

Синтез новых гибридных молекул на основе 4-арил-7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов

© Грибанова^{1*} Яна Александровна, Потапов^{1*} Андрей Юрьевич,
Шихалиев^{1*} Хидмет Сафарович, Никитенко Денис Валерьевич²

¹ Кафедра органической химии. Химический факультет. Воронежский государственный университет. Университетская пл., д.1. г. Воронеж, 394018. Россия.

Тел.: +7 (904) 212-45-36. E-mail: sahayanka@gmail.com

² Институт физико-органической химии и углехимии. ул. Р. Люксембург, д.70. г. Донецк, 283048. Россия. E-mail nykytenko.dv@gmail.com

*Ведущий направление; *Поддерживающий переписку

Ключевые слова: О-ацилирование, О-алкилирование, 7-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, ингибиторы факторов свертывания крови Ха и XIa.

Аннотация

В данной работе представлен синтез новых гибридных молекул на основе N-ацил-4-арил-7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов, перспективных с точки зрения биологической активности. Ключевыми методами модификации исходных соединений послужили реакции О-алкилирования и О-ацилирования реакционноспособной гидроксильной группы в 7 положении хинолинового ядра.

О-Алкилирование субстратов проводили с использованием алкилгалогенидов, содержащих различные фармакофорные фрагменты (нитрильные, амидные группы, дополнительные хинолиновые циклы). Реакции проводили в среде ацетонитрила в присутствии поташа.

О-Ацилирование осуществляли хлорангидридами карбоновых кислот в сухом диоксане в присутствии триэтиламина. Структура всех новых соединений была подтверждена данными ЯМР ¹H спектропии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Для некоторых производных была изучена ингибирующая активность в отношении ключевых факторов свертывания крови Ха и XIa. Два из исследованных соединений проявили активность в отношении фактора Ха (47% и 68%), при этом незначительно влияя на фактор XIa (92% и 83%), что указывает на селективность их действия и перспективность дальнейшей оптимизации структуры полученных гибридных молекул.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Грибанова Я.А., Потапов А.Ю., Шихалиев Х.С., Никитенко Д.В. Синтез новых гибридных молекул на основе 4-арил-7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов. *Бутлеровские сообщения*. **2025**. Т.84. №10. С.44-51. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-10-3

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Грибанова Я.А., Потапов А.Ю., Шихалиев Х.С., Никитенко Д.В. Синтез новых гибридных молекул на основе 4-арил-7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов. *Бутлеровские сообщения А*. **2025**. Т.11. №4. Id.3. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-10-44/ROI-jbc-RA/25-11-4-3

The output for citing the English online version of the article:

Yana A. Gribanova, Andrey Yu. Potapov, Khidmet S. Shikhaliev, Denis V. Nikitenko. Synthesis of new hybrid molecules based on 4-aryl-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Butlerov Communications A*. **2025**. Vol.11. No.4. Id.3. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-10-44/ROI-jbc-A/25-11-4-3

Литература

- [1] A. Tahghighi, SM. Mohamadi-Zarch, H. Rahimi, M. Marashiyani, N. Maleki-Ravasan, A. Eslamifar. In silico and in vivo anti-malarial investigation on 1-(heteroaryl)-2-((5-nitroheteroaryl)methylene) hydrazine derivatives. *Malar J*. **2020**. Vol.19. No.231. DOI: 10.1186/s12936-020-03269-7.

- [2] P. Nasehi, N. Omidkhah, R. Ghodsi. A review of recent advances in quinoline/isoquinoline based hybrids as microtubule targeted cancer therapeutics: Synthesis, binding mode, QSAR and docking studies. *Journal of Molecular Structure*. **2024**. Vol.1295. Part 2. No.136720. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.136720.
- [3] A.M. Mohassab, H.A. Hassan, H.A. Abou-Zied, M. Fujita, M. Otsuka, H.A.M. Gomaa, B.G.M. Youssif, M. Abdel-Aziz. Design and synthesis of new quinoline-ester/-amide derivatives as potent antiproliferative agent targeting EGFR and BRAF^{V600E} kinases. *Journal of Molecular Structure*. **2024**. Vol.1297. Part 2. No.136953. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.136953.
- [4] K. Douadi, S. Chafaa, T. Douadi, M. Al-Noaimi, I. Kaabi. Azoimine quinoline derivatives: Synthesis, classical and electrochemical evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial activities and the DNA/BSA binding. *Journal of Molecular Structure*. **2020**. Vol.1217. No.128305. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.128305.
- [5] Y.F. Baba, Y. Sert, Y.K. Rodi, S. Hayani, J.T. Mague, D. Prim, J. Marrot, F.O. Chahdi, N.K. Sebbar, E.M. Essassi. Synthesis, crystal structure, spectroscopic characterization, Hirshfeld surface analysis, molecular docking studies and DFT calculations, and antioxidant activity of 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxylate derivatives. *Journal of Molecular Structure*. **2019**. Vol.1188. P.255-268. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.03.103.
- [6] Ş.D. Doğan, E. Özcan, Y. Çetinkaya, M.İ. Han, O. Şahin, S.S. Bogojevic, J. Nikodinovic-Runic, M.G. Gündüz. Linking quinoline ring to 5-nitrofur moiety via sulfonyl hydrazone bridge: Synthesis, structural characterization, DFT studies, and evaluation of antibacterial and antifungal activity. *Journal of Molecular Structure*. **2023**. Vol.1292. No.136155. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.136155.
- [7] K. Ramandeep, K. Kapil. Synthetic and medicinal perspective of quinolines as antiviral agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2021**. Vol.215. No.113220. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113220.
- [8] I. Ilin, E. Lipets, A. Sulimov, D. Kutov, Kh. Shikhaliev, A. Potapov, M. Krysin, F. Zubkov, L. Sapronova, F. Ataullakhanov, V. Sulimov. New factor Xa inhibitors based on 1,2,3,4-tetrahydroquinoline developed by molecular modeling. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. **2019**. Vol.89. P.215-224. DOI: 10.1016/j.jmgm.2019.03.017.
- [9] Потапов А.Ю., Папонов Б.В., Подоппелова Н.А., Пантелеев М.А., Потапов М.А., Леденева И.В., Столповская Н.В., Шихалиев Х.С. Синтез 2Н-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов, содержащих пиримидиноновый фрагмент и исследование их антикоагулянтной активности на примере ингибирования факторов свертываемости крови Ха и Xia. *Химия гетероциклических соединений*. **2021**. Т.57. №5. С.574-580. [A.Yu. Potapov, B.V. Paponov, N.A. Podoplelova, M.A. Panteleev, M.A. Potapov, I.V. Ledeneva, N.V. Stolpovskaya, Kh.S. Shikhaliev. Synthesis of 2H-pyrano[3,2-*g*]quinolin-2-ones containing a pyrimidinone fragment and a study of their anticoagulant activity using the example of inhibition of blood coagulation factors Xa and Xia. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2021**. Vol.57. No.5. P.574-580. (Russian)]
- [10] Потапов А.Ю., Папонов Б.В., Подоппелова Н.А., Пантелеев М.А. Синтез и исследование новых ингибиторов факторов свертывания крови Ха и Xia ряда 2Н-пиранохинолин-2-онов. *Изв. Акад. Наук. Сер. Хим.* **2021**. №3. С.492-497. [A.Yu. Potapov, B.V. Paponov, N.A. Podoplelova, M.A. Panteleev. Synthesis and study of new inhibitors of blood coagulation factors Xa and Xia of the 2H-pyranoquinolin-2-one series. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed*. **2021**. No.3. P.492-497. (Russian)]
- [11] A. Tashchilova, N. Podoplelova, A. Sulimov, D. Kutov. New blood coagulation factor xiaa inhibitors: molecular modeling, synthesis, and experimental confirmation. *Molecules*. **2022**. Vol.27. P.1234-1251. DOI: 10.3390/molecules27041234.
- [12] I.I. Stoikov, I.S. Antipin, V.A. Burilov, A.R. Kurbangalieva, N.V. Rostovskii, A.S. Pankova, I.A. Balova, Yu.O. Remizov, L.M. Pevzner, M.L. Petrov, A.V. Vasilyev, A.D. Averin, I.P. Beletskaya, V.G. Nenajdenko, E.K. Beloglazkina, S.P. Gromov, S.S. Karlov, T.V. Magdesieva, A.A. Prishchenko, S.V. Popkov, A.O. Terent'ev, G.V. Tsaplin, T.P. Kustova, L.B. Kochetova, N.A. Magdalinova, E.A. Krasnokutskaya, A.V. Nyuchev, Yu.L. Kuznetsova, A.Yu. Fedorov, A.Yu. Egorova, V.S. Grinev, V.V. Sorokin, K.L. Ovchinnikov, E.R. Kofanov, A.V. Kolobov, V.L. Rusinov, G.V. Zyryanov, E.V. Nosov, V.A. Bakulev, N.P. Belskaya, T.V. Berezkina, D.L. Obydenov, V.Ya. Sosnovskikh, S.G. Bakhtin, O.V. Baranova, V.S. Doroshkevich, G.Z. Raskildina, R.M. Sultanova, S.S. Zlotskii, V.D. Dyachenko, I.V. Dyachenko, A.S. Fisyuk, V.V. Konshin, V.V. Dotsenko, E.A. Ivleva, A.N. Reznikov, Yu.N. Klimochkin, D.A. Aksenov, N.A. Aksenov, A.V. Aksenov, V.V. Burmistrov, G.M. Butov, I.A. Novakov, Kh.S. Shikhaliev, N.V. Stolpovskaya, S.M. Medvedeva, N.V. Kandalintseva, O.I. Prosenko, E.B. Menshchikova, A.A. Golovanov, S.Yu. Khashirova. Organic Chemistry in Russian Universities. Achievements of Recent Years. *Russian Journal of Organic Chemistry*. **2024**. Vol.60. No.8. P.1316-1584. DOI: 10.31857/S0514749224020058.
- [13] Грибанова Я.А., Потапов А.Ю., Карелина К.О., Сливкин А.И., Шихалиев Х.С., Селеменев В.Ф., Рудаков О.Б. Синтез новых гибридных молекул на основе производных 7-гидрокси-2,2,4-

- Полная исследовательская публикация** Грибанова Я.А., Потапов А.Ю., Шихалиев Х.С., Никитенко Д.В. триметилгидрохинолинов. *Известия Саратовского университета. Сер. Химия. Биология. Экология*. **2025**. Т.25. №1. С.14-22. [Ya.A. Gribanova, A.Yu. Potapov, K.O. Karelina, A.I. Slivkin, Kh.S. Shikhaliev, V.F. Selemenev, O.B. Rudakov. Synthesis of new hybrid molecules based on 7-hydroxy-2,2,4-trimethylhydroquinoline derivatives. *News of Saratov University. Series Chemistry. Biology. Ecology*. **2025**. Vol.25. No.1. P.14-22. DOI: 10.18500/1816-9775-2025-25-1-14-22 (Russian)]
- [14] Медведева С.М., Шихалиев Х.С. Гибридные молекулы на основе 6-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолинов. *Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация*. **2015**. №2. С.29-34. [S.M. Medvedeva, H.S. Shikhaliev. Hybrid molecules based on 6-hydroxy-2,2,4-trimethylhydroquinolines. *VSU Bulletin. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. **2015**. No.2. P.29-34. (Russian)]
- [15] Yana A. Gribanova, Andrey Yu. Potapov, Khidmet S. Shikhaliev, Denis V. Nikitenko. Synthesis of new hybrid molecules based on 4-aryl-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Butlerov Communications A*. **2025**. Vol.11. No.4. Id.3. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-10-44/ROI-jbc-A/25-11-4-3
- [16] Грибанова Я.А., Потапов А.Ю., Шихалиев Х.С., Никитенко Д.В. Синтез новых гибридных молекул на основе 4-арил-7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов. *Бутлеровские сообщения А*. **2025**. Т.11. №4. Id.3. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-10-44/ROI-jbc-RA/25-11-4-3

The English version of the article have been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications A
Advances in Organic Chemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI: jbc-A/25-11-4-3

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-10-44/ROI-jbc-A/25-11-4-3

Synthesis of new hybrid molecules based on 4-aryl-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines

Yana A. Gribanova,^{1*†} Andrey Yu. Potapov,^{1*} Khidmet S. Shikhaliev,^{1*} Denis V. Nikitenko²

¹ Voronezh State University. Faculty of Chemistry. Department of Organic Chemistry. Universitetskaya Sq., 1. Voronezh, 394018. Russia. Phone: +7 904 212 4536. E-mail: sahyanka@gmail.com

² Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry. R. Luxemburg St., 70. Donetsk, 283048. Russia. E-mail: nykytenko.dv@gmail.com

*Supervising author; †Corresponding author

Keywords: *O*-acylation, *O*-alkylation, 7-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, inhibitors of blood coagulation factors Xa and XIa.

Abstract

This paper presents the synthesis of new hybrid molecules based on *N*-acyl-4-aryl-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolines, which are promising in terms of their biological activity. The key methods for modifying the starting compounds were *O*-alkylation and *O*-acylation reactions of the reactive hydroxyl group at position 7 of the quinoline ring.

O-Alkylation of the substrates was carried out using alkyl halides containing various pharmacophore fragments (nitrile, amide groups, and additional quinoline rings). The reactions were carried out in acetonitrile in the presence of potassium carbonate.

O-Acylation was carried out with carboxylic acid chlorides in dry dioxane in the presence of triethylamine. The structure of all new compounds was confirmed by ¹H NMR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry.

The inhibitory activity of some derivatives against key blood coagulation factors Xa and XIa was studied. Two of the studied compounds demonstrated activity against factor Xa (47% and 68%), while having little effect on factor XIa (92% and 83%), indicating the selectivity of their action and the potential for further optimization of the structure of the resulting hybrid molecules.