

На правах рукописи



Руденко Дарья Андреевна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-ЗАМЕЩЁННЫХ 7,7-ДИМЕТИЛ-5-ОКСО-  
5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИН-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ  
И ИХ ЭФИРОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Новосибирск 2013

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Научный руководитель:

доктор химических наук,  
**Шуров Сергей Николаевич**

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,  
**Глушков Владимир Александрович**  
ФГБУН Институт технической химии  
УрО РАН (г. Пермь), с.н.с.

кандидат химических наук,  
**Савельев Виктор Александрович**  
ФГБУН Новосибирский институт  
органической химии им. Н. Н. Ворожцова  
СО РАН, с.н.с.

Ведущая организация:

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный  
университет имени первого Президента  
России Б. Н. Ельцина» (г. Екатеринбург)

Защита состоится «5» апреля 2013 г. в 9<sup>30</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан «5» марта 2013 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
доктор химических наук



Петрова Тамара Давыдовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Химия гетероциклических соединений является одним из наиболее динамично развивающихся направлений органической химии. Гетероциклы играют важную роль в процессах жизнедеятельности растений и живых организмов. Они обеспечивают механизмы дыхания, действия центральной нервной системы и ряда других ферментативных процессов, а также играют фундаментальную роль в передаче наследственных признаков. Многие высокоэффективные лекарственные препараты представляют собой соединения гетероциклического ряда. Гетероциклические фрагменты входят в состав пестицидов, красителей, термостойких полимеров, аналитических реагентов и многих других практически важных материалов. По этим причинам разработка способов синтеза новых гетероциклических соединений продолжает оставаться актуальной задачей.

Одним из основных и достаточно удобных способов построения гетероциклических систем является взаимодействие бинуклеофильных реагентов с биелектрофильными. В качестве бинуклеофилов широко используются енамины, взаимодействие которых с биелектрофилами – эффективный способ построения многих гетероциклических систем. В качестве биелектрофилов в синтезе гетероциклов широко применяются ди- и поликарбонильные соединения. Если енаминный фрагмент является частью циклической системы, то в результате взаимодействия с биелектрофилами могут быть синтезированы конденсированные карбонилсодержащие гетероциклические соединения. Полученные гетероциклы могут представлять интерес в качестве исходных реагентов для дальнейших исследований.

Среди гетероциклических соединений особое место занимают производные хинолина. Известно, что многие хинолины обладают широким спектром биологического действия. Активность некоторых производных настолько высока, что их используют в качестве лекарственных препаратов. Достаточно упомянуть энтеросептол, плазмохин, 5-НОК. Хинолиновый фрагмент содержится в некоторых антималярийных препаратах, например, хлорохине и хингамине. Ципрофлоксацин – один из широко используемых антибиотиков, содержащих 4-хинолиновый фрагмент. Некоторые производные тетрагидрохинолина обладают противовоспалительным действием.

**Цель работы.** Разработка способов получения 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот, их эфиров и исследование их взаимодействия с электрофильными, моно- и бинуклеофильными реагентами.

**Задачи исследования:**

1) Изучение взаимодействия ацил(ароил)пировиноградных кислот и их эфиров с 3-амино-5,5-диметилциклогексен-2-оном.

2) Исследование механизма образования 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот методами квантовой химии.

3) Исследование взаимодействия 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот и их эфиров с электрофильными, моно- и бинуклеофильными реагентами:

- а) соляной кислотой,
- б) бензилхлоридом,
- в) аминами,
- г) гидразином и N-замещёнными гидразинами,
- д) гидразидами карбоновых кислот,
- е) семикарбазидом и тиосемикарбазидом,
- ж) гидроксиламином,
- з) *o*-фенилендиамином,
- и) этаноламином.

**Научная новизна.** Впервые изучено взаимодействие ацил(ароил)пировиноградных кислот и их эфиров с 3-амино-5,5-диметилциклогексен-2-оном. Установлено, что в результате реакции образуются 2-замещённые 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновые кислоты и их эфиры. На основании неэмпирических квантово-химических расчётов предложен механизм образования 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот.

Показано, что 2-замещённые 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновые кислоты при взаимодействии с соляной кислотой образуют моногидраты гидрохлоридов 2-замещённого 7,7-диметил-4-карбоксо-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолиния.

Установлено, что в результате реакции 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот с аминами (бензиламином, пипери-

дином, морфолином, *o*-фенилендиамином, этаноламином) образуются соответствующие 2-алкил(арил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоксилаты замещённого аммония.

Взаимодействием 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот и их эфиров с гидразином впервые синтезированы 5-замещённые 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны. Показано, что в случае *N*-этил-, *N*-фенил-, *N*-пентафторфенил- и *N*-тозилгидразинов также образуются соответствующие 2-замещённые 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны. На основании неэмпирических квантово-химических расчётов предложен механизм образования 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов.

Установлено, что в результате реакции 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот с 2,4-динитрофенилгидразином образуются 2-замещённые 7,7-диметил-5-(2,4-динитрофенилгидразино)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновые кислоты.

Показано, что при взаимодействии 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот и их эфиров с гидразидами бензойной и изоникотиновой кислот образуются 5-замещённые 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны.

Установлено, что в результате взаимодействия 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот и их эфиров с семикарбазидом (тиосемикарбазидом) в зависимости от условий проведения реакции могут быть получены либо 2-замещённые 7,7-диметил-5-семикарбазино(тиосемикарбазино)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновые кислоты, либо 5-замещённые 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны.

Впервые синтезированы 5-замещённые 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро[1,2]оксазино[5,4,3-*de*]хиолин-3-оны в результате реакции 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот с гидроксиламином, генерированным *in situ*. На основании неэмпирических квантово-химических расчётов предложен механизм образования оксазинохиолинонов.

**Практическая значимость.** Разработаны препаративные методы синтеза 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот и

их эфиров, 5-замещённых 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов, 5-замещённых 8,8-диметил-2-этил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов, 5-замещённых 8,8-диметил-2-фенил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов, 5-замещённых 8,8-диметил-2-пентафторфенил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов, 5-замещённых 8,8-диметил-2-тозил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов, 5-замещённых 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро[1,2]оксазино[5,4,3-*de*]хинолин-3-онов, 2-замещённых 7,7-диметил-5-(2,4-динитрофенилгидразоно)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот, 2-замещённых 7,7-диметил-5-тиосемикарбазоно-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот.

Установлено, что 2-замещённые 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты проявляют умеренную противомикробную активность в отношении *S. Aureus* и *B. Coli*.

На основании компьютерного прогнозирования биологической активности синтезированных соединений показано, что 2-замещённые 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты, их эфиры и аммонийные соли, а также 2*H*- и 2-замещённые пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны, 5-замещённые 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро[1,2]оксазино[5,4,3-*de*]хинолин-3-оны, 2-замещённые 7,7-диметил-5-тиосемикарбазоно-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты заслуживают проведения реальных фармакологических исследований в отношении наличия ноотропной активности, использования при лечении опиоидной зависимости, болезни Альцгеймера и острого нефритического синдрома.

**Апробация работы.** Основные результаты работы доложены на Международной конференции «Инновационный потенциал естественных наук» (Пермь, 2006), III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвящённой 95-летию со дня рождения профессора А. Н. Коста (Москва, 2010), Всероссийской научной конференции с международным участием, посвящённой Международному году химии (Москва, 2011), Всероссийской школе-конференции «Химия биологически активных веществ» молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием «ХимБиоАктив-2012» (Саратов, 2012).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 6 статей в трёх журналах, рекомендованных ВАК, 2 статьи в сборниках научных трудов и тезисы 3 докладов на международных и всероссийских научных конференциях.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов собственных исследований (глава 2), экспериментальной части (глава 3), выводов и списка литературы. Библиография насчитывает 114 наименований работ отечественных и зарубежных авторов. Работа изложена на 224 страницах машинописного текста, содержит 39 таблиц и 50 рисунков.

**Благодарность.** Автор признателен заведующему лабораторией спектральных методов исследований ИОС УрО РАН (г. Екатеринбург), к.х.н. Кодессу М.И., научному сотруднику этой лаборатории Ежиковой М.А. и доценту ПГФА, к.ф.-м.н. Вахрину М.И. за регистрацию  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  спектров, с.н.с. ИТХ УрО РАН (г. Пермь), к.ф.-м.н. Карманову В.И. и ведущему инженеру ПГНИУ Шавриной Т.В. за запись ИК спектров, н.с. ИТХ УрО РАН, к.х.н. Байгачёвой Е.В. и руководителю группы элементного анализа ИОС УрО РАН (г. Екатеринбург), к.х.н. Баженовой Л.Н. за проведение элементного анализа синтезированных соединений, руководителю группы рентгеноструктурного анализа ИОС УрО РАН (г. Екатеринбург), к.х.н. Слепухину П.А. за проведение рентгеноструктурных исследований, доценту ПГФА, к.х.н. Винокуровой О.В. за исследование противомикробной активности, доценту ПГНИУ Щурову Ю.А. за проведение хроматографических исследований.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

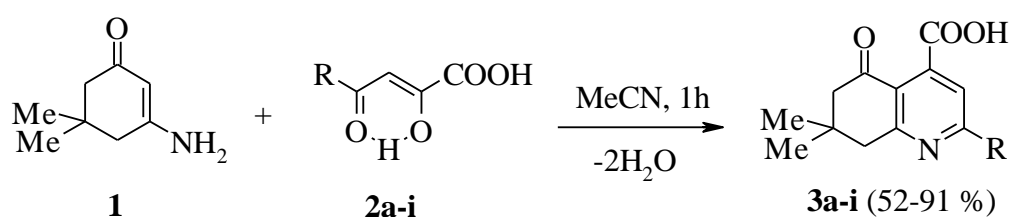
### **Глава 1. 3-Амино-5,5-диметилциклогексен-2-он в синтезе гетероциклических соединений (Литературный обзор)**

Приведены литературные данные по использованию 3-амино-5,5-диметилциклогексен-2-она в синтезе гетероциклических соединений в качестве C,N-бинуклеофильной компоненты.

## Глава 2. Синтез и свойства 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот и их эфиров (Обсуждение результатов)

### Взаимодействие ацил(ароил)пировиноградных кислот с 3-амино-5,5-диметилциклогексен-2-ном

Установлено, в результате реакции 3-амино-5,5-диметилциклогексен-2-она (**1**) с ацил(ароил)пировиноградными кислотами **2a-i** (ацетонитрил, кипячение в течение 1 ч) образуются 2-замещённые 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты **3a-i**.



**a** R = Ph, **b** R = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = *p*-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**f** R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R = 2,4,5-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **h** R = NPhth, **i** R = *t*-Bu

Строение полученных соединений **3a-i** подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии с привлечением 2D экспериментов <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC и HMBC. Индивидуальность соединений подтверждена данными ВЭЖХ.

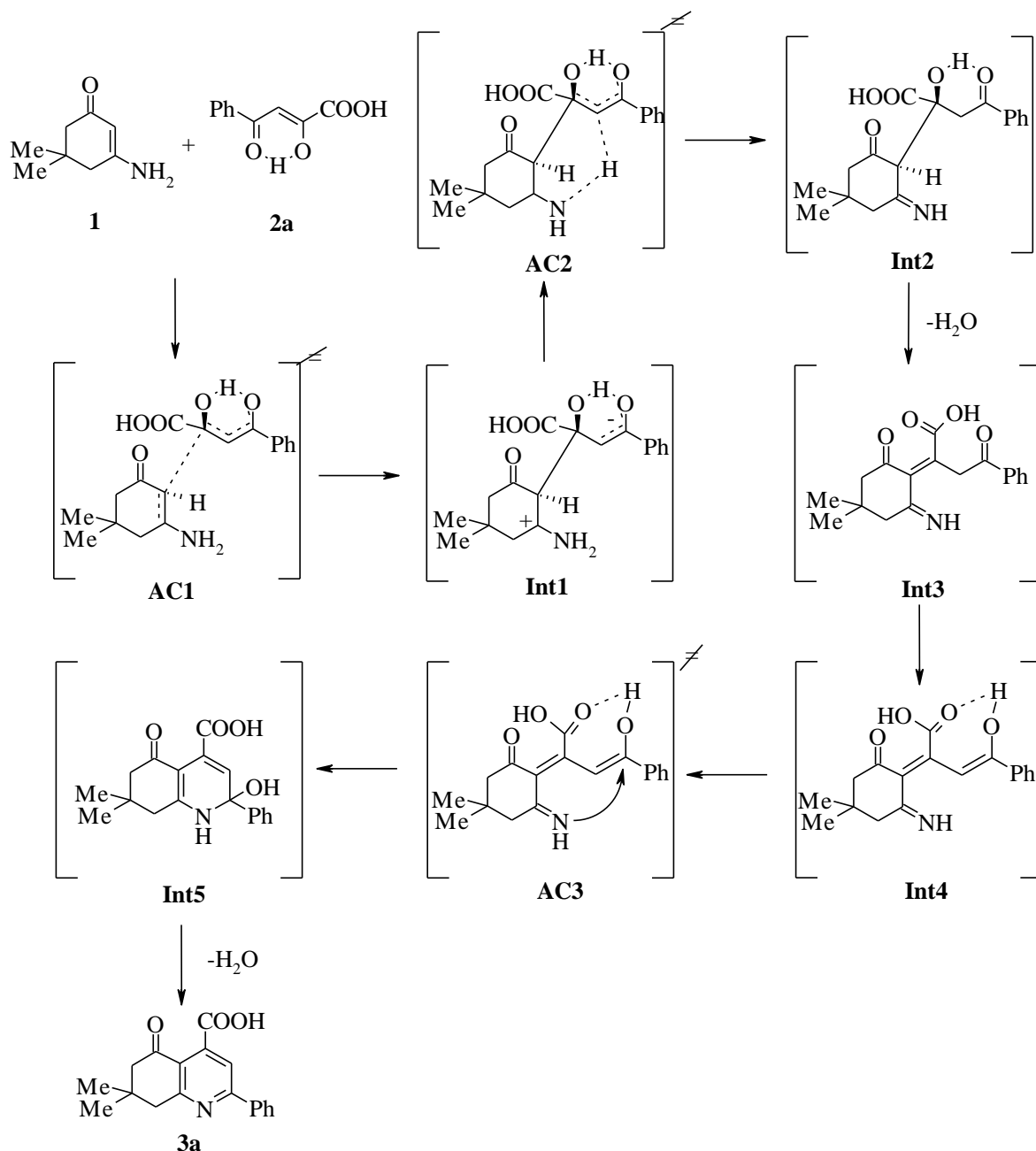
### Квантово-химическое моделирование взаимодействия бензоилпировиноградной кислоты с 3-амино-5,5-диметилциклогексен-2-оном

Схема образования хиолинкарбоновых кислот **3a-i** может включать первоначальное образование C–C связи за счёт взаимодействия атомов C<sup>2</sup> кислоты **2a-i** и атома C<sup>2</sup> енаминона **1**, что приводит к интермедиату **Int1**. Интермедиат **Int1** стабилизируется за счёт миграции протона от атома азота к атому C<sup>3</sup> остатка кислоты (интермедиат **Int2**). Интермедиат **Int2** далее дегидратируется, давая интермедиат **Int3**, который затем енолизуется (интермедиат **Int4**). Атака атома азота на винильный атом углерода приводит к гексагидрохинолину (интермедиат **Int5**), дегидратация которого приводит к продуктам **3a-i**.

С целью выяснения принципиальной возможности реализации предложенной схемы были проведены неэмпирические квантово-химические расчёты в базисе 6-31G(d) полных энергий (E<sub>tot.</sub>), длин связей, валентных и двухгранных углов, зарядов



атомов и порядков связей возможных интермедиатов **Int1-Int5** и активированных комплексов **AC1-AC3** на примере образования кислоты **3a**. Также было осуществлено моделирование превращений  $(2a + 1) \rightarrow \text{Int1}$  и  $\text{Int4} \rightarrow \text{Int5}$  методом координаты реакции, в качестве которой были взяты межатомные расстояния  $l[\text{C}^2(2a)\dots\text{C}^2(1)]$  и  $l[\text{N}(1)\dots\text{C}^3(2a)]$  соответственно.



При сканировании межатомного расстояния  $l[\text{C}^2(2a)\dots\text{C}^2(1)]$  на кривой в координатных осях полная энергия – межатомное расстояние были обнаружены максимум  $E_{\text{tot}}$  при 1.864 Å, соответствующий активированному комплексу **AC1**, и минимум  $E_{\text{tot}}$  при 1.620 Å, соответствующий интермедиату **Int1**. Моделирование

процесса стабилизации интермедиата **Int1** показало, что стабилизация осуществляется за счёт миграции протона от атома азота (а не от атома C<sup>2</sup> енаминового фрагмента) к атому C<sup>3</sup> остатка кислоты, что приводит к образованию интермедиата **Int2** (через активированный комплекс **AC 2**). В активированном комплексе **AC2** длина связи N–H равна 1.116 Å, а межатомное расстояние  $l[\text{NH}\dots\text{C}^3]$  составляет 1.664 Å. Далее интермедиат **Int2** подвергается дегидратации с образованием интермедиата **Int3**. Образование N–C связи в интермедиате **Int3** не происходит, принудительное уменьшение расстояния  $l[\text{N}(1)\dots\text{C}^3(2a)]$  не позволило обнаружить стабильную частицу. Поэтому было сделано предположение, что интермедиат **Int3** превращается в интермедиат **Int4** за счёт переноса протона от атома углерода к атому кислорода. Интермедиат **Int4** стабилизирован внутримолекулярной водородной связью  $\text{C}=\underline{\text{O}}\cdots\text{H}-\text{O}$ , о чём свидетельствует рассчитанное межатомное расстояние, равное 1.872 Å. Расстояние между реакционными центрами – атомами азота и углерода составляет 4.039 Å. Сближение реакционных центров приводит к образованию активированного комплекса **AC3**, в котором расстояние  $l[\text{N}\dots\text{C}]$  сокращается до 2.212 Å. Расстоянию  $l[\text{N}\dots\text{C}] = 1.453$  Å отвечает стабильный интермедиат **Int5**, дегидратация которого даёт продукт реакции **3a**.

Как показали расчёты, лимитирующей стадией всего процесса является стадия образования активированного комплекса **AC1**.

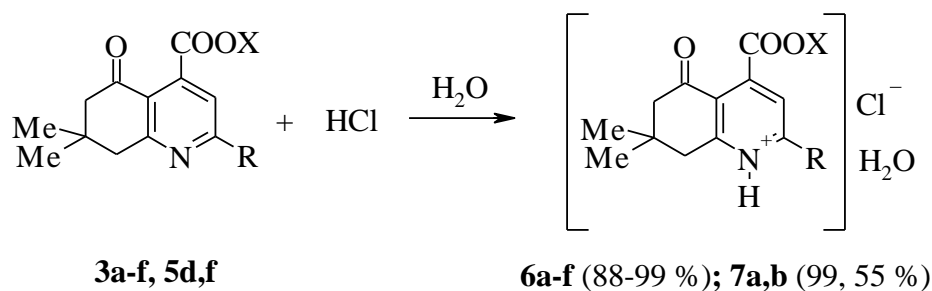
Корректность расчётов активированных комплексов **AC1-AC3**, соответствующих переходным состояниям реакций, подтверждается наличием одного отрицательного собственного значения матрицы Гессе. Гессианы интермедиатов **Int1-Int5** отрицательных собственных значений не имеют.

По-видимому, образование кислот **3b-i** протекает по аналогичной схеме.

#### Взаимодействие эфиров ацил(ароил)пировиноградных кислот с 3-амино-5,5-диметилциклогексен-2-оном

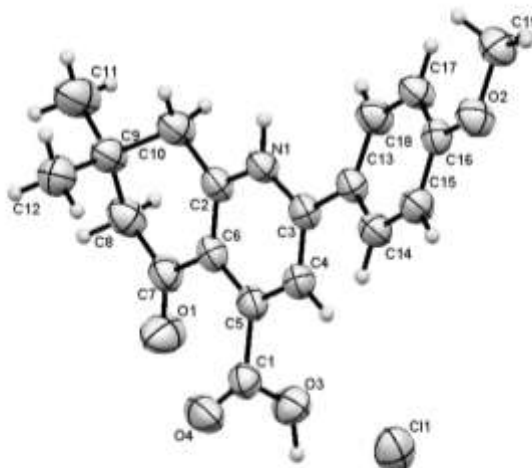
Установлено, что в результате реакции енаминона **1** и метиловых эфиров ацил(ароил)пировиноградных кислот **4a-f** (этиловый спирт, кипячение в течение 5 ч) образуются метиловые эфиры 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот **5a-f**.





**6a-f**, X = H, **a** R = Ph, **b** R = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = *p*-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**e** R = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** R = NPhth  
**7a,b**, X = Me, **a** R = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **b** R = *t*-Bu

Строение моногидратов солей **6a-f** и **7a,b** подтверждено данными ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии, а также результатами рентгеноструктурных исследований моногидрата гидрохлорида **6c** (рис. 2).



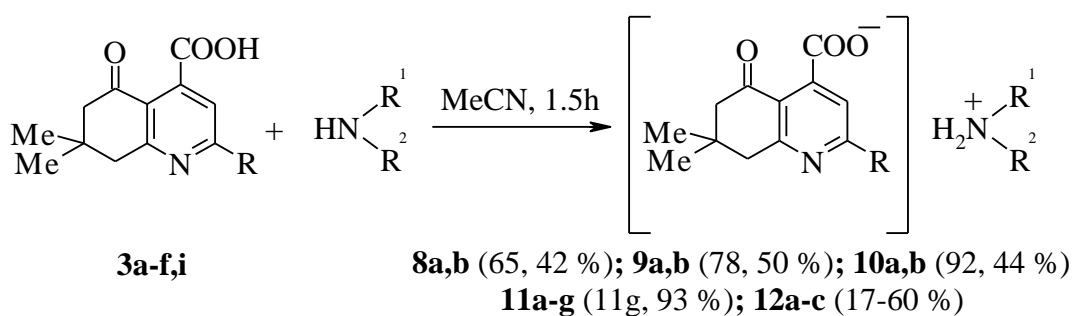
**Рисунок 2 – Общий вид молекулы соединения 6c (без учёта сольватационной воды) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности**

Согласно данным РСА, исследованный гидрохлорид производного пиридина кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе в виде сольвата состава  $\text{V} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Молекула воды разупорядочена в 2 близкорасположенные позиции с коэффициентами заселённости 0.65/0.35 и участвует в образовании водородных связей с атомами хлора и COOH-группой катиона производного пиридиния.

**Исследование взаимодействия 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот и их эфиров с моноклеофильными реагентами**

2-Замещённые 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты, имеющие в своём составе как минимум два электрофильных центра (атом углерода COOH-группы и C-5), были введены в реакцию с аминами (бензиламином, пиперидином, морфолином).

Установлено, что в результате взаимодействия образуются соответствующие аммонийные соли **8-10**.



**8**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Bn}$ ; **9**  $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$ ; **10**  $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ;

**11**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 2\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ; **12**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2\text{OH}$

**8-10**, **a**  $\text{R} = \text{Ph}$ , **b**  $\text{R} = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$

**11,12**, **a**  $\text{R} = \text{Ph}$ , **b**  $\text{R} = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ , **c**  $\text{R} = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ , **d**  $\text{R} = p\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ ,

**e**  $\text{R} = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$ , **f**  $\text{R} = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , **g**  $\text{R} = t\text{-Bu}$

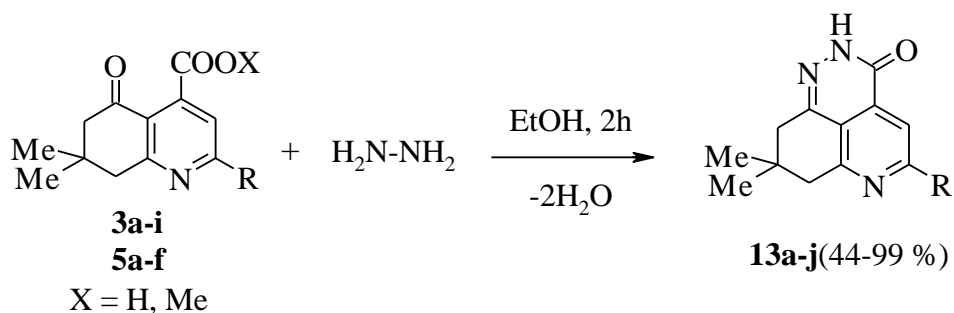
Солеобразование имеет место даже в случае *o*-фенилендиамина и этаноламина.

Строение аммонийных солей **8-12** подтверждено данными ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

**Исследование взаимодействия 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот и их эфиров с бинуклеофильными реагентами**

**Взаимодействие с гидразином**

Установлено, что при кипячении эквимольных количеств 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот **3a-i** или их эфиров **5a-f** с гидразином в этиловом спирте в течение 2 ч образуются 5-алкил(арил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны **13a-j**.



**a** R = Ph, **b** R = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = *p*-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**f** R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R = 2,4,5-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **h** R = NPhth, **i** R = *t*-Bu, **j** R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Строение 2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов **13a-j** подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии с привлечением 2D экспериментов gHMBC и gHSQC, а их индивидуальность подтверждена данными ВЭЖХ.

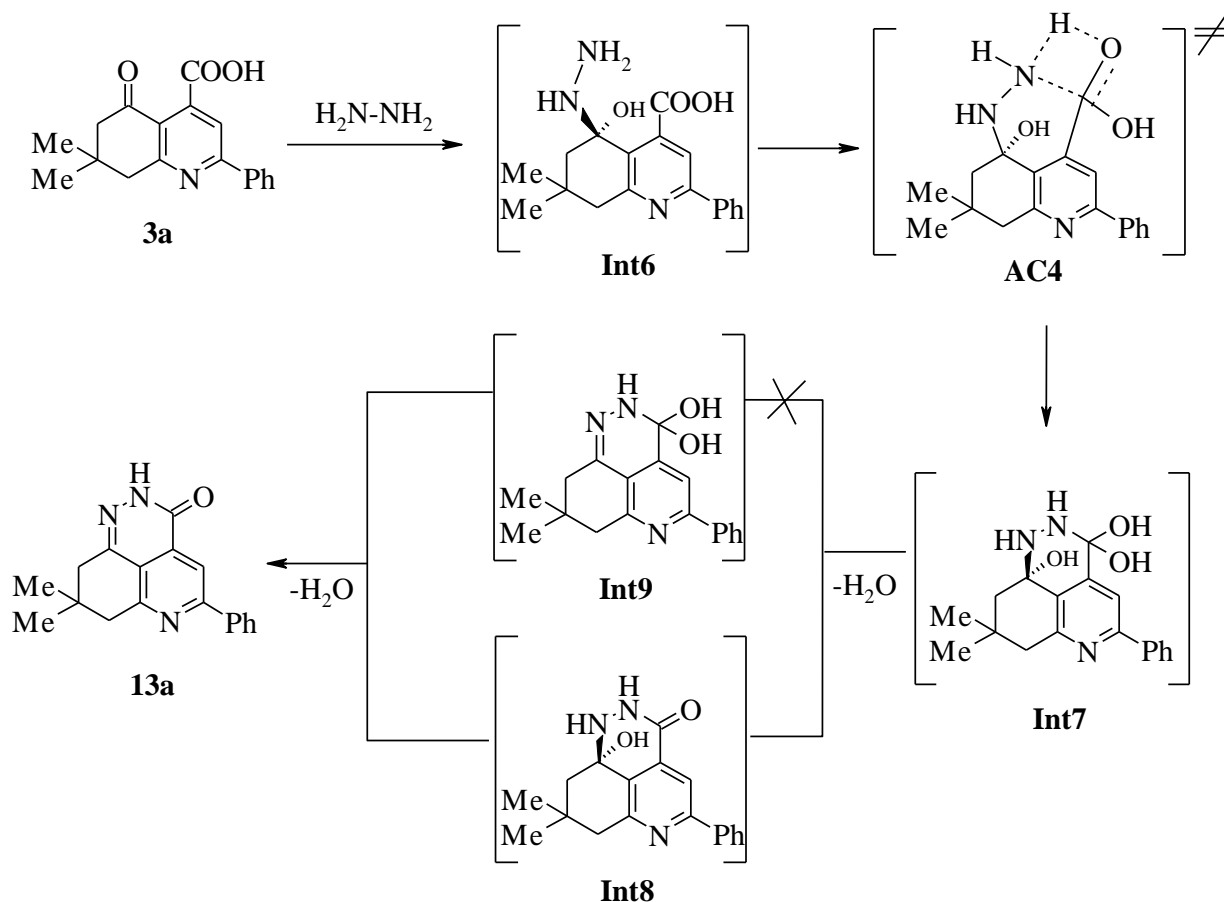
### Квантово-химическое моделирование взаимодействия 7,7-диметил-5-оксо-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты с гидразином

Возможная схема образования циннолина **13a** предполагает атаку кетонной карбонильной группы кислоты **3a** атомом азота гидразина и циклизацию образующегося интермедиата **Int6** за счёт взаимодействия первичной аминогруппы и атома углерода карбоксила (**Int8**). Последовательная дегидратация интермедиата **Int7** приводит к продукту реакции **13a**.

С целью выявления тонких особенностей взаимодействия кислот **3a-i** с гидразином были проведены неэмпирические квантово-химические расчёты полных энергий ( $E_{\text{tot}}$ ), длин связей, зарядов атомов и порядков связей в возможных интермедиатах **Int6-Int9** и активированном комплексе **AC4** неэмпирическим методом ССП МО ЛКАО в базисе 6-31 G(d).

В интермедиате **Int6** расстояние между реакционными центрами – атомом азота группы NH<sub>2</sub> и атомом углерода карбоксильной группы – составляет 2.711 Å, а расстояние между атомом водорода аминогруппы и карбонильным атомом кислорода карбоксила – 2.779 Å. Уменьшение межатомного расстояния  $l[\text{N}\dots\text{C}]$  сопровождается увеличением длины связи N–H и уменьшением соответствующего межатомного расстояния  $l[\text{H}\dots\text{O}]$ . В активированном комплексе **AC4** расстояние  $l[\text{N}\dots\text{C}]$  сокращается до 1.538 Å, а длина связи N–H увеличивается до 1.231 Å. Межатомное расстояние  $l[\text{N}-\text{H}\dots\text{O}=\text{C}]$  составляет 1.311 Å. Дальнейшее сближение атомов азота и

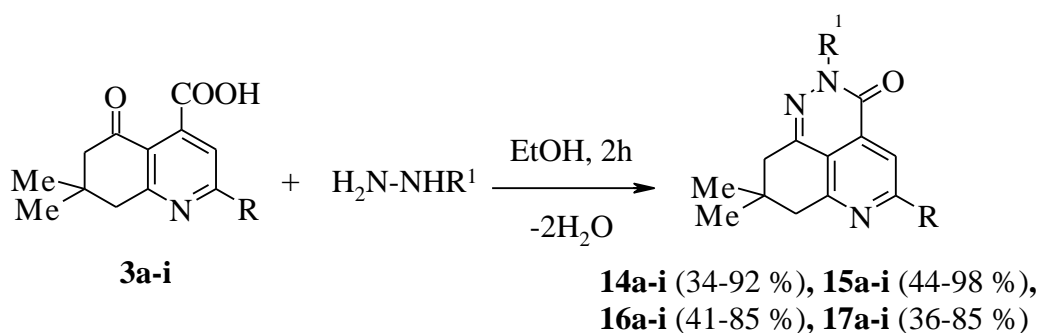
углерода приводит к разрыву связи N–H, т.е. к переносу протона от атома азота к атому кислорода с образованием стабильного интермедиата **Int7**.



Последующее превращение интермедиата **Int7** в продукт реакции **13a** может протекать двумя путями: через интермедиат **Int8** или **Int9**. Согласно расчётам интермедиат **Int8** имеет меньшую полную энергию (на 26.3 кДж/моль), по сравнению с интермедиатом **Int9**, поэтому образование интермедиата **Int8** представляется более вероятным. Предложенная схема реакции постулируется не только для взаимодействия кислот **3b-i** с гидразином, но и для аналогичных реакций с этил-, фенил-, пентафторфенил- и тозилгидразином.

### Взаимодействие с монозамещёнными гидразинами

Установлено, что в результате взаимодействия 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот **3a-i** с этил-, фенил-, пентафторфенил- и тозилгидразином образуются 2-замещённые 5-алкил(арил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны **14-17**.

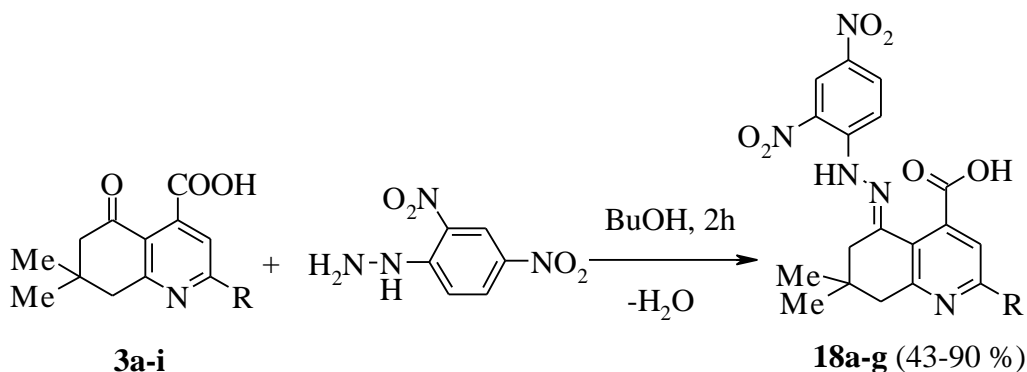


**14a-i**  $\text{R}^1 = \text{Et}$ , **15a-i**  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ , **16a-i**  $\text{R}^1 = \text{Ts}$ , **17a-i**  $\text{R}^1 = \text{F}_5\text{C}_6$

**a**  $\text{R} = \text{Ph}$ , **b**  $\text{R} = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ , **c**  $\text{R} = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ , **d**  $\text{R} = p\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ , **e**  $\text{R} = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  
**f**  $\text{R} = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , **g**  $\text{R} = 2,4,5\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$ , **h**  $\text{R} = \text{NPhth}$ , **i**  $\text{R} = t\text{-Bu}$

Строение 2-замещённых пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов **14-17** подтверждено данными ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

Взаимодействие 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот **3a-i** с 2,4-динитрофенилгидразином приводит к образованию 2-замещённых 7,7-диметил-5-(2,4-динитрофенилгидразино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот **18a-g**.



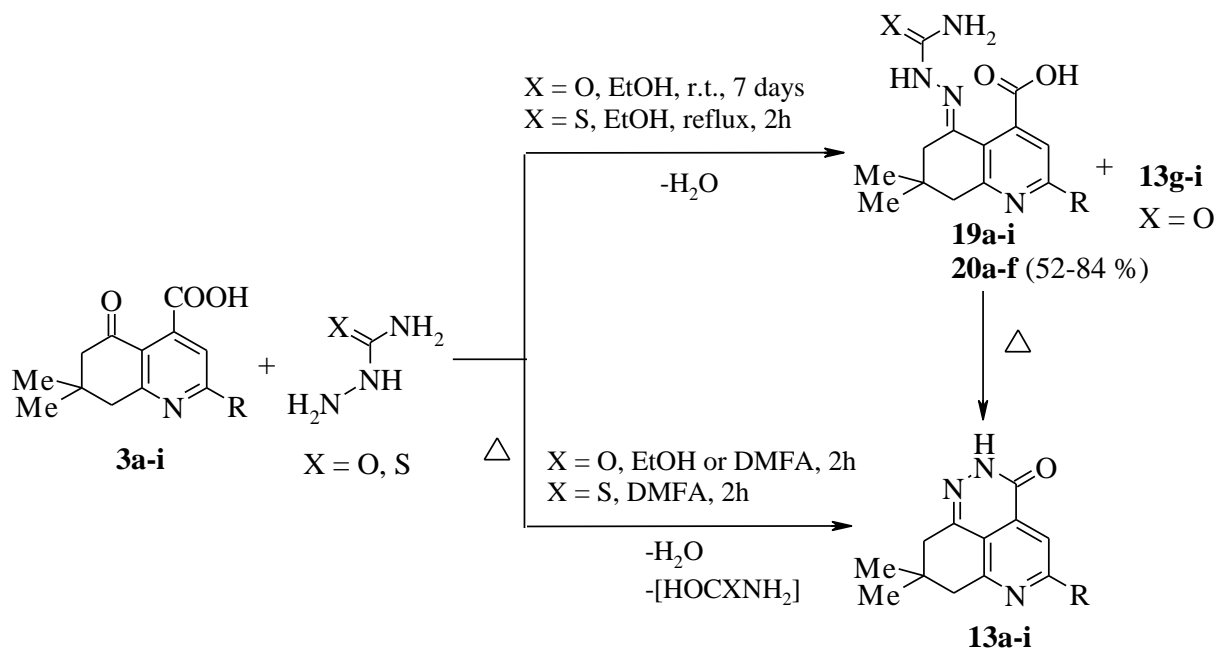
**a**  $\text{R} = \text{Ph}$ , **b**  $\text{R} = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ , **c**  $\text{R} = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ , **d**  $\text{R} = p\text{-EtOC}_6\text{H}_4$ ,  
**e**  $\text{R} = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$ , **f**  $\text{R} = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ , **g**  $\text{R} = t\text{-Bu}$

Строение гидразонов **18a-g** подтверждено данными ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

Результат взаимодействия оксохинолин-4-карбоновых кислот **3a-i** с семикарбазидом зависит от условий эксперимента. При проведении реакции в мягких условиях образуется смесь семикарбазонов **19a-i** и циннолинов **13a-f,i**. При проведении реакции в более жёстких условиях в качестве единственного продукта реакции образуются циннолины **13a-i**.



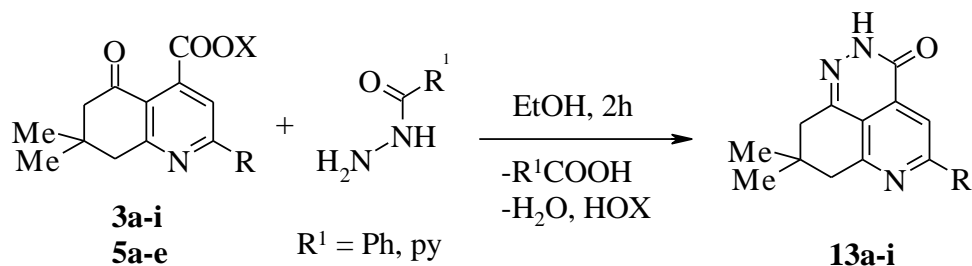
С тиосемикарбазидом реакция в мягких условиях протекает более селективно и приводит к образованию 2-замещённых 7,7-диметил-5-тиосемикарбазоно-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот **20a-f**, которые при нагревании превращаются в соответствующие циннолины **13a-f**. При проведении реакции кислот **3a-i** с тиосемикарбазидом в жёстких условиях образуются циннолины **13a-i**.



**a** R = Ph, **b** R = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = *p*-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**f** R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R = 2,4,5-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **h** R = NPhth, **i** R = *t*-Bu

Идентификация семикарбазонов **19a-i** в реакционной массе осуществлялась по данным ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии. Строение тиосемикарбазонов **20a-f** подтверждено данными ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии.

Установлено, что в результате реакции оксохинолин-4-карбоновых кислот **3a-i** и их эфиров **5a-e** с гидразидами бензойной и изоникотиновой кислот (этиловый спирт, кипячение в течение 2 ч) образуются 2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны **13a-i**.

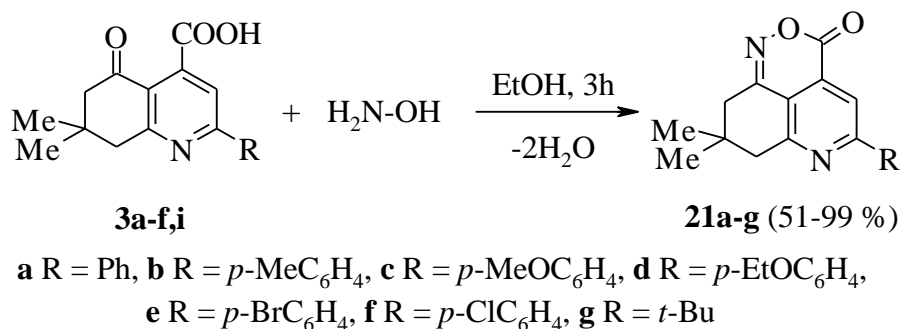


X = H, Me

**13, a** R = Ph, **b** R = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = *p*-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**f** R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R = 2,4,5-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **h** R = NPhth, **i** R = *t*-Bu

## Взаимодействие с гидросиламином

В результате взаимодействия оксохиолин-4-карбоновых кислот **3a-f,i** с гидросиламином, генерированным *in situ* из гидохлорида, образуются 5-замещённые 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро[1,2]оксаино[5,4,3-*de*]хиолин-3-оны **21a-g**.



Строение оксазинов **21a-g** установлено на основании данных ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии с привлечением 2D экспериментов gHMBC и gHSQC, а также подтверждено рентгеноструктурными исследованиями монокристалла соединения **21a** (рис. 3). Индивидуальность соединений подтверждена данными ВЭЖХ.

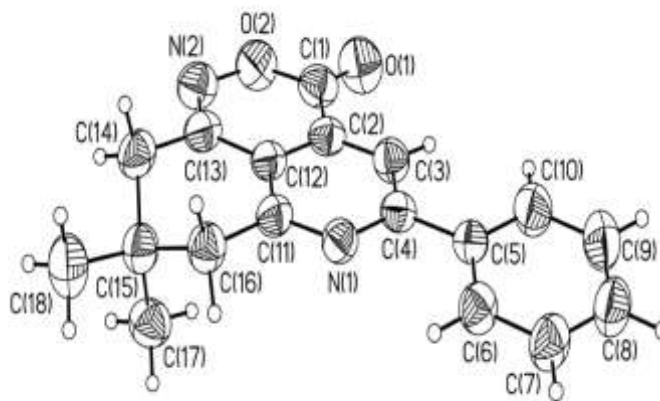


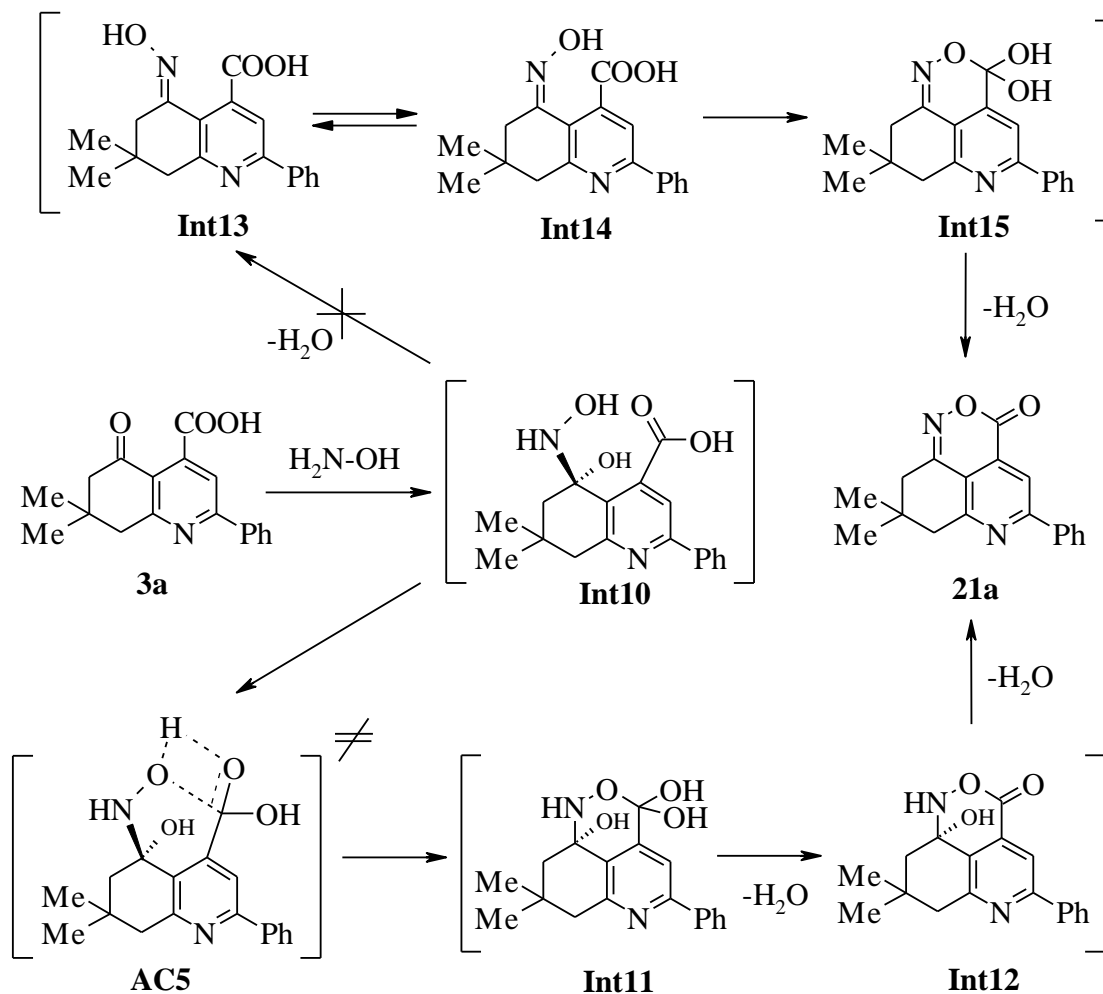
Рисунок 3 – Молекула соединения **21a** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

### Квантово-химическое моделирование взаимодействия 7,7-диметил-5-оксо-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновой кислоты с гидросиламином

Образование продуктов реакции **21a-g** можно объяснить, допустив атаку кетонного карбонила кислоты **3a** атомом азота реагента (интермедиат **Int10**). Далее интермедиат **Int10** через переходное состояние **AC5** превращается в интермедиат

**Int11**, который последовательно отщепляет две молекулы воды, давая интермедиат **Int12**, и продукт реакции **21a**.

С целью выяснения возможности реализации предложенной схемы были проведены расчёты полных энергий, электронных и геометрических характеристик возможных интермедиатов **Int10-Int12**, а также интермедиатов **Int13-Int15** неэмпирическим методом ССП МО ЛКАО в базе 6-31G(d).



Согласно расчётам в интермедиате **Int10** расстояние между реакционными центрами  $[\text{O}\dots\text{C}]$  составляет 3.319 Å. Данный интермедиат, возможно, стабилизируется внутримолекулярной водородной связью  $\text{C}(5)\text{-O}\text{-H}\dots\text{O}\text{-CO}\text{-C}(4)$ , о чём свидетельствует рассчитанное межатомное расстояние  $[\text{H}\dots\text{O}]$  равное 2.094 Å. Моделирование нуклеофильной атаки атома углерода карбоксильной группы позволило обнаружить активированный комплекс **AC5**, соответствующий переходному состоянию данной реакции. Точке максимума на потенциальной кривой

соответствует межатомное расстояние  $l[\text{O}\dots\text{C}]$  равное 1.708 Å, при этом связь C=O удлиняется до 1.289 Å. Рассчитанная длина связи O–H оказалась равной 1.004 Å, а межатомное расстояние  $l[\text{H}\dots\text{O}=\text{C}]$  сократилось до 1.241 Å. Наиболее вероятное направление дегидратации интермедиата **Int11** – образование интермедиата **Int12**, который, как показывают расчёты, оказывается стабильнее альтернативного интермедиата **Int15** на 13.9 кДж/моль.

Оксимы **Int13** и **Int14**, образование которых могло бы быть следствием дегидратации ключевого интермедиата **Int10**, в реакционной массе обнаружены не были.

### Компьютерное прогнозирование биологической активности синтезированных соединений

С целью выявления потенциально биологически активных веществ среди продуктов синтеза было проведено компьютерное прогнозирование возможной биологической активности с помощью программы PASS. Согласно расчётам оксохинолин-4-карбоновые кислоты **3a-i**, их эфиры **5a-f** и аммонийные соли **8, 9** с высокой долей вероятности (от 70 до 98 %) способны проявлять ноотропную активность, а также могут быть эффективны при лечении опиоидной зависимости и болезни Альцгеймера. Высокую ноотропную активность способны проявлять (вероятность от 76 до 84 %) 5-замещённые 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро[1,2]оксазино[5,4,3-*de*]хинолин-3-оны **21a-g**. 2-Замещённые 7,7-диметил-5-тиосемикарбазоно-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты **20a-f** с вероятностью от 65 до 84 % могут обладать противовирусной (инфлюэнца) активностью.

Установлено, что 2-замещённые 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты проявляют умеренную противомикробную активность в отношении *S. Aureus* и *B. Coli*.

### Глава 3. Экспериментальная часть

В данной главе приведены методики синтеза полученных соединений.

## Выводы

1. Установлено, что в результате реакции ацил(ароил)пировиноградных кислот и их эфиров с 3-амино-5,5-диметилциклогексен-2-оном образуются 2-замещённые 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновые кислоты и их эфиры. На основании неэмпирических квантово-химических расчётов предложен возможный механизм реакции.
2. Обнаружено, что при действии соляной кислоты на 2-замещённые 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновые кислоты и их эфиры образуются моногидраты гидрохлоридов 2-замещённого 7,7-диметил-4-карбоксии(метокси-карбонил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолина.
3. Показано, что 2-замещённые 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновые кислоты реагируют с аминами, давая соответствующие соли замещённого аммония.
4. Установлено, что при взаимодействии 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот и их эфиров с гидразином, этил-, фенил-, тозил- и пентафторфенилгидразинами, образуются соответствующие 2*H*- и 2-замещённые 5-алкил(арил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны. На основании неэмпирических квантово-химических расчётов предложен возможный механизм реакции.
5. Обнаружено, что в результате реакции 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот с 2,4-динитрофенилгидразином образуются 2-замещённые 7,7-диметил-5-(2,4-динитрофенилгидразоно)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновые кислоты.
6. Установлено, что результат взаимодействия 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот и их эфиров с семикарбазидом и тиосемикарбазидом зависит от условий проведения реакций. В мягких условиях в качестве основного продукта образуются 2-замещённые 7,7-диметил-5-семикарбазоно(тиосемикарбазоно)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновые кислоты. При проведении реакций в жёстких условиях в качестве единственного продукта образуются 2-замещённые 5-алкил(арил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны.

7. Установлено, что при взаимодействии 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с гидроксиламином, генерированным *in situ* из гидрохлорида, образуются 5-замещённые 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро[1,2] оксазино[5,4,3-*de*]хинолин-3-оны. На основании неэмпирических квантово-химических расчётов предложен возможный механизм реакции.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. Руденко Д. А., Шуров С. Н., Степанян Ю. Г. 3-Амино-5,5-диметилциклогекс-2-енон в синтезе гетероциклических соединений (Обзор) // Химия гетероциклических соединений. 2011. № 6. С. 803-828. [Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2011. Vol. 47. N 6. P. 661-683].
2. Руденко Д. А., Шуров С. Н., Кодесс М. И., Ежикова М. А., Васянин А. Н. Синтез 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот // Журнал органической химии. 2012. Т. 48. Вып. 6. С. 803-807. [Russian Journal of Organic Chemistry. 2012. Vol. 48. N 6. P. 799-803].
3. Руденко Д. А., Карманов В. И., Павлов П. Т., Вахрин М. И., Шуров С. Н., Баженова Л. Н. Взаимодействие 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с пентафторфенилгидразином. Синтез 5-замещённых 8,8-диметил-2-пентафторфенил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов // Fluorine notes: сетевой журн. 2012. № 2(81). URL: [http://notes.fluorine1.ru/public/2012/2\\_2012/letters/rusindex.html](http://notes.fluorine1.ru/public/2012/2_2012/letters/rusindex.html) (дата обращения 25.01.2013).
4. Руденко Д. А., Артёмова М. В., Слепухин П. А., Карманов В. И., Шуров С. Н. Синтез, молекулярная и кристаллическая структуры метиловых эфиров 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот // Химия гетероциклических соединений. 2012. № 9. С. 1418-1421. [Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2012. Vol. 48. N 9. P. 1321-1324].
5. Руденко Д. А., Шуров С. Н., Вахрин М. И., Карманов В. И., Шуров Ю. А. Взаимодействие 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с гидразином. Синтез 5-замещённых 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов // Химия гетероциклических соединений. 2012. № 10. С. 1634-1639. [Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2012. Vol. 48. N 10. P. 1522-1526].
6. Руденко Д. А., Слепухин П. А., Карманов В. И., Шуров С. Н., Вахрин М. И.,

Щуров Ю. А. Синтез 5-замещённых 8,8-диметил-8,9-дигидро-3*H*,7*H*-[1,2]оксазино [5,4,3-*de*]хинолин-3-онов // Химия гетероциклических соединений. 2012. № 10. С. 1652-1656. [Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2012. Vol. 48. N 10. P. 1539-1544].

7. Руденко Д. А., Шуров С. Н., Карманов В. И., Павлов П. Т. Синтез и свойства 7,7-диметил-5-оксо-2-(2,4,5-триметилфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты. Вестник Пермского университета. Серия «Химия». Перм. гос. нац. иссл. ун-т. Пермь, 2011. Вып. 4. С. 25.

**Результаты диссертации доложены на Всероссийских и Международных конференциях:**

1. Шуров С. Н., Руденко Д. А., Шуров А. С., Щуров Ю. А., Винокурова О. В., Колобова М. П., Шурова Л. А. Синтез и противомикробная активность 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот, в кн. Инновационный потенциал естественных наук. Труды междунар. науч. конф., Перм. гос. ун-т. Пермь, 2006. Т. 1. С. 236-240.
2. Шуров С. Н., Руденко Д. А., Карманов В. И., Наймушина Я. А. Взаимодействие 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с гидразинами. Синтез 5-арил-8,8-диметил-8,9-дигидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3(7*H*)-онов, в сб. тез. докл. III Междунар. конф. «Химия гетероциклических соединений», посвящённой 95-летию со дня рождения профессора А. Н. Коста. Москва, 2010. С. 175.
3. Руденко Д. А., Слепухин П. А., Карманов В. И., Шуров С. Н. Взаимодействие 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с гидроксиламином. Синтез и строение 5-арил-8,8-диметил-8,9-дигидро[1,2]оксазино [5,4,3-*de*]хинолин-3(7*H*)-онов, в сб. тез. докл. Всеросс. науч. конф. с междунар. участием «Успехи синтеза и комплексообразования», посвященной Международному году химии. М.: РУДН, 2011. С. 123
4. Руденко Д. А., Шуров С. Н. Прогнозирование биологической активности соединений, полученных на основе 2-замещённых 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот, в Межвуз. сб. науч. тр. Всеросс. школы-конференции с междунар. участием «Химия биологически активных веществ «ХимБиоАктив-2012». Саратов: Изд-во «КУБиК», 2012. С. 121.

Подписано в печать 28.02.2013 г. Формат 60\*84/16  
Усл. печ. л. 1,39. Тираж 100 экз. Заказ 47

Типография Пермского государственного национального  
исследовательского университета.  
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15