ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 5, с. 728–736

УДК 547.831.7.07:542.942:543.422.25

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 2-АРИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ

© 2021 г. М. Н. Земцова, Ю. А. Головко, Ю. А. Грузд, С. В. Кулемина, М. Р. Баймуратов*, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
**e-mail: baymuratovmr@yandex.ru*

Поступила в редакцию 03.02.2021 г.
После доработки 13.02.2021 г.
Принята к публикации 15.02.2021 г.

Разработан удобный метод синтеза конденсированных гетероциклических систем, основанный на циклизации продуктов взаимодействия 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов с трифосгеном, хлорацетилхлоридом и оксалилхлоридом в присутствии безводного $AlCl_3$ в сероуглероде или дихлорэтане.

Ключевые слова: 1,2,3,4-тетрагидрохинолины, циклизация, тетрациклические системы, *N*-ацилирование, хинолины, восстановление

DOI: 10.31857/S0514749221050050

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения являются перспективными объектами исследования в различных областях химии. Большой интерес представляют конденсированные полициклические системы на основе замещенных хинолинов и 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов. Они являются близкими по строению и свойствам к природным соединениям, многие из которых применяются в качестве лекарственных препаратов [1, 2], обладающих, в частности, противовоспалительным действием [3] и противораковой активностью [4]. Некоторые из них являются транквилизаторами и антидепрессантами [5].

Ранее нами с целью синтеза соединений, близких по строению к природным алкалоидам, было проведено восстановление 6-R-2-метил-4-хинолинкарбоновых кислот сплавом Ренея в водно-щелочном растворе и получены 6-R-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты [6]. Последующей циклизацией продуктов ацилирования хлорацетилхлоридом и оксалилхлоридом метиловых эфиров 6-R-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот синтезированы тетрациклические соединения метил-4-метил-2-оксо-1,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоксилат и метил-3-метил-9-R-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-1-карбоксилаты [7].

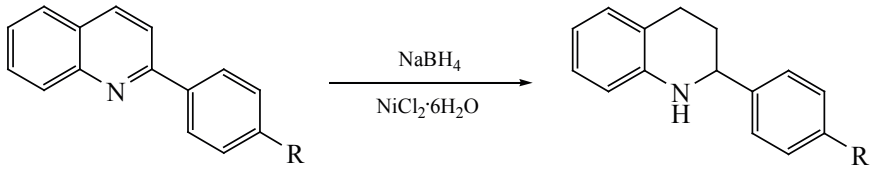
В продолжение исследований по синтезу новых конденсированных гетероциклических систем нами получены тетрациклические соединения на основе 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных соединений использовали 2-арилхинолины **1a–c**, которые синтезированы *one pot* восстановлением *o*-нитробензальдегида порошкообразным железом в присутствии соляной кислоты с последующей конденсацией образующегося *o*-аминобензальдегида с соответствующими кетонами в среде КОН [8].

Восстановление 2-арилхинолинов $NaBH_4$ в среде метанола с использованием $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ при

Схема 1



1a–c **2a–c**, 83–92%

R = H (**a**), MeO (**b**), F (c**)**.

–10°C [9] дает соответствующие 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **2a–c** (схема 1) [10–12].

В результате реакций тетрагидрохинолинов **2a–c** с трифосгеном были выделены 2-(4-R-фенил-3,4-дигидрохинолин)-1(2*H*)-карбонилхлориды **3a–c** с выходом 57–66%. Циклизацией карбамоилхлоридов **3a–c** в сероуглероде в присутствии $AlCl_3$ при перемешивании и нагревании в течение 7 ч выделены 9-R-6,6a-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]-хинолин-11(5*H*-оны) **4a–c** (схема 2).

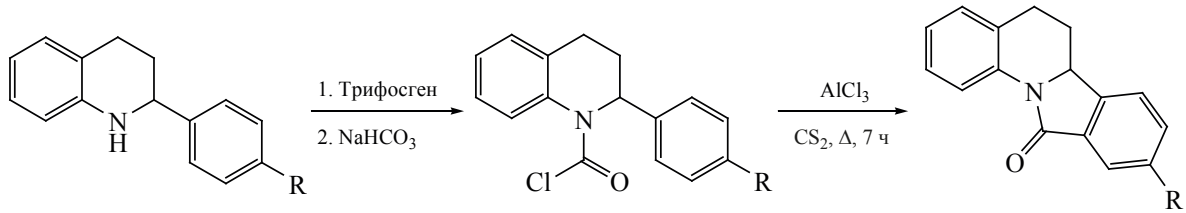
Реакциями соединения **2a** с хлорацетилхлоридом и оксалилхлоридом получены *N*-замещенные производные **5**, **6**, которые введены в реакцию циклизации. *N*-Хлорацетил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**6**) получен ацилированием 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина при нагревании в течение 3 ч в избытке хлорацетилхлорида. Циклизация карбамоилхлорида **6** проведена в 1,2-дихлорбензоле в присутствии безводного $AlCl_3$ при температуре 120–125°C в течение 5 ч и выделен 4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он (**7**) с выходом 60% (схема 3).

N-Ацилирование тетрагидрохинолина **2a** оксалилхлоридом приводит к продукту **5**, который без выделения и очистки введен в циклизацию в сероуглероде в присутствии безводного $AlCl_3$. В результате был получен продукт **8** с выходом 50%.

Для изучения возможности распространения данного метода для циклизации дизамещенных 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов проведено *N*-ацилирование 6,8-дибром-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**9**) с последующей циклизацией в указанных выше условиях. 6,8-Дибром-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**9**) получен бромированием 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (схема 4) бромом (2 моль) в уксусной кислоте при 50°C [13].

Ацилирование тетрагидрохинолина **9** проведено трифосгеном в дихлорметане в присутствии бикарбоната натрия и выделен 6,8-дибром-2-фенил-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбонилхлорид (**10**). Взаимодействие соединения **9** с избытком хлорацетилхлорида приводит к образованию 6,8-дибром-1-хлорацетил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**12**). Циклизация карбамоилхлорида **10** проведена в сероуглероде в присутствии безводного $AlCl_3$ и выделен 1,3-дибром-5,6,6*a*-тригидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-(5*H*)11-он (**11**). Соединение **12** вступает в реакцию циклизации в 1,2-дихлорбензоле в присутствии безводного $AlCl_3$ при 140°C с образованием 2,4-дибром-7,11*b*,12,13-тетрагидроизохинолино[2,1-*a*]-хинолин-6(6*H*)-она (**13**), выход которого составил 31% (схема 5).

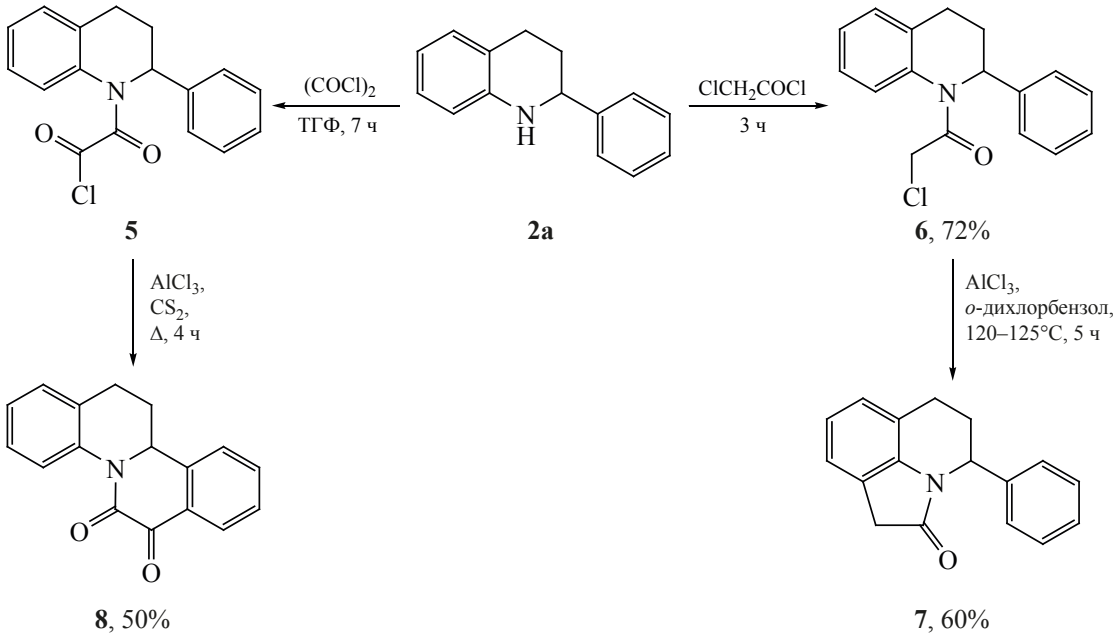
Схема 2



2a–c **3a–c**, 57–66% **4a–c**, 56–63%

R = H (**a**), MeO (**b**), F (c**)**.

Схема 3



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония), оснащенном приставкой НПВО Specac Quest (Великобритания). Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре Jeol JNM ECX-400 (Япония) в ДМСО-d_6 (внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя 2.50 м.д. для ядер ^{1}H и 39.5 м.д. для ядер ^{13}C) и в $CDCl_3$ (внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя 7.26 м.д. для ядер ^{1}H и 77.2 м.д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Thermo Finnigan DSQ (США) с масс-селективным детектором в режиме электронной ионизации (70 эВ), кварцевая колонка DB-5MS 30 м×0.32 мм, температура колонки 80–340°C (скорость нагрева 20°C/мин), температура испарителя 250°C, газ-носитель – гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS элементном анализаторе EuroVector EA-3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина. Температуру плавления определяли на приборе SRS OptiMelt MPA100 (США). Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silicagel 60, проявление в парах иода. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck M-60. Все растворители предварительно высушены и перегнаны согласно стандартным методикам. В работе использовали коммерчески доступные *о*-нитробензальдегид «х.ч.» (Acros Organics), бис(трихлорметил)карбонат «ч.» хлорацетилхлорид «ч.» и оксалилхлорид «ч.» (Merck).

2-Арил(гетерил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины 2a–c (*общая методика*). К раствору 2-арилхинолинов **2a–c** в 50 мл метанола прибавляли $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, раствор охлаждали до –10°C. Далее в реакционную смесь добавляли порциями $NaBH_4$ в течение 3 ч. Полученную смесь выдерживали в те-

Схема 4

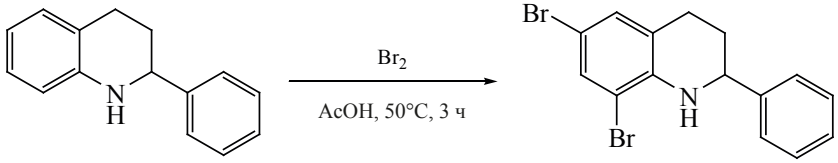
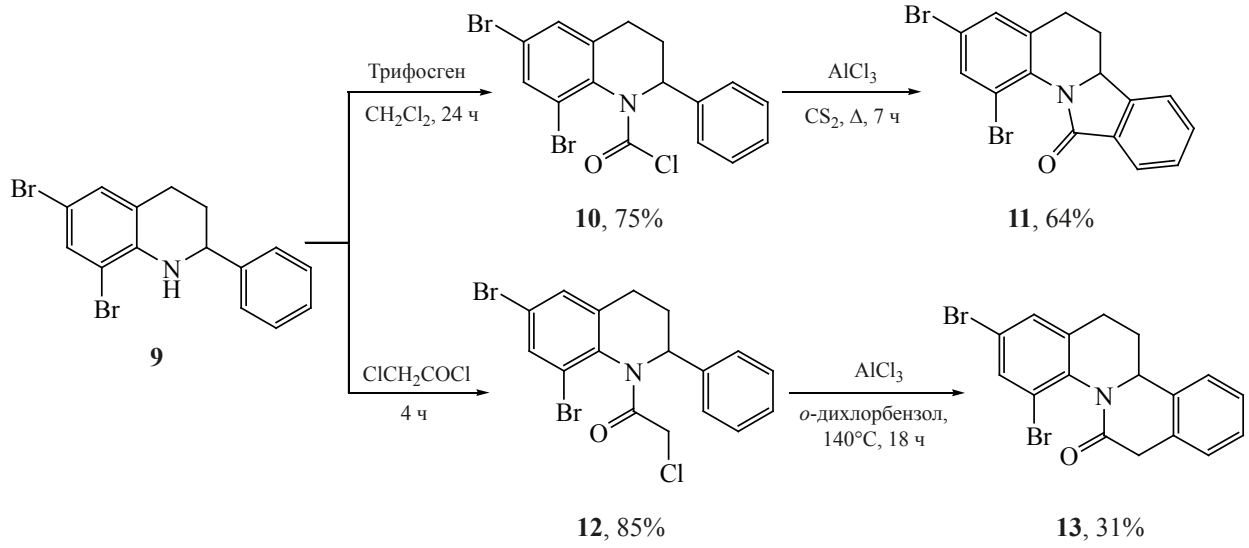


Схема 5



чение 1 сут при комнатной температуре [9]. Смесь отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме, остаток разбавляли водой и экстрагировали хлористым метиленом (3×20 мл). Затем экстракт сушили Na_2SO_4, растворитель отгоняли в вакууме.

2-Фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2a) получали из 2 г (0.01 моль) 2- фенилхинолина. Выход 1.88 г (92%), маслообразное вещество желтого цвета [14].

2-(4-Метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2b) получали из 2.3 г (0.01 моль) 2-(4-метоксифенил)хинолина. Выход 2 г (86%), бесцветные кристаллы, т.пл. 68–71°C (69–70°C [15]).

2-(4-Фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2c) получали из 2.2 г (0.01 моль) 2-(4-фторфенил)-хинолина. Выход 1.86 г (83%), бесцветные кристаллы, т.пл. 43–46°C (42–45°C [16]).

Ацилирование 2-арил(гетерил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов 3a–c (*общая методика*). Раствор 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **2a–c** в CH_2Cl_2 при перемешивании прикапывали к суспензии $NaHCO_3$ и трифосгена в 10 мл CH_2Cl_2 при температуре –10°C. Затем реакционную смесь охлаждали и выдерживали при комнатной температуре 6–8 ч. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из гексана.

2-Фенил-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбонилхлорид (3a) получали из 2 г (0.01 моль) 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**2a**). Выход 1.72 г (66%), бесцветные кристаллы, т.пл. 75–77°C (гексан). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3075, 3039 ($CH_{аром}$), 2970, 2943 ($CH_{алк}$), 1720 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.84–1.93 м (1H, H^3), 2.60–2.66 м (1H, H^3), 2.68–2.77 м (2H, H^4), 5.63 т (1H, H^2, ^3J 8.0 Гц), 7.16–7.65 м (9H$_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 26.4 (CH_2), 34.1 (CH_2), 62.1 (CHN), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 126.9 (CH), 127.5 (2CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (2CH), 135.0, 137.2, 141.5 (C–N), 149.5 (C=O). Найдено, %: C 70.68; H 5.17; N 5.08. $C_{16}H_{14}ClNO$. Вычислено, %: C 70.72; H 5.19; N 5.15.

2-(4-Метоксифенил)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбонилхлорид (3b) получали из 2.4 г (0.01 моль) 2-(4-метоксифенил)хинолина (**2b**). Выход 1.73 г (57%), бесцветные кристаллы, т.пл. 88–91°C (гексан). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3072, 3031 ($CH_{аром}$), 2960, 2900 ($CH_{алк}$), 1724 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.82–1.92 м (1H, H^3), 2.58–2.66 м (1H, H^3), 2.68–2.75 м (2H, H^4), 3.75 с (3H, CH_3), 5.57 т (1H, H^2, ^3J 8.0 Гц), 6.80 д (2H$_{аром}$, ^3J 9.0 Гц), 7.08 д (2H$_{аром}$, ^3J 9.0 Гц), 7.16–7.21 (2H$_{аром}$), 7.28 т.д (1H, H^7, ^3J 7.4, ^4J 2.8 Гц), 7.58 д (1H, H^8, ^3J 7.4). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 26.4 (CH_2), 34.0 (CH_2), 55.3 (CH_3), 61.5 (CHN), 114.1 (2CH), 126.6 (CH), 126.7, 126.8 (2CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 133.4, 137.1 (C–N),

149.4 (C=O), 158.9 (C–O). Найдено, %: C 67.48; H 5.30; N 4.70. $C_{17}H_{16}ClNO_2$. Вычислено, %: C 67.66; H 5.34; N 4.64.

2-(4-Фторфенил)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбонилхлорид (3c) получали из 2.2 г (0.01 моль) 2-(4-фторфенил)хинолина (**2c**). Выход 1.74 г (62%), бесцветные кристаллы, т.пл. 107–109°C (гексан). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3069, 3040 ($CH_{аром}$), 2960, 2894 ($CH_{алк}$), 1730 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.79–1.89 м (1H, H^3), 2.59–2.66 м (1H, H^3), 2.68–2.76 м (2H, H^4), 5.59 т (1H, H^2, ^3J 8.0 Гц), 6.96 т (2H$_{аром}$, $^3J_{HH}$ = $^3J_{HF}$ 8.7 Гц), 6.96 д.д (2H$_{аром}$, ^3J 8.7, $^4J_{HF}$ 5.3 Гц), 7.17–7.23 (2H$_{аром}$), 7.29 т.д (1H, H^7, ^3J 7.6, ^4J 2.5 Гц), 7.58 д (1H, H^8, ^3J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 26.4 (CH_2), 34.2 (CH_2), 61.4 (CHN), 115.7 д (2CH, $^2J_{CF}$ 21.0 Гц), 126.7 (CH), 126.8, 126.9 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 128.1 д (2CH, $^3J_{CF}$ 7.6 Гц), 136.9, 137.2 д ($^4J_{CF}$ 3.8 Гц), 149.4 (C=O), 162.1 д ($^1J_{CF}$ 245.0 Гц). Найдено, %: C 66.25; H 4.41; N 4.78. $C_{16}H_{13}ClFNO$. Вычислено, %: C 66.33; H 4.52; N 4.83.

Циклизация 2-арил-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбонилхлоридов 4a–c (*общая методика*). К раствору 2-арил-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбонилхлоридов **3a–c** в 8 мл сероуглерода порциями добавляли 0.8 г (0.006 моль) безводного $AlCl_3$. Реакционную массу кипятили 7 ч при постоянном перемешивании и оставляли на ночь. Сероуглерод отделяли декантацией, продукт циклизации экстрагировали CH_2Cl_2, сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира.

6,6*a*-Дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-11-(5*H*)-он (4a) получали из 1.4 г (0.005 моль) 2-фенил-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбонилхлорида (**3a**). Выход 0.76 г (63%), кристаллическое вещество желтого цвета, т.пл. 131–133°C (петролейный эфир). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3073, 3036 ($CH_{аром}$), 2879, 2839 ($CH_{алк}$), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.д.: 1.64 к.д (1H, H^6, *J* 12.4, 5.7 Гц), 2.58–2.63 м (1H, H^6), 3.01–3.20 м (2H, H^5), 4.68 д.д (1H, H^{6a}, ^3J 12.4, 2.8 Гц), 7.08 т.д (1H, H^2, ^3J 7.6, ^4J 1.2 Гц), 7.20 д.д (1H, H^4, ^3J 7.6, ^4J 1.2 Гц), 7.29 т.д (1H, H^3, ^3J 7.6, ^4J 1.0 Гц), 7.48–7.53 м (2H, H^7 и H^9), 7.60 т.д (1H, H^8, ^3J 8.7, ^4J 1.1 Гц), 7.93 д.д (1H, H^1, ^3J 7.6, ^4J 1.0 Гц), 8.60 д.д (1H, H^{10}, ^3J 8.2, ^4J 1.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 27.7 (CH_2), 28.1 (CH_2), 59.1 (CHN), 120.4 (CH), 121.9 (CH), 124.0 (CH), 124.2 (CH), 125.7, 127.0 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 132.1 (CH), 132.7 (C–N), 136.4, 144.4, 166.3 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 235 (42) $[M]^+$, 207 (100), 130 (49), 102 (60), 77 (74). Найдено, %: C 81.62; H 5.48; N 5.92. $C_{16}H_{13}NO$. Вычислено, %: C 81.68; H 5.57; N 5.95.

9-Метокси-6,6*a*-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]-хинолин-11(5*H*)-он (4b) получали из 1.5 г (0.005 моль) 2-(4-метоксифенил)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбонилхлорида (**3b**). Выход 0.76 г (58%), бесцветные кристаллы, т.пл. 136–138°C (петролейный эфир). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3080, 3039 ($CH_{аром}$), 2950, 2864 ($CH_{алк}$), 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.д.: 1.61 д.к (1H, H^6, ^2J 12.6, ^3J 5.7 Гц), 2.54–2.61 м (1H, H^6), 3.00–3.18 м (2H, H^5), 4.63 д.д (1H, H^{6a}, ^3J 12.6, 2.7 Гц), 7.07 т.д (1H, H^2, ^3J 7.6, ^4J 1.4 Гц), 7.15 д.д (1H, H^8, ^3J 8.5, ^4J 2.5 Гц), 7.20 д.д (1H, H^4, ^3J 7.6, ^4J 1.4 Гц), 7.29 т.д (1H, H^3, ^3J 7.6, ^4J 1.1 Гц), 7.38 д (1H, H^7, ^3J 8.5 Гц), 7.41 д (1H, H^{10}, ^4J 2.5 Гц), 8.57 д.д (1H, H^1, ^3J 7.6, ^4J 1.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 27.6 (CH_2), 28.3 (CH_2), 55.8 (CH_3), 58.8 (CHN), 106.7 (CH), 120.3 (CH), 120.6 (CH), 122.8 (CH), 123.9 (CH), 125.7, 127.0 (CH), 129.2 (CH), 134.0, 136.5, 136.8 (C–N), 160.5 (C–O), 166.3 (C=O). Найдено, %: C 76.89; H 5.65; N 5.37. $C_{17}H_{15}NO_2$. Вычислено, %: C 76.96; H 5.70; N 5.28.

9-Фтор-6,6*a*-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-11(5*H*)-он (4c) получали из 1.4 г (0.005 моль) 2-(4-фторфенил)-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбонилхлорида (**3c**). Выход 0.69 г (56%), бесцветные кристаллы, т.пл. 161–163°C (петролейный эфир). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3083, 3046 ($CH_{аром}$), 2980, 2875 ($CH_{алк}$), 1689 (C=O), 1108 (CF). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.д.: 1.64 д.к (1H, H^6, ^2J 12.6, ^3J 5.7 Гц), 2.55–2.64 м (1H, H^6), 3.02–3.21 м (2H, H^5), 4.67 д.д (1H, H^{6a}, ^3J 12.6, 2.7 Гц), 7.09 т.д (1H, H^2, ^3J 7.6, ^4J 1.4 Гц), 7.20 д.д (1H, H^4, ^3J 7.8, ^4J 1.4 Гц), 7.27–7.33 м (2H, H^3 и H^{10}), 7.47 д.д (1H, H^8, ^3J 8.5, 4.6 Гц), 7.58 д.д (1H, H^1, ^3J 7.6, ^4J 2.3 Гц), 8.55 д (1H, H^7, ^3J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 27.5 (CH_2), 28.2 (CH_2), 58.8 (CHN), 110.9 д (CH, $^2J_{CF}$ 23.8 Гц), 119.7 д (CH, $^2J_{CF}$ 23.8 Гц), 120.3 (CH), 123.5 д (CH, $^3J_{CF}$ 8.6 Гц), 124.2 (CH), 125.6, 127.1 (CH), 129.2 (CH), 134.8 д ($^3J_{CF}$ 8.6 Гц), 136.2, 139.9, 163.2 д ($^1J_{CF}$ 248.3 Гц), 165.1 (C=O).

Найдено, %: C 75.73; H 4.84; N 5.49. $C_{16}H_{12}FNO$. Вычислено, %: C 75.88; H 4.78; N 5.53.

1-Хлорацетил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (6). Смесь 3 г (0.014 моль) 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**2a**) и 41.3 г (29 мл, 0.36 моль) хлорацетилхлорида нагревали на водяной бане в течение 3 ч. Избыток хлорацетилхлорида отгоняли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.95 г (72%), кристаллическое вещество желтого цвета, т.пл. 76–78°C (EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3084, 3055, 3020 ($CH_{аром}$), 2951, 2926, 2895 ($CH_{алк}$), 1658 (C=O), 765 (CCl). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.д.: 1.53–1.58 м (1H, H^3), 2.24–2.31 м (1H, H^3), 2.51–2.65 м (2H, H^4), 4.18 с (2H, CH_2Cl), 5.67 т (1H, H^2, ^3J 7.9 Гц), 7.15–7.50 м (9$H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 27.9 (CH_2), 31.7 (CH_2), 45.1 (CH_2Cl), 58.2 (CHN), 123.5 (CH), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (2CH), 128.4, 128.9 (CH), 130.6 (2CH), 135.4 140.3 (C–N), 168.0 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 287 (8) $[M + 2]^+$, 285 (24) $[M]^+$, 250 $[M - Cl]^+$ (74), 208 (38), 132 (78), 103 (50), 91 (88), 77 (100), 51 (39). Найдено, %: C 71.52; H 5.71; N 4.85. $C_{17}H_{16}ClNO$. Вычислено, %: C 71.45; H 5.64; N 4.90.

4-Фенил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2(1*H*)-он (7). К горячему раствору 2 г (0.007 моль) 1-хлорацетил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**6**) в 31 мл 1,2-дихлорбензола при перемешивании порциями прибавляли 2.66 г (0.02 моль) безводного $AlCl_3$. Смесь перемешивали при 120–125°C в течение 5 ч (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу выливали на лед, подщелачивали раствором карбоната натрия до pH 10.0 и экстрагировали этилацетатом (5×20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным $CaCl_2$ и упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюент CCl_4. Выход 1.05 г (60%), маслообразное вещество желтого цвета. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3077, 3031 ($CH_{аром}$), 2962, 2891 ($CH_{алк}$), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 2.14–2.23 м (2H, H^5), 2.49–2.60 м (2H, H^6), 3.58 д (1H, H^1, ^2J 22.0 Гц), 3.67 д (1H, H^1, ^2J 22.0 Гц), 5.47–5.49 м (1H, H^4), 6.99 т (1H, H^8, ^3J 7.8 Гц), 7.08 д.д (1H, H^7, ^3J 7.8, ^4J 1.4 Гц), 7.19 д.д (1H, H^9, ^3J 7.8, ^4J 1.4 Гц), 7.21–7.36 м (5$H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 27.2 (CH_2), 30.2 (CH_2), 35.6 (CH_2), 59.2 (CHN), 121.3 (CH), 122.0, 123.7 (CH), 124.4, 125.6 (CH), 126.5 (CH), 128.4 (2CH), 130.1 (2CH), 138.7, 150.6 (C–N), 170.8 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 249 (100) $[M]^+$, 220 (36), 172 (40), 145 (64), 130 (24). Найдено, %: C 81.86; H 5.99; N 5.54. $C_{17}H_{15}NO$. Вычислено, %: C 81.90; H 6.06; N 5.62.

12,13-Дигидро-6*H*-изохинолино[2,1-*a*]хинолин-6,7(11b*H*)-дион (8). К горячему раствору 2.2 г (0.01 моль) 2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**2a**) в 20 мл ТГФ добавляли раствор 2 мл (0.024 моль) оксалилхлорида в 10 мл ТГФ. Смесь кипятили 4 ч при перемешивании, затем охлаждали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 30 мл сероуглерода и порциями добавляли 3 г (0.02 моль) безводного $AlCl_3$. Смесь кипятили 4 ч и оставляли на ночь при 25°C. Затем растворитель удаляли декантацией и к остатку добавляли 30 мл ледяной воды. Продукт экстрагировали хлороформом (5×20 мл), органический слой отделяли, промывали водой (3×50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Растворитель упаривали в вакууме, продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.38 г (50%), кристаллическое вещество красного цвета, т.пл. 88–90°C (EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3069, 3025 ($CH_{аром}$), 2965, 2880 ($CH_{алк}$), 1600 (C=O), 1625 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.08–2.19 м (2H, H^{12}), 2.59–2.65 м (2H, H^{13}), 5.32–5.36 м (1H, H^{11b}), 7.03 т.д (1H, H^2, ^3J 7.3, ^4J 1.2 Гц), 7.25–7.31 м (5$H_{аром}$), 7.41 д.д (1H, H^{11}, ^3J 7.8, ^4J 1.6 Гц), 7.78 д.д (1H, H^8, ^3J 7.6, ^4J 1.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 28.2 (CH_2), 30.7 (CH_2), 55.3 (CHN), 119.1 (CH), 121.7 (CH), 122.1 (CH), 123.4 (CH), 124.9 (CH), 127.5, 128.0 (CH), 128.7, 131.0 (CH), 131.5 (CH), 134.3, 143.2 (C–N), 162.3 (C=O), 178.5 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 263 (58) $[M]^+$, 235 (18), 206 (100), 159 (22), 130 (30), 103 (52). Найдено, %: C 77.49; H 4.91; N 5.45. $C_{17}H_{13}NO_2$. Вычислено, %: C 77.55; H 4.98; N 5.32.

6,8-Дибром-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (9). К раствору 1 г (0.0048 моль) 2-фенил-1,2,3.4-тетрагидрохинолина (**2a**) в 10 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании прикапывали раствор 0.5 мл (0.01 моль) брома в 5 мл ледяной уксусной кислоты в течение 3 ч при 50°C. Реакционную массу охлаждали, выливали в

воду, подщелачивали 10%-ным водным раствором гидроксида натрия до pH 10.0 и экстрагировали CH_2Cl_2. Экстракт сушили безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.49 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл 81–82°C (EtOH) (78–80°C [13]).

6,8-Дибром-2-фенил-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-карбонилхлорид (10). Раствор 1 г (0.0027 моль) 6,8-дибром-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**9**) в 10 мл CH_2Cl_2 прикапывали в течение 30 мин при перемешивании к смеси бикарбоната натрия 0.454 г (0.0054 моль) и трифосгена 0.535 г (0.0018 моль) в 5 мл CH_2Cl_2 при –10°C. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 25°C. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.87 г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл. 118–120°C (гексан). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3081, 3033 ($CH_{аром}$), 2980, 2879 ($CH_{алк}$), 1728 (C=O), 673 (CBr). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.76–1.79 м (1H, H^3), 2.57–2.62 м (1H, H^3), 2.67–2.78 м (2H, H^4), 5.65 д.д (1H, H^2, ^3J 8.2, 3.5 Гц), 7.18–7.35 м (5H$_{аром}$), 7.40 с (1H, H^5), 7.70 с (1H, H^7). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 27.8 (CH_2), 34.0 (CH_2), 62.6 (CHN), 121.6 (CBr), 123.9 (CBr), 127.0 (CH), 128.0 (2CH), 128.4 (CH), 128.8 (2CH), 134.3 (CH), 136.1, 140.3, 142.1 (C–N), 149.9 (C=O). Найдено, %: C 44.80; H 2.88; N 3.21. $C_{16}H_{12}Br_2ClNO$. Вычислено, %: C 44.74; H 2.82; N 3.26.

1,3-Дибром-6,6*a*-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-11(5*H*)-он (11). К раствору 0.73 г (0.0017 моль) карбамоилхлорида **10** в 10 мл сероуглерода порциями добавляли 0.51 г (0.0034 моль) безводного $AlCl_3$. Реакционную массу нагревали при постоянном перемешивали 7 ч и оставляли на ночь. Сероуглерод отделяли декантацией, к остатку добавляли мелко измельчённый лёд. Продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл) и упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.43 г (64%), бесцветные кристаллы, т.пл. 180–182°C (гексан). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3074, 3041 ($CH_{аром}$), 2981, 2882 ($CH_{алк}$), 1705 (C=O), 671 (CBr). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.82–1.91 м (1H, H^6), 2.42–2.50 м (1H, H^6), 2.75 д.т (1H, H^5, ^2J 15.2, ^3J 6.3 Гц), 2.84–2.92 м (1H, H^5), 4.76 д.д (1H, H^{6a}, ^3J 7.6, 4.0 Гц), 7.29 д (1H, H^4, ^4J 2.0 Гц), 7.47–7.51 м (2H, H^7 и H^8), 7.60 т.д (1H, H^9, ^3J 7.6, ^4J 2.3 Гц), 7.68 д (1H, H^2, ^4J 2.0 Гц), 7.91 д (1H, H^{10}, ^3J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 26.6 (CH_2), 30.6 (CH_2), 58.0 (CHN), 119.4 (CBr), 119.7 (CBr), 122.4 (CH), 124.8 (CH), 125.0 (CH), 130.2 (CH), 131.5 (CH), 132.6 (CH), 134.3, 135.1, 135.6, 146.5 (C–N), 165.4 (C=O). Найдено, %: C 48.83; H 2.77; N 3.62. $C_{16}H_{11}Br_2NO$. Вычислено, %: C 48.89; H 2.82; N 3.56.

6,8-Дибром-1-хлорацетил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (12). Раствор 1 г (0.0027 моль) 6,8-дибром-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**9**) в 6 мл (0.086 моль) хлорацетилхлорида нагревали при кипении в течение 4 ч. Избыток ацилирующего агента отгоняли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.95 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 102–104°C (EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3082, 3050 ($CH_{аром}$), 2964, 2891 ($CH_{алк}$), 1670 (C=O), 762 (CCl), 668 (CBr). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.д.: 1.79–1.85 м (1H, H^3), 2.21–2.26 м (1H, H^3), 2.79–2.86 м (2H, H^4), 3.98 с (2H, CH_2Cl), 5.58 т (1H, H^2, ^3J 7.8 Гц), 7.21–7.48 м (5H$_{аром}$), 7.51 д (1H, H^5, ^4J 2.0 Гц), 7.68 д (1H, H^7, ^4J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 27.6 (CH_2), 30.5 (CH_2), 43.4 (CH_2Cl), 55.9 (CHN), 119.1 (CBr), 124.1 (CBr), 125.4 (CH), 126.6 (CH), 127.5 (2CH), 127.9 (2CH), 131.2 (CH), 128.9 (CH), 130.6 (2CH), 135.5, 136.1, 139.6 (C–N), 167.8 (C=O). Найдено, %: C 45.94; H 3.23; N 3.25. $C_{17}H_{14}Br_2ClNO$. Вычислено, %: C 46.03; H 3.18; N 3.16.

2,4-Дибром-7,11*b*,12,13-тетрагидро-6*H*-изохинолино[2,1-*a*]хинолин-6-он (13). К раствору 0.72 г (0.0016 моль) 6,8-дибром-1-хлорацетил-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**12**) в 25 мл *o*-дихлорбензола при постоянном перемешивании добавляли 2.16 г (0.0162 моль) безводного $AlCl_3$. Реакционную массу нагревали при постоянном перемешивании при 140°C в течение 18 ч. Затем массу выливали на измельчённый лёд, подщелачивали 10%-ным раствором карбоната натрия до pH 10.0 и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией, элюент бензол. Выход 0.2 г (31%), бесцветные кристаллы, т.пл. 241–243°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3080, 3052 ($CH_{аром}$), 2970, 2890 ($CH_{алк}$), 1670 (C=O), 663 (CBr). Спектр

ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 2.05–2.17 м (1H, H^{12}), 2.33–2.38 м (1H, H^{12}), 2.97–3.13 м (2H, H^{13}), 3.78 д (1H, H^7, ^2J 21.5 Гц), 3.93 д (1H, H^7, ^2J 21.5 Гц), 4.62 д.д (1H, H^{11b}, ^3J 11.8, 3.6 Гц), 7.18–7.32 м ($4H_{аром}$), 7.35 д (1H, H^1, ^4J 1.6 Гц), 7.64 д (1H, H^3, ^4J 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 29.1 (CH_2), 30.6 (CH_2), 39.7 (CH_2), 58.8 (CHN), 119.9 (CBr), 124.5 (CBr), 125.7 (CH), 126.2 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 130.1 (CH), 131.7 (CH), 133.6, 135.3, 136.7, 138.9 (C–N), 167.3 (C=O). Найдено, %: C 50.08; H 3.17; N 3.48. $C_{17}H_{13}Br_2NO$. Вычислено, %: C 50.16; H 3.22; N 3.44.

ВЫВОДЫ

Разработан метод синтеза тетрациклических систем на основе 2-арил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов и их замещенных, содержащих различные заместители. Данный метод позволяет синтезировать новые тетрациклические системы, содержащие 1,2,3,4-тетрагидрохинолиновый фрагмент. Полученные соединения могут быть интересны в плане изучения их биологической активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 0778-2020-0005.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sridharan V., Suryavanshi P.A., Menendez J.C. *Chem. Rev*. **2011**, *111*, 7157–7259. doi 10.1021/cr100307m
2. Goli N., Mainkar P.S., Kotapalli S.S., Tejaswini K., Ummanni R., Chandrasekhar S. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2017**, *27*, 1714–1720. doi 10.1016/j.bmcl.2017.02.077
3. Kumar A., Srivastava S., Gupta G. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 517–520. doi 10.1016/j.tetlet.2009.11.057
4. Kumar K.S., Siddaiah V., Lilakar J.D., Sunanda K., Ganesh A. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 2014–2021. doi 10.1134/S1070428020110160
5. Vejdelek Z., Protiva M. *Collect. Czech. Chem. Commun*. **1990**, *55*, 1290–1296. doi 10.1135/cccc19901290
6. Журавлева Ю.А., Зимичев А.В., Земцова М.Н., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 622–625. [Zhuravleva Yu.A., Zimichev A.V., Zemtsova M.N., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2009**, *45*, 609–612.] doi 10.1134/S1070428009040228
7. Журавлева Ю.А., Зимичев А.В., Земцова М.Н., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 610–611. [Zhuravleva Yu.A., Zimichev A.V., Zemtsova M.N., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, *47*, 617–618.] doi 10.1134/S1070428011040270
8. Ma W., Zhang J., Xu C., Chen F., He Y.M., Fan Q.H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2016**, *55*, 12891–12894. doi 10.1002/anie.201608181
9. Melzig L., Dennenwaldt T., Gavryushin A., Knochel P. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 8891–8906. doi 10.1021/jo201630e
10. Jo H., Choi M., Kumar A. S., Jung Y., Kim S., Yun, J., Cho J. *ACS Med. Chem. Lett*. **2016**, *7*, 385–390. doi 10.1021/acsmedchemlett.6b00004
11. Sridharan V., Avendano C., Menendez J.C. *Synthesis*. **2008**, *2008*, 1039–1044. doi 10.1055/s-2008-1032126
12. Ueda M., Kawai S., Hayashi M., Naito T., Miyata O. *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 914–921. doi 10.1021/jo902540x
13. Земцова М.Н., Кулемина С.В., Рыбаков В.Б., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2015**, *51,* 656–659. [Zemtsova M.N., Kulemina S.V., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 636–639.] doi 10.1134/S1070428015050085
14. Lackner A. D., Samant A. V., Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc*. **2013**, *135*, 14090–14093. doi 10.1021/ja4082827
15. Felicetti T., Cannalire, R., Burali M. S., Massari S., Manfroni G., Barreca M. L., Cecchetti V. *Chem. Med. Chem*. **2017**, *12*, 1293–1302. doi 10.1002/cmdc.201700286
16. Zhao X., Xiao J., Tang W. *Synthesis*. **2017**, *49*, 3157–3164. doi 10.1055/s-0036-1589012

Synthesis of Condensed Heterocyclic Systems Based on 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines

M. N. Zemtsova, Yu. A. Golovko, Yu. A. Gruzd, S. V. Kulemina, M. R. Baimuratov*, and Yu. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia
**e-mail: baymuratovmr@yandex.ru*

Received February 3, 2021; revised February 13, 2021; accepted February 15, 2021

A convenient method has been developed for the synthesis of condensed heterocyclic systems based on the cyclizations of the reaction products of 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines with triphosgene, chloroacetyl chloride, and oxalyl chloride in the presence of anhydrous $AlCl_3$ in carbon disulfide or dichloroethane.

Keywords: 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, cyclization, tetracyclic systems, *N*-acylation, quinolines, reduction