

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ 2-МЕТИЛ-4-АМИНО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНЫ — ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Иссам Шукер, Х. С. Шихалиев, А. И. Сливкин, Д. В. Крыльский

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 27.06.2008 г.

Аннотация. Разработаны подходы к синтезу неизвестных ранее 2-гетерил-N(S)-[1-(2-фуроил)-2,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил]-N-(4-метил-фенил)-ацетанилидов путем модификации 4-анилино-1,2,3,4-тетра-гидрохинолинов. Синтезированные соединения представляют интерес в качестве потенциальных анальгетиков.

Ключевые слова: 4-анилино-1,2,3,4-тетрагидрохинолины, модификация, 2-гетерил-N(S)-[1-(2-фуроил)-2,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил]-N-(4-метил-фенил)-ацетанилиды, синтез, анальгетики.

Abstract. Approaches were developed to synthesis unknown 2-heteryl-N(S)-[1-(2-furoyl)-2,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]-N-(4-methyl-phenyl)-acetanilides by the way of modification 4-anilino-1,2,3,4- tetrahydroquinolines. Synthesed compounds are interesting as potential analgetics.

Keywords: 4-anilino-1,2,3,4- tetrahydroquinolines, modification, 2-heteryl-N(S)-[1-(2-furoyl)-2,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]-N-(4-methyl-phenyl)-acetanilides, synthesis, analgetics.

Известно, что 4-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолин является структурной основой целого ряда биологически активных соединений и лекарственных препаратов. Среди его производных встречаются ингибиторы фермента, ответственного за образование липопroteинов низкой плотности и используемые при лечении атеросклероза [1,2]; антагонисты NMDA рецепторов, нейропротекторы [3,4]; антиконвульсанты [4]. Описан ряд методов построения 4-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолиновой матрицы. Один из них — циклизация иммониевой соли, генерируемой из продукта присоединения анилина к эфиру оксоалкенилкарбаминовой кислоты [1]. Альтернативный метод состоит в использовании реакции присоединения N-бензотриазолилпропиланилина к N-винилбензил-

карбамату с последующим отщеплением бензотриазола [2]. Присоединение оснований Шиффа к виниламинам в присутствии кислот Льюиса (реакция Поварова [5, 6]) позволяет получать 2-арилзамещенные тетрагидрохинолины.

В настоящей работе использовался метод получения 4-анилино-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов (**1**) конденсацией замещенных анилинов с ацетальдегидом при 0°C в среде этанола по известной методике [7] (схема 1).

Различие реакционной способности эндо- и экзоциклических атомов азота в **1** позволяет селективно проводить модификацию указанных соединений (ацилирование, карбамоилирование), причем в более мягких условиях (тетрагидрофуран, комнатная температура) реакция протекает по

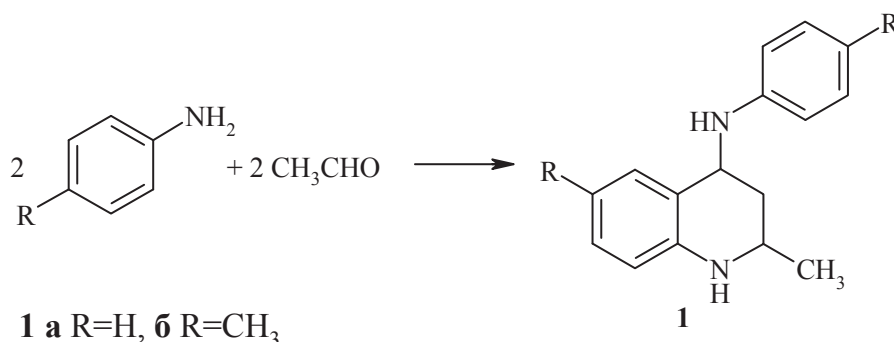


Схема 1

Выходы и характеристики синтезированных соединений 4а-д

Соединение №	Брутто-формула	Найдено/вычислено, %			$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
		С	Н	Н		
4а	$\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$	68,16/67,70	5,29/5,15	7,37/7,40	140—141	45
4б	$\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$	66,65/66,42	5,29/5,23	14,41/14,52	130—132	48
4в	$\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$	74,69/74,73	6,76/6,81	9,90/9,96	155—156	50
4г	$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$	70,39/70,45	6,78/6,81	10,55/10,60	135—137	47
4д	$\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$	72,84/72,92	7,41/7,55	7,65/7,73	170—171	45

эндоциклическому атому азота. Замещение у экзоциклического азота протекает при кипячении реагентов в диоксане или толуоле [8].

Цепочка превращений, осуществленных в настоящей работе, показана на схеме 2. Взаимодействием тетрагидрохинолинов **1** с фууроилхлоридом получены 1-фууроил-4-анилино-1,2,3,4-тетрагидрохинолины (**2**), ацилирование которых ангидридом монохлоруксусной кислоты приводит к соответствующим хлорацетильным производным **3**. Введением последних в реакцию с различными N,S-нуклеофилами (N-циклогексилэтаноламин, 4-пиперидинкарбо-ксамид, N-фенилпиперазин, 1-фенил-5-меркаптотетразол, 2-меркапто-бензимидазол) в присутствии акцептора хлороводорода получены ранее неизвестные 2-гетерил-N(S)-[1-(2-фууроил)-2,6-диметил-1,2,3,4-тетра-гидрохинолин-4-ил]-N-(4-метилфенил)ацетанилиды **4а-д**.

Структура синтезированных соединений **4а-д** подтверждена количественным элементным анализом, методом ЯМР ^1H спектроскопии. Для соединений **4** выделены сигналы ароматических протонов в области 6,60-8,10 м.д. в форме мультиплетов, сигналы двух метильных групп ароматических фрагментов расположены в области 2,1—2,4 м.д. в форме синглетов, дублетный сигнал метильной группы хинолинового фрагмента расположен в области 1,20 м.д. Для протонов фуранового фрагмента выделены один триплетный и два дублетных сигнала в области 6,0—6,5 м.д. одинаковой интегральной интенсивности. Сигналы метиленовых протонов ацетильного фрагмента проявляются в области 4,6—4,8 м.д.

Данные элементного анализа и ЯМР ^1H спектроскопии соединений **4а-д** представлены в таблицах 1, 2.

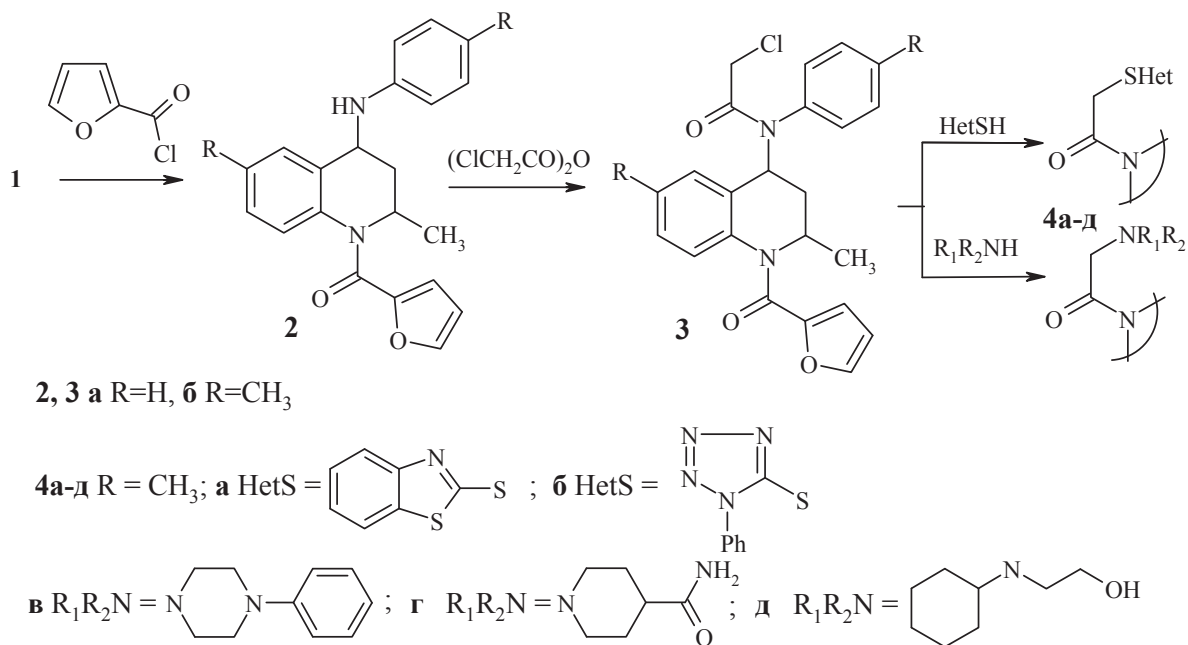


Схема 2

Данные ЯМР ^1H спектроскопии синтезированных соединений

Соединение №	Химический сдвиг, δ , м.д.
4а	1.18 д (3H, CH ₃); 2.01 м (2H, ТГХ); 2.16 с (3H, CH ₃); 2.30 с (3H, CH ₃); 4.10 м (2H, ТГХ); 4.73 с (2H, CH ₂); 6.05 т (1H, фурил); 6.26 д (1H, фурил); 6.44 д (1H, фурил); 6.80-8.05 м (11H, аром.)
4б	1.17 д (3H, CH ₃); 2.01 м (2H, ТГХ); 2.25 с (3H, CH ₃); 2.32 с (3H, CH ₃); 4.11 м (2H, ТГХ); 4.71 с (2H, CH ₂); 6.06 т (1H, фурил); 6.24 д (1H, фурил); 6.46 д (1H, фурил); 6.66-7.75 м (12H, аром.)
4в	1.14 д (3H, CH ₃); 2.06 м (2H, ТГХ); 2.25 с (3H, CH ₃); 2.32 с (3H, CH ₃); 2.82 м (4H, 2 CH ₂ -пиперазин); 3.21 м (4H, 2 CH ₂ -пиперазин); 4.11 м (2H, ТГХ); 4.71 с (2H, CH ₂); 6.06 т (1H, фурил); 6.24 д (1H, фурил); 6.46 д (1H, фурил); 6.72-7.98 м (12H, аром.)
4г	1.16 д (3H, CH ₃); 1.32 м (1H, CH); 1.85 м (4H, 2 N-CH ₂ CH ₂); 2.01 м (2H, ТГХ); 2.20 с (3H, CH ₃); 2.32 с (3H, CH ₃); 3.24 т (4H, 2 N-CH ₂); 3.45 с (2H, N-CH ₂); 4.11 м (2H, ТГХ); 4.71 с (2H, CH ₂); 6.06 т (1H, фурил); 6.24 д (1H, фурил); 6.46 д (1H, фурил); 6.66-7.75 м (7H, аром.); 9.54 уш.с (2H, CONH ₂)
4д	1.17 д (3H, CH ₃); 2.01 м (2H, ТГХ); 2.25 с (3H, CH ₃); 2.32 с (3H, CH ₃); 3.25 м (2H, NCH ₂); 4.11 м (2H, ТГХ); 4.32 т (2H, OCH ₂); 4.65 уш.с (1H, OH); 4.71 с (2H, CH ₂); 6.06 т (1H, фурил); 6.24 д (1H, фурил); 6.48 д (1H, фурил); 6.74-7.78 м (7H, аром.);

Как показано нами ранее, для производных 4-анилино-1,2,3,4-тетра-гидрохинолина вида **4** характерно выраженное проявление анальгетических свойств [9], что делает их перспективными для дальнейшего исследования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль хода реакций и индивидуальность полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Merck UV-254, в качестве элюента использовали индивидуальные растворители или их смеси в различных соотношениях, проявители – УФ излучение, пары йода. Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Bruker WM-250 MHz (ИОХ, Москва) в DMSO-d₆ относительно ТМС.

1-(2-Фурил)-2,6-диметил-N-(4-метилфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-амин (2б). К смеси 0,01 моль *n*-метиланилинотетрагидрохинолина с 0,01 моль фурилхлорида в безводном тетрагидрофуране прибавляли 2 мл пиридина и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в воду, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой. Перекристаллизовывали из 2-пропанола.

2-Хлоро-N-[1-(2-фурил)-2,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил]-N-(4-метилфенил)ацетанилид (3б). Смесь 0,01 моль **2б** с 0,01 моль ангидрида монохлоруксусной кислоты в абсолютном диоксане кипятили в течение 8 ч. Растворитель

отгоняли в вакууме, кристаллический продукт перекристаллизовывали из 2-пропанола.

2-Гетерил-N-[1-(2-фурил)-2,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил]-N-(4-метилфенил)ацетанилиды (4а-д). Смесь 0,01 моль **3б** с 0,01 моль соответствующего нуклеофила и 0,02 моль поташа нагревали в течение 12 ч в 2-пропаноле. После охлаждения реакционной массы растворитель отгоняли в вакууме, кристаллический осадок промывали водой, фильтровали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meritsell G. et al. J. Org. Chem. 2007. 72. P. 6290.
2. Damon D.B. et al. Org. Proc. Res. Devel. 2006. 10. P. 472.
3. Grimwood S. et al. Brit. J. Pharmacol. 1991. 1. P. 104.
4. Carling R.W. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993. 3(1). P. 65.
5. Поваров А.С. и др. Изв. АН СССР, Сер. хим. 1964. С. 179.
6. Yadav J.S. et al. Tetrahedron. 2003. V.59. P.1599.
7. Залукеев Л.П., Спицина Л.Я. Журн. общей химии. 1961. С. 3067.
8. Шукер Иссам и др. Вестник ВГУ, Серия: Химия, Биология, Фармация. 2007. № 1. С. 174.
9. Шукер Иссам и др. «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ». Мат-лы 3-й Всерос. научно-метод. конф. Воронеж, 22-24.03.2007. Ч.1. С. 405.

Иссам Шукер — аспирант кафедры органической химии Воронежского государственного университета; тел.: (4732) 208433, e-mail: ischoc@mail.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович — д.х.н., профессор кафедры органической химии Воронежского государственного университета; тел.: (4732) 208433, e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Сливкин Алексей Иванович — д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного университета; e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Крыльский Дмитрий Вильямович — д.х.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного университета; тел.: (4732) 208433, e-mail: krdvmail@mail.ru

Issam Shuker — PhD student of the Organical Chemistry department of the Voronezh State University; tel.: (4732) 208433, e-mail: ischoc@mail.ru

Shihaliyev Khidmet S. — professor of the Organical Chemistry department of the Voronezh State University; tel.: (4732) 208433, e-mail: ischoc@mail.ru

Slivkin Alexey I. — professor, head of the department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, Voronezh State University; e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Krilsky Dmitri V. — professor of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, Voronezh State University; tel.: (4732) 208433, e-mail: krdvmail@mail.ru