

На правах рукописи



Манахелохе Гизачеу Мулугета

**СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ
НА ОСНОВЕ ФОРМИЛГИДРОХИНОЛИНОВ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Воронеж - 2015

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

- Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор
Шихалиев Хидмет Сафарович
- Официальные оппоненты:** Миронович Людмила Максимовна,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», кафедра фундаментальной химии и химической технологии, заведующий кафедрой
- Заварзин Игорь Викторович,
доктор химических наук, ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук», лаборатория химии стероидных соединений № 22, заведующий
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук»

Защита состоится «9» декабря 2015 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.038.19 при Воронежском государственном университете по адресу: 394006, 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 «20» октября 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Столповская Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Химия хинолина и его гидрированных производных весьма многогранна и продолжает своё развитие уже более 130 лет, привлекая внимание своей теоретической и практической значимостью. При этом, за последние десятилетия в рамках изучения биологической активности значительно возрос интерес к линейно связанным и конденсированным гетероциклическим ансамблям, содержащим помимо гидрохинолинового фрагмента и другие азот-, кислород- и серусодержащие циклы. При этом одной из ключевых проблем конструирования новых и труднодоступных гетероциклических систем является выбор доступных субстратов, обладающих большими препаративными возможностями.

В этом плане перспективны формилзамещенные 2,2,4-триметилгидрохинолины, являющиеся представителями пространственно затрудненных гетероциклических альдегидов. Химия 6-формил-2,2,4-триметилгидрохинолинов недостаточно хорошо изучена, в частности, подробно исследованы только реакции конденсации с различными метиленактивными линейными и гетероциклическими соединениями. В то же время многие аспекты химии формил-2,2,4-триметилгидрохинолинов остались открытыми. К таковым, прежде всего, относятся: разработка стратегии направленного синтеза линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе формилгидрохинолинов.

Настоящая работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2014-2016 годы по проекту № 4.2100.2014/К.

Цель настоящего исследования заключалась в поиске методов синтеза новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических ансамблей на основе формилгидрохинолинов; изучение свойств, строения, механизмов образования; а также путей возможного практического применения новых синтезированных соединений.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

- синтез N-алкилгидрохинолинкарбальдегидов;
- разработка трёхкомпонентных методов гетероциклизации на основе N-алкилгидрохинолинкарбальдегидов;
- разработка методов получения линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем реакцией N-алкилгидрохинолинкарбальдегидов с метиленактивными реагентами.

Научная новизна.

Разработаны и систематизированы общие стратегические подходы к построению труднодоступных и ранее неизвестных линейно связанных и конденсированных N,O,S-содержащих гетероциклических систем на основе формилгидрохинолинов.

В целях расширения ряда формилгидрохинолинов, содержащих в ароматическом кольце электронодонорные заместители, впервые изучено формилирование 6-, 7- и 8-замещенных N-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолинов под действием комплекса Вильсмейера-Хаака. Установлено, что формилирование 7-метил(гидрокси)замещенных N-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолинов протекает по наиболее электроноизбыточному шестому положению гидрохинолинового цикла и приводит к N-алкил-6-формил-2,2,4,7-тетраметил(гидрокси)гидрохинолинам.

Впервые в трехкомпонентные реакции типа Биджинелли вовлечены 6- и 8-формилгидрохинолины, что позволило синтезировать целый ряд новых линейно связанных гетероциклических ансамблей, сочетающих фрагменты гидрохинолинов, дигидропиримидинов, тиоурацилов, гидроакридинов, тетрагидро-4*H*-хромена, бензимидазохиназолинонов.

Найдено, что в реакции Вильгеродта-Киндлера 6-формил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолины в зависимости от количества вовлеченной в реакцию серы образуют 6-гидрохинолилтиокарбоксамиды или тиоксокарбамиды класса 4,5-дигидро-4,4-диметил-1*H*-1,2-дитиоло-[3,4-*c*]хинолин-1-тионов.

Циклизацией 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида с различными карбонилсодержащими метиленактивными соединениями получены новые линейные N,O-трициклические соединения.

Практическая значимость работы.

Разработан ряд новых препаративно доступных способов получения различных функциональных производных гидрохинолинов, линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на их основе. Среди синтезированных соединений выявлены биологически активные вещества, проявляющие рострегулирующую и противоопухолевую активности.

На защиту выносятся результаты:

- разработки методов синтеза новых N-алкилгидрохинолинкарбальдегидов,
- разработки общих подходов к синтезу линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе N-алкилгидрохинолинкарбальдегидов.

Апробация работы.

Основные результаты работы докладывались на VIII Всероссийской конференции с международным участием молодых учёных по химии “Менделеев-2014”, Санкт-Петербург, Россия; IX Всероссийской конференции с международным участием молодых учёных по химии “Менделеев-2015”, Санкт-Петербург, Россия; международной конференции «FloHet-2015 Florida Heterocyclic and Synthetic Conference», 2015, Гайнесвилл, США; II Всероссийской конференции с Международным участием «Фармакологическая наука – от теории к практике», 2015, Казань, Россия, Пятая Международная конференция СВС2015, посвященная 100-летию профессора А.Н. Коста. Химия Гетероциклических Соединений. Современные Аспекты. 2015, Санкт-Петербург, Россия.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ: 5 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, статья в журнале «European Chemical Bulletin», 5 тезисов докладов конференций различных уровней.

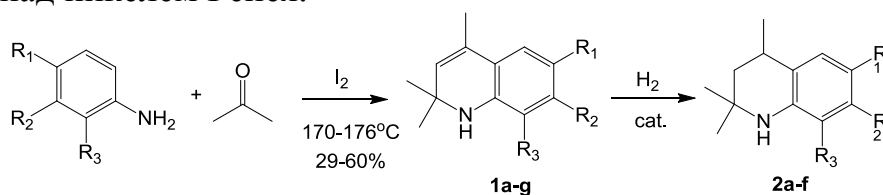
Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, включая введение, выводы, список цитируемой литературы из 168 наименований, состоит из 3 глав, содержит 16 рисунков, 27 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

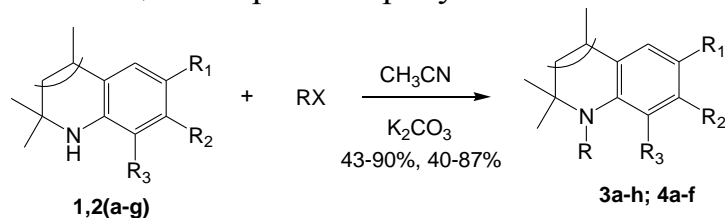
1. Синтез исходных соединений

Для получения 1,2-дигидрохинолинов нами был использован классический метод Скраупа. 1,2,3,4-Тетрагидрохинолины получены каталитическим гидрированием над никелем Реня.



- 1: a) $R_1=R_2=R_3=H$; b) $R_2=CH_3, R_1=R_3=H$; c) $R_2=OCH_3, R_1=R_3=H$; d) $R_1=OCH_3, R_2=R_3=H$; e) $R_1=CH_3, R_2=R_3=H$;
 f) $R_1=OCH_2CH_3, R_2=R_3=H$; g) $R_3=OCH_3, R_1=R_2=H$.
 2: a) $R_1=R_2=R_3=H$; b) $R_2=CH_3, R_1=R_3=H$; c) $R_2=OCH_3, R_1=R_3=H$; d) $R_1=CH_3, R_2=R_3=H$; e) $R_1=OCH_2CH_3, R_2=R_3=H$;
 f) $R_3=OCH_3, R_1=R_2=H$;

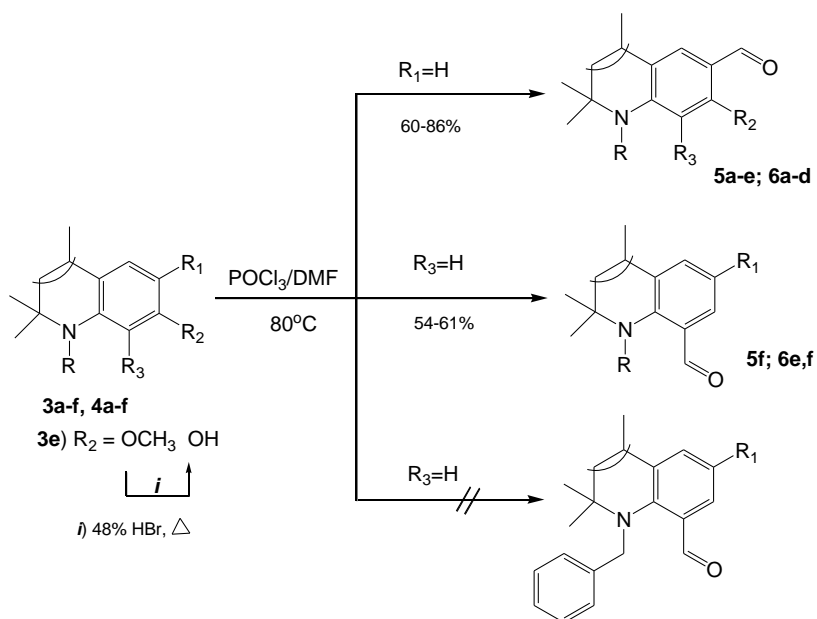
Дальнейшая модификация соединений **1a-g** и **2a-f** предполагала формилирование ароматического фрагмента. Однако для формилирования необходимо было защитить нуклеофильный центр, которым в структуре гидрированных хинолинов является эндоциклический атом азота дигидро- или тетрагидропиридинового фрагмента. В качестве защиты были использованы различные алкильные радикалы, которые были введены в структуру соединений **1a-g** и **2a-f** алкилированием в ацетонитриле в присутствии поташа.



- 3: a) $R=CH_3, R_1=R_2=R_3=H$; b) $R=CH_2Ph, R_1=R_2=R_3=H$; c) $R=R_2=CH_3, R_1=R_3=H$; d) $R=CH_2Ph, R_2=CH_3, R_1=R_3=H$; e) $R=CH_3, R_2=OCH_3, R_1=R_3=H$; f) $R=CH_3, R_1=OCH_3, R_2=R_3=H$; g) $R=CH_2Ph, R_1=OCH_3, R_2=R_3=H$; h) $R=CH_3, R_2=OH, R_1=R_3=H$;
 4: a) $R=CH_3, R_1=R_2=R_3=H$; b) $R=CH_2Ph, R_1=R_2=R_3=H$; c) $R=R_2=CH_3, R_1=R_3=H$;
 d) $R=CH_3, R_3=OCH_3, R_1=R_2=H$; e) $R=CH_3, R_1=OCH_2CH_3, R_2=R_3=H$; f) $R=R_1=CH_3, R_2=R_3=H$

Формилирование соединений **3** и **4** проводили классическим методом по Вильсмейеру-Хааку. Для N-алкилгидрохинолинов, незамещенных в бензольном ядре, ранее установлено, что формилирование протекает исключительно по шестому положению, с образованием 6-формил-N-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолинов. В целях расширения ряда формилгидрохинолинов, содержащих в ароматическом кольце электронодонорные заместители, было изучено формилирование 6-, 7- и 8-замещенных N-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолинов.

Установлено, что формилирование 7-метил(гидрокси)замещенных N-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолинов **3c-e**, **4c** протекает по наиболее электроноизбыточному шестому положению гидрохинолинового цикла и приводит к N-алкил-6-формил-2,2,4,7-тетраметил(гидрокси)гидрохинолинам **5c-e**, **6c**. При распространение этой реакции на 6-метил(6-алкокси)замещенные N-метил-2,2,4-триметилгидрохинолины **3f**, **4e,f** найдено, что в тех же условиях реализуется формилирование по наиболее электроноизбыточному восьмому положению гидрохинолинового цикла. Попытка распространить реакцию на N-бензил-6-метил(6-алкокси)гидрохинолины **3g** не увенчалась успехом, что можно объяснить экранированием восьмого положения объемным бензильным заместителем.



5: a) $R=CH_3$, $R_2=R_3=H$; b) $R=CH_2Ph$, $R_2=R_3=H$; c) $R=R_2=CH_3$, $R_3=H$; d) $R=CH_2Ph$, $R_2=CH_3$, $R_3=H$;
e) $R=CH_3$, $R_2=OH$, $R_3=H$; f) $R=CH_3$, $R_1=OCH_3$, $R_2=H$;
6: a) $R=CH_3$, $R_2=R_3=H$; b) $R=CH_2Ph$, $R_2=R_3=H$; c) $R=R_2=CH_3$, $R_3=H$; d) $R=CH_3$, $R_3=OCH_3$, $R_2=H$;
e) $R=CH_3$, $R_1=OCH_2CH_3$, $R_2=H$; f) $R=CH_3$, $R_1=CH_3$, $R_2=H$

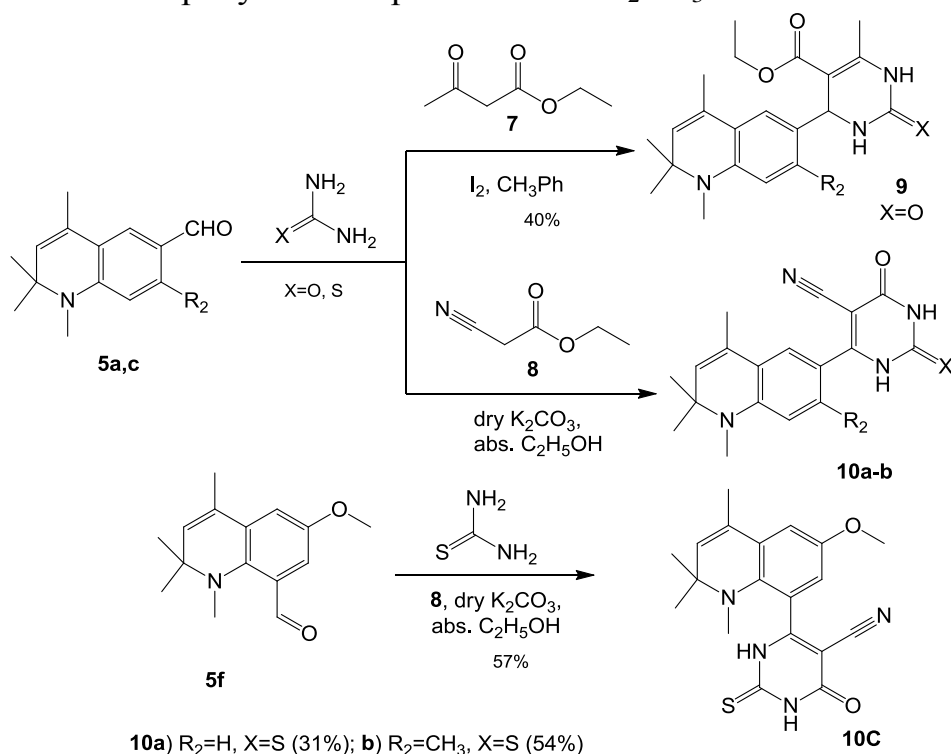
2 Гетероциклизации на основе формилгидрохинолинов

2.1 Синтез производных дигидропиримидина и тиюрацила

Для синтеза дигидропиримидинов и тиюрацилов на основе 6-R-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидов была использована реакция Биджинелли.

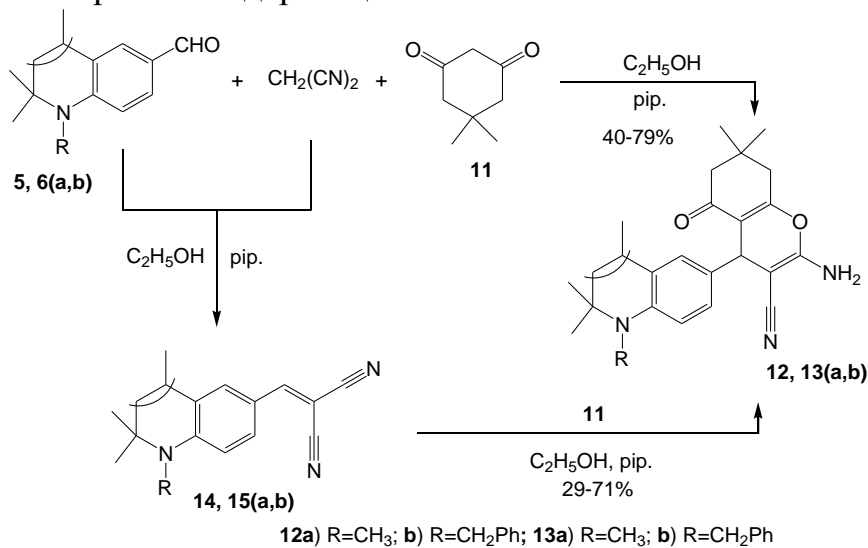
Установлено, что кипячение 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегида **5a**, мочевины ($X=O$) и этилового эфира ацетоуксусной кислоты **7** в толуоле в присутствии каталитических количеств йода приводит к 1,2,3,4-тетрагидропиримидину **9**. Трёхкомпонентной реакцией конденсации этилцианоацетата **8** с 7- R_2 (6- R_1)-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6(8)-карбальдегидами **5a,c,f** и тиомочевинной ($X=S$) в присутствии безводного карбоната калия в кипящем сухом этаноле синтезированы тиюрацилы **10a-c**. Тиюрацил **10a** также синтезирован конденсацией Кневенагеля **5a** с **8** в этаноле в присутствии каталитического количества пиперидина, который дал этиловый эфир 2-циано-3-

(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)проп-2-еновой кислоты, после чего полученное арилиденное производное подвергли циклизации с тиомочевинной в абсолютном этаноле в присутствии прокаленного K_2CO_3 .



2.2 Синтез производных тетрагидро-4H-хромена

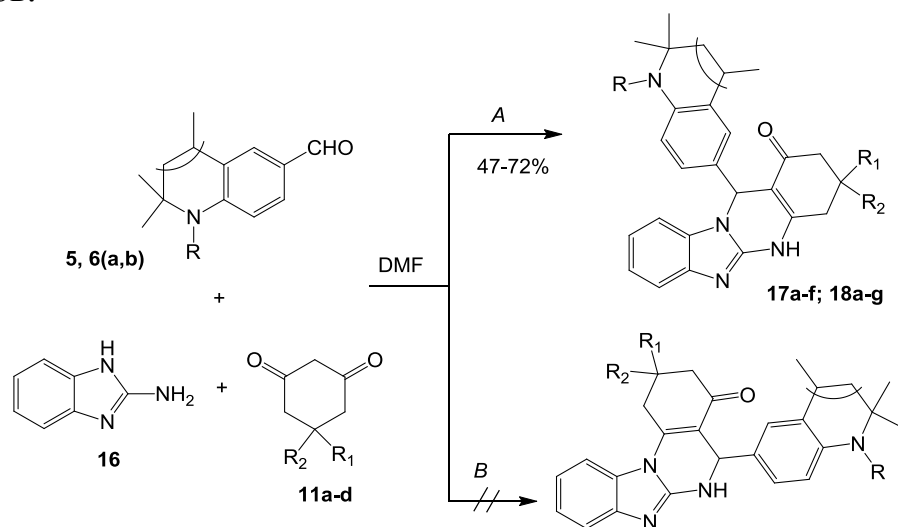
Общий способ синтеза хроменов включает реакцию альдегидов, малононитрила и циклических 1,3-дикарбонильных соединений. Однако литературные примеры применения альдегидов гетероциклического ряда в данном взаимодействии ограничиваются тиофен-2- и фуран-2-карбальдегидами. Как оказалось, синтез новых производных тетрагидро-4H-хромена возможен на основе трехкомпонентной реакции 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов, малононитрила в качестве метиленактивного соединения и димедона, выступающим в роли третьего метиленактивного карбонилсодержащего компонента.



Возможны два направления протекания реакции. В первом случае первоначально получают арилиденпроизводные 1,3-дикетонов, последующее взаимодействие которых с альдегидом **5,6(a,b)** дает промежуточный продукт, претерпевающий внутримолекулярную циклизацию, приводящую к конечным соединениям **12,13a,b**. Во втором случае взаимодействие **5,6(a,b)** с малондинитрилом приводит к соединениям **14,15a,b**, которые претерпевают циклизацию с димедоном с образованием карбонитрилов **12,13a,b**.

2.3 Синтез 12-(1-алкилгидрохинолин-6-ил) бензимидазохиназолинонов

Бензимидазохиназолиноны получают с применением замещенных бензальдегидов, однако альдегиды гидрохинолинового ряда до сих пор не были использованы. Мы провели одnoreакторный, трехкомпонентный синтез новых конденсированных бензимидазохиназолинонов на основе 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов.



17a) R=R₁=R₂=CH₃; **b)** R=CH₃, R₁=R₂=H; **c)** R=CH₃, R₁=H, R₂=2-CH₃C₆H₄;
d) R=CH₂Ph, R₁=R₂=CH₃; **e)** CH₂Ph, R₁=R₂=H; **f)** R=CH₂Ph, R₁=H, R₂=2-CH₃C₆H₄;

18a) R=R₁=R₂=CH₃; **b)** R=CH₃, R₁=R₂=H; **c)** R=CH₃, R₁=H, R₂=4-FC₆H₄;
d) R=CH₂Ph, R₁=R₂=CH₃; **e)** R=CH₂Ph, R₁=R₂=H; **f)** R=CH₂Ph, R₁=H, R₂=2-CH₃C₆H₄;
g) R=CH₃, R₁=H, R₂=2-CH₃C₆H₄

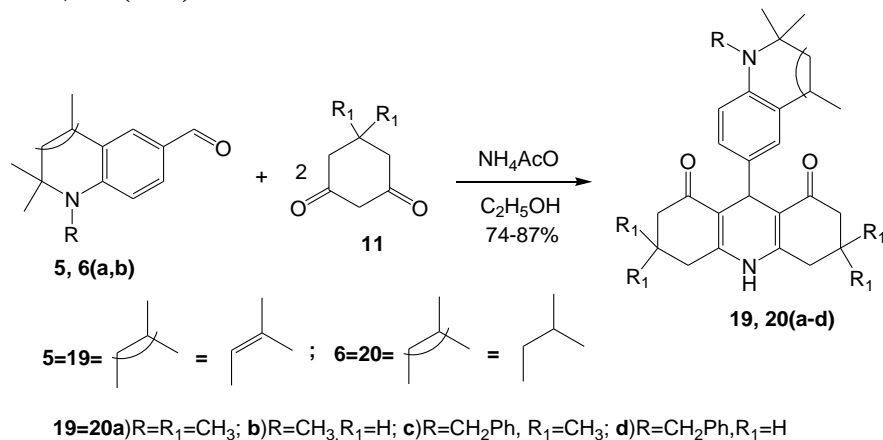
Установлено, что кратковременное кипячение смеси эквимольных количеств 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов **5,6(a,b)**, 2-аминобензимидазола **16** и циклогексан-1,3-дионов **11a-d** в диметилформамиде приводит исключительно к образованию хиназолинонов **17a-f,18a-g** (путь A). Это подтверждается данными ЯМР ¹H спектроскопии.

Поскольку, 1-алкилгидрохинолин-6-карбоксальдегиды **5,6(a,b)** с трудом образуют арилиденпроизводные 1,3-циклогександионов, а их взаимодействие с 2-аминобензимидазолом в горячем диметилформамиде уже в течение нескольких минут заканчивается образованием оснований Шиффа, мы предполагаем, что механизм этой трехкомпонентной реакции заключается в образовании на первом этапе основания Шиффа, которое присоединяет молекулу 1,3-циклогександиона. Далее происходит последовательное отщепление и присоединение молекулы аминобензимидазола по эндоциклической аминогруппе. Внутримолекулярная

циклизация, сопровождающаяся отщеплением воды, дает конечные продукты реакции **17,18**.

2.4 Синтез 9-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)акридин-1,8(2*H*,5*H*)-дионов

В литературе описан синтез акридиндионов с использованием замещенных бензальдегидов. Мы установили возможность осуществления одnoreакторного трехкомпонентного синтеза новых конденсированных акридиндионов на основе 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов. Кипячение смеси 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов **5,6 (a, b)**, циклогексан-1,3-дионов **11** и ацетата аммония в этаноле приводит исключительно к образованию 9-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)-1,8(2*H*,5*H*)-акридиндионов **19,20 (a-d)**

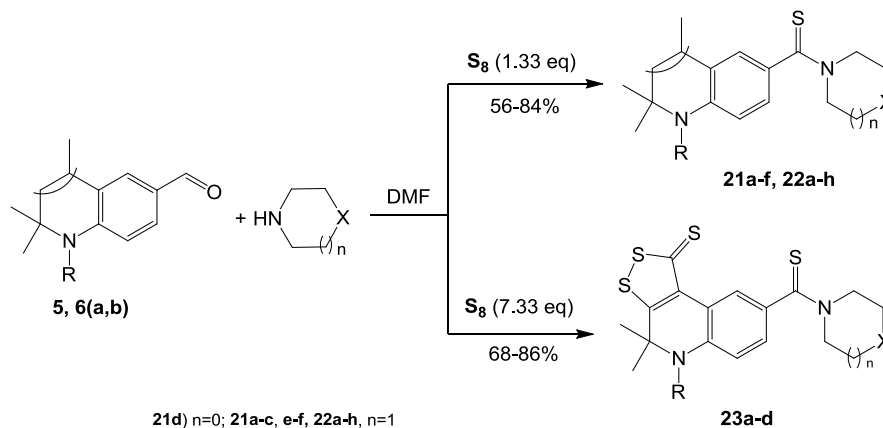


Мы предположили, что механизм рассматриваемой трёхкомпонентной реакции заключается в образовании посредством реакции Кневенагеля промежуточного бензилиденциклогексан-1,3-диона. В последующем к нему присоединяется вторая молекула циклогексан-1,3-диона **11** по типу реакция Михаэля. Реакция получившегося в результате этого взаимодействия тетракетона с ацетатом аммония, с последующей дегидратацией, приводит к конечным продуктам **19, 20**.

2.5 Синтез тиокарбоксамидов и дитиол-1-тионов

Среди различных методов построения тиокарбоксамидной группировки чаще всего используется реакция Вильгеродта-Киндлера, в которой в качестве исходных используются соединения, содержащие в своей структуре карбонильную группу. Использование в этой реакции гидрохинолинкарбальдегидов до сих пор не получило отражения в литературе.

В реакции Вильгеродта-Киндлера для синтеза тиоамидов используется элементарная сера, что в случае производных 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина может привести не только к целевому тиокарбоксамиду, но и побочному дитиол-1-тиону.



21a) R=CH₃, X=CH₂; b) R=CH₃, X=N-CHO; c) R=CH₂Ph, X=CH₂; d) R=CH₃, X=CH₂;
 e) R=CH₃, X=N-CH₃; f) R=CH₃, X=N-Ph; 22a) R=CH₂Ph, X=CH₂; b) R=CH₂Ph, X=N-CHO;
 c) R=CH₃, X=N-CHO; d) R=CH₃, X=CH₂; e) R=CH₃, X=CH-CO₂Et; f) R=CH₂Ph, X=O;
 g) R=CH₃, X=N-CH₃; h) R=CH₂Ph, X=N-CH₃;

23a) R=CH₃, X=O; b) R=CH₂Ph, X=CH₂; c) R=CH₂Ph, X=O; d) R=CH₃, X=N-Ph

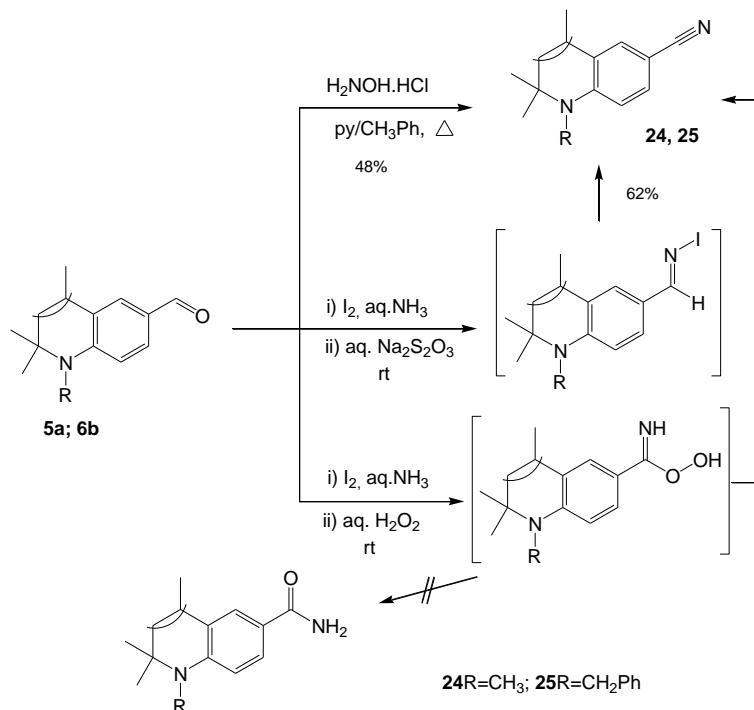
Нами установлено, что взаимодействие *N*-алкилгидрохиолин-6-карбальдегидов **5**, **6** (**a,b**), циклических вторичных аминов и элементарной серы, в количестве 1.33 эквивалента относительно альдегида **5** или **6**, происходит исключительно по 6-карбальдегидному фрагменту и приводит к образованию ранее неописанных *N*-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолин-6-илтиокарбоксамидов **21a-f** и **22 a-h**. Данную хемоселективность процесса можно объяснить большей реакционной способностью формильной группы по сравнению с 4-СН₃-С₄=С₃ группировкой дигидрохиолинов. При использовании в 5.5 раз большего, чем в предыдущем примере, количества серы происходит образование соединений **23**.

2.6 Синтез *N*-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолин-6-ил-карбонитрилов

Одним из важнейших превращений функциональных групп в органическом синтезе является трансформация альдегидной группы в нитрильную. Известны способы, включающие использование гидроксилamina и аммиака. Мы использовали гидроклорид гидроксилamina и смесь пиридина и толуола в качестве растворителя. Пиридин в ходе реакции генерирует свободный гидроксилamin, а образующийся гидроклорид пиридина способствует превращению альдоксима в нитрил **24**. Отгонка воды в виде азеотропа с толуолом в насадку Дина-Старка позволяет контролировать ход реакции. Реакция завершается в течение 3-х часов.

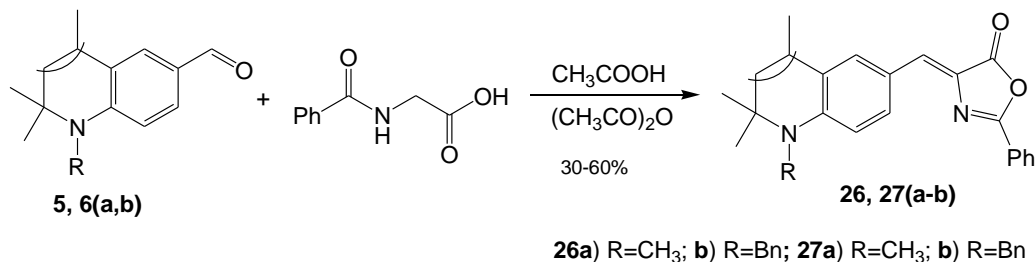
Наряду с этим использована методика, позволяющая трансформировать альдегиды в нитрилы в водной среде с использованием иода. На первой стадии образуется *N*-иодоальдимин, который в среде аммиака теряет HI и превращается в нитрил. Именно таким образом получен нитрил **25**.

Можно было ожидать, что обработка реакционной массы, содержащей образовавшийся бензонитрил, перекисью водорода приведет к окислению нитрила до амида с промежуточным образованием пероксокарбоксаминной кислоты. Тем не менее в нашем случае 4-часовое выдерживание с пероксидом водорода не приводило к образованию соответствующего амида, а выделенное соединение было идентифицировано как ранее полученный нитрил **25**. Возможно, это связано с антиоксидантными свойствами тетрагидрохиолинового фрагмента.



2.7 Синтез 2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-онов

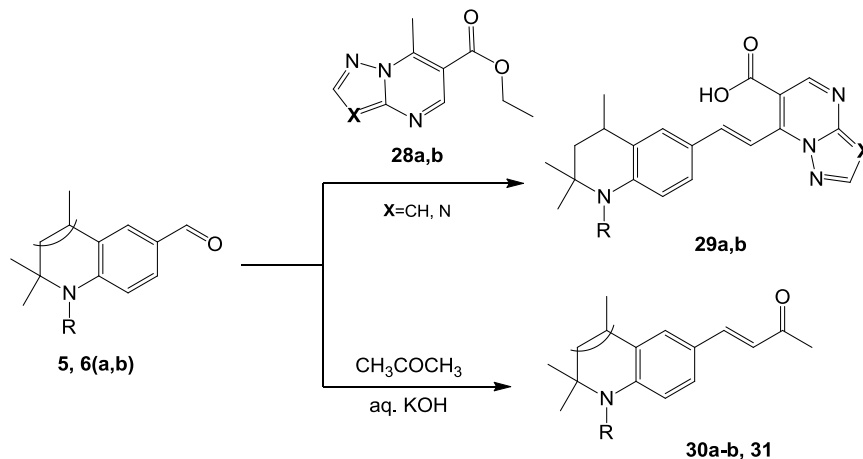
Достаточно давно известен и широко используется в синтетической органической химии метод получения 4-арилиден-2-арилоксазол-5-онов (т.н. синтез Плехля-Эрленмейера), который заключается в конденсации ароматических и гетероциклических альдегидов с гиппуровой кислотой или ее гетероаналогами в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата натрия. Мы использовали раствор уксусного ангидрида в уксусной кислоте для конденсации альдегидов **5,6** с гиппуровой кислотой.



2.8 Конденсации гидрохинолинкарбальдегидов с реагентами, содержащими активированную метильную группу

В целях поиска потенциальных биологически активных соединений мы исследовали взаимодействие 6-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-карбальдегида с соединениями, содержащим активированные по отношению к электрофильным реагентам метильные группы. Найдено, что конденсация *N*-алкил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбальдегидов **5,6(a,b)** с 7-метилазолопиримидинами **28 a,b** осуществима лишь при применении в качестве катализатора сильного основания, например *трет*-бутилата калия и сопровождается гидролизом сложноэфирной группы под действием воды, выделяющейся при конденсации.

Таким образом получены кислоты **29a,b** представляющие собой красные кристаллические вещества.



29a) R=CH₃, X=N; **b**) R=CH₂Ph, X=CH; **30a**) R=CH₃; **b**) R=CH₂Ph; **31**) R=CH₂Ph

Анализ спектров ЯМР ¹H карбоновых кислот **29 a,b** показал, что они представляют собой транс-изомеры. Об этом свидетельствует то, что КССВ протонов при двойной связи, резонирующих в виде дублетов при 8.23 и 9.05 м.д., составляет 16 Гц. В спектре ЯМР ¹³C, полученного для соединения **29b**, наблюдается характерный сигнал атома углерода карбоксильной группы при 166.78 м.д.

Установлено, что конденсация *N*-алкил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-карбальдегидов **5,6 a,b** с ацетоном проходит в более мягких условиях и приводит к ранее неизвестным 4-(2,2,4-триметилгидрохиолин-6-ил)-3-бутен-2-онам **30 a,b** и **31**, которые представляют собой перспективные синтоны для построения биологически активных гетероциклических систем.

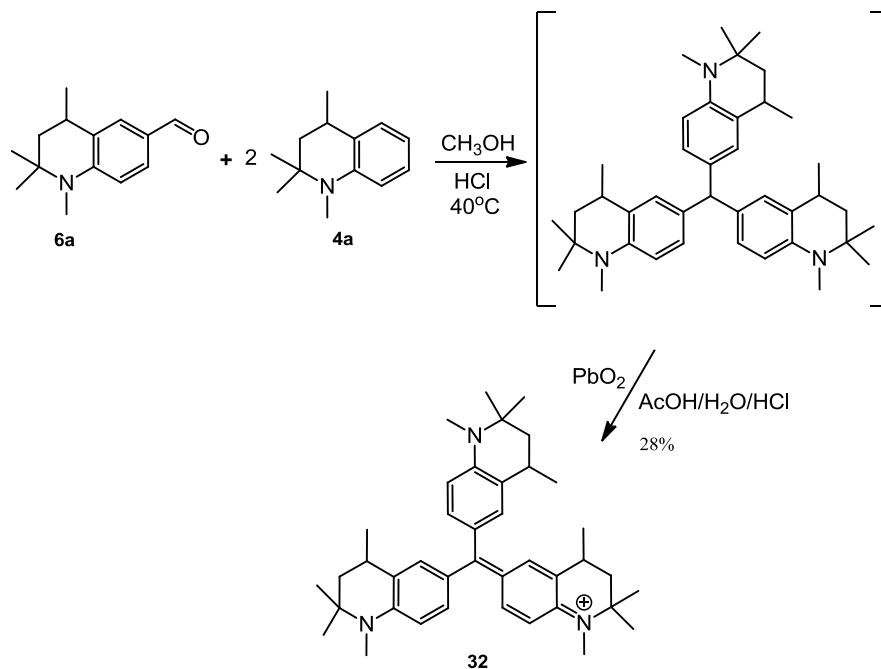
В спектрах ЯМР ¹H соединений **30 a,b** и **31** наблюдаются сигналы протонов при двойной связи в виде двух дублетов в областях 6.50-6.54 и 7.44-7.49 м.д., а величина КССВ (16.4 Гц) этих протонов является типичной для 1,2-дизамещенных алкенов с *транс*-конфигурацией.

Потенциальная физиологическая активность полученных соединений была оценена с помощью программы PASS. Согласно прогнозу кислоты **29 a,b** с высокой вероятностью могут проявлять антиаллергические свойства, а также применяться для лечения аутоиммунных расстройств. Для триазолопиримидинкарбоновой кислоты **29a** предсказывается ингибирующая активность по отношению к дигидроротазе, а для соединения **29b** – антиартерическая активность. Для триметилгидрохиолин-6-ил-3-бутен-2-онов **30 a,b** и **31** наиболее вероятна ингибирующая активность к глюконадегидрогеназе, а также антиартерические, антиаллергические и антиастматические свойства.

2.9 Синтез триарилметанового красителя

С целью расширения ассортимента триарилметановых красителей, содержащих в своем составе три гидрохиолиновых фрагмента, изучена возможность их синтеза на основе 1,2,2,4-тетраметилгидрохиолина **4a** по обычной схеме: конденсацией с альдегидом **6a** и последующим окислением.

Установлено, что наиболее гладко конденсация 1,2,2,4-тетраметилгидрохиолина **4a** с ароматическим альдегидом **6a** протекает при проведении реакции в метаноле при 40-50 °С с использованием в качестве кислотного катализатора соляной кислоты. Использование классических методик, заключающихся в сплавлении реагентов с хлористым цинком или серной кислотой, приводит к значительному осмолению реакционной массы и снижению выхода лейкооснования.



Окисление лейкооснования в соответствующий триарилметановый краситель **32** проводили по обычной методике с использованием в качестве окислителя двуокиси свинца в уксусной кислоте.

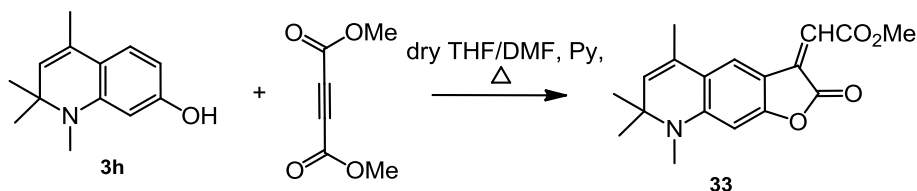
2.2.10 Циклизации 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохиолина и 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохиолин-6-карбальдегида

Электронодефицитное ацетиленовое соединение, которым является диметилацетилендикарбоксилат (ДМАД), широко используется в реакциях циклизации. С пиридином в присутствии достаточно сильных SH -кислот ДМАД образует стабильные 1,4-дионные соединения бетаинового типа образование которых приводит к тому, что продуктом реакции между ДМАД и различными фенолами являются аннелированные α -метилена- γ -бутиролактоны¹.

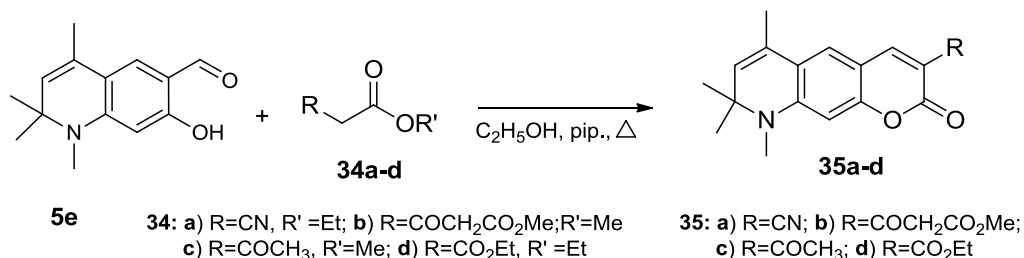
В 1,2-дигидро-1,2,3,4-тетраметилгидрохиолине положения 6 и 8 проявляют выраженную SH -кислотность, что позволяло надеяться на получение соответствующих циклических производных в условиях катализа пиридином. Так как положение 8 является стерически затрудненным, остается только один центр циклообразования – положение 6.

¹ Yavari I, Z. Hossaini Synthesis of fused α -methylene- γ -butyrolactone derivatives through pyridine-induced addition of phenols to dimethyl acetylenedicarboxylate. Tetrahedron Lett. – 2006. - V. 47, Iss. 26. – P. 4465-4468.

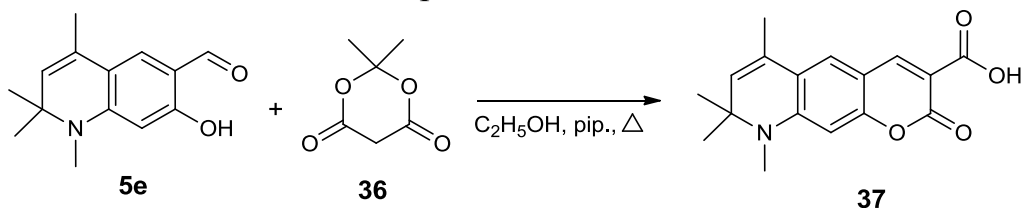
Действительно, в присутствии каталитических количеств пиридина с выходом 46% было получено соединение в спектре ЯМР ^1H которого наблюдается набор сигналов, соответствующих трициклической структуре аннелированного α -метилена- γ -бутиролактона **33**.



Продуктивным препаративным методом органического синтеза вот уже много лет является конденсация Кнёвенагеля, которая в случае салицилового альдегида приводит к кумаринам. Мы использовали в конденсации с карбальдегидом **5e** такие метиленактивные соединения как этил 2-цианоацетат (**34a**), диметил 3-оксопентандиоат (**34b**), ацетоуксусный эфир (**34c**) и диэтилмалонат (**34d**). Общим для всех соединений является наличие сложноэфирной группы, которая и вступает во внутримолекулярную реакцию переэтерификации арилиденового производного, которое образуется после дегидратации аддукта Кнёвенагеля.

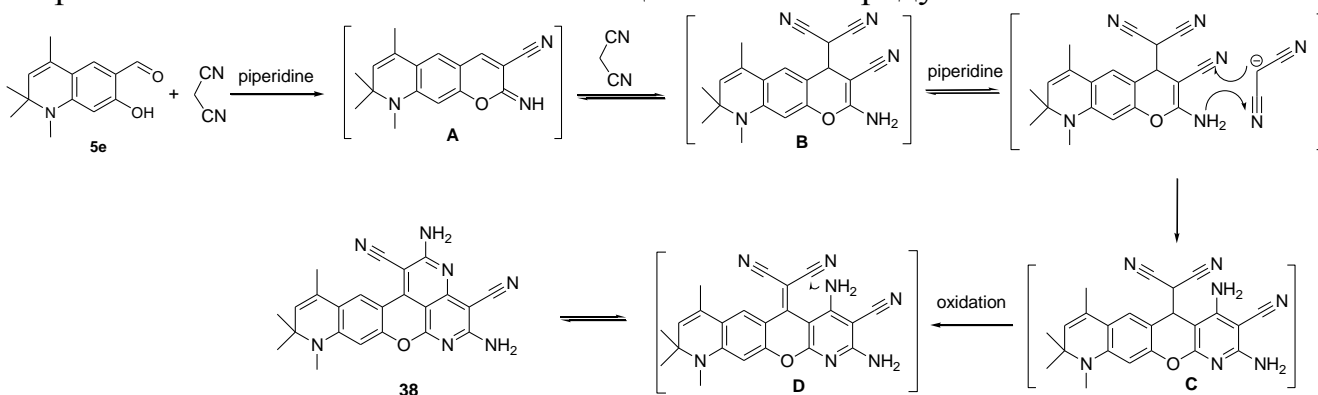


Другим весьма реакционноспособным метиленактивным соединением является кислота Мельдрума **36**, которую мы также использовали в конденсации Кнёвенагеля с 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидом **5e**. Результатом циклизации является образование кислоты **37**.



В отличие от других метиленактивных соединений малононитрил способен к домино-реакции с альдегидом **5e**. На первой стадии каскада образуется интермедиат **A**, который при избытке малононитрила вступает в дальнейшую конденсацию. В структуре интермедиата содержится достаточно электрофильный атом углерода в положении 4, который при избытке малононитрила в условиях основного катализа вступает в конденсацию Кнёвенагеля с C-нуклеофилом, которым является мостиковый атом углерода малононитрила. В результате образуется интермедиат **B**, для дальнейшего превращения которого необходима трансформация нитрильной группы под действием какого либо нуклеофила. Таким нуклеофилом может выступить третий эквивалент малононитрила под действием которого образуется **C**

– следующий участник каскадной конденсации, который окисляется под действием интермедиата **A** или кислорода воздуха до тетрациклического интермедиата **D**, который и замыкается в итоговый пентациклический продукт **38**.



Структура соединения **38** подтверждена данными элементного анализа, ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии.

3. Исследование биологической активности полученных соединений

Большинство полученных соединений были протестированы на наличие различных видов биологической активности. Одним из направлений поиска было выявление ростстимулирующей активности по отношению к ряду растений. В качестве объекта исследований был выбран баклажан обыкновенный (*Solanum melongena* L.) сорта «Черный красавец». В качестве традиционного стимулятора для сравнения результатов эксперимента был использован коммерческий препарат «Эпин-экстра». Как оказалось, соединения **22d,f,g** повышают всхожесть в концентрации 0,01% в 1,5-2 раза по сравнению с теми же концентрациями эпина. Таким образом, можно утверждать, что *N*-алкил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-6-илтиокарбоксамиды повышают всхожесть семян баклажана обыкновенного и могут быть рекомендованы как стимуляторы для этого сорта.

Другим направлением исследований было выявление цитотоксической активности у ряда полученных соединений. Была определена концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для ряда соединений на клеточных моделях рака различных органов человека. Было установлено, что соединения **20a**, **21a** и **21e** проявляет умеренную цитотоксическую активность в микромолярном диапазоне концентраций.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что формилирование 7(8)-*R*-*N*-алкил-2,2,4-триметилгидрохиолинов приводит к 7(8)-*R*-*N*-алкил-6-формил-2,2,4-триметилгидрохиолинам, а реакция 6-метил(6-алкокси) замещенных *N*-метил-2,2,4-триметилгидрохиолинов с реагентом Вильсмейера-Хаака дает *N*-метил-8-формил-6-*R*-2,2,4-триметилгидрохиолины.
2. Разработан способ получения ранее неизвестных 6-метил-2-оксо-4-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохиолин-6-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-этилкарбосилата и 6-(6(7)-*R*-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохиолин-6-ил)-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилов на основе трёхкомпонентной

конденсации 6(7)-R-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6(8)-карбальдегидов, этилового эфира ацетоуксусной кислоты (этилцианоацетата) с мочевиной (тиомочевиной), соответственно.

3. Установлено, что взаимодействие N-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов, циклических вторичных аминов и элементарной серы (1.33 эквивалент) происходит исключительно по Вильгеродту-Киндлеру и приводит к образованию ранее неописанных N-алкил-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-илтиокарбоксамидов. Использование избыточного количества серы (7.33 эквивалент) приводит к образованию 5-R-8-(карбонотиоил)-4,5-дигидро-4,4-диметил-1*H*-[1,2]дитиол[3,4-*c*]хинолин-1-тионов и тиоамидной группы для N-алкил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидов.

4. Найдено, что конденсация N-алкил-1,2,3,4-тетрагидрогидрохинолин-6-карбальдегидов с 7-метил-6-карбозокситриазоло(пиразоло)[1,5-*a*]пиримидинами приводит к образованию 7-[2,2,4-триметилгидрохинолин-6-илиденметил]триазоло(пиразоло)[1,5-*a*]пиримидин-6-илкарбоновым кислотам.

5. Установлено, что при взаимодействии 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолина с диметилацетлендикарбоксилатом (ДМАД) образуется новая конденсированная пентациклическая система: метил 2-(5,7,7,8-тетраметил-2-оксо-7,8-дигидрофуоро[3,2-*g*]хинолин-3(2*H*)-илиден)ацетат.

6. Разработан подход к синтезу ранее неизвестных 3-R-6,8,8,9-тетраметил-8,9-дигидро-2*H*-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов на основе 7-гидрокси-6-формил-1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолина и метиленактивных соединений.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. 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. 36-39.

2. Синтез 2-амино-4-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-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.

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

4. Манахелохе Г. М. Трёхкомпонентный синтез 9-(1-алкилгидрохинолин-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.

5. Манахелохе Г. М. Синтез тиокарбоксамидов содержащих гидрохинолиновый фрагмент / Г. М. Манахелохе, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов // Вестник ВГУ, Серия: Химия Биология Фармация – 2015. - №2. - С. 23-28.

6. Manahelohe G.M. Synthesis of 1*H*-1,2-dithiol-1-thiones and thioamides containing hydroquinoline group / G.M. Manahelohe, Kh. S. Shikhaliev, A.Y. Potapov // Eur. Chem. Bull. – 2015. - V. 4, No.7. – P. 350-355.

7. Манахелохе Г. М. Синтез новых гетероциклических систем на основе 6-формилдигидрохинолина / Г. М. Манахелохе, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов // VIII Всероссийская конференции с Международным участием молодых учёных по химии “Менделеев-2014”, г. Санкт-Петербург : тезисы докладов – Санкт-Петербург, 2014. – С. 60-61.

8. Manahelohe G.M. New Benzimidazoquinazolinones Containing Hydroquinoline Group / G.M. Manahelohe, Kh. S. Shikhaliev, A.Y. Potapov // XI Всероссийская конференция с Международным участием молодых учёных по химии “Менделеев-2015”, г. Санкт-Петербург: тезисы докладов – Санкт-Петербург, 2015. – P. 265.

9. Manahelohe G.M. Synthesis of Heterocyclic Compounds Containing Hydroquinoline Group / G.M. Manahelohe, Kh. S. Shikhaliev, A.Y. Potapov // Heterocyclic and Synthetic Conference, Florida: тезисы докладов – Gainesville, Florida (USA). – 2015. – P-143.

10. Manahelohe G.M. Synthesis of thioamides containing hydroquinoline moiety and biological screening using PASS program / G.M. Manahelohe, Kh. S. Shikhaliev, A.Y. Potapov // II Всероссийская научная интернет - конференция с международным участием "Фармакологическая наука - от теории к практике", Казань: материалы конференции – Казань, 2015. – С.36-41.

11. Manahelohe G.M. New hydroquinolinecarbaldehydes / G.M. Manahelohe, Kh. S. Shikhaliev, A.Y. Potapov // Пятая Международная конференция «СВС-2015 Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты., посвященная 100-летию профессора А.Н. Коста., Санкт-Петербург : тезисы докладов – Санкт-Петербург, 2015. – С. 214-215.

Работы №№ 1 - 5 опубликованы в изданиях, входящих в перечень ВАК.