

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 6-ГИДРОКСИ-2,2,4-ТРИМЕТИЛГИДРОХИНОЛИНОВ

С. М. Медведева¹, Д. А. Круговов², Е. А. Менгеле², Х. С. Шихалиев¹

¹Воронежский государственный университет

²Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук

Поступила в редакцию 08.02.2013 г.

Аннотация. Установлено, что щелочной гидролиз N,O-диацилпроизводных 6-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолинов приводит к N-ацил-6-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолинам, для которых проведено аминометилирование.

Ключевые слова: гидролиз, аминометилирование, N-ацил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин, N-ацил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, N-ацил-6-гидрокси-7-[(диметиламино)метил]-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин, 6-гидрокси-1-бензоил-7-[(диметиламино)метил]-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

Abstract. It is established that hydrolysis of N,O-diacylderivatives 6-hydroxy-2,2,4-trimethylhydroquinolines in the presence of the bases leads to formation of N-acyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethylhydroquinolines for which aminomethylation is carried out.

Keywords: hydrolysis, aminomethylation, N-acyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline, N-acyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, N-acyl-6-hydroxy-7-[(dimethylamino)methyl]-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline, 1-benzoyl-6-hydroxy-7-[(dimethylamino)methyl]-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

ВВЕДЕНИЕ

Развитие химии хинолинов [1, 2], а именно гидроксихинолинов за последние годы вызвано всё большим применением их в качестве лекарственных препаратов, обладающих антиаллергенной, противовоспалительной, противогрибковой и многими другими видами активности [3, 4]. В частности, недавно появились сведения [5] о проявлении антитрипаносомной активности у производных 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина, кроме того незамещенный 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин и его гидрированный аналог - 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин могут быть использованы в качестве стимуляторов роста растений сальвии блестящей [6]. Также соединения этого ряда являются эффективными антиоксидантами [7]. В связи с этим изыскание новых потенциально физиологически активных соединений в ряду 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов представляет интерес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее нами при проведении реакций сульфонилования было установлено, что 6-гидрокси-

2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолины могут избирательно реагировать по аминогруппе или по гидроксильной группе, а также по обеим группам одновременно, в зависимости от применяемых условий [8]. Изучение реакций ацилирования этих соединений показало, что оно может проходить только по двум направлениям: как O-ацилирование или как одновременное O- и N-ацилирование [9, 10]. Провести селективное N-ацилирование с образованием N-ацилпроизводных не удалось. В данной работе с целью получения N-ацилпроизводных 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **1** и 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **1'** был осуществлен щелочной гидролиз соответствующих диацилпроизводных **2a-d** и **2'a-c**, полученных по методике [8]. Гидролиз проводился при кипячении соединений **2a-d** и **2'a-c** в метаноле с двухкратным избытком 20%-ного водного раствора гидроксида натрия. Обнаружено, что для всех диацилпроизводных дигидрохинолинов **2a-d** и тетрагидрохинолинов **2'a-c** реакция исчерпывающе проходит в течение 2 ч. По данным ЯМР ¹H спектроскопии установлено, что гидролиз протекает исключительно по сложноэфирной группе, не затрагивая амидную группу. При этом были получены ранее не описанные N-ацил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолины **3a-d** и N-ацил-6-гидрокси-

Таблица 1

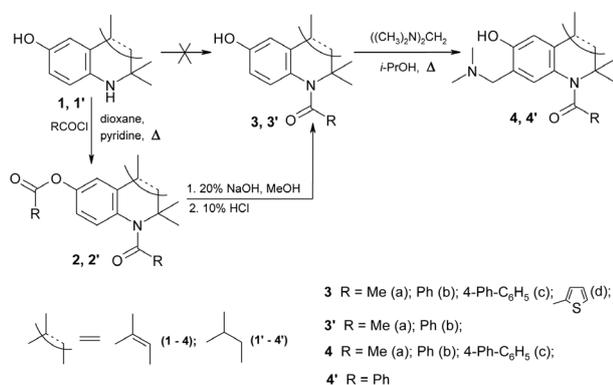
Спектры ЯМР H^1 соединений **3**, **3'**, **4**, **4'**

Соединение	химический сдвиг, δ
3a	1.43 (6H, с, $СMe_2$); 2.02 (3H, с, 6-Me); 2.06 (3H, с, $COMe$); 5.58 (1H, с, 4-CH); 6.05, 6.75, 7.90 (3H, с +2д, аром.); 9.58 (1H, с, OH)
3b	1.48 (6H, с, $СMe_2$); 1.92 (3H, с, 6-Me); 5.56 (1H, с, 4-CH); 6.10 - 7.90 (8H, м, аром.); 9.56 (1H, с, OH)
3c	1.46 (6H, с, $СMe_2$); 2.00 (3H, с, 6-Me); 5.58 (1H, с, 4-CH); 6.12 - 7.90 (12H, м, аром.); 9.56 (1H, с, OH)
3d	1.48 (6H, с, $СMe_2$); 2.02 (3H, с, 6-Me); 5.58 (1H, с, 4-CH); 6.10 - 7.78 (7H, м, аром.); 9.56 (1H, с, OH)
3'a	1.30 (3H, д, 6-Me); 1.37; 1.78 (6H, 2с, $СMe_2$); 1.74 (2H, м, CH_2); 2.10 (3H, с, $COMe$); 2.93 (1H, м, 4-CH); 6.22, 6.95, 7.34 (3H, с + 2д, аром.); 9.53 (1H, с, OH)
3'б	1.30 (3H, д, 6-Me); 1.37; 1.78 (6H, 2с, $СMe_2$); 1.74 (2H, м, CH_2); 2.93 (1H, м, 4-CH); 7.00 - 7.28 (8H, м, аром.); 9.53 (1H, с, OH)
4a	1.28 (6H, с, NMe_2); 1.44 (6H, с, $СMe_2$); 1.98 (3H, с, 6-Me); 2.00 (2H, с, CH_2); 2.06 (3H, с, $COMe$); 5.48 (1H, с, $C=CH$); 6.58, 6.62 (2H, 2с, аром.); 9.30 (1H, с, OH)
4b	1.32 (6H, с, NMe_2); 1.46 (6H, с, $СMe_2$); 1.94 (3H, с, 6-Me); 1.98 (2H, с, CH_2); 5.52 (1H, с, 4-CH); 6.10 - 7.80 (7H, м, аром.); 9.26 (1H, с, OH)
4c	1.32 (6H, с, NMe_2); 1.46 (6H, с, $СMe_2$); 2.00 (3H, с, 6-Me); 2.02 (2H, с, CH_2); 5.58 (1H, с, 4-CH); 6.10 - 7.90 (11H, м, аром.); 9.22 (1H, с, OH)
4'	1.36 (6H, с, NMe_2); 1.40 (6H, с, $СMe_2$); 1.78 (2H, м, CH_2); 2.00 (3H, с, 6-Me); 2.06 (2H, с, NCH_2); 2.98 (1H, с, $C=CH$); 7.00 - 7.28 (7H, м, аром.); 9.55 (1H, с, OH)

2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **3'a-c**. В спектрах ЯМР H^1 (таблица 1) соединений **3a-d** и **3'a-c**, в отличие от исходных **2a-d** и **2'a-c**, появляются сигналы протонов гидроксильных групп в виде синглетов в районе 9.2 - 9.6 м. д., сигналы остальных протонов проявляются в соответствующих областях [8].

С целью получения новых потенциально биологически активных соединений содержащих 6-гидроксигидрохинолиновый фрагмент была проведена дальнейшая функционализация *N*-ацил-6-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолинов **3** и **3'**. В соединениях **3** и **3'**, так же как и в фенолах и нафтолах гидроксильная группа увеличивает подвижность атомов водорода в *орто*- и *пара*-положениях. Для замещения атомов водорода в 7-ом положении гидрохинолинового цикла было осуществлено аминотетилирование *N*-ацил-6-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолинов **3a-c** и **3'б**. Аминотетилирование проводилось при взаимодействии последних с бис(диметиламином)метаном в кипящем изопропиловом спирте. Реакция для всех гидрохинолинов **3** и **3'** исчерпывающе проходит в течение 5-6 ч, на основании данных ЯМР H^1 спектроскопии полученным продуктам мы приписали структуры *N*-ацил-6-гидрокси-7-[(диметиламином)метил]-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов **4a-c** и 6-гидрокси-1-бензоил-7-[(диметиламином)метил]-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **4'**, соответственно.

В спектрах ЯМР H^1 продуктов **4a-c** и **4'**, по сравнению со спектрами исходных **3a-c** и **3'б** (таблица 1), наблюдается на сигнал одного ароматического протона меньше, но появляются сигналы двух метиленовых протонов в области 1.9 - 2.1 м. д. и сигналы шести протонов диметиламиногрупп - в области 1.2-1.4 м. д.



Характеристики и выходы полученных *N*-ацил-6-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолинов **3a-d**, **3'a,b**, **4a-c** и **4'** представлены в таблице 2.

Таким образом, показано, что щелочной гидролиз диацилпроизводных открывает путь к получению новых производных в ряду *N*-замещенных 6-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез 6-гидрокси-1-ацил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов **3a-d**

К 0,015 моль соответствующего диацил ДГХ **2a-d** в 10 мл метанола добавили 5 мл 20%-ого водного раствора NaOH и кипятили 1.5-2 ч (контроль - ТСХ). Далее содержимое колбы вылили в воду, подкислили разбавленной соляной кислотой до *pH*=7. Выпавший осадок отфильтровали, про-

Характеристики соединений **3**, **3'**, **4**, **4'**

Соединение	Брутто-формула	Вычислено/найдено					T _{пл.} , °C	Выход, %
		M*	C, %	H, %	N, %	S, %		
3a	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	231.29	72.70	7.41	6.06	-	195-6	88
		231	72.82	7.52	6.16	-		
3b	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂	293.36	77.79	6.53	4.77	-	182-3	94
		293	77.89	6.63	4.87	-		
3c	C ₂₅ H ₂₃ NO ₂	369.46	81.27	6.27	3.79	-	175-6	76
		369	81.39	6.38	3.90	-		
3d	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ S	299.39	68.20	5.72	4.68	10.71	197-8	91
		299	68.31	5.84	4.80	10.80		
3'a	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂	233.30	72.07	8.21	6.00	-	186-7	75
		233	71.92	8.32	6.06	-		
3'b	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂	295.38	77.26	7.17	4.74	-	206-7	82
		295	77.31	7.23	4.80	-		
4a	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂	288.39	70.80	8.39	9.71	-	109-10	73
		288	70.91	8.50	9.82	-		
4b	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂	350.45	75.40	7.48	7.99	-	186-7	78
		350	75.50	7.51	7.90	-		
4c	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₂	426.55	78.84	7.09	6.57	-	188-9	65
		426	78.95	7.14	6.67	-		
4'	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	352.47	74.97	8.01	7.95	-	148-9	63
		352	74.88	8.15	7.98	-		

* - масс-спектрометрически

мыли водой, перекристаллизовали из изопропилового спирта. Получили практически неокрашенные порошкообразные соединения **3a-d**.

Синтез 6-гидрокси-1-ацил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов 3'a,b

Аналогично соединениям **3a-d**, получили практически неокрашенные порошкообразные соединения соединения **3'a,b**.

Синтез 6-гидрокси-1-ацил-7-[(диметиламино)метил]-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов 4a-c

К 0.01 моль соответствующего соединения **3a-d** в 20 мл изопропилового спирта добавили 0,011 моль бис(диметиламино)метана и кипятили 5-6 ч (контроль - ТСХ). По окончании реакции избыток растворителя упарили, охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровали и промыли охлаждённым изопропиловым спиртом. Получили практически неокрашенные порошкообразные соединения **4a-c**.

Синтез 6-гидрокси-1-бензоил-7-[(диметиламино)метил]-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 4'

Аналогично соединениям **4a-c**, получили практически неокрашенный порошок соединения **4'**.

Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор N 02.G25.31.0007 при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации и федеральной

целевой программе «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы, соглашение № 14.V37.21.2038.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов, том 6 «Хинолины: химия и биологическая активность» / Под ред. В.Г. Карцева. — М. : МБФНП (ICSPF) Press, 2007. — 744 с.
2. Шмырева Ж. В. 2,2,4-Триметил-гидрохинолины / Ж.В. Шмырева. — Воронеж : Изд-во Воронеж. ун-та, 2000. — 124 с.
3. Hall C.M. / Quinoline derivatives as antiallergy agents / C.M. Hall, H.G. Johnson, J.B. Wright // J. Med. Chem. — 1974. — Vol. 11, № 7 — P. 685.
4. Omura S. / The structures of diazaguinomycins a and b, new antibiotic metabolites / S. Omura, A. Nakagava, H. Aoyama // Tetrahedron Lett. — 1983. — V. 24, № 34 — P. 3643.
5. Antitrypanosomal activity of 1,2-dihydroquinolin-6-ols and their ester derivatives / J. Fotie [et al.] // J. Med. Chem. 2010. — Vol. 53, № 3 — P. 966.
6. Биологические эффекты соединений хинолинового ряда на ростовую активность *Salvia splendens* / Т. В. Вострикова [и др.] // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. — 2012. — № 2 — С. 103.
7. Механизм ингибирования процессов окисления углеводов 2,2,4-триметил-6-окси-

1,2,3,4-тетрагидрохинолином / О.Т. Касаикина [и др.] // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1983. — № 10 — С. 2214.

8. 6-Окси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин в реакции сульфонилирования / Х. С. Шихалиев [и др.] // Хим. и хим. технология. — 1999. — Т.42, вып. 4 — С. 87.

9. Синтез окси-, ацило-, оксо-, N-окисей оксо- и морфолиллоксопроизводных гидрированных

хинолинов и изучение их радикальных аналогов методом ЭПР / Ю.А. Иванов [и др.] // Изв. АН СССР, Сер. хим. — 1979. — Т. 8 — С. 1800.

10. Медведева С.М. Некоторые превращения производных 6-окси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина / С.М. Медведева, Х.С. Шихалиев, Ж.В. Шмырёва // Вестник ВГУ. Серия: Проблемы химии и биологии. — 2002. — №1 — С. 38.

Медведева Светлана Михайловна — к.х.н., доцент кафедры органической химии, ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет»; e-mail: smmedvedeva@rambler.ru

Кругов Дмитрий Александрович — к.х.н., старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук»; e-mail: icp@chph.ras.ru

Менгеле Елена Алексеевна — к.х.н., научный сотрудник, ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук»; e-mail: icp@chph.ras.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович — д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии, ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет»; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Medvedeva Svetlana M. — PhD, Assistant Professor of the chair of organic chemistry, Voronezh State University; e-mail: smmedvedeva@rambler.ru

Krugovov Dmitriy A. — PhD, senior scientific associate, N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, RAS; e-mail: icp@chph.ras.ru

Mengele Elena A. — PhD, Scientific collaborator, N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, RAS; e-mail: icp@chph.ras.ru

Shihaliev Khidmet S. — PhD, professor, head of the chair of organic chemistry, Voronezh State University; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru