

Синтез 1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилатов из 2-бензоил-3-[2-(диалкиламино)арил]акрилатов

Дмитрий С. Иванов¹, Александр Ю. Смирнов^{1,2*}, Михаил С. Баранов^{1,2}

¹ Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва 117997, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: alexmsu@yandex.ru

Поступило 10.06.2024

Принято после доработки 9.07.2024



Предложена методика синтеза 1,4-дигидрохинолин-3-карбонильных соединений из 2-бензоил-3-[2-(диалкиламино)арил]-акрилатов через последовательность процессов 1,5-гидридного сдвига, дезалкилирования и циклизации. Продукты реакции содержат пуш-пульный енаминовый фрагмент.

Ключевые слова: 1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилаты, пуш-пульные енамины, 1,5-гидридный сдвиг, дезалкилирование.

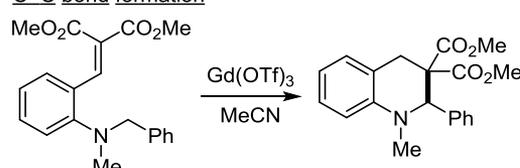
Енамины, содержащие электрооакцепторную группу в β-положении, называемые в литературе пуш-пульными, находят широкое применение в современном органическом синтезе, в особенности в получении гетероциклических соединений.¹ Выраженный донорно-акцепторный фрагмент обеспечивает строгую региоселективность в реакциях циклоприсоединения,^{2,3} а повышенная стабильность позволяет широко варьировать условия реакций, например даже использовать воду в качестве растворителя.^{4–6} Пуш-пульные енамины нашли применение в синтезе природных и биологически активных соединений: агликона (+)-розаромицина,⁷ ряда противоопухолевых антибиотиков, выделенных из культур *Streptomyces zelensis*,⁸ аналогов пefлоксацина⁹ и некоторых других.¹⁰ В связи с этим удобные методы получения пуш-пульных енаминов остаются широко востребованными. В данной работе мы предлагаем подход к получению таких енаминов в составе 1,4-дигидрохинолинового цикла, основанный на реакции 1,5-гидридного сдвига.

Превращения, основанные на последовательной реакции 1,5-гидридного сдвига и циклизации с образованием связи С–С, широко представлены в литературе и описаны для множества субстратов,^{11,12} например для бензилиденмалонатов¹³ (схема 1). В предыдущем исследовании¹⁴ мы предложили альтернативное

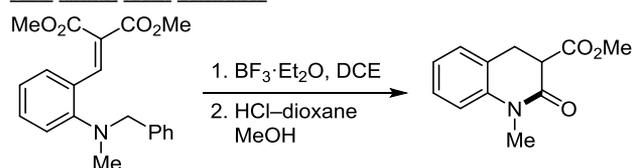
Схема 1. Тандем 1,5-гидридный сдвиг – циклизация для получения 1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилатов

Previous works

C–C bond formation¹³



C–N amide bond formation¹⁴



This work

C–N enamine bond formation

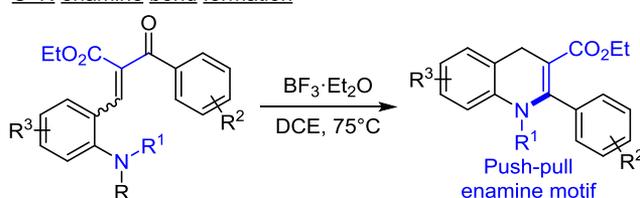
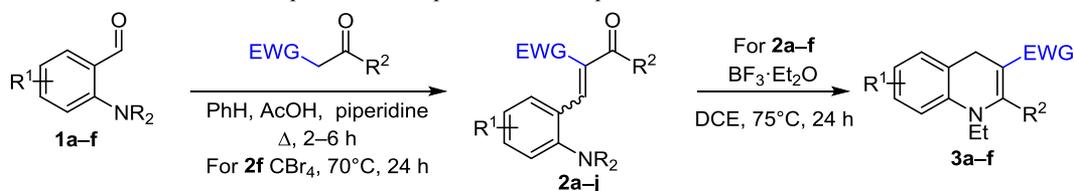
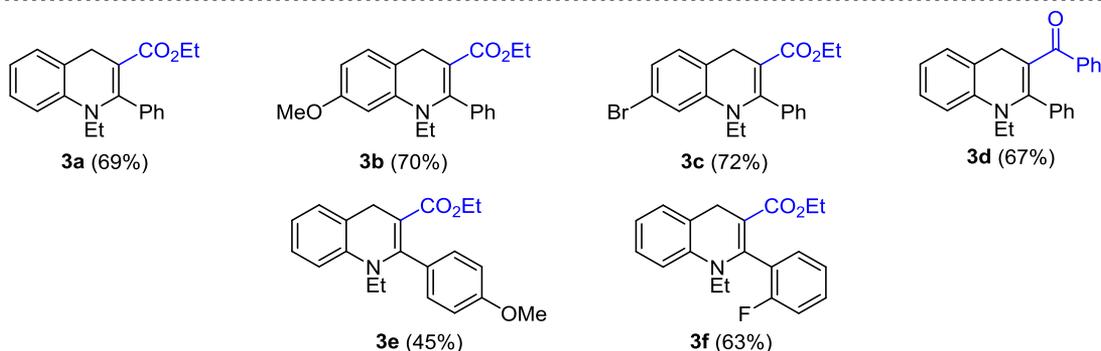


Схема 2. Синтетические возможности предложенной реакции 1,5 гидридного сдвига – C–N циклизации



2 a R² = Ph, R¹ = H, R = Et, EWG = CO₂Et; **b** R² = Ph, R¹ = 4-OMe, R = Et, EWG = CO₂Et; **c** R² = Ph, R¹ = 4-Br, R = Et, EWG = CO₂Et; **d** R² = Ph, R¹ = H, R = Et, EWG = C(O)Ph; **e** R² = 4-MeOC₆H₄, R¹ = H, R = Et, EWG = CO₂Et; **f** R² = 2-FC₆H₄, R¹ = H, R = Et, EWG = CO₂Et; **g** R² = Ph, R¹ = H, R = Me+Bn, EWG = CO₂Et; **h** R² = Ph, R¹ = H, R = Et+Bn, EWG = CO₂Et; **i** R² = Ph, R¹ = 5-NO₂, R = Et, EWG = CO₂Et; **j** R² = Me, R¹ = H, R = Et, EWG = CO₂Et



направление этого процесса, в котором происходит дополнительное *N*-деалкилирование, приводящее к образованию связи C–N амидной группы и получению тетрагидрохинолинов. Это стало возможным за счет использования трифторида бора, образующего устойчивый комплекс с малоновым фрагментом молекулы. Настоящая работа включает распространение этой реакции на бензильденные производные бензоилуксусного эфира и его аналогов. Под действием трифторида бора эти субстраты циклизуются с образованием связи C–N пуш-пульного енаминового фрагмента (схема 1).

Для предложенной реакции мы применили условия, аналогичные подобранным ранее,¹⁴ за исключением дополнительной обработки полупродуктов HCl, поскольку строение целевых 1,4-дигидрохинолинов не допускает образования комплексов с BF₃, требующих разложения. Также для ускорения конверсии использовалась повышенная температура (75°C).

Субстраты **2a–j** получали в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров посредством конденсации Кнёвенагеля 2-(диалкиламино)бензальдегидов **1a–f** с 1,3-дикарбонильными соединениями. Во всех случаях основной изомер имел (*E*)-конфигурацию двойной связи. Продукты Кнёвенагеля вовлекали в целевую реакцию действием BF₃·Et₂O в DCE при 75°C. Были получены 7 соединений **3a–f** с различными заместителями (схема 2) и выходами до 72%. Для демонстрации возможности селективного деалкилирования аминогруппы использовались *N*-бензилзамещенные субстраты **2g,h**. В обоих случаях образовывался только продукт дебензилирования, однако для *N*-метилзамещенного субстрата выход основного продукта **3g** получился низким из-за образования борнатного комплекса **4** (схема 3). Вовлечение нитрозамещенного субстрата **2i** в реакцию при-

водило к образованию сложной смеси большого количества трудноидентифицируемых продуктов. Субстрат **2j**, полученный из ацетоуксусного эфира, вместо целевой реакции претерпевал известную C–C циклизацию¹⁵ с образованием тетрагидрохинолина **5** (схема 3). Продукты целевой реакции – дигидрохинолины **3a–f** – оказались склонными к постепенной деградации в растворе, предположительно, в результате окисления. Косвенно это подтверждается строением основного иона [M–H]⁺ в масс-спектрах высокого разрешения (рис. 1a).

По всей видимости, реакция протекает через образование борнатного интермедиата **A**, существование которого доказано нами в предыдущей работе.¹⁴ Дестабилизация этого иминиевого катиона акцепторным заместителем в случае субстрата **2i** приводит к

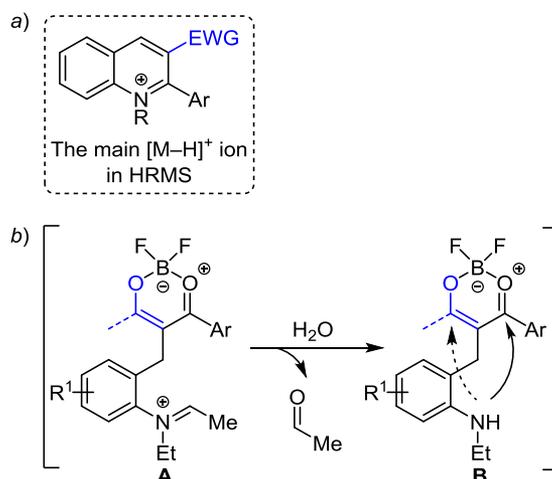
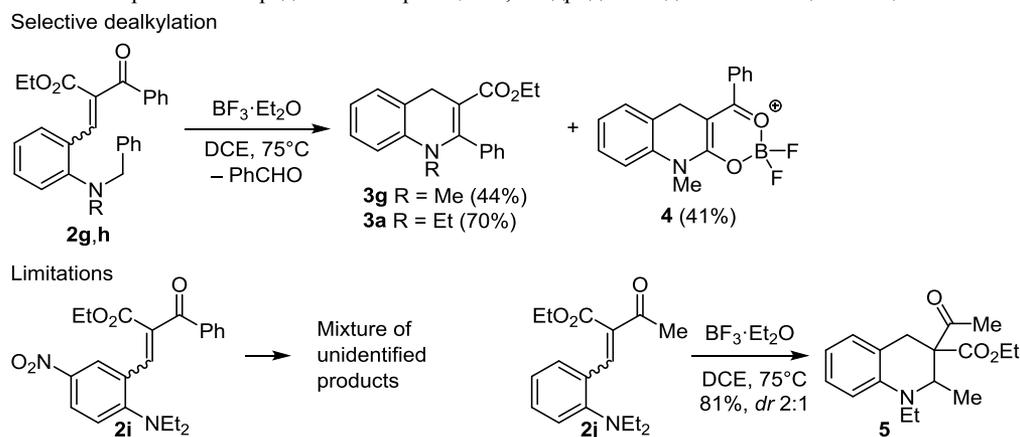


Рисунок 1. a) Строение основного иона [M–H]⁺ в масс-спектрах высокого разрешения соединений **3a–f**. b) Интермедиаты **A** и **B** при синтезе соединений **3a–f**.

Схема 3. Синтетические ограничения предложенной реакции 1,5-гидридного сдвига – C–N циклизации



его деградации без получения целевого продукта. Дезалкилирование иминогруппы обеспечивается действием следовых количеств воды, образующейся в результате реакции, либо на этапе водной обработки реакционной смеси. В образующемся алкиланилине **B** существуют две возможности для нуклеофильной атаки аминогруппы (рис. 1b). Для продуктов **3a–d,f** атака протекает преимущественно по арилкетогруппе. Снижение нуклеофильности кетогруппы донорным заместителем (соединение **3e**) понижает выход продукта. Уменьшение стерических препятствий на аминогруппе объясняет почти равные количества продуктов **3g** и **4**, соответствующих C–N циклизации по карбонильной или карбоксильной группе. Еще более выраженное уменьшение стерической нагрузки реакционных центров в случае тетрагидрохинолина **5** позволяет протекать C–C циклизации до стадии дезалкилирования (схема 3). На основании обнаруженных закономерностей можно сделать следующий вывод: регулирование электрофильности карбонильных групп в составе комплекса **A** посредством стерических и электронных эффектов позволяет направлять циклизацию преимущественно по одному из трех вариантов. Эти подходы открывают доступ к широкому ряду соединений из одного класса субстратов – (2-аминоарилиден)малонатов.

Таким образом, нами предложена методика получения 1,4-дигидрохинолин-3-карбонильных соединений, принадлежащих к классу пуш-пульных енаминов. Описанная реакция демонстрирует высокую синтетическую полезность методологии 1,5-гидридного сдвига, позволяющую посредством электронных и стерических эффектов в субстратах модулировать их реакционную способность и строение образующихся продуктов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Bruker Avance III (700 и 176 МГц соответственно), Bruker Avance III 800 (800 и 201 МГц соответственно) и Bruker Fourier 300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 (внутренний стандарт ТМС или остаточный сигнал растворителя (для ядер ^1H – 2.50 м. д., для ядер ^{13}C – 39.5 м. д.)) и CDCl_3 (внутренний стандарт – остаточный сигнал растворителя (для ядер ^1H – 7.26 м. д.,

для ядер ^{13}C – 77.2 м. д.)). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Sciex TripleTOF 5600+, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены на приборе SMP 30.

Реагенты фирмы Acros Organics применены без дополнительной очистки, для проведения реакций использованы свежеперегранные растворители.

Синтез 2-диалкиламинобензальдегидов 1a–c,g–i (общая методика). Под атмосферой аргона растворяют 5 ммоль соответствующего 2-фторбензальдегида в 5 мл сухого ДМФА, добавляют 7.5 ммоль вторичного амина и 1.38 г (10 ммоль) измельченного K_2CO_3 . Реакционную смесь интенсивно перемешивают при 100°C в течение 1–3 сут. Контроль протекания реакции осуществляют методом ТСХ. После исчезновения 2-фторбензальдегида реакционную смесь разбавляют 50 мл дистиллированной H_2O и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу обрабатывают насыщенным раствором KCl (3×30 мл) для удаления следов ДМФА, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при пониженном давлении. Продукт выделяют методом флеш-хроматографии, элюент гексан– EtOAc , 9:1.

2-(Диэтиламино)бензальдегид (1a). Выход 0.35 г (40%), желтое масло. Спектральные данные совпадают с литературными.¹⁶

2-(Диэтиламино)-4-метоксибензальдегид (1b). Выход 0.55 г (53%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 10.06 (1H, с, CONH); 7.66 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 6.72–6.65 (2H, м, H Ar); 3.83 (3H, с, OCH₃); 3.17 (4H, к, $J = 7.0$, 2CH₂); 1.01 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 189.1; 164.5; 156.1; 131.0; 123.3; 108.3; 106.4; 55.5; 48.0; 12.1. Найдено, m/z : 208.1332 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$. Вычислено, m/z : 208.1332.

4-Бром-2-(диэтиламино)бензальдегид (1c). Выход 1.01 г (79%), желтое масло. Спектральные данные совпадают с литературными.¹⁶

2-[Бензил(метил)амино]бензальдегид (1g). Выход 0.59 г (52%), желтое масло. Спектральные данные совпадают с литературными.¹⁷

2-[Бензил(этил)амино]бензальдегид (1h). Выход 0.57 г (48%), желтое масло. Спектральные данные совпадают с литературными.¹⁸

2-(Диэтиламино)-5-нитробензальдегид (1i). Выход 1.06 г (96%), желтый порошок, т. пл. 45–47°C. Спектр ЯМР ^1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 9.95 (1H, с, СОН); 8.47 (1H, д, $J = 3.0$, Н Ar); 8.19 (1H, д, $J = 9.4$, $J = 3.0$, Н Ar); 7.20 (1H, д, $J = 9.4$, Н Ar); 3.47 (4H, к, $J = 7.0$, 2CH₂); 1.17 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 188.8; 155.5; 137.4; 128.4; 128.3; 123.5; 117.8; 47.2; 12.3. Найдено, m/z : 223.1078 [M+H]⁺. C₁₁H₁₅N₂O₃. Вычислено, m/z : 223.1077.

Синтез арилиденовых производных 1,3-дикарбонильных соединений 2a–e, g–j (общая методика). В 3 мл сухого PhH растворяют 1 ммоль бензальдегида **1a–f**, добавляют 1 ммоль соответствующего 1,3-дикарбонильного соединения, 0.1 ммоль (10 мкл) пиперидина и 0.1 ммоль (6 мкл) АсОН. Реакционную смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 2–6 ч, протекание реакции контролируют методом ТСХ. После исчезновения исходного альдегида реакционную смесь разбавляют 30 мл EtOAc, обрабатывают 30 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и насыщенным раствором KCl (2 × 30 мл). Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, упаривают при пониженном давлении. Продукт выделяют методом флеш-хроматографии, элюент гексан–EtOAc, 9:1.

Этил-2-бензоил-3-[2-(диэтиламино)фенил]акрилат (2a), смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 98:2. Выход 0.34 г (96%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.12 (1H, с, Н Ar); 7.85–7.81 (2H, м, Н Ar); 7.66–7.62 (1H, м, Н Ar); 7.53–7.50 (2H, м, Н Ar); 7.29–7.25 (1H, м, Н Ar); 7.13–7.09 (1H, м, Н Ar); 7.07–7.04 (1H, м, Н Ar); 6.84–6.78 (1H, м, Н Ar); 4.19 (2H, к, $J = 7.1$, CH₂); 3.08 (4H, к, $J = 7.0$, 2CH₂); 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 1.00 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 194.7; 164.7; 151.2; 140.5; 136.3; 134.0; 130.7; 129.8; 129.3; 129.0; 128.5; 127.8; 121.9; 121.1; 61.0; 47.3; 13.9. Найдено, m/z : 352.1906 [M+H]⁺. C₂₂H₂₆NO₃. Вычислено, m/z : 352.1907.

Этил-2-бензоил-3-[2-(диэтиламино)-4-метоксифенил]акрилат (2b), смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 8:1. Выход 0.35 г (93%), желтый порошок, т. пл. 105–107°C. Спектр ЯМР ^1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.07 (1H, с, Н Ar); 7.83 (2H, д, $J = 8.3$, $J = 1.4$, Н Ar); 7.66–7.62 (1H, м, Н Ar); 7.53–7.48 (2H, м, Н Ar); 7.00 (1H, д, $J = 8.8$, Н Ar); 6.60 (1H, д, $J = 2.5$, Н Ar); 6.45 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 2.5$, Н Ar); 4.17 (2H, к, $J = 7.1$, CH₂); 3.70 (3H, с, OCH₃); 3.08 (4H, к, $J = 7.0$, 2CH₂); 1.11 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 1.01 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 195.3; 164.9; 161.6; 153.4; 140.0; 136.3; 134.0; 130.7; 129.0; 128.5; 127.3; 120.1; 107.8; 107.0; 60.7; 55.1; 47.3; 13.9; 12.3. Найдено, m/z : 382.2016 [M+H]⁺. C₂₃H₂₈NO₄. Вычислено, m/z : 382.2013.

Этил-2-бензоил-3-[4-бромо-2-(диэтиламино)фенил]акрилат (2c), смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 10:1. Выход 0.41 г (95%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.96 (1H, с, Н Ar); 7.83–7.80 (2H, м, Н Ar); 7.67–7.63 (1H, м, Н Ar); 7.54–7.50 (2H, м, Н Ar); 7.24 (1H, д, $J = 2.0$, Н Ar); 7.04 (1H, д, $J = 8.6$, $J = 2.0$, Н Ar); 6.95 (1H, д, $J = 8.6$, Н Ar);

4.20 (2H, к, $J = 7.1$, CH₂); 3.09 (4H, к, $J = 7.0$, 2CH₂); 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 1.00 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 194.5; 164.5; 152.5; 139.5; 136.1; 134.2; 130.8; 130.5; 129.1; 128.5; 126.5; 124.7; 124.3; 123.8; 61.1; 47.0; 13.9; 12.2. Найдено, m/z : 430.1010 [M+H]⁺. C₂₂H₂₅BrNO₃. Вычислено, m/z : 430.1012.

2-[2-(Диэтиламино)бензилиден]-1,3-дифенилпропан-1,3-дион (2d). Выход 0.24 г (63%), желтый порошок, т. пл. 110–112°C. Спектр ЯМР ^1H (800 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 7.96–7.87 (5H, м, Н Ar); 7.58–7.54 (1H, м, Н Ar); 7.52–7.44 (3H, м, Н Ar); 7.41–7.37 (2H, м, Н Ar); 7.29–7.26 (1H, с, Н Ar); 7.25–7.21 (1H, м, Н Ar); 7.00 (1H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 6.83–6.79 (1H, м, Н Ar); 3.04 (4H, к, $J = 7.1$, 2CH₂); 0.92 (6H, т, $J = 7.1$, 2CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 197.1; 195.7; 151.8; 144.1; 138.4; 138.0; 137.4; 133.6; 132.5; 130.7; 130.6; 129.7; 129.4; 129.3; 128.8; 128.5; 122.5; 121.4; 47.8; 12.5. Найдено, m/z : 384.1957 [M+H]⁺. C₂₆H₂₆NO₂. Вычислено, m/z : 384.1958.

Этил-3-[2-(диэтиламино)фенил]-2-(4-метоксифенил)акрилат (2e), смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 12:1. Выход 0.38 г (99%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.08 (1H, с, Н Ar); 7.81–7.78 (2H, м, Н Ar); 7.29–7.25 (1H, м, Н Ar); 7.13–7.10 (1H, м, Н Ar); 7.09–7.07 (1H, м, Н Ar); 7.04–7.01 (2H, м, Н Ar); 6.83–6.79 (1H, м, Н Ar); 4.19 (2H, к, $J = 7.1$, CH₂); 3.82 (3H, с, OCH₃); 3.07 (4H, к, $J = 7.0$, 2CH₂); 1.14 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 1.01 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 193.1; 164.8; 163.8; 151.3; 139.7; 131.0; 130.6; 130.0; 129.3; 129.2; 127.9; 121.9; 121.1; 114.3; 60.9; 55.6; 47.3; 14.0; 12.3. Найдено, m/z : 382.2017 [M+H]⁺. C₂₃H₂₈NO₄. Вычислено, m/z : 382.2013.

Этил-2-бензоил-3-{2-[бензил(метил)амино]фенил}акрилат (2g), смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 7.2:1. Выход 0.38 г (96%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.26 (1H, с, Н Ar); 7.86–7.82 (2H, м, Н Ar); 7.66–7.62 (1H, м, Н Ar); 7.52–7.48 (2H, м, Н Ar); 7.36–7.32 (2H, м, Н Ar); 7.30–7.25 (4H, м, Н Ar); 7.09–7.04 (2H, м, Н Ar); 6.88–6.81 (1H, м, Н Ar); 4.16 (2H, к, $J = 7.1$, CH₂); 4.13 (2H, с, CH₂); 2.63 (3H, с, CH₃); 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 194.6; 164.6; 152.7; 140.5; 137.5; 136.3; 134.0; 131.1; 130.4; 129.2; 129.1; 128.5; 128.2 (2C); 127.2; 126.5; 122.1; 120.0; 61.1; 61.0; 40.6; 13.8. Найдено, m/z : 400.1908 [M+H]⁺. C₂₆H₂₆NO₃. Вычислено, m/z : 400.1907.

Этил-2-бензоил-3-{2-[бензил(этил)амино]фенил}акрилат (2h), смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 10:1. Выход 0.40 г (98%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.29 (1H, с, Н Ar); 7.86–7.79 (2H, м, Н Ar); 7.66–7.62 (1H, м, Н Ar); 7.52–7.47 (2H, м, Н Ar); 7.32–7.28 (4H, м, Н Ar); 7.25–7.21 (2H, м, Н Ar); 7.15–7.11 (1H, м, Н Ar); 7.06–7.02 (1H, м, Н Ar); 6.84–6.80 (1H, м, Н Ar); 4.24 (2H, с, Н Ar); 4.19 (2H, к, $J = 7.1$, CH₂); 3.05 (2H, к, $J = 7.0$, CH₂); 1.14 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 1.01 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 194.7; 164.6; 151.0; 140.4;

138.3; 136.3; 134.1; 130.7; 130.3; 129.2; 129.0; 128.5; 128.2; 128.1; 127.8; 126.9; 122.4; 121.7; 61.0; 56.5; 48.3; 13.9; 11.9. Найдено, m/z : 414.2067 $[M+H]^+$. $C_{27}H_{28}NO_3$. Вычислено, m/z : 414.2064.

Этил-2-бензил-3-[2-(диэтиламино)-5-нитрофенил]-акрилат (2i), смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 15:1. Выход 0.35 г (89%), желтый порошок, т. пл. 120–122°C. Спектр ЯМР 1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.03 (1H, д, $J = 9.2$, $J = 2.4$, H Ar); 7.89 (1H, д, $J = 2.4$, H Ar); 7.87–7.84 (2H, м, H Ar); 7.83 (1H, с, H Ar); 7.69–7.65 (1H, м, H Ar); 7.56–7.52 (2H, м, H Ar); 7.12 (1H, д, $J = 9.2$, H Ar); 4.23 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 3.33 (4H, к, $J = 7.0$, $2CH_2$); 1.15 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.12 (6H, т, $J = 7.0$, $2CH_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 194.1; 164.2; 156.1; 139.9; 138.6; 136.1; 134.3; 131.3; 129.2; 128.6; 125.8; 125.6; 123.4; 118.4; 61.3; 46.6; 13.9; 12.6. Найдено, m/z : 397.1756 $[M+H]^+$. $C_{22}H_{25}N_2O_5$. Вычислено, m/z : 397.1758.

Этил-2-[2-(диэтиламино)бензиден]-3-оксобутаноат (2j), смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 3:1. Выход 0.29 г (94%), желтое масло. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.83 (1H, с, H Ar); 7.44–7.37 (1H, м, H Ar); 7.26 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.20–7.16 (1H, м, H Ar); 7.07–7.03 (1H, м, H Ar); 4.15 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 3.05 (4H, к, $J = 7.0$, $2CH_2$); 2.40 (3H, с, CH_3); 1.09 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 0.98 (6H, т, $J = 7.0$, $2CH_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 195.2; 166.9; 150.9; 140.7; 133.8; 130.8; 128.6 (2C); 122.1; 121.0; 60.8; 47.0; 26.3; 13.6; 12.3. Найдено, m/z : 290.1754 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{24}NO_3$. Вычислено, m/z : 290.1751.

Этил-3-[2-(диэтиламино)фенил]-2-(2-фторбензил)-акрилат (2f) получают по литературной методике¹⁹ в виде смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в соотношении 5:1. Смешивают 0.21 г (1 ммоль) этил-3-оксо-3-(2-фторфенил)-пропаноата и 0.35 г (2 ммоль) 2-(диэтиламино)-бензальдегида (1a), добавляют 0.1 г (0.3 ммоль) $SVBr_4$ и перемешивают в течение 24 ч при 70°C. Затем реакционную смесь растворяют в 50 мл EtOAc, обрабатывают 50 мл 3% раствора $NaHSO_3$ и 50 мл насыщенного раствора KCl. Органический слой сушат над Na_2SO_4 , упаривают при пониженном давлении. Продукт выделяют методом флеш-хроматографии, элюент гексан–EtOAc, 19:1. Выход 0.13 г (35%), желтое масло. Спектр ЯМР 1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.97 (1H, с, H Ar); 7.84–7.80 (1H, м, H Ar); 7.69–7.65 (1H, м, H Ar); 7.35–7.28 (3H, м, H Ar); 7.10 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.06 (1H, д, $J = 9.4$, H Ar); 6.88–6.84 (1H, м, H Ar); 4.21 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 3.04 (4H, к, $J = 7.0$, $2CH_2$); 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 0.96 (6H, т, $J = 7.0$, $2CH_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 190.9; 164.3; 161.3 (д, $J = 255.0$); 151.1; 140.2; 136.1 (д, $J = 9.1$); 131.9; 130.6 (д, $J = 13.2$); 129.6; 127.7; 125.2 (д, $J = 9.7$); 125.0 (д, $J = 3.1$); 124.8 (д, $J = 3.1$); 121.8; 120.8; 116.8 (д, $J = 22.4$); 60.9; 47.1; 13.8; 12.3. Найдено, m/z : 370.1813 $[M+H]^+$. $C_{22}H_{25}FNO_3$. Вычислено, m/z : 370.1813.

Синтез 1,4-дигидрохинолинов 3a–f (общая методика). В 2 мл DCE растворяют 0.5 ммоль арилиденового производного 2a–f, добавляют 0.18 г (1.25 ммоль) $BF_3 \cdot Et_2O$ и перемешивают в течение 24 ч при 75°C.

Затем реакционную смесь разбавляют 50 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$, экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои обрабатывают 50 мл насыщенного раствора KCl, сушат над Na_2SO_4 , упаривают при пониженном давлении. Продукт выделяют методом флеш-хроматографии, элюент гексан–EtOAc, 9:1.

Этил-2-фенил-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилат (3a). Выход 0.106 г (69% из соединения 2a), желтый порошок, т. пл. 78–80°C. Выход 0.107 г (70% из соединения 2b), желтое масло. Спектр ЯМР 1H (800 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.44–7.40 (3H, м, H Ar); 7.25–7.21 (2H, м, H Ar); 7.21–7.17 (1H, м, H Ar); 7.14 (1H, д, $J = 7.5$, H Ar); 7.10 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.02–6.98 (1H, м, H Ar); 3.69–3.65 (4H, м, $2CH_2$); 3.43 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 0.94 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 0.71 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 166.5; 152.3; 139.5; 136.7; 128.7; 128.3; 128.2; 128.0; 126.8; 124.8; 123.0; 114.8; 97.8; 58.5; 41.1; 28.1; 13.9; 13.5. Найдено, m/z : 306.1491 $[M-H]^+$. $C_{20}H_{20}NO_2$. Вычислено, m/z : 306.1489.

Этил-7-метокси-2-фенил-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилат (3b). Выход 0.118 г (70%), желтый порошок, т. пл. 80–82°C. Спектр ЯМР 1H (800 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 7.40–7.37 (3H, м, H Ar); 7.25–7.21 (2H, м, H Ar); 7.02 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 6.57 (1H, д, $J = 8.2$, $J = 2.4$, H Ar); 6.52 (1H, д, $J = 2.4$, H Ar); 3.83–3.79 (5H, м, OCH_3 , CH_2); 3.74 (2H, с, CH_2); 3.42 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 1.03 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 0.82 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 167.9; 159.0; 152.5; 140.9; 137.5; 129.2; 129.0; 128.3; 128.2; 118.3; 107.5; 101.9; 99.9; 59.4; 55.6; 41.8; 28.0; 14.3; 13.9. Найдено, m/z : 336.1602 $[M-H]^+$. $C_{21}H_{22}NO_3$. Вычислено, m/z : 336.1594.

Этил-7-бром-2-фенил-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилат (3c). Выход 0.14 г (72%), желтое масло. Спектр ЯМР 1H (800 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 7.41–7.38 (3H, м, H Ar); 7.23–7.20 (2H, м, H Ar); 7.11 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 1.8$, H Ar); 7.06 (1H, д, $J = 1.8$, H Ar); 6.97 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 3.81 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 3.74–3.70 (2H, м, CH_2); 3.41 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 1.04 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 0.82 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 167.5; 152.3; 141.6; 137.0; 130.0; 129.0; 128.6; 128.3; 125.9; 124.8; 120.3; 117.5; 99.9; 59.5; 41.9; 28.4; 14.3; 13.9. Найдено, m/z : 384.0599 $[M-H]^+$. $C_{20}H_{19}BrNO_2$. Вычислено, m/z : 384.0594.

(2-Фенил-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-ил)(фенил)метанон (3d). Выход 0.114 г (67%), желтый порошок, т. пл. 92–94°C. Спектр ЯМР 1H (800 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 7.31–7.27 (2H, м, H Ar); 7.26–7.24 (1H, м, H Ar); 7.19 (1H, д, $J = 7.4$, H Ar); 7.15–7.11 (3H, м, H Ar); 7.09–7.03 (5H, м, H Ar); 6.99–6.95 (2H, м, H Ar); 3.82 (2H, с, CH_2); 3.61 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 1.04 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 197.0; 154.0; 141.1 (2C); 135.4; 131.1; 130.2; 129.3; 129.0; 128.5; 128.1; 128.0; 127.4; 126.7; 123.7; 115.7; 111.1; 43.4; 30.2; 14.8. Найдено, m/z : 340.1696 $[M+H]^+$. $C_{24}H_{22}NO$. Вычислено, m/z : 340.1696.

Этил-2-(4-метоксифенил)-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилат (3e). Выход 0.076 г (45%), желтое масло.

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.23–7.07 (4H, м, H Ar); 7.04–6.89 (4H, м, H Ar); 3.90–3.80 (5H, м, H Ar); 3.77 (2H, с, CH_2); 3.50 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 1.03 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 0.90 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 167.9; 159.9; 152.8; 140.3; 130.4; 129.5; 128.7; 126.7; 126.3; 123.2; 114.6; 113.7; 99.0; 59.4; 55.4; 41.8; 28.8; 14.5; 14.1. Найдено, m/z : 336.1601 $[\text{M}-\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_3$. Вычислено, m/z : 336.1594.

Этил-2-(2-фторфенил)-1-этил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилат (3f). Выход 0.102 г (63%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (800 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.51–7.47 (1H, м, H Ar); 7.30–7.24 (3H, м, H Ar); 7.20–7.17 (1H, м, H Ar); 7.15 (1H, д, $J = 6.0$, H Ar); 7.08 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.03–6.99 (1H, м, H Ar); 3.78–3.67 (4H, м, 2CH_2); 3.51–3.37 (2H, м, CH_2); 0.97 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 0.79 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 167.1; 160.1 (д, $J = 246.4$); 146.4; 139.8; 131.0 (д, $J = 3.1$); 130.5 (д, $J = 8.0$); 129.0; 126.9; 125.3; 125.2 (д, $J = 16.6$); 124.1 (д, $J = 3.5$); 123.3; 115.5 (д, $J = 21.5$); 114.2; 100.1; 59.5; 41.5; 28.6; 14.1; 14.0. Найдено, m/z : 324.1395 $[\text{M}-\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FNO}_3$. Вычислено, m/z : 324.1394.

Этил-1-метил-2-фенил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоксилат (3g). Выход 0.065 г (44%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.42–7.36 (3H, м, H Ar); 7.23–7.13 (4H, м, H Ar); 7.05–7.01 (1H, м, H Ar); 6.89 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 3.85–3.81 (4H, м, 2CH_2); 2.93 (3H, с, CH_3); 0.82 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 167.5; 153.2; 141.8; 137.1; 128.7; 128.3; 128.2; 126.7; 124.8; 123.3; 123.0; 113.0; 98.0; 59.2; 36.0; 28.4; 13.7. Найдено, m/z : 292.1334 $[\text{M}-\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2$. Вычислено, m/z : 292.1332.

10-Метил-4-фенил-2,2-дифтор-5,10-дигидро-2H-2 λ^4 ,3 λ^3 -[1,3,2]диоксаборинино[4,5-*b*]хинолин (4). Выход 0.064 г (41%), желтый порошок, т. пл. 80–82°C. Спектр ЯМР ^1H (800 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.67–7.64 (2H, м, H Ar); 7.61–7.55 (3H, м, H Ar); 7.38–7.33 (2H, м, H Ar); 7.28 (1H, д, $J = 7.0$, H Ar); 7.22–7.19 (1H, м, H Ar); 3.96 (2H, с, CH_2); 3.56 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 193.9; 170.5; 165.3; 159.1; 139.2; 135.9; 133.7; 131.1; 128.6; 128.5; 128.1; 127.6; 125.9; 123.4; 116.4; 93.3; 31.2; 26.4. Найдено, m/z : 266.1175 $[\text{M}+2\text{H}-\text{BF}_2]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2$. Вычислено, m/z : 266.1176.

Этил-3-ацетил-2-метил-1-этил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксилат (5), *dr* 2:1. Выход 0.117 г (81%), желтое масло. Спектральные данные совпадают с литературными.¹⁵

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектры высокого разрешения синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 20-73-10195.

Список литературы

- Dar'in, D. V.; Lobanov, P. S. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 601.
- Yan, S.-J.; Chen, Y.-L.; Liu, L.; Tang, Y.-J.; Lin, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 465.
- Muthusarayanan, S.; Sasikumar, C.; Devi Bala, B.; Perumal, S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1297.
- Chanu, L. G.; Singh, T. P.; Jang, Y. J.; Yoon, Y. J.; Singh, O. M.; Lee, S. G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, *35*, 994.
- Mahdavinia, G. H.; Mohammadzadeh, M. R.; Ariapour, N.; Alborz, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1967.
- Azizian, J.; Hatamjafari, F.; Karimi, A. R.; Shaabanzadeh, M. *Synthesis* **2006**, 765.
- Schlessinger, R. H.; Poss, M. A.; Richardson, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3112.
- Boger, D. L.; Ishizaki, T.; Wysocki, R. J., Jr.; Munk, S. A.; Kitos, P. A.; Suntornwat, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6461.
- Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Hosken, G. D.; Stanbury, T. V. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *57*, 9635.
- Kostyuk, A. N.; Volochnyuk, D. M.; Sibgatulin, D. A. *Synthesis* **2008**, 161.
- Kwon, S. J.; Kim, D. Y. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 1191.
- An, X.-D.; Xiao, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1364.
- Murarka, S.; Zhang, C.; Konieczynska, M. D.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 129.
- Zaitseva, E. R.; Ivanov, D. S.; Smirnov, A. Yu.; Mikhaylov, A. A.; Baleeva, N. S.; Baranov, M. S. *Molecules* **2022**, *27*, 5270.
- Yang, X.; Hu, F.; Wang, L.; Xu, L.; Li, S.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4267.
- Wang, Y.; Lang, Y.; Li, C.-J.; Zeng, H. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 698.
- Yokoo, K.; Mori, K. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 244.
- Yang, P.; Xu, W.; Wang, R.; Zhang, M.; Xie, X.; Zeng, C.; Wang, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3658.
- Kazi, I.; Guha, S.; Sekar, G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1244.