



ХИМИЯ

Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, вып. 2. С.128–136
Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2025, vol. 25, iss. 2, pp. 128–136
<https://ichbe.sgu.ru> <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-2-128-136>
EDN: AXANZT

Научная статья
УДК 547.831.3

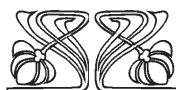
Карбонильное олефинирование N-замещенных тетрагидрохинолин-6-карбальдегидов

К. О. Карелина , А. Ю. Потапов

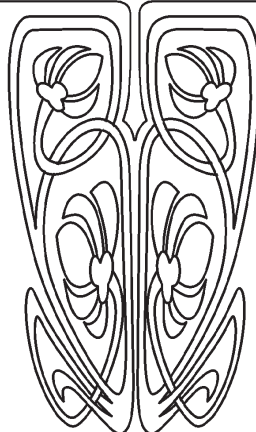
Воронежский государственный университет, Россия, 394018, г. Воронеж, Университетская пл., д. 1

Карелина Кристина Олеговна, магистрант кафедры органической химии, kristina@ne-karenina.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7430-5966>

Потапов Андрей Юрьевич, доктор химических наук, доцент кафедры органической химии, pistones@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8084-530X>



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ



Аннотация. Тетрагидрохинолины являются важными структурными фрагментами многих биологически активных соединений, проявляющих противогрибковые, противоопухолевые, противовирусные и нейротропные свойства. Представлены способы синтеза N-замещенных тетрагидрохинолин-6-карбальдегидов и изучены возможности их олефинирования по методам Виттига и Хорнера – Уодсворта – Эммонса. В результате взаимодействия N-алкил- и N-ацилгидрохинолинов с комплексом Вильсмайера – Хаака были получены N-замещенные тетрагидрохинолин-6-карбальдегиды с выходами 77–85%. Олефинирование полученных карбальдегидов по реакции Виттига с использованием трифенилалкилфосфониевых солей позволило получить ряд N-замещенных производных, включая: (E)-3-(2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)акрилонитрил, (E)-1-фенил-3-(2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)проп-2-ен-1-оны, этил (E)-3-(N-бензоил-7-метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)акрилат. Установлено, что при распространении данного взаимодействия на N-бензил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегид и N-бензил-2,2,4-триметил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегид образуются трудноразделимые смеси, что объясняется наличием в этих соединениях метиленактивной бензильной группы, которая в присутствии метилата натрия может вступать в конденсацию с альдегидным фрагментом. Применение реакции Хорнера – Уодсворта – Эммонса для олефинирования N-метил- и N-бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегидов с использованием диметил(цианометил)фосфоната позволило синтезировать (E)-3-(N-метил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)акрилонитрил, (E)-3-(N-бензил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)акрилонитрил и (E)-3-(N-бензил-2,2,4-триметил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)акрилонитрил с выходами 83–89%. Анализ спектров ^1H ЯМР показал, что все синтезированные продукты олефинирования имеют форму E-изомеров. Полученные результаты демонстрируют перспективность использования разработанных способов для синтеза новых производных тетрагидрохинолина.

Ключевые слова: 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, реакция Вильсмайера – Хаака, олефинирование, реакция Виттига, реакция Хорнера – Уодсворта – Эммонса



Для цитирования: Карелина К. О., Потапов А. Ю. Карбонильное олефинирование N-замещенных тетрагидрохинолин-6-карбальдегидов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, вып. 2. С. 128–136. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-2-128-136>, EDN: AXANZT

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Carbonyl olefination of N-substituted tetrahydroquinoline-6-carbaldehydes

K. O. Karelina , A. Yu. Potapov

Voronezh State University, 1 University Square, Voronezh 394018, Russia

Kristina O. Karelina, kristina@ne-karelina.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7430-5966>

Andrey Yu. Potapov, pistones@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8084-530X>

Abstract. Tetrahydroquinolines are important structural fragments of many biologically active compounds exhibiting antifungal, antitumor, antiviral and neurotropic properties. This paper presents methods for the synthesis of N-substituted tetrahydroquinoline-6-carbaldehydes and a study of the possibility of their olefination using the Wittig and Horner – Wadsworth – Emmons methods. As a result of the interaction of N-alkyl- and N-acylhydroquinolines with the Vilsmeier – Haack complex, N-substituted tetrahydroquinoline-6-carbaldehydes have been obtained in yields of 77–85%. Olefination of the obtained carbaldehydes by the Wittig reaction using triphenylalkylphosphonium salts has made it possible to obtain a number of N-substituted derivatives, including: (E)-3-(2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)acrylonitriles, (E)-1-phenyl-3-(2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)prop-2-en-1-ones, ethyl (E)-3-(N-benzoyl-7-methoxy-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)acrylate. It has been found that when this interaction is extended to N-benzyl-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-carbaldehyde and N-benzyl-2,2,4-trimethyl-4-(4-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-carbaldehyde, difficult-to-separate mixtures are formed, which is explained by the presence of a methylene-active benzyl group in these compounds, which in the presence of sodium methylate can enter into condensation with the aldehyde fragment. The application of the Horner – Wadsworth – Emmons reaction for the olefination of N-methyl- and N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-carbaldehydes using dimethyl (cyanomethyl) phosphonate has made it possible to synthesize (E)-3-(N-methyl-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)acrylonitrile, (E)-3-(N-benzyl-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)acrylonitrile and (E)-3-(N-benzyl-2,2,4-trimethyl-4-(4-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)acrylonitrile with yields of 83–89%. Analysis of the ^1H NMR spectra has showed that all the synthesized olefination products are in the form of E-isomers. The obtained results demonstrate the potential of using the developed methods for the synthesis of new tetrahydroquinoline derivatives.

Keywords: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, Vilsmeier – Haack reaction, olefination, Wittig reaction, Horner – Wadsworth – Emmons reaction

For citation: Karelina K. O., Potapov A. Yu. Carbonyl olefination of N-substituted tetrahydroquinoline-6-carbaldehydes. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2025, vol. 25, iss. 2, pp. 128–136 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-2-128-136>, EDN: AXANZT

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Тетрагидрохинолин является важным структурным фрагментом многих природных [1, 2] и синтетических биологически активных веществ. Эти гетероциклы проявляют противогрибковые [3, 4], противоопухолевые [5–7], противовирусные [8–10], нейротропные [11] и антиоксидантные [12] свойства. В связи с этим разработка новых селективных способов синтеза линейно связанных и конденсированных систем на основе производных хинолина представляет значительный интерес для органической химии.

Особое внимание в синтетической химии уделяется реакциям олефинирования, которые позволяют вводить алкеновые фрагменты в молекулу, что открывает возможности для создания новых биологически активных со-

единений. Среди таких реакций выделяются реакция Виттига и реакция Хорнера – Удсворта – Эммонса. Однако, несмотря на широкое применение этих методов в органическом синтезе, их использование для олефинирования производных 2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегидов не представлено в литературе.

Цель настоящего исследования состояла в изучении возможности олефинирования различных замещенных 2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегидов.

Материалы и методы

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометрах «Bruker DRX500» (рабочая частота 500 МГц) в нормальных условиях, растворитель – ДМСО- d_6 . Масс-спектры высокого



разрешения получали на приборе «Agilent Technologies 1260 infinity» с времяпролетным детектором масс «Agilent 6230 TOF LC/MS» в условиях ионизации электрораспылением (ESI) и регистрации положительных ионов (давление газа-распылителя (N_2) 20 psi, скорость потока газа-осушителя 6 мл·мин⁻¹, температура газа 325 °С; напряжение на капилляре 4.0 кВ, напряжение на фрагментаторе +191 В, напряжение на скиммере +66 В, параметр OctRF 750 В; диапазон обнаружения масс 50–2000 Да; колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6×50 мм, 2.7 мкм), градиентное элюирование смесью ацетонитрил–вода, содержащей 0.1% муравьиной кислоты (градиент MeCN от 60 до 98% за 3 мин, скорость потока элюента 0.4 мл·мин⁻¹). Результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения MassHunter Workstation/Data Acquisition V.06.00. Температуры плавления определяли с помощью аппарата «Stuart SMP30». Контроль за ходом реакций, чистоты исходных соединений и полученных продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254 (элюенты – хлороформ, метанол и их смеси в различных соотношениях). Хроматограммы проявляли в УФ-свете или парах иода. (Цианометил)трифенилфосфин хлорид **3a**, (2-оксо-2-фенилэтил)трифенилфосфин хлорид **3b**, (2-этоксипропан-2-ил)трифенилфосфин хлорид **3c** и диметил (цианометил)фосфонат **7** были приобретены в компании Sigma-Aldrich.

Методика синтеза N-алкил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметил-7-метокси-6-формилхинолинов 2a-с и N-ацил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметил-7-метокси-6-формилхинолинов 2d,e (Общая)

К раствору соответствующего тетрагидрохинолина **1a-e** (0.026 моль) в безводном диметилформамиде при 0° С и перемешивании по каплям прибавляли 0.042 моль хлорокиси фосфора. Смесь нагревали до 80° С для завершения реакции (контроль по ТСХ). После охлаждения реакционную массу выливали на 200 г льда, нейтрализовали 2 М раствором гидроксида натрия до pH 6 и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 × 20 мл). Органический слой промывали 50 мл воды, сушили безводным сульфатом натрия, растворитель упаривали и выделяли продукт реакции при помощи препаративной колоночной хромато-

графии. Сорбент – силикагель КСКГ фракция 0.125–0.200 мм (ООО «ЗромЛаб»), элюент – хлороформ. Выход 77–85%.

N-метил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегид (2a). Выход 77%, масло (лит. [14] масло). Масс-спектр, найдено: m/z 218.1534 $[M + H]^+$, вычислено для $C_{14}H_{19}NO$: 218.1540.

N-бензил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегид (2b). Выход 85%, Т. пл. 99–100 °С (лит. [14] Т. пл. 98–99 °С). Масс-спектр, найдено: m/z 294.1850 $[M + H]^+$, вычислено для $C_{20}H_{23}NO$: 294.1854.

N-бензил-2,2,4-триметил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегид (2c). Выход 82%, Т. пл. 168–170° С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м.д., (J, Гц): 0.71 (с., 3H, $C(2)CH_3$), 1.24 (с., 3H, $C(2)CH_3$), 1.72 (с., 3H, $C(4)CH_3$), 2.18 (д., 1H, $J=14.1$, $C(3)H_2$), 2.65 (д., 1H, $J=14.1$, $C(3)H_2$), 4.54 и 4.64 (оба д., 2H, $J=17.5$, NCH_2), 6.49 (д., 1H, $J=8.7$, $CH_{аром.}$), 7.12–7.22 (м., 5H, $CH_{аром.}$), 7.27–7.31 (м., 2H, $CH_{аром.}$), 7.34–7.37 (м., 2H, $CH_{аром.}$), 7.46–7.50 (м., 1H, $CH_{аром.}$), 7.67 (д., 1H, $J=1.7$, $CH_{аром.}$), 9.65 (с., 1H, CHO). Масс-спектр, найдено: m/z 404.1771 $[M + H]^+$, вычислено для $C_{26}H_{26}NOCl$: 404.1777.

N-ацетил-7-метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегид (2d). Выход 81%, Т. пл. 160–162° С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м.д., (J, Гц): 1.13 (т., 1H, $J=12.6$, $C(4)H$), 1.28 (д., 3H, $J=6.7$, $C(4)CH_3$), 1.47 (с., 3H, $C(2)CH_3$), 1.60 (с., 3H, $C(2)CH_3$), 1.89 (д.д., 1H, $J=13.0$, $J=2.3$, $C(3)H_2$), 2.13 (с., 3H, $NC(=O)CH_3$), 2.67–2.72 (м., 1H, $C(3)H_2$), 3.90 (с., 3H, CH_3O), 6.95 (с., 1H, $CH_{аром.}$), 7.46 (с., 1H, $CH_{аром.}$), 10.27 (с., 1H, CHO). Масс-спектр, найдено: m/z 276.1589 $[M + H]^+$, вычислено для $C_{16}H_{21}NO_3$: 276.1595

N-бензоил-7-метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегид (2e). Выход 79%, Т. пл. 164–166° С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ , м.д., (J, Гц): 1.27–1.36 (м., 4H, $C(4)CH_3 + C(4)H$), 1.62 (с., 3H, $C(2)CH_3$), 1.68 (с., 3H, $C(2)CH_3$), 2.05 (д.д., 1H, $J=12.9$, $J=2.8$, $C(3)H_2$), 2.93–2.98 (м., 1H, $C(3)H_2$), 3.33 (с., 3H, CH_3O), 6.27 (с., 1H, $CH_{аром.}$), 7.25–7.32 (м., 4H, $CH_{аром.}$), 7.34–7.37 (м., 1H, $CH_{аром.}$), 7.44 (с., 1H, $CH_{аром.}$), 10.09 (с., 1H, CHO). Масс-спектр, найдено: m/z 338.1749 $[M + H]^+$, вычислено для $C_{21}H_{23}NO_3$: 338.1752.

**Общая методика олефинирования N-замещенных гидрохиолин-6-карбальдегидов 2a,d,e по реакции Виттига**

0,007 Моль металлического натрия растворяли в метаноле, вносили 0,0035 моль соответствующей соли трифенилалкилфосфония **3a-c** и кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. В колбу добавляли 0,0023 моль соответствующего N-замещенного гидрохиолин-6-карбальдегида **2a,d,e** и кипятили до завершения реакции (контроль по ТСХ). Реакционную смесь выливали в 50 мл дистиллированной воды. Экстрагировали 20 мл хлороформа и разделяли смесь методом препаративной колоночной хроматографии. Сорбент – силикагель КСКГ фракция 0.125–0.200 мм (ООО «ЗромЛаб»), элюент – хлороформ. Хлороформ отгоняли на роторном испарителе, полученный осадок и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 62–87%.

(E)-3-(N-метил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилонитрил (4a). Выход 62%, Т. пл. 153–155° С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.17 (с., 3H, C(2)CH₃), 1.27 (с., 3H, C(2)CH₃), 1.30 (д., 3H, J=6.6, C(4)CH₃), 1.35–1.43 (м., 1H, C(3)H₂), 1.80–1.86 (м., 1H, C(3)H₂), 2.73–2.80 (м., 1H, C(4)H), 2.81 (с., 3H, NCH₃), 6.01 (д., 1H, J=16.5, CH_{олефин.}), 6.53 (д., 1H, J=8.6, CH_{аром.}), 7.28–7.33 (м., 2H, CH_{аром.}), 7.40 (д., 1H, J=16.5, CH_{олефин.}). Масс-спектр, найдено: m/z 241.1707 [M + H]⁺, вычислено для C₁₆H₂₀N₂: 241.1700.

(E)-3-(N-ацетил-7-метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилонитрил (4d). Выход 70%, Т. пл. 152–154° С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.14 (т., 1H, J=12.6, C(4)H), 1.27 (д., 3H, J=6.7, C(4)CH₃), 1.48 (с., 3H, C(2)CH₃), 1.59 (с., 3H, C(2)CH₃), 1.85–1.90 (м., 1H, C(3)H₂), 2.15 (с., 3H, NCOCH₃), 2.66–2.71 (м., 1H, C(3)H₂), 3.85 (с., 3H, CH₃O), 5.69 (д., 1H, J=16.5, CH_{олефин.}), 6.94 (с., 1H, CH_{аром.}), 7.31 (д., 1H, J=16.5, CH_{олефин.}), 7.81 (с., 1H, CH_{аром.}). Масс-спектр, найдено: m/z 299.1749 [M + H]⁺, вычислено для C₁₈H₂₂N₂O₂: 299.1755.

3-(N-бензоил-7-метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилонитрил (4e). Выход 74%, Т. пл. 154–156° С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц):

1.27–1.36 (м., 4H, C(3)H₂+C(4)CH₃), 1.62 (с., 3H, C(2)CH₃), 1.69 (с., 3H, C(2)CH₃), 2.03–2.08 (м., 1H, C(3)H₂), 2.95–3.01 (м., 1H, C(4)H), 3.23 (с., 3H, CH₃O), 5.66 (д., 1H, J=16.1, CH_{олефин.}), 6.19 (с., 1H, CH_{аром.}), 7.24–7.37 (м., 6H, 5CH_{аром.}+CH_{олефин.}), 7.89 (с., 1H, CH_{аром.}). Масс-спектр, найдено: m/z 361.1912 [M + H]⁺, вычислено для C₂₃H₂₄N₂O₂: 361.1911.

(E)-1-Фенил-3-(N-метил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)проп-2-ен-1-он (5a). Выход 66%, Т. пл. 157–159° С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.19 (с., 3H, C(2)CH₃), 1.28 (с., 3H, C(2)CH₃), 1.31 (д., 3H, J=6.6, C(4)CH₃), 1.36–1.44 (м., 1H, C(3)H₂), 1.82–1.88 (м., 1H, C(3)H₂), 2.74–2.81 (м., 1H, C(4)H), 2.83 (с., 3H, NCH₃), 6.44 (д., 1H, J=8.8, CH_{аром.}), 7.29–7.35 (м., 2H, CH_{аром.}), 7.37–7.48 (м., 4H, 3CH_{аром.}+CH_{олефин.}), 7.65 (д., 1H, J=16.0, CH_{олефин.}), 8.06–8.10 (м., 2H, CH_{аром.}). Масс-спектр, найдено: m/z 320.2010 [M + H]⁺, вычислено для C₂₂H₂₅NO: 320.2010.

(E)-1-Фенил-3-(N-бензоил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)проп-2-ен-1-он (5b). Выход 82%, Т. пл. 158–160° С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.33 (т., 1H, J=12.6, C(3)H₂), 1.44 (д., 3H, J=6.6, C(4)CH₃), 1.62 (с., 3H, C(2)CH₃), 1.70 (с., 3H, C(2)CH₃), 2.03–2.07 (м., 1H, C(3)CH₂), 2.92–3.00 (м., 1H, C(4)H), 3.29 (м., 3H, CH₃O), 6.18 (с., 1H, CH_{аром.}), 7.23–7.36 (м., 5H, CH_{аром.}), 7.54–7.58 (м., 2H, CH_{аром.}), 7.63–7.67 (м., 2H, CH_{аром.}), 7.78 (д., 1H, J=16.0, CH_{олефин.}), 7.87 (д., 1H, J=16.0, CH_{олефин.}), 8.06–8.10 (м., 2H, CH_{аром.}). Масс-спектр, найдено: m/z 440.2228 [M + H]⁺, вычислено для C₂₉H₂₉NO₃: 440.2221.

Этил (E)-3-(N-бензоил-7-метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилат (6). Выход 87%, т. пл. 159–161° С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.22 (т., 3H, J=7.1, OCH₂CH₃), 1.25–1.32 (м., 1H, C(3)CH₂), 1.37 (д., 3H, J=6.6, C(4)CH₃), 1.60 (с., 3H, C(2)CH₃), 1.68 (с., 3H, C(2)CH₃), 2.00–2.04 (м., 1H, C(3)H₂), 2.88–2.97 (м., 1H, C(4)H), 3.25 (с., 3H, CH₃O), 4.11–4.17 (м., 2H, OCH₂CH₃), 6.15 (с., 1H, CH_{аром.}), 6.54 (д., 1H, J=16.1, CH_{олефин.}), 7.22–7.29 (м., 5H, CH_{аром.}), 7.30–7.35 (м., 1H, CH_{аром.}), 7.68 (д., 1H, J=16.1, CH_{олефин.}). Масс-спектр, найдено: m/z 408.2165 [M + H]⁺, вычислено для C₂₅H₂₉NO₄: 408.2171.



Общая методика олефинирования N-замещенных гидрохиолин-6-карбальдегидов 2а-с по реакции Хорнера – Уодсворта – Эммонса

0,0018 Моль металлического натрия растворяли в 10 мл метанола, добавляли 0,0018 моль диметил(цианометил)фосфонат **7** кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. В колбу вносили 0,0012 моль соответствующего N-замещенного гидрохиолин-6-карбальдегида **2а-с** и кипятили до завершения реакции (контроль по ТСХ). Реакционную смесь выливали в 50 мл дистиллированной воды. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 88–89%.

(Е)-3-(N-метил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилонитрил (4а). Выход 88%, Т. пл. 153–155°C.

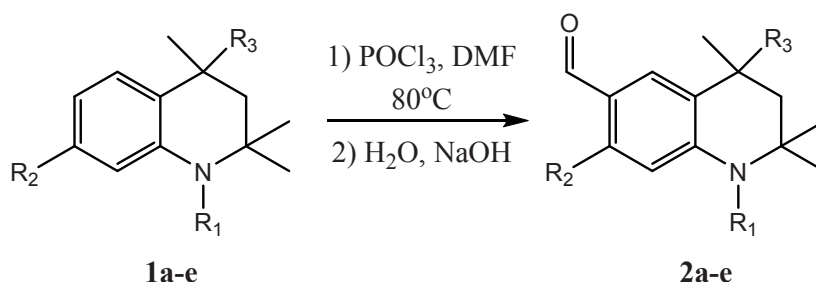
(Е)-3-(N-бензил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилонитрил (4б). Выход 89%, Т. пл. 162–164°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMCO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.25–1.27 (м., 6H, $2\text{C}(2)\text{CH}_3$), 1.34–1.37 (д., 3H, $\text{J}=6.6$, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 1.62 (т., 1H, $\text{J}=12.9$, $\text{C}(3)\text{H}_2$), 1.88–1.93 (м, 1H, $\text{C}(3)\text{H}_2$), 2.91–2.97 (м., 1H, $\text{C}(4)\text{H}$), 4.34 и 4.79 (оба д., 2H, $\text{J}=18.0$, NCH_2), 5.99 (д., 1H, $\text{J}=16.6$, $\text{CH}_{\text{олефин.}}$), 6.19 (д., 1H, $\text{J}=8.7$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.11–7.15 (м., 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.18–7.24 (м., 5H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.28–7.33 (м., 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.36 (д., 1H, $\text{J}=16.6$, $\text{CH}_{\text{олефин.}}$). Масс-спектр, найдено: m/z 317.2016 $[\text{M} + \text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2$: 317.2013.

(Е)-3-(N-бензил-4-(4-хлорфенил)-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-

6-ил)акрилонитрил (4с). Выход 83%, Т. пл. 176–178°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMCO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 0.72 (с., 3H, $\text{C}(2)\text{CH}_3$), 1.25 (с., 3H, $\text{C}(2)\text{CH}_3$), 1.76 (с., 3H, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 2.19 (д., 1H, $\text{J}=14.1$, $\text{C}(3)\text{H}_2$), 2.62 (д., 1H, $\text{J}=14.1$, $\text{C}(3)\text{H}_2$), 4.49 и 4.61 (оба д., 2H, $\text{J}=17.5$, NCH_2), 6.05 (д., 1H, $\text{J}=16.5$, $\text{CH}_{\text{олефин.}}$), 6.45 (д., 1H, $\text{J}=8.9$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.13–7.23 (м., 5H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.26–7.30 (м., 2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.33–7.38 (м., 3H, $\text{CH}_{\text{аром.}} + \text{CH}_{\text{олефин.}}$), 7.48–7.52 (м., 1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.68 (д., 1H, $\text{J}=1.7$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$). Масс-спектр, найдено: m/z 428.2020 $[\text{M} + \text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Cl}$: 428.2015.

Результаты и их обсуждение

Ранее было установлено, что взаимодействие N-алкилгидрохиолинов с комплексом Вильсмайера – Хаака протекает по 6 положению [13, 14]. Наряду с уже ранее изученными N-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбальдегидом **2а** и N-бензил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбальдегидом **2б**, нами были получены новые N-бензил-2,2,4-триметил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбальдегид **2с**, N-ацетил-7-метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбальдегид **2д** и N-бензоил-7-метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбальдегид **2е**. Реакцию проводили в среде сухого ДМФА с применением избытка хлорокиси фосфора при температуре 80°C. Выход продуктов реакции составил 77–85%.



- a:** $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{H}$
b: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{H}$
c: $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$
d: $\text{R}_1 = \text{COCH}_3$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_3 = \text{H}$
e: $\text{R}_1 = \text{COC}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}_3 = \text{H}$

77–85%

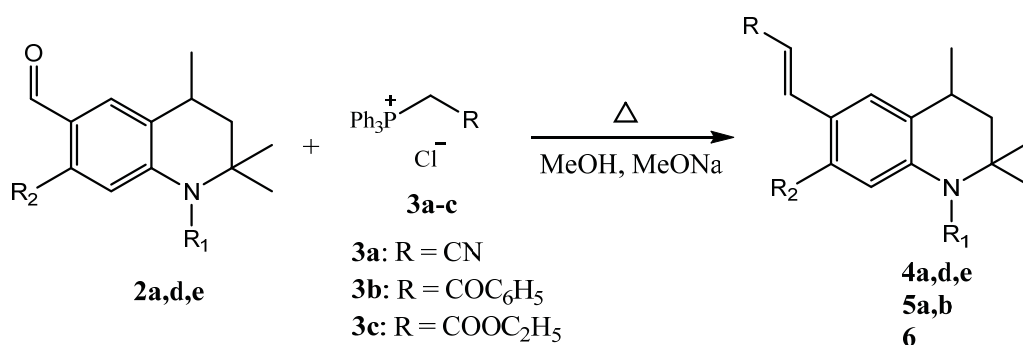


Состав и структура новых карбальдегидов **2с-е** подтверждены данными ВЭЖХ МС анализа и ^1H ЯМР спектроскопии. Так, в спектрах ^1H ЯМР для соединений **2с-е**, наряду с сигналами протонов соответствующих хинолиновых фрагментов, наблюдаются сигналы протонов альдегидных групп в области 9.65–10.27 м.д.

Карбонильное олефинирование полученных N-замещенных гидрохиолин-6-карбальдегидов проводили по реакции Виттига, используя в качестве олефинирующих агентов хлориды (цианометил)трифенилфосфина **3а**,

(2-оксо-2-фенилэтил)трифенилфосфина **3б** и (2-этокси-2-оксоэтил)трифенилфосфина **3с**.

Нами установлено, что взаимодействие гидрохиолин-6-карбальдегидов **2а,д,е** с солями трифенилалкилфосфония **3а-с** в среде кипящего метанола в присутствии избытка метилата натрия приводит к образованию новых N-замещенных 3-(2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилонитрилов **4а,д,е**, 1-фенил-3-(2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)проп-2-ен-1-онов **5а,б** и этил 3-(N-бензоил-7-метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилата **6**.



62-87%

2a: R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = H

2d: R₁ = COCH₃, R₂ = OCH₃, R₃ = H

2e: R₁ = COC₆H₅, R₂ = OCH₃, R₃ = H

4a: R = CN, R₁ = CH₃, R₂ = H

4d: R = CN, R₁ = COCH₃, R₂ = OCH₃

4e: R = CN, R₁ = COC₆H₅, R₂ = OCH₃

5a: R = COC₆H₅, R₁ = CH₃, R₂ = H

5b: R = COC₆H₅, R₁ = COC₆H₅, R₂ = OCH₃

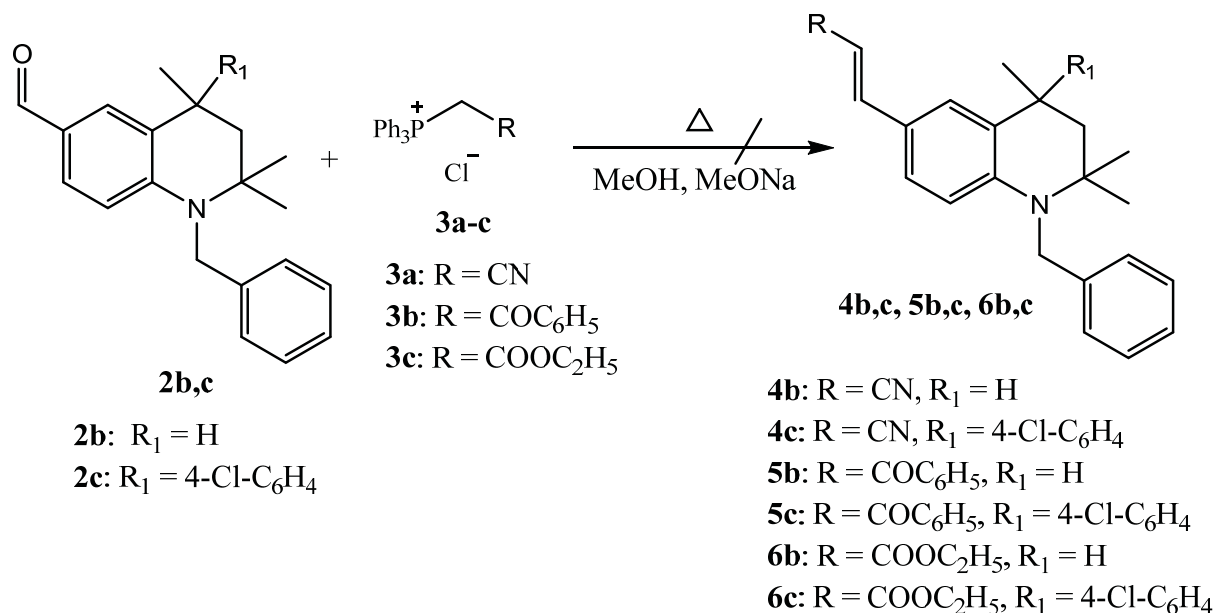
6: R = COOC₂H₅, R₁ = COC₆H₅, R₂ = OCH₃

При введении в реакцию N-бензил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбальдегида **2б** и N-бензил-2,2,4-триметил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбальдегида **2с** с солями трифенилалкилфосфония **3а-с** наблюдалось образование многокомпонентных трудноразделимых смесей, из которых не удалось выделить целевые продукты конденсации. Это можно объяснить наличием активной метиленовой группы N-бензильного фрагмента.

В спектрах ^1H ЯМР соединений **4а,д,е** сигналы олефиновых протонов наблюдаются в виде дублетов при 5.65–6.01 м.д. с КССВ ~16.5 Гц и в области 7.24–7.40 м.д. в виде мультиплетов, наложенных на сигналы ароматических протонов. Для соединений **5а,б**

сигналы дублетов олефиновых протонов присутствуют при 7.65–7.87 м.д. с КССВ 16.0 Гц и в диапазоне 7.37–7.78 м.д., также наложенных на сигналы ароматических протонов. На ^1H ЯМР спектре соединения **6** сигналы олефиновых протонов имеют вид двух дублетов при 6.54 и 7.68 м.д. с КССВ 16.1 Гц. Значения констант спин-спиновой взаимодействия олефиновых протонов этих соединений свидетельствуют в пользу E-геометрии двойной связи.

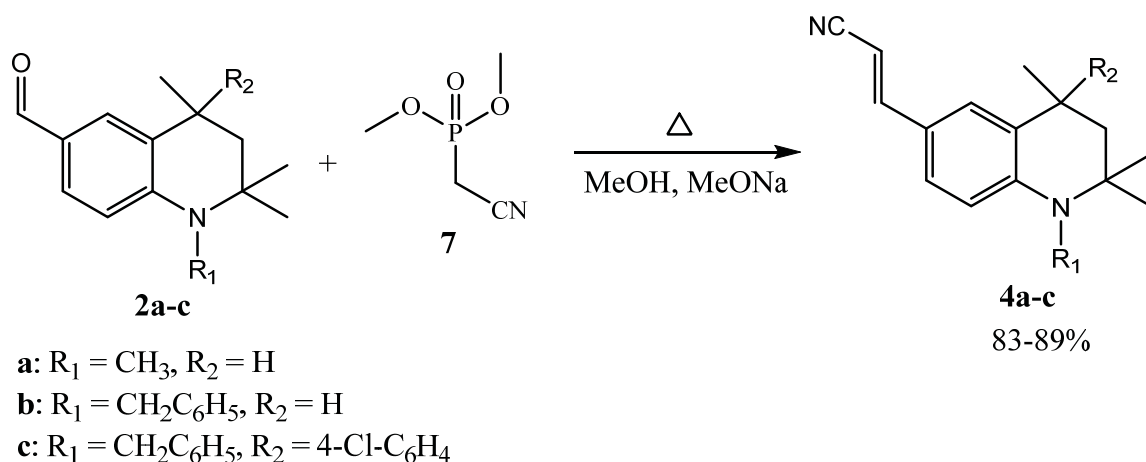
Достоинством реакции карбонильного олефинирования N-альдегидов по реакции Хорнера – Уодсворта – Эммонса является использование соединений пятивалентного фосфора. Карбанионы, получаемые из фосфонатов, являются более мягкими основаниями



по сравнению с илидами фосфора, получаемыми при депротонировании четвертичной соли фосфония. Диалкилфосфонаты, которые получают в качестве побочных продуктов реакции, легко удаляются при обработке водой. Такому способу олефинирования были подвергнуты N-метил- **2a**, N-бензил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-формилхинолин **2b** и N-бензил-2,2,4-триметил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-6-формилхинолин **2c**.

Установлено, что конденсация карбальдегидов **2a-c** с диметил(цианометил)фос-

фонатом **7** в среде кипящего метанола в присутствии метилата натрия приводила к образованию 3-(N-метил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)акрилонитрила **4a**, 3-(N-бензил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)акрилонитрила **4b**, 3-(N-бензил-2,2,4-триметил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)акрилонитрила **4c** соответственно. Наблюдалось уменьшение времени реакции и значительное увеличение выхода продукта олефинирования **4a** по сравнению с методом Виттига.



Состав и структура соединений **4b,c** были подтверждены данными LCSM и 1H ЯМР анализов. Так, в 1H ЯМР спектрах соединений **4b,c** имеются характерные сигналы протонов при олефиновых атомах углерода в виде дуб-

летов при 5.99–6.05 м.д. с КССВ 16.5 Гц и в области 7.33–7.38 м.д. Исходя из значений констант спин-спиновой взаимодействия этих протонов, можно сделать предположение о E-конфигурации двойной связи.



Заключение

В рамках настоящего исследования были разработаны эффективные способы синтеза N-замещенных тетрагидрохиолин-6-карбальдегидов и их последующего олефинирования с использованием реакций Виттига и Хорнера – Уодсворта – Эммонса. В результате взаимодействия N-алкилгидрохиолинов с комплексом Вильсмайера – Хаака были получены N-замещенные тетрагидрохиолин-6-карбальдегиды **2a-e** с выходами 77–85%.

Олефинирование карбальдегидов **2a,d,e** по реакции Виттига с использованием трифенилалкилфосфониевых солей **3a-c** позволило синтезировать ряд новых производных тетрагидрохиолинов, включая N-замещенные (E)-3-(N-алкил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилонитрилы **4a,d,e**, (E)-1-фенил-3-(2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)проп-2-ен-1-оны **5a,b**, этил (E)-3-(N-бензоил-7-метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилат **6**. Анализ спектров ¹H ЯМР синтезированных веществ свидетельствует об образовании продуктов олефинирования в форме E-изомеров.

Применение реакции Хорнера – Уодсворта – Эммонса для олефинирования карбальдегидов **2a-c** с использованием диметил(цианометил)фосфоната **7** позволило получить (E)-3-(N-метил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилонитрил **4a**, (E)-3-(N-бензил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилонитрил **4b**, (E)-3-(N-бензил-2,2,4-триметил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-ил)акрилонитрила **4c** с аналогичной геометрией двойной связи.

Полученные результаты демонстрируют перспективность использования реакций Виттига и Хорнера – Уодсворта – Эммонса для синтеза новых производных тетрагидрохиолина.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Khadem S., Marles R. J. Tetrahydroquinoline-containing natural products discovered within the last decade: Occurrence and bioactivity // *Nat. Prod. Res.* 2023. Vol. 39, № 1. P. 182–194. <https://doi.org/10.1080/14786419.2023.2290688>
2. Tang G. L., Tang M. Ch., Song L. Q., Zhang Y. Biosynthesis of Tetrahydroisoquinoline Antibiotics // *Curr. Top. Med. Chem.* 2016. Vol. 16, № 15. P. 1717–1726. <https://doi.org/10.2174/1568026616666151012112329>
3. Deng T., Xin H., Luo X., Zhou Q., Wang Y., Hu Ch., Fu H., Xue W. Antifungal activity of chalcone derivatives containing 1,2,3,4-tetrahydroquinoline and studies on them as potential SDH inhibitors // *Pest. Manag. Sci.* 2024. Vol. 81, № 3. P. 1251–1260. <https://doi.org/10.1002/ps.8524>
4. Zhang X., Yang Z., Xu H., Liu Y., Yang X., Sun T., Lu X., Shi F., Yang Q., Chen W., Duan H., Ling Y. Synthesis, antifungal activity, and 3D-QASR of novel 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives containing a pyrimidine ether scaffold as chitin synthase inhibitors // *J. Agric. Food Chem.* 2022. Vol. 70, № 30. P. 9262–9275. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c01348>
5. Alanazi N. M. M., Althobati I. O., El-Ossaily Y. A., Arafa W. A. A., El-Sayed M. Y., Altaieb H. A., Ahmed H. A., Tolba M. S. Green synthesis of some tetrahydroquinoline derivatives and evaluation as anticancer agents // *Arabial Journal of Chemistry.* 2022. Vol. 16, № 3. Art. 104543. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.104543>
6. Ryczkowska M., Maciejewska N., Olszewski M., Witkowska M., Makowiec S. Tetrahydroquinolinone derivatives exert antiproliferative effect on lung cancer cells through apoptosis induction // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12. Art. 19076. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23640-9>
7. Ryczkowska M., Maciejewska N., Olszewski M., Witkowska M., Makowiec S. Design, synthesis, and biological evaluation of tetrahydroquinolinones and tetrahydroquinolines with anticancer activity // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12. Art. 9985. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13867-x>
8. Leal E. S., Pascual M. J., Adler N. S., Arrupe N., Merwaiss F., Giordano L., Fidalgo D., Alvarez D., Bollini M. Unveiling tetrahydroquinolines as promising BVDV entry inhibitors: Targeting the envelope protein // *Virology.* 2024. Vol. 590. Art. 109968. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2023.109968>
9. Bedoya L. M., Abad M. J., Calonge E., Saavedra L. A., Gutierrez M., Kouznetsov V. V., Alcamí J., Bermejo P. Quinoline-based compounds as modulators of HIV transcription through NF-κB and Sp1 inhibition // *Antiviral Res.* 2010. Vol. 87, № 3. P. 338–344. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.06.006>
10. Chander S., Ashok P., Zheng Y. T., Wang P., Raja K. S., Taneja A., Murugesan S. Design, synthesis and *in vitro* evaluation of novel tetrahydroquinoline carbamates as HIV-1 RT inhibitor and their antifungal activity // *Bioorg. Chem.* 2016. Vol. 64. P. 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2015.12.005>
11. Goli N., Mainkar P. S., Kotapalli S. S., Ummanni T. K. R., Chandrasekhar S. Expanding the tetrahydroquinoline pharmacophore // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 27, № 8. P. 1714–1720. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.02.077>



12. Kumar S., Engman L., Valgimigli L., Amorati R., Fumo M. G., Peduli G. F. Antioxidant profile of ethoxyquin and some of its S, Se, and Te analogues // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72, № 16. P. 6046–6055. <https://doi.org/10.1021/jo0705465>
13. Manahelohe G. M., Potapov A. Y., Shikhaliev K. S. Synthesis of new hydroquinolinecarbaldehydes // *Russ. Chem. Bull.* 2016. Vol. 65, № 4. P. 1145–1147. <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1427-7>
14. Манахелохе Г. М. Синтез новых гетероциклических систем на основе формилгидрохинолинов : дис. ... канд. хим. наук. Воронеж, 2015. 132 с.
1. Khadem S., Marles R. J. Tetrahydroquinoline-containing natural products discovered within the last decade: Occurrence and bioactivity. *Nat. Prod. Res.*, 2023, vol. 39, no. 1, pp. 182–194. <https://doi.org/10.1080/14786419.2023.2290688>
2. Tang G. L., Tang M. Ch., Song L. Q., Zhang Y. Biosynthesis of Tetrahydroisoquinoline Antibiotics. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2016, vol. 16, no. 15, pp. 1717–1726. <https://doi.org/10.2174/1568026616666151012112329>
3. Deng T., Xin H., Luo X., Zhou Q., Wang Y., Hu Ch., Fu H., Xue W. Antifungal activity of chalcone derivatives containing 1,2,3,4-tetrahydroquinoline and studies on them as potential SDH inhibitors. *Pest. Manag. Sci.*, 2024, vol. 81, no. 3, pp. 1251–1260. <https://doi.org/10.1002/ps.8524>
4. Zhang X., Yang Z., Xu H., Liu Y., Yang X., Sun T., Lu X., Shi F., Yang Q., Chen W., Duan H., Ling Y. Synthesis, antifungal activity, and 3D-QASR of novel 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives containing a pyrimidine ether scaffold as chitin synthase inhibitors. *J. Agric. Food Chem.*, 2022, vol. 70, no. 30, pp. 9262–9275. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c01348>
5. Alanazi N. M. M., Althobati I. O., El-Ossaily Y. A., Arafa W. A. A., El-Sayed M. Y., Altaieb H. A., Ahmed H. A., Tolba M. S. Green synthesis of some tetrahydroquinoline derivatives and evaluation as anticancer agents. *Arabial Journal of Chemistry*, 2022, vol. 16, no. 3, art. 104543. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.104543>
6. Ryczkowska M., Maciejewska N., Olszewski M., Witkowska M., Makowiec S. Tetrahydroquinolinone derivatives exert antiproliferative effect on lung cancer cells through apoptosis induction. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, art. 19076. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23640-9>
7. Ryczkowska M., Maciejewska N., Olszewski M., Witkowska M., Makowiec S. Design, synthesis, and biological evaluation of tetrahydroquinolinones and tetrahydroquinolines with anticancer activity. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, art. 9985. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13867-x>
8. Leal E. S., Pascual M. J., Adler N. S., Arrupe N., Merwaiss F., Giordano L., Fidalgo D., Alvarez D., Bollini M. Unveiling tetrahydroquinolines as promising BVDV entry inhibitors: Targeting the envelope protein. *Virology*, 2024, vol. 590, art. 109968. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2023.109968>
9. Bedoya L. M., Abad M. J., Calonge E., Saavedra L. A., Gutierrez M., Kouznetsov V. V., Alcamí J., Bermejo P. Quinoline-based compounds as modulators of HIV transcription through NF-κB and Sp1 inhibition. *Antiviral Res.*, 2010, vol. 87, no. 3, pp. 338–344. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.06.006>
10. Chander S., Ashok P., Zheng Y. T., Wang P., Raja K. S., Taneja A., Murugesan S. Design, synthesis and in-vitro evaluation of novel tetrahydroquinoline carbamates as HIV-1 RT inhibitor and their antifungal activity. *Bioorg. Chem.*, 2016, vol. 64, pp. 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2015.12.005>
11. Goli N., Mainkar P. S., Kotapalli S. S., Ummanni T. K. R., Chandrasekhar S. Expanding the tetrahydroquinoline pharmacophore. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, vol. 27, no. 8, pp. 1714–1720. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.02.077>
12. Kumar S., Engman L., Valgimigli L., Amorati R., Fumo M. G., Peduli G. F. Antioxidant profile of ethoxyquin and some of its S, Se, and Te analogues. *J. Org. Chem.*, 2007, vol. 72, no. 16, pp. 6046–6055. <https://doi.org/10.1021/jo0705465>
13. Manahelohe G. M., Potapov A. Y., Shikhaliev K. S. Synthesis of new hydroquinolinecarbaldehydes. *Russ. Chem. Bull.*, 2016, vol. 65, no. 4, pp. 1145–1147. <https://doi.org/10.1007/s11172-016-1427-7>
14. Manakhelokhe G. M. *Synthesis of New Heterocyclic Systems Based on Formyl Hydroquinoline*. Diss. Cand. Sci. (Chem.). Voronezh, 2015. 132 p. (in Russian).

Поступила в редакцию 25.02.2025; одобрена после рецензирования 05.03.2025;
принята к публикации 12.03.2025; опубликована 30.06.2025
The article was submitted 25.02.2025; approved after reviewing 05.03.2025;
accepted for publication 12.03.2025; published 30.06.2025