

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

ПОТАПОВ МИХАИЛ АНДРЕЕВИЧ

**СИНТЕЗ НОВЫХ ЛИНЕЙНО СВЯЗАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СИСТЕМ НА ОСНОВЕ N- И C-АЦИЛГИДРОХИНОЛИНОВ**

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Шихалиев Х.С.

Воронеж – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Гетерилзамещенные гидрохинолины по атому азота. Их синтез и свойства.....	10
1.2 Синтез гетерилзамещенных гидрохинолинов по положению 3	13
1.3 Гетерилзамещенные гидрохинолины по 4 положению. Их синтез и свойства.....	16
1.4 Гетерилзамещенные гидрохинолины по 5 положению. Их синтез и свойства.....	21
1.5 Гетерилзамещенные гидрохинолины по 6 положению. Их синтез и свойства.....	22
1.6 Гетерилзамещенные гидрохинолины по 7 положению. Их синтез и свойства.....	35
1.7 Гетерилзамещенные гидрохинолины по 8 положению. Их синтез и свойства.....	35
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	39
2.1 Синтез и изучение антикоагулянтной активности гибридных молекул на основе N-ацилгидрохинолинов.....	39
2.1.1 Синтез исходных N-хлорацетил-2,2,4-триметилгидрохинолинов....	40
2.1.2 N-хлорацетилтетрагидрохинолины в реакциях S- и O-алкилирования	40
2.1.3 N-хлорацетилтетрагидрохинолины в реакциях N-алкилирования... 47	47
2.2 Аллильная перегруппировка. Нетривиальные продукты бромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов и их использование для N-, O- и S-алкилирования	51
2.2.1 Бромирование N-ацил-2,2,4-триметилгидрохинолинов в условиях реакции Воля-Циглера.....	52
2.2.2 Бромирование N-ацил-2,2,4-триметилгидрохинолинов в системе N-бромсукцинимид-DMFA	57

2.2.3	1-ацетил-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2-дигидрохиолин и 1-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин в реакциях N-, O- и S-алкилирования	65
2.3	Применение ацетилхиолинов в синтезе различно замещенных пиримидинов, пиримидинонов и триазолопиримидинонов, линейно связанных с тетрагидрохиолином	74
2.3.1	Синтез гетероциклических ансамблей с пиримидиновым и триазолопиримидиновыми циклами на основе 7-ацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина	75
2.3.2	Синтез гетероциклических ансамблей с пиримидиновым и триазолопиримидиновыми циклами на основе 6-ацетил-2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина	88
2.3.3	Ацетилирование в условиях реакции Фриделя-Крафтса 1-ацетил-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметилхиолина	100
2.3.4	Синтез гетероциклических ансамблей с пиримидиноновым циклом на основе 1,6(7)-диацетил-2,2,4,7(6)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолинов	101
2.4	Практическое применение синтезированных соединений	111
	Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	113
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	123
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Одним из наиболее востребованных направлений в органической химии является разработка методов синтеза новых гетероциклических систем, практическую и теоретическую значимость которых в разработке новых лекарственных средств трудно переоценить. Одним из наиболее популярных методов драг-дизайна в последнее время является использование концепции гибридных молекул. Объединение нескольких фармакофорных групп с известными свойствами в одной молекуле часто позволяет получить соединение с повышенной активностью, либо с пониженным неблагоприятным воздействием.

Особый интерес в рамках создания гибридных молекул представляют замещенные гидрированные 2,2,4-триметилхинолины, химия которых продолжает активно развиваться на протяжении уже многих десятилетий. Среди производных 2,2,4-триметилгидрохинолинов обнаружены антиоксиданты, нейропротекторы, ингибиторы тромбина, факторов свертываемости крови Ха и XIa, фунгициды и инсектициды. Наличие в этих соединениях нескольких реакционных центров делает их удобными субстратами в органическом синтезе и драг-дизайне. В то же время, многие аспекты химии 2,2,4-триметилхинолинов, связанные с разработкой новых методов создания разнообразных линейно построенных гибридных гетероциклических систем на их основе, остаются открытыми.

Исходя из вышеизложенного, расширение диверсифицированных комбинаторных библиотек, поиск оптимальных методов синтеза гибридных молекул класса линейно связанных гетерилзамещенных гидрохинолинов является актуальной задачей в поиске новых потенциально биологически активных соединений.

Настоящая работа выполнена в контексте решения указанных проблем и является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре

органической химии Воронежского государственного университета в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2023-2025 годы, проект № FZGU-2023-0009.

Целью настоящего исследования является разработка методов синтеза, рациональный синтез и исследование новых потенциально биологически активных гибридных соединений на основе N- и C-ацетил-2,2,4-триметилгидрохинолинов, линейно связанных с различными гетероциклическими системами, обладающими известными фармакологическими свойствами.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Определить реакционную способность и подобрать оптимальные условия реакций алкилирования различных амино-, гидроксид- и меркаптогетероциклических соединений 4-Ar-6-X-7-Y-2,2,4-триметил-1-хлорацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинами.
2. Разработать условия селективного бромирования N-ацетил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов. Исследовать синтезированные 1-ацетил-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолин и 1-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-метилен-1,2,3,4-тетрагидрохинолин в реакциях N-, O-, S-алкилирования.
3. Изучить региоселективность реакций ацетилирования различных 1-ацетил-2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов по бензольному ядру. Исследовать методы функционализации полученных соединений.
4. Подтвердить структуры полученных гетероциклических ансамблей с помощью массива физико-химических методов анализа.
5. Предложить вероятные схемы протекания изучаемых процессов.
6. Определить биологическую активность полученных соединений.

Научная новизна.

1. Изучены, а также с помощью ВЭЖХ-МС мониторинга подобраны оптимальные условия реакции алкилирования N-хлорацетил-

тетрагидрохинолинами различных амино-, гидрокси- и меркаптогетероциклических систем. Определена ингибирующая активность полученных соединений в отношении факторов свертываемости крови Ха и Ха. Обнаружены соединения, ингибирующие фактор Ха более чем на 50 %. Также выявлены соединения-хиты, ингибирующие фактор Ха практически на уровне коммерческих препаратов.

2. Исследованы особенности протекания реакции бромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов в условиях реакции Воля-Циглера, а также обнаружены нетривиальные продукты бромирования в системе NBS-ДМФА, структура которых подтверждена рентгеноструктурным анализом. Описан предположительный механизм бромирования с аллильной перегруппировкой на примере N-бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина. Полученные монобромпроизводные N-ацил-2,2,4-триметилгидрохинолинов изучены в реакциях N-, O-, S-алкилирования.

3. Предложен способ селективного ацилирования N-ацетилтетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов хлористым ацетилом в присутствии кислот Льюиса по бензольному ядру. Реакцией синтезированных 6(7)-ацетил-2,2,4,7(6)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов с диметилацеталем диметилформамида были выделены новые 3-(диметиламино)-1-(2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7(6)-ил)проп-2-ен-1-оны. Взаимодействием последних с замещенными карбоксимидами и аминотриазолами были синтезированы ранее не описанные 7(6)-(2-R-пиримидин-4-ил)-2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины и 7(6)-(2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-a]-пиримидин-7-ил)-2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины соответственно.

4. Взаимодействием 1,6(7)-диацетил-2,2,4,7(6)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов с диметилкарбонатом были выделены новые метиловые эфиры 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6(7)-тетраметилхинолин-7(6)-ил)-3-оксопропановой кислоты. В результате реакции полученных метиловых эфиров с различными карбоксимидами

были синтезированы новые 6-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6(7)-тетраметилхинолин-7(6)-ил)-2-R-пиримидин-4(3H)-оны.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что исследованы реакции: алкилирования амино-, окси-, меркапто-гетероциклических систем функциональными производными ацилгидрохинолинов; C-ацетилирования N-ацетил-2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов; конденсации полученных C-ацетилхинолинов с диметилацеталем диметилформамида и диметилкарбонатом. Найден способ построения пиримидиновой, пиримидиноновой и триазолопиримидиновой систем на основе C-ацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов. Предложен и обоснован предполагаемый механизм селективного бромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов. Разработаны препаративные методы синтеза новых гибридных соединений с фрагментами замещенных 2,2-диметилгидрохинолинов, линейно связанных с широким спектром N-, O-, S-гетероциклов. Среди полученных соединений обнаружены перспективные ингибиторы фактора свертываемости крови Ха.

Методология и методы исследования. Для установления структуры полученных в ходе работы соединений использованы современные физико-химические методы исследования: ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектроскопии, элементный анализ, высокоэффективная хромато-масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ. Контроль за ходом протекания реакций осуществляли методами тонкослойной хроматографии на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254 (элюент – хлороформ, метанол, этилацетат, и их смеси в различных соотношениях), проявление хроматограмм – в УФ-свете, парах йода. Для исследования ингибирования факторов свертывания крови Ха и Ха синтезированными соединениями измеряли кинетику гидролиза специфичных по отношению к каждому из этих ферментов субстратов в присутствии тестируемых веществ.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Результаты поиска оптимальных условий синтеза гибридных молекул, на основе фармакофорных групп с известными биологическими свойствами, путем алкилирования различных amino-, окси-, меркапто-гетероциклических систем 4-Ar-6-X-7-Y-2,2,4-триметил-1-хлорацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинами.

2. Аспекты бромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов и взаимодействие полученных монобромпроизводных N-ацил-2,2,4-триметилгидрохинолинов с гетероциклическими N-, O-, S-нуклеофилами, сопровождающиеся в ряде случаев аллильной и ретроаллильной перегруппировками.

3. Стратегия селективного ацетилирования 1-ацетил-2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов по ароматическому ядру.

4. Реакции конденсации 6(7)-ацетил-2,2,4,7(6)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов с диметилацеталем диметилформамида или 1,6(7)-диацетил-2,2,4,7(6)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов с диметилкарбонатом, как способ получения перспективных в синтетическом плане производных ацетилгидрохинолинов.

5. Построение на основе полученных новых 3-(диметиламино)-1-(2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7(6)-ил)проп-2-ен-1-онов и метиловых эфиров 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6(7)-тетраметилхинолин-7(6)-ил)-3-оксопропановых кислот, линейно связанных с арильным фрагментом тетрагидрохинолина, пиримидиновых, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидиновых и пиримидиноновых систем.

6. Проявление ингибирующей активности некоторых синтезированных соединений в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa.

Степень достоверности результатов.

Достоверность методик синтеза новых соединений подтверждается многократным воспроизведением. Достоверность строения полученных

продуктов обеспечена тщательностью проведения экспериментов, а также использованием современных физико-химических методов анализа для подтверждения структуры синтезированных соединений (ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ).

Апробация работы.

Основные результаты работы докладывались на 7-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых “Химия: достижения и перспективы” (Ростов-на-Дону, 2022); 7-й Всероссийской (заочной) молодежной конференции “Достижения молодых ученых: химические науки” (Уфа, 2022); III Международной научно-практической конференции “Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики” (Кемерово, 2023).

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, из которых 5 статей в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, 3 тезисов и материалов конференций.

Личный вклад автора. Вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Лично автором осуществлены все синтетические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов; подготовлены образцы для биологических испытаний; обработаны и обсуждены полученные данные. Обсуждение результатов и подготовка публикаций осуществлены совместно с научным руководителем.

Объем и структура работы. Работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы (142 источника). Работа изложена на 141 странице, содержит 30 рисунков и 43 таблицы.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Наряду с хинолонами и хинолинами гидрохинолины занимают особое место в теоретической и прикладной органической химии. В частности, благодаря высокой реакционной способности и химическому разнообразию, различные гидрохинолины и их производные используются как прекурсоры при синтезе многочисленных лекарственных средств, а также самостоятельно обладают широким спектром практического применения.

Так, производные гидрохинолина обладают бактерицидной [1,2], противоопухолевой [3], антикоагулянтной [4,5] активностью, ингибируют бромодомен [6], ацетилхолинэстеразу [7], являются динорфинами [8]. Линейно связанные гетероциклические системы с гидрохинолинами являются антагонистами рецептора DP2 [9], лигандами глюкокортикоидного рецептора [10-12], антагонистами рецепторов хемокинов (CXCR₄) [13], сенсобилизаторами при лучевой терапии [14,15], антиоксидантами [16-18], соединениями с противогрибковой активностью [19].

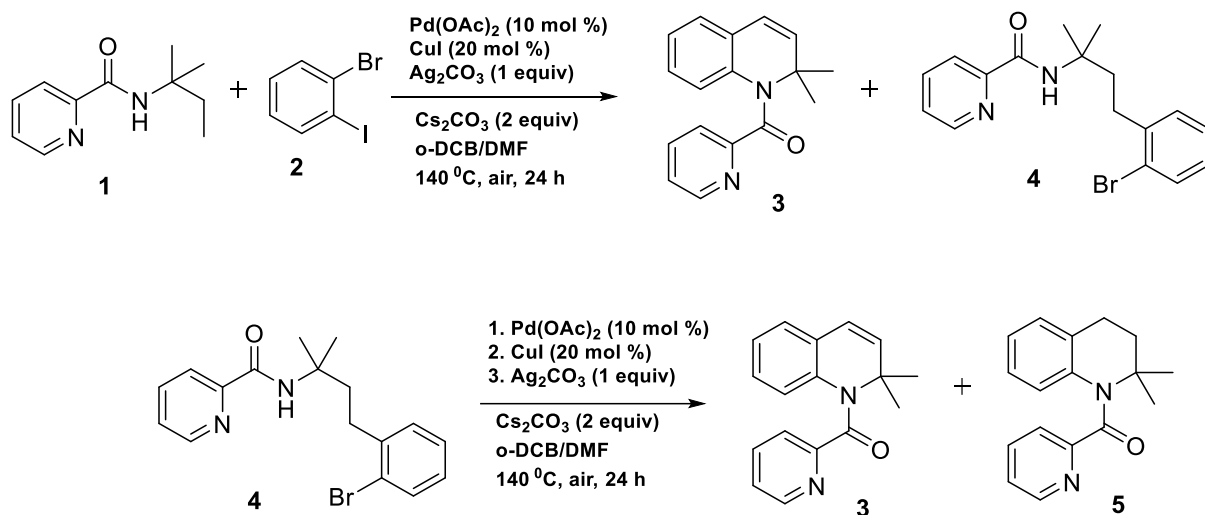
Так как в литературе есть многочисленные обзоры по методам построения и применению конденсированных производных гидрохинолинов, нами в данном обзоре будут рассмотрены только линейно связанные гетероциклические ансамбли с (2,2-диалкил)гидрохинолиновым фрагментом, их методы синтеза и установленная биологическая активность. Ввиду наличия в гидрохинолиновом цикле восьми узловых атомов для него теоретически возможны линейно сочлененные ансамбли по всем 8 атомам, включая вторичный атом азота. Для (2,2-диалкил)гидрохинолинов исключается возможность сочленения по положению 2.

1.1 Гетерилзамещенные гидрохинолины по атому азота. Их синтез и свойства

Учеными из Китая [20] предложен метод синтеза (1,2-дигидро-2,2-диметилхинолин-1-ил)(пиридин-2-ил)метанола **3**. К смеси катализаторов и N-

(трет-пентил)пиколинамида **1** в смеси *o*-дихлорбензола и ДМФА последовательно добавляли 1-бром-2-иодбензол (схема 1).

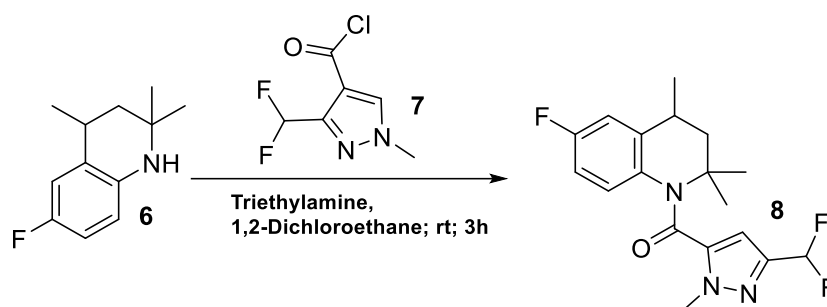
Схема 1:



В результате реакции образуются целевой (1,2-дигидро-2,2-диметилхинолин-1-ил)(пиридин-2-ил)метанон **3** и интермедиат – N-(4-(2-бромфенил)-2-метилбутан-2-ил)пиколинамид **4**. Амид **3** был выделен с помощью препаративной хроматографии с выходом 70 %. Во время изучения дальнейшей внутримолекулярной циклизации промежуточного соединения **4** химиками было обнаружено, что при применении стандартной смеси трех катализаторов (схема 1) образуется дигидрохинолин **3**. Однако выявлено, что использование лишь CuI или смеси CuI и Ag_2CO_3 приводит к неожиданному образованию только лишь (2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)(пиридин-2-ил)метанона **5** с выходом более 85 %.

Авторами патента [21] изучена реакция ацилирования 1,2,3,4-тетрагидро-2,2,5-триметил-6-фторхинолина **6** 3-(дифторметил)-1-метил-1*H*-пирозол-4-карбонилхлоридом **7** в присутствии акцептора выделяющегося хлороводорода – триэтиламина в 1,2-дихлорэтане (схема 2).

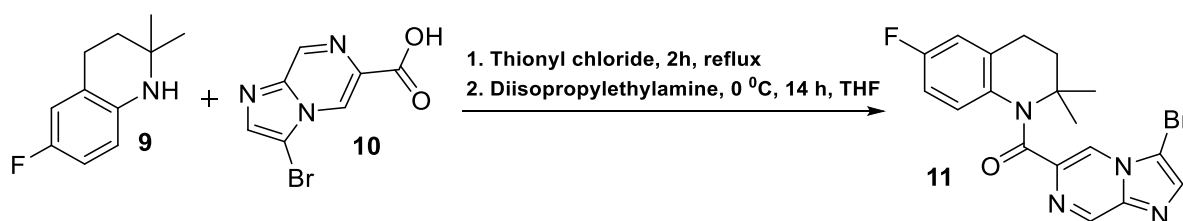
Схема 2:



Показано, что данное взаимодействие окончательно проходит за три часа кипячения реакционной массы. Полученный хинолин **8** является промежуточным соединением в получении новых фунгицидных/инсектицидных соединений для защиты сельскохозяйственных культур.

Химиками [22] запатентован метод синтеза (3-бромимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)(3,4-дигидро-2,2-диметил-6-фторхинолин-1(2*H*)-ил)метанона **11**, потенциально имеющего высокую противопаразитарную активность. Изучено, что взаимодействие 2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-фторхинолина **9** с 3-бромимидазо[1,2-а]пирозин-6-карбоновой кислотой **10** при кипячении смеси реагентов в тионилхлориде с обратным холодильником в течение двух часов, либо в тетрагидрофуране в присутствии диизопропилэтиламина при температуре 0 °С в течение 14 часов приводит к образованию хинолина **11** (схема 3).

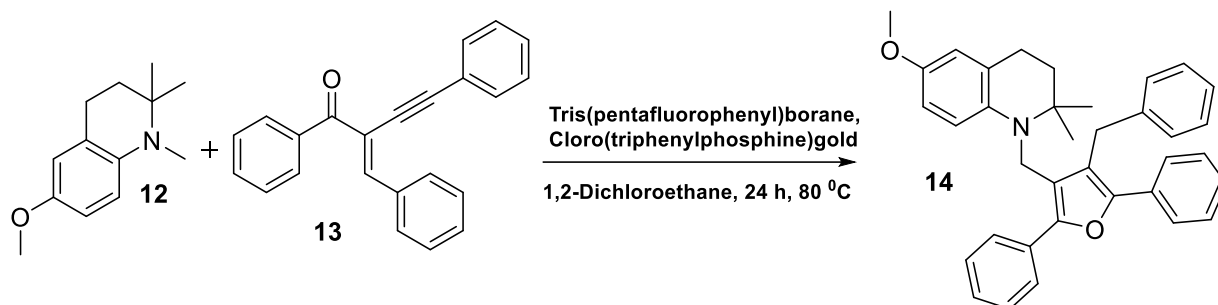
Схема 3:



Группой авторов [23] изучены реакции, катализируемые бораном, С-Н функционализации аминов с использованием катализаторов на основе золота. Показано, что данные реакции протекают, либо по пути α -фурирования, либо по пути [3+2]-циклоприсоединения, в зависимости от

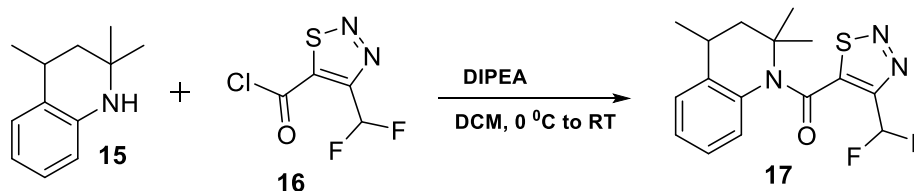
алкильных групп, присоединенных к амину. В данной работе показано, что в присутствии данных катализаторов, взаимодействие 1,2,3,4-тетрагидро-6-метокси-1,2,2-триметилхинолина **12** с (Е)-3-(2-бензилиден-4-фенилбут-3-иноил)бензол-1-илием **13** в 1,2-дихлорэтане в течение двадцати четырех часов при 80 °С приводит к образованию 1-((4-бензил-2,5-дифенилфуран-3-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,2-диметил-6-метоксихинолину **14** с выходом 63 %, как показано на схеме 4.

Схема 4:



Авторами патента [24] показан синтез (4-(дифторметил)-1,2,3-тиадиазол-5-ил)(3,4-дигидро-2,2,4-триметилдигидрохинолин-1(2*H*)-ил)кетона **17**, последний используется в качестве средства защиты растений. Показано, что взаимодействие 1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметилхинолина **15** с хлорангидридом 4-(дифторметил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновой кислоты **16**, в присутствии диизопропилэтиламина в дихлорметане приводит к образованию хинолина **17** (схема 5).

Схема 5:

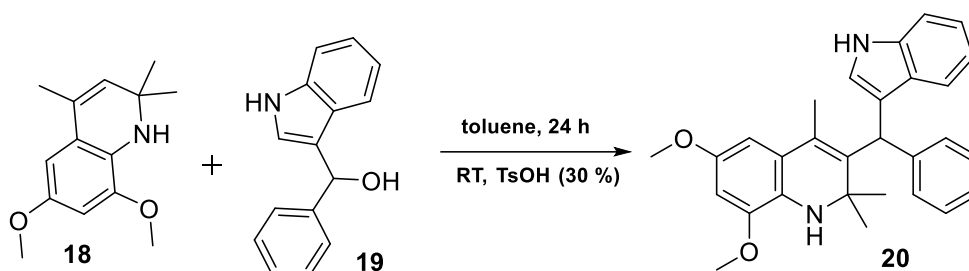


1.2 Синтез гетерилзамещенных гидрохинолинов по положению 3

В статье [25] продемонстрировано, что при алкилировании 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолинов, имеющих в своей структуре заместители в шестом и восьмом положениях, в условиях реакции Фриделя-Крафтса

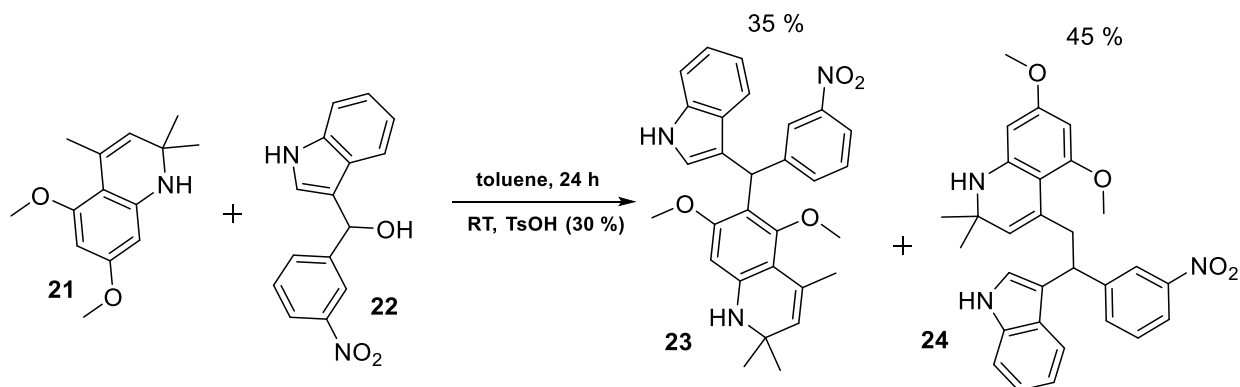
получается продукт замещения в третьем положении. Данный процесс показан на примере взаимодействия 1,2-дигидро-6,8-диметокси-2,2,4-триметилхинолина **18** с (1*H*-индол-3-ил)(фенил)метанолом **19** в толуоле при кипячении в присутствии паратолуолсульфоновой кислоты (схема 6). В результате данного взаимодействия образуется 1,2-дигидро-6,8-диметокси-3-((1*H*-индол-3-ил)(фенил)метил)-2,2,4-триметилхинолин **20** с выходом восемьдесят пять процентов.

Схема 6:



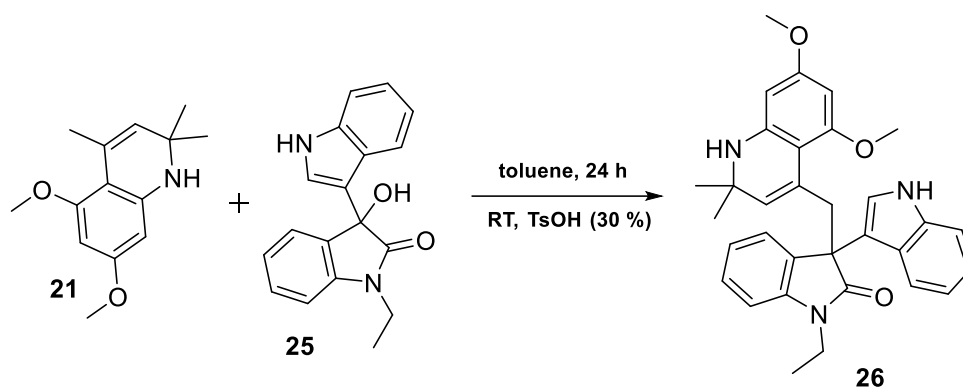
Также авторами показано, что взаимодействие 1,2-дигидро-5,7-диметокси-2,2,4-триметилхинолина **21** с (1*H*-индол-3-ил)(3-нитрофенил)метанолом **22** в толуоле при кипячении в присутствии паратолуолсульфоновой кислоты приводит к образованию смеси продуктов, 1,2-дигидро-5,7-диметокси-6-((1*H*-индол-3-ил)(3-нитрофенил)метил)-2,2,4-триметилхинолину **23** и 1,2-дигидро-2,2-диметил-5,7-диметокси-4-(2-(1*H*-индол-3-ил)-2-(3-нитрофенил)этил)хинолину **24** с содержанием продуктов тридцать пять и сорок пять процентов соответственно (схема 7).

Схема 7:



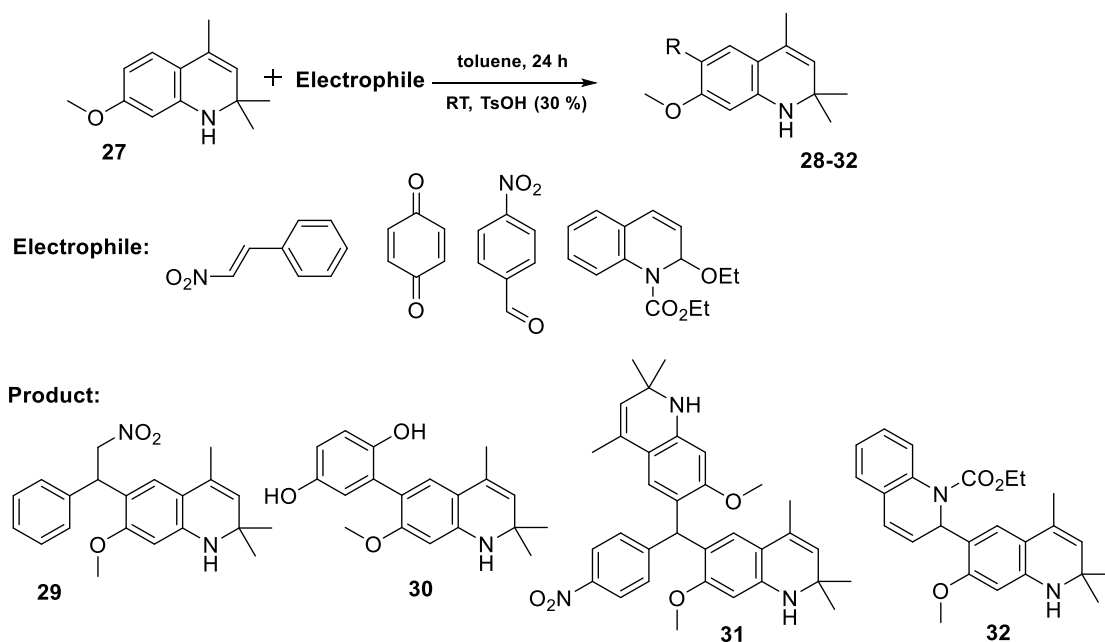
Однако, при введении в данную реакцию при тех же условиях более объемного реагента – 3-гидрокси-3-(1*H*-индол-3-ил)-1-этилиндолин-2-она **25**, затрудняется замещение по шестому положению дигидрохинолина **21** вследствие стерического эффекта, и образуется единственный продукт замещения по метильной группе в четвертом положении хинолина – 3-(1,2-дигидро-5,7-диметокси-2,2-диметилхинолин-4-ил)метил)-1-этил-3-(1-*H*-индол-3-ил)индолин-2-он **26** с выходом 90 % (схема 8).

Схема 8:



Также учеными изучено алкилирование 1,2-дигидро-7-метокси-2,2,4-триметилхинолина **27** в условиях реакции Фриделя-Крафтса, как показано на схеме 9.

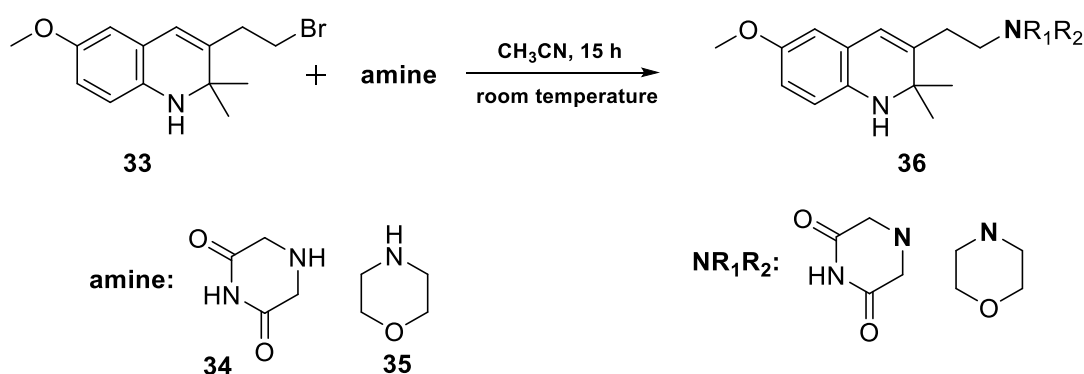
Схема 9:



В результате данного взаимодействия образуются продукты замещения исключительно по шестому положению – 1,2-дигидро-6-R-7-метокси-2,2,4-триметилхинолины **28-32**.

В патенте [26] описано взаимодействие 3-(2-бромэтил)-1,2-дигидро-2,2-диметил-6-метоксихинолина **33** с вторичной аминогруппой гетероциклических соединений, таких как пиперазин-2,6-дион **34** и морфолин **35** (схема 10).

Схема 10:

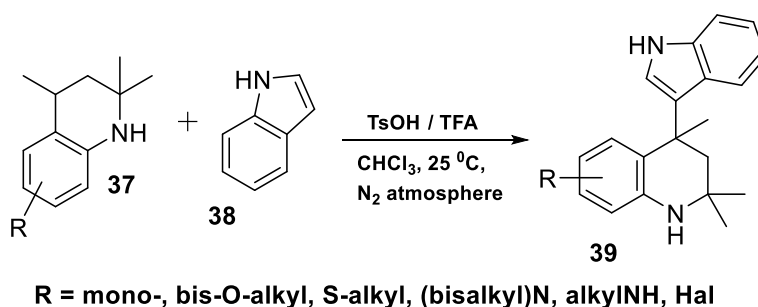


Данная реакция полностью протекает в течение пятнадцати часов в ацетонитриле при комнатной температуре. В результате данного взаимодействия образуются 1,2-дигидро-2,2-диметил-6-метокси-3(2-NR₁R₂-этил)хинолины **36**.

1.3 Гетерилзамещенные гидрохинолины по 4 положению. Их синтез и свойства

Китайскими учеными [27] было изучено взаимодействие различно замещенных по бензольному ядру 1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметилхинолинов **37** с индолом **38** (схема 11).

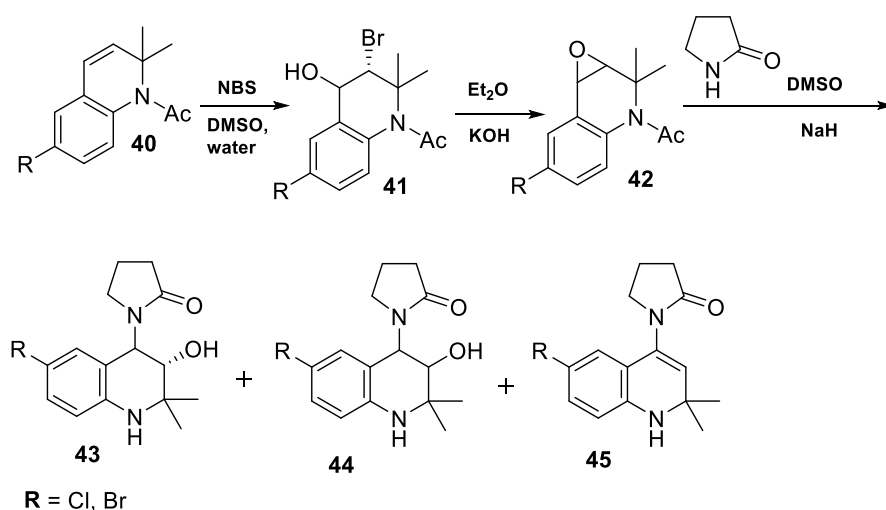
Схема 11:



Показано, что данная реакция полностью проходит в хлороформе при 25 °С в атмосфере азота в присутствии различных катализаторов. Найдено, что при использовании любой из перечисленных кислот в результате данного взаимодействия образуются различно замещенные по бензольному кольцу хинолина, 4-(1*H*-индол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметилхинолины **39** с выходами более 95%.

Группой ученых [28] предложен синтез потенциально антигипертензивно активного хинолина, как аналога активатора калиевых каналов – кромакалима. Авторами утверждается, что галогензамещенные по шестому положению 2,2-диметил-1,2-дигидрохинолины не эпоксируются *m*-хлорбензойной кислотой или водным раствором NBS. Однако показано, что *N*-ацетилированные хинолины 1-ацетил-2,2-диметил-6-*R*-1,2-дигидрохинолины **40** подвергаются реакции гидробромирования с влажным NBS, где продуктами являются 1-ацетил-3-бром-4-гидрокси-2,2-диметил-6-*R*-1,2-дигидрохинолины **41**, взаимодействие последних с основанием приводит к эпоксированным хинолинам **42** (схема 12).

Схема 12:

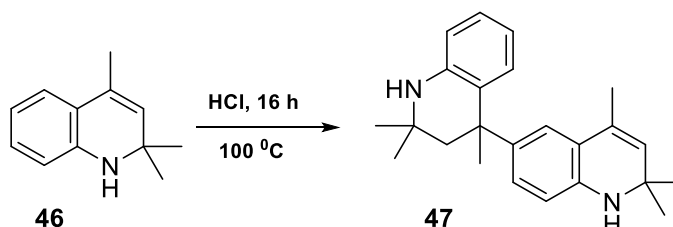


Реакция 6-*R*-эпоксидов **42** с анионом пирролидин-2-она дает смесь *цис*-**34** и *транс*-**43** 3-гидрокси-2,2-диметил-6-*R*-4-(2-оксопирролидин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов и 2,2-диметил-1,2-дигидро-6-*R*-4-(2-

оксопирролидин-1-ил)-хинолинов **45** одновременно с отщеплением ацетильного фрагмента при атоме азота в хинолине.

Химиками-синтетиками [29] были обобщены и подтверждены результаты работы многих авторов по димеризации 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина **46**. Было показано, что нагревание исходного хинолина **46** в среде концентрированной соляной кислоты приводит к образованию смеси реагентов с мажорным содержанием 1,1',2,2',3,4-гексагидро-2,2,2',2',4,4'-гексаметил-4,6'-бихинолина **47** (схема 13).

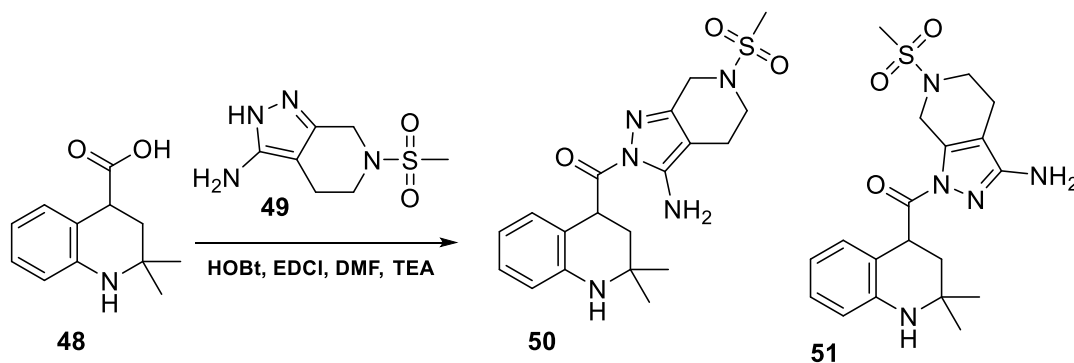
Схема 13:



Выделение продукта было осуществлено путем дистилляции. Жидкую фракцию, содержащую наибольшее количество димера **47**, выливали в слегка подогретый метанол. Во время охлаждения раствора выпадали легкоплавкие кристаллы. Бихинолин **47** был выделен с выходом 67 %.

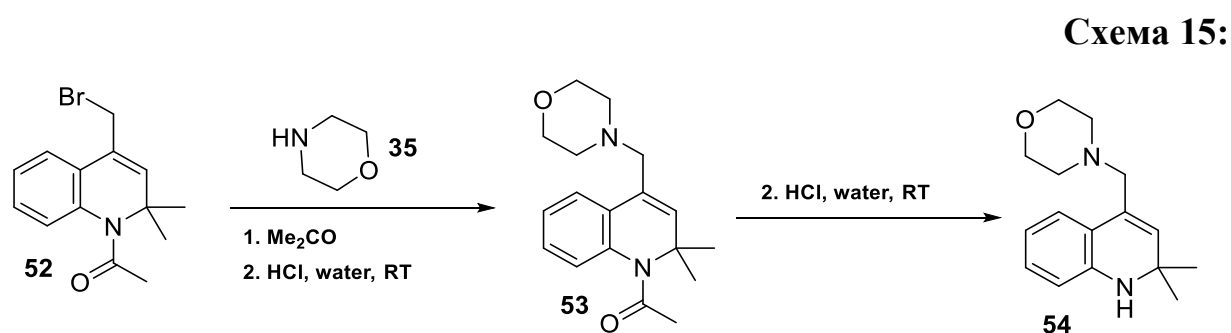
Авторами патента [30] было изучено взаимодействие 2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты **48** с 4,5,6,7-тетрагидро-6-(метилсульфонил)-2*H*-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-амином **49** (схема 14).

Схема 14:



Показано, что взаимодействие хинолин-4-карбоновой кислоты **48** и гетероциклического амина **49** в *N,N*-диметилформамиде при перемешивании в течение двух часов при комнатной температуре в присутствии 1-гидроксибензотриазола (**HOBT**), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (**EDCI**) и триэтиламина (**TEA**) приводит к образованию смеси продуктов (3-амино-6-(метилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил)(2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)метанона **50** и (3-амино-6-(метилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)(2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)метанона **51**. Выделение обособленных продуктов было реализовано методом препаративной хроматографии. Соединения **50** и **51** благодаря объединению двух фармакофорных групп являются перспективными для изучения их в качестве иммуномодуляторов аутоиммунных заболеваний.

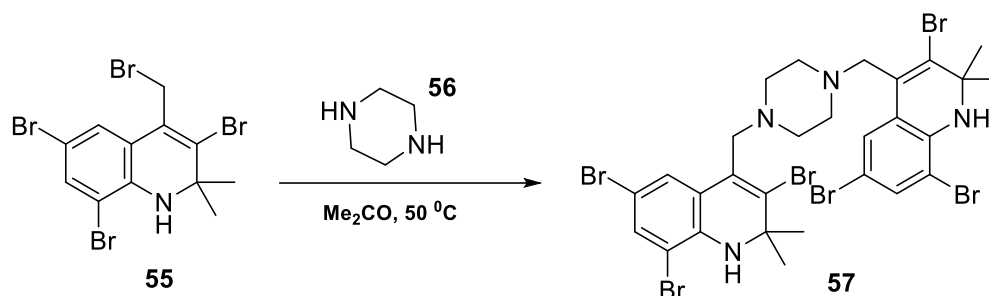
Авторами [31] были подобраны условия алкилирования морфолина **35** 4-бромметил-1,2-дигидро-2,2-диметилхинолином **52** (схема 15).



Показано, что данное взаимодействие, проходящее в ацетоне, приводит к образованию 1-ацетил-1,2-дигидро-2,2-диметил-4-(морфолин-4-илметил)-хинолина **53**. Дальнейшее кипячение последнего в растворе соляной кислоты приводит к кристаллическому продукту 1,2-дигидро-2,2-диметил-4-(морфолин-4-ил-метил)-хинолину **54** с выходом семьдесят пять процентов.

Также химиками [26] было изучено взаимодействие 4-бромметил-1,2-дигидро-2,2-диметил-3,6,8-трибромхинолина **55** с пиперазином **56** (схема 16).

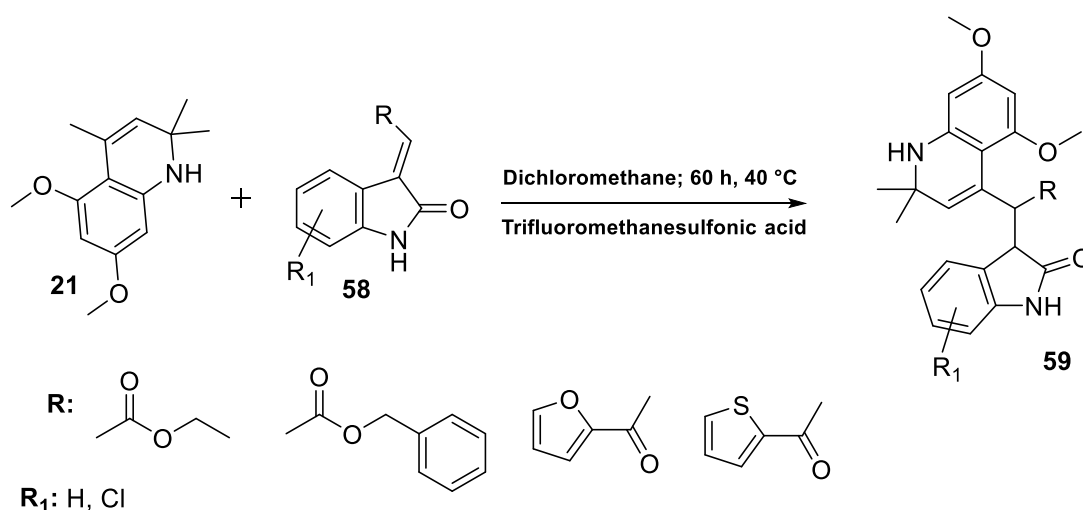
Схема 16:



Установлено, что реакция тетрабромхинолина **55** в ацетоне с пиперазином **56** при 50 °С приводит к образованию 1,4-бис((1,2-дигидро-2,2-диметил-3,6,8-трибромхинолин-4-ил)метил)пиперазина **57** с выходом 36,5 %.

Учеными [32] было установлено, что взаимодействие дигидрохинолина **21** с различными (E)-3-(R-метилен)индолин-2-онами **58** в дихлорметане в течение шестидесяти часов в присутствии катализатора – трифторметансульфоновой кислоты, приводит к образованию различных 3-(R(1,2-дигидро-2,2-диметил-5,7-диметоксихинолин-4-ил)метил)индолин-2-онов **59** (схема 17).

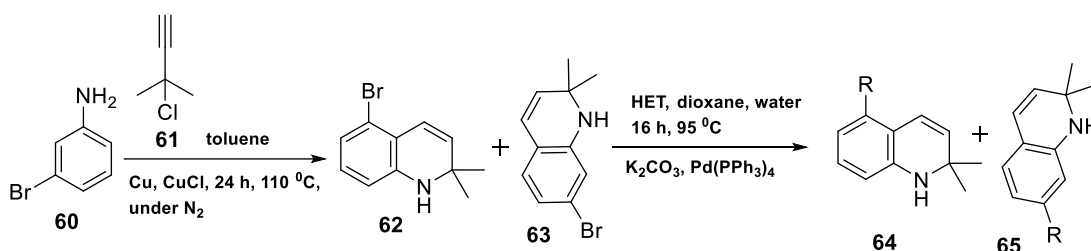
Схема 17:



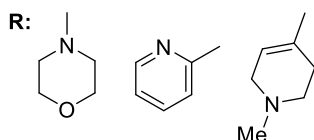
1.4 Гетерилзамещенные гидрохинолины по 5 положению. Их синтез и свойства

Авторами патента [33] были показаны методы получения различных гетероциклических соединений на основе гидрохинолинов и их применение в лечении различных заболеваний. Химиками был описан способ получения из коммерчески доступных исходных соединений линейно связанных гетероциклов с гидрохинолином по пятому и седьмому положениям. Установлено, что взаимодействие 3-броманилина **60** с 3-метил-3-хлорбутином-1 **61** в толуоле в течение суток при 110 °С в атмосфере азота в присутствии меди и хлорида меди (I) приводит к образованию двух продуктов 5-бром-1,2-дигидро-2,2-диметилхинолина **62** и 7-бром-1,2-дигидро-2,2-диметилхинолина **63** (схема 18).

Схема 18:



HET: morfoline, pyridine, 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

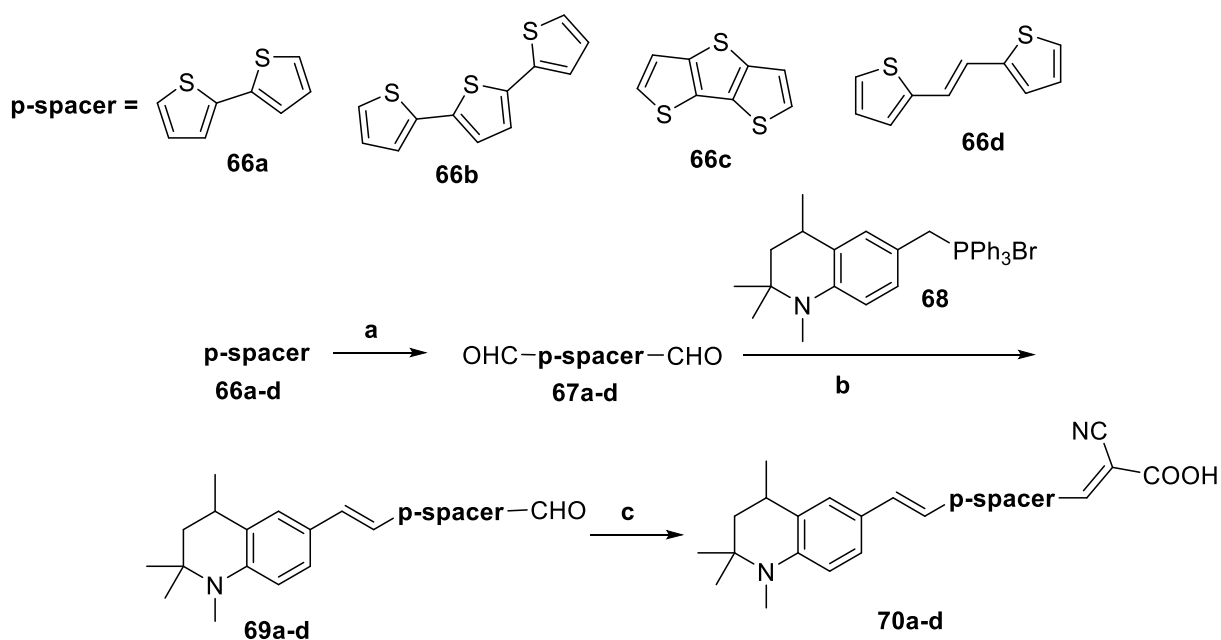


Показано, что дальнейшее взаимодействие смеси бромхинолинов **62** и **63** с различными гетероциклами в условиях, как показано на схеме 18, приводит к образованию смеси 1,2-дигидро-2,2-диметил-5-R-хинолина **64** и 1,2-дигидро-2,2-диметил-7-R-хинолина **65**. Последние были обособленно выделены при помощи препаративной хроматографии.

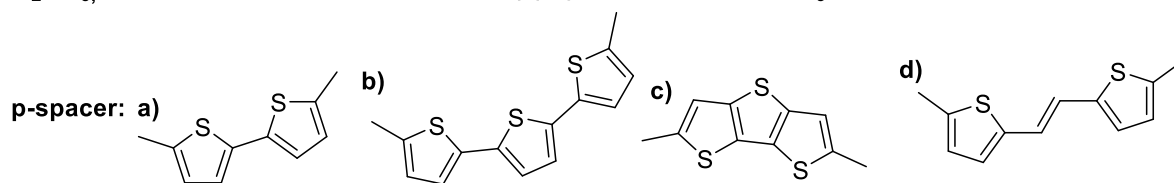
1.5 Гетерилзамещенные гидрохинолины по 6 положению. Их синтез и свойства

Группой авторов из Китая и Швеции [34] был предложен синтез сенсibilизированных красителей для солнечных батарей, называемых ячейками Гретцеля. В данных красителях электронодонорные фрагменты замещены тетрагидрохинолином, а электронный разделитель представлен тиофеновым мостиком. Различные политиофеновые соединения **66a-d** были модифицированы в биальдегиды **67a-d**, как показано на схеме 19.

Схема 19:



(a) (i) *n*-BuLi, THF, 0 °C to rt for 1 h; (ii) DMF, -78 °C, 1 h; (iii) -78 °C to rt for 2 h; (iv) ice water; (b) 1h, K₂CO₃, DMF, 18-crown-6-ether, rt for 2 h; (c) cyano-acetic acid, CH₃CN, piperidine, reflux for 2 h.

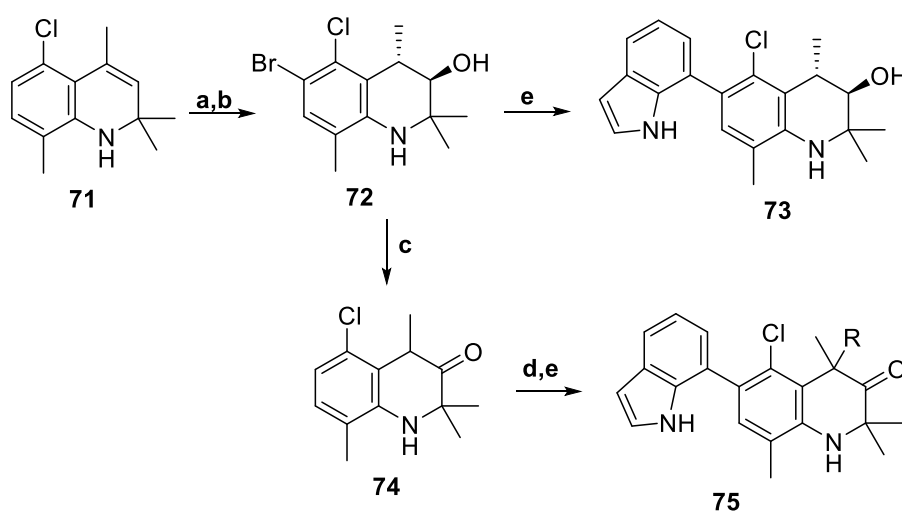


Дальнейшее взаимодействие альдегидов **67a-d** с 6-(бромтрифенил-λ5-фосфанил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,2,4-тетрамethylхинолином **68** в условиях, представленных на схеме 19, приводит к образованию (2-(1,2,3,4-тетрагидро-1,2,2,4-тетрамethylхинолин-6-ил)винил)-p-spacer-альдегидов **69a-d**. Дальнейшее кипячение последних в течение двух часов в ацетонитриле в

присутствии пиперидина с цианоуксусной кислотой привело к образованию 3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,2,2,4-тетраметилхинолин-6-ил)винил)р-spacer)-2-цианоакриловых кислот **70a-d**, которые по своим свойствам отлично подходят для использования в качестве сенсбилизированных красителей для солнечных батарей.

В работе [35] рассмотрен синтез 6-индол-1,2,3,4-тетрагидрохинолиновой системы в качестве лигандов глюкокортикоидного рецептора. Из исходного 1,2-дигидро-5-хлор-2,2,4,8-тетраметилхинолина **71** окислением в условиях (a) и бромированием N-бромсукцинимидом в хлороформе (b) был синтезирован (3R,4S)-6-бром-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,8-тетраметилхинолин-3-ол **72**. Далее реакцией последнего с 1*H*-индол-7-илбороновой кислотой в диоксане (e) был получен (3R,4S)-6-(1*H*-индол-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,8-тетраметил-5-хлорхинолин-3-ол **73** (схема 20).

Схема 20:



Alk = H, Me, Allyl, prenyl, benzyl

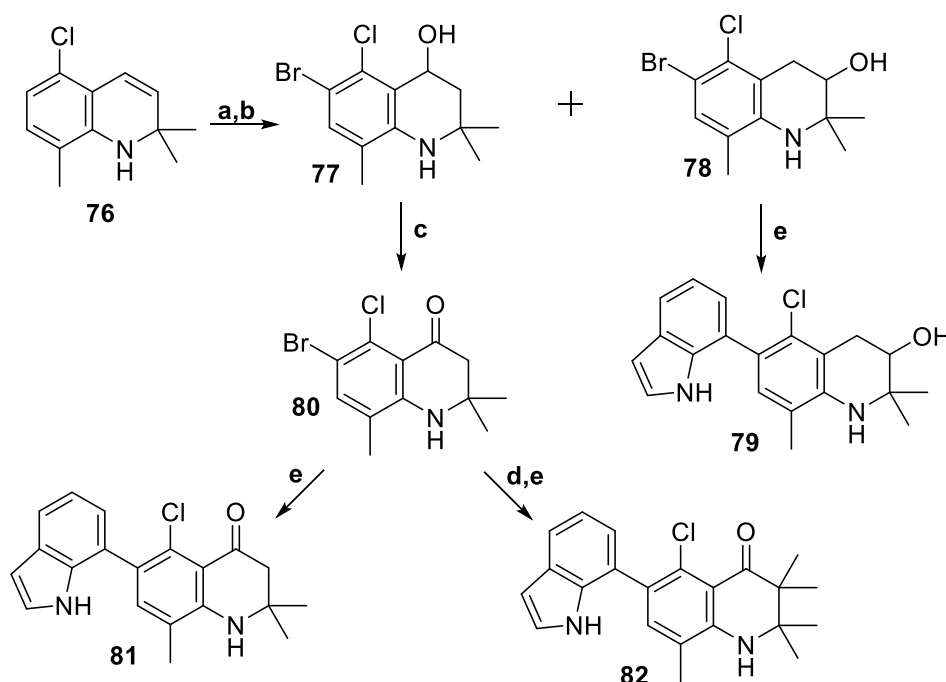
- (a) borane-THF, THF 0 °C to room temperature then 2 M KOH, hydrogen peroxide;
 (b) N-bromosuccinimide, chloroform; (c) Swern oxidation; (d) potassium *tert*-butoxide, R-Br, THF;
 (e) 1*H*-indol-7-ylboronic acid, PdCl₂dppf, dioxane, 2 N Na₂CO₃, 100 °C.

Продукт окисления спирта **72** в условиях (c) – 1,4-дигидро-2,2,4,8-тетраметил-5-хлорхинолин-3(2*H*)-он **74** алкилировали различными алкилбромидами в тетрагидрофуране (условия (d)). Дальнейшим взаимодействием продуктов алкилирования с 1*H*-индол-7-илбороновой

кислотой в диоксане (e) были получены 1,4-дигидро-4-R-6-(1*H*-индол-7-ил)-2,2,4,8-тетраметил-5-хлорхинолины **75** (схема 20).

Аналогичные превращения были реализованы и для 1,2-дигидро-2,2,8-триметил-5-хлорхинолина **76**. Окислением (a) и бромированием *N*-бромсукцинимидом в хлороформе (b) хинолина **76** были получены 6-бром-4-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,8-триметил-5-хлорхинолин **77** и 6-бром-3-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,8-триметил-5-хлорхинолин **78** (схема 21).

Схема 21:



- (a) borane-THF, THF 0 °C to room temperature then 2 M KOH, hydrogen peroxide;
 (b) *N*-bromosuccinimide, chloroform; (c) pyridinium chlorochromate, sodium acetate, CH₂Cl₂;
 (d) potassium *tert*-butoxide, indomethane, THF;
 (e) 1*H*-indol-7-ylboronic acid, PdCl₂dppf, dioxane, 2 N Na₂CO₃, 100 °C.

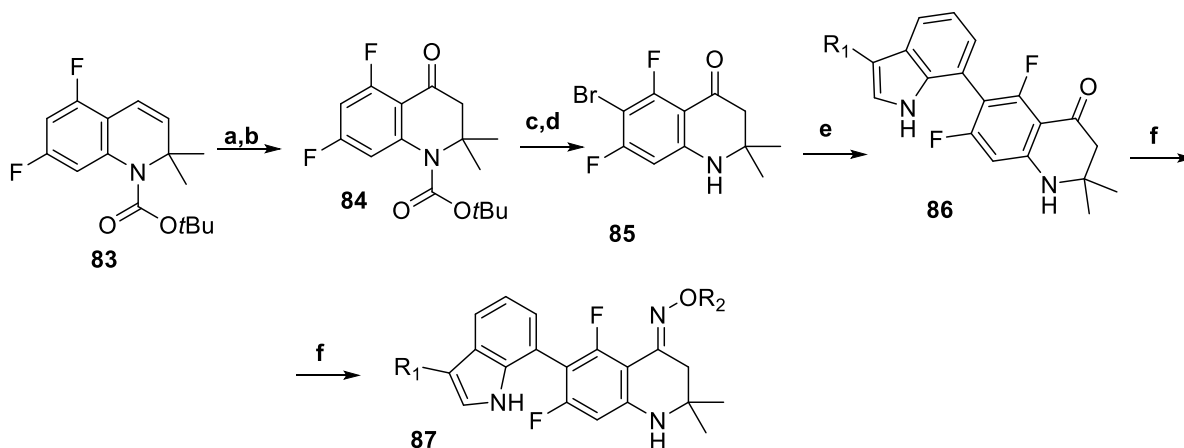
Взаимодействием бромхинолина **78** с 1*H*-индол-7-илбороновой кислотой (e) был получен 3-гидрокси-6-(1*H*-индол-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,8-триметил-5-хлорхинолин **79**. Окислением **77** в условиях (c) синтезирован 6-бром-2,3-дигидро-2,2,8-триметил-5-хлор-хинолин-4(1*H*)-он **80**. Взаимодействие последнего с 1*H*-индол-7-илбороновой кислотой (e) приводит к образованию 2,3-дигидро-6-(1*H*-индол-7-ил)-2,2,8-триметил-5-хлорхинолин-4(1*H*)-ону **81**. Если хинолинон **80** перед взаимодействием с 1*H*-

индол-7-илбороновой кислотой (**e**) проалкилировать йодметаном (**d**), то в результате двух реакций образуется 2,3-дигидро-6-(1*H*-индол-7-ил)-2,2,3,3,8-пентаметил-5-хлорхинолин-4(1*H*)-он **82**.

Данными взаимодействиями авторами были получены перспективные лиганды глюкокортикоидного рецептора **73, 75, 79, 81, 82**.

Американскими учеными [36] предложен синтез нестероидных агонистов глюкокортикоидных рецепторов со сниженной активацией фосфоенолпируваткарбоксилазы (ПЕРСК). Из трет-бутил 2,2-диметил-5,7-дифторхинолин-1(2*H*)-карбоксилата **83** путем окисления в условиях (**a,b**) как показано на схеме 22 был получен трет-бутил 3,4-дигидро-2,2-диметил-5,7-дифтор-4-оксохинолин-1(2*H*)-карбоксилат **84**. Последовательным бромированием *N*-бромсукцинимидом в ДМФА и кислотным гидролизом (**c,d**) был выделен 6-бром-2,3-дигидро-2,2-диметил-5,7-дифторхинолин-4(1*H*)-он **85** (схема 22).

Схема 22:



R₁ = H, Me, Cl

R₂ = H, Me, Et, *t*-Bu, Ph

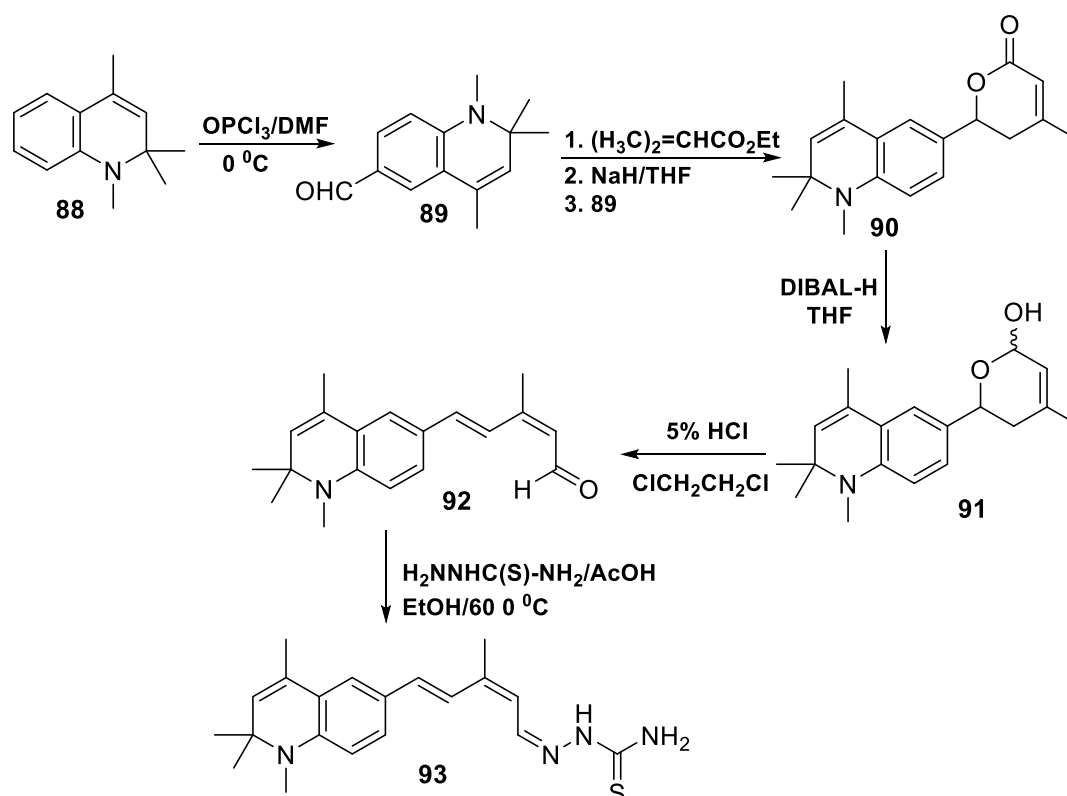
(a) BH₃-THF, THF, then KOH, H₂O₂; (b) PCC, CH₂Cl₂, 4 h; (c) NBS, DMF, 15 h; (d) 1:1 TFA:CH₂Cl₂, 1 h; (e) Pd(PPh₃)₄, indol-7-ylboronic acid derivative, 2:1 PhMe:EtOH, 2 N Na₂CO₃, 100 °C, 15 h; (f) NH₂OR₂, NaOAc, EtOH, 70 °C, 15 h.

Взаимодействием хинолинона **85** с различными индол-7-илбороновыми кислотами в толуольно-этанольной смеси растворителей в присутствии карбоната натрия были получены 2,3-дигидро-2,2-диметил-5,7-дифтор-6-(3-R₁-1*H*-индол-7-ил)хинолин-4(1*H*)-оны **86**. Реакцией последних с различными

гидроксиламинами в этаноле в присутствии ацетата натрия были синтезированы 6-(3- R_1 -1*H*-индол-7-ил)-2,3-дигидро-2,2-диметил-5,7-дифторхинолин-4-(1*H*)-оны O - R_2 -оксимы **87** (схема 22).

Авторами из США [37] описан синтез гетероаротиноидов как потенциальных антагонистов *Mycobacterium bovis* BCG. Взаимодействием 1,2-дигидро-1,2,2,4-тетраметилхинолина **88** с ДМФА в присутствии оксихлорида фосфора был выделен 1,2-дигидро-1,2,2,4-тетраметилхинолин-6-карбальдегид **89**. Взаимодействием альдегида **89** с этил 3-метилбут-2-еноатом в тетрагидрофуране с участием гидрида натрия был синтезирован 5,6-дигидро-6-(1,2-дигидро-1,2,2,4-тетраметилхинолин-6-ил)-4-метил-2*H*-пиран-2-он **90** (схема 23).

Схема 23:

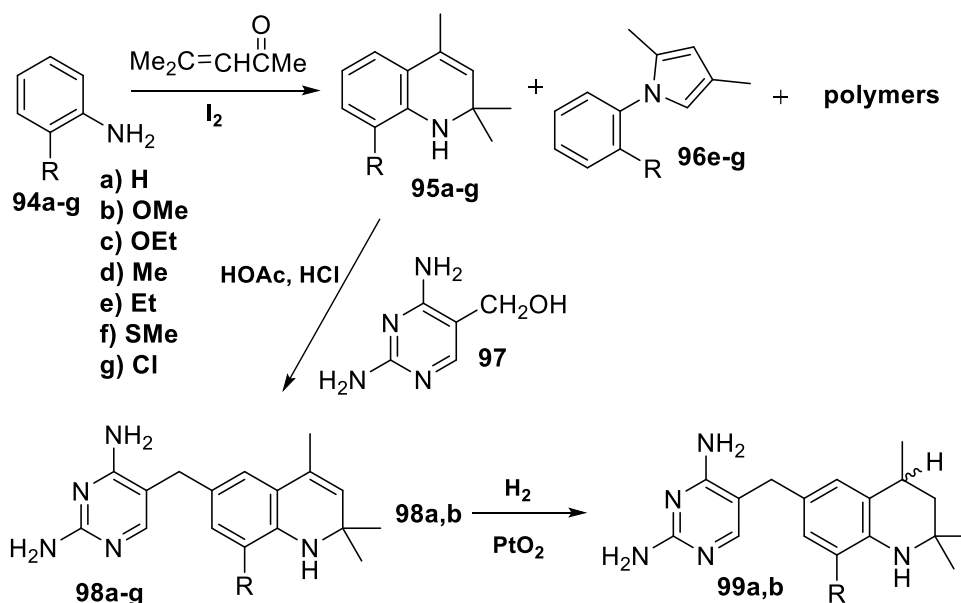


Восстановлением гидрохинолина **90** гидридом диизобутилалюминия в тетрагидрофуране был выделен 5,6-дигидро-6-(1,2-дигидро-1,2,2,4-тетраметилхинолин-6-ил)-4-метил-2*H*-пиран-2-ол **91**. Раскрытие цикла соединения **91** в условиях разбавленной соляной кислоты в 1,2-дихлорэтаноле привело к образованию 5-(1,2-дигидро-1,2,2,4-тетраметилхинолин-6-ил)-3-

метилпента-2,4-диеналю **92**. Обработка альдегида **92** тиосемикарбазоном в смеси уксусной кислоты с этанолом при 60 °С привела к образованию 5-(1,2-дигидро-1,2,2,4-тетраметилхинолин-6-ил)-3-метилпента-2,4-диен-1-илиден)гидразин-1-карботиоамида **93**.

В работе [38] предложен синтез гетарилзамещенных гидрохинолинов с высокой активностью в отношении бактериальной дигидрофолатредуктазы. Взаимодействием 2-R-анилинов **94a-g** с окисью мезитила в присутствии йода были получены 1,2-дигидро-2,2,4-триметил-8-R-хинолины **95a-g**, во всех случаях образовывались продукты полимеризации по кратной связи хинолина, а в случае анилинов **94e-g** в реакционной массе присутствовали 2,4-диметил-1-(2-R-фенил)-пирролы **96e-g** (схема 24).

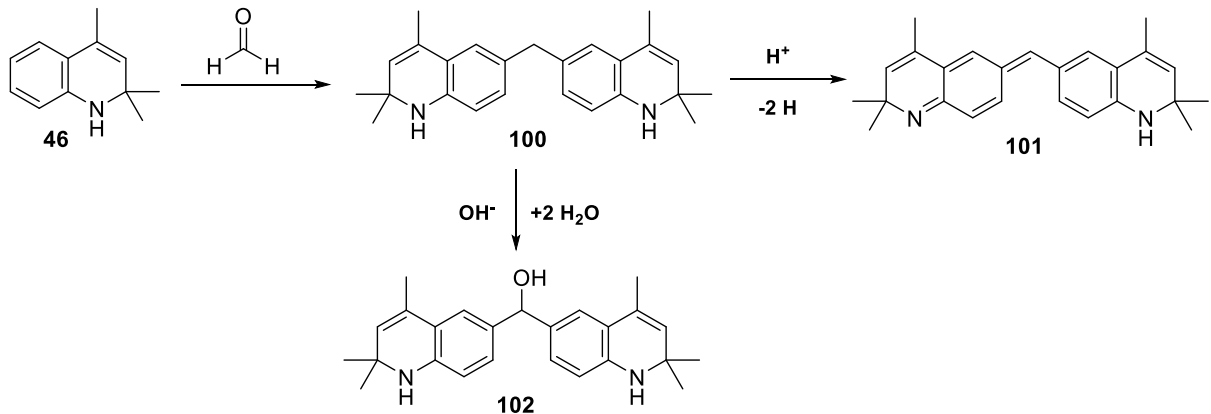
Схема 24:



Дальнейшее взаимодействие хинолинов **95a-g** с 2,4-диамино-5-(гидроксиметил)пиримидином **97** в уксусной кислоте с каталитическим количеством соляной кислоты приводило к образованию 5-((1,2-дигидро-8-R-2,2,4-триметилхинолин-6-ил)метил)пиримидин-2,4-диаминам **98a-g**. Диамины **98a,b** были введены в реакцию гидрирования в условиях, как показано на схеме 24, с образованием 5-((1,2,3,4-тетрагидро-8-R-2,2,4-триметилхинолин-6-ил)метил)пиримидин-2,4-диаминов **99a,b**.

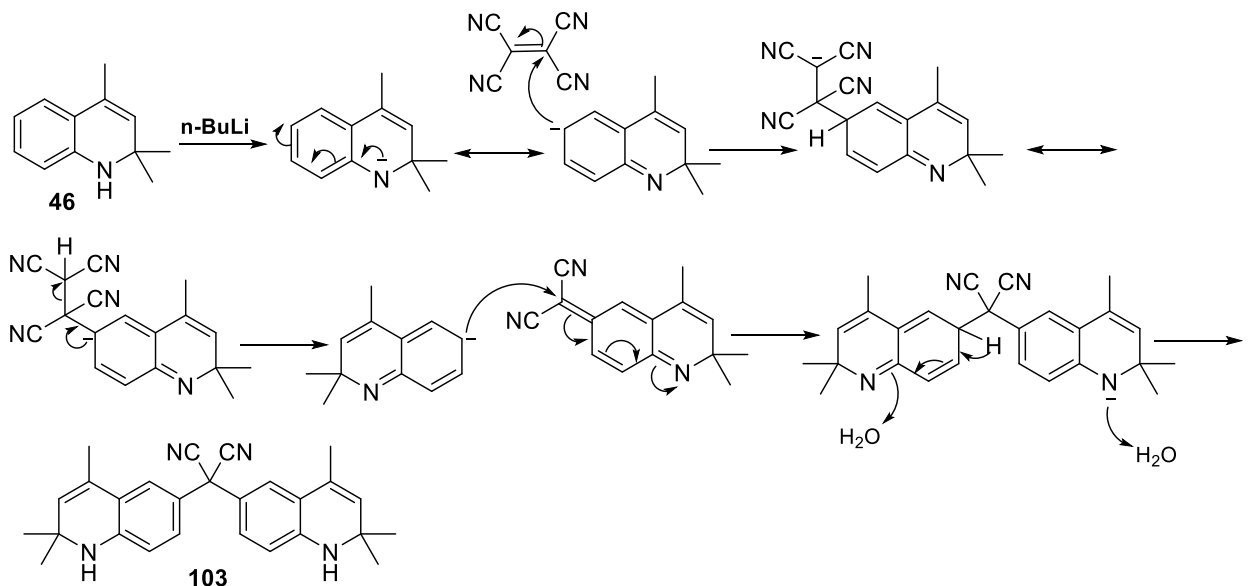
Авторами [39] были обобщены результаты трудов о MTDQ – 6,6'-метилден-бис-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолине **100**. Реакцией дигидрохинолина **46** с формальдегидом был получен и охарактеризован различными методами 6,6'-метилден-бис-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин **100** (схема 25).

Схема 25:



Также химиками [39] показан процесс окисления MTDQ в кислой и щелочной средах с образованием 2,6-дигидро-6-(1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолин-6-ил)метилден)-2,2,4-триметилхинолина **101** и бис(1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолин-6-ил)метанола **102** соответственно (схема 25).

Схема 26:

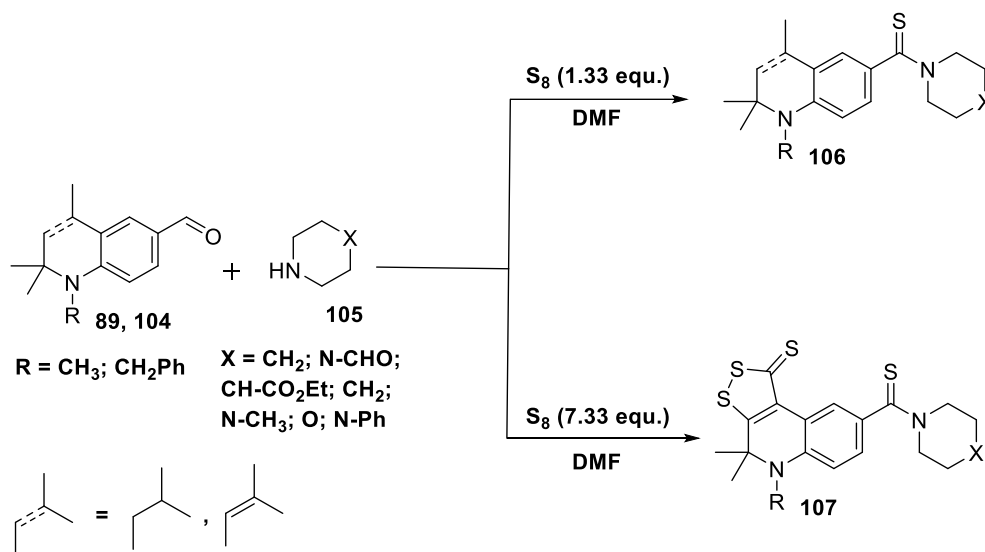


В статье [40] описан механизм взаимодействия 1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолина **46** с тетрацианэтиленом (схема 26).

Показано, что окончательным аддуктом данного взаимодействия является 2,2-бис(1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолин-6-ил)малононитрил **103**.

Группой ученых [41] изучена реакция 1-R-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-карбальдегидов **89,104** с различными циклическими аминами **105** в присутствии серы (схема 27). Показано, что в результате данного взаимодействия, при использовании 1.33 эквимольного количества серы, по механизму реакции Вильгеродта-Киндлера образуются 1-R-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-карботиоамиды **106**.

Схема 27:

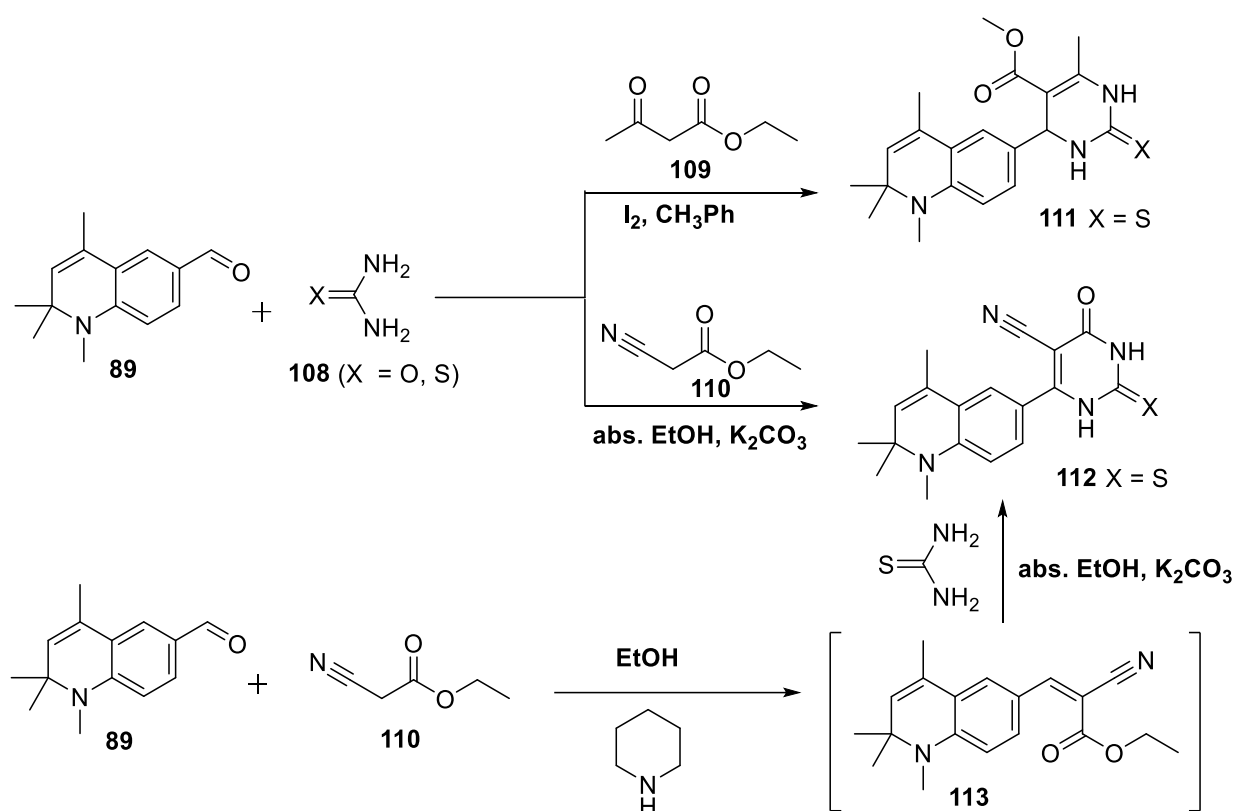


В данном взаимодействии существует конкуренция реакции формильной группы в присутствии амина (Вильгеродта-Киндлера) и образованием 1H-1,2-дитиол-1-тионового цикла из 3,4-двойной связи и 4-метильной группы. Использование 7.33 эквимольного количества серы в данной реакции приводит к образованию 4,4-диметил-5-R-1-тиоксо-4,5-дигидро-1H-[1,2]дитиоло[3,4-с]хинолин-8-карботиоамидам **107**.

Химиками [42] показан синтез производных тиюрацила и дигидропиримидина, несущих в качестве второго фармакофора 1,2,2,4-

тетраметил-1,2-дигидрохинолиновый фрагмент. Показано, что в результате кипячения этилацетоацетата **109**, мочевины **108** ($X = O$) и 1,2-дигидро-1,2,2,4-тетраметилхинолин-6-карбальдегида **89** в присутствии йода в толуоле образуется 4-(1,2-дигидро-1,2,2,4-тетраметилхинолин-6-ил)-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-этилкарбоксилат **111** с выходом 40 % (схема 28).

Схема 28:



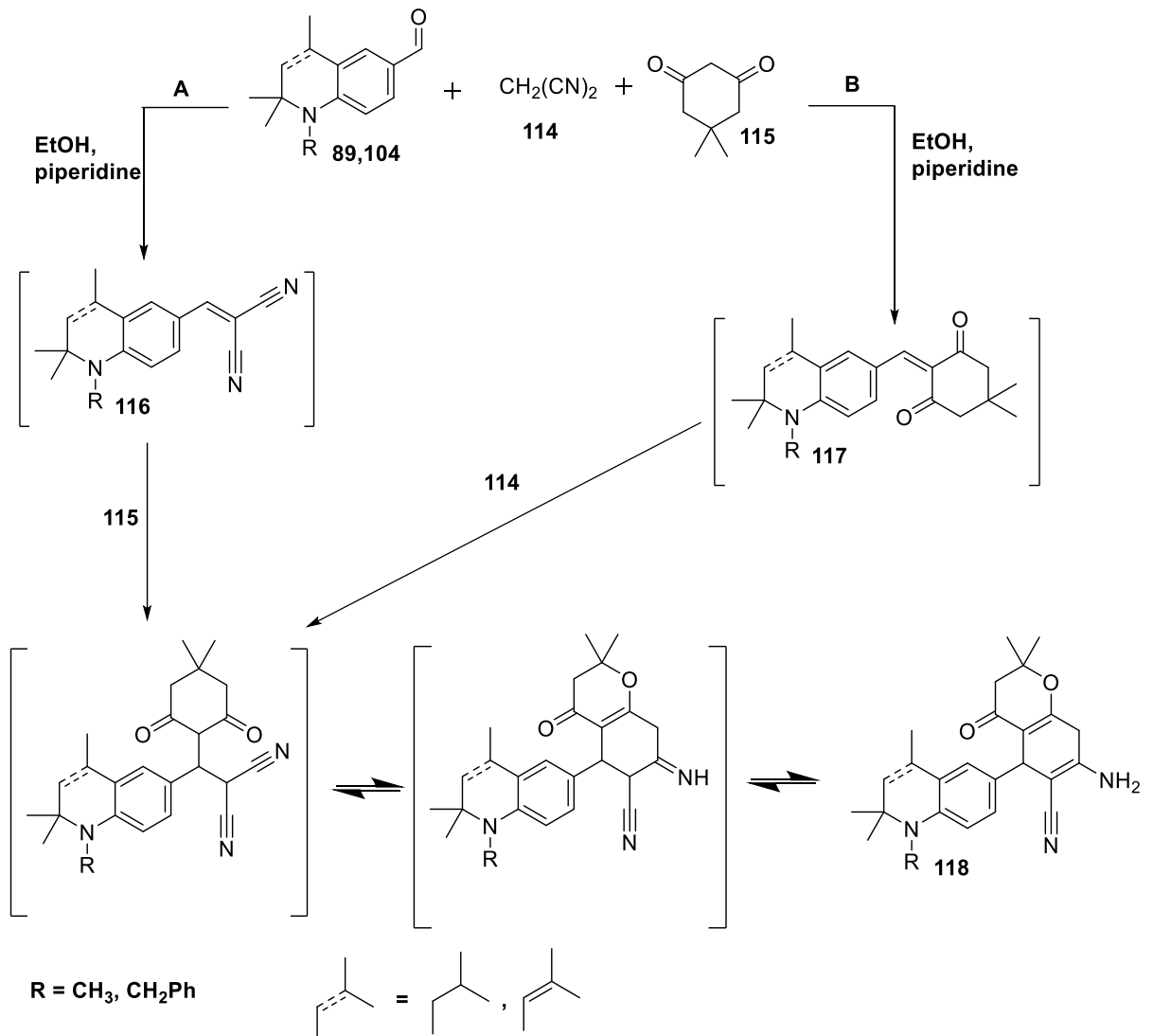
Установлено, что в результате трехкомпонентной реакции 1,2-дигидро-1,2,2,4-тетраметилхинолин-6-карбальдегида **89**, тиомочевины **108** ($X = S$) и этилцианоацетата **110** с участием безводного поташа при кипячении в сухом этаноле образуется 6-(1,2-дигидро-1,2,2,4-тетраметилхинолин-6-ил)-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил **112** с выходом 31 %.

Пиримидион **112** получен и альтернативным методом. Конденсацией **89** с **110** в этаноле в присутствии каталитического количества пиперидина получен этиловый эфир 2-циано-3-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-

6-ил)проп-2-еновой кислоты **113**, который далее подвергался циклизации с тиомочевинной в абсолютном этаноле.

Авторами [43] изучена многокомпонентная реакция малонитрила **114** в качестве метиленактивного соединения, 1-R-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-карбальдегидов **89,104** и димедона **115** в качестве карбонилсодержащей метиленактивной компоненты в этаноле в присутствии пиперидина. Предложено два возможных направления протекания реакции (схема 29).

Схема 29:

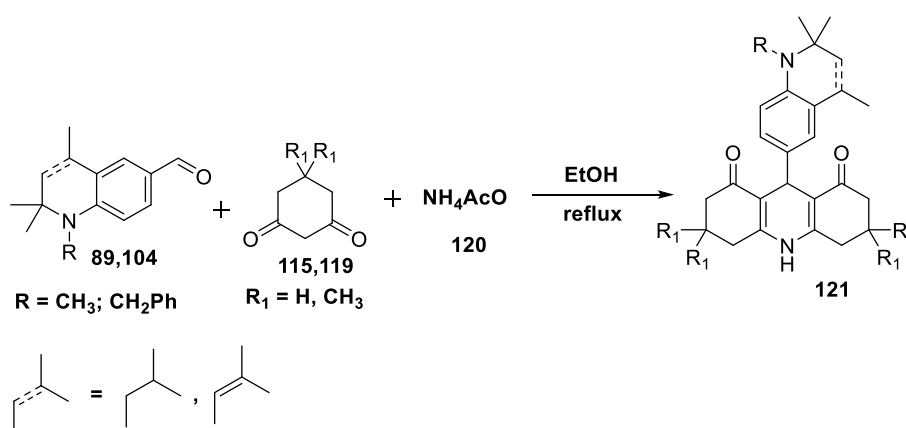


При реализации пути А, взаимодействие альдегидов **89,104** с нитрилом **114** приводит к интермедиатам **116**, которые в результате циклизации с димедоном **115** образуют 2-амино-7,7-диметил-4-(1-алкилгидрохинолин-6-

ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилы **118**. По маршруту **В**, в начале образуются арилиденпроизводные 1,3-дикетона **117**, взаимодействие последних с малонитрилом **114** дает промежуточные продукты внутримолекулярно циклизующиеся в хроменкарбонитрилы **118**.

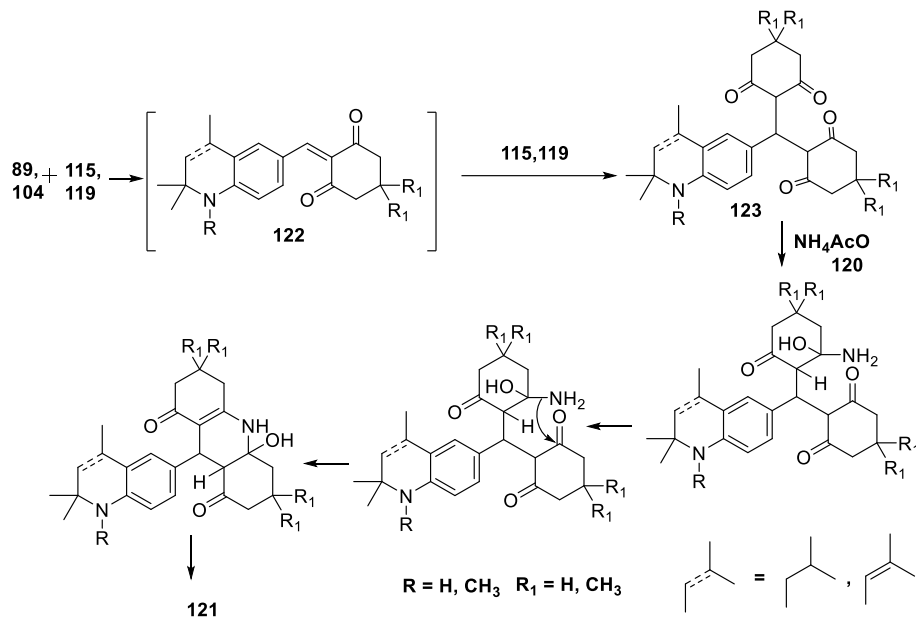
В работе [44] установлено, что при кипячении в этаноле 1-*R*-2,2,4-триметилгидрохиолин-6-карбальдегидов **89,104** циклогексан-1,3-дионов **115,119** и ацетата аммония **120** образуются исключительно 3,3,6,6-*R*₁-9-(1-*R*-2,2,4-триметилгидрохиолин-6-ил)-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-дионы **121** (схема 30).

Схема 30:



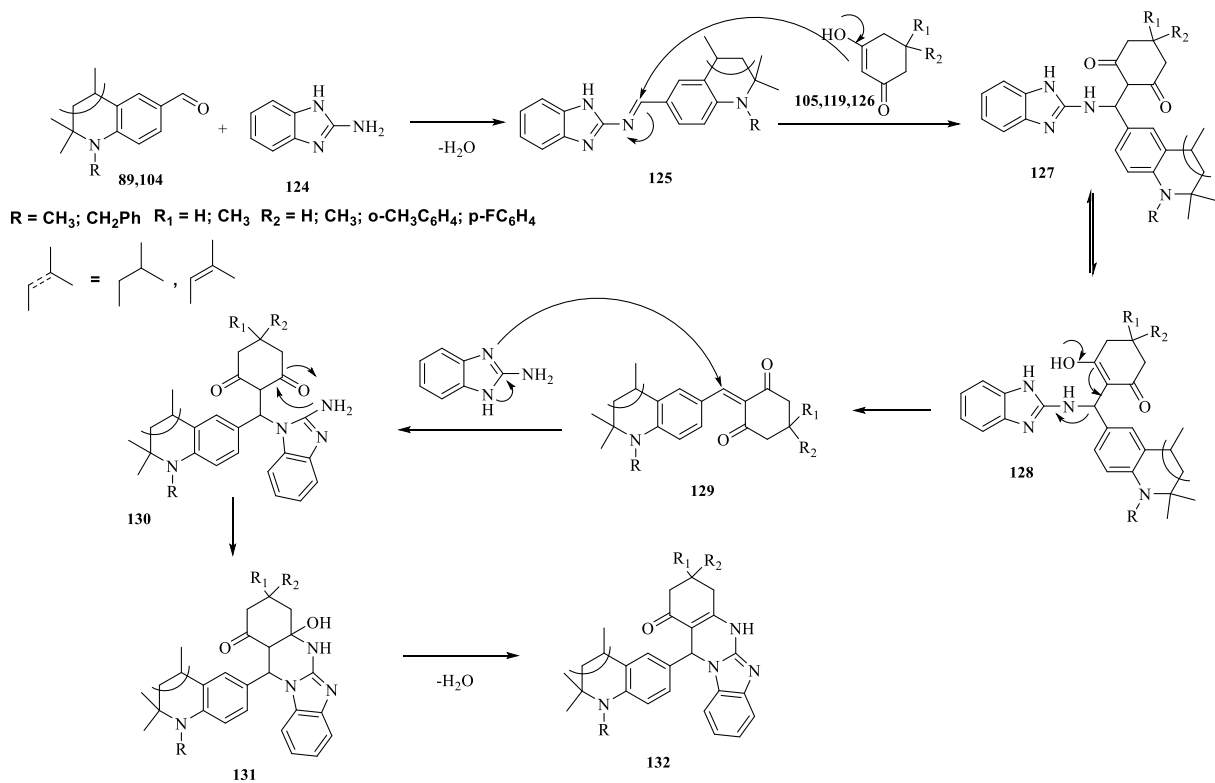
Авторами предположено, что к образовавшемуся посредством реакции Кневенагеля промежуточному бензилиденциклогексан-1,3-диону **122**, содержащему активированную двойную связь, присоединяется вторая молекула циклогексан-1,3-диона по типу реакция Михаэля **123**. Реакция получившегося в результате этого взаимодействия тетракетона **123** с ацетатом аммония **120** с последующей дегидратацией приводит к конечным продуктам **121** (схема 31).

Схема 31:



Трио ученых [45] установило, что при непродолжительном кипячении реакционной смеси 1-алкил-гидрохиолин-6-карбальдегидов **89,104**, 2-аминобензимидазола **124** и циклогексан-1,3-дионов **105,119,126** в ДМФА образуются только лишь 3- R_1 -3- R_2 -12-(1-алкилгидрохиолин-6-ил)-3,4,5,12-тетрагидробензимидазо[2,1-*b*]хиназолиноны **132** (схема 32).

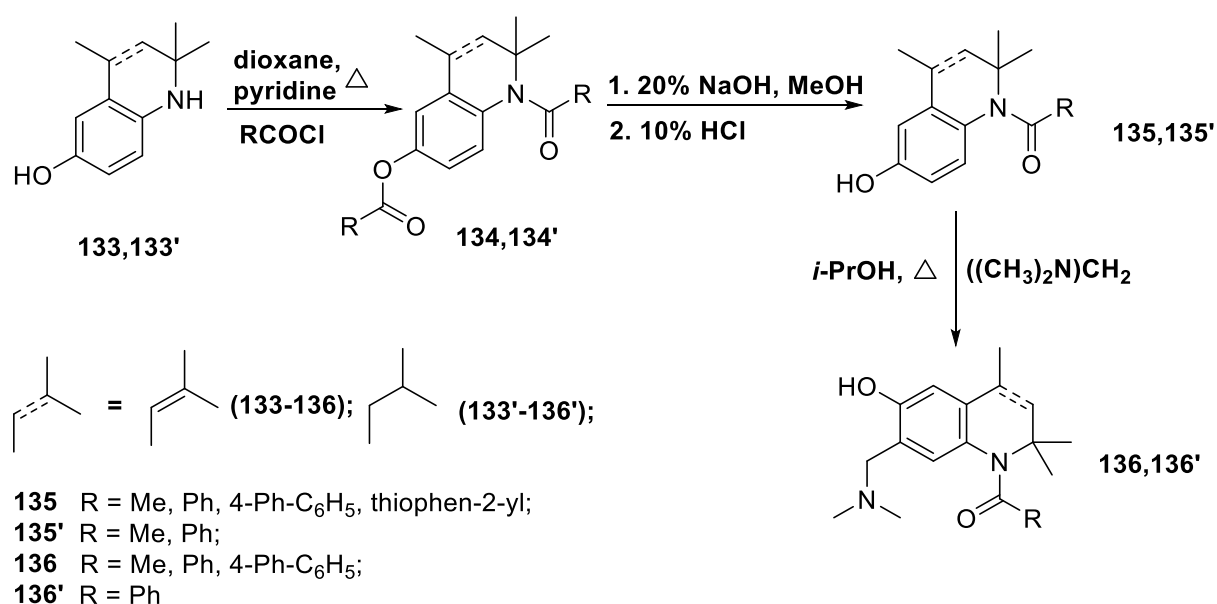
Схема 32:



Авторами предположено, что образующееся на первом этапе основание Шиффа **125** присоединяет молекулу 1,3-циклогександиона с образованием интермедиата **127**. Последний существует преимущественно в таутомерной форме **128**, затрудняющей внутримолекулярную циклизацию, что подтверждается отсутствием в реакционной смеси альтернативных продуктов. Происходящее далее аннелирование и присоединение молекулы аминобензимидазола по эндоциклической аминогруппе по типу реакции Михаэля приводит к промежуточному соединению **130**, внутримолекулярная циклизация которого, сопровождающаяся отщеплением воды, дает конечные продукты реакции **132**.

Отечественными авторами [46] была проведена реакция ацилирования 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **133** и 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **133'** различными ацилирующими агентами в кипящем диоксане в присутствии пиридина (схема 33). Найдено, что в результате данного взаимодействия образуются продукты O- и N-ацилирования **134,134'**.

Схема 33:



Определено, что дальнейший гидролиз в щелочной среде диацилпроизводных **134,134'** в метаноле с двукратным избытком двадцати процентного водного раствора гидроксида натрия проходит исключительно

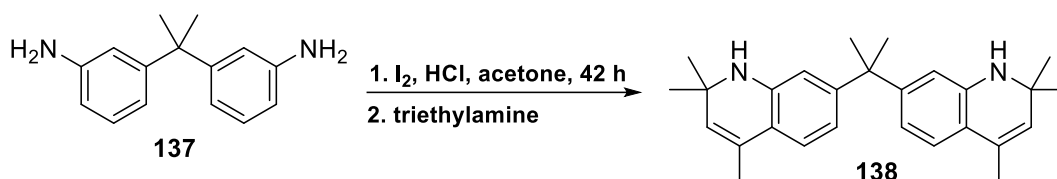
по сложноэфирной группе с образованием N-ацил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов **135** и N-ацил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **135'** (схема 33).

Дальнейшее аминотелерование хинолинов **135,135'** бис(диметиламинометаном) в изопропиловом спирте приводило к образованию N-ацетил-7-(диметиламино)метил)-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов **136** и N-ацетил-7-(диметиламино)метил)-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолину **136'**.

1.6 Гетерилзамещенные гидрохинолины по 7 положению. Их синтез и свойства

Авторами патента [47] описана реакция 3,3'-(пропан-2,2-диил)дианилина **137** с ацетоном в присутствии йода и соляной кислоты схема 34.

Схема 34:



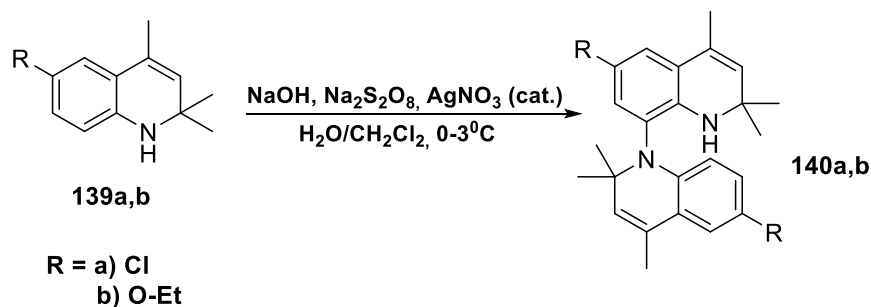
7,7'-(Пропан-2,2-диил)бис(1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолин) **138** был выделен методом препаративной хроматографии после нейтрализации реакционной массы триэтиламино (схема 34). Бисхинолин **138** является конъюгатом, полезным в качестве зондов нуклеиновых кислот, олигонуклеотид карбодиимидов.

1.7 Гетерилзамещенные гидрохинолины по 8 положению. Их синтез и свойства

Химики [48] изучена катализируемая нитратом серебра димеризация 1,2-дигидро-2,2,4-триметил-6-R-хинолинов **139a,b**. Показано, что в результате данного взаимодействия образуются 1',2',-дигидро-2H-6,6'-дихлор-2,2,2',2',4,4'-гексаметил-1,8'-бихинолин **140a** и 1',2',-дигидро-2H-

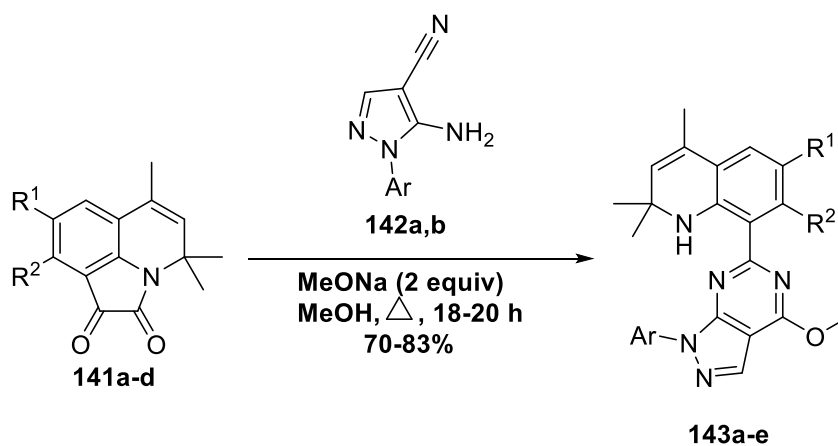
2,2,2',2',4,4'-гексаметил-6,6'-диэтокси-1,8'-бихинолин **140b** с выходами 33 и 63 % соответственно (схема 35).

Схема 35:



Отечественными авторами [49] предложен эффективный синтез линейно связанной системы гидрохинолиновых и пиразоло[3,4-d]пиримидиновых фрагментов. Показано, что трехкомпонентная реакция 8- R^1 -9- R^2 -4,4,6-триметил-4*H*-пиррол[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **141a-d** с 5-амино-1-*Ar*-1*H*-пиразол-4-карбонитрилами **142a,b** в метаноле при кипячении в присутствии избытка метилата натрия приводит к образованию 8-(1-*Ar*-4-метокси-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-6- R^1 -7- R^2 -1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолинов **143a-e** с выходами 70-83 % (схема 36). По результатам ВЭЖХ-МС мониторинга было установлено, что каскадный процесс начинается с присоединения молекулы метанола к нитрильной группе аминопиразолкарбонитрила.

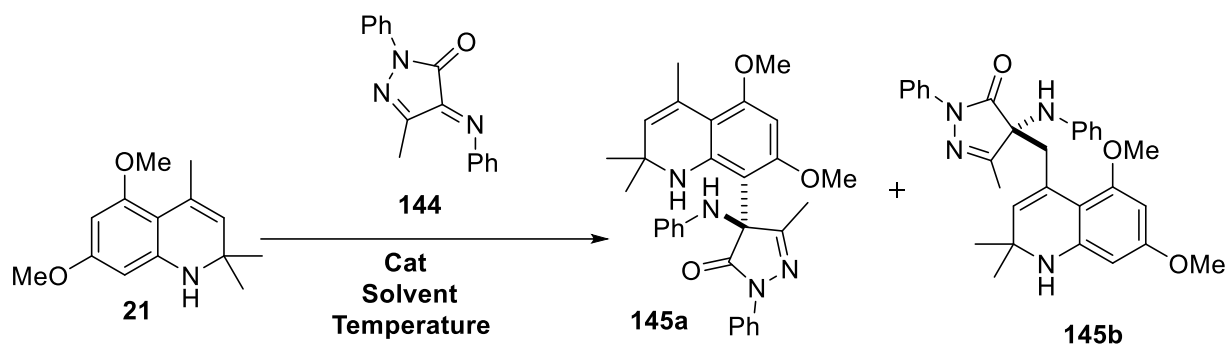
Схема 36:



141a, 143a $\text{R}^1 = \text{F}$; **141b, 143b,c** $\text{R}^1 = \text{Me}$; **141d, 143d,e** $\text{R}^1 = \text{OMe}$;
141a,b,d, 143a,b,d,e $\text{R}^2 = \text{H}$; **141c, 143c** $\text{R}^2 = \text{Me}$;
142a, 143a-d $\text{Ar} = \text{Ph}$; **142b, 143e** $\text{Ar} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$;

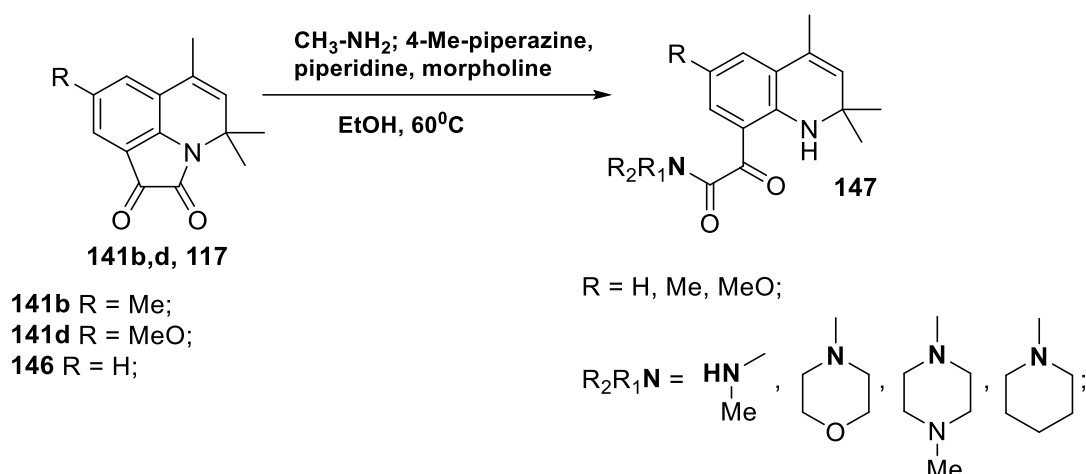
Тандемом ученых из Китая и Новой Зеландии [50] изучен региодивергентный синтез производных азачетвертичного углерода на основе 2,4-дигидро-5-метил-2-фенил-4-(фенилимино)-3*H*-пиразол-3-она **144** (схема 37).

Схема 37:



Показано, что при взаимодействии 1,2-дигидро-5,7-диметокси-2,2,4-триметилхинолина **21** с пиразол-3-оном **144** в зависимости от используемого катализатора и растворителя, а также температуры реакции, образуются (*S*)-4-(1,2-дигидро-5,7-диметокси-2,2,4-триметилхинолин-8-ил)-2,4-дигидро-5-метил-2-фенил-4-(фениламино)-3*H*-пиразол-3-он **145a** или (*R*)-4-((1,2-дигидро-2,2-диметил-5,7-диметоксихинолин-4-ил)метил)-2,4-дигидро-5-метил-2-фенил-4-(фениламино)-3*H*-пиразол-3-он **145b**. Если проводить данную реакцию в толуоле при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в присутствии соляной кислоты, то соотношение продуктов будет равно **145a:145b** = 11:1. Однако, при проведении данной реакции в ацетонитриле при 0 или $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в присутствии трифторметансульфоната скандия(III), соотношение продуктов становится обратным **145a:145b** = 1:10.

Химики из России [51] показан синтез 2-(1,2-дигидро-2,2,4-триметил-6-*R*-хинолин-8-ил)-*N*-*R*₁-*N*-*R*₂-глиоксиламидов **147**, в том числе гетероциклических. Установлено, что при проведении реакции 8-*R*-4,4,6-триметил-4*H*-пиррол[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-онов **141b,d,146** с различными гетероциклическими аминами и метиламином в этаноле при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ образуются глиоксиламиды **147** с выходами 71-85 % (схема 38).



Таким образом, в научной литературе представлены примеры синтеза разнообразных производных 2,2-диалкилгидрохинолинов, линейно связанных с широким спектром азот-серу- и кислородсодержащих гетероциклов, обуславливающих разнообразие сфер практического применения данных соединений.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Синтез и изучение антикоагулянтной активности гибридных молекул на основе N-ацилгидрохинолинов

Одной из ведущих проблем здравоохранения и причин человеческой смертности на данный момент являются тромботические нарушения [52,53]. Данные патологии в основном вызваны девиантной регуляцией гемостаза – системы, предотвращающей кровопотерю. Важнейшим компонентом системы свертывания крови является сериновая протеаза – тромбин, превращающая фибриноген в фибрин, составляющий основу кровяного сгустка. Данная протеаза образуется в результате ферментативного отщепления от протромбина, активированного фактором Ха. Активация последнего происходит либо внешним путем – травматизацией, либо внутренним с участием фактора XIa. Поэтому тромбин и факторы Ха, XIa являются привлекательными мишенями фармакологии антиагрегантных препаратов. При этом тромбин участвует в регуляции процессов воспаления, что делает его ингибирование менее приоритетным, а также регулирует свертываемость крови напрямую, а не через стадию амплификации, как факторы Ха и XIa [54,55]. Многие известные лекарства имеют серьезные побочные эффекты, такие как синдром отмены препарата в случае апиксабана [56], высокий риск развития инфаркта миокарда в случае дабигатрана [57], что значительно усложняет их применимость. Поэтому поиск новых ингибиторов FXa и FXIa, не обладающих опасными побочными действиями является важной задачей.

Особый интерес в синтетическом плане вызывают гетероциклические системы, связанные с гидрохинолиновым фрагментом. Среди них выявлены вещества с высокой антибактериальной [37] и противомаларийной [58] активностью, антитрипанасомным действием [59].

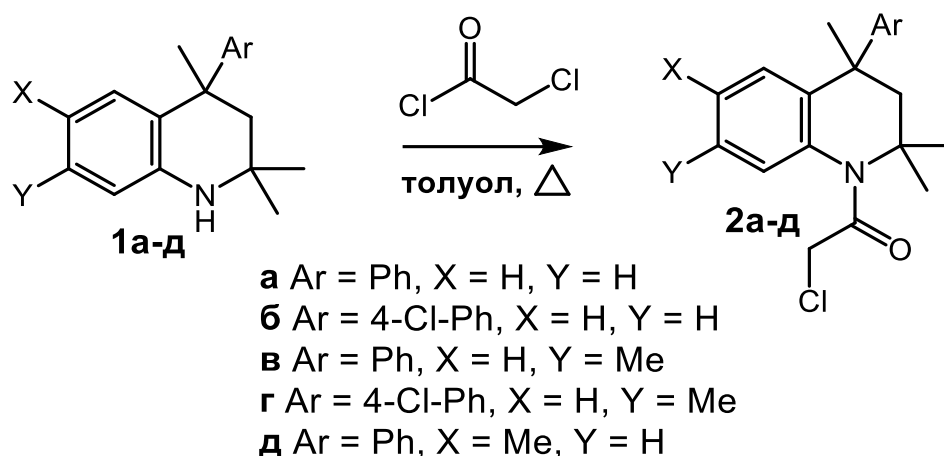
В работе [60] с помощью виртуального скрининга и последующих опытов по применению избранных молекул в ингибировании факторов Ха и

Х_{1а} *in vitro*, а также в работах [61,62] было показано, что различно замещенные N-ацетил-2,2,4-триметилгидрохинолины могут обладать высокой ингибирующей активностью. Поэтому, нами, на основании современных принципов драг-дизайна, подразумевающих, что для оптимизации молекулы следует сочетать в ее структуре заместители с известными свойствами [63-71], осуществлен синтез новых функциональных производных N-ацетил-2,2,4-триметилгидрохинолинов, содержащих в ацильном остатке гидрокси- и меркаптогетероциклические фрагменты и исследована их антикоагулянтная активность.

2.1.1 Синтез исходных N-хлорацетил-2,2,4-триметилгидрохинолинов

Исходные N-хлорацетил-2,2,4-триметилгидрохинолины **1а-д** получали реакцией Фриделя-Крафтса при действии дигидрохинолинов на бензол и хлорбензол по методике, описанной ранее [72]. Введение линкера осуществляли ацилированием соединений **1а-д** хлорацетилхлоридом в кипящем толуоле.

Схема 1:

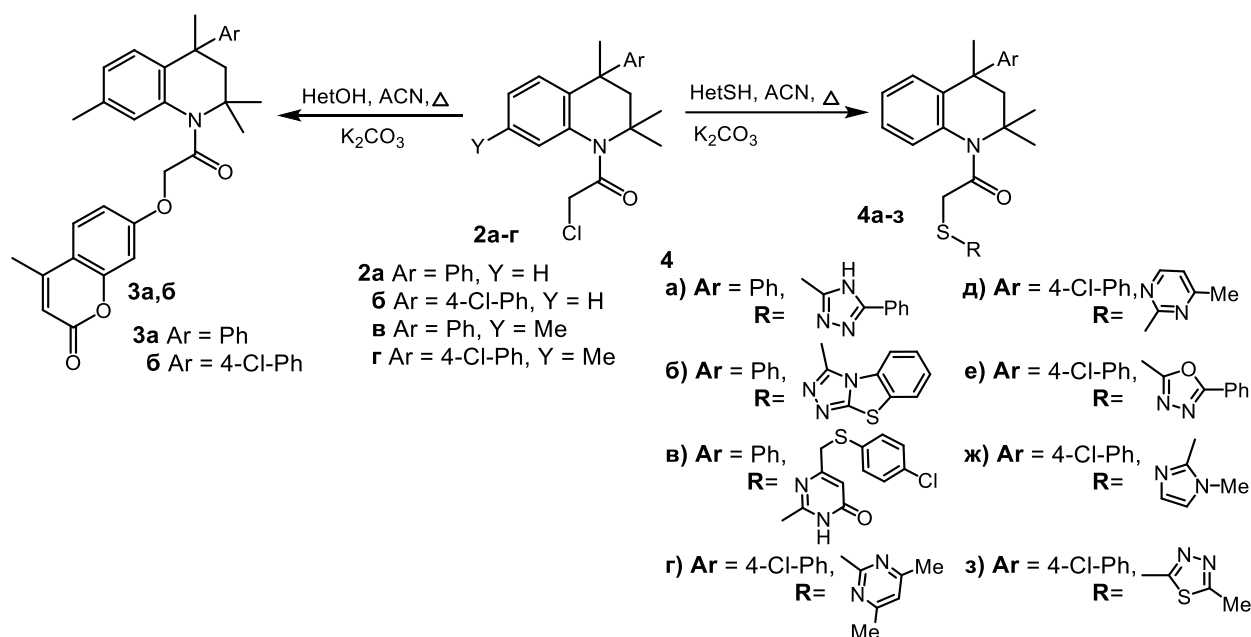


2.1.2 N-хлорацетилтетрагидрохинолины в реакциях S- и O-алкилирования

N-хлорацетилтетрагидрохинолины **2а-д**, имеющие способный к нуклеофильному замещению атом хлора, вводили в реакцию алкилирования

с различными S- и O-нуклеофилами, а именно меркаптогетероциклами и 7-гидрокси-4-метилкумарином (схема 2).

Схема 2:



В связи с возможностью протекания побочных реакций, в том числе гидролиза исходных N-хлорацетилтетрагидрохинолинов **2a-г**, селективное алкилирование S- и O-нуклеофилов потребовало оптимизации условий реакции. С этой целью нами на примере синтеза соединения **3з** был проведен мониторинг оптимальных условий среды проведения реакции [73]. В качестве среды были использованы такие апротонные полярные растворители, как абсолютированные ацетонитрил, диметилформамид, 1,4-диоксан и тетрагидрофуран. В качестве акцептора выделяющегося хлороводорода использовали избыток свежeproкаленного поташа. Реакции проводили при кипячении реакционной массы, в случае ДМФА для исключения побочных процессов температура поддерживалась в диапазоне 93-95 °С. Конверсия исходного соединения **2б** при проведении реакции в различных растворителях спустя 2.5 часа представлена в таблице 1.

Таблица 1. Результаты мониторинга.

Растворитель	Исходный реагент 2б , %	Продукт 4з , %	Побочный продукт, %	Конверсия, %
Ацетонитрил	0	100	0	100
ДМФА	68.7	31.3	0	31.3
1,4-диоксан	51.9	48.1	0	48.1
ТГФ	53.63	30.96	15.41	46.37
Ацетон	27.54	72.46	0	72.46

По результатам мониторинга установлено, что за 2.5 часа реакция полностью проходит в кипящем ацетонитриле, что значительно быстрее, чем в других условиях, помимо этого в тетрагидрофуране образуется побочный продукт. Поэтому все синтезированные соединения **3а,б** и **4а-з** были получены в среде ацетонитрил-поташ. Выходы целевых продуктов при использовании этих условий как в случае S-, так и O-алкилирования были почти количественными и достигали 93-97%.

Соединения **3а,б** и **4а-з** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, их характеристики представлены в таблице 2, а спектральные данные в таблице 3. В ЯМР ^1H спектрах хинолинов **3а,б** сигналы протонов O-CH₂ групп наблюдаются при ~ 4.26 м.д. и ~ 5.07 м.д. в виде дублетов с КССВ 14.1 Гц. Сигналы протонов CH₂-S фрагментов структур **4а-з** проявляются в виде двух дублетов (КССВ 14.0 Гц), реже мультиплетов в областях 3.58-4.06 и 4.17-4.76 м.д. В их спектрах ЯМР ^{13}C присутствует характерный сигнал углеродного ядра карбоксамидной группы при 167.1-169 м.д.

Таблица 2. Характеристики соединений **3а,б, 4а-з**.

Соед.	Брутто-формула	[M+H] ⁺ найдено, m/z	[M+H] ⁺ вычислено, m/z	Выход, %	T _{пл.} , °C
3а	C ₃₁ H ₃₁ NO ₄	482.2329	482.2328	96	165-167
3б	C ₃₁ H ₃₀ ClNO ₄	518.1906	518.1908	94	180-182
4а	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ OS	469.2060	469.2058	97	216-218
4б	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ OS ₂	499.1622	499.1622	94	169-171
4в	C ₃₁ H ₃₀ ClN ₃ O ₂ S ₂	578.1510	578.1513	95	155-157
4г	C ₂₆ H ₂₈ ClN ₃ OS	468.1689	468.1686	95	143-145
4д	C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ OS	454.1529	454.1530	96	136-138
4е	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ S	506.1481	506.1479	98	138-140
4ж	C ₂₄ H ₂₆ ClN ₃ OS	442.1529	442.1530	97	165-167
4з	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₃ OS ₂	460.1091	460.1094	95	120-122

Таблица 3. Спектральные данные соединений **3а,б, 4а-з**.

Соед.	Химический сдвиг δ, м.д.; J, Гц (ДМСО-d ₆)
3а	<p>ЯМР ¹H, 500 МГц: 1.11 (с, 3H, CH₃), 1.29 (с, 3H, CH₃), 1.57 (с, 3H, CH₃), 1.68 (д, 1H, C(3)хинолин, J = 14.0), 2.28 (с, 3H, CH₃), 2.36 (с, 3H, CH₃), 2.70 (д, 1H, C(3)хинолин, J = 14.0), 4.26 (д, 1H, CH₂-O, J = 14.1), 5.07 (д, 1H, CH₂-O, J = 14.1), 6.19 (с, 1H, C(3)кумарин), 6.53 (д.д., 1H, аром, J₁ = 2.1, J₂ = 8.8), 6.70-6.73 (м, 1H), 7.11-7.13 (м, 2H, аром), 7.20-7.25 (м, 3H, аром), 7.25-7.30 (м, 2H, аром), 7.33-7.35 (м, 1H, аром), 7.44 (д, 1H, аром, J = 8.8).</p> <p>ЯМР ¹³C, 125 МГц: 18.0, 20.3, 27.7, 29.0, 29.9, 41.8, 54.4, 58.5, 67.8, 101.9, 111.3, 111.7, 113.3, 125.4, 125.6, 126.0, 126.2, 126.5, 126.9, 128.1, 136.7, 137.0, 137.4, 145.5, 153.1, 154.4, 160.0, 160.9, 167.1.</p>
3б	<p>ЯМР ¹H, 500 МГц: 1.15 (с, 3H, CH₃), 1.28 (с, 3H, CH₃), 1.56 (с, 3H, CH₃), 1.68 (д, 1H, C(3)хинолин, J = 14.0), 2.28 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с,</p>

	<p>3H, CH₃), 2.73 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 14.0), 4.27 (д, 1H, CH₂-O, J = 14.1), 5.08 (д, 1H, CH₂-O, J = 14.1), 6.20 (с, 1H, C(3)кумарин), 6.40 (д.д., 1H, аром, J₁ = 2.1, J₂ = 8.8), 6.74 (д, 1H, J = 2.1), 7.12-7.16 (м, 2H), 7.23-7.27 (м, 2H, аром), 7.30-7.37 (м, 3H, аром), 7.41 (д, 1H, аром, J = 8.8).</p> <p>ЯМР ¹³C, 125 МГц: 18.0, 20.3, 27.8, 29.0, 29.8, 41.6, 54.3, 58.5, 68.0, 102.3, 111.4, 113.4, 125.4, 125.6, 125.8, 126.6, 128.1, 128.9, 130.8, 136.9, 137.0, 137.0, 144.8, 153.0, 154.3, 159.9, 160.8, 167.2.</p>
4а	<p>ЯМР ¹H, 500 МГц: 1.04 (с, 3H, CH₃), 1.28 (с, 3H, CH₃), 1.60 (с, 3H, CH₃), 1.70 (д, 1H, C(3)хинолин, J = 13.8), 2.63 (д, 1H, C(3)хинолин, J = 13.8), 3.87-3.92 (м, 1H, CH₂-S), 4.29-4.34 (м, 1H, CH₂-S), 7.03-7.12 (м, 5H, аром), 7.25-7.28 (м, 2H, аром), 7.33-7.37 (м, 2H, аром), 7.43-7.51 (м, 3H, аром), 7.87-7.91 (м, 2H, аром), 14.20 и 14.47 (оба уш.с, 1H, NH).</p> <p>ЯМР ¹³C, 125 МГц: 27.6, 29.1, 29.2, 37.2, 41.9, 55.1, 58.3, 125.6, 125.9, 126.0, 126.4, 126.8, 127.1, 127.8, 128.0, 128.7, 129.0, 130.3, 138.4, 140.5, 145.0, 155.0, 159.4, 168.6.</p>
4б	<p>ЯМР ¹H, 500 МГц: 1.03 (с, 3H, CH₃), 1.22 (с, 3H, CH₃), 1.59 (с, 3H, CH₃), 1.68 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 13.9), 2.65 (д, 1H, C(3)хинолин, J = 13.9), 3.75 (д, 1H, CH₂-S, J = 14.0), 4.44 (д, 1H, CH₂-S, J = 14.0), 7.03-7.15 (м, 5H, аром), 7.21-7.24 (м, 1H, аром), 7.28-7.36 (м, 2H, аром), 7.43-7.53 (м, 3H, аром), 7.93 (д, 1H, аром, J = 7.7), 8.05 (д, 1H, аром, J = 7.8).</p> <p>ЯМР ¹³C, 125 МГц: 27.8, 29.0, 29.2, 40.2, 42.0, 54.8, 58.5, 114.4, 125.4, 125.6, 125.7, 126.0, 126.2, 126.3, 126.8, 127.2, 127.9, 129.4, 131.3, 138.0, 140.6, 142.9, 145.0, 155.9, 163.4, 167.5.</p>
4в	<p>ЯМР ¹H, 500 МГц: 1.05 (с, 3H, CH₃), 1.28 (с, 3H, CH₃), 1.60 (с, 3H, CH₃), 1.70 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 13.9), 2.65 (д, 1H, C(3)хинолин, J = 13.9), 3.86 (уш. с, 2H, S-CH₂-пиримидин), 3.99 (д, 1H, CH₂-S, J = 14.3), 4.24 (д, 1H, CH₂-S, J = 14.3), 6.06 (уш. с, 1H, CH-пиримидин), 6.95-7.00 (м, 2H, аром), 7.04-7.10 (м, 3H, аром), 7.23-7.37 (м, 7H, аром), 7.44-7.47 (м, 1H, аром), 12.68 (уш. с, 1H, NH).</p> <p>ЯМР ¹³C, 125 МГц: 27.6, 29.1, 29.4, 35.6, 37.6, 42.0, 54.9, 58.4, 108.5, 118.4, 125.6, 125.7, 125.9, 126.0, 126.9, 127.1, 127.6, 128.8, 130.0, 130.7, 134.4, 138.3, 140.4, 145.0, 153.4, 160.6, 168.0.</p>
4г	<p>ЯМР ¹H, 400 МГц: 1.08 (с, 3H, CH₃), 1.30 (с, 3H, CH₃), 1.57 (с, 3H,</p>

	<p>CH₃), 1.71 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 14.0), 2.26 (с, 6H, 2CH₃-пиримидин), 2.64 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 14.0), 4.06 (д, 1H, CH₂-S, J = 14.5), 4.17 (д, 1H, CH₂-S, J = 14.3), 6.91 (д, 2H, аром, J = 8.5), 6.95 (с, 1H, пиримидин), 7.07 (д, 2H, аром, J = 8.5), 7.27-7.30 (м, 1H, аром), 7.33-7.37 (м, 2H, аром), 7.42-7.45 (м, 1H, аром).</p> <p>ЯМР ¹³C, 100 МГц: 23.1, 27.6, 29.0, 29.3, 35.3, 41.6, 54.8, 58.1, 115.8, 125.5, 125.6, 125.7, 127.2, 127.4, 127.5, 128.8, 130.5, 138.5, 139.7, 144.3, 166.8, 169.0.</p>
4д	<p>ЯМР ¹H, 400 МГц: 1.10 (с, 3H, CH₃), 1.29 (с, 3H, CH₃), 1.58 (с, 3H, CH₃), 1.71 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 14.0), 2.31 (с, 3H, CH₃-пиримидин), 2.66 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 14.0), 3.92 (д, 1H, CH₂-S, J = 14.6), 4.22 (д, 1H, CH₂-S, J = 14.6), 6.98-7.02 (м, 2H, аром), 7.06 (д, 1H, CH-пиримидин, J = 5.1), 7.08-7.13 (м, 2H, аром), 7.25-7.28 (м, 1H, аром), 7.33-7.37 (м, 2H, аром), 7.41-7.45 (м, 1H, аром), 8.34 (д, 1H, CH-пиримидин, J = 5.1).</p> <p>ЯМР ¹³C, 100 МГц: 23.3, 27.7, 29.0, 29.2, 35.7, 41.7, 54.8, 58.2, 116.6, 125.5, 125.7, 125.7, 127.3, 127.6, 127.8, 128.8, 130.6, 138.4, 139.8, 144.4, 157.0, 167.3, 168.7.</p>
4е	<p>ЯМР ¹H, 500 МГц: 1.15 (с, 3H, CH₃), 1.26 (с, 3H, CH₃), 1.59 (с, 3H, CH₃), 1.71 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 14.0), 2.71 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 14.0), 3.81 (д, 1H, CH₂-S, J = 14.4), 4.64 (д, 1H, CH₂-S, J = 14.4), 7.13-7.18 (м, 4H, аром), 7.33-7.41 (м, 3H, аром), 7.47-7.50 (м, 1H, аром), 7.56-7.64 (м, 3H, аром), 7.92 (д, 2H, аром, J = 7.4).</p> <p>ЯМР ¹³C, 125 МГц: 28.0, 29.1, 38.4, 41.8, 54.5, 58.7, 122.9, 125.7, 125.8, 126.3, 126.4, 127.5, 127.8, 128.7, 129.4, 130.7, 132.0, 137.8, 140.2, 144.2, 163.4, 165.0, 166.9.</p>
4ж	<p>ЯМР ¹H, 400 МГц: 1.08 (с, 3H, CH₃), 1.26 (с, 3H, CH₃), 1.58 (с, 3H, CH₃), 1.69 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 14.0), 2.65 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 14.0), 3.51 (с, 3H, CH₃-N), 3.58 (д, 1H, CH₂-S, J = 13.7), 4.10 (д, 1H, CH₂-S, J = 13.7), 6.88 (д, 1H, имидазол, J = 0.9), 7.07-7.13 (м, 5H, аром), 7.21 (д, 1H, имидазол, J = 0.9), 7.28-7.35 (м, 2H, аром), 7.40-7.45 (м, 1H, аром).</p> <p>ЯМР ¹³C, 100 МГц: 27.8, 29.0, 32.8, 39.7, 41.6, 54.8, 58.1, 117.5, 123.1, 125.5, 125.9, 127.3, 127.8, 128.4, 128.7, 130.6, 138.2, 139.8, 144.1, 147.3, 168.5.</p>
4з	<p>ЯМР ¹H, 400 МГц: 1.15 (с, 3H, CH₃), 1.27 (с, 3H, CH₃), 1.58 (с, 3H,</p>

CH₃), 1.71 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 14.0), 2.65 (с, 3H, CH₃-тиадиазол), 2.71 (д, 1H, C(3) хинолин, J = 14.0), 3.79 (д, 1H, CH₂-S, J = 14.4), 4.51 (д, 1H, CH₂-S, J = 14.4), 7.10-7.15 (м, 4H, аром), 7.27-7.31 (м, 1H, аром), 7.34-7.39 (м, 2H, аром), 7.45-7.49 (м, 1H, аром).

ЯМР ¹³C, 100 МГц: 15.1, 28.0, 29.1, 29.2, 39.7, 41.8, 54.5, 58.6, 125.6, 125.8, 126.3, 127.5, 127.8, 128.7, 130.7, 137.9, 140.1, 144.3, 164.6, 165.4, 167.3.

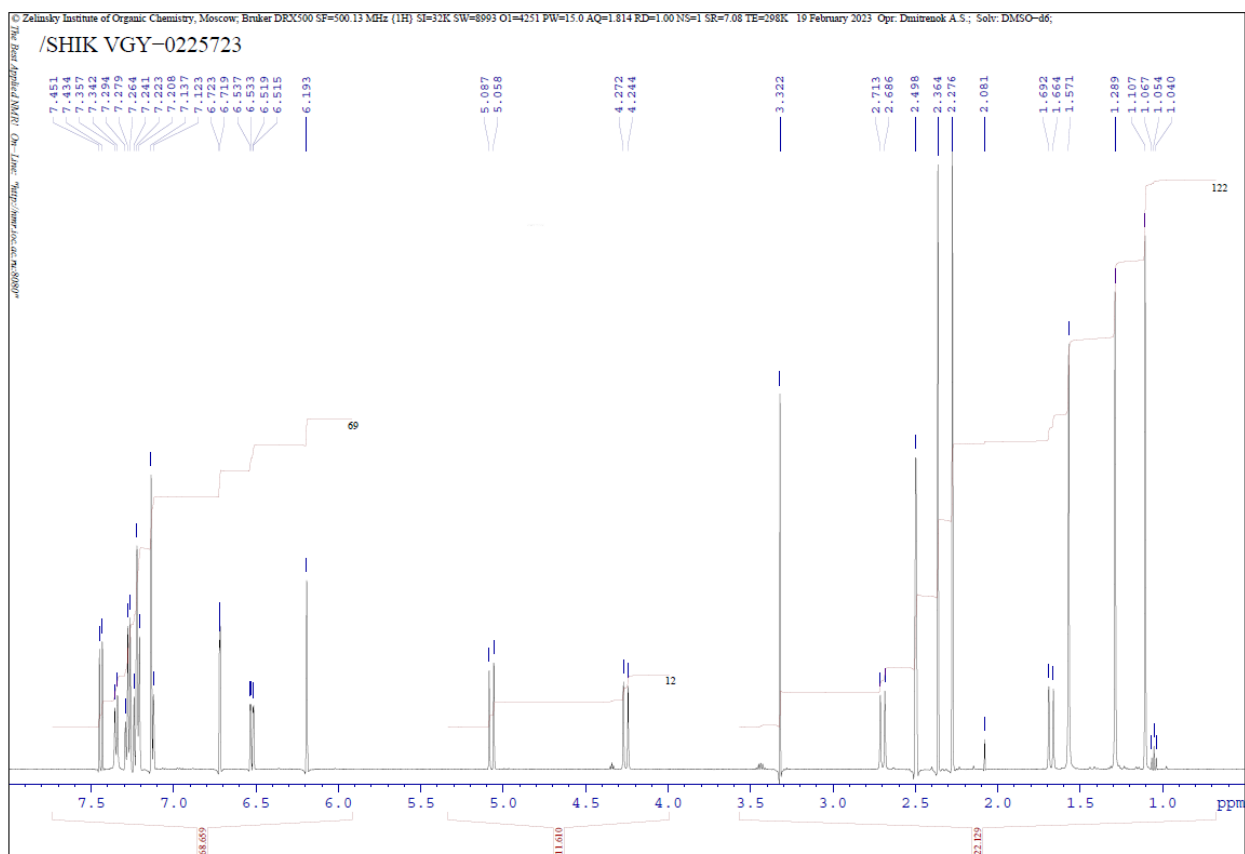


Рис. 1. Типичный спектр ЯМР ¹H 4-метил-7-(2-оксо-(2-(2,2,4,7-тетраметил-4-Аг-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1(2H)-ил)этокси)-2H-кумаринов. (соединение **3a**).

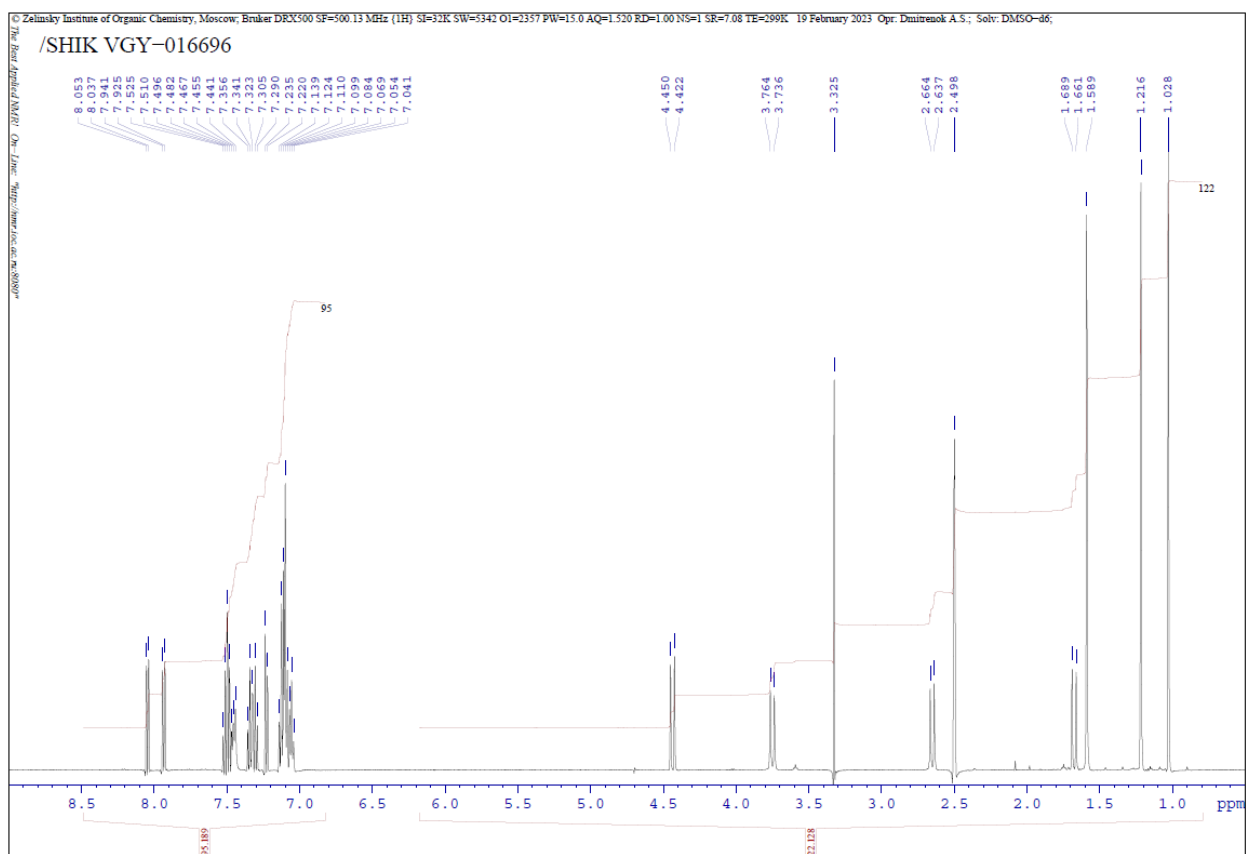


Рис. 2. Типичный спектр ЯМР ^1H 1-((R-тио)ацетил)-2,2,4-триметил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов (соединение **4b**).

2.1.3 N-хлорацетилтетрагидрохинолины в реакциях N-алкилирования

Для присоединения N-гетероциклического фрагмента к тетрагидрохинолиновой матрице использовали морфолин, 4-метилпиперидин и фталимид (схема 3). В связи с возможностью протекания побочных реакций, в том числе гидролиза, N-алкилирование азотсодержащих гетероциклов хлорацетилированным тетрагидрохинолиновым фрагментом потребовало оптимизации условий реакции. С этой целью нами также проведен ряд экспериментов по алкилированию 4-метилпиперидина соединением **2a** в различных абсолютных растворителях в присутствии поташа, как акцептора выделяющегося хлороводорода (таблица 4).

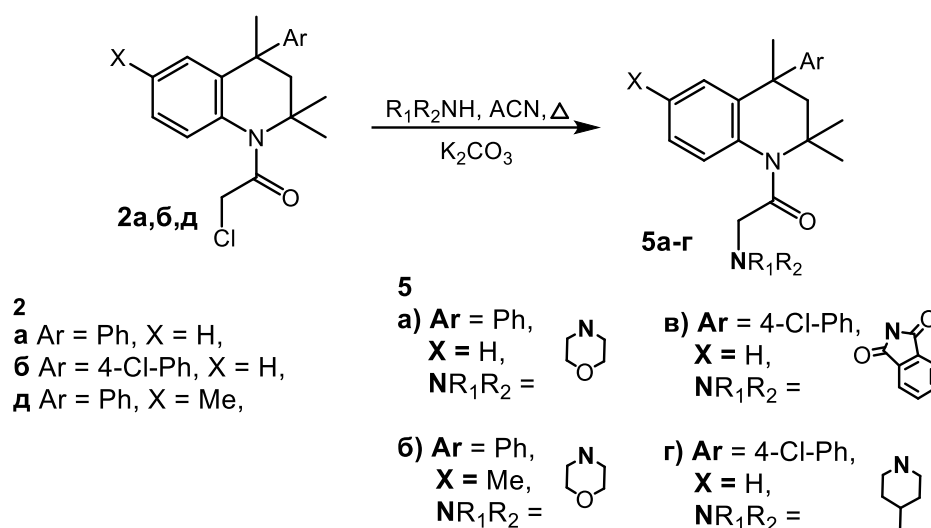


Таблица 4. Результаты мониторинга.

Растворитель	Исходный реагент 2б , %	Продукт 5г , %	Побочный продукт, %	Конверсия, %
Ацетонитрил	0	100	0	100
ДМФА	72.5	27.5	0	27.5
1,4-диоксан	57.7	42.3	0	42.3
ТГФ	63.7	31.0	2.1	33.1
Ацетон	33.1	66.8	0	66.8

По результатам мониторинга установлено, что за 2.5 часа реакция также полностью проходит в кипящем ацетонитриле, что значительно быстрее, чем в других условиях, в тетрагидрофуране также образуется побочный продукт. Поэтому все синтезированные 1-(R₁R₂N-ацетил)-2,2,4-триметил-4-Ar-6-X-7-Y-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **5а-г** были получены при проведении реакции в среде ацетонитрил-поташ. Выход ацетамидов **5а-г** составил 94-98%.

Характеристики синтезированных тетрагидрохинолинов **5а-г** представлены в таблице 5. В их спектрах ЯМР ^1H (таблица 6) наблюдаются сигналы протонов CH_2N группы в виде дуплетов или мультиплетов в диапазонах 2.56-2.58 и 3.26-3.35 м.д. (3.79 и 4.73 м.д. для соединения **5в**).

Таблица 5. Характеристики соединений **5а-г**.

Соед.	Брутто-формула	$[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено, m/z	$[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено, m/z	Выход, %	$T_{\text{пл.}}$, °C
5а	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$	379.2384	379.2382	94	120-122
5б	$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$	393.2537	393.2538	97	128-130
5в	$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$	473.1625	473.1628	95	157-159
5г	$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$	425.2356	425.2356	98	105-107

Таблица 6. Спектральные данные соединений **5а-г**.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
5а	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.11 (с, 3H, C(2)CH₃); 1.28 (с, 3H, C(2)CH₃); 1.57 (с, 3H, C(4)CH₃); 1.66 (д, 1H, C(3), J 13.9); 2.20-2.23 (м, 4H, 2CH₂-морф.); 2.58 (д, 1H, COCH₂, J 14.4); 2.67 (д, 1H, C(3), J 13.9); 3.31-3.35 (м, 1H, COCH₂ + H₂O); 3.43 (т, 4H, 2CH₂-морф., J 4.5); 7.09-7.16 (м, 4H, CH-аром); 7.21-7.24 (м, 2H, CH-аром); 7.27-7.30 (м, 2H, CH-аром); 7.42-7.45 (м, 1H, CH-аром).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 125 МГц: 27.8, 29.1, 29.8, 41.9, 52.6, 54.6, 58.0, 61.4, 66.1, 125.2, 125.3, 125.5, 125.9, 126.8, 126.9, 127.9, 138.2, 140.0, 145.3, 170.5.</p>
5б	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.12 (с, 3H, C(2)CH₃); 1.26 (с, 3H, C(2)CH₃); 1.56 (с, 3H, C(4)CH₃); 1.64 (д, 1H, C(3), J 13.9); 2.19-2.23 (м, 4H, 2CH₂-морф.); 2.36 (с, 3H, C(6)CH₃); 2.56 (д, 1H, COCH₂, J = 14.4); 2.65 (д, 1H, C(3), J 13.9); 3.28-3.33 (м, 1H, COCH₂ + H₂O); 3.43 (т, 4H, 2CH₂-морф., J 4.5); 6.98-7.01 (м, 1H, CH-аром); 7.07-7.16 (м, 4H, CH-аром); 7.20-7.25 (м, 3H, CH-аром).</p>

	<p>ЯМР ^{13}C, 100 МГц: 20.7, 27.9, 29.0, 29.8, 41.9, 52.6, 54.7, 57.9, 61.3, 66.1, 125.1, 125.9, 126.1, 126.9, 127.2, 127.8, 134.5, 135.6, 139.9, 145.3, 170.2.</p>
5в	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.07 (с, 3H, C(2)CH₃); 1.27 (с, 3H, C(2)CH₃); 1.62 (с, 3H, C(4)CH₃); 1.71 (д, 1H, C(3), J 14.0); 2.65 (д, 1H, C(3), J 14.0); 3.79 (д, 1H, COCH₂, J 16.6); 4.73 (д, 1H, COCH₂, J 16.6); 7.22-7.34 (м, 2H, CH-аром); 7.34-7.39 (м, 3H, CH-аром); 7.41-7.51 (м, 3H, CH-аром); 7.84-7.89 (м, 4H, CH-аром).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 125 МГц: 27.8, 29.0, 29.2, 41.3, 41.9, 54.7, 58.8, 123.2, 123.3, 125.8, 125.9, 126.1, 127.5, 128.0, 128.9, 130.8, 131.5, 134.6, 134.8, 137.5, 140.5, 144.4, 166.57, 167.3.</p>
5г	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 0.82 (д, 3H, CH₃-пиперидин, J 6.5); 0.92-1.06 (м, 2H, 2CH₂-пиперидин); 1.11-1.21 (м, 4H, C(2)CH₃ + CH-пиперидин); 1.27 (с, 3H, C(2)CH₃); 1.35-1.43 (м, 2H, 2CH₂-пиперидин); 1.57 (с, 3H, C(4)CH₃); 1.66 (д, 1H, C(3), J 14.0); 1.83-1.93 (м, 2H, 2CH₂-пиперидин); 2.41-2.56 (м, 2H, 2CH₂-пиперидин + ДМСО); 2.58 (д, 1H, COCH₂, J 14.6); 2.68 (д, 1H, C(3), J 14.0); 3.26 (д, 1H, COCH₂, J 14.6); 3.43 (т, 4H, 2CH₂-морф., J 4.5); 7.08-7.14 (м, 3H, CH-аром); 7.26-7.30 (м, 4H, CH-аром); 7.41-7.44 (м, 1H, CH-аром).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 125 МГц: 21.8, 28.1, 29.0, 29.7, 29.8, 33.9, 34.0, 52.6, 52.7, 54.5, 67.4, 125.3, 125.3, 125.4, 127.0, 127.8, 128.9, 130.6, 138.3, 139.5, 144.5, 171.2.</p>

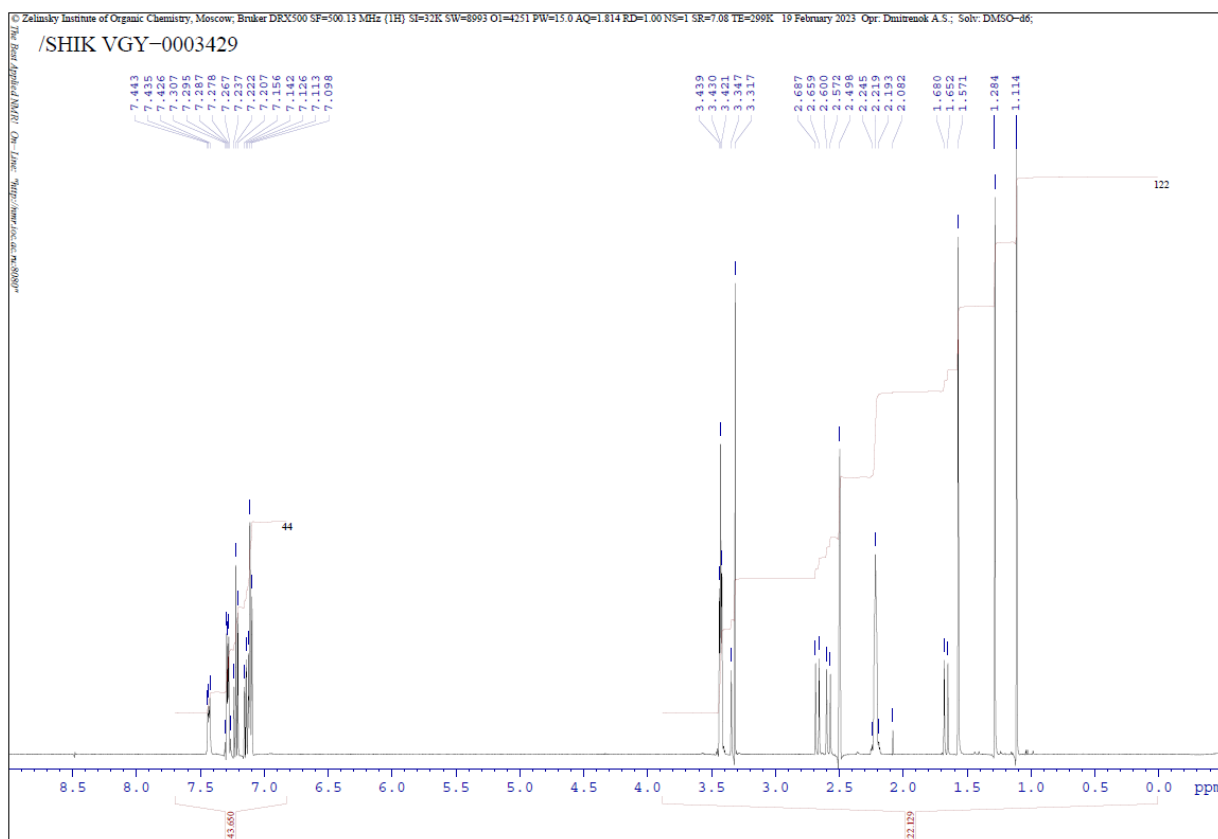


Рис. 3. Типичный спектр ЯМР ^1H 1-($\text{R}_1\text{R}_2\text{N}$ -ацетил)-2,2,4-триметил-4- Ar -6- X -7- Y -1,2,3,4-тетрагидрохинолинов (соединение **5a**).

Таким образом, нами были подобраны оптимальные условия реакции алкилирования различных азогетероциклов, меркаптогетероциклов и 7-гидрокси-4-метилкумарина 4- Ar -2,2,4-триметил- N -хлорацетил-6- X -7- Y -1,2,3,4-тетрагидрохиналинами **2a-d**. Получена серия новых гибридных молекул на основе 4- Ar -2,2,4-триметил-6- X -7- Y -1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **3a,b**, **4a-з** и **5a-г**.

2.2 Аллильная перегруппировка. Нетривиальные продукты бромирования N -ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов и их использование для N -, O - и S -алкилирования

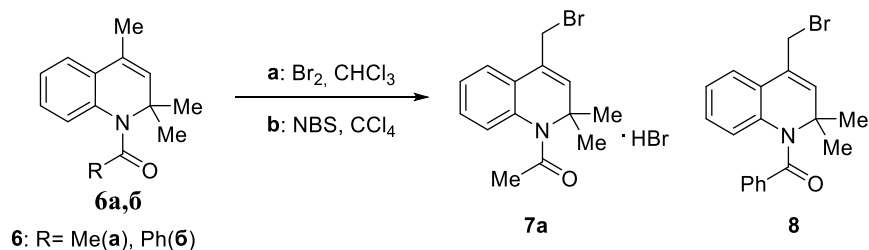
Популярным методом поиска новых потенциальных лекарственных средств в данное время является объединение различных фармакофорных фрагментов в структуре одной молекулы. Порой, это приводит к образованию гибридного соединения с увеличенной биологической активностью, повышенным сродством с биологической мишенью, а также с

возможным снижением отрицательных побочных воздействий на организм [74-80]. Примером такого метода является функционализация связанных с гетероциклом метильных групп и последующее взаимодействие полученных функциональных заместителей с реакционными центрами второго фармакофора. Данный подход реализуется, в частности, при селективном бромировании метилазагетероциклов (пиридина, пиримидина, хиназолина) с последующим взаимодействием полученных бромметильных производных с различными N-, O-, S-, C-нуклеофилами [81-89].

2.2.1 Бромирование N-ацил-2,2,4-триметилгидрохинолинов в условиях реакции Воля-Циглера

Основываясь на вышесказанном, N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолины являются перспективными для модификации соединениями. Различные матрицы, включающие дигидрохинолины, обладают высоким бактерицидным и бактериостатическим действием [90], являются стимуляторами роста растений [91]. Поэтому нами в качестве функционализации по метильной группе в четвертом положении в дигидрохинолинах **6a,б**, было проведено бромирование, с последующим использованием полученных бромпроизводных в реакциях N-, S-, O-алкилирования различных гетероциклических соединений.

Схема 4:



Первые попытки бромирования 1-ацетил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **6a** бромом в хлороформе [92] или 1-бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **6б** NBS в четыреххлористом углероде [93]

приводили к соединениям, которым была приписана структура 4-бромметилпроизводных **7a** и **8**, соответственно (схема 4).

Нами найдено, что бромирование дигидрохинолинов **6a,б** одним эквивалентом бромлирующего агента в условиях реакции Воля-Циглера, как показано на схеме 4, приводит к образованию, в случае 1-ацетилхинолина **6a**, 1-ацетил-4-бромметил-2,2,-диметилдигидрохинолина **7** с выходом 70 %, а в случае 1-бензоилхинолина **6б**, по данным ВЭЖХ-МС исследования реакционной массы, к трудноразделимой смеси монобромида, дибромида и исходного N-бензоилхинолина **6б** (схема 5).

Схема 5:

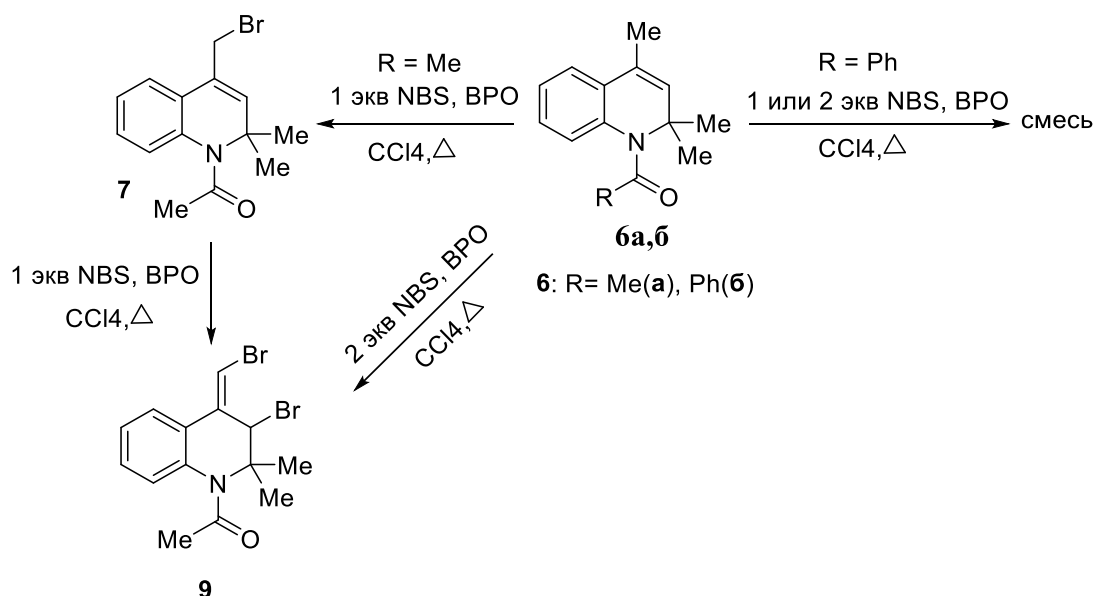


Таблица 7. Характеристики соединений **7**, **9**.

Соед.	Брутто-формула	$[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено, m/z	$[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено, m/z	Выход, %	$T_{\text{пл.}}$, °C
7	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}$	294.0490	294.0489	83	102-104
9	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NO}$	373.9575	373.9575	90	135-137

Таблица 8. Спектральные данные соединений 7 и 9.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
7	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.45 (с, 6Н, C(2)CH₃, C(2)CH₃); 2.09 (с, 3Н, CH₃-CO); 4.56 (с, 2Н, CH₂); 6.10 (с, 1Н, C(3)); 7.01-7.04 (м, 1Н, бенз); 7.16-7.19 (м, 1Н, бенз); 7.21-7.25 (м., 1Н, бенз); 7.42-7.44 (м, 1Н, бенз).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 125 МГц: 25.8, 25.8, 31.8, 57.4, 123.5, 123.8, 124.3, 124.8, 128.0, 129.1, 137.1, 139.4, 171.7.</p>
9	<p>ЯМР ^1H, 400 МГц: 1.17 (с, 3Н, C(2)CH₃); 1.78 (с, 3Н, C(2)CH₃); 2.12 (с, 3Н, CH₃-CO); 5.23 (с, 1Н, C(3)); 7.07-7.17 (м, 2Н, бенз); 7.29-7.32 (м, 1Н, бенз); 7.61 (1Н, =CHBr); 7.82-7.84 (м, 1Н, бенз).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 125 МГц: 23.4, 26.2, 28.2, 60.1, 61.2, 110.2, 122.7, 124.3, 124.7, 125.4, 128.9, 135.8, 136.3, 172.0.</p>

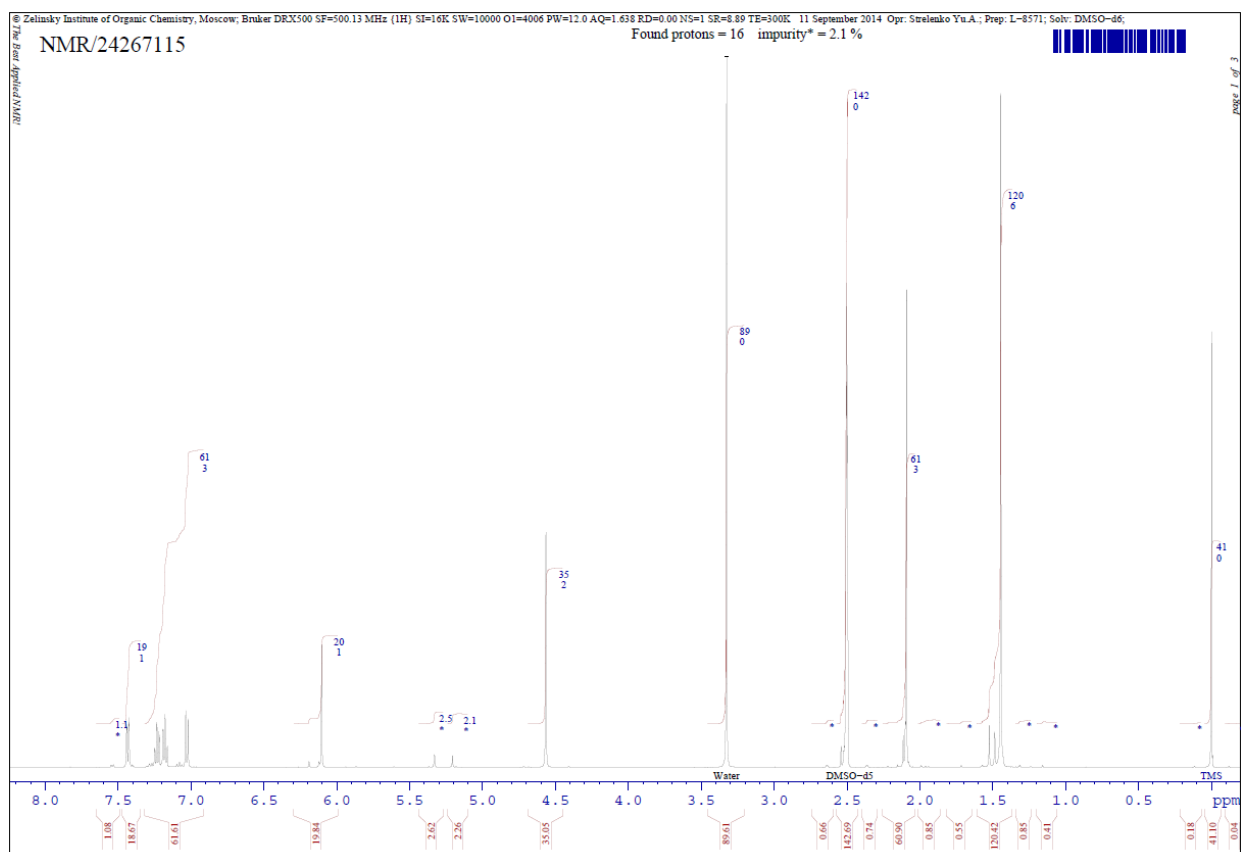


Рис. 4. Спектр ЯМР ^1H 1-ацетил-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолина (соединение 7).

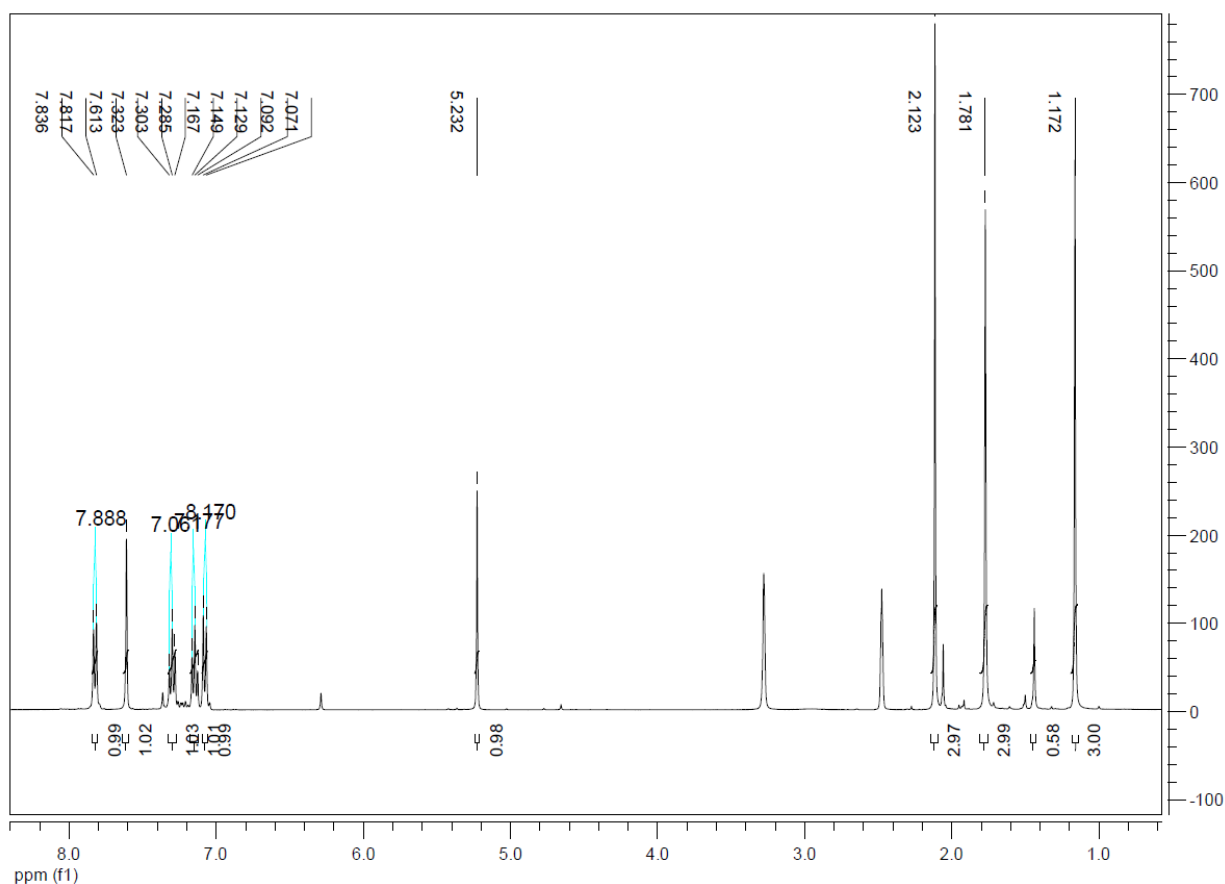


Рис. 5. Спектр ЯМР ^1H 1-ацетил-3-бром-2,2-диметил-4-(бромметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (соединение **9**).

В ЯМР ^1H спектре соединения **7** (таблица 8), отсутствует сигнал метильной группы в 4-м положении, а наблюдается сигнал метиленовой группы при 4.56 м.д., что позволяет предположить структуру **7**. Окончательно структура 1-ацетил-4-бромметил-2,2-диметилдигидрохинолина **7** установлена методом РСА (рисунок 6).

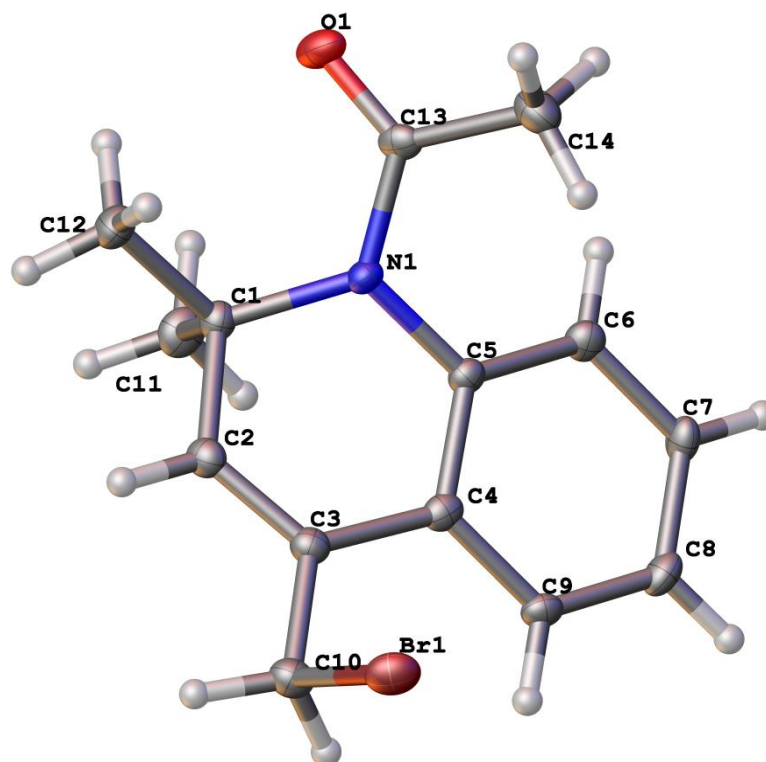


Рис. 6. Общий вид соединения **7** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний $p = 50\%$.

Дальнейшее бромирование одним эквимолем N-бромсукцинимида соединения **7**, либо последовательное прибавление к N-ацетилгидрохинолину **6a** двух эквимолей NBS, приводит к образованию одинакового продукта **9**. Характеристики соединений **7,9** приведены в таблице 7.

Анализ ЯМР ^1H спектра дибромхинолина **9** показал, что в нем, в сравнении с монобромхинолином **7**, отсутствует сигнал олефинового протона (6.10 мд), а также сигнал протонов метиленовой группы 4-го положения (4.56 м.д.). Наличие двух сигналов протонов в виде синглетов (5.23 и 7.61 м.д.) позволяет приписать соединению **9** структуру 1-ацетил-3-бром-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина с экзоциклической двойной связью. Окончательная структура дибромпроизводного **9** была установлена методом PCA (рисунок 7).

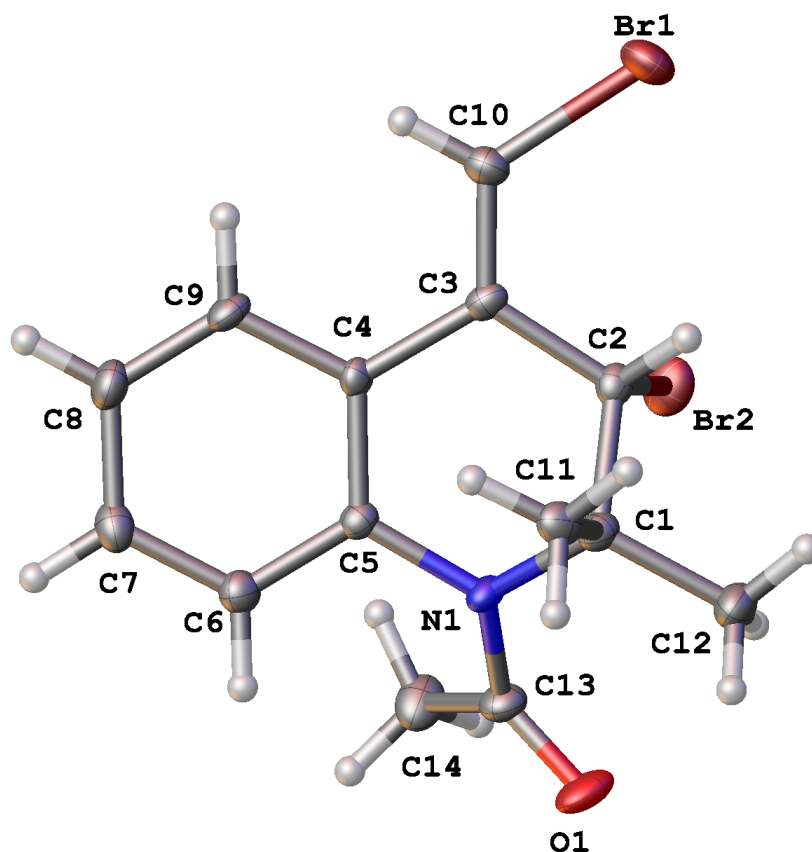


Рис. 7. Общий вид соединения **9** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний $p = 50\%$.

Найдено, что бромирование 1-бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **66** двумя эквимольями NBS, приводит к образованию трудноразделимой смеси.

2.2.2 Бромирование N-ацил-2,2,4-триметилгидрохинолинов в системе N-бромсукцинимид-DMФА

Известно, что для бромирования различных веществ [94] использовалась система ДМФА-NBS, приводившая к весьма противоречивым результатам. Так, например [95], бромирование стирола N-бромсукцинимидом происходит только в присутствии диметилформамида и приводит к образованию α,β -дибромстирола.

В этих же условиях метилстирол дает смесь монобромпроизводных – 1-метил-1-фенилвинилбромид и 2-фенилаллилбромид с преимущественным образованием второго изомера. В других работах представлено мягкое

селективное бромирование имидазо[1,2-а]пиридина [99], ароматических соединений [96-98], стильбенов [100] и пент-4-еновой кислоты [101] под действием смеси ДМФА-NBS. В работе [102] показано, что диметилформамид образует комплекс с N-бромсукцинимидом. Кроме того, по мнению авторов [95], образованию винилбромидов может предшествовать присоединение брома по двойной связи, сопровождающееся элиминированием бромистого водорода, а не прямое замещение атома водорода.

Нами подробно было изучено бромирование дигидрохинолинов **6a,б** в системе NBS-ДМФА. При бромировании 1-ацетил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **6a** эквимольным количеством NBS в ДМФА был получен и выделен, как и в условиях реакции Воля-Циглера, продукт **7** с выходом 83 %. Однако, бромирование 1-бензоил-2,2,4-триметилдигидрохинолина **6б** одним эквимолем NBS в ДМФА на свету и в темноте, в присутствии воды и при ее отсутствии приводит только к образованию 1-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **10** (схема 6).

Характеристики и спектральные данные бромида **10** представлены в таблицах 9.10.

Схема 6:

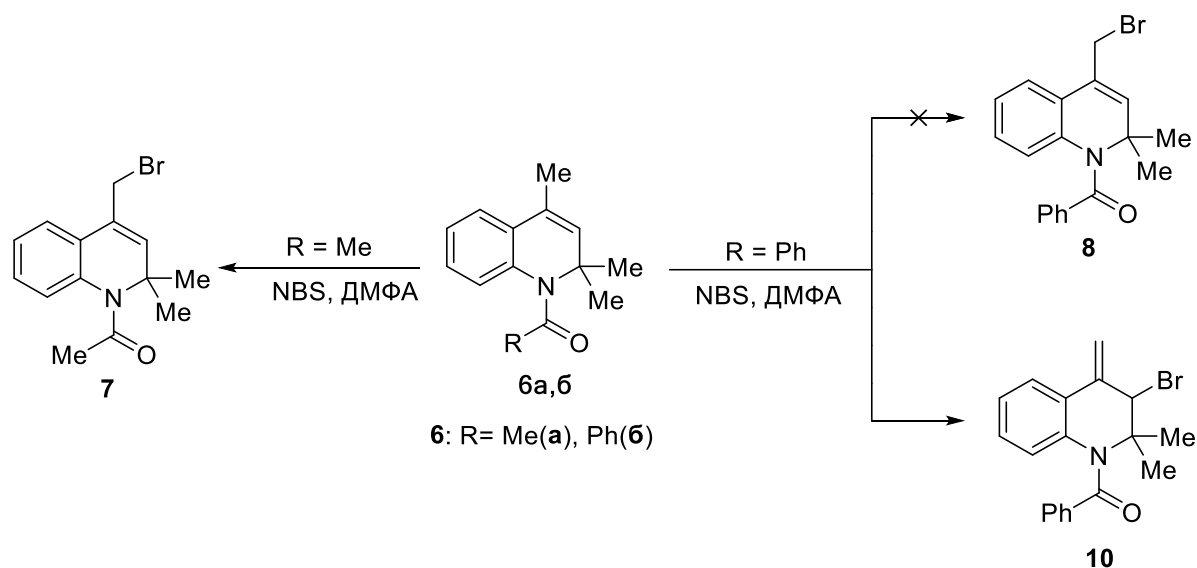


Таблица 9. Характеристики соединения 10.

Соед.	Брутто-формула	$[M+H]^+$ найдено, m/z	$[M+H]^+$ вычислено, m/z	Выход, %	$T_{пл.}, ^\circ C$
10	$C_{19}H_{18}BrNO$	356.0643	356.0646	87	102-104

Таблица 10. Спектральные данные соединения 10.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
10	ЯМР 1H , 500 МГц: 1.30 (с, 3Н, C(2)CH ₃); 1.71 (с, 3Н, C(2)CH ₃); 5.30 (с, 1Н, =CH ₂); 5.40 (с, 1Н, =CH ₂); 5.85 (с, 1Н, C(3)), 6.38-6.41 (м, 1Н, бенз); 6.87-6.95 (м, 2Н, бенз); 7.35-7.39 (м, 2Н, Ph); 7.46-7.49 (м, 1Н, Ph); 7.80-7.84 (м, 3Н, 2Н Ph + 1Н бенз).

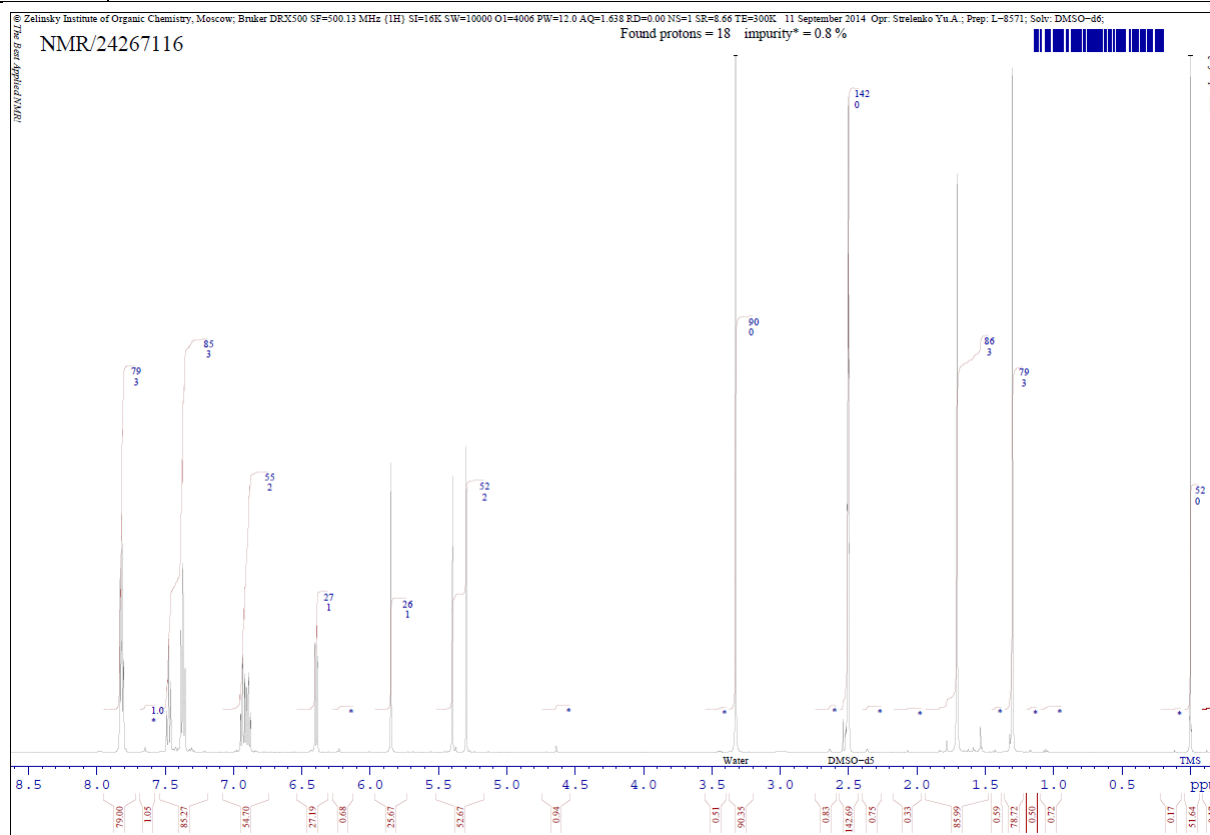


Рис. 8. Спектр ЯМР 1H 1-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (соединение 10).

Идентичность полученного продукта бромирования 7 подтверждается результатами ВЭЖХ-МС анализа и ЯМР 1H и ЯМР ^{13}C спектроскопией. В

ЯМР ^1H спектре продукта бромирования N-бензоилдигидрохинолина **10** отсутствует сигнал метильной группы в 4-м положении, и появляются три сигнала с интенсивностью 1H при 5.3, 5.40 и 5.85 м.д., что противоречит структуре **8**, содержащей бромметильную группу. Поэтому нами было предположено, что во время реакции происходит миграция двойной связи дигидропиримидиновой части хинолинового цикла с образованием 1-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-метилден-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **10**. Окончательная структура полученного монобромпроизводного **10** установлена методом РСА рисунок 9. Ранее похожая структура с миграцией кратной связи была доказана для тетрабромпроизводного, полученного бромированием 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина избытком брома в метаноле [103].

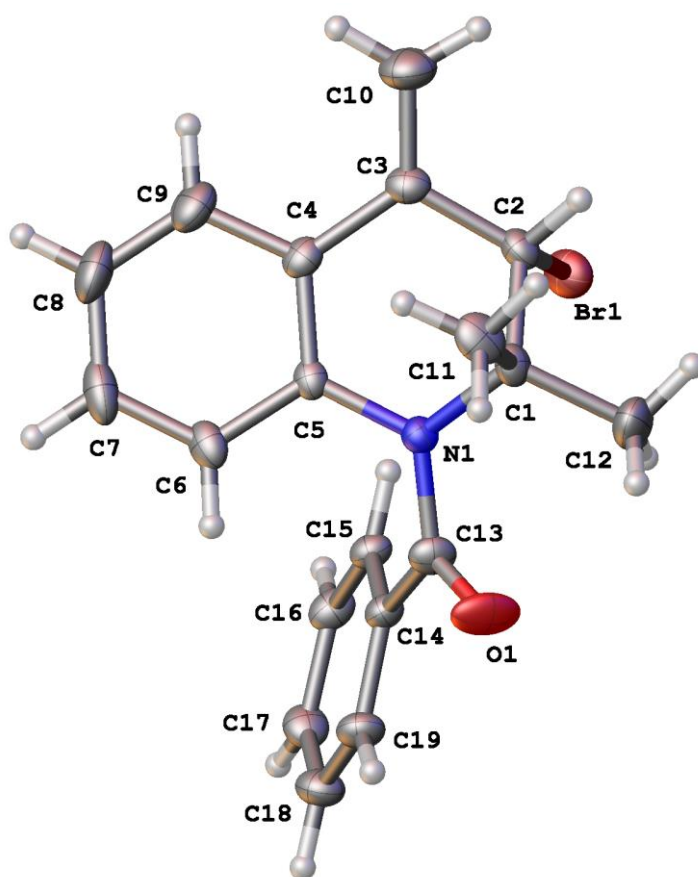
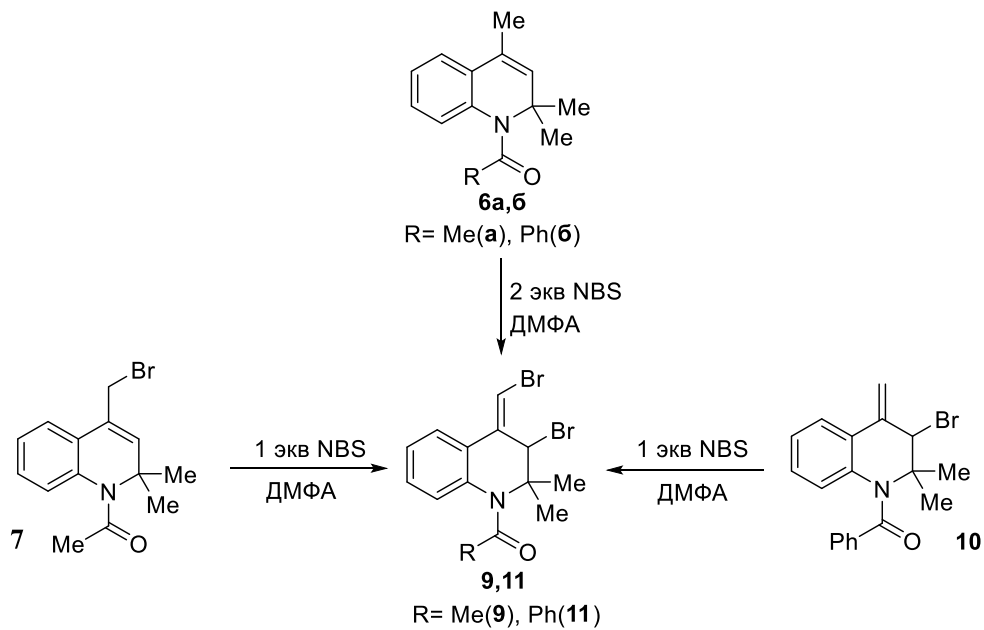


Рис. 9. Общий вид соединения **10** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний $p = 50\%$.

Бромирование монобромидов **7** и **10** вторым эквивалентным количеством NBS, а также бромирование хинолинов **6a,b** двукратным избытком NBS в N,N-диметилформамиде привело к образованию дибромпроизводных **9** и **11** (схема 7) с винильным расположением второго атома брома, в случае образования продукта **11** это произошло без ретро миграции кратной связи.

Схема 7:

Таблица 11. Характеристики соединения **11**.

Соед.	Брутто-формула	$[M+H]^+$ найдено, m/z	$[M+H]^+$ вычислено, m/z	Выход, %	$T_{пл.}, ^\circ C$
11	$C_{19}H_{17}Br_2NO$	433.9733	435.9730	91	157-159

Таблица 12. Спектральные данные соединения **11**.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
11	ЯМР 1H , 500 МГц: 1.32 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.78 (с, 3H, C(2)CH ₃); 5.37 (с, 1H, C(3)), 6.41-6.44 (м, 1H, бенз); 6.91-6.95 (м, 2H, бенз); 7.35-7.39 (м, 2H, Ph); 7.45-7.49 (м, 1H, Ph); 7.65 (с, 1H, =CHBr); 7.78-7.81 (м, 2H, Ph); 7.83-7.85 (м, 1H, бенз).

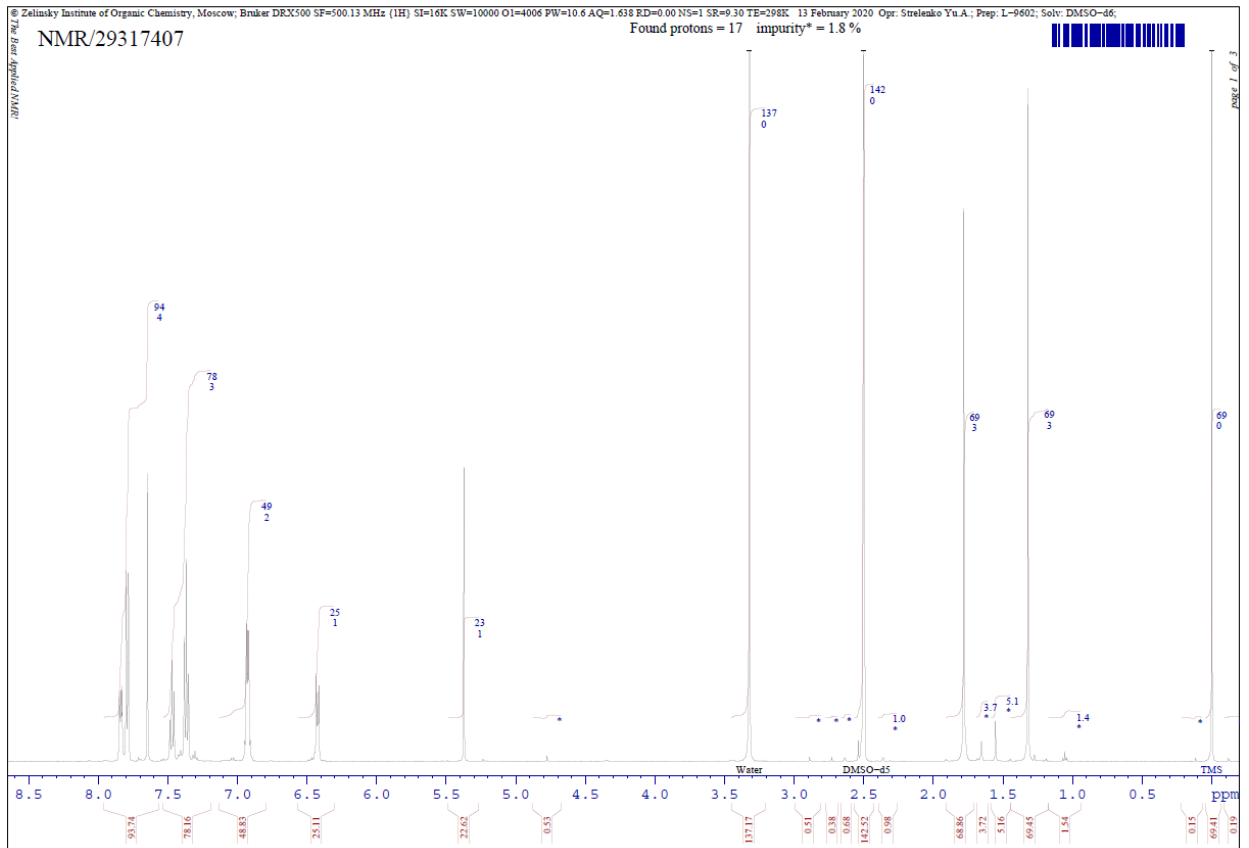


Рис. 10. Спектр ЯМР ^1H 1-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-(бромметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (соединение **11**).

Характеристики соединения **11** приведены в таблице 11. В ЯМР ^1H спектре (таблица 12) дибромпроизводного N-бензоилтетрагидрохинолина **11** наряду с сигналами ароматических протонов наблюдаются сигналы протонов при 5.37 и 7.65 м.д., что может соответствовать структуре 1-бензоил-3-бром-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, которая и была подтверждена методом РСА (рисунок 11).

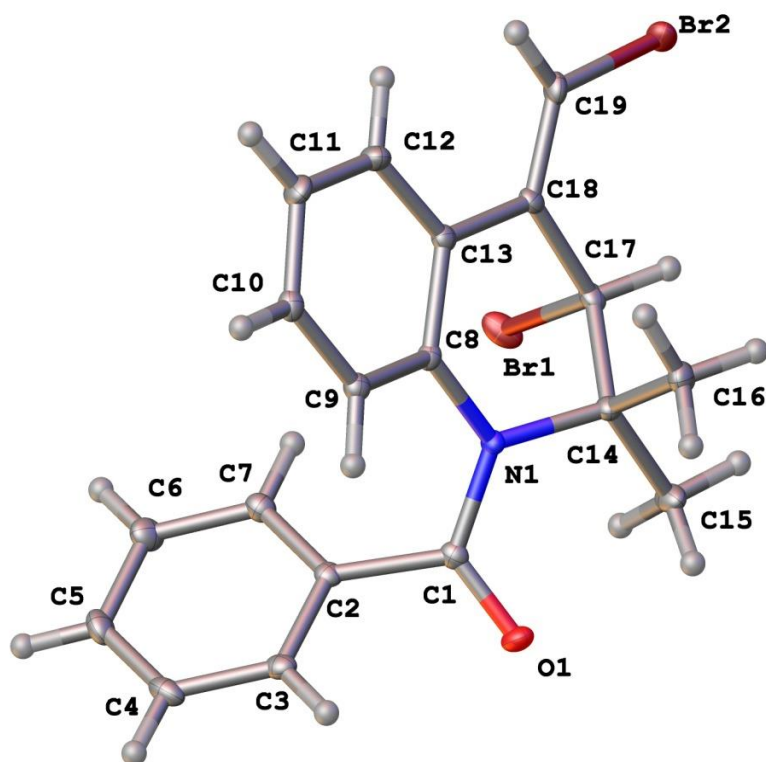
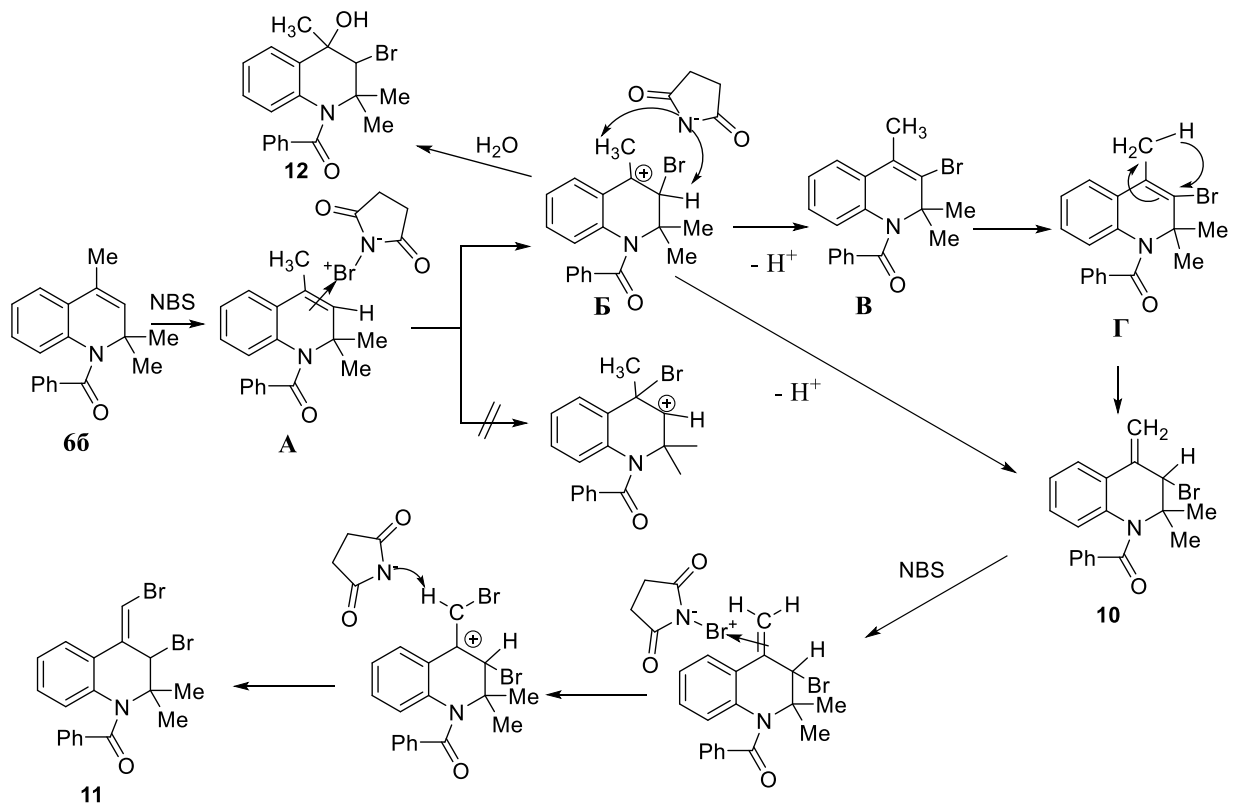


Рис. 11. Общий вид соединения **11** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний $p = 50\%$.

Можно предположить, что бромирование 1-бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **6б** в системе NBS-ДМФА протекает по электрофильному механизму и выглядит следующим образом (схема 8). Повышенная электрофильность в среде N,N-диметилформаида атома брома в N-бромсукцинимиде приводит к его взаимодействию с кратной связью пиридинового цикла в хинолине с образованием π -комплекса **A**. Далее происходит преобразование последнего в более устойчивый карбокатион **B** с наибольшей степенью делокализации заряда. Образование данного промежуточного соединения подтверждается мониторингом реакционной массы с увлажненным N,N-диметилформамидом методом ВЭЖХ в тандеме с масс-спектрометром. На хроматограмме помимо пиков, соответствующих исходному хинолину **6б** $m/z = 278.1542$ и монобромпроизводному $m/z = 356.0647(358.0628)$, найден сигнал с массой молекулярного иона $m/z = 374.0753(376.0733)$, которому можно приписать структуру бромгидрина **12**. В образовавшемся анионе имида янтарной кислоты высокоосновный атом азота

способен к отщеплению протона у атома углерода в третьем положении, либо у метильной группы в четвертом положении. По первому сценарию образуется интермедиат **В** с нарушенным сопряжением двойной связи с бензольным ядром вследствие неплоской конфигурации дигидропиридинового цикла. Это приводит к изомеризации с миграцией атома водорода метильной группы к углероду в третьем положении (аллильная перегруппировка), и образовавшаяся экзоциклическая кратная связь оказывается в одной плоскости с ароматическим ядром, что повышает сопряжение и увеличивает термодинамическую стабильность структуры **10**. Если отрыв протона происходит у метильной группы в четвертом положении, то это приводит к образованию монобромпроизводного **10** в одну стадию.

Схема 8:



При дальнейшем бромировании последовательность повторяется с задействованием уже экзоциклической кратной связи. При этом атака происходит с наименее затрудненной стерическим фактором стороны –

бензольного ядра. Последующее отщепление протона также происходит со стороны ароматического кольца с образованием дибромпроизводного **11** (схема 8).

Монобromирование 1-ацетил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **6a** в системе NBS-ДМФА протекает, скорее всего, как обычное аллильное замещение, что можно объяснить меньшим электронно-акцепторным влиянием ацетильной группы по сравнению с бензоильной. Взаимодействие 1-ацетил-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолина **7** со вторым эквивалентом NBS может протекать аналогично схеме 7, предложенной для соединения **6б**, включающей аллильную перегруппировку.

2.2.3 1-ацетил-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолин и 1-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-метилен-1,2,3,4-тетрагидрохинолин в реакциях N-, O- и S-алкилирования

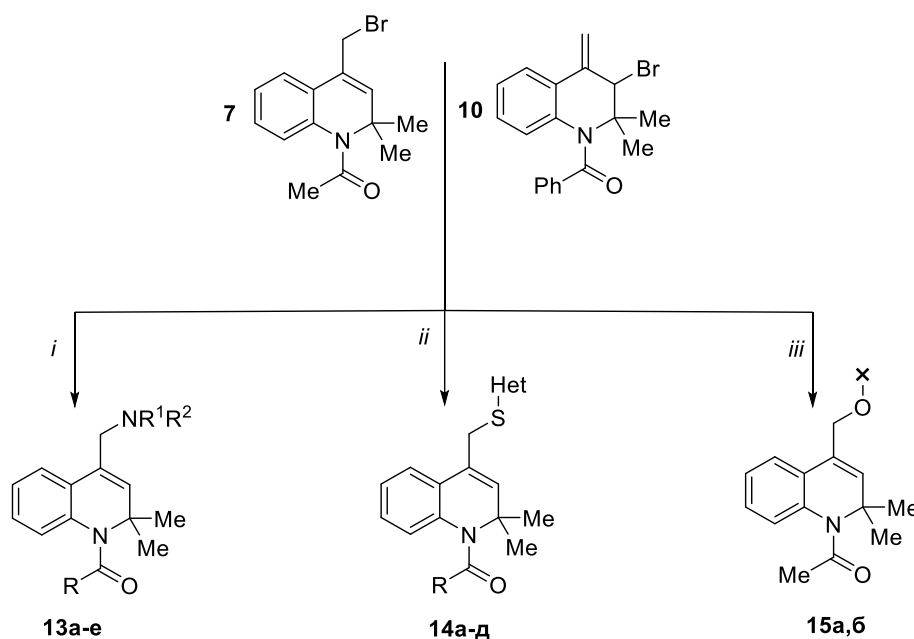
Синтезированные нами 1-ацетил-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолин **7** и 1-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-метилен-1,2,3,4-тетрагидрохинолин **10** были изучены в реакциях с рядом N-, O- и S-нуклеофилов. Установлено, что взаимодействие бромпроизводного **10** с рядом вторичных аминов (с производными пиперазина и тетрагидроизохинолином) в безводном ацетонитриле в присутствии карбоната калия протекает как нуклеофильное замещение с ретро аллильной перегруппировкой с образованием 1-бензоил-1,2-дигидро-2,2-диметил-4-(R¹R²N-метил)-хинолинов **13в-е** (схема 9). В случае с монобромпроизводным **7** в результате подобных взаимодействий были получены ожидаемые 1-ацетил-1,2-дигидро-2,2-диметил-4-(R¹R²N-метил)-хинолины **13а,б**. Соединение **13а** было выделено в виде гидрохлорида.

Реакции алкилирования бромидом **10** по атому серы меркаптогетероциклов легко идут при кипячении смеси реагентов в ацетонитриле в присутствии поташа. Также как и с N-нуклеофилами, данные реакции протекают по механизму нуклеофильного замещения с ретро

аллильной перегруппировкой и приводят к образованию 1-бензоил-1,2-дигидро-2,2-диметил-4-(Het-S-метил)-хинолинов **14г,д**. Если в реакцию S-алкилирования вводить монобромпроизводное **7**, то в результате получают аналогичные продукты 1-ацетил-1,2-дигидро-2,2-диметил-4-(Het-S-метил)-хинолины **14а-в** (схема 9). При этом различия во времени протекания реакций и выходах продуктов замечено не было.

В реакцию алкилирования по атому кислорода вводили 1-ацетил-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолин **7**. В качестве нуклеофила использовали метилат натрия в метаноле и 1-бензоил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин в ацетонитриле в присутствии карбоната калия (схема 9). В результате данных реакций были получены ожидаемые 1-ацетил-1,2-дигидро-2,2-диметил-4-(X-O-метил)-хинолины **15а,б**.

Схема 9:



Реагенты и условия: *i*, CH₃CN, вторичный амин, K₂CO₃, 3-6 ч; *ii*, CH₃CN, HetSH, K₂CO₃, 2-5 ч; *iii*, CH₃CN HetOH / MeOH NaOMe, K₂CO₃, 4-8 ч

№	R	NR ¹ R ²	№	R	Het	№	X
13a гидрохлорид	Me		14a	Me		15a	

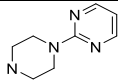

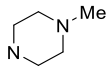
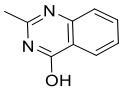
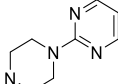
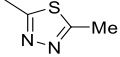
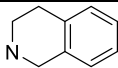
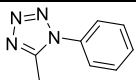
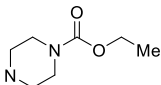
13б	Me		14б	Me		15б	Me
13в	Ph		14в	Me			
13г	Ph		14г	Ph			
13д	Ph		14д	Ph			
13е	Ph						

Таблица 13. Характеристики соединений **13а-е, 14а-д, 15а,б.**

Соед.	Брутто-формула	[M+H] ⁺ найдено, m/z	[M+H] ⁺ вычислено, m/z	Выход, %	T _{пл.} , °C
13а	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O	376.2389	376.2385	88	154-156
13б	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O	378.2286	378.2290	80	126-128
13в	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O	376.2385	376.2385	84	99-101
13г	C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O	440.2445	440.2446	86	151-153
13д	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O	409.2270	409.2274	87	138-140
13е	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₃	434.2441	434.2440	93	104-106
14а	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ OS ₂	346.1040	346.1043	97	153-155

14б	$C_{19}H_{20}N_2OS$	325.1366	325.1369	84	145-147
14в	$C_{22}H_{21}N_3O_2S$	392.1428	392.1428	96	178-180
14г	$C_{22}H_{21}N_3OS_2$	408.1199	408.1200	96	174-176
14д	$C_{26}H_{23}N_5OS$	454.1169	454.1697	92	161-163
15а	$C_{33}H_{34}N_2O_3$	507.2641	507.2644	83	200-202
15б	$C_{15}H_{19}NO_2$	246.1490	246.1495	85	жидкость

Таблица 14. Спектральные данные соединений **13а-е, 14а-д, 15а,б.**

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
13а	<p>ЯМР 1H, 600 МГц: 1.49 (с, 6H, C(2)(CH₃)₂); 2.11 (с, 3H, CH₃CO); 3.20-3.28 (м, 4H, 2CH₂пиперазин); 3.45-3.5 (м, H₂O+2CH₂пиперазин); 3.80-3.83 (м, 2H, CH₂пиперазин); 4.28 (с, CH₂); 6.44 (с, 1H, C(3)); 6.81-6.83 (м, 1H, аром); 6.98 (м, 1H, аром); 7.07 (д, 1H, аром); 7.17-7.21 (м, 2H, аром); 7.23-7.28 (м, 3H, аром); 7.71 (д, 1H, аром); 11.19 (уш.с, 1H, HCl).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 150 МГц: 25.5, 25.8, 42.3, 45.0, 45.3, 50.4, 53.6, 57.1, 115.7, 115.9, 119.7, 122.0, 123.6, 124.1, 124.4, 125.8, 128.1, 129.0, 136.6, 145.4, 149.4, 171.5.</p>
13б	<p>ЯМР 1H, 500 МГц: 1.46 (с, 6H, C(2)(CH₃)₂); 2.09 (с, 3H, CH₃CO); 2.45 (т, 4H, 2CH₂пиперазин J = 4.6); 3.28-3.31 (м, H₂O+CH₂); 3.72 (уш.с, 4H, 2CH₂пиперазин); 5.75 (с, 1H, C(3)); 6.60 (т, 1H, пиримидин J = 4.6); 6.97-6.99 (м, 1H, бенз); 7.10-7.14 (м, 1H, бенз); 7.16-7.19 (м, 1H, бенз); 7.56-7.59 (м, 1H, бенз); 8.34 (д, 2H, пиримидин J = 4.6).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 125 МГц: 25.7, 26.0, 43.2, 52.4, 57.1, 59.2, 109.9, 123.3, 123.8, 124.0, 126.9, 127.1, 127.5, 136.6, 137.9, 157.8, 161.1, 171.5.</p>
13в	<p>ЯМР 1H, 500 МГц: 1.53 (с, 6H, C(2)(CH₃)₂); 2.16 (с, CH₃-N); 2.30 (уш.с, 4H, 2CH₂пиперазин); 2.44-2.53 (м, ДМСО+NCH₃+2CH₂пиперазин); 3.31-3.33 (м, H₂O+CH₂); 5.83 (с, 1H, C(3)); 6.33-6.35 (м, 1H, аром); 6.75-6.79 (м, 1H, аром); 6.88-6.91 (м, 1H, аром); 7.27-7.31 (м, 2H, аром); 7.37-7.42 (м, 3H, аром); 7.48-7.50</p>

	<p>(м, 1Н, аром).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 125 МГц (ДМСО, δ, м.д.): 25.7, 45.6, 52.5, 54.6, 57.0, 59.2, 123.1, 124.0, 124.5, 126.0, 126.7, 128.1, 128.3, 129.2, 131.1, 136.4, 137.2, 137.6, 170.5.</p>
13г	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.55 (с, 6Н, $\text{C}(2)(\text{CH}_3)_2$); 2.51-2.55 (м, 4Н, 2CH_2пиперазин); 3.38 (с, 2Н, CH_2); 3.76 (т, 2CH_2, пиперазин, $J = 5.0$); 5.87 (с, 1Н, $\text{C}(3)$); 6.35-6.37 (м, 1Н, аром); 6.62 (т, 1Н, пиримидин, $J = 4.7$); 6.77-6.80 (м, 1Н, аром); 6.90-6.93 (м, 1Н, аром); 7.28-7.31 (м, 2Н, аром); 7.38-7.45 (м, 3Н, аром); 7.54-7.56 (м, 1Н, аром); 8.35 (д, 2Н, пиримидин, $J = 4.7$).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 150 МГц: 25.7, 43.2, 52.4, 57.1, 59.2, 110.0, 123.1, 124.0, 124.5, 126.0, 126.8, 127.9, 128.3, 129.2, 131.1, 136.7, 137.2, 137.7, 157.8, 161.1, 170.6.</p>
13д	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.57 (с, 6Н, $\text{C}(2)(\text{CH}_3)_2$); 2.76-2.79 (м, 2Н, CH_2-изохинолин); 2.81-2.83 (м, 2Н, CH_2-изохинолин); 3.51 (с, 2Н, CH_2); 3.65 (с, 2Н, CH_2-изохинолин); 5.93 (с, 1Н, $\text{C}(3)$), 6.35-6.37 (м, 1Н, аром); 6.75-6.78 (м, 1Н, аром); 6.85-6.89 (м, 1Н, аром); 7.04-7.07 (м, 1Н, аром); 7.09-7.13 (м, 3Н, аром); 7.27 (т, 2Н, аром, $J = 7.7$); 7.37-7.40 (м, 1Н, аром); 7.42-7.45 (м, 2Н, аром); 7.50-7.53 (м, 1Н, аром).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 150 МГц: 25.8, 28.7, 50.0, 55.4, 57.1, 59.0, 123.2, 124.2, 124.6, 125.5, 126.0, 126.3, 126.8, 128.3, 128.4, 128.5, 129.3, 131.1, 134.2, 134.8, 136.6, 137.3, 137.8, 170.6.</p>
13е	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.18 (т, 3Н, $\underline{\text{CH}_3}\text{-CH}_2$, $J = 7.1$); 1.54 (с, 6Н, $\text{C}(2)(\text{Me})_2$); 2.43 (т, 4Н, 4Н, 2CH_2пиперазин, $J = 4.9$); 3.35 (с, 2Н, CH_2); 3.39 (уш.с, 4Н, 2CH_2пиперазин); 4.04 (к, 2Н, $\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3$, $J = 7.1$); 5.85 (с, 1Н, $\text{C}(3)$); 6.34-6.36 (м, 1Н, аром); 6.76-6.80 (м, 1Н, аром); 6.88-6.92 (м, 1Н, аром); 7.28-7.32 (м, 2Н, аром); 7.38-7.43 (м, 3Н, аром); 7.48-7.50 (м, 1Н, аром).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 150 МГц: 14.5, 25.8, 43.3, 52.3, 57.1, 59.1, 60.7, 123.2, 124.1, 124.6, 126.0, 126.8, 127.8, 128.4, 129.3, 131.1, 136.9, 137.2, 137.8, 154.5, 170.6.</p>
14а	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.38 (с, 6Н, $\text{C}(2)(\text{CH}_3)_2$); 2.06 (с, 3Н, CH_3CO); 2.68 (с, 3Н, CH_3тиадиазол); 4.33 (с, 2Н, CH_2); 5.82 (с, 1Н, $\text{C}(3)$), 7.01-7.03 (м, 1Н, бенз); 7.14-7.17 (м, 1Н, бенз); 7.20-7.24 (м 1Н, бенз); 7.44-7.46 (м, 1Н, бенз)</p>

14б	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.39 (с, 6Н, $\text{C}(2)(\text{CH}_3)_2$); 2.06 (с, 3Н, COCH_3); 4.28 (с, 2Н, CH_2); 5.89 (с, 1Н, $\text{C}(3)$); 6.98-7.00 (м, 1Н, СН бенз); 7.10-7.16 (м, 2Н, бенз + пиридин); 7.18-7.22 (м, 1Н, бенз); 7.29-7.31 (м, 1Н, пиридин); 7.38-7.41 (м, 1Н, бенз); 7.64-7.67 (м, 1Н, пиридин); 8.47-8.49 (м, 1Н, пиридин).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 125 МГц: 25.8, 25.8, 31.8, 57.5, 115.2, 117.9, 123.5, 123.8, 124.3, 124.8, 128.0, 129.1, 134.8, 137.1, 139.4, 149.6, 159.9, 171.7.</p>
14в	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.42 (с, 6Н, $\text{C}(2)(\text{CH}_3)_2$); 2.06 (с, 3Н, COCH_3); 4.39 (с, 2Н, CH_2); 6.05 (с, 1Н, $\text{C}(3)$); 7.00-7.02 (м, 1Н, аром); 7.11-7.15 (м, 1Н, аром); 7.19-7.23 (м, 1Н, аром); 7.42-7.46 (м, 2Н, аром); 7.59-7.62 (м, 1Н, аром); 7.77-7.81 (м, 1Н, аром); 8.04-8.06 (м, 1Н, аром); 12.58 (уш.с, 1Н, ОН).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 150 МГц: 25.8, 26.0, 30.5, 57.4, 120.1, 123.1, 123.8, 124.3, 125.8, 126.1, 126.8, 127.8, 134.7, 137.0, 139.1, 148.3, 155.0, 161.2, 171.6.</p>
14г	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.47 (с, 6Н, $\text{C}(2)(\text{CH}_3)_2$); 2.67 (с, 3Н, CH_3-триадиазол); 4.40 (с, 2Н, CH_2); 5.94 (с, 1Н, $\text{C}(3)$); 6.36-6.38 (м, 1Н, аром); 6.80-6.84 (м, 1Н, аром); 6.93-6.96 (м, 1Н, аром); 7.27-7.31 (м, 2Н, аром); 7.36-7.44 (м, 4Н, аром).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 125 МГц: 15.3, 25.6, 35.4, 57.3, 123.4, 123.6, 124.4, 125.0, 126.7, 127.5, 128.4, 129.4, 131.3, 137.1, 138.0, 138.2, 163.5, 166.5, 170.7.</p>
14д	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.47 (с, 6Н, $\text{C}(2)(\text{CH}_3)_2$); 4.48 (с, 2Н, CH_2); 6.00 (с, 1Н, $\text{C}(3)$); 6.35-6.37 (м, 1Н, аром); 6.80-6.84 (м, 1Н, бенз); 6.91-6.94 (м, 1Н, бенз); 7.19-7.22 (м, 2Н, аром); 7.34-7.42 (м, 4Н, аром); 7.60-7.66 (м, 5Н, аром).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 125 МГц: 25.6, 34.2, 57.3, 123.4, 123.4, 124.2, 124.6, 125.0, 126.4, 127.6, 128.4, 129.4, 130.1, 130.7, 131.3, 133.1, 137.0, 138.1, 138.2, 153.2, 170.7.</p>
15а	<p>ЯМР ^1H, 500 МГц: 1.45 (с, 6Н, $\text{C}(2)(\text{CH}_3)_2$); 1.55 (с, 6Н, $\text{C}(2)(\text{CH}_3)_2$); 2.05 (д, 3Н, CH_3-бенз, $J = 1.29$); 2.09 (с, 3Н, CH_3CO); 4.80 (с, 2Н, CH_2); 5.75 (с, 1Н, $\text{C}(3)$); 5.95 (с, 1Н, $\text{C}(3)$); 6.29 (д, 1Н, аром, $J = 8.7$); 6.51 (к, 1Н, аром, $J_1 = 2.9$, $J_2 = 8.8$); 6.87 (д, 1Н, аром, $J = 2.85$); 7.00 (д, 1Н, аром, $J = 7.91$); 7.08-7.12 (м, 1Н, аром); 7.20 (д-т, 1Н, аром, $J_1 = 1.5$, $J_2 = 7.7$); 7.28-7.32 (м, 3Н, аром); 7.36-7.43 (м, 3Н, аром)</p>

156	ЯМР ^1H , 500 МГц: 1.45 (с, 6H, C(2)(CH ₃) ₂); 2.08 (с, 3H, CH ₃ CO); 3.38 (с, 3H, CH ₃ O); 4.25 (с, 2H, CH ₂); 6.99 (д, 1H, бенз, J = 7.9); 7.11 (т, 1H, бенз, J = 7.4); 7.17-7.21 (м, 1H, бенз); 7.29-7.32 (м, 1H, бенз).
------------	--

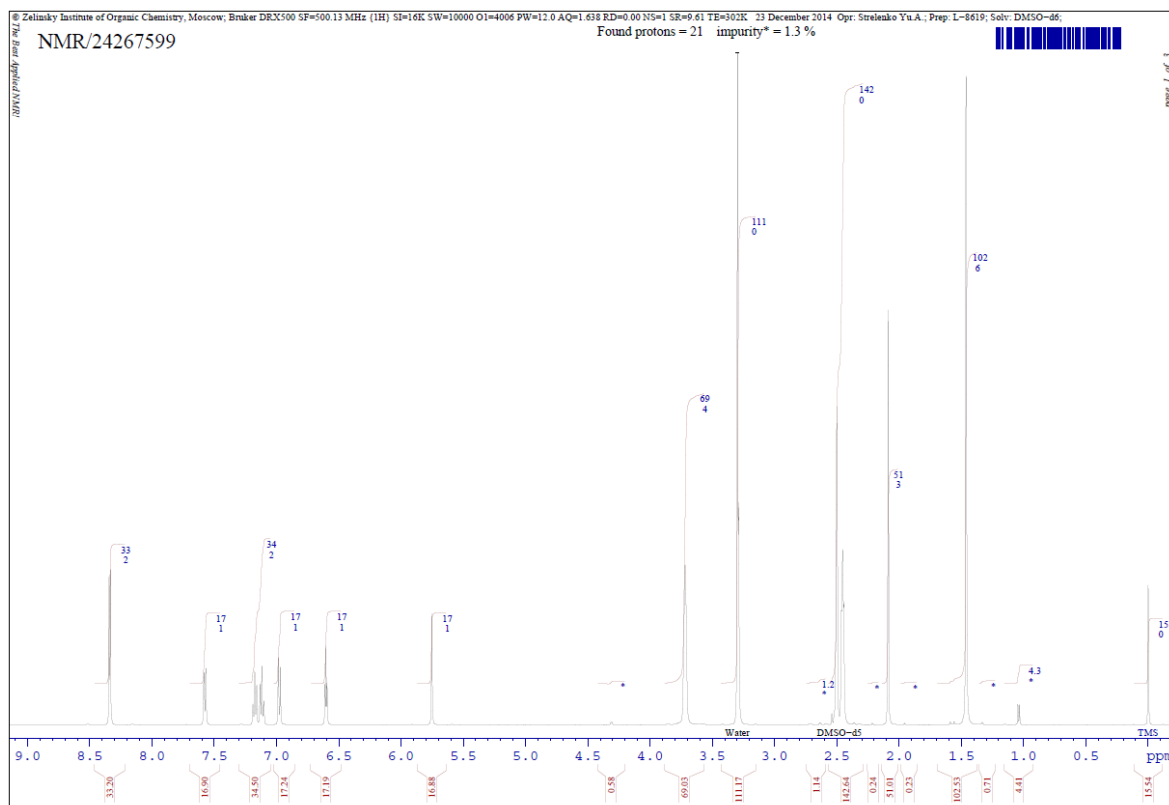


Рис. 12. Типичный спектр ЯМР ^1H 1-ацетил-2,2-диметил-4-(NR¹R²-метил)-1,2-дигидрохинолинов (соединение **136**).

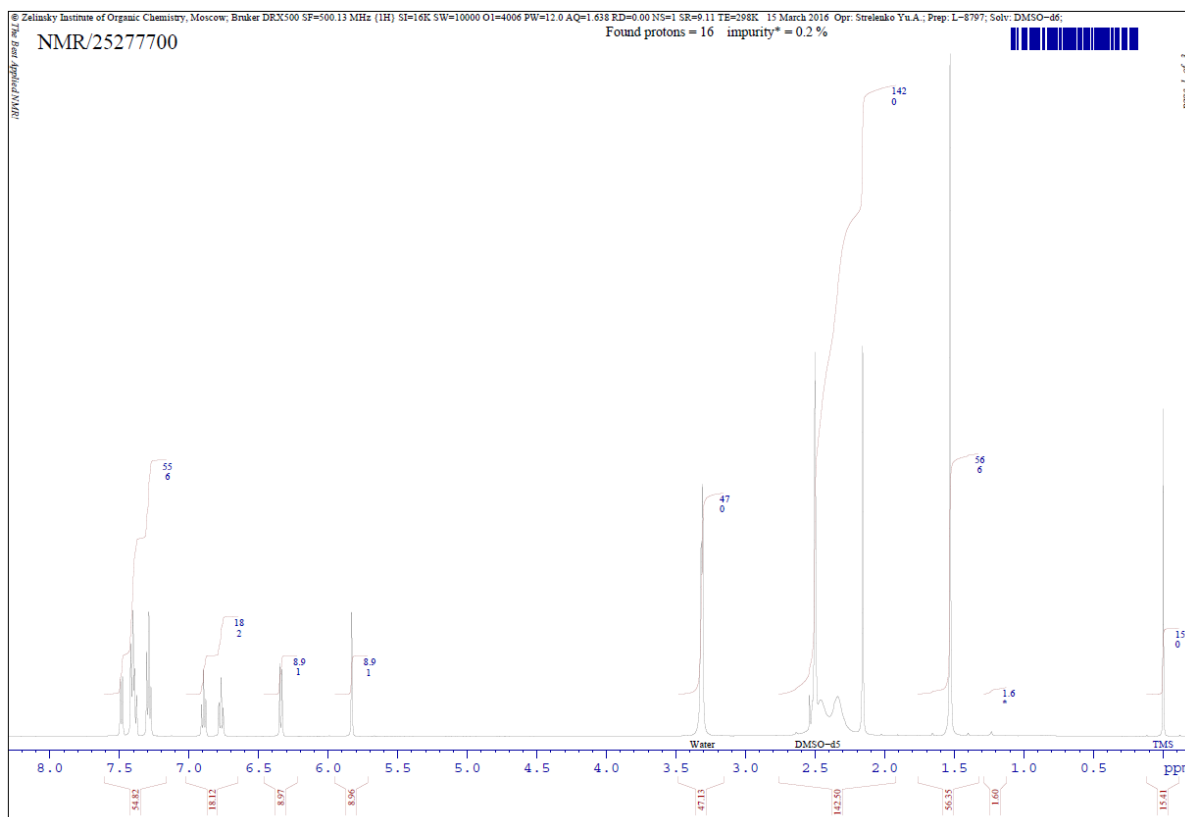


Рис. 13. Типичный спектр ЯМР ^1H 1-бензоил-2,2-диметил-4-(NR 1 R 2 -метил)-1,2-дигидрохинолинов (соединение 13в).

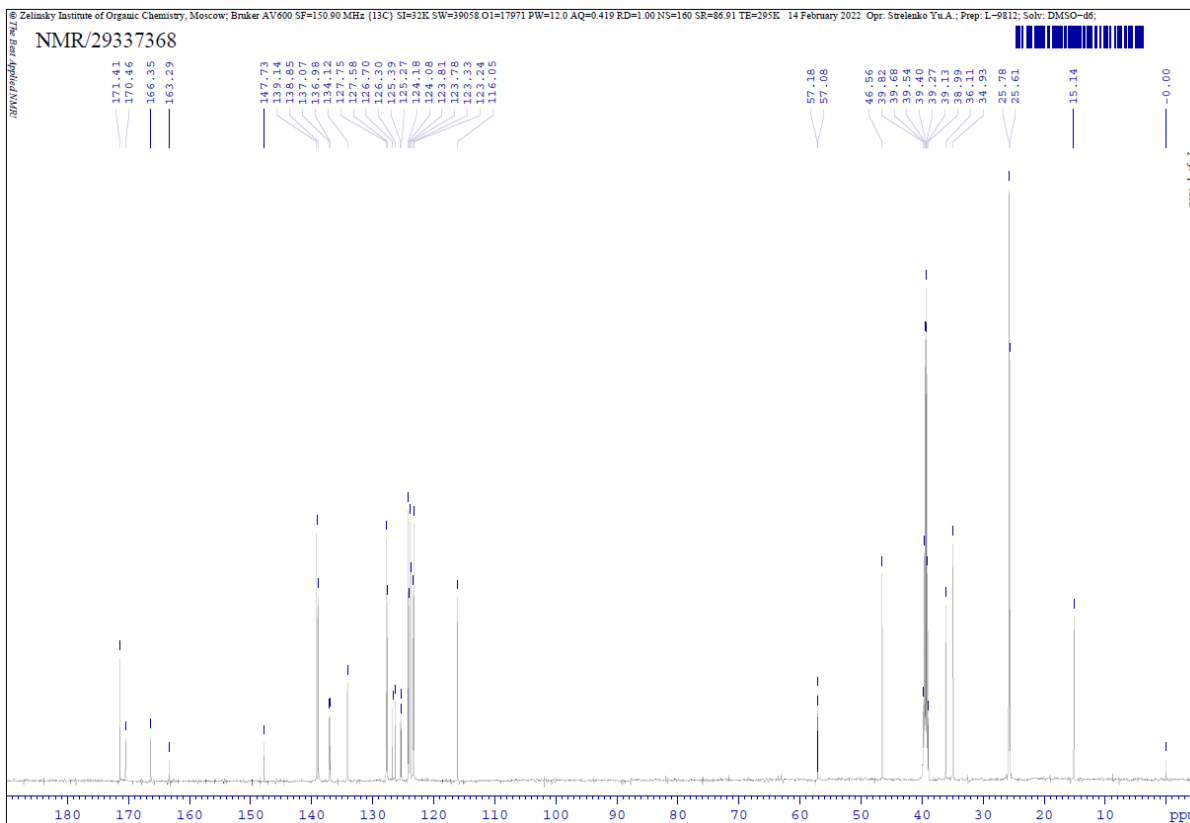


Рис. 14. Типичный спектр ЯМР ^{13}C 1-ацетил-2,2-диметил-4-(Het-S-метил)-1,2-дигидрохинолинов (соединение 14а).

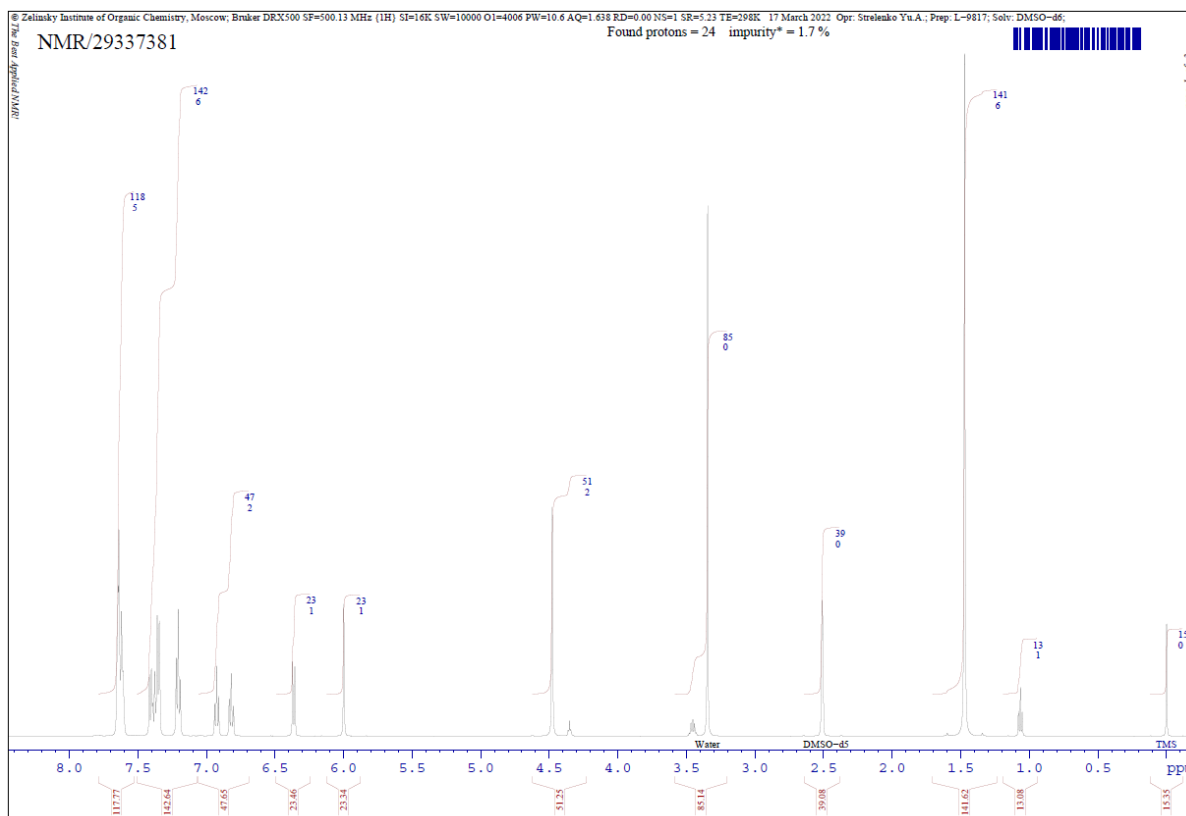


Рис. 15. Типичный спектр ЯМР ^1H 1-бензоил-2,2-диметил-4-(Het-S-метил)-1,2-дигидрохинолинов (соединение 14д).

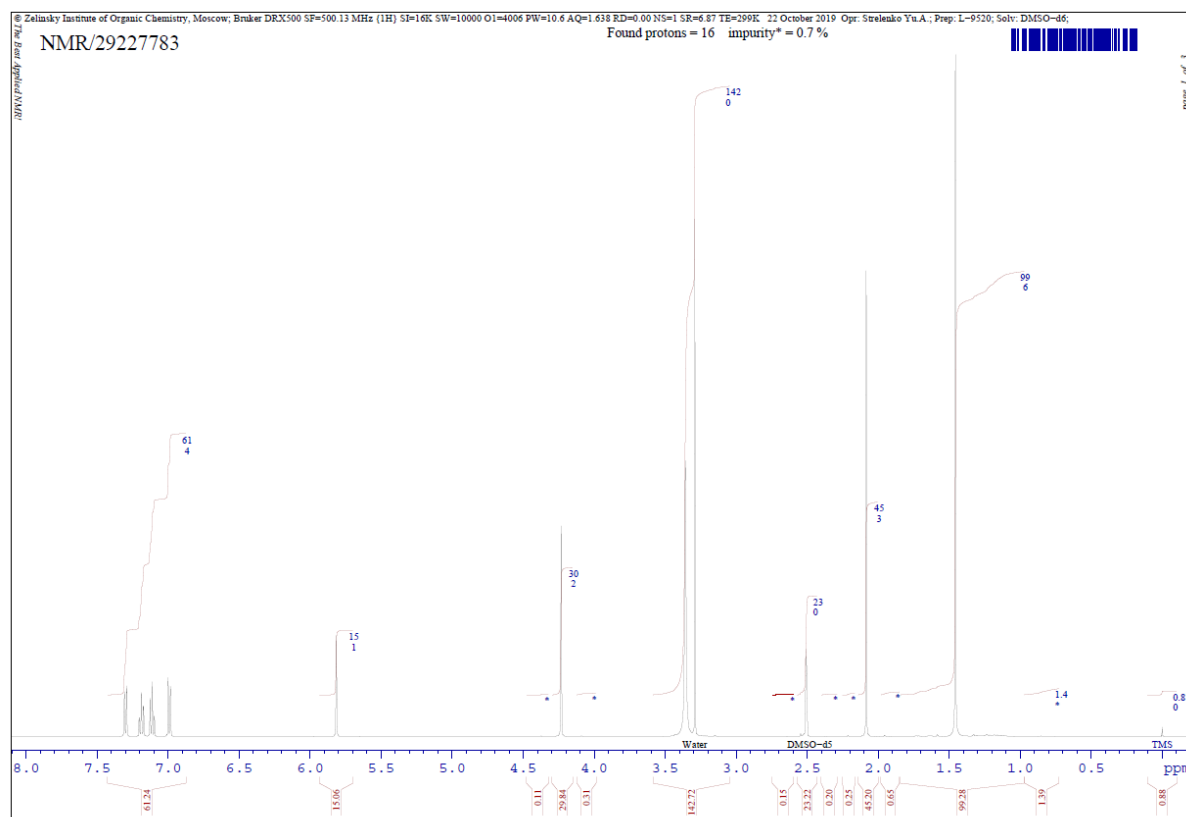


Рис. 16. Типичный спектр ЯМР ^1H 1-ацетил-2,2-диметил-4-(X-метил)-1,2-дигидрохинолинов (соединение 156).

Гидрохинолины **13в-е**, **14г,д** и **15а,б** представляют собой кристаллические соединения от светло-серого до желтого цвета. Их характеристики и спектральные данные приведены в таблицах 13, 14. В спектрах ЯМР ^1H соединений **13в-е**, **14г,д** и **15а,б** наблюдаются сигналы протонов метиленовой группы при 4-м положении хинолинового цикла в виде синглетов в диапазонах 3.33-3.84, 4.40-4.48 и 4.25-4.80 м.д. соответственно.

Таким образом, нами были изучены реакции моно- и дибромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов **6а,б** N-бромсукцинимидом в радикальных и электрофильных условиях. Был продемонстрирован эффективный синтез замещенных по четвертому положению N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов в ходе алкилирования N-, S- и O-нуклеофильных реагентов полученными монобромпроизводными N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов **7** и **10** [104-106].

2.3 Применение ацетилхинолинов в синтезе различно замещенных пиримидинов, пиримидинонов и триазолопиримидинонов, линейно связанных с тетрагидрохинолином

Широкий спектр биологической активности производных 2,2,4-триметилгидрохинолинов привлекает химиков-синтетиков. Среди этих соединений найдены антагонисты дофаминовых рецепторов [107], вещества с антитрипаносомным действием [108], антагонисты рецепторов фоликулостимулирующего гормона [109] и структуры с инотропной активностью [110]. Кроме того, среди соединений, ингибирующих серинтреониновые и тирозиновые киназы [111-113] найдены структуры, в которых пиримидиновые системы линейно связаны с арильными фрагментами. Исходя из этого, поиск методов линейной функционализации 2,2,4-триметилгидрохинолинов по бензольному ядру является актуальной задачей.

2.3.1 Синтез гетероциклических ансамблей с пиримидиновым и триазолопиримидиновыми циклами на основе 7-ацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина

Один из известных методов синтеза 4-арилпиримидинов заключается в циклизации карброксимидамов и гаунидинов с 1-арил-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-онами [114-117]. Для построения (пиримидин-4-ил)тетрагидрохинолинов этим методом требуется введение ацетильной группы в бензольное ядро гидрохинолина. Классический метод ацилирования ароматических соединений – реакция Фриделя–Крафтса. Данный метод применим для некоторых производных хинолина [118–125], при этом реакция идёт как в присутствии кислот Льюиса, так и без них.

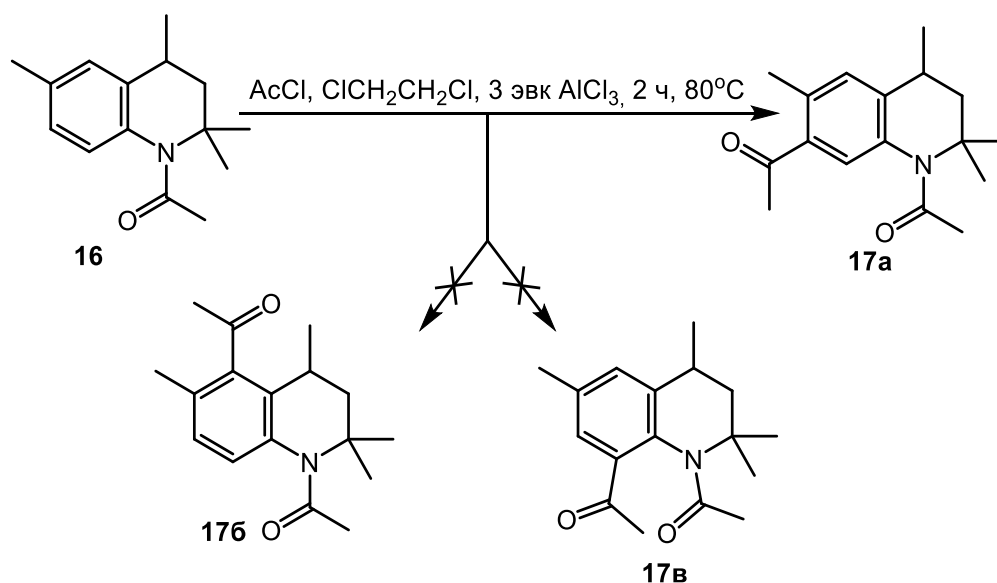
Нами в результате многочисленных экспериментов установлено, что ацетилирование 2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина ацетилхлоридом по реакции Фриделя-Крафтса приводит к образованию трудноразделимой смеси, по результатам ВЭЖХ-МС анализа предположительно состоящей из ди- и моноацетилпроизводных. Если в данную реакцию вводить 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин, то происходит осмоление реакционной массы, возможно, связанной с полимеризацией по кратной связи в присутствии катализатора – кислоты Льюиса [29,126].

Можно предположить, что использование предварительно ацетилированного по первому положению 1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметилхинолина, имеющего в своей структуре электронодонорный заместитель в седьмом положении, повысит селективность ацетилирования в условиях реакции Фриделя-Крафтса.

Нами обнаружено, что взаимодействие избытка ацетилхлорида с 1-ацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолином **16** в присутствии хлористого алюминия в сероуглероде приводит к образованию единственного продукта ацетилирования. Однако, даже в присутствии более чем шестикратного избытка хлорида алюминия при длительном кипячении

не происходит полной конверсии тетрагидрохинолина **16**. Найдено, что проведение процесса в 1,2-дихлорэтане приводит к завершению процесса после двухчасового нагревания реакционной массы при 80°C (схема 10). Исходя из строения тетрагидрохинолина **16**, можно было ожидать образования трех продуктов **17а-в**.

Схема 10:

Таблица 15. Характеристики соединения **17а**.

Соед.	Брутто-формула	$[M+H]^+$ найдено, m/z	$[M+H]^+$ вычислено, m/z	Выход, %	$T_{пл.}, ^\circ C$
17а	$C_{17}H_{23}NO_2$	274.1806	274.1803	78	114-116

Таблица 16. Спектральные данные соединения **17а**.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
17а	ЯМР 1H 500 МГц: 1.11 (т, 1H, C(3), J 13.6 Гц), 1.28 (д, 3H, 4-CH ₃ , J 6.7 Гц), 1.43 (с, 3H, 2-CH ₃), 1.63 (с, 3H, 2-CH ₃), 1.86 (д.д., 1H, C(3), J ₁ = 12.9, J ₂ = 2.7 Гц), 2.03 (с, 3H, 6-CH ₃), 2.42 (с, 3H, 7-COCH ₃), 2.54 (с, 3H, NCOCH ₃), 2.73–2.78 (м, 1H, C(4)), 7.09 (с, 1H, аром.), 7.50 (с, 1H, аром.). ЯМР ^{13}C , 125 МГц: 16.6 (CH ₃), 20.7 (CH ₃), 25.3 (2-CH ₃), 25.6 (2-

CH₃), 27.6 (CH₃), 28.6 (CH₃), 29.84 (C₄), 51.3 (C₃), 58.25 (C₂), 126.0 (СНаром.), 126.3 (СНаром.), 133.6 (Саром.), 135.1 (Саром.), 136.7 (Саром.), 143.6 (Саром.), 170.6 (CON), 200.9 (CO).

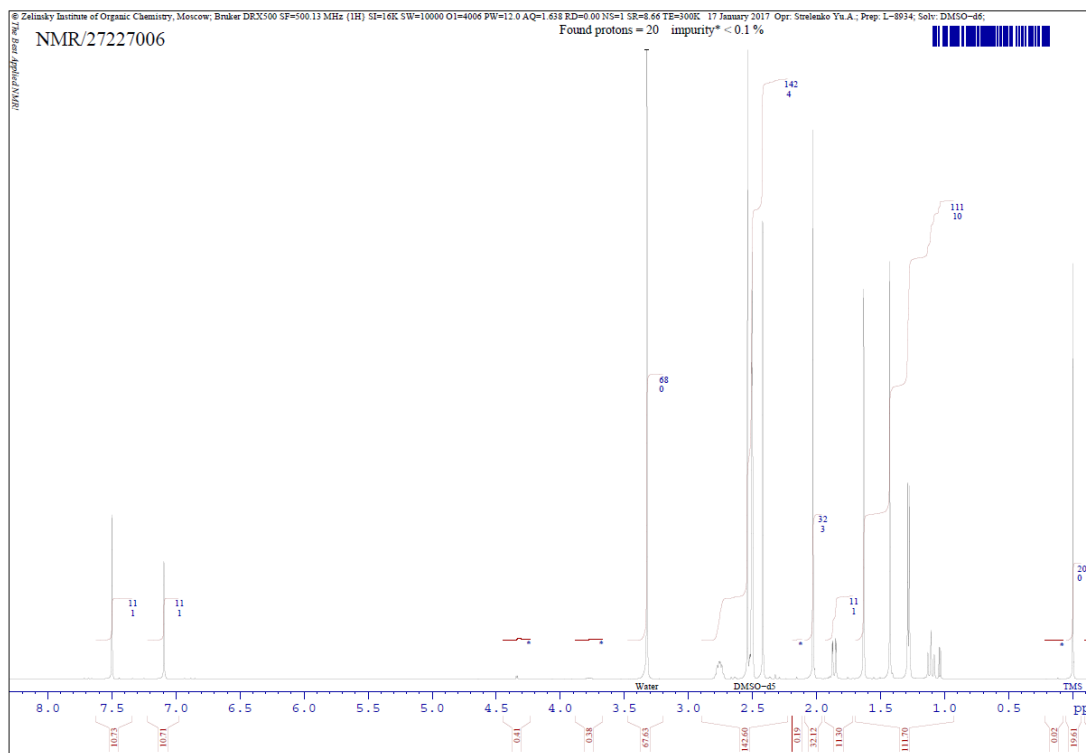


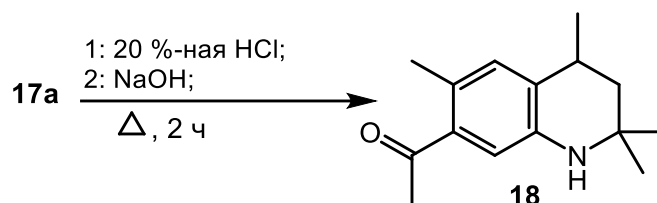
Рис. 17. Спектр ЯМР ^1H 1,7-диацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (соединение **17a**).

В спектре ЯМР ^1H полученного соединения (таблица 16) наблюдаются сигналы протонов новой ацетильной группы в виде синглета при 2.42 м.д., сигнал протонов N-ацетильной группы при 2.54 м.д. и два синглета ароматических протонов в области 7.09 и 7.50 м.д, что однозначно свидетельствует в пользу образования 1,7-диацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **17a**, в спектре ЯМР ^{13}C которого присутствует характерный сигнал атома углерода карбонильной группы при 200.9 м.д., а сигнал группы N–C=O наблюдается при 170.6 м.д.

Гидролиз ацетамидных групп обычно проводят при основном или кислотном катализе. Нами было обнаружено, что для снятия N-ацетильной защитной группы соединения **17a** лучше всего подходит кипячение последнего в двадцати процентной соляной кислоте, продукт – 7-ацетил-

1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолин **18** был выделен с выходом 88 % (схема 11).

Схема 11:

Таблица 17. Характеристики соединения **18**.

Соед.	Брутто-формула	$[M+H]^+$ найдено, m/z	$[M+H]^+$ вычислено, m/z	Выход, %	$T_{пл.}, ^\circ C$
18	$C_{15}H_{21}NO$	232.1691	232.1697	88	94-96

Таблица 18. Спектральные данные соединения **18**.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
18	<p>ЯМР 1H, 500 МГц: 1.08 (с, 3H, 2-CH₃), 1.17 (с, 3H, 2-CH₃), 1.22–1.28 (м, C(4), H₃, 4-CH₃), 1.71 (к.д, 1H, C(3), $J_1 = 5.7, J_2 = 1.7$ Гц), 2.28 (с, 3H, 6-CH₃), 2.42 (с, 3H, 7-COCH₃), 2.78–2.84 (м, 1H, C(4)), 5.52 (с, 1H, NH), 5.92 (с, 1H, аром.), 6.94 (с, 1H, аром.).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 125 МГц: 20.2 (CH₃), 20.6 (CH₃), 27.3 [(2-CH₃)₂], 29.2 (CH₃), 30.8 (C4), 43.9 (C3), 48.4 (C2), 115.3 (CHаром.), 123.4 (Саром.), 127.9 (Саром.), 129.9 (CHаром.), 135.4 (Саром.), 142.4 (Саром.), 200.9 (CO).</p>

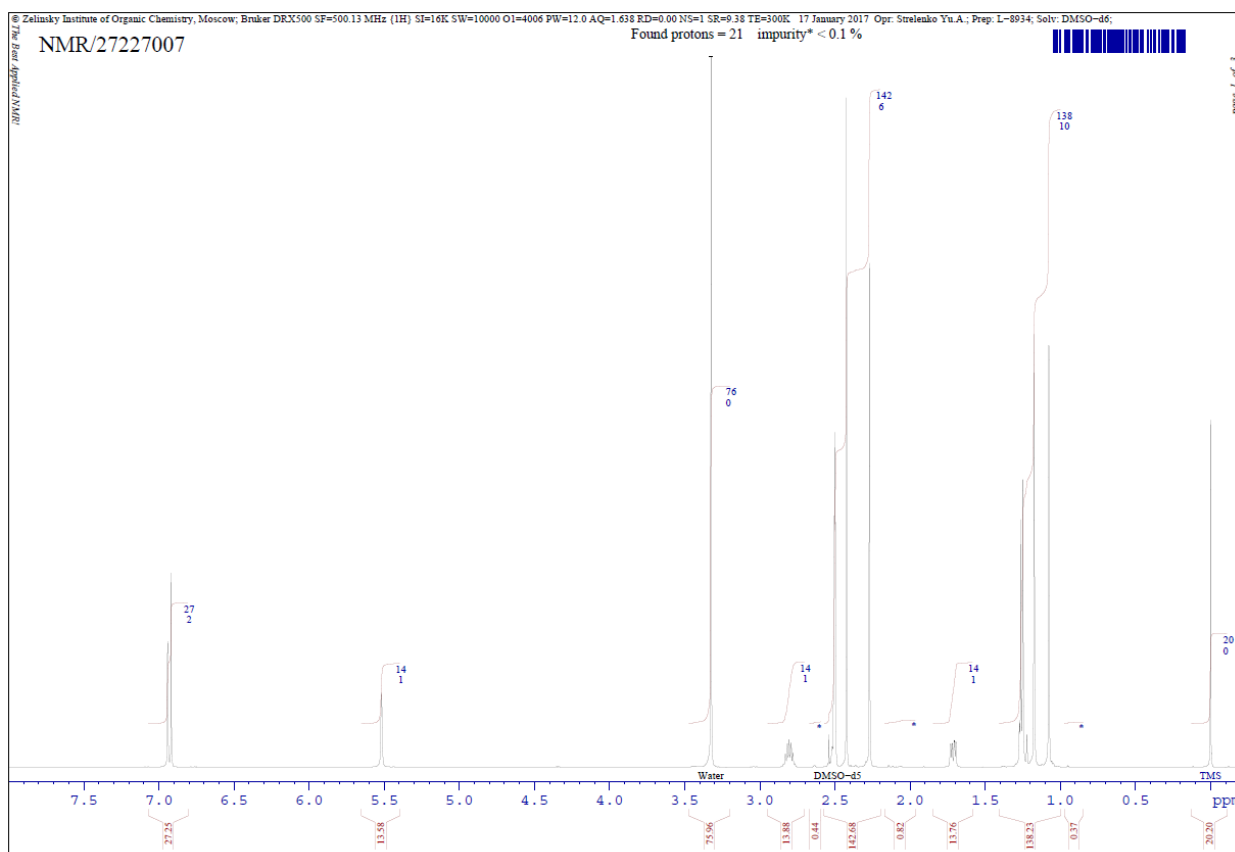


Рис. 18. Спектр ЯМР ^1H 7-ацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (соединение **18**).

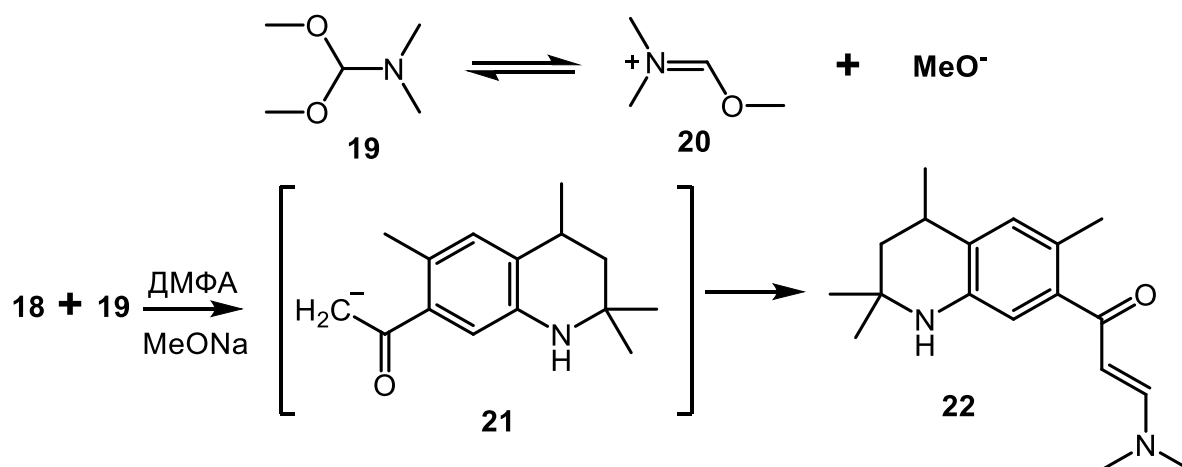
В спектре ЯМР ^1H 7-ацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **18** (таблица 18), в отличие от спектра диацетилхинолина **17a**, найдены только сигналы протонов одной ацетильной группы при 2.42 м.д. Также наблюдается синглет при 5.52 м.д., что соответствует сигналу вторичной аминогруппы. В спектре ЯМР ^{13}C данного соединения отсутствует сигнал карбонильного углеродного атома N-ацетильной группы.

В целях дальнейшей функционализации 7-ацетилтетрагидрохинолина **18**, была изучена реакционная способность ацетильной метильной группы в реакции конденсации с диметилацеталем диметилформаида. Найдено, что даже при длительном кипячении эквимольной смеси реагентов в ДМФА не происходит полной конверсии исходного хинолина **18**.

Известно, что механизм взаимодействия диметилацетала диметилформаида **19** с СН-кислотами [127] заключается в его ионизации на метоксид-анион, который депротонирует метильную группу, и иммониевый

катион **20**, атакующий образовавшийся при этом карбанион **21** (схема 12). Как оказалось, добавление в реакционную массу каталитических количеств метилата натрия [128], позволило сократить время реакции до 5 ч, при этом целевой 3-(диметиламино)-1-(2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)проп-2-ен-1-он **22** был выделен с выходом 66 % (схема 12).

Схема 12:

Таблица 19. Характеристики соединения **22**.

Соед.	Брутто-формула	$[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено, m/z	$[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено, m/z	Выход, %	$T_{\text{пл.}}$, °C
22	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$	287.2117	287.2119	66	137-139

Таблица 20. Спектральные данные соединения **22**.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
22	ЯМР ^1H , 500 МГц: 1.07 (с, 3H, 2- CH_3), 1.15 (с, 3H, 2- CH_3), 1.21–1.27 (м, 4H, C(3), 4- CH_3), 1.66–1.71 (м, 1H, C(3)), 2.11 (с, 3H, 6- CH_3), 2.75–2.84 (м, 4H, NCH_3 , C(4)), 3.04 (уш.с., 3H, NCH_3), 5.19 д (д, 1Hвинил., J = 12.7 Гц), 5.30 (с, 1H, NH), 6.42 (с, 1Hаром.), 6.85 (с,

	<p>1Наром.), 7.35 (с, 1Нвинил, J = 12.7 Гц).</p> <p>ЯМР ¹³С 125 МГц: 18.8 (СН3), 20.3 (СН3), 27.0 (2-СН3), 27.0 (2-СН3), 30.7 (С4), 36.8 (СН3NСН3), 44.2 (С3), 48.2 (С2), 96.1 (СНвинил.), 112.5 (СНаром.), 120.7 (Саром.), 124.4 (Саром.), 128.4 (СНаром.), 140.4 (Саром.), 141.8 (Саром.), 153.7 (NСНвинил.), 192.1 (СО).</p>
--	--

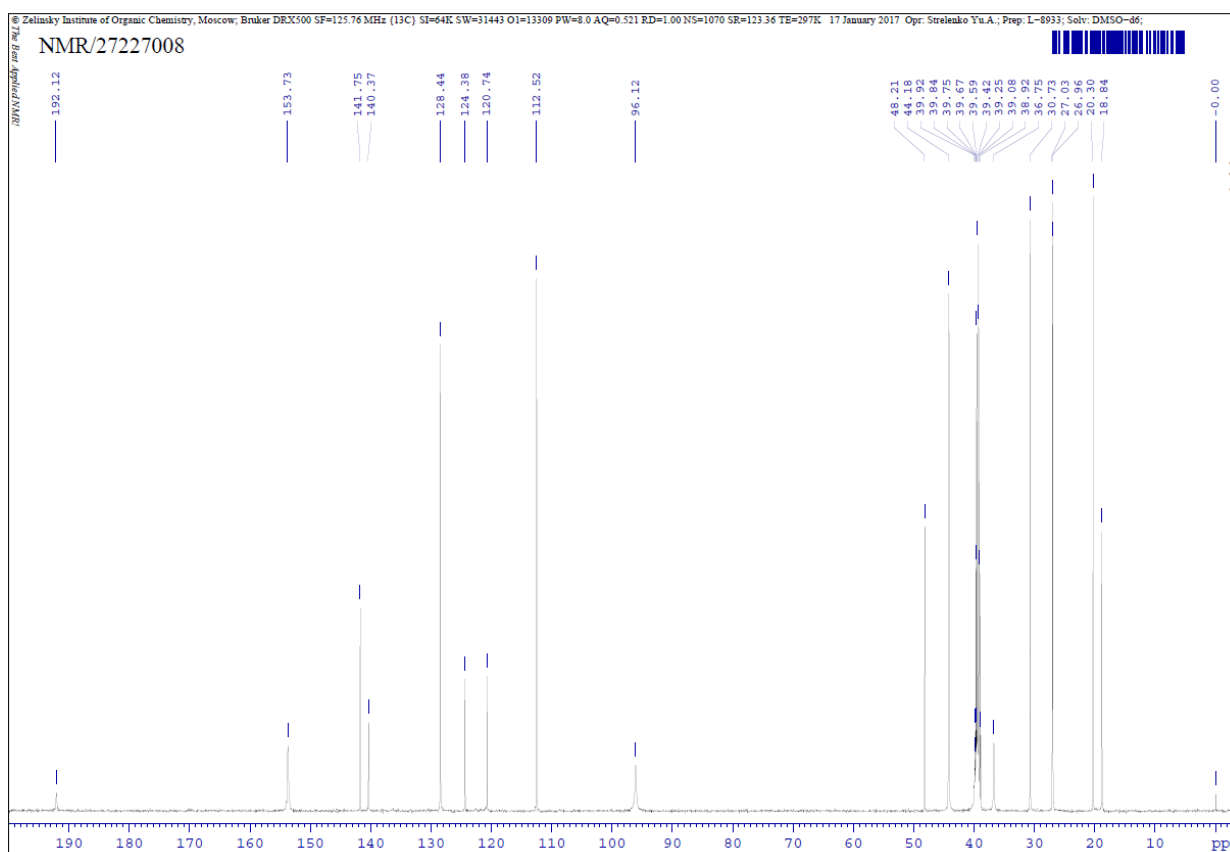


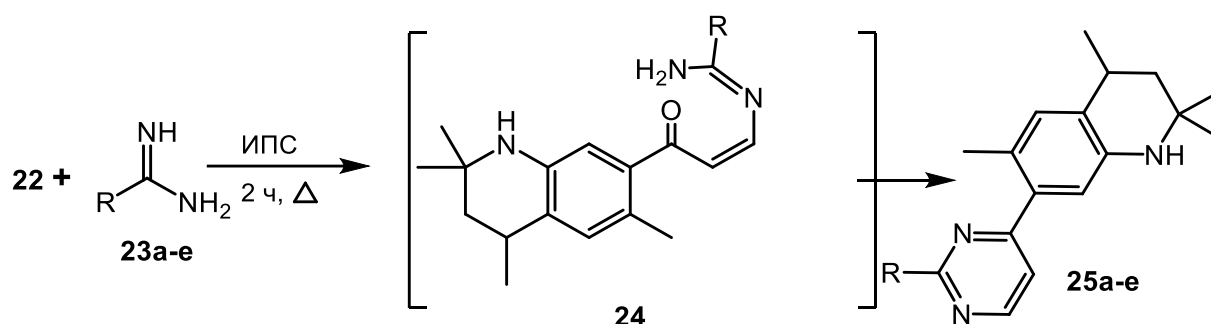
Рис. 19. Спектр ЯМР ¹³С (2Е)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил)проп-2-ен-1-он (соединение **22**).

В спектре ЯМР ¹Н (таблица 20) производного **22** присутствуют характерные сигналы двух протонов при двойной связи в виде дублетов при ~5.19 и ~7.35 м.д., J 12.7 Гц, свидетельствующие в пользу их транс-конфигурации. Сигналы протонов диметиламиногруппы наблюдаются в виде уширенных синглетов в диапазоне 2.80–3.04 м.д., что позволяет приписать соединению **22** строение (2Е)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил)проп-2-ен-1-она. В спектре ЯМР ¹³С соединения **22** сигнал углеродного ядра карбонильной группы находится при 192.1 м.д.

Синтезированные соединения **17а**, **18**, **22** представляют собой бесцветные кристаллические вещества с четкими температурами плавления, их характеристики представлены в таблицах 15, 17, 19.

Для построения 7-(пиримидин-4-ил)тетрагидрохинолиновой системы мы вводили в реакцию енамины **22** с гуанидинами **23а,д,е** и имидамидами **23б,в**. Установлено, что в результате двухчасового кипячения эквимольной смеси реагентов в изопропиловом спирте образуются 2,2,4,6-тетраметил-7-(2-R-пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **25а-е** с выходами 55-80% (схема 13).

Схема 13:



R = NH₂ (**а**), пирролидин-1-ил (**б**), морфолин-4-ил (**в**), 4-этилпиперазин-1-ил (**г**), 4-FC₆H₄NH (**д**), 4-EtOC₆H₄NH (**е**).

Таблица 21. Характеристики соединений **25а-е**.

Соед.	Брутто-формула	[M+H] ⁺ найдено, m/z	[M+H] ⁺ вычислено, m/z	Выход, %	T _{пл.} , °C
25а	C ₁₇ H ₂₂ N ₄	283.1912	283.1918	69	129-131
25б	C ₂₁ H ₂₈ N ₄	337.2383	337.2388	56	123-125
25в	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O	353.2333	353.2337	72	152-154
25г	C ₂₃ H ₃₃ N ₅	380.2808	380.2810	73	127-129
25д	C ₂₃ H ₂₄ FN ₄	377.2128	377.2136	80	140-142

25e	$C_{25}H_{30}N_4O$	403.2492	403.2494	77	140-142
------------	--------------------	----------	----------	----	---------

Таблица 22. Спектральные данные соединений **25а-е**.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
25а	<p>Спектр ЯМР 1H, 500 МГц: 1.08 (с, 3H, 2-CH₃), 1.16 (с, 3H, 2-CH₃), 1.23–1.29 (м, 4H, C(3), 4-CH₃), 1.68–1.73 (м, 1H, C(3)), 2.18 (с, 3H, 6-CH₃), 2.79–2.84 (м, 1H, C(4)), 5.39 (с, 1H, NH), 6.50–6.52 (м, 3H, NH₂, Наром), 6.57 (д, 1Hпирим., J = 5.0), 6.94 (с, 1Наром.), 8.21 (д, 1Hпирим., J = 5.0).</p> <p>ЯМР ^{13}C, 125 МГц: 19.2 (CH₃), 20.30 (CH₃), 27.0 (2-CH₃), 27.0 (2-CH₃), 30.7 (C4), 44.2 (C3), 48.2 (C2), 109.6 (CHпирим.), 114.2 (CHаром.), 121.1 (Саром.), 124.8 (Саром.), 128.7 (CHаром.), 136.5 (Саром.), 142.27 (Саром.), 157.6 (CHпирим.), 163.3 (Спирим.), 167.8 (Спирим.).</p>
25б	<p>ЯМР 1H, 500 МГц: 1.09 (с, 3H, 2-CH₃), 1.17 (с, 3H, 2-CH₃), 1.23–1.29 (м, 4H, C(3), 4-CH₃), 1.69–1.72 (м, 1H, C(3)), 1.91–1.94 (м, 4H, CH₂CH₂), 2.23 (с, 3H, 6-CH₃), 2.80–2.85 (м, 1H, C(4)), 3.47–3.52 (м, 4H, CH₂NCH₂), 5.41 (с, 1H, NH), 6.56 (с, 1Наром.), 6.60 (д, 1Hпирим., J = 5.0), 6.95 (1Наром.), 8.32 (д, 1Hпирим., J = 5.0).</p> <p>Спектр ЯМР ^{13}C 125 МГц: 19.8 (CH₃), 20.1 (CH₃), 25.1 (CH₂CH₂), 27.1 (2-CH₃), 27.2 (2-CH₃), 30.8 (C4), 44.3 (C3), 46.3 (CH₂NCH₂), 48.4 (C2), 108.5 (CHпирим.), 114.5 (CHаром.), 121.6 (Саром.), 125.0 (Саром.), 129.1 (CHаром.), 136.6 (Саром.), 142.4 (Саром.), 157.6 (CHпирим.), 159.9 (Спирим.), 167.6 (Спирим.).</p>
25в	<p>Спектр ЯМР 1H, 500 МГц: 1.09 (с, 3H, 2-CH₃), 1.17 (с, 3H, 2-CH₃), 1.23–1.29 (м, 4H, C(3), 4-CH₃), 1.69–1.74 (м, 1H, C(3)), 2.22 (с, 3H, 6-CH₃), 2.80–2.85 (м, 1H, C(4)), 3.65–3.68 (м, 4H, CH₂NCH₂), 3.70–3.73 (м, 4H, CH₂OCH₂), 5.43 (с, 1H, NH), 6.58 (с, 1Наром.), 6.71 (д, 1Hпирим., J = 5.0), 6.96 (с, 1Наром.), 8.38 (д, 1Hпирим., J = 5.0).</p> <p>Спектр ЯМР ^{13}C, 125 МГц: 20.1 (CH₃), 20.8 (CH₃), 27.4 (2-CH₃), 27.5 (2-CH₃), 31.2 (C4), 44.3 (CH₂NCH₂), 44.6 (C3), 48.7 (C2), 66.4 (CH₂OCH₂), 110.2 (CHпирим.), 114.8 (CHаром.), 121.9 (Саром.), 125.7 (Саром.), 129.6 (CHаром.), 136.6 (Саром.), 142.9 (Саром.), 158.1 (CHпирим.), 161.5 (Спирим.), 167.9 (Спирим.).</p>
25г	<p>ЯМР 1H, 500 МГц: 1.03 (т, 3H, CH₃CH₂, J = 7.2), 1.09 (с, 3H, 2-CH₃),</p>

	<p>1.17 (с, 3Н, 2-СН₃), 1.23–1.29 (м, 4Н, С(3), 4-СН₃), 1.69–1.74 (м, 1Н, С(3)), 2.21 (с, 3Н, 6-СН₃), 2.35 (к, 2Н, СН₃СН₂, J = 7.2), 2.41 (т, 4Н, СН₂НСН₂, J = 4.9), 2.80–2.85 (м, 1Н, С(4)), 3.74 (т, 4Н, СН₂НСН₂, J = 4.8), 5.44 (с, 1Н, NH), 6.56 (с, 1Наром.), 6.66 (д, 1Нпирим., J = 5.0), 6.96 (с, 1Наром.), 8.35 (д, 1Нпирим., J = 5.0).</p> <p>ЯМР ¹³С, 125 МГц: 12.0 (СН₃СН₂), 19.7 (СН₃), 20.4 (СН₃), 27.1 (2-СН₃), 27.2 (2-СН₃), 30.9 (С₄), 43.5 (СН₃СН₂), 44.3 (С₃), 48.4 (С₂), 51.8 (СН₂НСН₂), 52.3 (СН₂НСН₂), 109.4 (СНпирим.), 114.5 (СНаром.), 121.5 (Саром.), 125.2 (Саром.), 129.2 (СНаром.), 136.4 (с, Саром.), 142.5 (Саром.), 157.7 (СНпирим.), 161.1 (Спирим.), 167.6 (Спирим.).</p>
25д	<p>ЯМР ¹Н, 500 МГц: 1.09 (с, 3Н, 2-СН₃), 1.18 (с, 3Н, 2-СН₃), 1.25–1.30 (м, 4Н, С(3), 4-СН₃), 1.70–1.74 (м, 1Н, С(3)), 2.23 (с, 3Н, 6-СН₃), 2.81–2.86 (м, 1Н, С(4)), 5.46 с (с, 1Н, NH), 6.56 (с, 1Наром.), 6.85 (д, 1Нпирим., J = 5.0), 6.99 (с, 1Наром.), 7.09– 7.14 (м, 2Наром.), 7.77– 7.81 (м, 2Наром.), 8.46 (д, 1Нпирим., J = 5.0), 9.62 (с, 1Н, NH).</p> <p>ЯМР ¹³С, 125 МГц: 19.4 (СН₃), 20.4 (СН₃), 27.1 (2-СН₃), 27.3 (2-СН₃), 30.9 (С₄), 44.2 (С₃), 48.4 (С₂), 111.9 (СНпирим.), 114.4 (СНаром.), 114.9 и 115.1 (СНФаром.), 120.3 и 120.4 (СНФаром.), 121.3 (СФаром.), 125.4 (Саром.), 129.1 (СНаром.), 136.3 (Саром.), 137.1 (Саром.), 142.6 (Саром.), 156.1 и 158.0 (CF), 157.8 (СНпирим.), 159.7 (Спирим.), 168.0 (Спирим.).</p>
25е	<p>ЯМР ¹Н, 500 МГц: 1.09 (с, 3Н, 2-СН₃), 1.18 (с, 3Н, 2-СН₃), 1.23–1.32 (м, 7Н, С(3), 4-СН₃, СН₃СН₂О), 1.70–1.74 (м, 1Н, С(3)), 2.22 (с, 3Н, 6-СН₃), 2.80–2.86 (м, 1Н, С(4)), 3.96 (к, 2Н, СН₂СН₂О, J = 7.0), 5.44 с (с, 1Н, NH), 6.56 (с, 1Наром.), 6.78 (д, 1Нпирим., J = 5.0), 6.83–6.86 (м, 2Наром.), 6.98 (с, 1Наром.), 7.63–7.66 (м, 2Наром.), 8.41 (д, 1Нпирим., J = 5.0), 9.36 (с, 1Н, NH).</p> <p>ЯМР ¹³С, 125 МГц: 14.8 (СН₃СН₂О), 19.5 (СН₃), 20.4 (СН₃), 27.1 (2-СН₃), 27.3 (2-СН₃), 30.9 (С₄), 44.3 (С₃), 48.4 (С₂), 63.1 (СН₃СН₂О), 111.3 (СНпирим.), 114.3 (2СНаром.), 114.4 (СНаром.), 120.6 (2СНаром.), 121.3 (Саром.), 125.2 (Саром.), 129.0 (СНаром.), 133.8 (Саром.), 136.5 (Саром.), 142.5 (Саром.), 153.4 (Саром.), 157.8 (СНпирим.), 160.0 (Спирим.), 167.9 (Спирим.).</p>

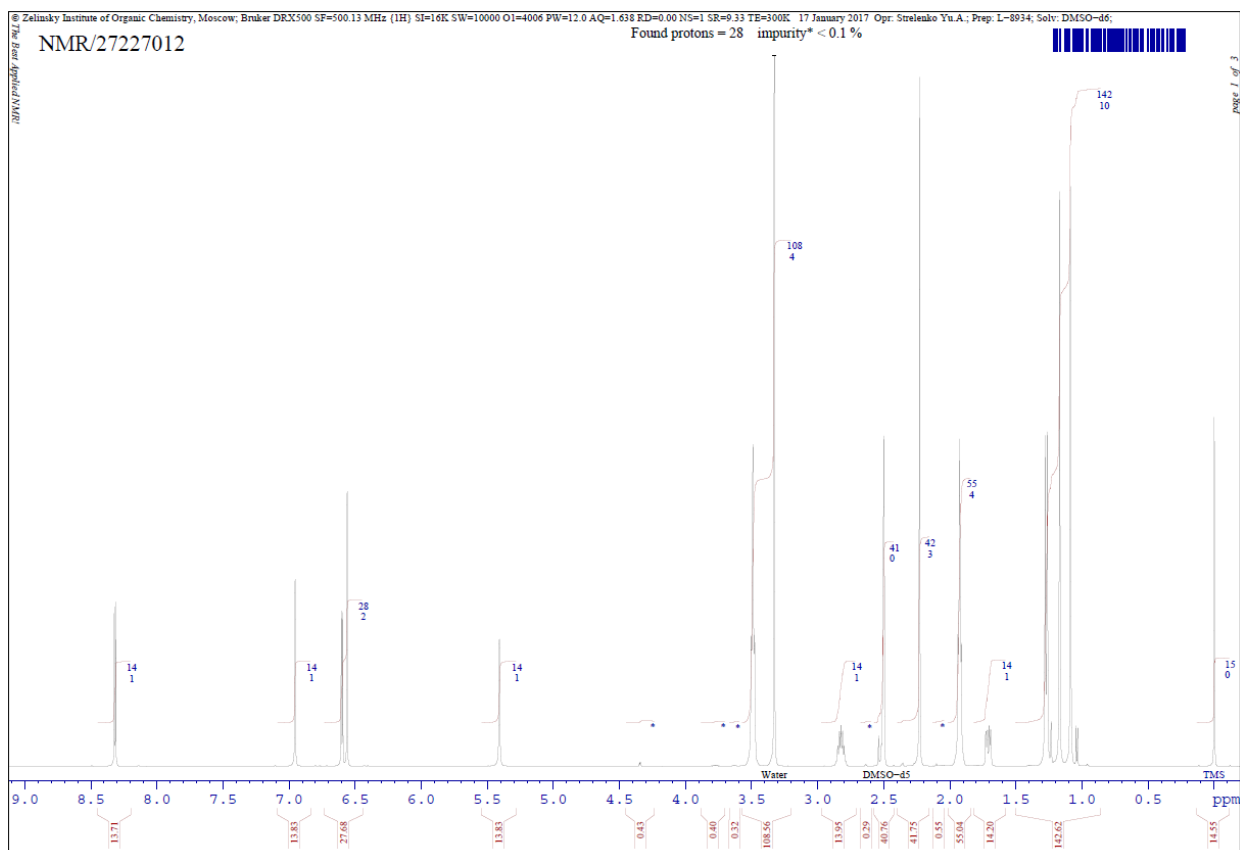
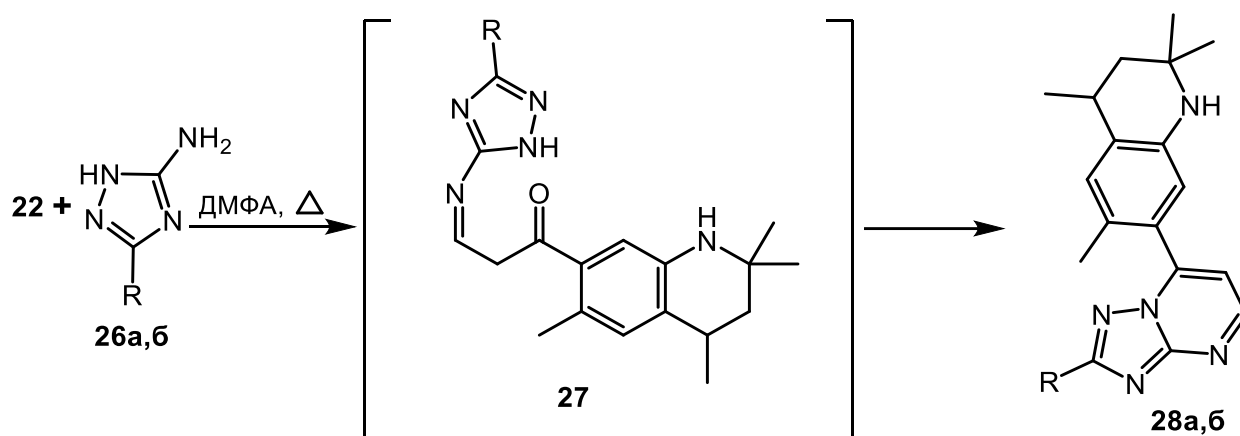


Рис. 20. Типичный спектр ЯМР ^1H 2,2,4,6-тетраметил-7-(2-R-пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов (соединение **25b**).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **25a-e** (таблица 22), в отличие от ЯМР ^1H спектра исходного енамина **22**, отсутствуют сигналы протонов диметиламиноэтенильной группы, а появляются дублеты протонов пиримидинового цикла ($\sim 6.57\text{--}6.85$ и $\sim 8.21\text{--}8.46$ м.д., $J = 5.0$ Гц). Можно предположить, что взаимодействие начинается с замещения диметиламиногруппы амидиновым фрагментом с образованием интермедиата **24**, дальнейшая внутримолекулярная циклизация последнего приводит к линейно связанному пиримидиновому фрагменту (схема 13).

Известно, что реакция 1-арил-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-онов с различными азоламинами приводит к арилзамещенным азолопиримидинам [129, 130]. Установлено, что при кипячении смеси реагентов, содержащей енамин **22** и различные триазол-5-амины **26a,b**, в ДМФА образуются новые 7-(2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-a]-пиримидин-7-ил)-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **28a,b** с выходами более 80% (схема 14).

Схема 14:



R= H (a), Ph (б)

Характеристики пиримидин-4-илтетрагидрохинолинов **25a-e** и триазоло[1,5-а]пиримидин-7-илхинолинов **28a,b** представлены в таблицах 21, 23.

Таблица 23. Характеристики соединений **28a,b**.

Соед.	Брутто-формула	[M+H] ⁺ найдено, m/z	[M+H] ⁺ вычислено, m/z	Выход, %	T _{пл.} , °C
28a	C ₁₈ H ₂₁ N ₅	308.1865	308.1871	81	221-223
28б	C ₂₄ H ₂₄ N ₅	384.2178	384.2184	84	234-240

Таблица 24. Спектральные данные соединений **28a,b**.

Соед.	Химический сдвиг δ, м.д.; J, Гц (ДМСО-d ₆)
28a	<p>ЯМР ¹H, 500 МГц: 1.12 (с, 3H, 2-CH₃), 1.19 (с, 3H, 2-CH₃), 1.27–1.33 (м, 4H, C(3), 4-CH₃), 1.73–1.78 (м, 1H, C(3)), 1.92 (с, 3H, 6-CH₃), 2.86–2.91 (м, 1H, C(4)), 5.62 (с, 1H, NH), 6.54 (с, 1Наром.), 7.10 (с, 1Наром.), 7.31 (д, 1Нпирим., J = 4.5), 8.64 (с, 1Нтриазол.), 8.91 (д, 1Нпирим., J = 4.5).</p> <p>ЯМР ¹³C, 125 МГц: 18.5 (CH₃), 20.2 (CH₃), 27.2 (2-CH₃), 27.5 (2-CH₃), 30.83 (C4), 44.0 (C3), 48.5 (C2), 111.3 (CHпирим.), 114.3 (CHаром.), 122.2 (Саром.), 126.8 (Саром.), 128.1 (Саром.), 128.6</p>

	(СНаром.), 142.5 (Саром.), 149.4 (Спирим.), 154.9 (СНпирим.), 155.3 (Сузл.), 155.6 (СНтриазол.).
286	Спектр ЯМР ^1H , 500 МГц: 1.14 (с, 3Н, 2-СН ₃), 1.20 (с, 3Н, 2-СН ₃), 1.30–1.36 (м, 4Н, С(3), 4-СН ₃), 1.74–1.79 (м, 1Н, С(3)), 2.00 (с, 3Н, 6-СН ₃), 2.88–2.93 (м, 1Н, С(4)), 5.67 (с, 1Н, NH), 6.60 (с, 1Наром.), 7.13 (с, 1Наром.), 7.29 (д, 1Нпирим., J = 4.5), 7.51–7.54 (м, 3Нфенил.), 8.15–8.17 (м, 2Нфенил.), 8.90 (д, 1Нпирим., J = 4.5). ЯМР ^{13}C , 125 МГц: 18.7 (СН ₃), 20.2 (СН ₃), 27.2 (2-СН ₃), 27.7 (2-СН ₃), 30.9 (С4), 44.0 (С3), 48.5 (С2), 111.5 (СНпирим.), 114.4 (СНаром.), 122.5 (Саром.), 126.8 (Саром.), 127.0 (2СНаром.), 128.3 (Саром.), 128.7 (СНаром.), 129.0 (2СНаром.), 130.4 (Саром.), 130.7 (СНаром.), 142.6 (Саром.), 149.4 (Спирим.), 154.8 (СНпирим.), 156.2 (Сузл.), 164.40 (Стриазол.).

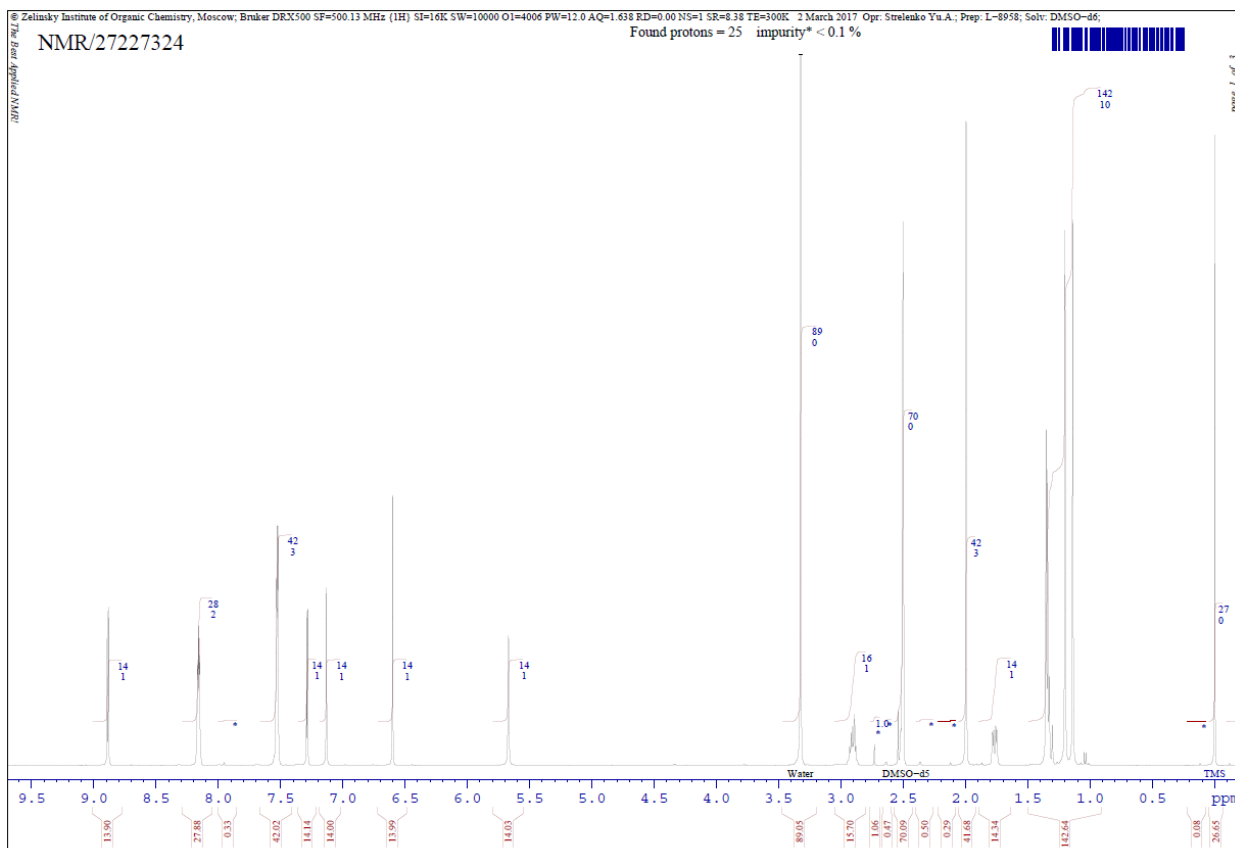


Рис. 21. Типичный спектр ЯМР ^1H 7-(2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-а]-пиримидин-7-ил)-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов (соединение **286**).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **28а,б** присутствуют сигналы пиримидиновых протонов в виде двух дублетов при ~ 7.4 и ~ 8.8 м.д., J 4.5 Гц (таблица 24).

Строение соединений **25a-e** и **28a,b** доказано также методами ЯМР ^{13}C и масс-спектрометрии высокого разрешения [131]. Новые 2,2,4,6-тетраметил-7-(2-R-пиримидин-4-ил)- и 2,2,4,6-тетраметил-7-(2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-a]-пиримидин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **25a-e** и **28a,b**, полученные разработанным нами методом, могут проявлять ингибирующие свойства по отношению к протеинкиназам.

2.3.2 Синтез гетероциклических ансамблей с пиримидиновым и триазолопиримидиновыми циклами на основе 6-ацетил-2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина

При распространении условий, описанных в предыдущем разделе, на С-ацилирование N-ацетил-2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **29**, найдено, что при кипячении последнего в дихлорэтане с ацетилхлоридом в присутствии трехкратного избытка хлорида алюминия также образуется продукт ацилирования по бензольному кольцу. На основании структуры хинолина **29** можно было ожидать образования двух продуктов ацилирования **30** и **30a** (схема 15).

Схема 15:

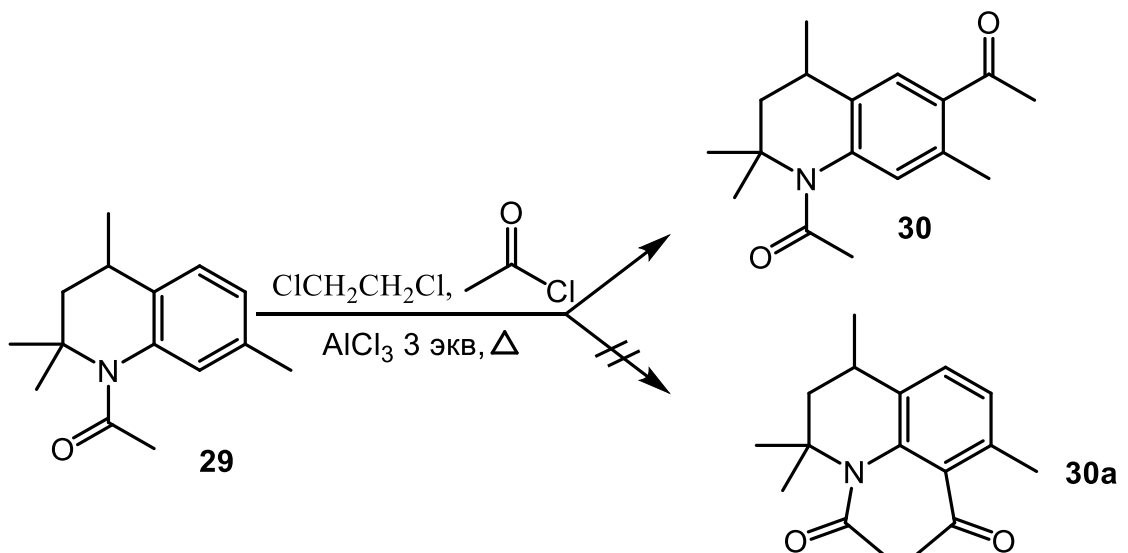
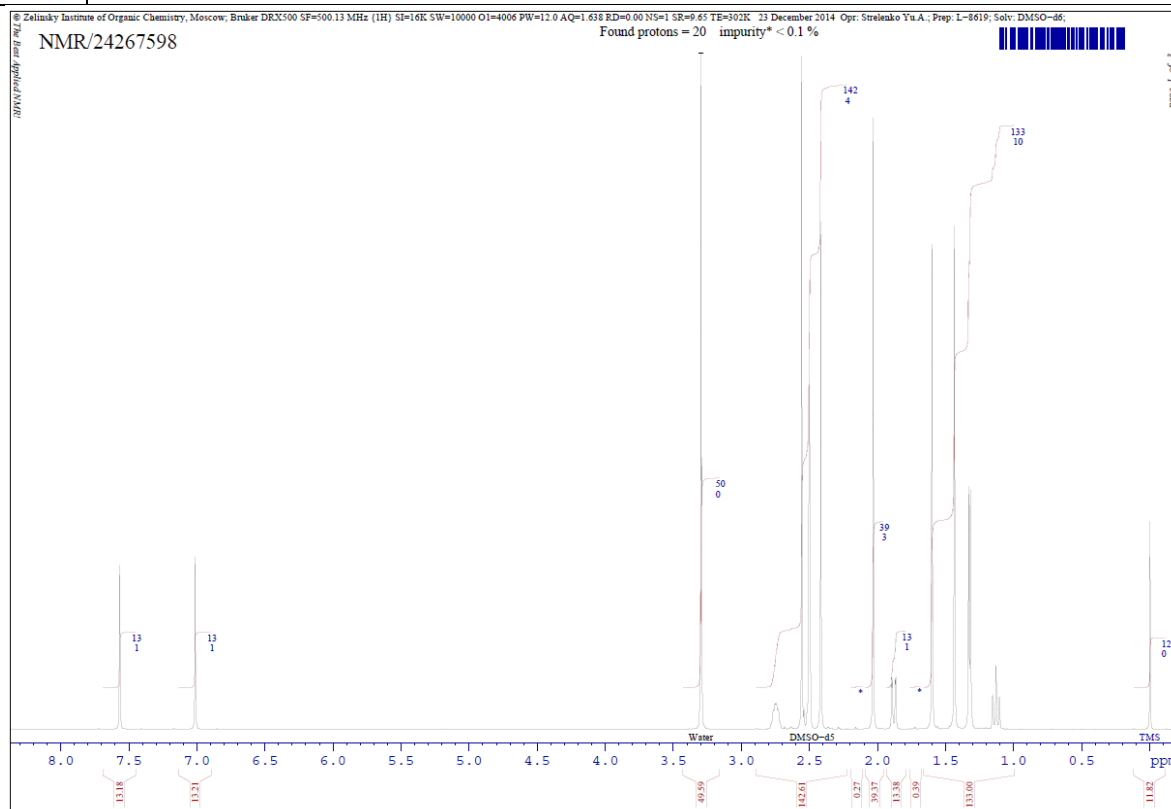


Таблица 25. Характеристики соединения 30

Соед.	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
		C	H	N		
30	C ₁₇ H ₂₃ NO ₂	74.24	8.50	5.11	86	107-109
		74.69	8.48	5.12		

Таблица 26. Спектральные данные соединения 30.

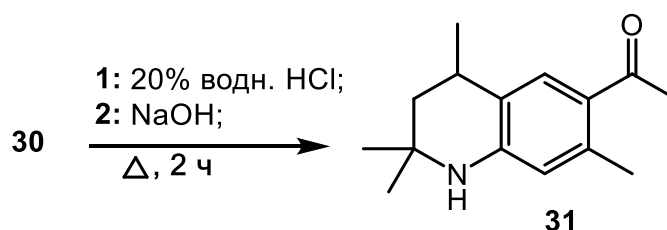
Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (DMSO- <i>d</i> ₆)
30	ЯМР ¹ H, 500 МГц: 1.13 (т, 1H, C(3), J = 12.6), 1.32 (д, 3H, 4-CH ₃ , J = 6.7), 1.44 (с, 3H, 2-CH ₃), 1.60 (с, 3H, 2-CH ₃), 1.88 (д, д, 1H, C(3), J ₁ = 12.9, J ₂ = 2.7), 2.03 (с, 3H, 7-CH ₃), 2.42 (с, 3H, 7-COCH ₃), 2.56 (с, 3H, NCOCH ₃), 2.73–2.76 (м, 1H, C(4)), 7.01 (с, 1HAr), 7.57 (с, 1HAr). Масс- спектр, m/z: 274.1794 [M + H] ⁺ .

Рис. 22. Спектр ЯМР ¹H 1,6-диацетил-2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (соединение 30).

В спектре ЯМР ^1H продукта ацилирования (таблица 26), снятого в ДМСО- d_6 , присутствуют только два сигнала ароматических протонов в виде синглетов при 7.01 и 7.57 м.д. Сигналы протонов двух ацетильных метильных групп наблюдаются при 2.42 и 2.56 м.д., а синглет 7-метильного заместителя при 2.03 м.д., что позволяет приписать полученному соединению структуру 1,6-диацетил- 2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **30**.

Далее мы провели кислотно-катализируемый гидролиз 1,6-диацетилхинолина **30** для удаления защитной ацетильной группы. Целевой 6-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолин **31** был выделен с выходом 90 % после подщелачивания реакционной массы (схема 16).

Схема 16:

Таблица 27. Характеристики соединения **31**.

Соед.	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	Т _{пл.} , °С
		С	Н	N		
31	C ₁₅ H ₂₁ NO	$\frac{77.42}{77.88}$	$\frac{9.18}{9.15}$	$\frac{6.03}{6.05}$	90	135-137

Таблица 28. Спектральные данные соединения **31**.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- d_6)
31	ЯМР ^1H , 500 МГц: 1.11 (с, 3H, 2-CH ₃), 1.20 (с, 3H, 2-CH ₃), 1.24 (т, 1H, С(3), J = 12.6), 1.30 (д, 3H, 4-CH ₃ , J = 6.7), 1.72–1.76. (м, 1H, С(3)), 2.34 (с, 3H, 7-CH ₃), 2.41 (с, 3H, 6-COCH ₃), 2.77–2.82 (м, 1H, С(4)), 6.24 (с, 1H, NH), 6.42 (с, 1HAr), 7.60 (с, 1HAr). Масс-спектр, m/z: 232.1691 [M + H] ⁺ .

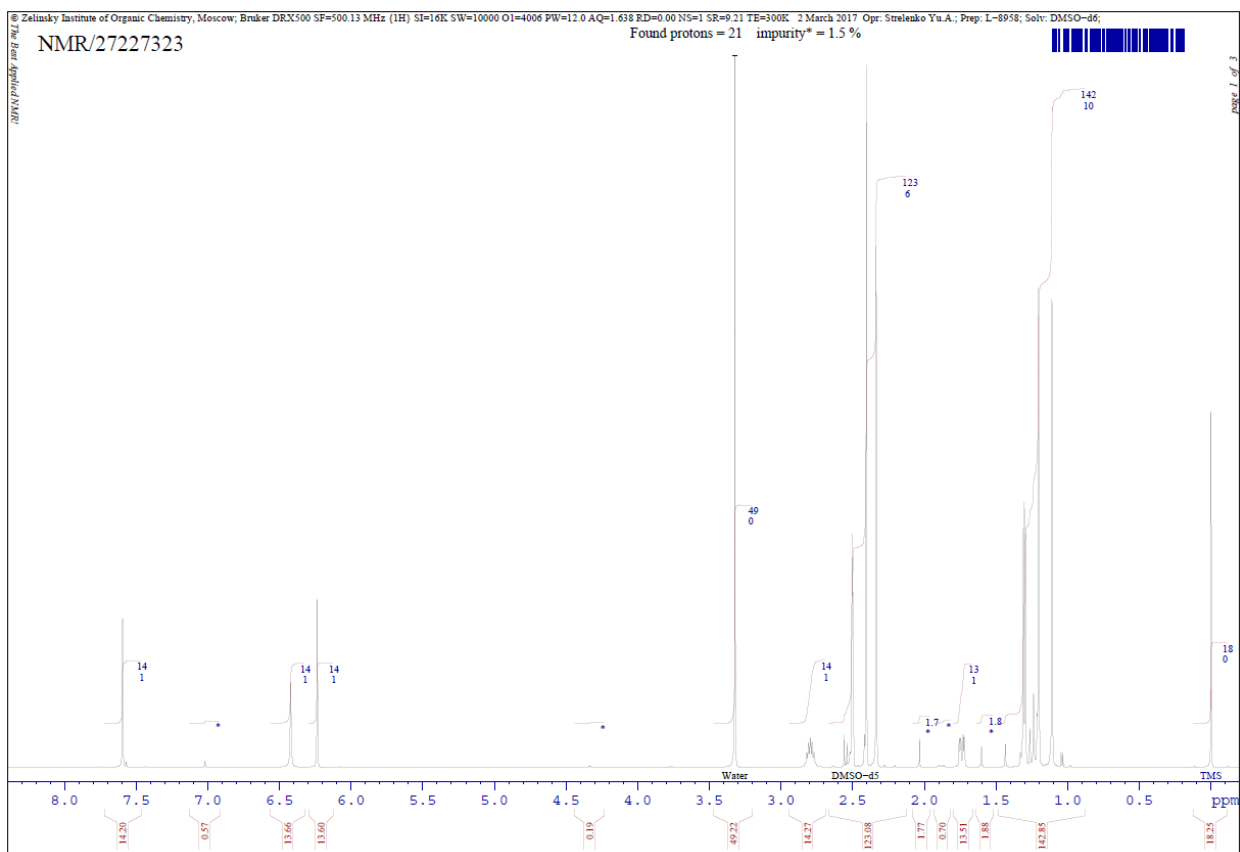


Рис. 23. Спектр ЯМР ^1H 6-ацетил-2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (соединение **31**).

В ЯМР ^1H спектре полученного 6-ацетилхинолина **31** (таблица 28) наблюдается лишь один сигнал протонов ацетильной группы в виде синглета при 2.41 м.д., а также появляется синглет протона аминогруппы при 6.24 м.д.

Высокая подвижность протонов ацетильной метильной группы была использована нами для дальнейшей функционализации гидрохинолина **31**. Установлено, что кипячение диметилацетата диметилформамида **19** с эквимольным количеством 6-ацетил-2,2,4,7-тетраметилхинолина **31** в присутствии каталитических количеств метилата натрия в ДМФА привело к образованию 3-(диметиламино)-1-(2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-пропен-1-она **32**, как показано на схеме 17.

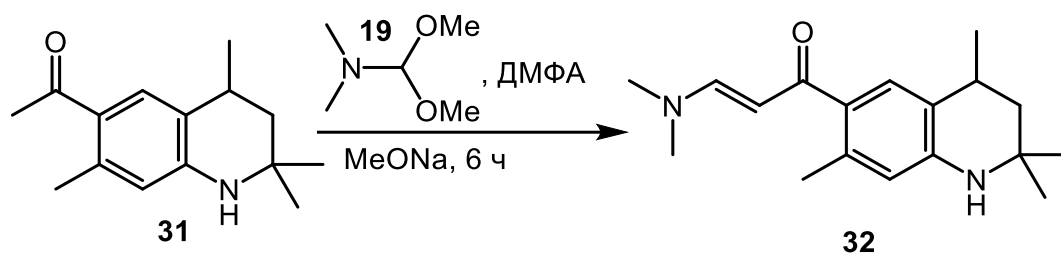


Таблица 29. Характеристики соединения 32.

Соед.	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
		C	H	N		
32	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	$\frac{75.08}{75.48}$	$\frac{9.18}{9.15}$	$\frac{9.81}{9.78}$	60	185-187

Таблица 30. Спектральные данные соединения 32.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- <i>d</i> ₆)
32	ЯМР ¹ H, 500 МГц: 1.09 (с, 3H, 2-CH ₃), 1.18 (с, 3H, 2-CH ₃), 1.21–1.26 (м, 4H, H ³ + 4-CH ₃), 1.68–1.73 (м, 1H, H ³), 2.22 (с, 3H, 7-CH ₃), 2.75–3.05 (уш. с, 7H, CH ₃ NCH ₃ + H ⁴), 5.34 (д, 1Hвинил, J = 12.6), 5.81 (с, 1H, NH), 6.21 (с, 1HAr), 7.21 (с, 1HAr), 7.38 (д, 1Hвинил, J = 12.6). Масс-спектр, m/z: 287.2112 [M + H] ⁺ .

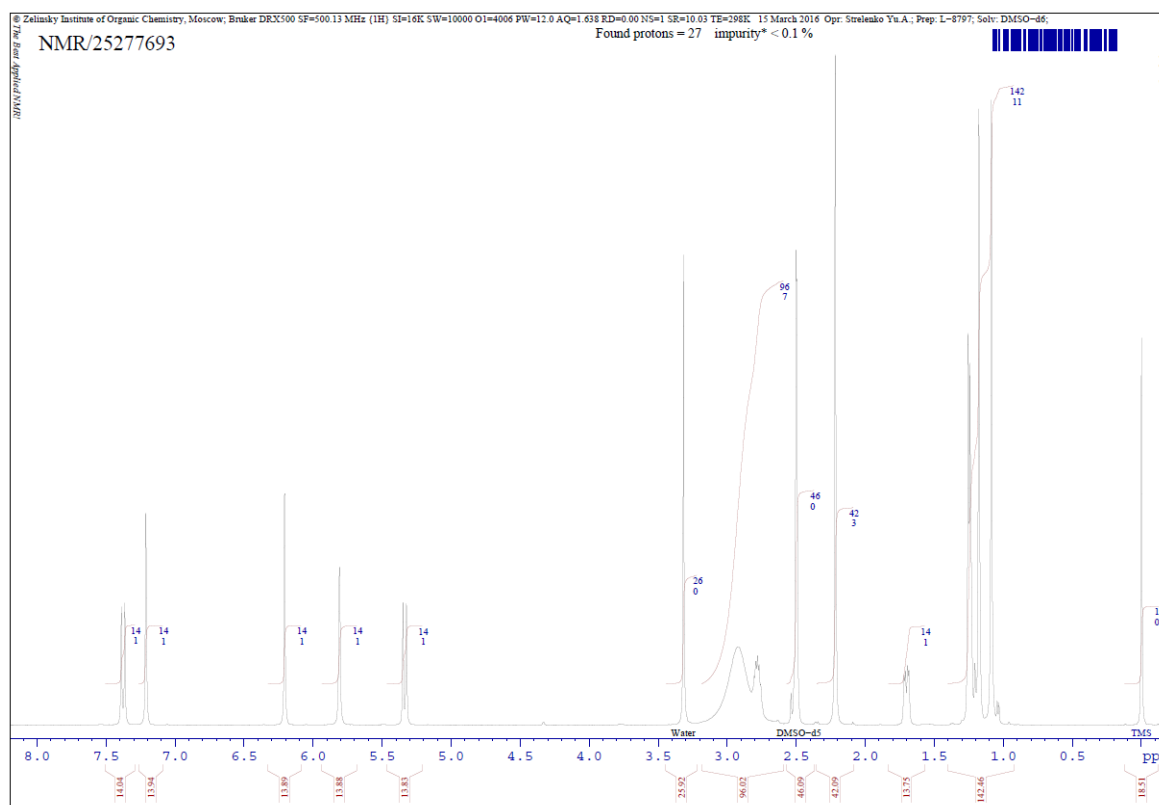
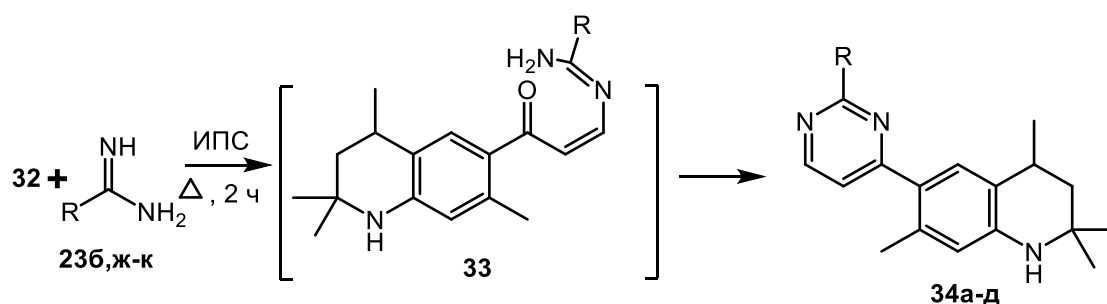


Рис. 24. Спектр ЯМР ^1H (2E)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил)-2-пропен-1-она (соединение **32**).

В спектре ЯМР ^1H енаминона **32** отсутствует сигнал протонов ацетильного заместителя, но наблюдается сильно уширенный сигнал протонов диметиламиногруппы в области 2.75-3.05 м.д., частично накладывающийся на сигнал протона, находящегося в четвертом положении хиолинового цикла (таблица 30). Винильные протоны проявляются дублетами при 5.34 и 7.38 м.д. с КССВ 12.6 Гц, что свидетельствует в пользу *транс*-геометрии двойной связи и образования (2E)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро-6-хиолинил)-2-пропен-1-она **32**.

Для сочетания пиримидин-4-илового фрагмента по шестому положению в 1,2,3,4-тетрагидрохиолиновой системе енамин **32** вводили в реакцию с имидамидами **23б,ж,з** и гуанидинами **23и,к**. Установлено, что лучшими условиями для данного взаимодействия является кипячение в течение двух часов эквимольной смеси последних в изопропиловом спирте, что приводит к образованию новых 6-(2-R-пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхиолинов **34а-д** (схема 18).



23 R =

- б) пирролидин-1-ил;
- ж) пиперидин-1-ил;
- з) 1-бензпиперазин-4-ил;
- и) 4-Cl-C₆H₄NH;
- к) 4-Et-C₆H₄NH;

34 R =

- а) пирролидин-1-ил;
- б) пиперидин-1-ил;
- в) 1-бензпиперазин-4-ил;
- г) 4-Cl-C₆H₄NH;
- д) 4-Et-C₆H₄NH;

Таблица 31. Характеристики соединений 34а-д.

Соед.	Брутто-формула	Найдено/вычислено, (%)			Выход, %	T _{пл.} , °C
		С	Н	Н		
34а	C ₂₁ H ₂₈ N ₄	$\frac{74.70}{74.96}$	$\frac{8.42}{8.39}$	$\frac{16.61}{16.65}$	65	129-131
34б	C ₂₂ H ₃₀ N ₄	$\frac{75.73}{75.39}$	$\frac{8.66}{8.63}$	$\frac{15.94}{15.98}$	59	121-123
34в	C ₂₈ H ₃₅ N ₅	$\frac{69.87}{75.15}$	$\frac{8.03}{7.99}$	$\frac{15.81}{15.86}$	52	98-100
34г	C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄	$\frac{70.09}{70.31}$	$\frac{6.44}{6.41}$	$\frac{14.30}{14.26}$	79	133-135
34д	C ₂₅ H ₃₀ N ₄	$\frac{77.09}{77.68}$	$\frac{7.86}{7.82}$	$\frac{14.43}{14.49}$	72	144-146

Таблица 32. Спектральные данные соединений 34а-д.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- <i>d</i> ₆)
34а	ЯМР ¹ H, 500 МГц: 1.11 (с, 3H, 2-CH ₃); 1.19 (с, 3H, 2-CH ₃); 1.22–1.28 (м, 4H, C(3) + 4-CH ₃); 1.70–1.74 (м, 1H, C(3)); 1.91–1.94 (м, 4H, CH ₂ CH ₂), 2.34 (с, 3H, 7-CH ₃); 2.79–2.84 (м, 1H, C(4)), 3.47–3.51 (м, 4H, CH ₂ NCH ₂); 5.86 (с, 1H, NH); 6.32 (с, 1HAr); 6.65 (д, 1Hпиримидин, J = 5.2); 7.28 (с, 1HAr); 8.23 (д, 1Hпиримидин, J =

	5.2). Масс-спектр, m/z: 337.2381 [M + H] ⁺ .
34б	ЯМР ¹ H, 500 МГц: 1.11 (с, 3H, 2-CH ₃); 1.19 (с, 3H, 2-CH ₃); 1.22–1.28 (м, 4H, C(3) + 4-CH ₃); 1.48–1.53 и 1.61–1.65 (оба м, 6H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.70–1.74 (м, 1H, C(3)); 2.32 (с, 3H, 7-CH ₃); 2.79–2.84 (м, 1H, C(4)); 3.75 (т, 4H, CH ₂ NCH ₂ , J = 5.5); 5.87 (с, 1H, NH); 6.32 (с, 1HAr); 6.64 (д, 1Hпиримидин, J = 5.2); 7.26 (с, 1HAr); 8.24 (д, 1Hпиримидин, J = 5.2). Масс-спектр, m/z: 351.2538 [M + H] ⁺ .
34в	ЯМР ¹ H, 500 МГц: 1.10 (с, 3H, 2-CH ₃), 1.19 (с, 3H, 2-CH ₃), 1.22–1.27 (м, 4H, C(3) + 4-CH ₃), 1.70–1.74 (м, 1H, C(3)), 2.30 (с, 3H, 7-CH ₃), 2.42 (т, 4H, CH ₂ NCH ₂ , J = 5.1), 2.78–2.83 (м, 1H, C(4)), 3.51 (с, 2H, NCH ₂ Ph), 3.73–3.76 (м, 4H, CH ₂ NCH ₂), 5.89 (с, 1H, NH), 6.31 (с, 1HAr), 6.70 (д, 1Hпиримидин, J = 5.2), 7.24–7.27 (м, 2HPh), 7.32–7.34 (м, 4H, 1HAr + 3HPh), 8.26 (д, 1Hпиримидин, J = 5.2). Масс-спектр, m/z: 442.2966 [M + H] ⁺ .
34г	ЯМР ¹ H, 500 МГц: 1.12 (с, 3H, 2-CH ₃), 1.21 (с, 3H, 2-CH ₃), 1.24–1.31 (м, 4H, C(3) + 4-CH ₃), 1.71–1.76 (м, 1H, C(3)), 2.33 (с, 3H, 7-CH ₃), 2.81–2.86 (м, 1H, C(4)), 5.96 (с, 1H, NH), 6.35 (с, 1HAr), 6.93 (д, 1Hпиримидин, J = 5.2), 7.28–7.31 (м, 2HPh), 7.39 (с, HAr), 7.85–7.89 (м, 2HPh), 8.39 (д, 1Hпиримидин, J = 5.2), 9.62 (с, 1H, NH). Масс-спектр, m/z: 393.1841 [M + H] ⁺ .
34д	ЯМР ¹ H, 500 МГц: 1.09 (с, 6H, 2-CH ₃), 1.14–1.18 (м, 6H, 2-CH ₃ + CH ₂ CH ₃), 1.25–1.31 (м, 4H, C(3) + 4-CH ₃), 1.70–1.75 (м, 1H, C(3)), 2.23 (с, 3H, 7-CH ₃), 2.51–2.56 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 2.81–2.86 (м, 1H, C(4)), 5.45 (с, 1H, NH), 6.57 (с, 1HAr), 6.81 (д, 1Hпиримидин, J = 5.2), 6.99 (с, HAr), 7.10 (д, 2HPh, J = 8.5), 7.67 (д, 2HPh, J = 8.5), 8.44 (д, 1Hпиримидин, J = 5.2), 9.46 (с, 1H, NH). Масс-спектр, m/z: 387.2538 [M + H] ⁺ .

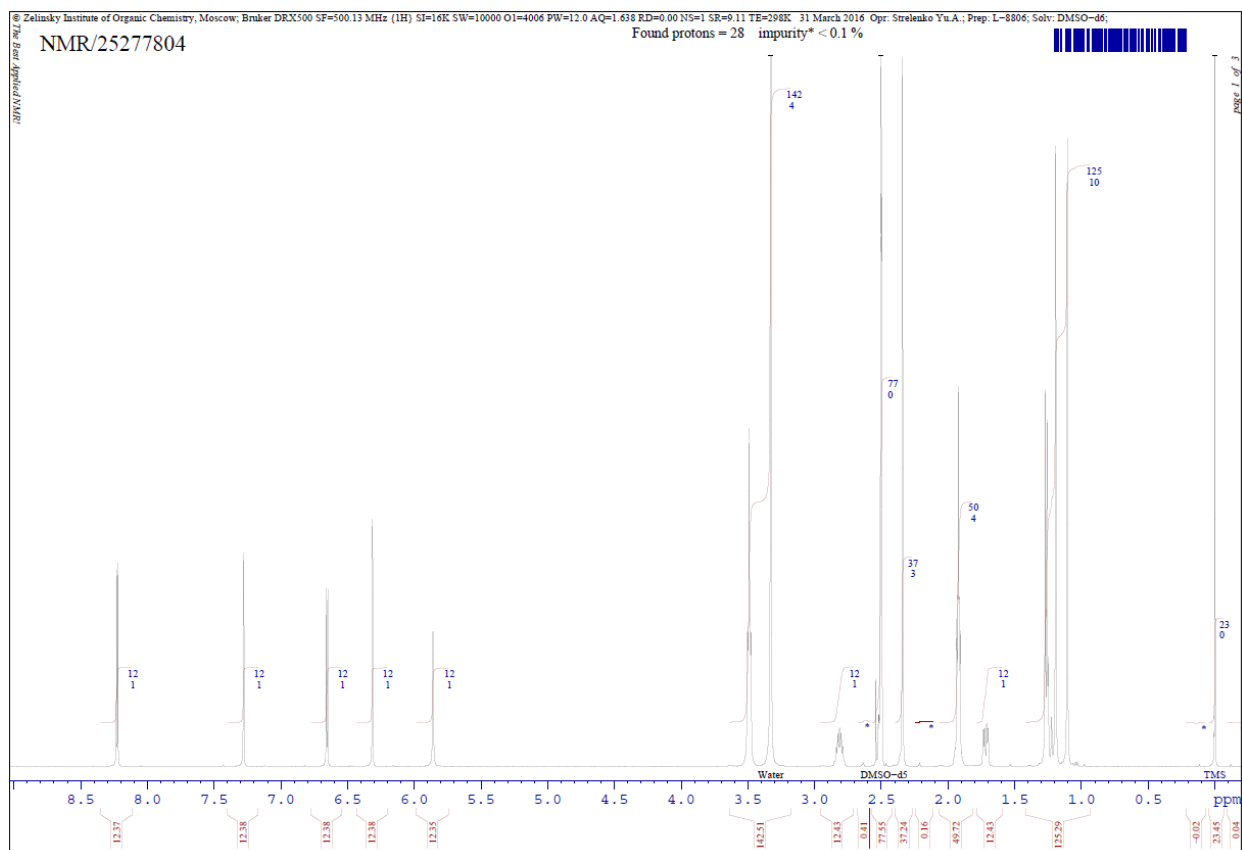


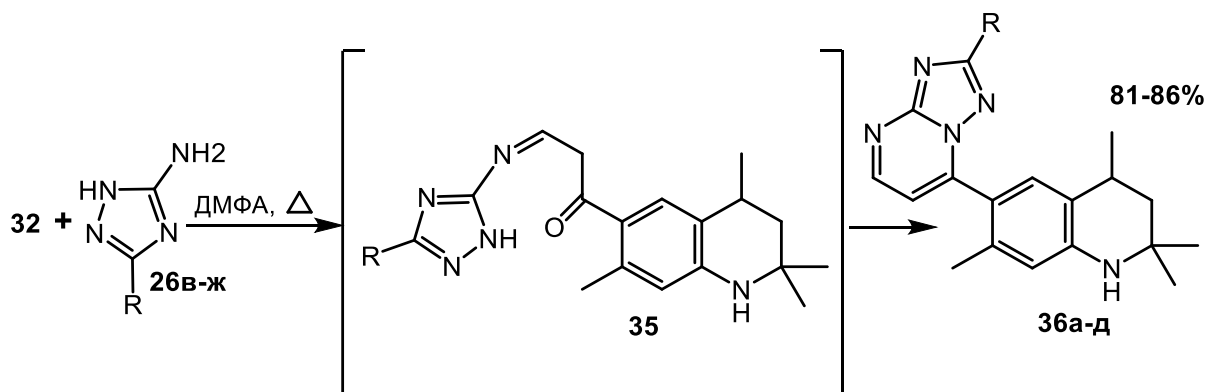
Рис. 25. Типичный спектр ЯМР ^1H 6-(2- R_1 -пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолинов (соединение **34a**).

Спектры ЯМР ^1H полученных 6-(2- R -пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолинов **34a-д**, в отличие от спектра исходного енамина **32**, не содержат сигналы протонов диметиламинovinильного фрагмента, а характеризуются сигналами протонов пиримидинового ядра при 6.65-6.93 и 8.23-8.44 м.д. с КССВ 5.2 Гц и сигналами протонов соответствующих гуанидиновых и карбоксимидамидных заместителей (таблица 32).

Для сочетания азолопиримидинового бицикла по шестому положению в 1,2,3,4-тетрагидрохинолиновой системе нами была изучена реакция конденсации 3-(диметиламино)-1-(2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-пропен-1-она **32** с различными аминотриазолами **26в-ж**. Нами установлено, что реакция проходит при кипячении эквимольной смеси реагентов за два часа, с выходами продуктов более 80 %. Вероятнее всего, данный процесс начинается со стадии конденсации с образованием

интермедиата **35**, внутримолекулярная циклизация которого приводит к образованию 6-(2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-а]-пиримидин-7-ил)-2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **36а-д** (схема 19).

Схема 19:



R =

26: 4-Me-Ph (в), 4-Cl-Ph (г), пиридин-4-ил (д), тиофен-2-ил (е), фуран-2-ил (ж);

36: 4-Me-Ph (а), 4-Cl-Ph (б), пиридин-4-ил (в), тиофен-2-ил (г), фуран-2-ил (д).

Таблица 33. Характеристики соединений **36а-д**.

Соед.	Брутто-формула	[M+H] ⁺ найдено, m/z	[M+H] ⁺ вычислено, m/z	Выход, %	T _{пл.} , °C
36а	C ₂₅ H ₂₇ N ₅	398.2338	398.2340	85	253-255
36б	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₅	418.1797	418.1794	81	261-263
36в	C ₂₃ H ₂₄ N ₆	385.3135	385.2136	82	>300
36г	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ S	390.1748	390.1748	86	235-237
36д	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O	374.1975	374.1976	85	200-202

Таблица 34. Спектральные данные соединений **36а-д**.

Соед.	Химический сдвиг δ, м.д.; J, Гц (ДМСО-d ₆)
36а	Спектр ЯМР ¹ H, 500 МГц: 1.16 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.24 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.27–1.34 (м, 4H, C(3) + C(4)CH ₃); 1.74–1.78 (м, 1H, C(3)); 2.09 (с, 3H, C(7)-CH ₃); 2.38 (с, 3H, CH ₃ арил); 2.82–2.87 (м, 1H, C(4)); 6.25 (с, 1H, NH); 6.48 (с, 1H аром.); 7.21 (д, 1H пирим., J = 4.6); 7.32–

	7.37 (м, 3Н аром.); 8.05–8.08 (м, 2Н аром.); 8.78 (д, 1Н пирим., J 4.6).
36б	Спектр ЯМР ^1H , 500 МГц: 1.16 (с, 3Н, C(2)CH ₃); 1.24 (с, 3Н, C(2)CH ₃); 1.27–1.33 (м, 4Н, C(3) + C(4)CH ₃); 1.74–1.78 (м, 1Н, C(3)); 2.09 (с, 3Н, C(7)-CH ₃); 2.82–2.87 (м, 1Н, C(4)); 6.26 (с, 1Н, NH); 6.47 (с, 1Н аром.); 7.25 (д, 1Н пирим., J 4.6); 7.36 (с, 1Н аром.); 7.58–7.61 (м, 2Н аром.); 8.16–8.19 (м, 2Н аром.); 8.81 (д, 1Н пирим., J = 4.6).
36в	Спектр ЯМР ^1H , 500 МГц: 1.17 (с, 3Н, C(2)CH ₃); 1.25 (с, 3Н, C(2)CH ₃); 1.27–1.33 (м, 4Н, C(3) + C(4)CH ₃); 1.74–1.78 (м, 1Н, C(3)); 2.11 (с, 3Н, C(7)-CH ₃); 2.82–2.87 (м, 1Н, C(4)); 6.30 (с, 1Н, NH); 6.48 (с, 1Н аром.); 7.31 (д, 1Н пирим., J = 4.6); 7.39 (с, 1Н аром.); 8.07–8.09 (м, 2Н пиридин); 8.74–8.76 (м, 2Н пиридин); 8.86 (д, 1Н пирим., J 4.6).
36г	Спектр ЯМР ^1H , 500 МГц: 1.16 (с, 3Н, C(2)CH ₃); 1.24 (с, 3Н, C(2)CH ₃); 1.27–1.33 (м, 4Н, C(3) + C(4)CH ₃); 1.74–1.78 (м, 1Н, C(3)); 2.09 (с, 3Н, C(7)-CH ₃); 2.81–2.86 (м, 1Н, C(4)); 6.27 (с, 1Н, NH); 6.46 (с, 1Н аром.); 7.21–7.23 (м, 2Н пирим. + тиофен); 7.37 (с, 1Н аром.); 7.76 (д.д, 1Н тиофен, J 5.0, J 1.2); 7.82 (д.д, 1Н тиофен, J ₁ = 3.6, J ₂ = 1.2); 8.78 (д, 1Н пирим., J = 4.6).
36д	Спектр ЯМР ^1H , 500 МГц: 1.16 (с, 3Н, C(2)CH ₃); 1.24 (с, 3Н, C(2)CH ₃); 1.25–1.32 (м, 4Н, C(3) + C(4)CH ₃); 1.73–1.77 (м, 1Н, C(3)); 2.05 (с, 3Н, C(7)-CH ₃); 2.81–2.86 (м, 1Н, C(4)); 6.23 (с, 1Н, NH); 6.46 (с, 1Н аром.); 6.70–6.71 (м, 1Н фуран); 7.21–7.22 (м, 1Н фуран); 7.23 (д, 1Н пирим., J = 4.6); 7.29 (с, 1Н аром.); 7.90–7.91 (м, 1Н фуран); 8.80 (д, 1Н пирим., J = 4.6).

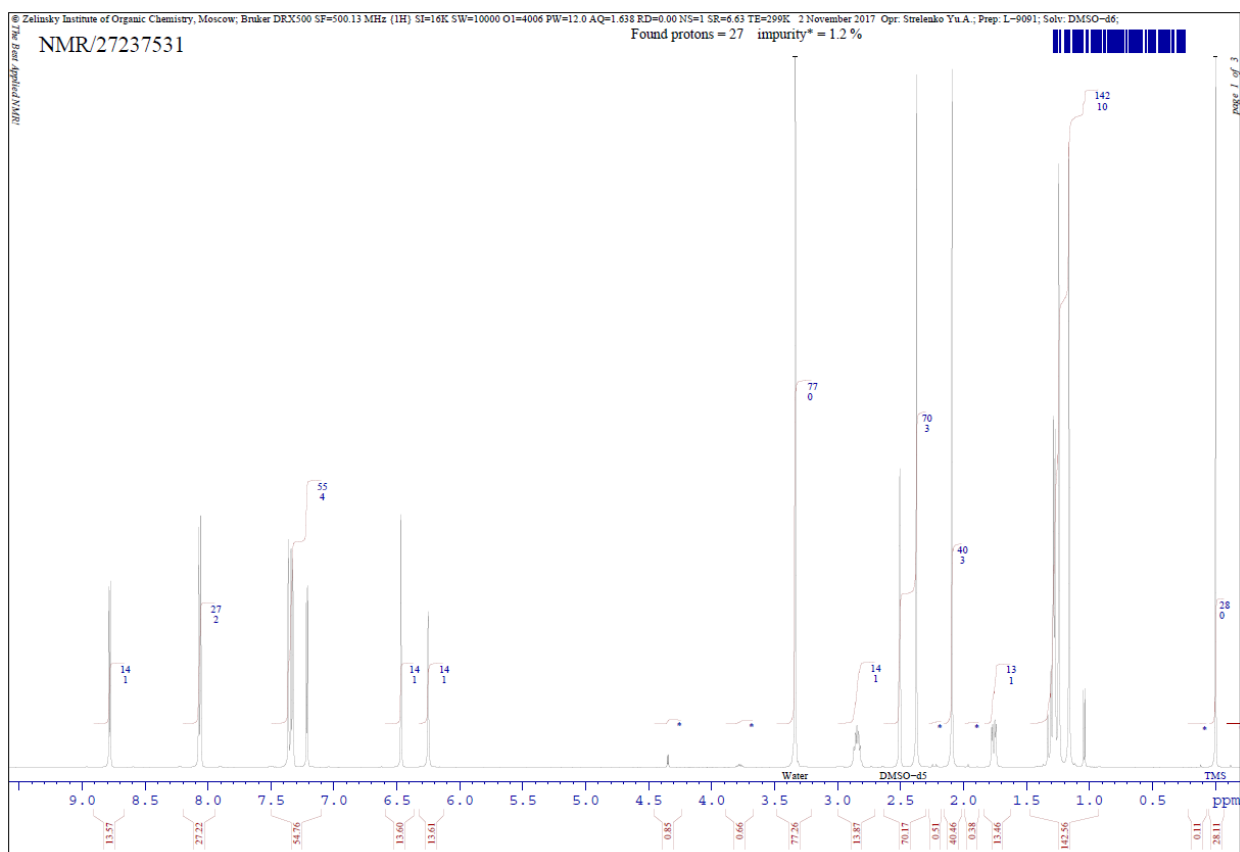


Рис. 26. Типичный спектр ЯМР ^1H 6-(2- R_1 -[1,2,4]триазоло[1,5- a]-пиримидин-7-ил)-2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов (соединение **36a**).

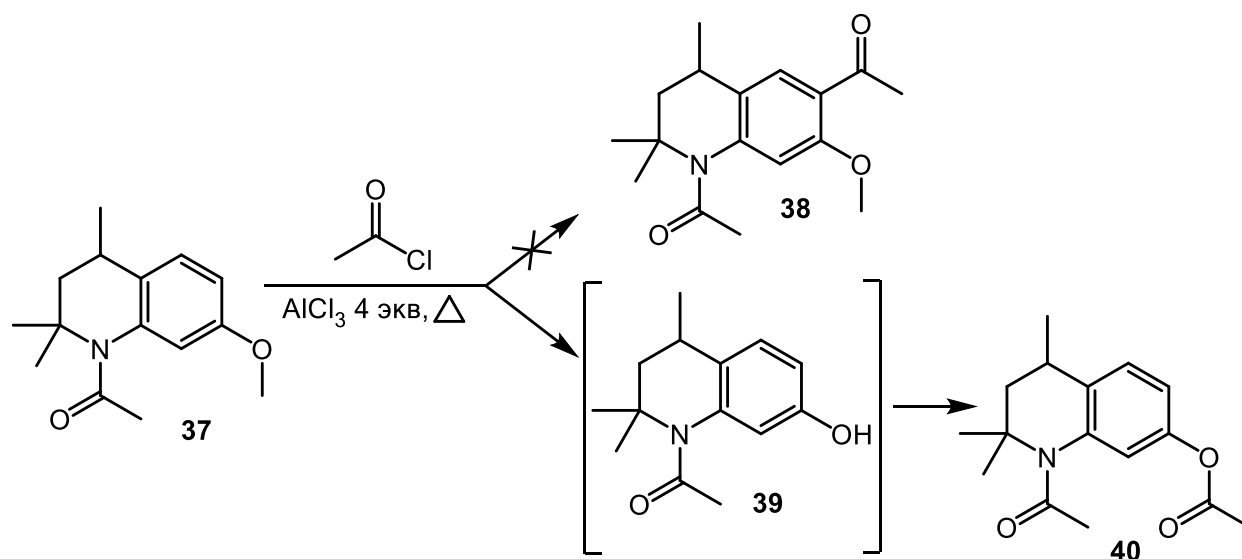
Спектры ЯМР ^1H соединений **36a-d**, в отличие от спектра исходного енамина **32**, не содержат сигналы протонов диметиламинovinильного фрагмента, но присутствуют сигналы пиримидиновых протонов в виде двух дублетов при ~ 7.4 и ~ 8.8 м.д., J 4.6 Гц (таблица 34).

Строение соединений **30**, **31**, **32**, **34a-d** и **36a-d** доказано также элементным анализом и масс-спектрометрией высокого разрешения (таблицы 25, 27, 29, 33). Полученные разработанным нами методом новые 2,2,4,7-тетраметил-6-(2- R -пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **34a-d** [132] и 2,2,4,6-тетраметил-7-(2- R -[1,2,4]триазоло[1,5- a]пиримидин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **36a-d** также могут являться потенциальными ингибиторами протеинкиназ.

2.3.3 Ацелирование в условиях реакции Фриделя-Крафтса 1-ацетил-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметилхинолина

С целью расширения комбинаторной библиотеки линейрно связанных гетероциклических ансамблей с фрагментом 1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметилхинолинов, имеющих ацетильный заместитель в бензольном ядре, нами было проведено ацелирование 1-ацетил-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметилхинолина **37** хлористым ацетилом в присутствии таких кислот Льюиса, как хлорид алюминия или четыреххлористое олово. В результате, взамен ожидаемого 1,6-диацетил-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметилхинолина **38** был выделен ранее описанный N-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметилхинолин-6-олацетат **40** [133] (схема 20). По-видимому, в присутствии избыточного количества кислот Льюиса происходит деметилирование [134] метокси группы с образованием промежуточного N-ацетил-7-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **39** и дальнейшее ацелирование 7-гидроксигруппы **39** с образованием N-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4-триметилхинолин-6-олацетата **40**. Применение большего количества ацетилхлорида и катализатора не привело к дальнейшему ацелированию структуры **40** [132].

Схема 20:



2.3.4 Синтез гетероциклических ансамблей с пиримидиновым циклом на основе 1,6(7)-диацетил-2,2,4,7(6)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов

В литературе показано, что различные гетероциклические производные пиримидин-4-онов могут обладать выраженной психотропной, в том числе седативной [135], анксиолитической [136] и ноотропной [137] активностями. Поэтому, в рамках применения концепции гибридных биологически активных соединений, расширение спектра различных гетероциклических систем, связанных с 4-оксопиримидином, является весьма актуальной задачей.

Ранее нами на основе реакций 1,3-дикарбонильных производных 1,2,2,4-тетраметилгидропирано[3.2-g]хинолинов с различными карбоксимидами были получены перспективные соединения с высокой ингибирующей активностью факторов свертываемости крови Ха и XIa, содержащие в своей структуре гидрохинолиновый и пиримидиновый фрагменты [138].

Исходя из известной высокой подвижности протонов метильной группы С-ацетильного фрагмента 1,7-диацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолина **17a**, последний можно рассматривать перспективным каркасом для построения тетрагидрохинолинилпиримидин-4(3Н)-оновой системы.

Для введения дополнительной карбоксильной группы нами изучено взаимодействие 1,7-диацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолина **17a** с диметилкарбонатом **41**. Установлено, что взаимодействие последних за 6 часов в толуоле в присутствии гидрида натрия при 50 °С приводит к образованию метилового эфира 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолин-7-ил)-3-оксопропановой кислоты **42**, открывающей путь к построению пиримидин-4-онового цикла, с выходом 80 % (схема 21).

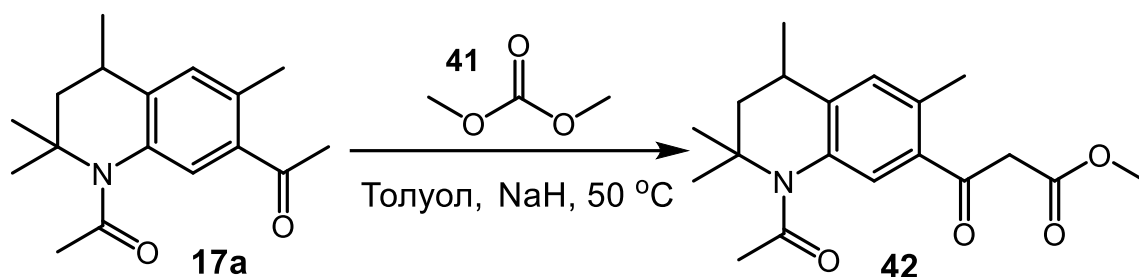


Таблица 35. Характеристики соединения 42.

Соед.	Брутто-формула	[M+H] ⁺ найдено, m/z	[M+H] ⁺ вычислено, m/z	Выход, %	T _{пл.} , °C
42	C ₁₉ H ₂₅ NO ₄	332.1857	332.1858	80	95-99

Таблица 36. Спектральные данные соединения 42.

Соед.	Химический сдвиг δ , м.д.; J, Гц (ДМСО- <i>d</i> ₆) Содержит 5.8% енольной формы, приведены значения только мажорных сигналов кетонной формы
42	ЯМР ¹ H, 600 МГц: 1.10 (т, 1H, C(3), J = 12.6); 1.28 (д, 3H, C(4)CH ₃ , J = 6.7); 1.42 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.63 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.86 (д. д, 1H, C(3), J ₁ = 2.7, J ₂ = 13); 2.00 (с, 3H, C(6)CH ₃); 2.43 (с, 3H, COCH ₃); 2.73-2.79 (м, 1H, C(4)); 3.60 (с, 3H, OCH ₃); 4.08, 4.27 (оба д, 2H, CH ₂ , J 16.5); 7.13 (с, 1H, CH-аром); 7.57 (с, 1H, CH-аром); 11.28 (уш.с, 1H, NH).

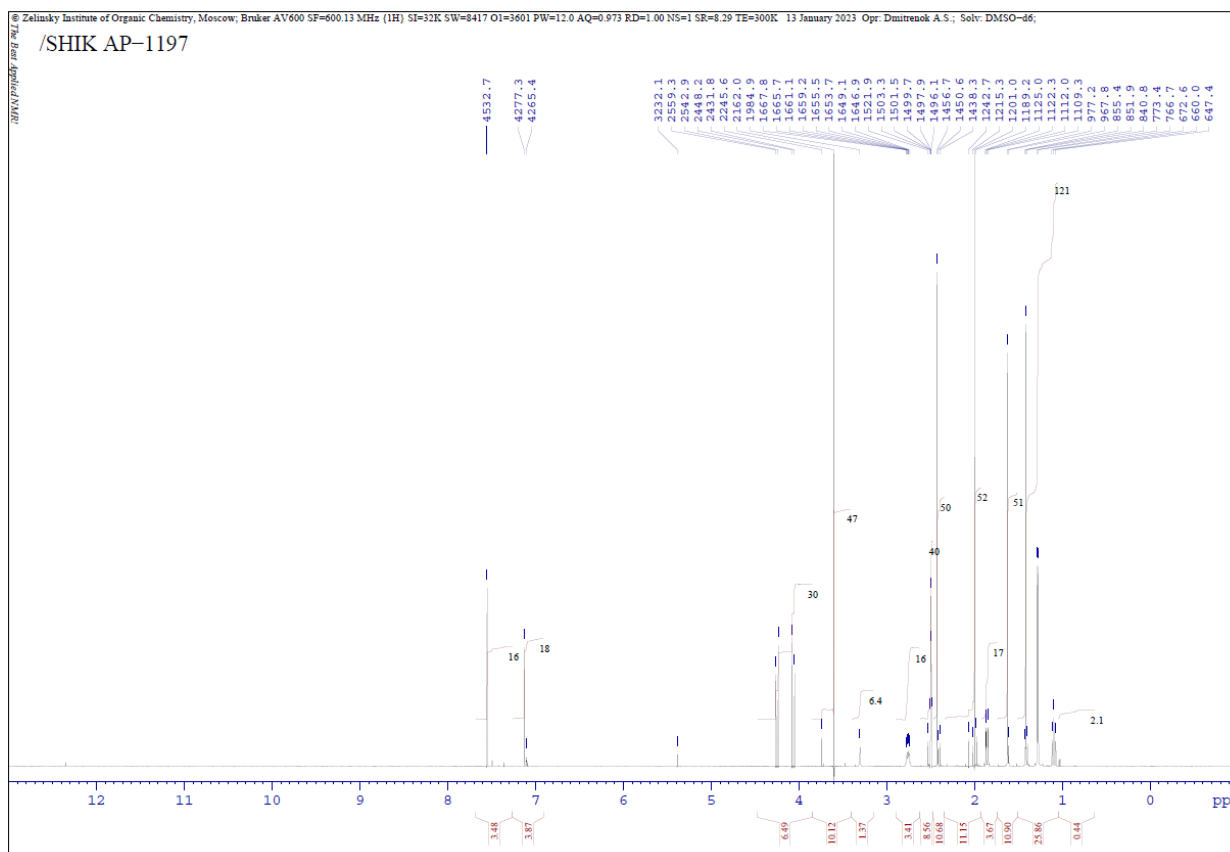


Рис. 27. Спектр ЯМР ^1H метилового эфира 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолин-7-ил)-3-оксопропановой кислоты (соединение **42**).

В ЯМР ^1H спектре сложного эфира **42** (таблица 36) отсутствует сигнал протонов метила ацетильной группы в 7 положении при 2.42 м.д., однако появляется сигнал в виде синглета протонов метокси группы при 3.6 м.д. и сигнал протонов метиленовой группы при 4.08 и 4.27 м.д.

Нами найдено, что дальнейшее взаимодействие метилового эфира 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолин-7-ил)-3-оксопропановой кислоты **42** и карбоксимидамов **26б,г,м,н** или гуанидина **23л** в кипящем N,N-диметилформамиде приводит к образованию серии новых 6-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолин-7-ил)-2-R-пиримидин-4(3H)-онов **44а-д** (схема 22). Логично предположить, что это взаимодействие начинается с нуклеофильного присоединения аминогруппы карбоксимидама **23** по карбонильному фрагменту хинолина **42** и после элиминирования молекулы воды приводит к образованию интермедиата **43**, циклизующегося далее по сложноэфирной группе в конечный продукт **44**.

Схема 22:

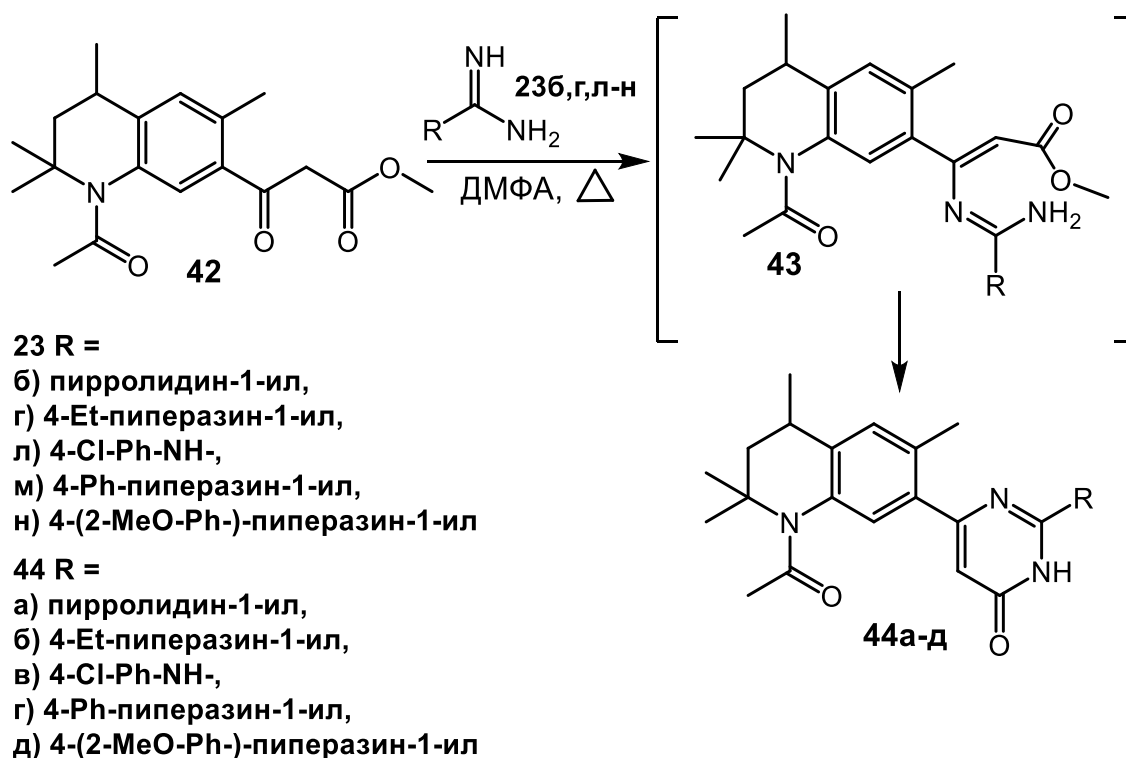


Таблица 37. Характеристики соединений 44а-д.

Соед.	Брутто-формула	[M+H] ⁺ найдено, m/z	[M+H] ⁺ вычислено, m/z	Выход, %	T _{пл.} , °C
44а	C ₂₅ H ₂₇ ClN ₄ O ₂	451.1896	451.1897	79	235-236
44б	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂	395.2445	395.2443	71	180-181
44в	C ₂₅ H ₃₅ N ₅ O ₂	438.2865	438.2865	75	179-180
44г	C ₂₉ H ₃₅ N ₅ O ₂	486.2868	486.2865	74	239-240
44д	C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₃	500.3019	500.3022	78	195-196

Таблица 38. Спектральные данные соединений 44а-д.

Соед.	Химический сдвиг δ, м.д.; J, Гц (ДМСО-d ₆)
44а	ЯМР ¹ H, 600 МГц: 1.13 (т, 1H, C(3), J = 12.6); 1.28 (д, 3H, C(4)CH ₃ , J = 6.7); 1.40 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.62 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.85 (д-д, 1H,

	С(3), $J_1 = 2.6$, $J_2 = 12.8$); 1.87-1.90 (м, 4Н, 2СН ₂ -пирролидин); 2.01 (с, 3Н, С(6)СН ₃); 2.38 (с, 3Н, СОСН ₃); 2.71-2.76 (м, 1Н, С(4)); 3.43-3.47 (м, 4Н, 2СН ₂ -пирролидин); 5.60 (с, 1Н, СН-пиримидин); 7.03 (с, 1Н, аром); 7.04 (с, 1Н, аром); 10.98 (уш. с, 1Н, NH).
44б	ЯМР ¹ Н, 600 МГц: 1.01 (т, 3Н, СН ₂ -СН ₃ , $J = 7.2$); 1.12 (т, 1Н, С(3), $J = 12.6$); 1.28 (д, 3Н, С(4)СН ₃ , $J = 6.7$); 1.41 (с, 3Н, С(2)СН ₃); 1.62 (с, 3Н, С(2)СН ₃); 1.85 (д-д, 1Н, С(3)), $J_1 = 2.6$, $J_2 = 12.8$); 2.01 (с, 3Н, С(6)СН ₃); 2.34 (к, 2Н, СН ₂ -СН ₃ , $J_1 = 7.2$); 2.37 (с, 3Н, СОСН ₃); 2.39 (т, 4Н, 2СН ₂ -пиперазин, $J = 5.0$); 2.72-2.76 (м, 1Н, С(4)); 3.62-3.65 (м, 4Н, 2СН ₂ -пиперазин); 5.74 (с, 1Н, СН-пиримидин); 7.03 (с, 1Н, аром); 7.06 (с, 1Н, аром); 11.23 (уш. с, 1Н, NH).
44в	ЯМР ¹ Н, 500 МГц: 1.12 (т, 1Н, С(3), $J = 12.7$); 1.28 (д, 3Н, С(4)СН ₃ , $J = 6.7$); 1.39 (с, 3Н, С(2)СН ₃); 1.61 (с, 3Н, С(2)СН ₃); 1.82-1.86 (м, 1Н, С(3)); 2.01 (с, 3Н, С(6)СН ₃); 2.38 (с, 3Н, СОСН ₃); 2.72-2.76 (м, 1Н, С(4)); 5.88 (с, 1Н, СН-пиримидин); 6.86-6.88 (м, 2Н, СН-аром); 7.08 (с, 1Н, СН-аром); 7.19 (с, 1Н, СН-аром); 7.45-7.47 (м. 2Н, СН-аром); 8.81 (уш.с, 1Н, NH).
44г	ЯМР ¹ Н, 600 МГц: 1.13 (т, 1Н, С(3), $J = 12.6$); 1.29 (д, 3Н, С(4)СН ₃ , $J = 6.7$); 1.41 (с, 3Н, С(2)СН ₃); 1.63 (с, 3Н, С(2)СН ₃); 1.85 (д-д, 1Н, С(3)), $J_1 = 2.6$, $J_2 = 12.8$); 2.02 (с, 3Н, С(6)СН ₃); 2.39 (с, 3Н, СОСН ₃); 2.72-2.77 (м, 1Н, С(4)); 3.20 (т, 4Н, 2СН ₂ -пиперазин $J = 5.1$); 3.81 (уш.с, 4Н, 2СН ₂ -пиперазин); 5.80 (уш. с, 1Н, СН-пиримидин); 6.80 (т, 1Н, аром, $J = 7.2$); 6.98 (д, 2Н, аром, $J = 8.3$); 7.06-7.08 (м, 2Н, аром); 7.21-7.24 (м, 2Н, аром); 11.34 (с, 1Н, NH).
44д	ЯМР ¹ Н, 500 МГц: 1.12 (т, 1Н, С(3), $J = 12.6$); 1.29 (д, 3Н, С(4)СН ₃ , $J = 6.7$); 1.41 (с, 3Н, С(2)СН ₃); 1.62 (с, 3Н, С(2)СН ₃); 1.83-1.87 (м, 1Н, С(3)); 2.02 (с, 3Н, С(6)СН ₃); 2.39 (с, 3Н, СН ₃ СО); 2.73-2.78 (м, 1Н, С(4)); 2.98-3.01 (м, 4Н, 2СН ₂ -пиперазин); 3.80 (м, 7Н, 2СН ₂ -пиперазин + СН ₃ О); 5.78 (уш. с, 1Н, пиримидин); 6.86-6.99 (м, 4Н, аром); 7.05 (с, 1Н, аром); 7.07 (с, 1Н, аром); 11.30 (с, 1Н, NH).

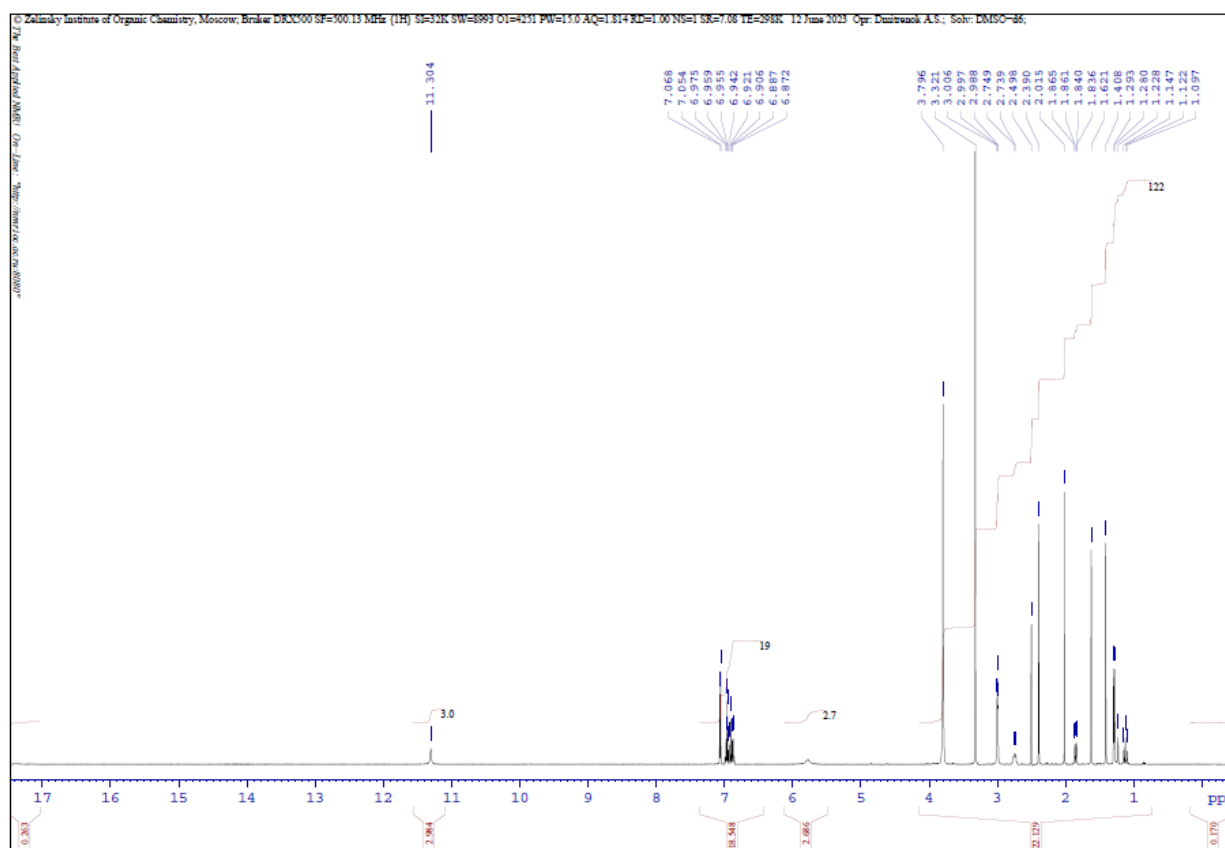


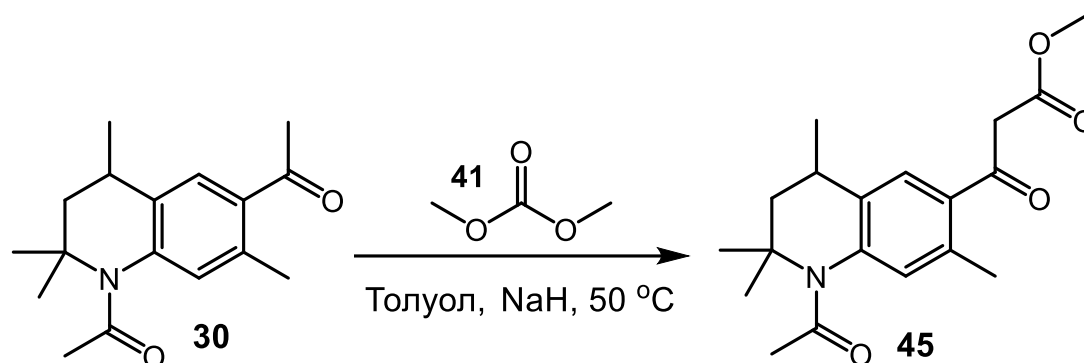
Рис. 28. Типичный Спектр ЯМР ^1H 6-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетрамethylхинолин-7-ил)-2- R_2 -пиримидин-4(3H)-онов (соединение **44д**).

В ЯМР ^1H спектрах соединений **44а-д**, представленных в таблице 38, отсутствуют сигналы протонов метокси и метиленовой групп при 3.6, 4.08 и 4.27 м.д. соответственно по сравнению с исходным метиловым эфиром хинолинилпропановой кислоты **42**. Однако появляется уширенный синглет протона аминогруппы пиримидин-4-онового цикла при ~ 8 -11 м.д., сигнал СН-протона пиримидинового цикла в виде синглета при 5.8-6.3 м.д. и сигналы протонов соответствующих карбоксимидамидных и гуанидинового заместителей. Характеристики синтезированных веществ **42** и **44а-д** приведены в таблицах 35, 37.

Таким образом, нами был разработан препаративный метод синтеза потенциально биологически активных 6-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетрамethylхинолин-7-ил)-2- R_2 -пиримидин-4(3H)-онов **44а-д**, имеющих в своей структуре две фармакофорные группы.

Для расширения списка соединений, содержащих пиримидин-4-оновый цикл, связанный с N-ацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинами, нами изучено взаимодействие 1,6-диацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетрамethylхинолина **30** с диметилкарбонатом **41** в присутствии гидрида натрия в толуоле при 50 °С. Установлено, что в результате данного взаимодействия образуется метиловый эфир 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетрамethylхинолин-6-ил)-3-оксопропановой кислоты **45** с выходом 83 % (схема 23).

Схема 23:

Таблица 39. Характеристики соединения **45**.

Соед.	Брутто-формула	[M+H] ⁺ найдено, m/z	[M+H] ⁺ вычислено, m/z	Выход, %	T _{пл.} , °C
45	C ₁₉ H ₂₅ NO ₄	332.1858	332.1858	83	101-105

Таблица 40. Спектральные данные соединения **45**.

Соед.	Химический сдвиг δ, м.д.; J, Гц (ДМСО-d ₆) Содержит 5.5% енольной формы, приведены значения только мажорных сигналов кетонной формы
45	ЯМР ¹ H, 500 МГц: 1.12 (т, 1H, C(3), J = 12.); 1.31 (д, 3H, C(4)CH ₃ , J = 6.7); 1.44 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.60 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.87-1.90 (м, 1H, C(3)); 2.04 (с, 3H, C(6)CH ₃); 2.42 (с, 3H, COCH ₃); 2.73-2.77 (м, 1H, C(4)); 3.65 (с, 3H, OCH ₃); 4.14, 4.20 (оба д, 2H, CH ₂ , J = 16.2); 7.06 (с, 1H, CH-аром); 7.59 (с, 1H, CH-аром).

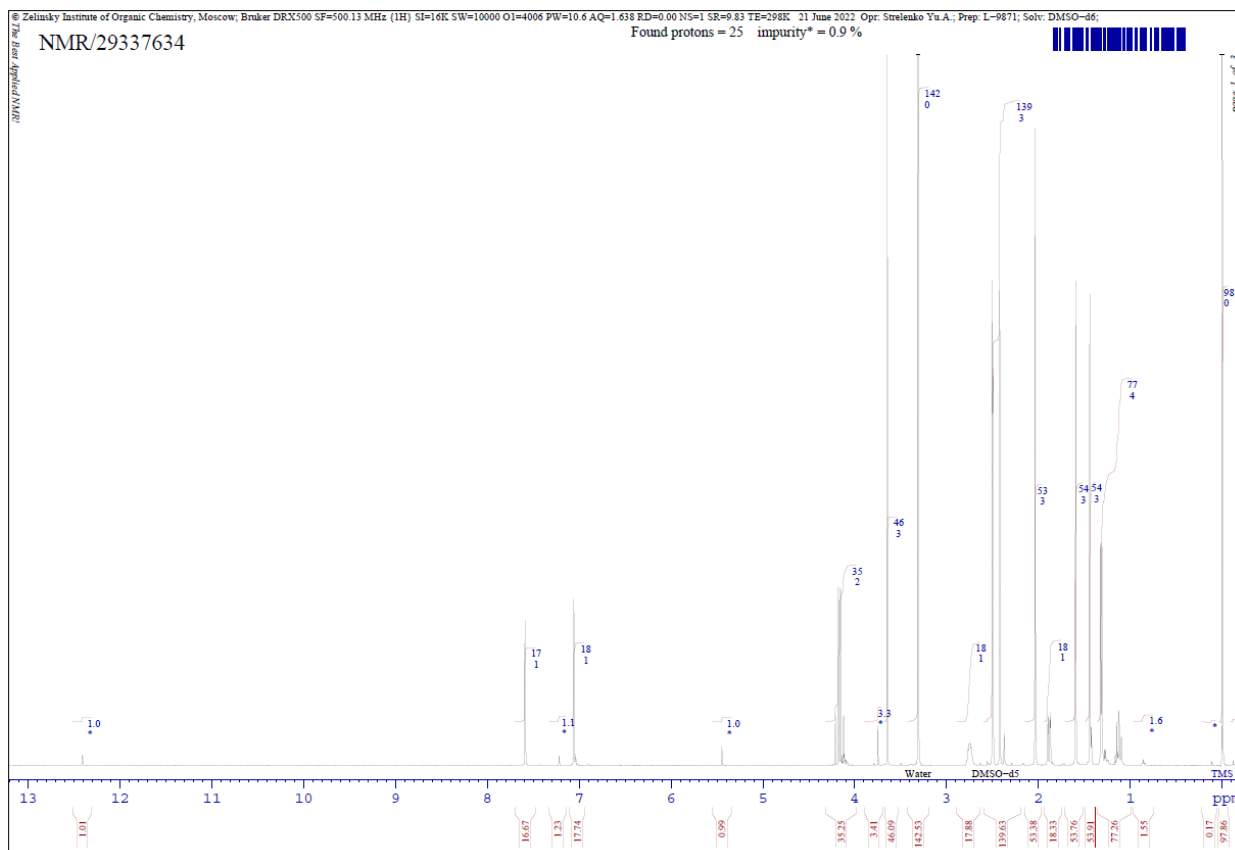


Рис. 29. Спектр ЯМР ^1H метилового эфира 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолин-6-ил)-3-оксопропановой кислоты (соединение **45**).

В ЯМР ^1H спектре (таблица 40) сложного эфира **45** отсутствует сигнал протонов метила ацетильной группы в шестом положении при 2.42 м.д., а появляется синглетный сигнал протонов метоксильной группы при 3.65 м.д. и сигнал протонов метиленовой группы при 4.14 и 4.20 м.д.

Нами показано, что при взаимодействии метилового эфира 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолин-6-ил)-3-оксопропановой кислоты **45** и различных гуанидинов **23а,г,е** или карбоксимидамида **23в** в кипящем N,N -диметилформамиде образуются новые 6-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолин-6-ил)-2- R -пиримидин-4(3Н)-оны **47а-г** с выходами 71-77 % (схема 24). Подобно вышеописанному взаимодействию маршрут этого процесса предполагает образование промежуточного енамидина **46** [139]. Характеристики хинолинов **45**, **47а-г** приведены в таблицах 39,42.

Схема 24:

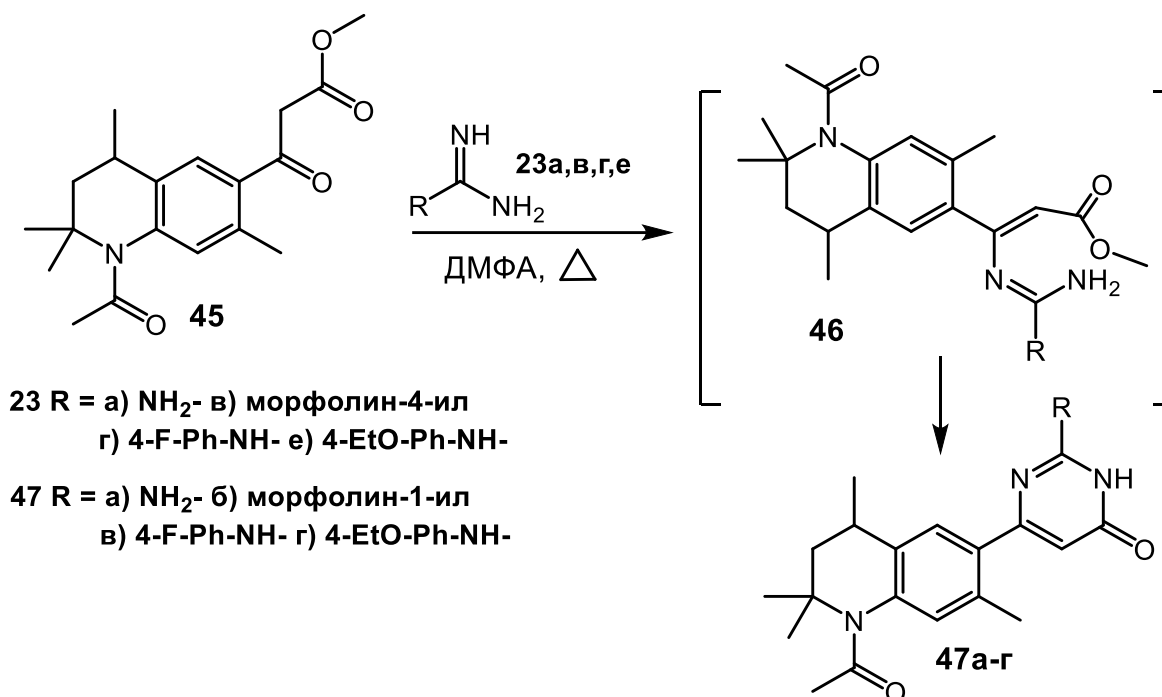


Таблица 41. Характеристики соединений 47а-г.

Соед.	Брутто-формула	[M+H] ⁺ найдено, m/z	[M+H] ⁺ вычислено, m/z	Выход, %	T _{пл.} , °C
47а	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂	341.1970	341.1973	73	>300 (возгон.)
47б	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₃	411.2393	411.2392	71	235-236
47в	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₃	461.2551	461.2549	77	168-169
47г	C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₂	435.2193	435.2192	74	210-211

Таблица 42. Спектральные данные соединений 47а-г.

Соед.	Химический сдвиг δ, м.д.; J, Гц (DMCO-d ₆)
47а	ЯМР ¹ H, 600 МГц: 1.09-1.13 (м, 1H, C(3)); 1.28 (д, 3H, C(4)CH ₃ , J = 6.7); 1.40 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.61 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.83-1.87 (м, 1H, C(3)); 1.98 (с, 3H, C(6)CH ₃); 2.34 (с, 3H, COCH ₃); 2.71-2.75 (м, 1H,

	C(4)); 5.57 (с, 1H, СН-пиримидин); 6.55 (уш.с, 2H, NH ₂); 7.00 (с, 1H, СН-аром); 7.04 (с, 1H, СН-аром); 10.85 (уш.с, 1H, NH).
47б	ЯМР ¹ H, 500 МГц: 1.12 (т, 1H, C(3), J = 12.7); 1.27 (д, 3H, C(4)CH ₃ , J = 6.7); 1.43 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.61 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.84-1.88 (м, 1H, C(3)); 2.04 (с, 3H, C(6)CH ₃); 2.34 (с, 3H, COCH ₃); 2.70-2.74 (м, 1H, C(4)); 3.59-3.66 (м, 8H, 4CH ₂ -морф.); 5.84 (с, 1H, СН-пиримидин); 6.98 (с, 1H, СН-аром); 7.17 (с, 1H, СН-аром); 11.28 (уш.с, 1H, NH).
47в	ЯМР ¹ H, 500 МГц: 1.12 (т, 1H, C(3), J = 12.7); 1.28 (д, 3H, C(4)CH ₃ , J = 6.7); 1.39 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.62 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.83-1.87 (м, 1H, C(3)); 2.00 (с, 3H, C(6)CH ₃); 2.37 (с, 3H, COCH ₃); 2.71-2.75 (м, 1H, C(4)); 5.90 (с, 1H, СН-пиримидин); 6.82-6.84 (м, 2H, СН-аром); 7.06-7.12 (м, 4H, СН-аром); 7.61-7.63 (с, 2H, СН-аром); 8.89 (уш.с, 1H, NH); 10.82 (уш.с, 1H, NH).
47г	ЯМР ¹ H, 600 МГц: 1.11 (т, 1H, C(3), J = 12.); 1.27-1.31 (м, 6H, C(4)CH ₃ +OCH ₂ CH ₃); 1.39 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.61 (с, 3H, C(2)CH ₃); 1.82-1.86 (м, 1H, C(3)); 1.99 (с, 3H, C(6)CH ₃); 2.37 (с, 3H, COCH ₃); 2.71-2.75 (м, 1H, C(4)); 3.96 (кв, 2H, OCH ₂ CH ₃ , J 7.0); 5.82 (с, 1H, СН-пиримидин); 6.82 (м, 2H, СН-аром); 7.05 (с, 1H, СН-аром); 7.07 (с, 1H, СН-аром); 7.46 (д, 2H, СН-аром, J = 8.8); 8.63 (уш.с, 1H, NH); 10.21 (уш.с, 1H, NH).

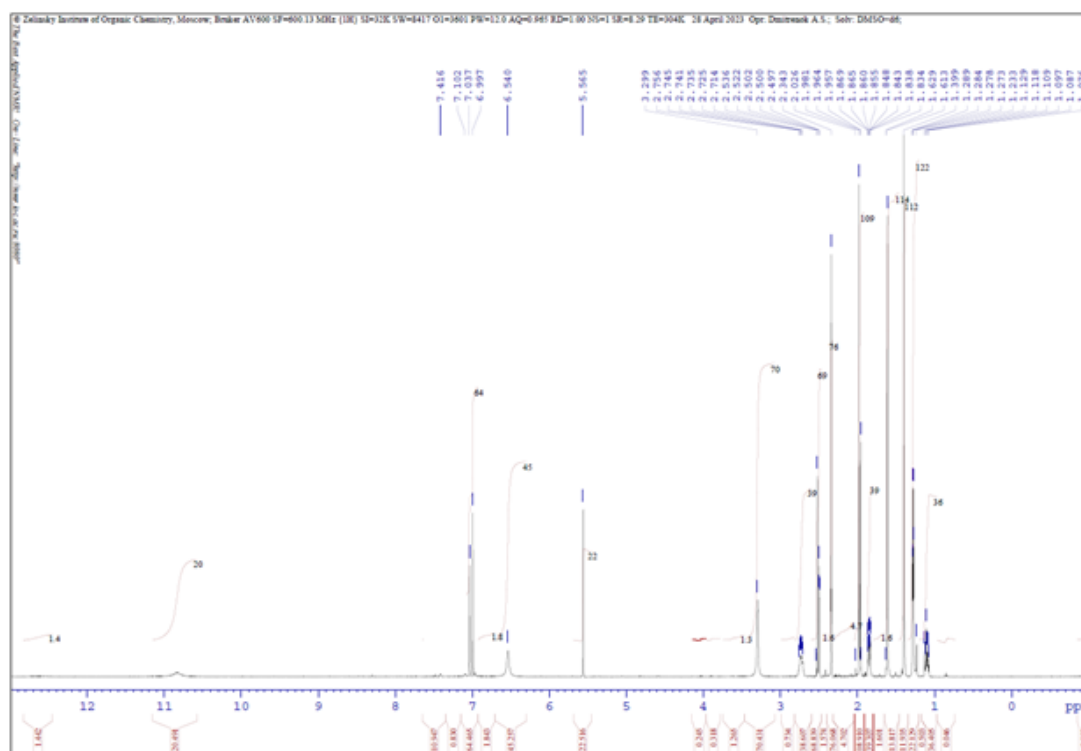


Рис. 30. Типичный Спектр ЯМР ¹H 6-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолин-6-ил)-2-R₃-пиримидин-4(3H)-онов (соединение **47а**).

В ЯМР ^1H спектрах соединений **47а-г** наблюдаются уширенные синглеты протона вторичной аминогруппы пиримидин-4-онового цикла в области 10-11 м.д., синглетный сигнал СН-протона пиримидинового цикла при 5.8-5.9 м.д. и сигналы протонов соответствующих заместителей во втором положении пиримидинового цикла (таблица 42).

Таким образом, нами был расширен список потенциально биологически активных соединений, где в одной структуре совмещены две фармакофорные группы в виде пиримидин-4-онового и 1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолинового фрагментов.

2.4 Практическое применение синтезированных соединений

Для соединений **3а,б**, **4а-г**, **4е-ж** и **5а-г** была изучена ингибирующая активность в отношении факторов свертываемости крови Ха и XIa. В качестве эталона ингибирования был использован пероральный антикоагулянт – ривароксабан.

Таблица 43. Значения ингибирования факторов Ха и XIa синтезированными соединениями **3а,б**, **4а-г**, **4е-ж** и **5а-г**.

№	Соединение	Фактор Ха процент ингибирования	Фактор XIa процент ингибирования
1	3а	45.0 ± 4.3	-12 ± 3.9
2	3б	50.0 ± 2.6	-18 ± 2.7
3	4а	14.0 ± 3.3	–
4	4б	58.0 ± 2.8	–
5	4в	89.0 ± 1.4	–
6	4г	12.0 ± 3.1	–

7	4е	55.0 ± 2.4	–
8	4ж	64.0 ± 1.5	–
9	4з	16.9 ± 4.6	–
10	5а	49±1.7	–
11	5б	10±3.4	–
12	5в	8±2.6	–
13	5г	79±3.4	–
22	ривароксабан	94±1.5	8±3.3

Среди исследованных соединений на ингибирование факторов Ха и XIa обнаружено шесть веществ ингибирующих фактор Ха на более чем 50 %. Также выявлены хиты, ингибирующие фактор Ха более существенно в случае соединения **5г** на 79 %, а в случае соединения **4в** на 89 %. Структуры **3а,б**, незначительно катализируют фактор XIa.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, а также качественный анализ реакционных масс осуществлялся методом ТСХ на пластинах «Silufol UV-254» (Merck). Элюенты – гексан, этилацетат, хлороформ, метанол в различных соотношениях. Проявление хроматограмм осуществлялось в УФ-свете, парах йода и при прокаливании.

Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba NA 1500.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Bruker Avance 400 (400 МГц и 100 МГц соответственно), Bruker Avance III 500 (500 и 125 МГц соответственно), Bruker A V600 (600 и 150 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренние стандарты – TMS и остаточные сигналы протонов ДМСО- d_6 (2.50 м. д. для ядер ^1H и 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Хромато-масс-спектрометрическое определение чистоты целевых веществ осуществляли методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity в тандеме с времяпролётным масс-спектрометром Agilent 6230 TOF LC/MS. Метод ионизации — электроспрей, сканирование в положительной полярности, напряжение на капилляре 3.5 кВ, фрагменторе +191 В, скиммере +66 В, OctRF 750 В. Диапазон сканирования 50-2000 m/z. Элюирование градиентное — ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты) – вода (0,1% муравьиной кислоты); скорость потока 0,4 мл/мин; термостат колонок 35°C. Колонка Poroshell 120 EC-C18 (4,6x50 мм; 2,7 мкм) была использована. Применялось программное обеспечение MassHunter Qualitative Analysis, B.06.00, Agilent Tec.

Рентгеноструктурное исследование соединений **7**, **9**, **10** и **11** проводили на дифрактометре Bruker APEX2 DUO с использованием MoKa-излучения (графитовый монохроматор, ω -сканирование). Структуры расшифрованы с использованием программы ShelXT [140] и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении по F2hkl в программе Olex2 [141]. Положения

атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении по модели наездника.

Рентгеноструктурные данные соединений **7**, **9**, **10** и **11** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 2214010, CCDC 2214009, CCDC 2214008 и CCDC 2214007 соответственно).

В работе использовались реактивы и растворители фирм («Sigma-Aldrich», «Merck», «Acros Organics», ВЕКТОН). Очистку и абсолютирование растворителей осуществляли согласно [142].

Исследование антикоагулянтной активности. Измерением кинетики гидролиза специфичных по отношению к ферментам Ха и XIa субстратов в присутствии тестируемых веществ была определена ингибирующая активность синтезированных соединений по отношению к факторам свертывания крови Ха и XIa. Для изучения ингибирования фактора XIa применяли реагент S2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA•HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421, USA), а при тестировании фактора Ха использовали низкомолекулярный специфичный хромогенный субстрат S2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA, 2HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421, USA). В лунки культурального планшета добавляли буфер, состоящий из 140 mM NaCl, 20 mM HEPES, 0.1% ПЭГ (6000), pH=8.0, вносили фактор Ха (конечное содержание – 2.5 нМ) или XIa (конечное содержание 0.8 нМ), реагент S2765 (конечное содержание – 200 мкМ) или реагент S2366 (конечное содержание – 200 мкМ) соответственно, а также исследуемые вещества в концентрации 30 мкМ, с добавкой ДМСО не более 2%. С помощью считывателя для микропланшетов THERMOmax Microplate Reader (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, California) измерялась кинетика образования паранитроанилина (pNA) по адсорбции света (длина волны 405 нм) полученным раствором. По начальному наклону кривой образования pNA рассчитывалась начальная скорость расщепления субстрата. Скорость распада субстрата под

действием фермента в присутствии ингибитора была нормирована на скорость расщепления в отсутствие ингибитора. Обработка результатов осуществлялась с помощью программ GraphPad Prism (GraphPad, 2365 Northside Dr, San Diego, CA 92108, USA) и OriginPro 8 (OriginLab Corporation, One Roundhouse Plaza, Suite 303 Northampton, MA 01060 USA). Работа проводилась в ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (ЦТП ФХФ РАН).

Общая методика синтеза соединений (2а-д). К раствору 3 ммоль соответствующего 2,2,4-триметил-4-Аг-6-Х-7-У-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **1а-д** в 10 мл толуола добавляли 3 ммоль хлорацетилхлорида и кипятили 16 часов (контроль по ТСХ). Выпавший осадок из охлажденной реакционной массы **2а-д** - фильтровали, сушили и перекристаллизовали из изопропилового спирта.

Общая методика синтеза соединений (3а,б). Смесь 3 ммоль 2,2,4,7-тетраметил-4-фенил-1-хлорацетил-3,4-дигидрохинолина **2в** или 2,2,4,7-тетраметил-1-хлорацетил-4-(4-хлорфенил)-3,4-дигидрохинолина **2г**, 12 мл сухого ацетонитрила, 9 ммоль поташа и 3 ммоль 7-гидрокси-4-метилкумарина кипятили 2.5 часа (контроль по ТСХ). Охлажденную реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок веществ **3а,б** – фильтровали и сушили.

Общая методика синтеза соединений (4а-з). К раствору 3 ммоль 2,2,4-триметил-4-фенил-1-хлорацетил-3,4-дигидрохинолина **2а** или 2,2,4-триметил-1-хлорацетил-4-(4-хлорфенил)-3,4-дигидрохинолина **2б** в 12 мл сухого ацетонитрила добавляли 9 ммоль поташа, 3 ммоль соответствующего тиола и кипятили 2.5 часа (контроль по ТСХ). Охлажденную реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок веществ **4а-з** – фильтровали и сушили.

Общая методика синтеза соединений (5а-г). К раствору 3 ммоль 2,2,4-триметил-4-Аг-6-Х-7-У-1-хлорацетил-3,4-дигидрохинолина **2а,б,д** в 10 мл

абсолютного ацетонитрила добавляли 9 ммоль поташа, 3 ммоль соответствующего амина и кипятили 2.5 часа (контроль по ТСХ). Охлажденную реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок веществ **5a-g** – фильтровали и сушили.

Методика синтеза соединения (7). Условия Воля-Циглера. К раствору 10 ммоль N-ацетил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **6a** в 20 мл четыреххлористого углерода добавляли 10 ммоль N-бромсукцинимиды и 0.13 г ВРО. Реакционную массу кипятили в течение часа. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали на роторном испарителе. Остаток кристаллизовали из изопропилового спирта.

Методика синтеза соединения (9). Условия Воля-Циглера. К раствору 10 ммоль N-ацетил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **6a** в 20 мл четыреххлористого углерода добавляли 20 ммоль N-бромсукцинимиды и 0.13 г ВРО. Реакционную массу кипятили в течение часа. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали на роторном испарителе. Остаток кристаллизовали из изопропилового спирта.

Общая методика синтеза соединений (7,10). Система NBS-ДМФА. К охлаждаемой водой смеси 0.01 моль соответствующего N-ацетил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **6a,б** в 20 мл N,N-диметилформамаида небольшими порциями при постоянном перемешивании присыпали 0.01 моль N-бромсукцинимиды. По истечении тридцати минут после добавления последней порции NBS реакционную массу выливали при перемешивании в 100 мл воды, выпавший осадок фильтровали и сушили.

Общая методика синтеза соединений (9,11). Система NBS-ДМФА. К охлаждаемой водой смеси 0.01 моль N-ацетил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **6a,б** в 20 мл N,N-диметилформамаида небольшими порциями при постоянном перемешивании присыпали 0.01 моль N-бромсукцинимиды. Реакционную массу выдерживали в течение тридцати

минут при комнатной температуре. Затем при постоянном перемешивании и охлаждении присыпали еще 0.01 моль *N*-бромсукцинимида. По истечении тридцати минут после добавления последней порции NBS реакционную массу выливали при перемешивании в 100 мл воды, выпавший осадок фильтровали и сушили.

Общая методика синтеза соединений (13а-е). К раствору 3 ммоль *N*-ацетил-4-бромметил-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолина **7** или *N*-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-бромметилен-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **10** в 6 мл абсолютного ацетонитрила добавляли 9 ммоль поташа, 3 ммоль соответствующего вторичного амина и кипятили 3-6 часов (контроль по ТСХ). Охлажденную реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок веществ **13б-е** – фильтровали и сушили. Смолообразный осадок соединения **13а** декантировали, дважды промывали водой с декантацией, растворяли в изопропиловом спирте и добавляли 0,3 мл концентрированной соляной кислоты. Выпавший осадок гидрохлорида фильтровали, промывали изопропиловым спиртом.

Общая методика синтеза соединений (14а-д). К раствору 3 ммоль *N*-ацетил-4-бромметил-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолина **7** или *N*-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-бромметилен-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **10** в 6 мл абсолютного ацетонитрила добавляли 9 ммоль поташа, 3 ммоль соответствующего гетарилтиола и кипятили 2-5 часов (контроль по ТСХ). Охлажденную реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок фильтровали и сушили.

Методика синтеза соединения (15а). К смеси 3 ммоль *N*-ацетил-4-бромметил-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолина **7** и 20 мл абсолютного ацетона добавили 3 ммоль 6-гидрокси-*N*-бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина, 6 ммоль поташа. После перемешивания в течение 10-11

часов (контроль по ТСХ) при комнатной температуре реакционную массу выливали в воду

Продукт **15a** экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом магния, декантировали фильтрат, выпаривали растворитель, перекристаллизовывали из смеси растворителей - петролейный эфир 40/70 и четыреххлористый углерод с вымораживанием при -20°C .

Методика синтеза соединения (15b). 3 ммоль натрия растворяли в 20 мл сухого метанола. К раствору добавляли 3 ммоль N-ацетил-4-бромметил-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолина **7**. После перемешивания в течение 4-5 часов (контроль по ТСХ) при комнатной температуре реакционную массу выливали в воду, экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом магния. Декантировали фильтрат, растворитель отгоняли. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии (сорбент силикагель, элюент – хлороформ).

Методика синтеза соединения (17a). К смеси 0.05 моль N-ацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **16**, 0.075 моль ацетилхлорида и 40 мл 1,2-дихлорэтана порциями, интенсивно перемешивая при температуре $\leq 30^{\circ}\text{C}$, добавляли 0.16 моль безводного хлористого алюминия. Смесь нагревали до 80°C и перемешивали при этой температуре (контроль ТСХ) до завершения реакции (~2 ч). Охлажденную реакционную массу при перемешивании выливали в смесь 50 мл воды и 70 г льда, добавляли 50 мл хлороформа и отделяли нижний органический слой. Из водного слоя продукты реакции экстрагировали двумя порциями хлороформа по 15 мл. Органические фазы объединяли и встряхивали с 30 мл 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия, отделяли и сушили безводным сульфатом магния (5 г). Осушитель отфильтровывали, промывали 10 мл хлороформа и полученный раствор в хлороформе упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из изопропилового спирта.

Методика синтеза соединения (18). Смесь 0.03 моль 1,7-диацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **17a** и 30 мл 20%-ной соляной кислоты кипятили до завершения гидролиза (1 ч). Охлажденную реакционную массу нейтрализовали избытком 5%-ного раствора гидроксида натрия. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой до нейтральной реакции и кристаллизовали из изопропилового спирта.

Методика синтеза соединения (22). К раствору 0.02 моль 7-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолина **18** в 10 мл безводного диметилформаида добавляли 0.022 моль диметилацеталя диметилформаида **19**, 0.05 г метилата натрия и кипятили 6 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровали, промыли изопропиловым спиртом и кристаллизовали из этанола.

Общая методика синтеза соединений (25a-e). Смесь 0.002 моль (2E)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)проп-2-ен-1-она **22**, 0.002 моль соответствующего имидаида **23б-г** или гуанидина **23a,д,е** и 3 мл изопропилового спирта кипятили 2 ч. Выпавший при охлаждении реакционной массы осадок отфильтровали и кристаллизовали из изопропилового спирта.

Общая методика синтеза соединений (28a,б). Смесь 0.002 моль (2E)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)проп-2-ен-1-она **22**, 0.002 моль, соответствующего аминотриазола **26a,б** и 3 мл диметилформаида кипятили 2 ч. Выпавший при охлаждении реакционной массы осадок отфильтровали и кристаллизовали из смеси изопропиловый спирт–диметилформамид.

Методика синтеза соединения (30). К смеси 0.05 моль N-ацетил-2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **29**, 0.075 моль ацетилхлорида и 40 мл 1,2-дихлорэтана порциями, интенсивно перемешивая при температуре $\leq 30^{\circ}\text{C}$, добавляли 0.16 моль безводного хлористого алюминия.

Смесь нагревали до 80°C и перемешивали при этой температуре до завершения реакции (~2 ч). Охлажденную реакционную массу при перемешивании выливали в смесь 50 мл воды и 70 г льда, добавляли 50 мл хлороформа и отделяли нижний органический слой. Из водного слоя продукты реакции экстрагировали двумя порциями хлороформа по 15 мл. Органические фазы объединяли и встряхивали с 30 мл 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия, отделяли и сушили безводным сульфатом магния (5 г).осушитель отфильтровывали, промывали 10 мл хлороформа и полученный раствор в хлороформе упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из изопропилового спирта.

Методика синтеза соединения (31). Смесь 0.03 моль 1,6-диацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **30** и 30 мл 20%-ной соляной кислоты кипятили до завершения гидролиза (1 ч). Охлажденную реакционную массу нейтрализовали избытком 5%-ного раствора гидроксида натрия. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой до нейтральной реакции и кристаллизовали из изопропилового спирта.

Методика синтеза соединения (32). К раствору 0.02 моль 6-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолина **31** в 10 мл безводного диметилформаида добавляли 0.022 моль диметилацеталя диметилформаида **19**, 0.05 г метилата натрия и кипятили 6 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровали, промыли изопропиловым спиртом и кристаллизовали из этанола.

Общая методика синтеза соединений (34а-д). Смесь 0.002 моль (2E)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-пропен-1-она **32**, 0.002 моль соответствующего имидаида **23б,ж,з** или гуанидина **23и,к** и 3 мл изопропилового спирта кипятили 2 ч. Выпавший при охлаждении реакционной массы осадок отфильтровали и кристаллизовали из изопропилового спирта.

Общая методика синтеза соединений (36а-д). Смесь 0.002 моль 3-(диметиламино)-1-(2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-пропен-1-она **32**, 0.002 моль, соответствующего аминотриазола **26в-ж** и 3 мл диметилформамида кипятили 2 ч. Выпавший при охлаждении реакционной массы осадок отфильтровали и кристаллизовали из смеси изопропиловый спирт–диметилформамид.

Методика синтеза соединения (40). К смеси 0.05 моль N-ацетил-7-метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **37**, 0.075 моль ацетилхлорида и 40 мл 1,2-дихлорэтана порциями, интенсивно перемешивая при температуре $\leq 30^{\circ}\text{C}$, добавляли 0.21 моль безводного хлористого алюминия. Смесь нагревали до 80°C и перемешивали при этой температуре до завершения реакции (~ 2 ч). Охлажденную реакционную массу при перемешивании выливали в смесь 50 мл воды и 70 г льда, добавляли 50 мл хлороформа и отделяли нижний органический слой. Из водного слоя продукт реакции экстрагировали двумя порциями хлороформа по 15 мл. Органические фазы объединяли и встряхивали с 30 мл 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия, отделяли и сушили безводным сульфатом магния (5 г). Осушитель отфильтровывали, промывали 10 мл хлороформа и полученный раствор в хлороформе упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из изопропилового спирта.

Методика синтеза соединения (42). Смесь 0.03 моль 1,7-диацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **17а**, 0.03 моль диметилкарбоната **41** и 0,06 моль гидрида натрия в 15 мл толуола нагревали до 50°C при перемешивании и выдерживали в течение 6 часов до прекращения выделения водорода. Добавляли 2 мл изопропилового спирта. Выпавший после охлаждения реакционной массы осадок отфильтровали, промыли холодным толуолом, далее холодным петролейным эфиром 40/70. Отфильтрованную массу помещали в 5 %-ый раствор соляной кислоты при перемешивании. Продукт фильтровали, промывали водой и сушили.

Общая методика синтеза соединений (44а-д). Смесь 0.002 моль 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолин-7-ил)-3-оксопропановой кислоты **42**, 0.002 моль соответствующего имидамида **23б,г,м,н** или гуанидина **23л** и 5 мл ДМФА кипятили 5 ч. Реакционную массу выливали в воду. Выпавший осадок фильтровали, сушили и кристаллизовали из изопропилового спирта.

Методика синтеза соединения (45). Смесь 0.03 моль 1,6-диацетил-2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **30**, 0.03 моль диметилкарбоната **41** и 0,06 моль гидрида натрия в 15 мл толуола нагревали до 50 °С при перемешивании и выдерживали в течение 6 часов до прекращения выделения водорода. Добавляли 2 мл изопропилового спирта. Выпавший после охлаждения реакционной массы осадок отфильтровали, промыли холодным толуолом, далее холодным петролейным эфиром 40/70. Отфильтрованную массу помещали в 5 %-ый раствор соляной кислоты при перемешивании. Продукт фильтровали и сушили.

Общая методика синтеза соединений (47а-г). Смесь 0.002 моль 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолин-6-ил)-3-оксопропановой кислоты **45**, 0.002 моль соответствующего имидамида **23в** или гуанидина **23а,г,е** и 5 мл ДМФА кипятили 5 ч. Реакционную массу выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровали и кристаллизовали из изопропилового спирта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что разработка методов синтеза новых гибридных гетероциклических систем, линейно связанных с замещенными 2,2-диметилгидрохинолинами, является перспективным направлением для поиска новых биологически активных соединений с широким спектром фармакологического действия.

По результатам работы можно сделать следующие выводы:

1. Показана высокая реакционная способность 4-Ar-6-X-7-Y-2,2,4-триметил-1-хлорацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов в реакциях с различными амино-, гидроксид- и меркапто-гетероциклическими соединениями.

2. Найдены оптимальные условия селективного бромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов. Исследованы реакции алкилирования различных N-, O-, S-гетероциклов 1-ацетил-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолином и 1-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолином. Установлено, что в ряде случаев эти реакции протекают как ретро-аллильная перегруппировка.

3. Определена региоселективность реакций ацетилирования 1-ацетил-2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов. Получены ранее неизученные перспективные в синтетическом плане 6(7)-ацетил-2,2,4,7(6)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины.

4. Путем различных модификаций новых 6(7)-ацетил-2,2,4,7(6)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов синтезированы ранее неизвестные гибридные соединения: 3-(диметиламино)-1-(2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7(6)-ил)проп-2-ен-1-оны, 7(6)-(2-R-пиримидин-4-ил)-2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины, 7(6)-(2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-a]-пиримидин-7-ил)-2,2,4,6(7)-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины, метиловые эфиры 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6(7)-тетраметилхинолин-7(6)-ил)-3-оксопропановой кислоты и 6-(1-

ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6(7)-тетраметилхинолин-7(6)-ил)-2-R-пиримидин-4(3H)-оны.

5. Выявлена высокая ингибирующая активность ряда соединений по отношению к фактору свертывания крови Ха. Установлено, что максимальным ингибирующим действием обладают 2-((2-оксо-2-(2,2,4-триметил-4-фенил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этил)тио)-6-(((4-хлорфенил)тио)метил)пиримидин-4-(3H)-он и 2-(4-метилпиперидин-1-ил)-1-(2,2,4-триметил-4-(4-хлорфенил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-он.

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с поиском новых сфер применения синтезированных соединений, в том числе в качестве биологически активных соединений, а также использование разработанных методик для синтеза новых потенциально биологически активных соединений гидрохинолинового ряда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Acetylcholinesterase-Inhibiting Activity of Pyrrole Derivatives from a Novel Marine Gliding Bacterium, *Rapidithrix thailandica* / Y. Sangnoi, O. Sakulkeo, S. Yuenyongsawad [et al.] // *Marine Drugs*. – 2008. – V. 6, №. 4. – P. 578-586.
2. Synthesis and biological activity of some nucleoside analogs of hydroquinoline-3-carbonitrile / A.H. Moustafa, S.A. Said, A.F.Z. Haikal [et al.] // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. – 2014. – V. 33, I. 3 – P. 111-128.
3. Synthesis of Potential Anticancer Agents. VII. Some 3-Chloropropionyl Amides 1-3 / F.D. Popp, E. Cullen, R.B. Davis, W. Kirsch. // *J. Med. Chem.* – 1962. – V. 5, I. 2. – P. 398-403.
4. Tetrahydroquinoline Derivatives as Potent and Selective Factor XIa Inhibitors / M.L. Quan, P.C. Wong, C. Wang [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57, N. 3. – P. 955-969.
5. Design, synthesis, and biological activity of potent and selective inhibitors of blood coagulation factor Xa / J.A. Willardsen, D.A. Dudley, W.L. Cody [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2004. – V. 47, I. 16. – P. 4089-4099.
6. Fragment-Based Discovery of Bromodomain Inhibitors Part 1: Inhibitor Binding Modes and Implications for Lead Discovery / C. Chung, A.W. Dean, J.M. Woolven, P. Bamborough. // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55, I. 2. – P. 576-586.
7. Thomas J. Quaternary Ammonium Compounds--I. The Antiacetylcholinesterase Action of a Series of Spiran Quaternary Ammonium Compounds / J. Thomas. // *J. Med. Chem.* – 1960. – V. 3, I. 1. – P. 45-51.
8. Dual Pharmacophores Explored via Structure-Activity Relationship (SAR) Matrix: Insights into Potent, Bifunctional Opioid Ligand Design / A.F. Nastase, J.P. Anand, A.M. Bender [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2019. – V. 62, I. 8. – P.4193-4203.

9. Jones R.L. Prostanoid receptor antagonists: development strategies and therapeutic applications / R.L. Jones, M.A. Giembycz, D.F. Woodward // *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – V. 158, I. 1. – P. 104-145.
10. Discovery of nonsteroidal glucocorticoid receptor ligands based on 6-indole-1,2,3,4-tetrahydroquinolines / S.L. Roach, R.I. Higuchi, M.E. Adams [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18, I. 12. – P. 3504-3508.
11. Synthesis and Biological Evaluation of Cyclopentaquinoline Derivatives as Nonsteroidal Glucocorticoid Receptor Antagonists / M. Eda, T. Kuroda, S. Kaneko [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58, I. 12. – P. 4918-4926.
12. Discovery of orally available tetrahydroquinoline-based glucocorticoid receptor agonists / A.R. Hudson, R.I. Higuchi, S.L. Roach [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21, I. 6. – P. 1697-1700.
13. The chemical diversity and structure-based evolution of non-peptide CXCR4 antagonists with diverse therapeutic potential / D. Peng, B. Cao, Y.-J. Zhou, Y.-Q. Long // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 149. – P. 148-169.
14. Basal Cell Carcinoma Treated with MTDQ and Irradiation / Zs. Pollak, J. Fodor, V. Edelyi [et al.] // *Acta Radiologica: Oncology, Radiation, Physics, Biology*. – 1979. – V. 18, I. 2. P. 97-102.
15. Astor M. Misonidazole and MTDQ in combination: Cytotoxic and radiosensitizing properties in hypoxic mammalian cells / M. Astor, E.J. Hall. // *British Journal of Cancer*. – 1979. – V. 39, I. 5. – P. 510-515.
16. Belagyi J. Free radical reactions of MTDQ and its effect on biological membrane / J. Belagyi, B. Torok, L. Poto. // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1994. – V. 1190, I. 1. – P. 123-128.
17. Effects of antioxidant therapy in experimentally induced heart infarcts / B. Torok, E. Roth, V. Bar, Z. Pollak. // *Basic. Res. Cardiol.* – 1986. – V. 81, I. 2. – P. 167-179.
18. Taimr L. Study of the mechanism of the antioxidant action of ethoxyquin / L. Taimr. // *Angewandte Makromolekulare Chemie*. – 1994. – V. 217, I. 1. – P. 119-128.

19. Synthesis and Anti-fungal Activity of Novel Aspernigerin Derivatives Containing Thiocarbonyl Moiety / Z. Xiaoming, L. Peng, L. Xinlu [et al.] // Chin. J. Org. Chem. – 2018. – V. 38, I. 12. – P. 3197-3203.

20. Unexpected Cascade Dehydrogenation Triggered by Pd/Cu-Catalyzed C(sp³)-H Arylation/Intramolecular C-N Coupling of Amides: Facile Access to 1,2-Dihydroquinolines / Q.C. Zheng, S.Y. Peng, S.Q. Cong [et al.] // Org. Lett. – 2022. – V. 24, I. 45. – P. 8283-8288.

21. Pellacini F., Vazzola M.S., Gusmeroli M., Sinani E., Riservato M., inventor; FMC Agricultural Products International AG assignee. Synergistic compositions of 3-difluoromethyl-N-(7-fluoro-1,1,3-trimethyl-4-indanyl)-1-methyl-4-pyrazolecarboxamide with other fungicidal/insecticidal compounds for the protection of agrarian crops and the use thereof. European Patent Office EP3788875A1. 2013 June 13.

22. Chatterjee A.K., Nagle A.S., Paraselli P., Leong S.H., Roland J.T., Mishra P.K., Yeung B.Ks, Zou B., inventor; Compounds and compositions for the treatment of parasitic diseases. World Intellectual Property Organization. WO 2014/078813. 2014 May 22.

23. Borane/Gold(I)-Catalyzed C–H Functionalization Reactions and Cycloaddition Reactions of Amines and α -Alkynylenones / J-J. Tian, W. Sun, R-R. Li [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2022. – V. 61, I. 35. – e202208427.

24. Renugadevi G., KOTLAM S.K.R., Sathishkumar M., Roy D., Mehta M.L., Manjunatha S.G., Gadakh R.B., Suthar S.K., Garg R., Kumar M.S.P., Mishra R.K., Autkar S.S., Venkatesha H.M, Klausener A.G.M., Poschary K., inventor; PI Industries LTD applicant. Preparation of thiadiazole derivatives for use as crop protecting agents World Intellectual Property Organization. WO2018116073 A1 2018 June 28.

25. Brønsted-Acid-Catalyzed Substrate-Controlled and Site-Selective Friedel–Crafts Alkylation: A New Strategy for Post-Modification of 1,2-

Dihydroquinolines / J. Huang, G. Li, G. Yang [et al.] // Asian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – V. 6, I. 12. – P. 1741-1744.

26. Casara P., Gilbert D., Pierre L., Brian L., inventor; Laboratoires Servier SAS assignee. Preparation of dihydro- and tetrahydroquinolines as medical antioxidants. European Patent Organization. EP0995743 A1. 2000 Apr. 26

27. The catalytic enantioselective synthesis of tetrahydroquinolines containing all-carbon quaternary stereocenters via the formation of aza-ortho-xylylene with 1,2-dihydroquinoline as a precursor. // G. Li, H. Liu, Y. Wang [et al.] // Chem. Commu.. – 2016. – V. 52, I. 11. – P. 2304-2306.

28. Synthesis and antihypertensive activity of pyran oxygen and amide nitrogen replacement analogs of the potassium channel activator cromakalim / V.A. Ashwood, F. Cassidy, J.M. Evans [et al.]. // Journal of Medicinal Chemistry. – 1991. – V. 34, I. 11. – P. 3261-3267.

29. Brown J.P. Reactions of 2,2-dialkyl-1,2-dihydroquinolines. Part V. The dimer of 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline / J.P. Brown, B.K. Tidd // Journal of the Chemical Society C: Organic. – 1968. – V. 9. – P. 1075-1077.

30. Ponda M.P., Selnick H., Egbertson M., Breslow J.L., inventors; The Rockefeller University applicant. Preparation of pyranopyrazole and pyrazolopyridine immunomodulators for treatment of autoimmune diseases. World Intellectual Property Organization. WO2019108565 A1. 2019 June 06

31. Brown J.P. Reactions of 2,2-dialkyl-1,2-dihydroquinolines. Part III. Reactions of 4-bromomethyl-1,2-dihydro-2,2-dimethylquinolines with nucleophiles / J.P. Brown // Journal of the Chemical Society C: Organic. – 1968. – V. 9. – P. 1071-1073.

32. Enantioselective [2 + 2] cycloaddition of 1,2-dihydroquinolines with 3-olefinic oxindoles via Bronsted acid catalysis / B. Wang, X. Yan, H. Zhong, [et al.] // Org. Chem. Front. – 2022. – V. 9, I. 6. – P. 1621-1627.

33. Skerlj R.T., Bourque E.M.J., Ray S., Scarpelli R., Cilibrasi V., inventor; BIAL- Biotech Investments, INC, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia applicants. Substituted, saturated and unsaturated n-heterocyclic carboxamides and

related compounds for their use in the treatment of medical disorders. World Intellectual Property Organization. WO2021055630A1 2020 Sep. 17.

34. Effect of Tetrahydroquinoline Dyes Structure on the Performance of Organic Dye-Sensitized Solar Cells / R. Chen, X. Yang, H. Tian [et al.] // Chem. Matter. – 2007. – V. 19, I. 16. – P. 4007-4015.

35. Tetrahydroquinoline glucocorticoid receptor agonists: Discovery of a 3-hydroxyl for improving receptor selectivity / S.L. Roach, R.I. Higuchi, A.R. Hudson [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2011. – V.21, I. 1. – P. 168-171.

36. Nonsteroidal 2,3-dihydroquinoline glucocorticoid receptor agonists with reduced PEPCK activation / A.R. Hudson, R.I. Higuchi, S.L. Roach [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – V.21, I. 6. – P. 1654-1657.

37. Novel Heteroarotinoids as Potential Antagonists of Mycobacterium bovis BCG / C.W. Brown, S. Liu, K.D. Berlin [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2004. – V. 47, I. 4. – P. 1008-1017.

38. 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidines and analogues as antibacterial agents. 12. 1,2-Dihydroquinolylmethyl analogues with high activity and specificity for bacterial dihydrofolate reductase / J.V. Johnson, B.S. Rauchman, D.P. Baccanari, B. Roth. // J. Med. Chem. – 1989. – V. 32, I. 8. – P. 1942-1949.

39. Component analysis of MTDQ, a chemical radiosensitizer / M. Nogradi, B. Vermes, A. Gergely, G. Toth. // Pharmazie. – 1982. – V. 37, I. 2. – P. 126-128.

40. Lin Wen-Chung Substitution reaction of tetracyanoethylene with acetoneanils / Wen-Chung Lin, Shing-Ting Huang, Shaw-Tao Lin. // Journal of the Chinese Chemical Society. – 1996. – V. 43, I.6. – P. 497-501.

41. Manahelohe G.M. Synthesis of 1H-1,2-dithiol-1-thiones and thioamides containing hydroquinoline group / G.M. Manahelohe, K.S. Shikhaliev, A.Y. Potapov. // Eur. Chem. Bull. – 2015. – V. 4, I. 7. – P. 350-355.

42. Манахелохе Г.М. Синтез производных 2-оксо(тиоксо)-1,2,3,4-тетрагидропиримидина на основе 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-

карбальдегида / Г.М. Манахелохе, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов. // Вестник ВГУ, Серия Химия. Биология. Фармация. – 2014. – № 4. – С.34-37.

43. Синтез 2-амино-4-(1-алкилгидрохиолин-6-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила / Г.М. Манахелохе, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Н.И. Коптева. // Вестник ВГУ, Серия Химия. Биология. Фармация. – 2014. – № 3. – С. 33-37.

44. Манахелохе Г.М. Трехкомпонентный синтез 9-(1-алкилгидрохиолин-6-ил)акридин-1,8-(2*H*,5*H*)-дионов / Г.М. Манахелохе, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов. // Бутлеровские сообщения. – 2014. – Т. 39, №. 8. – С. 82-86.

45. Манахелохе Г.М. Трёхкомпонентный синтез 12-(1-алкилгидрохиолин-6-ил)бензимидазохиназолинонов / Г.М. Манахелохе, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов. // Бутлеровские сообщения. – 2014. – Т. 37, № 2. – С. 77-82.

46. Новые производные 6-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохиолинов / С.М. Медведева, Д.А. Круговов, Е.А. Менгеле, Х.С. Шихалиев // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2013. – № 2. – С. 49-52.

47. Lukhtanov E.A. inventor; Elitechgroup, INC applicant. Preparation of carborhodamine compounds for oligonucleotides-carborhodamine conjugates useful as nucleic acid probes. World Intellectual Property Organization. WO2019231617 A1. 2018 May 29.

48. C-N Coupling of 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline derivatives via a silver(I)-catalyzed direct functionalization of a C-H bond / J. Fotie, J.L. Rhodus, H. Taha, C.S. Reid. // Heteroatom Chemistry. – 2012. – V. 23, I. 6. – P. 598-604.

49. Efficient synthesis of substituted 8-(pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-1,2-dihydroquinolines / S.M. Medvedeva, Y.A. Kosheleva, M.A. Berdnikova, K.S. Shikhaliev // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2018. – V. 54, I. 8. – P. 784-788.

50. Regiodivergent synthesis of aza-quaternary carbon derivatives from pyrazolinone ketimines and 1,2-dihydroquinolines / X. Li, B. Ren, X. Xie [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2020. – V.61, I. 26. – 152055.

51. Synthesis of a novel series of 1,2-dihydroquinoline-8-glyoxylamide derivatives / N.P. Novichikhina, Z.E. Ashrafova, I.V. Ledenyova, A.S. Shestakov // *ARKIVOC*. – 2022. – Part. II. – P. 227-235.

52. Wendelboe A.M. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects / A.M. Wendelboe, G.E. Raskob. // *Circ. Res.* – 2016. – V. 118, N. 9. – P. 1340-1347.

53. Meunier B. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality? / B. Meunier. // *Accounts of chemical research*. – 2008. – V. 41, N 1. – P. 69-77.

54. De Candia M. Novel factor Xa inhibitors: A patent review / M. De Candia, G. Lopopolo, C. Altomare. // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2009. – V. 19, N. 11. – P. 1535–1580.

55. Gailani D. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation / D. Gailani, G.J.J. Broze. // *Science*. – 1991. – V. 253. – P. 909–912.

56. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) / M.R. Patel, A.S. Hellkamp, J.P. Piccini [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – V. 61. – P. 651–658.

57. Non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC) and the risk of myocardial infarction: Differences between factor IIa and factor Xa inhibition? / A. Polzin, L. Dannenberg, G. Wolff [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2019. – V. 195. – P. 1–4.

58. Search for new pharmacophores for antimalarial activity. Part I: synthesis and antimalarial activity of new 2-methyl-6-ureido-4-quinolinamides / S. Madapa, Z. Tusi, D. Sridhar [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2009. – V. 17, N 1. – P. 203-221.

59. Antitrypanosomal activity of 1,2-dihydroquinolin-6-ols and their ester derivatives / J. Fotie, M. Kaiser, D.A. Delfin [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53, N 3. – P. 966-982.

60. New factor Xa inhibitors based on 1,2,3,4-tetrahydroquinoline developed by molecular modeling / I. Ilin, E. Lipets, A. Sulimov [et al.] // *J. Mol. Graph. Model.* – 2019. – V. 89. – P. 215-224.

61. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles / T. Furugohri, K. Isobe, Y. Honda [et al.] // *Thromb. Haemostasis.* – 2008. – V. 6, I. 9. – P. 1542-1549.

62. Creating Novel Activated Factor XI Inhibitors through Fragment Based Lead Generation and Structure Aided Drug Desig / O. Fjellström, S. Akkaya, H. Beisel [et al.] // *PLOS One.* – 2015. – N. 10. – P. 1-42.

63. Fraga C.A.M. Drug hybridization strategies: before or after lead identification? / C.A.M. Fraga // *Expert Opin. Drug Discov.* – 2009. – V. 4. – P. 605-609.

64. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes / C. Viegas-Junior, A. Danuello, V.D.S. Bolzani [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – V. 14. – P. 1829-1852.

65. Benzofuran-isatin hybrids and their in vitro anti-mycobacterial activities against multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* / F. Gao, L. Ye, Y. Wang [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 183. – 111678.

66. Hybrid bioactive heterocycles as potential antimicrobial agents: a review / N. Desai, A. Trivedi, U. Pandit [et al.] // *Mini Reviews in Medicinal Chemistry.* – 2016. – V. 16, N 18. – P. 1500-1526.

67. Appendix A. dithioloquinolinethiones as new potential multitargeted antibacterial and antifungal agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies / V. Kartsev, K.S. Shikhaliev, A. Geronikaki [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 175. – P. 201-214.

68. Novel 3-[4-alkoxy-3-(1H-tetrazol-1-yl) phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ones as promising xanthine oxidase inhibitors: Design, synthesis and biological

evaluation / J. Gao, Z. Zhang, B. Zhang [et al.] // *Bioorg. Chem.* – 2020. – V. 95. – 103564.

69. Synthesis, Docking, and In Vitro Anticoagulant Activity Assay of Hybrid Derivatives of Pyrrolo[3,2,1-ij]Quinolin-2(1H)-one as New Inhibitors of Factor Xa and Factor Xia / N. Novichikhina, I. Ilin, A. Tashchilova [et al.] // *Molecules.* – 2020. – V. 25, I. 8. – 1889.

70. A step-by-step synthesis of triazole-benzimidazole-chalcone hybrids: Anticancer activity in human cells / A. Djemoui, A. Naouri, M.R. Ouahrani [et al.] // *J. Mol. Struct.* – 2020. – V. 1204. – 127487.

71. Синтез 4*H*-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2- дионов, содержащих фрагмент пиперазина, и исследование их ингибирующих свойств по отношению к протеинкиназам / Н.П. Новичихина, А.С. Шестаков, А.Ю. Потапов [и др.] // *Изв. А.Н. Сер. хим.* – 2020. – № 4. – С. 787-792.

72. Реакции 1,2-дигидрохинолинов. II. Взаимодействие 1,2-дигидрохинолинов с алкилбензо-лами / Б.А. Луговик, П.В. Бородин, Л.Г. Юдин, А.Н. Кост. // *Химия гетероц. соедин.* – 1970. – № 11. – С. 1512-1514.

73. Потапов М.А. Синтез и изучение антикоагулянтной активности гибридных молекул на основе *N*-ацилгидрохинолинов / М.А. Потапов, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев. // *Бутлеровские сообщения.* – 2023. –Т. 74, № 5. – С. 122-129.

74. Drug Evolution Concept in Drug Design: 1. Hybridization Method / C. Lazar, A. Kluczyk, T. Kiyota, Y. Konishi. // *J. Med. Chem.* – 2004. – V. 47, I. 27. – P. 6973-6982.

75. Tietze L.F. Natural Product Hybrids as New Leads for Drug Discovery / L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekh. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2003. – V. 42, I. 34. – P. 3996-4028.

76. Mehta G. Hybrid systems through natural product leads: An approach towards new molecular entities / G. Mehta, V. Singh. // *Chem. Soc. Rev.* – 2002. – V. 31, I. 6. – P. 324-334.

77. Lima L.M. Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design / L.M. Lima, E.J. Barreiro. // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – V. 12, I. 1. – P. 23-49.

78. Rational Design of Multitarget-Directed Ligands: Strategies and Emerging Paradigms / J. Zhou, X. Jiang, S He [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2019. – V. 62, I. 20. – P. 8881-8914.

79. Synthesis and study of new 2H-pyranoquinolin-2-one-based inhibitors of blood coagulation factors Xa and XIa / A. Yu. Potapov, B. V. Paponov, N. A. Podoplelova [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2021. – V. 70, I. 3. – P. 492-497.

80. Synthesis and biological properties of novel structural analogs of isothiobarbamine / I. A. Novakov, D. S. Sheikin, E. A. Ruchko [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2021. – V. 70. – P. 2220-2226.

81. Structure optimization of a new class of PPAR γ antagonists / V. Hernandez-Olmos, T. Knape, T. Heering [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2019. – V. 27, I. 21. – P. 115082.

82. Methoxytetrahydropyrans. A new series of selective and orally potent 5-lipoxygenase inhibitors / G.C. Crawley, R.I. Dowell, Ph.N. Edwards [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35, I. 14. – P. 2600-2609.

83. Discovery of novel N-sulfonamide-tetrahydroisoquinolines as potent retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t agonists / X. Ma, N. Sun, X. Li, W. Fu. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 222. – P. 113585.

84. Inhibition of the Cysteine Protease Human Cathepsin L by Triazine Nitriles: Amide·Heteroarene π -Stacking Interactions and Chalcogen Bonding in the S3 Pocket / M. Giroud, J. Ivkovic, M. Martignoni [et al.] // *Chem. Med. Chem.* – 2017. – V. 12, I. 3. – P. 257-270.

85. Synthesis and Biological Evaluation of Hapten-Clicked Analogues of The Antigenic Peptide Melan-A/MART-126(27L)-35 / M. Tarbe, J.J. Miles, E.S.J. Edwards [et al.] // *Chem. Med. Chem.* – 2020. – V. 15, I. 9. – P. 799-807.

86. Mitchell R.H. N-Bromosuccinimide-dimethylformamide: a mild, selective nuclear monobromination reagent for reactive aromatic compounds / R.H.

Mitchell, Y.-H. Lai, R.W. Williams. // *J. Org. Chem.* – 1979. – V. 44, I. 25. – P. 4733-4735.

87. Evaluation of 3-substituted arginine analogs as selective inhibitors of human nitric oxide synthase isozymes / R. Ijuin, N. Umezawa, S. Nagai, Ts. Higuchi. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 15, I. 11. – P. 2881-2885.

88. Discovery of highly potent renin inhibitors potentially interacting with the S3' subsite of rennin / X. Sun, X. Wen, Y.-Y. Chen [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 103. – P. 269-288.

89. Munson H.R., Jr., Richmond Va., inventor; A.H. Robins Company, Inc., Richmond Va. Assignee. Compounds and methods for treating diabetic complications United States Patent. 4198414 1980 Apr. 15.

90. Литвинов В.И., Макарова М.В., Рыжов А.М. [и др.] авторы; ООО ИФОКНИМ правообладатель. Применение 6-окси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина или 6-окси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в качестве противотуберкулезного вещества. RU 2372916 (C1), ИФО (US). № RU2008133238/15 20080814 2008 Авг. 14. 2009 Ноябрь 20.

91. Биологические эффекты соединений хинолинового ряда на ростовую активность *Salvia Splendens* / Т. В. Вострикова, В.Н. Калаев, Л.С. Бутова [и др.] // *Вестник ВГУ Серия: Химия, Биология, Фармация.* – 2012. – № 1. – С. 103-106.

92. Brown P. Reactions of 2,2-dialkyl-1,2-dihydroquinolines. Part II. Bromo-derivatives of 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline / P. Brown, L. M. Jackman. // *J. Chem. Soc.* – 1964. – P. 3132-3141.

93. Kohl G. Bicyclische Basen mit einem asymmetrischen N-Atom, V. Einige optisch aktive, 1.4-überbrückte Derivate des 1.2.3.4-Tetrahydro-chinolins / G. Kohl, H. Pracejus. *Lieb. Ann.* – 1966. – V. 694, I. 1. – P. 128-141.

94. Saikia I. Use of Bromine and Bromo-Organic Compounds in Organic Synthesis / I. Saikia, A. J. Borah, P. Phukan. // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116, I. 12. – P. 6837-7042.

95. Jones L.A. Acenaphthene III. Coupling Reactions. The Preparation of 4,4'-Dinaphthalic Anhydride and 4',1-Naphthylphthalic Anhydride / L.A. Jones, R. Watson. // *Can. J. Chem.* – 1973. – V. 51. – P. 1833-1837.

96. Regioselective bromination and fluorination of apogossypol hexamethyl ether / G.D. Zhu, D.-H. Chen, J.-H. Huang [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57, I. 8. – P. 2316-2320.

97. Synthesis and Characterization of Sterically Stabilized Second-Order Nonlinear Optical Chromophores / Ch. Zhang, A.S. Ren, F. Wang [et al.] // *Chem. Mater.* – 1999. – V. 11, I. 8. – P. 1966-1968.

98. Kohno Y., Kojima E, inventor; Kyorin Pharmaceutical Co Ltd assignee. United States Pat. 5112836A. 1992 May 12.

99. Pelleter J. Facile, Fast and Safe Process Development of Nitration and Bromination Reactions Using Continuous Flow Reactors / J. Pelleter, F. Renaud. // *Org. Process Res. Dev.* – 2009. – V. 13, I. 4. – P. 698-705.

100. Dalton D.R. Bromoformate formation in dimethylformamide / D.R. Dalton, R.C. Smith, D.G. Jones. // *Tetrahedron.* – 1970. – V. 26, I. 2. – P. 575-581.

101. Dimethylformamide, dimethylacetamide and tetramethylguanidine as nucleophilic organocatalysts for the transfer of electrophilic bromine from N-bromosuccinimide to alkenes / S.M. Ahmad, D.Ch. Braddock, J. Cansell, S.A. Hermitage. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48, I. 6. – P. 915-918.

102. Shimizu S. Incompatibilities between N-Bromosuccinimide and Solvents / S. Shimizu, Y. Imamura, T. Ueki. // *Org. Process Res. Dev.* – 2014. – V. 18, I. 2. – P. 354-358.

103. Brown J.P. Reactions of 2,2-dialkyl-1,2-dihydroquinolines. Part VI. Further bromination studies / J. P. Brown, O. Meth-Cohn. // *J. Chem. Soc. C: Organic.* – 1971. – P. 3631-3634.

104. Аллильная перегруппировка: необычные продукты бромирования N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов и их использование для N- и S-алкилирования / М.А. Потапов, А.Ю. Потапов, Н.П. Новичихина, Х.С.

Шихалиев. // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т. 72, № 5. – С. 1203-1213.

105. Монобромпроизводные N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов в реакциях N-, S-алкилирования / М.А. Потапов, А.Ю. Потапов, Я. Рефки, Х.С. Шихалиев. // В книге: Достижения молодых ученых: химические науки. Тезисы докладов VII Всероссийской (заочной) молодежной конференции. Уфа. – 2022. – С. 114-116.

106. Аллильная перегруппировка при бромировании N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов / М. А. Потапов, В. Ю. Проскуракова, А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев // Химия: достижения и перспективы: сборник научных статей по материалам VII Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти д.х.н. В.В. Лукова / под ред. С.И. Левченкова – Ростов-на-Дону. Таганрог: Изд. ЮФУ. – 2022. – С. 599-600.

107. Indoline and Piperazine Containing Derivatives as a Novel Class of Mixed D2/D4 Receptor Antagonists. Part 1: Identification and Structure-Activity Relationships / H.Zhao, A. Thurkauf, X. He [et al.] // Bioorganic & Medicinal chemistry Letters. – 2002. – V. 12, I. 21. – P. 3105-3109.

108. Synthesis and antitrypanosomal evaluation of derivatives of N-benzyl-1,2-dihydroquinolin-6-ols: Effect of core substitutions and salt formation / C.S. Reid, D.A. Patrick, S. He [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2011. – V.19, I. 1. – P. 513-523.

109. Identification of Substituted 6-Amino-4-phenyltetrahydroquinoline Derivatives: Potent Antagonists for the Follicle-Stimulating Hormone Receptor / N.C.R. Van Straten, T.H.J. van Bercel, D.R. Demont [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – V. 48, I. 6. – P. 1697-1700.

110. Studies on positive inotropic agents. IV. Synthesis of 5-(3-amino-2-hydroxypropoxy)-3,4-dihydro-8-hydroxy-2(1H)-quinolinone derivatives / M. Tominaga, H. Ogawa, E. Yo [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1987. – V. 35, I. 9. – P. 3699-3704.

111. Cui J. A New Challenging and Promising Era of Tyrosine Kinase Inhibitors / J. Cui. // *ASC Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 5, I. 4. – P. 272-274.
112. Hu. Y. Current Compound Coverage of the Kinome / Y. Hu, N. Furtmann, J. Bajorath. // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 30-40.
113. Hu Y. Exploring the Scaffold Universe of Kinase Inhibitors / Y. Hu, J. Bajorath. // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 315-332.
114. Eiden F. Benzolderivate aus Pyranen: 5-Aminochromone und -flavone aus 3-Acetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-on / F. Eiden, G. Patzelt, H. Buchborn. // *Arch. Pharm.* – 1989. – V. 322, I. 10. – P. 589-592.
115. Anti-Pneumocystis carinii pneumonia activity of dicationic diaryl methylprimidines / D.W. Boykin, A. Kumar, M. Bajic [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 1998. – V. 32, I. 12. – P. 965, 967-972.
116. Synthesis of pyrazolo[1,5-a]-, 1,2,4-triazolo[1,5-a]- and imidazo[1,2-a]pyrimidines related to zaleplon, a new drug for the treatment of insomnia / C. Mustazza, M.R. Del Giudice, A. Borioni, F. Gatta. // *J. Heterocyclic Chem.* – 2009. – V. 38, I. 5. – P. 1119-1129.
117. Antiinflammatory agents: new series of N-substituted amino acids with complex pyrimidine structures endowed with antiphlogistic activity / O. Bruno, S. Schenone, A. Ranise [et al.] // *Il Farmaco.* – 1999. – V. 54, I. 1-2. – P. 95-100.
118. Некоторые реакции алкилирования и ацилирования 8-оксихинолина / С.А. Осадчий, В.А. Татаринов, Л.Я. Марочкина [и др.] *Изв. СО АН. СССР. Сер. хим.* – 1976. – В. 4, №. 9. – С. 59-63.
119. Lee R.J., Murphy L.M.R., inventor; Standard Oil Company (Indiana) assignee. Antioxidants and lubricating oil containing same. U.S. Patent. 4426306A. 1984 Jan. 17.
120. Zur Friedel-Crafts-Acylierung von 8-Hydroxychinolin / E. Uhlemann, W. Mickler, E. Ludwig [et al.] // *J. pr. Chem.* – 1981. – V. 323, I. 3. – P. 521-524.
121. Томинага М., Янг Ю., Огава Х. [и др.] авторы; Оцука Фармасьютикал Ко. Правообладатель. Способ получения производных

карбостирила или их галогенпроизводных солей. СССР. Пат. SU 1426452 АЗ. 1988 Сен. 23.

122. Studies on positive inotropic agents. II. Synthesis of (4-substituted 1-piperazinylcarbonyl)-2-(1H)-quinolinone derivatives / M. Tominaga, E. Yo, H. Ogawa [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1986. – V. 34, I. 2. – P. 682-693.

123. Merchant J.R. Synthesis of pyranoquinolines / J.R. Merchant, P.M. Pathare // Indian J. Chem. – 1987. – V. 26, I. 8. – P. 786-787.

124. Synthesen neuer Chinolon-Chemotherapeutika, 1. Mitt.: Pyridochinoline und Pyridophenanthroline als "lin-benzo-Nalidixinsäure"-Derivate / U. Jordis, F. Sauter, M. Rudolf, G. Cai. // Monatsh. Chem. – 1988. – V. 119. – P. 761-780.

125. Nizar P.N.H. Use of 5,8-dimethoxyquinolines in the synthesis of novel 5,12-dihydroxy-6,11-dioxo-1-azanaphthacenes / P.N.H. Nizar, S.M.S. Chauhan. // Org. Prep. Proc. Int. New J. Org. Synth. – 1989. – V. 21, I. 2. – P. 243-245.

126. Залукаев Л.П. Ещё раз о структуре димера 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина / Л.П. Залукаев, Т.И. Желтухина. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. – 1967. – Т. 10, Вып. 4. – С. 416-419.

127. Джоуль Д.А., Миллс К. // Химия гетероциклических соединений. М.: Мир. – 2004. – С. 453.

128. Rao A.V.R. Studies directed towards the synthesis of immunosuppressive agent FK-506: Construction of the tricarbonyl moiety / A.V.R. Rao, T.K. Chakraborty, K.L. Reddy. // Tetrahedron Lett. – 1990. – V. 31, I. 10. – P. 1439-1442.

129. Dusza J.P., Tomcufcik A.S. Albright J.D., inventors; American Cyanamid Company assignee. [7-(3-disubstituted amino)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidines. U.S. Pat. 4626538A. 1986 Dec. 02.

130. A simple regioselective synthesis of pyrimido[1,2-a]benzimidazoles / S. Tseng, J.W. Epstein, H.J. Brabander, G.J. Francisco. // Heterocyclic Chem. – 1987. – V. 24, I. 3. – P. 837-843.

131. Синтез 7-(2-R-пиримидин-4-ил)- и 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-A]пиримидин-7-ил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, М.А. Потапов, М.А. Презент, Д.Ю. Вандышев. // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, Вып. 7. – С. 1047-1052.

132. Синтез и превращения 6-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолина / А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев, М. А. Потапов [и др.] // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87, Вып. 7. – С. 1117-1122.

133. Новые производны 6-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолинов / С.М. Медведева, Д.А. Круговов, Е.А. Менгеле, Х.С. Шихалиев // Вести. ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2013. – №2. – С. 49-52.

134. А.С. 145417 СССР. Способ получения 6-окси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина / Х.С. Шихалиев, Ж.В. Шмырева, Л.П. Залукаев [и др.] // Заявка № 4181424. Опубл. 07.02.89. – Б.И. – № 5.

135. Действие биологически активных соединений – производных 4-оксо-пиримидина на поведение самцов крыс в «открытом поле» / Э.А. Манвелян, В.Ю. Сыса, И.П. Кодониди, Э.Т. Оганесян. // Вестник Северо-Кавказского Федерального Университета. – 2014. – № 3. – С. 92-95.

136. Компьютерное прогнозирование биомолекул / И.П. Кодониди, А.Ф. Бандура, Э.А. Манвелян [и др.] // International journal of experimental education. – 2013. – № 11. – С.153–154.

137. Филимонов Д.А. Прогноз спектров биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов. // Российский химический журнал. – 2006. – Т.50, № 2. – С. 66–75.

138. Синтез 2Н-пирано[3,2-g]хинолин-2-онов, содержащих пиримидиновый фрагмент и исследование их антикоагулянтной активности на примере ингибирования факторов свертываемости крови Ха и XIa / А.Ю. Потапов, Б.В. Папонов, Н.А. Подоплелова, М.А. Пантелеев, М.А. Потапов, И.В. Леденева, Н.В. Столповская, Х.С. Шихалиев // Химия гетероциклических соединений. – 2021. – Т. 57, №. 5. – С. 574-580.

139. Потапов М.А. Синтез потенциально биологически активных 6-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолин-6-ил)-2-*R*-пиримидин-4(3*H*)-онов / М.А. Потапов, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики: материалы III Международной научно-практической конференции. – Кемерово: КемГМУ. – 2023. – С. 200-203.

140. Sheldrick G.M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination / G.M. Sheldrick. // Acta Cryst. – 2015. –V. 71, Part. 1. – P. 3-8.

141. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea [et al.] // J. Appl. Cryst. – 2009. – V. 42. – P. 339-341.

142. Гордон А. Спутник химика: физико-химические свойства, методики, библиография / А. Гордон, Р. Форд; пер. с англ. Е. Л. Розенберг, С. И. Коппель. – М.: Мир. 1976. – 541 С.