

Получение новых гибридных 2,2,4-триметилгидрохинолинов с фрагментом мелатонина или его аналогов

© Медведева*⁺ Светлана Михайловна, Мовчан Алексей Владимирович,
Шихалиев Хидмет Сафарович

Кафедра органической химии. Химический факультет. Воронежский государственный университет.

Университетская пл., 1. г. Воронеж, 394018. Россия

Тел.: +7 (473) 220-84-33. E-mail: SMMedvedeva@rambler.ru

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: 2,2,4-триметилгидрохинолин, 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолин-1,3-дион, *N*-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-8-карбоксамид, *N*-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-карбоксамид, гибридные соединения, мелатонин, триптамин.

Аннотация

Мелатонин (*N*-ацетил-5-метокситриптамин) представляет собой исключительно перспективный структурный блок, на основе которого были разработаны гибридные молекулы позволяющие комбинировать его уникальные свойства (антиоксидантные, нейропротективные) с активностью других фармакофорных фрагментов. В то же время структуры, в которых фрагмент частично гидрированного в гетероциклическом цикле 2,2,4-замещенного хинолина функционально замещен или линейно связан с другим гетероциклом, являются биологически активными веществами и изучаются в качестве потенциальных лекарственных препаратов. В связи с этим комбинирование в гибридной молекуле фрагментов мелатонина и гидрохинолина актуально и практически значимо, так как эти компоненты могут дополнять или усиливать биологическое действие друг друга. Целью данной работы является разработка оптимального подхода к синтезу гибридов 2,2,4-триметилдигидрохинолина с фрагментом мелатонина и его аналогов.

Учитывая ключевую роль в биосинтезе мелатонина которую играет 5-метокситриптамин, он был выбран в качестве источника фрагмента мелатонина для его молекулярной гибридизации с гидрохинолиновым циклом. В качестве субстрата использовались 9-*R*¹-5,5,7-триметил-1*H*,5*H*-[1,3]оксазино[5,4,3-*ij*]хинолин-1,3-дионы и 5,5,7-триметил-6,7-дигидро-1*H*,5*H*-[1,3]оксазино[5,4,3-*ij*]хинолин-1,3-дион. Взаимодействие этих соединений с 5-метокситриптамиином проводилось в различных условиях – при перемешивании при комнатной температуре в воде, ТГФ, при кипячении в этаноле или ТГФ. При перемешивании при комнатной температуре в воде или при кипячении в этаноле амидирование протекает не селективно, сопровождается гидролизом или образованием эфира, соответственно. Наиболее оптимальным для селективного протекания реакции является кипячение эквимольных количеств реагентов в ТГФ в течение 1.5-2 часов. В подобное взаимодействие были вовлечены незамещенный и 5-*Cl*-триптамины. В результате были получены неизвестные ранее гибридные *N*-[2-(5-*R*²-1*H*-индол-3-ил)этил]-6-*R*¹-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-карбоксамиды и *N*-[2-(5-*R*²-1*H*-индол-3-ил)этил]-6-*R*¹-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-8-карбоксамиды с высокими выходами 75-88%. Наличие и характер заместителей в исходных 1,3-оксазино[5,4,3-*ij*]хинолин-1,3-дионах и триптаминах не оказывают существенного влияния на время протекания реакции и выход продуктов. Полученные соединения охарактеризованы данными ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и ВЭЖХ-МС.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Медведева С.М., Мовчан А.В., Шихалиев Х.С. Получение новых гибридных 2,2,4-триметилгидрохинолинов с фрагментом мелатонина или его аналогов. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.87. №8. С.10-17.

DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-8-10

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Медведева С.М., Мовчан А.В., Шихалиев Х.С. Получение новых гибридных 2,2,4-триметилгидрохинолинов с фрагментом мелатонина или его аналогов. *Бутлеровские сообщения А*. 2026. Т.14. №3. Id.9.

DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-8-10/ROI-jbc-A/26-14-3-9 (Russian)

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

Svetlana M. Medvedeva, Alexey V. Movchan, Khidmet S. Shikhaliev. Synthesis of new hybrid 2,2,4-trimethylhydroquinolines containing a melatonin fragment or its analogues. *Butlerov Communications A*. **2026**. Vol.14. No.3. Id.9. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-8-10/ROI-jbc-A/26-14-3-9

Литература

- [1] Y. Bansal, O. Silakari. Multifunctional compounds: smart molecules for multifactorial diseases. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**. Vol.76. P.31-42. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.01.060
- [2] J.L. Medina-Franco, M.A. Giulianotti, G.S. Welmaker, R.A. Houghten. Shifting from the single to the multitarget paradigm in drug discovery. *Drug Discov. Today*. **2013**. Vol.18. No.9-10. P.495-501. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.01.008
- [3] Шилова А.В., Ананьева Н.И., Сафонова Н.Ю., Лукина Л.В. Мелатонин в регуляции жизнедеятельности человека и его роль в развитии патологии. *Обозр. психиатр. мед. психол. им. В.М. Бехтерева*. **2023**. Т.57. №2. С.20-29. DOI: 10.31363/2313-7053-2023-612 [A.V. Shilova, N.I. Ananyeva, N.Yu. Safonova, L.V. Lukina. Melatonin in the regulation of human life and its role in development pathology. *Bekhterev Rev. Psychiatry Med. Psychol.* **2023**. Vol.57. No.2. P.20-29. DOI: 10.31363/2313-7053-2023-612. (Russian)]
- [4] M. Wilhelmsen, I. Amirian, R.J. Reiter, J. Rosenberg, I. Gögenur. Analgesic effects of melatonin: review of current evidence from experimental and clinical studies. *J. Pineal Res.* **2011**. Vol.51. No.3. P.270-277. DOI: 10.1111/j.1600-079x.2011.00895.x
- [5] R. Zhang, X. Wang, L. Ni, X. Di, B. Ma, S. Niu, C. Liu, R.J. Reiter. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* **2020**. Vol.250. P.117583. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117583
- [6] R.J. Reiter, P. Abreu-Gonzalez, P.E. Marik, A. Dominguez-Rodriguez. Therapeutic algorithm for use of melatonin in patients with COVID-19. *Front. Med.* **2020**. Vol.15. No.7. P.226. DOI: 10.3389/fmed.2020.00226
- [7] C. Spuch, D. Antequera, M.I. Fernandez-Bachiller, M.I. Rodríguez-Franco, E. Carro. A new tacrine-melatonin hybrid reduces amyloid burden and behavioral deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurotox Res.* **2010**. Vol.17. P.421-431. DOI: 10.1007/s12640-009-9121-2
- [8] M.I. Rodríguez-Franco, M.I. Fernández-Bachiller, C. Pérez, B. Hernández-Ledesma, B. Bartolomé. Novel tacrine-melatonin hybrids as dual-acting drugs for Alzheimer disease, with improved acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant properties. *J. Med. Chem.* **2006**. Vol.49. No.2. P.459-462. DOI: 10.1021/jm050776s
- [9] G. Gerenu, K. Liu, J.E. Chojnacki, J.M. Saathoff, P. Martínez-Martín, G. Perry, X. Zhu, H.-g. Lee, S. Zhang. Curcumin/melatonin hybrid 5-(4-hydroxy-phenyl)-3-oxo-pentanoic acid [2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide ameliorates AD-like pathology in the APP/PS1 mouse model. *ACS Chem. Neurosci.* **2015**. Vol.6. No.8. P.1393-1399. DOI: 10.1021/acschemneuro.5b00082
- [10] Ch.W. Brown, S. Liu, J. Klucik, K.D. Berlin, P.J. Brennan, D. Kaur, D.M. Benbrook. Novel heteroarotinoids as potential antagonists of Mycobacterium bovis BCG. *J. Med. Chem.* **2004**. Vol.47. No.4. P.1008-1017. DOI: 10.1021/jm0303453
- [11] J. Fotie, M. Kaiser, D.A. Delfin, J. Manley, C.S. Reid, J.-M. Paris, T. Wenzler, L. Maes, K.V. Mahasenan, Ch. Li, K.A. Werbovetz. Antitrypanosomal activity of 1,2-dihydroquinolin-6-ols and their ester derivatives. *J. Med. Chem.* **2010**. Vol.53. No.3. P.966-982. DOI: 10.1021/jm900723w
- [12] N.C. van Straten, T.H.J. van Berkel, D.R. Demont, W.-J.F. Karstens, R. Merckx, J. Oosterom, J. Schulz, R.G. van Someren, C.M. Timmers, P.M. van Zandvoort. Identification of substituted 6-amino-4-phenyltetrahydroquinoline derivatives: potent antagonists for the follicle-stimulating hormone receptor. *J. Med. Chem.* **2005**. Vol.48. No.6. P.1697-1700. DOI: 10.1021/jm049676l
- [13] E.D. Kryl'skii, E.E. Chupandina, T.N. Popova, Kh.S. Shikhaliev, S.M. Medvedeva, A.N. Verevkin, S.S. Popov, V.O. Mittova. 1-Benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline exerts a neuroprotective effect and normalises redox homeostasis in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion. *Metab. Brain Dis.* **2022**. Vol.37. No.4. P.1271-1282. DOI: 10.1007/s11011-022-00928-3
- [14] E.D. Kryl'skii, D.A. Sinitsyna, T.N. Popova, Kh.S. Shikhaliev, S.M. Medvedeva, L.V. Matasova, V.O. Mittova. The new antioxidant 1-benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline has a protective effect against carbon tetrachloride-induced hepatic injury in rats. *J. Biomed. Res.* **2022**. Vol.36. No.6. P.423-434. DOI: 10.7555/JBR.36.20220098
- [15] H. Takahashi, Y. Bekkali, A.J. Capolino, Th. Gilmore, S.E. Goldrick, R.M. Nelson, D. Terenzio, J. Wang, L. Zuvella-Jelaska, J. Proudfoot, G. Nabozny, D. Thomson. Discovery and SAR study of novel dihydroquinoline containing glucocorticoid receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**. Vol.16. No.6. P.1549-1552. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.12.043

- [16] K.S. Praveena, S. Durgadas, N. Suresh Babu, S. Akkenapally, C. Ganesh Kumar, G.S. Deora, N.Y. Murthy, K. Mukkanti, S. Pal. Synthesis of 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolinyll substituted 1,2,3-triazole derivatives: their evaluation as potential PDE 4B inhibitors possessing cytotoxic properties against cancer cells. *Bioorg Chem.* **2014**. Vol.53. No.8. P.14. DOI: 10.1016/j.bioorg.2013.12.002
- [17] X. Li, Y.R. Lee. Facile one-pot synthesis of quinazoline-2,4-dione derivatives and application to naturally occurring alkaloids from *Zanthoxylum arborescens*. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**. Vol.32. P.2121-2124. DOI: 10.5012/bkcs.2011.32.6.2121
- [18] A. Ramalingam, V.G. Moorthi, S. Murugesan, G.C. Senadi. Fenton-like catalysis: Fe(III)/H₂O₂-mediated oxidative scission of ascorbic acid to a sustainable one-carbon approach for aza-heterocycle synthesis. *Asian J. Org. Chem.* **2025**. Vol.14. No.10. P.e00042. DOI: 10.1002/ajoc.202500042
- [19] D. Dimitrova, I. Ivanov, S. Manolov, D. Bojilov. N-(2-((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)carbamoyl)phenyl)furan-2-carboxamide. *Molbank.* **2025**. Vol.2025. No.3. Article M2025. DOI: 10.3390/M2025
- [20] Z. Gao, H. Guo, Y. Guo, X. Zhu. General and efficient synthesis of quinazolinones under CF₃COOH catalysis and solvent-free conditions. *Chem. Select.* **2021**. Vol.6. No.42. P.11599-11602. DOI: 10.1002/slct.202103377
- [21] Y. Li, T. Feng, P. Liu, C. Liu, X. Wang, D. Li, N. Li, M. Chen, Y. Xu, S. Si. Optimization of rutaecarpine as ABCA1 up-regulator for treating atherosclerosis. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**. Vol.5. No.8. P.884-888. DOI: 10.1021/ml500131a
- [22] S.M. Medvedeva, A.V. Movchan, O.E. Sidorenko, A.S. Shestakov, I.V. Ledenyova, I.V. Zavarzin, Kh.S. Shikhaliev. Synthesis of substituted 1,3-oxazino[5,4,3-ij]quinolin-1,3-diones by the oxidation of various pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-diones with m-chloroperbenzoic acid. *ARKIVOC.* **2022**. Vol.2022. P.215. DOI: 10.24820/ark.5550190.p011.662
- [23] Медведева С.М., Шихалиев Х.С. Эффективные пути синтеза пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диола и продуктов его окислительных трансформаций. *Бутлеровские сообщения.* **2015**. Т.42. №4. С.86-90. DOI: jbc-01/15-42-4-86 [S.M. Medvedeva, Kh.S. Shikhaliev. Effective ways the synthesis of pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1,2-dione and the products of its oxidative transformations. *Butlerov Communications.* **2015**. Vol.42. No.4. P.86-90. DOI: jbc-01/15-42-4-86. (Russian)]
- [24] S.M. Medvedeva, M.E. Plaksina, Kh.S. Shikhaliev. The synthesis of 6-R-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline- and 6-R-4-R'-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-8-carboxylic acids – the structural analogues of heliquinoline. *J. Org. Pharm. Chem.* **2015**. Vol.13. No.3(51). P.21-25. DOI: 10.24959/ophcj.15.847
- [25] Медведева С.М., Кошелева Е.А., Бердникова М.А., Шихалиев Х.С. Эффективный синтез замещённых 8-(пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1,2-дигидрохинолинов. *Хим. гетероцикл. соед.* **2018**. Т.54. №8. С.784-788. DOI: 10.1007/s10593-018-2351-6 [S.M. Medvedeva, E.A. Kosheleva, M.A. Berdnikova, Kh.S. Shikhaliev. Efficient synthesis of substituted 8-(pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-1,2-dihydroquinolines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* **2018**. Vol.54. No.8. P.784-788. DOI: 10.1007/s10593-018-2351-6. (Russian)]
- [26] Svetlana M. Medvedeva, Alexey V. Movchan, Khidmet S. Shikhaliev. Synthesis of new hybrid 2,2,4-trimethylhydroquinolines containing a melatonin fragment or its analogues. *Butlerov Communications A.* **2026**. Vol.14. No.3. Id.9. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-8-10/ROI-jbc-A/26-14-3-9
- [27] Медведева С.М., Мовчан А.В., Шихалиев Х.С. Получение новых гибридных 2,2,4-триметилгидрохинолинов с фрагментом мелатонина или его аналогов. *Бутлеровские сообщения А.* **2026**. Т.14. №3. Id.9. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-8-10/ROI-jbc-A/26-14-3-9 (Russian)

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

Butlerov Communications A
Advances in Organic Chemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI-jbc-A/26-14-3-9

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-8-10/ROI-jbc-A/26-14-3-9

Synthesis of new hybrid 2,2,4-trimethylhydroquinolines containing a melatonin fragment or its analogues

Svetlana M. Medvedeva,^{*,†} Alexey V. Movchan, Khidmet S. Shikhaliev

Department of Organic Chemistry. Chemical Department. Voronezh State University. University Ave., 1. Voronezh, 394018. Russia. Phone: +7 (473) 220-84-33. E-mail: SMMedvedeva@rambler.ru

*Supervising author; †Corresponding author

Keywords: 2,2,4-trimethylhydroquinoline, 1,3-oxazino[5,4,3-*ij*]quinoline-1,3-dione, *N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline-8-carboxamide, *N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-8-carboxamide, hybrid compounds, melatonin, tryptamine.

Abstract

Melatonin (*N*-acetyl-5-methoxytryptamine) is an exceptionally promising structural unit, on the basis of which hybrid molecules have been developed that allow combining its unique properties (antioxidant, neuroprotective) with the activity of other pharmacophore fragments. At the same time, structures in which the 2,2,4-substituted quinoline fragment, partially hydrogenated in the heterocyclic ring, is functionally substituted or linearly linked to another heterocycle are biologically active substances and are being studied as potential drugs. In this regard, the combination of melatonin and hydroquinoline fragments in a hybrid molecule is relevant and practically significant, since these components can complement or enhance each other's biological effects. The aim of this work is to develop an optimal approach to the synthesis of hybrids of 2,2,4-trimethyldihydroquinoline with a melatonin fragment and its analogues.

Given the key role of 5-methoxytryptamine in melatonin biosynthesis, it was chosen as a source of the melatonin fragment for its molecular hybridization with the hydroquinoline ring. 9-*R*¹-5,5,7-trimethyl-1*H*,5*H*-[1,3]oxazino[5,4,3-*ij*]quinoline-1,3-diones and 5,5,7-trimethyl-6,7-dihydro-1*H*,5*H*-[1,3]oxazino[5,4,3-*ij*]quinoline-1,3-dione were used as substrates. The interaction of these compounds with 5-methoxytryptamine was carried out under various conditions: stirring at room temperature in water, THF, and refluxing in ethanol or THF. When stirring at room temperature in water or refluxing in ethanol, amidation occurs non-selectively, accompanied by hydrolysis or ester formation, respectively. The most optimal method for selective reaction is refluxing equimolar amounts of reagents in THF for 1.5-2 hours. Unsubstituted and 5-Cl-tryptamines were involved in a similar interaction. As a result, previously unknown hybrid *N*-[2-(5-*R*²-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-6-*R*¹-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-8-carboxamides and *N*-[2-(5-*R*²-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-6-*R*¹-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline-8-carboxamides were obtained in high yields of 75-88%. The presence and nature of substituents in the starting 1,3-oxazino[5,4,3-*ij*]quinoline-1,3-diones and tryptamines do not significantly affect the reaction time or product yield. The resulting compounds were characterized by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy and HPLC-MS.