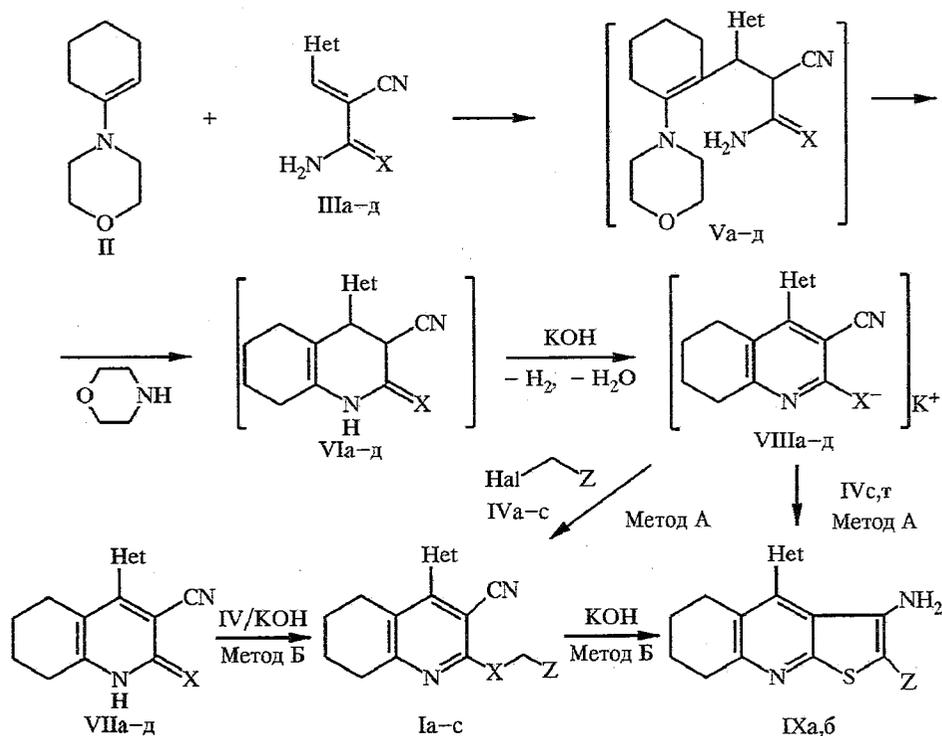


В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов

**ОДНОСТАДИЙНЫЙ СИНТЕЗ
2-АЛКИЛТИО(СЕЛЕНО)-4-ГЕТАРИЛ-3-ЦИАНО-5,6,7,8-
ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ**

Взаимодействием N-(1-циклогексенил)морфолина, гетарилметиленциано-тио(селено)ацетамидов и алкилгалогенидов получены 2-алкилтио(селено)-4-гетарил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолино[2,3-*b*]хинолины.

Производные 3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолинттионов известны как биологически активные вещества, проявляющие, в частности, противомикробную [1] и фунгицидную [2] активность. Основные способы их получения заключаются во взаимодействии хинолин-2-онов с P₂S₅ [3, 4],



I, IVa, в—с X = S, б X = Se; а Hal = Br, Z = COC₆H₄Br-3, Het = 2-фурил; б Hal = I, Z = H, Het = 2-фурил; в Hal = Br, Z = 2-теноил, Het = 2-фурилфенил-5; г Hal = Cl, Z = COOH, Het = 2-тиенил; д Hal = Br, Z = C₆H₄CH₃-2, Het = 2-тиенил; е Hal = Br, Z = 2-теноил, Het = 2-тиенил; ж Hal = Br, Z = C₆H₄Br, Het = 2-тиенил; з Hal = Cl, Z = COOCH₃, Het = 2-тиенил; и Hal = Cl, Z = Ph, Het = 2-тиенил; к Hal = Br, Z = 3-кумаринокарбонил, Het = 2-тиенил; л Hal = Cl, Z = CONH₂, Het = 2-тиенил; м Hal = Cl, Z = COOCH₃, Het = 4-пиридилил; н Hal = Cl, Z = CONH₂, Het = 4-пиридилил; о Hal = Br, Z = COC₆H₄Cl-4, Het = 4-пиридилил; п Hal = Br, Z = 2-теноил, Het = 4-пиридилил; р Hal = Br, Z = C₆H₄CH₃-2, Het = 4-пиридилил; с Hal = Br, Z = COC₆H₄Cl-4, Het = 2-фурилфенил-5; т Hal = Br, Z = COC₆H₄CH₃-4; III, VII а Het = 2-фурил, X = S; б Het = 4-пиридилил, X = S; в Het = 2-тиенил, X = S; г Het = 2-фурил, X = Se; д Het = 5-фенил-2-фурил, X = S; IX а Z = COC₆H₄Cl-4, Het = 2-фурилфенил-5; б Z = COC₆H₄CH₃-4, Het = 2-тиенил

Характеристики синтезированных соединений Ia—с

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Тпл, °С (растворитель для кристаллизации)	ИК спектр, ν , см^{-1}		Выход, % (метод А / Б)
		С	Н	Н	S(Se)		C \equiv N	C=O	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ia	$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$	<u>58,45</u>	<u>3,89</u>	<u>5,99</u>	<u>6,80</u>	128...130 (AcOH)	2220	1680	82 / 78
		58,29	3,78	6,18	7,07				
Iб	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OSe}$	<u>56,86</u>	<u>4,22</u>	<u>8,97</u>	<u>24,70</u>	156...158 (i-PrOH)	2212	—	68 / 70
		56,79	4,45	8,83	24,89				
Iв	$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$	<u>68,52</u>	<u>4,64</u>	<u>6,02</u>	<u>14,11</u>	190...192 (ДМФА)	2218	1678	80 / 73
		68,40	4,42	6,14	14,04				
Iг	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$	<u>58,01</u>	<u>4,35</u>	<u>8,59</u>	<u>19,22</u>	135...137 (EtOH)	2220	1700	72 / 75
		58,16	4,27	8,48	19,41				
Iд	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2$	<u>70,38</u>	<u>5,54</u>	<u>7,28</u>	<u>16,80</u>	118...120 (EtOH)	2220	—	81 / 83
		70,18	5,35	7,44	17,03				
Iе	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}_3$	<u>60,65</u>	<u>4,11</u>	<u>7,25</u>	<u>24,03</u>	123...125 (AcOH)	2219	1710	79 / 85
		60,58	4,07	7,06	24,26				
Iж	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_2$	<u>67,76</u>	<u>4,42</u>	<u>7,29</u>	<u>16,78</u>	131...133 (AcOH)	2220	1700	82 / 80
		67,66	4,65	7,17	16,42				
Iз	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$	<u>59,39</u>	<u>4,74</u>	<u>7,95</u>	<u>18,50</u>	124...126 (EtOH)	2222	1725	72 / 64
		59,28	4,68	8,13	18,62				

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ии	$C_{21}H_{18}N_2S_2$	<u>69,70</u> 69,58	<u>4,84</u> 5,01	<u>7,82</u> 7,73	<u>17,64</u> 17,69	142...144 (EtOH)	2219	—	78 / 88
Ик	$C_{25}H_{18}N_2O_3S_2$	<u>65,55</u> 65,48	<u>4,11</u> 3,96	<u>5,93</u> 6,11	<u>14,04</u> 13,98	218...220 (1-BuOH)	2224	1700	79 / 81
Ил	$C_{16}H_{15}N_3OS_2$	<u>58,15</u> 58,33	<u>4,40</u> 4,59	<u>12,89</u> 12,76	<u>19,54</u> 19,47	138...140 (1-BuOH)	2216	1654	77 / 71
Им	$C_{18}H_{17}N_3O_2S$	<u>63,51</u> 63,70	<u>4,86</u> 5,05	<u>12,43</u> 12,38	<u>9,60</u> 9,45	154...156 (EtOH)	2218	1738	80 / 77
Ин	$C_{17}H_{16}N_4OS$	<u>63,09</u> 62,94	<u>5,15</u> 4,97	<u>17,10</u> 17,27	<u>9,74</u> 9,88	88...90 (EtOH)	2218	1680	75 / 82
Ио	$C_{23}H_{18}ClN_3OS$	<u>65,84</u> 65,79	<u>4,13</u> 4,32	<u>10,15</u> 10,01	<u>7,89</u> 7,64	170...172 (AcOH)	2217	1684	74 / 60
Ип	$C_{21}H_{17}N_3OS_2$	<u>64,58</u> 64,42	<u>4,49</u> 4,38	<u>10,65</u> 10,73	<u>16,21</u> 16,38	180...182 (AcOH)	2230	1664	85 / 82
Ир	$C_{23}H_{21}N_3S$	<u>74,45</u> 74,36	<u>5,57</u> 5,70	<u>11,45</u> 11,31	<u>8,53</u> 8,63	153...155 (AcOH)	2212	—	71 / 69
Ис	$C_{28}H_{21}ClN_2O_2S$	<u>69,20</u> 69,34	<u>4,14</u> 4,36	<u>5,89</u> 5,78	<u>6,78</u> 6,61	195...197 (1-BuOH)	2218	1680	86 / 82

Спектры ПМР синтезированных соединений Ia—c

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.					
	6- и 7-CH ₂ , м	5-CH ₂ , м	8-CH ₂ , м	Нет	XCH ₂ , с	Z
Ia	1,63	2,49	2,65	6,75 (1H, м, 3-H); 7,04 (1H, д, 4-H); 8,02 (1H, м, 5-H)	4,80	8,13 (1H, с); 7,62 (3H, м)
Iб	1,73	2,65	2,91	6,73 (1H, м, 3-H); 7,04 (1H, д, 4-H); 7,99 (1H, д, 5-H)	2,46	—
Iв	1,68	2,53	2,78	7,25...7,60 (5H, м, 5-Ph); 8,04 (1H, д); 8,17 (1H, д)	4,73	7,20 (2H, м, 3-H и 5-H); 7,87 (1H, м, 4-H)
Iг	1,66	2,24	2,86	7,83 (1H, д, 4-H); 7,25 (2H, м, 3-H и 5-H)	4,04	13,20 уш. с
Id	1,80	2,90	3,25	7,85 (1H, м, 4-H); 7,23 (2H, м, 3-H и 5-H)*	4,54	2,45 (3H, с, CH ₃); 7,23 (4H, м, Ar)*
Ie	1,63	2,51*	2,51*	7,28 (2H, м, 5-H и 3-H)*; 7,86 (1H, д, 4-H)	4,77	7,28 (1H, м, 5-H)*; 8,09 (1H, д, 4-H); 8,23 (1H, д, 3-H)
Iж	1,60	2,48*	2,48*	7,27 (2H, м, 3- и 5-H); 7,84 (1H, д, 4-H)	4,83	7,63 (3H, м, Ph); 8,07 (2H, м, Ph)
Iз	1,69	2,50	2,83	7,27 (2H, м, 3- и 5-H); 7,82 (1H, д, 4-H)	4,08	3,67 (3H, с, OCH ₃)
Iи	1,74	2,51 т	2,98 т	7,26 (2H, м, 3- и 5-H); 7,83 (1H, д, 4-H)	4,51	7,30...7,65 (5H, м, Ph)
Iк	1,67	2,50	2,71	7,27 (2H, м, 3- и 5-H); 8,74 (1H, м, 4-H)	4,80	7,35...8,12 (5H, м, кумаринил)
Il	1,76	2,55 т	2,93 т	7,31 (2H, м, 3- и 5-H); 7,88 (1H, д, 4-H)	3,97	7,19 и 7,62 (2H, два уш. с, NH ₂)
Im	1,69	2,32	2,85	8,75 (2H, д, 2- и 6-H); 7,44 (2H, д, 3- и 5-H)	4,11	3,67 (3H, с, OCH ₃)
In	1,71	2,34 т	2,98 т	8,77 (2H, д, 2- и 6-H); 7,44 (2H, д, 3- и 5-H)	3,98	7,63 и 7,20 (2H, два с, NH ₂)
Io	1,60	2,27	2,51	8,74 (2H, д, 2- и 6-H); 7,43 (2H, д, 3- и 5-H)	4,82	8,10 и 7,43 (4H, два д, Ar)
Iп	1,62	2,29	2,52	8,77 (2H, д, 2- и 6-H); 7,45 (2H, д, 3- и 5-H)	4,80	7,33 (1H, м, 4-H); 8,08 (1H, д, 3-H); 8,21 (1H, д, 5-H)
Iр	1,71	2,31	3,01 т	8,73 (2H, д, 2- и 6-H); 7,42 (2H, д, 3- и 5-H)	4,54	2,39 (3H, с, CH ₃); 7,18 (4H, м, Ar)
Iс	1,70	2,56	2,78	7,22 (2H, м); 7,35 (3H, м, 5-Ph); 7,87 (2H, м, 5-Ph)	4,80	8,09 и 8,60 (4H, два д, Ar)

* Сигналы перекрываются.

реакции 2-хлор-3-цианохинолинов с тиомочевинной [5], рециклизации замещенных 1,3-дитиа-4-циклогексенов [6—8], реакции арилметиленициклогексанонов и цианотиоацетамида [1, 9] и взаимодействия циклогексанона [4, 10] или его енамина [10, 11] с арилметиленицианотиоацетамидами. Соответствующие замещенные хинолинселеноны не известны.

Нами разработан простой метод синтеза 2-алкилтио(селено)-4-гетарил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов (I), заключающийся во взаимодействии N-(1-циклогексенил)морфолина (II), гетарилметиленицианотио(селено)ацетамидов (III) и алкилгалогенидов (IV) в абсолютном этаноле при 20 °С. Взаимодействие протекает, вероятно, по типу присоединения по Михаэлю с образованием аддукта (V), который затем циклизуется в гексагидрохинолин-2(1H)-халькогенон (VI). Предполагаемое направление реакции согласуется с литературными данными о повышенной реакционной способности енаминов в качестве нуклеофилов в сравнении с их карбонильными аналогами [12—14]. При дальнейшем последовательном введении в реакционную смесь эквимолярного количества КОН и алкилгалогенида IV с количественными выходами образуются халькогениды I (метод А), полученные встречным синтезом из известных [10, 11] тетрагидрохинолин-2(1H)-халькогенонов (VII) и соединений IV в присутствии основания (метод Б). Необходимо отметить, что образование халькогенидов I без добавления КОН по методу А не наблюдается, что можно объяснить отсутствием в реакционной смеси морфолиниевых солей типа VIII. КОН, по-видимому, кроме образования соли VIII катализирует дегидрирование гипотетических продуктов VI до их ароматических аналогов VIII. По приведенной выше схеме удалось однократно (метод А) синтезировать замещенные 5,6,7,8-тетрагидротисно[2,3-*b*]хинолины (IX) (см. экспериментальную часть).

ИК спектры синтезированных соединений I, VII содержат характерные полосы поглощения валентных колебаний сопряженной цианогруппы при 2220 см^{-1} , а в их спектрах ПМР присутствуют сигналы протонов тетраметиленового фрагмента в области $\delta\ 2,55\text{--}2,90$ (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$) и $1,60\text{--}1,75$ (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$), гетероароматического заместителя в соответствующих областях (табл. 2) и сигналы протонов группы XCH_2 при $\delta\ 3,98\text{--}4,80$ м. д.

Строение соединения Iи подтверждено с помощью РСА, результаты которого будут опубликованы в дальнейшем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц) в DMSO-D_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры сняты на спектрофотометре ИКС-29 в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюент ацетон—гептан, 3 : 5).

Гетарилметиленицианотиоацетамиды IIIа—в,д получали по известной методике [14].

4-Гетарил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1H)-тионы VIIа—в,д получали по описанным в работе [11] методам.

2-Алкилтио(селено)-4-Нет-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолины (Iа—с). А. Смесь 1,67 г (10 ммоль) енамина II и 1,78 г (10 ммоль) замещенного акрилонитрила IIIа—д в 20 мл абс. этанола перемешивают при 20 °С 4 ч (в случае IIIг — в атмосфере аргона). Затем к реакционной массе добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН, а через 5 мин — соединение IVа—с и перемешивают 5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, этанолом, гексаном. Получают хинолины Iа—с, данные о которых представлены в табл. 1, 2.

Б. К суспензии 10 ммоль хинолинхалькогенона VIIа—д в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,6 мл (10 ммоль) 10% водного раствора КОН, а через 3 мин — 10 ммоль галогенида IVа—с. Через 4 ч реакционную смесь разбавляют 10 мл воды и отфильтровывают образовавшийся

осадок. Получают соединения Ia—с, идентичные (по температуре плавления и ИК спектрам) образцам, синтезированным по методу А (табл. 1, 2).

2-Фурилметилсцианоселеноацетамид (IIIг). К суспензии 0,83 мл (10 ммоль) фурфурола и 1,47 г (10 ммоль) цианоселеноацетамида в 10 мл абс. этанола в атмосфере аргона добавляют 3 капли N-метилморфолина, реакционную массу перемешивают 1 ч и далее выдерживают 24 ч при 20 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, получают 1,25 г (70%) соединения IIIг в виде рубиновых кристаллов, $T_{пл}$ 142...144 °С. ИК спектр: 3240...3335 (NH_2), 2215 cm^{-1} (CN). Спектр ПМР: 10,86 и 10,08 (2H, два с, NH_2); 8,20 (1H, с, $CN=$); 8,06 (1H, с, 5- H_{Het}); 7,5 (1H, д, 4- H_{Het}); 6,85 м. д. (1H, с, 3- H_{Het}). Найдено, %: C 42,78; H 2,81; N 12,30; Se 34,85. $C_8H_6N_2OSe$. Вычислено, %: C 42,69; H 2,69; N 12,44; Se 35,08.

4-(2-Фурил)-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1H)-селенон (VIIг). Смесь 1,67 г (10 ммоль) енамина II и 1,78 г (10 ммоль) селеноамида IIIг в 20 мл абс. этанола перемешивают 4 ч при 20 °С в атмосфере аргона. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом и гексаном. Получают 2,1 г (69%) селенона VIIг. $T_{пл}$ 205...207 °С. ИК спектр: 2215 cm^{-1} (CN). Спектр ПМР: 7,99 (2H, с, 5- H_{Het}); 7,07 (1H, м, 4- H_{Het}); 6,73 (1H, м, 3- H_{Het}); 2,84 (2H, м, CH_2); 2,50 (2H, м, CH_2); 1,71 м. д. (4H, м, $(CH_2)_2$). Найдено, %: C 55,63; H 4,13; N 9,01; Se 25,85. $C_{14}H_{12}N_2OSe$. Вычислено, %: C 55,46; H 3,99; N 9,24; Se 26,04.

3-Амино-4-[2-(5-фенилфурил)]-2-(4-хлорбензоил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1H)-селенон (IXа) синтезируют по методике А, описанной выше для хинолинов I, используя 2,34 г (10 ммоль) соединения IVс и 11,2 мл (20 ммоль) 10% водного раствора КОН. Получают 3,27 г (66%) тиенохинолина IXа. $T_{пл}$ 165...167 °С (1-бутанол). ИК спектр: 3280, 3465 cm^{-1} (NH_2). Спектр ПМР: 7,78 (2H, д, H_{Ar}); 7,65 (2H, д, H_{Ar}); 7,50 (5H, м, H_{Ph}); 7,00 (1H, м, 3- H_{Het}); 7,28 (1H, м, 4- H_{Het}); 7,15 (2H, с, NH_2); 3,05 (2H, т, CH_2); 2,73 (2H, т, CH_2); 1,81 м. д. (4H, м, $(CH_2)_2$). Найдено, %: C 69,22; H 4,10; N 5,92; S 6,69. $C_{28}H_{21}ClN_2O_2S$. Вычислено, %: C 69,34; H 4,36; N 5,78; S 6,61.

3-Амино-2-(4-метилбензоил)-4-(2-тиенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1H)-селенон (IXб). А. Соединение IXб синтезируют по методике А, описанной для хинолинов I, используя соответственно 2,13 г (10 ммоль) галогенида IVт и 11,2 мл (20 ммоль) 10% водного раствора КОН. Получают 1,38 г (65%) соединения IXб. $T_{пл}$ 170...172 °С (1-бутанол). ИК спектр: 3300, 3480 cm^{-1} (NH_2). Спектр ПМР: 7,94 (1H, д, 5- H_{Het}); 7,66 (2H, д, H_{Ar}); 7,32 (2H, д, H_{Ar}); 7,28 (2H, м, 3- и 4- H_{Het}); 6,79 (2H, уш. с, NH_2); 2,99 (2H, к, CH_2); 2,52 (2H, м, CH_2); 2,40 (3H, с, CH_3); 1,76 м. д. (4H, м, $(CH_2)_2$). Найдено, %: C 68,39; H 5,19; N 6,77; S 15,71. $C_{23}H_{20}N_2OS_2$. Вычислено, %: C 68,29; H 4,98; N 6,92; S 15,85.

Б. К суспензии 2,4 г (5 ммоль) соединения Ic в 10 мл ДМФА добавляют 2,8 мл (5 ммоль) 10% водного раствора КОН, реакционную массу перемешивают 4 ч при 20 °С, разбавляют 10 мл воды и отфильтровывают образовавшийся осадок. Получают 1,5 г (62%) соединения IXа, идентичного образцу, синтезированному по методике А (проба смешения не дает депрессии температуры плавления).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 96-03-32012а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Awad M. A. J., Abdel-Rahman A. E., Bakhite E. A. // Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. — 1991. — Vol. 57. — P. 293.
2. Родиновская Л. А. // Дис... д-ра хим. наук. — Москва, 1994. — 493с.
3. Tilakraj T., Ambekar S. Y. // J. prakt. Chem. — 1988. — Bd 330. — S. 293.
4. Elgemeie E. H. G., Regaila H. A., Shehata N. // Sulfur Lett. — 1989. — Vol. 9. — P. 253.
5. Bakhite E. A. G. // Collect. Czechosl. Chem. Commun. — 1992. — Vol. 57. — P. 2359.
6. Шаранин Ю. А., Промоненков В. К., Шестопалов А. М. // ЖОрХ. — 1982. — Т. 18. — С. 2003.
7. Шаранин Ю. А., Шестопалов А. М., Промоненков В. К., Родиновская Л. А. // ЖОрХ. — 1984. — Т. 20. — С. 1539.
8. Шаранин Ю. А., Литвинов В. П., Шестопалов А. М., Нестеров В. Н., Стручков Ю. Т., Шкловер В. Е., Промоненков В. К., Мортиков В. Ю. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1985. — № 8. — С. 1768.

9. Vieweg H., Leistner S., Wagner G. // Pharmazie. — 1988. — Bd 43. — S. 358.
10. Шаранин Ю. А., Родиновская Л. А., Литвинов В. П., Промоненков В. К., Мортиков В. Ю., Шестопалов А. М. // ЖОрХ. — 1985. — Т. 21. — С. 683.
11. Шаранин Ю. А., Гончаренко М. П., Шестопалов А. М., Литвинов В. П., Туров А. В. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 1996.
12. Фрейманис Я. Ф. Химия енаминокетонов, енаминоиминов, енаминотионов. — Рига: Зинатне, 1974. — 274с.
13. Шестопалов А. М., Родиновская Л. А., Шаранин Ю. А., Литвинов В. П. // ЖОХ. — 1988. — Т. 58. — С. 840.
14. Brunskill J. S. A., Asish D., Ewing D. F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1978. — N 6. — P. 629.

Луганский государственный педагогический
институт им. Т. Г. Шевченко,
Луганск 348011

Поступило в редакцию 28.11.96
После переработки 15.04.97

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913
