

A. A. Poluikova, A. Yu. Platonova,  
T. V. Glukhareva, Yu. Yu. Morzherin

*Y-Synthesis, 60 Lunacharsky street,  
620027, Ekaterinburg*

*Phone: +7(343)3882378;*

*E-mail: annapoluikova200@mail.ru*

## Synthesis of 5-thiocarbomoyl- and 5-(thiazole-2-yl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]quinoline-5-carbonitriles

The *tert*-amino effect cyclizations are an efficient and convenient route to synthetically as well as biologically important ring-fused tetrahydroquinolines. The method is operationally simple and highly diastereoselective. Herein we represent our studies of the *tert*-amino effect reaction *ortho*-dialkylaminobenzaldehydes and cyanthioacetamide or [4-aryl-1,3-thiazole-2yl]acetoneitrile. It was found 9-chloro-5-(4-phenylthiazole-2-yl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]quinoline-5-carbonitrile can easily be obtained from 9-chloro-5-cyano-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a] quinoline-5-carbothioamide and  $\alpha$ -bromoacetophenone by condensation.

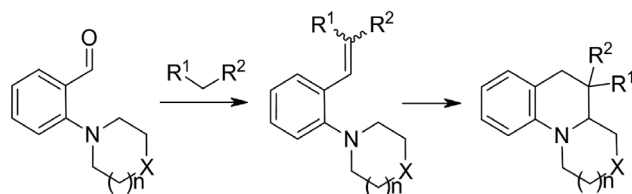
© Poluikova A.A., Platonova A.Yu., Glukhareva T.V., Morzherin Yu.Yu., 2015

### Introduction

Reactions on *tert*-amino mechanism are of interest to organic chemists in terms of the directed synthesis of a wide variety of nitrogen-containing heterocycles<sup>1,2</sup>. These include the cyclization of conjugate N, N-disubstituted amines, a key stage in which is the transfer of hydrogen from the formally non-activated  $\alpha$ -carbon atom of the dialkylamino group to one of the atoms of an unsaturated substituent such as, for ex-ample, C = C,

C = N, N = O, C = O, etc. Depending on the nature of the unsaturated substituent, there are Met-Kon.<sup>3</sup> and Reynhoudt<sup>4</sup> reactions. We are interested in the transformations of the first type, which resulted in converting the new C-C bond. The general scheme of transformations which we study is shown below.

According to the analysis of literature data, there were mainly investigated cyclizations of compounds in which the



terminal carbon atom of the vinyl group has two cyano or ester groups. Cyclization of compounds in which  $\beta$ -carbon atom of the vinyl group has two different substituents was investigated to a lesser extent. Besides, the only example of such transformation with cyanacetamide was described by our group. Analogous reactions of [4-aryl-1,3-thiazole-2-yl]

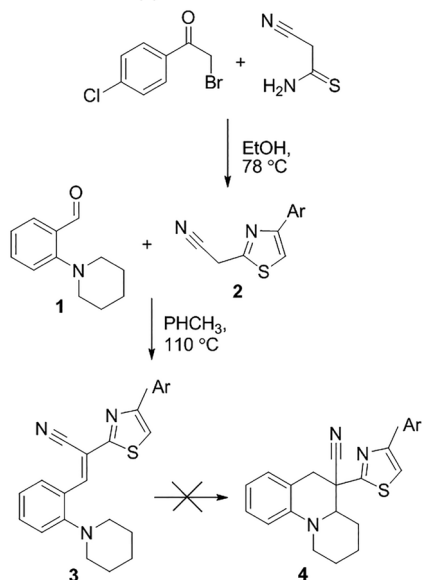
acetonitrile has not previously been performed.

In this study, we demonstrated for the first time the possibility of synthesizing of 5-(4-phenylthiazole-2-yl)-9-chloro-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinoline-5-carbonitrile from the corresponding thioamide by reaction Hantzsch<sup>6</sup>.

## Results and Discussion

We have studied the interaction of 2-piperidinobenzaldehyde **1** with [4-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazole-2-yl] acetonitrile **2**. The starting CH-active compound (thiazole derivative **2**) was synthesized by reaction of cyanthioacetamide with  $\alpha$ -bromoacetophenone representing a known method for the Hantzsch synthesis of thiazoles.

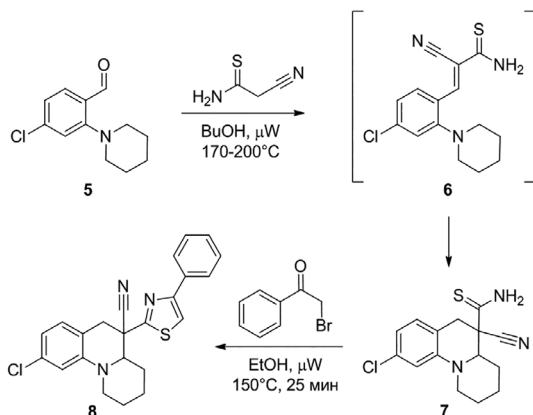
The reaction was allocated vinyl-derivative **3** in 87% yield. However, we could not cyclize 3-[2-(piperidine-4-yl)phenyl]-2-[4-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazole-2-yl] prop-2-enitrile (**3**).



Alternatively 5-(4-phenylthiazole-2-yl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinoline-5-carbonitrile, similar to compound **4**, may be synthesized from the corresponding 5-hexahydroquinolinecarbothioamide by Hantzsch reaction.

The source 9-chloro-5-cyano-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinoline-5-carbothioamide **7** was obtained by reacting with 2 cyanthioacetamide(piperidin-1-yl)-4 5-chlorobenzaldehyde with heating at 200 °C for 10 minutes in a microwave reactor. The condensation of benzaldehyde **5** with CH-acid formed vinyl-derivative **6** that under the high temperature is cyclized to form a tandem reaction product **7** (yield of compound **7** was 73%). The reaction proceeds diastereoselectively to form a single isomer (according to <sup>1</sup>H NMR).

It has been shown that as a result of condensation 9-chloro-5-cyano-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinoline-5-carbothioamide **7**  $\alpha$ -bromoacetophenone is formed 5-(4-phenylthiazole-2-yl)-9-chloro-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]quinoline-5-carbonitrile **8** during the conversion at 150 °C for 25 minutes in a microwave reactor. The yield of the reaction product is 70 %. As a result, the conversion produces two diastereomers (ratio ~ 2:1).



It should be noted that numerous attempts to carry out a similar condensation in boiling ethanol (even after prolonged heating) did not yield any results.

Thus, it was shown that only a sin-

gle one approach to the synthesis of 5-(4-phenylthiazole-2-yl)-2,3,4,4a,5,6-hexahydroquinoline-5-carbonitrile. Ring formation in thiazole occurs only in a microwave reactor.

### The experimental part

Monitoring of the progress of the reaction and the individuality of the synthesized compounds was performed by TLC plates 254 SolufoUV system: chloroform (Manifestation UV lamp). IR spectra were recorded on a spectrophotometer Bruker Alpha.  $^1\text{H}$ NMR and  $^{13}\text{C}$  recorded on a spectrometer Bruker AvanceII (400 and 100 MHz, respectively), internal standard – TMS, in the laboratory of comprehensive research and expert assessment of organic materials in the CCU UFU. Mass spectra were recorded on a spectrometer MAT 11 (EI, 70 eV). Reactions under microwave irradiation were performed in reactors AntonPaarMonowave 300. Melting points were determined on the instrument StuartSMP3 and are uncorrected. Elemental analysis was performed on a CHNS-analyzer PE 2400 SeriesII.

The starting *ortho*-dialkylaminobenzaldehydes 1 and 5 were obtained in yields of 60–80 % by nucleophilic substitution of fluorine atoms in the respective 2-fluoro-benzaldehyde with piperidine as by described previously method<sup>7</sup>, 2-fluoro-benzaldehyde – commercial preparations of Acros firm.

#### Procedure for the preparation of compound 2

To a solution of 2.0 mmol cyanacetamide in 8.0 ml of ethanol was added 2.0 mmol of  $\alpha$ -bromoacetophenone. This solution was boiled for 1–3 hours. Reaction completion is determined by TLC. The reaction mass is cooled down to room temperature. Solvent was removed in *vacuo*. The resulting solid precipitate was recrystallized from ethanol.

#### [4 (4-chlorophenyl)-1,3-thiazole-2-yl] acetonitrile (2)

Yield 0.64 g (93%). Brown shine crystals. Mp. 126–127  $^\circ\text{C}^8$ ,  $^1\text{H}$  NMR Spectrum

( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , ppm.: 8.03 (1H, s.,  $\text{H}_{\text{thiazole}}$ ), 7.98–7.93 (2H, m., ArH), 7.44–7.39 (2H,

m., ArH), 4.48 (2H, s., CH<sub>2</sub>). Found, %: N 11.87. C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>S. Calculated, %: N 11.94.

*Method for producing 2-vinyl-N, N-dialkyl anilinium 3*

To a solution of 1.0 mmol of benzaldehyde in 10.5 mL of toluene was added

1.0 mmol of [4-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazole-2-yl] acetonitrile 6 and the reaction mixture refluxed for 10–30 h. End of the reaction is determined by TLC. The reaction mixture was cooled to room temperature. The solvent was removed *in vacuo*, the residue was crystallized from ethanol.

### 3-[2-(Piperidine-4-yl)phenyl]-2-[4-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazole-2-yl]prop-2-enitrile (3)

Yield 0.245 g (87%). Orange yellow crystals. T.dec. 145 °C. <sup>1</sup>H NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm.: 8.41 (1H, c., CH), 8.16 (1H, c., H<sub>Thiazole</sub>), 8.07 (1H, br. d, J = 7.5, ArH), 8.05–8.00 (2H, m., Ph), 7.51–7.41 (3H, m., ArH + Ph), 7.21–7.11 (2H, m., ArH), 3.01–2.93 (4H, m., CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1.83–1.74 (4H, m., 2CH<sub>2</sub>), 1.67–1.59 (4H, m. 2CH<sub>2</sub>). Found, %: C 68.00, H 4.93, N 10.30. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>S. Calculated, %: C 68.05, H 4.97, N 10.35.

*Technique to obtain tetrahydroquinoline 7*

### (4aS\*, 5R\*)-9-Chloro-5-cyano-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]quinoline-5-carbothiamide (7)

Yield 0.11 g (73 %). The second diastereomer in the <sup>1</sup>H NMR spectrum is not observed. Brown crystals. Mp. 187–189 °C. IR spectrum, ν, cm<sup>-1</sup>: 3333 (NH), 3153 (NH), 2245 (CN). <sup>1</sup>H NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm.: 10.19 (1H, s., NH), 9.10 (1H, s., NH), 6.97 (1H, d., J = 8.0, H-7, ArH), 6.91 (1H, d., J = 1.7, H-10 ArH), 6.65 (1H, d. g., J<sub>1</sub> = 8.0, J<sub>2</sub> = 1.8, H-8, Ar), 4.01 (1H, bd, J = 12.1, 1 SHEq), 3.63 (1H, d., J = 16.0, 6 SNeq), 3.51–3.42 (1H, m., 4a-CHax), 3.04 (1H, d., J = 16.2 6-CHax), 2.74 (1H, d. g. g., J<sub>1</sub> = 12.4, J<sub>2</sub> = J<sub>3</sub> = 2.8, 1-CHax), 1.99–1.77 (3H, m. 2,3,4-CHeq), 1.69–1.52 (1H, m. CHax), 1.49–1.28 (2H, m. 2CHax). Found, %: C 58.88, H 5.25, N 13.65. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>S.

To a solution of 0.5 mmol of benzaldehyde in 5 mL of 2-butanol 1 in a vessel equipped with an anchor stir-ring was added 0.5 mmol cyanacetioamide. The vessel was sealed with a roof perforated with septum and heated in a microwave reactor at 200 °C for 10 minutes. Closing of the reactions is determined by TLC. The reaction mixture was cooled to room temperature. The solvent was removed *in vacuo*. Obtained solid residue is recrystallized from ethanol.

Calculated, %: C 58.91, H 5.27, N 13.74.

*Technique to obtain tetrahydroquinoline 8*

To a solution of 0.5 mmol of 9-chloro-5-cyano-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]quinoline-5-carbothiamide 7 in 2 mL of ethanol in a vessel equipped with an anchor for remixing is added 0.5 mmol of α-bromoacetophenone. The vessel is capped with a perforated septum and heated in a microwave reactor at temperature of 150 °C for 25 minutes. The end of the reaction is determined by TLC. Then reprecipitation mass is cooled to room temperature. The solvent was removed *in vacuo*. The resulting solid precipitate was recrystallized from ethanol.

**(4aS\*,5R\*)-5-(4-Phenylthiazole-2-yl)-9-chloro-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pirido[1,2-a]quinoline-5-carbonitrile (8)**

Yield 0.142 g (70%). Prepared as a mixture of two diastereoisomers (ratio ~ 2:1). Brown crystals. Mp. 92–94 °C. <sup>1</sup>H NMR Spectrum (DMSO-d<sup>6</sup>), δ, ppm.: 8.02 (1H, s., H<sub>thiazole</sub>), 7.99–7.89 (2H, m., Ph), 7.46–7.37 (2H, m., Ph), 7.36–7.28 (1H, m., Ph), 7.03 (1H, d., *J* = 8.0, ArH), 6.95 (1H, c., ArH), 6.71–6.66 (1H, m., ArH), 4.06 (1H, bd, *J* = 13.0, 1-CHeq), 3.74–3.60 (2H, m. 6-CNeq, 4a-CHax), 3.41 (1H, d., *J* = 16.3, 6-CNax), 2.85 (1H, d.d.d., *J*<sub>1</sub> = 12.3, *J*<sub>2</sub> = *J*<sub>3</sub> = 2.1, 1-CHax), 1.91–1.72 (3H, m. 2,3,4-CHeq), 1.72–1.42 (3H, m. 2,3,4-CHax). Found, %: C 59.99, H 4.96, N 10.32. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>S. Calculated, %: C 68.05, H 4.97, N 10.35.

1. Meth-Cohn O., Suschitzky H. Heterocycles by Ring Closure of Ortho-Substituted t-Anilines (The t-Amino Effect). *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1972;114(14(C)):211-278. DOI: 10.1016/S0065-2725(08)60954-X.
2. Matyus P., Elias O., Tapolcsanyi P., Polonka-Balint A., Halasz-Dajka B. Ring-closure reactions of ortho-vinyl-tert-anilines and (Di)aza-heterocyclic analogues via the tert-amino effect: Recent developments *Synthesis*. 2006:2625-2639. DOI: 10.1055/S-2006-942490.
3. Meth-Cohn O. The t-Amino effect: Heterocycles formed by ring closure of ortho-substituted t-Anilines. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1996;65:1-377. DOI: 10.1016/S0065-2725(08)60954-X.
4. Verboom W., Reinhoudt D. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* 1990;109:311.
5. Glukhareva T. V., Klimova E. P., Platonova A. Yu., Morzherin Yu. Yu. Interaction of 2-piperazinobenzaldehyde with cyano-acet(thio)amide: Stereoselective cyclization by the "tert-amino effect" mechanism. *Chemistry of Heterocyclic compounds*. 2008;44(8):759-761. DOI: 10.1007/s10593-008-0097-2.
6. Li Dzh. *Named reactions. The mechanisms of organic reactions* 2006, 456 p.
7. Deeva E. V., Glukhareva T. V., Zybina N. A., Morzherin Yu. Yu. Stereoselective synthesis of spiro derivatives of 2,4-dimethyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-6H-benzo[c]quinolizine. *Russian Chemical Bulletin* 2005;54(6):1537-1538. DOI: 10.1007/s11172-005-0444-8.
8. Novuspharma S, Ernesto M, Giovanni D, Mario G. Derivatives of chromen-2-one as inhibitors of vegf production in mammalian cells. Patent No. W003105842 (A1). 2003.

А. А. Полуйкова, А. Ю. Платонова,  
Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин

ООО У-Синтез, 620027, Екатеринбург,  
ул. Луначарского, 60, ХТИ;

Тел.: (343) 388-23-78;

E-mail: annapoluikova200@mail.ru

## Синтез 5-тиокарбомоил- и 5-(тиазол-2-ил)- 2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиrido[1,2-а] хинолино-5-карбонитрилов

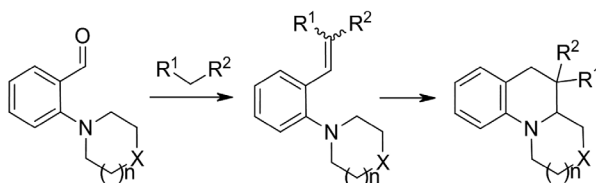
Реакции циклизации, протекающие по механизму *трет*-аминоэффекта, являются удобным методом синтеза конденсированных частично гидрированных хинолинов. В данной работе мы представляем исследование взаимодействия *орто*-диалкиламинобензальдегидов с циантоацетамидом и [4-арил-1,3-тиазол-2-ил]ацетонитрилом, протекающего по механизму трет-аминоэффекта. Конденсацией синтезированного 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолино-5-карботиоамида с  $\alpha$ -бромацетофеноном был получен 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиrido[1,2-а]хинолино-5-карбонитрил.

© Полуйкова А. А., Платонова А. Ю., Глухарева Т. В., Моржерин Ю. Ю., 2015

### Введение

Реакции, протекающие по механизму *трет*-аминоэффекта, представляют интерес для химиков-органиков с точки зрения направленного синтеза широкого ряда азотсодержащих гетероциклов [1, 2]. К ним относятся реакции циклизации сопряженных N,N-дизамещенных аминов, ключевой стадией которых является перенос водорода от формально неак-

тивированного  $\alpha$ -углеродного атома диалкиламиногруппы к одному из атомов ненасыщенного заместителя, такого, например, как C = C, C = N, N = O, C = O и т. д. В зависимости от характера ненасыщенного заместителя выделяют реакции Мет-Кона [3] и реакции Рейнхрудта [4]. Для нас представляют интерес превращения первого типа, в результате которых происходит прев-



ращение новой С-С связи. Общая схема изучаемых нами превращений показана ниже.

Согласно анализу литературных данных, в основном были исследованы циклизации соединений, у которых терминальный атом углерода винильной группы имеет две цианоили сложноэфирные группы. Циклизация соединений, у которых при β-углеродном атоме винильной группы два различных заместителя, исследо-

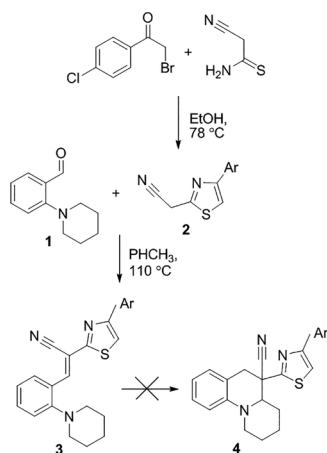
вана в гораздо меньшей степени. При этом единственный пример подобного превращения с циантиоацетамидом описан нашей группой [5]. Аналогичные реакции с [4-арил-1,3-тиазол-2-ил] ацетонитрилом ранее не проводились.

В данной работе нами впервые показана возможность синтеза 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолин-5-карбонитрила из соответствующего тиамида реакцией Ганча [6].

### Результаты и обсуждение

Нами было исследовано взаимодействие 2-пиперидинобензальдегида **1** с [4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил] ацетонитрилом **2**. Исходное СН-активное соединение (производное тиазола **2**) было синтезировано взаимодействием циантиоацетамида с α-бромацетофеноном, представляющим собой известный метод синтеза тиазолов по Ганчу.

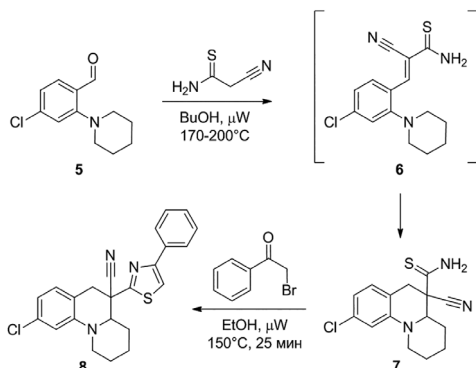
В результате реакции было выделено винилпроизводное **3** с выходом 87 %. Однако нам не удалось зациклизовать 3-[2-(пиперидин-4-ил)фенил]-2-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил] проп-2-еннитрил (**3**).



Альтернативным образом 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолин-5-карбонитрилы, подобные соединению **4**, могут быть синтезированы из соответствующих гексагидрохинолино-5-карботиамидов реакцией Ганча.

Исходный 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолино-5-карботиамид **7** был получен взаимодействием циантиоацетамида с 2-(пиперидин-1-ил)-4-хлорбензальдегидом **5** при нагревании при 200 °С в течение 10 мин. в микроволновом реакторе. В результате конденсации бензальдегида **5** с СН-кислотой происходит образование винилпроизводного **6**, который под действием высокой температуры циклизуется с образованием продукта тандемной реакции **7** (выход соединения **7** составляет 73 %). Реакция протекает диастереоселективно с образованием одного изомера (согласно данным ЯМР 1H).

Было показано, что в результате конденсации 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолино-5-карботиамида **7** с α-бромацетофеноном происходит образование 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-



9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрила 8 при проведении превращения при 150 °С в течение 25 мин. в микроволновом реакторе. При этом выход продукта реакции составляет 70 %. В результате превращения образуется два диастереомера (соотношение ~2:1).

Стоит отметить, что многочисленные попытки провести подобную кон-

денсацию при кипячении в этаноле (даже при продолжительном нагревании) не дали никаких результатов.

Таким образом, было показано, что реализуется только один подход к синтезу 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолин-5-карбонитрилов. Причем образование тиазольного цикла происходит только в микроволновом реакторе.

### Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинках SolufoI UV 254 в системе: хлороформ (проявление УФ-лампой). ИК-спектры записаны на спектрофотометре Bruker Alpha. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker AvanceII (400 и 100 Мгц, соответственно), внутренний стандарт – ТМС, в Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов при ЦКП УрФУ. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре MAT 11 (ЭУ, 70 эВ). Реакции под действием микроволнового облучения были выполнены в реакторах AntonPaarMonowave 300. Температуры плавления были определены на приборе StuartSMP3 и не корректировались. Элементный анализ выполнен

на CHNS-анализаторе PE 2400 SeriesII.

Исходные орто-диалкиламинобензальдегиды 1 и 5 были получены с выходами 60–80 % путем нуклеофильного замещения атома фтора в соответствующих 2-фторбензальдегидах пиперидином по описанной ранее методике [7]. 2-Фторбензальдегиды – коммерческие препараты фирмы Acros.

#### Методика получения соединения 2

К раствору 2,0 ммоль цианацеттиоамида в 8,0 мл этанола добавляют 2,0 ммоль  $\alpha$ -бромацетофенона. Кипятят в течение 1–3 ч. Окончание реакции определяют при помощи ТСХ. Далее реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют *in vacuo*. Полученный твердый осадок перекристаллизовывают из этанола.



### **[4-(4-Хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-ацетонитрил (2)**

Выход 0,64 г (93 %). Коричневые блестящие кристаллы. Т. пл. 126–127 °С [8]. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 8,03 (1H, с., ThiazolH), 7,98–7,93 (2H, м., ArH), 7,44–7,39 (2H, м., ArH), 4,48 (2H, с., CH<sub>2</sub>). Найдено, %: N 11,87. C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>S. Вычислено, %: N 11,94.

*Методика получения 2-винил-N,N-диалкиланилина 3*

К раствору 1.0 ммоль бензальдегида

5 в 10 мл толуола добавляют 1,0 ммоль [4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетонитрила 6 и кипятят реакционную массу в течение 10–30 ч. Окончание реакции определяют по ТСХ. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют *in vacuo*, остаток кристаллизуют из этанола.

### **3-[2-(Пиперидин-4-ил)фенил]-2-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]проп-2-еннитрил (3)**

Выход 0,245 г (87 %). Желто-оранжевые кристаллы. Т. разл. 145 °С. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 8,41 (1H, с., CH), 8,16 (1H, с., ThiazolH), 8,07 (1H, уш.д., J = 7,5, ArH), 8,05–8,00 (2H, м., Ph), 7,51–7,41 (3H, м., ArH + Ph), 7,21–7,11 (2H, м., ArH), 3,01–2,93 (4H, м., CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1,83–1,74 (4H, м., 2CH<sub>2</sub>), 1,67–1,59 (4H, м., 2CH<sub>2</sub>). Найдено, %: C 68,00, H 4,93, N 10,30. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 68,05, H 4,97, N 10,35.

*Методика получения тетрагидрохинолина 7*

К раствору 0,5 ммоль бензальдегида 5 в 2 мл бутанола-1 в сосуде, снабженном якорем для перемешивания, добавляют 0,5 ммоль цианацеттиоамида. Сосуд закрывают крышкой с перфорированной септой и нагревают в микроволновом реакторе при температуре 200 °С в течение 10 мин. Окончание реакции определяют по ТСХ. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют *in vacuo*. Полученный твердый осадок перекристаллизовывают из этанола.

### **(4aS\*,5R\*)-9-Хлор-5-циано-2,3,4,4a,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-a]хинолино-5-карботиоамид (7)**

Выход 0,11 г (73 %). Второй диастереомер в спектре ЯМР <sup>1</sup>H не наблюдается. Коричневые кристаллы. Т. пл. 187–189 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3333 (NH), 3153 (NH), 2245 (CN). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 10,19 (1H, с., NH), 9,10 (1H, с., NH), 6,97 (1H, д., J = 8,0, H-7 ArH), 6,91 (1H, д., J = 1,7, H-10 ArH), 6,65 (1H, д. д., J<sub>1</sub> = 8,0, J<sub>2</sub> = 1,8, H-8 Ar), 4,01 (1H, уш.д., J = 12,1, 1-CHeq), 3,63 (1H, д., J = 16,0, 6-CHeq), 3,51–3,42 (1H, м., 4a-CHax),

3,04 (1H, д., J = 16,2, 6-CHax), 2,74 (1H, д. д. д., J<sub>1</sub> = 12,4, J<sub>2</sub> = J<sub>3</sub> = 2,8, 1-CHax), 1,99–1,77 (3H, м., 2,3,4-CHeq), 1,69–1,52 (1H, м., CHax), 1,49–1,28 (2H, м., 2CHax). Найдено, %: C 58,88, H 5,25, N 13,65. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 58,91, H 5,27, N 13,74.

*Методика получения тетрагидрохинолина 8*

К раствору 0,5 ммоль 9-хлор-5-циано-2,3,4,4a,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-a]хинолино-5-кар-

ботиоамида **7** в 2 мл этанола в сосуде, снабженном якорем для перемешивания, добавляют 0,5 ммоль  $\alpha$ -бромацетофенона. Сосуд закрывают крышкой с перфорированной септой и нагревают в микроволновом реакторе при температуре 150 °С в течение

25 мин. Окончание реакции определяют по ТСХ. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют *in vacuo*. Полученный твердый осадок перекристаллизовывают из этанола.

**(4aS\*, 5R\*)-5-(4-Фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрил (8)**

Выход 0,142 г (70 %). Получен как смесь двух диастереомеров (соотношение ~2:1). Коричневые кристаллы. Т. пл. 92–94 °С. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (ДМСО-d<sup>6</sup>),  $\delta$ , м. д.: 8,02 (1H, с., ThiazolH), 7,99–7,89 (2H, м., Ph), 7,46–7,37 (2H, м., Ph), 7,36–7,28 (1H, м., Ph), 7,03 (1H, д.,  $J=8,0$ , ArH), 6,95 (1H, с., ArH), 6,71–6,66 (1H, м., ArH), 4,06

(1H, уш.д.,  $J=13,0$ , 1-CHeq), 3,74–3,60 (2H, м., 6-CHeq, 4a-CHax), 3,41 (1H, д.,  $J=16,3$ , 6-CHax), 2,85 (1H, д. д. д.,  $J_1=12,3, J_2=J_3=2,1$ , 1-CHax), 1,91–1,72 (3H, м., 2,3,4-CHeq), 1,72–1,42 (3H, м., 2,3,4-CHax). Найдено, %: С 59,99, Н 4,96, N 10,32. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 68,05, Н 4,97, N 10,35.

1. Meth-Cohn O., Suschitzky H. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1972. V. 114. P. 211.
2. Matyus P., Elias O., Tapolcsanyi P., Polonka-Balint A., Halasz-Dajka B. // *Synthesis*. 2006. № 16. P. 2625.
3. Meth-Cohn O. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1996. V. 65. P. 1
- Verboom W., Reinhoudt D. N. // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 1990. V. 109. P. 311.
4. Глухарева Т. В., Климова Е. П., Платонова А. Ю., Моржерин Ю. Ю. // *Химия гетероциклических соединений*. 2008. № 44. С. 942.
5. Ли Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 456 с.
6. Деева Е. В., Глухарева Т. В., Зыбина Н. А., Моржерин Ю. Ю. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2005. Т. 54, № 6. С. 1492.
7. Патент WO03105842 (A1). Derivatives of chromen-2-one as inhibitors of vegf production in mammalian cells / Novuspharma S. P. A., Ernesto M., Giovanni D. R., Mario G. Заявлено 12.06.2003; опубл. 24.12.2003. Бюлл. № РСТ/EP2003/006191 2003, с. 114.

Рекомендуем при цитировании данно статьи следующую ссылку: Poluikova A. A., Platonova A. Yu., Glukhareva T. V., Morzherin Yu. Yu. Synthesis of 5-thiocarbomoyl- and 5-(thiazole-2-yl)-2,3,4,4а,5,6-hexahydro-1Н-pyrido[1,2-а]quinoline-5-carbonitriles // *Chimica Techno Acta*. 2015. Vol. 2. № 2. P. 98–107.