

А. Ю. Платонова^{1*}, Т. В. Глухарева¹, О. А. Зимовец¹,
О. С. Ельцов¹, Ю. Ю. Моржерин¹

СИНТЕЗ И КИНЕТИКА ЦИКЛИЗАЦИИ 3-(ДИАЛКИЛАМИНОФЕНИЛ)-2-(ФЕНИЛКАРБОНИЛ)- ПРОП-2-ЕННИТРИЛОВ

Взаимодействием *орто*-(*N,N*-диалкиламино)бензальдегидов с бензоилацетонитрилом получены конденсированные 1,2,3,4-тетрагидрохинолино-5-карбонитрилы, образующиеся в результате циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта промежуточных 2-(фенилкарбонил)-3-[2-(диалкиламино)фенил]проп-2-еннитрилов. Проведены кинетические исследования циклизации на примере 2-(фенилкарбонил)-3-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]проп-2-еннитрила.

Ключевые слова: *N,N*-диалкил-*о*-виниланилины, 1,2,3,4-тетрагидрохинолины, *трет*-аминоэффект, кинетика реакции, стереоселективность, циклизация.

Повышенный интерес к тетрагидрохинолинам и их производным вызван прежде всего биологической активностью самих тетрагидрохинолинов [1, 2], а также их высокой реакционной способностью и разнообразием химических превращений, которые делают эти соединения удобными строительными блоками в синтезе других структур с высокой биологической активностью [3]. Одним из способов синтеза тетрагидрохинолиновых систем является циклизация *о*-винил-*N,N*-диалкиланилинов, протекающая по механизму *трет*-аминоэффекта [4–7].

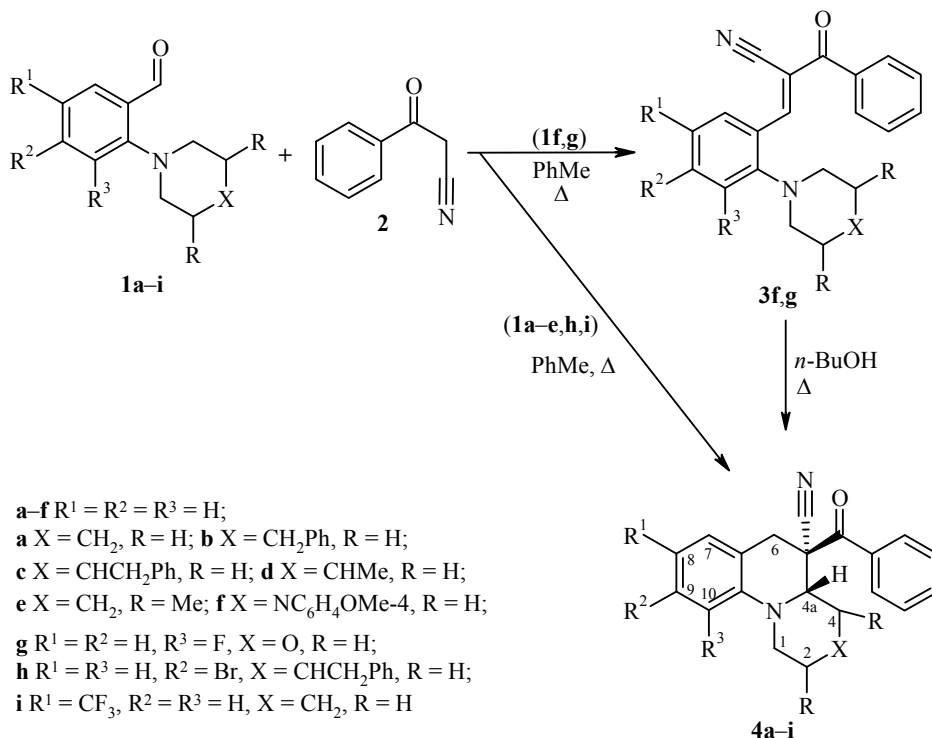
Нами было исследовано взаимодействие 2-диалкиламинобензальдегидов **1a–i** с бензоилацетонитрилом (**2**), приводящее к *N,N*-диалкил-*о*-виниланилинам **3a–i**, которые в свою очередь циклизуются с образованием конденсированных 1,2,3,4-тетрагидрохинолино-5-карбонитрилов **4a–i**. Анализ литературы показал, что аналогичная реакция была осуществлена ранее только с использованием *о*-пиперидинобензальдегида в качестве исходного реагента [8].

В случае конденсации 2-пиперидинобензальдегидов **1a–e, h, i** с соединением **2** в кипящем толуоле продукты конденсации Кнёвенагеля **3a–e, h, i** выделить не удалось, поскольку в условиях реакции протекала циклизация с образованием 1,2,3,4-тетрагидрохинолино-5-карбонитрилов **4a–e, h, i** [9]. И только в случае бензальдегидов **1f, g** были выделены продукты конденсации Кнёвенагеля **3f, g**, циклизация которых в толуоле не наблюдалась. Данный факт можно объяснить меньшей основностью диалкиламиногруппы (морфолиновой и пиперазиновой). 1,2,3,4-Тетрагидрохинолино-5-карбонитрилы **4f, g** были получены циклизацией *N,N*-диалкил-*о*-виниланилинов **3f, g** при кипячении в бутаноле.

1,2,3,4-Тетрагидрохинолино-5-карбонитрилы **4a–i** содержат от двух до четырёх асимметрических центров.

Ранее нами было установлено, что циклизация *орто*-винилдиалкиланилинов, содержащих заместители в β- и γ-положениях относительно атома азота циклической аминогруппы, протекает с высокой стерео- и региоселективностью [9, 10] в случае использования циклических СН-активных соединений (барбитуровых кислот, кислоты Мельдрума, циклогександионов и несим-

метричного 5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она). При этом образуются спиросочленённые 2,3,4,4*a*,5,6-гексагидро-6*H*-бензо[*c*]хинолизины с аксиальным расположением атомов водорода в положениях 3 (или 2 и 4 в случае β-замещения) и 4*a*.



В то же время реакция с малонитрилом протекает с образованием смеси двух диастериомеров в соотношении 1:1 [10].

Согласно данным спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C при использовании бензоилацетонитрила циклизация винилпроизводных **3a-i** также протекает с образованием преимущественно одного диастереомера. Диастереоселективный избыток выделенных продуктов после кристаллизации из этанола составляет не менее 80%.

Полное отнесение всех сигналов алифатических и ароматических протонов сделано на основании анализа результатов 2D экспериментов $^1H-^{13}C$ HSQC и $^1H-^{13}C$ HMBC.

Обнаружено, что во всех продуктах циклизации протон Н-4*a* находится в аксиальном положении, в соединениях **4b-d,h** атом водорода в положении 3 и в соединении **4e** протоны в положениях 2 и 4 также являются аксиальными. На основании предыдущих исследований [11] мы предположили, что в основном продукте реакции нитрильная группа расположена аксиально, а бензоильная – экваториально (в минорном продукте, следовательно, обратное расположение заместителей), что было подтверждено методом PCA на примере соединения **4e** (рис. 1). Атомы водорода Н-2,4,4*a* являются аксиальными, бензоильная группа по отношению к ним находится в *cis*-положении (экваториальное расположение), нитрильная – в *trans*-положении (аксиальное расположение). Два метильных заместителя пиперидинового фрагмента расположены экваториально.

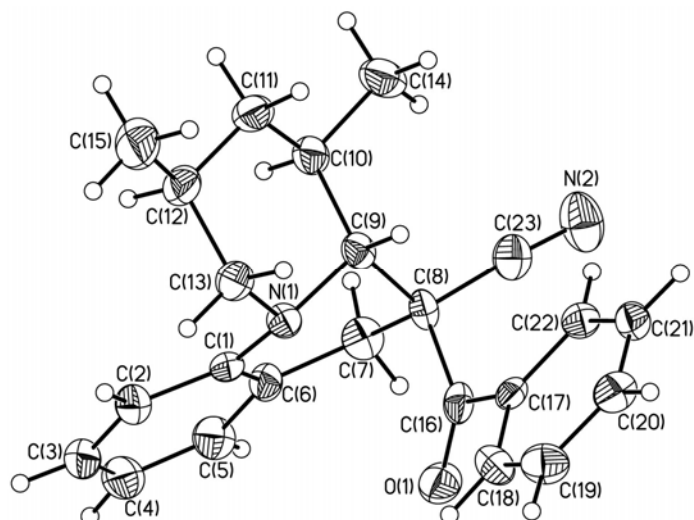
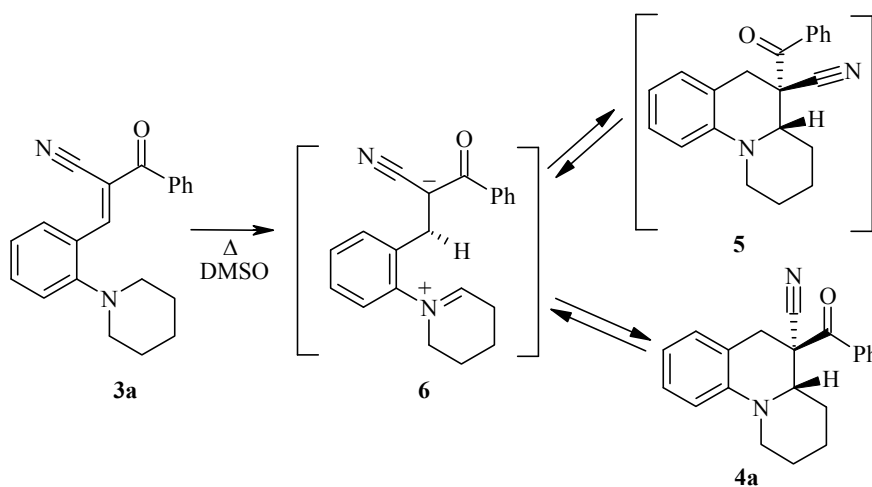


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **4e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Образование двух диастереомеров в результате циклизации *o*-винил-*N,N*-диалкиланилинов может объясняться двумя возможными причинами: либо образование двух продуктов происходит в результате необратимых конкурирующих реакций, либо процесс циклизации является обратимым, т. е. образуется более термодинамически устойчивый изомер. Чтобы внести ясность в рассматриваемый вопрос, были проведены кинетические исследования циклизации 3-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]-2-(фенилкарбонил)проп-2-еннитрила (**3a**) с помощью спектроскопии ЯМР ^1H .

На рис. 2 представлены спектры, характеризующие протекание циклизации во времени при 90 °С в ДМСО. Для контроля скорости протекания реакции использовали убывающее интегральное значение сигнала водорода винильной группы (синглет) в районе 8 м. д. По возрастанию сигналов α -СН-протонов третичной аминогруппы в районе 4 м. д. судили о накоплении продуктов циклизации. Данные сигналы представляют собой уширенные дублеты со следующими химическими сдвигами, δ , м. д.: 4.22 (продукт **5**) и 4.01 (продукт **4a**) для атома водорода 1-СН_{eq}, 4.16 (продукт **5**) и 3.73 (продукт **4a**) для атома водорода 4a-СН_{ax}.



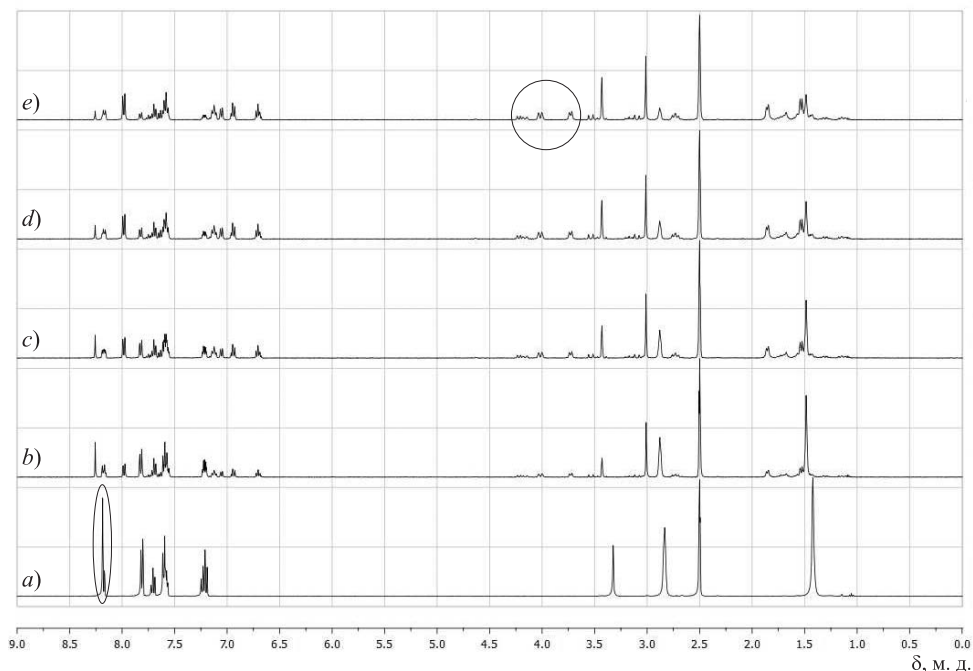


Рис. 2. Спектры ЯМР ^1H , характеризующие протекание реакции циклизации соединения **3a** во времени (*a* – спектр исходного соединения; *b* – спектр реакционной смеси через 18 мин; *c* – через 34 мин; *d* – через 50 мин; *e* – через 66 мин)

Было установлено, что реакция описывается кинетическим уравнением первого порядка по исходному соединению **3a**. Константы скорости найдены как среднеарифметические значения из трёх параллельных экспериментов. Относительная погрешность при доверительном интервале 0.99 и 0.99 (для определения констант скоростей и активационных параметров соответственно) не превышала 5%. Значения наблюдаемых констант и время полупревращения исходного реагента **3a** приведены в таблице.

На рис. 3 представлены зависимости молярных концентраций исходного реагента **3a** (кривая 1), основного (кривая 3) и минорного (кривая 2) продуктов **4a** и **5** соответственно от времени. Кинетические кривые циклизации 3-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]-2-(фенилкарбонил)проп-2-еннитрила (**3a**) наглядно показывают то, что соотношение образующихся продуктов варьируется с течением времени (рис. 4). Следовательно, превращение соединения **3a** происходит не в виде необратимых параллельных реакций циклизации, а путём обратимого процесса. Последнее утверждение вполне согласуется с данными литературы [2].

Константы скорости реакции (k) и время полупревращения ($\tau_{1/2}$) исходного реагента **3a** в зависимости от температуры реакции

$T, ^\circ\text{C}$	$k, 10^{-4} \text{ c}^{-1}$	$\tau_{1/2}, \text{ мин}$	Коэффициент детерминированности, R^2
70	0.84 ± 0.04	137	0.998
80	2.02 ± 0.11	57	0.995
90	4.60 ± 0.25	25	0.998
98	7.27 ± 0.39	16	0.999
100	9.20 ± 0.51	13	0.998

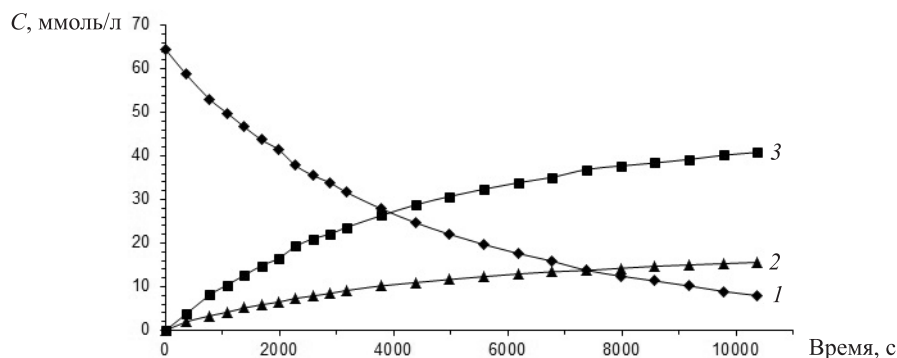


Рис. 3. Кинетические кривые циклизации при 80 °С исходного реагента **3a** (1), продуктов реакции **5** (2) и **4a** (3)

Исходя из полученных нами результатов кинетических исследований и данных литературы [2] мы предполагаем, что образуется два продукта: продукт кинетического контроля **5** и продукт термодинамического контроля **4a**. В условиях реакции через биполярный интермедиат **6**, получаемый в результате [1,5]-водородного сдвига, происходит взаимопревращение этих двух изомеров. В результате реакции преимущественно образуется термодинамически более устойчивый стереоизомер **4a**.

Исследование процесса циклизации при различных температурах позволило рассчитать по уравнению Эйринга [12] основные активационные параметры реакции: свободную энергию активации $\Delta G^\ddagger = 107 \pm 5$ кДж/моль (при 298 К (25 °С)) и 112.9 ± 5.8 кДж/моль (при 363 К (90 °С)), энтальпию активации $\Delta H^\ddagger = 80.1 \pm 2.5$ кДж/моль, энтропию активации $\Delta S^\ddagger = -90.2 \pm 7$ Дж/(моль \times К), энергию активации реакции $E_a = 83.1 \pm 2.5$ кДж/моль. Приведённые выше данные хорошо сопоставимы с полученными ранее [13] в ходе кинетических исследований механизма циклизации [2-(пирролидинил)(фенил)метилен]-пропандинитрила до 1,2,3,3a,4,5-гексагидропирроло[1,2-a]хинолин-4,4-дикарбонитрила при 90 °С ($\Delta G^\ddagger = 26.6 \pm 0.8$ ккал/моль (111.7 ± 3.4 кДж/моль), $\Delta H^\ddagger = 22.2 \pm 0.4$ ккал/моль (93.24 ± 1.68 кДж/моль), $\Delta S^\ddagger = -12.0 \pm 1.1$ ккал/(моль \times К) (-50.4 ± 4.62 Дж/(моль \times К)). Согласно исследованиям кинетики циклизации 1,3-диметил-5-(2-диметиламино-4-нитробензилиден)барбитуровой кислоты до 1,1',3'-триметил-6'-нитро-1',4'-дигидро-2H,2'H-спиро[пиримидин-5,3'-хинолин]-2,4,6(1H,3H)-триона константы скорости реакции составили: $k = 2.3 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ при 60 °С, $1.6 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ при 80 °С и $1.2 \times 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ при 100 °С; $E_a = 24.5 \pm 0.5$ ккал/моль

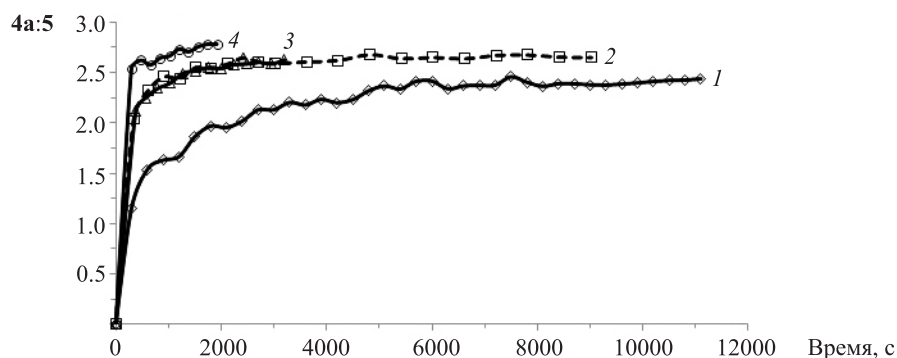


Рис. 4. Соотношение продуктов циклизации **4a:5** с течением реакции при различных температурах: 1 – 70, 2 – 80, 3 – 90, 4 – 100 °С

или 102.9 ± 2.1 кДж/моль, что больше полученной нами, хотя циклизация с образованием спироциклических аналогов протекает легче [14].

Отрицательное значение энтропии активации, полученное в результате проведенных нами исследований, отражает высокоорганизованное переходное состояние. Рассчитанное значение энергии активации оказалось низким, что может свидетельствовать о перициклическом характере [1,5]-водородного сдвига, являющегося лимитирующей стадией циклизации.

Таким образом, взаимодействием *орто*-диалкиламинобензальдегидов с бензоилацетонитрилом могут быть получены конденсированные производные 1,2,3,4-тетрагидрохинолина без выделения промежуточных *о*-винил-*N,N*-диалкиланилинов. Кинетика циклизации 3-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]-2-(фенилкарбонил)проп-2-еннитрила подчиняется термодинамическому контролю реакции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре Bruker Alpha. Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance II (400, 376 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС, в Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов при ЦКП УрФУ. Масс-спектры зарегистрированы на приборе MAT11 (ЭУ, 70 эВ). Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3 и не исправлены. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе PE 2400 Series II. Определение галогенов проводили методом сжигания по Шенигеру [15]. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинах Silufol UV 254 в системах: этилацетат–гексан, 1:1, 1:2 (проявление УФ лампой и в парах иода).

***о*-Диалкиламинобензальдегиды 1a–i** получены с выходами 60–80% нуклеофильным замещением атома фтора в 2-фторбензальдегидах соответствующими циклическими диалкиламинами по описанной ранее методике [9]. 2-Фторбензальдегиды – коммерческие реактивы фирмы Acros.

3-[2-(Пиперидин-1-ил)фенил]-2-(фенилкарбонил)проп-2-еннитрил (3a). К раствору 0.38 г (2.0 ммоль) бензальдегида **1a** в 10 мл этанола добавляют 0.29 г (2.0 ммоль) бензоилацетонитрила (**2**) и 0.023 г (0.2 ммоль) пролина, и оставляют реакционную смесь при комнатной температуре на несколько дней. Растворитель упаривают под вакуумом, полученный твердый остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.42 г (66%). Оранжевые кристаллы. Т. пл. 125–126 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650 (C=O), 2210 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.25 (1H, с, CH); 8.19 (1H, д. д., $J = 7.6$, $J = 1.2$, H Ar); 7.81–7.78 (2H, м, H Ph); 7.68 (1H, т. т., $J = 7.6$, $J = 1.6$, H-4 Ph); 7.56 (2H, д. д., $J = 7.6$, $J = 7.2$, H Ph); 7.53 (1H, д. д. д., $J = 8.4$, $J = 7.6$, $J = 1.2$, H Ar); 7.18 (1H, т., $J = 7.6$, H Ar); 7.16 (1H, д., $J = 7.6$, H Ar); 2.90–2.84 (4H, м, CH_2NCH_2); 1.54–1.47 (6H, м, 3CH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (18), 316 $[\text{M}]^+$ (83), 211 (81), 172 (63), 105 (100), 91 (7), 77 (71). Найдено, %: C 79.74; H 6.36; N 8.81. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 79.72; H 6.37; N 8.85.

***N,N*-Диалкил-*о*-виниланилины 3f,g** и **2,3,4,4a,5,6-гексагидрохинолины 4a–e,h,i** (общая методика). К раствору 1.0 ммоль соответствующего бензальдегида **1a–i** в 10 мл толуола добавляют 1.0 ммоль бензоилацетонитрила (**2**) и кипятят на глицириновой бане в течение 5–10 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, растворитель упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из этанола.

3-{2-[4-(4-Метоксифенил)пиперазин-1-ил]фенил}-2-(фенилкарбонил)проп-2-еннитрил (3f). Выход 0.15 г (88%). Оранжевые кристаллы. Т. пл. 158–159 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1660 (C=O), 2200 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.31 (1H, с, CH); 8.22 (1H, д., $J = 8.0$, H Ar); 7.81 (2H, д., $J = 7.2$, H-2,6 Ph); 7.61 (1H, д. д. т., $J = 7.6$, $J = 7.2$, $J = 2.4$, H-4 Ph); 7.59–7.52 (3H, м, H Ar); 7.24 (2H, т., $J = 8.0$, H-3,5 Ph); 6.84–6.76 (4H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 3.72 (3H, с, OCH_3); 3.08–3.04 (4H, м, 2CH_2);

2.99–2.97 (4H, м, 2CH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 424 [M+H]⁺ (30), 423 [M]⁺ (100), 316 (10), 164 (29), 150 (31), 105 (35), 77 (26). Найдено, %: С 76.53; Н 5.94; N 9.89. C₂₇H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: С 76.57; Н 5.95; N 9.92.

2-(Фенилкарбонил)-3-[3-фтор-2-(морфолин-4-ил)фенил]проп-2-енинитрил (3g). Выход 0.14 г (67%). Ярко-жёлтые кристаллы. Т. пл. 113–114 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660 (C=O), 2220 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.42 (1H, с, CH); 8.04 (1H, д, д, $J = 7.6, J = 1.2$, H Ar); 7.86–7.84 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.74 (1H, т. т, $J = 7.6, J = 1.2$, H-4 Ph); 7.62 (2H, д, д, $J = 8.0, J = 7.2$, H-3,5 H Ph); 7.52 (1H, д, д, д, $J = 12.8, J = 8.4, J = 1.6$, H Ar); 7.43 (1H, д, д, д, $J = 11.2, J = 8.0, J = 5.2$, H Ar); 3.45–3.38 (4H, м, CH₂OCH₂); 3.03–2.96 (4H, м, CH₂NCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 190.6 (C=O); 159.4 ($J = 16.0$, д, $J = 249.6$, C–F); 152.05 (д, $J = 3.3$, C=C); 139.2 (д, $J = 10.9$, C Ar); 135.8 (C Ph); 132.9 (C Ph); 130.8 (д, $J = 5.5$, C Ar); 129.0 (C Ph); 128.6 (C Ph); 126.3 (д, $J = 8.7$, C Ar); 124.7 (д, $J = 2.9$, C Ar); 121.2 (д, $J = 20.7$, C Ar); 115.8 (CN); 112.3 (C=C); 66.7 (2C–O); 51.8 (д, $J = 4.5$, 2C–N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337 [M+H]⁺ (4), 336 [M]⁺ (21), 105 (100), 77 (49). Найдено, %: С 71.41; Н 5.06; F 5.64; N 8.35. C₂₀H₁₇FN₂O₂. Вычислено, %: С 71.42; Н 5.09; F 5.65; N 8.33.

5-(Фенилкарбонил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрил (4а). Выход 0.17 г (33%). Бежевые кристаллы. Т. пл. 113–114 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 (C=O), 2230 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.02 (2H, д, $J = 7.2$, H-2,6 Ph); 7.67 (1H, д, д, $J = 7.6, J = 7.2$, H-4 Ph); 7.55 (2H, д, д, $J = 8.0, J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.09 (1H, т. д, $J = 7.2, J = 1.2$, H Ar); 7.02 (1H, д, $J = 7.2$, H Ar); 6.88 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 6.68 (1H, т, $J = 7.2$, H Ar); 4.01 (1H, уш. д, $J = 13.2$, 1-CHeq); 3.73 (1H, д, д, $J = 9.2, J = 1.6$, 4а-CHax); 3.40 (2H, АВ-система, $J = 16.0$, 6-CH₂); 2.68 (1H, д, д, д, $J = 14.8, J = 12.4, J = 3.2$, 1-CHeq); 1.88 (2H, уш. д, $J = 7.6$, 2,4-CHeq); 1.69–1.44 (4H, м, 2,4-CHax, 3-CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 193.5 (C=O); 143.7; 135.3; 133.3; 129.1; 128.8; 128.5; 128.2; 119.3; 118.7; 118.4 (CN); 113.7; 60.8 (C–N); 50.0; 48.7 (C–N); 35.6; 27.3; 24.2; 23.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 317 [M+H]⁺ (15), 316 [M]⁺ (60), 211 (78), 172 (60), 105 (100), 91 (8), 77 (91). Найдено, %: С 79.76; Н 6.34; N 8.82. C₂₁H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 79.72; Н 6.37; N 8.85.

3-Фенил-5-(фенилкарбонил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрил (4b). Выход 0.12 г (34%). Светло-коричневые кристаллы. Т. пл. 109–110 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 (C=O), 2240 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 8.23 (2H, д, д, $J = 7.6, J = 1.2$, H-2,6 Ph); 7.73 (1H, д, д, $J = 7.6, J = 7.2$, H-4 Ph); 7.61 (2H, д, д, $J = 8.0, J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.17–7.05 (5H, м, H Ph); 6.99 (3H, д, $J = 7.6$, H Ar); 6.72 (1H, д, д, $J = 7.6, J = 7.2$, H Ar); 4.42 (1H, уш. д, $J = 11.2$, 1-CHeq); 4.31 (1H, уш. д, $J = 14.6$, 4а-CHax); 3.62 (1H, д, $J = 16.8$, 6-CHeq); 3.36 (1H, д, д, д, $J = 12.4, J = 12.0, J = 2.4$, 1-CHax); 3.06 (1H, д, $J = 16.8$, 6-CHax); 2.87 (1H, т. т, $J = 12.0, J = 3.8$, 3-CHax); 1.66 (1H, уш. д, д, $J = 12.8, J = 2.6$, 2-CHeq); 1.60 (1H, д, д, д, $J = 16.0, J = 12.8, J = 3.8$, 4-CHeq); 1.43 (1H, т. д, $J = 12.2, J = 12.0$, 4-CHax); 1.24 (1H, уш. д, д, $J = 10.4, J = 2.6$, 2-CHax). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 191.0 (C=O); 144.3; 142.3; 134.2; 134.1; 130.2; 129.4; 129.0; 128.5 (2C); 126.6; 120.0; 118.4 (CN); 118.3; 113.2; 61.0 (C–N); 49.0; 47.9 (C–N); 43.5; 31.4; 31.3; 29.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 393 [M+H]⁺ (17), 392 [M]⁺ (53), 287 (41), 248 (25), 183 (18), 105 (100), 91 (19), 77 (75). Найдено, %: С 82.59; Н 6.15; N 7.12. C₂₇H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 82.62; Н 6.16; N 7.14.

3-Бензил-5-(фенилкарбонил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрил (4с). Выход 0.27 г (53%). Белые игольчатые кристаллы. Т. пл. 131–132 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 (C=O), 2240 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (J , Гц): 7.95 (2H, д, $J = 7.2$, H-2,6 Ph); 7.66 (1H, д, д, $J = 7.6, J = 7.2$, H-4 Ph); 7.54 (2H, д, д, $J = 8.0, J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.24 (2H, д, д, $J = 7.6, J = 6.8$, H Ph); 7.17–7.10 (3H, м, H Ph); 7.08 (1H, д, д, $J = 8.8, J = 8.4$, H Ar); 7.03 (1H, д, $J = 6.8$, H Ar); 6.86 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 6.69 (1H, д, д, $J = 7.2$, H Ar); 3.99 (1H, уш. д, $J = 13.2$, 1-CHeq); 3.70 (1H, д, д, $J = 11.6, J = 2.0$, 4а-CHax); 3.39 (2H, д, д, $J = 16.0, J = 16.0$, 6-CH₂); 2.62 (1H, д, д, д, $J = 13.2, J = 10.8, J = 2.4$, 1-CHax); 2.57 (1H, д, $J = 6.8$) и 2.45 (1H, д, д, $J = 7.2, J = 5.2$, CH₂Ph); 1.87 (2H, уш. д, $J = 10.4$, 2,4-CHeq); 1.60 (1H, уш. д, $J = 13.2$, 2-CHax); 1.28–

1.19 (2H, м, 3,4-CHax). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 193.7 (C=O); 143.6; 139.5; 135.3; 133.3; 129.2; 129.0; 128.7; 128.5; 128.3; 128.2; 126.1; 119.2; 118.7; 118.5 (CN); 113.7; 60.3 (C-N); 50.0; 48.1 (C-N); 43.0 (CH_2); 38.1 (CH_2); 35.8; 34.0; 29.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (20), 406 $[\text{M}]^+$ (65), 315 (25), 301 (46), 105 (100), 91 (37), 77 (67). Найдено, %: C 82.72; H 6.41; N 6.91. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 82.73; H 6.45; N 6.89.

3-Метил-5-(фенилкарбонил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрил (4d). Выход 0.26 г (58%). Бежевые кристаллы. Т. пл. 115–117 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (C=O), 2250 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.22 (2H, д. д., $J = 7.2, J = 1.2$, H-2,6 Ph); 7.73 (1H, д. д., $J = 7.6, J = 7.2$, H-4 Ph); 7.61 (2H, д. д., $J = 8.0, J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.11 (1H, т., $J = 7.6$, H Ar); 7.08 (1H, д., $J = 6.4$, H Ar); 6.91 (1H, д., $J = 8.4$, H Ar); 6.68 (1H, д. д., $J = 7.2, J = 6.8$, H Ar); 4.22 (1H, уш. д., $J = 11.6$, 1-CHeq); 4.18 (1H, уш. д., $J = 16.8$, 4a-CHax); 3.54 (1H, д., $J = 16.8$, 6-CHeq); 3.16 (1H, д. д. д., $J = 12.8, J = 11.2, J = 2.0$, 1-CHax); 3.01 (1H, д., $J = 16.8$, 6-CHax); 1.72–1.58 (1H, м, 2-CHeq); 1.47 (1H, д. д., $J = 13.6, J = 2.0$, 4-CHeq); 1.11–1.06 (1H, м, 2-CHax); 1.05 (1H, уш. д., $J = 12.6$, 3-CHax); 0.89 (1H, д. д. д., $J = 12.0, J = 12.4, J = 11.6$, 4-CHax); 0.78 (3H, д., $J = 6.4$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 193.5 (C=O); 143.6; 135.2; 134.2; 133.4; 130.2; 129.0; 128.8; 128.4; 118.7; 118.4 (CN); 113.7; 60.2 (C-N); 49.9; 48.3 (C-N); 35.7; 32.4; 32.0; 31.2; 21.8 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (18), 330 $[\text{M}]^+$ (72), 225 (73), 186 (51), 105 (100), 77 (81). Найдено, %: C 79.95; H 6.75; N 8.45. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 79.97; H 6.71; N 8.48.

2,4-Диметил-5-(фенилкарбонил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрил (4e). Выход 0.3 г (48%). Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 130–131 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 2240 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.99 (2H, д. д., $J = 7.2, J = 1.2$, H-2,6 Ph); 7.66 (1H, д. д., $J = 7.6, J = 7.2$, H-4 Ph); 7.56 (2H, д. д., $J = 8.0, J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.13 (1H, д., $J = 7.2$, H Ar); 7.07 (1H, д. д. д., $J = 8.4, J = 7.2, J = 1.2$, H Ar); 6.72 (1H, д., $J = 8.0$, H Ar); 6.68 (1H, д. д., $J = 7.6, J = 7.2$, H Ar); 3.76 (1H, уш. д., $J = 10.0$, 1-CHeq); 3.74 (1H, уш. д., $J = 14.0$, 4a-CHax); 3.22 (2H, д. д., $J = 15.2, J = 15.2$, 6- CH_2); 2.25 (1H, д. д., $J = 14.0, J = 11.6$, 1-CHax); 1.78–1.66 (3H, м, 2CHax, CHeq); 1.06 (1H, к., $J = 12.8, J = 11.6, J = 9.6$, CHax); 1.01 (3H, д., $J = 6.4$, CH_3); 0.82 (3H, д., $J = 6.4$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 191.1 (C=O); 143.4; 134.8; 132.9; 128.8; 128.5; 128.4; 128.2; 120.5; 119.3; 118.2 (CN); 113.3; 65.8 (C-N); 55.8 (C-N); 44.1; 34.1; 33.0; 27.6; 19.2 (CH_3); 18.5 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (16), 344 $[\text{M}]^+$ (61), 200 (29), 155 (16), 105 (100), 77 (69). Найдено, %: C 80.23; H 7.02; N 8.15. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 80.20; H 7.02; N 8.13.

3-Бензил-9-бром-5-(фенилкарбонил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]-хинолин-5-карбонитрил (4h). Выход 0.164 г (48%). Бежевые кристаллы. Т. пл. 136–137 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680 (C=O), 2240 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.93 (2H, д., $J = 7.6$, H-2,6 Ph); 7.71 (1H, д. д., $J = 7.6, J = 7.2$, H-4 Ph); 7.58 (2H, д. д., $J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.30–7.08 (6H, м, H Ar); 7.02 (1H, д., $J = 8.0$, H Ar); 6.86 (1H, д., $J = 8.2$, H Ar); 4.00 (1H, уш. д., $J = 12.2$, 1-CHeq); 3.74 (1H, уш. д., $J = 10.2$, 4a-CHax); 3.43 (2H, АВ-система, $J = 16.0$, 6- CH_2); 2.72–2.60 (3H, м, 1-CHax, CH_2); 1.82 (2H, м, 2,4-CHeq); 1.58 (1H, уш. д., $J = 12.8$, 2-CHax); 1.26–1.17 (2H, м, 3,4-CHax). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 487 (10), 486 $[\text{M} (^{81}\text{Br})]^+$ (31), 485 (16), 484 $[\text{M} (^{79}\text{Br})]^+$ (30), 381 (19), 379 (21), 105 (100), 91 (24), 77 (41). Найдено, %: C 69.27; H 5.22; Br 16.41; N 5.75. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 69.28; H 5.19; Br 16.46; N 5.77.

8-(Трифторметил)-5-(фенилкарбонил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]-хинолино-5-карбонитрил (4i). Выход 0.14 г (39%). Белые кристаллы. Т. пл. 119–120 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (C=O), 2240 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.04 (2H, д., $J = 7.2$, H-2,6 Ph); 7.69 (1H, д. д., $J = 7.6, J = 7.2$, H-4 Ph); 7.56 (2H, д. д., $J = 8.0, J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.36–7.35 (2H, м, H Ar); 7.02 (1H, д., $J = 9.6$, H Ar); 4.09 (1H, уш. д., $J = 13.6$, 1-CHeq); 3.88 (1H, д. д., $J = 10.8, J = 1.6$, 4a-CHax); 3.52 (1H, д., $J = 16.0$, 6-CHeq); 3.41 (1H, $J = 16.4$, 6-CHax); 2.80 (1H, д. д. д., $J = 12.4, J = 10.4, J = 2.0$, 1-CHax); 1.88–1.94 (2H, м, 2,4-CHeq); 1.71–1.49 (4H, м, 3- CH_2 , 2,4-CHax). Спектр ЯМР ^{19}F (DMCO-d_6), δ , м. д.: –60.6 (3F, с, CF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(12), 384 [M]⁺ (46), 279 (54), 240 (33), 105 (100), 77 (58). Найдено, %: С 68.71; Н 4.95; F 14.81; N 7.23. C₂₂H₁₉F₃N₂O. Вычислено, %: С 68.74; Н 4.98; F 14.83; N 7.29.

Получение гексагидрохинолинов 4f,g (общая методика). Кипятят 1.0 ммоль соответствующего *N,N*-диалкил-*o*-виниланилина **3f,g** в 15 мл 1-бутанола в течение 5–10 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, растворитель упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из этанола.

3-(4-Метоксифенил)-5-(фенилкарбонил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиразино-[1,2-*a*]хинолино-5-карбонитрил (4f). Выход 0.06 г (62%). Бежевые кристаллы. Т. пл. 88–90 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 (C=O), 2240 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.13 (2H, д, д, *J* = 7.2, *J* = 1.2, H-2,6 Ph); 7.71 (1H, д, д, *J* = 7.6, *J* = 7.2, H-4 Ph); 7.59 (2H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 7.6, H-3,5 Ph); 7.16 (1H, д, д, д, *J* = 8.4, *J* = 7.2, *J* = 1.2, H Ar); 7.06 (1H, д, *J* = 6.4, H Ar); 7.02 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar); 6.89–6.85 (2H, м, H Ar); 6.79–6.74 (3H, м, H Ar); 4.08 (1H, уш. д, *J* = 11.6, 1-CHeq); 3.88 (1H, д, д, *J* = 10.0, *J* = 2.8, 4a-CHax); 3.71 (3H, с, OCH₃); 3.63 (1H, д, *J* = 16.0, 6-CHeq); 3.58–3.55 (2H, м, 2,4-CHeq); 3.42 (1H, д, *J* = 16.4, 6-CHax); 3.05 (1H, д, д, д, *J* = 12.0, *J* = 8.8, *J* = 3.2, 1-CHax); 2.90 (1H, д, д, д, *J* = 14.0, *J* = 11.2, *J* = 2.0, 2-CHax); 2.74 (1H, д, д, д, *J* = 11.2, *J* = 10.8, *J* = 2.8, 4-CHax). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 424 [M+H]⁺ (29), 423 [M]⁺ (100), 316 (18), 164 (35), 105 (37), 77 (28). Найдено, %: С 76.56; Н 5.97; N 9.91. C₂₇H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: С 76.57; Н 5.95; N 9.92.

5-(Фенилкарбонил)-10-фтор-1,2,4,4а,5,6-гексагидро[1,4]оксазино[4,3-*a*]хинолино-5-карбонитрил (4g). Выход 0.20 г (89%). Бежевые кристаллы. Т. пл. 151–152 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 (C=O), 2200 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.11–8.08 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.75 (1H, д, д, т, *J* = 7.6, *J* = 7.2, *J* = 1.2, H-4 Ph); 7.64–7.59 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.09 (1H, д, д, д, *J* = 14.4, *J* = 8.0, *J* = 0.8, H Ar); 7.01 (1H, д, *J* = 7.2, H Ar); 6.87 (1H, д, д, д, *J* = 10.8, *J* = 8.0, *J* = 4.8, H Ar); 4.04 (1H, д, д, д, *J* = 12.8, *J* = 6.4, *J* = 3.2, 1-CHeq); 3.92 (1H, д, д, *J* = 10.8, *J* = 2.8, 4-CHeq); 3.87 (1H, д, д, д, *J* = 11.6, *J* = 3.2, *J* = 3.2, 2-CHeq); 3.79 (1H, д, д, *J* = 8.8, *J* = 2.8, 4a-CHax); 3.76 (1H, д, д, д, *J* = 11.6, *J* = 8.8, *J* = 2.8, 2-CHax); 3.69 (1H, д, *J* = 16.0, 6-CHeq); 3.55 (1H, д, д, *J* = 11.2, *J* = 10.8, 4-CHax); 3.50 (1H, д, *J* = 16.0, 6-CHax); 3.22 (1H, д, д, д, *J* = 12.8, *J* = 9.6, *J* = 3.2, 1-CHax). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 194.0 (C=O); 152.6 (д, *J* = 242.9, C–F); 134.8 (C Ph); 134.1 (C Ph); 132.5 (д, *J* = 6.9, C Ar); 128.9 (C Ph); 128.8 (C Ph); 125.5 (д, *J* = 2.5, C Ar); 123.8 (д, *J* = 3.0, C Ar); 120.4 (д, *J* = 8.7, C Ar); 118.8 (CN); 115.8 (д, *J* = 22.0, C Ar); 67.3 (C–O); 66.4 (C–O); 59.9 (C–N); 49.6 (д, *J* = 13.8, C–N); 46.3; 37.8 (CH₂). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆), δ , м. д.: –121.7 (1F, с, CF Ar). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 337 [M+H]⁺ (17), 336 [M]⁺ (42), 105 (100), 77 (54). Найдено, %: С 71.38; Н 5.07; F 5.68; N 8.34. C₂₀H₁₇FN₂O₂. Вычислено, %: С 71.42; Н 5.09; F 5.65; N 8.33.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4e проведено на рентгеновском дифрактометре Xcalibur-3 с CCD-детектором (λ (MoK α) 0.71073, графитовый монохроматор, ω -сканирование, шаг сканирования 1°, 295(2) К). Бесцветные орторомбические кристаллы 2,4-диметил-5-(фенилкарбонил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-*a*]хинолино-5-карбонитрила (**4e**) выращены кристаллизацией из этанола: *a* 10.3827(12), *b* 12.1714(18), *c* 14.8154(14) Å; *V* 1872.3(4) Å³, *d*_{выч} 1.222 г/см³. Пространственная группа *P*2₁2₁2₁, *Z* 4. Размер кристалла 0.47 × 0.43 × 0.35 мм.

Собрано 1422 отражения с *I* > 2 σ (*I*). Структура расшифрована прямым методом и уточнена с использованием пакета программ SHELXTL-97 [16]. Позиции и температурные параметры неводородных атомов уточнены в изотропном, а затем в анизотропном приближении полноматричным МНК до достижения факторов расходимости *R*₁ 0.0751 и *wR*₂ 0.0519. Атомы водорода локализованы по максимумам электронной плотности и включены в уточнение по модели «наездник». Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 924906).

Кинетические эксперименты. Кинетические измерения циклизации соединения **3a** выполнены с помощью спектроскопии ЯМР ¹H на приборе Bruker Avance II в DMCO-d₆. Растворяют 0.02 ммоль реагирующего компонента **3a** в 0.5 мл DMCO-d₆. Закрывают

ампулу для спектроскопии ЯМР помещают в прибор и регистрируют спектр. Далее пробирку нагревают до нужной температуры, и спектры записывают через определённые промежутки времени. В течение всего эксперимента температура поддерживается и определяется прибором. В качестве внутреннего эталонного сигнала использовали пик поглощения ДМСО-d₆.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Balasubramanian, J. G. Keay, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Eds.), Pergamon, Oxford, 1996, vol. 5, p. 245.
2. J. C. Ruble, A. R. Hurd, T. A. Johnson, D. A. Sherry, M. R. Barbachyn, P. L. Toogood, G. L. Bundy, D. R. Graber, G. M. Kamilar, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 3991 (2009).
3. A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron*, **52**, 15031 (1996).
4. O. Meth-Cohn, H. Suschitzky, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, A. J. Boulton (Eds.), Academic Press, New York, 1972, vol. 14, p. 211.
5. W. H. N. Nijhuis, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, S. Harkema, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3136 (1987).
6. P. Mátyus, O. Éliás, P. Tapolcsányi, A. Polonka-Bálint, B. Halász-Dajka, *Synthesis*, 2625 (2006).
7. J. M. Quintela, in *Recent Research Developments in Organic Chemistry*, S. G. Pandalai (Ed.), Transworld Research Network, Trivandrum, 2003, vol. 7, p. 259.
8. C. Rabong, C. Hametner, K. Mereiter, V. G. Kartsev, U. Jordis, *Heterocycles*, **75**, 799 (2008).
9. Е. В. Деева, Т. В. Глухарева, Н. А. Зыбина, Ю. Ю. Моржерин, *Изв. АН, Сер. хим.*, **6**, 1492 (2005). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **54**, 1537 (2005).]
10. Т. В. Глухарева, Е. В. Деева, А. Ю. Платонова, И. В. Гейде, М. И. Кодесс, Л. Ван Меервельт, Ю. Ю. Моржерин, *Журн. орган. химии*, **45**, 757 (2009). [*Russ. J. Org. Chem.*, **45**, 743 (2009).]
11. А. Ю. Платонова, Е. В. Деева, О. А. Зимовец, Д. В. Шатунова, О. С. Ельцов, П. А. Слепухин, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 937 (2011). [*Russ. Chem. Bul., Int. Ed.*, **60**, 961 (2011).]
12. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, с. 158.
13. L. C. Groenen, W. Verboom, W. Y. N. Nijhuis, D. N. Reinhoudt, G. J. Van Hummel, D. Feil, *Tetrahedron*, **44**, 4637 (1988).
14. К. А. Krasnov, V. G. Kartsev, V. N. Khrustalev, *Mendeleev Commun.*, **16**, 52 (2006).
15. В. А. Климова, *Основные микрометоды анализа органических соединений*, Химия, Москва, 1967, с. 101.
16. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 28, Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: alena-platonova@mail.ru

Поступило 10.01.2013
После доработки 12.03.2013