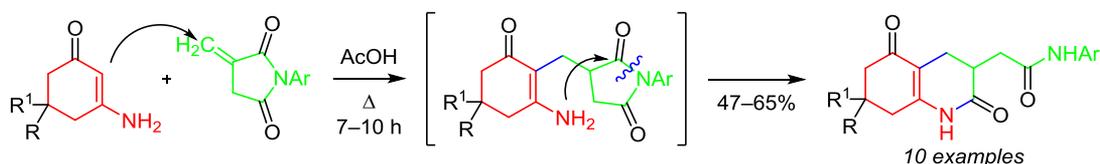


Каскадная рециклизация *N*-арилитаконимидов как новый подход к синтезу полифункциональных октагидрохинолинов

Юрий А. Ковыгин¹, Хидмет С. Шихалиев¹, Михаил Ю. Крысин^{1*},
Андрей Ю. Потапов¹, Ирина В. Леденёва¹, Евгения А. Кошелева¹,
Дмитрий Ю. Вандышев¹

¹ Воронежский государственный университет,
Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Россия; e-mail: kaf261@rambler.ru

Поступило 19.03.2019
Принято 11.05.2019



Новый вариант реакции Ганча в синтезе 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолинов разработан на основе региоселективной каскадной рециклизации *N*-арилитаконимидов при взаимодействии с 3-аминоциклогекс-2-енонами. Последовательность реакций домино-процесса включает С-нуклеофильное присоединение енаминона к активированной кратной связи итаконимида и внутримолекулярное переамирирование с одновременной рециклизацией интермедиата.

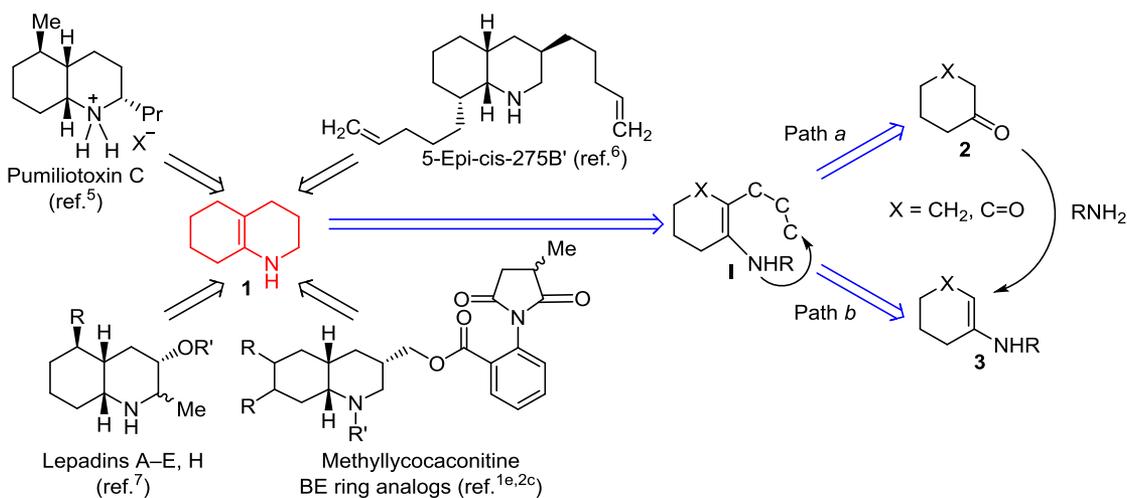
Ключевые слова: аминоциклогексеноны, итаконимиды, октагидрохинолины, каскадные реакции, реакция Ганча.

Гетероциклическая система декагидрохинолина является основой структуры многочисленных соединений, выделяемых из различных природных источников¹ и представляющих значительный интерес вследствие разнообразной биологической активности. Например, декагидрохинолины являются блокаторами каналов никотиновых рецепторов ацетилхолина,² проявляют антиплазмодальную, антитрипаносомную актив-

ность³ и цитотоксичность в отношении раковых клеток человека.⁴ Производные 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолина (ОНQ) (1) рассматриваются как ключевые предшественники в полном синтезе декагидрохинолиновых алкалоидов или их структурных аналогов (схема 1).

Аннелирование пиридинового фрагмента к циклогексановому циклу является основным синтетическим методом построения системы ОНQ как результат

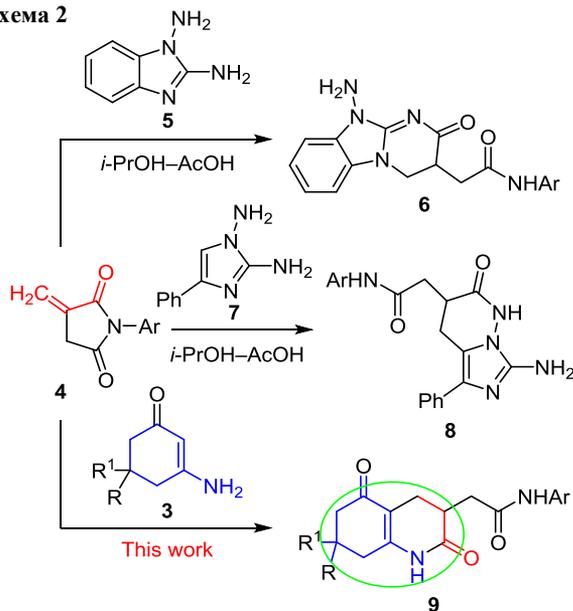
Схема 1



внутримолекулярной гетероциклизации енаминов **1**.⁸ Например, ОНҚ были получены непосредственно из циклогексанонов **2** либо путем образования енаминов и последующей их реакции с производными акриловой кислоты,^{1e,2c,9} либо путем внутримолекулярной циклизации 2-замещенных производных циклогексанона или циклогексан-1,3-диона **2** с электрофильным центром в γ -положении к циклогексаноновому фрагменту,^{5b,10} либо как результат стереоселективной каскадной циклизации¹¹ ($2C + 2C + 1C/1N$) (схема 1, путь *a*). Реакции Ганча использовались для получения 2,5-диоксо-ОНҚ на основе 3-аминоциклогекс-2-енонов **3** в двух-,¹² трехкомпонентных¹³ вариантах (схема 1, путь *b*) или непосредственно из циклогексан-1,3-дионов **2** в классическом четырехкомпонентном процессе¹⁴ (схема 1, путь *a*). Раскрытие циклов 4-гидроксипиран-2-она,^{13d} 3-арил-изоксазол-5(4*H*)-онов^{13c} наблюдалось в домино-реакциях с енаминами **3** и ароматическими альдегидами.

Известно, что *N*-замещенные малеимиды рециклизуются при взаимодействии с динуклеофильными реагентами. Этот подход широко используется для синтеза различных гетероциклических соединений с пяти- или шестичленными фрагментами (например, реакции малеимидов с C,N-, N,N-, или N,S-динуклеофилами¹⁵). Удивительно, что итаконимиды **4** как структурные аналоги малеимидов до недавнего времени не были исследованы в подобных процессах. Ранее мы впервые показали, что реакции имидов **4** с производными 1,2-диаминоимидазола **5**, **7** как гетероциклическими N,N- и C,N-динуклеофилами протекают с рециклизацией первых и приводят к бензоимидазо-пиримидинам **6**¹⁶ или имидазо-пиримидинам **8**¹⁷ (схема 2).

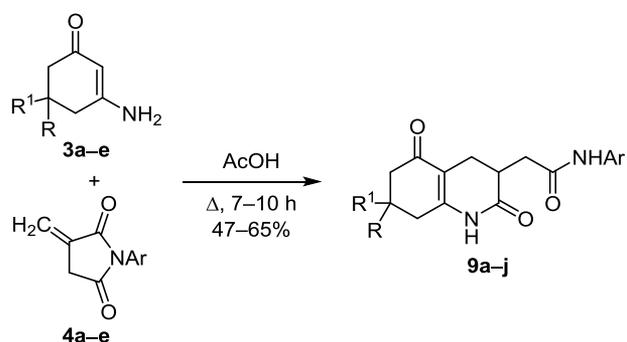
Схема 2



В настоящей работе мы исследовали реакции *N*-арилитаконимидов **4** с карбоциклическими 1,3-C,N-динуклеофилами – 3-аминоциклогекс-2-енонами **3** – с целью разработки новых подходов к синтезу полифункциональных 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолинов.

Синтез гидрохинолинов на основе енаминов **3** по реакции Ганча обычно проводят в условиях кислотного катализа. AcOH или ее смеси с другими растворителями чаще всего применяются для этой цели.^{8c,18} В предыдущих работах мы показали, что AcOH также является оптимальным растворителем в реакциях итаконимидов с динуклеофильными реагентами.^{16,17} На примере взаимодействия енамина **3a** и итаконимиды **4a** при мольном соотношении 1:1 было показано, что применение смесей AcOH с другими растворителями приводило либо к низким выходам целевого продукта – 2-(7,7-диметил-2,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил)-*N*-(4-этилфенил)ацетамида (**9a**), либо к образованию сложных практически неразделимых реакционных смесей. Использование чистой AcOH оказалось наиболее эффективным. Ряд аминокциклогексенонов **3a–e** и итаконимидов **4a–e** далее был исследован нами в этой реакции, причем *N*-арил-2-(2,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил)ацетамида **9a–j** были выделены как целевые продукты с умеренными выходами (схема 3).

Схема 3



3 a R = R¹ = Me; **b** R = R¹ = H; **c** R = 4-FC₆H₄, R¹ = H;

d R = 2-MeC₆H₄, R¹ = H; **e** R = thiophen-2-yl, R¹ = H;

4 a Ar = 4-EtC₆H₄; **b** Ar = 4-ClC₆H₄; **c** Ar = 4-MeC₆H₄;

d Ar = 2-Me-3-ClC₆H₃; **e** Ar = 3-Cl-4-MeC₆H₃

9 a R = R¹ = Me, Ar = 4-EtC₆H₄; **b** R = R¹ = Me, 2-Me-3-ClC₆H₃;

c R = R¹ = Me, 3-Cl-4-MeC₆H₃; **d** R = R¹ = H, Ar = 4-ClC₆H₄;

e R = R¹ = H, 3-Cl-4-MeC₆H₃;

f* R = H, R¹ = 4-FC₆H₄, Ar = 4-ClC₆H₄;

g* R = H, R¹ = 4-FC₆H₄, 4-EtC₆H₄;

h* R = H, R¹ = 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄;

i* R = H, R¹ = 2-MeC₆H₄, Ar = 4-EtC₆H₄;

j* R = H, R¹ = thiophen-2-yl, Ar = 4-EtC₆H₄

* Mixture of diastereomers.

Заместители как в циклогексановом цикле енаминов **3**, так и в арильном фрагменте имидов **4** не оказывали существенного влияния на протекание реакций. Однако в реакциях монозамещенных по положению C-5 енаминов **3c–e** соответствующие октагидрохинолины **9f–j** с двумя хиральными центрами были получены в виде смесей диастереомеров, которые не удалось разделить.

Структура октагидрохинолинов **9** была охарактеризована с использованием данных ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, а также высокоэффективной жидкостной хроматографии в

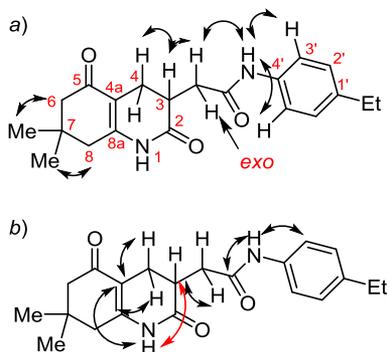


Рисунок 1. Наиболее значимые корреляции в спектрах а) NOESY и б) ^1H - ^{13}C HMQC соединения **9a**.

сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения (ВЭЖХ – МС высокого разрешения). Наличие в структурах соединений **9a–c, f–j** четырех (пяти для соединений **9d, e**) метиленовых групп с диастереотопными протонами было одной из проблем при отнесении сигналов в спектрах ЯМР. Кроме того, отнесение сигналов также не может быть сделано однозначно как для протонов, так и для атомов углерода в амидных или лактамных фрагментах. Точное отнесение сигналов было основано на корреляциях, обнаруженных в спектрах NOESY и ^1H - ^{13}C HMQC соединения **9a** (рис. 1).

Мультиплеты метиленовых протонов 6- CH_2 , 8- CH_2 и экзоциклической группы CH_2 наблюдались в областях 2.10–2.20, 2.20–2.35, 2.35–2.43 м. д. соответственно. Сигналы протонов 3- CH и двух протонов 4- CH_2 в области 2.72–2.76 м. д. накладывались друг на друга, что не позволяло достаточно точно определить корреляции в 2D спектрах ЯМР, а также оценить возможную конфигурацию хирального центра C-3 на основании КССВ между этими протонами. Сигнал NH (при 9.88 м. д.) соответствовал протону амидной группы вследствие корреляций с одним из протонов бензольного цикла и экзометиленовой группы. В спектрах ЯМР ^1H соединений **9d, e** сигналы протонов 7- CH_2 обнаруживались в виде сложных мультиплетов в области 1.83–1.94 м. д. Наличие арильного или тиофенового заместителя у

данного атома углерода в соединениях **9f–j** привело к заметному сдвигу в слабое поле сигнала 7- CH (до ~3.4 м. д.) из-за анизотропного эффекта ароматического цикла. Кроме того, в спектрах ЯМР соединений **9f–j**, которые являются смесью диастереомеров, для некоторых однотипных протонов или атомов углерода фиксировалось по два набора сигналов.

Механистически можно предположить два направления первоначального взаимодействия енаминонов **3** с итаконимидами **4**, а именно: нуклеофильное C-присоединение по Михаэлю к активированной кратной связи с образованием промежуточных соединений **10** (путь *a*) или подобную реакцию, но с участием атома азота, приводящую к образованию енаминонов **12** (путь *b*, схема 4).

Дальнейшая рециклизация сукцинимидов **10** в результате внутримолекулярного трансамидирования может привести к октагидрохинолинам **9** (путь *c*) или к октагидро-1-бензазепинам **11** (путь *d*). В результате аналогичных процессов, но с участием олефинового атома C енаминонового фрагмента промежуточных соединений **12** могут быть получены гидрированные хинолины **13** или азепины **14**. Однако реализация пути *b* является маловероятной, и примеры аналогичной реакции енаминов с β -ненасыщенными карбонильными соединениями в литературе не приводятся. Кроме того, в структурах соединений **13** и **14** присутствуют два циклических кетонных атома углерода, в то время как в спектрах ЯМР ^{13}C полученных соединений **9** наблюдался только один сигнал карбонильной группы в соответствующей области (при 200 м. д.).

В спектре ^1H - ^{13}C HMQC гидрохинолина **9a** между сигналами NH лактамного фрагмента (9.99 м. д.) и циклическим асимметричным атомом углерода C-3 (36 м. д.) наблюдался кросс-пик (рис. 1b, красная стрелка). Этот факт исключал возможность образования азепинов **11**, так как в их структуре имеется достаточно большое количество связей между аналогичными атомами чтобы подобная корреляция наблюдалась. Таким образом, взаимодействие енаминонов **3** с итаконимидами **4** протекало региоселективно по направлению *a–c*.

Схема 4

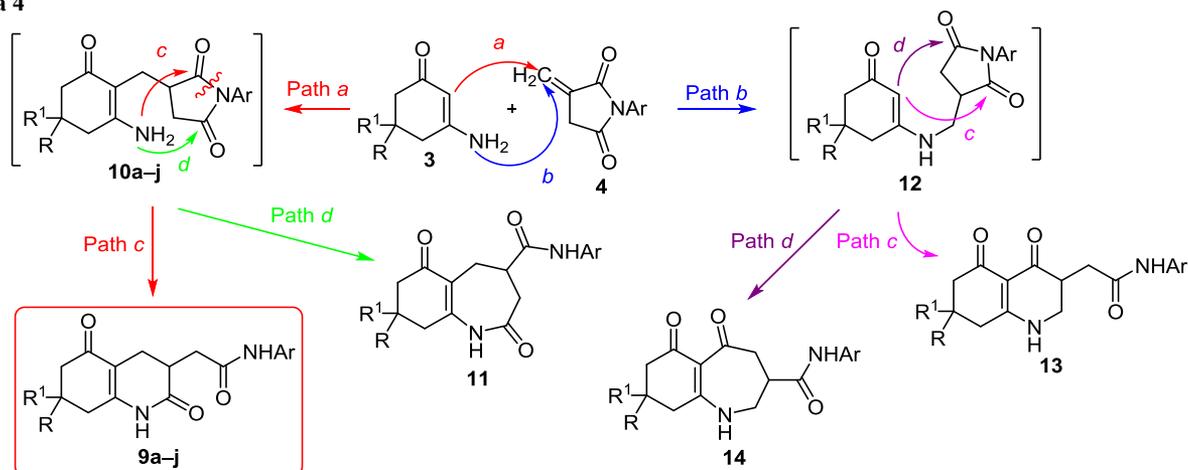


Таблица 2. Мониторинг состава реакционной смеси в синтезе октагидрохинолина **9a** методом ВЭЖХ – МС высокого разрешения

Опыт	Время реакции, мин	Время удерживания*, мин (компонент, %)**			
		0.58 (соединение 3a)	2.92 (соединение 10a)	3.82 (соединение 4a)	4.31 (соединение 9a)
1	0	81.4	–	18.6	–
2	70	76.6	0.9	20.3	2.2
3	110	73.0	1.2	19.6	6.2
4	240***	52.4	2.6	17.3	17.6

* Среднее значение.

** Вычислено: для иона $[C_8H_{13}NO+H]^+$ – m/z 140.1071 (соединение **3a**); для иона $[C_{13}H_{13}NO_2+H]^+$ – m/z 216.1020 (соединение **4a**); для иона $[C_{21}H_{26}N_2O_3+H]^+$ – m/z 355.2018 (соединения **9a**, **10a**).

*** Примесь димедона (время удерживания 0.77 мин, 10.1%), вычислено для иона $[C_8H_{12}O_2+H]^+$ – m/z 141.0911.

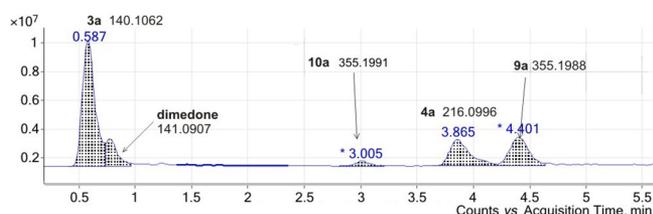


Рисунок 2. Интегрированная сканированная хроматограмма полного ионного тока (ТIC) реакционной смеси при взаимодействии аминокциклогексена **3a** и итаконимида **4a** (время реакции 240 мин; m/z найдено для иона $[M+H]^+$ соединений).

Для подтверждения региоселективности исследуемого процесса был также проведен временной мониторинг состава реакционной смеси методом ВЭЖХ – МС высокого разрешения на примере образования октагидрохинолина **9a** (табл. 2, рис. 2).

Компоненты смеси с временами удерживания 0.58 и 3.82 мин соответствовали исходному аминокциклогексенону **3a** и итаконимида **4a**. Их содержание уменьшалось по мере протекания реакции. Одновременно наблюдалось образование двух продуктов с практически одинаковыми массами протонированных молекулярных ионов (~355.2), причем содержание компонента с временем удерживания 4.31 мин увеличивалось в большей степени. По нашему мнению, это соединение было конечным продуктом реакции – октагидрохинолином **9a**. Соответственно, вторым компонентом был промежуточный сукцинимид **10a** (время удерживания 3.82 мин), но его не удалось выделить из реакционной смеси. Следует отметить появление определенного количества 5,5-диметилциклогекс-2-енона (димедона) в реакционной смеси через 4 ч с начала реакции. Его образование, вероятно, было связано с частичным гидролизом енаминона **3a** в условиях кислотного катализа.

Таким образом, нами разработан новый вариант реакции Ганча в синтезе полигидрохинолинов на основе региоселективной каскадной рециклизации *N*-арилитаконимидов при взаимодействии с 3-амино-

циклогекс-2-енонами. Последовательность реакций домино-процесса включает присоединение по Михаэлю и внутримолекулярное переамидирование с одновременной рециклизацией интермедиата. Достаточно мягкие условия проведения реакции, высокая эффективность формирования связей, возможность гибкой модификации структуры, например хемоселективного восстановления трех типов карбонильных групп (амидной, имидной или кетогруппы) и связи C=C, в полученных октагидрохинолинах открывают широкие перспективы для их использования в синтезе природных декагидрохинолинов и их аналогов.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Vertex 70 с использованием приставки НПВО Platinum ATR (Bruker) в диапазоне частот 4000–400 cm^{-1} с разрешением 2 cm^{-1} . Результаты получены на основе 16 накоплений. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500 (500 и 126 Мгц соответственно) в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектрометрический мониторинг реакции аминокциклогексена **3a** и итаконимида **4a**, а также контроль за чистотой целевых соединений осуществлены методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity с времяпролетным интерфейсом Agilent 6230 TOF LC/MS. Ионизация электрораспылением, сканирование в положительной полярности, напряжение на капилляре 4 кВ, на фрагменторе +191 В, на скиммере +66 В, OctRF 750 В. Диапазон сканирования 50–2000 m/z . Элюирование градиентное MeCN– H_2O (0.1% HCOOH); скорость потока 0.4 мл/мин; термостат колонок 23°; колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6 × 50 мм, 2.7 мкм). Использовано программное обеспечение MassHunter Qualitative Analysis, B.06.00, Agilent Tec. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP 30. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄, элюенты $CHCl_3$, MeOH или их смеси в различных соотношениях, проявление в УФ свете или парах иода.

Исходные 3-аминокциклогексен-2-оны **3a–e** и *N*-арилитаконимида **4a–e** получены по известным методикам^{19,20} или приобретены у фирмы Alinda Chemical Ltd. (Россия). Другие реагенты и растворители приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без дополнительной очистки.

Получение *N*-арил-2-(2,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил)ацетамидов **9a–j** (общая методика). Раствор 5 ммоль соответствующего аминокциклогексена **3a–e** и 5 ммоль итаконимида **4a–e** в 5 мл AcOH кипятят в течение 7–10 ч. Охлажденную смесь разбавляют 50 мл H_2O . Водный слой декантируют и 5–10 мл EtOAc добавляют к вязкой маслянистой органической фазе. Смесь растирают для кристаллизации продукта. При необходимости продукты перекристаллизуют из MeOH.

2-(7,7-Диметил-2,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил)-*N*-(4-этилфенил)ацетамид (9a**).** Выход

920 мг (52%), белый порошок, т. пл. 157–158 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3296, 3147 (NH), 1708 (C=O кетон), 1653, 1632 (C=O амид I), 1532 (C=O амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, с, 7-CH₃); 1.03 (3H, с, 7-CH₃); 1.15 (3H, т, $J = 7.6$, CH₂CH₃); 2.13 (1H, д, $J = 15.9$, 6-CH₂); 2.20 (1H, д, $J = 15.9$, 6-CH₂); 2.26 (1H, д, $J = 17.4$, 8-CH₂); 2.35 (1H, д, $J = 17.4$, 8-CH₂); 2.35–2.43 (2H, м, экзо-CH₂); 2.55 (2H, к, $J = 7.6$, CH₂CH₃); 2.72–2.86 (3H, м, 3-CH, 4-CH₂); 7.12 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2',6'); 7.48 (2H, д, $J = 8.4$, Н-3',5'); 9.88 (1H, с, NH амид); 9.98 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.8 (CH₂CH₃); 22.8 (C-4); 27.5 (7-CH₃); 27.6 (CH₂CH₃); 28.4 (7-CH₃); 32.4 (C-7); 36.3 (C-3 (экзо-CH₂)); 36.4 (экзо-CH₂ (C-3)); 39.6 (C-8); 50.0 (C-6); 109.3 (C-4a); 119.1 (C-3,5 Ar); 127.9 (C-2,6 Ar); 137.0 (C-4 Ar); 138.4; (C-1 Ar); 151.9 (C-8a); 169.2 (C=O амид); 172.8 (C-2); 194.8 (C-5). Найдено, m/z : 355.2014 [M+H]⁺. C₂₁H₂₆N₂O₃. Вычислено, m/z : 355.2018.

2-(7,7-Диметил-2,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил)-N-(2-метил-3-хлорфенил)ацетамид (9b). Выход 1.05 г (56%), белый порошок, т. пл. 287–288 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3210, 3150 (NH), 1705 (C=O кетон), 1667, 1643 (C=O амид I), 1548 (C=O амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, с, 7-CH₃); 1.03 (3H, с, 7-CH₃); 2.13 (1H, д, $J = 15.9$, 6-CH₂); 2.20 (1H, д, $J = 15.9$, 6-CH₂); 2.23 (3H, с, CH₃ Ar); 2.26 (1H, д, $J = 17.4$, 8-CH₂); 2.35 (1H, д, $J = 17.4$, 8-CH₂); 2.43–2.49 (2H, м, экзо-CH₂); 2.75–2.87 (3H, м, 3-CH, 4-CH₂); 7.19 (1H, т, $J = 8.0$, Н-5'); 7.28 (1H, д, $J = 8.0$, Н-4'(6')); 7.30 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6'(4')); 9.62 (1H, с, NH амид); 10.01 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.0 (CH₃ Ar); 22.7 (C-4); 27.4 (7-CH₃); 28.2 (7-CH₃); 32.3 (C-7); 35.7 (C-3 (экзо-CH₂)); 36.3 (экзо-CH₂ (C-3)); 39.5 (C-8); 49.9 (C-6); 109.2 (C-4a); 124.5, 125.9, 126.6, 130.4, 133.6, 137.8 (C Ar); 151.7 (C-8a); 169.5 (C=O амид); 172.7 (C-2); 194.6 (C-5). Найдено, m/z : 375.1471 [M+H]⁺. C₂₀H₂₃ClN₂O₃. Вычислено, m/z : 375.1471.

2-(7,7-Диметил-2,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил)-N-(4-метил-3-хлорфенил)ацетамид (9c). Выход 1.14 г (61%), белый порошок, т. пл. 232–233 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3212, 3111 (NH), 1706 (C=O кетон), 1644 (C=O амид I), 1533 (C=O амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, с, 7-CH₃); 1.03 (3H, с, 7-CH₃); 2.08–2.27 (4H, м, 6,8-CH₂); 2.23 (3H, с, CH₃ Ar); 2.27–2.36 (1H, м, экзо-CH₂); 2.32–2.45 (1H, м, экзо-CH₂); 2.72–2.86 (3H, м, 3-CH, 4-CH₂); 7.26 (1H, д, $J = 8.3$, Н-6'); 7.34 (1H, д, $J = 8.3$, $J = 1.8$, Н-2'); 7.80 (1H, д, $J = 1.8$, Н-5'); 10.00 (1H, с, NH амид); 10.08 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.8 (CH₃ Ar); 22.7 (C-4); 27.4 (7-CH₃); 28.2 (7-CH₃); 32.3 (C-7); 36.1 (C-3 (экзо-CH₂)); 36.3 (экзо-CH₂ (C-3)); 39.5 (C-8); 49.9 (C-6); 109.2 (C-4a); 117.5, 118.9, 129.5, 131.0, 132.9, 138.2 (C Ar); 151.7 (C-8a); 169.5 (C=O амид); 172.6 (C-2); 194.6 (C-5). Найдено, m/z : 375.1473 [M+H]⁺. C₂₀H₂₃ClN₂O₃. Вычислено, m/z : 375.1471.

2-(2,5-Диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил)-N-(4-хлорфенил)ацетамид (9d). Выход 790 мг (47%), белый порошок, т. пл. 252–253 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3519, 3248 (NH), 1704 (C=O кетон), 1661 (C=O амид I),

1538 (C=O амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.83–1.97 (2H, м, 7-CH₂); 2.03–2.10 (1H, м, 6-CH₂ (8-CH₂)); 2.24–2.28 (2H, м, 8-CH₂ (6-CH₂)); 2.35–2.45 (3H, м, 6-CH₂ (8-CH₂), экзо-CH₂); 2.74–2.86 (3H, м, 3-CH, 4-CH₂); 7.26 (2H, д, $J = 8.9$, Н Ar); 7.62 (2H, д, $J = 8.9$, Н Ar); 10.03 (1H, с, NH амид); 10.18 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.1 (C-7); 23.0 (C-4); 26.2, 36.2, 36.3, 36.5 (C-3,6,8, экзо-CH₂); 110.5 (C-4a); 120.6, 126.6, 128.6, 138.2 (C Ar); 154.0 (C-8a); 169.7 (C=O амид); 172.5 (C-2); 195.0 (C-5). Найдено, m/z : 333.0996 [M+H]⁺. C₁₇H₁₇ClN₂O₃. Вычислено, m/z : 333.1001.

2-(2,5-Диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил)-N-(4-метил-3-хлорфенил)ацетамид (9e). Выход 850 мг (49%), белый порошок, т. пл. 235–236 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3293, 3258 (NH), 1705 (C=O кетон), 1686 (C=O амид I); 1528 (C=O амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.84–1.97 (2H, м, 7-CH₂); 2.03–2.10 (1H, м, 6-CH₂ (8-CH₂)); 2.23–2.28 (2H, м, 6-CH₂ (8-CH₂)); 2.26 (3H, с, CH₃); 2.38–2.44 (3H, м, 6-CH₂ (8-CH₂), экзо-CH₂); 2.74–2.85 (3H, м, 3-CH, 4-CH₂); 7.26 (1H, д, $J = 8.3$, Н-6'); 7.34 (1H, д, $J = 8.3$, $J = 1.8$, Н-2'); 7.80 (1H, д, $J = 1.8$, Н-5'); 10.03 (1H, с, NH амид); 10.07 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.8 (CH₃ Ar); 20.9 (C-7); 22.8 (C-4); 26.0, 36.1, 36.2, 36.3 (C-3,6,8, экзо-CH₂); 110.4 (C-4a); 117.5, 118.9, 125.4, 129.5, 131.0, 132.9, 138.2 (C Ar); 153.8 (C-8a); 169.5 (C=O амид); 172.4 (C-2); 194.9 (C-5). Найдено, m/z : 347.1155 [M+H]⁺. C₁₈H₁₉ClN₂O₃. Вычислено, m/z : 347.1158.

2-[2,5-Диоксо-7-(4-фторфенил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил]-N-(4-хлорфенил)ацетамид (9f) (смесь диастереомеров). Выход 1.17 г (55%), белый порошок, т. пл. 227–228 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3520, 3285, 3226 (NH), 1708 (C=O кетон), 1665 (C=O амид I), 1538 (C=O амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.10–2.17 (1H, м, 6-CH₂); 2.36–2.49 (2H, м, 6,8-CH₂); 2.52–2.90 (6H, м, 3-CH, 4-CH₂, 8-CH₂, экзо-CH₂); 3.32–3.48 (1H, м, 7-CH); 7.14–7.19 (2H, м, Н Ar); 7.34–7.42 (4H, м, Н Ar); 7.61–7.64 (2H, м, Н Ar); 10.13, 10.14 (1H, с, NH амид (1-NH)); 10.14, 10.15 (1H, с, 1-NH (NH амид)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.8 и 23.2 (C-4); 33.6 и 33.8 (C-7); 36.0, 36.3, 36.4 (C-8, экзо-CH₂); 38.1 и 38.4 (C-3); 43.1 и 43.6 (C-6); 110.1 и 110.3 (C-4a); 115.1, 115.2, 115.3, 115.4, 120.6, 126.6, 128.6, 128.8, 128.9, 138.2, 139.6, 139.7 (C аром); 153.0 и 153.2 (C-8a); 168.1 (2C Ar); 162.0 (C Ar); 169.6 и 169.7 (C=O амид); 172.6 и 172.7 (C-2); 194.1 и 194.2 (C-5). Найдено, m/z : 427.1215 [M+H]⁺. C₂₃H₂₀ClFN₂O₃. Вычислено, m/z : 427.1220.

2-[2,5-Диоксо-7-(4-фторфенил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил]-N-(4-этилфенил)ацетамид (9g) (смесь диастереомеров). Выход 1.34 г (64%), белый порошок, т. пл. 211–213 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3523, 3304, 3224 (NH), 1714 (C=O кетон), 1666, 1644 (C=O амид I), 1612 (C=C хинолин), 1540 (C=O амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.6$, CH₂CH₃); 2.11–2.16 (1H, м, 6-CH₂); 2.38–2.48 (2H, м, 6,8-CH₂); 2.51–2.87 (8H, м, 3-CH, 4-CH₂, 8-CH₂, экзо-CH₂, CH₂CH₃); 3.41–3.50 (1H, м, 7-CH); 7.11–7.19 (4H, м, Н Ar); 7.36–7.41 (2H, м, Н Ar); 7.48–7.51 (2H, м, Н Ar); 9.90 и 9.91 (1H, с, NH амид); 10.11 и 10.12 (1H, с,

1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.8 (CH_2CH_3); 22.8 и 23.2 (C-4); 27.6 (CH_2CH_3); 33.7 и 33.8 (C-7); 36.1 (C-8 (экзо- CH_2)); 36.4 (экзо- CH_2 (C-8)); 38.1 и 38.4 (C-3); 43.1 и 43.6 (C-6); 110.2 и 110.3 (C-4a); 115.2, 115.3, 115.4, 119.2, 127.9, 128.1, 128.8, 128.9, 137.0, 138.5, 139.6, 139.7 (C Ar); 153.0 и 153.2 (C-8a); 168.1 и 162.0 (C Ar); 169.2 (C=O амид); 172.6 и 172.8 (C-2); 194.1 и 194.2 (C-5). Найдено, m/z : 421.1921 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 421.1923.

2-[N-(4-Метилфенил)-2,5-диоксо-7-(4-фторфенил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил]ацетамид (9h) (смесь диастереомеров). Выход 1.09 г (54%), белый порошок, т. пл. 208–211 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3535, 3302, 3223 (NH), 1714 (C=O кетон), 1665, 1644 (C=O амид I), 1615 (C=C хинолин), 1540 (C=O амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.08–2.16 (1H, м, 6- CH_2); 2.25 (3H, с, CH_3); 2.36–2.47 (2H, м, 6,8- CH_2); 2.51–2.90 (6H, м, 3- CH , 4- CH_2 , 8- CH_2 , экзо- CH_2); 3.32–3.36 и 3.40–3.47 (1H, м, 7- CH); 7.10 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.14–7.19 (2H, м, H Ar); 7.36–7.41 (2H, м, H Ar); 7.47–7.51 (2H, м, H Ar); 9.97 и 9.98 (1H, с, NH амид); 10.13 и 10.14 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.5 (CH_3); 22.8 и 23.2 (C-4); 33.7 и 33.8 (C-7); 36.2 и 36.4 (C-8, экзо- CH_2); 38.1 и 38.4 (C-3); 43.1 и 43.6 (C-6); 110.1 и 110.2 (C-4a); 115.2, 115.3, 119.2, 128.9, 129.1, 131.9, 136.8, 139.7 (C Ar); 153.0 и 153.2 (C-8a); 160.1 и 162.0 (C Ar); 169.2, (C=O амид); 172.6 и 172.8 (C-2); 194.1 и 194.2 (C-5). Найдено, m/z : 407.1768 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 407.1767.

2-[2,5-Диоксо-7-(2-о-толил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил]-N-(4-этилфенил)ацетамид (9i) (смесь диастереомеров). Выход 1.36 г (65%), белый порошок, т. пл. 263–264 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3292, 3221, 3146 (NH), 1708 (C=O кетон), 1652, 1632 (C=O амид I), 1532 (C=O амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.09–2.17 (1H, м, 6- CH_2); 2.30 и 2.31 (3H, с, CH_3 Ar); 2.32–2.91 (10H, м, 3- CH , 4- CH_2 , 6- CH_2 , 8- CH_2 , экзо- CH_2 , CH_2CH_3); 3.47–3.54 и 3.58–3.63 (1H, м, 7- CH); 7.11–7.22 (5H, м, H Ar); 7.33–7.37 (1H, м, H Ar); 7.49–7.52 (2H, м, H Ar); 9.94 и 9.95 (1H, с, NH амид); 10.11 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.8 (CH_3CH_2); 19.0 (CH_3 Ar); 22.8 и 23.2 (C-4); 27.6 (CH_2CH_2); 32.8 и 33.0 (C-7); 34.7 и 35.0 (C-3); 36.2, 36.4 и 36.5 (C-8, экзо- CH_2); 42.6 и 42.9 (C-6); 110.0 и 110.1 (C-4a); 119.2, 125.7, 125.8, 126.3, 126.4, 126.5, 127.9, 130.5, 135.2, 135.3, 137.0, 138.5, 141.3, 141.4 (C Ar); 153.3 и 153.5 (C-8a); 169.2 и 169.3 (CO амид); 172.7 и 172.8 (C-2); 194.5 и 194.6 (C-5). Найдено, m/z : 417.2174 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 417.2174.

2-[2,5-Диоксо-(7-тиофен-2-ил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохинолин-3-ил]-N-(4-этилфенил)ацетамид (9j) (смесь диастереомеров). Выход 1.29 г (63%), белый порошок, т. пл. 239–240 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3522, 3416, 3303, 3221 (NH), 1714 (C=O кетон), 1665 (C=O амид I), 1611 (C=C хинолин), 1538 (C=O амид II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.07–2.16 (1H, м, 6- CH_2); 2.39–2.46 (1H, м, 6- CH_2); 2.55 (2H, к, $J = 7.6$, CH_2CH_3); 2.51–2.88 (7H, м, 3- CH , 4- CH_2 , 8- CH_2 , экзо- CH_2); 3.62–3.68 и 3.71–3.72

(1H, м, 7- CH); 6.94–7.00 (2H, м, H Ar); 7.12 (2H, д $J = 8.3$, H Ar); 7.38–7.40 (1H, м, H Ar); 7.49–7.51 (2H, м, H Ar); 9.88 и 9.89 (1H, с, NH амид); 10.11 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.8 (CH_2CH_3); 22.8 и 23.1 (C-4); 27.6 (CH_2CH_3); 34.1, 34.2, 34.3, 34.4, 36.2, 36.3, 36.4 (C-3,7,8, экзо- CH_2); 43.8 и 44.3 (C-6); 110.4 и 110.6 (C-4a); 119.2, 123.8, 123.9, 126.9, 127.0, 127.9, 137.0, 138.5, 147.0 (C Ar); 152.3 и 152.6 (C-8a); 169.2 (C=O амид); 172.6 и 172.7 (C-2); 193.3 и 193.4 (C-5). Найдено, m/z : 409.1582 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 409.1582.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектральные данные соединений **9a–j** и результаты мониторинга реакции синтеза октагидрохинолина **9a** методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией высокого разрешения, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 18-74-10097).

Результаты исследования частично получены на оборудовании Центра коллективного пользования научным оборудованием Воронежского государственного университета.

Список литературы

- (a) Sato, T.; Yoritake, M.; Tajima, H.; Chida, N. A. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3864. (b) Shang, X. F.; Moris-Natschke, S. L.; Liu, Y.-Q.; Guo, X.; Xu, X.-S.; Goto, M.; Li, J.-C.; Yu, Y.; Yang, G.-Z.; Lee, K.-H. *Med. Res. Rev.* **2018**, *38*, 775. (c) Picciché, M.; Pinto, A.; Griera, R.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6654. (d) Bosch, C.; Fiser, B.; Gómez-Bengoia, E.; Bradshaw, B.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5084. (e) Dickson, E.; Pilkington, L. I.; Brimble, M. A.; Barker, D. A. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 400. (f) Siengalewicz, P.; Mulzer, J.; Rinner, U. In *The Alkaloids*; Knolker, H.-J., Ed.; Elsevier: San Diego, 2013, vol. 72, p. 1.
- (a) Daly, J. W.; Nishizawa, Y.; Padgett, W.; Tokuyama, T.; McCloskey, P. J.; Waykole, L.; Schultz, A. G.; Aronstam, R. S. *Neurochem. Res.* **1991**, *16*, 1207. (b) Tsuneki, H.; You, Y.; Toyooka, N.; Sasaoka, T.; Nemoto, H.; Dani, J. A.; Kimura, I. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 611. (c) Guthmann, H.; Conole, D.; Wright, E.; Körber, K.; Barker, D.; Brimble, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1944.
- Wright, A. D.; Goclik, E.; König, G. M.; Kaminsky, R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3067.
- Kubaneck, J.; Williams, D. E.; De Silva, E. D.; Allen, T.; Andersen, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6189.
- (a) Maiti, S.; Mendez, J. C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10554. (b) Akashi, M.; Sato, Y.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7873.
- Procopiou, G.; Aggarwal, P.; Newton, A. F.; Richards, D.; Mellor, J. R.; Harbottle, G.; Stockman, R. A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15355.
- (a) Pelss, A.; Koskinen, A. M. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 226. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 249.] (b) Pu, X.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6562.
- (a) Nainwal, L. M.; Tasneem, S.; Akhtar, W.; Verma, G.; Khan, M. F.; Parvez, S.; Shaquiquzzaman, M.; Akhter, M.; Alam, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 121. (b) Nikoofar, K.; Yielzoleh, F. M. *J. Saud. Chem. Soc.* **2018**, 715. (c) El Ashrya, El S. H.; Awada, L. F.; El Kilanyc, Y.; Ibrahim, E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2009**, 98, 1.

9. (a) Vill, J. J.; Steadman, T. R.; Godfrey, J. J. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2780. (b) Hickmott, P. W.; Rae, B. *S. Afr. J. Chem.* **1988**, 41, 85. (c) Chelucci, G.; Cossu, S.; Scano, G.; Soccolini, F. *Heterocycles* **1990**, 31, 1397.
10. (a) Mahajan, J. R.; Ferreira, G. A. L.; Araujo, H. C.; Nunes, B. *Synthesis* **1976**, 112. (b) Campbell, A. D.; Stevens D. R. *J. Chem. Soc.* **1956**, 959. (c) Reinshagen, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1964**, 3, 807. (d) Greenhill, J. V.; Mohamed, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1411.
11. Rai, A.; Singh, A. K.; Singh, P.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1354.
12. (a) Enders, D.; Demir, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3795. (b) Paulvannan, K.; Stille, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6673. (c) Strozhev, M. F.; Lielbriedis, I. É. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, 29, 1048. [Химия гетероцикл. соединений **1993**, 1227.] (d) Yao, C.; Jiao, W.; Xiao, Z.; Liu, R.; Li, T.; Yu, C. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1133.
13. (a) Gu, X.; Georg, H. I. *Tetrahedron* **2013**, 69, 9406. (b) Strozhev, M. F.; Lielbriedis, I. É.; Neiland, O. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, 26, 655. [Химия гетероцикл. соединений **1990**, 786.] (c) Wang, X.-S.; Zhang, M.-M.; Jiang, H.; Yao, C.-S.; Wang, J.; Tu, S.-J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4439. (d) Jiang, B.; Liang, Y.-B.; Kong, L.-F.; Tu, X.-J.; Hao, W.-J.; Ye, Q.; Tu, S.-J. *RSC Adv.* **2014**, 4, 54480. (e) Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Anisina, Y. E.; Karpenko, K. A.; Goloveshkin, A. S.; Zlotin, S. G.; Egorov, M. P. *Mol. Diversity* **2018**, 22, 627. (f) Zadsirjan, V.; Mandizadeh, S. J.; Heravi, M. M.; Heydari, M. *Can. J. Chem.* **2018**, 96, 1071.
14. (a) Azzam, S. H. S.; Siddekha, A.; Pasha, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6306. (b) Suárez, M.; Ochoa, E.; Verdecia, Y.; Pita, B.; Morán, L.; Martín, N.; Quinteiro, M.; Seoane, C.; Soto, J.; Novoa, H.; Blaton, N.; Peters, O. M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 875. (c) Tu, S.; Zhu, X.; Zhang, J.; Xu, Z.; Zhang, Y.; Wang, Q.; Jia, R.; Jiang, B.; Zhang, J.; Yao, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2925. (d) Ziarani, G. M.; Asadi, S.; Badiéi, A.; Mousavi, S.; Gholamzadeh, P. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 41, 637. (e) Guoyong, S.; Bo, W.; Xiaoyin, W.; Yuru, K.; Liming, Y. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2875.
15. (a) Shah, K. R.; Blanton, C. D. Jr. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 502. (b) Rudenko, R. V.; Komykhov, S. A.; Desenko, S. M.; Sen'ko, Y. V.; Shishkin, O. V.; Konovalova, I. S.; Shishkina, S. V.; Chebanov, V. A. *Synthesis* **2011**, 3161. (c) Vandyshev, D. Y.; Shikhaliev, K. S.; Potapov, A. Y.; Krysin, M. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 829. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 829.] (d) Rudenko, R. V.; Komykhov, S. A.; Musatov, V. I.; Konovalova, I. S.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, 48, 888. (e) Havrylyuk, D.; Zimenkovsky, B.; Lesyk, R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, 184, 638. (f) Lesyk, R.; Vladzimirska, O.; Holota, S.; Zaprutko, L.; Gzella, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 641. (g) Hahn, H.-G.; Nam, K. D.; Mah, H. *Heterocycles* **2001**, 55, 1283.
16. Vandyshev, D. Y.; Shikhaliev, K. S.; Kokonova, A. V.; Potapov, A. Y.; Kolpakova, M. G.; Sabyinin, A. L.; Zubkov, F. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 493. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 493.]
17. Vandyshev, D. Y.; Shikhaliev, K. S.; Potapov, A. Y.; Krysin, M. Y.; Zubkov, F. I.; Saprionova, L. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2561.
18. (a) Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 223. (b) Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4957.
19. Huang, Y.; Hartmann, R. W. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1197.
20. Abdel-Naby, A. S. *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, 121, 169.