

На правах рукописи

М. Потапов

Потапов Михаил Андреевич

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

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Воронеж – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шихалиев Хидмет Сафарович

Официальные оппоненты: **Сорокин Виталий Викторович**
доктор химических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Саратовский национальный
исследовательский государственный
университет имени Н.Г. Чернышевского»,
институт химии, кафедра органической и
биоорганической химии, профессор

Лемпорт Павел Сергеевич
кандидат химических наук, Федеральное
государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Московский
государственный университет имени
М.В. Ломоносова», химический
факультет, кафедра органической химии,
старший научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Иркутский институт
химии им. А.Е. Фаворского Сибирского
отделения Российской академии наук, г.
Иркутск

Защита состоится «11» октября 2023 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета 24.2.288.07 при Воронежском государственном университете по адресу: 394018, Воронеж, Университетская площадь, 1, ауд. 439.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета и на сайте <http://www.science.vsu.ru>.

Автореферат разослан «7» августа 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Столповская Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 amino-, гидроксид- и меркаптогетероциклических соединений 4-Ag-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-хлорацетилтетрагидрохинолинами различных amino-, гидроксид- и меркаптогетероциклических систем. Определена ингибирующая активность полученных соединений в отношении факторов свертываемости крови Ха и XIa. 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 ацетилем 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 карбоксамидами 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 карбоксамидами 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 amino-, оксид-, 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, пиримидиновой 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 Xa и XIa 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 пиримидиновых систем.

6. Проявление ингибирующей активности некоторых синтезированных соединений в отношении факторов свертывания крови Xa 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **Введении** обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Глава 1. **Обзор литературы** содержит обобщение литературных данных по известным методам синтеза различных линейно связанных гетероциклических ансамблей с 2,2-диалкилгидрохинолиновым фрагментом. В главе 2 **Обсуждение результатов** представлены результаты собственных исследований с описанием маршрутов реакций, мониторинга оптимальных условий реакций, данных по установлению структуры новых веществ различными физико-химическими методами анализа. В главе 3 **Экспериментальная часть** представлен перечень используемых реактивов и материалов, список физико-химических методов анализа и используемого оборудования, методики синтеза полученных соединений.

1 Синтез гибридных молекул на основе N-ацилгидрохинолинов

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

Одной из ведущих проблем здравоохранения и причин человеческой смертности на данный момент являются тромботические нарушения. 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 может происходить с участием фактора XIa. Поэтому тромбин и факторы Ха, XIa являются привлекательными мишенями фармакологии антиагрегантных препаратов.

В некоторых научных работах с помощью виртуального скрининга и последующих опытов по применению избранных молекул в ингибировании факторов Ха и XIa *in vitro* 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, осуществлен синтез новых функциональных производных N-ацетил-2,2,4-триметилгидрохинолинов.

Исходные N-хлорацетил-2,2,4-триметилгидрохинолины **1a-d** получали реакцией Фриделя-Крафтса при действии дигидрохинолинов на бензол и

хлорбензол по методике, описанной в литературе. Введение линкера осуществляли ацилированием соединений **1а-д** хлорацетилхлоридом в кипящем толуоле по известным литературным данным (схема 1).

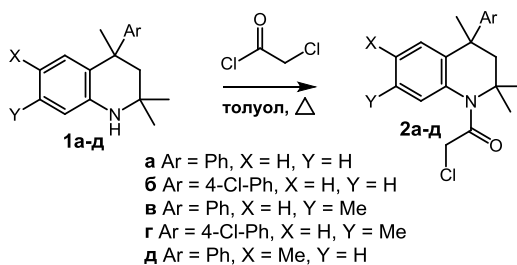


Схема 1. Синтез исходных 4-Ar-6-X-7-Y-2,2,4-триметил-1-хлорацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов

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

N-хлорацетилтетрагидрохинолины **2а-г**, 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).

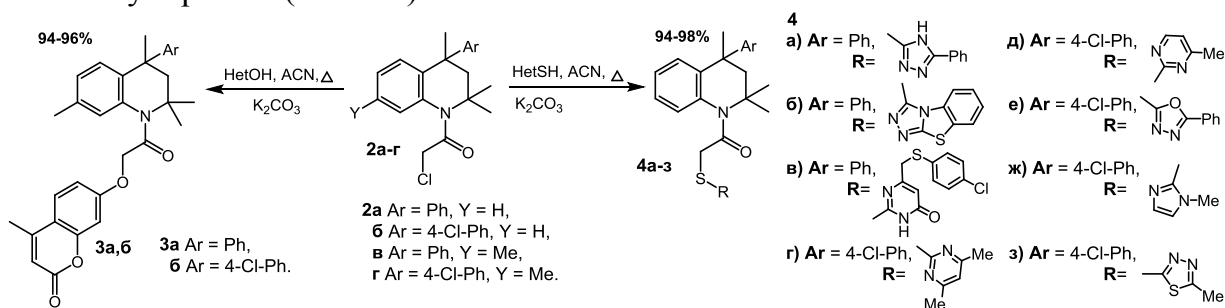


Схема 2. 4-Ar-7-Y-2,2,4-триметил-1-хлорацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **2а-г** в реакциях O- и S-алкилирования

В связи с возможностью протекания побочных реакций, в том числе гидролиза исходных N-хлорацетилтетрагидрохинолинов **2а-г**, селективное алкилирование S- и O-нуклеофилов потребовало оптимизации условий реакции. С этой целью нами на примере синтеза соединения **4з** был проведен мониторинг оптимальных условий среды проведения реакции. В качестве среды были использованы такие апротонные полярные растворители, как абсолютированные ацетонитрил, диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран и ацетон. В качестве акцептора выделяющегося хлороводорода использовали избыток свежепрокаленного поташа. Реакции проводили при кипячении реакционной массы в течение 2.5 часов, в случае ДМФА для исключения побочных процессов температура поддерживалась в диапазоне 93-95 °С. Конверсию исходного соединения **2б** определяли методом хромато-масс-спектрометрии. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты мониторинга

Растворитель	Побочный продукт, %	Конверсия 2б , %
Ацетонитрил	0	100.0
ДМФА	0	31.3
1,4-диоксан	0	48.1
ТГФ	15.4	46.4
Ацетон	0	72.5

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 **3a,b** и **4a-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 94-97%.

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 **2б** в различных абсолютных растворителях в присутствии поташа, как акцептора выделяющегося хлороводорода. Конверсию исходного соединения **2б** определяли методом хромато-масс-спектрометрии. Результаты спустя 2.5 часа проведения реакции представлены в таблице 2.

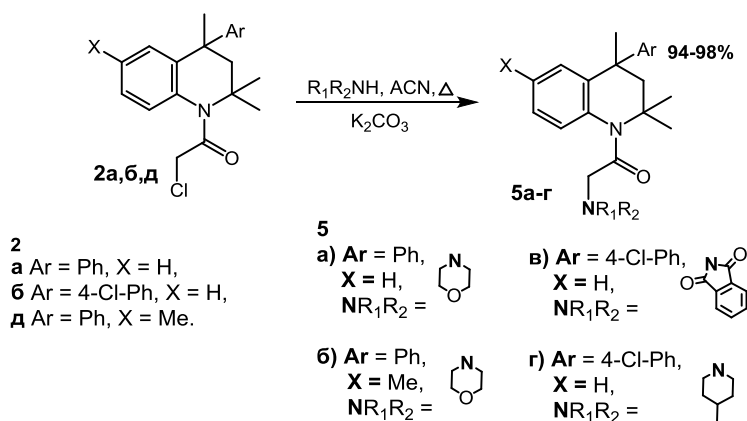


Схема 3. 4-Ar-6-X-2,2,4-триметил-1-хлорацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины в реакциях N-алкилирования

Таблица 2. Результаты мониторинга.

Растворитель	Побочный продукт, %	Конверсия 2б , %
Ацетонитрил	0	100.0
ДМФА	0	27.5
1,4-диоксан	0	42.3
ТГФ	2.1	33.1
Ацетон	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-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **5a-г** были получены при проведении реакции в среде ацетонитрил-поташ.

Таким образом, нами были подобраны условия для эффективного протекания реакции алкилирования различных азатетрагидроциклов, меркаптогетероциклов и 7-гидрокси-4-метилкумарина 4-Ar-2,2,4-триметил-N-хлорацетил-6-X-7-Y-1,2,3,4-

тетрагидрохиналинами **2а-д**. Получена серия новых гибридных молекул на основе 4-*Ar*-2,2,4-триметил-6-*X*-7-*Y*-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **3а,б**, **4а-з** и **5а-г**.

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 лекарственных средств в настоящее время является соединение различных фармакофорных групп в одной молекуле. Иногда это приводит к образованию нового гибридного соединения с повышенной биологической активностью, улучшенным профилем селективности, а также с возможным снижением неблагоприятных побочных эффектов. Примером такого метода является функционализация связанных с гетероциклом метильных групп и последующее взаимодействие полученных функциональных заместителей с реакционными центрами второго фармакофора.

2.1 Бромирование *N*-ацил-2,2,4-триметилдигидрохинолинов в условиях реакции Воля-Циглера

Основываясь на вышесказанном, *N*-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолины являются перспективными для модификации соединениями.

В качестве метода функционализации по метильной группе в четвертом положении в дигидрохинолинах **6а,б** нами было исследовано ее бромирование с последующим использованием полученных бромпроизводных в реакциях *N*-, *S*-, *O*-алкилирования различных гетероциклических соединений.

Нами найдено, что бромирование дигидрохинолинов **6а,б** одним эквивалентом бромлирующего агента в условиях реакции Воля-Циглера, как показано на схеме 4, приводит к образованию, в случае 1-ацетилхинолина **6а**, 1-ацетил-4-бромметил-2,2-диметилдигидрохинолина **7** с выходом 83 %, а в случае 1-бензоилхинолина **6б**, по данным ВЭЖХ-МС исследования реакционной массы, к трудноразделимой смеси монобромидов, дибромидов и исходного *N*-бензоилхинолина **6б**.

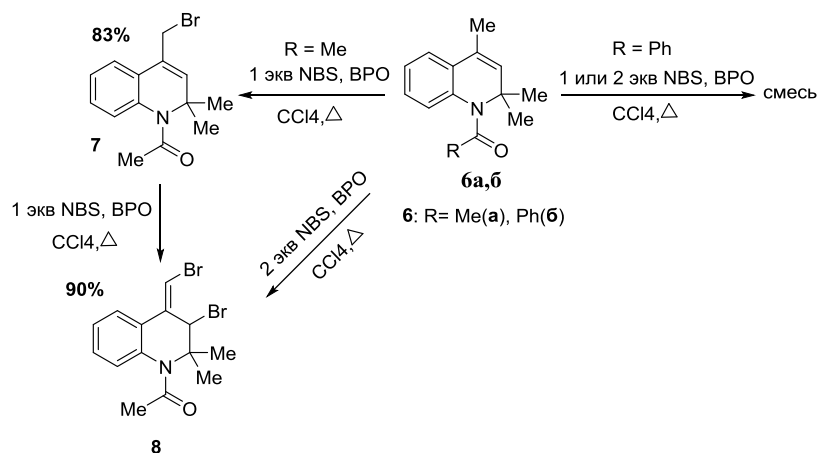


Схема 4. Бромирование *N*-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов **6а,б** в условиях реакции Воля-Циглера

Исходя из данных ЯМР ^1H спектра соединения **7**, в котором отсутствует сигнал метильной группы в 4-м положении, а наблюдается сигнал метиленовой группы при 4.56 м.д., можно предположить структуру **7**. Окончательно структура 1-ацетил-4-бромметил-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолина **7** установлена методом РСА (рисунок 1).

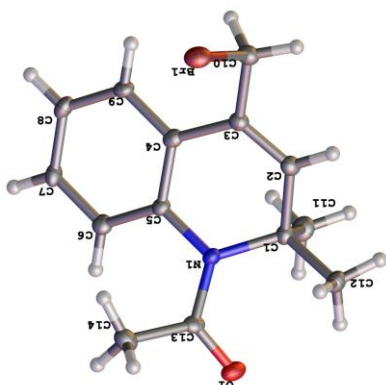


Рисунок 1. Общий вид соединения **7** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний $p = 50\%$

Дальнейшее бромирование одним эквимолем N-бромсукцинимидом соединения **7**, либо последовательное прибавление к N-ацетилгидрохиолину **6a** двух эквимолей NBS, приводит к образованию одинакового продукта **8**. Из результатов ЯМР ^1H спектра дибромхиолина **8** видно, что в нем, в сравнении с монобромхиолином **7**, отсутствует сигнал олефинового протона (6.10 м.д.), а также сигнал протонов метиленовой группы 4-го положения (4.56 м.д.). Однако, наблюдается два сигнала в виде синглетов (5.23 и 7.61 м.д.), что позволяет приписать соединению **8** структуру 1-ацетил-3-бром-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина с экзоциклической двойной связью. Окончательно структура дибромпроизводного **8** была установлена методом РСА (рисунок 2).

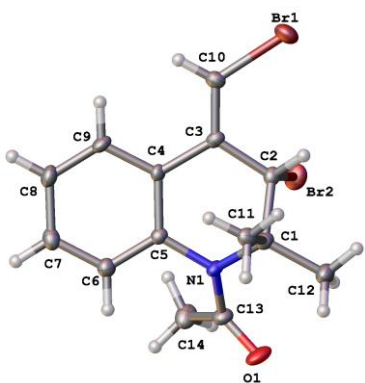


Рисунок 2. Общий вид соединения **8** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний $p = 50\%$

Найдено, что постепенное бромирование 1-бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохиолина **6b** двумя эквимольями NBS, приводит к образованию трудноразделимой смеси.

2.2. Бромирование N-ацил-2,2,4-триметилгидрохиолинов в системе N-бромсукцинимид-ДМФА

Нами подробно было изучено селективное бромирование дигидрохиолинов **6a,б** в системе NBS-ДМФА. При бромировании 1-ацетил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохиолина **6a** эквимольным количеством NBS в ДМФА был получен и выделен, как и в условиях реакции Воля-Циглера, продукт **7** с выходом 85 %. Однако, бромирование 1-бензоил-2,2,4-триметилдигидрохиолина **6b** 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-тетрагидрохиолина **10** (схема 5).

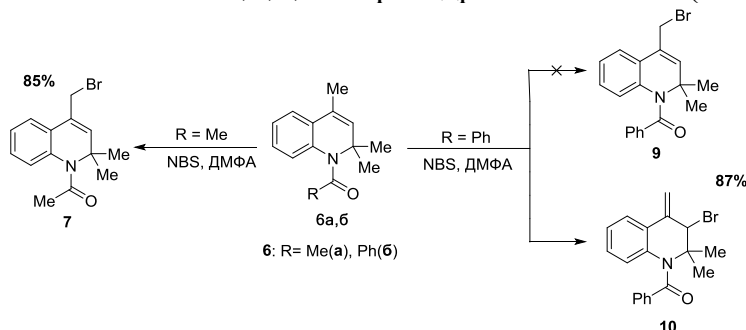


Схема 5. Бромирование N-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохиолинов **6a,б** в системе NBS-ДМФА

Идентичность полученного продукта бромирования **7** подтверждается результатами ВЭЖХ-МС анализа, ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C спектроскопией. В ЯМР ^1H спектре продукта бромирования N-бензоилдигидрохиолина **10** отсутствует сигнал метильной группы в 4-м положении, и появляются три сигнала с интенсивностью

^1H при 5.30, 5.40 и 5.85 м.д., что противоречит структуре **9**, содержащей бромметильную группу. Поэтому нами было предположено, что во время реакции происходит миграция двойной связи дигидропиримидиновой части хинолинового цикла, по типу аллильной перегруппировки, с образованием 1-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-метилен-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **10**. Окончательно структура полученного монобромпроизводного **10** установлена методом РСА (рисунок 3).

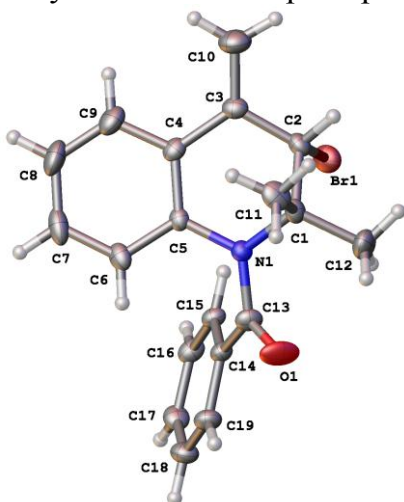


Рисунок 3 Общий вид соединения **10** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний $p = 50\%$

Бромирование монобромидов **7** и **10** вторым эквивалентом NBS, а также бромирование соединений **6a,b** двукратным количеством NBS в ДМФА привело к образованию дибромпроизводных **8** и **11** (схема б) с винильным расположением второго атома брома, в случае образования продукта **11** это произошло без ретро миграции кратной связи.

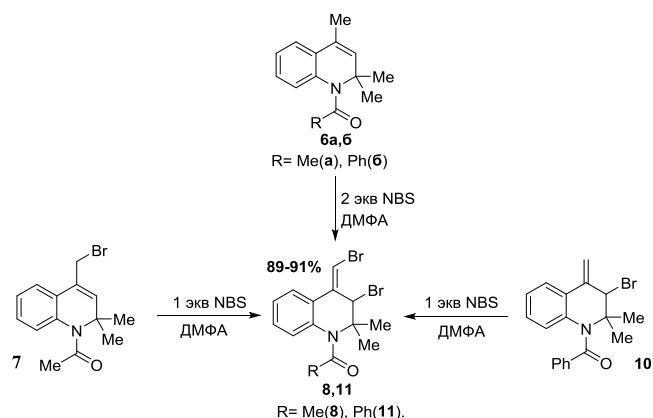


Схема 6. Синтез *N*-ацил-3-бром-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **8,11** в системе NBS-ДМФА

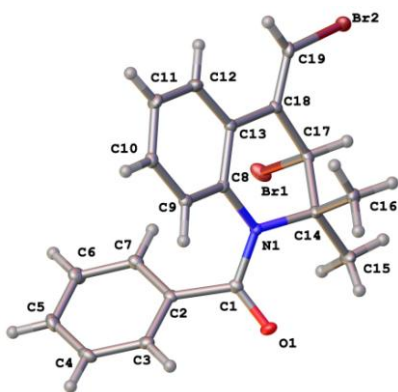


Рисунок 4 Общий вид соединения **11** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний $p = 50\%$

В ЯМР ^1H спектре 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 4).

Можно предположить, что бромирование 1-бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **6b** в системе NBS-ДМФА протекает по электрофильному механизму и выглядит следующим образом (схема 7). Повышенная электрофильность в среде *N,N*-диметилформамида 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 **6b** $m/z =$

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 **B** 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.

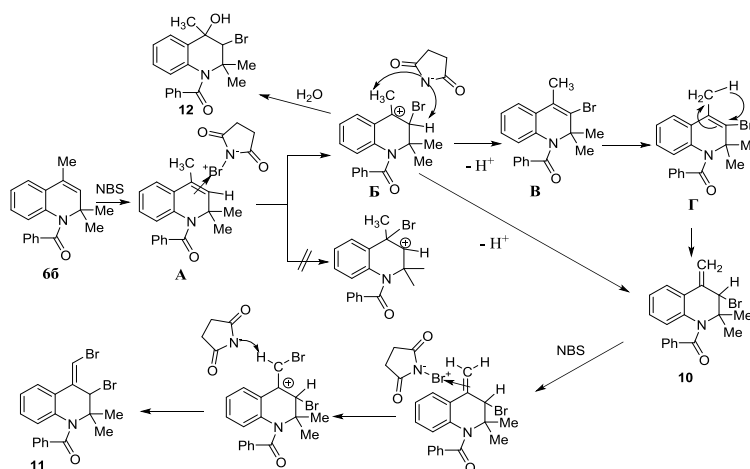


Схема 7. Возможный механизм бромирования *N*-бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **66** в системе NBS-ДМФА

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 7).

Монобромирование 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 **66**, включающей аллильную перегруппировку.

2.3 1-ацетил-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолин и 1-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-метил-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-метил-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 имидазола, пиперазина, тетрагидроизохинолина) в безводном

ацетонитриле в присутствии карбоната калия протекает как нуклеофильное замещение с ретроаллильной перегруппировкой с образованием 1-бензоил-1,2-дигидро-2,2-диметил-4-(R¹R²N-метил)-хинолинов **13в-е** (схема 8). 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 (схема 8) 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 ретроаллильной 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**. 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 8). В результате данных реакций были получены ожидаемые 1-ацетил-1,2-дигидро-2,2-диметил-4-(X-O-метил)хинолины **15а,б**.

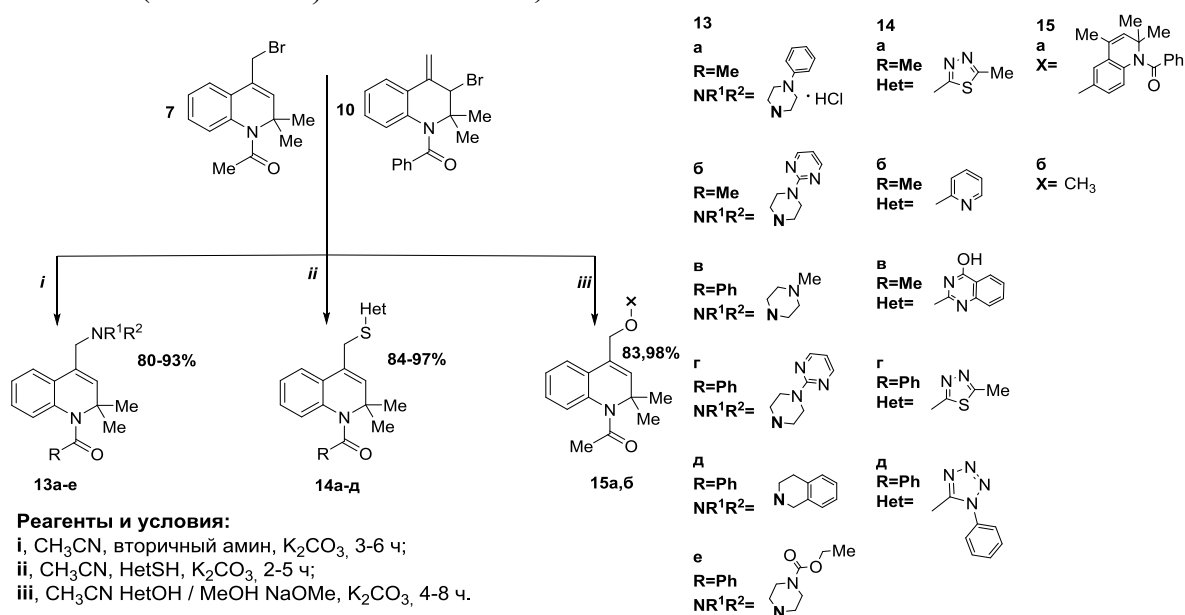


Схема 8. 1-ацетил-4-(бромметил)-2,2-диметил-1,2-дигидрохинолин **7** и 1-бензоил-3-бром-2,2-диметил-4-метилден-1,2,3,4-тетрагидрохинолин **10** в реакциях N-, O- и S-алкилирования

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 реакции. 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**.

3 Применение С-ацетилхинолинов в синтезе различно замещенных пиримидинов, пиримидинонов и триазолопиримидинонов, линейно связанных с тетрагидрохинолином

Исходя из литературных данных, среди соединений, ингибирующих серин-треониновые и тирозиновые киназы найдены структуры, в которых пиримидиновые системы линейно связаны с арильными фрагментами. Поэтому, поиск методов линейной функционализации 2,2,4-триметилгидрохинолинов по бензольному ядру является актуальной задачей.

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

Известный метод синтеза 4-арилпиримидинов – взаимодействие карброксимидамидов и гаунидинов с 1-арил-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-онами. Для построения (пиримидин-4-ил)тетрагидрохинолинов этим методом требуется введение ацетильной группы в бензольное ядро гидрохинолина. Классический метод ацилирования ароматических соединений – реакция Фриделя–Крафтса применим для некоторых производных гидрохинолина, при этом реакция идет 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 в присутствии таких кислот Льюиса, как тетрахлорид олова, хлорид алюминия 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, связанное с полимеризацией по кратной связи в присутствии катализатора – кислоты Льюиса.

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 шестом 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**. Смена среды реакции на дихлорэтан приводит к завершению процесса после двухчасового нагревания реакционной массы при 80°C (схема 9).

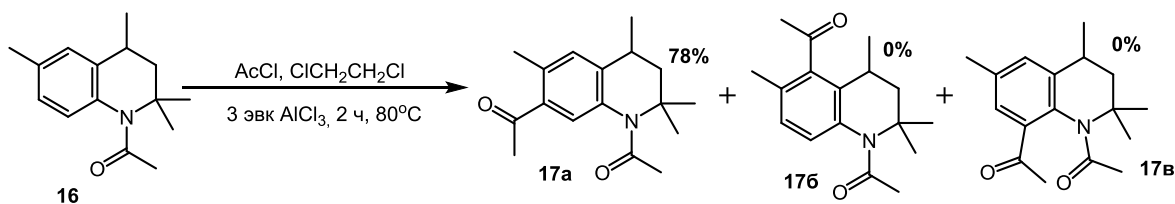


Схема 9. Ацетилирование 1-ацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **16** ацетилхлоридом

Исходя из строения тетрагидрохинолина **16** можно было ожидать образования трех изомерных продуктов **17а-в**. В спектре ЯМР ^1H полученного соединения 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 **17а**.

Гидролиз ацетамидных групп обычно проводят при основном или кислотном катализе. Нами было обнаружено, что для снятия N-ацетильной защитной группы соединения **17а** лучше всего подходит кипячение последнего в течение одного часа в 20 %-ной соляной кислоте, продукт гидролиза – 7-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолин **18** был выделен с выходом 88 % (схема 10).

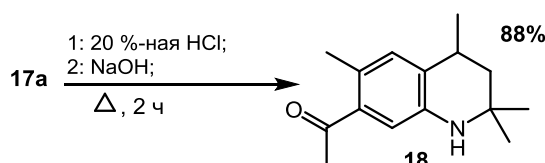


Схема 10. Гидролиз 1,7-диацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **17а**.

В спектре ЯМР ^1H 7-ацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **18**, в отличие от спектра диацетилхинолина **17а**, 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.

Высокая подвижность протонов ацетильного метила была использована нами для дальнейшей функционализации ацетилгидрохинолина **18**. Нами была изучена конденсация 7-ацетилгидрохинолина **18** с диметилацеталем диметилформамида **19**. Найдено, что даже при длительном кипячении реакционной смеси в ДМФА не происходит полной конверсии исходного хинолина **18**. Известно, что механизм взаимодействия диметилацетала диметилформамида **19** с СН-кислотами заключается в его ионизации на метоксид-анион, который депротонирует метильную группу и иммониевый катион **20**, атакующий образовавшийся при этом карбанион **21** (схема 11). Как оказалось, добавление в реакционную массу каталитических количеств метилата натрия, 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 11).

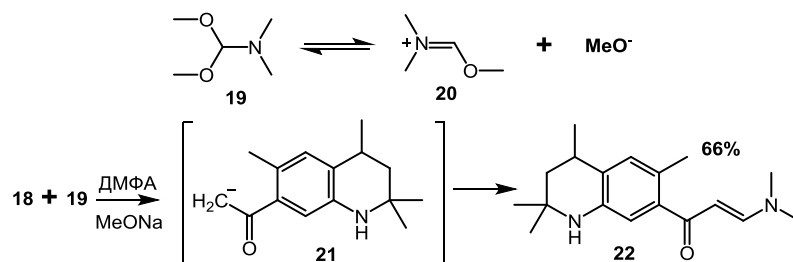
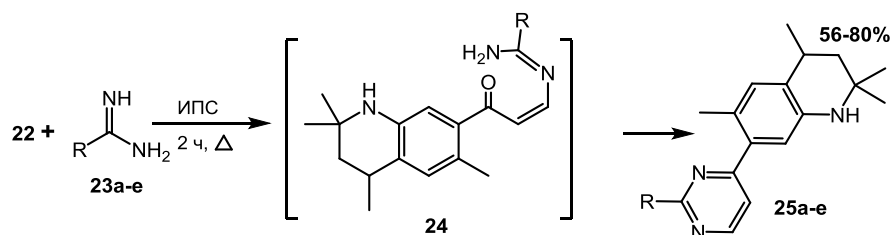


Схема 11. Синтез 3-(диметиламино)-1-(2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)проп-2-ен-1-она **22**

В спектре ЯМР ^1H соединения **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 (2E)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил)проп-2-ен-1-она.

Для построения 7-(пиримидин-4-ил)тетрагидрохиолиновой системы мы вводили в реакцию енамин **22** с гуанидинами **23а,д,е** и карбоксимидамидами **23б,в,г**. 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-тетрагидрохиолины **25а-е** с выходами 55-80% (схема 12).



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

Схема 12. Конденсация (2E)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил)проп-2-ен-1-она **22** с карбоксимидамидами **23а-е**

В спектрах ЯМР ¹H соединений **25а-е**, в отличие от спектра ЯМР ¹H исходного енамина **22**, отсутствуют сигналы протонов диметиламиноэтенильной группы, а появляются дублеты протонов пиримидинового цикла (~6.57–6.85 и ~8.21–8.46 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 12).

Установлено, что при кипячении смеси реагентов, содержащей енамин **22** и различные 1,2,4-триазол-5-амины **26а,б**, в ДМФА образуются новые 7-(2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-а]-пиримидин-7-ил)-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолины **28а,б** с выходами более 80% (схема 13).

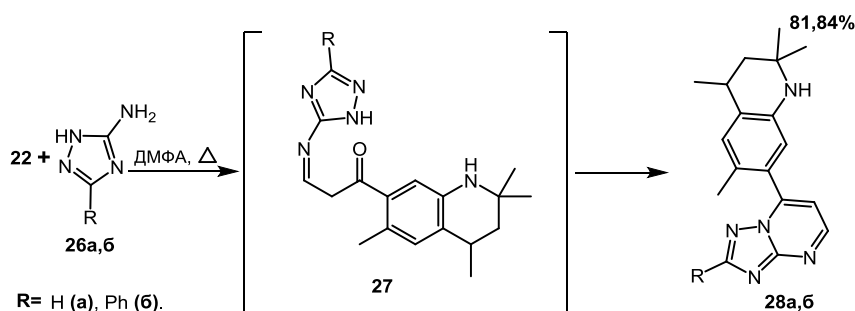


Схема 13. Конденсация (2E)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил)проп-2-ен-1-она **22** с аминотриазолами **26а,б**

В спектрах ЯМР ¹H соединений **28а,б** отсутствуют сигналы протонов диметиламиноэтенильной группы, но присутствуют сигналы пиримидиновых протонов в виде двух дублетов при ~7.4 и ~8.8 м.д., J 4.5 Гц.

Новые 2,2,4,6-тетраметил-7-(2-R-пиримидин-4-ил)- и 7-(2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолины **25а-е** и **28а,б**, полученные разработанным нами методом, могут проявлять ингибирующие свойства по отношению к протеинкиназам.

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 14).

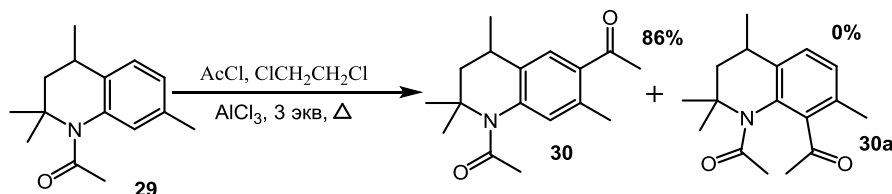


Схема 14. Ацилирование 1-ацетил-2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **29** ацетилхлоридом

В спектре ЯМР ^1H продукта ацилирования 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 15).

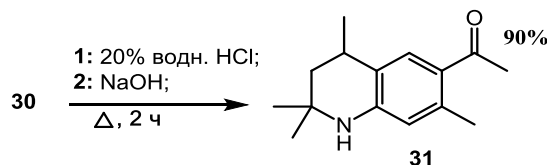


Схема 15. Гидролиз 1,6-диацетил-2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **30**

В ЯМР ^1H спектре полученного 6-ацетилхинолина **31** 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 ацетильного метила была использована нами для дальнейшей функционализации гидрохинолина **31**. Кипячение 6-ацетил-2,2,4,7-тетраметилхинолина **31** с эквимольным количеством димилацеталя диметилформаида **19** 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 16.

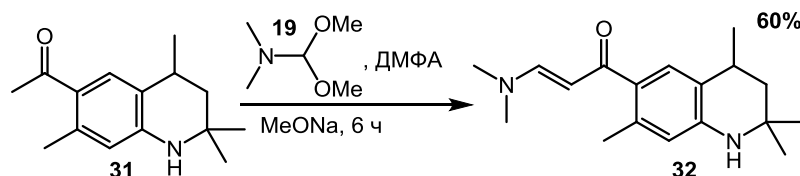


Схема 16. Синтез (2E)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-пропен-1-она **32**

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 хинолинового цикла. 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-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-пропен-1-она **32**.

Для сочетания пиримидин-4-илового фрагмента по шестому положению в 1,2,3,4-тетрагидрохинолиновой системе енамин **32** вводили в реакцию с карбоксимидами **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-тетраметилхинолинов **34а-д** (схема 17).

Предполагается, что данный процесс начинается с замещения диметиламиногруппы карбоксимидом, с образованием интермедиата **33**, замыкающегося далее в пиримидиновый цикл.

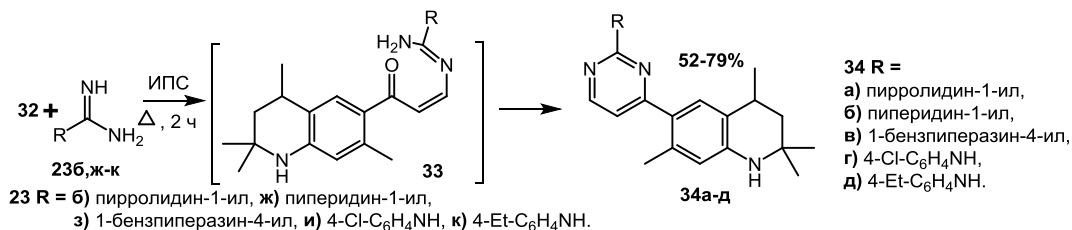


Схема 17. (2E)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-пропен-1-она **32** с имидамидами **23б,ж,з** и гуанидинами **23и,к**

Спектры ЯМР ^1H полученных 6-(2-R-пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолинов **34а-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 заместителей карбоксимидамидного фрагмента.

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 18).

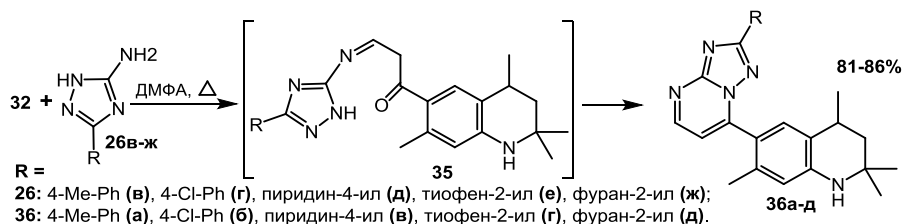


Схема 18. (2E)-3-(диметиламино)-1-(2,2,4,7-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-2-пропен-1-она **32** с аминотриазолами **26в-ж**

Спектры ЯМР ^1H соединений **36а-д**, 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.

Полученные разработанным нами методом новые 2,2,4,7-тетраметил-6-(2-*R*-пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **34а-д** и 2,2,4,7-тетраметил-6-(2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **36а-д** также могут являться потенциальными ингибиторами протеинкиназ.

3.3. 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 описано, что различные гетероциклические производные пиримидин-4-онов могут обладать выраженной психотропной, в том числе седативной, анксиолитической и ноотропной 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 Xa и XIa , содержащие в своей структуре гидрохинолиновый и пиримидиновый фрагменты.

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

Для введения карбоксильной группы нами изучено взаимодействие 1,7-диацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолина **17а** с диметилкарбонатом **37**. Установлено, что взаимодействие последних за 6 часов в толуоле в присутствии гидрида натрия при 50°C приводит к образованию метилового эфира 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетраметилхинолин-7-ил)-3-оксопропановой кислоты **38**, открывающего путь к построению пиримидин-4-онового цикла (схема 19).

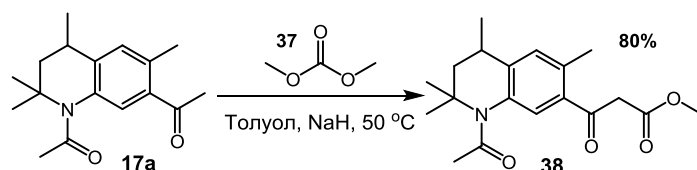
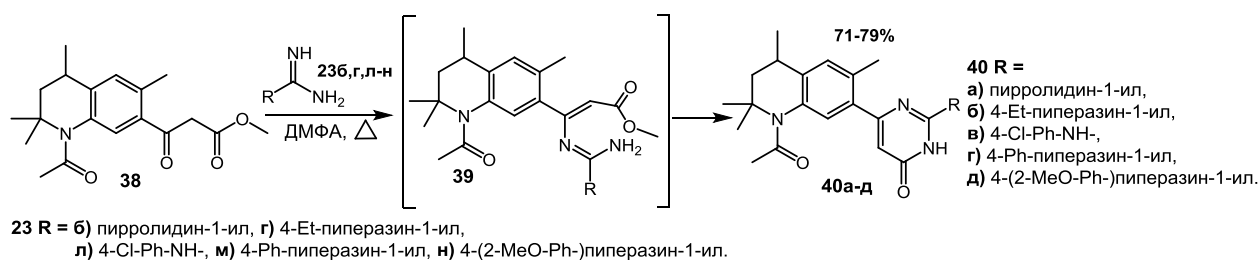


Схема 19. Взаимодействие 1,7-диацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **17а** с диметилкарбонатом **37**

В ЯМР ^1H спектре сложного эфира **38** отсутствует сигнал протонов метила ацетильной группы в 7 положении при 2.42 м.д., однако появляется сигнал в виде синглета протонов метокси группы при 3.60 м.д. и сигналы 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 **38** и карбоксимидамов **23б,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(3Н)-онов **40а-д** (схема 20). Логично предположить, что это взаимодействие начинается с

нуклеофильного присоединения аминогруппы карбоксимидамида **23** по карбонильному фрагменту хинолина **38** и после элиминирования молекулы воды приводит к образованию интермедиата **39**, циклизующегося далее по сложноэфирной группе в конечный продукт **40**.

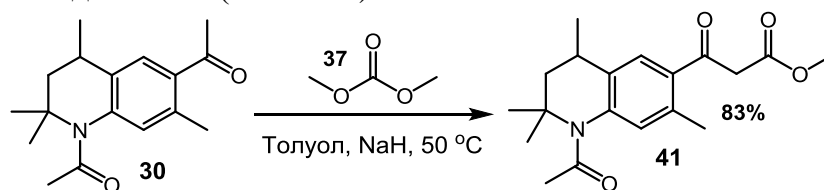


*Схема 20. Взаимодействие метилового эфира 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,6-тетрамethylхинолин-7-ил)-3-оксoproпановой кислоты **38** и карбоксимидамидов **23б,г,л-н***

В ЯМР ^1H спектрах соединений **40а-д** отсутствуют сигналы протонов метокси и метиленовой групп при 3.60, 4.08 и 4.27 м.д. соответственно по сравнению с исходным метиловым эфиром хинолинилпропановой кислоты **38**. 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 заместителей.

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-пиримидин-4(3Н)-онов **40а-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 **37** в присутствии гидрида натрия в толуоле при 50 $^{\circ}\text{C}$. 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-оксoproпановой кислоты **41** с выходом 83 % (схема 21).



*Схема 21. Взаимодействие 1,6-диацетил-2,2,4,7-тетрамethyl-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **30** с диметилкарбонатом **37***

В ЯМР ^1H спектре сложного эфира **41** 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 сигналы 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-тетрамethylхинолин-6-ил)-3-оксoproпановой кислоты **41** 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-тетрамethylхинолин-6-ил)-2-R-пиримидин-4(3Н)-оны **43а-г** с выходами 71-77 % (схема 22). Подобно вышеописанному взаимодействию маршрут этого процесса предполагает образование промежуточного енамидина **42**.

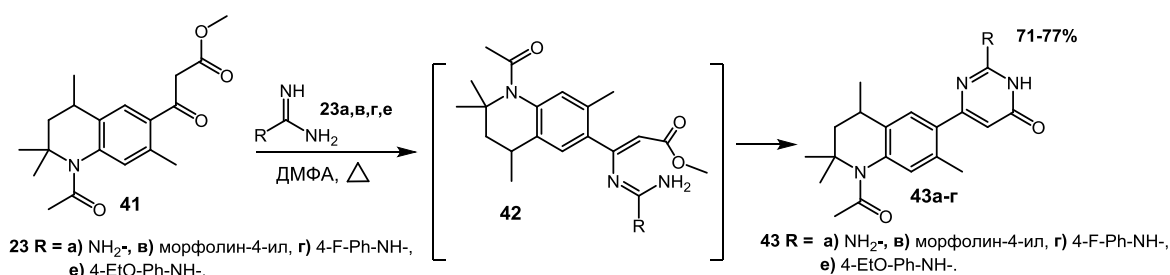


Схема 22. Взаимодействие метилового эфира 3-(1-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхиолин-6-ил)-3-оксoproпановой кислоты **41** с карбоксимидами **23а,в,г,е**

В ЯМР ¹H спектрах соединений **43а-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.

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,(6)7-тетраметилхиолинового фрагментов.

4 Практическое применение синтезированных соединений

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

Таблица 3. Значения ингибирования факторов Ха и XIа синтезированными соединениями

№	Соединение	Фактор Ха процент ингибирования	Фактор XIа процент ингибирования
1	3а	45.0 ± 4.3	-12.0 ± 3.9
2	3б	50.0 ± 2.6	-18.0 ± 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	49.0 ± 1.7	—
11	5б	10.0 ± 3.4	—
12	5в	8.0 ± 2.6	—
13	5г	79.0 ± 3.4	—
14	ривароксабан	94.0 ± 1.5	8.0 ± 3.3

Среди исследованных соединений на ингибирование факторов Ха и XIа 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 XIа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что разработка методов синтеза новых гибридных гетероциклических систем, линейно связанных с замещенными 2,2-диметилгидрохиолинами, 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.

Основные публикации по теме диссертации:

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:

1. Синтез и превращения 6-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,2,4,7-тетраметилхинолина / А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев, М. А. Потапов, Л. В. Сапронова, Ф. И. Зубков, Е. А. Кошелева. // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87, Вып. 7. – С. 1117-1122.

2. 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.

3. Синтез 2H-пирано[3,2-g]хинолин-2-онов, содержащих пиримидиноновый 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.

4. 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.

5. **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.

Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций:

6. 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.

7. 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.

8. **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(3H)-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.