

# СИНТЕЗ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПОЛИЦИКЛОВ С ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВЫМ И ХРОМАНОВЫМ ФРАГМЕНТАМИ

© 2022 г. Р. Г. Савченко<sup>а, \*</sup>, Р. М. Лиманцева<sup>а</sup>, И. В. Сафарова<sup>б</sup>, Г. М. Шарипова<sup>б</sup>,  
Е. С. Мещерякова<sup>а</sup>, А. Г. Толстикова<sup>а</sup>, В. Н. Одинокова<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение  
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141

<sup>б</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», Россия, 450076 Уфа, ул. 3. Валиди, 32  
\*e-mail: ecdysona@gmail.com

Поступила в редакцию 19.08.2021 г.

После доработки 10.09.2021 г.

Принята к публикации 18.09.2021 г.

Трехкомпонентной кислотнo-катализируемой циклоконденсацией ариламинов с циклопентадиеном и 6-бензилокси/гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)-ацетальдегидом синтезированы новые циклоаддукты, структура которых содержит фрагменты хроман-2-ила и тетрагидрохинолина, аннелированного с циклопентен/циклопентановым кольцом. Антиокислительная активность синтезированных соединений изучена на кинетической модели инициированного окисления 1,4-диоксана.

**Ключевые слова:** тетрагидрохинолин, реакции Поварова, трехкомпонентная циклоконденсация, циклопентадиен, хроман-2-ил, антиокислительная активность

**DOI:** 10.31857/S0514749222020100

## ВВЕДЕНИЕ

Тетрагидрохинолины и их производные являются незаменимыми структурными фрагментами природных соединений [1], а также перспективными фармакофорами для лекарственных средств, благодаря широкому спектру биологически-активных свойств: анти-ВИЧ, антибактериальное, противогрибковое, противомаларийное, противоопухолевое и сердечно-сосудистые эффекты [2–4]. Принимая во внимание важность тетрагидрохинолинового фрагмента для органической и медицинской химии были разработаны различные подходы формирования такого рода структур [5]. Широко используемым и синтетически удобным подходом для синтеза замещенных тетрагидрохинолинов является трехкомпонентная модификация реакции Поварова [6] заключающаяся в кислотнo-катали-

зируемой циклоконденсации ароматического амина, альдегида и электронообогатченного олефина. Использование фармакозначимых компонентов в реакции позволяет синтезировать гибридные молекулы с заданным биологически-активным потенциалом [7].

Интересной биологической активностью обладают короткоцепочечные эндогенные метаболиты  $\alpha$ -токоферола – производные 3,4-дигидро-2*H*-бензопиран-2-ил-алкановых кислот [8], используемые в синтезе ионных производных для лечения болезней, вызванных процессами окислительного стресса организма: стенокардии, ишемии и инфаркта миокарда [9]. Введение (*R,S*)-6-гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)-ацетальдегида [10] в качестве альдегидной компоненты в кислотнo-катализируемую циклоконденсацию с аро-

матическим амином и циклопентадиеном дает возможность в одну синтетическую стадию стереоселективно синтезировать гибридные азотсодержащие полициклические молекулы с хромановым фрагментом.

В этой связи мы реализовали эффективный стереоселективный однореакторный подход в трехкомпонентной циклоконденсации ароматического амина, 2*H*-бензопиран-2-ацетальдегида и циклопентадиена (ЦПД) для синтеза новых гибридных соединений, содержащих фрагменты 3,4-дигидро-2*H*-бензопирана и тетрагидрохинолина и изучили их антиокислительные свойства на модельной реакции инициированного азоизобутиронитрилом (АИБН) окисления 1,4- диоксана.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза производных тетрагидро-3*H*-циклопента[*c*]хинолинов с фармакозначимым заместителем нами использована трехкомпонентная циклоконденсация, в которой в качестве альдегидной компоненты был впервые задействован хроманилуксусный альдегид **4** [10]. Так, катализируемая трифторуксусной кислотой циклоконденсация 4-фторанилина **1** с эквимолярным количеством (6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил) ацетальдегида **4** и трехкратным мольным избытком ЦПД, приводила к образованию 4-[(6-бензилокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман)-2-ил)-метил-8-фтор-3а,4,5,9b-тетрагидро-3*H*-циклопента[*c*]хинолина **6** (схема 1).

Соединение **6** представляет собой 3*aR*\*, 4*R*\*, 9*bS*\* и 3*aR*\*, 4*S*\*, 9*bS*\* (или 4*RS*) диастереомерную смесь (1.5:1), из которой методом колоночной хроматографии был выделен индивидуальный 4*R*-диастереомер **6** (РСА). Величины КССВ vicинальных протонов при хиральных атомах углерода С(3а), С(4) и С(9b), равные [ $J_{(3a,4)}$  2.5,  $J_{(3a,9b)}$  9.0 Гц] свидетельствуют об их взаимной *цис*-ориентации, что согласуется с *эндо,цис*-направленностью реакции Поварова [11, 12]. Данные РСА для **6** однозначно подтверждают его структуру (3*aR*\*, 4*R*\*, 9*bS*\*)-4-[(6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)метил]-8-фтор-3а,4,5,9b-тетрагидро-3*H*-циклопента[*c*]хинолина (рис. 1).

Азотсодержащие полициклические производные на основе трициклических дитерпеноидов и

аминохинолинов, как биологически активные субстанции, являются предметом постоянного внимания исследователей [13–15].

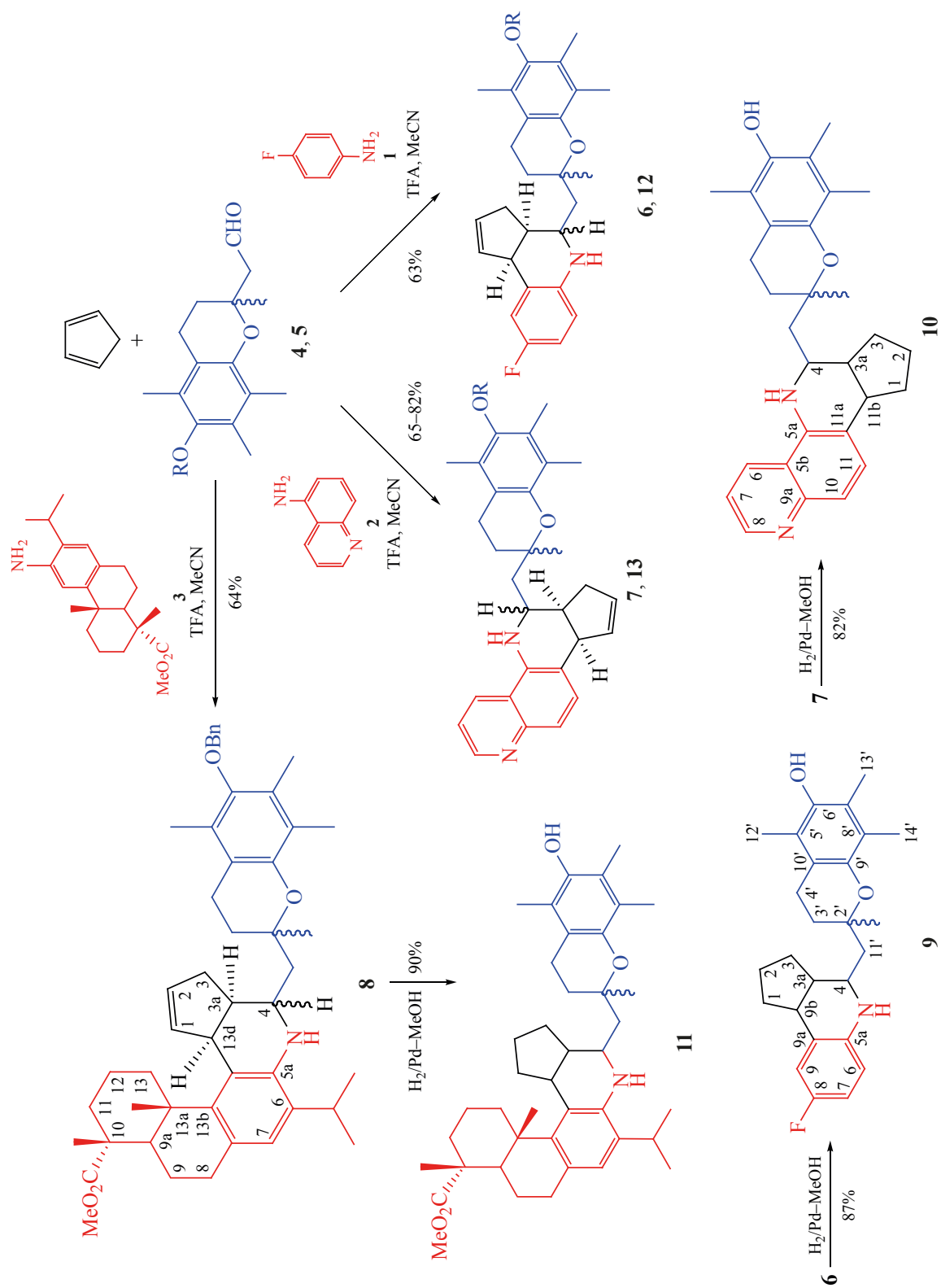
Использование 5-аминохинолина **2** в циклоконденсации с альдегидом **4** и циклопентадиеном приводило к количественному образованию циклоаддукта **7**. Согласно гомо- и гетерокорреляционным методам ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C образование 4-хроманил-1,7-тетрагидрофенантролиновой структуры **7** происходит в виде практически эквимолярной 4*R/S*-диастереомерной смеси (схема 1).

При вовлечении в трехкомпонентную конденсацию с хромановым альдегидом **4** и циклопентадиеном дитерпенового амина **3** [16] происходило образование преимущественного *эндо,цис*-аддукта **8** (схема 1). С помощью гомо- и гетерокорреляционных методик 1D и 2D ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (APT, HSQC, HMBC, COSY, NOESY) было установлено, что продукт реакции **8** обогащен изомером с аксиальным протоном α-Н<sup>4</sup>, что соответствует *R*-конфигурации хирального атома С<sup>4</sup>. Соотношение 4*R*- и 4*S*-диастереомеров (3:1) определялось из относительной интенсивности сигналов протонов Н<sup>1</sup> в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **8** [5.16 (4*R*-изомер), 5.43 (4*S*-изомер) м.д.] или Н<sup>2</sup> [5.73 (4*R*-изомер), 5.85 (4*S*-изомер) м.д.].

При удалении бензильной защиты в соединениях **6–8** путем каталитического гидрогенолиза происходило также восстановление эндоциклической двойной связи с образованием циклопентан-аннелированных тетрагидрохинолинов **9–11** (схема 1).

Оптимизировать синтез гибридных молекул, сочетающих в своей структуре хроманильный и тетрагидрохинолиновый фрагменты, удалось при реализации трехкомпонентной кислотнокатализируемой циклоконденсации 6-гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)-ацетальдегида с аминами **1**, **2** и циклопентадиеном. Надо отметить, что разработанные условия проведения трехкомпонентной циклоконденсации при катализе CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H оказались толерантны для альдегида **5**, имеющего свободную гидроксильную группу 4*H*-пиранового кольца и приводили к образованию циклопентан-аннелированных гибридных молекул **12**, **13** (схема 1). Их структуры, согласно ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C

Схема 1

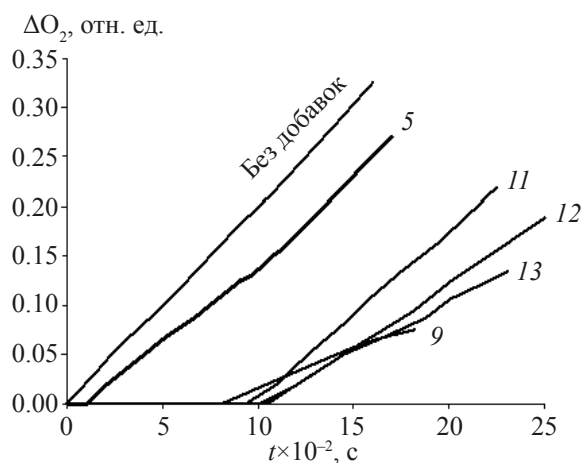


R = Bn (4, 6, 7), H (5, 12, 13).

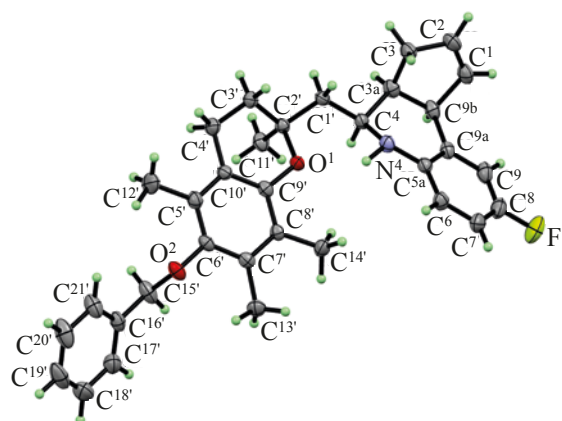
представляют собой 4*R/S*-диастереомерные смеси. Брутто-составы синтезированных циклоаддуктов **6–13** подтверждены регистрацией молекулярного иона в масс-спектрах высокого разрешения.

Анализ антиокислительной активности синтезированных соединений **9, 11–13** проводился на основании данных кинетических экспериментов жидкофазного окисления 1,4-диоксана (инициатор окисления АИБН) [17]. Для отслеживания влияния С2-хроманильного фрагмента на антиоксидантную активность гибридной молекулы в модельном эксперименте окисления 1,4-диоксана в качестве ингибитора был изучен 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-хроманил ацетальдегид **5**.

Так, в условиях эксперимента (348 К,  $V_i = 1 \times 10^{-7}$  моль л<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>) процесс окисления протекает по радикально-цепному механизму с квадратичным обрывом цепи [18]. Добавление к окисляемому субстрату соединений **5, 9, 11–13** приводило к появлению периодов индукции на графике кинетических кривых поглощения кислорода (рис. 2), что свидетельствовало об антиокислительном действии тестируемых соединений. Появление периодов индукции, когда поглощение кислорода не наблюдается ( $\Delta O_2 = 0$ ) даже при минорных концентрациях вводимых добавок антиоксидантов, указывает на обрыв цепи окисления преимущественно на пероксильных радикалах субстрата окисления и дает основание отнести ис-



**Рис. 2.** Кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствие и присутствии добавок **9, 11–13** =  $3.13 \times 10^{-6}$  М, **5** =  $6.3 \times 10^{-7}$  М;  $T = 348$  К,  $V_i = 1 \times 10^{-7}$  М/с

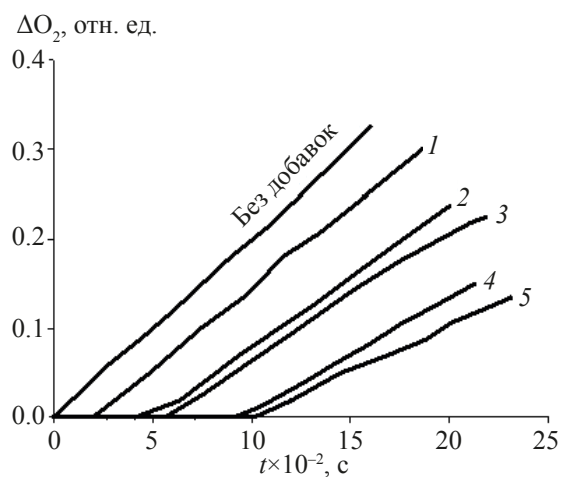


**Рис. 1.** Структура (3*aR*\*,4*R*\*,9*bS*\*)-4-[(6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)-метил]-8-фтор-3*a*,4-,5,9*b*-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]хинолина **6** в кристалле

следуемые вещества к сильным антиоксидантам [19].

С участием наиболее активного в исследуемом ряду соединения **13** была исследована зависимость окисления модельного субстрата от концентрации вводимого ингибитора **13**. Так, на рис. 3 приведены типичные кинетические кривые поглощения кислорода в присутствии добавок соединения **13** при разных его начальных концентрациях.

На основании результатов кинетических экспериментов были рассчитаны константы скорости стадии обрыва цепи для всех тестируемых соеди-



**Рис. 3.** Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствие и присутствии соединения **13**:  $0.44 \times 10^{-6}$  М (1),  $0.94 \times 10^{-6}$  М (2),  $1.56 \times 10^{-6}$  М (3),  $2.50 \times 10^{-6}$  М (4),  $3.13 \times 10^{-6}$  М (5);  $T = 348$  К,  $V_i = 1 \times 10^{-7}$  М/с

**Таблица 1.** Эффективные константы скорости ингибирования 1,4-диоксана для соединений **5**, **9**, **11–13**

InH	[InH]×10 <sup>6</sup> , М	<i>V</i> ×10 <sup>6</sup> , М/с	<i>f</i> k <sub>In</sub> ×10 <sup>-5</sup> , М <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>
<b>5</b>	0	2.40	1.5±0.2
	0.06	2.25	
	0.13	2.16	
	0.25	1.97	
	0.63	1.72	
<b>9</b>	0	2.40	1.1±0.2
	0.44	2.29	
	1.25	1.94	
	1.88	1.82	
	2.50	1.33	
<b>11</b>	3.13	0.54	1.6±0.2
	0	2.38	
	0.44	1.86	
	1.25	1.66	
	2.50	1.20	
<b>12</b>	3.13	1.13	1.5±0.2
	0	2.38	
	0.44	1.95	
	0.63	1.88	
	1.88	1.53	
<b>13</b>	3.13	1.43	2.6±0.4
	0	2.39	
	0.44	2.04	
	0.94	1.53	
	1.56	1.30	
Тролокс	2.50	0.89	4.0±0.5
	3.13	0.74	

нений в сравнении с данными для известных антиоксидантов витамина Е и 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-карбоновой кислоты (Тролокс) [20]. Близкие значения эффективных констант ингибирования для соединений

**5**, **9**, **11–12** (табл. 1) свидетельствуют о преобладающем влиянии хроманильного фрагмента на активность гибридных молекул **9**, **11**, **12**, тогда как для соединения **13**, сочетающего в своей структуре фрагменты тетрагидроциклопента-1,7-фенан-



тролина и С2-хроманила, антиокислительная активность сопоставима с активностью тролокса.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометрах «Bruker Avance-500», рабочие частоты – 500.17 ( $^1\text{H}$ ) и 125.77 ( $^{13}\text{C}$ ) МГц, растворитель –  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт –  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Гомо- и гетероядерные методики COSY, HSQC, HMBC соответствовали стандартным методикам фирмы «Bruker». Масс-спектры записывали на спектрометре «Bruker-Autoflex III» в режиме MALDI TOF с регистрацией положительных ионов и использованием в качестве матрицы  $\alpha$ -циано-4-гидроксикоричной кислоты (HCCA). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе («MaXis impact», Bruker) с использованием масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Температуры плавления определяли на малогабаритном нагревательном столе типа «Boetius». Элементный анализ проводили на CHNS-О-анализаторе «Carlo Erba EA-1108». В колоночной хроматографии применяли силикагель марки «КСКГ», 100/200. Для контроля методом ТСХ использовали пластины с  $\text{SiO}_2$  («Silufol»), проявитель – раствор ванилина в этиловом спирте, подкисленный серной кислотой. Кристаллы соединения **6**, закрепленные на стекловолкне, исследовали на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Xcalibur (Gemini, Eos) (графитовый монохроматор,  $\text{MoK}_\alpha$ -излучение,  $\lambda$  0.71073 Å, режим  $\omega$ -сканирования,  $2\theta_{\text{max}}$  62°) при температуре окружающей среды (293–298 К). Собранные данные обрабатывались с помощью программы CrysAlisPro [21]. Определение структур проводилось с помощью программы OLEX2 [22]. Структуры расшифрованы прямыми методами и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все атомы водорода генерируются с использованием правильной команды HFIX. Структура соединения **6** была решена с помощью программы ShelXS [23] с использованием прямых методов и уточнена с помощью пакета ShelXL [24] с использованием минимизации наименьших квадратов. Основные кристаллографические данные и детали рентгеновских экспериментов для соединений **6** представлены

в табл. 2 и в сопроводительных данных. Рмунок выполнен с использованием программы Mercury [25]. Кристаллографические данные по соединениям представлены в Кембриджском центре структурных данных под номерами дополнительных материалов CCDC 2095493 (**6**). Копии данных могут быть получены бесплатно при подаче заявки в CCDC, 12 Union Road, Кембридж CB2 1EZ, Великобритания. Электронная почта: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

Антиокислительная активность соединений (АОА) **5**, **9**, **11–13** изучали на примере модельной реакции инициированного окисления 1,4-диоксана при 348 К. В качестве инициатора окислительного процесса использовали азоизобутиронитрил (АИБН). Опыты проводили в термостатируемом стеклянном реакторе, куда загружали растворы инициатора и тестируемого соединения в 1,4-диоксане. Кинетические кривые поглощения кислорода регистрировали с помощью универсальной манометрической дифференциальной установки, устройство которой подробно описано в работе [17]. Эффективность ингибирующего действия исследуемых соединений оценивали по скорости поглощения кислорода на начальном участке кинетической кривой.

АОА исследуемых веществ характеризовали эффективной константой скорости ингибирования  $fk_{\text{In}}$ , где  $f$  – радикалоемкость антиоксиданта, равная числу радикальных интермедиатов [20].

**Общая методика синтеза тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолинов **6** и **12**.** К раствору 4-фторанилина **1** (0.03 мл, 0.3 ммоль) в 10 мл сухого  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (Ar, ~ 25°C) прибавили последовательно 0.02 мл (0.3 ммоль)  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , 0.05 мл (0.6 ммоль) свежеперегнанного ЦПД и 0.3 ммоль соответствующего альдегида **4** или **5**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения амина (0.5 ч, контроль ТСХ, элюент – *n*-гексан–этилацетат 3:1). Растворитель отогнали, к остатку добавили насыщенный раствор  $\text{NaHSO}_3$ – $\text{NaHCO}_3$  до нейтральной реакции (~ 5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой упарили, остаток хроматографировали ( $\text{SiO}_2$ , *n*-гексан–этилацетат, 3:1).

**4-}{[(6-Бензилокси)-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]метил}-8-фтор-3a,4,5,9b-тетрагид-**

**Таблица 2.** Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры соединения **6**

Элементный состав	C <sub>33</sub> H <sub>36</sub> FNO <sub>2</sub>
Молекулярная масса	497.63
Сингония	моноклинная
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> /c
<i>a</i> , Å	14.5208(13)
<i>b</i> , Å	11.3634(8)
<i>c</i> , Å	17.599(2)
α, град	90
β, град	111.560(12)
γ, град	90
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	2700.7(5)
<i>Z</i>	4
ρ <sub>выч</sub> , г/см <sup>3</sup>	1.224
μ, мм <sup>-1</sup>	0.080
<i>F</i> (000)	1064.0
Излучение	MoK <sub>α</sub> (λ 0.71073)
Интервал 2Θ, град	4.364 до 58.278
Интервал измерения индексов	-19 ≤ <i>h</i> ≤ 17, -15 ≤ <i>k</i> ≤ 13, -14 ≤ <i>l</i> ≤ 23
Измеренных отражений	13021
Независимых отражений	6026 ( <i>R</i> <sub>int</sub> 0.0535)
Данные/ограничения/параметры	6026/0/342
GOF по <i>F</i> <sup>2</sup>	1.096
<i>R</i> -факторы для [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> 0.0950, w <i>R</i> <sub>2</sub> 0.2072
<i>R</i> -факторы по всем отражениям	<i>R</i> <sub>1</sub> 0.1653, w <i>R</i> <sub>2</sub> 0.2517
Δρ <sub>макс</sub> ; Δρ <sub>мин</sub> , еÅ <sup>-3</sup>	0.22/-0.20

**ро-3H-циклопента[с]хинолин (6).** Выход 100 мг (67%), т.пл. 130–132°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.31 с (3H, H<sup>11'</sup>), 1.70–1.74 и 2.10–2.14 м (2H, H<sup>1</sup>), 1.77–1.81 и 2.14–2.17 м (2H, H<sup>3</sup>), 2.21, 2.25, 2.29 с (9H, H<sup>12'</sup>, H<sup>13'</sup>, H<sup>14'</sup>), 2.31–2.33 и 2.67–2.69 м (2H, H<sup>3</sup>), 2.70–2.72 м (2H, H<sup>4</sup>), 2.78 д.д (1H, H<sup>3a</sup>, *J* 9.0, 2.5 Гц), 3.70 д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 9.0 Гц), 4.00 д (1H, H<sup>9b</sup>, *J* 9.0 Гц), 4.74 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 5.77 с (1H, H<sup>1</sup>), 5.79 уш.с (1H, H<sup>2</sup>), 6.42–6.44 м (1H, H<sup>6</sup>), 6.62–6.66 м (1H, H<sup>9</sup>), 6.72 д.д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 9.0, 2.5 Гц), 7.37, 7.40, 7.44, 7.54

с (5H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 12.05, 12.36, 12.96 (C<sup>12'</sup>, C<sup>13'</sup>, C<sup>14'</sup>), 20.81 (C<sup>4</sup>), 24.64 (C<sup>11'</sup>), 29.60 (C<sup>1</sup>), 31.41 (C<sup>3</sup>), 44.36 (C<sup>3a</sup>), 45.62 (C<sup>3</sup>), 46.83 (C<sup>9b</sup>), 49.86 (C<sup>4</sup>), 74.80 (OCH<sub>2</sub>), 75.79 (C<sup>2</sup>), 112.18 (C<sup>9a</sup>), 112.68 (C<sup>9</sup>), 114.79 (C<sup>7</sup>), 116.13 (C<sup>6</sup>), 117.45 (C<sup>10</sup>), 122.79 (C<sup>9</sup>), 126.44 (C<sup>8</sup>), 127.75, 127.88, 128.35, 128.51 (Bn), 130.69 (C<sup>1</sup>), 133.88 (C<sup>2</sup>), 137.87 (C<sup>7</sup>), 141.94 (C<sup>5a</sup>), 147.40 (C<sup>5</sup>), 148.70 (C<sup>6</sup>), 156.00 д (C<sup>8</sup>F, *J* 234.0 Гц). Масс-спектр (MALDI/TOF), *m/z*: 497.26 [*M*]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 79.77; H 7.25; F

3.85; N 2.80; O 6.33.  $C_{33}H_{36}FNO_2$ . Вычислено, %: C 79.65; H 7.29; F 3.82; N 2.81; O 6.43.  $M_{\text{выч}}$  497.65.

**4-{{(6-Гидрокси)-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил}метил}-8-фтор-3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолин (12).** Выход 101 мг (63%), т.пл. 78–80°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.28 и 1.34 с (3H,  $H^{11}$ ), 1.64–2.10 м (2H,  $H^3$ ), 1.68–1.72 и 2.10–2.14 м (2H,  $H^1$ ), 2.16, 2.23, 2.25 с (9H,  $H^{12}$ ,  $H^{13}$ ,  $H^{14}$ ), 2.28–2.30 и 2.62–2.66 м (2H,  $H^3$ ), 2.69–2.72 м (2H,  $H^4$ ), 2.75–2.78 м (1H,  $H^{3a}$ ), 3.70 и 3.83 д (1H,  $H^4$ ,  $J$  9.0, 10.0 Гц), 3.98 и 4.01 д (1H,  $H^{9b}$ ,  $J$  9.0 Гц), 5.72–5.74 м (1H,  $H^1$ ), 5.76–5.80 м (1H,  $H^2$ ), 6.40–6.88 м (3H,  $H^6$ ,  $H^7$ ,  $H^9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.32, 12.29, 12.33 и 12.91 ( $C^{12}$ ,  $C^{13}$ ,  $C^{14}$ ), 20.87 и 20.51 ( $C^4$ ), 22.23 и 24.45 ( $C^{11}$ ), 29.71 ( $C^1$ ), 31.43 и 31.45 ( $C^3$ ), 44.33 ( $C^{3a}$ ), 44.06 и 45.52 ( $C^3$ ), 46.86 и 46.90 ( $C^{9b}$ ), 49.92 и 50.26 ( $C^4$ ), 75.33 и 75.51 ( $C^2$ ), 112.70 и 112.87 ( $C^9$ ), 114.80 и 114.97 ( $C^7$ ), 115.70 и 115.76 ( $C^6$ ), 117.15 ( $C^9$ ), 118.81 и 118.95 ( $C^5$ ), 121.31 ( $C^8$ ), 121.98 и 122.44 ( $C^7$ ), 127.24 ( $C^{9a}$ ), 130.70 ( $C^1$ ), 133.84 ( $C^2$ ), 142.14 ( $C^{5a}$ ), 144.98 и 145.14 ( $C^6$ ), 145.14 ( $C^{10}$ ), 156.05 д ( $C^8F$ ,  $J$  234.0 Гц). Масс-спектр (HRMS),  $m/z$ : 430.2178 [ $M + Na$ ] $^+$ . Найдено, %: C 76.70; H 7.39; F 4.68; N 3.48; O 7.75.  $C_{26}H_{30}FNO_2$ . Вычислено, %: C 76.63; H 7.42; F 4.66; N 3.44; O 7.85.  $M_{\text{выч}}$  407.53.

**Общая методика синтеза тетрагидро-3H-циклопента[с]-1,7-фенантролинов 7 и 13.** К раствору 5-аминохинолина **2** (57 мг, 0.4 ммоль) в 10 мл сухого  $CF_3CH_2OH$  (Аг, ~ 25°C) прибавили последовательно 0.05 мл (0.6 ммоль)  $CF_3COOH$ , 0.07 мл (0.8 ммоль) свежеперегнанного ЦПД и 0.4 ммоль соответствующего альдегида **4** или **5**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения амина (0.5 ч, контроль ТСХ, элюент – *n*-гексан–этилацетат 3:1). Растворитель отогнали, к остатку добавили насыщенный раствор  $NaHSO_3$ – $NaHCO_3$  до нейтральной реакции (~ 5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой упарили, остаток хроматографировали ( $SiO_2$ , *n*-гексан–этилацетат, 3:1).

**4-{{(6-Бензилокси)-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил}метил}-3а,4,5,11b-тетрагидро-3H-циклопента[с]-1,7-фенантролин (7).** Выход 172 мг (82%), т.пл. 72–74°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.37 и 1.46 с (3H,  $H^{11}$ ), 1.90–1.94 м

(2H,  $H^4$ ), 2.01 и 2.27 с (3H,  $H^{14}$ ), 2.20 с (3H,  $H^{13}$ ), 2.31 и 2.35 с (3H,  $H^{12}$ ), 2.70–2.74 м (2H,  $H^3$ ), 2.72–2.76 м (2H,  $H^3$ ), 2.91–2.95 м (3H,  $H^{11b}$ ,  $H^1$ ), 3.93–3.96 и 4.02–4.06 м (1H,  $H^4$ ), 4.22–4.26 м (1H,  $H^{3a}$ ), 4.74 д (2H,  $OCH_2$ ,  $J$  3.0 Гц), 4.78 с (2H,  $OCH_2$ ), 5.73 и 5.76 уш.с (1H,  $H^2$ ), 5.94 уш.с (1H,  $H^1$ ), 7.12–7.16 и 7.22–7.26 м (1H,  $H^{10}$ ), 7.17–7.20 м (1H,  $H^7$ ), 7.38–7.56 м (5H, Bn), 7.38–7.42 м (1H,  $H^{11}$ ), 7.76–7.79 и 7.91–7.95 м (1H,  $H^6$ ), 8.76 и 8.81 д (1H,  $H^8$ ,  $J$  3.0, 3.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.01 и 12.15 ( $C^{13}$ ), 12.50 и 12.70 ( $C^{14}$ ), 13.04 и 13.08 ( $C^{12}$ ), 20.56 и 20.78 ( $C^3$ ), 24.20 и 24.74 ( $C^{11}$ ), 31.35 и 31.43 ( $C^3$ ), 33.46 ( $C^4$ ), 44.93 ( $C^1$ ), 45.24 ( $C^{11b}$ ), 46.84 и 46.99 ( $C^{3a}$ ), 49.66 и 49.85 ( $C^4$ ), 74.78 и 74.86 ( $OCH_2$ ), 75.30 и 76.03 ( $C^2$ ), 117.85 и 118.05 ( $C^9$ ), 118.24 и 118.36 ( $C^{5b}$ ), 119.05 ( $C^7$ ), 119.17 ( $C^{11a}$ ), 120.25 ( $C^{10}$ ), 120.28 ( $C^8$ ), 122.62 ( $C^5$ ), 126.58, 126.72, 127.75, 127.76, 127.89, 127.94, 128.51, 128.56, 128.66, 128.72 (Bn), 126.77 ( $C^6$ ), 130.58 и 130.60 ( $C^2$ ), 131.19 ( $C^{11}$ ), 134.23 и 134.30 ( $C^1$ ), 134.25 ( $C^7$ ), 137.91 (Bn), 140.30 ( $C^{9a}$ ), 147.22 ( $C^{10}$ ), 147.32 ( $C^{5a}$ ), 149.13 и 149.22 ( $C^8$ ). Масс-спектр (HRMS),  $m/z$ : 531.3016 [ $M + H$ ] $^+$ . Найдено, %: C 81.49; H 7.20; N 5.31; O 6.00.  $C_{36}H_{38}N_2O_2$ . Вычислено, %: C 81.47; H 7.22; N 5.28; O 6.03.  $M_{\text{выч}}$  530.293.

**4-{{(6-Гидрокси)-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил}метил}-3а,4,5,11b-тетрагидро-3H-циклопента[с]-1,7-фенантролин (13).** Выход 115 мг (65%), т.пл. 98–100°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.33 и 1.40 с (3H,  $H^{11}$ ), 1.91–1.97 м (2H,  $H^3$ ), 2.12–2.16 м (2H,  $H^1$ ), 2.19, 2.26, 2.34 с (9H,  $H^{12}$ ,  $H^{13}$ ,  $H^{14}$ ), 2.35–2.75 м (4H,  $H^3$ ,  $H^4$ ), 2.92 т (1H,  $H^{11b}$ ,  $J$  8.0 Гц), 3.93 и 4.01 д (1H,  $H^4$ ,  $J$  8.0, 10.0 Гц), 4.21 т (1H,  $H^{3a}$ ,  $J$  10.0 Гц), 5.93–5.96 м (1H,  $H^2$ ), 6.15 уш.с (1H,  $H^1$ ), 7.11–7.23 м (1H,  $H^{10}$ ), 7.36–7.49 м (2H,  $H^6$ ,  $H^{11}$ ), 7.85–7.91 м (1H,  $H^7$ ), 8.72 и 8.78 д (1H,  $H^8$ ,  $J$  3.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.43, 11.48, 12.44, 12.60 ( $C^{12}$ ,  $C^{13}$ ,  $C^{14}$ ), 20.63 и 20.85 ( $C^3$ ), 24.03 и 24.55 ( $C^{11}$ ), 31.33 и 31.43 ( $C^4$ ), 33.69 ( $C^3$ ), 44.02 и 44.83 ( $C^1$ ), 45.13 и 45.20 ( $C^{11b}$ ), 46.80 и 46.95 ( $C^{3a}$ ), 49.63 и 49.86 ( $C^4$ ), 75.02 и 75.77 ( $C^2$ ), 117.51 и 117.77 ( $C^9$ ), 118.29 и 118.35 ( $C^{5b}$ ), 118.63 и 118.69 ( $C^7$ ), 119.02 и 119.06 ( $C^{10}$ ), 119.32 ( $C^{11a}$ ), 120.25 и 120.28 ( $C^7$ ), 121.73 ( $C^8$ ), 122.17 ( $C^5$ ), 129.00 и 129.43 ( $C^6$ ), 130.63 и 131.93 ( $C^2$ ), 131.30 ( $C^{11}$ ), 134.17 и 134.24 ( $C^1$ ), 140.38 ( $C^{9a}$ ), 144.78 и 144.93 ( $C^6$ ), 145.42 ( $C^{5a}$ ), 147.30 ( $C^{10}$ ),



148.77 и 148.92 ( $C^8$ ). Масс-спектр (HRMS),  $m/z$ : 441.2543  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 79.09; Н 7.28; N 6.31; О 7.32.  $C_{29}H_{32}N_2O_2$ . Вычислено, %: С 79.06; Н 7.32; N 6.36; О 7.26.  $M_{\text{выч}}$  440.246.

**4-{{(6-Бензилокси)-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил}метил}-10,13а-диметил-10-метоксикарбонил-6-(пропан-2-ил)-3а,4,5,8,9а,10,11-, 12,13,13а,13д-додекагидро-3H-циклопента[с]-нафто[1,2-f]хинолин (8).** К раствору амина **3** (165 мг, 0.5 ммоль) в 10 мл сухого  $CF_3CH_2OH$  (Ag, ~ 25°C) прибавили последовательно 0.04 мл (0.5 ммоль)  $CF_3COOH$ , 0.12 мл (1.5 ммоль) свежеперегнанного ЦПД и 169 мг (0.5 ммоль) альдегида **4**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения амина (0.5 ч, контроль ТСХ, элюент – *n*-гексан–этилацетат 3:1). Растворитель отогнали, к остатку добавили насыщенный раствор  $NaHSO_3$ – $NaHCO_3$  до нейтральной реакции (~ 5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой упарили, остаток хроматографировали ( $SiO_2$ , *n*-гексан–этилацетат, 3:1). Выход 230 мг (64%), т.пл. 88–90°C,  $[\alpha]_D^{21} +57.7$  ( $c$  0.77,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.75 д (3H,  $H^{15}$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.10 д (3H,  $H^{16}$ ,  $J$  7.0 Гц), 1.28 с (3H,  $H^{19}$ ), 1.34 с (3H,  $H^{11}$ ), 1.50 с (3H,  $CH^{18}$ ), 1.52–1.56 м (2H,  $H^{13}$ ), 1.62–1.70 м (2H,  $H^{11}$ ), 1.68–2.24 м (10H,  $H^{1'}$ ,  $H^3$ ,  $H^{3'}$ ,  $H^9$ ,  $H^{12}$ ), 2.14 с (3H,  $H^{13'}$ ), 2.19 с и 2.21 с (3H,  $H^{12'}$ ), 2.24 с и 2.25 с (3H,  $H^{14'}$ ), 2.58–2.66 м (2H,  $H^4$ ), 2.72–2.76 м (1H,  $H^{3a}$ ), 2.85–3.00 м (4H,  $H^8$ ,  $H^{9a}$ ,  $H^{14}$ ), 3.09–3.12 м (1H,  $H^4$ ), 3.67 и 3.68 с (3H,  $CH_3O$ ), 4.72 и 4.73 с (2H,  $OCH_2$ ), 4.84–4.86 м (1H,  $H^{13d}$ ), 5.16 (4R) и 5.43 (4S) д (1H,  $H^1$ ,  $J$  2.5 Гц), 5.73 (4R) и 5.85 (4S) д (1H,  $H^2$ ,  $J$  4.0 Гц), 6.58 и 6.67 с (1H,  $H^7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.04 ( $C^{13}$ ), 12.18 ( $C^{12}$ ), 12.28 ( $C^{14}$ ), 19.05 ( $C^{19}$ ), 19.24 ( $C^{12}$ ), 20.63 ( $C^4$ ), 22.09 и 22.56 ( $C^9$ ), 22.87 ( $C^{15}$ ), 23.01 ( $C^{16}$ ), 24.82 ( $C^{18}$ ), 26.16 ( $C^{11}$ ), 26.16 и 26.26 ( $C^{14}$ ), 31.74 ( $C^3$ ), 32.21 и 32.25 ( $C^{13a}$ ), 33.16 и 33.56 ( $C^8$ ), 36.26 ( $C^{11}$ ), 38.48 ( $C^{13}$ ), 39.23 ( $C^{3a}$ ), 43.13 ( $C^3$ ), 45.64 и 45.77 ( $C^{9a}$ ), 48.11 ( $C^1$ ), 48.82 ( $C^{13d}$ ), 48.82 и 49.07 ( $C^{10}$ ), 51.86 ( $OCH_3$ ), 55.54 и 55.83 ( $C^4$ ), 74.76 и 74.82 ( $OCH_2$ ), 74.99 и 75.50 ( $C^2$ ), 117.38 и 117.51 ( $C^9$ ), 123.12 ( $C^7$ ,  $C^8$ ), 126.02 ( $C^7$ ), 126.15 ( $C^{7a}$ ), 126.28 ( $C^{5a}$ ), 127.74, 127.84, 128.48 (Bn), 128.05 ( $C^5$ ), 129.39 (4S) и 129.56 (4R) ( $C^2$ ), 130.67 ( $C^6$ ), 134.10 ( $C^1$ ), 137.88 и 137.95 ( $OCH_2C$ ), 144.22 ( $C^{13b}$ ), 146.90 и 147.01 ( $C^{13c}$ ), 148.51 ( $C^6$ ), 179.28 и 179.34 ( $C^{17}$ ). Масс-

спектр (MALDI/TOF),  $m/z$ : 715.425  $[M]^+$ . Найдено, %: С 80.55; Н 8.60; N 1.91; О 8.94.  $C_{48}H_{61}NO_4$ . Вычислено, %: С 80.52; Н 8.59; N 1.96; О 8.94.  $M_{\text{выч}}$  715.460.

#### Общая методика синтеза соединений 9–11.

Водород пропускали через суспензию соединения **6–8** и катализатора (10% Pd-C) в 5 мл абсолютного метанола (контроль ТСХ, 3 ч). Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюент *n*-гексан–AcOEt (5:1).

**4-{{(6-Гидрокси)-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил}метил}-8-фтор-2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[с]хинолин (9).** Выход 72 мг (87%), т.пл. 45–47°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.31 с (3H,  $H^{11}$ ), 1.62–1.74 м (2H,  $H^1$ ,  $H^2$ ), 2.15, 2.22, 2.25 с (9H,  $H^{12'}$ ,  $H^{13'}$ ,  $H^{14'}$ ), 2.69–2.72 м (2H,  $H^4$ ), 3.62 и 3.77 д (1H,  $H^4$ ,  $J$  9.5 Гц), 6.42–6.44 м (1H,  $H^6$ ), 6.66–6.70 м (1H,  $H^9$ ), 6.80 д.д. (1H,  $C^7H$ ,  $J$  2.0, 7.5 Гц). Масс-спектр (HRMS),  $m/z$ : 408.2560  $[M - H]^+$ . Найдено, %: С 76.27; Н 7.85; F 4.68; N 3.45; О 7.75.  $C_{26}H_{32}FNO_2$ . Вычислено, %: С 76.25; Н 7.88; F 4.64; N 3.42; О 7.81.  $M_{\text{выч}}$  409.242.

**4-{{(6-Гидрокси)-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил}метил}-2,3,3а,4,5,11b-гексагидро-5H-циклопента[с]-1,7-фенантролин (10).** Выход 117 мг (82%), т.пл. 104–106°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.29 и 1.46 с (3H,  $H^{11}$ ), 1.48–2.15 м (10H,  $H^1$ ,  $H^2$ ,  $H^3$ ,  $H^1$ ,  $H^4$ ), 2.17, 2.21, 2.34 с (9H,  $H^{12'}$ ,  $H^{13'}$ ,  $H^{14'}$ ), 2.35–2.37 м (1H,  $H^{3a}$ ), 2.71–2.73 м (2H,  $H^3$ ), 3.51–3.53 и 3.55–3.58 м (1H,  $H^{11b}$ ), 3.85 и 3.94 д (1H,  $H^4$ ,  $J$  8.5, 10.0 Гц), 7.11–7.23 м (2H,  $H^7$ ,  $H^{10}$ ), 7.45–7.49 м (1H,  $H^{11}$ ), 7.85 и 7.95 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  17.0 Гц), 8.72 и 8.76 д (1H,  $H^8$ ,  $J$  3.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.57, 12.49, 12.59, 12.69 ( $C^{12'}$ ,  $C^{13'}$ ,  $C^{14'}$ ), 20.66 и 20.88 ( $C^3$ ), 24.19 и 24.56 ( $C^{11'}$ ), 23.53 и 23.70 ( $C^2$ ), 23.83 и 23.98 ( $C^1$ ), 33.64 ( $C^4$ ), 34.18 и 39.11 ( $C^3$ ), 41.13 ( $C^{11b}$ ), 44.54 и 45.65 ( $C^1$ ), 45.26 и 45.87 ( $C^{3a}$ ), 49.13 и 49.34 ( $C^4$ ), 75.02 и 75.79 ( $C^2$ ), 117.63 и 117.79 ( $C^9$ ), 118.88 и 118.96 ( $C^{5b}$ ,  $C^{10}$ ), 119.76 ( $C^7$ ,  $C^{11a}$ ), 120.31 и 120.39 ( $C^8$ ), 120.31 и 120.40 ( $C^7$ ), 122.11 и 122.23 ( $C^5$ ), 129.33 и 129.43 ( $C^6$ ), 131.74 ( $C^{11}$ ), 139.94 и 140.10 ( $C^{9a}$ ), 144.83 и 144.97 ( $C^6$ ), 145.55 ( $C^{5a}$ ), 147.11 ( $C^{10}$ ), 148.48 и 148.62 ( $C^8$ ). Масс-спектр (HRMS),  $m/z$ : 443.2698  $[M + H]^+$ . Найдено, %: С 78.75; Н 7.71; N 6.35; О 7.19.  $C_{29}H_{34}N_2O_2$ . Вычислено, %: С 78.70; Н 7.74; N 6.33; О 7.23.  $M_{\text{выч}}$  442.262.

**4-[[6-Гидрокси)-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]метил]-10,13а-диметил-10-метоксикарбонил-6-(пропан-2-ил)-2,3,3а,4,5,8,9,9а,10,11,12,-13,13а,13d-тетрадекагидро-3*H*-циклопента[с]-нафто[1,2-*f*]хинолин (11).** Выход 182 мг (90%), т.пл. 92–94°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.77 д (3H,  $\text{H}^{15}$ ,  $J$  6.5 Гц), 1.08 д (3H,  $\text{H}^{16}$ ,  $J$  6.5 Гц), 1.30 с (3H,  $\text{H}^{19}$ ), 1.34 с (3H,  $\text{H}^{11}$ ), 1.38–1.78 м (4H,  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^2$ ), 1.51 с (3H,  $\text{H}^{18}$ ), 1.60–1.78 м (2H,  $\text{H}^9$ ), 1.60–1.82 м (2H,  $\text{H}^{11}$ ), 1.70–1.72 и 2.20–2.24 м (2H,  $\text{H}^3$ ), 1.78–1.82 м (2H,  $\text{H}^{12}$ ), 1.78–1.90 м (2H,  $\text{H}^3$ ), 2.14–2.18 м (2H,  $\text{H}^{11}$ ), 2.19–2.21 м (10H,  $\text{H}^{12}$ ,  $\text{H}^{13}$ ,  $\text{H}^{13d}$ ,  $\text{H}^{14}$ ), 2.58–2.67 м (3H,  $\text{H}^{9a}$ ,  $\text{H}^4$ ), 2.78–3.00 м (6H,  $\text{H}^{3a}$ ,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^{13}$ ,  $\text{H}^{14}$ ), 3.67 и 3.69 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.70–3.72 м (1H,  $\text{H}^4$ ), 6.57 и 6.68 с (1H,  $\text{H}^7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.16, 12.28, 12.30 ( $\text{C}^{12}$ ,  $\text{C}^{13}$ ,  $\text{C}^{14}$ ), 17.16 и 17.38 ( $\text{C}^{19}$ ), 19.13 и 19.34 ( $\text{C}^{12}$ ), 20.65 и 20.74 ( $\text{C}^4$ ), 22.14 ( $\text{C}^9$ ,  $\text{C}^{15}$ ), 22.58 ( $\text{C}^{16}$ ), 22.84 ( $\text{C}^{18}$ ), 26.14 и 26.36 ( $\text{C}^{11}$ ), 26.36 и 26.45 ( $\text{C}^{14}$ ), 26.70 ( $\text{C}^2$ ), 26.84 ( $\text{C}^1$ ), 29.72 ( $\text{C}^{13a}$ ), 32.22 и 32.26 ( $\text{C}^8$ ), 33.38 и 33.68 ( $\text{C}^3$ ), 35.98 и 36.33 ( $\text{C}^{11}$ ), 39.11 ( $\text{C}^{13}$ ), 39.39 ( $\text{C}^{3a}$ ), 42.42 и 42.68 ( $\text{C}^3$ ), 43.20 и 43.29 ( $\text{C}^4$ ), 46.78 и 46.89 ( $\text{C}^{9a}$ ), 48.62 и 48.48 ( $\text{C}^{13d}$ ), 49.11 ( $\text{C}^{10}$ ,  $\text{C}^1$ ), 51.91 ( $\text{OCH}_3$ ), 74.96 и 75.40 ( $\text{C}^2$ ), 117.25 ( $\text{C}^{10}$ ), 118.47 ( $\text{C}^5$ ), 121.05 и 121.27 ( $\text{C}^7$ ), 122.45 и 122.54 ( $\text{C}^7$ ), 123.62 ( $\text{C}^8$ ), 132.06 ( $\text{C}^9$ ), 144.21 ( $\text{C}^{7a}$ ), 144.42 ( $\text{C}^{13b}$ ); 144.46 ( $\text{C}^{13c}$ ); 144.93 ( $\text{C}^{5a}$ ); 145.03 ( $\text{C}^6$ ), 146.90 ( $\text{C}^6$ ), 179.32 и 179.41 ( $\text{C}^{17}$ ). Масс-спектр (HRMS),  $m/z$ : 628.4291 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: С 78.50; Н 9.10; N 2.22; O 10.18.  $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С 78.43; Н 9.15; N 2.23; O 10.19.  $M_{\text{выч}}$  627.429.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В одnoreакторной кислотнo-катализируемой циклоконденсации ариламинов с 6-гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил) ацетальдегидом и циклопентадиеном происходит эффективная и стереоселективная генерация циклоаддуктов, структура которых содержит фрагменты хроман-2-ила и тетрагидрохинолина, аннелированного с циклопентановым кольцом. Изучение антиокислительных свойств синтезированных гибридных молекул на кинетической модели инициированного окисления 1,4-диоксана показало, что введение хроманильного фрагмента в структуру способствует ингибированию окислительного процесса на выбранной модели. В исследу-

емом ряду для соединений **9**, **11**, **12** антиокислительная способность сопоставима с таковой для 6-гидрокси-(2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил) ацетальдегида **5**, тогда как для гибридной молекулы 4-[[6-гидрокси)-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]-метил]-3а,4,5,11b-тетрагидро-3*H*-циклопента[с]-1,7-фенантролина **13** антиокислительная способность выше.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования соединений **6–13** проведены в Региональном центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, Отделение – Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, в рамках выполнения государственного задания (тема АААА-А19-119022290004-8).

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-03-00649). Часть исследований выполнена в соответствии с Федеральной программой № АААА-А19-119022290012-3.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Савченко Римма Гафуровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9145-2253>

Лиманцева Регина Минияровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7549-3837>

Сафарова Ирина Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4351-8462>

Шарипова Гульназ Маратовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5994-1521>

Мещерякова Екатерина Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9401-8153>

Толстикова Александр Генрихович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7382-3487>

Одинокое Виктор Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5129-6321>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kouznetsov V., Palma A., Ewert C., Varlamov A. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 761–785. doi 10.1002/jhet.5570350402

2. Ramesh E., Manian R.D.R.S., Raghunathan R., Sainath S., Raghunathan M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 660–666. doi 10.1016/j.bmc.2008.11.058
3. Ding C.Z., Hunt J.T., Ricca C., Manne V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 273–275. doi 10.1016/S0960-894X(99)00686-1
4. Fotie J., Kaiser M., Delfin D.A., Manley J., Reid C.S., Paris J.-M., Wenzler T., Maes L., Mahasenan K.V., Li C., Werbovets K.A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 966–982. doi 10.1021/jm900723w
5. Sridharan V., Suryavanshi P.A., Menéndez J.C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157–7259. doi 10.1021/cr100307m
6. Глушков В.А., Толстиков А.Г. *Усп. хим.* **2008**, *77*, 138–160. [Glushkov V.A., Tolstikov A.G. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 137–159.] doi 10.1070/rc2008v077n02abeh003749
7. Ghashghaei O., Masdeu C., Alonso C., Palacios F., Lavilla R. *Drug Discov. Today.* **2018**, *29*, 71–79. doi 10.1016/j.ddtec.2018.08.004
8. Hensley K., Benaksas E.J., Bolli R., Comp P., Grammas P., Hamdheydari L., Mou S., Pye Q.N., Stoddard M.F., Wallis G., Williamson K.S., West M., Wechter W.J., Floyd R.A. *Free Radical Bio Med.* **2004**, *36*, 1–15. doi 10.1016/j.freeradbiomed.2003.10.009
9. Manfredini S., Vertuani S., Manfredi B., Rossoni G., Calviello G., Palozza P. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2791–2801. doi 10.1016/S0968-0896(00)00205-4
10. Одинокое В.Н., Спивак А.Ю., Кнышенко О.В. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2007**, *33*, 387–404. [Odinokov V.N., Spivak A.Yu., Knyshenko O.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2007**, *33*, 359–375.] doi 10.1134/S1068162007040012
11. Tolstikov A.G., Glushkov V.A., Tarantin A.V., Kazanbaeva G.F., Shashkov A.S., Suponitsky K.Y., Dembitsky V.M. *Heteroatom. Chem.* **2005**, *16*, 605–612. doi 10.1002/hc.20159
12. Tolstikov A.G., Savchenko R.G., Lukina E.S., Nedopekin D.V., Limantseva R.M., Khalilov L.M., Mescheryakova E.S., Odinokov V.N. *Helv. Chim. Acta.* **2014**, *97*, 1317–1325. doi 10.1002/hlca.201300456
13. Fonseca T., Gigante B., Marques M.M., Gilchrist T.L., De Clercq E. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 103–112. doi 10.1016/j.bmc.2003.10.013
14. Wang X.S., Yin M.Y., Wang S.L., Wang W., Li Y.L. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 585–588. doi 10.1002/jhet.824
15. Ken-ichi S., Matsuda T., Taka-aki K., Yamada K., Mizutani T., Matsui S., Fukuhara K., Miyata N. *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, *26*, 448–452. doi 10.1248/bpb.26.448
16. Толстиков А.Г., Савченко Р.Г., Лукина Е.С., Недопекин Д.В., Одинокое В.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2013**, *62*, 203–211. [Tolstikov A.G., Savchenko R.G., Lukina E.S., Nedopekin D.V., Odinokov V.N. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 203–211.] doi 10.1002/chin.201417201
17. Эмануэль Н.М. *Окисление этилбензола*. М.: Наука, **1984**.
18. Якупова Л.Р., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Сафиуллин Р.Л., Баймуратова Г.Р. *Кинетика и катализ.* **2008**, *49*, 366–370. [Yakupova L.R., Safiullin R.L., Khairullina V.R., Gerchikov A.Ya., Baimuratova G.R. *Kinet. Catal.* **2008**, *49*, 366–370.] doi 10.1134/S0023158408030075
19. Денисов Е.Т., Азатян В.В. *Ингибирование цепных реакций*. Черногловка: ИХФЧ. **1996**.
20. Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Сафарова А.Б., Халитова Р.Р., Спивак А.Ю., Шакурова Э.Р., Одинокое В.Н. *Кинетика и катализ.* **2011**, *52*, 193–198. [Khairullina V.R. Gerchikov A.Y., Safarova A.B., Khalitova R.R., Spivak A.Yu., Shakurova E.R., Odinokov V.N. *Kinet. Catal.* **2011**, *52*, 186–191.] doi 10.1134/S0023158411020091
21. CrysAlis PRO (revision 1.171.37.35) A.T.L., Yarnton, Oxfordshire, **2012**.
22. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
23. Sheldrick G. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2011**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
24. Sheldrick G. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
25. Macrae C.F., Sovago I., Cottrell S.J., Galek P.T.A., McCabe P., Pidcock E., Platings M., Shields G.P., Stevens J.S., Towler M., Wood P.A. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*, 226–235. doi 10.1107/s1600576719014092

## Synthesis and Antioxidant Properties of New Polycycles with Tetrahydroquinoline and Chromane Fragments

R. G. Savchenko<sup>a, \*</sup>, R. M. Limantceva<sup>a</sup>, I. V. Safarova<sup>b</sup>, G. M. Sharipova<sup>b</sup>,  
E. S. Meshcheriakova<sup>a</sup>, A. G. Tolstikov<sup>a</sup>, and V. N. Odinokov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Institute of Petrochemistry and Catalysis of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia*

<sup>b</sup> *Bashkir State University, ul. Z. Validi, 32, Ufa, 450076 Russia*

\**e-mail: ecdysona@gmail.com*

Received August 19, 2021; revised September 10, 2021; accepted September 18, 2021

Three-component acid-catalyzed cyclocondensation of arylamines with cyclopentadiene and 6-benzyloxy/hydroxy-(2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)-acetaldehyde were synthesized new cycloadducts. The structure of synthesized compounds contains fragments of chroman-2-yl and cyclopentene/cyclopentane-fused tetrahydroquinoline. The antioxidant activity of novel compounds was studied using a kinetic model of the initiated oxidation of 1,4-dioxane.

**Keywords:** tetrahydroquinoline, Povarov reaction, three-component cyclocondensation, cyclopentadiene, chroman-2-yl, antioxidant activity