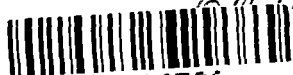


На правах рукописи



004606306

Журавлева Юлия Анатольевна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,3,4-
ТЕТРАГИДРОХИНОЛИН-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

24 ИЮН 2010

Самара – 2010

Работа выполнена на кафедре органической химии
ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Климочкин Юрий Николаевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ
Зык Николай Васильевич

доктор химических наук, профессор
Бутов Геннадий Михайлович

Ведущая организация: Саратовский государственный универ-
ситет им. Н.Г. Чернышевского

Защита состоится 29 июня 2010 г. в 16 часов на заседании диссертационного
Совета Д 212.217.05 при ГОУ ВПО «Самарский государственный технический
университет» по адресу г. Самара, ул. Молодогвардейская 244, ауд. 200.

Отзывы и замечания по данной работе в двух экземплярах, заверенные печат-
ью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, Самара, ул. Молодогвар-
дейская, 244, СамГТУ, Главный корпус на имя ученого секретаря диссертаци-
онного совета Д 212.217.05; тел./факс: (846) 3335255, e-mail: kinterm@samgtu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Самар-
ский государственный технический университет»

Автореферат разослан 28 мая 2010.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 212.217.05,
к.х.н., доцент

В.С.

Саркисова В.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время большой интерес представляют соединения, в которых ароматическое кольцо конденсировано с насыщенными гетероциклами. В подобных системах возникают структурные деформации, приводящие к искажениям геометрии молекулы, вследствие чего изменяются спектральные характеристики и появляются особенности химического поведения данных веществ, что определяет необходимость детального изучения подобных соединений.

Тетрагидрохинолины занимают заметное место в синтетической органической химии. Эти соединения являются ценными объектами для испытаний на разнообразные виды биологической активности. Среди тетрагидрохинолинов есть вещества, уже зарекомендовавшие себя в качестве лекарственных препаратов, в том числе стимулирующих центральную нервную систему, антибиотиков, противоаритмических средств. Кроме того, высокая реакционная способность и разнообразие химических превращений делает тетрагидрохинолины удобными конструкционными блоками в синтезе структур с высокой биологической активностью, что создают дополнительную базу для направленного поиска новых эффективных лекарственных средств.

Производные тетрагидрохинолинов занимают одно из ведущих мест в современном органическом синтезе. Разработка новых методов, на основе которых возможен и целесообразен синтез разнообразных функционально замещенных тетрагидрохинолинов, является перспективным направлением развития органической химии.

Цель и задачи исследования. Разработка методов получения тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот, синтез их функционально замещенных производных и конденсированных трициклических систем на их основе.

В соответствии с поставленной целью решались следующие основные задачи:

- изучение особенностей восстановления замещенных хинолин-4-карбоновых кислот;
- установление пространственной конфигурации замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот;
- изучение химических свойств синтезированных 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот;
- синтез конденсированных трициклических систем на основе полученных производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот.

Научная новизна:

Обнаружено, что метод восстановления сплавом Ренея дает высокие результаты только в случае метильного заместителя во втором положении хинолинового кольца; данный метод позволяет получить индивидуальные *цис*-изомеры с псевдодиекваториальной ориентацией заместителей.

Получены производные трициклических систем: 1,2,5,6-тетрагидро-4Н-

пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина и 2,3,6,7-тетрагидро-1Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолина.

Обнаружено, что при бромировании метилового эфира 8-аллил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты идет замещение по ароматическому кольцу, а не электрофильное присоединение по кратной связи аллильного фрагмента;

Найдено, что бромирование метиловых эфиров 2-метил-6-*R*-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот протекает с образованием замещенных 2-дибромметилхинолиновых структур;

На основе рентгеноструктурного анализа установлена геометрия пиперидинового кольца тетрагидрохинолина, показано, что отсутствие искажений диэдральных углов позволяет использовать значения констант спин-спинового взаимодействия для идентификации конфигурации заместителей в тетрагидрохинолинах.

Практическая значимость:

Отработаны методы синтеза 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот, которые возможно осуществить при использовании доступных реагентов и в простых в экспериментальном отношении условиях.

Изучение противовирусной активности полученных соединений выявило ряд веществ, обладающих умеренной активностью в отношении вируса оспавакцины. *Z*-2-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновая кислота обладает выраженной активностью в отношении вируса гриппа птиц А (H7N1).

На защиту выносятся следующие положения:

- методы восстановления хинолин-4-карбоновых кислот;
- особенности химических свойств и строения замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот;
- синтез трициклических конденсированных систем на основе производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот;

Апробация работы. Материалы диссертации были доложены на конференциях: XIX Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2006 г.), XVII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2007 г.), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2007 г.), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007 г.), XVIII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2008 г.), XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Волгоград, 2008 г.), Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского (Москва, 2009 г.), Международной конференции по химии «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (Санкт - Петербург, 2009 г.).

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 3 статьях и 8 тезисах докладов.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 3-х

глав, выводов и списка цитированной литературы. Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, включает 11 таблиц, 8 рисунков. Список литературы содержит ссылки на 227 литературных источников.

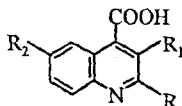
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен обзор литературы, посвященный методам синтеза тетрагидрохинолинов, их химическим свойствам, а также рассмотрены особенности строения и биологическая активность тетрагидрохинолинов.

1. Восстановление замещенных хинолин-4-карбоновых кислот

Для синтеза тетрагидрохинолинов прямое восстановление гетероциклического кольца хинолинов является довольно распространенным и наиболее удобным методом.

С целью поиска удобных препаративных методов синтеза 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот нами проведено исследование восстановления ряда замещенных хинолин-4-карбоновых кислот.



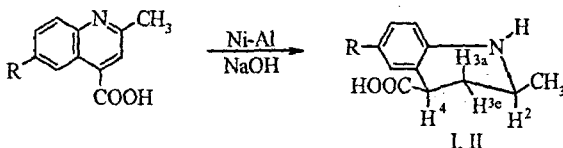
R = метил, циклопропил, гидроксил, фенил, бифенил-4-ил, 1-адамантил
 $R_1 = \text{H, метил}; R_2 = \text{H, метил}; R + R_1 = (\text{CH}_2)_4$

Интерес к выбранным соединениям связан с различной природой заместителей, их стерическими особенностями и различным положением в хинолиновом кольце.

В случае 2-метил- и 2,6-диметилхинолин-4-карбоновых кислот, нами были исследованы два метода восстановления: натрием в бутаноле и сплавом Реня в щелочном растворе.

В первом случае по данным ГЖХ образуется смесь Z- и E-изомеров в отношении 1:1, выход смеси составил 37%.

При восстановлении сплавом Реня получены Z-2-метил- и 2,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты (I, II) с выходами 84 и 85% соответственно.



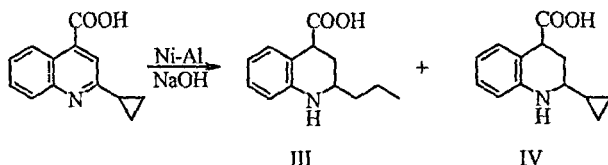
R = H (I); CH_3 (II)

По данным хромато-масс-спектрометрии и ЯМР ^1H полученные соединения являются индивидуальными Z-изомерами. Отправной точкой при установлении строения соединений I, II являлись значения КССВ псевдоаксиального протона H^3 . Наличие больших величин КССВ у протона H^{3a} (11.0 и 12.2 Гц) указывает на псевдоэкваториальное положение как заместителя при атоме C^4 ,

так и заместителя при атоме С², что свидетельствует о *цис*-расположении карбоксильной и метильной групп. Преимущественное образование продукта гидрирования Z-конфигурации может свидетельствовать о том, что восстановление 2-метил-6-R-хинолин-4-карбоновых кислот сплавом Ренея в щелочном растворе подчиняется кинетическому контролю.

Метод восстановления сплавом Ренея в щелочном растворе стал приоритетным при восстановлении всего ряда хинолин-4-карбоновых кислот.

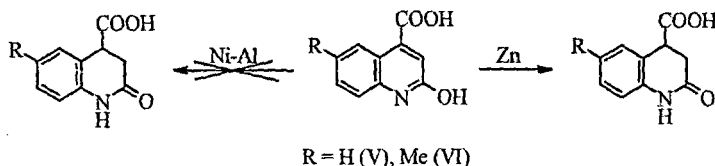
При восстановлении 2-циклопропилхинолин-4-карбоновой кислоты по данным хромато-масс-спектрометрии и ЯМР ¹H образуется смесь продуктов: 2-пропил- и 2-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты в соотношении 1.7:1 соответственно.



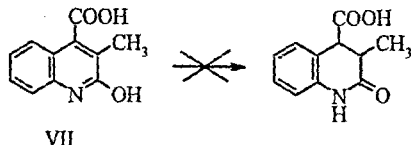
Увеличение количества сплава Ренея и времени проведения реакции не влияет на соотношение продуктов восстановления. Из этого следует, что восстановление циклопропильного фрагмента возможно только при условии сопряжения его с π-электронной системой хинолина, а после образования 2-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты гидрирование циклопропанового кольца в данных условиях не протекает. Таким образом, наблюдается конкуренция двух независимых процессов: восстановления ароматического кольца и восстановления циклопропильной группы.

Введение в положение 2 хинолин-4-карбоновой кислоты объемных заместителей, таких как фенил, бифенил-4-ил и 1-адамантил препятствует восстановлению пиридинового кольца хинолина. По всей видимости, решающую роль играет стерический фактор, поскольку 2-фенил-, 2-(бифенил-4-ил)- и 2-(1-адамантил)-4-хинолинкарбоновые кислоты не восстанавливаются ни сплавом Ренея в щелочном растворе, ни цинком в уксусной кислоте, ни железом в соляной кислоте.

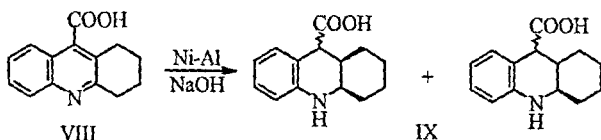
Восстановить 2-гидрокси- и 2-гидрокси-6-метилхинолин-4-карбоновые кислоты сплавом Ренея нам не удалось. Наиболее удачным для получения 2-оксо- и 2-оксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот (V, VI) является метод восстановления цинком в уксусной кислоте. Выходы составляют 80% и 73% соответственно.



В то же время получить 3-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновую кислоту восстановлением 2-гидрокси-3-метилхинолин-4-карбоновой кислоты (VII) нам не удалось ни в уксусной кислоте, ни при использовании сплава Ренея в водно-щелочном растворе. Последнее указывает на явную зависимость процесса восстановления хинолин-4-карбоновых кислот от степени замещения хинолинового кольца.



В то же время при восстановлении 1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-карбоновой кислоты (VIII) сплавом Ренея в щелочной среде по данным ГЖХ образуется смесь 4-х изомеров: *цис*- и *транс*-1,2,3,4,4а,9,9а,10-октагидроакридин-9-карбоновых кислот с 9а- и 9е- положением заместителя в соотношении 4.6:3.5:1.7:1 (IX а-г). Провести точную идентификацию образующихся изомеров не представляется возможным. Образование изомеров связано, по-видимому, с низким энергетическим барьером изомеризации.



Способность 1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-карбоновой кислоты (VIII) более легко подвергаться гидрированию по сравнению с кислотой (VII) возможно, связано с конформационной жесткостью системы. У соединения (VIII) в циклогексановом фрагменте кольцевые атомы углерода зафиксированы и при гидрировании не возникает препятствий, которые возникают в кислоте (VII).

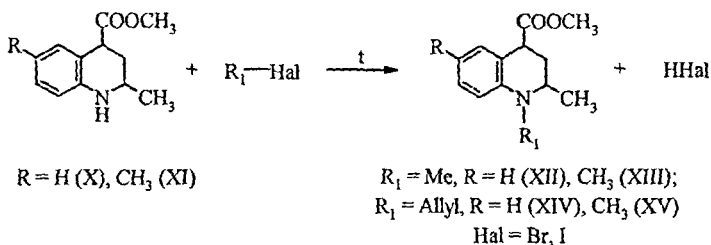
Таким образом, в ходе эксперимента впервые детально изучено восстановление замещенных хинолин-4-карбоновых кислот. Найдено, что условия восстановления зависят от наличия и природы заместителя в положении 2 хинолинового кольца, а также от степени его замещения.

Химические свойства тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот в литературе практически не рассматриваются. В качестве основного объекта для детального изучения этого вопроса нами были выбраны *Z*-2-метил- и 2,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты и их метиловые эфиры.

2. Алкилирование метиловых эфиров 2-метил-6-*R*-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот

Изучение алкилирования 2-метил-6-*R*-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот рассматривалось на примере реакции их метиловых эфиров, с метилдиодидом и аллилбромидом. Метиловые эфиры тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот получены в результате стандартной реакции этерификации

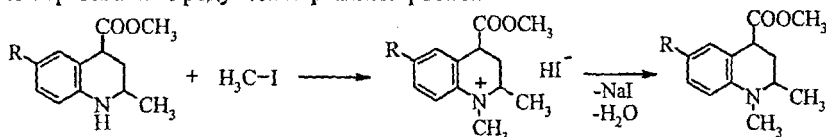
при кипячении в растворе метилового спирта в присутствии концентрированной серной кислоты.



Тетрагидрохинолины менее активные нуклеофилы, чем алифатические амины, это связано с делокализацией неподеленной пары электронов азота с π -электронной системой бензольного кольца. По своим основным свойствам тетрагидрохинолины близки к анилину.

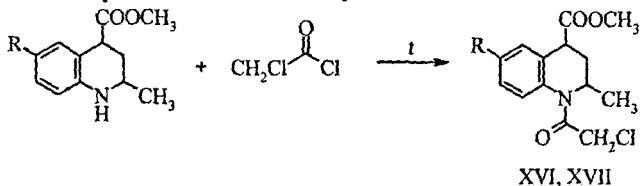
Алкилирование метиловых эфиров 2-метил-6-R-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот (X, XI) мы проводили путем нагревания соответствующего эфира в среде алкилирующего агента в течение 10 часов.

Поскольку тетрагидрохиолин менее нуклеофилен, чем вторичные алифатические амины, алкилирование соединений (X, XI) протекает избирательно без образования продуктов переалкилирования.



3. Ацилирование метиловых эфиров 2-метил-6-R-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот

Метиловые эфиры тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот легко подвергаются N-ацилированию галогенангтридами кислот.

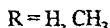
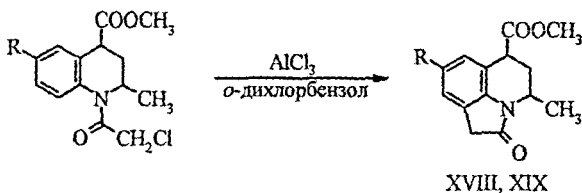


Ацилирование соединений (X, XI) хлорацетилхлоридом мы проводили при нагревании в среде ацилирующего агента. Реакция протекает в течение часа с количественным выходом.

Проведено также ацилирование метиловых эфиров 2-метил-6-R-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот оксалилхлоридом и β -хлорпропионилхлоридом, реакции проводились в среде тетрагидрофурана и бензола соответственно. Однако данные продукты ацилирования не выделялись и вводились в последующие реакции без очистки.

4. Синтез трициклических систем на основе тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот

С целью получения веществ, близких по строению и свойствам к природным алкалоидам, нами проведены реакции циклизации на основе полученных ранее метиловых эфиров 2-метил-6-*R*-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот.



В основе получения метил 4-метил-8-*R*-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-6-карбоксилатов (XVIII, XIX) лежит реакция внутримолекулярного алкилирования по Фриделю-Крафтсу соединений XVI, XVII. Реакция проводилась в среде *o*-дихлорбензола при 115–120°C в течение пяти часов.

В спектрах ЯМР ¹H соединения (XVIII) сигналы метиленовой группы пиперидинового кольца проявляются при 2.11 м.д. (д.т., *J* 6.0, 14.0 Гц) - псевдоаксиальный атом водорода и 2.35 м.д. (д.т., *J* 3.5, 14.0 Гц) - псевдоэкваториальный атом водорода; сигналы протонов метиленовой группы пирролидинового кольца присутствуют при 3.49 м.д. и 3.53 м.д. Протон пиперидинового кольца при метоксикарбонильном заместителе проявляется при 3.98 м.д. (д.д., *J* 3.5, 6.0 Гц), отсутствие КССВ больших величин у этого протона может указывать на псевдоаксиальное положение заместителя, у протона же при метильном заместителе, который проявляется в области 4.18 – 4.26 м.д. КССВ сильно искажены и не поддаются соотносению, таким образом, конфигурация заместителей в пиперидиновом кольце при помощи ЯМР ¹H определяется неоднозначно, в связи с чем был проведен РСА соединения (XVIII).

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения (XVIII) показало, что вещество является индивидуальным *Z*-изомером. В кристалле присутствуют взаимодействия C-H^{δ+}...π, которые связывают молекулы в centrosymmetric димеры. Слабые межмолекулярные водородные связи C-H^{δ+}...O связывают эти димеры в стопки. Шестичленный гетероцикл находится в конформации конверта, угол отклонения от плоскости ароматического кольца составляет 49°.

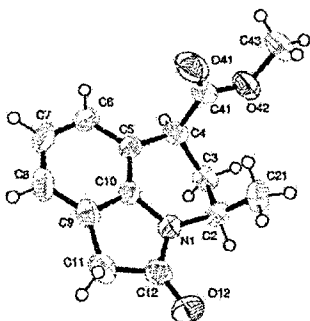
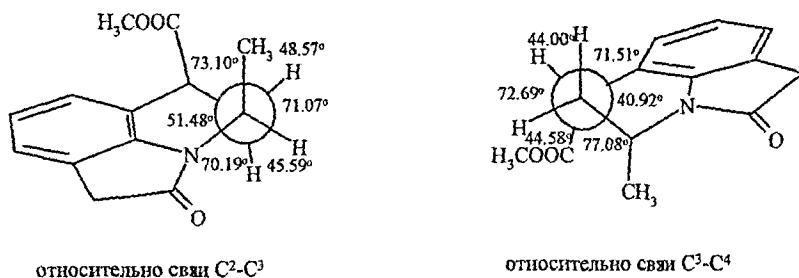


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения (XVIII).

Если построить проекции Ньюмена соединения (XVIII) относительно связей C^2-C^3 и C^3-C^4 видно, что отклонения диэдральных углов от нормальных значений составляют 9-17°, такое искажение диэдральных углов не позволяет использовать значения КССВ для определения конфигурации заместителей при C^2 и C^4 .

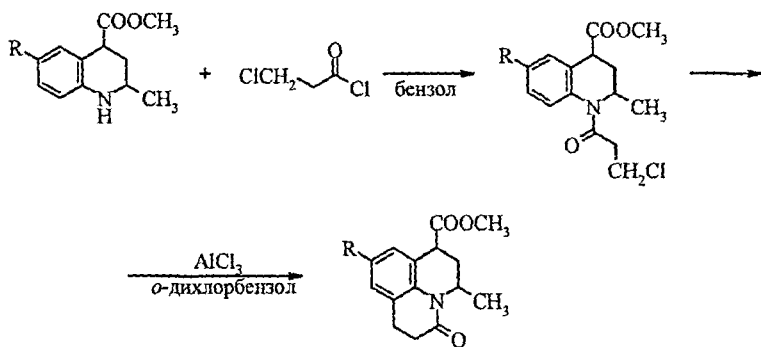


относительно связи C^2-C^3

относительно связи C^3-C^4

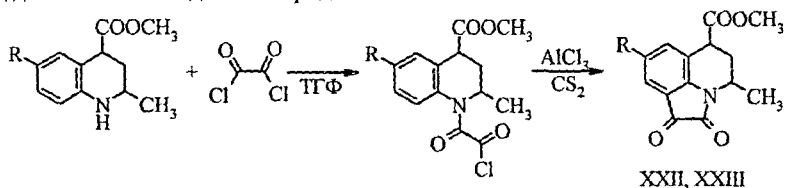
Рис. 2. Проекция Ньюмена соединения (XVIII)

Циклизация продуктов ацилирования соединений (X, XI) β -хлорпропионилхлоридом приводит к образованию функциональных производных систем из трех конденсированных шестичленных циклов: метил 3-метил-9-*R*-5-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-1-карбоксилатов (XX, XXI).



XX, XXI

Метил *Z*-4-метил-8-*R*-1,2-диоксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоксилаты (XXII, XXIII) были получены в результате взаимодействия соединений (X, XI) с оксалилхлоридом с последующей циклизацией под действием безводного хлорида алюминия.

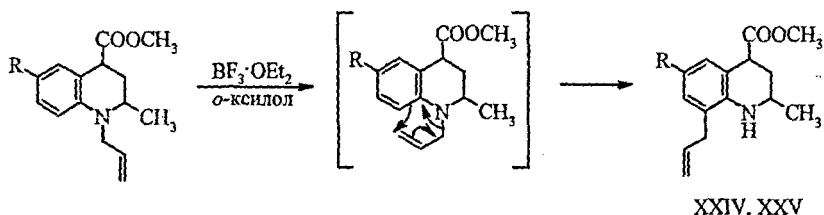


XXII, XXIII

По данным ГЖХ при получении соединений (XXII, XXIII) образуется смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 1 : 4. С помощью перекристаллизации из этанола удалось выделить в чистом виде только *Z*-изомер.

Очевидно сходство спектров ЯМР ^1H соединений (XXII) и соединения (XVIII), которое является *Z*-изомером, где заместители при C^4 и C^6 находятся в псевдоаксиальном положении, что однозначно установлено при помощи РСА. Сигналы псевдоаксиальных водородов метиленовой группы пиперидинового кольца соединений (XXII) и (XVIII) проявляются при 2.23 м.д. (д.т., J 5.1, 14.7 Гц) и при 2.11 м.д. (д.т., J 6.0, 14.0 Гц), а псевдоэкваториальные водороды при 2.54 м.д. (д.т., J 4.4, 14.7 Гц) и 2.35 м.д. (д.т., J 3.5, 14.0 Гц) соответственно. Протоны H^6 соединений (XXII) и (XVIII) проявляются при 3.83 м.д. (т. J 5.1 Гц) и 3.98 м.д. (д.д., J 3.5, 6.0 Гц), отсутствие КССВ больших величин свидетельствует о псевдоаксиальном положении заместителя. Протоны H^4 соединений (XXII) и (XVIII) проявляются при 4.30 – 4.42 м.д. (J 4.4, 6.6, 7.34 Гц) и при 4.18 – 4.26 м.д. (J 4.5, 5.0, 5.5, 6.5, 7.0 Гц), в обоих случаях КССВ сильно искажены, и как доказано на примере соединения (XVIII), это вызвано изменением диэдральных углов. Таким образом, сходство спектров ЯМР ^1H соединения (XXII) и соединения (XVIII) позволяет утверждать, что соединение (XXII) является индивидуальным *Z*-изомером с псевдоаксиальным положением заместителей в шестичленном гетероцикле.

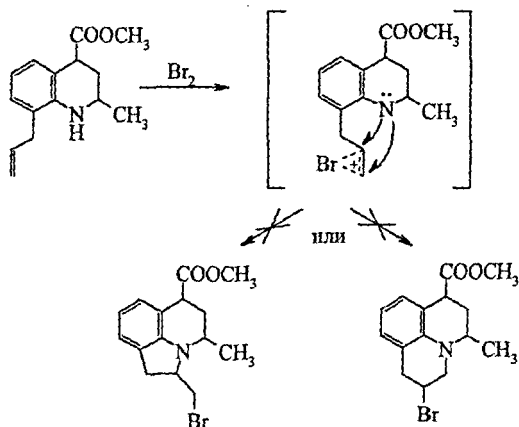
Кроме синтеза описанных выше трициклических систем была поставлена задача получения соединений, содержащих индолный фрагмент. На первом этапе была проведена перегруппировка Кляйзена метиловых эфиров *N*-аллил-2-метил-6-*R*-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот (XIV, XV).



Данную реакцию нам удалось провести только в присутствии катализатора – эфирата трехфтористого бора в среде *o*-ксилола при 130 °С в течении 30 мин.

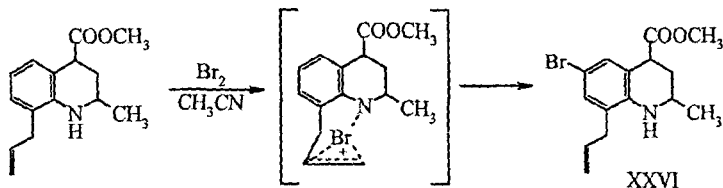
На втором этапе проведена попытка бромциклизации метилового эфира 8-аллил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-карбоновой кислоты (XXIV).

При бромировании *o*-аллиланилинов образуются тетрагидрохиолиновые и индолиновые структуры. В случае метилового эфира 8-аллил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-карбоновой кислоты также очевидным направлением протекания реакции представляется электрофильное присоединение брома к кратной связи аллильного фрагмента с последующей стабилизацией бромониевого иона за счет участия неподеленной пары электронов атома азота с образованием трициклических продуктов, содержащих пирролидиновый или пиперидиновый фрагменты. Однако вместо ожидаемой соответствующей трициклической системы получен только 6-бромзамещенный продукт (XXVI).



Для однозначного определения структуры полученного соединения был проведен РСА, по данным которого в результате реакции соединения (XXIV) с

бромом в среде ацетонитрила при комнатной температуре образуется метиловый эфир *Z*-8-аллил-6-бром-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-карбоновой кислоты (XXVI).



Неожиданное направление бромирования можно объяснить образованием стабильного «мостикового» бромониевого иона, который далее выступает в качестве бромирующего агента при электрофильном замещении.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения (XXVI) показало, что вещество является индивидуальным *Z*-изомером. Конформационные различия насыщенного гетероциклического фрагмента молекулы приводят к возникновению в кристалле второй, кристаллографически независимой молекулы.

Анализ геометрии молекул показывает, что межатомные расстояния и валентные углы в обеих молекулах (XXVI) одинаковы (в пределах стандартных отклонений). Следует также отметить, что плоскости ненасыщенных шестичленных циклов молекул *a* и *b* практически параллельны - двугранный угол составляет $0.73(15)^\circ$, а расстояние между ними равно $3.781(5)\text{Å}$, что может свидетельствовать о существовании $\pi\cdots\pi$ взаимодействия между этими парами молекул.

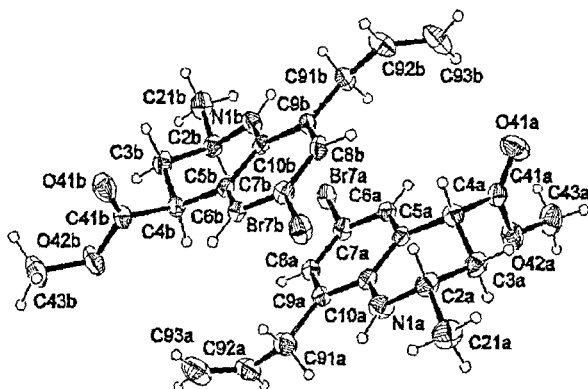


Рис. 3. Общий вид молекулы: соединения (XXVI)

Пиперидиновое кольцо в молекуле (XXVI) находится в конформации полукресла, если расположить молекулу относительно плоскости ароматического

кольца, то углы отклонения в пиперидиновом кольце от этой плоскости составят 15° и 32° (рис. 4).

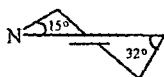


Рис. 4. Конформация пиперидинового кольца в структуре (XXVI).

Если построить проекции Ньюмена соединения (XXVI) относительно связей C^2-C^3 и C^3-C^4 согласно значениям диэдральных углов видно, что хотя и существуют отклонения углов от 60° , в пиперидиновом цикле тетрагидрохинолиновой структуры реализуется конформация, максимально приближенная к заторможенной.

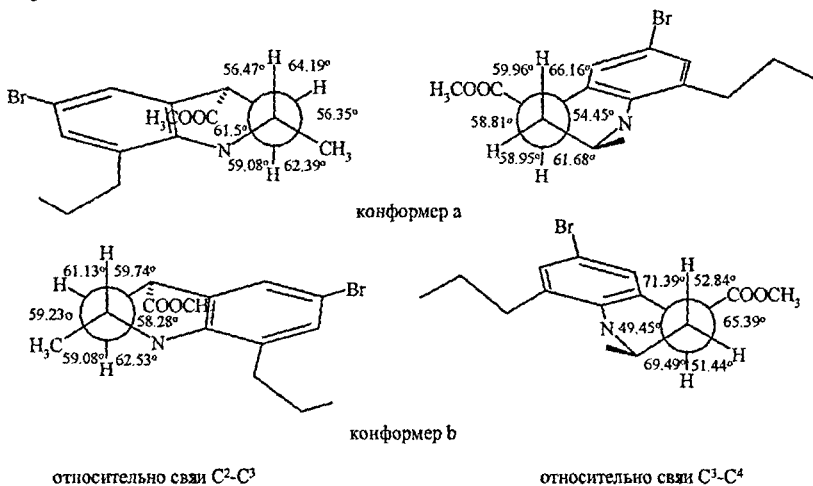
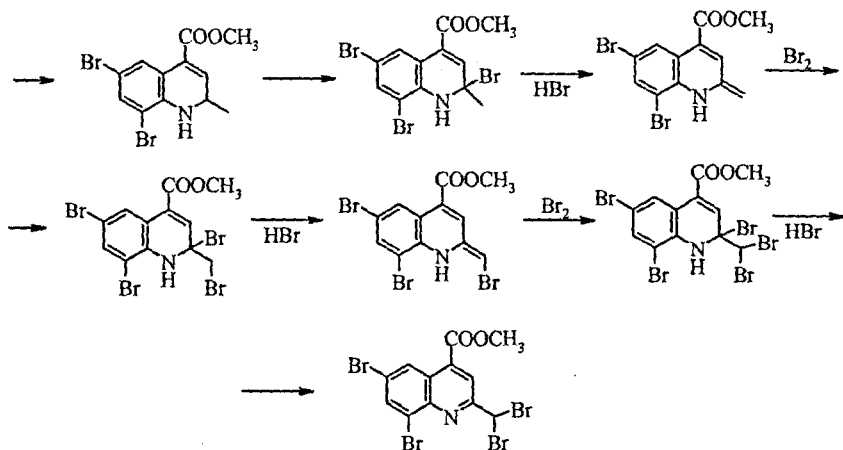


Рис. 5. Проекция Ньюмена соединения (XXVI)

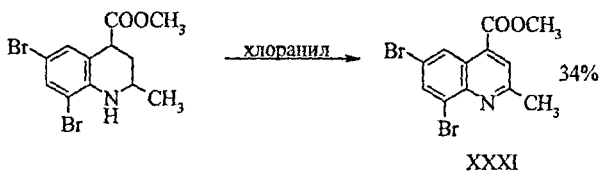
Тот факт, что диэдральные углы практически не искажены, позволяет использовать КССВ для определения положения заместителей в пиперидиновом кольце соединения (XXVI). Согласно данным спектра ЯМР 1H заместители при C^2 и C^4 в соединении (XXVI) находятся в *цис*-ориентации. Наличие больших величин вицинальных КССВ между протонами $H^{3a} - H^{2a}$ (11.8 Гц) и $H^{3a} - H^{4a}$ (11.8 Гц) указывает на псевдоэкваториальное положение как заместителей при C^4 и C^2 .

5. Реакции тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот по ароматическому кольцу

Реакции замещения по бензольному фрагменту тетрагидрохинолиновой структуры с последующим окислением замещенных тетрагидрохинолинов до хинолиновой структуры открывают путь к таким полизамещенным хинолинам, которые практически невозможно получить другими методами.



Окисление соединения (XXVII) проводили действием *n*-хлоранила в среде *o*-ксилола. Необходимо отметить, что процесс протекает медленно, получить конечный продукт удалось только после кипячения реакционной массы в течение 30 часов.

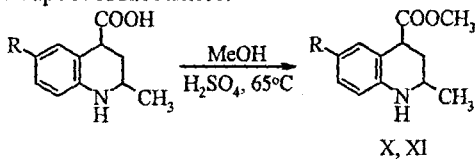


Таким образом, показанная возможность окисления тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот дает дополнительный метод получения труднодоступных, содержащих различные заместители хинолиновых структур.

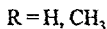
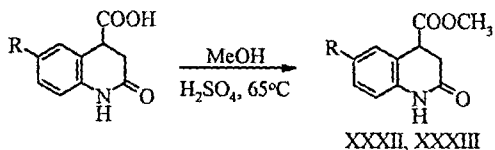
6. Синтез функциональных производных замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот

Наличие различных функциональных групп в боковых фрагментах тетрагидрохинолинов дает широкие возможности для получения больших групп неизвестных ранее соединений, представляющих интерес для исследования самых разных видов биологической активности, как фармакологической, так и химиотерапевтической.

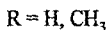
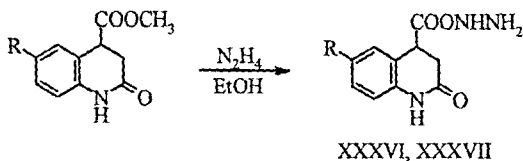
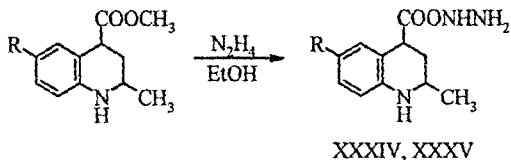
В результате реакции этерификации мы получили метиловые эфиры тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот.



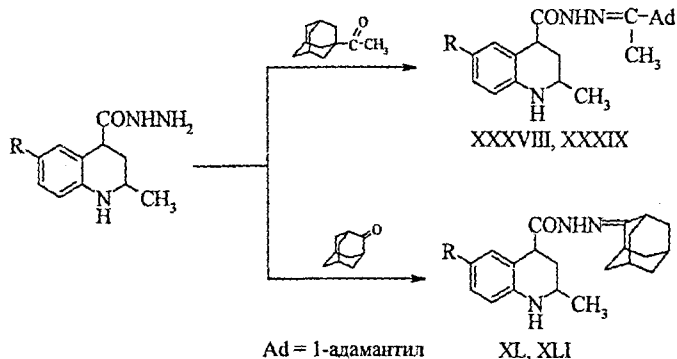
X, XI

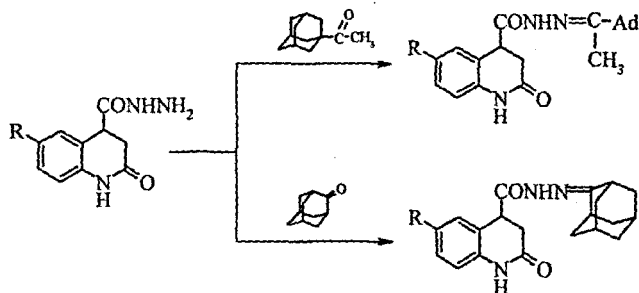


Эфиры тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот легко вступают во взаимодействие с гидразин гидратом с образованием гидразидов (XXXIV-XXXVII).

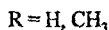
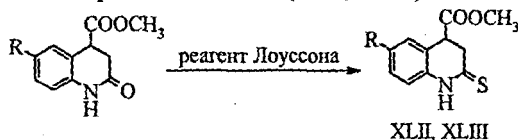


Для расширения арсенала веществ с потенциальной биологической активностью нами была проведена конденсация полученных гидразидов с метил-(1-адамантил)-кетонem или адамантаном. Реакция протекает в среде изопропилового спирта в присутствии уксусной кислоты с высокими выходами (80-90%).





В результате взаимодействия соответствующих метиловых эфиров 6-R-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот (XXXII, XXXIII) с реагентом Лоуссона получены метиловые эфиры 6-R-2-тио-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот (XLII, XLIII).



7. Биологическая активность синтезированных соединений

С целью изучения противовирусных свойств ряда синтезированных нами соединений проводились испытания *in vitro* их фармакологического действия в отношении вируса оспавакцины, штамм ЛИВП и гриппа А (H7N1) – птичий грипп.

Испытания на активность в отношении вируса оспавакцины проводились в ГНЦ ВБ “Вектор” Роспотребнадзора (г. Кольцово, Новосибирская обл.).

Испытания на активность в отношении вируса гриппа А/FPV/Rostock (H7N1) проводились в Государственном учреждении “Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии” (г. Минск).

Изучение биологической активности полученных замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот и их производных показало, что Z-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-карбоновая кислота обладает выраженной активностью в отношении вируса гриппа птиц А (H7N1).

Метил 4-метил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-6-карбоксилат обладает умеренной активностью в отношении вируса оспавакцины в сочетании с низкой токсичностью. Метил 4,8-диметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-6-карбоксилат и метиловый эфир 8-бром-2-(дибромметил)-6-метилхиолин-4-карбоновой кислоты также обладают умеренной активностью в отношении вируса оспавакцины.

ВЫВОДЫ

1. Изучено восстановление замещенных хиолин-4-карбоновых кислот сплавом Ренея, определены границы применимости метода. Установлено, что в

результате образуются индивидуальные *цис*-изомеры с псевдодиекваториальной ориентацией заместителей.

2. На основе тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот синтезированы производные трициклических систем 1,2,5,6-тетрагидро-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолина и 2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолина Z-конфигурации. Установлены особенности геометрического строения этих структур.

3. Обнаружено неожиданное направление бромирования метилового эфира 8-аллил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты в ароматическое кольцо. Доказано, что пиперидиновое кольцо продукта бромирования находится в конформации полукресла, значения диэдральных углов позволяют использовать величины КССВ для определения ориентации заместителей в тетрагидрохинолинах.

4. Показано, что бромирование метиловых эфиров 2-метил-6-R-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с последующим окислением является удобным синтетическим подходом для получения полизамещенных хинолинов, при повышении температуры бромирование сопровождается образованием производных 2-дибромметилхинолиновой структуры.

5. Изучение биологической активности синтезированных соединений выявило соединения, обладающие умеренной активностью в отношении вируса осповакцины и средней в отношении вируса гриппа А (H7N1).

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Ю.А. Журавлева, А.В. Зимичев, М.Н. Земцова, Ю.Н. Климошкин. Синтез Z-2-метил-6-R-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот. // Журнал органической химии. - 2008. - Т. 44. - С. 781 - 782.

2. Ю.А. Журавлева, А.В. Зимичев, М.Н. Земцова, Ю.Н. Климошкин. Синтез замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот. // Журнал органической химии. - 2009. - Т. - 45. - С. 622 - 625.

3. Y.A. Zhuravleva, A.V. Zimichev, M.N. Zemtsova, V.B. Rybakov, Y.N. Klimochkin. Methyl 4-methyl-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-6-carboxylate. // Acta Cryst. - 2009. - E65. - P 2059.

4. А.В. Зимичев, Ю.А. Журавлева, М.Н. Земцова, А.С. Глазкова, Ю.Н. Климошкин. Синтез 2-замещенных 1,2,3,4-тетрагидро-4-хинолинкарбоновых кислот. // Материалы XIX Межд. научно-технической конф. "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии". Тезисы доклада. Уфа. - 2006. - С. 42.

5. Ю.А. Журавлева, Е.А. Шалбаева, О.С. Шушакова. Синтез и восстановление замещенных 2-гидрокси-4-хинолинкарбоновых кислот. // Материалы XVII Российской молодежной научной конф. "Проблемы теоретической и экспериментальной химии". Тезисы доклада. Екатеринбург. - 2007. - С. 274.

6. Ю.А. Журавлева, А.С. Глазкова, А.В. Зимичев, М.Н. Земцова, Ю.Н. Климошкин. Синтез 2-моно- и 2,6-дизамещенных 1,2,3,4-тетрагидро-4-хинолинкарбоновых кислот и их производных. // Материалы Всероссийской

научной конф. "Современные проблемы органической химии". Тезисы доклада. Новосибирск. - 2007. - С. 205.

7. Ю.А. Журавлева, А.В. Зимичев, М.Н. Земцова, Ю.Н. Климошкин. Синтез 1,2,3,4-тетрагидро-4-хинолинкарбоновых кислот с потенциальной биологической активностью. // Материалы XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Тезисы доклада. Москва. - 2007. - С. 221.

8. А.В. Павельева, Ю.А. Журавлева, М.Н. Земцова. Синтез адамантилсодержащих производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолинкарбоновых кислот. // Материалы XVIII Российской молодежной научной конф. "Проблемы теоретической и экспериментальной химии". Тезисы доклада. Екатеринбург. - 2008. - С. 309.

9. Ю.А. Журавлева, В.А. Шадрикова, М.Н. Земцова, А.В. Зимичев, Ю.Н. Климошкин. Восстановление некоторых хинолинкарбоновых кислот, содержащих алициклический фрагмент. // Материалы XI Международной научно-технической конф. "Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений". Тезисы доклада. Волгоград. - 2008. - С. 144.

10. Ю.А. Журавлева, М.Н. Земцова, Ю.Н. Климошкин. Бромирование метил 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоксилатов. // Материалы Всероссийской конф. по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского. Тезисы доклада. Москва. - 2009. - С. 182.

11. Ю.А. Журавлева, А.В. Зимичев, М.Н. Земцова, Ю.Н. Климошкин. Синтез трициклических систем на основе 1,2,3,4-тетрагидро-4-хинолинкарбоновых кислот. // Материалы Международной конф. по химии "Основные тенденции развития химии в начале XXI века". Тезисы доклада. Санкт-Петербург. - 2009. - С. 359.

Отпечатано с разрешения диссертационного Совета Д 212.217.05
ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет»

Протокол № 5 от 25 мая 2010 г.

Заказ №543 Объем п.л. Тираж 108 экз.

Формат 60x84/16. Отпечатано на ризографе.

ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет»

Отдел типографии и оперативной полиграфии
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244