

СИНТЕЗ 2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-6,7-ДИГИДРО-4Н-ПИРИДО[2,1-А]ИЗОХИНОЛИН-4-ОНОВ

Шувалов Владислав Юрьевич,¹ Фисюк А. С.^{1,2}

¹Омский государственный технический университет, пр. Мира 11, Омск, 644050, Россия fisyuk@chemotmsu.ru

²Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского, пр. Мира 55-а, Омск, 644077, Россия



Фторсодержащие органические соединения обычно проявляют особые свойства и лучшую биологическую активность в отличие от молекул, не содержащих атомов фтора. В настоящее время до 30-40% агрохимических и 20-30% фармацевтических препаратов содержат хотя бы один атом фтора.¹ Это является одной из причин поиска новых путей синтеза фторированных молекул.²⁻⁶ Введение трифторметильной группы в лекарства-кандидаты является одним из наиболее часто используемых подходов для улучшения липофильности, а также проницаемости мембран.

Нами найдены условия для получения недоступных ранее 2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-4-онов **3а-г** на основе простых реагентов: 2-фенил-4-(2,2,2-трифторацетил)оксазол-5(4Н)-она **1**⁷ и 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолинов **2а-г**⁸ (Схема 1).

Для оценки возможности получения N-(6,6,9,10-тетраметил-4-оксо-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)бензамида **3а** мы изучили различные условия конденсации 2-фенил-4-(2,2,2-трифторацетил)оксазол-5(4Н)-она **1** с 1,3,3,6,7-пентаметил-3,4-дигидроизохинолином **2а** (Таблица 1). Нагревание соединений **1** и **2а** в растворе MeCN не дало ожидаемого результата. Замена ацетонитрила на DMF и повышение температуры реакции привело к образованию продукта **9а**. Однако самый высокий выход был получен при нагревании этих соединений в отсутствие растворителя (Таблица 1).

Таблица 1. Оптимизация условий реакции

№	Растворитель	Температура, (°C)	Время, (ч)	Выход, (%)
1	MeCN	82	5	0
2	DMF	153	3	43
3	solvent-free	180	2	71

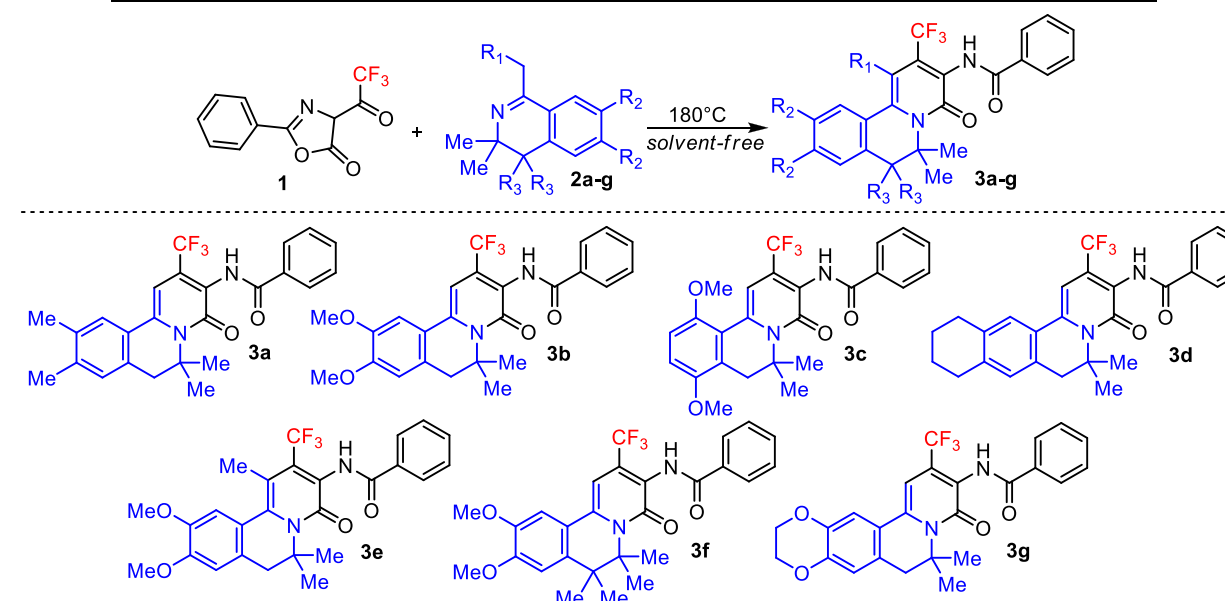


Схема 1. Синтез пиридо[2,1-а]изохинолин-4-онов **3а-г**

Стоит отметить, что никаких результатов не дала реакция азлактона **1** с изохинолином **3h**, имеющим объемный изобутильный заместитель в положении углеродного атома C-1 (Схема 2).

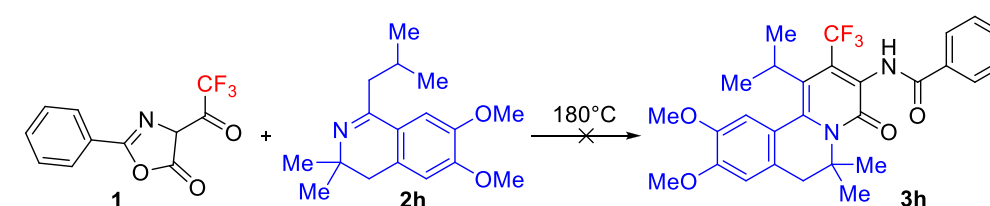


Схема 2. Синтез пиридо[2,1-а]изохинолин-4-она **3h**

Список литературы

1. Kirsch P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
2. Yamazaki T., Taguchi T., Ojima I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell, Chichester, Great Britain, 2009.
3. Mei H., Han J., Fustero S., Medio-Simon M., Sedgwick D. M., Santi C., Ruzziconi R., Soloshonok V. A. // *Chemistry - A European J.* 2019. Vol. 25. P. 11797-11819.
4. Wang J., Sánchez-Roselló M., Aceña J. L., Pozo C. del, Sorochinsky A. E., Fustero S., Soloshonok V. A., Liu H. // *Chemical Reviews*. 2014. Vol. 114. P. 2432-2506.
5. Kirk K. L. // *Organic Process Research & Development*. 2008. Vol. 12. P. 305-321.
6. Müller K., Faeh C., Diederich F. *Science*. 2007. Vol. 317. P. 1881-1887.
7. Saijo R., Kurihara K., Kawase M. *Heterocycles*. 2013. Vol. 87. P. 2533-2553.
8. Shklyayev Yu. V., Yeltsov M. A., Rozhkova Yu. S., Tolstikov A. G., Dembitsky V. M. // *Heteroatom Chemistry*. 2004. Vol. 15. P. 486-493.

Благодарность:

Работа выполнена при поддержке РФФ в рамках научного проекта № 19-13-00273.