

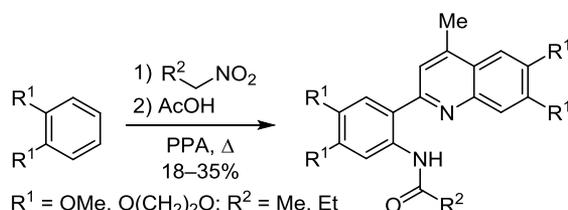
## Последовательность реакций ациламинирования и ацилирования в среде полифосфорной кислоты – новый подход к синтезу 2-арилхинолинов по Фридлиндеру

Игорь Ю. Гришин<sup>1</sup>, Владимир В. Малюга<sup>1</sup>, Дмитрий А. Аксенов<sup>1</sup>,  
Никита К. Кирилов<sup>1</sup>, Гасан М. Абакаров<sup>2</sup>, Сергей Н. Овчаров<sup>1</sup>,  
Андрей В. Сарайский<sup>1</sup>, Николай А. Аксенов<sup>1\*</sup>, Александр В. Аксенов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Кавказский федеральный университет,  
ул. Пушкина, 1а, Ставрополь 355017, Россия; e-mail: naksenov@ncfu.ru

<sup>2</sup> Дагестанский государственный технический университет,  
ул. Шамиля, 70, Махачкала 367010, Республика Дагестан, Россия

Поступило 12.05.2022  
Принято после доработки 8.06.2022



Разработан метод синтеза 2-(2-ациламиноарил)хинолинов, в основе которого лежит однореакторная последовательность реакций прямого электрофильного ациламинирования аренов нитроалканами в среде полифосфорной кислоты и ацилирования по *орто*-положению по отношению к ациламиногруппе.

**Ключевые слова:** нитросоединения, полифосфорная кислота, хинолины, ациламинирование, однореакторный метод.

Сложно переоценить значение производных хинолина при разработке новых фармацевтических препаратов. Широкий ряд природных алкалоидов содержат хинолин, что и привлекает внимание исследователей.<sup>1–3</sup> Большинство таких структур проявляют различного рода биологическую активность, например противоопухолевую,<sup>4</sup> противомаларийную,<sup>5,6</sup> противопаразитарную,<sup>6</sup> антибактериальную,<sup>6,7</sup> противогрибковую,<sup>6</sup> противовирусную,<sup>6</sup> противовоспалительную<sup>8a</sup> и др.<sup>8b</sup> Все сказанное выше привело к появлению привилегированных структур в хинолиновом ряду, таких как индолохинолины **1**, **2**,<sup>9</sup> берберин (**3**),<sup>10</sup> хинин (**4**),<sup>11</sup> акридин (**5**)<sup>12</sup> (рис. 1).

Интерес к производным хинолина выражается в постоянном поиске новых подходов к синтезу хинолинового цикла. Классическими подходами являются: синтез хинолинов по Скраупу, реакция Дёбнера–Миллера, синтез Фридлиндера, синтез по Пфитцингеру, синтез Конрада–Лимпах–Кнорра.<sup>13</sup> Ряд обзоров показывает неугасающий интерес в этом направлении.<sup>13–16</sup> Ранее нами были подробно изучены реакции широкого круга ароматических субстратов с различными нитросоединениями.<sup>17</sup> В данной работе мы решили применить разработанный нами ранее метод прямого ациламинирования аренов нитроалканами в среде полифосфорной кислоты (ПФК (PPA))<sup>17a</sup> для синтеза

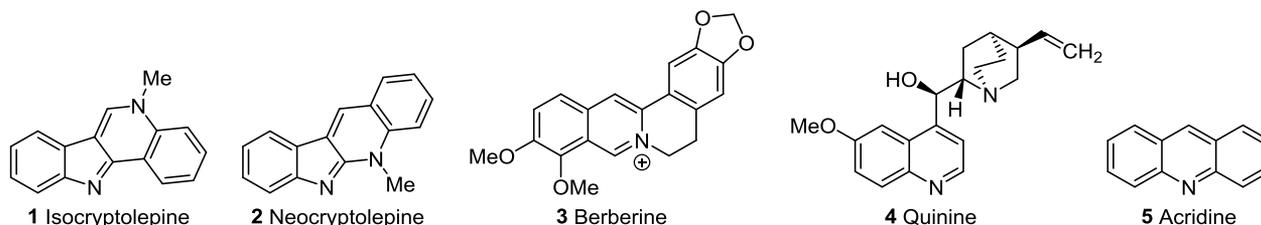
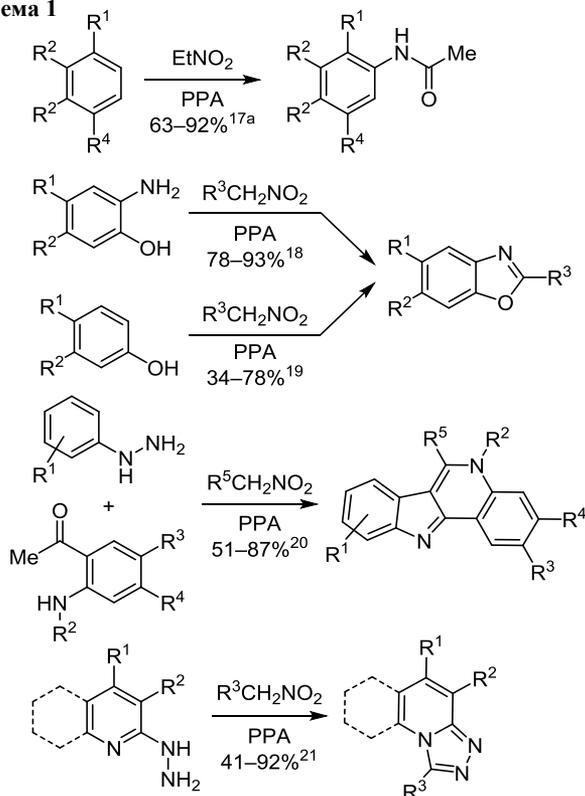


Рисунок 1. Привилегированные структуры в хинолиновом ряду.

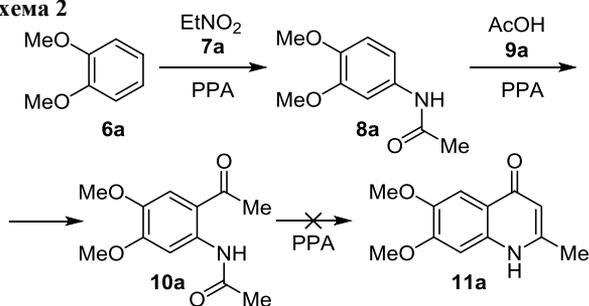
хинолинового цикла. Этот метод показал себя эффективным для получения бензоксазолов,<sup>18,19</sup> индоло[3,2-с]-хинолинов,<sup>20</sup> триазолов,<sup>21</sup> 1,3,4-оксадиазолов,<sup>22</sup> бензофуран-2(3*H*)-онов<sup>23</sup> и других классов гетероциклических соединений (схема 1).

Схема 1



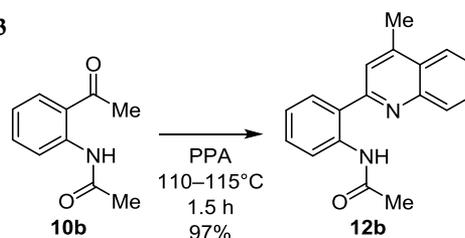
Используя данную методику, мы ожидали, что *орто*-дизамещенный арен **6a** сможет вступать в последовательность реакций ацилирования/ацилирования, завершающихся внутримолекулярной реакцией альдольного типа, приводящей к образованию соответствующего 4-хинолона **11a**. Мы проверили представленную идею на практике и обнаружили, что реакция не приводит к образованию желаемого продукта (схема 2).

Схема 2



Чтобы разобраться в процессах, происходящих в реакционной смеси, *N*-(2-ацетилфенил)ацетамид (**10b**) был получен встречным синтезом<sup>24</sup> и введен в реакцию. Нагревание его в ПФК в течение 1.5 ч при 110–115°C привело к образованию 2-арилхинолина **12b** с выходом 97% (схема 3). Похожие результаты были

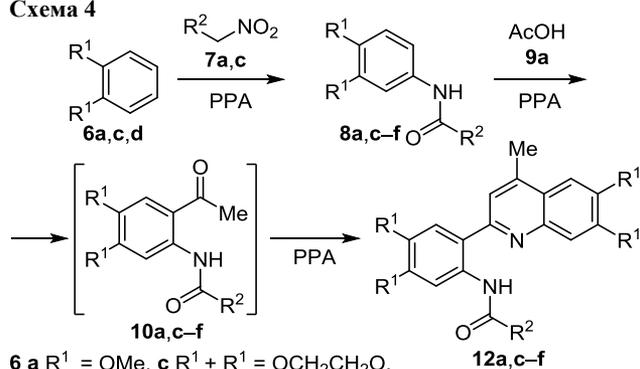
Схема 3



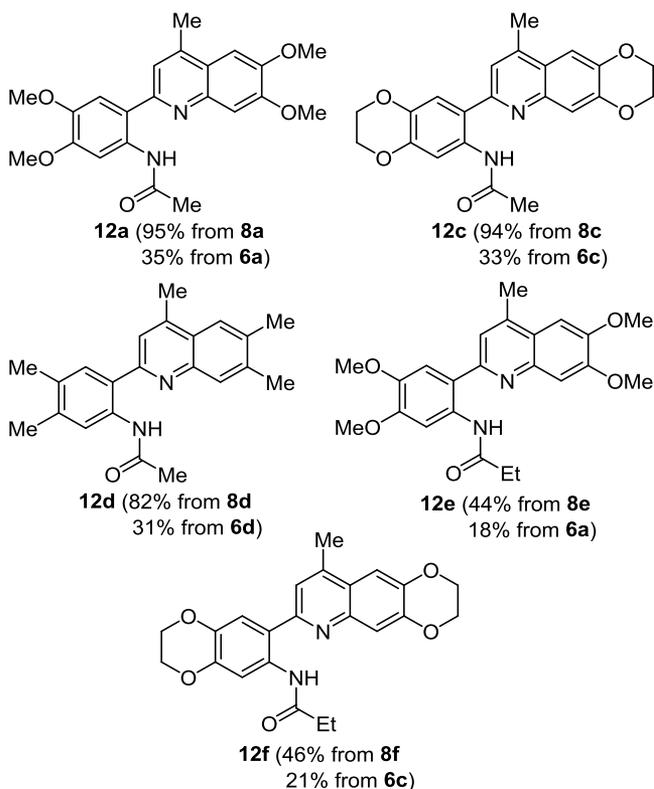
опубликованы ранее на примере *N*-бензоил-*орто*-аминоацетофенонов.<sup>25</sup>

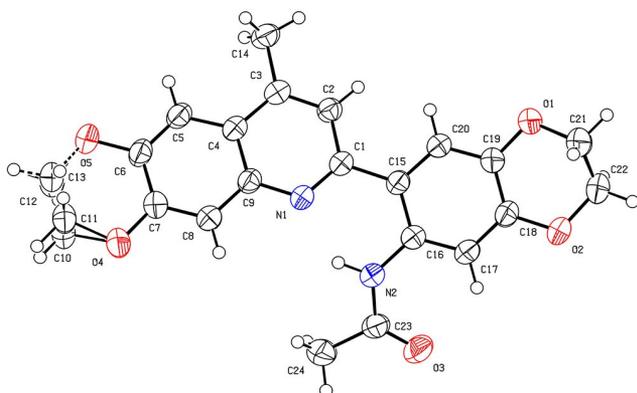
Отступая на шаг назад, нами были получены соответствующие ацетанилиды **8a,c-f** и введены в реакцию с AcOH (**9a**) в среде ПФК. Аналогично реакции ацетанилида **10b**, в реакции ацетанилидов **8a,c-f** образовывались соответствующие продукты реакции **12a,c-f** с незначительно сниженными выходами. Вдохновленные таким результатом, мы снова опробовали однореакторную возможность, что позволило выделить хинолины **12a,c-f** с умеренными выходами (схема 4).

Схема 4



**6 a** R<sup>1</sup> = OMe, **c** R<sup>1</sup> + R<sup>1</sup> = OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, **d** R<sup>1</sup> = Me; **7 a** R<sup>2</sup> = Me, **c** R<sup>2</sup> = Et



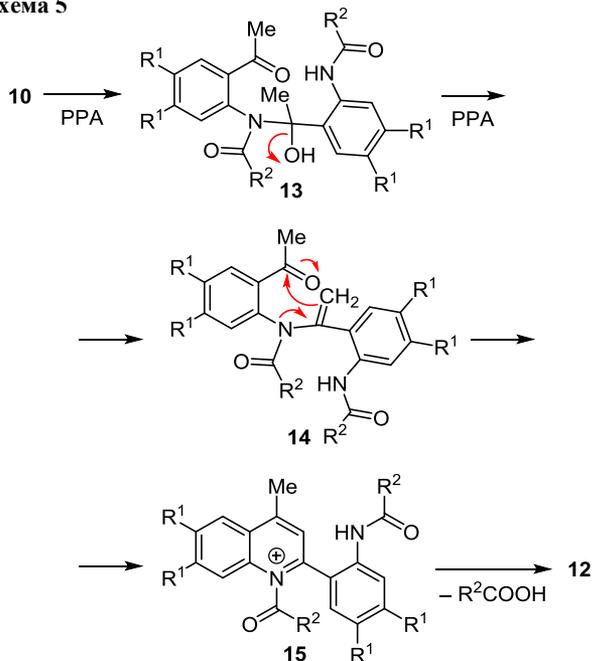


**Рисунок 2.** Молекулярное строение соединения **12c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Подобное снижение выхода мы связываем с неидеальной эффективностью стадии ациламинирования и возможными побочными процессами, которые могут протекать в присутствии алифатических нитро-соединений. Структура соединения **12c** однозначно установлена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

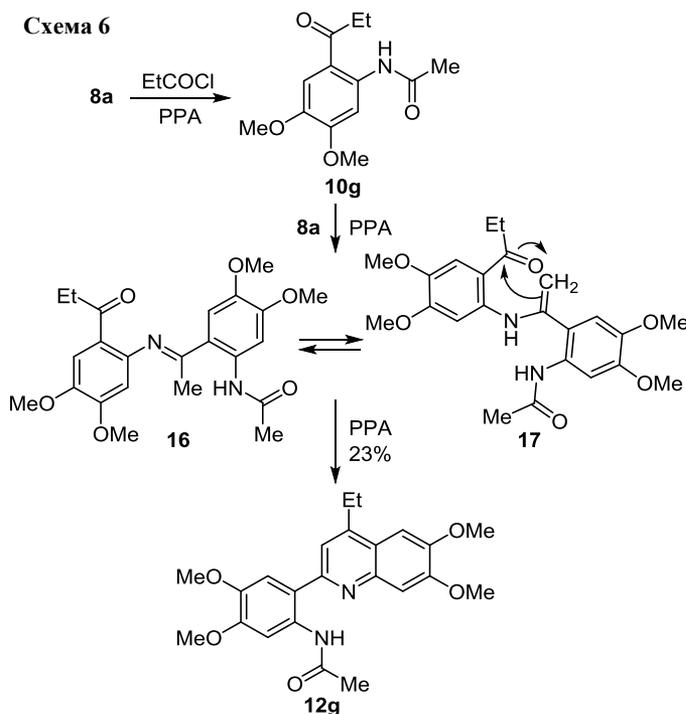
Предполагаемый механизм образования 2-арилхинолинов **12** включает последовательность каскадных превращений (схема 5). Так, взаимодействие двух молекул **10**, сопровождающееся нуклеофильной атакой амидного азота по карбонильной группе кетона, приводит к образованию тетраэдрического интермедиата **13**, который в среде ПФК теряет молекулу воды с образованием енамина **14**. После этого следует внутримолекулярная нуклеофильная атака енаминовой группы по второй карбонильной группе соединения **14**, которая приводит к *N*-ацилхинолинам **15**, которые далее легко деацилируются, образуя 2-арилхинолины **12** (схема 5).

**Схема 5**



Интересный результат был получен при попытке введения 3,4-диметоксиацетанилида (**8a**) в реакцию с пропионилхлоридом. В данном случае вместо ожидаемого хинолина, содержащего этильный заместитель в положении 4 и метильную группу в положении 3, был получен продукт **12g** со свободным положением 3. Данное превращение начинается с ацилирования анилида **8a** пропионилхлоридом. Мы предполагаем, что далее протекает реакция Вильсмайера–Хаака между образовавшимся на предыдущей стадии *орто*-пропионилацетанилидом **10g** и соединением **8a**, приводящая к имину **16**, находящимся в равновесии с енамином **17**. Нуклеофильная атака енаминового фрагмента по пропионильной группе завершает реакцию, приводя к образованию соединения **12g** (схема 6). Следует отметить, что при нагревании в ПФК в отсутствие АсОН соединение **8a** оставалось неизменным, что свидетельствует в пользу представленного механизма переацилирования.

**Схема 6**



Таким образом, в представленной работе впервые показана возможность объединения реакции прямого электрофильного ациламинирования аренов нитроалканами в среде ПФК с ацилированием в одно-реакторный процесс. Генерируемые *in situ* *орто*-ацетилацетанилиды претерпевали ряд каскадных превращений, приводящих к образованию 2-(2-ациламиноарил)хинолинов.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Shimadzu IRAffinity-1S с приставкой НПВО. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance III HD (400 и 101 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – остаточные сигналы раство-

рителя (7.26 для ядер  $^1\text{H}$  и 77.2 для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Масс-спектры записаны на спектрометре Bruker Maxis Impact с использованием системы прямого ввода, ионизация электрораспылением, калибратор  $\text{HCO}_2\text{Na}-\text{HCO}_2\text{H}$ . Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах ALUGRAM® Xtra SIL G UV 254, элюент EtOAc–гексан, 1:2, проявление в УФ свете. Очистка полученных соединений – на силикагеле Macherey-Nagel 60 (0.04–0.063 мм). Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30.

Полифосфорная кислота (86%  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) получена по стандартной методике<sup>26</sup> либо путем растворения  $\text{P}_2\text{O}_5$  в 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ .<sup>27</sup> 3,4-Диметоксиацетанилид (**8a**),<sup>17a</sup> *N*-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)ацетамид (**8c**),<sup>28</sup> 3,4-диметилацетанилид **8d**,<sup>17a</sup> *N*-(2-ацетилфенил)ацетамид (**10b**)<sup>24</sup> получены по ранее описанным методикам. Остальные соединения коммерчески доступные и использованы без дополнительной очистки.

*N*-(3,4-Диметоксифенил)пропионамид (**8e**) получают по литературной методике<sup>17a</sup> с использованием 690 мг (5 ммоль) вератрола и 490 мг (5.5 ммоль) 1-нитропропана. Выход 303 мг (29%), светло-серый порошок, т. пл. 92–95°C,  $R_f$  0.39 (EtOAc–гексан– $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1039, 1073, 1137, 1159, 1232, 1298, 1324, 1378, 1417, 1459, 1473, 1510, 1543, 1608, 1646, 1668, 2004, 2048, 2624, 2847, 2942, 3070, 3133, 3241. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.24 (3H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.37 (2H, к,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.87 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.78 (1H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 6.83 (1H, д,  $J = 8.6$ ,  $J = 2.3$ , H Ar); 7.17 (1H, с, NH); 7.40 (1H, д,  $J = 2.3$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 9.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 30.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ); 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ); 104.9; 111.3; 111.6; 131.8; 145.8; 149.1; 172.0 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 232.0941 [M+Na]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 232.0944.

*N*-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)пропионамид (**8f**) получают по литературной методике<sup>17a</sup> с использованием 680 мг (5 ммоль) 1,4-бензодиоксана и 490 мг (5.5 ммоль) 1-нитропропана. Выход 352 мг (34%), белый порошок, т. пл. 159.0–160.8°C,  $R_f$  0.25 (EtOAc–гексан, 1:2), 0.30 ( $\text{CHCl}_3$ –EtOH, 95:5). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1065, 1220, 1304, 1504, 1608, 1667, 3153, 3316. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.23 (3H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.35 (2H, к,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.20–4.27 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 6.79 (1H, д,  $J = 8.7$ , H Ar); 6.88 (1H, д,  $J = 8.7$ ,  $J = 2.6$ , H Ar); 7.02 (1H, уш. с, NH); 7.14 (1H, д,  $J = 2.6$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 9.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 30.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 64.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 64.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 109.9; 113.6; 117.3; 131.8; 140.4; 143.6; 171.9 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 230.0795 [M+Na]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 230.0788.

*N*-[2-(4-Метилхинолин-2-ил)фенил]ацетамид (**12b**). В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещают 177 мг (1.0 ммоль) орто-ацетилацетамида **10b** и 2 г ПФК (86%  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) и нагревают при интенсивном перемешивании при 110–115°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждают до 80–85°C, переносят в 10–15 г измельченного льда и нейтрализуют водным раствором  $\text{NH}_3$  (20%), доводя pH до 8. Далее экстра-

гируют EtOAc (3 × 25 мл), промывают насыщенным раствором NaCl, высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органический слой концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 1:3). Выход 268 мг (97%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 135–137°C (т. пл. 138.5–139°C<sup>29</sup>),  $R_f$  0.45 (EtOAc–гексан, 1:2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.79 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.20 (1H, т. д,  $J = 7.6$ ,  $J = 1.3$ , H Ar); 7.44 (1H, д. д,  $J = 8.5$ ,  $J = 7.3$ ,  $J = 1.6$ , H Ar); 7.61 (1H, д. д,  $J = 8.3$ ,  $J = 6.8$ ,  $J = 1.3$ , H Ar); 7.77 (1H, д. д,  $J = 8.3$ ,  $J = 6.9$ ,  $J = 1.4$ , H Ar); 7.73 (1H, с, H Ar); 7.84 (1H, д. д,  $J = 8.0$ ,  $J = 1.6$ , H Ar); 8.03 (1H, д,  $J = 1.4$ , H Ar); 8.05 (1H, д,  $J = 1.8$ , 1H Ar); 8.64 (1H, д. д,  $J = 8.3$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 13.01 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.4 ( $\text{CH}_3$ ); 25.4 ( $\text{CH}_3$ ); 121.5; 121.7; 123.4; 124.0; 125.0; 126.8; 126.9; 129.1; 129.4; 130.2; 130.6; 138.6; 146.06; 146.14; 158.0; 168.8 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 277.1335 [M+H]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 277.1335.

**Получение 2-арилхинолинов 12a,c–g** (общая методика). Метод I. Получение 2-арилхинолинов **12a,c–g** из ацетанилидов **8**. В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещают 1.0 ммоль ацетанилида **8**, 2 ммоль AcOH (**9a**) (для соединений **12a,c–f**) или пропионилхлорида (для соединения **12g**), 2 г ПФК (86%  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) и нагревают при интенсивном перемешивании при 110–115°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждают до 80–85°C, переносят в 10–15 г измельченного льда и нейтрализуют водным раствором  $\text{NH}_3$  (20%), доводя pH до 8. Далее экстрагируют EtOAc (3 × 25 мл), промывают насыщенным раствором NaCl, высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органический слой концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 1:3).

Метод II. Получение 2-арилхинолинов **12a,c–f** из 1,2-дизамещенных аренов **6**. В круглодонную колбу объемом 5 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещают 1 ммоль ароматического соединения **6**, 1.2 ммоль нитроалкана **7a,c**, 2 г ПФК (86%  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) и нагревают при интенсивном перемешивании при 110–115°C в течение 1.5 ч. После исчезновения исходного соединения добавляют 2 ммоль AcOH и продолжают нагревание в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждают до 80–85°C, переносят в 10–15 г измельченного льда и нейтрализуют водным раствором  $\text{NH}_3$  (20%), доводя pH до 8. Далее экстрагируют EtOAc (3 × 25 мл), промывают насыщенным раствором NaCl, высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органический слой концентрируют при пониженном давлении и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 1:3).

*N*-[2-(6,7-Диметокси-4-метилхинолин-2-ил)-4,5-диметоксифенил]ацетамид (**12a**). Выход 376 мг (95%, метод I), 139 мг (35%, метод II), светло-желтые кристаллы, т. пл. 221.3–223.3°C,  $R_f$  0.08 (EtOAc–гексан, 1:2), 0.48 ( $\text{CHCl}_3$ –EtOH, 95:5). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1016, 1069, 1144, 1212, 1250, 1366, 1423, 1497, 1538, 1592, 1624,

1667, 2624, 2847, 2958, 3121. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.23 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.72 (3H, д,  $J = 0.9$ ,  $\text{NHCOCH}_3$ ); 3.96 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.98 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.06 (6H, с,  $2\text{OCH}_3$ ); 7.17 (1H, с, H Ar); 7.25 (1H, с, H Ar); 7.29 (1H, с, H Ar); 7.49 (1H, с, H Ar); 8.38 (1H, с, H Ar); 12.95 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.5 ( $\text{CH}_3$ ); 25.5 ( $\text{CH}_3$ ); 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ); 56.2 ( $2\text{OCH}_3$ ); 56.6 ( $\text{OCH}_3$ ); 101.8; 105.2; 107.4; 111.9; 117.5; 119.6; 121.7; 133.1; 143.1; 144.0; 144.7; 149.8; 150.1; 152.8; 155.7; 168.5 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 397.1748  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 397.1758.

***N*-[7-(9-Метил-2,3-дигидро[1,4]диоксин[2,3-*g*]хинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил]ацетамид (12c).** Выход 368 мг (94%, метод I), 129 мг (33%, метод II), желтый порошок, т. пл. 264.4–267.3°C,  $R_f$  0.15 (EtOAc–гексан, 1:2), 0.34 ( $\text{CHCl}_3$ –EtOH, 95:5). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1066, 1155, 1199, 1250, 1281, 1352, 1433, 1457, 1484, 1508, 1540, 1586, 1666, 2837, 2891, 2981, 3204. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.21 (3H, д,  $J = 1.7$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2.64 (3H с,  $\text{CH}_3$ ); 4.25–4.35 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 4.37–4.44 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 7.31 (1H, д,  $J = 1.7$ , H Ar); 7.37 (1H, д,  $J = 1.6$ , H Ar); 7.41 (1H, д,  $J = 1.7$ , H Ar); 7.45 (1H, с, H Ar); 8.21 (1H, д,  $J = 1.7$ , H Ar); 12.95 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.4 ( $\text{CH}_3$ ); 25.4 ( $\text{CH}_3$ ); 64.5 ( $\text{CH}_2$ ); 64.6 ( $2\text{CH}_2$ ); 64.8 ( $\text{CH}_2$ ); 109.0; 110.6; 113.6; 117.2; 119.2; 119.5; 122.5; 133.1; 139.3; 142.5; 144.3; 144.7; 147.1; 156.1; 168.4 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 393.1439  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 393.1445.

***N*-[4,5-Диметил-2-(4,6,7-триметилхинолин-2-ил)-фенил]ацетамид (12d).** Выход 272 мг (82%, метод I), 103 мг (31%, метод II), бледно-кремовый порошок, т. пл. 237.0–239.0°C,  $R_f$  0.52 (EtOAc–гексан, 1:2), 0.41 ( $\text{CHCl}_3$ –EtOH, 95:5). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1026, 1123, 1151, 1211, 1250, 1282, 1295, 1348, 1415, 1448, 1526, 1577, 1678, 1766, 2866, 2924, 2978. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.24 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.31 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.33 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.50 (6H, с,  $2\text{CH}_3$ ); 2.73 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.56 (1H, с, H Ar); 7.62 (1H, с, H Ar); 7.73–7.76 (2H, м, H Ar); 8.41 (1H, с, H Ar); 12.99 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 19.2 ( $\text{CH}_3$ ); 19.6 ( $\text{CH}_3$ ); 20.2 ( $\text{CH}_3$ ); 20.5 ( $\text{CH}_3$ ); 20.6 ( $\text{CH}_3$ ); 25.6 ( $\text{CH}_3$ ); 120.6; 122.7; 122.9; 123.4; 125.2; 128.4; 130.0; 131.4; 136.3; 136.5; 139.1; 140.2; 144.7; 145.2; 157.1; 168.6 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 333.1956  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 333.1961.

***N*-[2-(6,7-Диметокси-4-метилхинолин-2-ил)-4,5-диметоксифенил]пропионамид (12e).** Выход 180 мг (44%, метод I), 74 мг (18%, метод II), бледно-желтый порошок, т. пл. 209.0–210.0°C,  $R_f$  0.08 (EtOAc–гексан, 1:2), 0.36 ( $\text{CHCl}_3$ –EtOH, 95:5). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1004, 1144, 1210, 1248, 1364, 1425, 1453, 1499, 1539, 1592, 1624, 1676, 1720, 2628, 2835, 2954, 2982, 3122. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.29 (3H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.49 (2H, к,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.73 (3H, д,  $J = 0.9$ ,  $\text{CH}_3$ ); 3.97 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.99 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.06 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.07 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.18 (1H, с, H Ar); 7.24 (1H, с, H Ar); 7.32 (1H, с, H Ar); 7.49 (1H, с, H Ar); 8.43 (1H, с, H Ar); 12.75 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 9.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 19.5 ( $\text{CH}_3$ ); 31.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 56.2 ( $2\text{OCH}_3$ ); 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ); 56.9 ( $\text{OCH}_3$ ); 101.9;

105.3; 107.5; 112.0; 117.9; 119.8; 121.9; 133.0; 143.1; 144.1; 144.7; 149.8; 150.1; 152.8; 155.8; 172.4 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 411.1912  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 411.1914.

***N*-[7-(9-Метил-2,3-дигидро[1,4]диоксин[2,3-*g*]хинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил]-пропионамид (12f).** Выход 187 мг (46%, метод I), 85 мг (21%, метод II), бледно-желтый порошок, т. пл. 273.9–274.6°C,  $R_f$  0.22 (EtOAc–гексан, 1:2), 0.34 ( $\text{CHCl}_3$ –EtOH, 95:5). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1027, 1063, 1149, 1162, 1203, 1230, 1254, 1291, 1353, 1436, 1440, 1460, 1479, 1510, 1541, 1591, 1634, 1652, 1685, 1772, 2882, 2990. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.27 (3H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.45 (2H, к,  $J = 7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.64 (3H, д,  $J = 1.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4.24–4.35 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 4.36–4.46 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 7.29 (1H, с, H Ar); 7.38 (1H, с, H Ar); 7.42–7.44 (2H, м, H Ar); 8.23 (1H, с, H Ar); 12.78 (1H с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 10.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 19.3 ( $\text{CH}_3$ ); 31.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 64.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 64.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 64.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 64.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 108.9; 110.6; 113.5; 117.2; 119.4; 119.6; 122.4; 132.8; 139.1; 142.5; 144.1; 144.2; 144.6; 146.9; 156.1; 172.1 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 407.1601  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 407.1601.

***N*-[(6,7-Диметоксихинолин-2-ил-4-этил)-4,5-диметоксифенил]ацетамид (12g)** получают по методу II из 3,4-диметоксиацетанилида (8a) и пропионилхлорида. Выход 94 мг (23%), бледно-желтый порошок, т. пл. 193.1–195.2°C,  $R_f$  0.06 (EtOAc–гексан, 1:2), 0.34 ( $\text{CHCl}_3$ –EtOH, 95:5). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1008, 1035, 1147, 1210, 1250, 1368, 1423, 1459, 1467, 1507, 1538, 1558, 1596, 1624, 1654, 1674, 1753, 2835, 2895, 2966. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.45 (3H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.24 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.12 (2H, к,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.97 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.99 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.06 (6H, с,  $2\text{OCH}_3$ ); 7.24 (1H, с, H Ar); 7.27 (1H, с, H Ar); 7.32 (1H, с, H Ar); 7.50 (1H, с, H Ar); 8.38 (1H, с, H Ar); 12.89 (1H с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 25.6 ( $\text{CH}_3$ ); 26.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 56.2 ( $2\text{OCH}_3$ ); 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ); 56.7 ( $\text{OCH}_3$ ); 101.6; 105.3; 107.6; 112.1; 117.8; 120.9; 133.1; 135.7; 139.3; 143.5; 144.8; 149.7; 150.2; 152.7; 155.9; 168.5 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 411.1912  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 411.1914.

**Рентгеноструктурный анализ соединения 12c** выполнен на дифрактометре Agilent SuperNova, оборудованном CCD-детектором AtlasS2, рентгеновским монохроматором ( $\lambda(\text{CuK}\alpha)$  1.54184 Å) при 293.2K. Монокристалл получен медленным упариванием насыщенного раствора соединения в EtOAc. Используя Olex2,<sup>30</sup> структура расшифрована с помощью программы SHELXT<sup>31</sup> и уточнена с помощью пакета программ SHELXL<sup>32</sup> с использованием МНК. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2171907).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , масс-спектры высокого разрешения соединений 8e и 12a–g, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 20-33-90027), Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (грант МД-3505.2021.1.3), Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема 0795-2020- 0031).

### Список литературы

- Shang, X.-F.; Morris-Natschke, S. L.; Liu, Y.-Q.; Guo, X.; Xu, X.-S.; Goto, M.; Li, J.-C.; Yang, G.-Z.; Lee, K.-H. *Med. Res. Rev.* **2018**, 38, 775.
- Shang, X. F.; Morris-Natschke, S. L.; Yang, G.-Z.; Liu, Y.-Q.; Guo, X.; Xu, X.-S.; Goto, M.; Li, J.-C.; Zhang, J.-Y. Lee, K.-H. *Med. Res. Rev.* **2018**, 38, 1614.
- Diaz, G.; Miranda, I. L.; Diaz, M. A. N. In *Phytochemicals – Isolation, Characterisation and Role in Human Health*; Rao, A. V.; Rao, L. G., Eds.; IntechOpen, 2015.
- (a) Jain, S.; Chandra, V.; Jain, P. K.; Pathak, K.; Pathak, D.; Vaidya, A. *Arab. J. Chem.* **2019**, 12, 4920. (b) Tham, P. T.; Chinh, P. T.; Tuyen, N. V.; Bang, D. N.; Van, D. T.; Kien, V. T.; Thanh, H. T.; Quynh, D. H.; Cuong, V. D.; Thanh, N. H.; Pérez-Encabo, A. *Mendeleev Commun.* **2021**, 31, 213.
- Tekwani, B. L.; Walker, L. A. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2006**, 19, 623.
- Senerovic, L.; Opsenica, D.; Moric, I.; Aleksic, I.; Spasić, M.; Vasiljevic, B. In *Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health. Advances in Experimental Medicine and Biology*; Donelli, G., Ed.; Springer: Cham, 2019, vol. 1282.
- Fokialakis, N.; Magiatis, P.; Chinou, I.; Mitaku, S.; Tillequin, F. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 413.
- (a) Gao, P.; Wang, L.; Zhao, L.; Zhang, Q.-Y.; Zeng, K.-W.; Zhao, M.-B.; Jiang, Y.; Tu, P.-F.; Guo, X.-Y. *Phytochemistry* **2020**, 172, 112260. (b) Makhaeva, G. F.; Serkov, I. V.; Kovaleva, N. V.; Rudakova, E. V.; Boltneva N. P.; Kochetkova, E. A.; Proshin, A. N.; Bachurin, S. O. *Mendeleev Commun.* **2021**, 31, 606.
- Lavrado, J.; Moreira, R.; Paulo, A. *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 2348.
- Akbar, M.; Shabbir, A.; Rehman, K.; Akash, M. S. H.; Shah, M. A. *J. Food Biochem.* **2021**, 45, e13936.
- Achan, J.; Talisuna, A. O.; Erhart, A.; Yeka, A.; Tibenderana, J. K.; Baliraine, F. N.; Rosenthal, P. J.; D'Alessandro, U. *Malar. J.* **2011**, 10, 144.
- Bongarzone, S.; Bolognesi, M. L. *Expert Opin. Drug Discovery* **2011**, 6, 251.
- Kouznetsov, V. V.; Vargas Mendez, L. Y.; Melendez Gomez, C. M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 141.
- Prajapati, S. M.; Patel, K. D.; Vekariya, R. H.; Panchal, S. N.; Patel, H. D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 24463.
- Mishra, S.; Salahuddin; Kumar, R.; Majumder, A.; Kumar, A.; Singh, C.; Tiglani, D. *Int. J. Pharm. Res.* **2021**, 13, 3941.
- Patel, A.; Patel, S.; Mehta, M.; Patel, Y.; Patel, R.; Shah, D.; Patel, D.; Shah, U.; Patel, M.; Patel, S.; Solanki, N.; Bambharoliya, T.; Patel, S.; Nagani, A.; Patel, H.; Vaghasiya, J.; Shah, H.; Prajapati, B.; Rathod, M.; Bhimani, B.; Patel, R.; Bhavsar, V.; Rakholiya, B.; Patel, M.; Patel, P. *Green Chem. Lett. Rev.* **2022**, 15, 336.
- (a) Aksenov, A. V.; Aksenov, N. A.; Nadein, O. N.; Aksenova, I. V. *Synlett* **2010**, 2628. (b) Aksenov, A. V.; Aksenov, N. A.; Orazova, N. A.; Aksenov, D. A.; Dmitriev, M. V.; Rubin, M. *RSC Adv.* **2015**, 5, 84849. (c) Aksenov, A. V.; Aksenov, N. A.; Nadein, O. N.; Aksenova, I. V. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 541. (d) Aksenov, N. A.; Aksenov, A. V.; Ovcharov, S. N.; Aksenov, D. A.; Rubin, M. *Front. Chem.* **2020**, 8, 77.
- Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Bijiya, A. S.; Aksenova, I. V.; Rubin, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 4289.
- Aksenov, N. A.; Aksenov, A. V.; Nadein, O. N.; Aksenov, D. A.; Smirnov, A. N.; Rubin, M. *RSC Adv.* **2015**, 5, 71620.
- Aksenov, N. A.; Aksenov, A. V.; Kornienko, A.; De Carvalho, A.; Mathieu, V.; Aksenov, D. A.; Ovcharov, S. N.; Griaznov, G. D.; Rubin, M. *RSC Adv.* **2018**, 8, 36980.
- Aksenov, N. A.; Aksenov, A. V.; Kirilov, N. K.; Arutiunov, N. A.; Aksenov, D. A.; Maslivet, V.; Zhao, Z.; Du, L.; Rubin, M.; Kornienko, A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 6651.
- Aksenov, A. V.; Khamraev, V.; Aksenov, N. A.; Kirilov, N. K.; Domenyuk, D. A.; Zelensky, V. A.; Rubin, M. *RSC Adv.* **2019**, 9, 6636.
- Grishin, I. Yu.; Arutiunov, N. A.; Aksenov, D. A.; Aksenov, N. A.; Aksenov, A. V.; Gasanova, A. Z.; Sorokina, E. A.; Lower, C.; Rubin, M. *Molecules* **2022**, 27, 1902.
- Verma, A.; Kumar, S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4388.
- Chen, Y.-R.; Cho, Y. C.; Shih, T.-L. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2006.
- Uhlig, F. *Angew. Chem.* **1954**, 66, 435.
- Huhti, A.-L.; Gartaganis, P. A. *Can. J. Chem.* **1956**, 34, 785.
- Mateu, M.; Capilla, A. S.; Harrak, Y.; Pujol, M. D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5241.
- Kawase, Y.; Kondô, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 3268.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, A71, 3.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.