

3. Kopp H. — Применение спектроскопии КР и РКР в биохимии. М., 1985, с. 119.
4. Epstein I. M., Strasz D. K., Maricondi C. — Inorg. Chem., 1967, v. 6, № 66, p. 1722.
5. Nakamoto K., Watanabe T., Arai T., Urban M. W. — J. Am. Chem. Soc., 1982, v. 104, № 13, p. 3745.
6. Куртиян Т. С., Мартиросян Г. Г., Гаспарян А. В., Аюкян М. Е., Жамкоцян Г. А. — ЖПС, 1990, т. 53, № 1, с. 67.
7. Wayland B. B., Mehnert L. F., Swartz J. — J. Am. Chem. Soc., 1978, v. 100, № 8, p. 2379.
8. Куртиян Т. С., Мартиросян Г. Г., Гаспарян А. В., Жамкоцян Г. А. — ЖПС, 1993, т. 59, № 5—6, с. 452.

*Химический журнал Армении, т. 18, № 1—3, стр. 45—52 (1995 г.)*

УДК 547.831

### 5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНЫ

В. В. ДАБАЕВА, С. Г. ПИЛОСЯН, А. Е. НОРАВЯН и В. Н. МАДАКЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна НАН  
Республики Армения, Ереван

Поступило 4 VI 1991

В обзоре рассмотрены методы синтеза и химические свойства замещенных 5, 6, 7, 8-тетрагидрохинолинов.

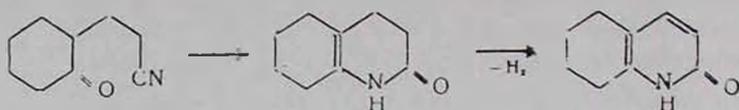
Библ. ссылок 45.

Функционально замещенные 5,6,7,8-тетрагидрохинолины стали объектом систематических исследований химиков-синтетиков сравнительно недавно (основное количество публикаций появилось за последние 30—35 лет). Интерес к ним обусловлен тем, что основным гетероциклическим фрагментом в их структуре является азотсодержащий гетероцикл пиридин, среди производных которого известны никотиновая кислота и никотинамид, являющиеся специфическими противопеллагрическими средствами, пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>), применяющийся при различных заболеваниях, изониазид и фтивазид—известные противотуберкулезные препараты и многие др. [1, 2]. С другой стороны, одним из перспективных направлений в химии гетероциклов в настоящее время является создание новых конденсированных гетеросистем на основе доступных исходных веществ, а информация о биологической активности конденсированных пиридинов свидетельствует о целесообразности и актуальности поиска лекарственных средств среди их производных [3—10].

В настоящем обзоре предпринята попытка обобщения уже имеющихся данных по методам синтеза и превращениям функционально замещенных 5,6,7,8-тетрагидрохинолинов с целью облегчения дальнейших исследований в этой важной области.

## Замещенные 2-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолины

2-Оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин получен взаимодействием 2-β-цианэтилциклогексанона с сухим хлористым водородом с образованием 3,4,5,6,7,8-гексагидрохинолона, последовательным бромированием и дегидробромированием последнего [11]. Каталитически над окисью алюминия осуществлена прямая трансформация 2-β-цианэтилциклогексанона в хинолон. При этом установлено, что реакция протекает через стадию циклоизомеризации в 3,4,5,6,7,8-гексагидрохинолон-2 [12].

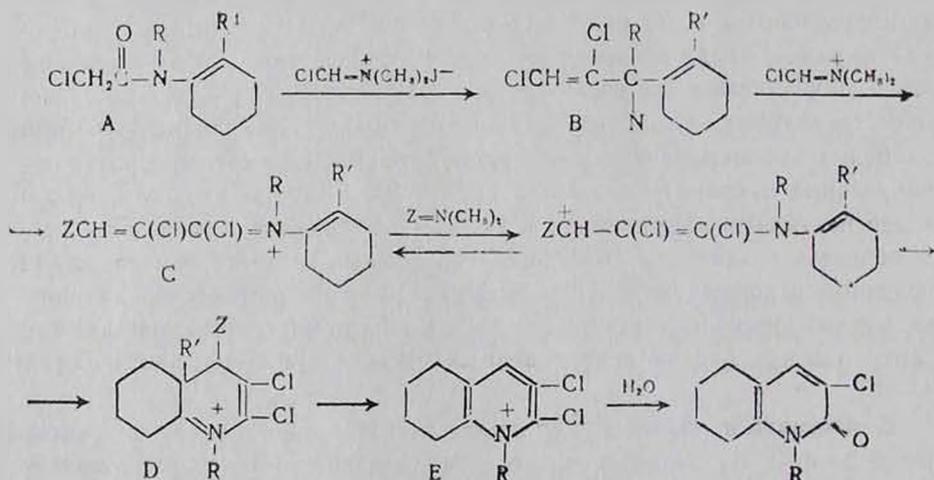


Взаимодействием ацетоацетамида с циклогексаном в присутствии катализатора—полифосфорной кислоты синтезирован соответствующий 4-метилтетрагидрохинолон-2 с хорошим выходом [13].

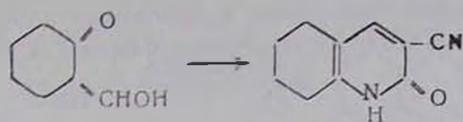
Советскими химиками разработан метод синтеза хинолона путем замены атома кислорода в 5,6,7,8-тетрагидрокумарине на азот при кипячении с ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте [14].



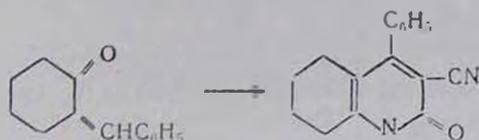
Установлено, что замещенные ацетамиды, а именно, α-хлор-N-(1-циклогексен-1-ил) ацетамиды превращаются в 1-замещенные-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолоны-2 под действием реагента Вильсмейера [15]. Исследован механизм этой реакции, протекающей по следующей схеме:



Известен также метод синтеза хинолона, основанный на конденсации гидроксиметилениклогексанона с цианацетамидом в присутствии диэтиламина (или пиперидина) [16].

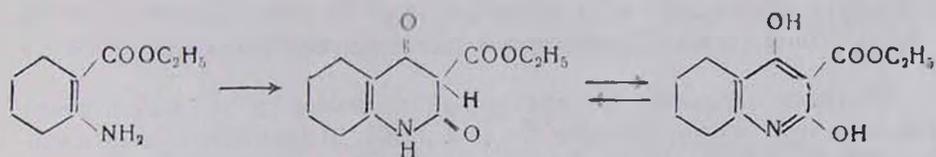


Показано, что конденсации по типу Михаэля 2-бензилиденциклогексанона с цианацетамидом в присутствии этилата натрия [17], 2-алкилиден- [18] и 2,6-диарилиденциклогексанонов с этиловым эфиром циануксусной кислоты в присутствии ацетата аммония [19] приводят к образованию соответствующих 4-алкил(арил)-3-цианотетрагидрохинолонов-2.



Хинолины-2, содержащие различные заместители в 3-, 4- и 7-ом положениях, получены конденсацией 2-ацетилциклогександионов-1,3 с малонитрилом в присутствии морфолина. Интересно, что в процессе реакции образуются также производные 5,6,7,8-тетрагидрокумаринов, которые, по аналогии с [14], при кипячении в аммиачно-спиртовом растворе трансформируются в хинолоны с количественными выходами [20].

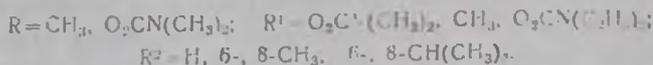
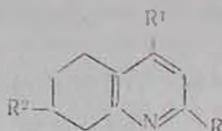
В ряде работ [3, 21, 22] описан родственный синтез пиридинов по Гапчу, представляющий собой удобный метод получения 2,4-дигидрокси-3-этоксикарбонил-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов обработкой этилового эфира 2-амино-1-циклогексен-1-карбоновой кислоты малоновым (или натриймалоновым) эфиром по схеме:



Известные в литературе превращения 2-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов затрагивают, в основном, реакционноспособные функции, такие как амидный карбонил, циано(этоксикарбонильную) группу в положении 3, гидроксильную в положении 4 [23]. Некоторые реакции обусловлены подвижностью  $\alpha$ -водородного атома пиридона, но наиболее интересной является способность пиридонового цикла вступать в реакции диенового синтеза. Так, диеновым синтезом с малеинимидом и его производными хинолон переведен в циклоаддукты в виде смесей стерсонзомеров, причем наличие циклогексанового кольца в 5- и 6-ом

положениях исходного пиридона увеличивает долю экзизомера более чем в 2 раза [24].

Описана трансформация 2- или 4-гидроксипроизводных различных замещенных тетрагидрохинолинов в карбамато (тиокарбамато) производные под действием карбамонил (тиокарбамонил)галонидов [4].



Изучено также сульфохлорирование хинолона и некоторые свойства полученного сульфохлорида [25].

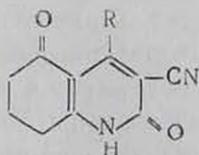
Показано, что 2-пиридоны сульфохлорируются в значительно более жестких условиях, чем бензол и толуол, в то время как интрируются легче последних.

3-Этоксикарбонилпроизводные с легкостью подвергаются гидролизу, декарбоксилированию и нитрованию [3, 21, 22]. В работах [11, 14, 20—22] показана возможность гладкого хлордеоксигенирования под действием хлороксида фосфора.

Оригинальные исследования по превращению 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолонов-2 в гетероциклические йодоний илidy проведены авторами [26]. В работе приводятся интересные сведения о термической перегруппировке йодоний илidy в 3-йод-4-фенилгидроксипроизводные, восстановительное дейодирование которых приводит к соответствующим 4-фенилгидрокси-тетрагидрохинолонам-2. Взаимодействие же йодоний илidy с такими нуклеофилами как пиридин, никотинамид, изохинолин и тиофан позволяет осуществить переход к илidy азота и серы.

### Замещенные 2,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолины

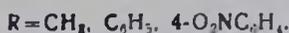
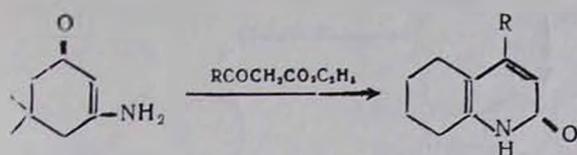
Сведения о синтезе тетрагидрохинолидинонов-2,5 весьма ограничены. Изучено взаимодействие 2-ацетил-[20] и 2-фениламиноэтиленциклогександионов-1,3 [27] с малонитрилом с образованием дионов формулы:



Описан также механизм этой реакции.

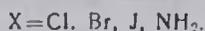
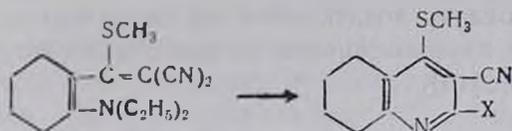
Синтез дионов осуществлен циклоконденсацией весьма реакционноспособных енаминов [28] или циануксусных эфиров [5] с 1,3-дикар-

Бонильными соединениями и энгидразинов со сложными эфирами ацетилдидикарбоновой кислоты [29].



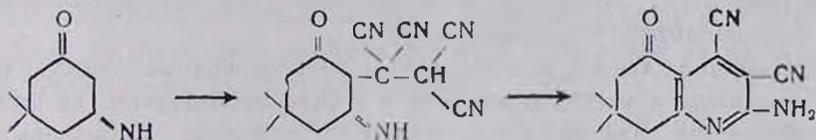
### Замещенные 2-галоген(амино)-5, 6, 7, 8-тетрагидрохинолины

Взаимодействием 3-метилтио-3-(2-диэтиламиноциклогексен-1-ил)-2-цианоакрилонитрила с избытком аммиака или галогеноводородов синтезированы 2-галоген(амино)производные, содержащие в 3-ем положении активную нитрильную функцию [6].

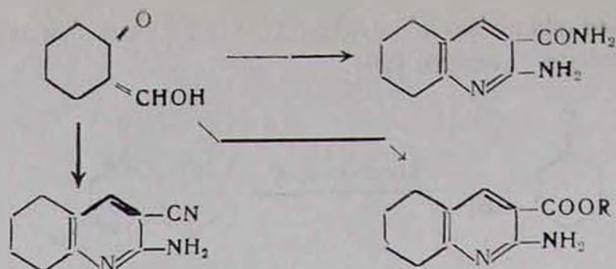


2 Хлорпроизводные получены также действием хлорокиси фосфора на хинолоны-2 [11, 14, 20—22, 30]. Восстановлением 5- и 7-замещенных 2-амино-4-гидроксихинолинов 10% водной щелочью получены 2-аминопроизводные 5,6,7,8-тетрагидрохинолинов. Показано, что пиридиновое кольцо в отличие от бензольного в этих условиях не восстанавливается [31].

Известно ретро-присоединение по Михаэлю циклического 1,3-дикетона, а именно, моноимина димедона к тетрацианэтилену с последующим элиминированием цианистого водорода и образованием 2-амино-3,4-дициано-5,6,7,8-тетрагидрохинолона-5 [32].

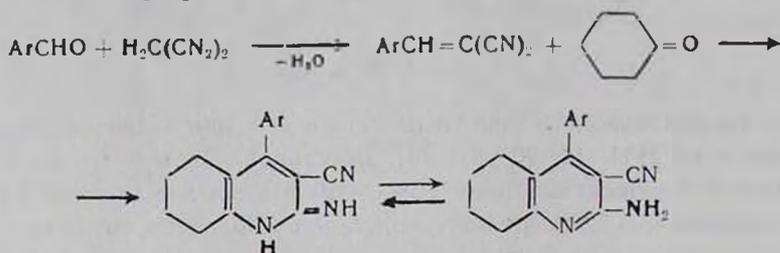


Исходя из гидроксиметиленилциклогексанона или его натриевого производного: а) с аммиаком и раствором малононитрила в метаноле [33]; б) с амидаминдом малоновой кислоты [34, 35] и в) иминмало производного: а) с аммиаком и раствором малононитрила в метаноле новым эфиром [34] синтезированы 2-аминопроизводные, содержащие в 3-ем положении активные нитрильную, карбамоильную и сложноэфирную функции.



Большой интерес представляет простой и удобный метод синтеза, разработанный японскими исследователями [36—39]. Сущность его заключается во взаимодействии пирролидинового енамина циклогексанонона с метоксиметилэималоннитридом с образованием диенамина, трансформированного в целевые 2-хлор(бром, amino)производные при обработке соответственно хлористым (бромистым) водородом [36, 37] и 28% водным раствором аммиака [38, 39].

Описан также синтез 2-амино-4-арилзамещенных-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов конденсацией малононитрила с ароматическими альдегидами и циклогексаноном в кипящем бензоле в присутствии ацетага аммония [40].



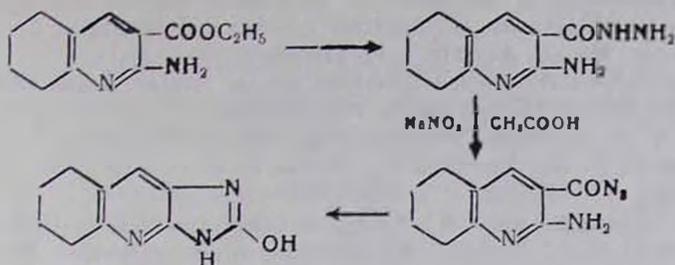
Физико-химическими методами исследования установлена предпочтительность существования образующихся соединений в амино-форме.

Установлено, что 2-хлорпроизводные легко вступают в реакции нуклеофильного замещения с аминами, а с гидразином и азидом натрия происходит циклизация с образованием, соответственно, пиразололи и тетразолотетрагидрохинолинов [20].

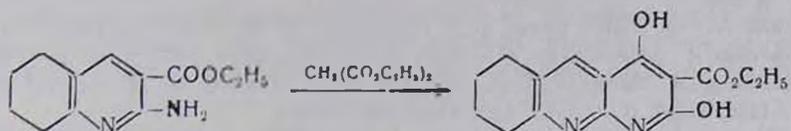
Известно также, что 2-хлор-3-цианопроизводные восстанавливаются цинком в уксусной кислоте в 3-цианопроизводные, которые при обработке: а) трифторидом натрия и б) этанолом, насыщенным хлористым водородом, превращаются в соответствующие 3-карбамоил(этоксикарбонил)производные [41].

2-Амино-3-этоксикарбонил(карбамоил)производные легко гидролизуются при действии конц. соляной кислоты в соответствующие 3-карбоксиипроизводные [34, 35]. В реакции же с гидратом гидразина сложноэфирная группа подвергается гидразинолизу. Дальнейшая обработка полученного гидразида нитритом натрия в уксусной кислоте приводит к соответствующему азиду, подвергающемуся быстрой вну-

тримолекулярной циклизации с образованием 2-гидроксиимидазо/4,5-в/-5,6,7,8-тетрагидрохиолина [42] по схеме:



Аминоэфир вступает в сложноэфирную конденсацию по Кляйзену с образованием производных /1,8/нафтиридина [33].



2-Амино-3-этоксикарбонил (гидразинокарбонил) производные превращены и в производные пиридопиримидинов [43]. Установлено, что в реакции с эфирами этоксиметиленициануксусной кислоты аминоэфир трансформируется в соответствующие винильные производные, циклизующиеся под действием гидразинов в производные пиридопиримидинов.

В то же время при взаимодействии аминогидрида с ортоуравновесным эфиром, наряду с пиридопиримидином образуется также пиридопиримидин [44].

Изучена также реакция 2-амино-3-циано производных с сероуглеродом в присутствии щелочи, в результате чего получают соответствующие пиримидинтионы [45].

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что имеющаяся на сегодняшний день информация о 5,6,7,8-тетрагидрохиолинах далеко не исчерпывает всех потенциальных синтетических и фармакологических возможностей этих соединений и необходимо дальнейшее развитие исследований в этом направлении с целью поиска новых биологически активных веществ и создания на их основе эффективных лекарственных препаратов.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Машковский М. Д. — Лекарственные средства. М., Медицина, 1986, т. 2, с. 17.
2. Машковский М. Д. — Лекарственные средства. М., Медицина, 1986, т. 2, с. 315.
3. Пат. 2.448.389 (1975), ФРГ | Buckle D. R., Canerio R. C. C., Smith H. — C. A., 1975, v. 83, 79100c.
4. Пат. 2.361.438 (1975), ФРГ | Studemer A., Saibek G., Emmel L., Knaf W. — C. A., 1975, v. 83, 114227y.
5. Пат. 3.803.136 (1989), ФРГ | Mueller, Erich; Mohl, Josef, Heckel, Armin, Engelhardt, Guenther — C. A., 1990, v. 112, 138619a.

6. Пат. 1.811.973 (1970). ФРГ/*Poetsch E.* — С. А., 1970, в. 73, 55978п.
7. Пат. 1.578.410 (1980). Великобритания/*Crossley R.* — С. А., 1981, в. 95, 42935а.
8. Пат. 2.449.030 (1976). ФРГ/*Schneider E., Koch H.* — С. А., 1976, в. 85, 32877п.
9. *Schroeder E., Lehmann M., Boettcher J.* — Eur. J. Med. Chem. Chlm. Ther., 1979, в. 14, р. 309.—С. А., 1979, в. 92, 110810w.
10. Пат. 2.219,798 (1989). Великобритания/*Crossley, Roger, Oratko, Albert, Shepard, Robin Gerald* — С. А., 1990, в. 113, 132007и.
11. *Найн В. Е., Epszajn J.* — Roczn. Chem., 1963, в. 37, р. 109.
12. *Шушерина Н. П., Хуа-Минь Х., Левина Р. Я.* — ЖОХ, 1963, т. 33, вып. 11, с. 3613.
13. *Kato T., Sato M., Noda M., Ytoh T.* — Chem. Pharm. Bull., 1980, в. 28, р. 2244.
14. *Шушерина Н. П., Левина Р. Я., Дмитриева Н. Д.* — Вестник Московского университета. Сер. мат., мех., астр., физ., хим., 1958, т. 13, с. 191.
15. *Chupp J. P., Metz S.* — J. Heterocycl. Chem., 1979, в. 16, р. 65.
16. *Elderfield R. C.* — Heterocyclic Compounds, New York, J. Wiley, 1952, в. 4, р. 288.
17. *Palit N.* — J. Indian Chem. Soc., 1949, в. 26, р. 501.—С. А., 1950, в. 44, 5357h.
18. *Sakurai A., Modorikawa H.* — Bull. Chem. Soc. Japan, 1967, в. 40, р. 1680.
19. *Sammour A., Raouf A. K. A., Mustafa A. H., Habashy M. M.* — Egypt. J. Chem., 1976, в. 19, р. 27.—С. А., 1979, в. 92, 6382x.
20. *Юхневич А. Д., Гудринице Э. Ю.* — Изв. АН Латв. ССР, сер. хим., 1973, № 6, с. 699.
21. *Brettmaler E., Bayer E.* — Tetrah. Lett., 1970, № 38, р. 3291.
22. *Prelog V., Szpilfogel S.* — Helv. Chlm. Acta, 1945, Bd. 28, s. 1684.
23. *Гаврилов М. Ю., Халдеева В. А., Коншин М. Е.* — Изв. вузов, Хим. и хим. технология, 1987, т. 30, № 7, с. 42.
24. *Бетанели Л. В., Шушерина Н. П., Степанянц А. У., Тарханова Е. А.* — ЖОрХ, 1977, т. 13, вып. 9, с. 1926.
25. *Шушерина Н. П., Лихоманова Т. И., Гофман А. М.* — ХГС, 1974, № 9, с. 1250.
26. *Karpe T., Korbuly G., Pongratz E.* — Z. Naturforsch., B, 1983, Bd. 38B, s. 398.
27. *Юхневич А. Д., Гудринице Э. Ю.* — Изв. АН Латв. ССР, сер. хим., 1973, № 6, с. 694.
28. *Maguettiau A., Van Haverbeke J., Eynde V. J. J., De Pauk N.* — Bull. Soc. Chlm. Belg., 1979, в. 88, р. 671.—С. А., 1979, в. 92, 163824k.
29. *Wolf U., Sucrow W., Vetter H. J.* — Z. Naturforsch., B, 1979, Bd. 34B, s.102.
30. *Гаврилов М. Ю., Коншин М. Е.* — ХГС, 1988, № 1, с. 85.
31. *Hardman R., Partidge M. W.* — J. Chem. Soc., 1958, № 2, р. 614.
32. *Junek H., Aigner H.* — Z. Naturforsch., B, 1970, Bd. 25B, s. 1423.
33. *Dornow A., Neuse E.* — Arch. Pharm., 1955, Bd. 288, s. 174.
34. *Dornow A., Neuse A.* — Chem. Ber., 1951, Bd. 84, a. 296.
35. *Dornow A., Neuse E.* — Arch. Pharm., 1954, Bd. 287, s. 361.
36. *Kurihara H., Mischima H.* — J. Heterocycl. Chem., 1977, в. 14, р. 1077.
37. Пат. 7868,788 (1978). Япония/*Mishima H., Kurihara H.* — С. А., 1978, в. 89, 197349п.
38. Пат. 7868,781 (1978). Япония/*Mishima H., Kurihara H.* — С. А., 1978, в. 89, 163424t.
39. Пат. 7869,835 (1978). Япония/*N'shimura T., Misawa H., Kurihara H., Yamanaoka H.* — С. А., 1979, в. 90, 22841k.
40. *Satoshi K., Kojl S.* — Synthesis, 1980, № 5, р. 366.
41. Пат. 864.208 (1961). Великобритания/*Roche Products Ltd.*—С. А., 1961, в. 55, 19957d.
42. *Dornow A., Hinz E.* — Chem. Ber., 1958, Bd. 91, S. 1834.
43. *Гаврилов М. Ю., Коншин М. Е.* — ХГС, 1989, № 8, с. 1114.
44. *Merour J. Y.* — J. Heterocycl. Chem., 1982, в. 19, р. 1425.
45. *Eshba Nabil H., Hezzaa A. A. B., Mohsen A., Omar M. E.* — Egypt. J. Pharm. Sci., 1986, в. 27, р. 261,—С. А., 1987, в. 107, 217581c.