

СИНТЕЗ НОВЫХ ЛИНЕАРНО СВЯЗАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 6,6,8-ТРИМЕТИЛ-5,6-ДИГИДРО[1,3]ДИОКСОЛО[4,5-*g*]ХИНОЛИНА

Н. П. Новичихина¹, А. Л. Сабынин¹, Х. С. Шихалиев¹, Д. В. Крыльский²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

²ФГУП «НИИ прикладной акустики»

Поступила в редакцию 16.11.2017 г.

Аннотация. Известно достаточно большое количество разнообразных лекарственных препаратов, в молекулах которых присутствует гетероциклическая система хинолина. Важный практический интерес представляет расширение рядов азаетероциклических соединений с широким спектром биологической активности. Конденсацией 3,4-(метилendioкси)анилина с окисью мезитила в присутствии молекулярного йода в качестве катализатора нами синтезирован 6,6,8-триметил-5,6-дигидро[1,3]диоксоло-[4,5-*g*]хинолин. Наличие эндо-атома азота обуславливает возможность дальнейшей функционализации 6,6,8-триметил-5,6-дигидро[1,3]диоксоло-[4,5-*g*]хинолина с электрофильными реагентами. Установлено, что взаимодействие диоксоло-[4,5-*g*]хинолина с ангидридом хлоруксусной кислоты протекает хемоселективно и приводит к образованию 2-хлор-1-(6,6,8-триметил[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолин-5(6*H*)-ил)этанона с хорошим выходом. Показана перспективность применения 2-хлор-1-(6,6,8-триметил[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолин-5(6*H*)-ил)этанона в качестве алкилирующего агента различных нуклеофилов. В рамках настоящего исследования, нами изучены реакции алкилирования *N*-замещенных пиперазинов и замещенных пиперидинов. Получена серия *N*-гетарилацетамидов при кипячении эквимольных количеств исходных реагентов в среде абсолютного ацетонитрила в присутствии 2-х-кратного избытка карбоната калия в качестве основания и каталитического количества иодида калия. Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР ¹H спектроскопии, а также результатами ВЭЖХ/МС анализа. Спектры ЯМР ¹H характеризуются набором сигналов, соответствующих ароматическим и метильным протонам гидрохинолина, метиленовым протонам пиперидинового/пиперазинового, метилendioкси- и аминоацетамидного фрагментов.

Ключевые слова: гидрохинолин, 6,6,8-триметил-5,6-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолин, эндо-атом, нуклеофильное замещение, вторичные алифатические амины.

Интерес к химии производных гидрохинолинов связан, в первую очередь, с доступностью и легкостью получения соединений данного класса, а также с широкими перспективами их практического использования. Стоит отметить, что выбор методов синтеза и, соответственно, варибельность получаемых гетероциклических систем, остаётся актуальным направлением в органической химии и по сей день.

Известно, что производные [1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолина проявляют широкий спектр биологической активности. Например, 5-этил-5,8-дигидро-8-оксо[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолин-7-карбоновая кислота (оксолиновая кис-

лота) и её аналоги (милоксацин и др.), обладают высокой антибактериальной активностью против грамотрицательных бактерий [1-3]. Производные [1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолин-6(5*H*)-тионов и [1,3]диоксоло[4,5-*g*][1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]хинолинов находят применение в качестве противоопухолевых агентов [4]. В то же время, практически не изучены 1,3-диоксоло[4,5-*g*]хинолины, содержащие в своей структуре фрагмент 1,2-дигидрохинолинов – ключевых синтетических прекурсоров для ряда фармакологически важных соединений, обладающих различными полезными свойствами [5-8].

В связи с этим, целью настоящей работы являлась разработка методов синтеза новых функциональных производных гидрохинолинов, содержащих конденсированный по связи [*g*] [1,3]диоксолановый фрагмент.

© Новичихина Н. П., Сабынин А. Л., Шихалиев Х. С., Крыльский Д. В., 2018

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществлялся методом ТСХ на пластине 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 DMSO-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 – $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$, 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.

Методика синтеза 6,6,8-триметил-5,6-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолина II. В трехгорлую круглодонную колбу, объемом 500 мл, снабженную термометром, механической мешалкой и обратным холодильником, помещают 0,3 моль 3,4-(метилendioкси)анилина I, 0,36 моль 4-метилпент-3-ен-2-она; и 0,03 моль молекулярного йода. Реакционную смесь нагревают при перемешивании в течение восьми часов при температуре 120 °С. Затем, содержимое колбы охлаждают до комнатной температуры. К образовавшейся вязкой смеси приливают 100-150 мл метанола, меняют термометр на капельную воронку, через которую, по каплям, при перемешивании, добавляют 50 мл концентрированной соляной кислоты. Перемешивание продолжают в течение часа. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают небольшим количеством метанола и диэтилового эфира, высушивают. Полученную соль помещают в стакан и добавляют 200 мл воды. К суспензии приливают раствор 12 г гидроксида натрия в 50 мл воды и перемешивают на магнитной мешалке в течение часа. Содержимое стакана переносят в делительную воронку, добавляют 100 мл хлороформа, экстрагируют, органический слой промывают 3 раза равными объемами воды, высушивают безводным сульфатом натрия, отгоняют хлороформ под вакуумом. Полученную после

отгонки растворителя жидкость темно-коричневого цвета хроматографируют на силикагеле, элюент – петролейный эфир/хлороформ (1/1).

6,6,8-Триметил-5,6-дигидро[1,3]-диоксоло[4,5-g]хинолин II. Выход 20%, т. пл. 61-63 °С, белое кристаллическое вещество, темнеющее при хранении. Спектр ЯМР ^1H (500,13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.14 (6H, с, 2CH_3); 1.83 (3H, с, CH_3); 5.13 (1H, с, CH); 5.56 (1H, уш.с, NH); 5.79 (2H, с, CH_2); 6.15 (1H, с, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6.56 (1H, с, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено: m/z 218,1176 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено: M+H 218,1182.

Методика синтеза 2-хлор-1-(6,6,8-триметил[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолин-5(6H)-ил)этанона III. К 0,01 моль 6,6,8-триметил-5,6-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолина II в 20 мл абсолютного тетрагидрофурана добавляли 0,012 моль хлоруксусного ангидрида и кипятили в течение 4 часов (контроль методом ТСХ). По окончании реакции реакционную смесь охлаждали, добавляли 5 мл 2-пропанола и ставили в морозильную камеру. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход 82%. т. пл. 128-130 °С, белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500,13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.45 (6H, с, 2CH_3); 1.95 (3H, с, CH_3); 4.24 (2H, с, CH_2); 5.53 (1H, с, CH); 6.05 (2H, с, $\text{CH}_{2\text{окс}}$); 6.71 (1H, с, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6.93 (1H, с, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено: m/z 296,0863 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$. Вычислено: M+H 296.0868.

Общая методика синтеза N-(2-гетарилацетил)-6,6,8-триметил-5,6-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолинов IVa-j. 0,01 моль 2-Хлор-1-(6,6,8-триметил[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолин-5(6H)-ил)этанона III растворяли в 20 мл абсолютного ацетонитрила в присутствии 2-х кратного избытка поташа и каталитического количества иодида калия, прибавляли 0,015 моль соответствующего N-нуклеофила и кипятили в течение 8-15 часов (контроль - ТСХ). Далее, охлажденную реакционную смесь выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта.

2-(Пиперидин-1-ил)-1-(6,6,8-триметил-[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолин-5(6H)-ил)этан-1-он IVa. Выход 69%, т. пл. 86-88 °С, белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500,13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.40 (6H, с, 2CH_3); 1.43-1.48 (2H, м, $2\text{CH}_{2\text{а-пипер}}$); 1.62-1.64 (4H, м, $2\text{CH}_{2\text{бпипер}} + \text{CH}_{2\text{пипер}}$); 1.97 (3H, с, CH_3); 2.51 (4H, м, $2\text{CH}_{2\text{пипер}}$); 3.42 (2H, с, CH_2); 5.49 (1H, с, CH); 6.05 (2H, с, $\text{CH}_{2\text{окс}}$); 6.42 (1H, с, $\text{CH}_{\text{аром}}$); 6.81 (1H, с, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Найдено: m/z

343.2023 [M+H]⁺. C₂₀H₂₆N₂O₃. Вычислено: M+H 343,2018.

2-(4-Метилпиперидин-1-ил)-1-(6,6,8-триметил-[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолин-5(6H)-ил)этан-1-он IVb. Выход 72%, т. пл. 116-118 °С, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 0.93 (3H, д, J=6,5, CH₃); 1.32-1.34 (2H, м, 2CH₂_{запипер.}); 1.41 (6H, с, 2CH₃); 1.43-1.46 (2H, м, 2CH₂_{запипер.}); 1.56 (2H, м, 2CH₂_{впипер.}); 1.6 (1H, м, CH_{пипер.}); 1.95 (3H, с, CH₃); 2.51 (2H, м, 2CH₂_{впипер.}); 3.6 (2H, с, CH₂); 5.50 (1H, с, CH); 6.03 (2H, с, CH_{2окс.}); 6.55 (1H, с, CH_{аром.}); 6.79 (1H, с, CH_{аром.}). Найдено: m/z 357.2174 [M+H]⁺. C₂₁H₂₈N₂O₃. Вычислено: M+H 357.2180.

1-(2-Оксо-2-(6,6,8-триметил-[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолин-5(6H)-ил)этил)пиперидин-4-карбоксамид IVc. Выход 82%, т. пл. 164-166 °С, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.40 (6H, с, 2CH₃); 1.62 (2H, м, 2CH₂_{запипер.}); 1.84-1.86 (2H, м, 2CH₂_{впипер.}); 1.95 (3H, с, CH₃); 2.44 (1H, м, CH_{пипер.}); 2.47-2.51 (4H, м, 2CH₂_{запипер.}); 3.42 (2H, с, CH₂); 5.49 (1H, с, CH); 6.05 (2H, с, CH_{2окс.}); 6.54 (1H, с, CH_{аром.}); 6.83 (1H, с, CH_{аром.}); 7.15 (2H, уш. с, NH₂). Найдено: m/z 386,2075 [M+H]⁺. C₂₁H₂₇N₃O₄. Вычислено: M+H 386.2081.

2-(4-Бензилпиперидин-1-ил)-1-(6,6,8-триметил-[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолин-5(6H)-ил)этан-1-он IVd. Выход 88%, т. пл. 130-132 °С, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.32-1.34 (2H, м, CH₂_{запипер.}); 1.39 (6H, с, 2CH₃); 1.57 (2H, м, 2CH₂_{впипер.}); 1.82 (1H, м, CH_{пипер.}); 1.95 (3H, с, CH₃); 2.44 (2H, м, 2CH₂_{запипер.}); 2.47-2.51 (2H, м, 2CH₂_{впипер.}); 3.42 (2H, с, CH₂); 5.49 (1H, с, CH); 6.05 (2H, с, CH_{2окс.}); 6.59 (1H, с, CH_{аром.}); 6.87 (1H, с, CH_{аром.}); 7.19-7.23 (5H, м, CH_{аром.}). Найдено: m/z 433.2487 [M+H]⁺. C₂₇H₃₂N₂O₃. Вычислено: M+H 433.2493.

2-(4-Фенилпиперазин-1-ил)-1-(6,6,8-триметил-[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолин-5(6H)-ил)этан-1-он IVe. Выход 75%, т. пл. 140-142 °С, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.24 (1H, с, CH₂_{запипер.}); 1.42 (6H, с, 2CH₃); 1.94 (3H, с, CH₃); 2.09 (1H, с, CH₂_{впипер.}); 2.49 (1H, м, CH₂_{запипер.}); 2.95-2.98 (4H, м, 2CH₂_{впипер.}); 3.21 (2H, м, CH₂); 3.31 (1H, с, CH₂_{впипер.}); 5.51 (1H, с, CH); 6.02 (2H, с, CH_{2окс.}); 6.74-7.20 (7H, м, CH_{аром.}). Найдено: m/z 420.2283 [M+H]⁺. C₂₅H₂₉N₃O₃. Вычислено: M+H 420,2289.

2-(4-(2-Метоксифенил)пиперазин-1-ил)-1-(6,6,8-триметил-[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолин-5(6H)-ил)этан-1-он IVf. Выход 68%, т. пл. 146-

148 °С, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.42 (6H, с, 2CH₃); 1.95 (3H, с, CH₃); 2.72 (4H, м, 2CH₂_{пипер.}); 3.25 (2H, с, CH₂_{пипер.}); 3.41-3.44 (2H, м, CH₂_{пипер.}); 3.44 (2H, с, CH₂); 3.67 (3H, с, OCH₃); 5.51 (1H, с, CH); 6.02 (2H, с, CH_{2окс.}); 6.89-7.13 (6H, м, CH_{аром.}). Найдено: m/z 450.2389 [M+H]⁺. C₂₆H₃₁N₃O₄. Вычислено: M+H 450,2394.

2-(4-(2-Фторфенил)пиперазин-1-ил)-1-(6,6,8-триметил-[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолин-5(6H)-ил)этан-1-он IVg. Выход 84%, т. пл. 94-96 °С, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.42 (6H, с, 2CH₃); 1.95 (3H, с, CH₃); 2.85 (4H, м, 2CH₂_{пипер.}); 3.22 (2H, с, CH₂_{пипер.}); 3.41-3.46 (2H, м, CH₂_{пипер.}); 4.37 (2H, т, J=5,0, CH₂); 5.51 (1H, с, CH); 6.02 (2H, с, CH_{2окс.}); 6.89-7.13 (6H, м, CH_{аром.}). Найдено: m/z 438.2110 [M+H]⁺. C₂₅H₂₈FN₃O₃. Вычислено: M+H 438.2204.

2-(4-(4-Метоксифенил)пиперазин-1-ил)-1-(6,6,8-триметил-[1,3]диоксоло [4,5-g]хинолин-5(6H)-ил)этан-1-он IVh. Выход 87%, т. пл. 114-116 °С, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.44 (6H, с, 2CH₃); 1.97 (3H, с, CH₃); 2.74 (4H, м, 2CH₂_{пипер.}); 3.35-3.41 (4H, м, 2CH₂_{пипер.}); 3.61 (2H, с, CH₂); 3.80 (3H, с, OCH₃); 5.51 (1H, с, CH); 6.06 (2H, с, CH_{2окс.}); 6.65-6.89 (6H, м, CH_{аром.}). Найдено: m/z 450.2389 [M+H]⁺. C₂₆H₃₁N₃O₄. Вычислено: M+H 450.2394.

2-(4-(Фуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-1-(6,6,8-триметил-[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолин-5(6H)-ил)этан-1-он IVi. Выход 63%, т. пл. 135-137 °С, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.42 (6H, с, 2CH₃); 1.95 (3H, с, CH₃); 2.48 (4H, м, 2CH₂_{пипер.}); 3.20-3.24 (4H, м, 2CH₂_{пипер.}); 3.34 (2H, с, CH₂); 5.51 (1H, с, CH); 6.02 (2H, с, CH_{2окс.}); 6.45 (1H, с, CH_{аром.}); 6.83 (1H, с, CH_{аром.}); 7.17-7.19 (2H, м, 2CH_{аром.}); 7.54 (1H, с, CH_{аром.}). Найдено: m/z 438.2025 [M+H]⁺. C₂₄H₂₇N₃O₅. Вычислено: M+H 438.2030.

2-(4-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-1-(6,6,8-триметил-[1,3]диоксоло[4,5-g]хинолин-5(6H)-ил)этан-1-он IVj. Выход 75%, т. пл. 179-181 °С, белый порошок. Спектр ЯМР ¹H (500,13 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д., (J, Гц): 1.45 (6H, с, 2CH₃); 1.97 (3H, с, CH₃); 2.43-2.46 (4H, м, 2CH₂_{пипер.}); 3.28-3.30 (4H, уш.с., 2CH₂_{пипер.}); 3.34 (2H, с, CH₂); 4.41 (1H, с, CH_{2аднокс.}); 4.72 (1H, м, CH_{2впнокс.}); 5.14 (1H, м, CH_{диоксин.}); 5.49 (1H, с, CH); 6.02 (2H, с, CH_{2окс.}); 6.45 (1H, с, CH_{аром.}); 6.83-6.93 (6H, м, 6CH_{аром.}). Найдено: m/z 506,2287 [M+H]⁺. C₂₈H₃₁N₃O₆. Вычислено: M+H 506.2293.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Продолжая исследования в области методов синтеза конденсированных гидрохинолинов [9-14], нами был разработан способ получения 6,6,8-триметил-5,6-дигидро[1,3]диоксо[4,5-*g*]хинолина II в условиях реакции конденсации 3,4-(метилendioкси)анилина I с окисью мезитила в присутствии молекулярного йода в качестве катализатора (схема 1).

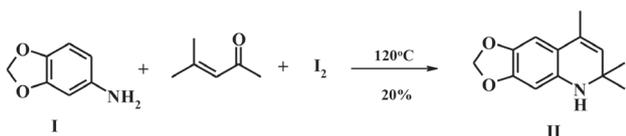


Схема 1

Низкий выход гидрохинолина II (20 %) связан со значительным осмолением реакционной массы и необходимостью хроматографической очистки продукта реакции. Наличие *эндо*-атома азота обуславливает возможность дальнейшей функционализации 6,6,8-триметил-5,6-дигидро[1,3]диоксо[4,5-*g*]хинолина, причем наибольший интерес представляют хемоселективные реакции с диэлектрофильными реагентами. К их числу относятся производные галогенкарбоновых кислот (хлорангидриды, ангидриды), некоторые из которых, в зависимости от выбранных условий, могут выступать как ацилирующие или алкилирующие реагенты. Так, нами была изучена реакция ацилирования 6,6,8-триметил-5,6-дигидро[1,3]диоксо[4,5-*g*]хинолина II ангидридом хлоруксусной кислоты. Реакцию проводили при кипячении в среде абсолютного тетрагидрофурана.

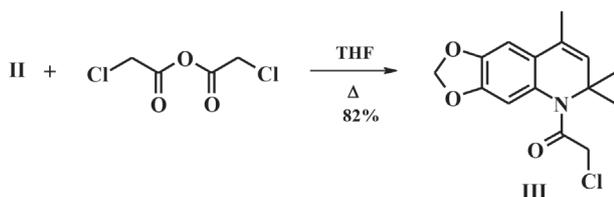


Схема 2

Установлено, что взаимодействие реагентов приводит к селективному образованию хлорацетамида III с выходом 82 %. Продукт представляет собой кристаллическое вещество белого цвета, хорошо растворимое в хлороформе, спиртах, диметилформамиде, ацетоне.

Высокая подвижность атома хлора в хлорацетильной группе соединения III, позволяет использовать 2-хлор-1-(6,6,8-триметил[1,3]диоксо[4,5-*g*]хинолин-5(6*H*)-ил)этанон в качестве алкилирующего агента в реакциях с *N*-нуклеофилами. В част-

ности, производные пиперазина и пиперидина обладают широчайшим спектром фармакологических свойств – антигельминтными (пиперазина адипинат), антибактериальными (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин и др.), анксиолитическими (буспирон, джепирон), цитостатическими (проспидин, спиробромин), антигистаминными (гидроксизин), и успешно применяются для лечения разных заболеваний [15-20]. Таким образом, в рамках настоящего исследования, нами были изучены реакции алкилирования *N*-замещенных пиперазинов и 4-замещенных пиперидинов (схема 3).

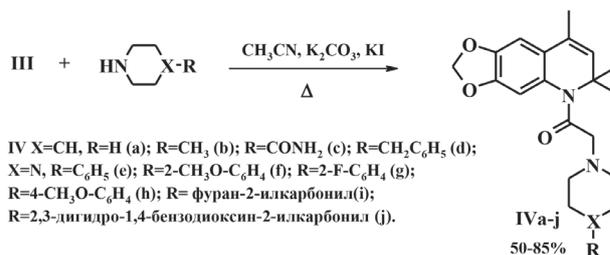


Схема 3

Синтез *N*-гетарилацетамидов IVa-j проводили при кипячении эквимолярных количеств реагентов в среде абсолютного ацетонитрила в присутствии 2-х-кратного избытка карбоната калия в качестве основания и каталитического количества иодида калия. Таким образом, нуклеофильное замещение атома галогена вторичными алифатическими аминами в 2-хлордиоксо[4,5-*g*]хинолин-5(6*H*)-ил)этаноне III приводит к образованию соответствующих линейно связанных гетероциклических систем IVa-j с хорошими выходами (50-85%). Полученные продукты представляют собой белые и слегка желтоватые кристаллические вещества, легко растворимые в этаноле, 2-пропаноле, ацетоне, ДМСО или ДМФА, и нерастворимые в воде и неполярных растворителях. Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР ¹H спектроскопии, а также результатами ВЭЖХ/МС анализа.

Спектры ЯМР ¹H соединений IVa-j характеризуются наличием сигналов метиленовых групп пиперидинового ($\delta \sim 1.2-2.9$ м.д.) / пиперазинового ($\delta \sim 1.2-3.5$ м.д.), метилendioкси- ($\delta \sim 6.05$ м.д.), aminoацетамидного ($\delta \sim 3.5-4.4$ м.д.) фрагментов, а также сигналами протонов метильных групп гидрохинолина в виде четких синглетов в области 1.95 и 1.42 м.д. Спектральные данные полученных соединений представлены в разделе - методика эксперимента.

Исходя из общности структур известных биологически активных соединений хинолинового

ряда и синтезированных нами представителей предположено, что данные вещества будут обладать потенциальной биологической активностью и найдут применение в медицинской практике в качестве лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный способ получения 6,6,8-триметил-5,6-дигидро[1,3]диоксо[4,5-g]хинолина открывает новые возможности к синтезу комбинаторных библиотек гетероциклических соединений с фрагментом 1,2-дигидрохинолина. Показано, что взаимодействие 2-хлордиоксо[4,5-g]хинолин-5(6*H*)-ил)этанона с вторичными алифатическими аминами приводит к образованию соответствующих линейно связанных гетероциклических систем – *N*-(2-гетарилацетил)-6,6,8-триметил-5,6-дигидро[1,3]диоксо[4,5-g]хинолинов IVa-j.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hikichi Y. // Japanese Journal of Phytopathology. 1993. Vol. 59, pp. 369-374.
2. Nagate T., Kurashige S., Mitsushashi S. // Antimicrobial agents and chemotherapy. 1980. Vol. 17, pp. 203-208.
3. Ueno R., Okada Y., Tatsuno T. // Aquaculture. 2001. Vol. 193, pp. 11-24.
4. Schaus S.E., Hansen U., Bishop J.A. Patent US, no. 2014/0249312 A1, 2014.
5. Johnson J.V., Rauckman B.S., Vaccanari D.P., Roth B. // J. Med. Chem. 1989. Vol. 32, pp. 1942-1949.
6. Matsuda M. [et al.]. Patent US, no. US 2009/0326009 A1, 2009.
7. Praveena K. S. S., Ramarao E. V. V., Murthy N. Y. S., Akkenapally S., Kumar C. G., Kapavarapu R., Pal S. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2015. Vol. 25, № 5, pp. 1057-1063.
8. Fotie J., Kaiser M., Delfin Dawn A., Manley J., Reid Carolyn S., Paris Jean-Marc, Wenzler T., Maes L., Mahasenan Kiran V., Li C., Werbovetz K. A. // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53, № 3, pp. 966-982.
9. Шмырева Ж.В., Шихалиев Х.С., Шапиро А.Б., Залукаев Л.П. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1988. №6. С. 1413-1415.
10. Шихалиев Х.С., Шмырева Ж.В., Залукаев Л.П. // Журн. орган. химии. 1988. Т. 24. Вып. 1. С. 232-233.
11. Шмырева Ж.В. 2,2,4-Триметилгидрохинолины. Воронеж, изд-во Воронеж. ун-та, 1999, 127 с.
12. Шихалиев Х.С., Лещева Е.В., Медведева С.М. // Хим. гетероцикл. соед. 2002. № 6. С. 852-853.
13. Медведева С.М., Лещева Е.В., Шихалиев Х.С., Соловьев А.С. // Химия гетероциклических соединений. 2006. № 4. С. 610-615.
14. Lescheva E.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S. // J. Organic and Pharmaceutical Chemistry. 2014. Vol. 12, № 2 (46), pp.15-20.
15. Abou-Gharbia M., Moyer J.A.; Nielsen S.T., Webb M., Patel U. // J. Med. Chem. 1995; Vol. 38, pp. 4026- 4032.
16. Chaudhary P., Kumar R., Verma A.K., Singh D., Yadav V., Chhillar A.K., Sharma G.L., Chandra R. // Bioorg. Med. Chem. 2006. Vol. 14, pp. 1819-1826.
17. Morrisay I., Hoshino K., Sato K., Yoshida A., Hayakawa I., Bures M.G., Shen L.L. // Antimicrobial agents and chemotherapy. 1996. Vol. 40, pp. 1775-1784.
18. Sugimoto H., Ogura H., Arai Y., Iimura Y., Yamanishi Y. // Japa-nese J. Pharmacol. 2002. Vol. 89, pp.7-20.
19. Deprez-Poulain R., Melnyk P. // Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. 2005. Vol. 8, pp. 39-48.
20. Rossen K, Steven A.W., Sager J., Reamer R.A., Askin D., Volante R.P., Reider P.J. // Tetrahedron Letters. 1995. Vol. 36, pp. 6419-6422.
21. Askin D., Eng K.K., Rossen K., Purick R.M., Wells K.M., Volant R.P., Reider P.J. // Tetrahedron Letters. 1994. Vol. 35, pp. 673-676.

Воронежский Государственный Университет
Новичихина Н. П., аспирант кафедры органической химии

Тел.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: podaneva_nadya@mail.ru

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

Ph.: +7(473) 220-84-33

E-mail: podaneva_nadya@mail.ru

Сабынин А. Л., ассистент кафедры органической химии

Тел.: +7(473) 220-84-33

E-mail: artemsabynin@rambler.ru

Sabynin A. L, assistant of the Organic Chemistry Department

Ph.: +7(473) 220-84-33

E-mail: artemsabynin@rambler.ru

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

Тел.: +7(473) 220-84-33

E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Shikhaliev K. S., Dr. Sci., professor, Head of the Organic Chemistry Department

Ph.: +7(473) 220-84-33

E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

ФГУП "НИИ прикладной акустики"

Крыльский Д. В., д.х.н., и.о. начальника управления

Тел.: +7 (49621) 276-37

E-mail: krdvmail@mail.ru

FSUE "Scientific Research Institute of Applied Acoustics"

Krilsky D V., Dr. Sci., Acting Head of the Department

Тел.: +7 (49621) 276-37

E-mail: krdvmail@mail.ru

SYNTHESIS OF NEW LINEAR RELATED HETEROCYCLIC SYSTEMS BASED ON 6,6,8-TRIMETHYL-5,6-DIHYDRO--[1,3]DIOXOLO[4,5-G]QUINOLINE

N. P. Novichikhina¹, A. L. Sabynin¹, Kh. S. Shikhaliev¹, D. V. Krilsky²

¹Voronezh State University

²FSUE "Scientific Research Institute of Applied Acoustics"

Abstract. It is known that sufficiently large number of different drugs whose molecules present a quinoline heterocyclic system. The expansion of series of azaheterocyclic compounds with a wide spectrum of biological activity present large practical interest. Condensation of 3,4- (methylenedioxy) aniline with mesityl oxide in the presence of molecular iodine as a catalyst, we synthesized 6,6,8-trimethyl-5,6-dihydro[1,3]dioxolo-[4,5-g]quinoline. The presence of an *endo*-atom of nitrogen makes possibility for the further functionalization of 6,6,8-trimethyl-5,6-dihydro [1,3]dioxolo-[4,5-g]quinoline with electrophilic reagents. It was established that the interaction of dioxolo-[4,5-g]quinoline with chloroacetic anhydride proceeds chemoselectively and leads to the formation of 2-chloro-1-(6,6,8-trimethyl[1,3] dioxolo[4,5-g] quinoline-5 (6*H*) -yl)-ethanone with a good yield. The prospects of using 2-chloro-1-(6,6,8-trimethyl [1,3] dioxolo [4,5-g] quinoline-5(6*H*) -yl) ethanone as an alkylating agent of various nucleophiles are shown. In the framework of this research, we studied the alkylation reactions of *N*-substituted piperazines and substituted piperidines. A series of *N*-hetaryl acetamides was prepared by boiling equimolar amounts of the starting reagents in an absolute acetonitrile in the presence of a 2-fold excess of potassium carbonate as the base and a catalytic amount of potassium iodide. The structure of all the synthesized compounds was confirmed by NMR ¹H spectroscopy, as well as by HPLC/MS analysis. NMR ¹H spectra are characterized by a set of signals corresponding to the aromatic and methyl protons of hydroquinoline, the methylene protons of the piperidine / piperazine, methylenedioxy and aminoacetamide moieties.

Keywords: 1,2-dihydroquinoline, 6,6,8-trimethyl-5,6-dihydro[1,3]dioxolo[4,5-g] quinoline, *endo*-atom, nucleophilic substitution, secondary aliphatic amines.

REFERENCES

1. Hikichi Y., Japanese Journal of Phytopathology, 1993, Vol. 59, № 4, pp. 369-374. DOI: 10.3186/jjphytopath.59.369.
2. Nagate T., Kurashige S., Mitsuhashi S., Antimicrobial agents and chemotherapy, 1980, Vol. 17, pp. 203-208. DOI: 10.1128/AAC.17.2.203
3. Ueno R., Okada Y., Tatsuno T., Aquaculture, 2001, Vol. 193, №1 – 2, pp. 11-24. DOI: 10.1016/S0044-8486(00)00475-0.
4. Schaus S.E., Hansen U., Bishop J.A. Patent US, no. 2014/0249312 A1, 2014.
5. Johnson J.V., Rauckman B.S., Baccanari D.P., Roth B., J. Med. Chem, 1989, Vol. 32, pp. 1942-1949. DOI: 10.1021/jm00128a042.
6. Matsuda M. [et al.]. Patent US, no. US 2009/0326009 A1, 2009.
7. Praveena K. S. S., Ramarao E. V. V., Murthy N. Y. S., Akkenapally S., Kumar C. G., Kapavarapu R., Pal S., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015, Vol. 25, pp. 1057-1063. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.01.012.
8. Fotie J., Kaiser M., Delfin Dawn A., Manley J., Reid Carolyn S., Paris Jean-Marc, Wenzler T., Maes L., Mahasenan Kiran V., Li C., Werbovetz K. A., J. Med. Chem., 2010, Vol. 53, pp. 966-982. DOI: 10.1021/jm900723w.
9. Shmyreva Zh.V., Shikhaliev Kh.S., Shapiro A.B., Zalukaev L.P., Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya, No. 6, pp. 1413-1415, 1988.
10. Shikhaliev Kh.S., Shmyreva Zh.V., Zalukaev L.P., Zh. Org. Khim., 1988, Vol. 24, No. 1, pp. 232-233.
11. Shmyreva Zh.V. 2,2,4-trimetilgidrokhinoliny. Voronezh, izd-vo Vo-ronezh. un-ta, 1999, 127 p.
12. Shikhaliev Kh.S., Leshcheva E.V., Medvedeva S.M., Khim. Geterotsikl. Soedin., 2002, No. 6, pp. 852-853.
13. Medvedeva S.M., Leshcheva E.V., Shikhaliev Kh.S., Solov'ev A.S., Khimiya geterotsiklicheskih soedinenii, 2006, No. 4, pp. 610-615.
14. Lescheva E.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry, 2014, Vol. 12, No. 2 (46), pp.15-20.
15. Abou-Gharbia M., Moyer J.A.; Nielsen S.T., Webb M., Patel U., J. Med. Chem. 1995; Vol. 38, pp. 4026- 4032. DOI: 10.1021/jm00020a018
16. Chaudhary P., Kumar R., Verma A.K., Singh D., Yadav V., Chhillar A.K., Sharma G.L., Chandra R., Bioorg. Med. Chem, 2006, Vol. 14, pp. 1819-1826. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.10.032
17. Morrisay I., Hoshino K., Sato K., Yoshida A., Hayakawa I., Bures M.G., Shen L.L., Antimicrobial agents and chemotherapy, 1996, Vol. 40, pp. 1775-1784. <http://aac.asm.org/content/40/8/1775.full.pdf+html>
18. Sugimoto H., Ogura H., Arai Y., Iimura Y., Yamanishi Y., Japanese J. Pharmacol., 2002, Vol. 89, pp.7-20. DOI: 10.1254/jjp.89.7.
19. Deprez-Poulain R., Melnyk P., Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. 2005, Vol. 8, pp. 39-48. DOI: 10.2174/1386207053328165.
20. Rossen K, Steven A.W., Sager J., Reamer R.A., Askin D., Volante R.P., Reider P.J., Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, pp. 6419-6422. DOI: 10.1016/0040-4039(95)01345-I.
21. Askin D., Eng K.K., Rossen K., Purick R.M., Wells K.M., Volant R.P., Reider P.J., Tetrahedron Letters, 1994, Vol. 35, pp. 673-676. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)75787-X.