

UOT 547.831.3

**ASİMMETRİK HANS REAKSİYASI ƏSASINDA OPTİKİ AKTİV  
HEKSAHİDROXİNOLİN TÖRƏMƏLƏRİNİN SİNTEZİ****E.Z.HÜSEYNOV, F.N.AXUNDOVA,  
M.M.QURBANOVA, A.M.MƏHƏRRƏMOV***Bakı Dövlət Universiteti  
mkurbanova72@mail.ru*

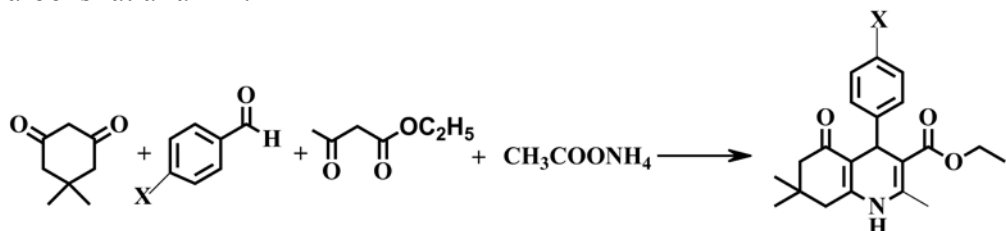
*Modifikasiya olunmuş Hans reaksiyası əsasında etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-feniləvəzli)-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilatlar sintez edilmişdir. Xiral üzvi katalizatorlar olan S-prolin və L-glutamin turşusu iştirakında sintez olunan optiki aktiv etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilatın (I) optiki çıxımı, mütləq konfiqurasiyası təyin edilmiş və quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuşdur.*

**Açar sözlər:** Asimmetrik Hans reaksiyası, optiki aktiv heksahidroksinolin, xiral üzvi katalizator.

Aldehid,  $\beta$ -diketoefirlər və ammoniumasetatın iştirakı ilə üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası əsasında piridinin törəmələrinin sintezi Hans reaksiyası adı ilə məlumdur [1]. Hans reaksiyası əsasında piridin, pirrol və tiazol törəmələrinin sintezi üzvi kimyada aktual məsələlərdən biridir. Bunun səbəbi sintez edilən birləşmələrin bioloji aktivliyə və yüksək farmokoloji xassələrə malik olmasıdır. Bu sinif birləşmələr diabet, bakteriya ələhinə, ürək damar sisteminin müxtəlif xəstəliklərinin müalicəsində və s. geniş tətbiq olunur [2,3].

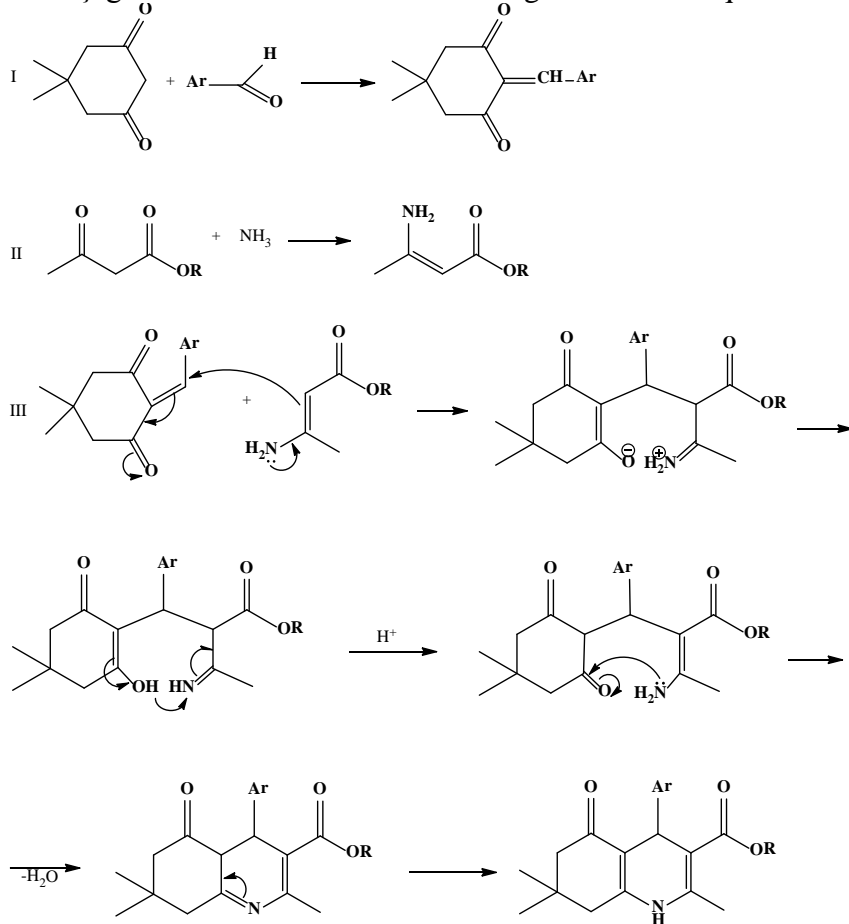
Uzun müddətdir ki, kimyaçılar tərəfindən bu reaksiyanın müxtəlif alternativ variantları işlənir. Belə ki, reaksiyalar etil spiriti, sirkə turşusu, su, ionmaye mühitində və müxtəlif katalizatorların iştirakı ilə aparılmışdır [2,3]. Eyni zamanda reaksiyanın komponentlərini məqsədəuyğun şəkildə dəyişməklə müxtəlif adda məhsullar sintez edilir. Son illər bu tip reaksiyaların mikrodalğalı sobada aparılmasına daha çox önəm verilir [4]. Çünki bu zaman reaksiyanın gedişinə daha az zaman sərf olunur, praktiki çıxım isə əksinə yüksək olur. Hans reaksiyasının modifikasiyalarından biri müxtəlif metilenaktiv birləşmələr əsasında aparılan dördkomponentli kondensləşmə reaksiyalarıdır ki, bu halda alınan heterotsikllər asimmetrik karbon atomuna malik olur. Lakin reaksiya məhsulu rasemat halında alınır.

Deyilənləri nəzərə alaraq bizim tərəfimizdən metilen aktiv komponent kimi dimedon və asetsirkə efiri götürülmüş, onların ammonium asetat və müxtəlif aldehidlərlə mikrodalğalı sobada dördkomponentli kondensləşmə reaksiyası tədqiq edilmişdir. Tədqiqatlar nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, birmərhələli dördkomponentli kondensləşmə reaksiyası nəticəsində etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-feniləvzli)-1,4,5,6,7,8-heksahidroksolin-3-karboksilatlar alınır:



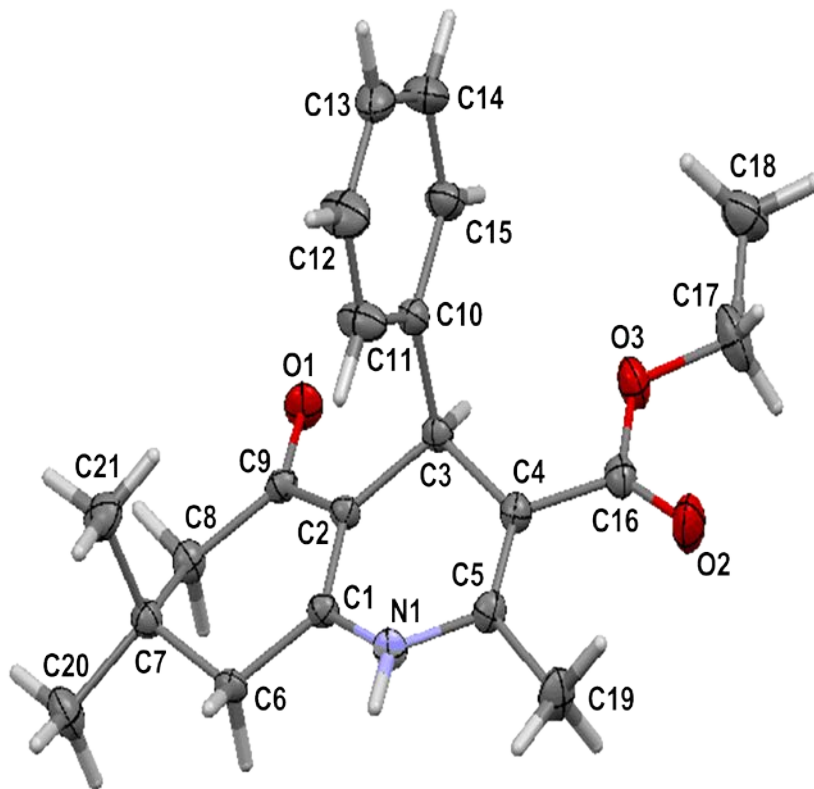
**X=H(I); CH<sub>3</sub>(II); Cl(III); Br(IV); NO<sub>2</sub>(V)**

Reaksiyanın gedişinə nəzərət nazik təbəqəli xromatoqrafiya metodu ilə aparılmışdır. Reaksiya mühitindən götürülən maddələrin <sup>1</sup>H NMR spektrləri reaksiyanın aşağıdakı mexanizmlə 3 mərhələdə getməsinə təsdiq edir.



Sintez olunan birləşmələrin (I-V) təmizlik dərəcəsi nazik təbəqəli xromatoqrafiya (NTX) metodu ilə (eluyent; heksan:izopropanol=1:2), quruluşları  $^1\text{H}$  NMR və  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopiyaya metodları ilə təyin edilmişdir. Etil-2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8- heksahidroksinolin-3-karboksilatın (I) quruluşu rentgen quruluş analizi (RQA) metodu ilə təsdiq olunmuşdur [5].

RQA metodu ilə tədqiq olunan birləşmə ( $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ ,  $M_r=339,42$ )  $0,2*0,2*0,2\text{mm}$  ölçülü sarı rəngli kristaldır. Monokristallik quruluşun qəfəs vahidlərinin ölçüsü  $a=7,3523(4)\text{Å}$ ,  $b=9,6349(5)\text{Å}$ ,  $c=13,9495(7)\text{Å}$ ,  $\alpha=98,370(1)^\circ$ ,  $\beta=91,778(1)^\circ$ ,  $\gamma=106,291(1)^\circ$ ,  $V=935,70(8)\text{Å}^3$ ,  $z=2$ ,  $D_x=1,205\text{mq/sm}^3$ .  $\mu=0,08\text{m}^{-1}$  kimidir.

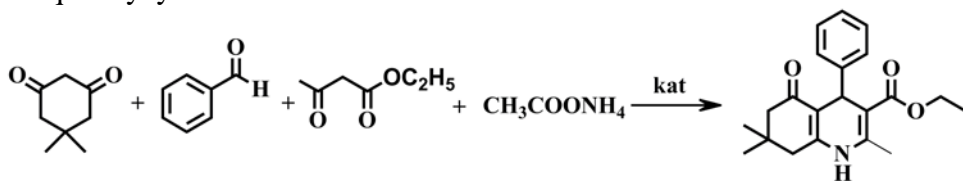


Şək. 1. Etil-2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8- heksahidroksinolin-3-karboksilatın (I) molekulyar quruluşu

Hans reaksiyası məhsullarının tibdə uğurla tətbiq olunmasını nəzərə alsaq, bu birləşmələrin optiki izomerlərinin sintezi daha önəmlidir. Məhz bu səbəbdən təqdim etdiyimiz işdə digər məqsədimiz asimmetrik Hans reaksiyası əsasında optiki aktiv hidrosixinolinlər sintez etmək olmuşdur.

Məlumdur ki, sintez olunan maddənin optiki aktiv olması üçün ya reagentlərdən biri optiki aktiv olmalı, ya da asimmetrik sintez optiki aktiv katalizatorların iştirakı ilə aparılmalıdır. Bizim tərəfimizdən ilk dəfə olaraq xiral üzvi katalizator kimi L-qlutamin turşusu və S- prolindən istifadə etməklə otaq

temperaturunda 27 saat ərzində optiki aktiv etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8- heksahidroksinolin-3-karboksilat sintez edilmiş və onun xüsusi dönmə bucağı AUTOPOL-III polyarometrində təyin olunmuşdur. Müəyyən edilmişdir ki, hər iki xiral üzvi katalizator iştirakında alınan enantiomer S(+) konfiqurasiyaya malikdir.



**kat = L-qlutamin turşusu; S-prolin**

Müəyyən edilmişdir ki, xiral üzvi katalizatorun təbiətindən asılı olaraq optiki çıxım müxtəlif olur. Belə ki, birmərhələli dördkomponentli kondensləşmə L-qlutamin turşusu iştirakında aparıldıqda sintez olunan S(+) enantiomerin optiki çıxımı 18.5% təşkil edir. S-prolin iştirakında isə S(+) enantiomer 19.2% çıxımla alınır.

### Təcrübi hissə

Sintez olunmuş birləşmələrin NMR spektrləri (DMSO- $d_6$ ) 25°C-də BRUKER-300 (MHs) spektrometrində çəkilməmişdir. Reaksiyanın gedişinə və alınan maddələrin təmizliyinə NTX metodu ilə (*Sorbfil*) nəzarət olunmuşdur. I birləşməsinin quruluşu «Bruker APEX II CCD» difraktometrində tədqiq olunmuşdur (T=100 K,  $\lambda$ MoK $_{\alpha}$ -şüalanma, qrafit monoxromator,  $\varphi$ -и  $\omega$ - skaner olunma,  $2\theta_{\max} = 56^\circ$ ).

### Heksahidroksinolin törəmələrinin (I-V) ümumi sintez üsulu

Mikrodalğalı sobaya 0,28 qr (0.2mmol) dimedon, 0,154q (0.2mmol) ammoniumasetat, (0.2mmol) aromatik aldehyd və 0,5 ml (0.2mmol) asetosirkə efirinin 5-10 ml etilenqlikolda məhlulu yerləşdirilir. Reagentlərin qarışığı 2 dəq. 100°C-də, 2 dəq. 150°C-də və 2 dəq. 200°C-də qızdırılır. Reaksiya qarışığı 6 dəq sonra distillə suyu ilə yuyulur, çökən kristallar süzülür və etil spirtində yenidən kristallaşdırılır.

**I. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilat** (Çıxım 81%) Element analizi: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (M=339.18); Hesablanan (%): C 74.30; H 7.37; N 4.12. Tapılan (%): C 74.46; H 7.44; N 4.19. Spektrləri: <sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -dimetilsulfoksid),  $\delta$  (ppm): 1.06 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12(3H, CH<sub>3</sub>), 2.75 (2H, CH<sub>2</sub>), 2.77 (2H, CH<sub>2</sub>), 2.89 (2H, CH<sub>2</sub>), 3.54 (2H, CH<sub>2</sub>), 3.98 (2H, CH<sub>2</sub>), 4.71 (1H, CH), 4.90 (1H, CH), 6.92–7.45 (5H, Ar–H), 8.34 (s, 1H, N–H). <sup>13</sup>C NMR( $d_6$ -dimetilsulfoksid),  $\delta$  (ppm): 13.6 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (2CH<sub>3</sub>), 30.7 (C), 37.6 (CH), 41.3 (CH), 50.2 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH<sub>2</sub>), 57.7 (CH<sub>2</sub>), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 116.6 (C=C), 120.5 (2Ar–H), 128.0 (2Ar–H), 133.6 (C–CH<sub>3</sub>), 142.4 (C–CH), 156.9 (C=C), 174.4 (C=O), 199.0 (C=O). T<sub>ər</sub>=204-205<sup>0</sup>C

**II. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-metilfenil)-1,4,5,6,7,8-heksahidroksinolin-3-karboksilat** (Çıxım 80%) Element analizi: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (M=353.22);

Hesablanan (%): C 74.76; H 7.70; N 3.96. Tapılan (%): C 74.93; H 7.52; N 3.78. Spektirləri:  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -dimetilsulfoksid),  $\delta$  (ppm): 1.08 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22(3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (3H, CH<sub>3</sub>), 2.78 (2H, CH<sub>2</sub>), 2.78 (2H, CH<sub>2</sub>), 2.85 (2H, CH<sub>2</sub>), 3.55 (2H, CH<sub>2</sub>), 4.03 (2H, CH<sub>2</sub>), 4.75 (1H, CH), 4.89 (1H, CH), 6.95–7.39 (m, 4H, Ar–H), 8.21 (s, 1H, N–H).  $^{13}\text{C}$  NMR( $d_6$  – dimetilsulfoksid),  $\delta$  (ppm): 13.2 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (2CH<sub>3</sub>), 30.2 (C), 37.1 (CH), 41.4 (CH), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 51.8 (CH<sub>2</sub>), 57.8 (CH<sub>2</sub>), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 116.7 ( $\underline{\text{C}}=\text{C}$ ), 120.2 (2Ar–H), 128.3 (2Ar–H), 133.3 ( $\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$ ), 142.5 ( $\underline{\text{C}}-\text{CH}$ ), 156.4 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}$ ), 174.1 (C=O), 198.9 (C=O). T<sub>ər</sub>=260-262<sup>0</sup>C

**III. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-xlorfenil)-1,4,5,6,7,8-heksahidroxi-nolin-3-karboksilat** (Çıxım 77%) Element analizi: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub> (M=373.14); Hesablanan (%): C 67.53; H 6.43; N 3.75 Tapılan (%): C 67.71; H 6.59; N 3.86. Spektirləri:  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -dimetilsulfoksid),  $\delta$  (ppm): 1.09 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18(3H, CH<sub>3</sub>), 2.82 (2H, CH<sub>2</sub>), 2.85 (2H, CH<sub>2</sub>), 2.93 (2H, CH<sub>2</sub>), 3.63 (2H, CH<sub>2</sub>), 4.12 (2H, CH<sub>2</sub>), 4.66 (1H, CH), 4.76 (1H, CH), 6.67–7.28 (m, 4H, Ar–H), 8.45 (s, 1H, N–H).  $^{13}\text{C}$  NMR( $d_6$  – dimetilsulfoksid),  $\delta$  (ppm): 13.7 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (2CH<sub>3</sub>), 30.3 (C), 37.5 (CH), 41.8 (CH), 50.5 (CH<sub>2</sub>), 52.1 (CH<sub>2</sub>), 57.2 (CH<sub>2</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>), 116.1 ( $\underline{\text{C}}=\text{C}$ ), 120.6 (2Ar–H), 128.7 (2Ar–H), 133.0 ( $\underline{\text{C}}-\text{Cl}$ ), 142.7 ( $\underline{\text{C}}-\text{CH}$ ), 156.2 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}$ ), 174.4 (C=O), 198.8 (C=O). T<sub>ər</sub>=244-245<sup>0</sup>C

**IV. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-bromfenil)-1,4,5,6,7,8-heksahidroxi-nolin-3-karboksilat** (Çıxım 85%) Element analizi: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub> (M=417.09); Hesablanan (%): C 60.41; H 5.75; N 3.35. Tapılan (%): C 60.56; H 5.84; N 3.47. Spektirləri:  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -dimetilsulfoksid),  $\delta$  (ppm): 0.99 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18(3H, CH<sub>3</sub>), 2.76 (2H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (2H, CH<sub>2</sub>), 2.97 (2H, CH<sub>2</sub>), 3.61 (2H, CH<sub>2</sub>), 4.10 (2H, CH<sub>2</sub>), 4.76 (1H, CH), 4.89 (1H, CH), 6.45–7.34 (m, 4H, Ar–H), 8.53 (s, 1H, N–H).  $^{13}\text{C}$  NMR( $d_6$  – dimetilsulfoksid),  $\delta$  (ppm): 13.2 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (2CH<sub>3</sub>), 31.4 (C), 38.1 (CH), 41.3 (CH), 51.5 (CH<sub>2</sub>), 53.0 (CH<sub>2</sub>), 56.2 (CH<sub>2</sub>), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 117.7 ( $\underline{\text{C}}=\text{C}$ ), 123.7 (2Ar–H), 130.3 (2Ar–H), 134.3 ( $\underline{\text{C}}-\text{Br}$ ), 143.4 ( $\underline{\text{C}}-\text{CH}$ ), 157.4 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}$ ), 175.7 (C=O), 198.3 (C=O). T<sub>ər</sub>=225-227<sup>0</sup>C

**V. Etil 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-heksahidroxi-nolin-3-karboksilat** (Çıxım 75%) Element analizi: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M = 384.17); Hesablanan (%): C 65.59; H 6.24; N 7.28. Tapılan (%): C 65.67; H 6.33; N 7.41. Spektirləri:  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$  – dimetilsulfoksid),  $\delta$  (ppm): 1.01 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17(3H, CH<sub>3</sub>), 2.89 (2H, CH<sub>2</sub>), 3.01 (2H, CH<sub>2</sub>), 3.13 (2H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (2H, CH<sub>2</sub>), 4.24 (2H, CH<sub>2</sub>), 4.93 (1H, CH), 5.06 (1H, CH), 6.71–7.54 (m, 4H, Ar–H), 8.74 (s, 1H, N–H).  $^{13}\text{C}$  NMR( $d_6$  – dimetilsulfoksid),  $\delta$  (ppm): 13.9 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (2CH<sub>3</sub>), 30.6 (C), 37.9 (CH), 42.3 (CH), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 52.4 (CH<sub>2</sub>), 57.1 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 116.5 ( $\underline{\text{C}}=\text{C}$ ), 120.4 (2Ar–H), 129.2 (2Ar–H), 133.4 ( $\underline{\text{C}}-\text{NO}_2$ ), 142.8 ( $\underline{\text{C}}-\text{CH}$ ), 157.3 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}$ ), 173.9 (C=O), 199.8 (C=O). T<sub>ər</sub>=231-232<sup>0</sup>C

## ƏDƏBİYYAT

1. Satish K., Poonam S., Kamal K.K., Maninder S.H. An efficient, catalyst- and solvent-free, four-component, and one-pot synthesis of polyhydroquinolines on grinding //Tetrahedron. 2008, 64, p.536-542.
2. Bossert F., Meyer H., Wehinger E. 4-Aryldihydropyridines, a new class of highly active calcium antagonists// Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1981, №20, p.762–769.
3. Krauze A., Germane S., Eberlins O., Sturms I., Klusa V., Duburs G. Derivatives of 3-cyano-6-phenyl-4-(3'-pyridyl)pyridine-2(1H)-thione and their neurotropic activity// Eur. J. Med. Chem.1999, №34, p. 301-310.
4. Chantel N.J, Hua C, Min L.L, Da-Wei Z and Xue-Wei L. Microwave-Assisted Copper (II)-Catalyzed One-Pot Four-Component Synthesis of Multifunctionalized Dihydropyridines // J. Comb. Chem. 2010, 12, №4, p.577–581.
5. Kurbanova M.M., Huseynov E.Z., Gurbanova A.V., Maharramov A.M. and Seik Weng. Ethyl 2,7,7-trimethyl-5-oxo-4-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate // Acta Cryst. 2012, E68, p.2233.

### СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕКСАГИДРОХИНОЛИНА НА ОСНОВЕ АСИММЕТРИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ГАНСА

Э.З. ГУСЕЙНОВ, Ф.А. АХУНДОВА, М.М. КУРБАНОВА, А.М. МАГЕРРАМОВ

#### РЕЗЮМЕ

На основе модифицированной реакции Ганса были синтезированы этил 2,7,7-триметил-5-оксо-4-фенилзамещенные-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксилаты. Были исследованы оптические свойства этил 2,7,7-триметил-5-оксо-4-фенил-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксилата (I) синтезированного в присутствии хиральных органических катализаторов L-глутаминовой кислоты и S-пролина. Структура (I) доказана методом РСА.

**Ключевые слова:** асимметрическая реакция Ганса, оптически активный гексагидрохинолин, хиральные органические катализаторы.

### SYNTHESIS OF OPTICALLY ACTIVE DERIVATIVES OF HYDROQUINOLINES BASED ON THE ASYMMETRIC HANTZSCH REACTION

E.Z.HUSEYNOV, F.A.AKHUNDOVA, M.M.GURBANOVA, A.M.MAHARRAMOV

#### SUMMARY

Based on a modified Hantzsch reaction, ethyl 2,7,7-trimethyl-5-oxo-4-phenylsubstituted-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylates have been synthesized. The optical properties of ethyl 2,7,7-trimethyl-5-oxo-4-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate (I) synthesized in the presence of chiral organic catalysts of L-glutamic acid and S-proline have been investigated. The structure (I) is proved by X-ray.

**Key words:** asymmetric Hantzsch reaction, optically active hexahydroquinoline, chiral organic catalysts.

*Redaksiyaya daxil oldu: 03.12.2013-cü il*  
*Çapa imzalandı: 14.02.2013-cü il*