

Синтез замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов с использованием реакции Поварова. Новые возможности классической реакции

В.А.Глушков, А.Г.Толстиков

Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук
614990 Пермь, ул. Акад. Королева, 3, факс (342) 237–8262

Рассмотрены реакции ароматических оснований Шиффа с олефинами, приводящие к замещенным 1,2,3,4-тетрагидрохинолинам. Обсуждены синтетические возможности реакции, ее механизм, влияние катализаторов и растворителей на стереохимию образующихся продуктов.
Библиография — 189 ссылок.

Оглавление

I. Введение	138
II. Взаимодействие ароматических оснований Шиффа с α,β -ненасыщенными эфирами, алкилвинилсульфидами и дитиоацетальными кетенов	138
III. Реакция анилов с циклопентадиеном, инденом и другими олефинами	147
IV. Взаимодействие анилов с аминами, енамидами и дигидропиридинами	152
V. Внутримолекулярный вариант реакции Поварова	155
VI. Заключение	158

I. Введение

Хинолины — практически важный класс гетероциклических соединений, многие из которых обладают биологической активностью и используются в качестве лекарственных средств. К этому классу относятся известные противоопухолевые алкалоиды ряда стрептонигрина,^{1–3} антагонисты *N*-метил-D-аспартата,⁴ ингибиторы γ -секретазы для лечения болезни Альцгеймера,⁵ ингибиторы агрегации тромбоцитов,⁶ потенциальные противоастматические препараты — ингибиторы липоксигеназы,⁷ фторхинолоновые антибиотики,⁸ соединения с анти-ВИЧ-активностью.^{9,10}

Среди традиционных методов синтеза замещенных хинолинов следует выделить широко известные синтезы Скраупа, Дёбнера, Дёбнера–Миллера, Комба, Конрада–Лимпах–Кнорра, Кэмпса, Ниментовского, Пфитцингера и Фридлендера (описание этих методов можно найти в обзорах^{11–17}). Последние достижения в области синтеза хинолинов обобщены в обзоре Кузнецова с соавт.¹⁸

В середине XX в. Поваров, Михайлов и Григос опубликовали серию работ,^{19–25} в которых был разработан принци-

пиально новый в те времена подход к синтезу замещенных хинолинов, заключающийся в формальном $[4+2]$ -циклоприсоединении ароматических оснований Шиффа (анилов) к активированному (электронообогащенному) олефину (простым виниловым эфирам, алкилвинилсульфидам и др.). Результаты этих исследований были обобщены в обзоре²⁶. Предложенный ими метод синтеза замещенных хинолинов в химической литературе получил название «реакция Поварова» (другое название — реакция аза-Дильса-Альдера).

Этот метод стал активно использоваться для получения разнообразно замещенных 2-арил(гетарил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов, несмотря на сравнительно невысокие выходы продуктов.^{27–38} В начале 1990-х годов были найдены новые катализаторы (трифлаты редкоземельных металлов) и разработаны новые методологии проведения этой реакции (трехкомпонентный синтез, комбинаторный синтез на полимерных носителях), благодаря чему выходы хинолинов существенно возросли. В результате данная реакция получила второе рождение. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных использованию реакции Поварова в синтезе замещенных хинолинов, мы не нашли обобщающих работ по этой теме, что и побудило нас к написанию настоящего обзора.

II. Взаимодействие ароматических оснований Шиффа с α,β -ненасыщенными эфирами, алкилвинилсульфидами и дитиоацетальными кетенов

1. Синтетические возможности реакции

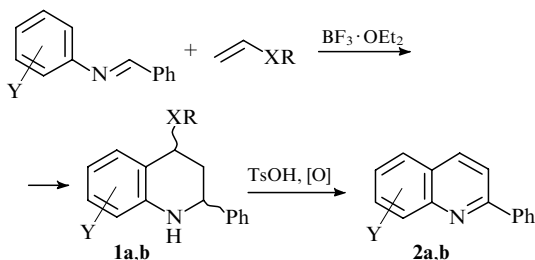
В середине 1960-х годов Поваров и Григос^{19,20} показали, что конденсация винилэтилового эфира с основаниями Шиффа

В.А.Глушков. Доктор химических наук, старший научный сотрудник ИТХ УрО РАН. Телефон: (342) 237–8266, e-mail: glusha@nm.ru
Область научных интересов: химия азотсодержащих гетероциклов, энантиоселективные реакции.

А.Г.Толстиков. Член-корреспондент РАН, профессор, главный научный сотрудник ИТХ УрО РАН. Телефон: (495) 230–2741, e-mail: tagtolst@presidium.ras.ru
Область научных интересов: химия природных соединений, тонкий органический синтез, асимметрический синтез и катализ.

Дата поступления 31 августа 2007 г.

$YC_6H_4-N=CHPh$ (анилами) в бензоле в присутствии каталитического количества (5–10 мол.%) эфира трифторида бора приводит с умеренными выходами (до 60%) к замещенным 4-этокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолинам **1a** ($X = O$, $R = Et$), которые при обработке реакционной смеси *n*-толуолсульфокислотой или при действии окислителей (кислорода воздуха¹⁹ или $KMnO_4$ (см.²⁰)) элиминируют этанол и превращаются в соответствующие хинолины **2a** (выходы до 50%). Винилэтиловый эфир выступает в данном случае как C_2 -синтон для построения фрагмента $C(3)-C(4)$ хинолинового цикла. Помимо виниловых эфиров в реакцию с бензилиденанилином были вовлечены пропенилэтиловый и изопропенилэтиловый эфиры. Аналогично идет реакция и с винилсульфидами.²¹

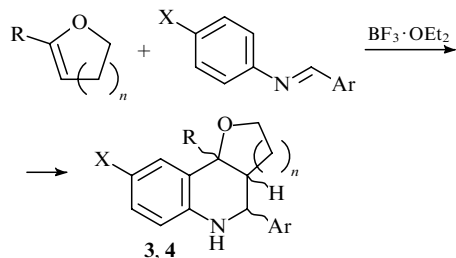


a: $X = O$; $R = Et, Pr^i, Bu$; $Y = 6-Br, 6-I, 8-CO_2H$;
b: $X = S$; $R = Et, Bu$; $Y = H, 8-Me, 8-CO_2H, 6-MeO, 6-EtO$ (указаны положения заместителей в продукте).

В эту реакцию могут вступать различные анилы ароматических альдегидов, содержащие заместители как в остатке анилина, так и в бензольном кольце ароматического альдегида. На примере взаимодействия таких анилов с винилалкилсульфидами было показано, что лучшие выходы хинолинов достигаются при использовании анилов с низкой основностью. Так, конденсация винилэтилсульфида с бензилиден-*n*-анизидином и бензилиден-*n*-фенетином, основные свойства которых повышены по сравнению с бензилиденанилином, приводит к 6-метокси- и 6-этокси-2-фенилхинолинам с низкими выходами 6.6 и 34.7% соответственно.²⁶

Анилы неароматических непредельных альдегидов тоже способны вступать реакцию Поварова. Таким путем были получены аддукты простых виниловых эфиров и алкилвинилсульфидов с анилами цитраля и коричневого альдегида.²⁵ Анилы алифатических альдегидов (например, анил ацетальдегида) взаимодействуют с винилалкиловыми эфирами в момент своего образования (трехкомпонентный вариант реакции Поварова, см. ниже), а анилы алкиларилкетонов (ацетофенона, пропиофенона и др.) не вступают в эту реакцию.²⁶

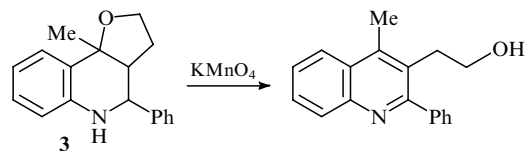
Циклические виниловые эфиры (в частности, дигидрофуран (2-метил-2,3-дигидрофуран) и 2,3-дигидропиран^{19, 20, 22}) при взаимодействии с основаниями Шиффа образуют соответственно фурано[3,2-*c*]хинолины **3** (выходы продуктов конденсации 56–80%) и пирано[3,2-*c*]хинолины **4** (выходы 15–81%).



3: $n = 1$; $R = Me$; $X = H, Cl, I, CO_2H, CO_2Me, OMe$;
 $Ar = Ph, 3-NO_2C_6H_4$;
4: $n = 2$; $R = X = H$; $Ar = Ph, 2\text{-фурил}, 2\text{-тиенил}$.

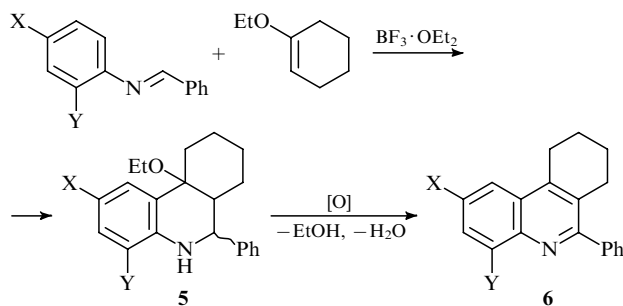
В отличие от соединений **1a,b** окисление соединений **3** и **4** не приводит к соответствующим производным хинолина, вместо этого происходит раскрытие фуранового или пиранового цикла.²⁶

Так, окисление соединения **3** с помощью $KMnO_4$ приводит к раскрытию фуранового цикла.²⁶



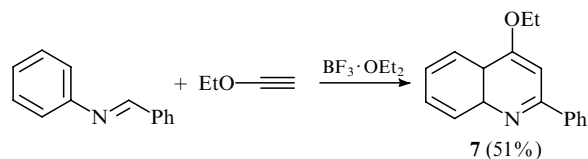
В приведенных выше реакциях образуются два (в случае соединений **1a,b**) или три (в случае соединений **3, 4**) новых асимметрических центра. Однако в работах Поварова и соавт.^{19–26} стереохимия продуктов не устанавливалась (хотя для соединений **3** в ряде случаев были выделены два диастереомера в соотношении 1:1).[†]

Взаимодействие оснований Шиффа с 1-этоксиклоргекс-1-еном приводит к этоксиоктагидрофенантридинам **5**. В процессе выделения соединений **5** происходит самопроизвольное элиминирование этанола и ароматизация хинолинового цикла, приводящие к 6-фенилтетрагидрофенантридинам **6**.²³



$X = H, Br, CO_2H$; $Y = H, CO_2H$.

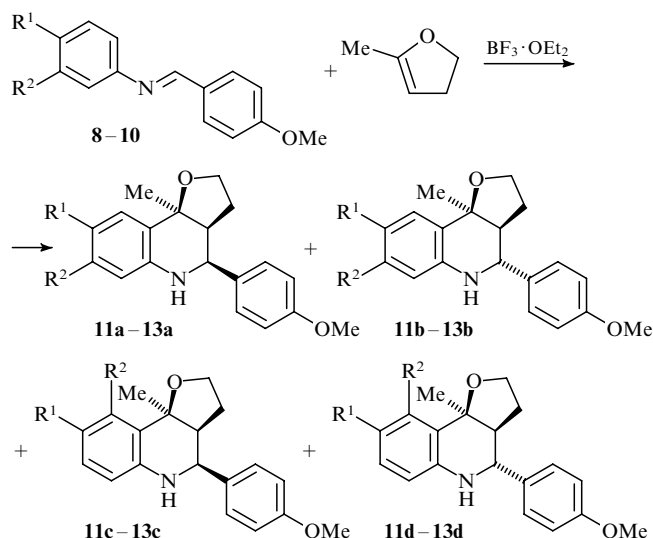
Помимо виниловых эфиров в реакцию с анилами можно вводить и алкоксиацетилены. Так, при действии этоксиацетилена на бензилиденанилин образуется 2-фенил-4-этоксихинолин (**7**).²⁴



Поваров и Григос большинство синтезов проводили в бензоле,^{19–26} применяли также эфир, этилацетат, ледяную уксусную кислоту.²⁵ В качестве катализатора они использовали эфират трифторида бора.

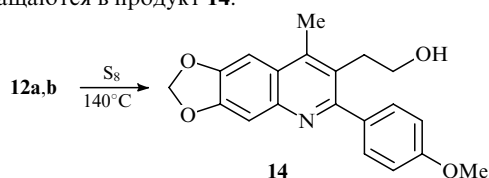
Дальнейшее развитие исследований по синтезу тетрагидрохинолинов, конденсированных с дигидрофураном и тетрагидропираном, было связано с изучением региоселективности реакции Поварова.^{28, 29} В катализируемой эфиратом трифторида бора конденсации 5-метил-2,3-дигидрофурана с анилами **8–10** в каждом случае было выделено по четыре диастереомера со значительным преобладанием ($> 10:1$) продуктов **11a,b**; **12a,b** и **13a,b**.

[†] Впоследствии изомеры *9b*-метил-4-фенил-2,3,3*a*,4,5,9*b*-гексагидрофурано[3,2-*c*]хинолина были разделены с использованием колоночной хроматографии и охарактеризованы методом ЯМР 1H .²⁷

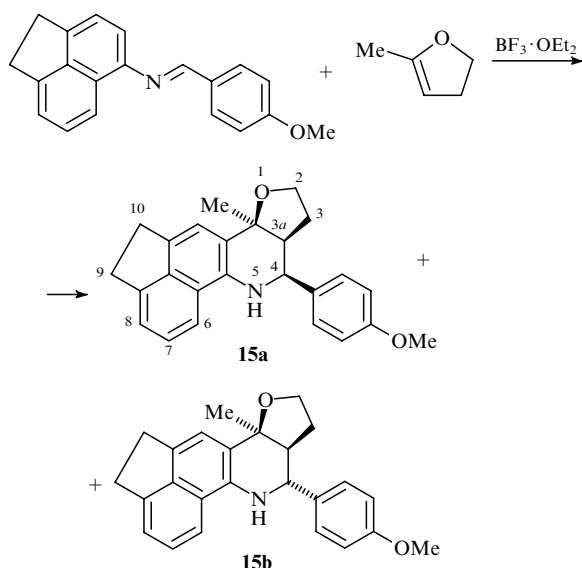


8, 11: $\text{R}^1 - \text{R}^2 = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$; **9, 12:** $\text{R}^1 - \text{R}^2 = \text{OCH}_2\text{O}$;
10, 13: $\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_3$.

Нагревание соединений **11-13** с серой приводит к их ароматизации, сопровождающейся расщеплением фуранового цикла. Например, изомеры **12a** и **12b** в этих условиях превращаются в продукт **14**.



В работе²⁹ описан синтез разнообразных полициклических фуро[3,2-*c*]хинолинов: цикlopента[*g*]-, цикlopента[*f*]-, бензо[*h*]- и индено[1,7-*gh*]фуро[3,2-*c*]хинолинов (в частности, *dl*-4-(*n*-метоксифенил)-11*b*-метил-2,3,4,5,9,10,11*b*-октагидроиндено[1,7-*gh*]фуро[3,2-*c*]хинолинов (**15a,b**)).

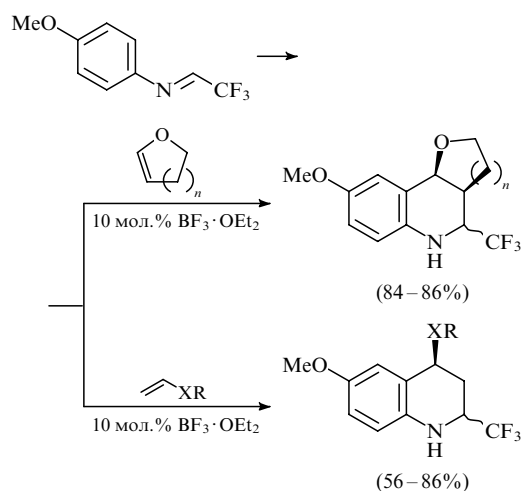


В 1990-х годах интерес к реакции Поварова пробудился вновь, что привело к появлению большого числа работ в данной области. Большинство из них было посвящено поиску новых эффективных катализаторов этой реакции. Так, для конденсации оснований Шиффа с циклическими и ациклическими простыми виниловыми эфирами в качестве катализа-

торов помимо $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (см.¹⁹⁻⁴¹) было предложено использовать другие кислоты Льюиса (ZnCl_2 ,³² AlCl_3 ,³² EtAlCl_2 ,³² SnCl_4 ,³² TiCl_4 в свободном виде^{32,42} и в виде комплексов с хиральными спиртами⁴³); SmI_2 ,⁴⁴ FeCl_3 , нанесенный на глину монтмориллонит К-10;⁴⁵⁻⁴⁷ систему $\text{FeCl}_3 - \text{NaI}$;⁴⁸ хлориды MCl_3 ($\text{M} = \text{In}$,^{49,50} Bi ,⁵¹ V ,⁵² Gd ,⁵³ Sb (см.⁵⁴)); соли (LiBF_4 ,⁵⁵ перхлорат лития⁵⁶); кислоты Брэнстеда (перхлорат трифенилфосфония,⁵⁷ $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$,⁵⁸⁻⁶⁰ H_2SO_4 ,⁶¹ сульфаминовую кислоту,⁶² фосфорную кислоту, конденсированную с хиральным бинафтолом ($\{1,1'-\text{би}[3-(9\text{-антрил})\text{нафтил-2-ил}]\text{-фосфатом (BINOL)}\}$),⁶³ кислоту глину К-10,^{64,65} катиониты^{66,67}); триметилхлорсилан;⁶⁸ молекулярный иод,^{69,70} гексакарбонил дикообальта;⁷¹ свободные трифлаты лантанидов^{58,72-80} или нанесенные на полимерный носитель,⁸¹ а также их комплексы с хиральными лигандами.^{72,76} Круг используемых в реакции Поварова растворителей также был расширен. Помимо растворителей, применяемых Поваровым и соавт., были испробованы нитрометан,^{32,38,73} тетрагидрофуран,^{71,73} толуол,^{32,39-41,63} дихлорметан,^{33,34,38,44-46,59,70,72,73} смесь дихлорметан-толуол.⁴³

Наиболее предпочтительным растворителем оказался ацетонитрил.^{47-49,53-55,57,58,60,67,68,70,74,79,82,83} Очевидно, это связано с хорошей растворимостью в ацетонитриле как субстратов, так и всех изученных катализаторов, в частности молекулярного иода и трифлата диспрозия. Хорошими растворителями являются также трифторэтанол и гексафторизопропиловый спирт.⁸⁴⁻⁸⁶ В $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ реакция Поварова протекает с хорошей конверсией и высоким выходом.⁸⁵ Описано проведение реакции в жидком SO_2 , который служил одновременно растворителем и катализатором.³⁴ В ряде случаев (например, при катализе InCl_3 , используемым непосредственно⁵¹ или генерируемым *in situ* из металлического индия и HCl , а также при катализе ионообменными смолами^{66,75}) возможно проведение реакции в воде. В дальнейшем было показано, что реакция Поварова хорошо идет в ионных жидкостях^{77,87} и при контролируемом микроволновом облучении.⁵⁸ В работе⁸⁸ описано проведение реакции без растворителя.

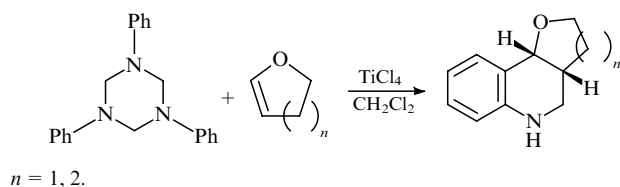
Помимо поиска новых катализаторов и растворителей для реакции Поварова велись работы по вовлечению в эту реакцию новых субстратов (с целью получения новых биологически активных производных тетрагидрохинолина), а также по разработке новых подходов к ее проведению. В частности, недавно с использованием (*E*)- α -трифторметил-*N*-арилальдиминнов были получены фторалкильные производные тетрагидрохинолина^{39,40} — биологически активные соединения.



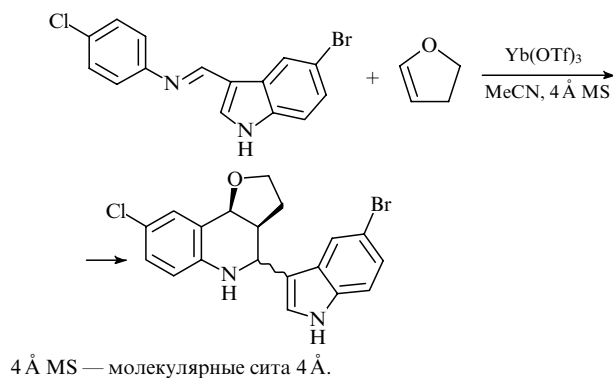
$\text{X} = \text{O}$: $\text{R} = \text{Et, Bu}$; $\text{X} = \text{S}$: $\text{R} = \text{Ph}$; $n = 1, 2$.

Реакции идут регио- и стереоселективно с преимущественным образованием *цис*-изомеров. При использовании в качестве катализатора 10 мол.% $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ синтез необходимо проводить при пониженной температуре (-78°C , толуол). Замена $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ на $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ не приводит к увеличению выхода и стереоселективности, но реакции в этом случае протекают при комнатной температуре.

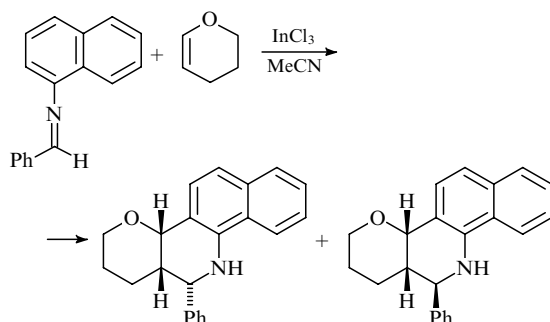
С целью синтеза незамещенных в положении 2 тетрагидрохинолинов Каметани с сотр.³³ использовал в качестве основания Шиффа 1,3,5-трифенилпергидро-1,3,5-триазин (тример *N*-фенилформимина).



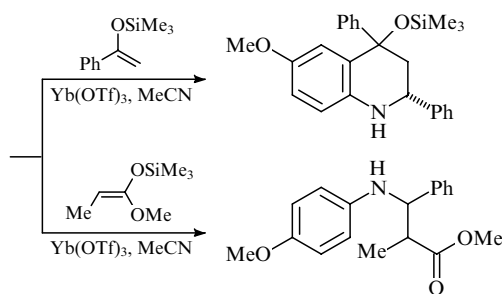
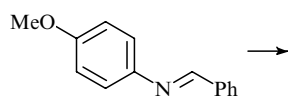
Тетрагидрохинолины с гетероциклическими заместителями у атома С(2) получают из анилов гетарилкарбальдегидов.^{33, 89} Таким путем был синтезирован новый антибактериальный агент — 2-(1*H*-индол-3-ил)фуоро[3,2-*c*]тетрагидрохинолин.⁸⁹



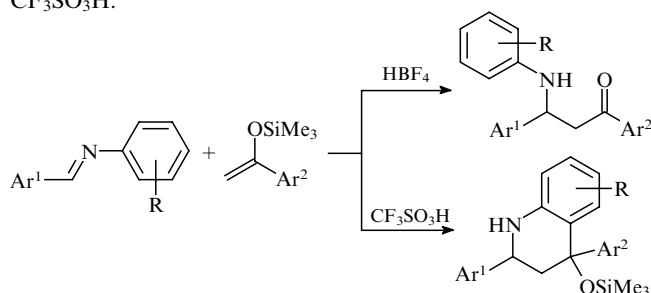
Взаимодействие 2,3-дигидропирана с 1-бензилиденами-нонафталином приводит к пиранобензохинолину.⁴⁹



Помимо виниловых эфиров и винилалкилсульфидов в реакцию Поварова можно вводить и силиловые эфиры енолов.^{74, 76, 90} Однако при использовании в качестве диенофильного компонента силиловых эфиров енолов реакция не всегда завершается циклизацией (см., например, работы^{74, 76, 91}); в этом случае направление процесса существенно зависит от природы катализатора и диенофила.

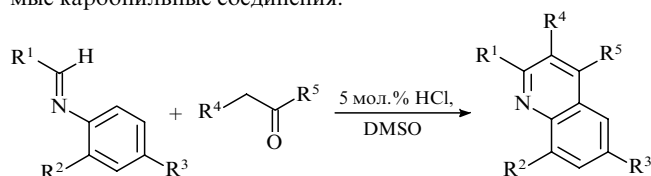


Так, в работе⁹² изучено взаимодействие альдиминов $\text{Ar}^1\text{CH}=\text{NAr}^2$ с силиловыми эфирами енолов при катализе различными кислотами Брёнстеда (HBF_4 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, HPF_6 , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ и др.). Найдено, что процесс завершается циклизацией только при использовании в качестве катализатора $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$.



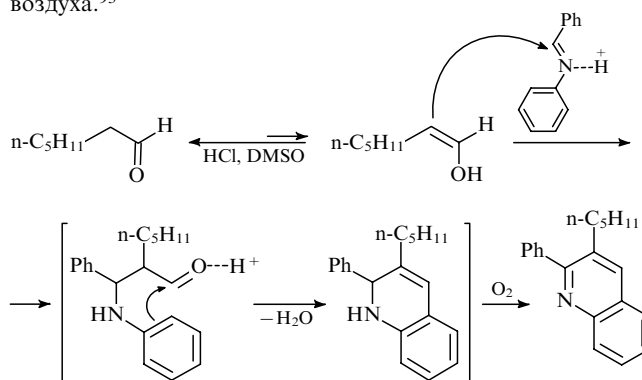
$\text{Ar}^1 = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-}o, \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}p; \text{Ar}^2 = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-}p, \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-}p;$
 $\text{R} = \text{H}, \text{Me-}p, \text{OMe-}p, \text{OMe-}o, \text{Cl-}p$ (здесь и далее указаны положения заместителей в исходном соединении).

Аналогичным образом реагируют с анилами и енолизуемые карбонильные соединения.⁹³



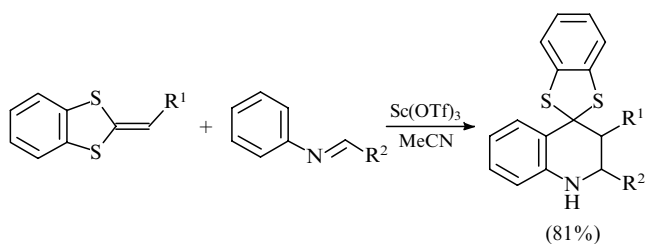
$R^1 = \text{Ph}$, 2-фурил; $R^2 = \text{H}$, OMe; $R^3 = \text{H}$, Cl, OMe;
 $R^4 = \text{H}$, Prⁿ, n-C₅H₁₁; $R^5 = \text{H}$, Ph, CO₂Me.

Механизм реакции включает стадию енолизации альдегида с последующей атакой енолом электрофильного атома С иона иминия. Окислителем на стадии ароматизации может служить исходное основание Шиффа или кислород воздуха.⁹³



Эта реакция, родственная реакции Поварова, представляет собой классический метод синтеза хинолиновых структур по Скраупу (далее в нашем обзоре такие реакции рассматриваться не будут).

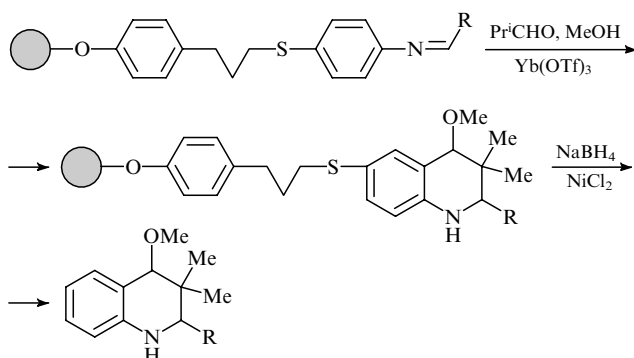
Помимо алкилвинилсульфидов в реакцию Поварова удалось ввести и дитиоацетали кетенов.⁷⁸



$R^1 = \text{H, Ph, CH}_2\text{Ph, Pr}^i$; $R^2 = 4\text{-MeO}_2\text{CC}_6\text{H}_4, \text{Bu}^i, \text{Ph, Pr}^i$.

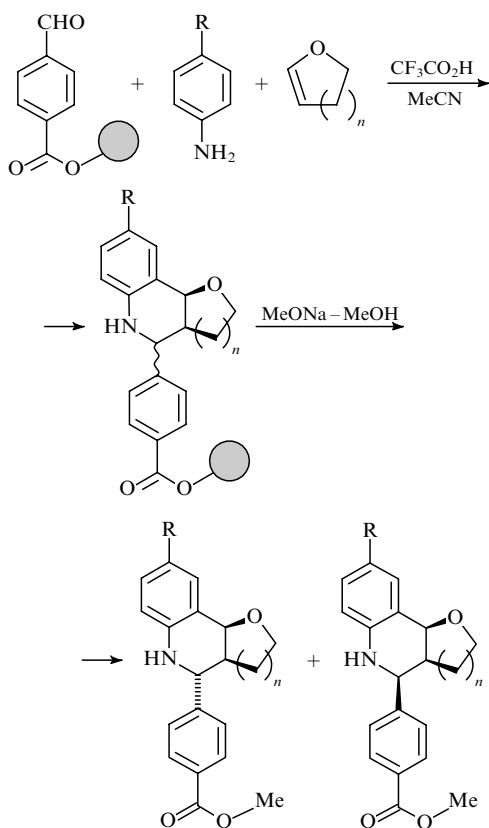
При использовании вместо 1,4-бензодитиафульвена производных 1,3-дителиана и 1,3-дителиана выходы соответствующих продуктов снижаются до 38 и 35%.

Что касается новых подходов к проведению реакции Поварова, то здесь, в первую очередь, нужно отметить применение иммобилизованных реагентов. Так, в работе⁹⁴ для синтеза разнообразных тетрагидрохинолинов использовали закрепленные на полиэтиленгликоле основания Шиффа.



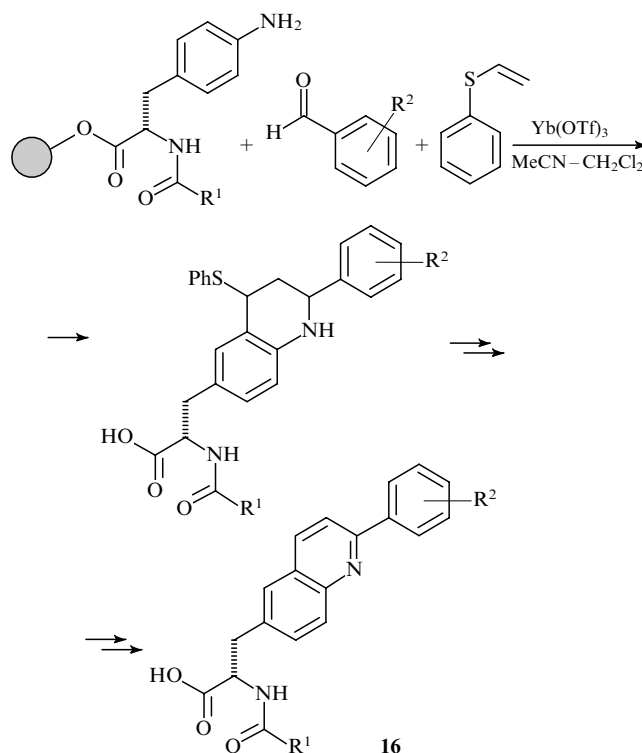
$R = \text{Ph, 4-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-фурил, CO}_2\text{Et, Pr}^i$; --- — полиэтиленгликоль.

Авторы работ^{95,96} применяли закрепленные на носителе альдегиды.



$R = \text{H, F, Cl, Me, OMe}$; $n = 1, 2$.

Данный метод был использован в синтезе неприродных гетариламино кислот типа **16**.⁹⁷



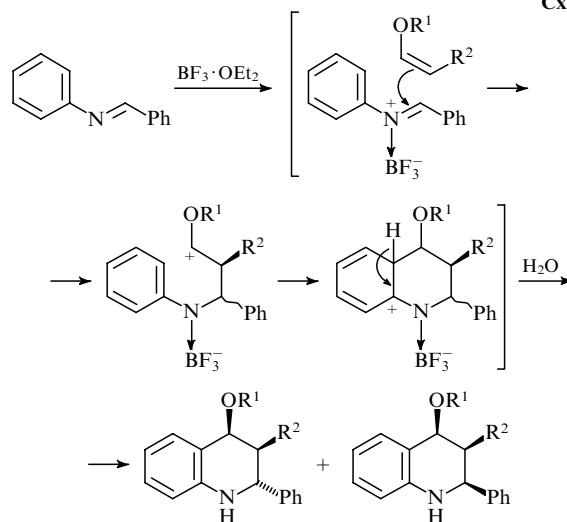
$R^1 = 2\text{-Me-6-ClC}_6\text{H}_3, 2\text{-Cl-4-MeSO}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,6\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$;
 $R^2 = 2\text{-NO}_2, 2\text{-CF}_3, 2\text{-F-6-Cl, 2-OMe}$.

Как видно из приведенной схемы, винилфенилсульфид выполняет в данной реакции роль строительного блока в построении хинолинового ядра (фрагмента C(3)—C(4)) соединения **16**.

2. Механизм реакции

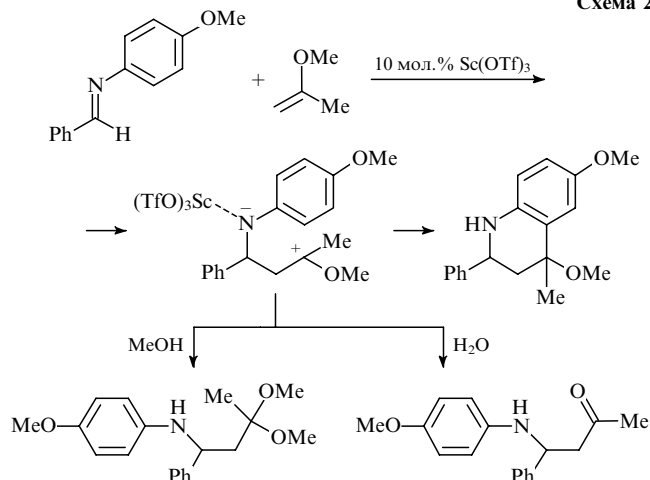
Поваров и соавт.^{19–26} считали, что реакция ароматических оснований Шиффа с активированными олефинами протекает как сопряженное [4 + 2]-циклоприсоединение. Однако в работах последующих лет (см., например, статьи^{33, 38, 41, 73, 82, 86}) были получены многочисленные экспериментальные доказательства того, что катализируемая кислотами Льюиса или Брэнстеда конденсация ароматических оснований Шиффа с активированными олефинами протекает по ступенчатому механизму (схема 1).

Схема 1

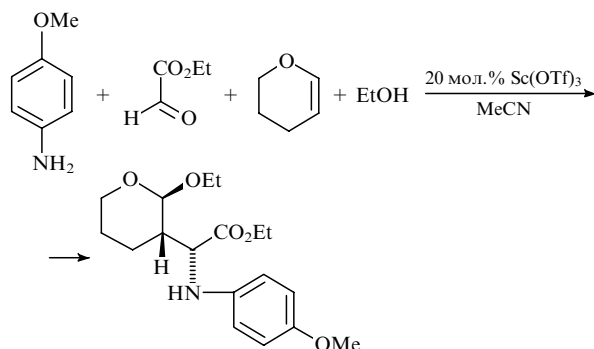


С целью доказательства протекания реакции Поварова по такому пути осуществляли «перехват» ионных интермедиатов с помощью введенных в реакционную среду нуклеофилов, например метанола (схема 2). Продукты перехвата были выделены и охарактеризованы.⁹⁸

Схема 2

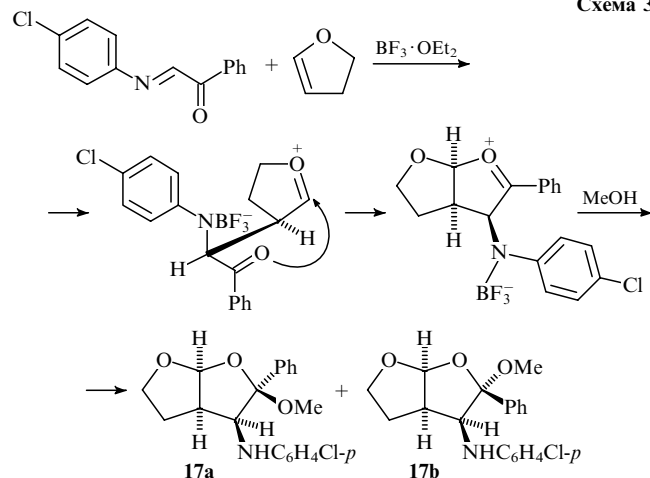


Перехват нуклеофила можно использовать и как заключительную стадию в многокомпонентной «домино»-конденсации; в этом случае циклизация не происходит (показан один из двух образующихся диастереомеров).^{42, 80}

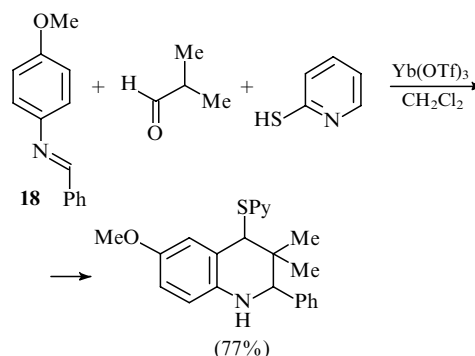


При взаимодействии анила арилглиоксала с 2,3-дигидрофураном помимо продукта реакции Поварова (фуру[3,2-с]-тетрагидрохинолина) образуются также замещенные фуру[2,3-*b*]фураны **17a,b** (схема 3).³⁸ Структура соединения **17a** подтверждена методом PCA.

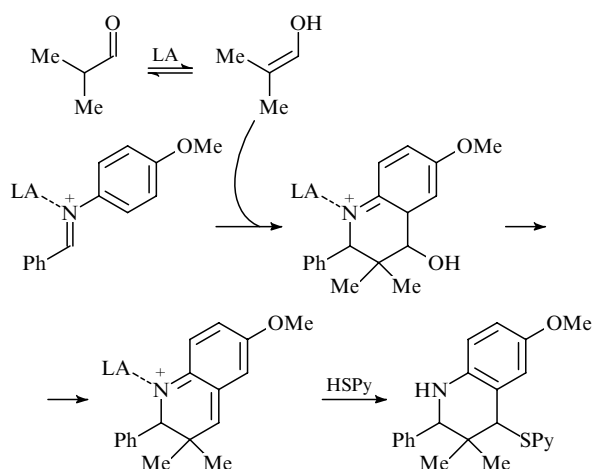
Схема 3



Перехват карбокатиона осуществляется как последняя стадия в своеобразной трехкомпонентной конденсации анила **18**, изомасляного альдегида и 2-меркаптопиридина.^{73, 98}

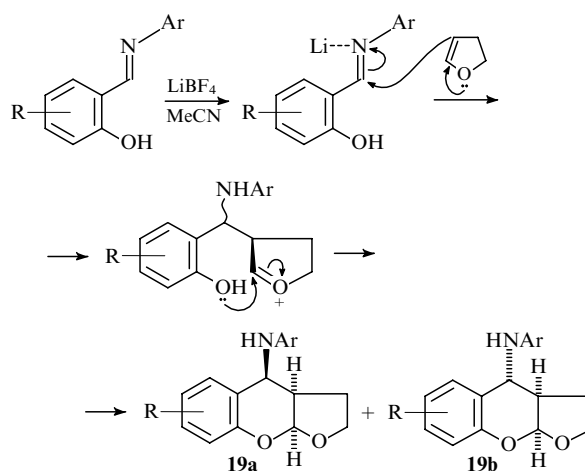


Реакция протекает по следующему пути:



В случае анилов салицилового альдегида циклизация протекает по другому маршруту (схема 4).^{55, 61}

Схема 4

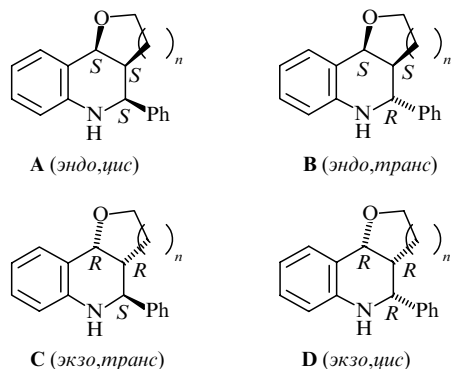


R = H, OMe, OEt; Ar = Ph, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄.

Отношение диастереомеров **19a**:**19b** при катализе LiBF₄ составляет 100:0.⁵⁵ Stereoхимия аннелирования тетрагидрофуранового цикла определена с помощью ядерного эффекта Оверхаузера. В случае катализа KHSO₄ образуется смесь изомеров с преобладанием изомера **19b**.⁶¹

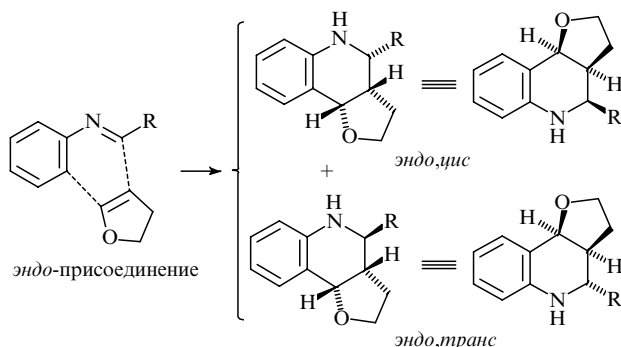
3. Стереохимические особенности реакции

При конденсации оснований Шиффа с дигидрофурановыми или дигидропирановыми производными за одну стадию образуется три асимметрических центра, но поскольку аннелирование дигидрофуранового или дигидропиранового цикла в подавляющем большинстве случаев происходит по *цис*-типу, то образуются только четыре диастереомера.



$n = 1, 2$.

Исторически сложилось так, что в статьях, посвященных данному вопросу, диастереомеры, показанные в верхнем ряду, называют *эндо*-изомерами.^{46, 69, 79} Таковую классификацию можно понять, если изобразить *эндо*-присоединение следующим образом:



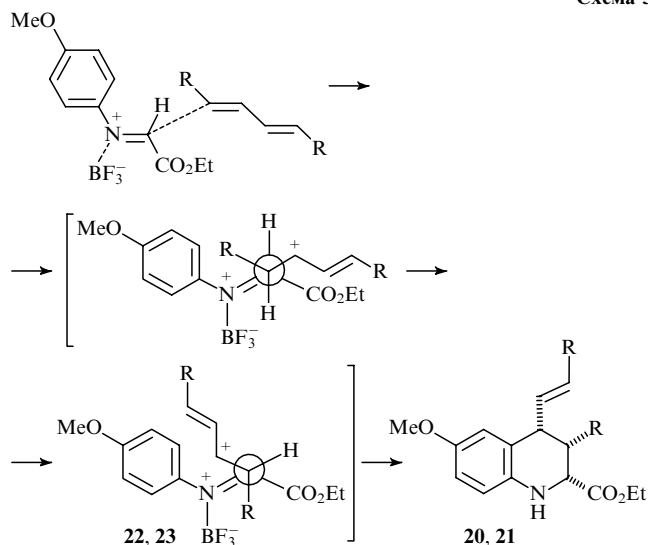
В данном обзоре мы тоже будем придерживаться такой классификации, хотя, на наш взгляд, понятие *эндо*- и *экзо*-присоединения малоприменимо в данном случае, поскольку зависит от того, с какой стороны смотреть на молекулу: если в приведенной выше схеме перевернуть реагирующие молекулы на 180° в плоскости листа, то можно говорить об *экзо*-присоединении.[‡]

Соотношение образующихся диастереомеров (*эндо,цис* и *эндо,транс*) в каждом конкретном случае определяется типом катализатора и растворителя; чаще всего наблюдается небольшое преобладание *транс*-изомера (см., например, работы^{47, 51–54, 66, 69}), что обуславливается стерическими эффектами заместителей в переходном состоянии, хотя бывает и наоборот.^{38, 41, 48, 72}

[‡] В литературе встречается и противоположное толкование *эндо*–*экзо*-изомерии.^{39, 40} Кроме того, очень часто^{77, 87, 99} *эндо*-изомером называют такое соединение, в котором заместитель при атоме C(2) тетрагидрохинолина ориентирован в ту же сторону, что и аннелированный гетероцикл, а *экзо*-изомером — его энантиомер по атому C(2). В настоящем обзоре подобные классификации не используются.

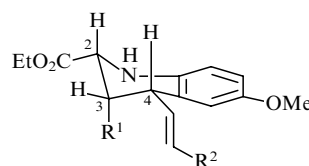
В работе⁴¹ преимущественное образование диастереомеров **20**[§] и **21** авторы объясняют антиперипланарным расположением этоксикарбонильной группы и заместителя $RCH=CH-CH=CHR$ в переходных состояниях **22** и **23** (схема 5).

Схема 5



$R = \text{Me}$ (**20**, **22**), $\text{OSiMe}_2\text{Bu}^1$ (**21**, **23**).

Сtereoхимия продуктов **20** и **21** была однозначно установлена методом ЯМР ^1H . Полученные КССВ протонов 2-Н и 3-Н указывают на небольшие диэдральные углы между этими протонами, что свидетельствует о реализации *цис*-структуры:



20: $J(2\text{-H}_a-3\text{-H}_e) = 3.0$ Гц; $J(3\text{-H}_e-4\text{-H}_a) = 4.8$ Гц;

21: $J(2\text{-H}_a-3\text{-H}_e) = 4.2$ Гц; $J(3\text{-H}_e-4\text{-H}_a) = 3.9$ Гц.

Сtereoхимия соединения **20** была подтверждена также с помощью рентгеноструктурного анализа.⁴¹

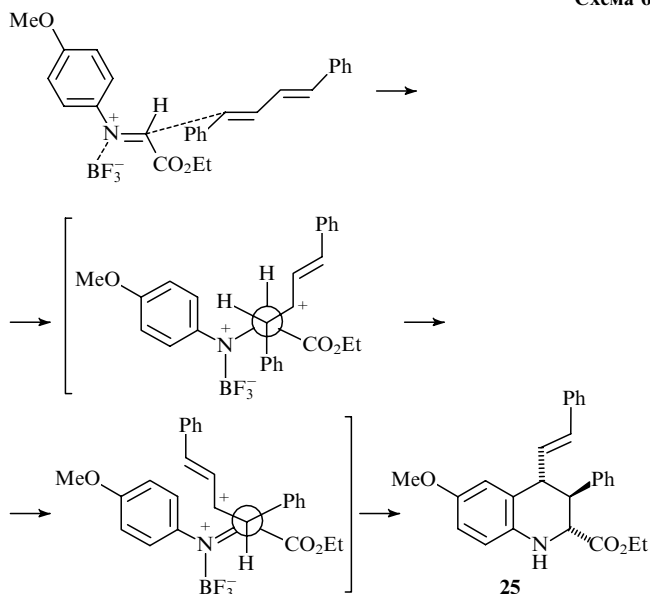
Несколько по-иному протекает присоединение к основанию Шиффа $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{N}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})\text{H}$ (**24**) 1,4-дифенилбута-1,3-диена.⁴¹ В этом случае образующийся продукт **25** имеет стереохимию 2,3-*транс*-2,4-*цис*. Авторы работы⁴¹ объясняют такую стереохимию нуклеофильной атакой диена со стороны этоксикарбонильной группы иминиевого иона, что является несколько неожиданным, поскольку эта сторона наиболее стерически затруднена (схема 6). Тем не менее стереохимия продукта **25** подтверждена как спектрами ЯМР ^1H ($J(2\text{-H}-3\text{-H}) = 8.7$ Гц, $J(3\text{-H}-4\text{-H}) = 8.7$ Гц), так и рентгеноструктурным анализом.

Аналогично, на основании спектров ЯМР ^1H с привлечением, по необходимости, ядерного эффекта Оверхаузера⁷⁷ и методик двойного резонанса, устанавливается стереохимия продуктов циклизации и во всех других случаях.

Мы так подробно остановились на анализе результатов работы⁴¹, чтобы показать, насколько неоднозначным может быть стереохимический результат реакции Поварова в зави-

[§] Реакции оснований Шиффа с диенами будут рассмотрены в следующем разделе, но мы решили, что логично будет рассмотреть результаты работы⁴¹ здесь.

Схема 6

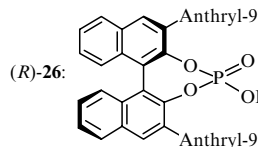
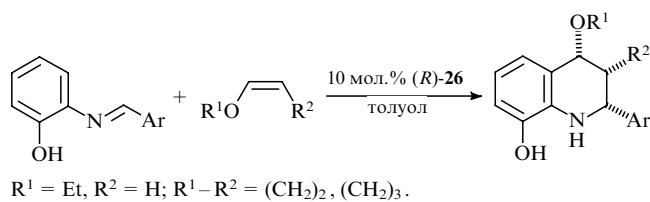


симости от структуры субстратов. Поскольку квантово-химические расчеты поэтапного ионного механизма этой реакции мы обнаружили только в одной работе³¹ (в отличие от расчетов согласованного механизма),[¶] то рассмотрение подобных схем переходных состояний во многом является спекулятивным, несмотря на кажущееся логичным объяснение стереохимических результатов, предложенное в работах^{38, 41, 82}.

В ряде работ (см., например,^{38, 69, 70}) было изучено влияние растворителя на стереоселективность циклизации. Замечено, что в неполярных растворителях соотношение изомеров *цис*:*транс* по положениям 2 и 4 возрастает. Увеличению стереоселективности способствуют также снижение температуры и добавка молекулярных сит 4 Å.⁴³

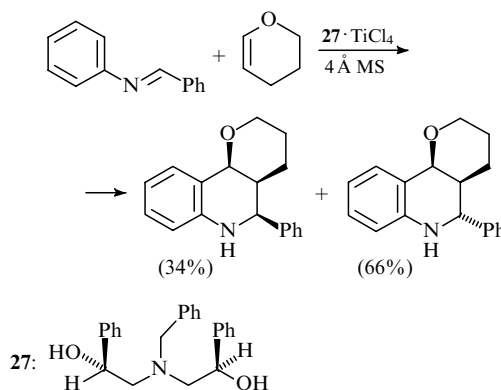
Поскольку в реакции Поварова три асимметрических центра образуются за одну стадию, то кажется заманчивой возможность регулирования стереохимии данной реакции путем использования хиральных катализаторов. Такие работы, начатые Кобаяси⁷² еще в 1997 г., продолжают и сегодня. Кобаяси использовал в качестве хирального индуктора комплекс Yb(OTf)₃ с (R)-(+)-BINOL, 1,8-дизабипило[5.4.0]ундец-7-еном (DBU) и 2,6-ди-*трет*-бутилпиридином.⁷² В реакции винилэтилового эфира или дигидрофурана с анилами, полученными из производных салицилового альдегида и 1-нафтиламина, наблюдалась высокая стереоселективность циклизации (*эндо*-присоединение, соотношение изомеров *цис*:*транс* от 99:1 до 94:6 (для винилэтилового эфира) и от 93:7 до 91:9 (для дигидрофурана)).⁷² В случае бутилвинилового эфира соотношение *цис*:*транс* составляло 66:34.

При проведении реакции Поварова в присутствии 10 мол.% катализатора (R)-26 соотношение *цис*:*транс* составляло 99:1. Как видно из приведенной ниже схемы, в данном случае осуществляется *экзо*-присоединение.



Авторы предполагают, что реакция протекает через промежуточное образование девятичленного циклического переходного состояния, в котором фосфорильные атомы кислорода связаны водородными связями с атомом азота и OH-группой амина.

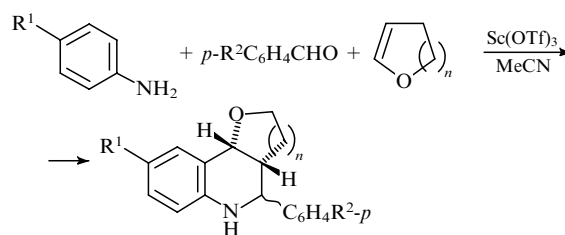
Преобладание *транс*-изомера наблюдалось в реакции, катализируемой комплексом TiCl₄ с хиральным диолом BnN(CH₂CHPhOH)₂ (27).⁴³



Иногда, но далеко не всегда, диастереомеры по атому C(2) тетрагидрохинолинового цикла удается разделить с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.^{40, 47, 52, 57}

4. Трехкомпонентный вариант реакции

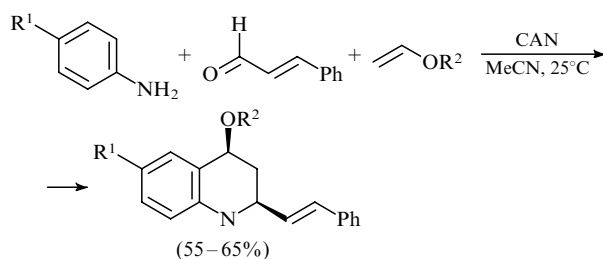
Многокомпонентные реакции получили в последнее время большое распространение^{98, 102–104} благодаря простоте исполнения и высокой технологичности процесса, несмотря на то что выходы продуктов часто бывают невелики. В литературе последних лет описано множество примеров трехкомпонентной реакции Поварова (см., например, работы^{53, 54, 82, 98, 99, 105}), в частности, с участием циклических виниловых эфиров.⁵⁴



R¹, R² = H, Me, Cl, OMe; n = 1, 2.

¶ Квантово-химические расчеты классической реакции Дильса–Альдера можно найти, например, в работах^{100, 101}.

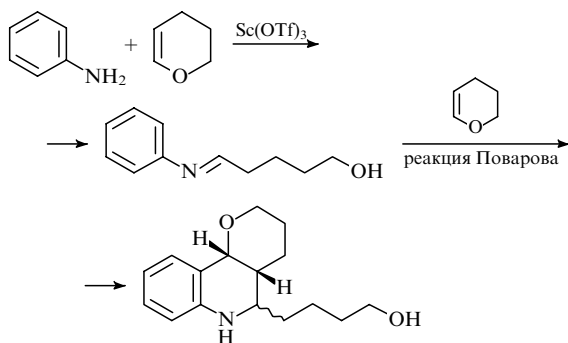
При использовании ациклических виниловых эфиров образуются исключительно *цис*-изомеры.¹⁰⁵



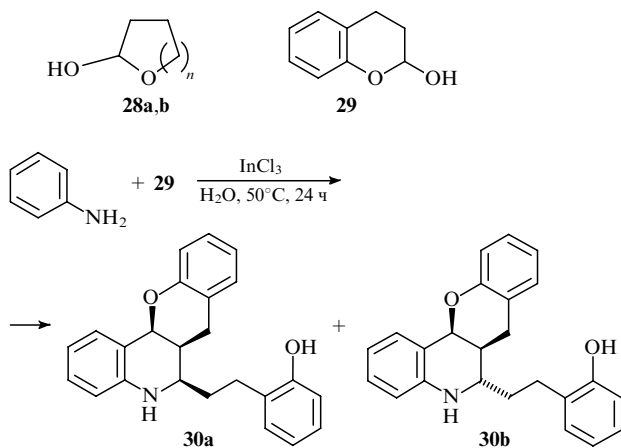
$R^1 = \text{H, Cl, Me; } R^2 = \text{Et, Pr}^n, \text{Bu}^n$; CAN — церийаммонийнитрат.

Трехкомпонентный вариант реакции особенно часто используется, если в качестве 2-азида выступают нестойкие основания Шиффа, полученные из анилина и алифатических альдегидов. Образование *N*-арилальдимины *in situ* и его «домино»-реакция с диенофилом позволяет провести реакцию Поварова в одну стадию.⁷⁹

Дигидрофуран и дигидропиран в ряде случаев могут выступать в двойном качестве: и как диенофилы, и как замаскированные ω -гидроксиальдегиды. В этом случае реакция идет в две стадии: сначала дигидропиран (дигидрофуран) в качестве гидроксиальдегида участвует в образовании основания Шиффа, а затем в качестве диенофила вступает в реакцию Поварова (см., например, работы^{64, 69, 82}).

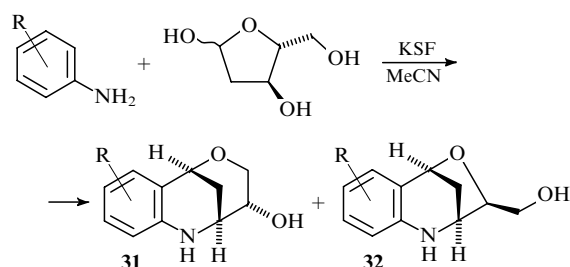


Вместо дигидрофурана и дигидропирана можно использовать полуацетали **28a,b** либо полуацеталь **29**.¹⁰³



Соотношение изомеров **30a** : **30b** равно 24 : 76, общий выход продуктов — 49%.

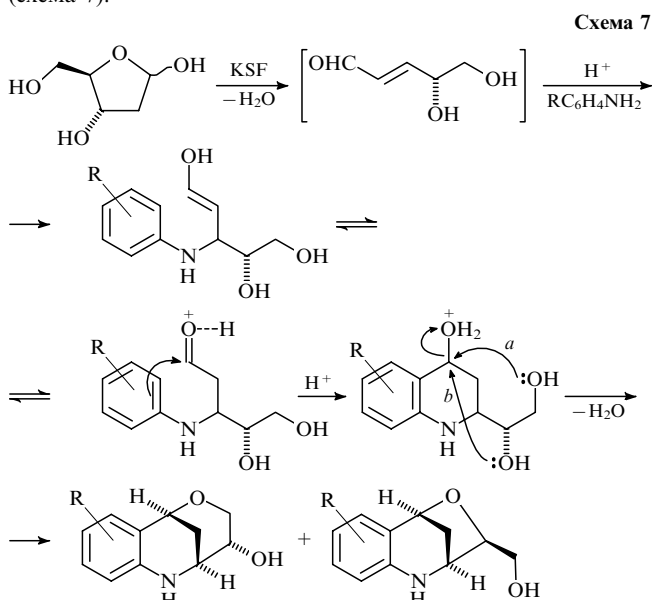
В этом же качестве выступают и производные углеводов^{103, 106} (показана реакция с 2-дезоксирибозой¹⁰⁶).



$R = \text{H, } p(m,o)\text{-Cl, } p(m,o)\text{-Me, } p\text{-Cl}$; KSF — монтмориллонит KSF.

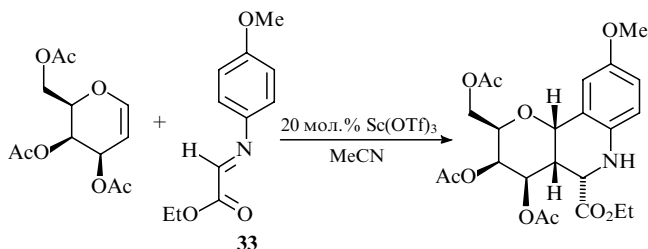
Реакция протекает на поверхности монтмориллонита KSF в мягких условиях при комнатной температуре. Выходы продуктов составляют 70–86%. Строение аддуктов **31** и **32** установлено на основании спектров ЯМР ^1H (см.¹⁰⁶), а структура аддукта **31** подтверждена методом PCA.¹⁰³

В реакцию были введены различные *орто*-, *мета*-, *пара*-замещенные и 2,4-дизамещенные анилины. С 2,6-дихлор- и 2,6-диметилзамещенными анилинами реакция не идет. Это свидетельствует о том, что одно из *орто*-положений в молекуле анилина должно оставаться незаменным. Авторы работы¹⁰⁶ предложили следующий механизм реакции (схема 7):



Ранее эта реакция была проведена в условиях катализа InCl_3 .¹⁰³

Недавно описан первый пример использования триацетилглокала в реакции Поварова.⁸⁰ В качестве основания Шиффа был взят анил **33**, полученный из этилового эфира глиоксиловой кислоты и *n*-метоксианилина. Анил **33** является более реакционноспособным, чем анилы ароматических альдегидов.



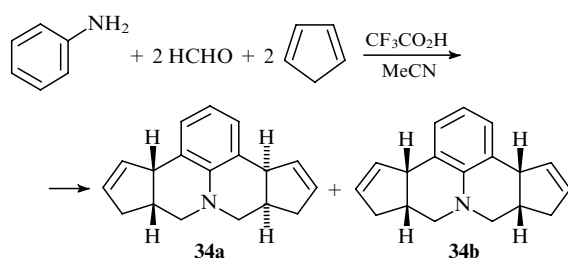
Подобный метод аннелирования тетрагидрохинолина с производными углеводов представляет несомненный синтетический интерес.⁸⁰

В некоторых «домино»-реакциях ароматические амины получают непосредственно в реакционном сосуде путем восстановления соответствующих нитросоединений¹⁰⁷ или ароматических азидов.⁴⁸

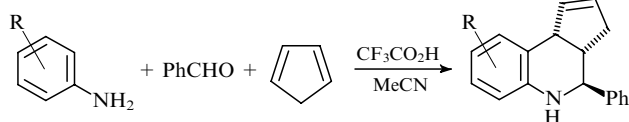
III. Реакция анилов с цикlopentадиеном, инденом и другими олефинами

1. Синтетические возможности реакции

В 1988 г. Грико и Бахас¹⁰⁸ опубликовали результаты исследования реакции цикlopentадиена с гетеродиенофилами, в которых цикlopentадиен играл не привычную роль классического диена, а парадоксальную роль диенофила.



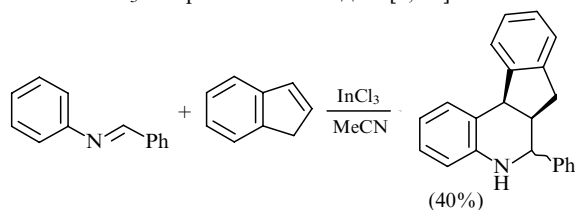
Соотношение диастереомеров **34a**:**34b** составляло 3.7:1, общий выход продуктов — 98%. Если ввести в реакцию 1 экв. цикlopentадиена, то образуются тетрагидрохинолины, аннелированные с цикlopentenовым кольцом.¹⁰⁸



R = o-Cl, o-CO₂H, p-CO₂H, p-NO₂.

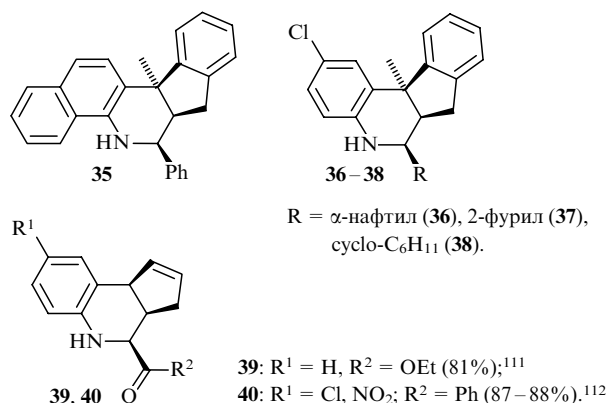
В некоторых работах последующих лет это превращение было названо «реакцией Грико»,¹⁰⁹ хотя по сути это — реакция Поварова применительно к цикlopentадиену.

Аналогично цикlopentадиену взаимодействует с ароматическими основаниями Шиффа инден. Так, бензилиденанилин реагирует с инденом в присутствии 20 мол.% InCl₃ с образованием индено[2,1-c]хинолина.⁴⁹

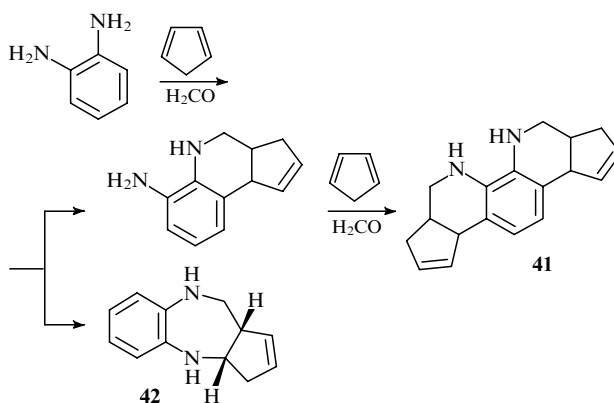


Инденный цикл присоединяется строго региоселективно,^{35, 37, 56, 81} что связано с атакой инденом атома C(2) промежуточно образующегося иона иммония (получающийся при этом бензильный карбокатион более устойчив). Инден как заместитель с повышенными стерическими требованиями увеличивает стереоселективность реакции. Так, присоединение метилиндена к основаниям Шиффа, полученным из 1-аминонафталина и бензальдегида, а также из *n*-хлоранилина и нафталин-1-карбальдегида, фурфуrolа или циклогексанкарбальдегида, в присутствии трифлата скандия, связанного с полимерной матрицей, дает соответственно аддукты **35**–**38** как единственные регио- и стереоизомеры.⁸¹

Гладко протекает конденсация цикlopentадиена с глиоксильными иминами и α-кетоиминами (см.^{35, 41, 81, 110–112}) с образованием аддуктов **39** и **40** соответственно.



o-Фенилендиамин в реакции с формальдегидом и цикlopentадиеном дает смесь аминов **41** и **42** (стереохимия соединения **41** не установлена).³⁶



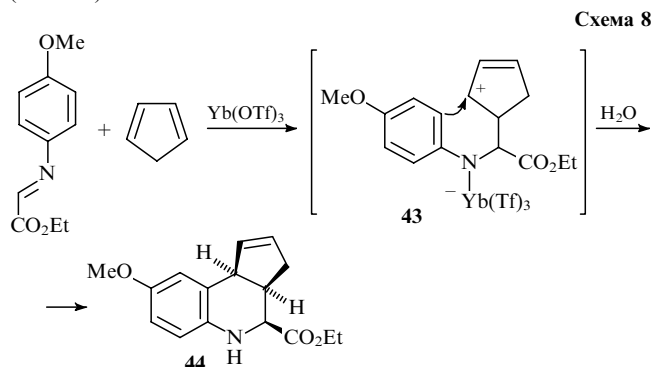
Как и при взаимодействии оснований Шиффа с виниловыми эфирами, конденсация ароматических оснований Шиффа с цикlopentадиеном происходит в присутствии катализатора — кислот Льюиса и Брэнстеда. Однако в этом случае в качестве катализаторов нельзя использовать слишком активные кислоты Льюиса, такие как BBr₃, AlCl₃, SnCl₄, EtAlCl₂, TiCl₄, BF₃·OEt₂,[†] поскольку они приводят к осмолению и полимеризации цикlopentадиена (последний берет, как правило, в 2–5-кратном избытке относительно имина).¹¹⁴ В ряде работ отмечается низкая конверсия данной реакции при катализе классическими кислотами Льюиса.¹¹²

Чаще всего в качестве катализаторов реакции ароматических оснований Шиффа с цикlopentадиеном и инденом используются InCl₃ в ацетонитриле,⁴⁹ аддукт AlCl₃·Et₃N в CH₂Cl₂,^{110, 113} трифлаты меди и лантанидов в MeCN (см.^{72, 90, 111, 112, 114, 115}), в том числе связанные с полимером,⁸¹ SmI₂ в CH₂Cl₂,⁴⁴ перхлорат лития в эфире,⁵⁶ перхлорат трифенилфосфония,⁵⁷ BF₃·OEt₂ в ацетонитриле,¹¹⁶ а также некоторые кислоты Брэнстеда (CF₃CO₂H в MeCN,¹⁰⁹ щавелевая кислота,¹¹⁷ сульфаминовая кислота,⁶² нитрат мочевины¹¹⁸). Применяются также разные виды глин, например бентонит и монтмориллонит.¹¹⁹ В работе⁸⁴ в реакции цикlopentадиена с бензилиденанилином был использован этилацеталь дицианокетена, однако выход продукта составил только 17%.

[†] Следует отметить, что использование трех последних катализаторов возможно при температуре –78°C.³⁷

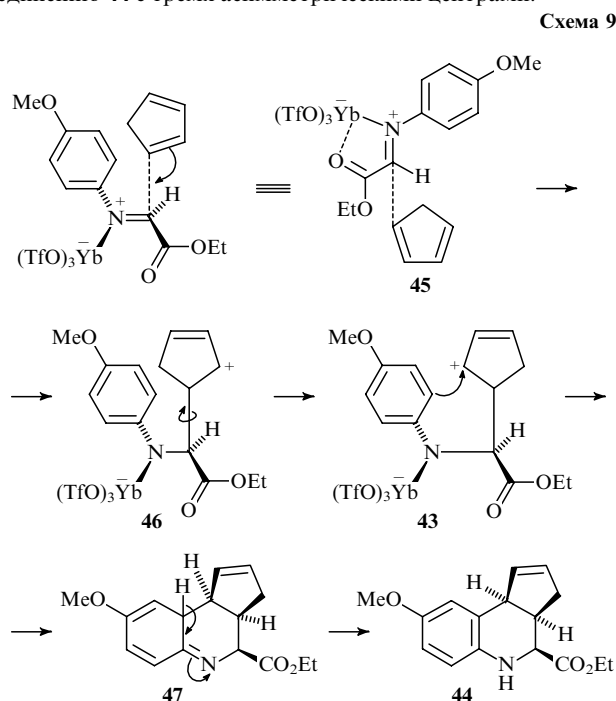
2. Механизм и стереохимия реакции

Изучению механизма реакции ароматических оснований Шиффа с цикlopentadiеном посвящены работы^{41, 110, 111, 114}. Был установлен несинхронный ионный характер конденсации при катализе кислотами Льюиса или Брёнстеда, аналогично тому, как это происходит при взаимодействии анилов с винилэтиловым эфиром, дигидрофураном и дигидропираном. Реакция начинается с активации имина кислотой Льюиса и протекает через образование цвиттер-ионного комплекса **43** (схема 8).



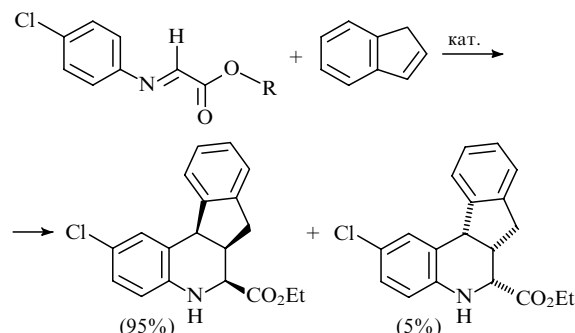
Преимущественное образование *эндо,цис*-продукта **44** подтверждается данными ЯМР ¹H.

Стереохимия целевого продукта предопределяется тем, как подходит цикlopentadiен к имину. Иными словами, стереохимия молекулы закладывается на самой первой стадии реакции и зависит от характера присоединения цикlopentadiена к имину.¹¹¹ На схеме 9 представлены стереохимические особенности реакции. Нуклеофил приближается к активированному комплексу с наиболее стерически доступной стороны, ориентируясь так, чтобы оказаться по другую сторону от этоксикарбонильной группы относительно C=N-связи (комплекс **45**). Такая ориентация является благоприятной для образования C—C-связи. Вращение цикlopentenового заместителя вокруг связи C—C в интермедиате **46** приводит к интермедиату **43**. Далее происходит электрофильная атака аллильным катионом атома C(2) ароматического кольца с образованием интермедиата **47**. Ароматизация последнего при обработке водой приводит к целевому соединению **44** с тремя асимметрическими центрами.¹¹¹



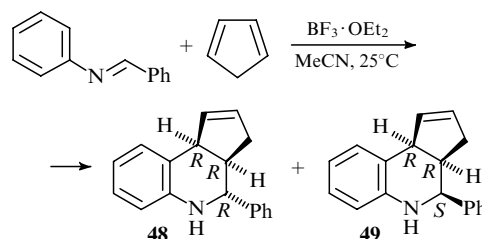
Предложенная схема справедлива только в том случае, если исходный имин имеет *E*-стереохимию, т.е. находится полностью в *s-trans*-конфигурации. Иначе стереохимия аннелирования цикlopentenового кольца будет противоположной. Как правило, имины существуют в *E*-конфигурации, более того, эта конфигурация закрепляется координацией кислоты Льюиса по карбонильному атому кислорода (комплекс **45**).

В одной из ранних работ³⁷, посвященных стереохимии присоединения цикlopentadiена и индена к хиральным иминам, полученным из *n*-хлоранилина и борнил-, ментил- или 8-фенилментилглиоксидата, была изучена асимметрическая индукция реакции конденсации. Наибольшая стереоселективность (соотношение диастереомеров 96:4) была достигнута в реакциях индена с анилом (–)-8-фенилментилглиоксидата.



R = (–)-ментил, (–)-8-фенилментил; кат. = BF₃·Et₂O, TiCl₄, SnCl₄, EtAlCl₂.

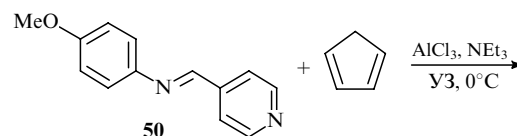
Что касается ориентации аннелированного цикла (*эндо*–*экзо*-селективность), то прежде всего она зависит от характера катализатора. Так, по нашим данным,¹¹⁶ в реакции бензилиденанилина с цикlopentadiеном в ацетонитриле, катализируемой BF₃·OEt₂, образуется смесь изомеров *эндо*-(2*R*,3*R*,4*R*)-**48** и *эндо*-(2*S*,3*R*,4*R*)-**49** в соотношении 3:2.

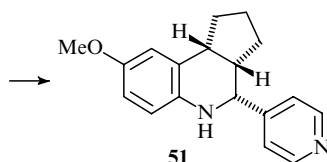


Абсолютная конфигурация *эндо*-(2*R*,3*R*,4*R*)-**49** была установлена методом PCA (неопубликованные данные).

При катализе бентонитом преобладал *эндо,цис*-изомер **49**, строение которого было определено методом ЯМР ¹H.¹²⁰ Высокая стереоселективность образования *эндо,цис*-изомера **49** (соотношение *цис*:*транс* = 98:2) наблюдалась и при катализе реакции хиральным комплексом трифлата иттербия с (*R*)-(+)-BINOL.⁷² Аналогичный результат был получен при конденсации цикlopentadiена с иминами, полученными из замещенных анилов и арилглиоксидатов.¹²¹ В целом образование *эндо*-изомера предпочтительнее.

Основание Шиффа **50**, синтезированное из *n*-анизидина и пиридин-4-карбальдегида, при реакции с цикlopentadiеном, катализируемой системой AlCl₃–Et₃N, дает *экзо*-изомер **51**, строение которого было подтверждено данными PCA.¹¹⁴



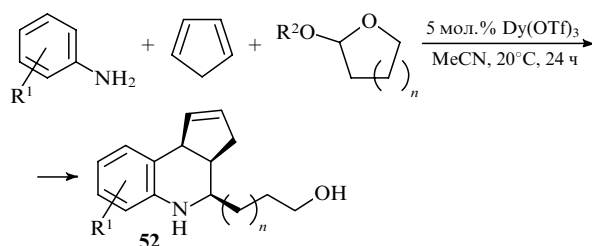


При проведении реакции в условиях ультразвуковой (УЗ) обработки смеси выход соединения **51** увеличивается.

3. Трехкомпонентный и комбинаторный синтезы

Весьма популярен трехкомпонентный вариант реакции анилов с олефинами в силу простоты и технологичности процесса.^{57, 62, 109, 116, 120}

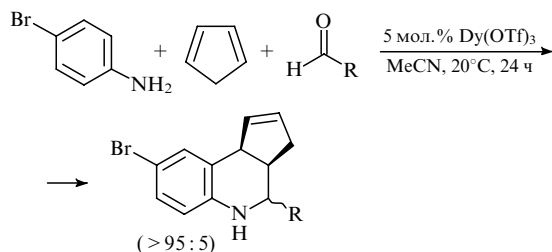
Так, при взаимодействии замещенных анилинов, цикlopentадиена и замаскированных альдегидов — 2-этокситетрагидрофурана или 2-метокситетрагидропирана — образуются *эндо,цис*-изомеры **52** с диастереоселективностью >95%.⁷⁹



$R^1 = \text{H}, p\text{-Cl}, o\text{-Cl}, p\text{-Br}, p\text{-Ph}, p\text{-CO}_2\text{Me}, p\text{-CF}_3$;
 $R^2 = \text{Et} (n = 1), \text{Me} (n = 2)$.

Характерно, что анилины с электронодонорными группами, такие как *o*-аминофенол и *n*-анилидин, не вступают в данную реакцию, а 2,3-дигидропиран реагирует с низким выходом (18%).

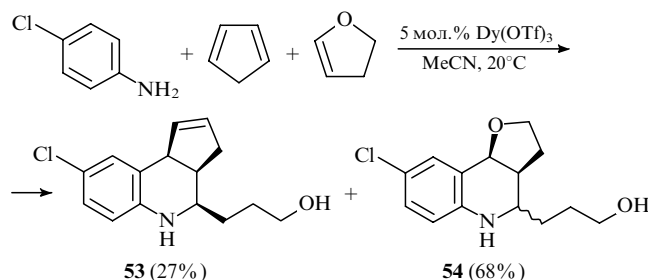
Авторам работы⁷⁹ удалось ввести в реакцию даже алифатические легко енолизуемые альдегиды. Для того чтобы свести к минимуму альдольную конденсацию альдегида, а также конкурирующую реакцию самоконденсации промежуточно образующегося *N*-арилимина по типу реакции Дёбнера – Миллера, алифатический альдегид вводили в реакцию по каплям в течение длительного времени. Такой способ введения альдегида позволяет поддерживать невысокую концентрацию свободного альдегида в реакционной смеси.⁷⁹ Использование мягкого катализатора $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ увеличивает выход целевых продуктов до 58–92%, при этом диастереомерная чистота образующихся соединений достигает 95%. Следует отметить, что при введении в реакцию хирального альдегида — ацетонида (*R*)-глицеральдегида — происходит полная потеря диастереоселективности.⁷⁹



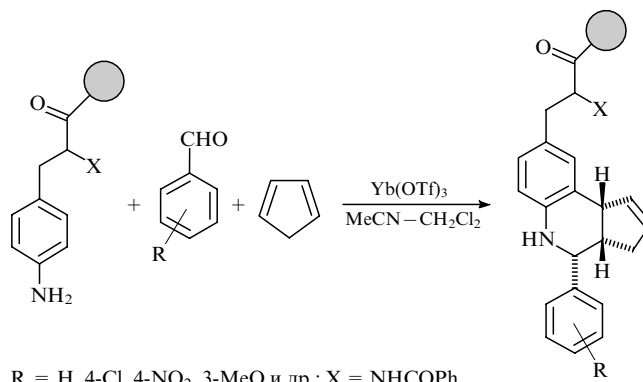
$R = \text{Et}, \text{Pr}^i, \text{Pr}^n, \text{Bn}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}, \text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{C} \end{array}$

При введении в реакцию с *n*-хлоранилином смеси диенофилов — дигидрофурана и цикlopentадиена — наблюдается конкуренция между этими диенофилами.⁷⁹ Выходы продук-

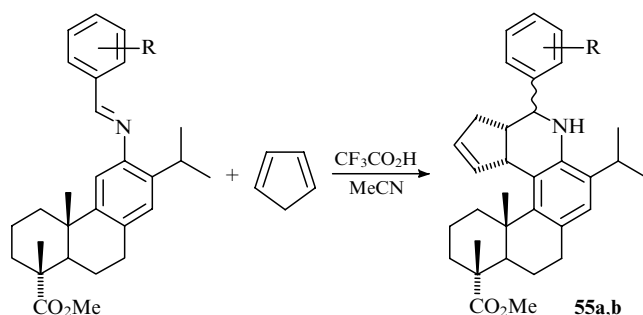
тов **53** и **54** составляли 27 и 68%, когда все три вещества вводились в реакцию одновременно, но при постепенном прибавлении дигидрофурана в реакционную смесь, содержащую *n*-хлоранилин и цикlopentадиен, образовывался только продукт **53** с выходом 45%.⁷⁹



С применением методов комбинаторной химии Киселев и Армстронг^{109, 115} получили библиотеки замещенных тетрагидрохинолинов. Использовалась трехкомпонентная конденсация связанного с полимером анилина, разнообразных альдегидов и диенов. В качестве альдегидов брали бензальдегид и его производные, α -нафталальдегид, фурфурол; в качестве алкенов — цикlopentадиен, инден, арилзамещенные этилены. Лучшие результаты были получены с применением в качестве алкена цикlopentадиена. Авторы работы¹⁰⁹ в качестве катализатора использовали трифторуксусную кислоту, а авторы работы¹¹⁵ — трифлат иттербия. Ниже приведена реакция иммобилизованного 4-аминофенилаланина с производными бензальдегида и цикlopentадиеном.¹¹⁵



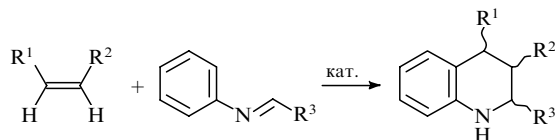
На стереохимию аннелирования цикlopentenового кольца влияет характер используемого ароматического соединения. Так, основания Шиффа, полученные из метилового эфира 12-аминодегидроабетиновой кислоты, в силу стерической перегруженности дают *экзо*-изомеры **55a,b** в соотношении $R:S = 3:2$. Строение последних было установлено методами ЯМР ^1H и ^{13}C .¹¹⁶



$R = \text{H}, 3\text{-NO}_2, 4\text{-CF}_3$.

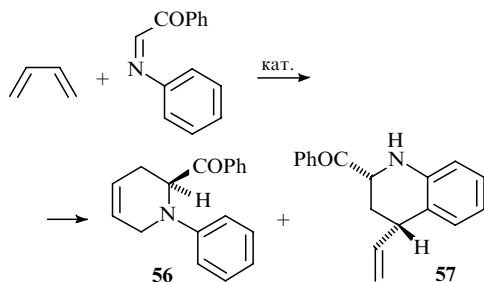
Авторы работы¹¹⁵ изучили влияние катализатора на выход продуктов конденсации. В качестве катализаторов были испробованы 1%-ная и 3%-ная трифторуксусная кислота, 1% $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 1% TiCl_4 , 5% InCl_3 , 0.1% $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ и др. Лучшие выходы были достигнуты при использовании $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

Помимо цикlopentadiена и индена в последние годы в реакцию Поварова удалось ввести и другие замещенные олефины, в частности стирол⁸³ и его α -метил-,^{36, 121–123} и β -метилпроизводные,^{36, 124, 125} 1-метоксибута-1,3-диен,⁴¹ 1-ацетоксибута-1,3-диен,^{110, 111} 1-триметилсилоксибута-1,3-диен,^{110, 111} 1-(*трет*-бутилдиметилсилокси)бута-1,3-диен,⁴¹ 1,4-бис(*трет*-бутилдиметилсилокси)бута-1,3-диен,⁴¹ гекса-2,4-диен,⁴¹ 1-фенилциклогекса-1,3-диен,¹²³ 1-метоксициклогекса-1,3-диен (см.^{110, 111}). Характерной особенностью химического поведения 1-метокси-, 1-триметилсилокси-, 1-ацетоксибута-1,3-диена и подобных им соединений является то, что они взаимодействуют с ароматическими основаниями Шиффа не как виниловые эфиры, а как олефины. В отличие от перечисленных выше замещенных бута-1,3-диенов, диен Данишевского (1-метокси-3-триметилсилоксибута-1,3-диен) не вступает в реакцию Поварова, а реагирует с иминами исключительно как диен с замыканием пиридинового кольца.^{110, 111}

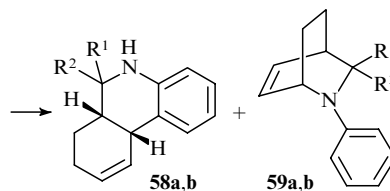
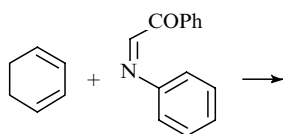


$\text{R}^1 = \text{Ar}, \text{CH}=\text{CH}_2, \text{CH}=\text{CHOMe}, \text{CH}=\text{CHOSiMe}_3, \text{CH}=\text{CHOSiBu}_3, \text{CH}=\text{CHOAc}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{OSiMe}_3, \text{OSiBu}_3; \text{R}^3 = \text{Ar}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{COPh}.$

Бута-1,3-диен реагирует с активными иминами, полученными действием на анилин бензоилглиоксалем, двояко: как диен и как диенофил (соотношение продуктов **56**:**57** = 1 : 3);¹¹² 2,3-диметилбута-1,3-диен в данную реакцию не вступает.¹¹¹



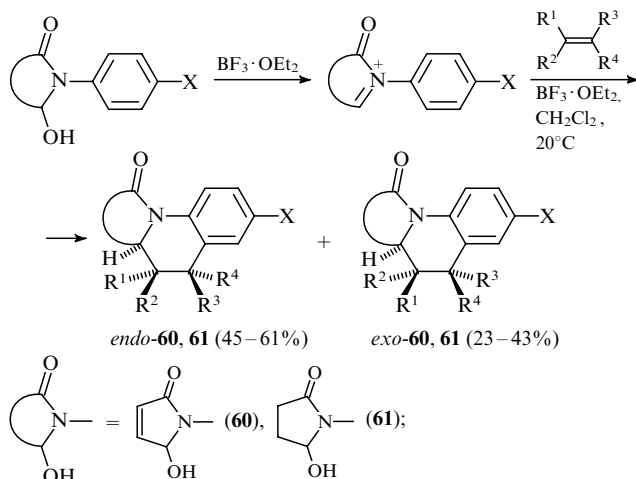
Что касается циклогекса-1,3-диена, то Уайтинг с сотр.¹¹¹ в 2004 г. указывал на то, что при катализе трифлатами меди(II) и иттербия(III) циклогекса-1,3-диен не взаимодействует с ароматическими основаниями Шиффа. Вместе с тем Прато с сотр.¹¹² еще в 1988 г. описал соединение **58** как продукт перегруппировки аддукта **59** — продукта «нормальной» реакции Дильса–Альдера, катализируемой $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Очевидно, что эфират трифторида бора является более активным катализатором данной реакции, чем трифлаты.



a: $\text{R}^1 = \text{COPh}, \text{R}^2 = \text{H}$; b: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{COPh}.$

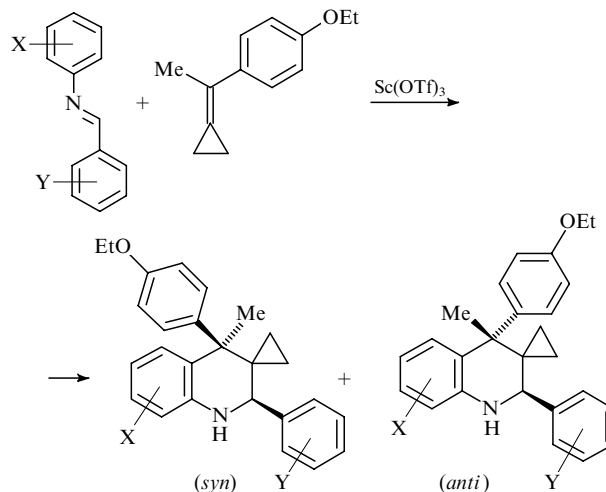
В реакции анилов с олефинами были задействованы различные катализаторы: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$,^{41, 124, 126–129} $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{AlCl}_3$,¹²⁵ $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$,¹²³ $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ и $n\text{-C}_8\text{F}_{17}\text{SO}_3\text{H}$,¹²⁷ $\text{Co}(\text{acac})_3$,¹¹¹ $\text{Cu}(\text{OTf})_2$,¹¹¹ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$,^{111, 127} трифлаты скандия, циркония, олова, цинка,¹²⁷ глина монтмориллонит KSF.⁶⁵ Реакция катализируется также 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохиноном, гексахлорантимонатом трис(4-бромфенил)аминия,¹²² а также фотохимически.¹²¹

В работе¹²⁶ описан синтез пирролино- (**60**) и пирролидино[1,2-*a*]хинолин-1-онов (**61**) взаимодействием стирола, α -метилстирола, анетолы или индена с *N*-ацилиминиевыми катионами, генерируемыми *in situ* из 5-гидрокси-1-арилпирролин-2-онов или -пирролидин-2-онов.

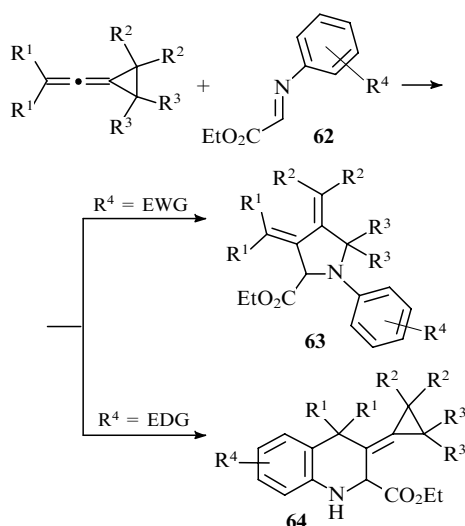


$\text{X} = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}, \text{Cl}; \text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Bn}; \text{R}^3 = \text{Ph}, \text{Bn}; \text{R}^4 = \text{H}, \text{Me}.$

Описаны также реакции анилов с метиленициклопропанами^{65, 127} и винилиденциклопропанами.^{128, 129} Реакции катализируются эфиратом трифторида бора или трифлатами иттербия, скандия, циркония(IV), индия(III) и олова(II).¹²⁹



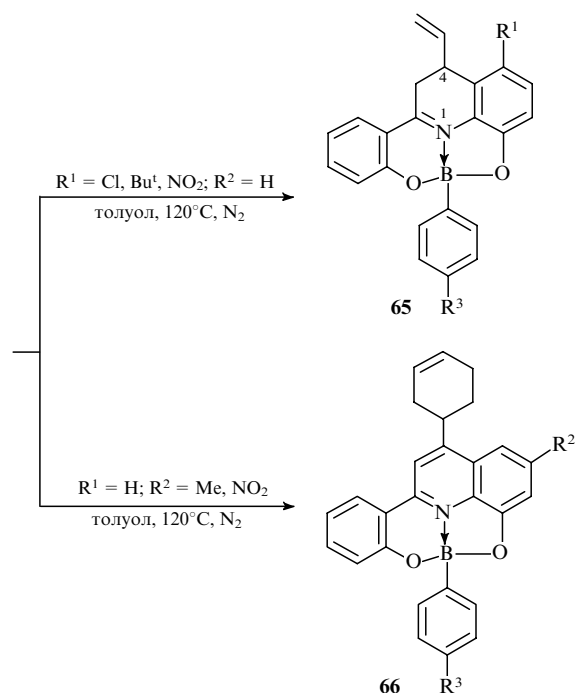
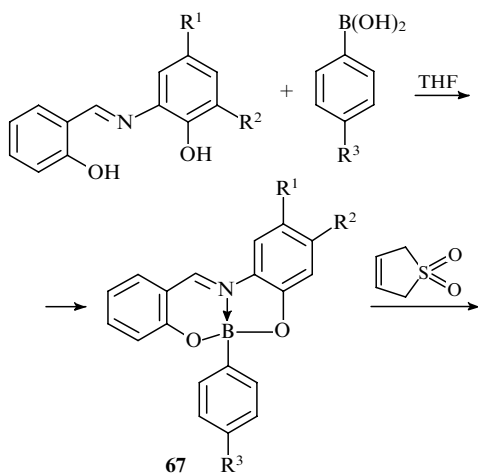
$\text{X} = \text{H}, m\text{-CF}_3, o\text{-MeO}, p\text{-EtO}; \text{Y} = \text{H}, p\text{-MeO}, p\text{-NO}_2.$



$R^1 = \text{Me, Ph}$; $R^2 = \text{Me, Ar}$; $R^3 = \text{H, Me}$; $R^4 = \text{H, } p\text{-F, } p\text{-Cl, } p\text{-Me, } p\text{-MeO, } m\text{-Me, } o\text{-CF}_3$.

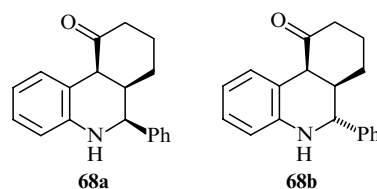
В зависимости от строения исходного винилиденциклопропана и от характера заместителя R^4 (электронодонорные (EDG) или электроноакцепторные (EWG) заместители) в ароматическом ядре имина **62** реакция может протекать либо через стадию циклопропилалкильной перегруппировки с образованием производных пиррола **63**, либо как внутримолекулярное алкилирование с образованием производных хинолина **64**. При $R^4 = p\text{-Br, } p\text{-Cl}$ или $o\text{-CF}_3$ образуются замещенные пирролы, а при $R^4 = m\text{-Me, } p\text{-Me}$ — хинолины.¹²⁹ Таким образом, электронодонорные группы в ароматическом кольце имина благоприятствуют протеканию реакции Поварова, а электроноакцепторные — циклопропилалкильной перегруппировке.¹²⁹

Оригинальный темплатный метод синтеза боронатных эфиров **65** и **66** предложен мексиканскими химиками.¹³⁰ Исходные боронаты **67** нагревают в толуоле с шестикратным избытком сульфолена в запаянных ампулах при 120°C . В этих условиях боронаты **67** ($R^2 = \text{H}$) дают 4-замещенный 3,4-дигидрохинолин **65** с *cis*-расположением Ar-группы при атоме В и винильного заместителя в положении 4. При наличии *пара*-заместителей в ароматических кольцах бороната **67** ($R^2 = \text{Me, NO}_2$) реакция идет дальше до хинолинов **66**.

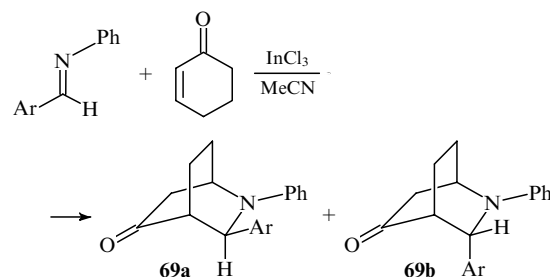


$R^1 = \text{H, Me, Bu}^t, \text{Cl, NO}_2$; $R^2 = \text{H, Me, NO}_2$; $R^3 = \text{H, CO}_2\text{Me}$.

Что касается введения в реакцию Поварова циклогексенона, то имеющиеся в литературе данные противоречивы. Некоторые авторы (см., например, работы^{56,68}) сообщают, что при катализе LiClO_4 в эфире либо Me_3SiCl в MeCN циклогексенон вступает в реакцию Поварова с иминами, образуя тетрагидрохинолины **68a,b**, о чем свидетельствует полоса поглощения группы NH в ИК-спектре соединений **68** в области 3370 cm^{-1} .



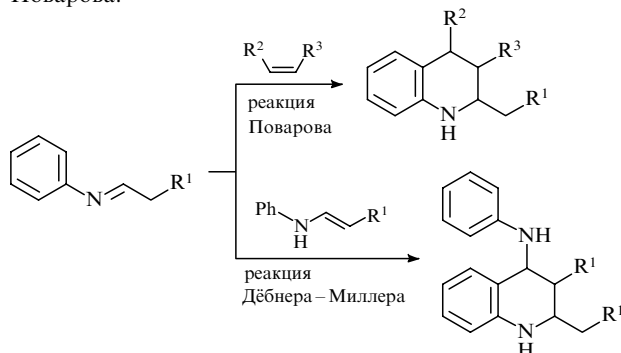
Однако по другим данным,¹³¹ при катализе InCl_3 взаимодействие иминов с циклогексеноном приводит к соединениям **69a,b** со скелетом 2-азабицикло[2.2.2]октана.



Спектры ЯМР ^1H соединений **68** и **69** весьма схожи. Вместе с тем данные ИК-спектроскопии, приведенные в статье¹³¹ для соединений **69**, больше соответствуют структуре **68**.

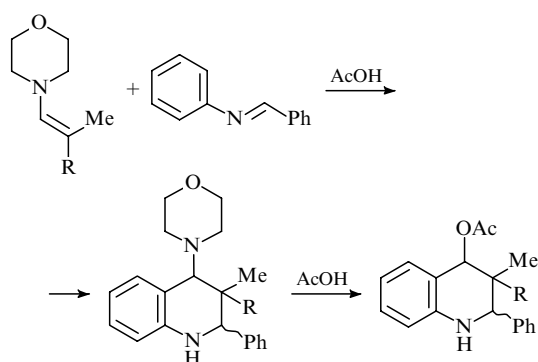
IV. Взаимодействие анилов с енаминами, енамидами и дигидропиридинами

Реакция енаминов с основаниями Шиффа известна давно. Взаимодействие енаминов с таутомерными им имидами традиционно рассматривается как одна из стадий синтеза хинолинов по Дёбнеру–Миллеру и конкурирует с реакцией Поварова.⁷⁹

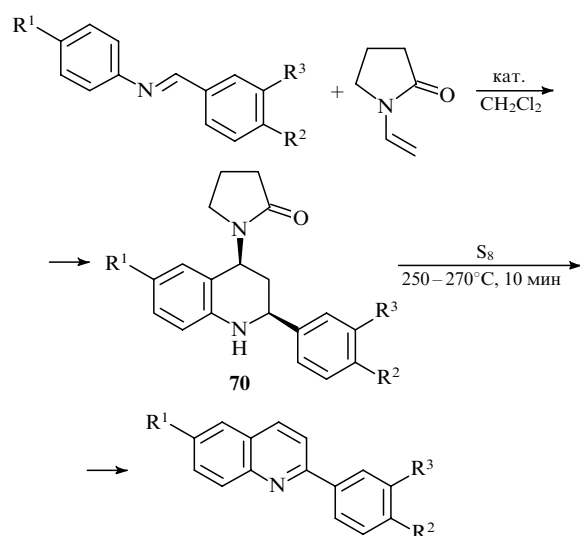


$R^1, R^3 = \text{Alk}; R^2 = \text{OAlk, SAlk, SAr.}$

Реакция анилов с классическими енаминами может протекать как с сохранением,¹³² так и с отщеплением^{133, 134} остатка амина.



Аналогично реагирует с анилами *N*-винил-2-пирролидон^{135–143} (показан преимущественно образующийся диастереомер **70**):

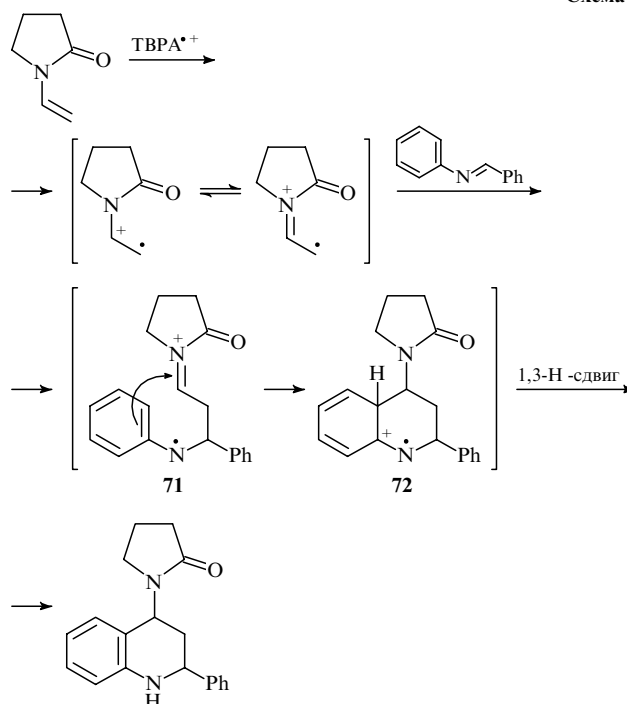


$R^1 = \text{H, Cl, Br, Me, OMe}; R^2 = \text{H, Cl, Br, Me, OMe, NO}_2;$
 $R^3 = \text{H}; R^2-R^3 = \text{OCH}_2\text{O.}$

Нагревание соединений **70** с элементарной серой приводит к ароматизации с отщеплением пирролидона.¹⁴¹

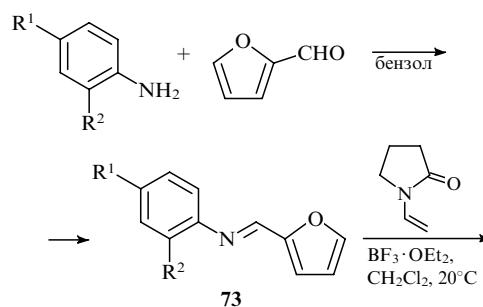
В реакцию вступают также *N*-винилазепан-2-он,¹⁴⁰ *N*-(гепт-1-ен-1-ил)пирролидон¹⁴⁴ и *N*-винилкарбазол.¹³⁷ В качестве катализаторов и активаторов данной реакции были предложены $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в CH_2Cl_2 ,^{136, 143} BiCl_3 в MeCN ,¹⁴¹ $\text{Y}(\text{OTf})_3$,¹⁴⁴ TsOH (см.¹⁴²) и тетрафторборат 2,4,6-трифенилпирилия.¹³⁷ Реакция протекает по ступенчатому ионному механизму. При применении катион-радикальных солей (например, гексахлорантимоната трис(4-бромфенил)аминия, $\text{TBPA}^{+} \cdot \text{SbCl}_6^{-}$),¹⁴¹ тетрафторбората нитрозония ($\text{NO}^{+} \cdot \text{BF}_4^{-}$)¹³⁸ или окислителей (церийаммонийнитрата в MeCN)^{139, 143} интермедиатами выступают катион-радикалы **71** и **72** (схема 10). Реакция может быть активирована фотохимически.¹³⁷

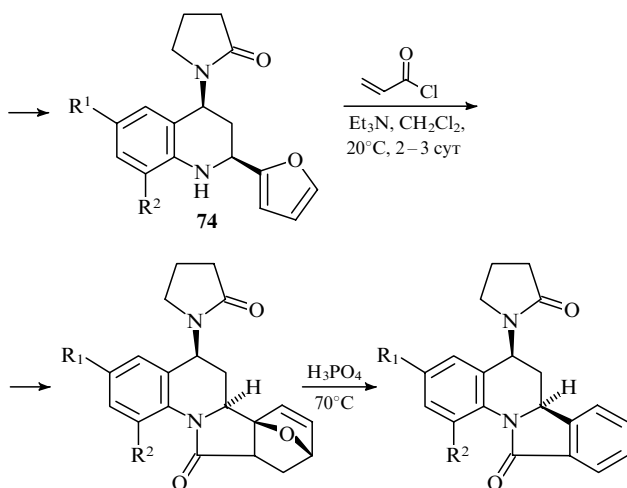
Схема 10



В ряде работ обсуждается стереохимия данных превращений, установленная с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^2D .^{137, 143, 144} Изучена региоселективность циклизации в случае *мета*-замещенных анилов.¹⁴⁴

Использование фуран-2-карбальдегида для синтеза оснований Шиффа и последующая реакция образовавшихся анилов **73** с *N*-винил-2-пирролидоном приводит к соответствующим 2,4-замещенным тетрагидрохинолинам **74**. Взаимодействие последних с акрилоилхлоридом или малеиновым ангидридом дает выход на производные изоиндоло[2,1-*a*]хинолина.¹⁴²

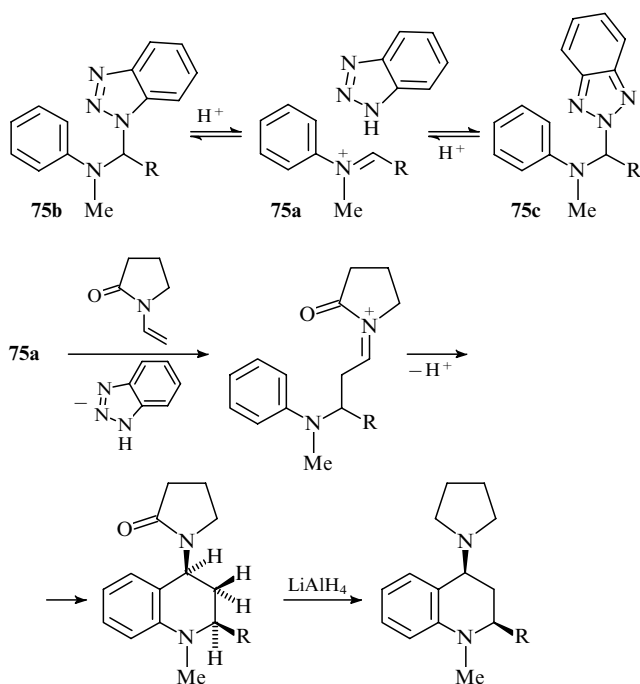




$R^1 = \text{Me, OMe, Cl, Br, F}; R^2 = \text{H, Me, OMe}.$

Катрицким с сотр.¹⁴⁵ описана реакция *N*-винил-2-пирролидона с катионами иминия **75a** (схема 11), генерируемыми из аддуктов анилов с бензотриазолом и существующими в виде таутомерных форм **75b, c**.

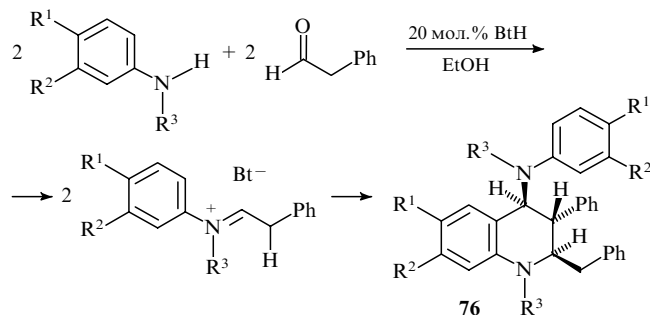
Схема 11



$R = \text{Ph, Pr}^i.$

Образование исключительно *цис*-изомера подтверждено данными ЯМР ^1H , в том числе с применением ядерного эффекта Оверхаузера.

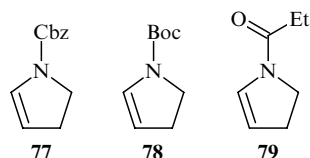
Китайские химики¹⁴⁶ осуществили стереоселективный синтез замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **76** по промотируемой бензотриазолом (BtH) и катализируемой SmI_2 или SmI_3 реакции Дёбнера. Методом ЯМР ^1H показано, что во всех случаях основным продуктом реакции является 2,3-*транс*-2,4-*цис*-изомер, а при $R^1 - R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$ и $R^3 = \text{H}$ или $R^1 = R^2 = \text{H}$ и $R^3 = \text{Me}$ он будет единственным продуктом.



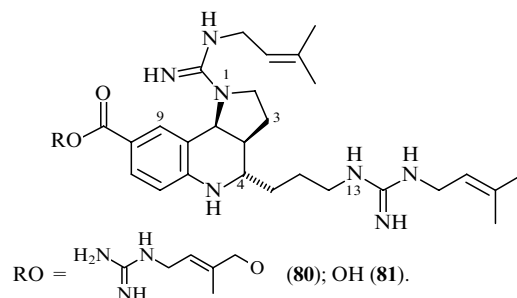
$R^1 = \text{H, Cl}; R^2 = \text{H, Me, OMe}; R^1 - R^2 = \text{OCH}_2\text{O}; R^3 = \text{H, Me}.$

В другой работе¹⁴⁷ эти же авторы использовали производные бензотриазола, ковалентно закрепленные на полимерном носителе (смоле Меррифиляда, смоле Ванга или монометилом эфире полиэтиленгликоля).

Через енамиды **77–79** возможен прямой выход на пирроло[3,2-*c*]хинолиновую гетероциклическую систему, лежащую в основе структуры алкалоидов мартинеллина (**80**) и мартинеллиновой кислоты (**81**),^{148–155} которые содержатся в растении *Martinella iquitensis*, произрастающем в Амазонии.



$\text{Cbz} = \text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$, $\text{Boc} = \text{C}(\text{O})\text{OBu}^t.$



Эти алкалоиды обладают свойством связываться с G-белками, присутствующими во многих рецепторных системах, включая рецепторы брадикинина, гистамина, мускарина, а также α -адренергические рецепторы. Мартинеллины являются первыми открытыми антагонистами V_2 -рецепторов брадикинина небелкового типа и могут найти применение при лечении ринита и астмы.^{149, 152}

Синтез мартинеллинов по реакции Поварова был осуществлен несколькими группами исследователей из Канады,^{148, 149, 153} Ирландии,^{150, 151, 155} Индии¹⁵⁴ и Китая.¹⁵² Ниже приведена схема образования гетероциклического ядра мартинеллинов.

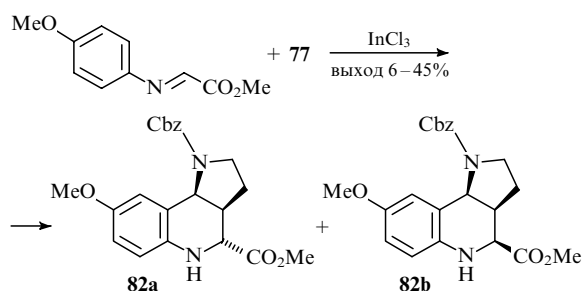
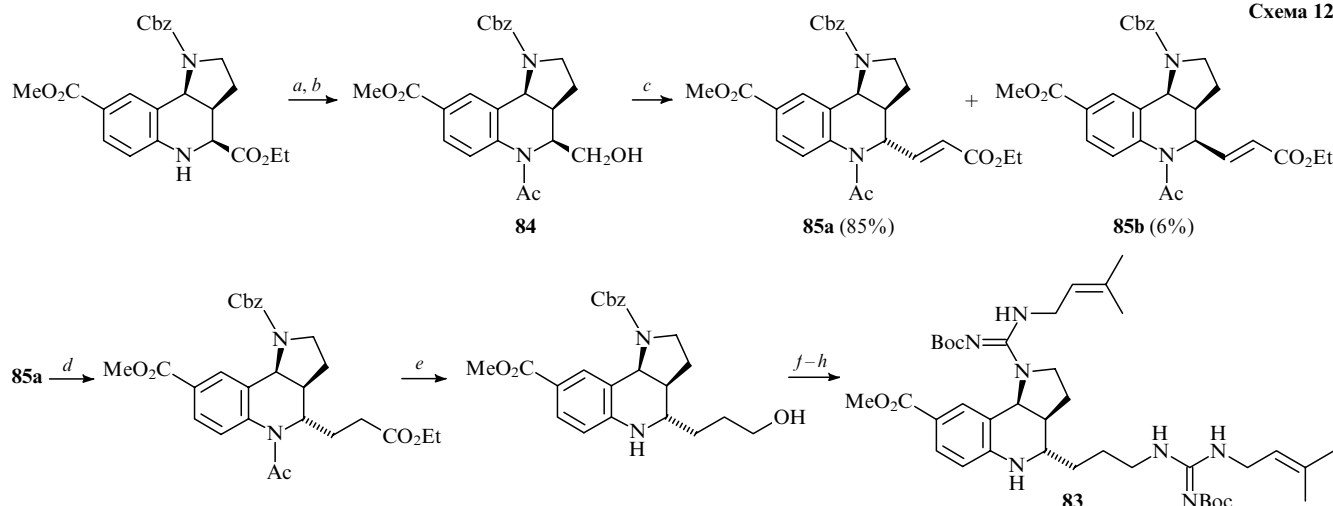
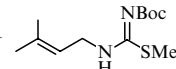


Схема 12



a — NaBH_4 — LiCl (92%); b — 1) $\text{Bu}^t\text{Me}_2\text{SiCl}$ — Et_3N , 2) Ac_2O , 100°C , 3) TsOH — MeOH (76%); c — 1) окисление по Сверну, 2) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$; d — Pd/C , H_2 (87%); e — NaBH_4 — LiCl , MeOH — THF , 50°C (82%); f — 1) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ — 4- Me_2NPy (DMAP) — Et_3N — CH_2Cl_2 , 2) MsCl — Et_3N , затем NaN_3 — DMF ; g — 1) K_2CO_3 — MeOH , 25°C (88%), 2) Pd/C , H_2 , MeOH , HCl (87%);

h — , AgNO_3 — Et_3N , MeOH — MeCN (65%).

Соотношение изомеров **82a**:**82b** можно регулировать подбором катализатора. Так, при катализе InCl_3 общий выход соединений **82a** и **82b** составляет $\sim 50\%$ (**82a**:**82b** $\approx 1:1$),^{150–152} при катализе $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (см.¹⁵²) или $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ (см.¹⁴⁹) в MeCN выход продуктов увеличивается до 72% (соотношение **82a**:**82b** = 2:1). Большинство работ^{148–155} по синтезу мартинеллина было посвящено подбору катализаторов и условий реакции, позволяющих получать *эндо,транс*-изомер **82a** с наибольшим выходом. В качестве катализаторов были испытаны InCl_3 ,^{150–152, 155} трифлаты диспрозия(III)^{149, 150, 153} и скандия(III),¹⁵² монтмориллонит KSF ,¹⁵⁴ а также протонные кислоты (AcOH , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, p - TsOH , винная кислота, лимонная кислота¹⁵³). Было исследовано также влияние растворителя на стереохимию циклизации. Наилучшее соотношение **82a**:**82b** = 89:11 было получено в ТГФ при катализе 5 мол.% камфорсульфоновой кислоты, при этом общий выход продуктов достигал 74%.¹⁵³

Соотношение изомеров (*транс*:*цис*) зависит также от характера заместителей в ароматическом ядре исходного замещенного анилина.^{148, 149, 154}

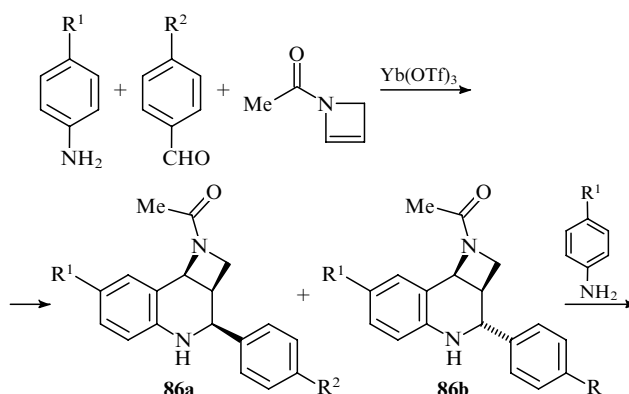
На схеме 12 приведен синтез метилового эфира мартинеллиновой кислоты **83** (в виде Вос-дизамещенного производного) по реакции Поварова.¹⁵² Особенностью данной синтетической схемы является селективное восстановление системой NaBH_4 — LiCl сложноэфирной группы, связанной с гетероциклом (стадия a).

В ходе проведения синтеза было установлено, что на стадии c соединение **84** перегруппировывается в термодинамически более стабильный *транс*-изомер **85a**.[‡] Вместе с тем в ряде случаев были отмечены обратимость реакции Поварова в присутствии кислот Льюиса¹⁵⁵ и, как следствие, изменение состава образующихся в ходе реакции изомеров.

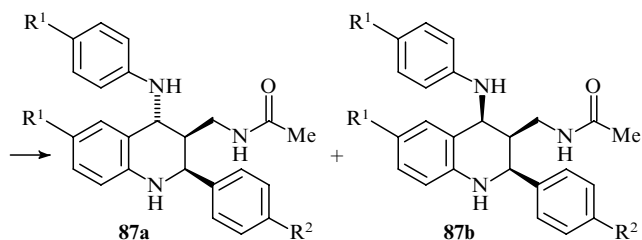
Учитывая недостаток стереоселективности реакции Поварова,^{151, 153} преимущественное образование *эндо,цис*-

изомера (в то время как требуется *эндо,транс*-изомер), а также невозможность надежно управлять стереохимией образующихся аддуктов, в последние годы были разработаны альтернативные подходы к синтезу производных мартинеллина.^{156–160} Поскольку синтезу мартинеллинов посвящен недавно вышедший обзор¹⁶¹, подробно останавливаться на данном предмете мы не будем.

В работах^{141–143, 148, 149, 152} рассмотрен трехкомпонентный синтез замещенных тетрагидрохинолинов с участием енамидов и иминов. Трехкомпонентная реакция альдегидов, N -ацетил-2-азетидина и ароматических аминов приводит к образованию нестабильных продуктов **86a,b** реакции Поварова. Если изначально проводить реакцию в присутствии двух эквивалентов ароматического амина p - $\text{R}^1\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, то происходит раскрытие напряженного азетидинового цикла в соединении **86a** с образованием диастереомеров **87a,b** с суммарным выходом 90–97%. При этом соотношение изомеров **87a**:**87b** изменяется от 90:10 до 99:1 в зависимости от электронных свойств заместителей R^1 и R^2 (см.^{162–164}). При $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}$ и $\text{R}^2 = \text{OMe}$ соотношение **87a**:**87b** равно 72:28.¹⁶²



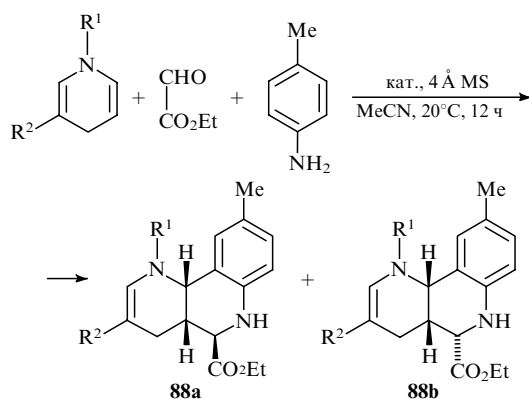
[‡] На большую устойчивость *транс*-изомеров указывали и другие авторы.¹⁵¹



$R^1 = \text{H, Me, OMe, CO}_2\text{Me}$; $R^2 = \text{H, NO}_2, \text{OMe}$.

Выдерживание при комнатной температуре аддуктов **87a,b** в присутствии AcOH в CH_2Cl_2 или 2,3-дихлор-4,5-дицианохинона в MeCN, а также кипячение с $\text{Y}(\text{OTf})_3$ в MeCN приводит к ароматизации с отщеплением остатка ариламина.¹⁶³

Недавно описана трехкомпонентная реакция Поварова с участием *n*-толуидина, этилглиоксидата и 1,4-дигидропиринов.¹⁶⁴

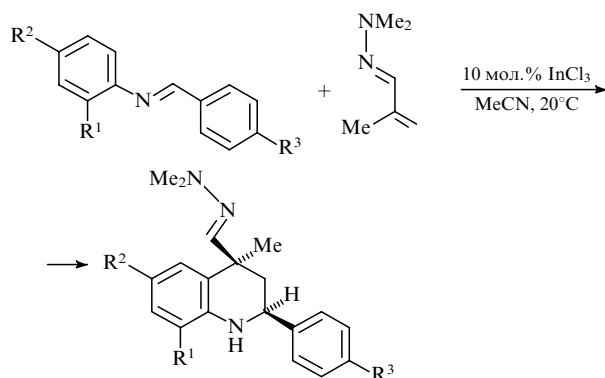


$R^1 = \text{Me, Bn}$; $R^2 = \text{CN, CO}_2\text{Me, CONH}_2$; кат. = $\text{InCl}_3, \text{Sc}(\text{OTf})_3$.

Общие выходы соединений **88a,b** составляют 65–86%. Соотношение изомеров **88a**:**88b** изменяется от 2:1 до 1:2 в зависимости от характера заместителей R^1 и R^2 .

Впоследствии в эту реакцию были введены 1,4-дигидропиридины, закрепленные на полимере.¹⁶⁵ Наилучшие результаты получены при катализе трифлатами металлов при воздействии микроволнового облучения (выходы 74–89%).

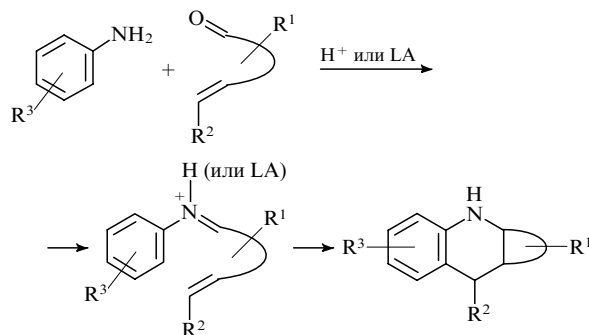
Наконец, недавно в реакцию Поварова удалось ввести новые диенофилы — α,β -непредельные гидразоны.¹⁶⁶ Так, реакция оснований Шиффа с диметилгидразоном метакролеина, катализируемая InCl_3 в MeCN, идет по схеме:



$R^1, R^2 = \text{H, Me, OMe}$; $R^3 = \text{H, Cl, Br, Me, OMe}$.

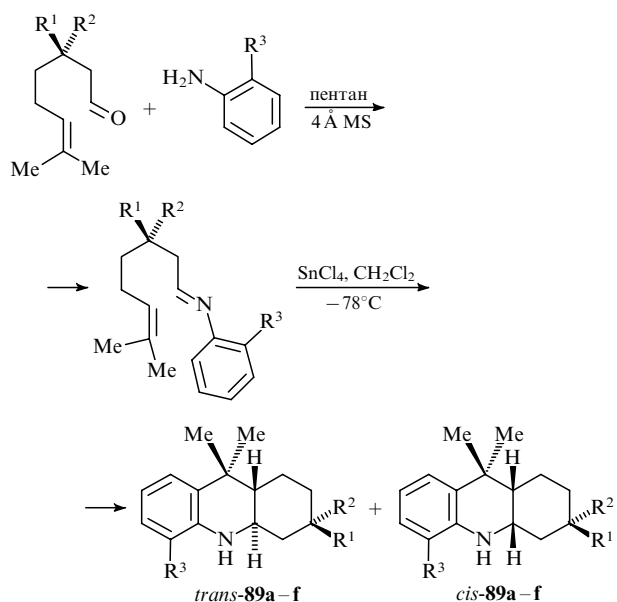
V. Внутримолекулярный вариант реакции Поварова

Концепция построения хинолиновой системы путем конденсации 2-азадиенов с олефинами была реализована также и во внутримолекулярном варианте.^{167–179}

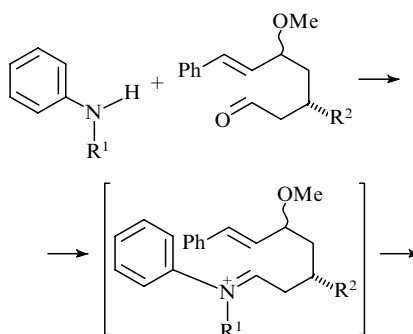


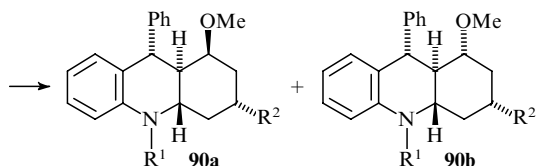
$R^1, R^2 = \text{Alk, Ar}$; $R^3 = \text{H, Hal, OMe}$ и т.д.; LA — кислота Льюиса.

Предполагалось, что внутримолекулярный вариант реакции Поварова обеспечит больший стереоконтроль. Так, описан синтез октагидроакридинов **89a–f** и **90a,b**.^{167, 168}



a: $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$; **b**: $R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = \text{H}$;
c: $R^1 = R^3 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$; **d**: $R^1 = \text{Me}, R^2 = R^3 = \text{H}$;
e: $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$; **f**: $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$.

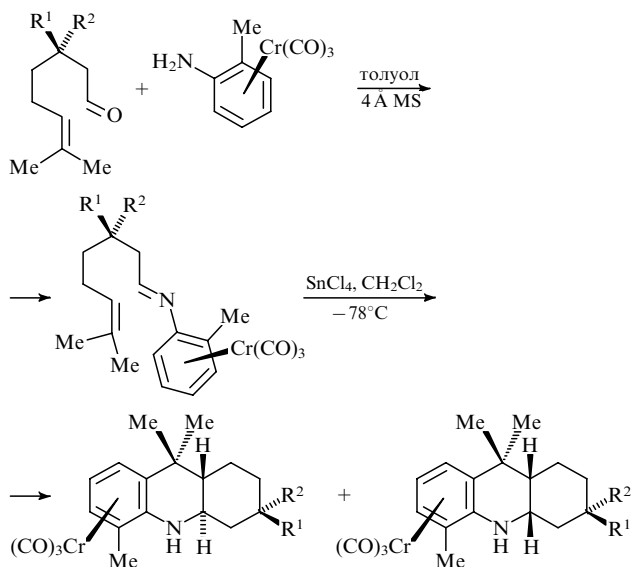




$R^1 = \text{H, Me; } R^2 = \text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2, \text{SPh.}$

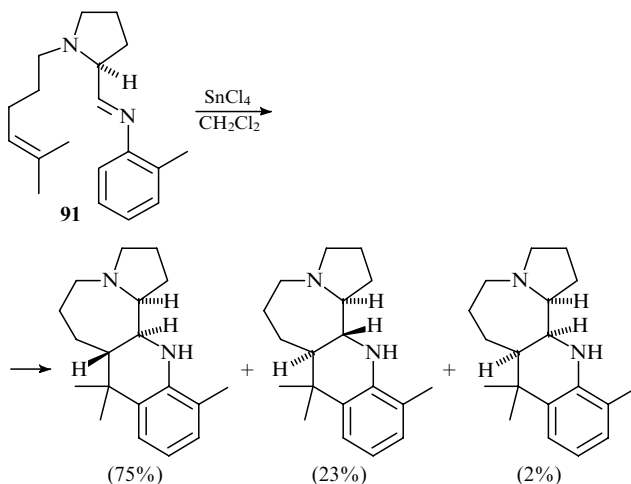
В качестве катализаторов первой реакции были испробованы кислоты Льюиса (EtAlCl_2 , TiCl_4 , FeCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и др.), $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, $p\text{-TsOH}$, полифосфорная кислота, а в качестве растворителей — CH_2Cl_2 , толуол, пентан, ТГФ, эфир. Было показано, что соотношение изомеров *цис*:*транс* не зависит от типа используемого катализатора, а определяется в первую очередь характером заместителей R^1 – R^3 . При $R^1 = R^2 = \text{Me}$ образуется предпочтительно *транс*-изомер (соотношение *транс*:*цис* = 99:1), при $R^1 = R^2 = \text{H}$ соотношение изомеров изменяется от 60:40 (при $R^3 = \text{H}$) до 36:64 (при $R^3 = \text{Me}$).

В эту реакцию были вовлечены также η^6 -ареновые комплексы хрома.¹⁶⁹

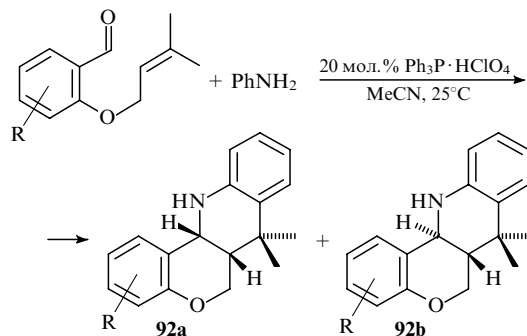


$R^1, R^2 = \text{H, Me.}$

Циклизация производных пролина **91** приводит к изомерным пирроло[1,2-*a*]азепино[3,4-*b*]хинолинам.¹⁷⁰

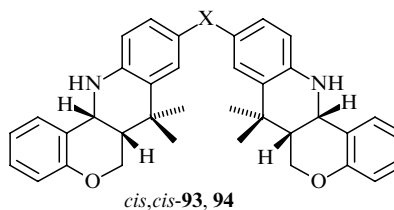


Аналогичным путем был осуществлен синтез тетрагидрохромо[4,3-*b*]хинолинов. В качестве катализаторов были использованы сульфаминовая кислота⁶² и перхлорат трифенилфосфония.¹⁷¹



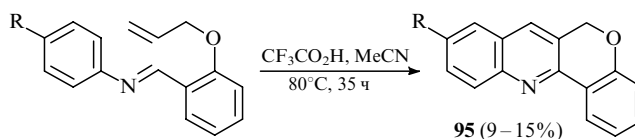
$R = \text{H, 3-MeO, 5-Cl.}$

В последнем случае образуется смесь *цис*- (**92a**) и *транс*-изомеров (**92b**) примерно в одинаковых количествах; общий выход — 82–92%. Изомеры **92a,b** были разделены хроматографически. Если вместо анилина взять 4,4'-метилendioанилин или 4,4'-диаминодифениловый эфир,^{171, 172} то образуются бисструктуры **93**, **94** в виде смеси *цис,цис*-, *цис,транс*- и *транс,транс*-изомеров, которые также были разделены колоночной хроматографией (показан только *цис,цис*-изомер).

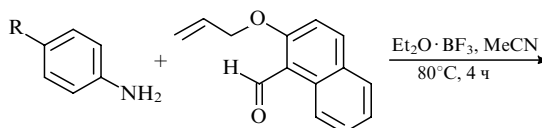


93: $X = \text{CH}_2$; **94**: $X = \text{O.}$

Недавно было описано получение хромено[4,3-*b*]хинолинов **95** и их бензоаналогов **96** взаимодействием *O*-аллилсалицилальдегида (или соответствующего аллильного производного 2-гидрокси-1-нафталальдегида) с анилинами.¹⁷³



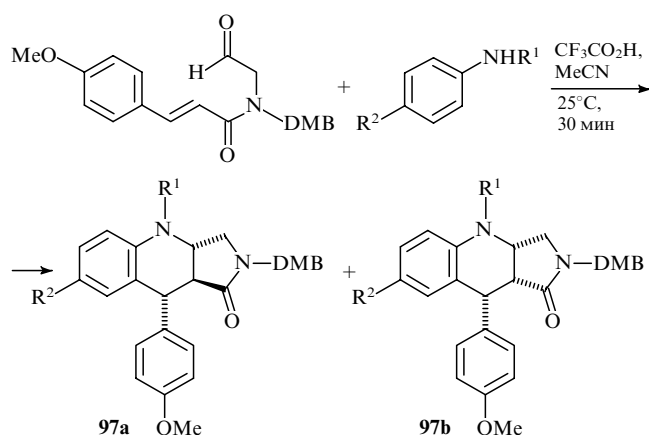
95 (9–15%)



96 (51–81%)

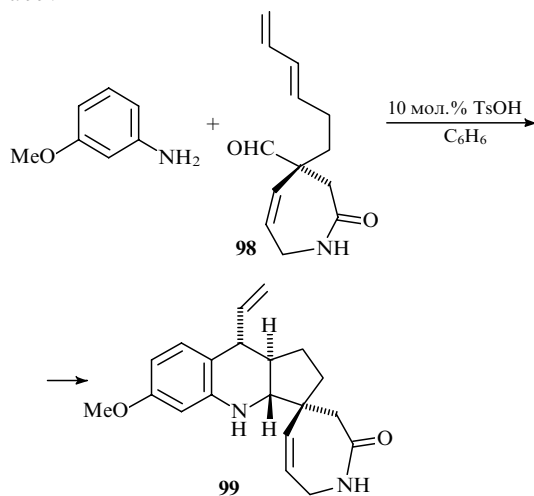
$R = \text{NO}_2, \text{CO}_2\text{H, CO}_2\text{Et, Me.}$

Аналогично были синтезированы замещенные пирроло[3,4-*b*]хинолины **97** и **98**.^{174, 175}



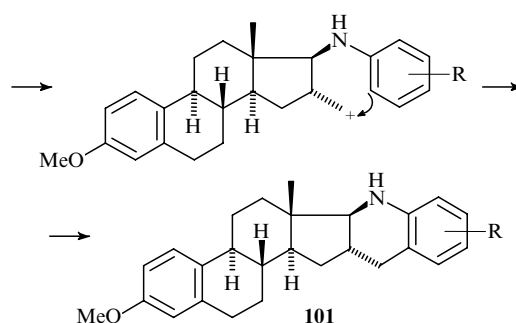
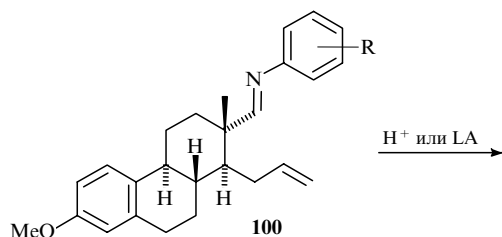
В этом случае, как и в синтезе гексагидроакридинов, соотношение образующихся изомеров *транс:цис* (**97a**:**97b**) не зависело от типа выбранного катализатора и составляло от 2.4:1 до 8.1:1. Авторы работы¹⁷⁴ подробно изучили стереохимию продуктов и механизм данной реакции.

Кислотно-катализируемая реакция ароматических аминов с ненасыщенным альдегидом **98** с последующей внутримолекулярной циклизацией была предложена как перспективный путь синтеза изошизоигановых алкалоидов типа **99**.^{176, 177}



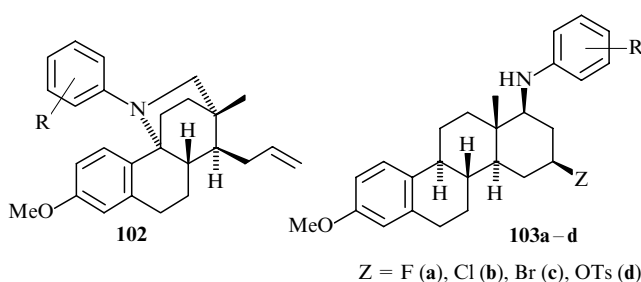
Реакция проходит со стереоселективным образованием трех асимметрических центров и катализируется CF_3COOH , BF_3 , а также трифлатами цинка, скандия, иттербия в CH_2Cl_2 . Наибольший выход соединения **99** (76%) был достигнут при катализе TsOH в бензоле.

Титце в 1999 г. описал¹⁷⁸ внутримолекулярную циклизацию арилиминов **100** — производных эстрона, — приводящую к тетрагидрохинолинам **101**, аннелированным со стероидным скелетом.

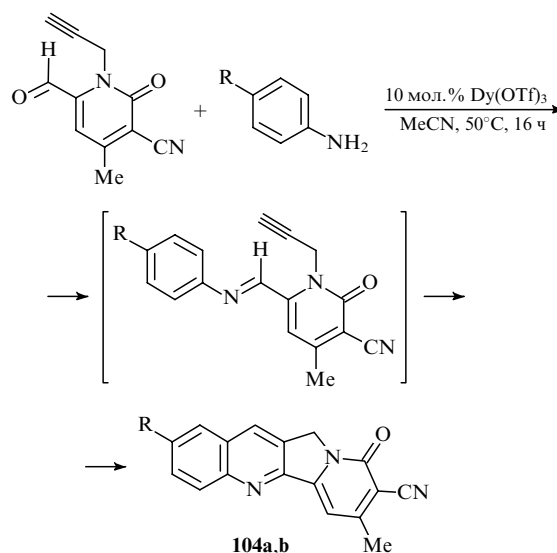


$R = p(m,o)\text{-Me}; p(m,o)\text{-OMe}; p(m,o)\text{-Br}; p\text{-NO}_2$;
LA — кислота Льюиса.

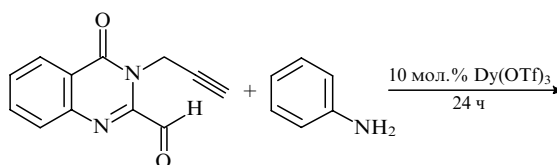
В качестве побочных продуктов с незначительным выходом были выделены соединения типа **102**, а также продукты перехвата промежуточно образующегося карбокатиона нуклеофилами — соединения **103a–d**.

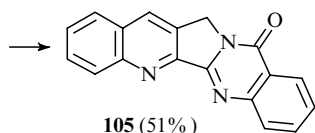


Наконец, следует отметить осуществленный недавно синтез аналога алкалоида камптотецина — соединений **104a,b** — и алкалоида луотонина А (**105**) путем внутримолекулярной реакции Поварова.¹⁷⁹



104a: $R = \text{H}$ (71%); **104b**: $R = \text{OMe}$ (64%).





За рамками данного обзора осталось несколько родственных реакций, например упоминавшийся выше синтез хинолинов по Дёбнеру–Миллеру,^{11–14} синтез фенантридинов по Козлову^{180–182} (конденсация оснований Шиффа с 1,3-дикарбонильными соединениями), реакции 1-азабута-1,3-диенов с диенофилами,^{183,184} а также димеризация *N*-фенилпирролидона под действием сильных оснований.¹⁸⁵

VI. Заключение

Из представленного выше материала видно, что открытая Л.С.Поваровым в 1960-х годах циклизация ароматических оснований Шиффа (анилов) с активированными олефинами нашла достойное место в арсенале синтетических методов современной гетероциклической химии. Разработанная им методология и сегодня успешно используется для получения разнообразно замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов, анелированных с цикlopентеном, циклогексаном, фураном, пираном, хроманом, пирролом, азепином и другими гетероциклами, а также с их бензоанелированными аналогами, включая природные алкалоиды и их синтетические аналоги. Особая роль отводится методам комбинаторной химии и многокомпонентным реакциям.

О большой востребованности реакции Поварова в настоящее время свидетельствует то, что в печати регулярно появляются новые работы по ее использованию в синтезе тетрагидрохинолинов. Так, в процессе подготовки данного обзора к печати появилось еще несколько статей (см.^{186–189}), посвященных трехкомпонентному синтезу замещенных тетрагидрохинолинов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы «Ведущие научные школы» (проект № НШ-5812.2006.3).

Литература

- G.Bringmann, Y.Reichert, V.V.Kane. *Tetrahedron*, **60**, 3539 (2004)
- I.A.Shaikh, F.Johnson, A.P.Grollman. *J. Med. Chem.*, **29**, 1329 (1986)
- D.L.Boger, M.Yasuda, L.A.Mitscher, S.D.Drake, P.A.Kitos, S.C.Thompson. *J. Med. Chem.*, **30**, 1918 (1987)
- P.D.Leeson, R.W.Carling, K.W.Moore, A.M.Moseley, J.D.Smith, G.Stevenson, T.Chan, R.Baker, A.C.Foster, S.Grimwood, J.A.Kemp, G.Marshall, K.Hoogsteen. *J. Med. Chem.*, **35**, 1954 (1992)
- M.Normand-Bayle, C.Bénard, F.Zouhiri, J.-F.Mouscadet, H.Leh, C.-M.Thomas, G.Mbemba, D.Desmaële, J.d'Angelo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 4019 (2005)
- T.Asberom, T.A.Bara, J.W.Clader, W.J.Greenlee, H.S.Guzik, H.B.Josien, W.Li, E.M.Parker, D.A.Pissarnitski, L.Song, L.Zhang, Z.Zhao. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 205 (2007)
- D.Paris, M.M.Cottin, P.Demonchaux, G.Augert, P.Dupassieux, P.Lenoir, M.J.Peck, D.Jasserand. *J. Med. Chem.*, **38**, 669 (1995)
- Fluoroquinolone Antibiotics*. (Eds A.R.Ronald, D.Low). Birkhauser Verlag AG, Basel, 2002
- C.Bénard, F.Zouhiri, M.Normand-Bayle, M.Danet, D.Desmaële, H.Leh, J.-F.Mouscadet, G.Mnemba, C.-M.Thomas, S.Bonnenfant, M.Le Bret, J.d'Angelo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 2473 (2004)
- J.Polanski, F.Zouhiri, L.Jeanson, D.Desmaële, J.d'Angelo, J.-F.Mouscadet, R.Gieleciak, J.Gasteiger, M.Le Bret. *J. Med. Chem.*, **45**, 4647 (2002)
- R.H.Manske. *Chem. Rev.*, **35**, 153 (1944)
- Гетероциклические соединения. Т. 4.* (Под ред. Р.Эльдерфилда). Изд-во иностр. лит-ры, Москва, 1955. С. 5
- G.Jones. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Quinoline. Pt I*. (Ed. G.Jones). Wiley, New York, 1977. P. 181
- G.Jones. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. II. Vol. 5. Ch. 5.* (Eds A.Katritzky, C.W.Rees, E.F.V.Scriven). Pergamon Press, Oxford, 1996. P. 167
- A.R.Katritzky, S.Rachwal, B.Rachwal. *Tetrahedron*, **52**, 15031 (1996)
- V.V.Kouznetsov, A.Palma, C.Ewert, A.V.Varlamov. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 761 (1998)
- S.Atechian, N.Nock, R.D.Norcross, H.Ratni, A.W.Thomas, J.Verron, R.Masciadri. *Tetrahedron*, **63**, 2811 (2007)
- V.V.Kouznetsov, L.Y.Vargas Méndez, C.M.Meléndez Gómez. *Curr. Org. Chem.*, **9**, 141 (2005)
- Л.С.Поваров, В.И.Григос, Р.А.Караханов, Б.М.Михайлов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 365 (1965)
- Л.С.Поваров, В.И.Григос, Б.М.Михайлов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 144 (1966)
- Л.С.Поваров, В.И.Григос, С.М.Шостаковский, Б.М.Михайлов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1891 (1965)
- Л.С.Поваров, В.И.Григос, Р.А.Караханов, Б.М.Михайлов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 179 (1964)
- Л.С.Поваров. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 337 (1966)
- Л.С.Поваров, В.И.Григос, Б.М.Михайлов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2039 (1963)
- Б.М.Михайлов, Л.С.Поваров, В.И.Григос, Р.А.Караханов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1963 (1964)
- Л.С.Поваров. *Успехи химии*, **36**, 1533 (1967)
- E.F.Elslager, D.F.Worth. *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 597 (1969)
- S.C.Perricone, E.F.Elslager, D.F.Worth. *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 135 (1970)
- D.F.Worth, S.C.Perricone, E.F.Elslager. *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 1353 (1970)
- L.S.Trifonov, A.S.Orahovats. *Heterocycles*, **22**, 355 (1984)
- Y.-S.Cheng, E.Ho, P.S.Mariano, H.L.Ammon. *J. Org. Chem.*, **50**, 5678 (1985)
- T.Kametani, H.Takeda, Y.Suzuki, T.Honda. *Synth. Commun.*, **15**, 499 (1985)
- T.Kametani, H.Takeda, Y.Suzuki, H.Kasai (née Furuyama), T.Honda. *Heterocycles*, **24**, 3385 (1986)
- M.Prato, G.Scorrano, M.Stivanello, V.Lucchini. *Gazz. Chim. Ital.*, **118**, 797 (1988)
- E.Borriore, M.Prato, G.Scorrano, M.Stivanello, V.Lucchini. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1831 (1988)
- J.M.Mellor, G.D.Merriman, P.Riviere. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7103 (1991)
- E.Borriore, M.Prato, G.Scorrano, M.Stivanello, V.Lucchini, G.Valle. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2245 (1989)
- V.Lucchini, M.Prato, G.Scorrano, M.Stivanello, G.Valle. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 259 (1992)
- B.Crousse, J.-P.Bégué, D.Bonnet-Delpon. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5765 (1998)
- B.Crousse, J.-P.Bégué, D.Bonnet-Delpon. *J. Org. Chem.*, **65**, 5009 (2000)
- M.J.Alves, N.G.Azoia, A.G.Fortes. *Tetrahedron*, **63**, 727 (2007)
- A.K.Ghosh, C.-X.Xu, S.S.Kulkarni, D.Wink. *Org. Lett.*, **7**, 7 (2005)
- G.Sundararajan, N.Prabakaran, B.Varghese. *Org. Lett.*, **3**, 1973 (2001)
- J.Collin, N.Jaber, M.I.Lannou. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7405 (2001)
- J.Cabral, P.Laszlo, M.T.Montaufer. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 547 (1988)
- J.Cabral, P.Laszlo. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7237 (1989)
- K.V.N.Srinivas, B.Das. *Synlett*, 1715 (2004)
- A.Kamal, B.R.Prasad, A.V.Ramana, A.H.Babu, K.S.Reddy. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3507 (2004)
- G.Babu, P.T.Perumal. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3225 (1998)
- J.Zhang, C.-J.Li. *J. Org. Chem.*, **67**, 3969 (2002)
- G.Sabitha, E.V.Reddy, J.S.Yadav, K.V.S.R.Krishna, A.R.Sankar. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4029 (2002)

52. G.Sabitha, M.S.K.Reddy, K.Arundhathi, J.S.Yadav. *ARKIVOC*, (vi), 153 (2006)
53. Y.Ma, C.Qian, M.Xie, J.Sun. *J. Org. Chem.*, **64**, 6462 (1999)
54. G.Maiti, P.Kundu. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 5733 (2006)
55. J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, Ch.Madhuri, G.Sabitha, B.Jagannadh, S.K.Kumar, A.C.Kunwar. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 6381 (2001)
56. J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, R.Srinivas, Ch.Madhuri, T.Ramalingam. *Synlett*, 240 (2001)
57. R.Nagarajan, S.Chitra, P.T.Perumal. *Tetrahedron*, **57**, 3419 (2001)
58. X.Xing, J.Wu, W.-M.Dai. *Tetrahedron*, **57**, 11200 (2006)
59. PCT Int. Appl. WO 98 270937D471/06; *Chem. Abstr.*, **129**, 95393 (1998)
60. R.Baudelle, P.Melnyk, B.Déprez, A.Tartar. *Tetrahedron*, **54**, 4125 (1998)
61. R.S.Kumar, R.Nagarajan, P.T.Perumal. *Synthesis*, 949 (2004)
62. R.Nagarajan, C.J.Magesh, P.T.Perumal. *Synthesis*, 69 (2004)
63. T.Akiyama, H.Morita, K.Fuchibe. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 13070 (2006)
64. J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, K.Sadasiv, P.S.R.Reddy. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3853 (2002)
65. L.-X.Shao, M.Shi. *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 963 (2003)
66. L.Chen, C.-J.Li. *Green Chem.*, **5**, 627 (2003)
67. J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, V.Sunitha, K.S.Reddy. *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 1203 (2003)
68. S.V.More, M.N.V.Sastry, C.-F.Yao. *Synlett*, 1399 (2006)
69. X.-F.Lin, S.-L.Cui, Y.-G.Wang. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4509 (2006)
70. M.Xia, Y.Lu. *Synlett*, 2357 (2005)
71. T.Joh, N.Hagihara. *Tetrahedron Lett.*, 4199 (1967)
72. H.Ishitani, S.Kobayashi. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7357 (1996)
73. R.Annunziata, M.Cinquini, F.Coizzi, V.Molteni, O.Schupp. *Tetrahedron*, **53**, 9715 (1997)
74. Y.Makioka, T.Shindo, Y.Taniguchi, K.Takaki, Y.Fujiwara. *Synthesis*, 801 (1995)
75. S.Kobayashi. In *Organic Synthesis in Water. Ch. 8*. Blacky Academic and Professional, London, 1998. P. 262
76. S.Kobayashi, M.Sugiura, H.Kitagawa, W.W.-L.Lam. *Chem. Rev.*, **102**, 2227 (2002)
77. J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, K.U.Gayathri, A.R.Prasad. *Synthesis*, 2537 (2002)
78. D.Cheng, J.Zhou, E.Saiah, G.Beaton. *Org. Lett.*, **4**, 4411 (2002)
79. D.A.Powell, R.A.Batey. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7569 (2003)
80. O.Jiménez, G.de la Rosa, R.Lavilla. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 6521 (2005)
81. S.Kobayashi, S.Nagayama. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8977 (1996)
82. V.Sridharan, C.Avendano, J.C.Menéndez. *Tetrahedron*, **63**, 673 (2007)
83. B.Bortolotti, R.Leardini, D.Nanni, G.Zanardi. *Tetrahedron*, **49**, 10157 (1993)
84. M.V.Spanedda, V.D.Hoang, B.Crousse, D.Bonnet-Delpon, J.-P.Bégué. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 217 (2003)
85. A.Di Salvo, M.V.Spanedda, M.Ourévitch, B.Crousse, D.Bonnet-Delpon. *Synthesis*, 2231 (2003)
86. J.-P.Bégué, D.Bonnet-Delpon, B.Crousse. *Synlett*, 18 (2004)
87. J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, J.S.S.Reddy, R.S.Rao. *Tetrahedron*, **59**, 1599 (2003)
88. Y.Masaki, T.Yamada, H.Kawai, A.Itoh, Y.Arai, H.Furukawa. *Synlett*, 288 (2006)
89. M.Z.Hoemann, R.L.Xie, R.F.Rossi, S.Meyer, A.Sidhu, E.D.Cuny, J.R.Hauske. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 129 (2002)
90. S.Kobayashi, M.Araki, H.Ishitani, S.Nagayama, I.Hachiya. *Synlett*, 233 (1995)
91. M.Ueno, H.Ishitani, S.Kobayashi. *Org. Lett.*, **4**, 3395 (2002)
92. T.Akiyama, S.Nakashima, K.Yokota, K.Fuchibe. *Chem. Lett.*, **33**, 922 (2004)
93. S.Tanaka, M.Yasuda, A.Baba. *J. Org. Chem.*, **71**, 800 (2006)
94. R.Annunziata, M.Benaglia, M.Cinquini, F.Coizzi. *Eur. J. Org. Chem.*, 1184 (2002)
95. A.S.Kiselyov, L.Smith, II, A.Virgilio, R.W.Armsrtong. *Tetrahedron*, **54**, 7987 (1998)
96. Y.-G.Wang, X.-F.Lin, S.Cui. *Synlett*, 1175 (2004)
97. T.Demaude, L.Knerr, P.Pasau. *J. Comb. Chem.*, **6**, 768 (2004)
98. R.V.A.Orru, M.de Greef. *Synthesis*, 1471 (2003)
99. R.A.Batey, D.A.Powell, A.Acton, A.J.Lough. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7935 (2001)
100. P.Buonora, J.-C.Olsen, T.Oh. *Tetrahedron*, **57**, 6099 (2001)
101. Y.-Q.Ding, D.-C.Fang. *J. Org. Chem.*, **68**, 4382 (2003)
102. D.J.Ramón, M.Yus. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 1602 (2005)
103. Z.Li, J.Zhang, C.-J.Li. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 153 (2003)
104. A.Ulaczyk-Lesanko, D.G.Hall. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **9**, 266 (2005)
105. V.Sridharan, C.Avendano, J.C.Menéndez. *Synlett*, 1079 (2007)
106. J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, S.Meraj, P.Vishnumurthy, K.Narsimulu, A.C.Kunwar. *Synthesis*, 2923 (2006)
107. L.Chen, Z.Li, C.-J.Li. *Synlett*, 732 (2003)
108. P.A.Grieco, A.Bahsas. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5855 (1988)
109. A.S.Kiselyov, R.W.Armstrong. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6163 (1997)
110. S.Hermitage, D.A.Jay, A.Whiting. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9633 (2002)
111. S.Hermitage, J.A.K.Howard, D.Jay, R.G.Pritchard, M.R.Probert, A.Whiting. *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 2451 (2004)
112. V.Lucchini, M.Prato, G.Scorrano, P.Tecilla. *J. Org. Chem.*, **53**, 2251 (1988)
113. T.-P.Loh, K.S.-V.Koh, K.-Y.Sim, W.-K.Leong. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8447 (1999)
114. S.Kobayashi, H.Ishitani, S.Nagayama. *Synthesis*, 1195 (1995)
115. A.S.Kiselyov, L.Smith II, R.W.Armstrong. *Tetrahedron*, **54**, 5089 (1998)
116. A.G.Tolstikov, V.A.Glushkov, A.V.Tarantin, G.F.Kazanbaeva, A.S.Shashkov, K.Yu.Suponitsky, V.M.Dembitsky. *Heteroat. Chem.*, **16**, 605 (2005)
117. R.Nagarajan, P.T.Perumal. *Synth. Commun.*, **31**, 1733 (2001)
118. M.Anniyappan, R.Nagarajan, P.T.Perumal. *Synth. Commun.*, **32**, 99 (2002)
119. G.Sartori, F.Biggi, R.Maggi, A.Mazzacani, G.Oppici. *Eur. J. Org. Chem.*, 2513 (2001)
120. S.K.Bertilsson, J.K.Ekegren, S.A.Modin.P.G.Andersson. *Tetrahedron*, **57**, 6399 (2001)
121. W.Zhang, X.Jia, L.Yang, Z.-L.Liu. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9433 (2002)
122. X.Jia, H.Lin, C.Huo, W.Zhang, J.Lü, L.Yang, G.Zhao, Z.-L.Liu. *Synlett*, 1707 (2003)
123. J.M.Mellor, G.D.Merriman. *Tetrahedron*, **51**, 6115 (1995)
124. T.Kametani, H.Takeda, Y.Suzuki, T.Honda. *Heterocycles*, **22**, 275 (1984)
125. F.Fadel, S.L.Titouani, M.Soufiaoui, H.Ajamay, A.Mazzah. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 5905 (2004)
126. W.Zhang, L.Huang, J.Wang. *Synthesis*, 2053 (2006)
127. M.Shi, L.-X.Shao, B.Xu. *Org. Lett.*, **5**, 579 (2003)
128. А.Г.Ларина, А.В.Степаков. В кн. *IX Научная школа-конференция по органической химии. (Тезисы докладов)*. Москва, 2006. С. 226
129. J.-M.Lu, M.Shi. *Org. Lett.*, **9**, 1805 (2007)
130. M.Rodriguez, M.E.Ochoa, R.Santillan, N.Farfán, V.Barba. *J. Organomet. Chem.*, **690**, 2975 (2005)
131. G.Babu, P.Perumal. *Tetrahedron*, **54**, 1627 (1998)
132. S.Tomoda, Y.Takeuchi, Y.Nomura. *Tetrahedron Lett.*, 3549 (1969)
133. Y.Nomura, M.Kimura, Y.Takeuchi, S.Tomoda. *Chem. Lett.*, 267 (1978)
134. F.Palacios, E.Herran, C.Alonso, G.Rubiales. *Tetrahedron*, **62**, 7661 (2006)
135. G.I.Stevenson, P.D.Leeson, M.Rowley, I.Sanderson, I.Stansfield. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 371 (1992)
136. R.Malassene, L.Sanchez-Bajo, L.Toupet, J.-P.Hurvois, C.Moinet. *Synlett*, 1500 (2002)
137. W.Zhang, Y.Guo, Z.Liu, X.Jin, L.Yang, Z.-L.Liu. *Tetrahedron*, **61**, 1325 (2005)
138. Y.Zhou, X.Jia, R.Li, Z.Liu, Z.Liu, L.Wu. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8937 (2005)
139. B.Han, X.-D.Jia, X.-L.Jin, Y.-L.Zhou, L.Yang, Z.-L.Liu, W.Yu. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3545 (2006)
140. X.Jia, B.Han, W.Zhang, X.Jin, L.Yang, Z.-L.Liu. *Synthesis*, 2831 (2006)

141. V.V.Kouznetsov, A.R.R.Bohórquez, L.A.Saavedra, R.F.Medina. *Mol. Diversity*, **10**, 29 (2006)
142. V.V.Kouznetsov, U.M.Cruz, F.I.Zubkov, E.V.Nikitina. *Synthesis*, 375 (2007)
143. G.Savitha, P.T.Perumal. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3589 (2006)
144. P.J.Stevenson, I.Graham. *ARKIVOC*, (vii), 139 (2003)
145. A.R.Katritzky, B.Rachwal, S.Rachwal. *J. Org. Chem.*, **60**, 3993 (1995)
146. S.Talukdar, C.-T.Chen, J.-M.Fang. *J. Org. Chem.*, **65**, 3148 (2000)
147. S.Talukdar, R.-J.Chen, C.-T.Chen, L.-C.Lo, J.-M.Fang. *J. Comb. Chem.*, 341 (2001)
148. R.A.Batey, P.D.Simoncic, D.Lin, R.P.Smyj, A.J.Lough. *Chem. Commun.*, 651 (1999)
149. R.A.Batey, D.A.Powell. *Chem. Commun.*, 2362 (2001)
150. M.Hadden, P.J.Stevenson. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1215 (1999)
151. M.Hadden, M.Nieuwenhuyzen, D.Potts, P.J.Stevenson, N.Thompson. *Tetrahedron*, **57**, 5615 (2001)
152. C.Xia, L.Heng, D.Ma. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9405 (2002)
153. D.A.Powell, R.A.Batey. *Org. Lett.*, **4**, 2913 (2002)
154. J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, V.Sunitha, K.S.Reddy, K.V.S.Ramakrishna. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7947 (2004)
155. M.Hadden, M.Nieuwenhuyzen, D.Osborne, P.J.Stevenson, N.Thompson, A.D.Walker. *Tetrahedron*, **62**, 3977 (2006)
156. R.G.Browning, H.Mahmud, V.Badarinarayana, C.J.Lovely. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7155 (2001)
157. D.Ma, C.Xia, J.Jiang, J.Zhang, W.Tang. *J. Org. Chem.*, **68**, 442 (2003)
158. P.Y.Ng, C.E.Masse, J.T.Shaw. *Org. Lett.*, **8**, 3999 (2006)
159. Y.He, H.Mahmud, R.Moningka, C.J.Lovely, H.V.R.Dias. *Tetrahedron*, **62**, 8755 (2006)
160. S.Ikeda, M.Shibuya, Y.Iwabuchi. *Chem. Commun.*, 504 (2007)
161. M.Nyerges. *Heterocycles*, **63**, 1685 (2004)
162. P.J.Stevenson, M.Nieuwenhuyzen, D.Osborne. *Chem. Commun.*, 444 (2002)
163. P.J.Stevenson, M.Nieuwenhuyzen, D.Osborne. *ARKIVOC*, (xi), 129 (2007)
164. R.Lavilla, M.C.Bernabeu, I.Carranco, J.L.Diaz. *Org. Lett.*, **5**, 717 (2003)
165. I.Carranco, J.L.Dias, O.Jiménez, M.Vendrell, F.Albericio, M.Royo, R.Lavilla. *J. Comb. Chem.*, **7**, 33 (2005)
166. V.Sridharan, P.T.Perumal, C.Avenidaño, J.C.Menendez. *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 1351 (2007)
167. S.Laschat, J.Lauterwein. *J. Org. Chem.*, **58**, 2856 (1993)
168. U.Beifuss, A.Herde, S.Ledderhose. *Chem. Commun.*, 1213 (1996)
169. S.Laschat, R.Noë, M.Riedel, C.Krüger. *Organometallics*, **12**, 3738 (1993)
170. F.Linkert, S.Laschat, S.Kotila, T.Fox. *Tetrahedron*, **52**, 955 (1996)
171. M.Anniyappan, D.Muralidharan, P.T.Perumal. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3653 (2003)
172. J.S.Yadav, B.V.Subba Reddy, G.Kondaji, S.Sowjanya, K.Nagaiah. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **258**, 361 (2006)
173. М.М.Томашевская, О.А.Томашенко, А.А.Томашевский, В.В.Соколов, А.А.Потехин. *Журн. орг. химии*, **43**, 75 (2007)
174. M.S.Spaller, W.T.Thielemann, P.E.Brennan, P.A.Bartlett. *J. Comb. Chem.*, **4**, 516 (2002)
175. J.Muhuhli, M.R.Spaller. *J. Org. Chem.*, **71**, 5515 (2006)
176. N.Magomedov. *Org. Lett.*, **5**, 2509 (2003)
177. J.Zhou, N.Magomedov. *J. Org. Chem.*, **72**, 3808 (2007)
178. J.Wölfling, É.Frank, G.Schneider, L.F.Tietze. *Eur. J. Org. Chem.*, 3013 (1999)
179. H.Twin, R.A.Batey. *Org. Lett.*, **6**, 4913 (2004)
180. Н.С.Козлов, В.Д.Пак, З.З.Нугуманов. *Химия гетероцикл. соединений*, 194 (1970)
181. Н.С.Козлов, К.Н.Гусак. *Докл. АН СССР*, **314**, 1419 (1990)
182. Н.Г.Козлов, Л.А.Попова, Л.С.Якубович. *Журн. орг. химии*, **36**, 1716 (2000)
183. D.L.Boger, W.L.Corbett, T.T.Curran, A.M.Kasper. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1713 (1991)
184. I.A.Motorina, D.S.Grierson. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7215 (1999)
185. M.Bushwell, I.Fleming. *Chem. Commun.*, 202 (2003)
186. V.T.Kamble, V.R.Ekhe, N.S.Soshi, A.V.Biradar. *Synlett*, 1379 (2007)
187. Z.Zhou, F.Xu, X.Han, J.Zhou, Q.Shen. *Eur. J. Org. Chem.*, 5265 (2007)
188. V.V.Kouznetsov, A.R.R.Bohórquez, E.E.Stashenko. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 8855 (2007)
189. F.Hassine, S.Gmouh, M.Pucheault, M.Vaultier. *Monatsh. Chem.*, **138**, 1167 (2007)

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINES BY THE POVAROV REACTION. NEW POTENTIAL OF A CLASSICAL REACTION

V.A.Glushkov, A.G.Tolstikov

*Institute of Technical Chemistry, Urals Branch of the Russian Academy of Sciences
3, Ul. Akad. Koroleva, 614990 Perm, Russian Federation, Fax +7(342)237–8262*

The reactions of aromatic Schiff bases with alkenes affording substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines are reviewed. The mechanism of reaction, synthetic potential, and the influence of catalysts and solvents on the stereochemistry of products are discussed.

Bibliography — 189 references.

Received 31st August 2007