

К. А. Фролов¹, В. В. Доценко^{1*}, С. Г. Кривоколыско¹

**СИНТЕЗ И АЛКИЛИРОВАНИЕ 4-АРИЛ-5-ОКСО-3-ЦИАНО-
1,4,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-2-СЕЛЕНОЛАТОВ
N-МЕТИЛМОРФОЛИНИЯ**

Многокомпонентной реакцией цианоселеноацетамида с ароматическими альдегидами, циклогексан-1,3-дионом и *N*-метилморфолином были получены 4-арил-5-оксо-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-селенолаты *N*-метилморфолиния. Алкилирование последних протекает в мягких условиях с сохранением 1,4-дигидропиридинового фрагмента и приводит к образованию 2-(2-*R*-метилселено)-4-арил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов.

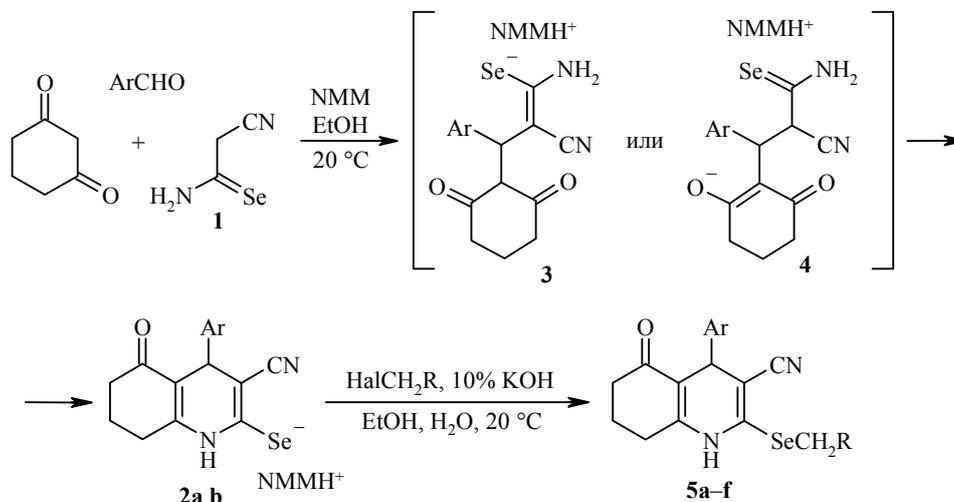
Ключевые слова: 1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-селенолаты *N*-метилморфолиния, цианоселеноацетамид, многокомпонентная циклоконденсация, синтез Ганча.

3-Цианопиридин-2(1*H*)-селеноны и соответствующие селенолаты являются важными исходными реагентами при получении разнообразных N,Se-содержащих гетероциклов (см. обзорные работы [1–8]). На данный момент наиболее удобным методом получения производных 3-цианопиридин-2(1*H*)-селенона является взаимодействие цианоселеноацетамида (**1**) с различными 1,3-дизэлектрофильными агентами по модифицированным процедурам Гуарески–Торпа и Ганча [1, 5–8]. В то же время в литературе имеются лишь единичные примеры многокомпонентных реакций, приводящих к получению селеносодержащих азинов [1].

В продолжение цикла наших работ в области химии цианоселеноацетамида [9–14] мы решили изучить возможность получения производных 3-цианопиридин-2(1*H*)-селенона в условиях модифицированного многокомпонентного синтеза Ганча. Так, установлено, что цианоселеноацетамид (**1**) реагирует с ароматическими альдегидами и 1,3-циклогександионом в присутствии 1.5-кратного избытка *N*-метилморфолина с образованием неизвестных ранее 4-арил-5-оксо-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-селенолатов *N*-метилморфолиния **2a,b** с выходами 22 и 80% соответственно. Существенная разница в выходах, предположительно, связана с различной растворимостью и устойчивостью к окислению образующихся продуктов. Вероятно, реакция протекает через стадию образования неизоллируемого аддукта Михаэля **3** или **4** с последующей внутримолекулярной циклоконденсацией, приводящей к соединениям **2a,b**.

Гексагидрохинолин-2-селенолаты **2a,b** взаимодействуют с алкилгалогенидами в 70% EtOH в присутствии 1 экв. 10% KOH с образованием 2-(2-*R*-метилселено)-4-арил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов **5a–f** с выходами 28–91%. Ввиду выраженной склонности частично гидрированных производных 3-цианопиридин-2(1*H*)-селенона к окислению представляется весьма примечательным тот факт, что реакция протекает с сохранением гидрированной пиридиновой системы. Так, известно, что многие 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-селенолаты крайне легко ароматизуются уже в момент получения, при попытке подкисления или в ходе алкилирования даже в

инертной атмосфере [15–20], хотя встречаются примеры относительно устойчивых соединений такого типа [21–23].



2a, 5a,b Ar = 4-MeC₆H₄, **2b, 5c–f** Ar = 2-фурил; **5a** R = PhNHCO, **b** R = 4-MeC₆H₄NHCO, **c** R = H; **d** R = Ph, **e** R = PhCO; **f** R = 4-Me-3-ClC₆H₃NHCO; NMM = *N*-метилморфолин

Полученные соединения **2a,b** представляют собой яркоокрашенные мелкокристаллические порошки, нерастворимые в EtOH, ацетоне и эфире, растворимые в ДМСО. Продукты алкилирования **5a–f** – бежевые или бледно-жёлтые порошки, нерастворимые в EtOH, умеренно растворимые в ацетоне. Данные спектральных исследований подтверждают строение соединений **2a,b** и **5a–f**. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям "пуш-пульного" енаминокетонного фрагмента N–C=C–C=O (1590–1655 см⁻¹), сопряжённых нитрильных групп (2178–2205 см⁻¹) и групп N–H (3210–3305 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H полученных соединений обнаруживаются сигналы протонов арильных заместителей, протонов трёх метиленовых групп 6,7,8-CH₂ (мультиплеты в области 1.82–2.70 м. д.). Сигнал протона 4-CH проявляется в интервале 4.43–4.67 м. д. в виде узкого синглета, синглеты протонов NH обнаруживаются в слабом поле при 9.65–10.25 м. д.

Таким образом, многокомпонентное взаимодействие цианоселеноацетамида с ароматическими альдегидами и 1,3-циклогександионом в присутствии избытка *N*-метилморфолина может быть успешно использовано для получения новых частично гидрированных производных 3-цианопиридин-2(1*H*)-селенона – 4-арил-5-оксо-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-селенولات *N*-метилморфолиния. Последние могут быть селективно проалкилированы по атому селена, при этом реакция протекает с сохранением частично гидрированной пиридиновой системы и приводит к новым функционально замещённым производным 1,4-дигидропиридинов Ганча.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрофотометре ИКС-29 (ЛОМО) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker DRX-400 (400 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo-Erba 1106 Elemental Analyzer. Температуры плавления определены на столике

Кофлера и не исправлены. Контроль за чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан, 1:1, проявитель – пары иода, УФ детектор.

Исходный цианоселеноацетамид (**1**) получен пропусканьем селеноводорода через эфирный раствор малонитрила в присутствии каталитических количеств Et₃N [24]. Все реакции проводили в атмосфере аргона.

4-Арил-5-оксо-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-селенолаты *N*-метилморфолина 2a,b (общая методика). Смесь 13.6 ммоль соответствующего альдегида, 1 капля *N*-метилморфолина и 2.00 г (13.6 ммоль) свежеприготовленного цианоселеноацетамида (**1**) в 30 мл 96% EtOH перемешивают при 20 °С в течение 15 мин в токе аргона. В реакционную смесь при постоянном перемешивании добавляют 1.53 г (13.6 ммоль) 1,3-циклогександиона и затем по каплям 2.3 мл (20.4 ммоль) *N*-метилморфолина. Смесь перемешивают до полного растворения исходных компонентов (2–3 мин), образовавшийся раствор профильтровывают через бумажный фильтр в колбу Эрленмейера, продувают аргоном, герметизируют и оставляют на 12 ч в холодильнике при 3–4 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают EtOH и ацетоном.

4-(4-Метилфенил)-5-оксо-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-селенолат *N*-метилморфолина (2a). Выход 1.35 г (22%), мелкие тёмно-оранжевые кристаллы, т. разл. >140 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3244 (NH, N⁺H), 2180 (C≡N), 1600 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.82–2.00 (2H, м, 7-CH₂); 2.13–2.22 (2H, м, 8-CH₂); 2.28 (3H, с, ArCH₃); 2.34 (3H, с, NCH₃); 2.47–2.63 (6H, м, 6-CH₂, CH₂NCH₂); 3.63–3.69 (4H, м, CH₂OCH₂); 4.43 (1H, с, 4-CH); 7.02 (2H, д, ³*J* = 8.1, H Ar); 7.06 (2H, д, ³*J* = 8.1, H Ar); 9.71 (1H, с, NH). Найдено, %: C 59.29; H 6.19; N 9.32. C₂₂H₂₇N₃O₂Se. Вычислено, %: C 59.46; H 6.12; N 9.45.

5-Оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-селенолат *N*-метилморфолина (2b). Выход 4.60 г (80%), мелкие бурые кристаллы, т. разл. >165 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3288 (NH, N⁺H), 2178 (C≡N), 1590 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.82–2.03 (2H, м, 7-CH₂); 2.23–2.33 (2H, м, 8-CH₂); 2.56 (3H, с, NCH₃); 2.57–2.70 (2H, м, 6-CH₂); 2.85–2.90 (4H, м, CH₂NCH₂); 3.75–3.80 (4H, м, CH₂OCH₂); 4.63 (1H, с, 4-CH); 6.00–6.01 (1H, м, H-4 Fur); 6.26–6.27 (1H, м, H-3 Fur); 7.37–7.38 (1H, м, H-5 Fur); 9.99 (1H, с, NH). Найдено, %: C 54.07; H 5.57; N 9.88. C₁₉H₂₃N₃O₃Se. Вычислено, %: C 54.29; H 5.51; N 10.00.

Взаимодействие гексагидрохинолин-2-селенолатов 2a,b с алкилгалогенидами (общая методика). К смеси 0.9 ммоль селенолата **2a,b** в 30 мл 70% водного EtOH при перемешивании добавляют 0.5 мл (0.9 ммоль) 10% раствор KOH в воде. Полученный раствор добавляют через бумажный фильтр к раствору 0.9 ммоль соответствующего алкилгалогенида в 10 мл EtOH. Смесь перемешивают при 20 °С до растворения исходных реагентов (5–10 мин) и оставляют на 24 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают EtOH и гексаном.

2-[[4-(4-Метилфенил)-5-оксо-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-ил]селено}-*N*-фенилацетамид (5a). Выход 0.35 г (82%), мелкие кристаллы кремового цвета, т. пл. 139–141 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3305, 3239 (N–H), 2202 (C≡N), 1690 (CONH), 1650 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.83–2.01 (2H, м, 7-CH₂); 2.21–2.23 (2H, м, 8-CH₂); 2.28 (3H, с, ArCH₃); 2.53–2.66 (2H, м, 6-CH₂); 3.80 (1H, д, ²*J* = 13.1) и 3.88 (1H, д, ²*J* = 13.1, SeCH₂); 4.47 (1H, с, 4-CH); 7.02–7.08 (5H, м, H Ar); 7.27–7.31 (2H, м, H Ar); 7.58 (2H, д, ³*J* = 7.8, H Ar); 10.16 (1H, с, NH); 10.34 (1H, с, CONH). Найдено, %: C 62.81; H 4.93; N 8.73. C₂₅H₂₃N₃O₂Se. Вычислено, %: C 63.03; H 4.87; N 8.82.

***N*-(4-Метилфенил)-2-[[4-(4-Метилфенил)-5-оксо-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-ил]селено}ацетамид (5b)**. Выход 0.40 г (91%), мелкие светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 134–136 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3271 (N–H), 2204 (C≡N), 1675 (CONH), 1650 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.83–2.00 (2H, м, 7-CH₂);

2.18–2.24 (2H, м, 8-CH₂); 2.28 (3H, с, ArCH₃); 2.31 (3H, с, ArCH₃); 2.54–2.63 (2H, м, 6-CH₂); 3.79 (1H, д, ²J = 13.1) и 3.87 (1H, д, ²J = 13.1, SeCH₂); 4.47 (1H, с, 4-CH); 7.02–7.09 (6H, м, H Ar); 7.46 (2H, д, ³J = 7.8, H Ar); 10.25 (1H, с, NH); 10.30 (1H, с, CONH). Найдено, %: С 63.45; Н 5.19; N 8.45. C₂₆H₂₅N₃O₂Se. Вычислено, %: С 63.67; Н 5.14; N 8.57.

2-(Метилселено)-5-оксо-4-(2-фурил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил (5c). Выход 0.09 г (28%), мелкие белые кристаллы, т. разл. >210 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3255 (NH), 2190 (C≡N), 1620 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.82–2.02 (2H, м, 7-CH₂); 2.18–2.32 (2H, м, 8-CH₂); 2.41 (3H, с, SeCH₃); 2.56–2.66 (2H, м, 6-CH₂); 4.62 (1H, с, 4-CH); 5.96–5.97 (1H, м, H-4 Fur); 6.26–6.27 (1H, м, H-3 Fur); 7.37–7.38 (1H, м, H-5 Fur); 9.65 (1H, с, NH). Найдено, %: С 53.89; Н 4.28; N 8.28. C₁₅H₁₄N₂O₂Se. Вычислено, %: С 54.06; Н 4.23; N 8.41.

2-(Бензилселено)-5-оксо-4-(2-фурил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил (5d). Выход 0.19 г (49%), мелкие бежевые кристаллы, т. пл. 186–188 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3210 (NH), 2194 (C≡N), 1620 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.85–2.00 (2H, м, 7-CH₂); 2.17–2.33 (2H, м, 8-CH₂); 2.37–2.61 (2H, м, 6-CH₂); 4.22 (1H, д, ²J = 11.5) и 4.32 (1H, д, ²J = 11.5, SeCH₂); 4.58 (1H, с, 4-CH); 5.90–5.91 (1H, м, H-4 Fur); 6.25–6.26 (1H, м, H-3 Fur); 7.18–7.25 (5H, м, H Ph); 7.36–7.37 (1H, м, H-5 Fur); 9.69 (1H, с, NH). Найдено, %: С 61.38; Н 4.47; N 6.75. C₂₁H₁₈N₂O₂Se. Вычислено, %: С 61.62; Н 4.43; N 6.84.

5-Оксо-2-[(2-оксо-2-фенилэтил)селено]-4-(2-фурил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил (5e). Выход 0.25 г (60%), мелкие жёлтые кристаллы, т. пл. 206–208 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3238 (NH), 2203 (C≡N), 1670 (C=O), 1650 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.86–2.04 (2H, м, 7-CH₂); 2.20–2.34 (2H, м, 8-CH₂); 2.42–2.60 (2H, м, 6-CH₂); 4.60 (2H, уш. с, SeCH₂); 4.64 (1H, с, 4-CH); 6.01–6.02 (1H, м, H-4 Fur); 6.25–6.26 (1H, м, H-3 Fur); 7.32–7.33 (1H, м, H-5 Fur); 7.47–7.52 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.60 (1H, т, ³J = 7.2, H-4 Ph); 7.96 (2H, д, ³J = 7.6, H-2,6 Ph); 9.66 (1H, с, NH). Найдено, %: С 60.19; Н 4.11; N 6.34. C₂₂H₁₈N₂O₃Se. Вычислено, %: С 60.42; Н 4.15; N 6.41.

N-(4-Метил-3-хлорфенил)-5-оксо-2-[[3-циано-4-(2-фурил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-ил]селено]ацетамид (5f). Выход 0.35 г (73%), мелкие светло-бежевые кристаллы, т. пл. 231–233 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3225 (NH), 2205 (C≡N), 1655 (C=O, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.88–2.06 (2H, м, 7-CH₂); 2.19–2.32 (5H, м, ArCH₃, 8-CH₂); 2.45–2.64 (2H, м, 6-CH₂); 3.79 (1H, д, ²J = 12.2) и 3.88 (1H, д, ²J = 12.2, SeCH₂); 4.67 (1H, с, 4-CH); 6.00–6.01 (1H, м, H-4 Fur); 6.24–6.25 (1H, м, H-3 Fur); 7.17–7.19 (1H, м, H Ar); 7.31–7.35 (2H, м, H Ar, H-5 Fur); 7.74 (1H, с, H Ar); 10.23 (1H, с, NH); 10.46 (1H, с, CONH). Найдено, %: С 54.98; Н 4.09; N 8.27. C₂₃H₂₀ClN₃O₃Se. Вычислено, %: С 55.16; Н 4.03; N 8.39.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Доценко, К. А. Фролов, С. Г. Кривоколыско, *XГС*, 705 (2013).
2. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **72**, 75 (2003).
3. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **75**, 645 (2006).
4. В. П. Литвинов, В. Д. Дяченко, *Успехи химии*, **66**, 1025 (1997).
5. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **68**, 817 (1999).
6. В. П. Литвинов, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, *XГС*, 579 (1999). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **35**, 509 (1999).]
7. V. P. Litvinov, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **74**, 139 (1993).
8. V. P. Litvinov, L. A. Rodinovskaya, Yu. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, A. Senning, *Sulfur Rep.*, **13**, 1 (1992).
9. К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, *XГС*, 1668 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1555 (2012).]

10. К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, *XTC*, 1992 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1868 (2012).]
11. К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, Р. И. Зубатюк, О. В. Шишкин, *XTC*, 507 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 472 (2013).]
12. К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, *XTC*, 1083 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1006 (2012).]
13. К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *XTC*, 471 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 442 (2012).]
14. В. В. Доценко, К. А. Фролов, С. Г. Кривоколыско, *XTC*, 377 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 353 (2013).]
15. Ю. А. Шаранин, В. Д. Дяченко, *Укр. хим. журн.*, **56**, 287 (1990).
16. В. Д. Дяченко, А. В. Туров, Ю. А. Шаранин, *Укр. хим. журн.*, **56**, 65 (1990).
17. Ю. А. Шаранин, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, А. В. Туров, *Журн. общ. химии*, **61**, 942 (1991).
18. V. P. Litvinov, Yu. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, V. D. Dyachenko, *Synlett*, 87 (1992).
19. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Журн. орган. химии*, **34**, 927 (1998).
20. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *XTC*, 666 (1997). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **33**, 577 (1997).]
21. В. Д. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, Ю. А. Шаранин, *Журн. общ. химии*, **65**, 1042 (1995).
22. В. П. Литвинов, Ю. А. Шаранин, М. П. Гончаренко, В. Д. Дяченко, А. М. Шестопапов, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1888 (1991).
23. В. Д. Дяченко, Ю. А. Шаранин, *Журн. общ. химии*, **61**, 948 (1991).
24. V. P. Litvinov, V. Yu. Mortikov, Yu. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, *Synthesis*, 98 (1985).

¹ Лаборатория "ХимЭкс",
Восточноукраинский национальный университет
им. Владимира Даля,
кв. Молодежный, 20-А, Луганск 91034, Украина
e-mail: victor_dotsenko@bigmir.net

Поступило 3.06.2013