

# МУЛЬТИКОМПОНЕНТНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ЭТИЛТРИФТОРАЦЕТОАЦЕТАТА С АЦЕТАЛЬДЕГИДОМ И 1,3-ДИАМИНАМИ В ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАННЫЕ ПИРИДИНЫ

© 2024 г. С. О. Куш, М. В. Горяева\*, Е. А. Сурнина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН,  
Россия, 620108 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20

\* e-mail: pmv@ios.uran.ru; marinavgoryaeva@gmail.com

Поступила в редакцию 04.08.2022 г.

После доработки 15.08.2022 г.

Принята к публикации 17.08.2022 г.

Разработан четырехкомпонентный метод синтеза *цис*- и *транс*-диастереомерных частично гидрированных пиридо[1,2-*a*]пиримидинов и пиридо[2,1-*b*]хиназолинов на основе циклизации этилтрифторацетоацетата с 2 молекулами ацетальдегида и 1,3-диаминопропаном или 2-аминометиланилином. В качестве побочного продукта реакции с 1,3-диаминопропаном выделена цвиттер-ионная соль тетрагидропиримидина, а с 2-аминометиланилином — 7-гидрокси-7-(трифторметил)-5,5а,6,7,8,11-гексагидро-9*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он, который формируется при участии одной молекулы альдегида. Диастереомерное строение синтезированных гетероциклов установлено методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$  и рентгеноструктурного анализа. Предложен механизм образования новых гетероаннелированных пиридинов.

**Ключевые слова:** этилтрифторацетоацетат, ацетальдегид, 1,3-диамины, пиридо[1,2-*a*]пиримидины, пиридо[2,1-*b*]хиназолины, мультикомпонентная циклизация

DOI: 10.31857/S0514749224010118, EDN: EMQGGT

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время самым современным, удобным и экологичным методом синтеза новых соединений являются многокомпонентные реакции, которые позволяют получать сложные молекулы в одну стадию из доступных исходных реагентов в мягких условиях [1, 2]. Трифторацетоуксусный эфир широко используется в качестве исходного субстрата в мультикомпонентных взаимодействиях для получения разнообразных гетероциклов [3–8]. Самыми известными превращениями на основе трифторацетоуксусного эфира являются реакции Биджинелли [9] и Ганча [10], в которых при циклизации с аминами и альдегидами формируется пиримидиновый и пиридиновый остов,

соответственно. В этих реакциях трифторацетоуксусный эфир вступает во взаимодействие с альдегидами по активированной метиленовой группе, а с аминами — по трифторацетильному заместителю.

Нами разрабатывается мультикомпонентный подход, основанный на циклизации трифторацетоуксусного эфира и его полифторированных аналогов с метил(цикло)кетонами и динуклеофильными реагентами, в котором задействован дикарбонильный реакционный сайт для формирования различных карбо- и гетероциклических молекул [11]. Такое направление взаимодействий становится возможным только для соединений, в которых карбонильная группа активирована электроноакцепторным фторированным заме-

стителем. Недавно обнаружено, что замена метилкетонов на метиленсодержащие альдегиды в циклизации с полифторалкил-3-оксоэфирами и этилендиамином позволяет получать замещенные имидазо[1,2-*a*]пиридины [12], что обеспечивается вариативностью реакции формирования ключевого пиридинового цикла с участием дикарбонильного или метиленкарбонильного фрагмента. При этом по дикарбонильному участку реализуются трехкомпонентные превращения, а альтернативная циклизация по метиленкарбонильному остатку идет по четырехкомпонентному пути, поскольку циклообразованию предшествует альдольная конденсация альдегидов в  $\alpha,\beta$ -непредельные производные, которые затем взаимодействуют по реакции Михаэля с активированной метиленовой группой 3-оксоэфира, а формирование пиридинового цикла осуществляется по этоксикарбонильному или полифторацетильному заместителю. Маршрут циклизации зависит, в основном, от строения фторированного заместителя оксоэфирного реагента.

Целью настоящей работы являлось исследование возможности применения мультикомпонентной циклизации трифторацетоуксусного эфира **1** с ацетальдегидом **2** и 1,3-диаминами **3a,b** для синтеза новых фторсодержащих гетероаннелированных пиридинов, при этом для получения пиридо[1,2-*a*]-пиримидинов использован 1,3-диаминопропан **3a**, а для пиридо[2,1-*b*]хиназолинов — 2-аминометиланилин **3b**.

Отметим перспективность синтеза новых пиримидо- и хиназолинаннелированных пиридинов как потенциальных биологически активных веществ, так как на основе производных пиридо[1,2-*a*]пиримидинов созданы лекарственные препараты [13–16], а пиридо[2,1-*b*]хиназолиновый каркас входит в структуру природных алкалоидов [17, 18]. Нельзя не подчеркнуть в этой связи важность синтеза фторсодержащих аналогов, поскольку присутствие электроотрицательного атома фтора придает им уникальные физико-химические и биологические свойства [19].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения реакций этилтрифторацетоацетата **1** с ацетальдегидом **2** и 1,3-диаминами **3a,b**

нами выбраны условия: 1,4-диоксан, комнатная температура. Ранее эти условия оказались оптимальными для аналогичных превращений с этилендиамином и позволили получить *транс*-изомер гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-она в результате трехкомпонентной циклизации по дикарбонильному участку оксоэфира **1** и этоксикарбонилзамещенный октагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин — продукт четырехкомпонентного превращения с участием метилентрифторацетильного фрагмента эфира **1** [12].

Нами найдено, что эфир **1** реагирует с уксусным альдегидом **2**, взятым в двойном избытке, и 1,3-диаминопропаном **3a** в 1,4-диоксане при комнатной температуре с формированием продукта четырехкомпонентного взаимодействия по метиленэтоксикарбонильному фрагменту гексагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-она **4**, содержащего гидрокситрифторэтильную группу, в виде смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров (схема 1), в которой преобладает *транс*-диастереомер **4<sup>транс</sup>**. Кроме того, в небольшом количестве из реакционной массы была выделена внутренняя соль тетрагидропиримидина **5**, содержащая открытоцепной кислотный фрагмент.

Продукты удалось разделить вследствие их различной растворимости. Так, соль **5** была практически нерастворима в органических средах и выпадала в осадок, а соединение **4<sup>цис</sup>** имело более низкую растворимость по сравнению с изомером **4<sup>транс</sup>** и легко кристаллизовалось при упаривании реакционной массы.

Исследование реакционной массы методом ГХ-МС не выявило присутствие в ней продукта трехкомпонентной циклизации по дикарбонильному фрагменту эфира **1**, ожидаемого по аналогии с превращениями с этилендиамином [12]. Проведение синтеза с 1 эквивалентом ацетальдегида **2** привело к образованию тех же соединений **4** и **5**, но с меньшими выходами, поскольку, по данным ГХ-МС, исходные реагенты **1** и **3** частично оставались непрореагировавшими.

Далее в реакцию эфира **1** с двукратным избытком уксусного альдегида **2** ввели 2-аминометиланилин **3b** в качестве динуклеофильного реагента (схема 2). Оказалось, что эта циклизация проходит

менее селективно с формированием смеси продуктов, из которой удалось выделить 2 изомера тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-она **6**<sup>транс</sup> и **6**<sup>цис</sup>, содержащих фторспиртовый заместитель, с небольшим преобладанием *цис*-изомера. Помимо этого, получен продукт трехкомпонентной циклизации по дикарбонильному фрагменту эфира **1** — гексагидро-9*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он **7**. Разделение продуктов реакции было также основано на их различной растворимости (см. экспериментальную часть).

Строение синтезированных соединений **4–7** установлено на основании совокупных данных ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа (РСА).

Родственные гетероциклы **4** и **6** содержат при пиридоновом цикле 2 асимметрических центра

C<sup>7</sup> и C<sup>8</sup>, поэтому они могут формироваться в виде 4 диастереомерных форм. Однако в каждом случае в исследуемых реакциях образуется по 2 диастереомера. Анализ их спектров ЯМР <sup>1</sup>H показал различие в сдвигах и константах спин-спинового взаимодействия (КССВ) диастереотопных протонов H<sup>9</sup> и H<sup>6</sup> для *цис*- и *транс*-диастереомеров **4** и **6**, соответственно (таблица). Значения неэквивалентности диастереотопных протонов  $\Delta_{AB} = \delta_A - \delta_B$  для гетероциклов **4** и **6**, имеющих *цис*-конфигурацию, лежат в интервале  $\Delta_{AB} = 0.08–0.14$  м.д., тогда как для соединений **4**<sup>транс</sup> и **6**<sup>транс</sup> эти значения имеют бóльшие величины:  $\Delta_{AB} = 0.42–0.55$  м.д. Геминальные КССВ *цис*-изомеров **4**, **6** имеют величину  $^2J = 16.3–17.6$  Гц, а *транс*-изомеров **4**<sup>транс</sup> и **6**<sup>транс</sup> —  $^2J = 15.2–15.8$  Гц. Аналогичные значения неэквивалентности диастереотопных протонов и КССВ ранее нами были выявлены для *транс/цис*-диасте-

Схема 1

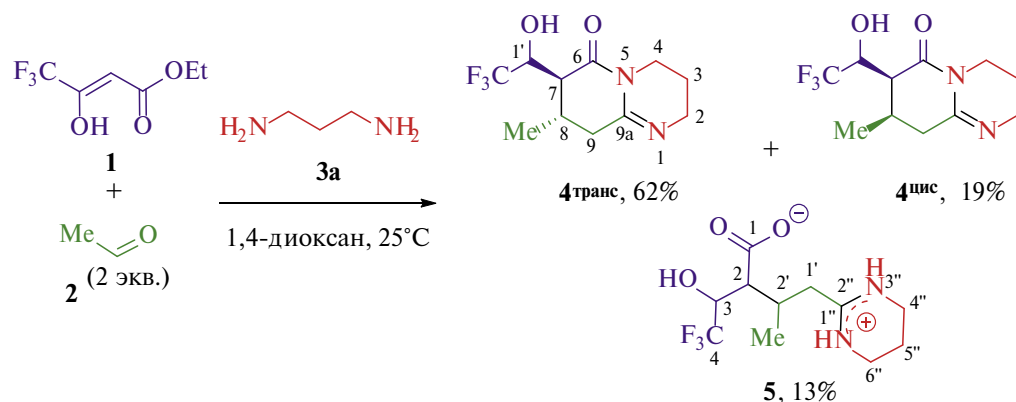
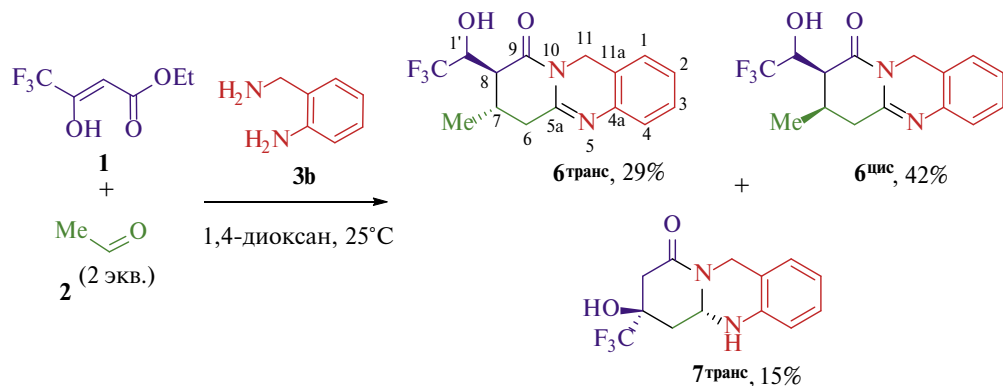


Схема 2



реомеров подобных октагидропиридо[1,2-*a*]пиридинов и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолинов [11].

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается также значительная разница в КССВ между винциальными протонами  $\text{H}^{\text{eq}}$  и  $\text{H}^{\text{ax}}$  *транс*-изомеров ( $^3J = 4.8\text{--}5.1$  Гц) **4**<sub>транс</sub>, **6**<sub>транс</sub> и протонами  $\text{H}^{\text{ax}}$  и  $\text{H}^{\text{ax}}$  при тех же атомах углерода *цис*-изомеров ( $^3J = 10.0\text{--}10.6$  Гц) **4**<sub>цис</sub>, **6**<sub>цис</sub> (рис. 1). Отметим, что существенных различий в константах для других пар протонов не обнаружено. Экваториальные и псевдоэкваториальные протоны пиридиновых циклов обоих диастереомеров **4**, **6** идентифицированы по константе  $^4J = 3.3\text{--}3.8$  Гц, которая характерна для W-расположенных протонов (рис. 1). Аналогичные особенности ранее нами зафиксированы при установлении диастереомерного строения тетрагидро- и гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридинов, которые были подтверждены 2D  $^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$  NOESY экспериментами [12].

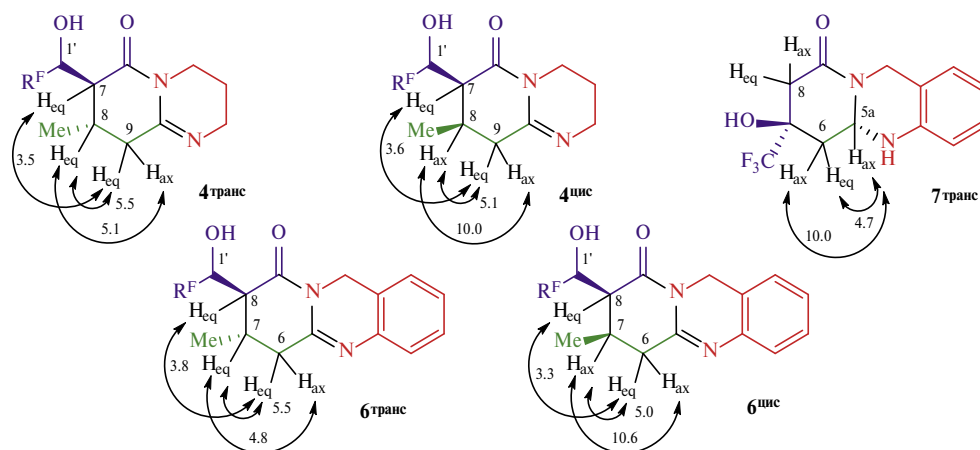
Найдены различия в химических сдвигах дублетных сигналов трифторметильной группы в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  диастереомеров соединений

**4** и **6**. Так, для соединений **4**<sub>цис</sub> и **6**<sub>цис</sub> химические сдвиги находятся в интервале  $\delta$  87.07–87.29 м.д., тогда как для соединений **4**<sub>транс</sub> и **6**<sub>транс</sub> соответствующие значения наблюдаются в более слабом поле  $\delta$  87.86–87.91 м.д. (таблица). Дублетная природа сигналов трифторметильной группы обусловлена спин-спиновым взаимодействием атомов фтора с соседним протоном  $\text{H}^1$  с константой  $^2J = 8.3\text{--}8.7$  Гц.

Правильность нашего определения диастереомерного строения подтверждена данными РСА тетрагидропиридо[1,2-*a*]пиридинов **4**<sub>транс</sub> и **4**<sub>цис</sub> (рис. 2, 3). Установлено, что гидроксифторэтильный и метильный заместители в диастереомере **4**<sub>транс</sub> занимают псевдоаксиальное положение и находятся в *транс*-конфигурации по отношению друг к другу (рис. 2), тогда как в изомере **4**<sub>цис</sub> гидроксифторэтильный заместитель занимает псевдоаксиальное положение, а метильный — псевдоэкваториальное, по отношению друг к другу эти заместители находятся в *цис*-положении (рис. 3). Кристаллическая упаковка молекул соединений **4**<sub>транс</sub> и **4**<sub>цис</sub>

**Таблица.** Основные отличия *цис*- и *транс*-изомеров соединений **4** и **6** по данным ЯМР спектроскопии

| Соединение                | $\delta_{\text{H}^{\text{A}}}$ , м.д. | $\delta_{\text{H}^{\text{B}}}$ , м.д. | $\Delta \frac{9(6)}{\text{AB}}$ , м.д. | $J$ , Гц | $\delta_{\text{CF}_3}$ , м.д. |
|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|----------|-------------------------------|
| <b>4</b> <sub>транс</sub> | 2.79                                  | 2.24                                  | 0.55                                   | 15.2     | 87.91                         |
| <b>4</b> <sub>цис</sub>   | 2.54                                  | 2.46                                  | 0.08                                   | 16.3     | 87.29                         |
| <b>6</b> <sub>транс</sub> | 2.96                                  | 2.54                                  | 0.42                                   | 15.8     | 87.86                         |
| <b>6</b> <sub>цис</sub>   | 2.81                                  | 2.67                                  | 0.14                                   | 17.6     | 87.07                         |

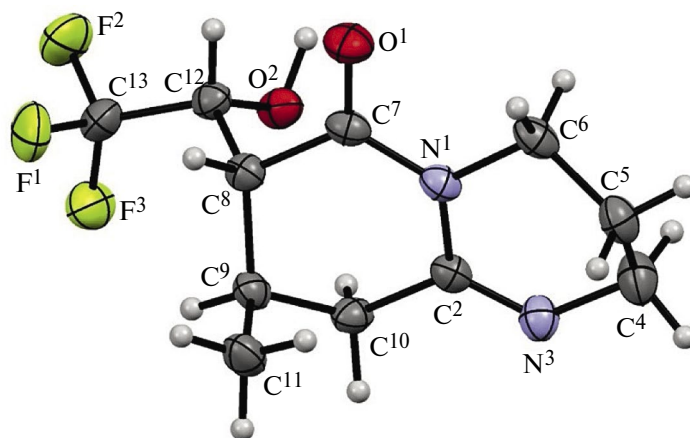


**Рис. 1.** КССВ диастереотопных протонов в гетероциклах **4**, **6**, **7**

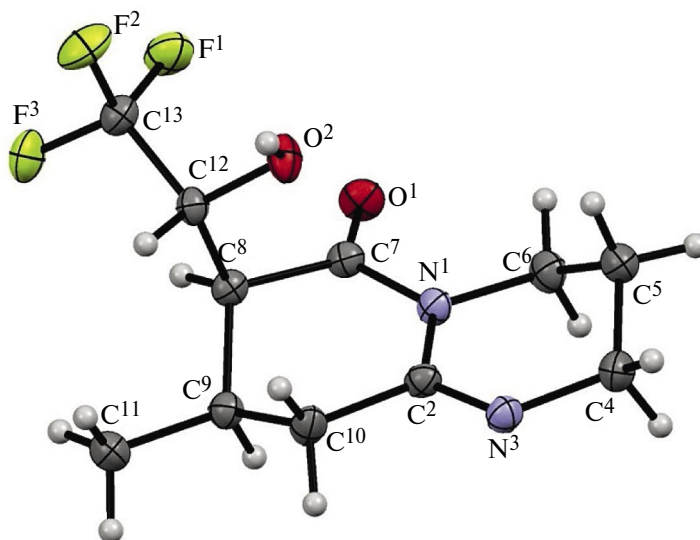
сформирована за счет межмолекулярной водородной связи  $N^3 \dots H^2 - O^2$ , длина которой составляет 1.686 и 1.783 Å соответственно.

Гексагидро-9*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он **7<sub>транс</sub>** также содержит 2 центра асимметрии  $C^{5a}$  и  $C^7$ . Установить его диастереомерное строение нам удалось на основании анализа КССВ, поскольку вицинальные протоны  $H^{5a}$  и  $H^{6B}$  имеют константу  $^3J = 10.0$  Гц, свойственную для *транс*-изомера, в котором оба протона занимают аксиальное положение (рис. 1).

Отличительной особенностью соли **5** является ее хорошая растворимость в воде и плохая растворимость в органических средах. В ИК спектре соли **5** присутствуют характеристические полосы поглощения аминогрупп в области  $\nu$  3185–3099  $\text{см}^{-1}$ , интенсивная широкая полоса  $NH^+$  и  $OH$  при  $\nu$  2769  $\text{см}^{-1}$ , а также карбоксилатного фрагмента при  $\nu$  1655  $\text{см}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^1H$  имеется полный набор сигналов, за исключением сигналов протонов  $NH$  и  $OH$  групп, участвующих в дейтерообмене с растворителем  $D_2O$ . В спектре ЯМР  $^{19}F$  наблюдается дублетный сигнал трифтометильной группы



**Рис. 2.** Общий вид молекулы соединения **4<sub>транс</sub>** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью



**Рис. 3.** Общий вид молекулы соединения **4<sub>цис</sub>** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью

при  $\delta$  84.78 м.д. ( $J = 6.5$  Гц), что указывает на ее соседство с  $sp^3$ -гибридизованным атомом углерода. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  содержит сигнал карбоксилатного атома углерода  $\text{C}^1$  при  $\delta$  179.7 м.д. [20].

Дополнительно строение соли **5** подтверждено данными РСА (рис. 4), при этом установлено, что в пиримидиновом цикле положительный заряд делокализован между атомами азота по связи  $\text{N}^1-\text{C}^5-\text{N}^2$ , а отрицательный заряд — между атомами кислорода по связи  $\text{O}^1-\text{C}^1-\text{O}^2$ . Кристаллическая упаковка сформирована за счет 3 межмолекулярных водородных связей  $\text{O}^1\cdots\text{H}^3-\text{O}^3$  (1.655 Å),  $\text{O}^2\cdots\text{H}^2-\text{N}^2$  (1.894 Å) и  $\text{O}^1\cdots\text{H}^1-\text{O}^1$  (1.786 Å).

Полагаем, что формирование продуктов **4**, **5** и **6** осуществляется по четырехкомпонентному пути *A* (схема 3) через стадию самоконденсации 2 молекул ацетальдегида **2** в кротоновый альдегид **A1**, который далее вступает в реакцию Михаэля с метиленовым фрагментом эфира **1**. Полученный интермедиат **A2** реагирует с диамином **3**, формируя имин **A3**, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию в гетероциклический интермедиат **A4**. Последний в результате 1,5-гидридного переноса водорода образует полупродукт **A5**. Формирование спиртовой группы во всех образующихся по этому пути соединениях **4**, **5** и **6** можно объяснить реализацией внутримолекулярного переноса водорода донорной NH-группы на акцепторный карбонильный фрагмент. Ранее такой внутренний перенос водо-

рода был описан в литературе [21, 22], аналогичный перенос мы также наблюдали в изученных ранее превращениях этилендиамина [12]. Далее интермедиат **A5** подвергается внутримолекулярной циклизации за счет конденсации NH-группы гетероциклического фрагмента по этоксикарбонильному заместителю с формированием ключевого пиримидинового цикла, давая гетероциклы **4** и **6**. Предполагаемый механизм образования соединений **4–7** представлен на схеме 3.

Образование соединения **5** происходит, по-видимому, в результате основно-катализируемого гидролиза этоксикарбонильного заместителя интермедиата **A5** под действием выделяющейся в ходе реакции воды.

В ходе трёхкомпонентной реакции реализуется конкурентный процесс формирования пиридохиназолинона **7** (схема 3, *путь B*). В этом случае ацетальдегид **2** конденсируется с 2-аминометиланилином **3b**, образуя последовательно енамин **B1** и хинозалин **B2**, метильная группа которого присоединяется к трифторацетильному заместителю эфира **1**, давая интермедиат **B3**. Последний циклизуется с участием этоксикарбонильного заместителя и аминогруппы гетерокольца в соединение **7**. Аналогичный путь наблюдали при взаимодействии с этилендиамином [12], однако с 1,3-диаминопропаном **3a** реакция в таком направлении не идет, что зафиксировано при анализе реакционной массы методом ГХ-МС.

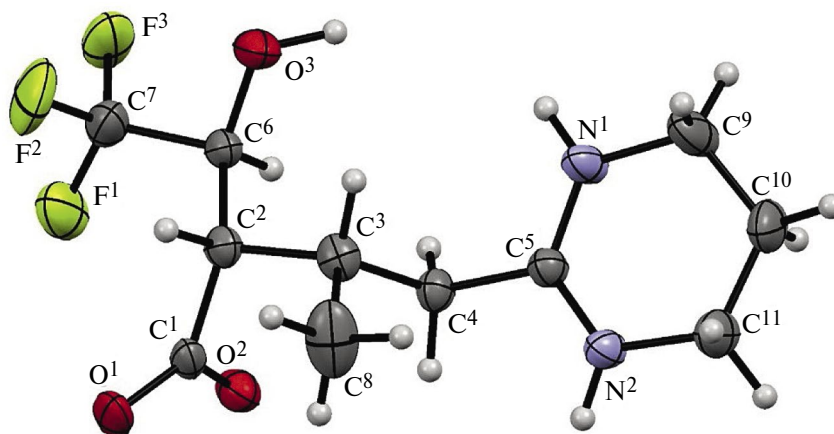


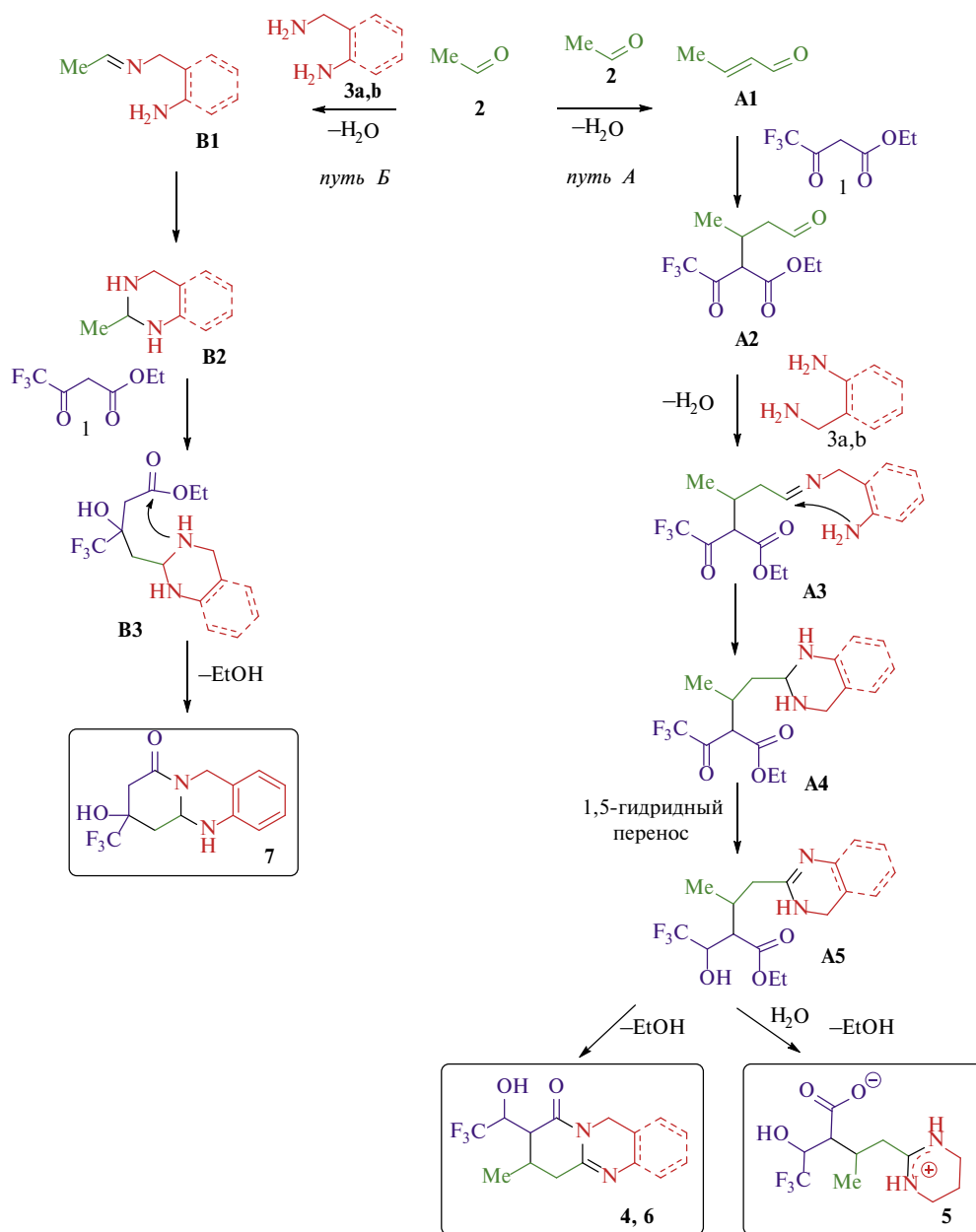
Рис. 4. Общий вид молекулы соединения **5** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью

Следует отметить также, что во всех реакциях с 2-аминометиланилином **3b** наблюдалось образование только линейных региоизомеров гетероциклов **4**, **6**, **7**. Отсутствие ангулярных изомеров можно объяснить большей реакционной способностью алкильной аминогруппы по сравнению с ароматической.

Различия в побочных продуктах, полученных в реакциях 1,3-диамина **3a,b** с эфиром **1** и аце-

тальдегидом **2**, очевидно, обусловлены химическими свойствами соединений **3a,b**. Так, 1,3-диаминпропан **3a**, более основный за счет присутствия 2 алифатических аминогрупп, катализировал гидролиз сложноэфирного фрагмента, тем самым способствуя формированию соли **5**, тогда как 2-аминометиланилин **3b**, имеющий более жесткий конформационный осто, приводил к образованию циклического интермедиата **B2**, благодаря

Схема 3





чему стало возможным получение пиридохина-золинона **7**.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления измеряли в открытых капиллярах на аппарате для определения точки плавления Stuart SMP3 (Великобритания). ИК-спектры записывали в диапазоне 400–4000 см<sup>-1</sup> для твердых образцов на ИК-Фурье-спектрометре Perkin-Elmer Spectrum Two (США) с алмазной приставкой НПВО. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F и <sup>13</sup>C соединений **4**<sup>цис</sup>, **4**<sup>транс</sup>, **5**, **6**<sup>транс</sup> и **7**<sup>транс</sup> были зарегистрированы на спектрометре AVANCE 500 (Германия), а соединения **6**<sup>цис</sup> — на спектрометре Bruker DRX-400 (Германия) с использованием внутренних стандартов Me<sub>4</sub>Si (<sup>1</sup>H) и C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> (<sup>19</sup>F). Химические сдвиги <sup>13</sup>C калибровали с использованием сигнала растворителя ДМСО-*d*<sub>6</sub> (δ<sub>с</sub> 39.5 м.д.). Спектры ЯМР соединений **4**, **6**, **7** записывали в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub>, а соли **5** — в растворе D<sub>2</sub>O. Элементный анализ выполнен с помощью элементного анализатора Perkin-Elmer PE-2400 Series II (США). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы для положительно заряженных ионов на масс-спектрометре Bruker maXis impact HD (Германия) в режиме ионизации электрораспылением для растворов в MeCN или MeOH. Хромато-масс-спектры реакционных масс выполняли на газовом хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS QP2020 (ESI) (Япония). Этил-4,4,4-трифторацетоацетат (**1**), уксусный альдегид (**2**), 1,3-диаминопропан (**3a**), 2-аминометиланилин (**3b**) — коммерчески доступные реагенты (Alfa Aesar, Acros Organics и Sigma-Aldrich).

Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений **4**<sup>транс</sup>, **4**<sup>цис</sup> и **5** выполнено на дифрактометре "Xcalibur 3" при 295(2) К (облучение MoKα, графитовый монохроматор, CCD детектор). Кристаллическая структура решена прямыми методами и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном полноматричном приближении для всех неводородных атомов по программе SHELXL-97 [23, 24]. Координаты водорода определены экспериментально и уточнены в изотропном приближении.

Монокристаллы соединения **4**<sup>транс</sup> получали кристаллизацией из ацетонитрила, C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,

M = 264.25, монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2<sub>1</sub>/n, *a* = 10.2180(12) Å; *b* = 7.4924(7) Å; *c* = 16.8623(18) Å; α = 90°, β = 104.927(12)°, γ = 90°, *V* = 1247.4(2) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, *d*<sub>выч</sub> = 1.407 г/см<sup>3</sup>, μ(MoKα) = 0.127 см<sup>-1</sup>, *F*(000) = 552.0. Общее число отражений 8544, число независимых отражений 3369 (*R*<sub>int</sub> = 0.0514), число отражений с *I* ≥ 2σ(*I*) 1487, *R*<sub>1</sub> = 0.0652, *wR*<sub>2</sub> = 0.1723 и GOOF = 1.024.

Монокристаллы соединения **4**<sup>цис</sup> получали кристаллизацией из ацетонитрила, C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 264.25, монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2<sub>1</sub>/n, *a* = 7.0474(5) Å; *b* = 8.4149(7) Å; *c* = 20.1243(19) Å; α = 90°, β = 97.043(8)°, γ = 90°, *V* = 1184.43(17) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, *d*<sub>выч</sub> = 1.482 г/см<sup>3</sup>, μ(MoKα) = 0.133 см<sup>-1</sup>, *F*(000) = 552.0. Общее число отражений 7646, число независимых отражений 3296 (*R*<sub>int</sub> = 0.0411), число отражений с *I* ≥ 2σ(*I*) 1793, *R*<sub>1</sub> = 0.0535, *wR*<sub>2</sub> = 0.1321 и GOOF = 0.994.

Монокристаллы соединения **5** получали кристаллизацией из воды, C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M = 282.26, монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2<sub>1</sub>/c, *a* = 9.0730(11) Å; *b* = 12.4735(11) Å; *c* = 12.1413(14) Å; α = 90°, β = 104.059(12)(8)°, γ = 90°, *V* = 1332.9(3) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, *d*<sub>выч</sub> = 1.407 г/см<sup>3</sup>, μ(MoKα) = 0.129 см<sup>-1</sup>, *F*(000) = 592.0. Общее число отражений 10309, число независимых отражений 3602 (*R*<sub>int</sub> = 0.0487), число отражений с *I* ≥ 2σ(*I*) 1754, *R*<sub>1</sub> = 0.0589, *wR*<sub>2</sub> = 0.1276 и GOOF = 1.024.

Полные кристаллографические данные соединений **4**<sup>транс</sup> (CCDC 2194819), **4**<sup>цис</sup> (CCDC 2194820) и **5** (CCDC 2194821) депонированы в Кембриджском банке структурных данных и доступны по адресу: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>.

**Продукты 4–7. Общая методика.** В вials объемом 30 мл с герметичной винтовой крышкой загружали смесь 0.92 г (5 ммоль) этил-4,4,4-трифторацетоацетата (**1**) и 0.35 мл (10 ммоль) ацетальдегида (**2**) в 2 мл 1,4-диоксана. В отдельную колбу загружали 2 мл 1,4-диоксана и соответствующий амин **3** (0.37 г (5 ммоль) 1,3-диаминопропана (**3a**) или 0.61 г (5 ммоль) 2-аминометиланилина (**3b**)). Далее обе смеси помещали для охлаждения в баню со льдом на 10–15 мин и затем объединяли. Реакционную массу перемешивали при комнатной



температуре в течение 1–3 дней. Протекание реакции контролировали методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ .

В случае реакции с 1,3-диаминопропаном **3a** в реакционной массе выпадал осадок, который отфильтровывали, промывали горячим этанолом, получали соль **5**. Затем фильтраты объединяли, упаривали, образовавшуюся твердую массу несколько раз промывали горячим ацетонитрилом, отфильтровывали, получали продукт **4<sup>шс</sup>**. Далее из фильтрата ацетонитрила после охлаждения выпадал осадок, который отфильтровывали и повторно перекристаллизовывали из ацетонитрила, получали продукт **4<sup>транс</sup>**.

При использовании 2-аминометиланилина **3b** в реакционной массе выпадал осадок, который отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила, получали продукт **6<sup>шс</sup>**. Фильтраты объединяли, упаривали, образовавшуюся твердую массу промывали этанолом. Далее этанольный фильтрат упаривали, образовавшуюся твердую массу промывали диэтиловым эфиром, получали **6<sup>транс</sup>**. Остатки объединяли, очищали колоночной хроматографией (элюент этилацетат), получали продукт **7<sup>транс</sup>**.

**(7S\*,8S\*)-8-Метил-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-2,3,4,7,8,9-гексагидро-6H-пиридо[1,2-a]-пиримидин-6-он (4<sup>транс</sup>)**. Выход 0.819 г (62%), белый порошок, т.пл. 152–154°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2940–2872 (C–H), 2659–2530 (O–H), 1685 (C=O), 1631 (C=N), 1168–1090 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.99 д (3H, Me,  $J$  7.0 Гц), 1.67–1.80 м (2H,  $\text{H}^3$ ), 2.24 д.д (1H,  $\text{H}^{9\text{B}}$ ,  $J$  15.2, 5.5 Гц), 2.29–2.34 м (1H,  $\text{H}^8$ ), 2.53 т (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  3.5 Гц), 2.79 д.м (1H,  $\text{H}^{9\text{A}}$ ,  $J$  15.2 Гц), 3.30 т (2H,  $\text{H}^4$ ,  $J$  5.3 Гц, перекрывается  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3.52–3.64 м (2H,  $\text{H}^2$ ), 4.54–4.62 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 6.70 д (1H, OH,  $J$  6.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.0 (Me), 20.8 ( $\text{C}^3$ ), 23.9 ( $\text{C}^8$ ), 36.7 ( $\text{C}^9$ ), 39.6 ( $\text{C}^7$ , перекрывается ДМСО), 43.9 ( $\text{C}^4$ ), 48.9 ( $\text{C}^2$ ), 69.3 к ( $\text{C}^1$ ,  $J$  30.0 Гц), 125.5 к ( $\text{CF}_3$ ,  $J$  283.2 Гц), 148.9 ( $\text{C}^{9\text{A}}$ ), 169.0 ( $\text{C}^6$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м.д.: 87.91 д ( $\text{CF}_3$ ,  $J$  8.7 Гц). Масс-спектр: найдено  $m/z$  265.1158 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  265.1159. Найдено, %: C 49.92; H 5.45; N 10.60.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 50.00; H 5.72; N 10.60.

**(7S\*,8R\*)-8-Метил-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-2,3,4,7,8,9-гексагидро-6H-пиридо[1,2-a]-пиримидин-6-он (4<sup>шс</sup>)**. Выход 0.251 г (19%), бесцветный порошок, т.пл. 204–207°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2966–2858 (C–H), 2656–2573 (O–H), 1694 (C=O), 1642 (C=N), 1170–1098 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.95 д (3H, Me,  $J$  7.0 Гц), 1.68–1.73 м (2H,  $\text{H}^3$ ), 2.24–2.32 м (1H,  $\text{H}^8$ ), 2.46 д.д.т (1H,  $\text{H}^{9\text{B}}$ ,  $J$  16.3, 10.0, 1.6 Гц, перекрывается ДМСО), 2.53 д.д.д (1H,  $\text{H}^{9\text{A}}$ ,  $J$  16.3, 5.1, 0.8 Гц, перекрывается ДМСО), 2.83 т (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J$  3.6 Гц), 3.23–3.34 м (2H,  $\text{H}^4$ , перекрывается  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3.48–3.63 м (2H,  $\text{H}^2$ ), 4.24–4.31 м (1H,  $\text{H}^1$ ), 6.51 д (1H, OH,  $J$  6.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.8 (Me), 20.8 ( $\text{C}^3$ ), 26.9 ( $\text{C}^8$ ), 36.5 ( $\text{C}^9$ ), 39.2 ( $\text{C}^7$ , перекрывается ДМСО), 43.9 ( $\text{C}^4$ ), 47.0 ( $\text{C}^2$ ), 66.4 к ( $\text{C}^1$ ,  $J$  30.4 Гц), 125.3 к ( $\text{CF}_3$ ,  $J$  283.6 Гц), 149.5 ( $\text{C}^{9\text{A}}$ ), 168.1 ( $\text{C}^6$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м.д.: 87.29 д ( $\text{CF}_3$ ,  $J$  8.4 Гц). Масс-спектр: найдено  $m/z$  265.1158 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  265.1159. Найдено, %: C 49.91; H 5.54; N 10.54.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 50.00; H 5.72; N 10.60.

**4,4,4-Трифтор-3-гидрокси-2-(1-(3,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-илум-2-ил)пропан-2-ил)бутанат (5)**. Выход 0.185 г (13%), бесцветный порошок, т.пл. 220°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3185, 3099 (N–H), 3014–2882 (C–H), 2769 (O–H), 1655 (C=O), 1568 (C=N), 1161–1086 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.05 д (3H, Me,  $J$  6.6 Гц), 1.94–1.99 м (2H,  $\text{H}^{3''}$ ), 2.34–2.45 м (2H,  $\text{H}^{1''\text{B}}$ ,  $\text{H}^2$ ), 2.63 д.д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J$  11.0, 3.9 Гц), 2.70 д.д (1H,  $\text{H}^{1''\text{A}}$ ,  $J$  12.7, 2.7 Гц), 3.41 уш.т (4H,  $\text{H}^{4''}$ ,  $\text{H}^{6''}$ ), 4.26–4.32 м (1H,  $\text{H}^3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.5 (Me), 20.2 ( $\text{C}^{5''}$ ), 32.5 ( $\text{C}^2$ ), 37.7 ( $\text{C}^1$ ), 41.3 ( $\text{C}^{4''}$ ,  $\text{C}^{6''}$ ), 55.2 ( $\text{C}^2$ ), 71.6 к ( $\text{C}^3$ ,  $J$  29.7 Гц), 128.0 к ( $\text{CF}_3$ ,  $J$  282.7 Гц), 165.8 ( $\text{C}^{2''}$ ), 179.7 ( $\text{C}^1$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м.д.: 84.78 д ( $\text{CF}_3$ ,  $J$  6.5 Гц). Масс-спектр: найдено  $m/z$  283.1272 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $m/z$  283.1264. Найдено, %: C 46.36; H 5.90; N 9.81.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 46.81; H 6.07; N 9.92.

**(8S\*,7S\*)-7-Метил-8-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-6,7,8,11-тетрагидро-9H-пиридо[2,1-b]-хиназолин-9-он (6<sup>транс</sup>)**. Выход 0.453 г (29%), бежевый порошок, т.пл. 157–159°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3079–2968 (C–H), 2744 (O–H), 1681 (C=O), 1616 (C=N), 1602, 1581 (C=C), 1171–1106 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.05 д (3H, Me,  $J$  7.0 Гц), 2.40–2.47 м (1H,  $\text{H}^7$ ), 2.54 д.д (1H,  $\text{H}^{6\text{B}}$ ,  $J$  15.7, 5.5 Гц, перекрывается

ется ДМСО), 2.70 т (1H, H<sup>8</sup>,  $J$  3.7 Гц), 2.96 д.д (1H, H<sup>6A</sup>,  $J$  15.7, 4.8 Гц), 4.58–4.65 м (1H, H<sup>1'</sup>), 4.80 м (2H, H<sup>11</sup>, АВ-система,  $\Delta_{AB}$  0.03,  $J$  17.6 Гц), 6.78 д (1H, OH,  $J$  6.8 Гц), 7.10–7.15 м (2H, H<sub>аром</sub>), 7.19–7.25 м (2H, H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 20.0 (Me), 23.6 (C<sup>7</sup>), 36.1 (C<sup>6</sup>), 42.0 (C<sup>8</sup>), 49.1 (C<sup>11</sup>), 69.1 к (C<sup>1'</sup>,  $J$  30.3), 122.7 (C<sup>11a</sup>), 124.7 (C<sub>аром</sub>), 125.4 к (CF<sub>3</sub>,  $J$  285.3 Гц), 126.1 (C<sub>аром</sub>), 126.2 (C<sub>аром</sub>), 128.2 (C<sub>аром</sub>), 139.3 (C<sup>4a</sup>), 150.9 (C<sup>5a</sup>), 169.2 (C<sup>9</sup>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: 87.86 д (CF<sub>3</sub>,  $J$  8.3 Гц). Масс-спектр: найдено  $m/z$  313.1163 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  313.1158. Найдено, %: C 57.52; H 4.83; N 8.95. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 57.69; H 4.84; N 8.97.

**(8S\*,7R\*)-7-Метил-8-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-6,7,8,11-тетрагидро-9H-пиридо[2,1-*b*]-хиназолин-9-он (6<sup>шс</sup>).** Выход 0.656 г (42%), светло-желтый порошок, т.пл. 212–213°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3079–2969 (C–H), 2753, 2699 (O–H), 1699 (C=O), 1614 (C=N), 1599, 1579 (C=C), 1170–1075 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.03 д (3H, Me,  $J$  6.9 Гц), 2.39–2.46 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.67 д.д (1H, H<sup>6B</sup>,  $J$  17.6, 10.6 Гц), 2.81 д.д (1H, H<sup>6A</sup>,  $J$  17.6, 5.0 Гц), 2.94 т (1H, H<sup>8</sup>,  $J$  3.3 Гц), 4.32–4.36 м (1H, H<sup>1'</sup>), 4.60 д (1H, H<sup>11B</sup>,  $J$  16.5 Гц), 4.97 д (1H, H<sup>11a</sup>,  $J$  16.5 Гц), 6.66 д (1H, OH,  $J$  6.9 Гц), 7.05–7.13 м (2H, H<sub>аром</sub>), 7.17–7.23 м (2H, H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 15.8 (Me), 26.3 (C<sup>7</sup>), 35.7 (C<sup>6</sup>), 41.6 (C<sup>8</sup>), 47.2 (C<sup>11</sup>), 65.6 (к, C<sup>1'</sup>,  $J$  30.4 Гц), 122.6 (C<sup>11a</sup>), 124.3 (C<sub>аром</sub>), 125.2 к (CF<sub>3</sub>,  $J$  283.2 Гц), 125.8 (C<sub>аром</sub>), 125.9 (C<sub>аром</sub>), 128.1 (C<sub>аром</sub>), 139.7 (C<sup>4a</sup>), 151.9 (C<sup>5a</sup>), 168.4 (C<sup>9</sup>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: 87.07 д (CF<sub>3</sub>,  $J$  7.9 Гц). Масс-спектр: найдено  $m/z$  313.1161 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  313.1158. Найдено, %: C 57.64; H 4.94; N 8.95. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 57.69; H 4.84; N 8.97.

**(7R\*,5aS\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)-5,5a,6,7,8,11-гексагидро-9H-пиридо[2,1-*b*]-хиназолин-9-он (7<sup>тране</sup>).** Выход 0.269 г (15%), белый порошок, т.пл. 213–215°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3322 (NH), 3106 (OH), 2982–2821 (C–H), 1625 (C=O), 1617, 1595 (C=C), 1190–1117 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.90 д.д (1H, H<sup>6B</sup>,  $J$  12.9, 10.0 Гц), 2.41–2.47 м (2H, H<sup>6A</sup>, H<sup>8B</sup>), 2.79 д (1H, H<sup>8A</sup>,  $J$  16.5 Гц), 4.19 д (1H, H<sup>11B</sup>,  $J$  17.4 Гц), 4.70 д.д (1H, H<sup>5a</sup>,  $J$  10.0, 4.7 Гц), 4.88 д (1H, H<sup>11B</sup>,  $J$  17.4 Гц), 6.29 с (1H, OH), 6.61 с (1H, NH), 6.65 д (1H, H<sub>аром</sub>,  $J$  7.9 Гц), 6.69 т.д (1H, H<sub>аром</sub>,  $J$  7.5, 0.9 Гц), 7.01 т.д (1H, H<sub>аром</sub>,  $J$  7.9, 0.9 Гц), 7.06 д (1H, H<sub>аром</sub>,  $J$  7.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.:

32.3 (C<sup>6</sup>), 37.5 (C<sup>8</sup>), 42.4 (C<sup>11</sup>), 62.2 (C<sup>5a</sup>), 69.8 к (C<sup>7</sup>,  $J$  29.1 Гц), 114.8 (C<sub>аром</sub>), 118.3 (C<sub>аром</sub>), 118.4 (C<sub>аром</sub>), 125.3 (к, CF<sub>3</sub>,  $J$  = 285.4), 126.8 (C<sub>аром</sub>), 127.0 (C<sub>аром</sub>), 143.0 (C<sup>4a</sup>), 164.9 (C<sup>9</sup>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F,  $\delta$ , м.д.: 79.91 с (CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  287.0999 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  287.1002. Найдено (%): C, 54.55; H, 4.58; N, 9.79. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): C, 54.39; H, 4.57; N, 9.76.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана возможность применения мультикомпонентных реакций трифторацетоуксусного эфира и уксусного альдегида с 1,3-диаминами для синтеза гидрированных пиридо[1,2-*a*]пиримидинов и пиридо[2,1-*b*]хиназолинов. Основными продуктами в этих превращениях являются *транс*- и *цис*-диастереомерные гетероциклы, формирующиеся при участии 2 молекул ацетальдегида и метилэнтоксикарбонильного остатка 3-оксоэфира. Кроме того, в реакции с 2-аминометиланилином получен гексагидро-9H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он, образующийся при участии 1 молекулы ацетальдегида и дикарбонильной части оксоэфирного реагента, так же как и в ранее исследованных реакциях циклизации с метилкетонами. Реакция с 1,3-диаминопропаном привела к внутренней соли тетрагидропиримидина, содержащей открытоцепной кислотный фрагмент.

Синтезированные гетероциклы планируется далее протестировать на наиболее значимые виды биологической активности, такие как противоопухолевая, противовирусная, антибактериальная и анальгетическая.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Аналитические исследования проводились с применением оборудования Центра коллективного использования «Спектроскопия и анализ органических соединений» при Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-13-00390).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кущ Светлана Олеговна, ORCID ID: 0000-0002-7518-8998

Горяева Марина Валерьевна, ORCID ID: 0000-0002-7853-688X

Сурнина Елена Александровна, ORCID ID: 0000-0003-2961-6450

Бургарт Янина Валерьевна, ORCID ID: 0000-0001-6061-2410

Салютин Виктор Иванович, ORCID ID: 0000-0003-1976-7861

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhu J., Bienayme H., *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH Weinheim, Germany, **2005**.
- Ganem. B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463–472. doi 10.1021/ar800214s
- Karnakar K., Ramesh K., Reddy K.H.V., Anil Kumar B.S.P., Nanubonula J.B., Nageswar Y.V.D. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 8978–8983. doi 10.1039/C5NJ01448D
- Gibadullina N.N., Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokicheva V.A. *Arkivoc* **2017**, 222–235. doi 10.24820/ark.5550190.p010.003
- Zhou L., Yuan F., Zhou Y., Duan W., Zhang M., Deng H., Song L. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3761–3769. doi 10.1016/j.tet.2018.05.059
- Bhatt J.D., Patel T.S., Chudasama C.J., Patel K.D. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 3632–3640. doi 10.1002/slct.201702285
- Dayakar C., Raju B.C., *ChemistrySelect*, **2018**, *3*, 9388–9392. doi 10.1002/slct.201801430
- Du X.-X., Zi Q.-X., Wu Y.-M., Jin Y., Lin J., Yan S.-J. *Green Chem.* **2019**, *21*, 1505–1516. doi 10.1039/C8GC03698E
- Бургарт Я.В., Кузюева О.Г., Прядеина М.В., Каппе С.О., Салютин В.И. *ЖОрХ*, **2001**, *37*, 915–926. [Burgart Ya.V., Kuzueva O.G., Pryadeina M.V., Kappe C.O., Saloutin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 869–880.] doi 10.1023/A:1012473901354
- Shashi R., Prasad N.L., Begum N.S. *J. Struct. Chem.* **2020**, *61*, 938–947. doi 10.1134/s0022476620060141.
- Goryaeva M.V., Kushch S.O., Khudina O.G., Burgart Ya.V., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Volobueva A.S., Slita A.V., Esaulkova I.L., Misiurina M.A., Zarubaev V.V., Saloutin V.I. *J. Fluor. Chem.* **2021**, *241*, 109686. doi 10.1016/j.jfluchem.2020.109686
- Kushch S.O., Goryaeva M.V., Burgart Ya.V., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Saloutin V.I. *Asian J. Org. Chem.*, **2022**, *11*, e202100709. doi 10.1002/ajoc.202100709
- Smith R.L., Barrett R. J., Sanders-Bush E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *275*, 1050–1057.
- Meltzer H.Y., Simonovic M., Gudelsky G.A. *Eur. J. Pharmacol.* **1983**, *92*, 83–89. doi 10.1016/0014-2999(83)90111-5
- Awouters F., Vermeire J., Smeyers F., Vermote P., Van Beek R., Niemegeers C.J.E. *Drug. Dev. Res.* **1986**, *8*, 95–102. doi 10.1002/ddr.430080112
- Yanagihara Y., Kasai H., Kawashima T., Shida T. *Jpn. J. Pharmacol.* **1988**, *48*, 91–101. doi 10.1254/jjp.48.91
- Shakhidoyatov K.M., Elmuradov B. Z., *Chem. Nat. Compd.* **2014**, *50*, 781–800. doi 10.1007/s10600-014-1086-6
- Kshirsagar U.A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9336–9352. doi 10.1039/c5ob01379h
- Jeffries B., Wang Z., Graton J., Holland S.D., Brind T., Greenwood R.D.R., Le Questel J.Y., Scott J.S., Chiarparrin E., Linclau B. *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, 10602–10618. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b01222
- Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К., *Определение строения органических соединений*, пер. с англ. Б.Н. Тарасевича, Мир, Бином, Лаборатория знаний, Москва, **2006**. doi 10.1007/978-3-662-04201-4
- Hill R.K., Carlson R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2772–2773. doi 10.1021/ja01090a054
- Atkinson, R. S. *J. Chem. Soc. D.* **1969**, *13*, 735. doi 10.1039/c2969000735a
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Cryst. Phys.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930

# Multicomponent Cyclizations of Ethyl Trifluoroacetoacetate with Acetaldehyde and 1,3-Diamines to Heteroannulated Pyridines

S. O. Kushch, M. V. Goryaeva\*, E. A. Surnina, Ya. V. Burgart, and V. I. Saloutin

*Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,  
ul. S. Kovalevskoy 22/20, Ekaterinburg, 620108 Russia  
\*e-mail: pmv@ios.uran.ru; marinavgoryaeva@gmail.com*

Received August 4, 2022; revised August 15, 2022; accepted August 17, 2022

A four-component approach was developed for the synthesis of *cis*- and *trans*-diastereomeric partially hydrogenated pyrido[1,2-*a*]pyrimidines and pyrido[2,1-*b*]quinazolines based on the cyclization of ethyl trifluoroacetoacetate with two acetaldehyde molecules and 1,3-diaminopropane or 2-aminomethylaniline. The zwitterionic salt of tetrahydropyrimidine was isolated as a by-product from the reaction with 1,3-diaminopropane. And from the reaction with 2-aminomethylaniline 7-hydroxy-7-(trifluoromethyl)-5,5*a*,6,7,8,11-hexahydro-9*H*-pyrido[2,1-*b*]quinazolin-9-one was obtained as a result of the participation of one aldehyde molecule. The diastereomeric structure of the synthesized heterocycles was established on the basis of <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and XRD. A mechanism for the formation of new heteroannulated pyridines was proposed.

**Keywords:** ethyl trifluoroacetoacetate, acetaldehyde, 1,3-diamines, pyrido[1,2-*a*]pyrimidines, pyrido[2,1-*b*]quinazolines, multicomponent cyclization