

Предполагаемый механизм реакции гидрохинолинкарбальдегидов с аминами и элементарной серой, подобный механизму, представленному в литературе для фенилглиоксаля [139], приведен на схеме 76. Конденсация гидрохинолинкарбальдегидов **5,6** с аминами **20** дает иминиевую соль **A**. Параллельно, посредством нуклеофильного присоединения амина **20** к сере, с последующим выбросом фрагмента S_7 , образуется сульфид аммония **B**. Нуклеофильное присоединение **B** к иминиевой соли интермедиата **A** приводит к промежуточному соединению **C**, которое превращается в конечные тиамиды **21, 22** после элиминирования молекулы амина **20**.

Схема 76.



Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 2.14, данные ЯМР ^1H -спектроскопии – в таблице 2.15.

Таблица 2.14 Характеристики синтезированных соединений **21-23**.

Соединение	Брутто-формула	M, г/моль	найдено/вычислено, %				Тпл, °С	Выход, %
			C	H	N	S		
21a	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S}$	314.49	$\frac{72.57}{72.56}$	$\frac{8.39}{8.33}$	$\frac{8.97}{8.91}$	$\frac{10.22}{10.20}$	85-87	67
21b	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$	343.49	$\frac{66.46}{66.44}$	$\frac{7.40}{7.34}$	$\frac{12.29}{12.23}$	$\frac{9.35}{9.34}$	>250	65
21c	$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}$	390.58	$\frac{76.90}{76.88}$	$\frac{7.75}{7.74}$	$\frac{7.21}{7.17}$	$\frac{8.24}{8.21}$	80-82	81
21d	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}$	300.46	$\frac{71.97}{71.95}$	$\frac{8.11}{8.05}$	$\frac{9.38}{9.32}$	$\frac{10.69}{10.67}$	113-115	58
21e	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$ HCl	366.11	$\frac{62.40}{62.36}$	$\frac{7.75}{7.71}$	$\frac{11.50}{11.48}$	$\frac{8.81}{8.76}$	160-162	60
21f	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}$	391.57	$\frac{73.66}{73.63}$	$\frac{7.51}{7.46}$	$\frac{10.79}{10.73}$	$\frac{8.23}{8.19}$	101-103	72
22a	$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{S}$	392.60	$\frac{76.50}{76.48}$	$\frac{8.25}{8.22}$	$\frac{7.20}{7.14}$	$\frac{8.21}{8.17}$	115-117	76
22b	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OS}$	421.60	$\frac{71.23}{71.22}$	$\frac{7.43}{7.41}$	$\frac{10.03}{9.97}$	$\frac{7.65}{7.61}$	160-162	56
22c	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS}$	345.50	$\frac{66.07}{66.05}$	$\frac{7.90}{7.88}$	$\frac{12.22}{12.16}$	$\frac{9.30}{9.28}$	199-201	58
22d	$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S}$	316.50	$\frac{72.13}{72.10}$	$\frac{8.95}{8.92}$	$\frac{8.91}{8.85}$	$\frac{10.15}{10.13}$	115-117	79
22e	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	388.57	$\frac{68.01}{68.00}$	$\frac{8.34}{8.30}$	$\frac{7.25}{7.21}$	$\frac{8.29}{8.25}$	110-112	74
22f	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OS}$	394.57	$\frac{73.09}{73.06}$	$\frac{7.70}{7.66}$	$\frac{7.14}{7.10}$	$\frac{8.14}{8.13}$	140-142	84
22g	$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}$ HCl	368.04	$\frac{62.06}{62.02}$	$\frac{8.26}{8.22}$	$\frac{11.46}{11.42}$	$\frac{8.75}{8.71}$	180-182	66
22h	$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{S}$ HCl	444.11	$\frac{67.68}{67.62}$	$\frac{7.77}{7.72}$	$\frac{9.51}{9.46}$	$\frac{7.27}{7.22}$	170-172	70
23a	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}_4$	408.62	$\frac{52.93}{52.91}$	$\frac{4.90}{4.93}$	$\frac{6.89}{6.86}$	$\frac{31.41}{31.39}$	105-107	68
23b	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S}_4$	482.75	$\frac{62.23}{62.20}$	$\frac{5.40}{5.43}$	$\frac{5.84}{5.80}$	$\frac{26.60}{26.57}$	97-99	86
23c	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}_4$	484.72	$\frac{59.50}{59.47}$	$\frac{5.02}{4.99}$	$\frac{5.81}{5.78}$	$\frac{26.49}{26.46}$	110-112	69
23d	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}_4$	483.74	$\frac{59.63}{59.59}$	$\frac{5.23}{5.21}$	$\frac{8.67}{8.69}$	$\frac{26.55}{26.51}$	90-92	80

Таблица 2.15 Данные ЯМР ^1H -спектроскопии соединений **21-23**.

Соед.	Химический сдвиг, δ , м. д., J/Гц
21a	1.29 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}2$); 1.45-1.60 (6H, уш.с., 3CH_2 -пиперид.); 1.89 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-C}4$); 2.76 (3H, с, N- CH_3); 3.60-4.30 (4H, уш.с., 2CH_2 -пиперид.); 5.39 (1H, с, CH-ДГХ);

	6.44 (1H, д, $J=8.54$, аром.); 6.95 (1H, д, $J=2.18$, аром.); 7.05 (1H, дд, $J=8.46$, $J=2.18$, аром.)
21b	1.29 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}_2$); 1.90 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 2.78 (3H, с, N- CH_3); 3.50-4.30 (8H, уш.с., $4\text{CH}_2\text{-пиперазин}$); 5.39 (1H, с, CH); 6.45 (1H, д, $J=8.64$, аром.); 7.06 (1H, с, аром.); 7.17 (1H, дд, $J=8.54$, $J=1.97$, аром.); 8.10 (1H, с, CHO).
21c	1.35 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}_2$); 1.45-1.70 (6H, уш.с., $3\text{CH}_2\text{-пиперидин}$); 1.95 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 3.50-4.25 (4H, уш.с., $2\text{CH}_2\text{-пиперидин}$); 4.56 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-бензил}$); 5.48 (1H, с, CH); 6.13 (1H, д, $J=8.61$, аром.); 6.85 (1H, дд, $J=8.53$, $J=2.17$, аром.); 6.97 (1H, д, $J=2.19$, аром.); 7.15-7.35 (5H, м, аром.).
21d	1.28 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}_2$); 1.87 (2H, п, $J=6.73$, $\text{CH}_2\text{-пирролидин}$); 1.89 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 1.97 (2H, п, $J=6.94$, $\text{CH}_2\text{-пирролидин}$); 2.77 (3H, с, N- CH_3); 3.60 (2H, т, $J=6.62$, $\text{CH}_2\text{-пирролидин}$); 3.77 (2H, т, $J=7.02$, $\text{CH}_2\text{-пирролидин}$); 5.39 (1H, с, CH); 6.43 (1H, д, $J=8.59$, аром.); 7.12 (1H, д, $J=2.20$, аром.); 7.20 (1H, дд, $J=8.52$, $J=2.22$, аром.).
21e	1.30 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}_2$); 1.92 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 2.75 (3H, д, $J=4.55$, N- $\text{CH}_3\text{-пиперазин}$); 2.78 (3H, с, N- $\text{CH}_3\text{-ДГХ}$); 4.10-4.85 (8H, м, $4\text{CH}_2\text{-пиперазин}$); 5.41 (1H, с, CH); 6.51 (1H, д, $J=8.56$, аром.); 7.07 (1H, д, $J=2.05$, аром.); 7.20 (1H, дд, $J=8.48$, $J=2.16$, аром.); 11.40 (1H, с, HCl).
21f	1.29 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}_2$); 1.91 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 2.78 (3H, с, N- CH_3); 3.70-4.50 (8H, уш.с., $4\text{CH}_2\text{-пиперазин}$); 5.41 (1H, с, CH); 6.46 (1H, д, $J=8.59$, аром.); 6.75-7.30 (7H, м, аром.).
22a	1.24 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{A}}\text{-C}_4$); 1.25 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{B}}\text{-C}_4$); 1.32 (3H, д, $J=6.59$, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 1.40-1.75 (7H, м., $\text{CH}_{2\text{A}}+3\text{CH}_2\text{-пипиридин}$); 1.90 (1H, дд, $J=13.03$, $J=4.67$, $\text{CH}_{2\text{B}}$); 1.96 (1H, уш.м., CH); 3.50-4.15 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{-пипиридин}$); 4.26 (1H, д, $J=18.06$, $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-бензил}$); 4.77 (1H, д, $J=18.09$); 6.12 (1H, д, $J=8.65$, аром.); 6.85 (1H, дд, $J=8.60$, $J=2.13$, аром.); 7.10-7.35 (6H, м, аром.).
22b	1.24 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{A}}\text{-C}_2$); 1.26 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{B}}\text{-C}_2$); 1.32 (3H, д, $J=6.36$, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 1.64 (1H, т, $J=12.77$, $\text{CH}_{2\text{A}}$); 1.91 (1H, дд, $J=12.92$, $J=4.50$, $\text{CH}_{2\text{B}}$); 2.96 (1H, м, CH); 3.60-4.20 (8H, уш.м., $4\text{CH}_2\text{-пиперазин}$); 4.27 (1H, д, $J=17.75$, $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-бензил}$); 4.78 (1H, д, $J=18.25$, $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-бензил}$); 6.14 (1H, д, $J=8.69$, аром.); 6.90-7.40 (7H, м, аром.); 8.07 (1H, с, CHO).
22c	1.17 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{A}}\text{-C}_2$); 1.27 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{B}}\text{-C}_2$); 1.28 (3H, д, $J=7.36$, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 1.40 (1H, т, $J=12.81$, $\text{CH}_{2\text{A}}$); 1.83 (1H, дд, $J=12.98$, $J=4.24$, $\text{CH}_{2\text{B}}$); 2.77 (1H, м, CH); 2.79 (3H, с, N- CH_3); 3.60-4.40 (8H, уш.м, $4\text{CH}_2\text{-пиперазин}$); 6.49 (1H, д, $J=9.17$, аром.); 7.17 (1H, д, $J=6.60$, аром.); 7.18 9 (1H, с, аром.); 8.10 (1H, с, CHO).
22d	1.17 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{A}}\text{-C}_2$); 1.26 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{B}}\text{-C}_2$); 1.27 (3H, д, $J=6.59$, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 1.40 (1H, т, $J=12.85$, $\text{CH}_{2\text{A}}$); 1.44-1.65 (6H, уш.м., $3\text{CH}_2\text{-пиперидин}$); 1.83 (1H, дд, $J=13.04$, $J=4.44$, $\text{CH}_{2\text{B}}$); 2.76 (1H, м, CH); 2.78 (3H, с, N- CH_3); 3.50-4.30 (4H, уш.м., $2\text{CH}_2\text{-пиперидин}$); 6.47 (1H, д, $J=9.18$, аром.); 7.03 (1H, дд, $J=6.79$, $J=2.16$, аром.); 7.04 (1H, с, аром.).
22e	1.10-2.10 (19H, м, $4\text{CH}_3+\text{CH}_2\text{-ТГХ}+2\text{CH}_2\text{-пиперидин}$); 2.72-2.80 (8H, м, N- $\text{CH}_3+2\text{CH}_2\text{-пиперидин}+\text{CH-ТГХ}$); 4.08 (2H, кв, $J=7.08$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 6.47 (1H, д, $J=8.56$, аром.); 7.05 (1H, дд, $J=8.14$, $J=2.00$, аром.); 7.07 (1H, с, аром.).
22f	1.24 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{A}}\text{-C}_2$); 1.26 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{B}}\text{-C}_2$); 1.32 (3H, д, $J=6.59$, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 1.64 (1H, т, $J=12.98$, $\text{CH}_{2\text{A}}$); 1.90 (1H, дд, $J=13.03$, $J=4.72$, $\text{CH}_{2\text{B}}$); 2.96 (1H, м, CH); 3.50-4.20 (8H, уш.м, $4\text{CH}_2\text{-морфолин}$); 4.26 (1H, д, $J=18$, $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-бензил}$); 4.78 (1H, д, $J=18.07$, $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-бензил}$); 6.13 (1H, д, $J=8.65$, аром.); 6.90 (1H, дд, $J=8.63$, $J=2.13$, аром.); 7.15-7.35 (6H, м, аром.).
22g	1.19 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{A}}\text{-C}_2$); 1.28 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{B}}\text{-C}_2$); 1.30 (3H, д, $J=7.31$, $\text{CH}_3\text{-C}_4$); 1.42 (1H, т, $J=12.45$, $\text{CH}_{2\text{A}}$); 1.85 (1H, дд, $J=13.08$, $J=4.52$, $\text{CH}_{2\text{B}}$); 2.75 (3H, д, $J=4.55$, N- $\text{CH}_3\text{-пиперазин}$); 2.81 (3H, с, N- $\text{CH}_3\text{-ТГХ}$); 3.08 (1H, м, CH); 4.10-4.70 (8H, уш.м., $4\text{CH}_2\text{-пиперазин}$); 6.50-7.35 (3H, м, аром.); 11.25 (1H, с, HCl).

22h	1.26 (3H, с, (CH ₃) _{2A} -C ₂); 1.27 (3H, с, (CH ₃) _{2B} -C ₂); 1.34 (3H, д, <i>J</i> =6.59, CH ₃ -C ₄); 1.65 (1H, т, <i>J</i> =12.68, CH _{2A}); 1.92 (1H, дд, <i>J</i> =13.00, <i>J</i> =4.63, CH _{2B}); 2.73 (3H, д, <i>J</i> =4.56, N-CH ₃); 2.99 (1H, м, CH); 4.26 (1H, д, <i>J</i> =18.19, CH _{2A} -бензил); 4.50-4.76 (8H, м, 4CH ₂ -пиперазин); 4.80 (1H, д, <i>J</i> =18.23, CH _{2B} -бензил); 6.13-7.40 (8H, м, аром.); 11.20 (1H, с, HCl).
23a	1.55 (s, 6H, C ₄ -C(CH ₃) ₂); 2.90 (s, 3H, N-CH ₃); 3.60-3.90 (6H, bro. s, 6H, morph.); 4.20-4.40 (2H, bro. s, 2H, morph.); 6.94 (d, <i>J</i> = 8.65, 1H, H-6); 7.39 (dd, <i>J</i> = 6.34 and <i>J</i> = 2.26, H-7); 9.24 (d, <i>J</i> =8.65, 1H, H-8)
23b	1.50 (bro. s, 6H, piper.); 1.67 (s, 6H, C ₄ -C(CH ₃) ₂); 3.60 (bro. s, 2H, piper.); 4.25 (bro. s, 2H, piper.); 4.70 (s, 2H, Bn); 6.75 (d, <i>J</i> =8.71, 1H, H-6); 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.64 and <i>J</i> = 2.19, 1H, H-7); 7.20-7.33 (m, 5H, Ph); 9.27 (d, <i>J</i> = 2.19, 1H, H-8)
23c	1.70 (s, 6H, C ₄ -C(CH ₃) ₂); 3.55-3.85 (bro. s, 6H, morph.); 4.20-4.40 (bro. s, 2H, morph.); 4.71 (s, 2H, Bn); 6.76 (d, <i>J</i> = 8.73, 1H, H-6); 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.72 and <i>J</i> =2.09, 1H, H-7); 7.30-7.40 (m, 5H, Ph); 9.31 (d, <i>J</i> = 2.23, 1H, H-8)
23d	1.25 (s, 6H, C ₄ -C(CH ₃) ₂); 2.97 (s, 3H, N-CH ₃); 3.50-4.50 (m, 8H, piperazine); 6.95(d, <i>J</i> =8.59, 1H, H-6); 7.50-7.70 (m, 5H, Ph); 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.50 and <i>J</i> = 2.19, 1H, H-7); 9.50 (d, <i>J</i> = 2.09, 1H, H-8)

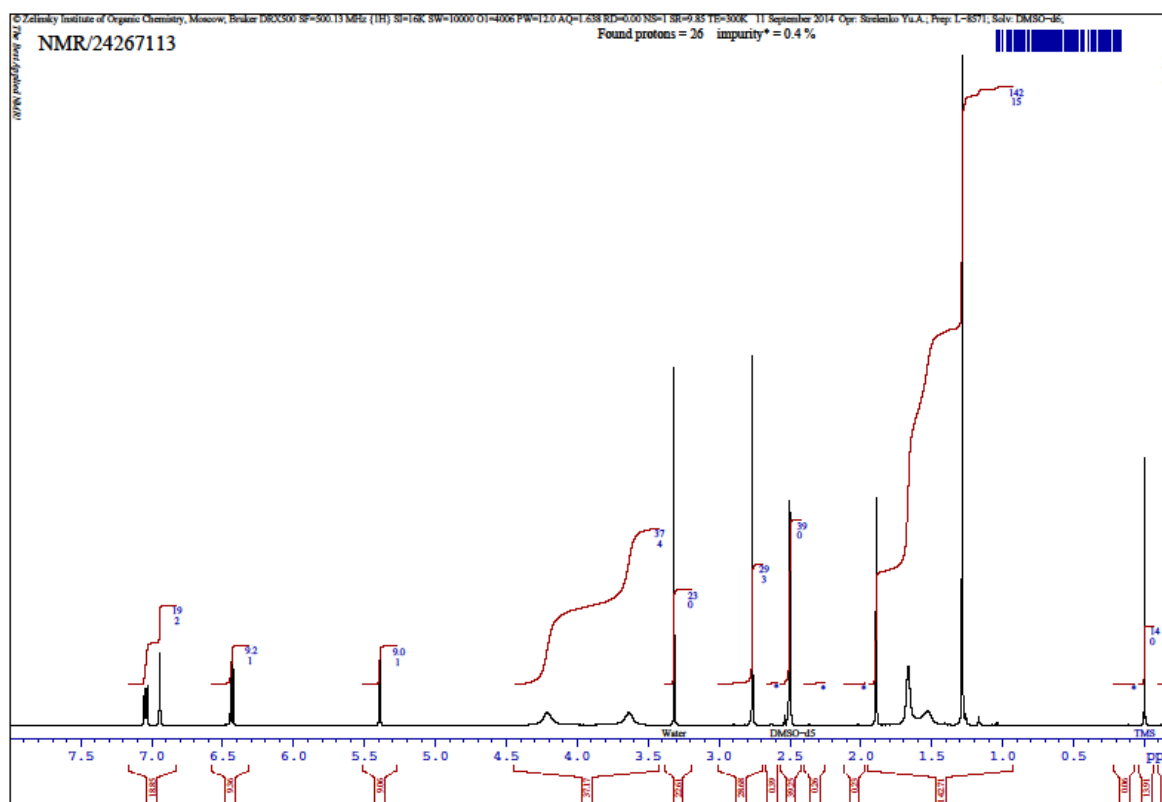


Рис. 9. Типичный спектр ЯМР ¹H тиокарбоксамид с гидрированным хинолиновым фрагментом (соединение **21a**).

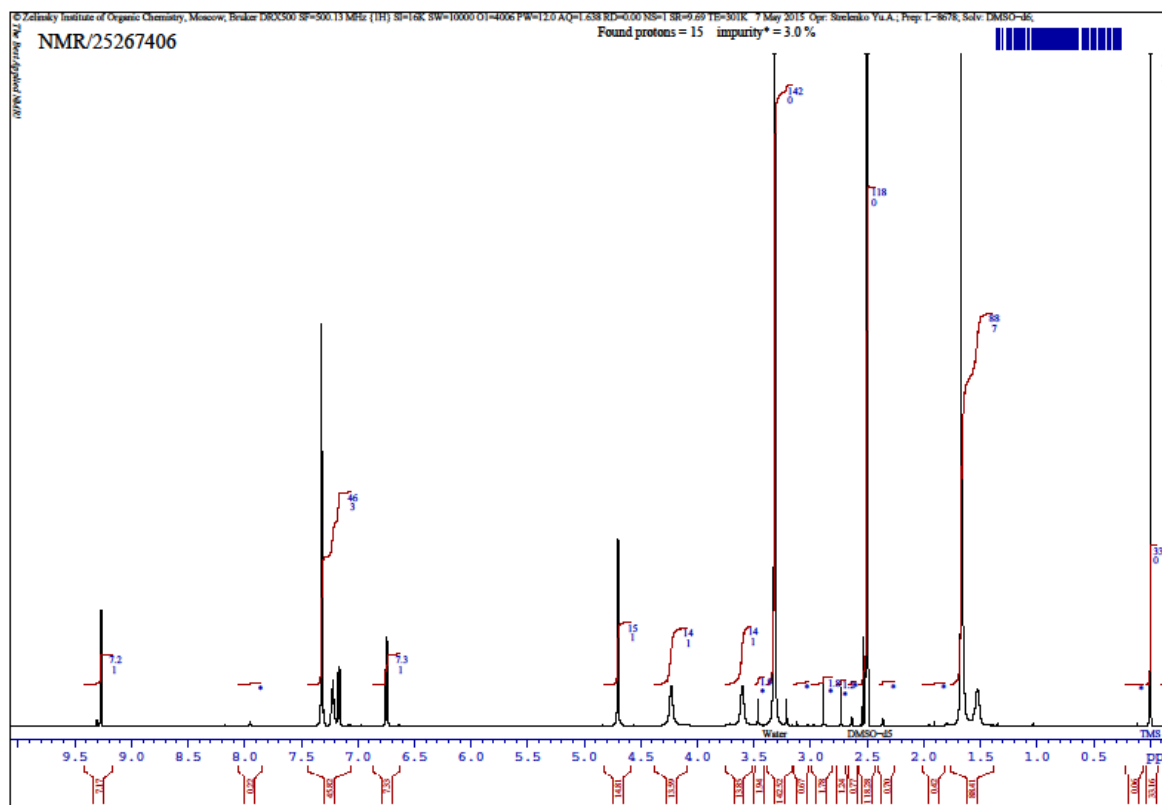


Рис. 9. Типичный спектр ЯМР ^1H 4,5-дигидро-[1,2]дитиоло[3,4-*c*]хинолин-1-тиона (соединение **23b**).

2.2.6 Синтез N-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-ил-карбонитрилов

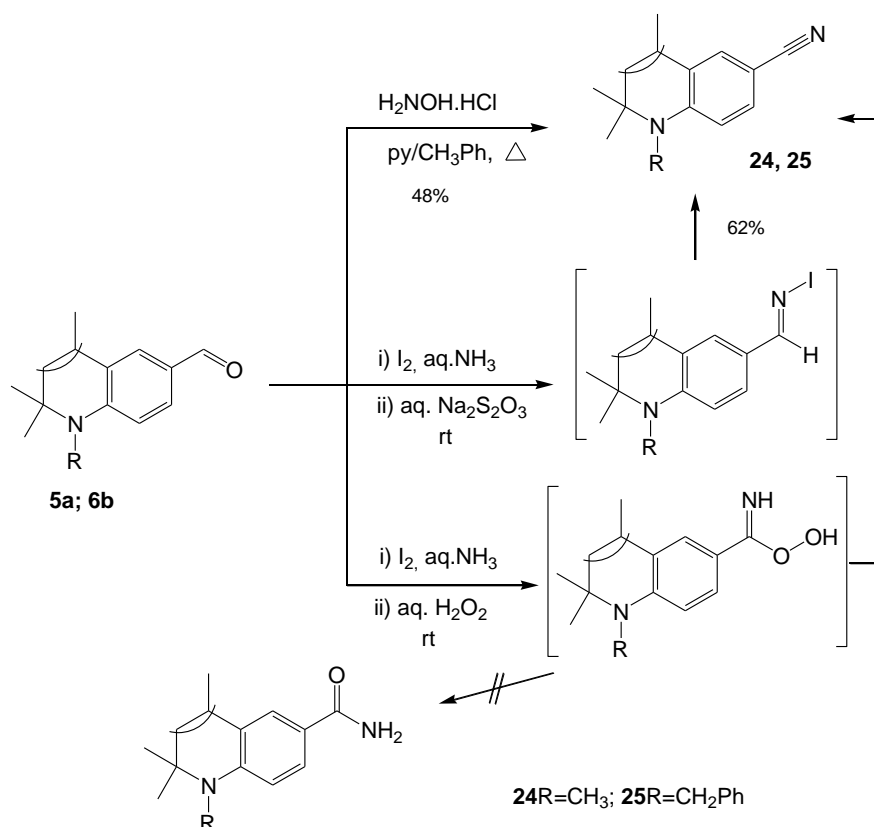
Одним из важнейших превращений функциональных групп в органическом синтезе является трансформация альдегидной группы в нитрильную. Известны способы, включающие использование гидросиламина и аммиака. В первом случае, как правило, образуется альдоксим, дегидратация которого приводит целевому нитрилу. Обычно используют гидрохлорид гидросиламина, для перевода которого в основание подходит достаточно основное органическое соединение. Для дегидратации может быть использован фталевый ангидрид [140], гигроскопичный растворитель [141] или азеотропная отгонка выделяющейся воды [142].

Мы остановили свой выбор на методике, в которой используется смесь пиридина и толуола в качестве растворителя [142]. Пиридин в ходе реакции генерирует свободный гидросиламин, а образующийся гидрохлорид

пиридина способствует превращению альдоксима в нитрил **24** (схема 71). Отгонка воды в виде азеотропа с толуолом в насадку Дина-Старка позволяет контролировать ход реакции. Реакция завершается в течение 3-х часов с приемлемым выходом.

Взаимодействие аммиака с ароматическими альдегидами, приводящее к нитрилам, обычно катализируется соединениями меди [143-145]. Сравнительно недавно была разработана методика, позволяющая трансформировать альдегиды в нитрилы в водной среде с использованием иода [146]. На первой стадии образуется *N*-иодоальдимин, который в среде аммиака теряет HI и превращается в нитрил. Как оказалось эта методика применима и в случае производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, именно таким образом получен нитрил **25** (схема 77). Обработка реакционной массы, содержащей образовавшийся бензонитрил, перекисью водорода, как сообщается [147], приводит к окислению нитрила до амида с промежуточным образованием пероксокарбоксаминной кислоты. Тем не менее в нашем случае 4-часовое выдерживание с пероксидом водорода не приводило к образованию соответствующего амида, а выделенное соединение было идентифицировано как ранее полученный нитрил **25**. Возможно это связано с антиоксидантными свойствами тетрагидрохинолинового фрагмента.

Схема 77.



Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 2.16, данные ЯМР ¹H-спектроскопии – в таблице 2.17.

Таблица 2.16 Характеристики синтезированных соединений **24,25**.

№	Брутто-формула	M, г/моль	найдено/вычислено, %			Тпл, °С	Выход, %
			С	Н	Н		
24	C ₁₄ H ₁₆ N ₂	212.13	<u>79.23</u>	<u>7.64</u>	<u>13.32</u>	80-82	48
			79.21	7.60	13.20		
25	C ₂₀ H ₂₂ N ₂	290.18	<u>82.75</u>	<u>7.67</u>	<u>9.76</u>	115-117	62
			82.72	7.64	9.65		

Таблица 2.17 Данные ЯМР ¹H-спектроскопии соединений **24,25**.

Соединение	Химический сдвиг, δ, м. д.; J/Гц
24	1.32 (6H, с, (CH ₃) ₂); 1.91 (3H, с, CH ₃ -C4); 2.81 (3H, с, N-CH ₃); 5.43 (1H, с, CH-C3); 6.54 (1H, д, J=8.67, H-8); 7.23 (1H, д, J=2.03, H-5); 7.41 (1H, дд, J=8.62, J=2.04, H-7)
25	1.26 (6H, с, (CH ₃) ₂); 1.34 (3H, д, J=6.60, CH ₃ -C4); 1.63 (1H, т, J=13.01, CH _{2A} -C3); 1.92 (1H, дд, J=13.14, J=4.61, CH _{2B} -C3); 2.95 (1H, м, CH-C4); 4.36 (1H, д, J=18.12, Вn-На); 4.83 (1H, д, J=17.99, Вn-Нb); 6.24 (1H, д, J=8.78, аром.); 7.15-7.45 (7H, м, аром.)

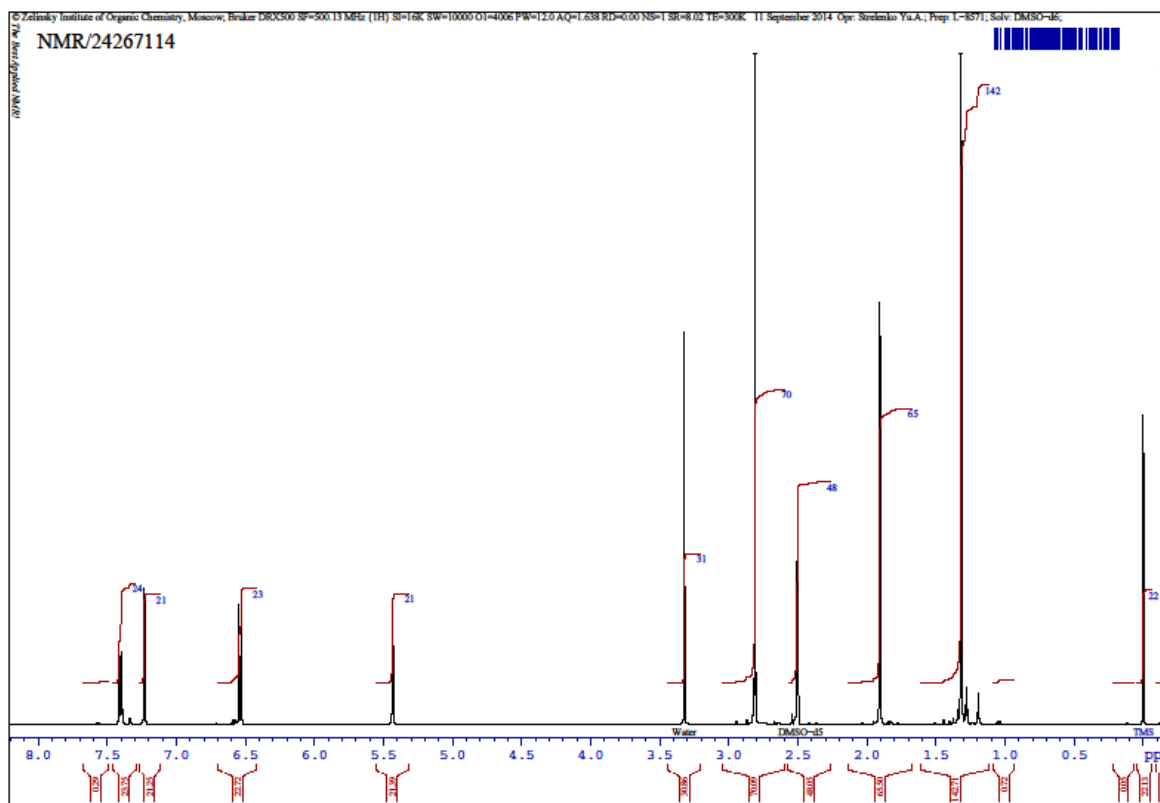
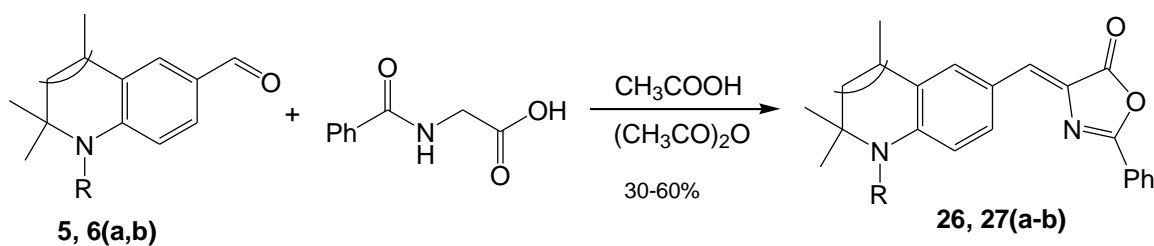


Рис. 10. Спектр ЯМР ^1H 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбонитрила **24**.

2.2.7 Синтез 2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-онов

Достаточно давно известен и широко используется в синтетической органической химии метод получения 4-арилиден-2-арилоксазол-5-онов (т.н. синтез Плехля-Эрленмейера), который заключается в конденсации ароматических и гетероциклических альдегидов с гиппуровой кислотой или ее гетероаналогами в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата натрия [148]. В отличие от классических условий реакции Плехля-Эрленмейера в последнее время часто используют уксусный ангидрид [149]. Мы использовали раствор уксусного ангидрида в уксусной кислоте для конденсации альдегидов **5,6** с гиппуровой кислотой (схема 78).

Схема 78.



26a) R=CH₃; **b)** R=Bn; **27a)** R=CH₃; **b)** R=Bn

Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 2.18, данные ЯМР ¹H-спектроскопии – в таблице 2.19.

Таблица 2.18 Характеристики синтезированных соединений **26,27**.

Соединение	Брутто-формула	M, г/моль	найдено/вычислено, %			Тпл, °C	Выход, %
			C	H	N		
26a	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂	358.17	<u>77.13</u> 77.07	<u>6.22</u> 6.19	<u>7.88</u> 7.82	180-182	60
26b	C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₂	434.20	<u>80.18</u> 80.16	<u>6.07</u> 6.03	<u>6.49</u> 6.45	130-132	30
27a	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₂	360.18	<u>76.70</u> 76.64	<u>6.74</u> 6.71	<u>7.80</u> 7.77	140-142	41
27b	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	436.22	<u>79.81</u> 79.79	<u>6.49</u> 6.46	<u>6.46</u> 6.42	195-197	47

Таблица 2.19 Данные ЯМР ¹H-спектроскопии соединений **26,27**.

Соединение	Химический сдвиг, δ, м. д., J/Гц
26a	1.37 (s, 6H, C(CH ₃) ₂); 2.02 (s, 3H, CH ₃ -4); 2.91 (s, 3H, N-CH ₃); 5.48 (s, 1H, CH-3); 6.64 (d, J=8.8, 1H, arom.); 7.21 (s, 1H, CH-methylene); 7.60-8.20 (m, 7H, arom.)
26b	1.41 (s, 6H, C(CH ₃) ₂); 2.08 (s, 3H, CH ₃ -4); 4.73 (s, 2H, CH ₂ -Bn); 5.57 (s, 1H, CH-3); 6.33 (d, J=8.86, 1H, arom.); 7.18 (s, 1H, CH-methylene); 7.21-8.20 (m, 12H, arom.)
27a	1.25 (s, 3H, C(CH ₃) _{2A}), 1.32 (s, 3H, C(CH ₃) _{2B}); 1.39 (d, J=6.56, 3H, CH ₃ -4); 1.45 (t, J=13.12, 1H, CH _{2A} -3); 1.89 (dd, J=13.12, J=4.20, 1H, CH _{2B} -3); 2.85 (m, 1H, CH-4); 2.92 (s, 3H, N-CH ₃); 6.67 (d, J=8.86, 1H, arom.); 7.22 (s, 1H, CH-methylene); 7.55-8.20 (m, 7H, arom.)
27b	1.29 (s, 3H, C(CH ₃) _{2A}); 1.32 (s, 3H, C(CH ₃) _{2B}); 1.44 (d, J=6.54, 3H, CH ₃ -4); 1.69 (t, J=13.05, 1H, CH _{2A} -3); 1.96 (dd, J=13.18, J=4.47, 1H, CH _{2B} -3); 3.03 (m, 1H, CH-3); 4.48 (d, J=18.19, 1H, CH _{2A} -Bn); 4.88 (d, J=18.21, 1H, CH _{2B} -Bn); 6.33 (d, J=8.91, 1H, arom.); 7.18 (s, 1H, CH-methylene); 7.20-8.30 (m, 12H, arom.)

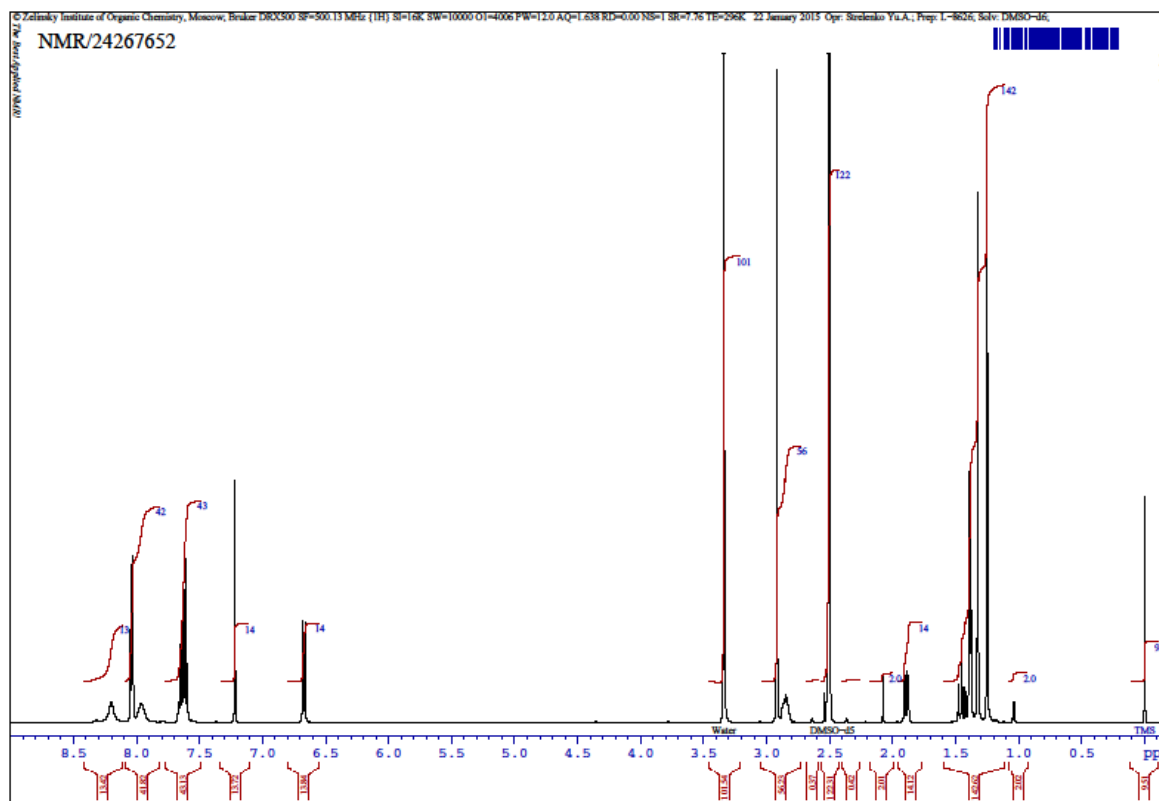


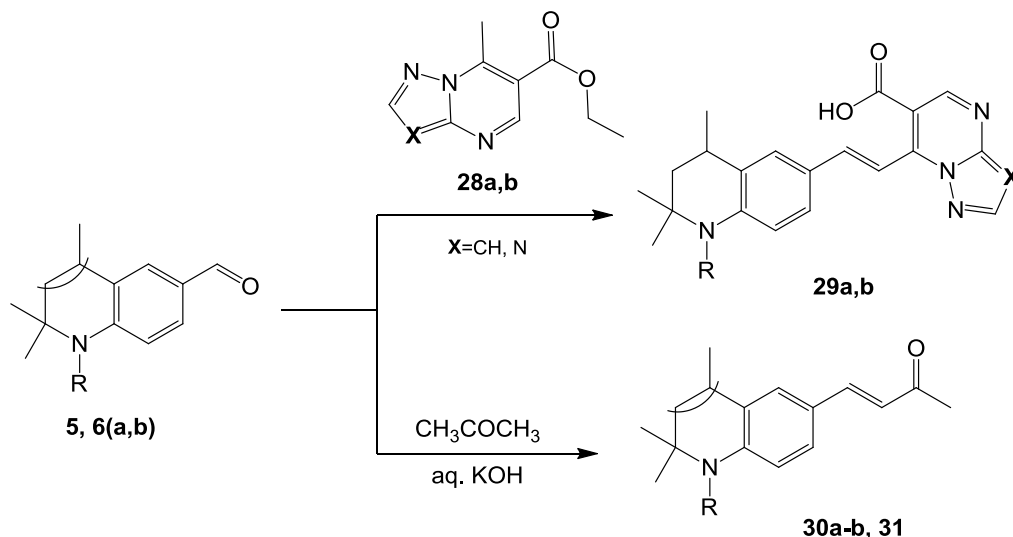
Рис. 11. Типичный спектр ЯМР ^1H 4-((1-алкил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)метил)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она (соединение **27a**).

2.2.8 Конденсации гидрохиолинкарбальдегидов с реагентами, содержащими активированную метильную группу

Ранее [95] в целях поиска новых люминисцентных соединений была изучена реакция 6-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохиолин-6-ил)-карбальдегида с 1,3,5-триметилтриазином, содержащим активированные по отношению к электрофильным реагентам метильные группы. В целях поиска потенциальных биологически активных соединений мы распространили данное взаимодействие на 7-метил-6-карбэтокситриазоло(пиразоло)[1,5-*a*]пиримидины. Найдено, что конденсация *N*-алкил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбальдегидов **5,6 a,b** с 7-метилазолопиримидинами **28 a,b** осуществима лишь при применении в качестве катализатора сильного основания, например *трет*-бутилата калия и сопровождается гидролизом сложноэфирной группы под действием воды, выделяющейся при

конденсации. Полученные 7-[(*E*)-2,2,4-триметилгидрохиолин-6-илиденметил]триазоло(пиразоло)[1,5-*a*]пиримидин-6-ил карбоновые кислоты **29a,b** представляют собой красные кристаллические вещества плохо растворимые в воде и холодных спиртах.

Схема 79.



29a) R=CH₃, X=N; **b)** R=CH₂Ph, X=CH; **30a)** R=CH₃; **b)** R=CH₂Ph; **31**R=CH₂Ph

Анализ спектров ЯМР ¹H карбоновых кислот **29 a,b** показал, что они представляют собой транс-изомеры. Об этом свидетельствует то, что КССВ протонов при двойной связи, резонирующих в виде дублетов при 8.23 и 9.05 м.д., составляет 16 Гц (таблица 2.21). В спектре ЯМР ¹³C, полученного для соединения **29b**, наблюдается характерный сигнал атома углерода карбоксильной группы при 166.78 м.д. (таблица 2.21).

Установлено, что конденсация *N*-алкил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбальдегидов **5,6 a,b** с ацетоном проходит в более мягких условиях и приводит к ранее неизвестным 4-(2,2,4-триметилгидрохиолин-6-ил)-3-бутен-2-онам **30 a,b** и **31**, которые представляют собой перспективные синтоны для построения биологически активных гетероциклических систем.

Характеристики 3-бутен-2-онов приведены в таблице 2.20. В спектрах ЯМР ¹H соединений **30 a,b** и **31** (таблица 2.21) наблюдаются сигналы протонов при двойной связи в виде двух дублетов в областях 6.50-6.54 и 7.44-7.49 м.д., а величина КССВ (16.4 Гц) этих протонов является типичной

для 1,2-дизамещенных алкенов с *транс*-конфигурацией. На этом основании полученным соединениям приписана структура (*E*)-4-(1,2,2-триметилгидрохиолин-6-ил)бут-3-ен-2-онов (схема 79).

Потенциальная физиологическая активность полученных соединений была оценена с помощью программы PASS. Согласно прогнозу тетрагидрохиолиназолопиримидинкарбоновые кислоты **29 a,b** с высокой вероятностью могут проявлять антиаллергические свойства, а также применяться для лечения аутоиммунных расстройств. Для триазолопиримидинкарбоновой кислоты **29a** предсказывается ингибирующая активность по отношению к дигидроротазе, а для соединения **29b** – антиартрическая активность. Для триметилгидрохиолин-6-ил-3-бутен-2-онов **30 a,b** и **31** наиболее вероятна ингибирующая активность к глюконадегидрогеназе, а также антиартрические, антиаллергические и антиастматические свойства.

Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 2.20, данные ЯМР ¹H-спектроскопии и ЯМР ¹³C-спектроскопии – в таблице 2.21.

Таблица 2.20 Характеристики синтезированных соединений **29-31**.

Соединение	Брутто-формула	M, г/моль	найдено/вычислено, %			Тпл, °C	Выход, %
			C	H	N		
29a	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₂	377,45	<u>66.83</u> 66.19	<u>6.14</u> 6.12	<u>18.55</u> 18.59	255-257	67
29b	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂	452,56	<u>74.31</u> 74.95	<u>6.24</u> 6.21	<u>12.38</u> 12.43	291-293	60
30a	C ₁₇ H ₂₁ NO	255,36	<u>79.96</u> 79.97	<u>8.29</u> 8.30	<u>5.59</u> 5.49	68-70	76
30b	C ₂₃ H ₂₅ NO	331,46	<u>83.34</u> 83.36	<u>7.60</u> 7.71	<u>4.23</u> 4.25	70-72	80
31	C ₂₃ H ₂₇ NO	333,48	<u>82.95</u> 82.84	<u>8.28</u> 8.16	<u>4.32</u> 4.20	100-102	84

Таблица 2.21 Данные ЯМР ^1H -спектроскопии соединений **29-31** и ЯМР ^{13}C спектроскопии соединения **29b**

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.; $J/\text{Гц}$
29a	1.04 (3H, д, $J=6.7$, CH_3); 1.23 (3H, с., CH_3); 1.31 (3H, с, CH_3); 1.39-1.48 (1H, м, $\text{CH}_{2\text{a}}$); 1,88 (1H, д.д, $J=13.0$, $J=4.2$ $\text{CH}_{2\text{b}}$); 2.80-2.86 (1H, м, CH); 2,88 (3H, с, N-CH_3); 6.45 (1H, д, $J=8.5$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 7.42-7.46 (2H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 8.23 (1H, д, $J=16.0$, $\text{CH}_{\text{винил}}$); 8,81 (1H, с, $\text{CH}_{\text{триазол}}$); 9,05 (1H, д, $J=16.0$, $\text{CH}_{\text{винил}}$); 9,14 (1H, с, $\text{CH}_{\text{пиримид}}$); 13,31 (1H, с, COOH)
29b	1.29 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2$); 1.41 (3H, д, $J=6.7$, CH_3); 1.68 (1H, т, $J=12.8$, $\text{CH}_{2\text{A}}$); 1.94 (1H, дд, $J=12.9$, $J=4.7$, $\text{CH}_{2\text{B}}$); 3.02 (1H, п, $J=5.8$, CH); 4.41 (1H, д, $J=18.0$, $\text{Вн-CH}_{2\text{a}}$); 4.81 (1H, д, $J=18.0$, $\text{Вн-CH}_{2\text{b}}$); 6.32 (1H, д, $J=8.6$, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6.80 (1H, д, $J=2.4$, $\text{CH}_{\text{пираз}}$); 7.20-7.28 (7H, м, аром.); 7.50 (1H, с, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 8,23 (1H, д, $J=16.0$, $\text{CH}_{\text{винил}}$); 8,43 (1H, д, $J=2,4$, $\text{CH}_{\text{пиразол}}$); 8,87 (1H, с, $\text{CH}_{\text{пиримид}}$); 9,05 (1H, д, $J=16.0$, $\text{CH}_{\text{винил}}$); 13,50 (1H, с, COOH) 19,69 (1C, CH_3); 24,90 (1C, CH_3); 26,65 (1C, CH_3); 28,75 (1C, CH); 45,58 (1C, CH_2); 48,38 (1C, CH_2); 45,58 (1C, CH_2); 55,14 (1C, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$); 96,86 (1C, $\text{CH}_{\text{пираз}}$); 109,20 (1C, C-бпиримид); 110,27 (1C, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 112,63 (1C, $\text{CH}_{\text{винил}}$); 123,42 (1C, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 125,96 (2C, $\text{o-CH}_{\text{фенил}}$); 126,46 (1C, $\text{п-CH}_{\text{фенил}}$); 126,57 (1C, Спираз-пиримид); 126,96 (1C, Сбенз); 126,96 (1C, Сбенз); 127,72 (1C, $\underline{\text{C}}\text{-COOH}$); 128,65 (2C, $\text{м-CH}_{\text{фенил}}$); 128,99 (1C, $\text{CH}_{\text{бенз}}$); 139,60 (1C, $\text{CH}_{\text{пираз}}$); 144,55 (1C, Сфенил); 146,96 (1C, Сбенз); 147,57 (1C, Сбенз-пирид); 149,64 (1C, $\text{CH}_{\text{винил}}$); 150,12 (1C, Спиримид); 166,78 (1C, COOH)
30a	1.30 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2$); 1.96 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-C}'4$); 2.26 (3H, с, $\underline{\text{CH}_3}\text{-CO-}$); 2.81 (3H, с, N-CH_3); 5.40 (1H, с, CH-DHQ); 6.52 (1H, д, $J=8.67$, $\text{H}'8$); 6.55 (1H, д, $J=16.14$, CH-C3); 7.28 (1H, д, $J=2.14$, $\text{H}'5$); 7.39 (1H, дд, $J=8.56$, $J=2.14$, $\text{H}'7$); 7.49 (1H, д, $J=16.17$, CH-C4)
30b	1.35 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2$); 2.01 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-C}'4$); 2.23 (3H, с, Вн); 5.49 (1H, с, $\text{CH-C}'3$); 6.22 (1H, д, $J=8.67$, $\text{H}'8$); 6.50 (1H, д, $J=16.15$, H-3); 7.15-7.35 (7H, м, аром.); 7.44 (1H, д, $J=16.17$, H-4)
31	1.25 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{A}}$); 1.26 (3H, с, $(\text{CH}_3)_{2\text{B}}$); 1.37 (3H, д, $J=6.59$, $\text{CH}_3\text{-C}'4$); 1.62 (1H, т, $J=12.97$, $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-C}'3$); 1.91 (1H, дд, $J=13.05$, $J=4.61$, $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-C}'3$); 2.23 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-CO-}$); 2.97 (1H, м, $\text{CH-C}'4$); 4.33 (1H, д, $J=18.09$, Вн-Ha); 4.80 (1H, д, $J=18.06$, Вн-Hb); 6.21 (1H, д, $J=8.72$, Аром.); 6.50 (1H, д, $J=16.12$, H-3); 7.15-7.40 (7H, м, аром.); 7.45 (1H, д, $J=16.27$, H-4)

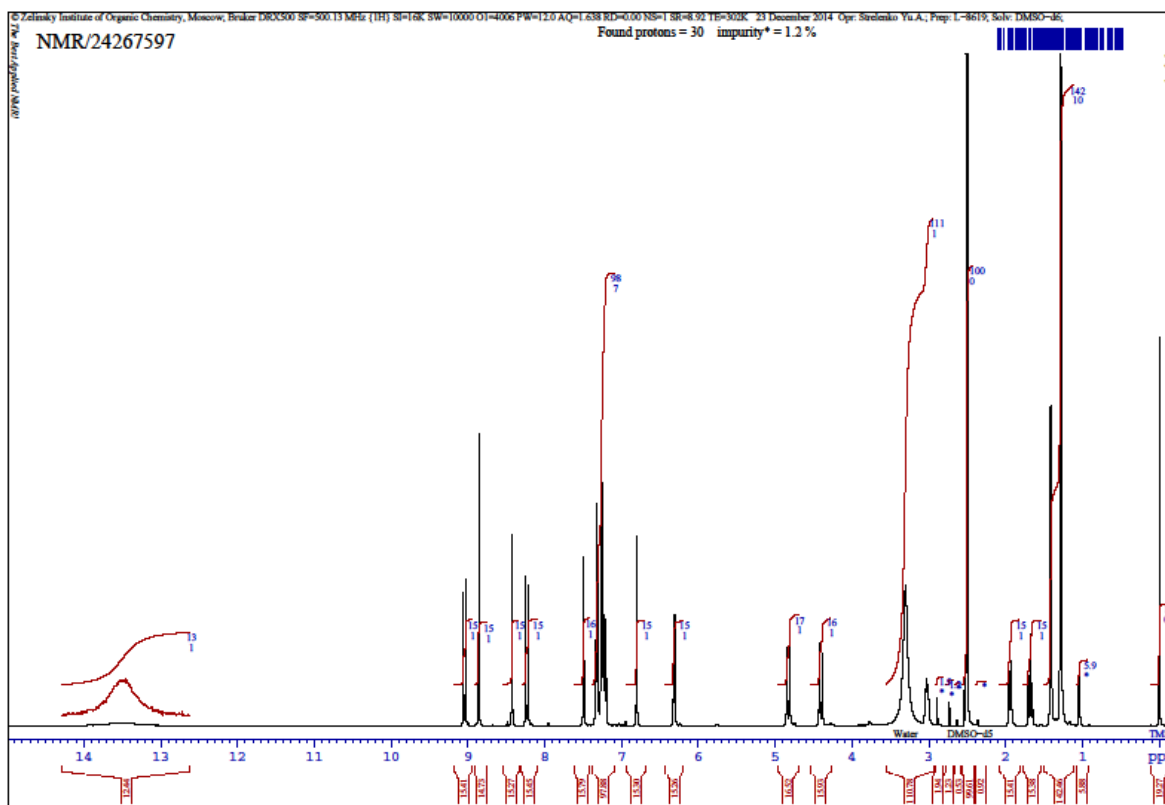


Рис. 12. Спектр ЯМР ^1H 7-(2-(1-бензил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)винил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **29b**.

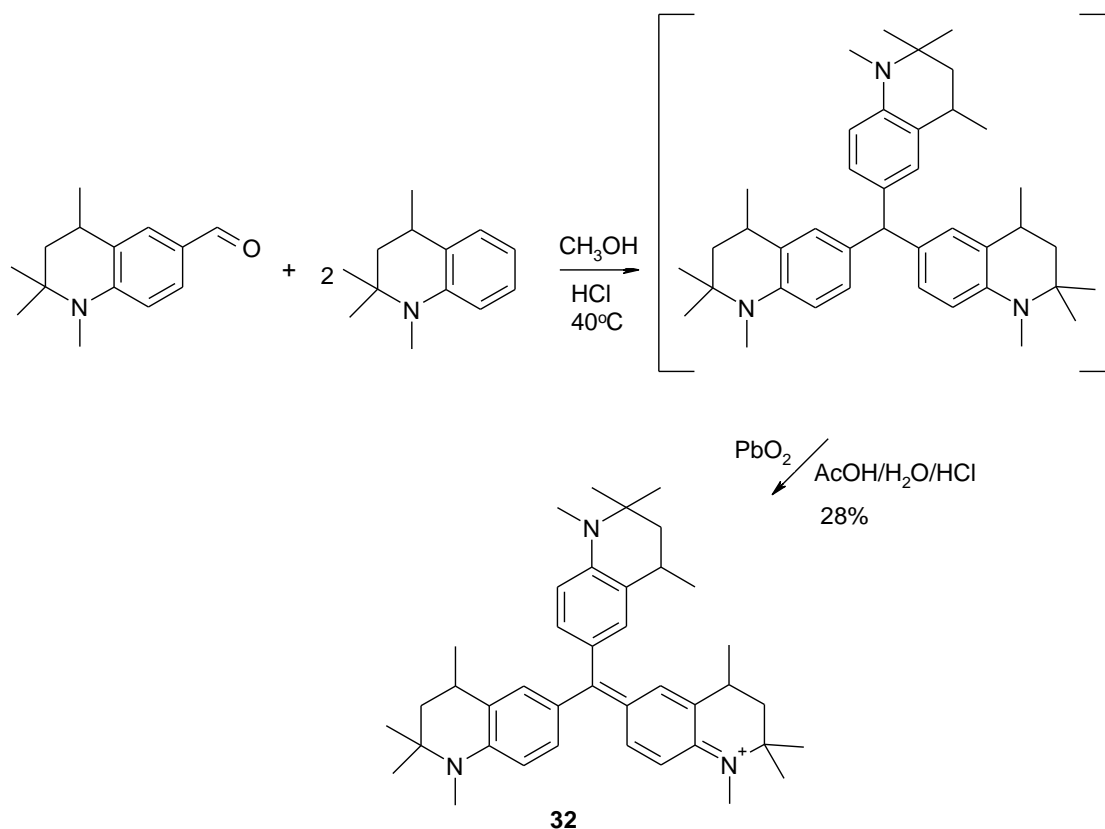
2.2.9 Синтез триарилметанового красителя

Ранее описан синтез триарилметановых красителей [150], с двумя гидрохиолиновыми фрагментами. С целью расширения ассортимента триарилметановых красителей, содержащих в своем составе три гидрохиолиновых фрагмента, изучена возможность их синтеза на основе 1,2,2,4-тетраметилгидрохиолина **3a** по обычной схеме: конденсацией с альдегидом **5a** и последующим окислением.

Установлено, что наиболее гладко конденсация 1,2,2,4-тетраметилгидрохиолина **3a** с ароматическим альдегидом **5a** протекает при проведении реакции в метаноле при 40-50 °С с использованием в качестве кислотного катализатора соляной кислоты. Использование классических методик, заключающихся в сплавлении реагентов с хлористым цинком или

серной кислотой, приводит к значительному осмолению реакционной массы и снижению выхода лейкооснования (Схема 80).

Схема 80.



Окисление лейкооснования в соответствующий триарилметановый краситель **32** проводили по обычной методике с использованием в качестве окислителя двуокиси свинца в уксусной кислоте.

Спектры оптического поглощения красителя имеют по две области (рис.13)*. Длинноволновая полоса в области 500-700 нм имеет максимум при 610 нм для красителя в ДМФА, при 617 нм в толуоле и 600 нм в этанольном растворе. Интенсивность этой полосы не превышает 4000 л·см⁻¹·моль⁻¹, а в толуоле существенно ниже. Значения молярной экстинкции указывает на то, что эти полосы определяют n→π оптические переходы, характерные вблизи функциональных групп, содержащих гетероатомы. В пользу высказанного заключения свидетельствует также гипсохромный сдвиг рассматриваемой полосы с увеличением полярности растворителя. Наличие коротковолновой особенности в области 550-570 нм может быть обусловлено как

особенностью проявления колебательной структуры электронной полосы, так и формированием самоассоциатов красителя. В случае раствора красителя в толуоле в области 555 нм имеется максимум, усиливающийся с ростом концентрации красителя, что указывает на наличие процессов ассоциации в растворе. С другой стороны, форма полосы фотолюминесценции (рис.14), наблюдаемой в области 660-750 нм для красителя в толуоле указывает на выполнение правила зеркальной симметрии Левшина и единую природу полосы поглощения с пиком при 600-620 нм и особенностью в области 570 нм, вызванной проявлением колебательной структуры электронной полосы.

Более коротковолновые полосы поглощения имеют большую интенсивность и максимумы, расположенные в области 342 нм для красителя в толуоле и 310 нм для красителя в этаноле и ДМФА. Природа этих полос требует дополнительных исследований. Предварительно может быть отнесена к $\pi \rightarrow \pi$ оптическим переходам.

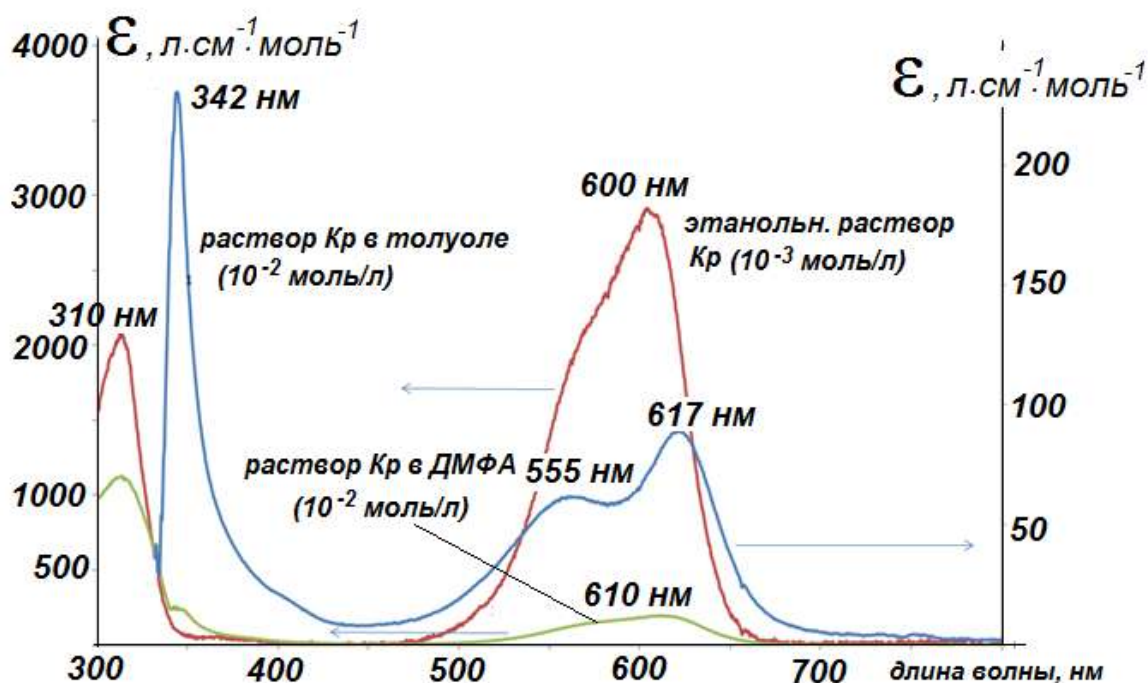


Рис.13. Спектры оптического поглощения красителя **32** в этаноле, ДМФА и толуоле.

* Спектры оптического поглощения и люминесценции сняты на кафедре оптики ВГУ

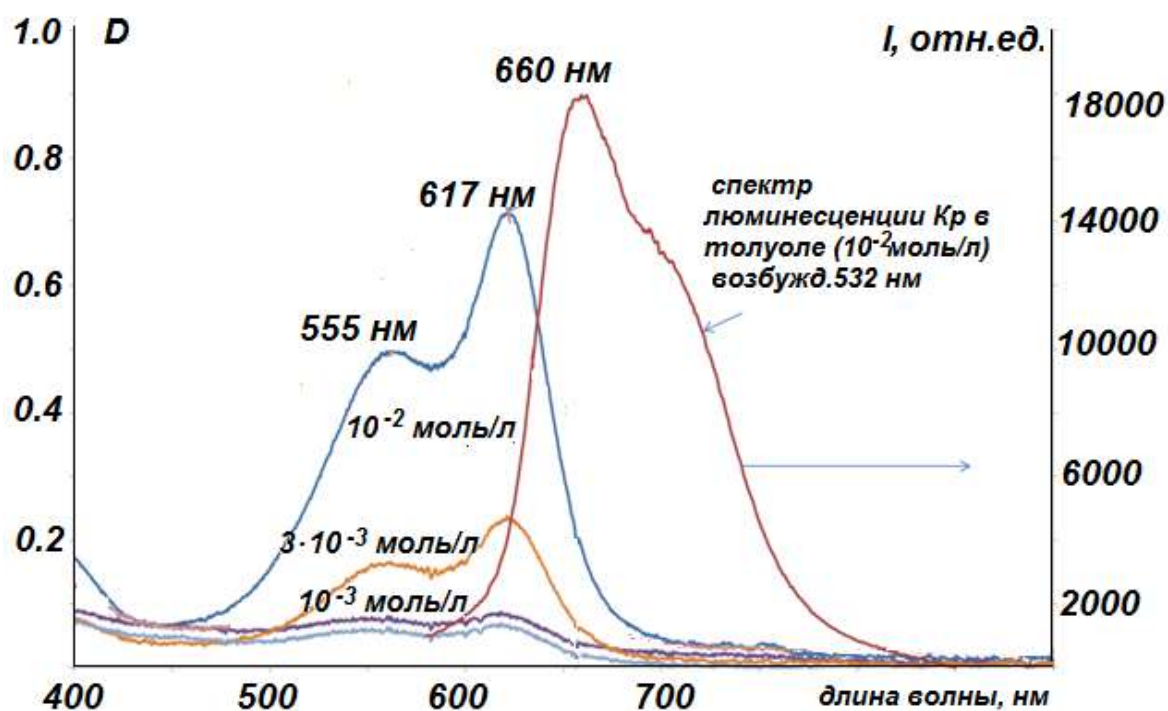


Рис. 14. Спектры оптического поглощения и фотолюминесценции **32** в толуоле.

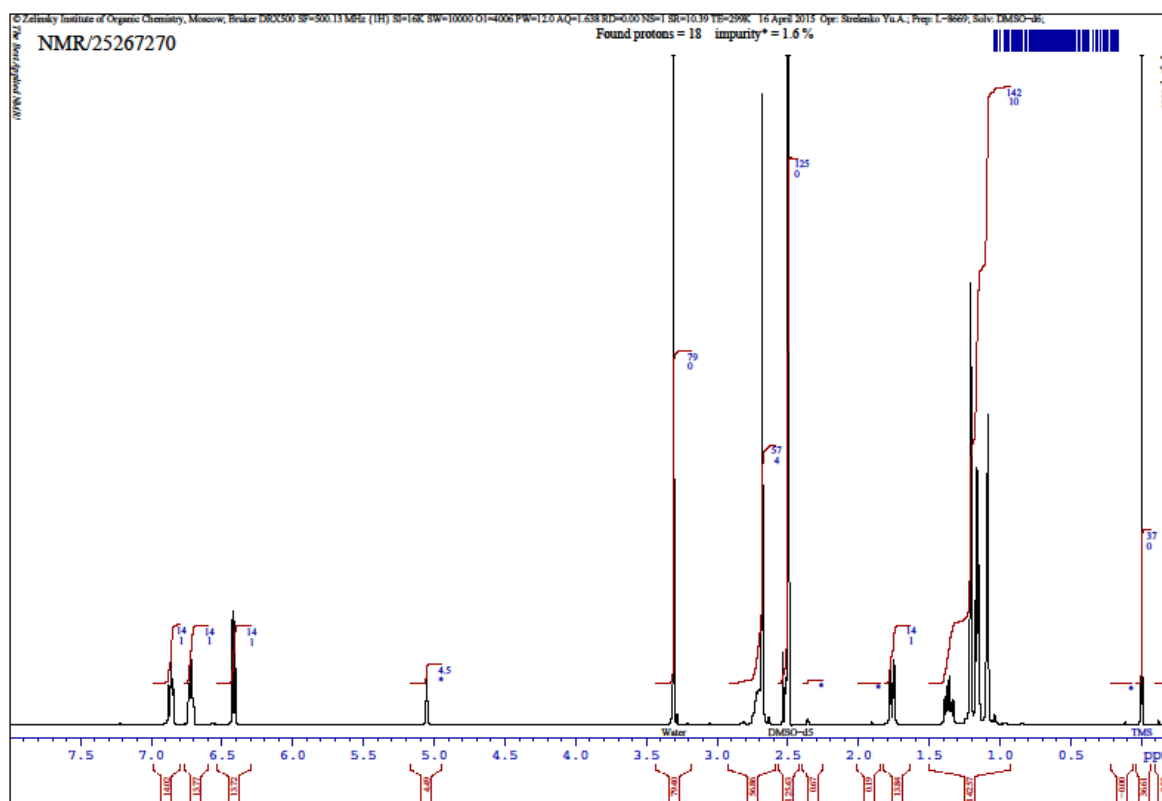


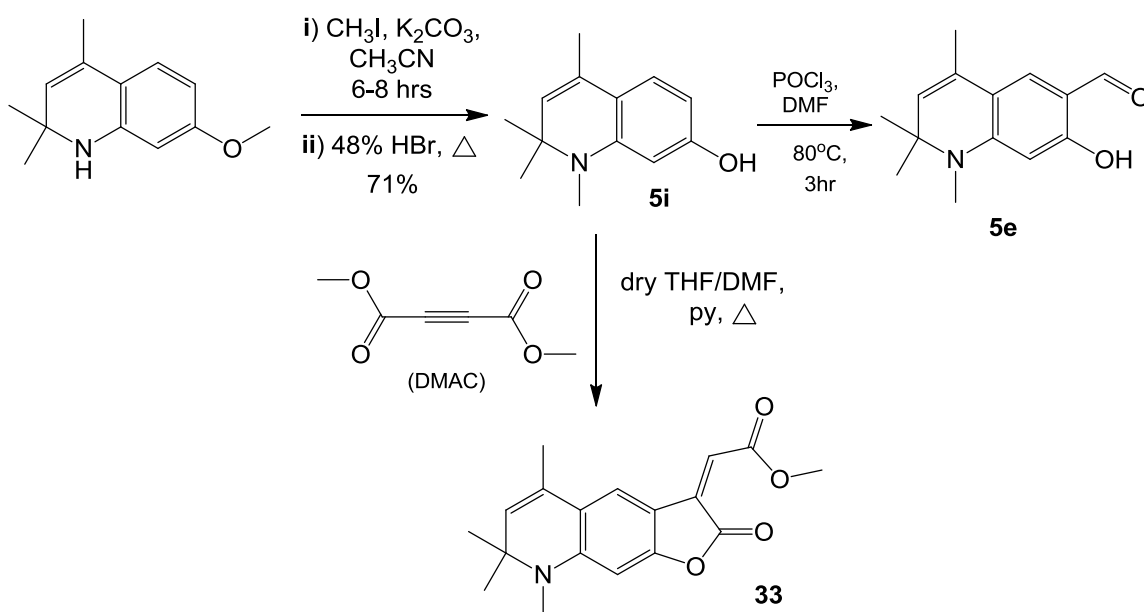
Рис. 15. Спектр ЯМР ^1H 6-[бис(1,2,2,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хинолинил)метилен]-1,2,2,4-тетраметил-2,3,4,6-тетрагидрохинолина **32**.

2.2.10 Циклизации 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолина и 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида

Электроннодефицитное ацетиленовое соединение, которым является диметилацетилендикарбоксилат (ДМАД), широко используется в реакциях циклизации. С фенолом ДМАД обычно дает аддукты, которые являются результатом присоединения по гидроксильной группе как в условиях основного [151], так и кислотного [152] катализа. Однако с пиридином в присутствии достаточно сильных СН-кислот ДМАД образует стабильные 1,4-дионные соединения бетаинового типа [153]. Образование подобных соединений приводит к тому, что продуктом реакции между ДМАД и различными фенолами являются аннелированные α -метилен- γ -бутиролактоны [154].

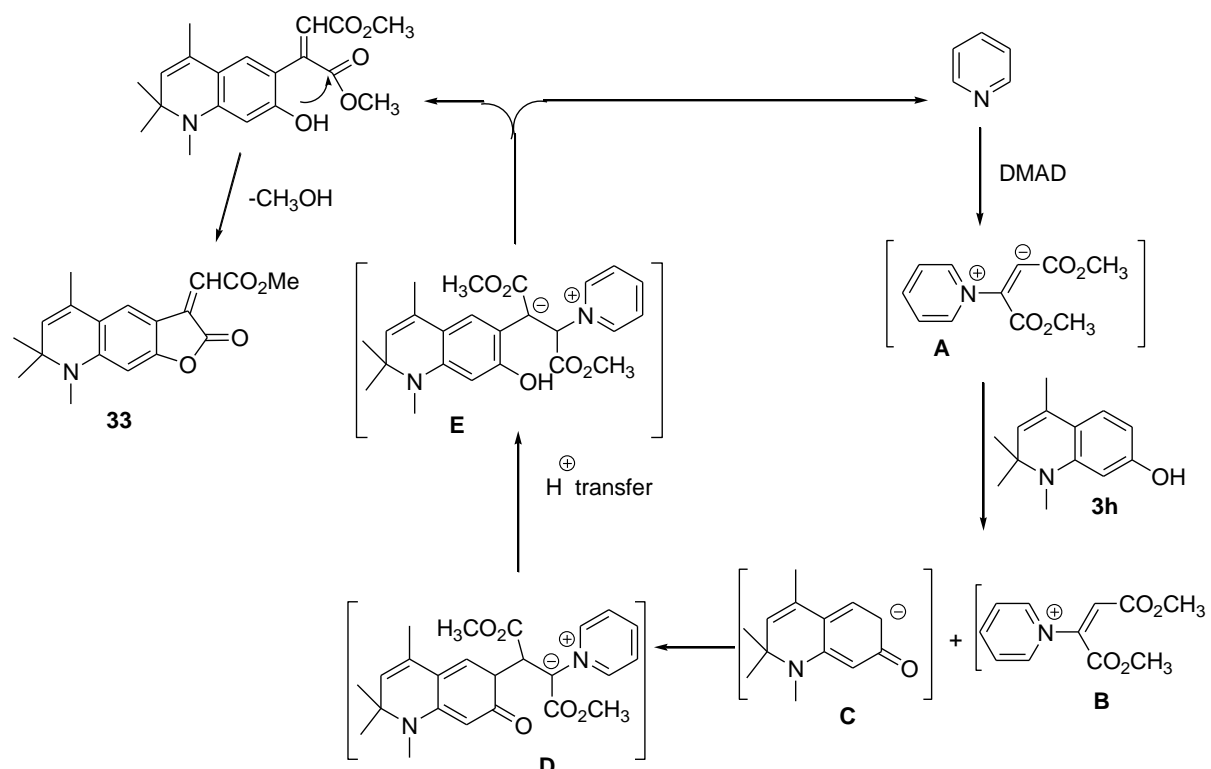
В 1,2-дигидро-1,2,3,4-тетраметилгидрохинолине положения 6 и 8 проявляют выраженную СН-кислотность, связанную с согласованной ориентацией групп –ОН и дизамещенного амина, что позволяло надеяться на получение соответствующих циклических производных в условиях катализа пиридином. Так как положение 8 является стерически затрудненным, остается только один центр циклообразования – положение 6.

Схема 81.



Действительно, в присутствии каталитических количеств пиридина с выходом 46% было получено соединение в спектре ЯМР ^1H которого наблюдается набор сигналов, соответствующих трициклической структуре аннелированного α -метилена- γ -бутиролактона **33** (схема 81). Для образования этого соединения был предложен следующий механизм (схема 82): в присутствии пиридина ДМАД дает бетаиновое производное диметилмалеата **A**, которое стабилизируется взаимодействием с фенольным производным **3h** (**B** и **C**, далее **D**). Последующий внутримолекулярный перенос протона приводит к интермедиату **E**, которое распадается с регенерацией пиридина и образованием соединения, в котором пространственно сближены фенольная гидроксильная группа и одна из сложноэфирных групп диметималеатного фрагмента. Последующая внутримолекулярная переэтерификация приводит к отщеплению метанола и образованию лактона **33**.

Схема 82.

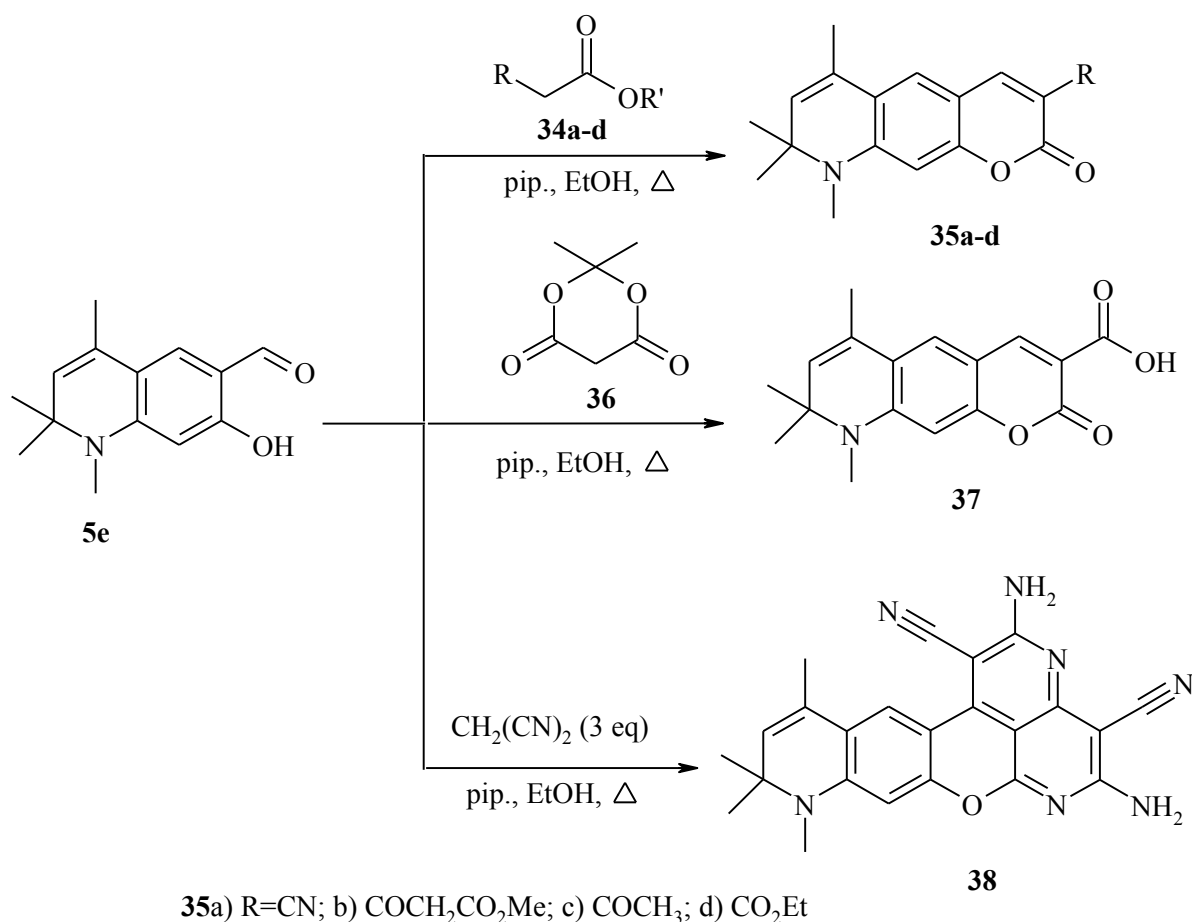


Продуктивным препаративным методом органического синтеза вот уже много лет является конденсация Кнёвенагеля, которая в случае салицилового альдегида приводит к кумаринам (2*H*-хромен-2-онам). Мы использовали в

конденсации с 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидом **5e** такие метиленактивные соединения как этил 2-цианоацетат (**34a**), диметил 3-оксопентандиоат (**34b**), ацетоуксусный эфир (**34c**) и диэтилмалонат (**34d**) (схема 83).

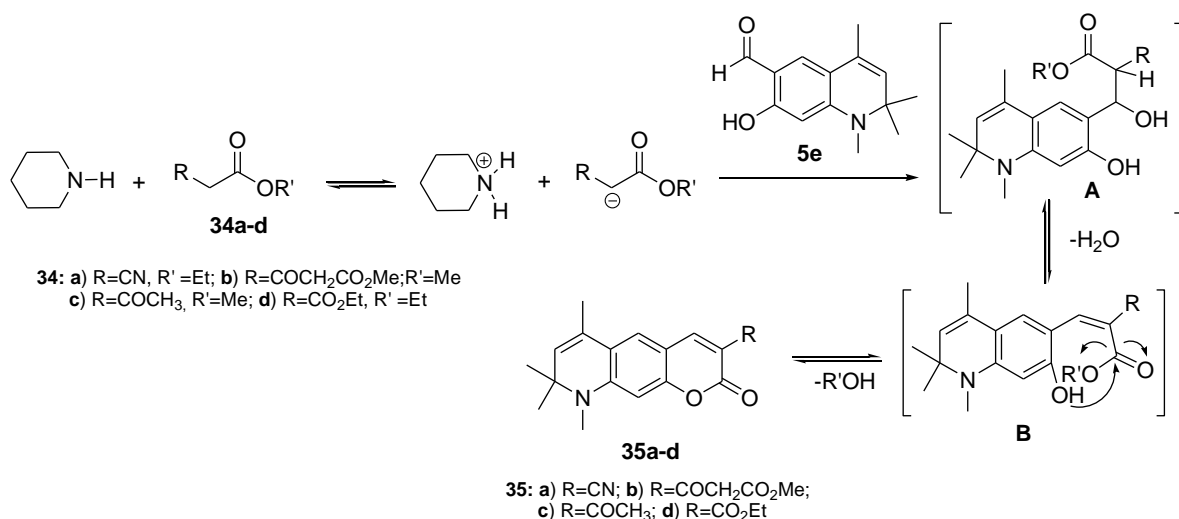
Схема

83.



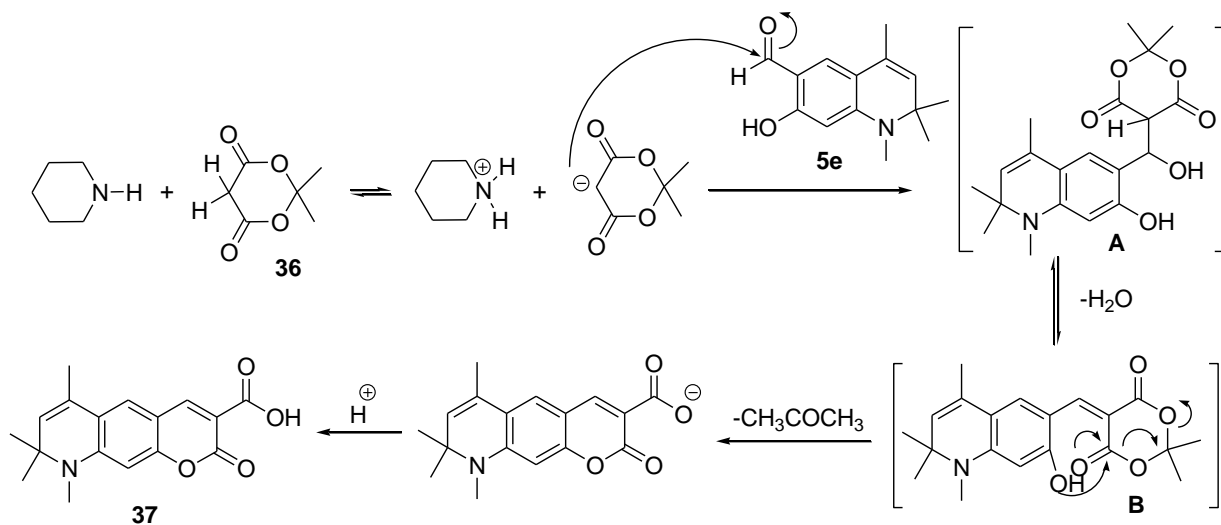
Общим для всех соединений является наличие сложноэфирной группы, которая и вступает во внутримолекулярную реакцию переэтерификации арилиденового производного **B**, которое образуется после дегидратации аддукта Кнёвенагеля **A** (схема 84). То, что в случае несимметричных метиленактивных соединений (**34a**, **34c**) при катализе вторичным амином образуются именно производные 3-ацетил- и 3-карбонитрил кумаринов подтверждается литературными данными [155,156].

Схема 84.



Другим весьма реакционноспособным метиленактивным соединением является кислота Мельдрума, которую мы также использовали в конденсации Кнёвенагеля с 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидом **5e**. В этом случае арилиденное производное **B** (схема 85) претерпевает следующее превращение: внутримолекулярная нуклеофильная атака фенольной гидроксильной группы на карбонильную группу кислоты Мельдрума приводит к отщеплению молекулы ацетона и, после протонирования, к образованию кислоты **37**. Образование аналогичных соединений описано для взаимодействия салицилового альдегида с кислотой Мельдрума [157,158].

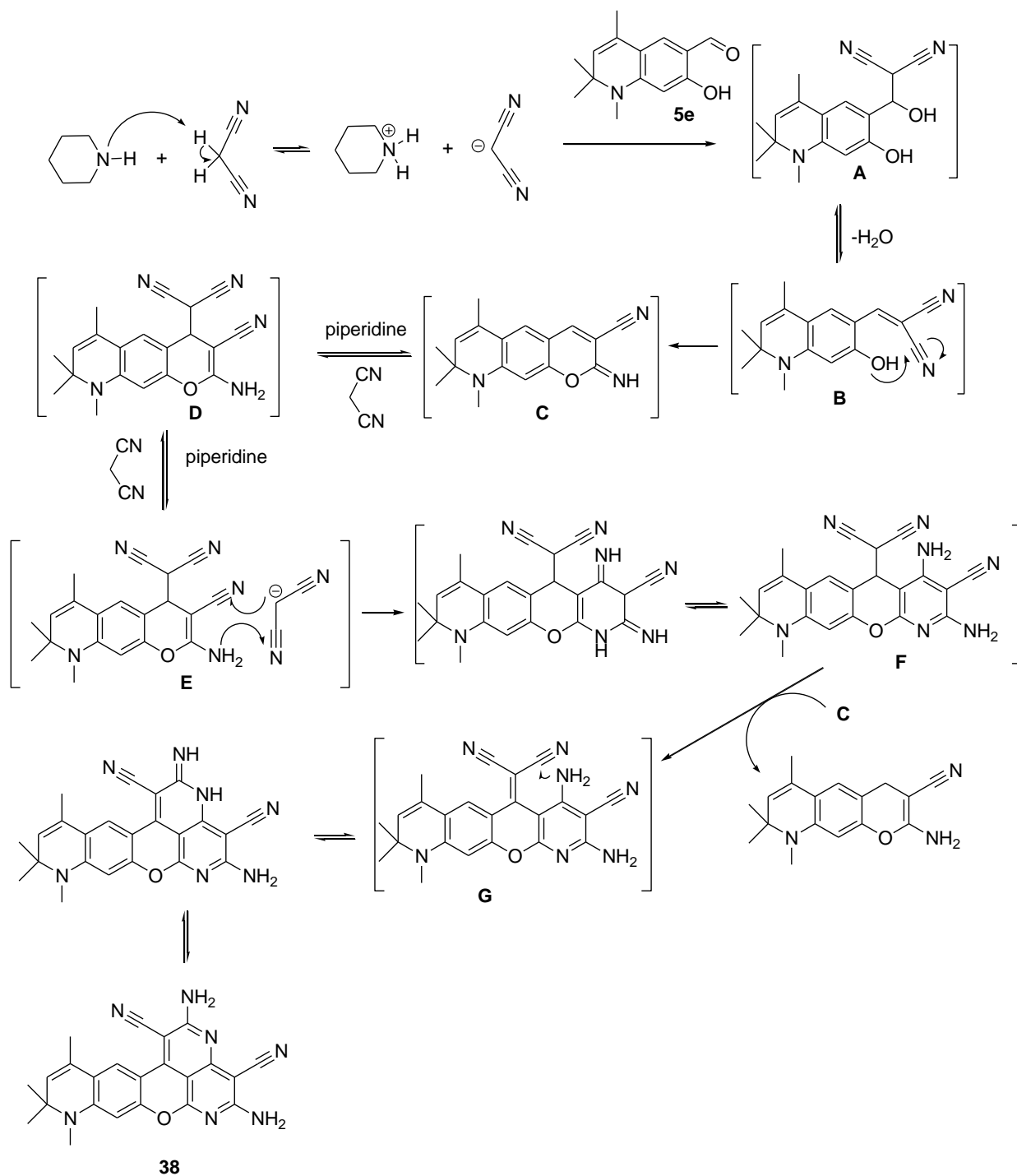
Схема 85.



В отличие от других метиленактивных соединений малононитрил способен к каскадной конденсации с салициловым альдегидом и его

аналогами. На первой стадии каскада образуется 2-имино-2*H*-хромен-3-карбонитрил аналогом которого является интермедиат **C** (схема 86). При эквимольном соотношении реагентов и в условиях катализа галогенидами металлов [159, 160] или ионообменной смолой [161] удастся выделить этот первичный продукт конденсации, однако при избытке малонитрила он вступает в дальнейшую конденсацию. 2-Имино-2*H*-хромен-3-карбонитрил или его аналог **C** содержат в своей структуре достаточно электрофильный атом углерода в положении 4, который в мягких условиях вступает во взаимодействие с N- и S-нуклеофилами [162]. При избытке малонитрила в условиях основного катализа этот реакционный центр вступает в конденсацию Кнёвенагеля с C-нуклеофилом, которым является мостиковый атом углерода малонитрила. В результате образуется интермедиат **D**, для дальнейшего превращения которого необходима трансформация нитрильной группы, например в амидиновую, что происходит в том случае, когда катализатором превращения является ацетат аммония [163,164]. Однако таким нуклеофилом может выступить третий эквивалент малонитрила [165] под действием которого образуется **F** – следующий участник домино-реакции, который окисляется под действием интермедиата **C** [166] или кислорода воздуха [167] до тетрациклического интермедиата **G**, который и замыкается в итоговый пентациклический продукт **38**. Ранее аналогичная схема предложена для взаимодействия салицилового альдегида с избытком малонитрила [166,167].

Схема 86.



Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 2.22, данные ЯМР ^1H -спектроскопии – в таблице 2.23.

Таблица 2.22 Характеристики синтезированных соединений **33**, **35**, **37**, **38**

№	Брутто-формула	M, г/моль	найдено/вычислено, %			Тпл, °C	Выход, %
			C	H	N		
33	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	313.35	$\frac{69.02}{68.99}$	$\frac{6.14}{6.11}$	$\frac{4.49}{4.47}$	195-197	46

35a	$C_{17}H_{16}N_2O_2$	280.12	$\frac{72.84}{72.81}$	$\frac{5.75}{5.73}$	$\frac{9.99}{9.95}$	190-192	51
35b	$C_{20}H_{21}NO_5$	355.38	$\frac{67.59}{67.56}$	$\frac{5.96}{5.93}$	$\frac{3.94}{3.92}$	179-181	58
35c	$C_{18}H_{19}NO_3$	297.35	$\frac{72.71}{72.73}$	$\frac{6.44}{6.46}$	$\frac{4.71}{4.69}$	200-202	39
35d	$C_{19}H_{21}NO_4$	327.37	$\frac{69.75}{69.71}$	$\frac{6.51}{6.47}$	$\frac{4.32}{4.28}$	130-132	34
37	$C_{17}H_{17}NO_4$	299.32	$\frac{68.21}{68.18}$	$\frac{5.72}{5.70}$	$\frac{4.68}{4.65}$	>250	45
38	$C_{23}H_{19}N_7O$	409.44	$\frac{67.47}{67.44}$	$\frac{4.68}{4.67}$	$\frac{23.95}{23.92}$	>250	30

Таблица 2.23 Данные ЯМР 1H -спектроскопии соединений **33-36**

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.; J/Гц
33	1.35 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.93 (s, 3H, CH_3-5); 2.87 (s, 3H, N- CH_3); 3.91 (s, 3H, CH_3O-); 5.50 (s, 1H, CH-5); 6.38 (s, 1H, H-8); 6.43 (s, 1H, H-3); 7.63 (s, 1H, CH-2)
35a	1.38 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.94 (s, 3H, CH_3-6); 2.94 (s, 3H, N- CH_3); 5.54 (s, 1H, CH-7); 6.44 (s, 1H, H-10); 7.25 (s, 1H, H-4); 8.48 (s, 1H, H-5)
35b	1.39 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.95 (s, 3H, CH_3-6); 2.95 (s, 3H, N- CH_3); 3.62 (s, 3H, CH_3O-); 3.96 (s, 2H, CH_2); 5.53 (s, 1H, CH-7); 6.43 (s, 1H, H-10); 7.46 (s, 1H, CH-4); 8.53 (s, 1H, H-5)
35c	1.38 9s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.94 (s, 3H, CH_3-6); 2.51 (s, 3H, CH_3-CO-); 2.93 (s, 3H, N- CH_3); 5.51 (s, 1H, CH-7); 6.40 (s, 1H, H-10); 7.42 (s, 1H, H-4); 8.47 (s, 1H, H-5)
35d	1.28 (t, $J=7.1$, 3H, $\underline{CH_3}CH_2O-$); 1.37 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.94 (s, 3H, CH_3-6); 2.91 (s, 3H, N- CH_3); 4.22 (q, $J=7.1$, 2H, $CH_3\underline{CH_2}O-$); 5.58 (s, 1H, CH-7); 6.37 (s, 1H, H-10); 7.41 (s, 1H, CH-4); 8.54 (s, 1H, H-5)
37	1.36 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.94 (s, 3H, CH_3-6); 2.90 (s, 3H, N- CH_3); 5.49 (s, 1H, CH-7); 6.39 (s, 1H, H-10); 7.39 (s, 1H, CH-4); 8.51 (s, 1H, H-5)
38	1.38 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.95 (s, 3H, CH_3-12); 2.89 (s, 3H, N- CH_3); 5.51 (s, 1H, CH-11); 6.37 (s, 1H, H-8); 7.28 (bro. s, 4H, $2xNH_2$); 8.44 (s, 1H, H-13)

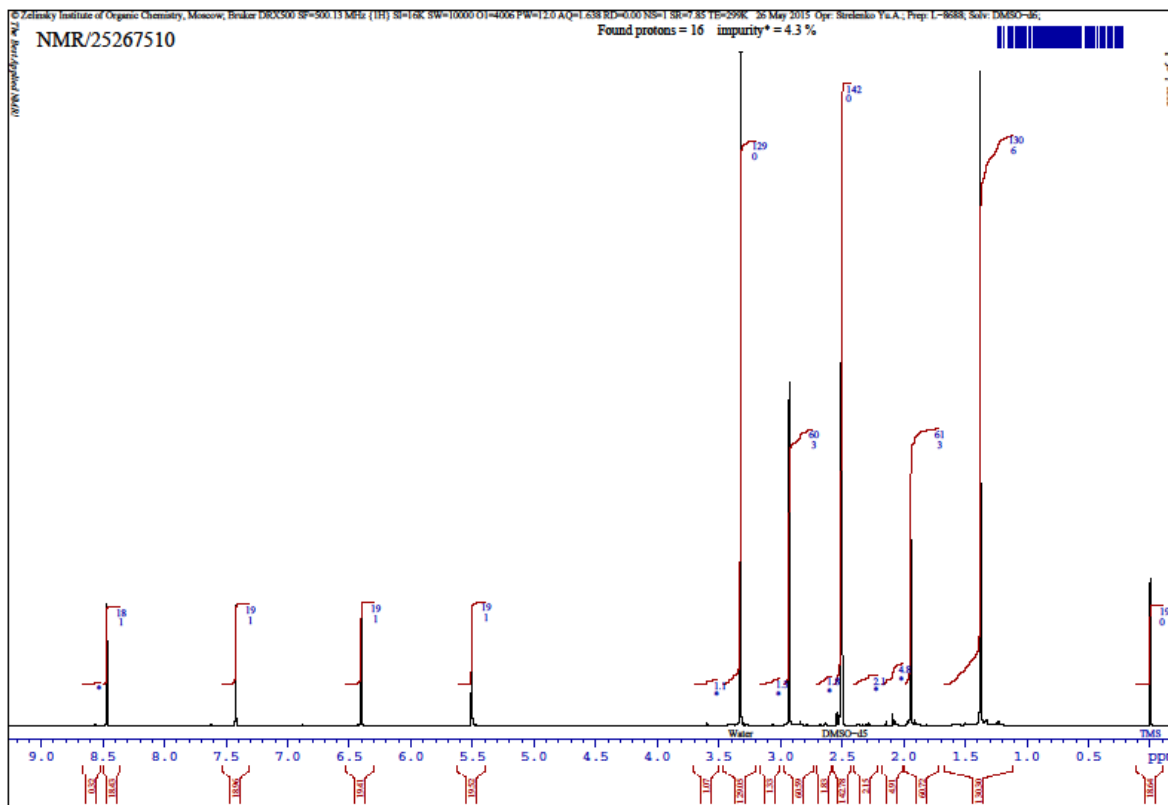


Рис. 16. Спектр ЯМР ^1H 3-ацетил-6,8,8,9-тетраметил-8,9-дигидропирано[3,2-*g*]хинолин-2-она (соединение **35c**).

2.3 Исследование биологической активности полученных соединений

В целях поиска возможностей практического использования полученных соединений осуществлен их виртуальный скрининг с помощью программы PASS, разработанной в ИБМХ РАНХ (г. Москва <http://www.ibmcm.sk.ru/PASS/>). Компьютерное прогнозирование было осуществлено для всех полученных соединений. Из 1033 видов биологической активности, прогнозируемых в настоящее время программой PASS, 18 предсказаны с вероятностью, превосходящей 70%.

Наиболее вероятные виды активности подвергнутых виртуальному скринингу соединений приведены в таблице 2.24 и 2.25.

Таблица 2.24. Наиболее вероятные виды активности среди испытуемых соединений.

Соединение	Наиболее вероятная активность	Вероятность
5d	Antiallergic	0,70
5f	Cytochrome P450 stimulant	0,73
5c	Cytochrome P450 stimulant	0,73
12b	Antiarthritic	0,72
24	Progesterone antagonist	0,83
	Progesterone receptor B antagonist	0,79
30a	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0,87
30b	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0,87
	Antiarthritic	0,77
	Antiallergic	0,71
31	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0,85
35a	CYP2C12 substrate	0,76
37	4-Nitrophenol 2-monoxygenase inhibitor	0,77
	Chlordecone reductase inhibitor	0,71
38	Antiarthritic	0,70

Как видно из таблицы 2. 24, наиболее вероятные “ полезные” виды активности для этих соединений: ингибиторы глюконат 2-дегидрогеназы (акцепторы), антагонисты прогестерона, антагонисты рецепторов В прогестерона, ингибиторы 4-нитрофенил-2-монооксигеназы и CYP2C12 субстрата.

Таблица 2.25. Наиболее вероятные виды активности среди испытуемых тиокарбоксамидов и дитиол-1-тионов.

Соединение	Наиболее вероятная активность	Вероятность
21a	Growth stimulant	0,81
	Dual specificity phosphatase inhibitor	0,72
	Antisecretoric	0,71
21b	Growth stimulant	0,85
21c	Growth stimulant	0,79
	Dual specificity phosphatase inhibitor	0,70
21d	Growth stimulant	0,82
	Dual specificity phosphatase inhibitor	0,74
	Antisecretoric	0,71
21e	Growth stimulant	0,83
	Dual specificity phosphatase inhibitor	0,77
21f	Growth stimulant	0,79
	Dual specificity phosphatase inhibitor	0,73

22a	Growth stimulant	0,76
22b	Growth stimulant	0,81
22c	Growth stimulant	0,83
22d	Growth stimulant	0,79
22e	CYP2H substrate	0,74
22f	Growth stimulant	0,75
22g	Growth stimulant	0,79
22h	Growth stimulant	0,73
23a	Inflammatory Bowel disease treatment	0,93
	Antischistosomal	0,82
	Antiinflammatory	0,82
	Growth stimulant	0,75
23b	Inflammatory Bowel disease treatment	0,92
	Antischistosomal	0,82
	Antiinflammatory	0,80
	Growth stimulant	0,71
23c	Inflammatory Bowel disease treatment	0,92
	Antischistosomal	0,81
	Antiinflammatory	0,80
	Growth stimulant	0,72
23d	Inflammatory Bowel disease treatment	0,92
	Antischistosomal	0,83
	Antiinflammatory	0,80
	Growth stimulant	0,71

Как видно из данных виртуального скрининга *N*-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолин-6-илтиокарбоксамиды **21a-f** и **22 a-h** показали высокую вероятность ростстимулирующей активности по отношению к растениям (Таблица 2.25). Соединения **23a-d** показали также высокую вероятность физиологической активности в качестве противовоспалительных средств, в том числе для лечения воспалительного заболевания кишечника.

Ранее были получены положительные результаты по влиянию соединений хиолинового ряда, например, дигидро- и тетрагидрохиолинов, на всхожесть семян и укоренение черенков древесных растений [168]. Нами проведены полевые испытания некоторых *N*-алкил-2,2,4-

триметилгидрохиолин-6-илтиокарбоксамиды **21a-f** и **22 a-h** на ростстимулирующую активность (Таблица 2.26).*

В качестве объекта исследований был выбран баклажан обыкновенный (*Solanum melongena* L.) сорта «Черный красавец». Материалом служили приобретенные семена фирмы «Аэлита» (г. Москва) с гарантийным сроком хранения - март 2017 г., качество которых соответствует ГОСТ Р 52171-2003. В качестве традиционного стимулятора для сравнения результатов эксперимента был использован коммерческий препарат «Эпин-экстра» (Российского производства ННПП НЭСТ М) в рабочей концентрации согласно инструкции к применению – 0,05%. Результаты влияния испытанных нами химических соединений на всхожесть семян представлены в таблице 2.26.

Таблица 2.26. Всхожесть семян баклажана обыкновенного (*Solanum melongena* L.) сорта «Черный красавец», обработанных соединениями **21a,b**; **22d,f,g**.

концентрация, %	конт- роль, %	эпин, %	21a , %	22d , %	22f , %	22g , %	21b , %
0,01	41,1		33,3	61,1**	77,8***	62,2**	47,8
0,05		42,2	32,2	55,6*	75,6***	48,9	43,3
0,1			31,1	54,4*	73,3***	46,7	42,2

различия с контролем достоверны: * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001.

*Полевые испытания были проведены на базе Ботанического сада ВГУ с.н.с Востриковой Т.И.

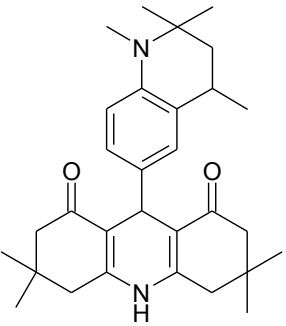
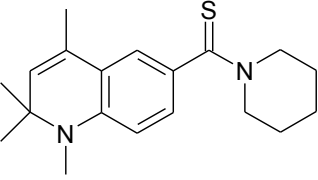
Как видно из таблицы, всхожесть повышают соединения **22d,f,g** в концентрации 0,01%. Наиболее эффективен 1-бензил-2,2,4-триметил-6-(4-морфолинилкарботиоил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин **22f** в концентрациях 0,01%, 0,05% и 0,1%. Положительный эффект (стимуляции) отмечается при воздействии 1,2,2,4-тетраметил-6-(1-пиперидинилкарботиоил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин гидрохлорида **22d** во всех изучаемых концентрациях.

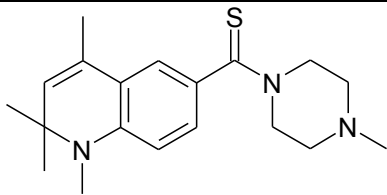
Таким образом, можно утверждать, что *N*-алкил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-илтиокарбоксамиды повышают всхожесть семян баклажана обыкновенного и могут быть рекомендованы как стимуляторы для этого сорта.

Другим направлением исследований было выявление цитотоксической активности у ряда полученных соединений*. Была определена концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для тридцати соединений на клеточных моделях рака различных органов человека. Было установлено, что ряд соединений проявляет цитотоксическую активность в микромолярном диапазоне концентраций ($IC_{50} > 4$ мкмоль/л) по отношению к клеточным линиям A172, SW620, HCT-116, MDA-MB-231, в тоже время оставаясь достаточно инертными по отношению к человеческой глиобластоме U-87 MG и человеческой карциноме поджелудочной железы VxPC-3.

Результаты для тех соединений, которые проявили активность, представлены в таблице 2.27.

Таблица 2.27. Значения IC_{50} (мкМ) на разных клеточных линиях.

№	соединение	клеточная линия	IC_{50} , мкМ	контроль (доксорубин)
1	 <p style="text-align: center;">20a</p>	глиобластома человека A172	23.85	0.036
2	 <p style="text-align: center;">21a</p>	аденокарцинома молочной железы человека MDA-MB-231	100	0.6617
		аденокарцинома толстой кишки человека SW620	133.8	0.6828

		карцинома кишечника человека HCT-116	22.17	0.08402
3	 <p style="text-align: center;">21e</p>	аденокарцинома толстой кишки человека SW620	64.31	0.6828

*Исследования проведены в ЗАО “Лаборатория биоскрининга”, г.Москва в рамках хозяйственного договора.

Кроме этого была предпринята попытка определения антимикробной активности ряда полученных соединений в отношении эталонных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 и *Escherichia coli* ATCC 25922, однако заметной активности изученные соединения не проявили.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль над ходом реакций и индивидуальностью синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄, элюенты хлороформ, метанол, гексан, этилацетат в различных соотношениях. Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C регистрировали на приборе Bruker DRX (500.13 МГц) в ДМСО-d₆ относительно ТМС, масс-спектры на приборах AgilentTechnologies LCMS6230B и FINNIGAN MAT.INCOS50, энергия ионизирующих электронов 70 эВ или химическая ионизация 200 эВ. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba NA 1500. Температуры плавления определяли с помощью прибора Stuart SMP30. Спектры оптического поглощения записывали на спектрофотометре USB2000+ с источником излучения USB-DT (OceanOptics, USA). Спектры люминесценции регистрировали с помощью автоматизированного спектрального комплекса на базе дифракционного монохроматора МДР-23 (ЛОМО) и ФЭУ R928P (Hamamatsu, Япония) с источником энергии С4900-51, работающим в режиме счета фотонов.

Общая методика синтеза 6,7(8)-R-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов 1 а-г [3].

Из капельной воронки, удлинённый конец которой доходит до дна трёхгорлой колбы, осторожно прикапывали трёхкратный избыток ацетона под поверхность смеси анилина с иодом (1:0.03), температуру которой поддерживали в области 170-176°С (воздушная баня, термометр в реакционной смеси). Одновременно через дефлегматор с нисходящим холодильником по каплям отгоняли непрореагировавший ацетон и воду. После введения всего ацетона и окончания его отгонки содержимое перегоняли в вакууме. Температуры кипения замещённых дигидрохинолинов колеблются от 100 до 150°С при 5 мм.рт.ст. Метод очистки – повторная перегонка в вакууме или кристаллизация из петролейного эфира или гексана (для кристаллических хинолинов).

Общая методика синтеза 6,7(8)-R-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов 2 a-f [85].

К этанольному или бензольному раствору 0.1 моля соединения **1a-f** прибавляли 500 мл 10%-ного раствора NaOH и, при интенсивном перемешивании, добавляли небольшими порциями 10 г порошкообразного сплава Ренея. После 6 часов нагревания реакционную смесь фильтровали и продукт гидрирования экстрагировали эфиром. Эфирные вытяжки объединяли и сушили над безводным CaCl₂, эфир отгоняли, остаток перегоняли в вакууме.

Общая методика синтеза N-алкил-6,7(8)-R-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов и N-алкил-6,7(8)-R-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов 3 a-g, 4 a-f [95].

В круглодонную колбу помещали гидрохинолин **1a-g; 2a-f** (0.1 моль), соответствующий галоидалкил (0.12 моль), K₂CO₃ (3.60 моль) и 40 мл ацетонитрила. Смесь кипятили до завершения реакции (ТСХ хлороформ : петролейный эфир - 1:1). По завершении процесса реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 100 мл охлажденной дистиллированной воды. Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром, органический слой промывали водой, высушивали над безводным MgSO₄ и упаривали при пониженном давлении. Метод очистки – повторная перегонка в вакууме или кристаллизация из петролейного эфира или гексана (для кристаллических N-алкилгидрохинолинов).

Общая методика синтеза гидрохинолинкарбальдегидов 5a-f, 6a-f [95].

К раствору соответствующего дигидрохинолина **3a-f, 4a-f** (0.026 моль) в безводном диметилформаиде при 0 °С и перемешивании, по каплям прибавляли 0.042 моль хлорокиси фосфора. Смесь нагревали до 80 °С до завершения реакции (ТСХ гексан : этилацетат - 8:2). После охлаждения реакционную массу выливали в 200 г льда, нейтрализовали 2М раствором гидроксида натрия до рН 6 и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный

слой промывали 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия, отгоняли эфир и выделяли продукт реакции при помощи препаративной колоночной хроматографии.

Синтез 6-метил-2-оксо-4-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-этилкарбоксилата 9

1.00 г (5.00 ммоль) 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида **5a**, 1мл (5.00 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты **7**, 0.42 г (7.00 ммоль) мочевины, 10 мл толуола, и 0.10 г (5.00 моль%) йода кипятили в течение 8 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ) образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали метанолом, перекристаллизовывали из метанола.

Общая методика синтеза 6-(6(7)-R-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилов 10

В 10 мл абсолютного этанола растворяли 1.00 г (5.00 ммоль) 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида **5a,c**, прибавляли 0.50 мл (5.00 ммоль) этилцианоацетата **8**, 0.35 г (5.00 ммоль) тиомочевины, 1.00 г (7.50 ммоль) безводного карбоната калия и кипятили в течение 18 ч. Осадок, образовавшийся после охлаждения, отфильтровывали, суспендировали в воде и нейтрализовали водную фазу уксусной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

Общая методика синтеза 2-амино-7,7-диметил-4-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрилов 12,13a,b

А. Смесь 2.50 ммоль соответствующего альдегида **5a,b** или **6a,b**, 2.50 ммоль 5,5-диметил-1,3-циклогександиона, 2.50 ммоль малононитрила и 10 мл этилового спирта кипятили 6-8 часов в присутствии 3-4-х капель пиперидина. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в 10 мл охлажденной воды. Выпавший осадок отделяли, высушивали и перекристаллизовывали из этанола.

В. Смесь 5.00 ммоль соответствующего альдегида **5a,b** или **6a,b**, 5.00 ммоль малонитрила и 20 мл этилового спирта кипятили в течении 20-30 минут в присутствии каталитических количеств пиперидина. Охлаждали, осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Получили **14, 15** (выход: **14a**=66%, т. пл. 155-157°C; **14b**=52%, т. пл. 140-142°C; **15a**=61%, т. пл. 150-152°C; **15b**=54%, т. пл. 135-137°C). Смесь 2.50 ммоль соответствующего арииденмалонитрила **14** или **15**, 2.50 ммоль 5,5-диметил-1,3-циклогександиона в 10 мл этилового спирта кипятили 4-6 часов в присутствии 3-4-х капель пиперидина. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в 10 мл охлажденной воды. Выпавший осадок отделяли, высушивали и перекристаллизовывали из этанола.

Общая методика синтеза бензимидазо [2,1-b] хиназолин-1 (2H)-онов 17, 18.

Смесь соответствующего альдегида **5** или **6** (1 ммоль), 2-аминобензимидазола **16** (1 ммоль) и 5- R^1 -5- R^2 -цикло-гексан-1,3-диона **11** (1 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5-10 мин до образования кристаллического осадка. Реакционную смесь охлаждали, осадок растирали с 5 мл 2-пропанола, отфильтровывали, промывали 2-пропанолом и перекристаллизовывали из смеси диметилформамид - 2-пропанол (1:2).

Общая методика синтеза 9-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)-3- R_1 ,3- R_1 ,6- R_1 ,6- R_1 -3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2H,5H)-дионов 19, 20.

Смесь 1 ммоль соответствующего альдегида **5**, или **6**, 2 ммоль 5- R^1 -5- R^1 -циклогексан-1,3-диона **11**, 4 ммоль ацетата аммония и 5 мл этилового спирта кипятили до окончания реакции (контроль по ТСХ гексан: этилацетат 8:2). По окончании реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали, промывали смесью охлажденной воды и 2-пропанола (1:1) и перекристаллизовывали из этанола.

Общая методика синтеза тиамидов 21a-f, 22a-h.

Смесь соответствующего альдегида **5** или **6** (1 ммоль), амина **20a-f** (1.33 ммоль) и элементарной серы **3** (1.33 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) нагревали с обратным холодильником до завершения реакции (контроль при помощи ТСХ). После охлаждения, реакционную массу выливали в 5 мл ледяной воды при интенсивном перемешивании. Затвердевший после растирания осадок фильтровали, промывали водой и перекристаллизовывали из 75% этанола. Не затвердевающие тиокарбоксамиды **21e**, **22g,h** обрабатывали двукратным избытком горячей 2М соляной кислоты, фильтровали и перекристаллизовывали из этанола.

Общая методика синтеза дитиол-1-тионов 23 a-d.

Смесь гидрохинолинкарбальдегида **5** (1 ммоль), соответствующего амина (1.33 ммоль) и серы (7.33 ммоль) в 2 мл ДМФА кипятили до завершения реакции (контроль – ТСХ, гексан-этилацетат 7:3). На следующий день в реакционную массу добавляли 5 мл 2-пропанола для осаждения продукта. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали холодным 2-пропанолом и холодной водой.

1,2,2,4-Тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбонитрил 24.

1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегид **5a** (2.0 г, 9.28 ммоль) вносили в колбу, содержащую раствор гидрохлорида гидроксиламина (0.65 г, 9.28 ммоль) в 2 мл пиридина при непрерывном перемешивании. После 5 минут перемешивания на магнитной мешалке добавляли 10 мл толуола и кипятили смесь с обратным холодильником и насадкой Дина-Старка. По завершении процесса (ТСХ, гексан/этилацетат 8:2) реакционную массу охлаждали, отфильтровывали от осадка гидрохлорида пиридина, фильтрат промывали дистиллированной водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и удаляли толуол на роторном испарителе. Продукт перекристаллизовывали из водного ацетонитрила.

1-Бензил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбонитрил 25.

А. Гидрохинолинкарбальдегид **6b** (5 ммоль) обрабатывали иодом (5.5 ммоль) в смеси водного раствора аммиака (25%, 30 мл) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре в течение 8 часов. В ходе реакции раствор постепенно обесцвечивался по мере расходования иода. К реакционной массе прикапывали водный раствор H_2O_2 (35%, 3 мл), перемешивали в течение 4 часов и экстрагировали хлористым метиленом. Органическую фазу промывали водой, высушивали и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из водного ацетонитрила.

Б. Гидрохинолинкарбальдегид **6b** (5 ммоль) обрабатывали иодом (5.5 ммоль) в смеси водного раствора аммиака (25%, 30 мл) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре в течение 8 часов. В ходе реакции раствор постепенно обесцвечивался по мере расходования иода. К реакционной массе прикапывали водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1М, 10 мл), перемешивали в течение 3 часов и экстрагировали хлористым метиленом. Органическую фазу промывали водой, высушивали и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из водного ацетонитрила.

Общая методика синтеза 2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-онов 26, 27.

К перемешиваемому раствору гиппуровой кислоты (3.4 ммоль), уксусного ангидрида (20 мл) и уксусной кислоты прикапывали раствор соответствующего гидрохинолинкарбальдегида **5** или **6** (3.4 ммоль) в 3 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов, выливали в измельченный лед и перемешивали в течение 30 минут. Продукт экстрагировали хлороформом, промывали, упаривали хлороформ на ротонном испарителе и перекристаллизовывали остаток из 2-пропанола.

Синтез (E)-7-[2,2,4-триметилгидрохинолин-6-илиденметил]триазоло (пиразоло)[1,5-a]пиримидин-6-илкарбоновых кислот 29a,b.

Смесь 2 ммоль 6-формилтетрагидрохинолина (**6a,b**), 2 ммоль 7-метилазолопиримидина **11** или **12**, 2.2 ммоль *трет*-бутилата калия и 20 мл метанола кипятили 6 часов, охлаждали и выливали в 100 мл 10 %-го раствора

уксусной кислоты. Выпавший осадок отфильтровали, промывали водой, и, после сушки, перекристаллизовывали из этанола.

Синтез (E)-4-(2,2,4-триметилгидрохиолин-6-ил)-3-бутен-2-онов 30a,b, 31.

К раствору 2 моль соответствующего N-алкилгидрохиолин-6-карбальдегида **5,6** в 15 мл ацетона медленно, при перемешивании добавляли раствор 1 г гидроксида калия в 20 мл воды. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси ацетон-вода (1:1).

Синтез 6-[бис(1,2,2,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хиолинил)метилен]-1,2,2,4-тетраметил-2,3,4,6-тетрагидрохиолина 32.

К раствору 9.20 ммоль 1,2,2,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина **2a** в 30 мл метанола прибавляли 4.60 ммоль 6-формил-1,2,2,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина **5a** и при перемешивании и температуре 30-40 °С медленно прикапывали 2 мл концентрированной HCl ($d = 1.14 \text{ г/см}^3$). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре до исчезновения исходного материала. Затем реакционную смесь растворяли в минимальном объеме смеси воды, концентрированных уксусной и соляной кислот (примерное их соотношение 10:10:1). Раствор охлаждали до 0°C и при перемешивании вносили небольшими порциями жидкую кашицу из 1.5 г PbO₂ и воды. Смесь энергично перемешивали в течение 6-8 ч, затем приливали раствор, содержащий 2 г Na₂SO₄ в 5 мл воды. После отстаивания отфильтровывали осадок PbSO₄. К фильтрату прибавляли раствор 1.5 г ZnCl₂ в минимальном количестве воды и затем насыщенный раствор NaCl до полного выпадения двойной соли красителя, который отфильтровывали и промывали небольшим объемом воды. Высушенный краситель растворяли в хлороформе, неорганические примеси отфильтровывали. Растворитель

отгоняли при пониженном давлении. Выделившуюся в результате этого соль красителя собирали и сушили в вакуумном шкафу.

Выход: 0.75 г (28%), т.пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д., δ , $J/\text{Гц}$): 1.07-1.22 (м, 27H, 9CH₃); 1.33-1.40 (м, 3H, 3CH_{2A}); 1.76 (дд, $J=8.25$, $J=4.70$, 3H, 3CH_{2B}); 2.65-2.75 (м, 12H, 3^x(N-CH₃+CH)); 6.41 (д, $J=8.47$, 3H, аром.); 6.70-6.90 (м, 6H, аром.). Масс-спектр, m/z : 577.83 [M+H]⁺. Найдено (%): C, 83.30; H, 9.45; N, 7.31; C₄₀H₅₄N₃. Вычислено (%): C, 83.28; H, 9.44; N, 7.28.

Синтез метил 2-(5,7,7,8-тетраметил-2-оксо-7,8-дигидрофуоро[3,2-g]хинолин-3(2H)-илиден)ацетата 33.

К перемешиваемому раствору 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида **5e** (5 ммоль) и диметилацетилендикарбоксилата (5 ммоль) в мл смеси безводных ТГФ/ДМФА (4:1) прикапывали при комнатной температуре пиридин (0.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем кипятили до завершения реакции. Растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь н-гексан/этилацетат (4:1).

Общая методика синтеза 6,8,8,9-тетраметил-8,9-дигидропирано[3,2-g]хинолин-2-онов 35, 37 и 38.

Смесь 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида **5e** (8.65 ммоль), соответствующего метиленактивного соединения (8.64 ммоль, 25.95 ммоль в случае синтеза **38**) и несколько капель пиперидина в 10 мл этанола кипятили до окончания реакции, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 5 мл охлажденной воды. Образующийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что формилирование 7(8)-R-N-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолинов приводит к 7(8)-R-N-алкил-6-формил-2,2,4-триметилгидрохинолинам, а реакция 6-метил(6-алкокси) замещенных N-метил-2,2,4-триметилгидрохинолинов с реагентом Вильсмейера-Хаака дает N-метил-8-формил-6-R-2,2,4-триметилгидрохинолины.
2. Разработан способ получения ранее неизвестных 6-метил-2-оксо-4-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-этилкарбоксилата и 6-(6(7)-R-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилов на основе трёхкомпонентной конденсации 6(7)-R-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6(8)-карбальдегидов, этилового эфира ацетоуксусной кислоты (этилцианоацетата) с мочевиной (тиомочевиной), соответственно.
3. Установлено, что взаимодействие N-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов, циклических вторичных аминов и элементарной серы (1.33 эквивалент) происходит исключительно по Вильгеродту-Киндлеру и приводит к образованию ранее неописанных N-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-илтиокарбоксамидов. Использование избыточного количества серы (7.33 эквивалент) приводит к образованию 5-R-8-(карбонотиоил)-4,5-дигидро-4,4-диметил-1*H*-[1,2]дитиол[3,4-*c*] хинолин-1-тионов и тиоамидной группы для N-алкил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидов.
4. Найдено, что конденсация N-алкил-1,2,3,4-тетрагидрогидрохинолин-6-карбальдегидов с 7-метил-6-карбозтокситриазоло(пиразоло)[1,5-*a*]пиримидинами приводит к образованию 7-[2,2,4-триметилгидрохинолин-6-илиденметил]триазоло(пиразоло)[1,5-*a*]пиримидин-6-илкарбоновым кислотам.
5. Установлено, что при взаимодействии 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолина с диметилацетлендикарбоксилатом (ДМАД) образуется

новая конденсированная пентациклическая система: метил 2-(5,7,7,8-тетраметил-2-оксо-7,8-дигидрофуоро[3,2-*g*]хинолин-3(2*H*)-илиден)ацетат.

б. Разработан подход к синтезу ранее неизвестных 3-*R*-6,8,8,9-тетраметил-8,9-дигидро-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов на основе 7-гидрокси-6-формил-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолина и метиленактивных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Katritzky A.R. Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines / A.R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal // *Tetrahedron*. - 1996. - V. 52. - P. 15031-15070.
2. Медведева С.М., Шихалиев Х.С. "Новые аннелированные гетероциклические системы на основе 2,2,4-триметилгидрохинолинов" в Кн. «Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Хинолины: химия и биологическая активность» под ред. Карцева В.Г. М.: ICSPF PRESS. 2007. Т. 6. С. 167-194.
3. Шмырева Ж. В. 2,2,4-Триметил-гидрохинолины / Ж.В. Шмырева. – Воронеж : Изд-во Воронеж. ун-та, 2000. с– 124.
4. Bunce R. A., Schammerhorn J. E., Slaughter L. G. M. (\pm)-2, 3-Dialkyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline-3-carboxylic esters by a tandem reduction-reductive amination reaction / R.A. Bunce, J. E. Schammerhorn, G. M. Slaughter // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 2007. – Т. 44. – №. 5. – С. 1051-1057.
5. Bunce R. A., Nago T., Sonobe N. (\pm)-2-Alkyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline-3-carboxylic esters by a catalyst and pressure dependent tandem reduction-reductive amination reaction / R. A. Bunce, T. Nago, N. Sonobe // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 2007. – Т. 44. – №. 5. – С. 1059-1064.
6. Uchikawa W., Matsuno C., Okamoto S. Formation of azatitanacyclopentanes from ene-imines and a Ti (O-i-Pr) $4/2i$ -PrMgX reagent and their synthetic reactions / W. Uchikawa, C. Matsuno, S. Okamoto // *Tetrahedron letters*. – 2004. – Т. 45. – №. 49. – С. 9037-9040.
7. Snider B. B., Ahn Y., Foxman B. M. Synthesis of the tricyclic triamine core of martinelline and martinellic acid / B. B. Snider, Y. Ahn, B. M. Foxman // *Tetrahedron letters*. – 1999. – Т. 40. – №. 17. – С. 3339-3342.
8. Snider B. B., Ahn Y., O'Hare S. M. Total synthesis of (\pm)-martinellic acid / B. B. Snider, Y. Ahn, S. M. O'Hare // *Organic letters*. – 2001. – Т. 3. – №. 26. – С. 4217-4220.

9. One-pot construction of isoindolo [2, 1-a] quinoline system / S. Khadem [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – T. 50. – №. 48. – C. 6661-6664.
10. Bunce R. A., Herron D. M., Ackerman M. L. Aryl-fused nitrogen heterocycles by a tandem reduction-Michael addition reaction / R. A. Bunce, D. M. Herron, M. L. Ackerman // *The Journal of organic chemistry*. – 2000. – T. 65. – №. 9. – C. 2847-2850.
11. Bunce R. A., Nammalwar B., Slaughter L. G. M. Divergent Reactivity in Tandem Reduction-Michael Ring Closures of Five- and Six-Membered Cyclic Enones / R. A. Bunce, B. Nammalwar, L. G. M. Slaughter // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2009. – T. 46. – №. 5. – C. 854.
12. Jayagobi M., Poornachandran M., Raghunathan R. A novel heterotricyclic assembly through intramolecular imino Diels–Alder reaction: synthesis of pyrrolo [3, 4-b] quinolones / M. Jayagobi, M. Poornachandran, R. Raghunathan // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – T. 50. – №. 6. – C. 648-650.
13. Synthesis and antibacterial property of quinolines with potent DNA gyrase activity / E. Ramesh [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2009. – T. 17. – №. 2. – C. 660-666.
14. Synthesis of new cis-fused tetrahydrochromeno [4, 3-b] quinolines and their antiproliferative activity studies against MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cell lines / K. Nagaiah [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2010. – T. 20. – №. 11. – C. 3259-3264.
15. In vivo effects of a GPR30 antagonist / M. K. Dennis [et al.] // *Nature chemical biology*. – 2009. – T. 5. – №. 6. – C. 421-427.
16. Highly efficient synthesis and characterization of the GPR30-selective agonist G-1 and related tetrahydroquinoline analogs / R. Burai [et al.] // *Organic & biomolecular chemistry*. – 2010. – T. 8. – №. 9. – C. 2252-2259.
17. Synthesis and characterization of iodinated tetrahydroquinolines targeting the G protein-coupled estrogen receptor GPR30 / C. Ramesh [et al.] // *Journal of medicinal chemistry*. – 2009. – T. 53. – №. 3. – C. 1004-1014.

18. Intramolecular arylation reactions of alkenes: A flexible approach to chromans and tetrahydroquinoline derivatives / J. Barluenga [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2004. – T. 126. – №. 11. – C. 3416-3417.
19. One-step synthesis of the tricyclic core of martinellie acid from 2-(cyanomethyl)-3-oxo-N-arylbutanamides / Z. Zhang [et al.] // *The Journal of organic chemistry*. – 2007. – T. 72. – №. 25. – C. 9808-9810.
20. Environmentally friendly organic synthesis using bismuth compounds. Bismuth (III) bromide catalyzed synthesis of substituted tetrahydroquinoline derivatives / J. L. Rogers [et al.] // *Catalysis Communications*. – 2009. – T. 10. – №. 5. – C. 625-626.
21. Dobbelaar P. H., Marzabadi C. H. Facile one-pot method for the synthesis of novel glycosylidene-based quinolones / P. H. Dobbelaar, C. H. Marzabadi // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – T. 51. – №. 1. – C. 201-204.
22. Isambert N., Lavilla R. Heterocycles as key substrates in multicomponent reactions: the fast lane towards molecular complexity / N. Isambert, R. Lavilla // *Chemistry-A European Journal*. – 2008. – T. 14. – №. 28. – C. 8444-8454.
23. Maiti S., Sridharan V., Menéndez J. C. Synthesis of a library of 5, 6-unsubstituted 1, 4-dihydropyridines based on a one-pot 4CR/elimination process and their application to the generation of structurally diverse fused nitrogen heterocycles / S. Maiti, V. Sridharan, J. C. Menéndez // *Journal of combinatorial chemistry*. – 2010. – T. 12. – №. 5. – C. 713-722.
24. Sridharan V., Maiti S., Menendez J. C. A Very Efficient Cerium (IV) Ammonium Nitrate Catalyzed, Four-Component Synthesis of Tetrahydropyridines and Its Application in the Concise Generation of Functionalized Homoquinolizine Frameworks / V. Sridharan, S. Maiti, J. C. Menendez // *Chemistry-A European Journal*. – 2009. – T. 15. – №. 18. – C. 4565-4572.

25. Sridharan V., Maiti S., Menéndez J. C. Efficient Generation of Highly Functionalized Fused Oxazepine Frameworks Based on a CAN-Catalyzed Four-Component Tetrahydropyridine Synthesis/Ring-Closing Metathesis Sequence / V. Sridharan, S. Maiti, J. C. Menéndez // *The Journal of organic chemistry*. – 2009. – Т. 74. – №. 24. – С. 9365-9371.
26. Maiti S., Menendez J. C. A mild protocol for the efficient synthesis of 5, 6-unsubstituted 1, 4-dihydropyridines / S. Maiti, J. C. Menendez // *Synlett*. – 2009. – №. 14. – С. 2249-2252.
27. Three component synthesis of oxa-bridged tetracyclic tetrahydroquinolines / E. González-Zamora [et al.] // *Chemical Communications*. – 2001. – №. 17. – С. 1684-1685.
28. Petit M., Geib S. J., Curran D. P. Asymmetric reactions of axially chiral amides: use of removable ortho-substituents in radical cyclizations of o-iodoacrylanilides and N-allyl-N-o-iodoacrylamides / M. Petit, S. J. Geib, D. P. Curran // *Tetrahedron*. – 2004. – Т. 60. – №. 35. – С. 7543-7552.
29. Лещева Е.В. Новые конденсированные гетероциклические системы на основе 2,2,4-триметилгидрохинолинов: дисс. канд. хим. наук / Е. В. Лещева; Воронеж. гос. ун-т, 2004. – 194 с.
30. Шихалиев Х.С., Лещева Е.В., Соловьев А.С. Тез. 2-ой регион. науч. конф. по органической химии “Органическая химия на пороге третьего тысячелетия – итоги и перспективы”. - Липецк, 2000. - с. 67.
31. Murońi D., Saba A. Quinoline beta-lactams by Rh (II)-catalyzed highly stereoselective intramolecular carbene insertion into a carbon-hydrogen bond / D. Murońi , A. Saba // *Arkivoc*. – 2005. – Т. 13. – С. 1-7.
32. Gois P. M. P., Candeias N. R., Afonso C. A. M. Preparation of enantioselective enriched α -(dialkoxyphosphoryl) lactams via intramolecular C H insertion with chiral dirhodium (II) catalysts / P. M. P. Gois, N. R. Candeias, C. A. M. Afonso // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2005. – Т. 227. – №. 1. – С. 17-24.

33. Ueda S., Okada T., Nagasawa H. Oxindole synthesis by palladium-catalysed aromatic C–H alkenylation / S. Ueda , T. Okada , H. Nagasawa // Chem. Commun. – 2010. – T. 46. – №. 14. – C. 2462-2464.
34. Jia Y. X., Kündig E. P. Oxindole Synthesis by Direct Coupling of C sp² H and C sp³ H Centers / Y. X. Jia, E. P. Kündig //Angewandte Chemie. – 2009. – T. 121. – №. 9. – C. 1664-1667.
35. A simple synthesis of spiro-C₆-annulated hydrocyclopenta [g] indole derivatives / V. Kouznetsov [et al.] // Tetrahedron letters. – 2002. – T. 43. – №. 26. – C. 4707-4709.
36. Shikhaliev K. S., Leshcheva E. V., Solov'ev A. S. 2, 2, 4-Trimethylhydroquinolines in the Bischler-Melau reaction / K. S. Shikhaliev, E. V. Leshcheva, A. S. Solov'ev // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2003. – T. 39. – №. 3. – C. 335-339.
37. Design, synthesis and melatonergic activity of new unsubstituted and β, β'-difunctionalised 2, 3-dihydro-1H-pyrrolo [3, 2, 1-ij] quinolin-6-alkanamides / A. Tsotinis [et al.] //European journal of medicinal chemistry. – 2007. – T. 42. – №. 7. – C. 1004-1013.
38. Synthesis, structure-activity relationships, and pharmacological evaluation of pyrrolo [3, 2, 1-ij] quinoline derivatives: potent histamine and platelet activating factor antagonism and 5-lipoxygenase inhibitory properties. Potential therapeutic application in asthma / D. Paris [et al.] //Journal of medicinal chemistry. – 1995. – T. 38. – №. 4. – C. 669-685.
39. Pyrrolo [3, 2, 1-ij] quinoline derivatives, a 5-HT_{2c} receptor agonist with selectivity over the 5-HT_{2a} receptor: potential therapeutic applications for epilepsy and obesity / M. Isaac [et al.] // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2000. – T. 10. – №. 9. – C. 919-921.
40. Lebreux F., Quiclet-Sire B., Zard S. Z. Radical arylaminomethylation of unactivated alkenes F. Lebreux, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard // Organic letters. – 2009. – T. 11. – №. 13. – C. 2844-2847.

41. Yi C. S., Yun S. Y., Guzei I. A. Catalytic synthesis of tricyclic quinoline derivatives from the regioselective hydroamination and CH bond activation reaction of benzocyclic amines and alkynes / C. S. Yi , S. Y. Yun , I. A. Guzei // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – T. 127. – №. 16. – C. 5782-5783.
42. Highly enantioselective relay catalysis in the three-component reaction for direct construction of structurally complex heterocycles / C. Wang [et al.] // *Organic letters*. – 2010. – T. 12. – №. 10. – C. 2266-2269.
43. Studies directed to the synthesis of new C-5 spiroannulated julolidines / A. Palma [et al.] // *Tetrahedron*. – 2002. – T. 58. – №. 43. – C. 8719-8727.
44. Chemistry of N-functionalized spirodihydroquinolines. Unusual access to the 3-methyl-4-(2-oxo-pyrrolidinyl-1) spiro [indane-1, 1'-cyclohexanes] from 1-(3-cyanopropyl)-3, 4-dihydrospiro [quinoline-2, 1'-cyclohexanes] / V. Kouznetsov [et al.] // *Tetrahedron*. – 2003. – T. 59. – №. 3. – C. 419-425.
45. Unexpected and novel synthesis of spirojulolidines via intramolecular cyclization of N-carbethoxymethyl spirotetrahydroquinolines catalyzed by PPA / A. Palma [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – T. 42. – №. 36. – C. 6247-6249.
46. Majumdar K. C., Taher A., Debnath P. Palladium-Catalyzed Intramolecular Biaryl Coupling: A Highly Efficient Avenue for Benzannulated Pyranoquinolines and Julolidine Derivatives / K. C. Majumdar, A. Taher, P. Debnath // *Synthesis*. – 2009. – T. 2009. – №. 05. – C. 793-800.
47. Development of a practical synthesis of sumanirole / P. G. M. Wuts [et al.] // *Pure and applied chemistry*. – 2002. – T. 74. – №. 8. – C. 1359-1368.
48. Nekipelova T. D. Mechanism of the photoinduced addition of methanol to the double bond of 2, 2, 4, 6-tetramethyl- and 1, 2, 2, 4, 6-pentamethyl-1, 2-dihydroquinolines / T. D. Nekipelova // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2002. – T. 1. – №. 3. – C. 204-210.

49. Design and synthesis of a tetracyclic pyrimidine-fused benzodiazepine library / L. Zheng [et al.] // *Journal of combinatorial chemistry*. – 2006. – T. 8. – №. 3. – C. 381-387.
50. Pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines: Novel Synthesis via Annulation of 2-Alkylquinoxalines / S. Ammermann [et al.] // *Organic letters*. – 2012. – T. 14. – №. 19. – C. 5090-5093.
51. Synthesis of Functionalized Indolizines via Copper-Catalyzed Annulation of 2-Alkylazaarenes with alpha, beta-Unsaturated Carboxylic Acids / Y. Yuzhu [et al.] // *Org. Lett.* – 2012. - № 14. – P. 957-959.
52. Lianhai L., Waepiril Kimberly Ch. One-pot multistep synthesis of 3-aminoindolizine derivatives / L. Lianhai, Ch. Waepiril Kimberly // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol.52, № 12. – P. 1392-1394.
53. Synthesis of pyrido [1, 2-a] indole malonates and amines through aryne annulation / D. C. Rogness [et al.] // *The Journal of organic chemistry*. – 2012. – T. 77. – №. 6. – C. 2743-2755.
54. Cao J., Huang X. Facile Synthesis of Tetrahydro-1 H-isoindolones via a Sequential Three-Component Copper-Catalyzed Coupling/Propargyl-Allenyl Isomerization/[4+ 2] Cyclization Reaction / J. Cao, X. Huang // *Organic letters*. – 2010. – T. 12. – №. 21. – C. 5048-5051.
55. One-pot multicomponent synthesis of polysubstituted indolizines / Z. Mao [et al.] // *Tetrahedron*. – 2012. – T. 68. – №. 1. – C. 85-91.
56. Pyridine Core Activation via 1, 5-Electrocyclization of Vinyl Pyridinium Ylides Generated from Bromo Isomerized Morita– Baylis– Hillman Adduct of Isatin and Pyridine: Synthesis of 3-Spirodihydroindolizine Oxindoles / B. Viswambharan [et al.] // *Organic letters*. – 2010. – T. 12. – №. 9. – C. 2108-2111.
57. Chernyak D., Gevorgyan V. Palladium-catalyzed intramolecular carbopalladation/cyclization cascade: Access to polycyclic N-fused heterocycles / D. Chernyak, V. Gevorgyan // *Organic letters*. – 2010. – T. 12. – №. 23. – C. 5558-5560.

58. A facile synthesis of novel 1, 4-benzoxazepin-2-one derivatives / F. Khaleghi [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – T. 52. – №. 52. – C. 7182-7184.
59. C– H Bond Functionalization in the Synthesis of Fused 1, 2, 3-Triazoles / J. Pantelev [et al.] // *Organic letters*. – 2010. – T. 12. – №. 22. – C. 5092-5095.
60. Pumphrey A., Dong H., Driver T. Rh{II}[2]-Catalyzed Synthesis of alpha-, beta-, or sigma-Carbolines from Aryl Azides / A. Pumphrey, H. Dong, T. Driver // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 2012. – Vol.51, № 24. – P. 5920-5923.
61. Parvatkar P. T., Tilve S. G. An efficient synthesis of indoloquinoline alkaloid—neocryptolepine (cryptotackieine) . P. T. Parvatkar, S. G. Tilve // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – T. 52. – №. 49. – C. 6594-6596.
62. Highly efficient one-pot synthesis of D-ring chloro-substituted neocryptolepines via a condensation—Pd-catalyzed intramolecular direct arylation strategy / S. Hostyn [et al.] // *Tetrahedron*. – 2011. – T. 67. – №. 3. – C. 655-659.
63. Unexpected 5, 6, 7, 8, 9, 10-Hexahydro-6, 6-pentamethylenephenanthridines and 2, 3, 4, 5-Tetrahydro-4, 4-tetramethylene-1 H-cyclopenta [c] quinolines from Skraup–Doebner–Von Miller Quinoline Synthesis and Their Implications for the Mechanism of That Reaction / J. Fotie [et al.] // *The Journal of organic chemistry*. – 2012. – T. 77. – №. 6. – C. 2784-2790.
64. Copper-Catalyzed Tandem Reaction of Isocyanides with N-(2-Haloaryl) propiolamides for the Synthesis of Pyrrolo [3, 2-c] quinolin-4-ones / F. Zhou [et al.] // *The Journal of organic chemistry*. – 2011. – T. 76. – №. 13. – C. 5346-5353.
65. Reaction of 1-substituted 3-aminoquinolinediones with isocyanic and isothiocyanic acid / V. Mrkvicka [et al.] // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol.67, № 13. – P. 2407-2413.

66. Cai Q., Yan J., Ding K. A. CuAAC/Ullmann C–C Coupling Tandem Reaction: Copper-Catalyzed Reactions of Organic Azides with N-(2-Iodoaryl) propiolamides or 2-Iodo-N-(prop-2-ynyl) benzenamines / Q. Cai, J. Yan, K. A. Ding // *Organic letters*. – 2012. – T. 14. – №. 13. – C. 3332-3335.
67. I-MCR-Ullmann cascade toward furo [2, 3-b] indole scaffold / X. Zhu [et al.] // *Tetrahedron*. – 2011. – T. 67. – №. 34. – C. 6375-6381.
68. Synthesis of C3-nitroalkylated-4-hydroxycoumarin and hydroxyiminodihydrofuroquinolinone derivatives via the Michael addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to beta-nitrostyrenes / B. Deepak Kumar [et al.] // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67, № 16. – P. 2870-2877.
69. KO, t-Bu Mediated Synthesis of Phenanthridinones and Dibenzoazepinones / B. S. Bhakuni [et al.] // *Organic letters*. – 2012. – T. 14. – №. 11. – C. 2838-2841.
70. An efficient synthesis of pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-spiroindolinones by a three-component reaction of 5-aminopyrazoles, isatin, and cyclic beta-diketones / J. Quiroga [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2011. - Vol. 52, № 21. – P. 2664-2666.
71. Lei M., Ma L., Hu L. A green, efficient, and rapid procedure for the synthesis of 2-amino-3-cyano-1, 4, 5, 6-tetrahydropyrano [3, 2-c] quinolin-5-one derivatives catalyzed by ammonium acetate / M. Lei, L. Ma, L. Hu // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – T. 52. – №. 20. – C. 2597-2600.
72. Efficient atom economical one-pot multicomponent synthesis of densely functionalized 4H-chromene derivatives / M. Boominathan [et al.] // *Tetrahedron*. – 2011. – T. 67. – №. 33. – C. 6057-6064.
73. Palladium-catalyzed regioselective oxidative amination of alkenes: an efficient route to the synthesis of pyrrolocoumarin and pyrroloquinolone derivatives / K. C. Majumdar [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – T. 51. – №. 29. – C. 3807-3810.

74. Majumdar K. C., Hazra S., Roy B. Gold-catalyzed heteroannulation and allyl migration: synthesis of highly functionalized indole derivatives / K. C. Majumdar, S. Hazra, B. Roy // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – T. 52. – №. 50. – C. 6697-6701.
75. Regioselective synthesis of pyridoquinolones and pyridocoumarins via molecular iodine-mediated 6-endo-dig electrophilic cyclization / K. C. Majumdar [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – T. 52. – №. 3. – C. 411-414.
76. Broensted acid (HNO₃)-catalyzed tandem reaction of alpha-ketoesters and arylamines: efficient synthesis of 1,2-dihydroquinoline derivatives / X. Hu [et al.] // *Tetrahedron Lett.* - 2011. - Vol. 52, № 22. – P. 2903-2905.
77. Alpha-Dimethylaminomethylenation-induced Houben-Hoesch-type cyclization of cyanoacetanilides: a practical synthesis of 3-formyl-4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones / Y. Kobayashi [et al.] // *Tetrahedron Lett.* - 2011. - Vol. 67, № 19. – P. 3457-3463.
78. H-Bond-Assisted Intramolecular Nucleophilic Displacement of the 1-NMe[2] Group in 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalenes as a Route to Multinuclear Heterocyclic Compounds and Strained Naphthalene Derivatives / M. A. Povalyakhina [et al.] // *J. Org. Chem.* - 2011. - Vol. 76, № 17. – P. 7157-7166.
79. Dearomatization of Fused Arenes Using Platinum-Catalyzed Intramolecular Formation of Two C-C Bonds / T. Shibuya [et al.] // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* - 2012. - Vol. 51, № 25. – P. 6219-6222.
80. Efficient synthesis of 5, 6-dihydro-8H-[1, 2, 4] thiadiazino [6, 5, 4-de] phenanthridine 4, 4-dioxide and 5, 6-dihydro-8H-[1, 2, 4]-thiadiazino [6, 5, 4-ij] thieno [2, 3-c] quinoline 4, 4-dioxide / U. M. Battisti [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – T. 53. – №. 9. – C. 1122-1125.
81. Synthesis of polycyclic fused 2-quinolones in aqueous micellar system / S. Naskar [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – T. 51. – №. 10. – C. 1437-1440.

82. Tolkunov S. V., Khyzhan A. I., Dulenko V. I. Anomalous Beckmann Reaction of 4-Aryl-2, 7, 7-trimethyl-5-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahydroquinoline Oximes in Polyphosphoric Acid. 1. New Synthesis of 1-Ethoxycarbonyl-2, 5, 5-trimethyl-5, 6-dihydro-4H-pyrido [2, 3, 4-k, 1] acridines / S. V. Tolkunov, A. I. Khyzhan, V. I. Dulenko // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2003. – Т. 39. – №. 12. – С. 1627-1632.
83. Медведева С.М. Алкил(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)ацетаты и алкил(3-оксопиперазин-2-илиден)ацетаты в некоторых реакциях гетероциклизации. / С.М. Медведева [и др.] // *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты*. — Москва, 2014. — Т. 1. - С. 302-307.
84. Синтезы органических препаратов / М.; Изд.ин. лит;. 1953. - Т.4. - С.194.
85. Шихалиев Х.С. “Синтезы на основе 2,2,4-триметилзамещенных гидрохинолинов” : Дис. к-та хим. наук. – Воронеж, 1989 г. – С. 133.
86. Rajput A.P. Review article on Vilsmeier-Haack reaction / A.P. Rajput, P.D. Girase // *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* – 2013. – V. 3, No. 1. – P. 25-43.
87. Синтез 6-арил-1,6-дигидродипиразоло[3,4-*b* :4,3-*c*]пиридинов / М.В. Вовк [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 2004. – № 11. – С. 1717 – 1722.
88. Реакции 2-метил-5,7-дифенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина / В.В. Липсон [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 2005. – № 4. – С. 577 – 581.
89. Chen R. Effect of Tetrahydroquinoline Dyes Structure on the Performance of Organic Dye-Sensitized Solar Cells / R. Chen [et al.] // *Chem. Mater.* – 2007. – V. 19, No. 16. – P. 4007-4015.
90. Qu S. New Diketopyrrolopyrrole (DPP) Dyes for Efficient Dye-Sensitized Solar Cells / S. Qu [et al.] // *J. Phys. Chem. C*. – 2010. - V. 114, No. 2. – P. 1343-1349.

91. Engineering of highly efficient tetrahydroquinoline sensitizers for dye-sensitized solar cells / Y. Hao [et al.] // *Tetrahedron*. – 2012. V. 68, Iss. 2. – P. 552-558.
92. Cheng M. Co-sensitization of Organic Dyes for Efficient Dye-Sensitized Solar Cells / M. Cheng [et al.] // *ChemSusChem*. – 2013. – V. 6, No. 1. – P. 70-77.
93. Шихалиев Х.С., Шмырева Ж.В. N-Алкилирование 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов и его некоторых димерных аналогов. // *Химия гетероцикл. соедин.* 1988.- № 8.- С. 1091-1093.
94. Крысин М.Ю. 6-(1,3-Диоксоинданил-2-иденметил)-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидрохинолины / М.Ю. Крысин [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 2001. – № 2. – С. 253 – 255.
95. Multiple fluorescence Δ CIE and Δ RGB codes for sensing volatile organic compounds with a wide range of responses / K. Tian [et al.] // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47, Iss.36. - P. 10052–10054.
96. The influence of tetrahydroquinoline rings in dicyanomethylenedihydrofuran (DCDHF) single-molecule fluorophores / H. Wang [et al.] // *Tetrahedron* – 2007. – V. 63, Iss. 1. – P. 103-114.
97. Reid C.S. Synthesis and antitrypanosomal evaluation of derivatives of *N*-benzyl-1,2-dihydroquinolin-6-ols: Effect of core substitutions and salt formation / C.S. Reid [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19, Iss. 1. – P. 513-523.
98. Kölmel D.K. Rhodamine F: a novel class of fluorous ponytailed dyes for bioconjugation / D.K. Kölmel [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. - V.11. – P. 3954-3962.
99. Иванов Ю.А. Синтез окси-, ацило-, оксо-, N-окисей оксо- и морфолиллоксопроизводных гидрированных хинолинов и изучение их радикальных аналогов методом ЭПР / Ю.А. Иванов [и др.] // *Изв. АН СССР, Сер. хим.* – 1979. – Т. 8 – С. 1800-1807.

100. Synthesis and structure-activity relationship of 2-thiopyrimidine-4-one analogues as antimicrobial and anticancer agents / S. Prachayasittikul [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46, Iss. 2. – P. 738–742.
101. Alkyl-2-[(aryl and alkyloxycarbonylmethyl)thio]-6-(1-naphthylmethyl)pyrimidin-4(3*H*)-ones as a unique HIV reverse transcriptase inhibitors of S-DABO series / Y.P. He [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14, Iss. 12. – P. 3173–3176.
102. Synthesis and biological evaluation of novel dihydro-aryl/alkylsulfanylhexahydro-oxopyrimidines (S-DACOs) as high active anti-HIV agents / Y.P. He [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21, Iss. 2. – P. 694–697.
103. Azza T.T. Synthesis and Bioactivity Evaluation of New 6-Aryl-5-cyano Thiouracils as Potential Antimicrobial and Anticancer Agents/ T. T. Azza, M. A.-S. Sahar // *Molecules.* – 2012 - V. 17, Iss. 8. - P. 9868-9886.
104. Вдовина С.В. Новые возможности классической реакции Биджинелли / С.В. Вдовина, В.А. Мамедов // *Успехи химии.* – 2008. – Т. 77, № 12. – С. 1091-1127.
105. An efficient, high yield protocol for the one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones catalyzed by iodine/ S. B. Rajesh [et al.]// *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45, Iss. 49. - P. 9111-9113.
106. Singh K. A Synthetic Entry into Fused Pyran Derivatives through Carbon Transfer Reactions of 1,3-Oxazinanes and Oxazolidines with Carbon Nucleophiles / K. Singh, J. Singh, H. Singh // *Tetrahedron.* – 1996. - V. 52, Iss. 45. - P. 14273–14280.
107. A convenient synthesis of 2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-5-oxo- 4-aryl-7,7-dimethyl-4*H*-benzo-*[b]*-pyran-3-carbonitrile under microwave irradiation / Sh.-J. Tu [et al.] // *Synth. Commun.* – 2002. – V. 32, Iss. 14. - P. 2137–2141.
108. On the cyclization to the elusive amino-4*H*-pyran ring some new facts / N. Martin-Leon [et al.] // *Liebigs Ann. Chem.* – 1990. – Iss. 1. - P. 101-104.

109. El- Rahman N.M.A. Simplified Approach to the Uncatalyzed Knoevenagel Condensation and Michael Addition Reactions in Water using Microwave Irradiation / N.M.A. El- Rahman, A.A. El-Kateb, M.F. Mady // *Synth. Commun.* – 2007. - V. 37, Iss. 22. - P. 3961-3970.
110. Cerium(III) Chloride-Catalyzed One-Pot Synthesis of Tetrahydrobenzo[*b*]pyrans / G. Sabitha [et al. // *Synth. Commun.* – 2009. – V. 39, Iss. 3. – P. 433-442.
111. Липсон В.В. Циклоконденсация 2-аминобензимидазола с димедоном и его арилиденowymi производными / В.В. Липсон [и др.] // *Химия гетероциклических соединений.* – 2003. – № 8. – С. 1194 – 1201.
112. Microwave assisted synthesis of triazoloquinazolinones and benzimidazoquinazolinones / A.-F. E. Mourad [et al.] // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2007. – V. 3. - No. 11.
113. Heravi M.M. Sulfamic Acid–Catalyzed, Three-Component, One-Pot Synthesis of [1,2,4]Triazolo/Benzimidazolo Quinazolinone Derivatives / M.M. Heravi, F. Derikvand, L. Ranjbar // *Synth. Commun.* – 2010. – V. 40, Iss. 5. – P. 677-685.
114. Krishnamurthy G. Microwave-assisted silica-promoted solvent-free synthesis of triazoloquinazolinone and benzimidazoquinazolinones / G. Krishnamurthy, K.V. Jagannath // *J. Chem. Sci.* - 2013. - V. 125, Iss. 4. - P. 807-811.
115. Shao Q. Green and High efficient Synthesis of Triaza-benzo[*b*]fluorene-6-one Derivatives in water under microwave Irradiation. / Q. Shao [et al.] // *J. Heterocyclic. Chem.* - 2008. V. 45, Iss. 2. - P.411-417.
116. Липсон В.В. Синтез частично гидрированных пиразоло[3,4-*b*]хинолинонов конденсацией 3-амино-5-метилпиразола с ароматическими альдегидами и димедоном / В.В. Липсон [и др.] // *Ж. Орг. Хим.* – 2006. – Т. 42., № 7. – С. 1034-1039.
117. Липсон В.В. Синтез частично гидрированных 1,2,4-триазолохиназолинов конденсацией 3,5-диамино-1,2,4-триазола с

- ароматическими альдегидами и димедоном / В.В. Липсон [и др.] // Ж. Орг. Хим. – 2005. – Т. 41., № 1. – С. 115-120.
118. Substituted 9-aryl-1,8-acridinedione derivatives and their effects on potassium channels / M.G. Gunduz [et al.] // Med. Chem. Res. - 2009. - V.18, Iss. 4. - P. 317-325.
119. Synthesis of acridinedione derivatives of laser dyes / P. Shanmugasundaram [et al.] // Heteroatom. Chem. - 1996. - V.7, Iss.1. - P.17-22.
120. Synthesis, characterization, and electrochemistry of some acridine-1,8-dione dye / N. Srividya [et al.] // J. Org. Chem. - 1996. - V.61, Iss. 15. - P.5083-5089.
121. Singh S.K. Eco-friendly and facile one-pot multi-component synthesis of acridinediones in water under microwave / S.K. Singh, K.N. Singh // J. Heterocyclic Chem. - 2011. - V.48, Iss.1. - P. 69-73.
122. An efficient synthesis of polyhydroacridine derivatives by the three-component reaction of aldehydes, amines and dimedone in ionic liquid / D.Q. Shi [et al.] // J Heterocyclic Chem. - 2008. - V.45, Iss.3. - P. 653-660.
123. Kumar D. Efficient, solvent-free, microwave-enhanced condensation of 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione with aldehydes and imines using LiBr as inexpensive, mild catalyst / D. Kumar, J.S. Sandhu // Synth. Commun. - 2010. - V.40, Iss. 4. - P. 510-517.
124. Venkatesan K. Proline-catalyzed simple and efficient synthesis of 1,8-dioxodecahydroacridines in aqueous ethanol medium / K. Venkatesan, S.S. Pujari, K.V. Srinivasan // Synth. Commun. - 2009. - V.39, Iss. 2. - P. 228-241.
125. Silica-bonded S-sulfonic acid as recyclable catalyst for the synthesis of 1,8-dioxodecahydroacridines and 1,8-dioxooctahydro-anthene / K. Niknam [et al.] // J. Heterocyclic Chem. - 2010. - V.47, Iss.2. - P. 292-300.
126. Kidwai M. Ceric ammonium nitrate (CAN) catalyzed synthesis of n-substituted decahydroacridine-1,8-diones in PEG / M. Kidwai, D. Bhatnagar // Tetrahedron Lett. 2010. - V.51, Iss. 20. - P. 2700-2703.

127. Shen Y.B. Solvent-free synthesis of xanthenediones and acridinediones / Y.B. Chen, G.W. Wang // ARKIVOC. - 2008. - Part. XVI. - P. 1-8.
128. Xia J.J. Synthesis of N-substituted acridine-diones and polyhydro-quinoline derivatives in refluxing water / J.J. Xia, K.H. Zhang // Molecules. - 2012. - V.17, Iss. 5. - P. 5339-5345.
129. Nandagopal S. Microwave assisted one pot synthesis of 9-aryl-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8(2*H*,5*H*)acridinedione / S. Nandagopal, G. Annie, P.T. Perumal // Indian J. Chem. B. - 2003. - V.42, No. 12. - P. 3145-3147.
130. Direct Catalytic Asymmetric Intramolecular Conjugate Addition of Thioamide to α,β -Unsaturated Esters / Y. Suzuki [et al.] // Chem. Eur. J. - 2011. - V.17, Iss. 43. - P.11998-12001.
131. Synthesis and QSAR studies of novel triazole compounds containing thioamide as potential anti-fungal agents / Q.-L. Wei [et al.] // Bioorg. Med. Chem. - 2006. - V.14, Iss. 21. - P.7146-7153.
132. Silica-supported fluoroboric acid ($\text{HBF}_4\text{-SiO}_2$) catalyzed highly productive synthesis of thiomorpholides as activators of l-asparaginase as well as the antioxidant agent / Bandgar B. P. [et al.] // Bioorg. Med. Chem. - 2010. - V.18, Iss. 10. - P. 3618-3624.
133. Native Chemical Ligation of Thioamide-Containing Peptides: Development and Application to the Synthesis of Labeled α -Synuclein for Misfolding Studies / S. Batjargal [et al.] // J. Am. Chem. Soc. - 2012. - V.134, Iss. 22. - P. 9172-9182.
134. Polymer of Intrinsic Microporosity Incorporating Thioamide Functionality: Preparation and Gas Transport Properties / C.R. Mason [et al.] // Macromolecules. - 2011. - V.44, Iss. 16. - P. 6471-6479.
135. Cao J.-L. Desymmetrization of meso-1,2-diols via the dynamic kinetic resolution of its monodichloroacetates / J.-L. Cao, J. Qu // J. Org. Chem. - 2010. - V.75, Iss. 11. - P. 3663-3670.

136. Brown E.V. The Willgerodt Reaction / E.V. Brown // *Synthesis*. – 1975. – Iss. 6. – P. 358-375.
137. Brown J.P. Reactions of 2,2-dialkyl-1,2-dihydroquinolines. Part IV. 4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-1*H*-1,2-dithiolo[3,4-*c*]quinoline-1-thiones / J. P. Brown // *J. Chem. Soc. C*. – 1968. – P. 1074-1075.
138. Rakitin O.A. Sulfur Monochloride in the Synthesis of Heterocyclic Compounds / O.A. Rakitin, L.S. Konstantinova // *Adv. Heterocyclic Chem.* – 2008. V.96. – P. 175-229.
139. Eftekhari-Sis B. Synthesis of α -Ketothioamides via Willgerodt–Kindler Reaction of Arylglyoxals with Amines and Sulfur under Solvent-Free Conditions / B. Eftekhari-Sis, S.V. Khajeh, O. Büyükgüngör // *Synlett*. – 2013. – V.24, Iss. 8. – P. 977-980.
140. Wang E.-C. A new one pot method for the conversion of aldehydes into nitriles using hydroxyamine and phthalic anhydride / E.-C. Wang, G.-J. Lin // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V.39, Iss. 23. – P. 4047-4050.
141. Kumar H.M.S. Efficient One-Pot Preparation of Nitriles from Aldehydes using *N*-Methyl-pyrrolidone / H.M.S. Kumar [et al.] // *Synthesis* – 1999. – Iss. 4. – P. 586-587.
142. Saednya A. One-flask conversion of aldehydes into nitriles / A. Saednya // *Synthesis* – 1982. – Iss.3. – P. 190-191.
143. Capdevielle P. Improved and Extended One-Step Conversion of Primary Amines into Nitriles by Copper-Catalyzed Oxidation / P. Capdevielle, A. Lavigne, M. Maumy // *Synthesis* – 1989. – Iss.6. – P. 451-452.
144. Menger F.M. Organic reactions catalyzed by copper-loaded polymers. Reactivity vs polymer structure / F.M. Menger, T. Tsuno // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. V. 111, Iss. 13. – P. 4903–4907.
145. Arora P.K. Copper-ammonia mediated oxidation of carbonyl compounds / P.K. Arora, Sayre L.M. // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – V.32, Iss. 8. – P. 1007-1010.

146. Talukdar S. Direct transformation of aldehydes to nitriles using iodine in ammonia water / S. Talukdar [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V.42, Iss. 6. – P. 1103-1105.
147. Shie J.-J. Direct conversion of aldehydes to amides, tetrazoles, and triazines in aqueous media by one-pot tandem reaction / J.-J. Shie, J.-M. Fang // *J. Org. Chem.* – 2003. – V.68, No.3. – P. 1158-1160.
148. Cooper A.J.L. Synthesis and Properties of the α -Keto Acids / A.J.L. Cooper, J.Z. Ginos, A. Meister // *Chem. Rev.* – 1983. – V.33, No.3. – P. 321-358.
149. Rao Y.Sh. Geometric Isomers of 2-Aryl(Aralkyl)-4-arylidene(alkylidene)-5(4*H*)-oxazolones / Y.Sh. Rao, R. Filler // *Synthesis.* – 1975. – Iss. 12. – P. 749-764.
150. Шихалиев Х.С., Шмырева Ж.В., Медведева С.М., Ермолова Г.И., Блохина М.А. Триарилметановые красители в ряду 2,2,4-триметилгидрохинолинов. // *Изв. вузов. Химия и хим.технология.* 1999 г.- Т. 42.- Вып. 4.- С.83-87.
151. Stoermer M.J. A Selective and Versatile Synthesis of Substituted Chromones via Addition of Phenols to Dimethyl Acetylenedicarboxylate / M.J. Stoermer, D.P. Fairlie // *Aust. J. Chem.* – 1995. – V. 48, No.3. – P. 677-686.
152. Kodomari M. Stereoselective addition of phenols to dimethyl acetylenedicarboxylate adsorbed on alumina / M. Kodomari, T. Sakamoto, S. Yoshitomi // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1990. – P. 701-702.
153. Yavari I. A Simple Synthesis of Stable 1,4-Diionic Pyridinium Betaines / I. Yavari, M. Anary-Abassinejad, A. Alizadeh // *Monatsh. Chem.* – 2002. - V. 133, Iss. 10. – P. 1331-1336.
154. Yavari I. Synthesis of fused α -methylene- γ -butyrolactone derivatives through pyridine-induced addition of phenols to dimethyl acetylenedicarboxylate / I. Yavari, Z. Hossaini // *Tetrahedron Lett.* – 2006. - V. 47, Iss. 26. – P. 4465-4468.

155. Взаимодействие салицилового альдегида с ацетоуксусным эфиром / А.А. Аветисян [и др.] // Изв. вузов. Хим. и хим. технология. – 1987. – №4. – С. 23-26.
156. Исследования в области ненасыщенных лактонов. XII. Синтез 3-цианокумарина взаимодействием салицилового альдегида с циануксусным эфиром / А.А. Аветисян [и др.] // Арм. хим. журнал. – 1987. – Т. 40, № 4. – С. 239-241.
157. Широкова Е.А. Применение кислоты Мельдрума в синтезе низкомолекулярных биорегуляторов. 3. Синтез кумарин-3-карбоновых кислот и их производных / Е.А. Широкова, Г.М. Сегил, И.В. Торгов // Биоорган. химия. – 1988. – Т. 14, № 2. – С. 236-242.
158. Potassium phosphate catalyzed efficient synthesis of 3-carboxycoumarines / A.U. Kedar [et al.] // Ind. J. Chem. – 2012. – V. 51(B), No. 7. – P. 1039-1042.
159. Prajapati D. Cadmium iodide as a new catalyst for Knoevenagel condensations / D. Prajapati, J.S. Sandhu // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. – 1993. – Iss. 6. – P. 739-740.
160. Lithium bromide as a new catalyst for carbon-carbon bond formation in the solid state / D. Prajapati [et al.] // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. – 1996. – Iss. 9. – P. 959-960.
161. Mhiri C. Polymer Supported Reagents: Novel Methodology for Selective and General Synthesis of Iminocoumarins / C. Mhiri, R. El Gharbi, Y. Le Bigot // Synth. Commun. – 1999. - V. 29, Iss. 19. – P. 3385-3399.
162. Brahmachari G. Sodium Formate-Catalyzed One-Pot Synthesis of Benzopyranopyrimidines and 4-Thio-substituted 4H-Chromenes via Multicomponent Reaction at Room Temperature / G. Brahmachari, D. Suvankar // J. Heterocyclic Chem. - 2015. - V.52, Iss.3. - P. 653-659.
163. Convenient Syntheses of Some Substituted 5H, 11H-Pyrano[3',2' : 6,7][1] benzopyrano[3,4-c]pyridines and 7,9-Dioxa-3,4,6-triazabenzodeca[naphtha]acenes / O.H. Hishmat [et al.] // Synthesis. – 1982. – Iss. 12. – P. 1075-1077.

164. Světlík J. The Hantzsch synthesis with salicylaldehyde revised. On the formation of bridged tetrahydropyridine derivatives / J. Světlík, F. Tureček, V. Hanuš // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. – 1987. – Iss. 3. – P. 563-566.
165. Convenient one-step synthesis of a medicinally relevant benzopyranopyridine system / N.M. Evdokimov [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2006. – V. 47, Iss. 52. – P. 9309-9312.
166. One-Step Synthesis of Heterocyclic Privileged Medicinal Scaffolds by a Multicomponent Reaction of Malononitrile with Aldehydes and Thiols / N.M. Evdokimov [et al.] // J. Org. Chem. – 2007. – V.72, Iss. 9. – P. 3443-3453.
167. Ткач И.И. Реакция 4-диэтиламиносалицилового альдегида с малононитрилом / И.И. Ткач, А.В. Резниченко, Е.А. Лукьянец // Химия гетероциклических соединений. – 1992. – № 8. – С. 1043 – 1052.
168. Влияние химических стимуляторов на всхожесть и цитогенетические показатели проростков семян березы повислой / А.К. Буторина [и др.] // Лесное хозяйство. - 2002. - № 5. - С. 33-35.