

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-БЕНЗОИЛ-6-ГИДРОКСИ-2,2,4-ТРИМЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОКИНОЛИНА

Н. П. Поданёва, Х. С. Шихалиев

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 10.03.2017 г.

Аннотация. Изучены реакции О-алкилирования 1-бензоил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина хлорацетамидами, содержащими ароматические и гетероциклические фрагменты. Получена серия новых, ранее не описанных, производных гидрохинолина.

Ключевые слова: 1-бензоил-6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин, хлорацетамид, О-алкилирование

Abstract. O-alkylation reactions of 1-benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline with chloroacetamides containing aromatic and heterocyclic fragments have been studied. A series of previously not described hydroquinoline derivatives was obtained.

Keywords: 1-benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline, chloroacetamide, O-alkylation

Гетероциклические соединения на основе хинолина имеют огромное практическое значение. В частности, гидроксипроизводные 1,2-дигидрохинолина вызывают интерес исследователей в связи с их возможным фармакологическим применением в качестве лекарственных препаратов, обладающих противотуберкулезной [1], антиаллергенной [2], противовоспалительной, противогрибковой [3], анти трипаносомной [4, 5] и другими видами активностей. Кроме того, представляет интерес использование данных соединений в качестве синтонов для построения более сложных гетероциклических систем. В то же время, остается актуальной задачей поиск среди производных 6-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина новых потенциально физиологически активных соединений.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществлялся методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254, элюенты – индивидуальные растворители (петролейный эфир, хлороформ, этилацетат, 2-пропанол) и их

смеси. Проявление хроматограмм – в УФ-свете или парах йода. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker DRX-500 на частоте 500,13 МГц при 20 °С в ДМСО- d_6 с внутренним стандартом Me_4Si . Хроматографический анализ полученных соединений осуществлен на хроматографе Agilent 1260 Infinity с УФ и масс-детектированием. В качестве детектора масс применен времяпролетный детектор Agilent 6230 TOF LC/MS, ионизация электрораспылением. Условия хроматографирования: колонка Gemini C18 (4.6 × 50 мм); диаметр частиц сорбента 5 мкм; линейное градиентное элюирование; подвижная фаза: элюент А – $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 2.5:97.5, 0.1% CF_3COOH , элюент В – CH_3CN , 0.1% CF_3COOH , скорость потока подвижной фазы 3.75 мл/мин; температура колонки 40 °С; объем инъекции 1.5 мкл.

Общая методика синтеза 2[(1-бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин)-окси]ацетамидов Ша-*j*.

Смесь 1 ммоль 1-бензоил-6-гидрокси-дигидрохинолина **I** с эквимольным количеством соответствующего гетероциклического хлорацетамида **II** кипятили в среде ацетонитрила в присутствии 2-3-х кратного избытка карбоната калия. По окончании реакции (контроль методом ТСХ)

содержимое колбы при непрерывном перемешивании выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Перекристаллизовывали из 2-пропанола.

2-((1-Бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)окси)-1-(4-фенилпиперазин-1-ил)этанона гидрохлорид (Ша). Выход 79%, т.пл. 148-150 °С, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.51 (6H, с, 2CH₃); 2.05 (3H, с, CH₃); 3.69 (4H, с, 2CH₂_{пипер}); 4.78 (2H, с, CH₂_{пипер}); 4.89-5.15 (5H, уш.с., 2CH₂_{пипер}, NHCl); 5.75 (1H, д, J=1.41, CH); 6.28 (1H, д, J=8.8, CH_{аром}); 6.41 (1H, д,д, J=8.77, J=2.88, CH_{аром}); 6.80 (1H, д, J=2.89, CH_{аром}); 7.0 (1H, м, CH_{аром}); 7.21 (1H, уш.с, CH_{аром}); 7.26-7.42 (9H, м, 9CH_{аром}). Найдено: m/z 534.2334 [M+H]⁺. C₃₁H₃₄ClN₃O₃. Вычислено: M+H 534.2339.

2-((1-Бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)окси)-1-(4-пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон (Шб). Выход 82 %, т.пл. 170-172 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.50 (6H, с, 2CH₃); 2.05 (3H, с, CH₃); 3.50 (4H, с, 2CH₂_{пипер}); 3.70-3.75 (4H, м, 2CH₂_{пипер}); 4.78 (2H, с, CH₂); 5.75 (1H, д, J=1.04, CH); 6.28 (1H, д, J=8.76, CH_{аром}); 6.40 (1H, д,д, J=8.78, J=2.89, CH_{аром}); 6.67 (1H, т, J=4.73, CH_{пиримид}); 6.80 (1H, д, J=2.87, CH_{аром}); 7.26-7.42 (5H, м, CH_{аром}); 8.39 (2H, д, J=4.71, CH_{пиримид}). Найдено: m/z 498.2501 [M+H]⁺. C₂₉H₃₁N₅O₃. Вычислено: M+H 498.2507.

2-((1-Бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)окси)-1-(4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этанон (Шс). Выход 65 %, т.пл. 146-148 °С, бледно-желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.51 (6H, с, 2CH₃); 2.06 (3H, с, CH₃); 2.91-3.0 (4H, м, 2CH₂_{пипер}); 3.58 (4H, с, 2CH₂_{пипер}); 4.75 (2H, с, CH₂); 5.76 (1H, с, CH); 6.28 (1H, д, J=8.7, CH_{аром}); 6.42 (1H, д,д, J=8.78, J=2.89, CH_{аром}); 6.80 (1H, д, J=8.65, CH_{аром}); 7.0-7.5 (9H, м, CH_{аром}). Найдено: m/z 514.2502 [M+H]⁺. C₃₁H₃₂FN₃O₃. Вычислено: M+H 514.2507.

2-((1-Бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)окси)-1-(индолин-1-ил)этанон (Шд). Выход 53 %, т.пл. 164-166 °С, бледно-желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.51 (6H, с, 2CH₃); 2.06 (3H, с, CH₃); 3.15 (2H, т, J=8.29, CH₂_{индол}); 4.10 (2H, т, J=8.42, CH₂_{индол}); 4.82 (2H, с, CH₂); 5.75 (1H, неразр.д, CH); 6.28 (1H, д, J=8.7, CH_{аром}); 6.46 (1H, д,д, J=8.7, J=2.89, CH_{аром}); 6.83 (1H, д, J=2.84, CH_{аром}); 6.99-7.02 (1H, м, CH_{аром}); 7.15 (1H, т, J=7.51,

CH_{аром}), 7.25 (1H, д, J=7.34, CH_{аром}); 7.29-7.31 (1H, м, CH_{аром}); 7.35-7.42 (4H, м, 4CH_{аром}); 7.99 (1H, д, J=8.02, CH_{аром}). Найдено, m/z 453.2174 [M+H]⁺. C₂₉H₂₈N₂O₃. Вычислено: M+H 453.2178.

2-((1-Бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)окси)-N-(4-феноксифенил)ацетамид (Ше). Выход 62 %, т.пл. 120-122 °С, бледно-желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.52 (6H, с, 2CH₃); 2.05 (3H, с, CH₃); 4.59 (2H, с, CH₂); 5.76 (1H, с, CH); 6.31 (1H, д, J=8.75, CH_{аром}); 6.47 (1H, д, J=8.62, CH_{аром}); 6.90 (1H, м, CH_{аром}); 6.95-7.01 (4H, м, 4CH_{аром}); 7.11 (1H, т, J=7.3, CH_{аром}); 7.29 (1H, т, J=7.41, CH_{аром}); 7.35-7.43 (6H, м, 6CH_{аром}); 7.62 (2H, д, J=8.69, 2CH_{аром}); 10.0 (1H, с, NH). Найдено: m/z 519.2280 [M+H]⁺. C₃₃H₃₀N₂O₄. Вычислено: M+H 519.2285.

2-((1-Бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)окси)-N-(4-этоксифенил)ацетамид (Шф). Выход 76 %, т.пл. 168-170 °С, бледно-желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.30 (3H, т, J=6.95, CH₃CH₂O); 1.50 (6H, с, 2CH₃); 2.06 (3H, с, CH₃); 3.98 (2H, кв, J=8.62, CH₃CH₂O); 4.55 (2H, с, CH₂); 5.76 (1H, д, J=1.37, CH); 6.30 (1H, д, J=8.73, CH_{аром}); 6.47 (1H, д,д, J=8.7, J=2.89, CH_{аром}); 6.85-6.88 (2H, м, CH_{аром}); 6.91 (1H, д, J=2.86, CH_{аром}); 7.28-7.31 (1H, м, CH_{аром}); 7.36-7.42 (4H, м, 4 CH_{аром}); 7.49 (2H, м, 2CH_{аром}); 9.82 (1H, с, NH). Найдено: m/z 471.2280 [M+H]⁺. C₂₉H₃₀N₂O₄. Вычислено: M+H 471.2285.

2-((1-Бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)окси)-N-(4-метоксифенил)ацетамид (Шг). Выход 67 %, т.пл. 166-168 °С, желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.51 (6H, с, 2CH₃); 2.05 (3H, с, CH₃); 3.75 (3H, с, OCH₃); 4.55 (2H, с, CH₂); 5.76 (1H, д, J=1.41, CH); 6.30 (1H, д, J=8.74, CH_{аром}); 6.47 (1H, д,д, J=8.77, J=2.91, CH_{аром}); 6.87-6.90 (3H, м, 3CH_{аром}); 7.28-7.31 (1H, м, CH_{аром}); 7.36-7.42 (4H, м, 4CH_{аром}); 7.49-7.52 (2H, м, 2CH_{аром}); 9.82 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z (LC-MS):. Найдено: m/z 457.2123 [M+H]⁺. C₂₈H₂₈N₂O₄. Вычислено: M+H 457.2129.

2-((1-Бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)окси)-N-(2,5-диметоксифенил)ацетамид (Шз). Выход 82 %, т.пл. 138-140 °С, бледно-желтый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.50 (6H, с, 2CH₃); 2.08 (3H, с, CH₃); 3.68 (3H, с, OCH₃); 3.72 (3H, с, OCH₃); 4.65 (2H, с, CH₂); 5.76 (1H, с, CH); 6.32 (1H, д, J=8.75, CH_{аром}); 6.50 (1H,

3. Omura S. The structures of diazaguinomycins a and b, new antibiotic metabolites / S. Omura, A. Nakagava, H. Aoyama // *Tetrahedron Lett.* — 1983. — Vol. 24, № 34 — P. 3643-3646.

4. Antitrypanosomal activity of 1,2-dihydroquinolin-6-ols and their ester derivatives / J. Fotie [et al.] // *J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 53, № 3 — P. 966-982.

5. Evaluation of Antitrypanosomal Dihydroquinolines for Hepatotoxicity, Mutagenicity, and Methemoglobin Formation In Vitro / Karl A. Werbovetz [et al.] // *International Journal of Toxicology.* — 2014. — Vol. 33, №4 — P. 282-287.

6. Новые производные 6-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолинов / С.М. Медведева [и др.] // *Вестн. Воронеж. гос. унив. Сер. Хим. Биология. Фармация.* — 2013. — № 2. — С. 49-52.

7. 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. 87-90.

8. 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. — N. 8 — С. 1800-1807.

9. 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. 38-40.

10. Медведева С.М. Гибридные молекулы на основе 6-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолинов / С.М. Медведева, Х.С. Шихалиев // *Вестн. Воронеж. гос. унив. Сер. Хим. Биология. Фармация.* — 2015. — № 2. — С. 29-34.

Воронежский Государственный Университет
Поданёва Н. П., аспирантка кафедры органической химии

Тел.:(4732) 208-433

E-mail: podaneva_nadya@mail.ru

Шихалиев Х. С., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии

Тел.:(4732) 208-433

E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Voronezh State University
Podanyova N. P., post-graduate student of the Organic Chemistry Department

Tel.: (4732) 208-433

E-mail: podaneva_nadya@mail.ru

Shikhaliev K. S., PhD (Chemistry), Full Professor, Head of organic chemistry department

Tel.:(4732) 208-433

E-mail: chocd261@chem.vsu.ru