



**KAUNO TECHNOLOGIJOS
UNIVERSITETAS**

**CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

**FARMACIJOS
FAKULTETAS**

Gerda Dubickaitė

**1,2,3,4-TETRAHIDROCHINOLINO FRAGMENTĄ TURINČIŲ
HIDROKSAMO RŪGŠČIŲ SINTEZĖ IR BIOLOGINIŲ SAVYBIŲ
TYRIMAS**

Baigiamasis magistro projektas

Vadovas
Dr. Joana Solovjova

KAUNAS, 2018

**KAUNO TECHNOLOGIJOS
UNIVERSITETAS**

**CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

**FARMACIJOS
FAKULTETAS**

**1,2,3,4-TETRAHIDROCHINOLINO FRAGMENTĄ TURINČIŲ
HIDROKSAMO RŪGŠČIŲ SINTEZĖ IR BIOLOGINIŲ SAVYBIŲ
TYRIMAS**

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (kodas 628F10001)

Vadovas

Dr. Joana Solovjova

Recenzentas

Dr. Vilija Kriščiūnienė

Projektą atliko

Gerda Dubickaitė

KAUNAS, 2018



**KAUNO TECHNOLOGIJOS
UNIVERSITETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

Gerda Dubickaitė

Studijų programa Medicininė chemija (kodas 628F10001)

„1,2,3,4-Tetrahydrochinolino fragmentą turinčių hidroksamo rūgščių sintezė ir
biologinių savybių tyrimas“

AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA

2018 m. birželio mėn. 04 d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano, **Gerdos Dubickaitės**, baigiamasis projektas tema „1,2,3,4-Tetrahydrochinolino fragmentą turinčių hidroksamo rūgščių sintezė ir biologinių savybių tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena darbo dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymu nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

TURINYS

IŽANGA	10
1. LITERATŪROS APŽVALGA	11
1.1. Hidroksamo rūgšties darinių sintezės reakcijos.....	11
1.1.1. Hidroksamo rūgšties darinių sintezė iš karboksirūgščių, esterių ir acilchloridų	11
1.1.2. Hidroksamo rūgšties darinių Angeli-Rimini reakcija.....	14
1.1.3. Hidroksamo rūgšties darinių hidrolizės reakcijos	15
1.1.4. Kiti hidroksamo rūgšties darinių sintezės būdai.....	16
1.2. Chinolino darinių reakcijos	17
1.2.1. Chinolino darinių sintezė iš anilinų	17
1.2.2. Chinolino darinių sintezė iš aldehydų	18
1.2.3. Chinolino darinių hidrinimo ir dehidrinimo reakcijos.....	19
1.2.4. Chinolino darinių Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijos.....	21
1.3. Hidroksamo rūgšties darinių biologinis aktyvumas	22
1.3.1. Hidroksamo rūgšties darinių priešvėžinės savybės	22
1.3.2. Hidroksamo rūgšties darinių priešvirusinės savybės.....	24
1.3.3. Hidroksamo rūgšties darinių antiparazitinės savybės.....	24
1.3.4. Hidroksamo rūgšties darinių antibakterinės savybės.....	25
1.4. Chinolino darinių biologinis aktyvumas	25
1.4.1. Chinolino darinių priešvėžinės savybės	25
1.4.2. Chinolino darinių priešuždegiminės savybės	26
1.4.3. Chinolino darinių antibakterinės savybės.....	27
1.4.4. Chinolino darinių priešgrybelinės savybės.....	27
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI	29
2.1. Analizės atlikimo metodika	29
2.2. Junginių sintezė ir analizė.....	29
3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	49
3.1. 2-(3,4-Dihydrochinolin-1(2 <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -hidroksiacetamido sintezė.....	49
3.2. 2-(6-Brom-3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -hidroksiacetamido sintezė.....	51
3.3. 6-Brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolino sintezė	52
3.4. Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijos	53
3.5. 6-Arilmakeistų 2-(3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -hidroksiacetamido darinių sintezė	54
3.6. 2-(6-Chlor-3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -hidroksiacetamido sintezė.....	56
3.7. <i>N</i> -Hidroksi-2-(6-metoksi-3,4-dihydrochinolin-1(2 <i>H</i>)-il)acetamido sintezė.....	57

3.8.	2-(3,4-Dihydrochinolin-1(2 <i>H</i>)-il)acetamido darinių biologinio aktyvumo įvertinimas.	58
3.9.	Chinolino darinių biologinio aktyvumo įvertinimas	60
IŠVADOS	62
LITERATŪROS SĄRAŠAS	63
PRIEDAI	69
PADĖKA	75

Dubickaitė, Gerda. 1,2,3,4-Tetrahydrochinolino fragmentą turinčių hidroksamo rūgščių sintezė ir biologinių savybių tyrimas. *Chemijos magistro* baigiamasis projektas / vadovė dr. Joana Solovjova; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Farmacijos fakultetas.

Mokslo kryptis ir sritis: Fiziniai mokslai, chemija.

Reikšminiai žodžiai: hidroksamo rūgštis, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinas, chinolinas, Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcija, priešvėžinis aktyvumas, antibakterinis aktyvumas, ABL kinazė.

Kaunas, 2018. 75 p.

SANTRAUKA

Šio darbo tikslas – susintetinti 1,2,3,4-tetrahydrochinolino fragmentą turinčias hidroksamo rūgštis ir atlikti biologinių savybių tyrimą. Darbo metu buvo susintetintas 6-brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas ir atliktos paladžiu katalizuojamos Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijos, siekiant gauti 6-arilpakeistus 1,2,3,4-tetrahydrochinolino darinius. Be tikslinių produktų, Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijų metu taip pat susidarė ir 6-arilpakeisti chinolino dariniai. 6-Arilpakeisti 1,2,3,4-tetrahydrochinolino dariniai alkilinti metil- arba etilbromoacetatu ir susintetinti atitinkami esteriai, iš kurių, veikiant hidroksilamino hidrochloridu, gauti hidroksamo rūgšties dariniai, turintys 1,2,3,4-tetrahydrochinolino fragmentą. Iš hidroksamo rūgšties darinių geriausiu priešvėžiniu aktyvumu pasižymėjo *N*-hidroksi-2-(6-(2-metoksifenil)-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas, *N*-hidroksi-2-(6-(3-metoksifenil)-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas ir *N*-hidroksi-2-(6-metoksi-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas. Atlikus antibakterinius tyrimus, nustatyta, kad antibakterinėmis savybėmis prieš *Streptococcus mutans* ir *Lactobacillus acidophilus* bakterijų kultūras pasižymėjo tik *N*-hidroksi-2-(6-(2-metoksifenil)-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas. Ištyrus 6-arilpakeistų chinolino darinių savybes, nustatyta, kad šie junginiai pasižymi priešvėžiniu aktyvumu prieš K562 ir MCF-7 vėžines ląsteles ir efektyviai slopina ABL kinazę.

Susintetintų junginių struktūros buvo įrodytos branduolių magnetinio rezonanso, infraraudonųjų spindulių spektroskopijų metodais ir masių ir aukštos raiškos masių spektrometrijos metodais.

Dubickaitė, Gerda. *Synthesis and Biological Evaluation of Hydroxamic Acids Bearing 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Moiety*. Master's thesis in Chemistry / supervisor dr. Joana Solovjova; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences.

Research area in: Physical Sciences, Chemistry.

Keywords: hydroxamic acid, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, quinoline, Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, anticancer activity, antibacterial activity, ABL kinase.

Kaunas, 2018. 75 p.

SUMMARY

The aim of this work was to synthesize hydroxamic acids bearing 1,2,3,4-tetrahydroquinoline and to estimate their biological activity. During this project 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline was synthesized and Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions were carried out to obtain various 6-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline compounds. Interestingly, during Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction small quantities of corresponding 6-arylquinolines were formed as by-products, which were successfully isolated. 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines were alkylated with methyl and ethyl bromoacetate to obtain corresponding ester, which upon treatment with hydroxylamine hydrochloride afforded target hydroxamic acid derivatives bearing 1,2,3,4-tetrahydroquinoline moiety. Among tested hydroxamic acid derivatives, *N*-hydroxy-2-(6-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl)acetamide, *N*-hydroxy-2-(6-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl)acetamide and *N*-hydroxy-2-(6-methoxy-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl)acetamide showed the most promising anticancer activity, while only *N*-hydroxy-2-(6-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl)acetamide showed good results against *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus* bacterial cultures. Interestingly, 6-arylquinolines, which were formed as side products during Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions, proved to possess good anticancer activity and effectively inhibited ABL kinase.

Structures of newly synthesized compounds were confirmed by nuclear magnetic resonance and infrared spectroscopy and mass and high resolution mass spectrometry.

SANTRUMPOS

ACN – acetonitrilas
Alif – alifatinė grupė
Ar – aromatinė grupė
Boc – *tert*-butiloksikarbonil apsauginė grupė
cAMP – ciklinis adenozino monofosfatas
CDCl₃ – deuteriuotas chloroformas
CDI – 1,1'-karbonildiimidazolas
CK1δ – kazeino kinazės 1 šeimos δ izoformas
d – dubletas
dd – dubleto dubletas
DCM – dichlormetanas
DIPEA – *N,N*-diizopropiletilaminas
DMF – *N,N*-dimetilformamidas
EC₅₀ – pusinė maksimali efektyvioji koncentracija
EDC – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimidis
eq – ekvivalentas
HCV – hepatito C virusas
HDAC – histonų deacetilazė
HOBt – *N*-hidroksibenzotriazolas
HPLC – didelio našumo skysčių chromatografija
HRMS – aukštos raiškos masių spektroskopija
Hz – hercas
IC₅₀ – pusinė maksimali slopinamoji koncentracija
IR – infraraudonoji spektroskopija
J – protonų sąveikos konstanta
MBK – minimali baktericidinė koncentracija
MBS – minimali baktoreostatinė koncentracija
MHz – megahercas
min – minutė
mln. d. – milijonoji dalis
MPa – megapaskalis
MS – masių spektroskopija
MSK – minimali slopinamoji koncentracija

NBS – *N*-bromsukcinimidas
NCS – *N*-chlorsukcinimidas
NH₂OTHP – *O*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)hidroksilaminas
NWs – nanovamzdeliai
P – galia
p – pentetas
p – slėgis
Pd(OAc)₂ – paladžio(II) acetatas
Pd(P(C₆H₅)₃)₄ – tetrakis(trifenilfosfin)paladis(0)
PDE4 – fosfodiesterazė 4
P(C₆H₅)₃ – trifenilfosfinas
q – kvadrupletas
qd – kvadrupletu dubletas
R_f – sulaikymo trukmė
s – singletas
SAHA – vorinostatas
t – tripletas
td – tripleto dubletas
TBAB – tetrabutilamonibromidas
TBAI – tetrabutilamoniojodidas
TBHP – *tert*-butilhidroperoksidas
TFA – trifluoracto rūgštis
THF – tetrahidrofuranas
THP – tetrahidropiranas
t_K – kambario temperatūra
t_{lyd} – lydymosi temperatūra
Ts – tozilgrupė
t_{vir} – virimo temperatūra
val – valanda
Xphos – 2-dicikloheksilfosfin-2',4',6'-triizopropilbifenilas
δ – cheminis poslinkis
(CD₃)₂CO – deuteriuotas acetonas
(CD₃)₂SO – deuteriuotas dimetilsulfoksidas
¹³C BMR – anglies branduolių magnetinis rezonansas
¹H BMR – protonų magnetinis rezonansas

IŽANGA

Literatūroje vis dažniau aprašomi nauji biologiškai aktyvūs junginiai, pasižymintys dideliu biologiniu aktyvumu. Tarp biologiškai aktyvių junginių gausos gana svarbią vietą užima hidroksamo rūgštys ir chinolinai bei jų dariniai.

Įvairios hidroksamo rūgštys pasižymi stipriu histonų deacetilazių slopinimu. HDAC slopikliai yra pripažinti kaip nauji priešvėžiniai preparatai [1]. Taip pat buvo pastebėta, jog kai kurios hidroksamo rūgštys slopina ir parazitus, pavyzdžiui, *Plasmodium falciparum* pirmuonių kultūras, kurios sukelia maliariją [2]. Hidroksamo rūgštys taip pat pasižymi priešvirusiniu aktyvumu. Benzohidroksamo ir piridinhidroksamo rūgštys yra efektyvūs virusinio hepatito C slopikliai [3, 4]. Potencialiais antituberkulioziniais preparatais yra laikomos aromatinės hidroksamo rūgštys, kurios efektyviai slopina *Mycobacterium tuberculosis* bakterijų kultūras [5]. Be to, hidroksamo rūgštys turi antibakterinių, priešgrybelinių, priešuždegiminių ir kt. savybių [6].

Tetrahydroizochinolino dariniai taip pat pasižymi dideliu priešvėžiniu aktyvumu. Atlikti tyrimai parodė, jog įvairūs tetrahydroizochinolino dariniai yra potencialūs krūties [7], prostatos [8] bei kitų vėžinių ląstelių slopikliai [9]. Tetrahydroizochinolino dariniai yra pripažinti kaip PDE4 slopikliai, kurie gali būti taikomi astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymui [10]. Be to, tetrahydroizochinolino dariniai turi didelį antibakterinį aktyvumą, jie efektyviai slopina *Escherichia coli* ir *Salmonella typhimurium* bakterijų kultūras [11].

Tyrimų, atliktų su hidroksamo rūgštimis, turinčiomis chinolino fragmentus, rezultatai taip pat yra palankūs. Šie junginiai gerai slopina HDAC ir pasižymi priešvėžinėmis savybėmis [12].

Kadangi hidroksamo rūgštys, turinčios tetrahydrochinolino fragmentus, nėra plačiai tyrinėtos, todėl tai puiki galimybė atlikti naujų potencialiai biologiškai aktyvių junginių sintezę.

Darbo tikslas – susintetinti 1,2,3,4-tetrahydrochinolino fragmentą turinčias hidroksamo rūgštis ir atlikti biologinių savybių tyrimą.

Darbo uždaviniai:

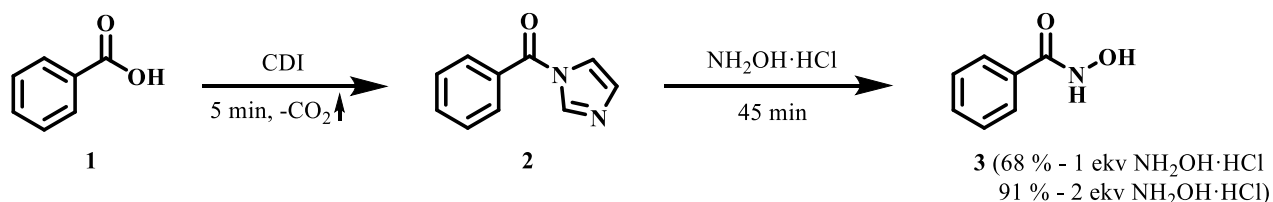
1. Atlikti 1,2,3,4-tetrahydrochinolino ir etil-2-(3,4-dihydrochinolin-1(2H)-il)acetato brominimą;
2. Atlikti paladžiu katalizuojamas Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijas;
3. Atlikti hidroksamo rūgšties darinių su 1,2,3,4-tetrahydrochinolino fragmentu sintezę;
4. Įrodyti gautų junginių struktūrą branduolių magnetinio rezonanso, infraraudonųjų spindulių, masių ir aukštos raiškos masių spektroskopijų metodais;
5. Atlikti biologinių tyrimų rezultatų analizę.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Hidroksamo rūgšties darinių sintezės reakcijos

1.1.1. Hidroksamo rūgšties darinių sintezė iš karboksirūgščių, esterių ir acilchloridų

Hidroksamo rūgštys gali būti sintetamos įvairiais metodais. Šie junginiai dažniausiai gaunami, vykdant sintezę iš karboksirūgščių arba esterių. Literatūroje plačiai aprašoma hidroksamo rūgšties sintezė iš karboksirūgščių, kurios metu kaip acilinantis agentas naudojamas CDI [13–15]. Mocchi's R. su kolegomis atliko hidroksamo rūgšties junginių sintezę rutulinio malimo metodu [13]. Tai būdas, kurio metu dėl mechaninio streso vyksta mechanocheminės transformacijos [16]. Minėtų transformacijų metu padidėja malamų medžiagų tirpumas, cheminis aktyvumas ir reakcijų greičiai, nes malant medžiagų mišinius suvienodinamas kristalų dydis, cheminė sudėtis, fizikinės savybės ir drėgmė [17]. Tai perspektyvus būdas atlikti blogai tirpių junginių sintezės reakcijas, nes minėtos transformacijos gali vykti ir nenaudojant tirpiklių [16]. Šios reakcijos vykdytos pagal bendrą mechanizmą: pirmiausia, kad būtų suformuotas tarpinis junginys **2**, turintis aktyvią funkcinę grupę – imidazolo žiedą, karboksirūgštis **1** aktyvinama CDI. Buvo pastebėta, kad šios stadijos metu dėl dviejų kietųjų medžiagų artimo kontakto tarpusavyje išsiskyrė CO₂ dujos. Antrosios stadijos metu minėtas imidazolo žiedas pakeistas hidroksilaminu ir gauta norima hidroksamo rūgštis **3** (žr. 1.1 schema).

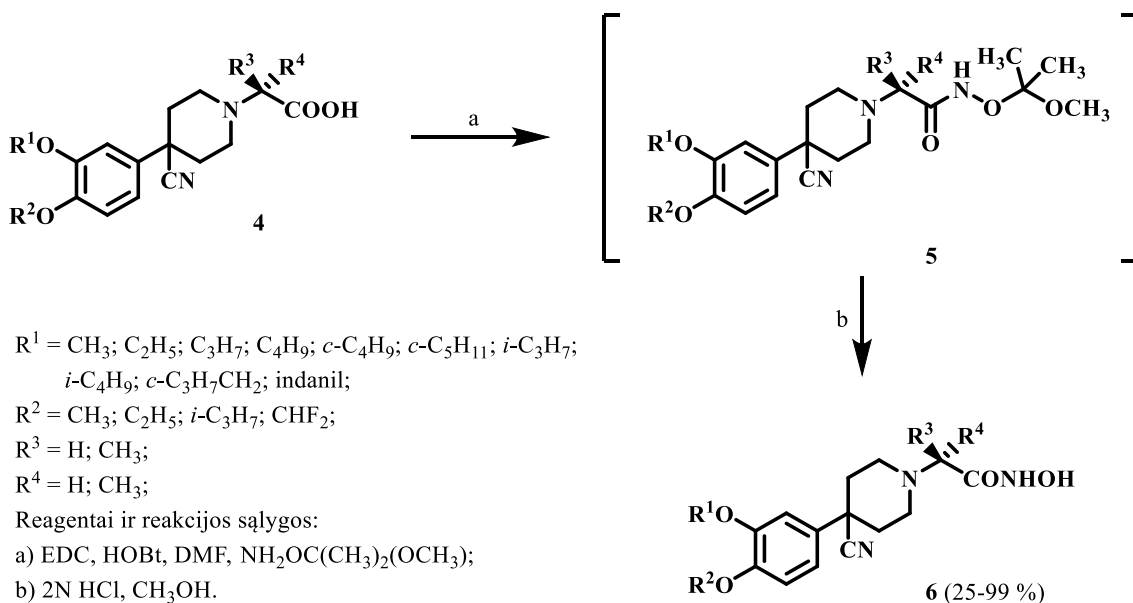


1.1 schema. Hidroksamo rūgšties darinių sintezė iš karboksirūgščių rutulinio malimo metodu

Atliekant šią sintezę, tirta hidroksilamino hidrochlorido įtaka reakcijos eigai. Gauti rezultatai parodė, kad hidroksamo rūgšties **3** išeiga padidėjo nuo 68 iki 91 %, kai reakcijai panaudotas didesnis hidroksilamino hidrochlorido kiekis. Taip pat pastebėta, kad dėl didesnio hidroksilamino hidrochlorido kiekio geriau pašalinami šalutiniai produktai. Vėliau pagal optimizuotas sąlygas atlikta keletas hidroksamo rūgšties darinių, įvairiose benzeno žiedo padėtyse turinčių metil-, metoksi-, fluor-, chlor-, nitro ir ciano- grupes, sintezės reakcijų. Didžiosios dalies gautų junginių išeigos buvo apie 80–90 % [13].

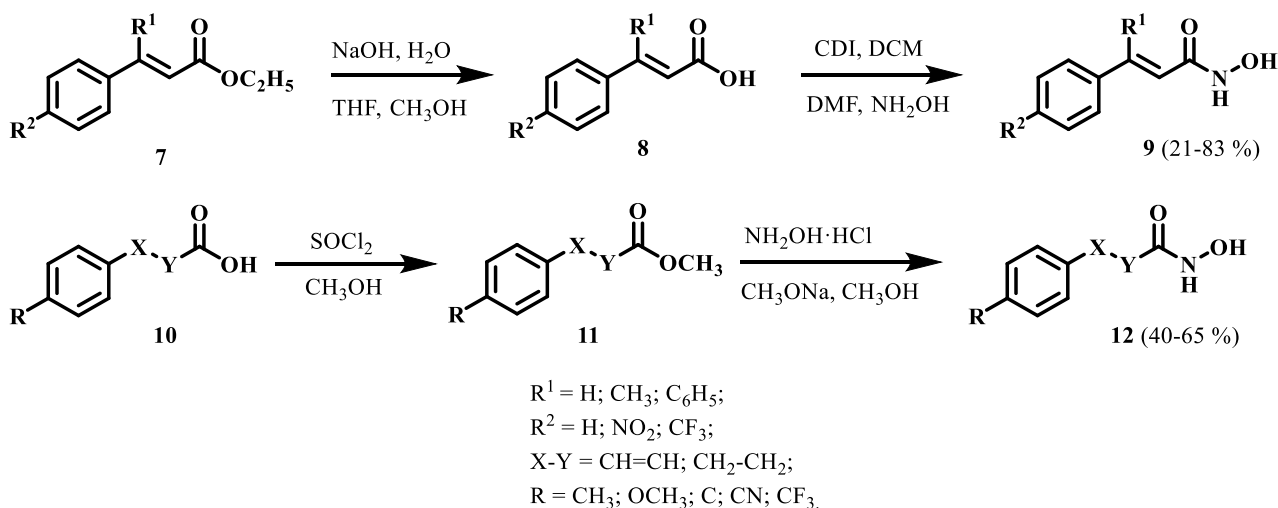
Hidroksamo rūgštys **6** gautos, karboksirūgštis **4** veikiant hidroksilaminu, turinčiu *O*-apsauginę grupę, ir vėliau šią grupę pašalinant druskos rūgštimi (žr. 1.2 schema). Atlikus sintezę, pastebėta, kad

hidroksamo rūgšties junginių išėigos, priklausomai nuo junginyje esančių pakaitų, pasiskirstė įvairiai nuo 25 iki 99 % [18].



1.2 schema. Hidroksamo rūgšties darinių sintezė iš karboksirūgščių

Ai T. su kolegomis atliko hidroksamo rūgšties darinių sintezę naudodamas esterius ir karboksirūgštis. Pirmuoju atveju atlikta esterio 7 hidrolizė iki karboksirūgšties 8, vėliau vykdyta hidroksamo rūgšties 9 sintezė, kaip acilinantį agentą naudojant jau minėtą CDI. Antrasis sintezės būdas atliktas priešinga tvarka. Pirmiausiai atlikta esterifikacijos reakcija ir iš gauto esterio 11 vykdyta hidroksamo rūgšties 12 sintezė (žr. 1.3 schema).

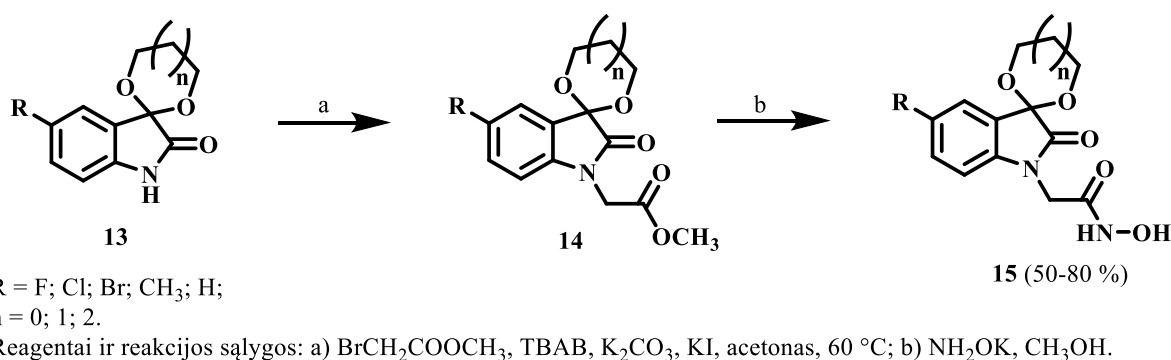


1.3 schema. Hidroksamo rūgšties darinių sintezė iš karboksirūgščių ir esterių

Susintetintų hidroksamo rūgšties darinių išėigos gautos įvairios ir nepriklausė nuo to, kuriuo būdu atlikta sintezė. Didžiausios 9 junginio išėigos buvo gautos, esant $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$ ir $R^1 = \text{H}$,

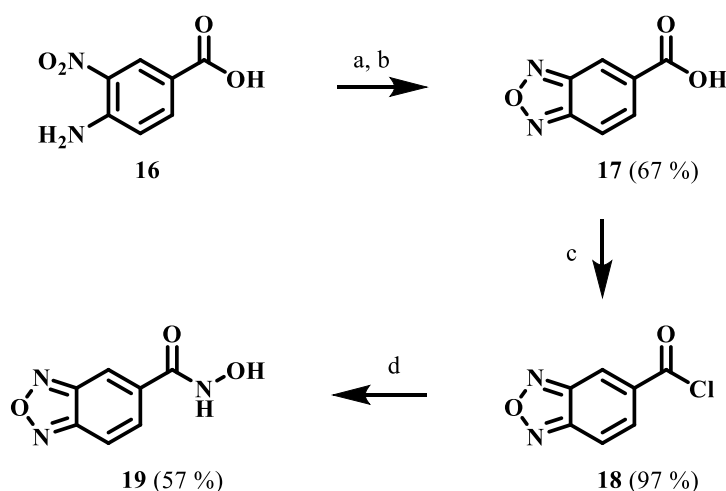
$R^2 = NO_2$. Esant kitiems pakaitams, išeigos buvo žymiai žemesnės. **12** junginio išeiga buvo maždaug vienoda, sintezę atliekant tiek pirmuoju, tiek antruoju būdu [14].

Jin'as K. su kolegomis atliko hidroksamo rūgštis darinių sintezę iš esterių **14**, kurie gauti, indolino junginiams **13** reaguojant su metil-2-bromacetatu. Tikslinių produktų **15** sintezei buvo vykdoma esterių **14** reakcija su NH_2OK metanolyje (žr. 1.4 schema). Atlikus sintezę, nustatyta, kad geriausiais rezultatais pasižymėjo hidroksamo rūgštys **15**, kuriose $n = 1$. Šių junginių išeigos apie 80 %. Hidroksamo rūgštis darinių, kurių $n = 0$, išeigos apie 70 %, o junginių, kurių $n = 2$, išeigos – apie 50 % [19].



1.4 schema. Hidroksamo rūgštis darinių sintezė iš esterių

Keurulainen'as L. su kolegomis atliko hidroksamo rūgštis sintezę naudodamas acilchloridus. Karboksirūgštį **17** veikiant tionilchloridu, susidaro acilchloridas **18**, kurį naudojant tolimesnėje sintezėje, gaunama hidroksamo rūgštis **19** (žr. 1.5 schema) [20].

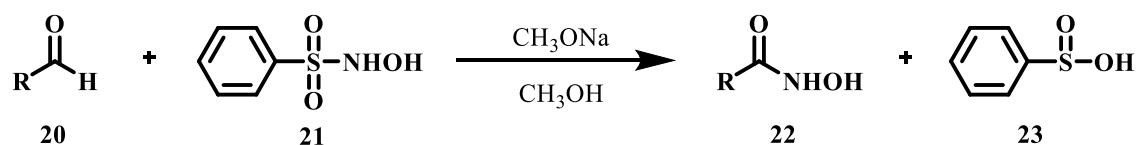


Reagentai ir reakcijos sąlygos: a) KOH , C_2H_5OH , H_2O , $70\text{ }^\circ C$, 2 val, $NaOCl$, $0\text{ }^\circ C \rightarrow t_K$, 21 val; b) $P(OC_2H_5)_3$, C_2H_5OH , $70\text{ }^\circ C$, 17 val; c) $SOCl_2$, t_{vir} , 4 val; d) CH_3OH , $0\text{ }^\circ C$, 30 min, $H_2NOH \cdot HCl$, CH_3OH , t_K , 1,5 val.

1.5 schema. Hidroksamo rūgštis darinių sintezė iš acilchloridų

1.1.2. Hidroksamo rūgšties darinių Angeli-Rimini reakcija

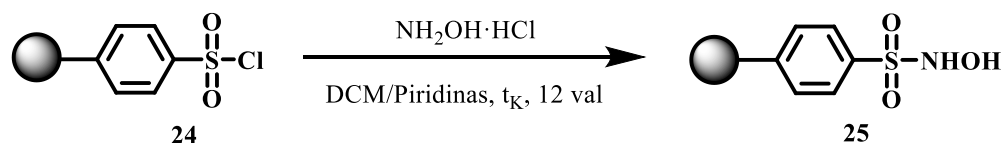
Hidroksamo rūgšties dariniai gali būti gaunami, vykdant Angeli-Rimini reakciją. Aldehydai **20** reaguojant su *N*-hidroksibenzensulfonamidu **21**, susidaro hidroksamo rūgštis **22**. Reakcijos metu naudojama stipri bazė. Be hidroksamo rūgšties reakcijos metu susidaro šalutinis produktas – benzensulfonrūgštis **23**, kurią sunku pašalinti (žr. 1.6 schema). Dėl šios priežasties Angeli-Rimini reakcija organinėje sintezėje retai naudojama.



R = alkil; aril.

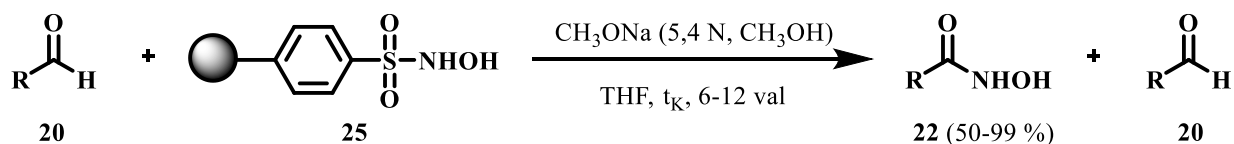
1.6 schema. Angeli-Rimini reakcija

Siekiant optimizuoti minėtą reakciją, Porcheddu'us A. ir Giacomelli'is G. *N*-hidroksibenzensulfonamidą **21** pritvirtino ant kietos fazės. Šis naujas reagentas **25** paruoštas, polistirensulfonilchloridą **24** veikiant hidroksilamino hidrochloridu DCM ir piridino mišinyje (žr. 1.7 schema).



1.7 schema. *N*-hidroksibenzensulfonamido sintezė ant kietos polimerinės fazės

Vėliau su naujai paruoštu polimeriniu *N*-hidroksibenzensulfonamidu **25** Angeli-Rimini reakcijos atliktos, naudojant įvairius alifatinius ir aromatinius aldehydus **20** (žr. 1.8 schema).



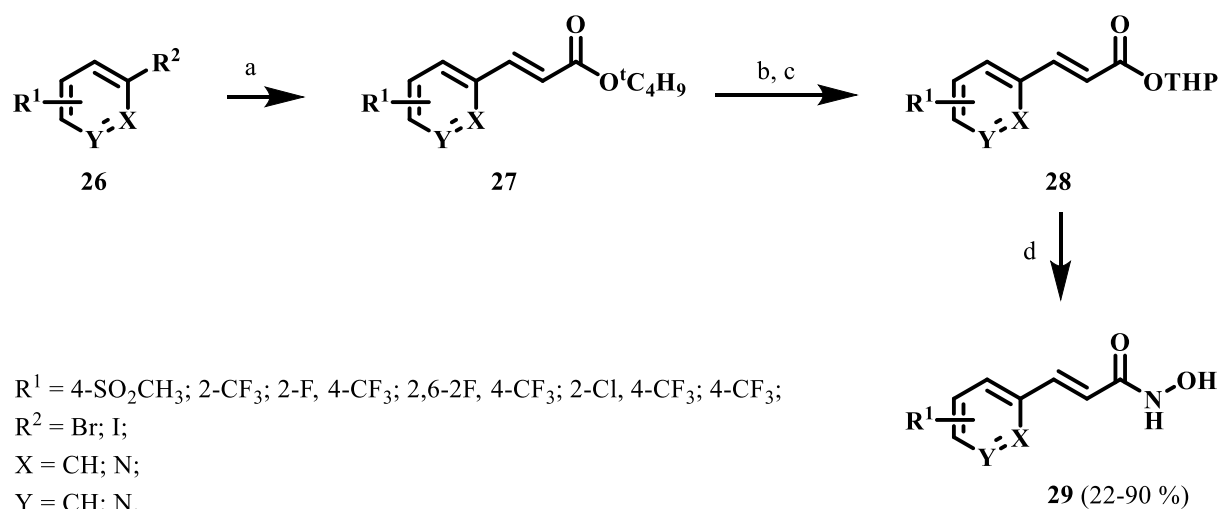
R = alkil; aril.

1.8 schema. Hidroksamo rūgšties sintezė Angeli-Rimini reakcija

Reakcijos eiga kontroliuota HPLC, siekiant gauti optimaliausias išeigas ir švarumą. Didžiosios dalies hidroksamo rūgščių, gautų iš aromatinių ir konjuguotų aldehydų, išeigos siekė 91–99 %. Reakcijos su alifatiniais aldehydais vyko ilgesnį laiką, o produktų išeigos gautos apie 50 %. Nepaisant to, visų gautų hidroksamo rūgščių švarumai siekė 97–99 % [21].

1.1.3. Hidroksamo rūgšties darinių hidrolizės reakcijos

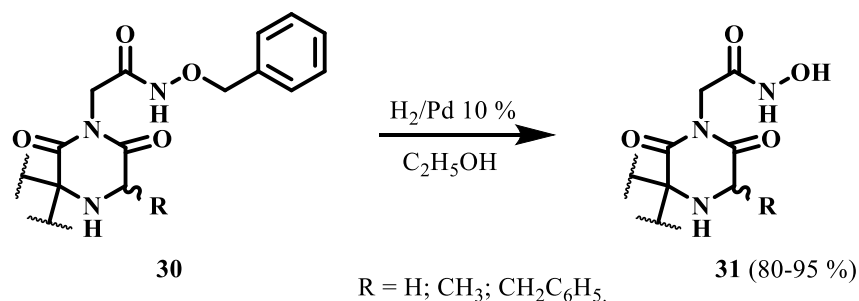
Ai T. su kolegomis taip pat atliko hidroksamo rūgščių ir jų piridinių darinių sintezę. Pirmiausia buvo vykdoma paladžio acetatu katalizuojama Heck kryžminio jungimo reakcija ir iš bromidų ar jodidų **26** gauti *tert*-butilesteriai **27**. Vėliau, rūgštinėje aplinkoje pašalinus *tert*-butil- grupę, prie susidariusių rūgščių karboksi- grupės prijungta THP apsauginė grupė **28**. Rūgštinėje terpėje THP grupė pašalinta ir susidarė hidroksamo rūgštys **29** (žr. 1.9 schema). Geriausiais rezultatais pasižymėjo du junginiai, kurių $R^1 = 2\text{-CF}_3$ ir 2-Cl , 4-CF_3 , $X = \text{CH}$, $Y = \text{CH}$. Šių hidroksamo rūgščių išeigos siekė 90 %. Likusių hidroksamo rūgščių išeigos 22-63 % [14].



Reagentai ir reakcijos salygos: a) *tert*-butilakrilatas, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Xphos, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, DMF, 140°C , 12 val;
b) TFA, DCM, 1 val; c) NH_2OTHP , HBTU, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, 12 val; d) HCl, DCM, 2 val.

1.9 schema. Hidroksamo rūgšties darinių sintezė hidrolizės būdu

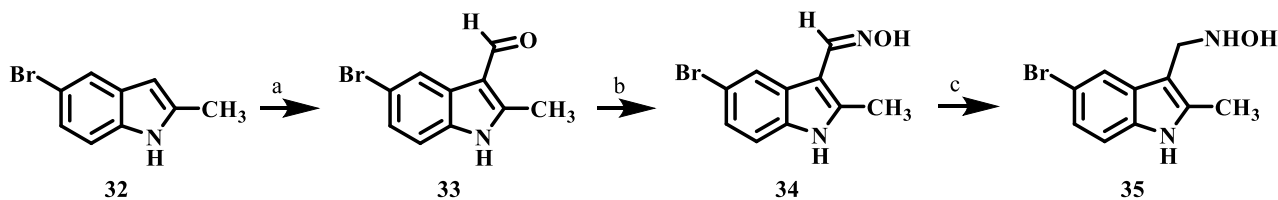
Hidroksamo rūgšties dariniai **31** gauti iš *O*-benzilhidroksamatų **30**, vykdamas hidrogenolizės reakciją. Reakcija vykdoma etanolyje, katalizatoriumi naudojant paladį (žr. 1.10 schema). Gautos didelės junginių išeigos, kurios siekė 80–95 % [22].



1.10 schema. Hidroksamo rūgšties darinių sintezė hidrogenolizės būdu

1.1.4. Kiti hidroksamo rūgšties darinių sintezės būdai

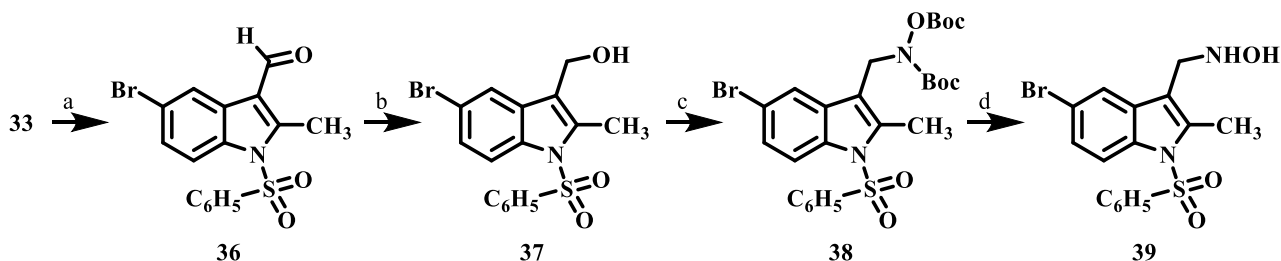
Boulatrot'as A. su kolegomis atliko hidroksamo rūgšties **35** sintezę iš aldoksimo **34**, kuris gautas per dvi stadijas. Pirmiausiai, 5-brom-2-metil-1*H*-indolą **32** veikiant POCl₃ dimetilformamide, gautas aldehidas **33**. Pastarąjį veikiant hidroksilamino hidrochloridu piridine, gautas norimas aldoksimas **34**, iš kurio susintetintas tikslinis produktas **35** (žr. 1.11 schema).



Reagentai ir reakcijos sąlygos: a) POCl₃, DMF, NaOH; b) NH₂OH·HCl, piridinas; c) NaBH₃CN, HCl.

1.11 schema. Hidroksamo rūgšties sintezė iš aldoksimo

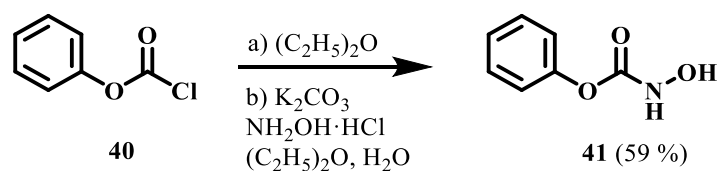
Taip pat buvo atliktas hidroksamo rūgšties gavimas ir kitu būdu. Iš aldehido funkcinę grupę turinčio indolo **33** gautas hidroksi- funkcinę grupę turintis indolo darinys **37**. Vėliau hidroksigrupė pakeista bromu, taip gaunant tarpinį junginį, kuris reakcijos metu su *N,O*-bis(*tert*-butoksikarbonil)hidroksilaminu suformuoja junginį **38**. Pastarąjį hidrolizuojant trifluoroacto rūgštimi, susidarė hidroksamo rūgštis **39** (žr. 1.12 schema) [23].



Reagentai ir reakcijos sąlygos: a) NaH, THF, C₆H₅SO₂Cl; b) NaBH₄, C₂H₅OH; c) P(C₆H₅)₃, NBS, BocNH₂OBoc, NaH, DMF; d) CF₃COOH, DCM.

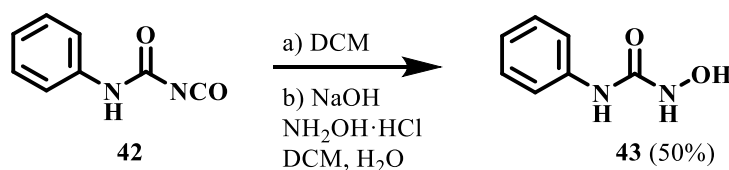
1.12 schema. Hidroksamo rūgšties sintezė

Chaiyaveij'us D. su kolegomis atliko hidroksamo rūgšties darinių **41** ir **43** sintezę iš fenilchloroformato **40** ir fenilizocianato **42**. Pirmosios sintezės metu, fenilchloroformatą **40**, veikiant hidroksilamino hidrochloridu dietileterio ir vandens mišinyje, gautas fenilhidroksikarbamatas **41**. Baze pasirinktas K₂CO₃ (žr. 1.13 schema).



1.13 schema. Hidroksamo rūgšties darinių sintezė iš chloroformato

Antrosios sintezės metu fenilizocianatas **42** veikiamas hidroksilamino hidrochloridu dichlormetano ir vandens mišinyje, susidarant 1-hidroksi-3-fenilkarbamidui **43**. Kaip bazė naudojamas NaOH (žr. 1.14 schema) [24].

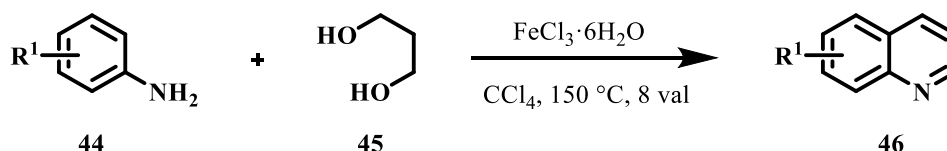


1.14 schema. Hidroksamo rūgšties darinių sintezė iš izocianato

1.2. Chinolino darinių reakcijos

1.2.1. Chinolino darinių sintezė iš anilinių

Chinolino darinius **46** galima gauti anilinių **44** ciklokondensacijos su propan-1,3-diolu **45** metu. Kaip katalizatorius šiai reakcijai naudojamas $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (žr. 1.15 schema).



$\text{R}^1 = \text{H}; 2-, 3-, 4-\text{CH}_3; 2-\text{C}_2\text{H}_5; 2-, 3-, 4-\text{Cl}; 4-\text{OCH}_3; 2-\text{OH}.$

1.15 schema. Chinolino darinių sintezė iš anilinių

Gautos chinolino darinių **46** išeigos pateiktos 1.1 lentelėje. Didžiausios išeigos buvo chinolino, neturinčio jokio pakaito, taip pat chinolinų, *orto* ir *para* padėtyse turinčių metilgrupę [25].

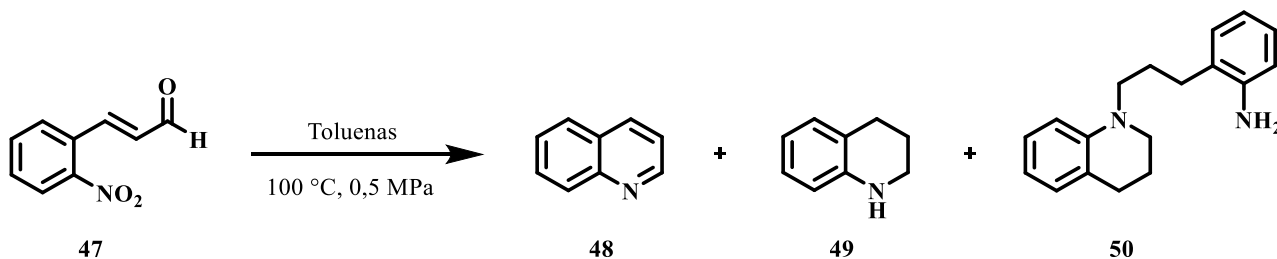
1.1 lentelė. Chinolino darinių sintezės iš anilinių rezultatai

Eil. Nr.	R^1	Išeiga, %	Eil. Nr.	R^1	Išeiga, %
1	H	96	6	2-Cl	57
2	2- CH_3	92	7	3-Cl	66

Eil. Nr.	R ¹	Išeiga, %	Eil. Nr.	R ¹	Išeiga, %
3	3-CH ₃	71	8	4-Cl	86
4	4-CH ₃	96	9	2-OCH ₃	69
5	2-C ₂ H ₅	88	10	2-OH	79

1.2.2. Chinolino darinių sintezė iš aldehydų

Cirujano'as F. G. su kolegomis atliko 2-nitrocinaldehido **47** redukcinį amininimą siekdamas gauti 1,2,3,4-tetrahydrochinoliną **49**. Reakcijos metu taip pat gautas chinolinas **48** ir 2-(3-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)propil)anilinas **50** (žr. 1.16 schema).



1.16 schema. Chinolino ir 1,2,3,4-tetrahydrochinolino sintezė iš 2-nitrocinaldehido

Mokslininkai šios sintezės metu išbandė skirtingus paladžio ir platinos katalizatorius (žr. 1.2 lentelė) [26]. Pd@MIL-101, Pt@MIL-101, MIL-101-SI-Pd ir MIL-101-SI-Pt yra paladžio ir platinos katalizatoriai, kurių pagrindas, sudarytas iš chromo(III) tereftalato. Pirmųjų dviejų katalizatorių atveju paladžio arba platinos nanodalelės yra įkapsuliuotos į pagrindą, o MIL-101-SI-Pd ir MIL-101-SI-Pt katalizatorių atveju minėti metalai su pagrindu suformuoja Šifo bazes. Katalizatoriai chromo(III) tereftalato pagrindu yra labai termiškai ir chemiškai stabilūs [27, 28]. Pd/C, Pt/C, Pd/Al₂O₃ ir Pt/Al₂O₃ – paladžio ir platinos katalizatoriai, kurių pagrindas atitinkamai yra anglis arba aliuminio(III) oksidas. Šie katalizatoriai yra termiškai stabilūs ir lengvai prieinami, todėl dažnai naudojami organinėje sintezėje [29, 30].

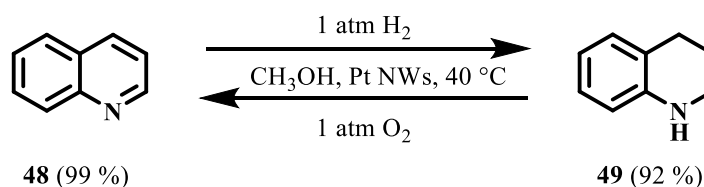
Geriausi rezultatai pasiekti, naudojant Pd/C ir Pt/C katalizatorius. 2-Nitrocinaldehido **47** redukcinis amininimas truko 1 val ir buvo gautas 1,2,3,4-tetrahydrochinolinas **49**, kurio išeiga 99 %. Chinolinas **48**, kurio išeiga 99 %, buvo gautas po 10 val, naudojant MIL-101-SI-Pd katalizatorių. Vykdam šią reakciją ilgiau, mažėjo chinolino **48** išeiga, bet didėjo 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **49**. Naudojant Pd@MIL-101 katalizatorių, be 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **49** (73 %) ir chinolino **48** (1 %) susidarė ir šalutinis produktas **50** (13 %) [26].

1.2 lentelė. Chinolino ir 1,2,3,4-tetrahydrochinolino sintezės iš 2-nitrocinaldehido rezultatai

Eil. Nr.	Katalizatorius	Trukmė, val	Išėja, %		
			48	49	50
1	Pd@MIL-101	20	1	73	13
2	Pt@MIL-101	20	3	97	-
3	MIL-101-SI-Pd	10	99	-	-
4		96	51	49	-
5		120	30	70	-
6	MIL-101-SI-Pt	60	77	23	-
7	Pd/C	1	-	99	-
8	Pt/C	1	-	99	-
9	Pd/Al ₂ O ₃	22	38	62	-
10	Pt/Al ₂ O ₃	22	27	73	-

1.2.3. Chinolino darinių hidrinimo ir dehidrinimo reakcijos

1,2,3,4-Tetrahydrochinolino **49** dariniai gali būti gaunami, vykdant chinolino **48** darinių hidrinimą. Taip pat galimas ir atvirkščias procesas – dehidrinant 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **49** darinius susidaro chinolino **48** dariniai. Ge'ė D. su kolegomis atliko šių procesų tyrimą. Kaip katalizatoriai hidrinimo ir dehidrinimo reakcijų metu pasirinkti platinos nanovamzdėliai (žr. 1.17 schema).

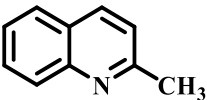
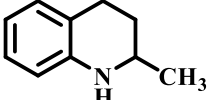
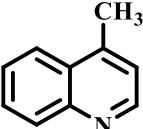
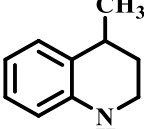
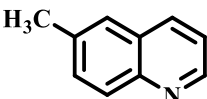
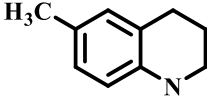
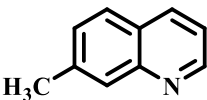
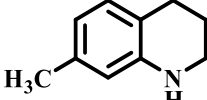
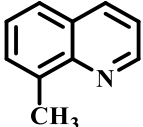
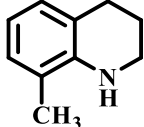


1.17 schema. Chinolino darinių hidrinimo ir 1,2,3,4-tetrahydrochinolino darinių dehidrinimo reakcijos

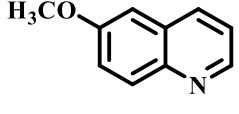
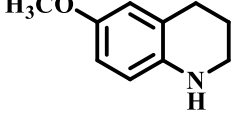
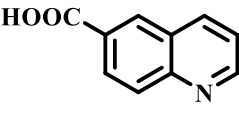
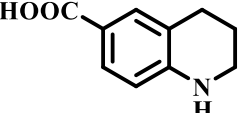
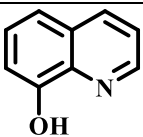
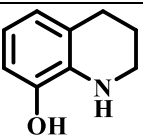
Atlikus pirmąjį tyrimą su chinolinu **48** ir 1,2,3,4-tetrahydrochinolinu **49** bei gavus labai gerus rezultatus (atitinkamai 99 % ir 92 % išeigas), atlikta eilė bandymų su įvairiais chinolino

48a-h ir 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **49a-h** dariniai (žr. 1.3 lentelė). Hidrinimo reakcijos metu didžiausiomis išeigomis gauti trys junginiai: 8-metil-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas **49e** (98 %), 1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-karboksirūgštis **49g** (98 %) ir 7-metil-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas **49d** (93 %) (žr. 1.3 lentelė, 6, 8, 5 eilutės). Dehidrinimas šiuo atveju vyko geriau nei hidrinimas. Geriausiais rezultatais pasižymėjo junginiai, 7 ar 8 padėtyje turintys metilgrupes: 7-metilchinolinas **48d** (100 %) ir 8-metilchinolinas **48e** (100 %) (žr. 1.3 lentelė, 5, 6 eilutės). Likę junginiai didelėmis išeigomis buvo 6-metilchinolinas **48c** (98 %), 6-metoksichinolinas **48f** (92 %) ir chinolin-8-olis **48h** (92 %) (žr. 1.3 lentelė, 4, 7, 9 eilutės) [31].

1.3 lentelė. Chinolino darinių hidrinimo ir 1,2,3,4-tetrahydrochinolino darinių dehidrinimo rezultatai

Eil. Nr.	Chinolino 48 darinys	1,2,3,4-tetrahydrochinolino 49 darinys	Išeiga, %	
			Iš 48 į 49	Iš 49 į 48
1	 48a	 49a	79	68
2	 48b	 49b	81	75
3	 48c	 49c	89	98
4	 48d	 49d	93	100
5	 48e	 49e	98	100

1.3 lentelės tęsinys

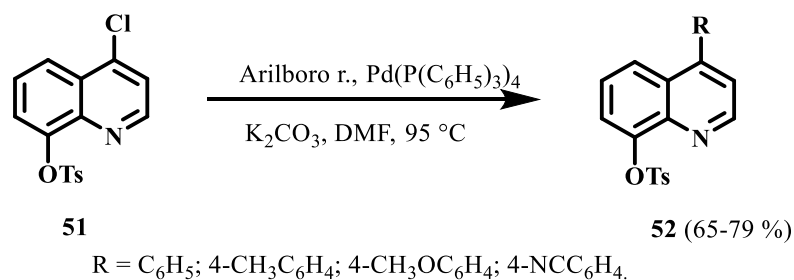
Eil. Nr.	Chinolino 48 darinys	1,2,3,4-tetrahydrochinolino 49 darinys	Išeiga, %	
			Iš 48 į 49	Iš 49 į 48
6	 48f	 49f	84	92
7	 48g	 49g	98	77
8	 48h	 49h	46	91,7

Chinolino darinių hidrinimo ir 1,2,3,4-tetrahydrochinolino darinių dehidrinimo reakcijos taip pat gali būti katalizuojamos vario nanodalelėmis [32]. Chinolino darinių hidrinimo reakcijų katalizavimui taip pat naudojami kobalto, geležies, nikelio, paladžio, rutenio katalizatoriai [33].

1.2.4. Chinolino darinių Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijos

Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijos yra svarbios farmacinių preparatų sintezėje. Tai labai patrauklios reakcijos dėl plataus boro rūgščių pasirinkimo, švelnių reakcijos sąlygų ir nedidelio toksiškumo aplinkai. Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijų metu kaip tirpiklį galima naudoti vandenį. Tai priežastis, dėl kurios ši reakcija yra dar labiau ekonomiška ir ekologiška. Taip pat iš susidariusio reakcijos mišinio lengva pašalinti neorganinius šalutinius produktus [34].

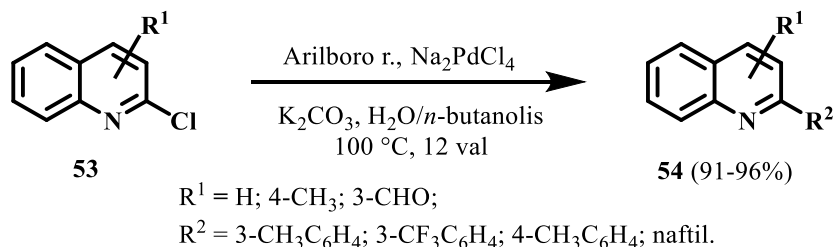
Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijos yra taikomos ir įvairiems chinolino dariniams gauti. Mphahlele'ė M. J. su kolegomis atliko Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijas ir iš 4-chlor-8-toziloksichinolino **51** susintetino 4-aril-8-toziloksichinolino darinius **52**. Reakcijos metu kaip katalizatorius naudojamas $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$, baze pasirinktas K_2CO_3 (žr. 1.18 schema).



1.18 schema. Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcija

Gautos 4-aril-8-toziloksichinolino darinių **52** išeigos panašios (76-79 %). Mažiausia išeiga buvo gautas 4-(4-cianofenil)-8-toziloksichinolinas (65 %) [35].

Fleckeinstein'as C. A. ir Plenio H. Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijas atliko vandens ir *n*-butanolio mišinyje. Šių reakcijų metu iš 2-chlorochinolino darinių **53** gauti 2-arilpakeisti chinolino dariniai **54**. Na₂PdCl₄ naudojamas kaip katalizatorius, o K₂CO₃ – kaip bazė (žr. 1.19 schema) [36].

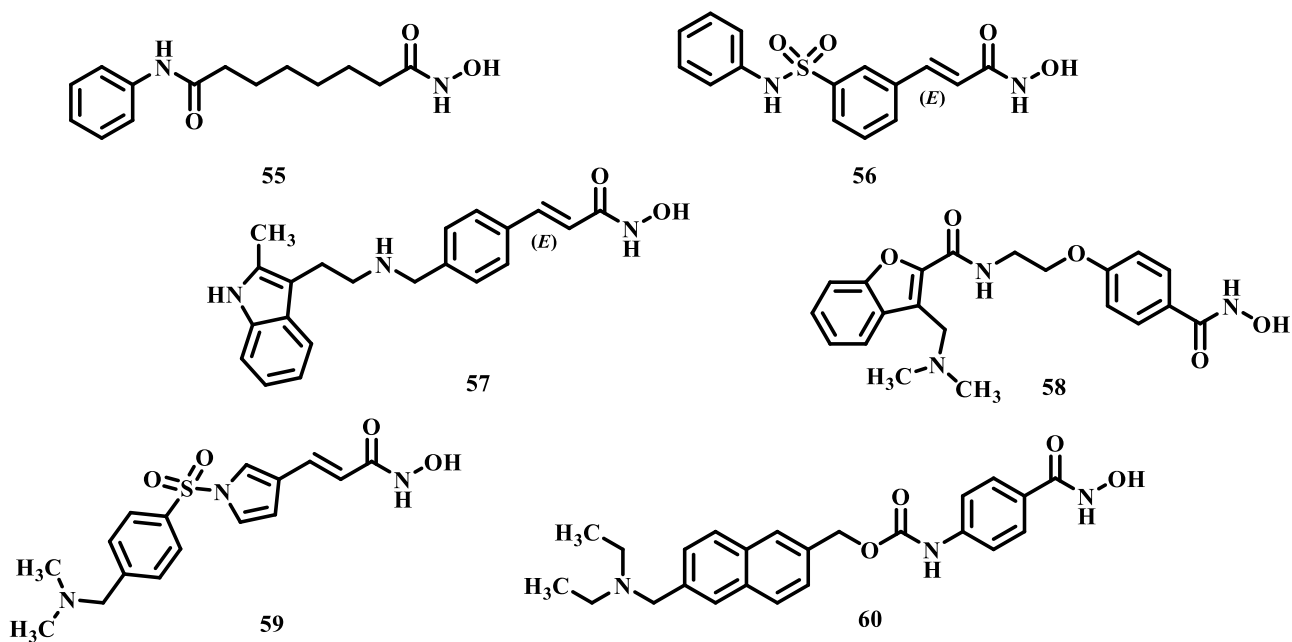


1.19 schema. Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcija

1.3. Hidroksamo rūgšties darinių biologinis aktyvumas

1.3.1. Hidroksamo rūgšties darinių priešvėžinės savybės

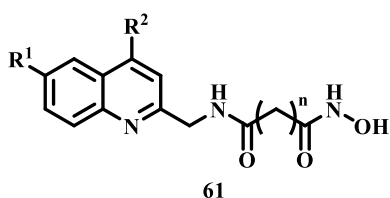
Daugelis hidroksamo rūgščių pasižymi stipriu histonų deacetilazių slopinimu. HDAC slopikliai yra pripažinti kaip nauji priešvėžiniai preparatai, slopinantys histonų deacetilimą bei skatinantys ląstelės ciklo reguliavimą, diferenciaciją, apoptozę ir kitus procesus [1]. Trys HDAC slopikliai yra užregistruoti JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA). Tai vorinostatas (SAHA) **55** ir belinostatas **56** (žr. 1.1 pav.), kurie naudojami odos ir periferinės T-ląstelių limfomos gydymui, taip pat panobinostatas **57** (žr. 1.1 pav.), naudojamas daugybinės mielomos gydymui [37]. Be to, panobinostatas yra klinikinių tyrimų trečiojoje fazėje kaip potencialus vaistas odos T-ląstelių ir Hodžkino (angl. *Hodgkin's*) limfomų bei daugybinės mielomos gydymui.



1.1 pav. Vorinostato **55**, belinostato **56**, panabinostato **57**, abeksinostato **58**, resminostato **59** ir givinostato **60** struktūrinės formulės

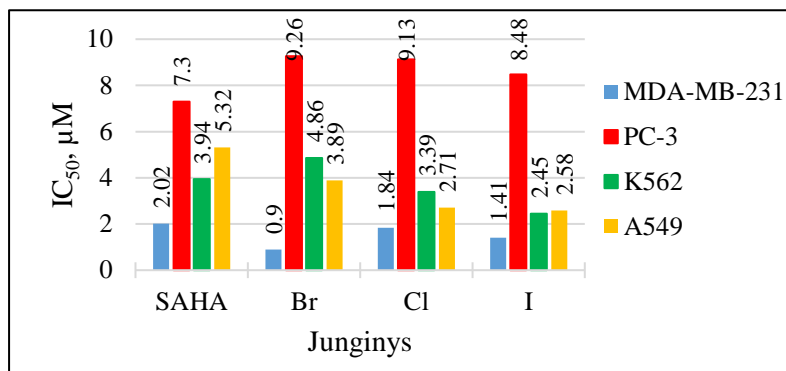
Be šių hidroksamo rūgščių priešvėžinėmis savybėmis ir HDAC slopinimu taip pat pasižymi abeksinostatas **58**, resminostatas **59** ir givinostatas **60** (žr. 1.1 pav.), esantys klinikinių tyrimų antrojoje fazėje. Abeksinostatas yra potencialus vaistas sarkomos ir limfomos gydymuose, resminostatas – Hodžkino limfomos ir kepenų ląstelių karcinomos, o givinostatas – leukemijos ir mielomos gydymuose [38].

Wang'as L. su kolegomis savo tyrimuose atliko potencialių HDAC slopiklių sintezę ir įvertino jų HDAC slopinimo aktyvumą. Buvo susintetinti 25 nauji chinolino ir hidroksamo rūgšties dariniai **61** (žr. 1.2 pav. a). HDAC slopinimui nustatyti atliktas Color de LysTM kolorimetrinis tyrimas. Naujų hidroksamo rūgšties darinių aktyvumas prieš HDAC lyginamas su vorinostatu (SAHA) **55** (žr. 1.1 pav.), kuris HDAC slopina, esant $IC_{50} = 161$ nM. Ištirta, kad geriausiu HDAC slopinimu pasižymėjo junginiai, prie chinolino žiedo 4 anglies atomo turintys H, o prie 6 – halogenų pakaitus bei iš 5 CH₂ grupių sudarytą tarpinę jungtį tarp chinolino žiedo ir hidroksamo rūgšties grupių. Junginiai, kurių R¹ = Br, Cl, I, pasižymėjo stipresniu nei vorinostatas HDAC slopinimu. Atitinkamai šių junginių $IC_{50} = 85, 120, 132$ nM. Su šiomis hidroksamo rūgštimis atliktas tolimesnis tyrimas, nustatant jų priešvėžinį aktyvumą. Tyrimo metu naudotos krūties (MDA-MB-231), prostatos (PC-3), plaučių (A549) vėžio ir lėtinės mielogeninės leukemijos (K562) ląstelių linijos. Visi trys junginiai krūties ir plaučių vėžio ląsteles slopino geriau nei palyginamasis SAHA (žr. 1.2 pav. b). Taip pat chloro ir jodo pakaitus turintys junginiai lėtinės mielogeninės leukemijos (K562) ląsteles veikė labiau nei SAHA [12].



61
 $R^1 = \text{H; F; Cl; Br; I; C}_6\text{H}_5$;
 $R^2 = \text{H; CONHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; CONHC_6H_5 ;
 CONHC_4H_9 ; CONHCH_3 ; CONHC_6H_5 ;
 $n = 3; 4; 5; 6; 7$.

a

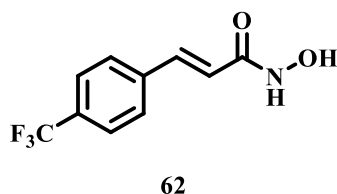


b

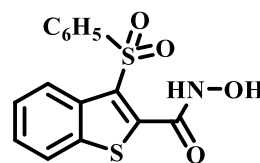
1.2 pav. Chinolino ir hidroksamo rūgšties dariniai (a); priešvėžinis aktyvumas prieš krūtis (MDA-MB-231), prostatos (PC-3), plaučių (A549) vėžio ir lėtinės mielogeninės leukemijos (K562) ląstelių linijas (b)

1.3.2. Hidroksamo rūgšties darinių priešvirusinės savybės

Be HDAC slopinimo hidroksamo rūgštys pasižymi ir priešvirusiniu aktyvumu. Ai T. su kolegomis atliko įvairių hidroksamo rūgščių sintezę ir ištyrė jų aktyvumą prieš hepatito C virusą. Pirmiausia patikrintas jau žinomų HDAC slopiklių aktyvumas prieš HCV. Vorinostatas **55** ir belinostatas **56** (žr. 1.1 pav.) HCV slopino, esant atitinkamai $EC_{50} = 0,36$ ir $0,12 \mu\text{M}$. Panabinostatas **57** (žr. 1.1 pav.) nepasižymėjo jokių aktyvumu prieš HCV.



62



63

1.3 pav. (*E*)-*N*-Hidroksi-3-(4-(trifluormetil)fenil)akrilamidas **62** ir *N*-hidroksi-3-(fenilsulfonil)benzo[*b*]tiofen-2-karboksamidas **63**

Tyrimų metu iširta apie 40 junginių, iš kurių geriausiai rezultatais pasižymėjo dvi hidroksamo rūgštys. Pirmoji – (*E*)-*N*-hidroksi-3-(4-(trifluormetil)fenil)akrilamidas **62**, kurios $EC_{50} = 0,14 \mu\text{M}$, antroji – *N*-hidroksi-3-(fenilsulfonil)benzo[*b*]tiofen-2-karboksamidas **63** (žr. 1.3 pav.), kurios $EC_{50} = 0,61 \mu\text{M}$ [14].

1.3.3. Hidroksamo rūgšties darinių antiparazitinės savybės

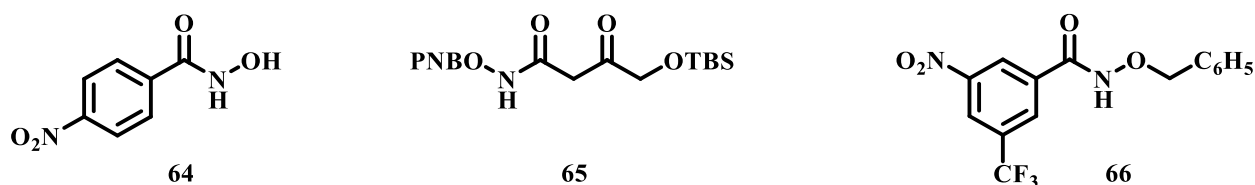
Pastebėta, kad kai kurios hidroksamo rūgštys, slopinančios HDAC, kartu slopina ir parazitus, pavyzdžiui, *Plasmodium falciparum* pirmuonių kultūras, kurios yra maliarijos sukėlėjai. Hidroksamo rūgšties darinių antimaliarinį aktyvumą savo tyrimuose nustatė Giannini'is G. su kolegomis. Keturių hidroksamo rūgšties lyginamos su SAHA **55** (žr. 1.1 pav.), kuri *Plasmodium falciparum* parazitus

veikė, esant $IC_{50} = 25$ nM. Gauti rezultatai parodė, kad visi tirti junginiai turi stipresnes antimaliarines savybes nei SAHA, jų IC_{50} pasiskirstė 3-23 nM intervale [2].

Hidroksamo rūgščių dariniai taip pat yra aktyvūs prieš *Trypanosoma cruzi* pirmuonių kultūras, kurios sukelia Čagaso (angl. *Chagas*) ligą [39], labiausiai paplitusią Lotynų Amerikoje. Ligos metu pasireiškia funkciniai širdies sutrikimai, dažniausiai mirštama nuo širdies nepakankamumo [40].

1.3.4. Hidroksamo rūgšties darinių antibakterinės savybės

Tuberkuliozė – labiausiai paplitusi infekcinė liga, kuria užsikrėtę yra daugiau nei du milijardai žmonių visame pasaulyje. Nuo šios ligos kasmet miršta apie 2 milijonus žmonių. Tuberkuliozės sukėlėjai yra *Mycobacterium tuberculosis* bakterijų kultūra [41]. Majewski'is M. W. su kolegomis savo tyrimuose nustatė hidroksamo rūgšties darinių aktyvumą prieš šių bakterijų kultūrą. Geriausiais rezultatais pasižymėjo trys junginiai (žr. 1.4 pav.), kurių MSK atitinkamai 0,71 μ M, 3,04 μ M ir 10,65 μ M. Taip pat **64** ir **66** junginiai efektyviai slopino ir *Mycobacterium vaccae* bakterijų kultūrą, MSK atitinkamai 6,25 ir 3,13 μ M [5].

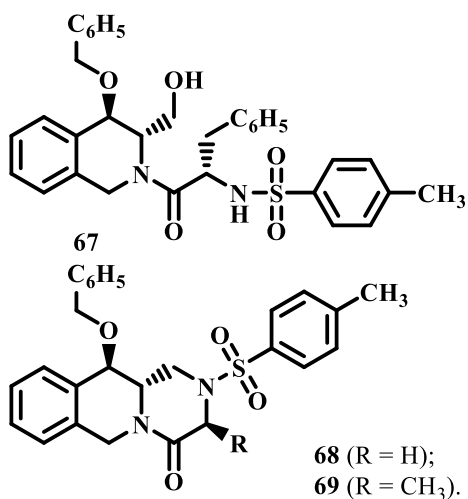


1.4 pav. Hidroksamo rūgšties dariniai, pasižymintys antituberkulioziniu aktyvumu

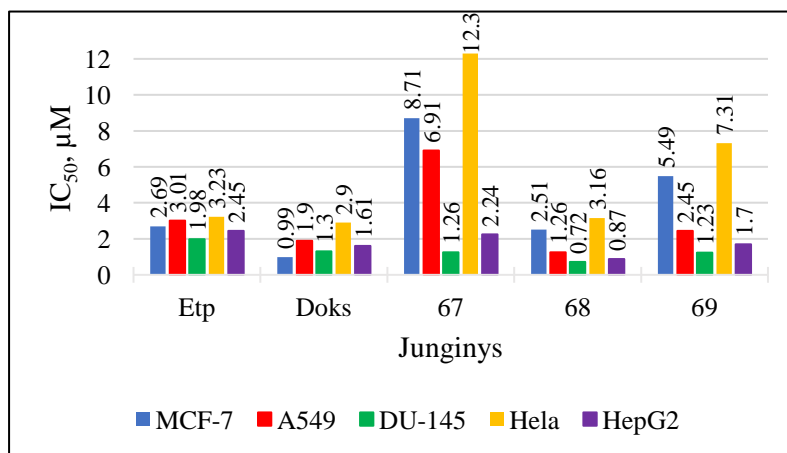
1.4. Chinolino darinių biologinis aktyvumas

1.4.1. Chinolino darinių priešvėžinės savybės

Ramanivas'as T. su kolegomis savo tyrimuose nustatė 1,2,3,4-tetrahidroizochinolino darinių priešvėžinį aktyvumą. Tyrimai atlikti prieš krūties (MCF-7), plaučių (A-549), prostatos (DU-145), gimdos kaklelio (HeLa) ir kepenų (HepG2) vėžines ląsteles *in vitro*. Nauji 1,2,3,4-tetrahidroizochinolino dariniai lyginami su priešvėžiniais vaistais etoposidu (Etp) ir doksorubicinu (Doks). Geriausius rezultatus parodė **68** junginys (žr. 1.5 pav. a), kuris plaučių, prostatos ir kepenų vėžines ląsteles slopino efektyviau nei palyginamieji priešvėžiniai vaistai (žr. 1.5 pav. b). Šis junginys stipriau nei etoposidas veikė ir krūties bei gimdos kaklelio vėžines ląsteles. Taip pat palankiais rezultatais prieš prostatos, kepenų ir plaučių vėžines ląsteles pasižymėjo **67** ir **69** junginiai (žr. 1.5 pav. a) [42].



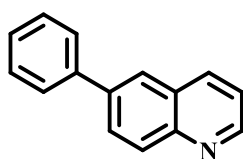
a



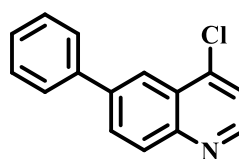
b

1.5 pav. 1,2,3,4-Tetrahidroizochinolino dariniai, pasižymintys priešvėžiniu aktyvumu (a); priešvėžinis aktyvumas prieš krūties (MCF-7), plaučių (A-549), prostatos (DU-145), gimdos kaklelio (Hela) ir kepenų (HepG2) vėžines ląsteles (b)

Hooper'is A. su kolegomis atliko įvairių junginių sintezę ir ištyrė jų aktyvumą, slopinant kinazes. Kinazės yra pagrindiniai funkciniai baltymai, reguliuojantys signalų perdavimo kelius ląstelėse, katalizuojant serino, treonino ar tirozino liekanų fosforilinimą. Baltymų kinazių reguliacijos panaikinimas yra susijęs su daugybe ligų, įskaitant ir vėžį. Tyrimų metu naudojamos 24 skirtingos kinazės. Iš dvidešimt susintetintų junginių tik keturi parodė palankius rezultatus prieš vieną ar dvi kinazes. Du iš jų buvo chinolino dariniai. Tiriamųjų junginių koncentracijos buvo 300 µM. Pirmasis junginys buvo 6-fenilchinolinas **70** (žr. 1.6 pav.), kuris ABL kinazę slopino 95 %. Antrasis – 4-chlor-6-fenilchinolinas **71** (žr. 1.6 pav.), kuris efektyviai slopino ABL ir CK1δ kinazes. ABL kinazės slopinimas siekė 94 %, o CK1δ – 92 % [43].



70



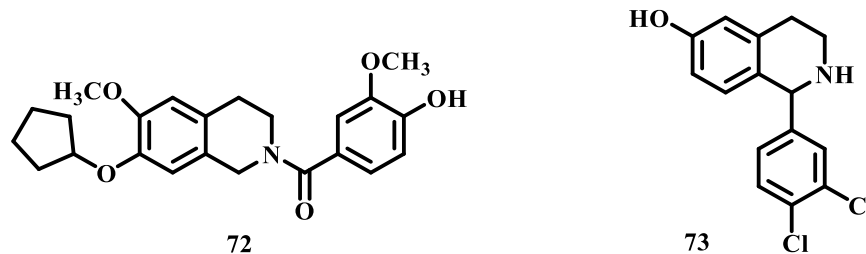
71

1.6 pav. 6-Fenilchinolino **70** ir 4-chlor-6-fenilchinolino **71** struktūrinės formulės

1.4.2. Chinolino darinių priešuždegiminės savybės

Astma ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos yra opi šių dienų sveikatos problema, paplitusi visame pasaulyje [41]. PDE4 slopinimas padidina cAMP kiekį ląstelėje. cAMP padeda kvėpavimo takų lygiųjų raumenų atpalaidavimui ir trukdo prouždegiminių ląstelių aktyvacijai. Todėl PDE4 slopinimas gali būti taikomas astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymui [44]. Song'as G.

su kolegomis savo tyrimuose atliko naujų tetrahydroizochinolino darinių sintezę ir jų PDE4 slopinimo aktyvumą. Palyginamuoju junginiu pasirinktas rolipramas, kurio IC₅₀ prieš PDE4B buvo 1,3 μM. Iš dvylikos naujų tetrahydroizochinolino darinių tik **72** junginio (žr. 1.7 pav.) PDE4B slopinimas buvo artimas rolipramui, tačiau vis tiek mažesnis. Jo IC₅₀ = 2,3 μM [10].



1.7 pav. Potencialus PDE4 slopiklis **72**; 1-(3,4-dichlorfenil)-6-hidroksi-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinas **73**

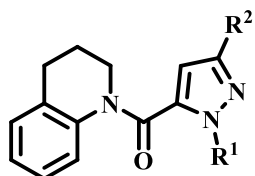
1.4.3. Chinolino darinių antibakterinės savybės

Ngemenya M. N. su kolegomis nustatė 1-aril-6-hidroksi-1,2,3,4-tetrahydroizocholinų antibakterinį aktyvumą agaru difuziniu ir praskiedimo metodais. Tyrimų metu naudojamos *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella oxytoca* ir *Serratia odorifera* bakterijų kultūros. Kontroliniu junginiu pasirinktas gentamicinas, kurio bakterijų augimo slopinimo zonos buvo 11-23 mm intervale, esant 200 μg/ml junginio koncentracijai. Iš dešimties junginių šeši tetrahydroizochinolino dariniai parodė potencialų antibakterinį aktyvumą. Junginių slopinimo zonos buvo nuo 7 iki 23 mm, esant 200 μg/ml junginio koncentracijai. Aktyviausias buvo 1-(3,4-dichlorfenil)-6-hidroksi-1,2,3,4-tetrahydroizochinolinas **73** (žr. 1.7 pav.), kuris slopino visas bakterijų kultūras 9-20 mm intervale. Šis junginys taip pat pasižymėjo mažiausiomis bakterijų augimo slopinimo koncentracijomis prieš *Escherichia coli* ir *Salmonella typhimurium* bakterijas. Minėtos koncentracijos atitinkamai buvo 100 ir 800 μg/ml. Be to ištirtas ir **73** junginio 50 % citotoksiškumo ląstelėms koncentracija, kuri buvo 98,2 μg/ml [11].

1.4.4. Chinolino darinių priešgrybelinės savybės

Lei P. su kolegomis savo tyrimuose atliko pirazolo darinių, turinčių 1,2,3,4-tetrahydrochinolino fragmentą, sintezę ir nustatė naujų junginių priešgrybelines savybes. Buvo tirtos *Pythium aphanidermatum*, *Rhizoctonia solani*, *Valsa mali*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium moniliforme* ir *Gaeumannomyces graminis* var. *Tritici* grybelių kultūros. Šešiolicos naujai susintetintų junginių grybelių augimo slopinimo aktyvumas lyginamas su piraklostrobinu. Tiriamųjų junginių koncentracija buvo 50 μg/ml. Didžiausią poveikį junginiai turėjo *Valsa mali*, *Sclerotinia sclerotiorum* ir *Gaeumannomyces graminis* var. *Tritici* grybelių kultūroms. Penki junginiai (žr. 1.8

pav.) pasižymėjo ypač dideliu priešgrybeliniu aktyvumu prieš *Gaeumannomyces graminis* var. *Tritici* grybelį, jų slopinimo aktyvumas buvo virš 90 %. **74** ir **75** junginiai šio grybelio augimą slopino, esant net 16,7 µg/ml koncentracijai. Šis slopinimas atitinkamai siekė 100 ir 94 % [45].



- 74** ($R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$);
75 ($R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$);
76 ($R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$);
77 ($R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$);
78 ($R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = i\text{-C}_3\text{H}_7$).

1.8 pav. Potencialūs priešgrybeliniai pirazolo dariniai, turintys 1,2,3,4-tetrahydrochinolino fragmentą

2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

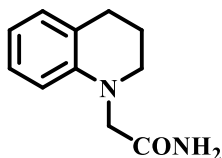
2.1. Analizės atlikimo metodika

Medžiagos buvo gryninamos kolonėlinės chromatografijos būdu, naudojant Silica Gel 60Å (230-400 mesh) (Macherey-Nagel). Reakcijų eiga ir baigtis buvo tikrinamos plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant Silica Gel 0,2 mm 60F-254 plokšteles (Macherey-Nagel). ^1H ir ^{13}C BMR spektrai užrašyti Bruker Avance III (400 MHz BMR ^1H , 101 MHz BMR ^{13}C ir 700 MHz BMR ^1H , 176 MHz BMR ^{13}C) ir Joel 500 JNM-ECA (500 MHz BMR ^1H , 125 MHz BMR ^{13}C) spektrometrais, naudojant CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ir $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ tirpiklius. Vidiniu standartu naudoti deuteriuoti tirpikliai (CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$). Masės spektrai (MS) užrašyti Shimadzu LCMS-2020 (ESI⁺ jonizacija) ir Q-TOF MICRO (ESI⁺ jonizacija) spektrometrais. Infraraudonieji spektrai (IR) užrašyti Bruker VERTEX-70v FTIR spektrometru. Aukštos rezoliucijos masių spektrai užrašyti Bruker micro TOF-QIII (ESI⁺) masių spektrometru. Lydymosi temperatūros (t_{lyd}) nustatytos atviruose kapiliaruose Büchi Melting Point M-560 prietaisu ir yra nekoreguotos. Mikrobangų reakcijos atliktos CEM Discover Synthesis Unit (CEM Corp., Matthews, NC) ir Discover SP mikrobangų reaktoriuose, kurie susideda iš nuolat energiją tiekiančios sistemos. Reaktoriaus galia kito nuo 0 iki 50 W. Junginių priešvėžinių savybių tyrimai buvo atlikti doc. dr. Vladimír Kryštof grupėje, Augimo reguliatorių laboratorijoje, Mokslų fakultete, Palackio universitete Olomouce, Čekijoje. Junginių antibakterinio aktyvumo tyrimus atliko dr. Lucie Navrátilová Augimo reguliatorių laboratorijoje, Mokslų fakultete ir Mikrobiologijos katedroje, Medicinos fakultete, Palackio universitete Olomouce, Čekijoje.

2.2. Junginių sintezė ir analizė

1,2,3,4-Tetrahydrochinolinas **1** ir reagentai, naudoti sintezės reakcijose, komerciškai prieinami. Šių medžiagų grynumas nebuvo tikrintas.

2-(3,4-Dihydrochinolin-1(2H)-il)acetamidas (**2**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$
 $M = 190,25 \text{ g/mol}$

Metodas A: Į 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1** (1 ml, 7,97 mmol) tirpalą sausame acetone (25 ml) 0 °C temperatūroje argono aplinkoje suberiama K_2CO_3 (1,653 g, 11,96 mmol) ir 2-chloracetamido (0,447 g, 4,78 mmol). Reakcija buvo vykdoma tirpiklio virimo temperatūroje 18 val. Pasibaigus reakcijai, gautas reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas sumažintame slėgyje, filtratas nugarinamas, ištirpinamas etilacetate (20 ml) ir ekstrahuojamas 1N HCl (20 ml) bei 0,5N Na_2CO_3 tirpalu ($2 \times 20 \text{ ml}$). Vandeninis rūgštinis sluoksnis pašarminamas ir ekstrahuojamas etilacetatu (20 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, tirpiklis nugarinamas.

Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:15 ir etilacetato-metanolio mišinys, tūriniu santykiu 20:1). $R_f = 0,2$ (etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:1). Išeiga: 0,028 g (2 %), balti kristalai, $t_{lyd} = 139\text{--}140\text{ }^\circ\text{C}$.

Metodas B: Į 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1** (1 ml, 7,97 mmol) tirpalą sausame dimetilformamide (4,8 ml) $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje argono aplinkoje sulašinama DIPEA (0,7 ml, 4,04 mmol) ir suberiama 2-chloracetamido (0,343 g, 3,67 mmol). Reakcija vykdoma $60\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu (3×20 ml) bei sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml). Organinis sluoksnius džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:15 ir etilacetato-metanolio mišinys, tūriniu santykiu 20:1). $R_f = 0,2$ (etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:1). Išeiga: 0,154 g (10 %), balti kristalai, $t_{lyd} = 139\text{--}140\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,96 (2H, p, $J = 6,0$ Hz, CH_2); 2,75 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2); 3,26 (2H, t, $J = 5,6$ Hz, CH_2); 3,71 (2H, s, CH_2); 5,96–6,04 (1H, pl. s, NH_2); 6,42 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, CH); 6,44–6,50 (1H, pl. s, NH_2); 6,64 (1H, t, $J = 7,3$ Hz, CH); 6,93 (1H, d, $J = 7,3$ Hz, CH); 7,00 (1H, t, $J = 7,7$ Hz, CH).

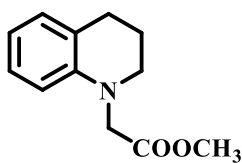
^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 21,6 (CH_2); 26,7 (CH_2); 50,3 (CH_2); 56,1 (CH_2); 110,9 (CH); 117,1 (CH); 122,2 (C); 126,4 (CH); 128,4 (CH); 143,9 (C); 172,8 (C).

IR (cm^{-1}): 3352 (H iš NH_2); 3171 (H iš NH_2); 3069 (CH_{Ar}); 2929 (CH_{Alif}); 1651 (CON); 1503; 1330; 740.

MS (ESI⁺): m/z (%): 191 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$; apskaičiuota: 191,1179. Nustatyta: 191,1179.

Metil-2-(3,4-dihydrochinolin-1(2H)-il)acetatas (3)



$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$
 $M = 205,26$ g/mol

Į 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1** (1 ml, 7,97 mmol) tirpalą acetonitrile (10 ml) $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje argono aplinkoje sulašinama DIPEA (1,651 ml, 9,48 mmol) ir metilbromacetato (0,897 ml, 9,48 mmol). Reakcija vykdoma $70\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 4 val. Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu (2×20 ml). Atskirtas organinis sluoksnius perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:15). $R_f = 0,4$ (etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Išeiga: 1,351 g (83 %), oranžinė derva.

BMR analizės duomenys sutampa su rastais literatūroje [46].

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,92 (2H, p, $J = 6,0$ Hz, CH_2); 2,72 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2); 3,32 (2H, t, $J = 5,6$ Hz, CH_2); 3,65 (3H, s, CH_3); 3,93 (2H, s, CH_2); 6,33 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, CH); 6,55 (1H, t, $J = 7,3$ Hz, CH); 6,89 (1H, d, $J = 7,3$ Hz, CH); 6,95 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, CH).

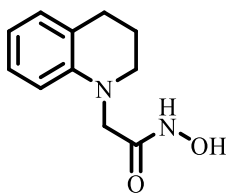
^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 22,3 (CH_2); 27,9 (CH_2); 50,6 (CH_2); 51,9 (CH_3); 53,1 (CH_2); 110,3 (CH); 116,9 (CH); 123,0 (C); 127,1 (CH); 129,2 (CH); 144,8 (C); 171,6 (C).

IR (cm^{-1}): 2948 (CH_{Ar}); 2842 (CH_{Alif}); 1733 (COO); 1499; 1170; 743.

MS (ESI⁺): m/z (%): 206 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$; apskaičiuota: 206,1176; nustatyta: 206,1176.

2-(3,4-Dihydrochinolin-1(2H)-il)-N-hidroksiacetamidas (4)



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$
 $M = 206,25$ g/mol

Metodas A: Į 2-(3,4-dihydrochinolin-1(2H)-il)acetamido **2** (0,15 g, 0,78 mmol) tirpalą sausame metanolyje (2 ml) kambario temperatūroje argono aplinkoje suberiama NaOH (0,123 g, 3,07 mmol) ir $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,159 g, 2,29 mmol). Reakcija vykdoma 65 °C temperatūroje 18 val. Pasibaigus reakcijai, gautas reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas sumažintame slėgyje, filtratas nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1 ir etilacetato-metanolio mišinys, tūriniu santykiu 50:1). $R_f = 0,2$ (etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1). Išeiga: 0,027 g (17 %), balti kristalai, $t_{\text{lyd}} = 118\text{--}119$ °C.

Metodas B: Į metil-2-(3,4-dihydrochinolin-1(2H)-il)acetato **3** (0,2 g, 0,97 mmol) tirpalą 3 ml sauso metanolio kambario temperatūroje argono aplinkoje suberiama NaOH (0,152 g, 3,80 mmol) ir $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,182 g, 2,83 mmol). Reakcija vykdoma 65 °C temperatūroje 3 val. Pasibaigus reakcijai, gautas reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas sumažintame slėgyje, filtratas nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1 ir etilacetato-metanolio mišinys, tūriniu santykiu 50:1). $R_f = 0,2$ (etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1). Išeiga 0,110 g (55 %), balti kristalai, $t_{\text{lyd}} = 118\text{--}119$ °C.

^1H BMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 1,95 (2H, p, $J = 5,9$ Hz, CH_2); 2,69 (2H, t, $J = 6,3$ Hz, CH_2); 3,37 (2H, t, $J = 5,7$ Hz, CH_2); 3,83 (2H, s, CH_2); 6,40 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, CH); 6,52 (1H, t, $J = 7,3$ Hz, CH); 6,86 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, CH); 6,93 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, CH); 8,16–8,28 (1H, pl s, OH); 10,10–10,18 (1H, pl s, NH).

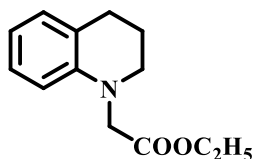
^{13}C BMR (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 22,0 (CH_2); 27,6 (CH_2); 50,9 (CH_2); 54,3 (CH_2); 111,2 (CH); 116,8 (CH); 122,9 (C); 126,9 (CH); 128,9 (CH); 145,4 (C); 166,9 (C).

IR (cm^{-1}): 3232 (OH); 3161 (NH); 2925 (CH_{Ar}); 2909 (CH_{Alif}); 1646 (CON); 1497; 1314; 748.

MS (ESI⁺): m/z (%): 207 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [M+H⁺], C₁₁H₁₅N₂O₂; apskaičiuota: 207,1128; nustatyta: 207,1129.

Etil-2-(3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetatas (5)



C₁₃H₁₇NO₂
M = 219,28 g/mol

Į 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1** (0,476 ml, 3,75 mmol) tirpalą acetonitrile (5 ml) 0 °C temperatūroje argono aplinkoje sulašinama DIPEA (0,778 ml, 4,46 mmol) ir etilbromacetato (0,494 ml, 4,46 mmol). Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu (2 × 20 ml). Atskirtas organinis sluoksnis perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na₂SO₄, filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuntas etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:15). R_f = 0,4 (etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Išeiga: 0,686 g (83 %), ruda derva.

BMR analizės duomenys sutampa su rastais literatūroje [47].

¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH₃); 1,95–2,02 (2H, m, CH₂); 2,78 (2H, t, J = 6,4 Hz, CH₂); 3,39 (2H, t, J = 5,7 Hz, CH₂); 3,98 (2H, s, CH₂); 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH₂); 6,40 (1H, d, J = 8,2 Hz, CH); 6,61 (1H, t, J = 7,3 Hz, CH); 6,95 (1H, d, J = 7,3 Hz, CH); 7,01 (1H, t, J = 7,7 Hz, CH).

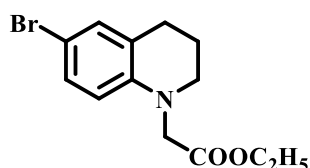
¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 14,3 (CH₃); 22,4 (CH₂); 28,0 (CH₂); 50,7 (CH₂); 53,3 (CH₂); 61,0 (CH₂); 110,3 (CH); 116,8 (C); 122,9 (CH); 127,2 (CH); 129,3 (CH); 144,9 (C); 171,2 (C).

IR (cm⁻¹): 2930 (CH_{Ar}); 2843 (CH_{Alif}); 1745 (COO); 1503; 1180; 743.

MS (ESI⁺): m/z (%): 220 (M+H⁺, 100).

HRMS (ESI⁺): [M+H⁺], C₁₃H₁₈NO₂; apskaičiuota: 220,1332; nustatyta: 220,1332.

Etil-2-(6-brom-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetatas (6)



C₁₃H₁₆BrNO₂
M = 298,18 g/mol

Į etil-2-(3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetato **5** (0,219 g, 1 mmol) tirpalą sausame dimetilformamide (5 ml) 0 °C temperatūroje argono aplinkoje porcijomis suberiama N-bromsukcinimido (0,178 g, 1 mmol). Reakcija vykdoma 0 °C temperatūroje 3 val. Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu (2 × 20 ml). Atskirtas organinis sluoksnis perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na₂SO₄, filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuntas etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:50). R_f = 0,4 (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Išeiga: 0,270 g (91 %), oranžinė derva.

^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,24 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 1,96 (2H, p, $J = 6,3$ Hz, CH_2); 2,75 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2); 3,37 (2H, t, $J = 5,7$ Hz, CH_2); 3,95 (2H, s, CH_2); 4,17 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, CH_2); 6,26 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, CH); 7,05–7,09 (2H, m, $2 \times \text{CH}$).

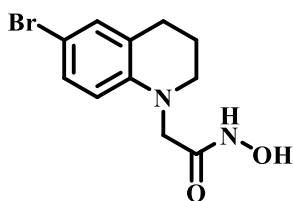
^{13}C BMR (125 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3); 22,0 (CH_2); 27,8 (CH_2); 50,7 (CH_2); 53,2 (CH_2); 61,1 (CH_2); 108,8 (C); 112,0 (CH); 125,0 (C); 129,7 (CH); 131,7 (CH); 144,2 (C); 170,8 (C).

IR (cm^{-1}): 2932 (CH_{Ar}); 2848 (CH_{Alif}); 1735 (COO); 1495; 1164; 794.

MS (ESI $^+$): m/z (%): 299 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI $^+$): [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2$; apskaičiuota: 298,0437; nustatyta: 298,0437.

2-(6-Brom-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)-N-hidroksiacetamidas (7)



$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$
M = 285,14 g/mol

Į etil-2-(6-brom-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetato **6** (0,298 g, 1 mmol) tirpalą sausame metanolyje (4 ml) kambario temperatūroje argono aplinkoje suberiama NaOH (0,160 g, 3,9 mmol) ir $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,209 g, 2,9 mmol). Reakcija vykdoma 65 °C temperatūroje 3 val. Pasibaigus reakcijai, gautas reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas sumažintame slėgyje, filtratas nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1 ir etilacetato-metanolio mišinys, tūriniu santykiu 50:1). $R_f = 0,4$ (etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1). Išeiga: 0,075 g (26 %), balti kristalai, $t_{\text{lyd}} = 141\text{--}142$ °C.

^1H (700 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 1,83–1,88 (2H, m, CH_2); 2,68 (2H, t, $J = 6,2$ Hz, CH_2); 3,34 (2H, t, $J = 5,7$ Hz, CH_2); 3,77 (2H, s, CH_2); 6,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, CH); 7,03–7,05 (1H, m, CH); 7,07 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,3 Hz, CH); 8,83 (1H, s, OH); 10,57 (1H, s, NH).

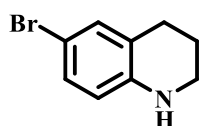
^{13}C (176 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_2); 27,6 (CH_2); 50,5 (CH_2); 52,7 (CH_2); 107,3 (C); 112,9 (CH); 125,3 (C); 129,5 (CH); 131,2 (CH); 144,9 (C); 166,6 (C).

IR (cm^{-1}): 3193 (OH); 3023 (NH); 2932 (CH_{Ar}); 2899 (CH_{Alif}); 1649 (CON); 1495; 1280; 796.

MS (ESI $^+$): m/z (%): 286 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI $^+$): [$\text{M}+\text{Na}^+$], $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{NaO}_2$; apskaičiuota: 307,0053; nustatyta: 307,0053.

6-Brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas (8)



$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}$
M = 212,09 g/mol

Į 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1** (1 ml, 7,97 mmol) tirpalą sausame dimetilformamide (11 ml) 0 °C temperatūroje argono aplinkoje porcijomis suberiama N-bromsukcinimido (1,419 g, 7,97 mmol). Reakcija vykdoma 0 °C temperatūroje 3 val. Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu (2×20 ml). Atskirtas organinis sluoksnis perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, o tirpiklis

nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:50). $R_f = 0,3$ (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Vėliau reakcija buvo gausinama kelis kartus. Išeiga: 0,984 g (95 %), geltonas skystis

BMR analizės duomenys sutampa su rastais literatūroje [48].

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,92 (2H, p, $J = 6,0$ Hz, CH_2); 2,73 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2); 3,29 (2H, t, $J = 5,6$ Hz, CH_2); 6,38–6,43 (1H, m, CH); 7,02–7,07 (2H, m, $2 \times \text{CH}$).

^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 21,3 (CH_2); 27,3 (CH_2); 41,9 (CH_2); 107,1 (C); 108,7 (CH); 124,4 (C); 130,9 (CH); 131,8 (CH); 140,9 (C).

IR (cm^{-1}): 3413 (NH); 2927 (CH_{Ar}); 2839 (CH_{Alif}); 1599; 1477; 1297; 803.

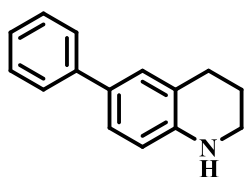
MS (ESI⁺): m/z (%): 213 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}$; apskaičiuota: 212,0069; nustatyta: 212,0070.

6-Arilpakeisti 1,2,3,4-tetrahydrochinolinai (10–13)

Į 6-brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **8** (0,212 g, 1 mmol) tirpalą etanolyje (2 ml) ir distiliuotame vandenyje (2 ml) argono aplinkoje suberiama Cs_2CO_3 (0,652 g, 2 mmol), fenilboro rūgštis (1,3 mmol) ir $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,029 g, 0,13 mmol). Reakcija vykdoma mikrobangų reaktoriuje 100 °C temperatūroje 1 val ($P = 50$ W, $p = 300$ PSI). Paruošiamos 2 porcijos. Pasibaigus reakcijai, gautas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu (2×20 ml). Atskirtas organinis sluoksnis perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktai gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:50).

6-Fenil-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas (10)



$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$
 $M = 209,29$ g/mol

Išeiga: 0,239 g (50 %), geltona derva. $R_f = 0,3$ (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15).

BMR analizės duomenys sutampa su rastais literatūroje [49].

^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,99 (2H, p, $J = 6,0$ Hz, CH_2); 2,84 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2); 3,35 (2H, t, $J = 5,5$ Hz, CH_2); 6,57–6,61 (1H, m, CH); 7,21–7,26 (3H, m, $3 \times \text{CH}$); 7,38 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, $2 \times \text{CH}$); 7,52 (2H, d, $J = 7,6$ Hz, $2 \times \text{CH}$).

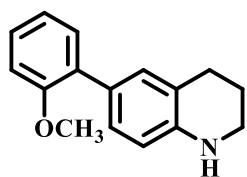
^{13}C BMR (125 MHz, CDCl_3): δ 22,2 (CH_2); 27,2 (CH_2); 42,1 (CH_2); 114,8 (CH); 122,0 (C); 125,7 (CH); 126,1 (CH); 126,4 (CH); 128,3 (CH); 128,7 (CH); 130,4 (C); 141,5 (C); 143,8 (C)

IR (cm^{-1}): 3217 (NH); 3036 (CH_{Ar}); 2924 (CH_{Alif}); 1639; 1500; 1243; 1025; 801.

MS (ESI⁺): m/z (%): 210 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}$; apskaičiuota: 210,1277; nustatyta: 210,1277.

6-(2-Metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas (11)



$C_{16}H_{17}NO$
 $M = 239,32 \text{ g/mol}$

Išeiga: 0,314 g (66 %), geltona derva. $R_f = 0,4$ (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15).

1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,98 (2H, p, $J = 6,0$ Hz, CH_2); 2,83 (2H, t, $J = 6,3$ Hz, CH_2); 3,34 (2H, t, $J = 5,5$ Hz, CH_2); 3,82 (3H, s, CH_3); 6,54 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, CH); 6,96 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, CH); 7,00 (1H, t, $J = 7,5$ Hz, CH); 7,16 (1H, s, CH); 7,19 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, CH); 7,26 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, CH); 7,31 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, CH).

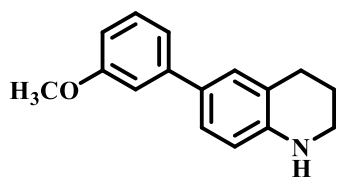
^{13}C BMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 22,3 (CH_2); 27,2 (CH_2); 42,2 (CH_2); 55,6 (CH_3); 111,1 (CH); 114,0 (CH); 120,8 (CH); 121,1 (C); 127,2 (C); 127,6 (CH); 128,2 (CH); 130,6 (CH); 130,7 (CH); 131,2 (C); 143,9 (C); 156,6 (C).

IR (cm^{-1}): 3407 (NH); 2927 (CH_{Ar}); 2833 (CH_{Alif}); 1613; 1516; 1487; 1234; 1119 (C-O-C); 750.

MS (ESI⁺): m/z (%): 240 ($M+H^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$M+H^+$], $C_{16}H_{18}NO$; apskaičiuota: 240,1383; nustatyta: 240,1383.

6-(3-Metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas (12)



$C_{16}H_{17}NO$
 $M = 239,32 \text{ g/mol}$

Išeiga: 0,261 g (54 %), geltona derva. $R_f = 0,4$ (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15).

1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2,04 (2H, p, $J = 6,0$ Hz, CH_2); 2,85 (2H, t, $J = 6,6$ Hz, CH_2); 3,39 (2H, t, $J = 5,5$ Hz, CH_2); 3,85 (3H, s, CH_3); 6,75 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, CH); 6,81 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 2,6 Hz, CH); 7,05 (1H, t, $J = 2,1$ Hz, CH); 7,11 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, CH); 7,23–7,28 (2H, m, $2 \times CH$); 7,30 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, CH).

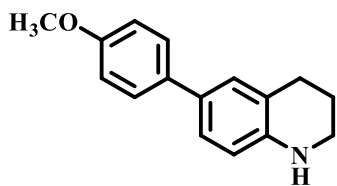
^{13}C BMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 22,1 (CH_2); 27,1 (CH_2); 42,1 (CH_2); 55,4 (CH_3); 111,5 (CH); 112,1 (CH); 114,9 (CH); 119,0 (CH); 122,0 (C); 125,7 (CH); 128,4 (CH); 129,6 (CH); 130,4 (C); 143,1 (C); 143,8 (C); 160,0 (C).

IR (cm^{-1}): 3408 (NH); 2927 (CH_{Ar}); 2834 (CH_{Alif}); 1603; 1518; 1483; 1281; 1215; 1163 (C-O-C); 1034; 776.

MS (ESI⁺): m/z (%): 240 ($M+H^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$M+H^+$], $C_{16}H_{18}NO$; apskaičiuota: 240,1383; nustatyta: 240,1383.

6-(4-Metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas (13)



$C_{16}H_{17}NO$
 $M = 239,32 \text{ g/mol}$

Išeiga: 0,261 g (54 %), geltoni kristalai, $t_{\text{lyd}} = 84\text{--}85 \text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0,3$ (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15).

$^1\text{H BMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,98 (2H, p, $J = 6,0 \text{ Hz}$, CH_2); 2,83 (2H, t, $J = 6,4 \text{ Hz}$, CH_2); 3,33 (2H, t, $J = 5,5 \text{ Hz}$, CH_2); 3,84 (3H, s, CH_3); 6,55 (1H, d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, CH); 6,94 (2H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}$); 7,16–7,20 (2H, m, $2 \times \text{CH}$); 7,45 (2H, dd, $J = 8,9 \text{ Hz}$, $1,2 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}$).

$^{13}\text{C BMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 22,3 (CH_2); 27,2 (CH_2); 42,2 (CH_2); 55,4 (CH_3); 114,1 (CH); 114,8 (CH); 121,9 (C); 125,3 (CH); 127,4 (CH); 127,9 (CH); 130,1 (C); 134,3 (C); 143,6 (C); 158,3 (C).

IR (cm^{-1}): 3337 (NH); 2927 (CH_{Ar}); 2834 (CH_{Alif}); 1608; 1494; 1440; 1238; 1179 (C-O-C); 810.

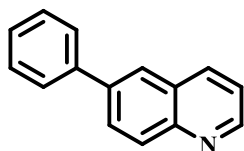
MS (ESI⁺): m/z (%): 240 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$; apskaičiuota: 240,1383; nustatyta: 240,1383.

6-Arilpakeisti chinolinai (14–17)

I 6-brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **8** (0,212 g, 1 mmol) tirpalą etanolyje (2 ml) ir distiliuotame vandenyje (2 ml) argono aplinkoje suberiama Cs_2CO_3 (0,652 g, 2 mmol), fenilboro rūgštis (1,3 mmol) ir $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,029 g, 0,13 mmol). Reakcija vykdoma mikrobangų reaktoriuje $100 \text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 1 val ($P = 50 \text{ W}$, $p = 300 \text{ PSI}$). Paruošiamos 2 porcijos. Pasibaigus reakcijai, gautas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu ($2 \times 20 \text{ ml}$). Atskirtas organinis sluoksnis perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktai gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:50).

6-Fenilchinolinas (14)



$C_{15}H_{11}N$
 $M = 205,26 \text{ g/mol}$

Išeiga: 0,064 (13 %), oranžinė derva. $R_f = 0,2$ (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15).

BMR analizės duomenys sutampa su rasta literatūroje [50].

$^1\text{H BMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7,38–7,43 (2H, m, $2 \times \text{CH}$); 7,49 (2H, t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}$); 7,71 (2H, d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}$); 7,96–8,00 (2H, m, $2 \times \text{CH}$); 8,19 (2H, d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}$); 8,91 (1H, dd, $J = 4,3 \text{ Hz}$, $1,5 \text{ Hz}$, CH).

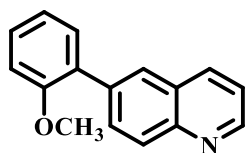
$^{13}\text{C BMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 121,6 (CH); 125,6 (CH); 127,6 (CH); 127,9 (CH); 128,6 (C); 129,1 (CH); 129,4 (CH); 129,9 (CH); 136,4 (CH); 139,4 (C); 140,4 (C); 147,7 (C); 150,4 (CH).

IR (cm⁻¹): 2924 (CH_{Ar}); 2853 (CH_{Ar}); 1486; 843; 782; 764; 698.

MS (ESI⁺): *m/z* (%): 206 (M+H⁺, 100).

HRMS (ESI⁺): [M+H⁺], C₁₅H₁₂N; apskaičiuota: 206,0964; nustatyta: 206,0964.

6-(2-Metoksifenil)chinolinas (15)



C₁₆H₁₃NO
M = 235,29 g/mol

Išeiga: 0,058 g (12 %), oranžinė derva. R_f = 0,3 (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15).

BMR analizės duomenys sutampa su rastais literatūroje [50].

¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (3H, s, CH₃); 7,03 (1H, d, *J* = 8,3 Hz, CH); 7,08 (1H, td, *J* = 7,4 Hz, 1,0 Hz, CH); 7,36–7,44 (3H, m, 3 × CH); 7,92–7,95 (2H, m, 2 × CH); 8,14 (1H, d, *J* = 9,2 Hz, CH); 8,18 (1H, d, *J* = 8,3 Hz, CH); 8,91 (1H, dd, *J* = 4,2 Hz, 1,8 Hz, CH).

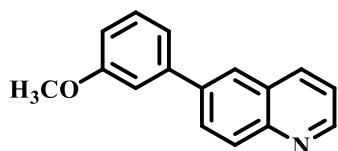
¹³C BMR (125 MHz, CDCl₃): δ 55,7 (CH₃); 111,4 (CH); 121,1 (CH); 121,3 (CH); 128,0 (CH); 128,3 (C); 128,7 (CH); 129,3 (CH); 129,9 (C); 131,2 (CH); 132,0 (CH); 136,5 (CH); 137,2 (C); 147,4 (C); 150,2 (CH); 156,7 (C).

IR (cm⁻¹): 3018 (CH_{Ar}); 2934 (CH_{Ar}); 2835 (CH_{Ar}); 1489; 1248; 1120 (C-O-C); 1026; 751.

MS (ESI⁺): *m/z* (%): 236 (M+H⁺, 100).

HRMS (ESI⁺): [M+H⁺], C₁₆H₁₄NO; apskaičiuota: 236,1070; nustatyta: 236,1070.

6-(3-Metoksifenil)chinolinas (16)



C₁₆H₁₃NO
M = 235,29 g/mol

Išeiga: 0,073 g (15 %), oranžinė derva. R_f = 0,3 (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15).

BMR analizės duomenys sutampa su rastais literatūroje [50].

¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3,90 (3H, s, CH₃); 6,97 (1H, dd, *J* = 8,3 Hz, 2,8 Hz, CH); 7,23–7,25 (1H, m, CH); 7,29–7,32 (1H, m, CH); 7,43 (1H, t, *J* = 8,0 Hz, CH); 7,49–7,53 (1H, m, CH); 8,01–8,05 (2H, m, 2 × CH); 8,27–8,34 (2H, m, 2 × CH); 8,93 (1H, dd, *J* = 4,5 Hz, 1,4 Hz, CH).

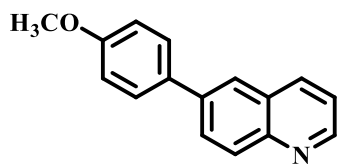
¹³C BMR (125 MHz, CDCl₃): δ 55,5 (CH₃); 113,2 (CH); 113,3 (CH); 120,1 (CH); 121,6 (CH); 125,7 (CH); 128,6 (C); 129,3 (CH); 129,6 (CH); 129,7 (CH); 130,1 (CH); 136,7 (CH); 139,4 (C); 141,8 (C); 147,5 (C); 150,2 (CH); 160,2 (C).

IR (cm⁻¹): 3001 (CH_{Ar}); 2935 (CH_{Ar}); 2834 (CH_{Ar}); 1579; 1484; 1287; 1214; 1169 (C-O-C); 1026; 836; 781.

MS (ESI⁺): *m/z* (%): 236 (M+H⁺, 100).

HRMS (ESI⁺): [M+H⁺], C₁₆H₁₄NO; apskaičiuota: 236,1070; nustatyta: 236,1070.

6-(4-Metoksifenil)chinolinas (17)



$C_{16}H_{13}NO$
 $M = 235,29 \text{ g/mol}$

Išėiga: 0,090 g (18 %), geltoni kristalai, $t_{lyd} = 92\text{--}93 \text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0,2$ (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15).

BMR analizės duomenys sutampa su rastais literatūroje [50].

^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3,87 (3H, s, CH_3); 7,02 (2H, d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}$); 7,37–7,42 (1H, m, CH); 7,64 (2H, d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}$); 7,91–7,97 (2H, m, $2 \times \text{CH}$); 8,16 (2H, t, $J = 8,1 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}$); 8,87–8,90 (1H, m, CH).

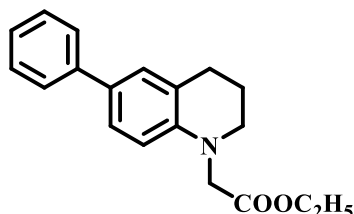
^{13}C BMR (125 MHz, CDCl_3): δ 55,5 (CH_3); 114,5 (CH); 121,5 (CH); 124,7 (CH); 128,6 (CH); 128,6 (C); 129,2 (CH); 129,8 (CH); 132,8 (C); 136,3 (CH); 139,0 (C); 147,4 (C); 150,1 (CH); 156,6 (C).

IR (cm^{-1}): 3007 (CH_{Ar}); 2925 (CH_{Ar}); 2837 (CH_{Ar}); 1605; 1493; 1284; 1242; 1180 (C-O-C); 823.

MS (ESI⁺): m/z (%): 236 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$\text{M}+\text{H}^+$], $C_{16}H_{14}NO$; apskaičiuota: 236,1070; nustatyta: 236,1070.

Etil-2-(6-fenil-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetatas (18)



$C_{19}H_{21}NO_2$
 $M = 295,38 \text{ g/mol}$

Į 6-fenil-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **10** (0,216 g, 1,03 mmol) tirpalą acetonitrile (2,1 ml) $0 \text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje argono aplinkoje sulašinama DIPEA (0,214 ml, 1,23 mmol) ir etilbromacetato (0,136 ml, 1,23 mmol). Reakcija vykdoma $70 \text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 4 val. Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu ($2 \times 20 \text{ ml}$). Atskirtas organinis sluoksnis

perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:50). $R_f = 0,4$ (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Išėiga: 0,263 g (89 %), oranžinė derva.

^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (3H, t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, CH_3); 2,04 (2H, p, $J = 6,0 \text{ Hz}$, CH_2); 2,86 (2H, t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, CH_2); 3,44 (2H, t, $J = 5,7 \text{ Hz}$, CH_2); 4,03 (2H, s, CH_2); 4,21 (2H, q, $J = 7,1 \text{ Hz}$, CH_2); 6,49 (1H, d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, CH); 7,21–7,26 (2H, m, $2 \times \text{CH}$); 7,29 (1H, dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $2,3 \text{ Hz}$, CH); 7,37 (2H, t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}$); 7,52 (2H, d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}$).

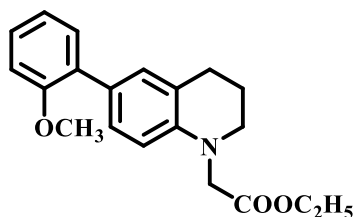
^{13}C BMR (125 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3); 22,4 (CH_2); 28,1 (CH_2); 50,7 (CH_2); 53,3 (CH_2); 61,0 (CH_2); 110,7 (CH); 123,1 (C); 125,8 (CH); 126,0 (CH); 126,4 ($2 \times \text{CH}$); 128,0 (CH); 128,7 ($2 \times \text{CH}$); 129,7 (C); 141,4 (C); 144,3 (C); 171,0 (C).

IR (cm^{-1}): 2929 (CH_{Ar}); 2842 (CH_{Alif}); 1744 (COO); 1518; 1487; 1180; 760.

MS (ESI⁺): m/z (%): 296 (M+H⁺, 100).

HRMS (ESI⁺): [M+H⁺], C₁₉H₂₂NO₂; apskaičiuota: 296,1645, nustatyta: 296,1645.

Etil-2-(6-(2-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetatas (19)



C₂₀H₂₃NO₃
M = 325,41 g/mol

Į 6-(2-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **11** (0,2 g, 0,84 mmol) tirpalą acetonitrile (2 ml) 0 °C temperatūroje argono aplinkoje sulašinama DIPEA (0,174 ml, 1 mmol) ir etilbromacetato (0,110 ml, 1 mmol). Reakcija vykdoma 70 °C temperatūroje 4 val. Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu (2 × 20 ml). Atskirtas organinis sluoksnis perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na₂SO₄, filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:20). R_f = 0,4 (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Išeiga: 0,206 g (76 %), oranžinė derva.

¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz, CH₃); 2,02 (2H, p, J = 6,0 Hz, CH₂); 2,83 (2H, t, J = 6,4 Hz, CH₂); 3,43 (2H, t, J = 5,7 Hz, CH₂); 3,80 (3H, s, CH₃); 4,02 (2H, s, CH₂); 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH₂); 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz, CH); 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz, CH); 6,98 (1H, td, J = 7,4 Hz, 1,1 Hz, CH); 7,17 (1H, s, CH); 7,21–7,25 (2H, m, 2 × CH); 7,28 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 1,7 Hz, CH).

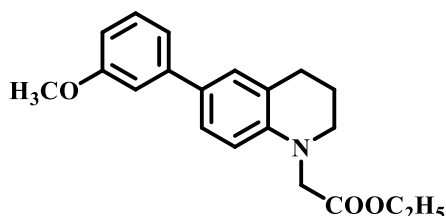
¹³C BMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14,4 (CH₃); 22,4 (CH₂); 28,1 (CH₂); 50,7 (CH₂); 55,4 (CH₂); 55,6 (CH₃); 61,0 (CH₂); 110,0 (CH); 111,1 (CH); 120,8 (CH); 122,3 (C); 126,8 (C); 127,4 (CH); 128,4 (CH); 130,4 (CH); 130,6 (CH); 131,0 (C); 143,9 (C); 156,6 (C); 171,2 (C).

IR (cm⁻¹): 2932 (CH_{Ar}); 2835 (CH_{Alif}); 1744 (COO); 1487; 1179 (C-O-C); 1023; 749.

MS (ESI⁺): m/z (%): 326 (M+H⁺, 100).

HRMS (ESI⁺): [M+H⁺], C₂₀H₂₄NO₃; apskaičiuota: 326,1751; nustatyta: 326,1751.

Etil-2-(6-(3-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetatas (20)



C₂₀H₂₃NO₃
M = 325,41 g/mol

Į 6-(3-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **12** (0,215 g, 0,90 mmol) tirpalą acetonitrile (2,1 ml) 0 °C temperatūroje argono aplinkoje sulašinama DIPEA (0,186 ml, 1,07 mmol) ir etilbromacetato (0,119 ml, 1,07 mmol). Reakcija vykdoma 70 °C temperatūroje 4 val. Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu (2 × 20 ml). Atskirtas organinis sluoksnis perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na₂SO₄, filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktas

gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:20). $R_f = 0,4$ (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Išeiga: 0,235 g (86 %), geltona derva.

^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (3H, td, $J = 7,2$ Hz, 3,3 Hz, CH_3); 2,04 (2H, p, $J = 6,0$ Hz, CH_2); 2,86 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2); 3,44 (2H, t, $J = 5,7$ Hz, CH_2); 3,85 (3H, s, CH_3); 4,03 (2H, s, CH_2); 4,21 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, CH_2); 6,48 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, CH); 6,80 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, 2,5 Hz, 0,9 Hz, CH); 7,05–7,08 (1H, m, CH); 7,10–7,14 (1H, m, CH); 7,22–7,25 (1H, m, CH); 7,26–7,31 (2H, m, $2 \times \text{CH}$).

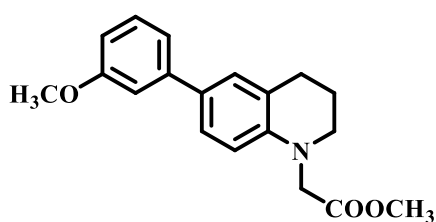
^{13}C BMR (125 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3); 22,4 (CH_2); 28,1 (CH_2); 50,7 (CH_2); 53,3 (CH_2); 55,3 (CH_3); 61,0 (CH_2); 110,6 (CH); 111,5 (CH); 112,0 (CH); 119,0 (CH); 123,1 (C); 125,9 (CH); 128,0 (CH); 129,5 (C); 129,6 (CH); 143,0 (C); 144,5 (C); 159,9 (C); 170,8 (C).

IR (cm^{-1}): 2932 (CH_{Ar}); 2836 (CH_{Alif}); 1744 (COO); 1516; 1483; 1180 (C-O-C); 1035; 777.

MS (ESI⁺): m/z (%): 326 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3$: apskaičiuota: 326,1751; nustatyta: 326,1751.

Metil-2-(6-(3-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetatas (21)



$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$
M = 311,38 g/mol

I 6-(3-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahydrochinolino 12 (0,337 g, 1,41 mmol) tirpalą acetoneitrile (3,4 ml) 0 °C temperatūroje argono aplinkoje sulašinama DIPEA (0,217 ml, 1,68 mmol) ir metilbromacetato (0,257 ml, 1,68 mmol). Reakcija vykdoma 70 °C temperatūroje 4 val. Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas

distiliuotu vandeniu (2×20 ml). Atskirtas organinis sluoksnius perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:20). $R_f = 0,3$ (etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Išeiga: 0,351 g (80 %), ruda derva.

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,03 (2H, p, $J = 6,0$ Hz, CH_2); 2,85 (2H, t, $J = 6,3$ Hz, CH_2); 3,42 (2H, t, $J = 5,4$ Hz, CH_2); 3,73 (3H, s, CH_3); 3,84 (3H, s, CH_3); 4,04 (2H, s, CH_2); 6,46 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, CH); 6,79 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 1,9 Hz, CH); 7,04–7,06 (1H, m, CH); 7,11 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, CH); 7,22–7,30 (3H, m, $3 \times \text{CH}$).

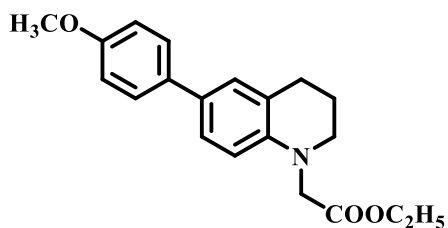
^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 22,3 (CH_2); 28,1 (CH_2); 50,6 (CH_2); 52,0 (CH_3); 53,0 (CH_3); 55,2 (CH_2); 110,5 (CH); 111,4 (CH); 111,9 (CH); 118,9 (CH); 122,9 (C); 125,8 (CH); 128,0 (CH); 129,5 (CH); 130,4 (C); 142,8 (C); 144,3 (C); 159,9 (C); 171,4 (C).

IR (cm^{-1}): 2948 (CH_{Ar}); 2837 (CH_{Alif}); 1747 (COO); 1516; 1483; 1166 (C-O-C); 1036; 776.

MS (ESI⁺): m/z (%): 312 (M+H⁺, 100).

HRMS (ESI⁺): [M+H⁺], C₁₉H₂₂NO₃; apskaičiuota: 312,1594; nustatyta: 312,1594.

Etil-2-(6-(4-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetatas (22)



C₂₀H₂₃NO₃
M = 325,41 g/mol

Į 6-(4-metoksifenil)-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **13** (0,153 g, 0,64 mmol) tirpalą acetonitrile (1,5 ml) 0 °C temperatūroje argono aplinkoje sulašinama DIPEA (0,132 ml, 0,76 mmol) ir etilbromacetato (0,084 ml, 0,76 mmol). Reakcija vykdoma 70 °C temperatūroje 4 val. Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu (2 × 20 ml). Atskirtas organinis sluoksnius perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na₂SO₄, filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:20). R_f = 0,4 (etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Išiega: 0,173 g (83 %), gelsvi kristalai, t_{lyd} = 60–61 °C.

¹H BMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz, CH₃); 2,04 (2H, p, J = 6,0 Hz, CH₂); 2,86 (2H, t, J = 6,3 Hz, CH₂); 3,43 (2H, t, J = 5,7 Hz, CH₂); 3,83 (3H, s, CH₃); 4,03 (2H, s, CH₂); 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH₂); 6,48 (1H, d, J = 8,6 Hz, CH); 6,93 (2H, d, J = 8,6 Hz, 2 × CH); 7,20 (1H, s, CH); 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz, CH); 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz, 2 × CH).

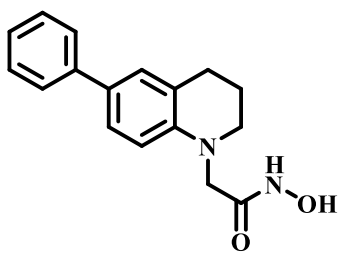
¹³C BMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14,4 (CH₃); 22,5 (CH₂); 28,2 (CH₂); 50,7 (CH₂); 53,3 (CH₂); 55,4 (CH₃); 61,0 (CH₂); 110,7 (CH); 114,1 (2 × CH); 123,1 (C); 125,4 (CH); 127,4 (2 × CH); 127,7 (CH); 129,5 (C); 134,2 (C); 143,9 (C); 158,3 (C); 171,1 (C).

IR (cm⁻¹): 2934 (CH_{Ar}); 2838 (CH_{Alif}); 1744 (COO); 1497; 1169 (C-O-C); 1024; 794.

MS (ESI⁺): m/z (%): 326 (M+H⁺, 100).

HRMS (ESI⁺): [M+H⁺], C₂₀H₂₄NO₃; apskaičiuota: 326,1751; nustatyta: 326,1751.

N-Hidroksi-2-(6-fenil-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetamidas (23)



C₁₇H₁₈N₂O₂
M = 282,34 g/mol

Į etil-2-(6-fenil-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetato **18** (0,154 g, 0,52 mmol) tirpalą sausame metanolyje (2 ml) kambario temperatūroje argono aplinkoje suberiama NaOH (0,083 g, 2,09 mmol) ir NH₂OH·HCl (0,109 g, 1,55 mmol). Reakcija vykdoma 65 °C temperatūroje 3 val. Pasibaigus reakcijai, gautas reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas sumažintame slėgyje, filtratas nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1 ir etilacetato-metanolio mišinys, tūriniu santykiu 50:1). R_f = 0,2

(etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1). Išeiga: 0,039 g (20 %), gelsvi kristalai, $t_{lyd} = 148-149\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H (700 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 1,89–1,96 (2H, m, CH_2); 2,75–2,80 (2H, m, CH_2); 3,38–3,42 (2H, m, CH_2); 3,83 (2H, s, CH_2); 6,52 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, CH); 7,19–7,25 (2H, m, $2 \times \text{CH}$); 7,28 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, CH); 7,37 (2H, t, $J = 7,3$ Hz, $2 \times \text{CH}$); 7,55 (2H, d, $J = 7,3$ Hz, $2 \times \text{CH}$); 8,78–8,93 (1H, pl s, OH); 10,53–10,65 (1H, pl s, NH).

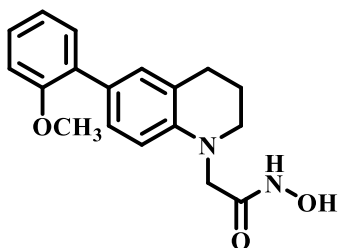
^{13}C (176 MHz, CDCl_3): δ 22,1 (CH_2); 28,0 (CH_2); 50,8 (CH_2); 52,8 (CH_2); 111,5 (CH); 123,0 (C); 125,4 (CH); 125,9 (CH); 126,2 (CH); 127,4 (CH); 128,0 (C); 129,2 (CH); 140,9 (C); 145,3 (C); 167,0 (C).

IR (cm^{-1}): 3226 (OH); 3060 (NH); 2962 (CH_{Ar}); 2827 (CH_{Alif}); 1654 (CON); 1518; 1488; 765.

MS (ESI⁺): m/z (%): 283 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$; apskaičiuota: 283,1441; nustatyta: 283,1441.

***N*-Hidroksi-2-(6-(2-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas (24)**



$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$
 $M = 312,37$ g/mol

I etil-2-(6-(2-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetato **19** (0,151 g, 0,46 mmol) tirpalą sausame metanolyje (2 ml) kambario temperatūroje argono aplinkoje suberiama NaOH (0,072 g, 1,81 mmol) ir $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,094 g, 1,35 mmol). Reakcija vykdoma $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 3 val. Pasibaigus reakcijai, gautas reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas sumažintame slėgyje, filtratas nugarinamas.

Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1 ir etilacetato-metanolio mišinys, tūriniu santykiu 50:1). $R_f = 0,2$ (etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1). Išeiga: 0,041 g (28 %), rusvi kristalai, $t_{lyd} = 113-114\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H BMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 1,96–2,01 (2H, p, $J = 5,8$ Hz, CH_2); 2,74 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2); 3,41 (2H, t, $J = 5,6$ Hz, CH_2); 3,76 (3H, s, CH_3); 3,88 (2H, s, CH_2); 6,43 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, CH); 6,93 (1H, td, $J = 7,4$ Hz, 1,0 Hz, CH); 7,00 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, CH); 7,06 (1H, s, CH); 7,12 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, CH); 7,18–7,22 (2H, m, $2 \times \text{CH}$); 8,15–8,40 (1H, pl s, OH); 10,15–10,35 (1H, pl s, NH).

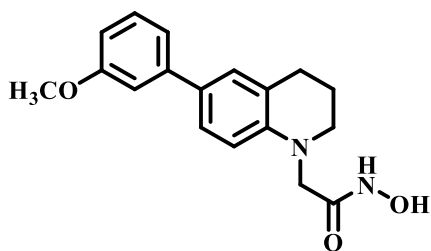
^{13}C BMR (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 22,0 (CH_2); 27,7 (CH_2); 50,9 (CH_2); 54,3 (CH_2); 54,9 (CH_3); 110,7 (CH); 111,4 (CH); 120,7 (CH); 122,3 (C); 127,2 (C); 127,6 (CH); 128,1 (CH); 130,0 (CH); 130,1 (CH); 130,9 (C); 144,3 (C); 156,7 (C); 166,8 (C).

IR (cm^{-1}): 3198 (OH); 3160 (NH); 2923 (CH_{Ar}); 2893 (CH_{Alif}); 1646 (CON); 1487; 1317; 1179 (C-O-C); 762.

MS (ESI⁺): m/z (%): 313 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [M+H⁺], C₁₈H₂₁N₂O₃; apskaičiuota: 313,1547; nustatyta: 313,1547.

N-Hidroksi-2-(6-(3-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetamidas (25)



C₁₈H₂₀N₂O₃
M = 312,37 g/mol

Į etil-2-(6-(3-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetato **20** (0,183 g, 0,56 mmol) arba metil-2-(6-(3-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetato **21** tirpalą sausame metanolyje (2 ml) kambario temperatūroje argono aplinkoje suberiama NaOH (0,088 g, 2,19 mmol) NH₂OH·HCl ir (0,113 g, 1,63 mmol). Reakcija vykdoma 65 °C temperatūroje 3 val. Pasibaigus reakcijai, gautas reakcijos

mišinys atšaldomas, filtruojamas sumažintame slėgyje, filtratas nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuntas etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1 ir etilacetato-metanolio mišinys, tūriniu santykiu 50:1). R_f = 0,2 (etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1). Išeiga: 0,063 g (35 %), gelsvi kristalai, t_{lyd} = 108–109 °C.

¹H BMR (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 1,98 (2H, p, J = 6,0 Hz, CH₂); 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz, CH₂); 3,42 (2H, t, J = 5,7 Hz, CH₂); 3,80 (3H, s, CH₃); 3,90 (2H, s, CH₂); 6,49 (1H, d, J = 8,3 Hz, CH); 6,77 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,1 Hz, CH); 7,06 (1H, s, CH); 7,09 (1H, d, J = 7,6 Hz, CH); 7,21–7,28 (3H, m, 3 × CH); 7,95–8,60 (1H, pl s, OH); 10,00–10,45 (1H, pl s, NH).

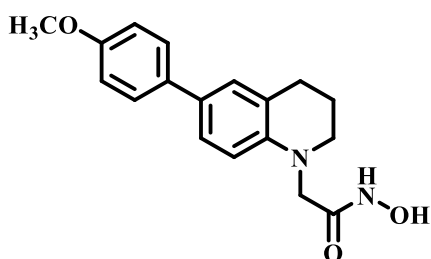
¹³C BMR (125 MHz, (CD₃)₂CO): δ 22,0 (CH₂); 27,8 (CH₂); 50,9 (CH₂); 54,0 (CH₂); 54,6 (CH₃); 111,3 (CH); 111,4 (CH); 111,5 (CH); 118,3 (CH); 123,2 (C); 125,4 (CH); 127,4 (CH); 129,1 (C); 129,7 (CH); 142,7 (C); 145,1 (C); 160,3 (C); 166,8 (C).

IR (cm⁻¹): 3217 (OH); 3044 (NH); 2927 (CH_{Ar}); 2837 (CH_{Alif}); 1633 (CON); 1604; 1518; 1483; 1218; 1166 (C-O-C); 1036; 773.

MS (ESI⁺): m/z (%): 313 (M+H⁺, 100).

HRMS (ESI⁺): [M+H⁺], C₁₈H₂₁N₂O₃; apskaičiuota: 313,1547; nustatyta: 313,1547.

N-Hidroksi-2-(6-(4-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetamidas (26)



C₁₈H₂₀N₂O₃
M = 312,37 g/mol

Į etil-2-(6-(4-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetato **22** (0,124 g, 0,38 mmol) tirpalą sausame metanolyje (2 ml) kambario temperatūroje argono aplinkoje suberiama NaOH (0,059 g, 1,49 mmol) ir NH₂OH·HCl (0,077 g, 1,10 mmol). Reakcija vykdoma 65 °C temperatūroje 3 val. Pasibaigus reakcijai, gautas reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas sumažintame slėgyje, filtratas nugarinamas.

Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuntas etilacetato-dichlormetano

mišinys, tūriniu santykiu 1:1 ir etilacetato-metanolio mišinys, tūriniu santykiu 50:1). $R_f = 0,2$ (etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1). Išeiga: 0,054 g (35 %), balti kristalai, $t_{\text{lyd}} = 115\text{--}116\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H BMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 1,96–2,01 (2H, m, CH_2); 2,77 (2H, t, $J = 6,3$ Hz, CH_2); 3,41 (2H, t, $J = 5,7$ Hz, CH_2); 3,77 (3H, s, CH_3); 3,88 (2H, s, CH_2); 6,48 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, CH); 6,91 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, $2 \times \text{CH}$); 7,15 (1H, s, CH); 7,20 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, CH); 7,44 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, $2 \times \text{CH}$); 8,00–8,09 (1H, pl s, OH); 10,14–10,22 (1H, pl s, NH).

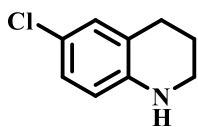
^{13}C BMR (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 22,0 (CH_2); 27,8 (CH_2); 50,9 (CH_2); 54,1 (CH_2); 54,7 (CH_3); 111,6 (CH); 114,1 ($2 \times \text{CH}$); 123,3 (C); 124,9 (CH); 126,86 ($2 \times \text{CH}$); 126,93 (CH); 129,2 (C); 133,8 (C); 144,5 (C); 158,5 (C); 166,7 (C).

IR (cm^{-1}): 3217 (OH); 3036 (NH); 2924 (CH_{Ar}); 2839 (CH_{Alif}); 1639 (CON); 1500; 1243; 1180 (C-O-C); 801.

MS (ESI⁺): m/z (%): 313 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$; apskaičiuota: 313,1547; nustatyta: 313,1547.

6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas (27)



$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}$
 $M = 167,64$ g/mol

Į 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1** (0,5 ml, 3,99 mmol) tirpalą sausame dimetilformamide (6 ml) 0 $^\circ\text{C}$ temperatūroje argono aplinkoje porcijomis per 45 min sulašinama *N*-chlorsukcinimido (0,533 g, 3,99 mmol), ištirpinto dimetilformamide (4 ml). Reakcija vykdoma 0 $^\circ\text{C}$ temperatūroje 3 val. Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu (2×20 ml). Atskirtas organinis sluoksnis perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:50). $R_f = 0,4$ (etilacetato- petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Išeiga: 0,170 g (57 %), oranžinė derva.

BMR analizės duomenys sutampa su rasta literatūroje [48].

^1H BMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,94 (2H, p, $J = 6,0$ Hz, CH_2); 2,73 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2); 3,30 (2H, t, $J = 5,5$ Hz, CH_2); 6,48 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, CH); 6,90–6,94 (2H, m, $2 \times \text{CH}$).

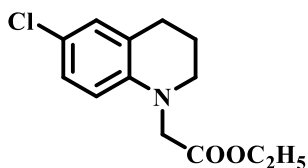
^{13}C BMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21,8 (CH_2); 27,0 (CH_2); 41,9 (CH_2); 115,2 (CH); 121,3 (C); 123,0 (C); 126,6 (CH); 129,1 (CH); 143,3 (C).

IR (cm^{-1}): 3417 (NH); 2927 (CH_{Ar}); 2840 (CH_{Alif}); 1601; 1521; 1298; 804.

MS (ESI⁺): m/z (%): 168 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}$; apskaičiuota: 168,0575; nustatyta: 168,0575.

Etil-2-(6-chlor-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetatas (28)



$C_{13}H_{16}ClNO_2$
 $M = 253,73 \text{ g/mol}$

Į 6-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **27** (0,160 g, 0,95 mmol) tirpalą acetonitrile (1,5 ml) 0 °C temperatūroje argono aplinkoje sulašinama DIPEA (0,198 ml, 1,14 mmol) ir etilbromacetato (0,126 ml, 1,14 mmol). Reakcija vykdoma 70 °C temperatūroje 4 val. Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu

(2 × 20 ml). Atskirtas organinis sluoksnius perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:50). $R_f = 0,4$ (etilacetato- petroleterio mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Vėliau reakcija buvo gausinama iš 0,208 g (1,24 mmol) 6-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolino. Išeiga: 0,251 g (51 %), oranžinė derva.

1H BMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1,25 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, CH_3); 1,97 (2H, p, $J = 6,4$ Hz, CH_2); 2,75 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2); 3,37 (2H, t, $J = 5,7$ Hz, CH_2); 3,96 (2H, s, CH_2); 4,17 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, CH_2); 6,31 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, CH); 6,92–6,96 (2H, m, 2 × CH).

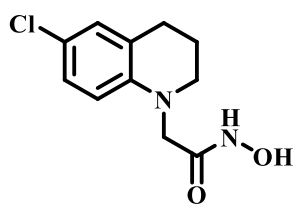
^{13}C BMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 14,3 (CH_3); 22,1 (CH_2); 27,9 (CH_2); 50,6 (CH_2); 53,2 (CH_2); 61,1 (CH_2); 111,4 (CH); 121,4 (C); 124,5 (C); 126,8 (CH); 128,9 (CH); 143,5 (C); 170,8 (C).

IR (cm^{-1}): 2931 (CH_{Ar}); 2847 (CH_{Alif}); 1744 (COO); 1496; 1181; 1023; 795.

MS (ESI⁺): m/z (%): 254 ($M+H^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$M+H^+$], $C_{13}H_{17}ClNO_2$; apskaičiuota: 254;0942; nustatyta: 254;0942.

2-(6-Chlor-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)-N-hidroksiacetamidas (29)



$C_{11}H_{13}ClN_2O_2$
 $M = 240,69 \text{ g/mol}$

Į etil-2-(6-chlor-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetato **28** (0,161 g, 0,64 mmol) tirpalą sausame metanolyje (1,3 ml) kambario temperatūroje argono aplinkoje suberiama NaOH (0,099 g, 2,48 mmol) ir $NH_2OH \cdot HCl$ (0,128 g, 1,84 mmol). Reakcija vykdoma 65 °C temperatūroje 3 val.

Pasibaigus reakcijai, gautas reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas sumažintame slėgyje, filtratas nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1 ir etilacetato-metanolio mišinys, tūriniu santykiu 50:1). $R_f = 0,2$ (etilacetato-dichlormetano mišinys, tūriniu santykiu 1:1). Išeiga: 0,109 g (59 %), rusvi kristalai, $t_{lyd} = 128-129$ °C.

1H BMR (500 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 1,79–1,86 (2H, m, CH_2); 2,62–2,67 (2H, m, CH_2); 3,26–3,32 (2H, m, CH_2); 3,73 (2H, s, CH_2); 6,37 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, CH); 6,87–6,94 (2H, m, 2 × CH); 8,40–9,10 (1H, pl s, OH); 10,49–10,60 (1H, pl s, NH).

^{13}C BMR (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 21,78 (CH_2); 27,7 (CH_2); 50,6 (CH_2); 52,8 (CH_2); 112,4 (CH); 119,6 (C); 124,8 (C); 126,7 (CH); 128,5 (CH); 144,6 (C); 166,7 (C).

IR (cm^{-1}): 3194 (OH), 3022 (NH), 2937 (CH_{Ar}); 2901 (CH_{Alif}); 1649 (CON); 1497; 1324; 798.

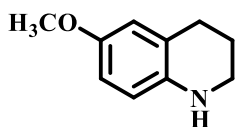
MS (ESI $^+$): m/z (%): 241 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI $^+$): [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2$; apskaičiuota: 241,0738; nustatyta: 241,0738.

6-Metoksi-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas (30) ir 6-metoksichinolinas (31)

Natris (0,611 g, 26,6 mmol) ištirpinamas sausame metanolyje (16,3 ml) 0 °C temperatūroje argono aplinkoje. Ištirpus natriui, reakcijos mišinys praskiedžiamas sausu dimetilformamidu, į reakcijos mišinį suberiama vario jodido (0,507 g, 2,66 mmol) ir sulašinama 6-brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **8** (0,565 g, 2,66 mmol), ištirpinto dimetilformamide (14,1 ml) kambario temperatūroje argono aplinkoje. Reakcija vykdoma 150 °C temperatūroje 4 val. Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas dichlormetanu (50 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu (2×50 ml). Atskirtas organinis sluoksnis perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktai gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Vėliau reakcija gausinta kelis kartus.

6-Metoksi-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas (30)



$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$
M = 163,22 g/mol

Išeiga: 0,353 g (46 %), geltonas skystis. $R_f = 0,3$ (etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:15).

BMR analizės duomenys sutampa su rasta literatūroje [51].

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,85 (2H, p, $J = 6,0$ Hz, CH_2); 2,68 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2); 3,18 (2H, t, $J = 5,4$ Hz, CH_2); 3,65 (3H, s, CH_3); 6,35–6,39 (1H, m, CH); 6,47–6,54 (2H, m, $2 \times \text{CH}$).

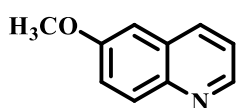
^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 21,4 (CH_2); 26,1 (CH_2); 41,3 (CH_2); 54,8 (CH_3); 111,9 (CH); 113,9 (CH); 114,6 (CH); 121,9 (C); 137,9 (C); 150,9 (C).

IR (cm^{-1}): 3387 (NH); 2928 (CH_{Ar}); 2830 (CH_{Alif}); 1511; 1252; 1231; 1152; 1038; 804.

MS (ESI $^+$): m/z (%): 164 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

HRMS (ESI $^+$): [$\text{M}+\text{H}^+$], $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}$; apskaičiuota: 164,1070; nustatyta: 164,1070.

6-Metoksichinolinas (31)



$C_{10}H_9NO$
 $M = 159,19 \text{ g/mol}$

Išeiaga: 0,198 g (39 %), geltonas skystis. $R_f = 0,2$ (etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:15).

BMR analizės duomenys sutampa su rasta literatūroje [52].

1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,92 (3H, s, CH_3); 7,04–7,08 (1H, m, CH); 7,30–7,40 (2H, m, $2 \times CH$); 7,97–8,06 (2H, m, $2 \times CH$); 8,71–8,82 (1H, m, CH).

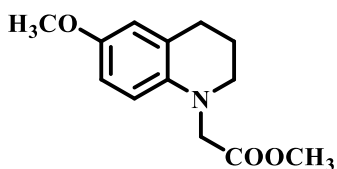
^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ 55,6 (CH_3); 105,1 (CH); 121,4 (C); 122,3 (CH); 129,4 (C); 130,9 (CH); 134,8 (CH); 144,5 (C); 148,0 (C); 157,8 (CH).

IR (cm^{-1}): 3001 (CH_{Ar}); 2935 (CH_{Ar}); 1622; 1595; 1377; 1261; 1161 (C-O-C); 1024; 831.

MS (ESI⁺): m/z (%): 160 ($M+H^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$M+H^+$], $C_{10}H_{10}NO$; apskaičiuota: 160,0757; nustatyta: 160,0757.

Metil-2-(6-metoksi-3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetatas (32)



$C_{13}H_{17}NO_3$
 $M = 235,28 \text{ g/mol}$

Į 6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **30** (0,3 g, 1,84 mmol) tirpalą acetonitrile (3 ml) 0 °C temperatūroje argono aplinkoje sulašinama DIPEA (0,381 ml, 2,19 mmol) ir etilbromacetato (0,207 ml, 2,19 mmol). Reakcija vykdoma 70 °C temperatūroje 4 val. Atvėsintas reakcijos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (20 ml) ir plaunamas distiliuotu vandeniu (2×20 ml). Atskirtas organinis sluoksniš perplaunamas sočiu vandeniniu NaCl tirpalu (20 ml), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , filtruojamas, o tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:15). $R_f = 0,4$ (etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:15). Išeiaga: 0,311 g (48 %), oranžinė derva.

1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,98 (2H, p, $J = 6,3$ Hz, CH_2); 2,78 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2); 3,34 (2H, t, $J = 5,5$ Hz, CH_2); 3,71 (3H, s, CH_3); 3,72 (3H, s, CH_3); 3,97 (2H, s, CH_2); 6,34–6,37 (1H, m, CH); 6,58–6,64 (2H, m, $2 \times CH$).

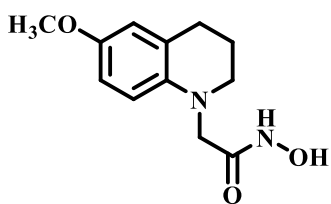
^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ 22,5 (CH_2); 28,1 (CH_2); 50,1 (CH_2); 51,8 (CH_3); 53,5 (CH_3); 55,7 (CH_2); 111,3 (CH); 112,3 (CH); 115,4 (CH); 124,2 (C); 139,2 (C); 151,4 (C); 171,8 (C).

IR (cm^{-1}): 2947 (CH_{Ar}); 2835 (CH_{Alif}); 1734 (COO); 1515; 1167 (C-O-C); 1030; 796.

MS (ESI⁺): m/z (%): 236 ($M+H^+$, 100).

HRMS (ESI⁺): [$M+H^+$], $C_{13}H_{18}NO_3$; apskaičiuota: 236,1281; nustatyta: 236,1281.

***N*-Hidroksi-2-(6-metoksi-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas (33)**



$C_{12}H_{16}N_2O_3$
M = 236,27 g/mol

Į metil-2-(6-metoksi-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetato 32 (0,311 g, 1,32 mmol) tirpalą sausame metanolyje (3 ml) kambario temperatūroje argono aplinkoje suberiama NaOH (0,206 g, 5,15 mmol) ir $NH_2OH \cdot HCl$ (0,266 g, 3,83 mmol). Reakcija vykdoma 65 °C temperatūroje 3 val. Pasibaigus reakcijai, gautas reakcijos mišinys atšaldomas, filtruojamas sumažintame slėgyje, filtratas nugarinamas.

Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:1 ir etilacetato-metanolio mišinys, tūriniu santykiu 50:1). $R_f = 0,2$ (etilacetato-heksano mišinys, tūriniu santykiu 1:1). Išeiga: 0,081 g (10 %), ruda derva.

1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,82–1,93 (2H, m, CH_2); 2,66–2,73 (2H, m, CH_2); 3,22–3,31 (2H, m, CH_2); 3,34 (3H, s, CH_3); 3,63 (2H, s, CH_2); 6,35–6,46 (1H, m, CH); 6,50–6,61 (2H, m, 2 \times CH); 8,65–8,91 (1H, pl s, OH); 10,30–10,65 (1H, pl s, NH).

^{13}C BMR (101 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 22,4 (CH_2); 28,2 (CH_2); 50,3 (CH_2); 51,7 (CH_3); 55,7 (CH_2); 111,4 (CH); 115,2 (CH); 123,3 (C); 124,0 (C); 138,2 (C); 140,4 (C); 172,8 (C).

IR (cm^{-1}): 3199 (OH); 3068 (NH); 2930 (CH_{Ar}); 2832 (CH_{Alif}); 1656 (CON); 1503; 1203 (C-O-C); 1152; 1038.

MS (ESI⁺): m/z (%): 237 ($M+H^+$, 100).

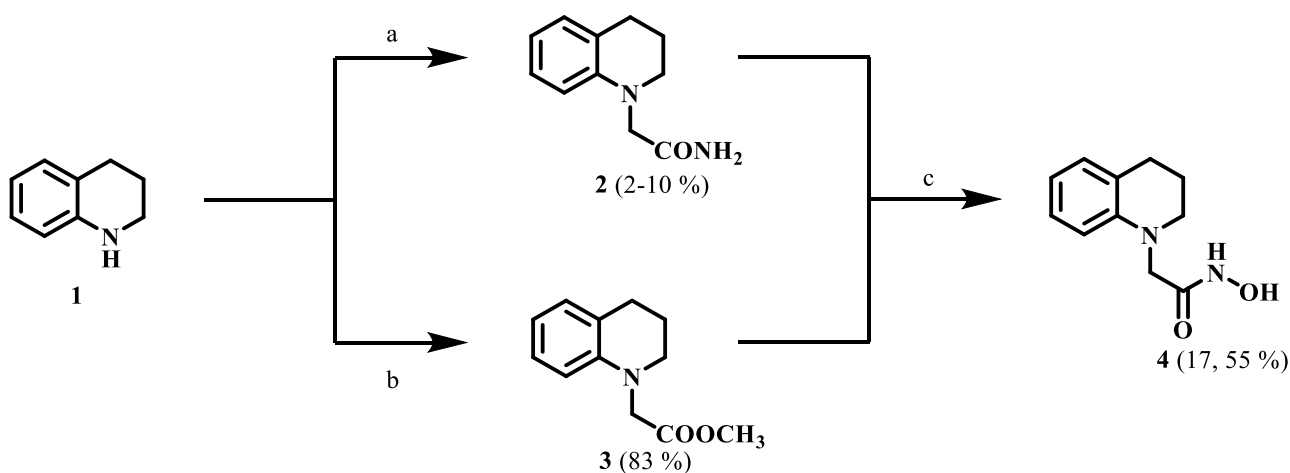
HRMS (ESI⁺): [$M+H^+$], $C_{12}H_{17}N_2O_3$; apskaičiuota: 237,1234; nustatyta: 237,1234.

3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1. 2-(3,4-Dihidrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido sintezė

Literatūros šaltiniuose yra pateikiama daug būdų hidroksamo rūgštims gauti [13–15, 18–24]. Šiame darbe hidroksamo rūgščių sintezė atlikta iš dihidrochinolino acetamido **2** ir iš metil 2-(3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetato **3**.

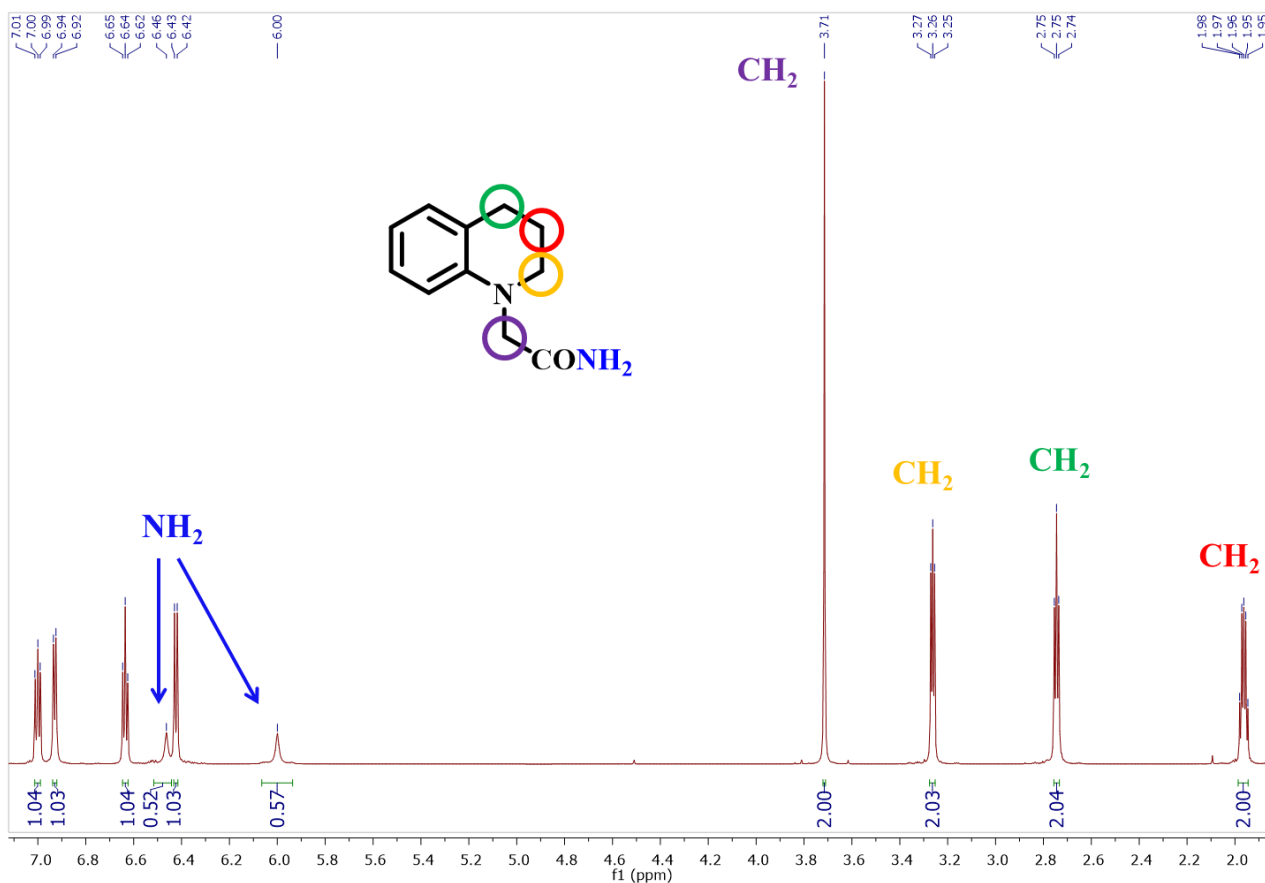
Pirmiausia atlikta amido funkcinę grupę turinčio tetrahydrochinolino **1** alkilinimą 2-chloracetamidu acetone, baze naudojant kalio karbonatą, amido funkcinę grupę turintis tetrahydrochinolinas **2** gautas labai maža išeiga. Atliekant tetrahydrochinolino **1** alkilinimą 2-chloracetamidu dimetilformamide, baze naudojant DIPEA [54], amidas **2** gautas šiek tiek geresne išeiga (žr. 3.1 schema).



Reagentai ir reakcijos sąlygos: a) 2-chloroacetamidas, K_2CO_3 , acetonas, t_{vir} , 18 val/2-chloroacetamidas, DIPEA, DMF, 60 °C, 18 val; b) metilbromoacetatas, DIPEA, ACN, 70 °C, 4 val; c) $NH_2OH \cdot HCl$, NaOH, CH_3OH , 65 °C, 3 val.

3.1 schema. 2-(3,4-Dihidrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido **4** sintezė iš 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1**

Junginio **2** struktūra įrodyta, atlikus išsamią spektrinę analizę. 1H BMR spektre ties 1,96 mln. d., 2,75 mln. d. ir 3,26 mln. d. matomi tetrahydrochinolino žiedo trijų CH_2 grupių protonams priklausantys signalai. Ties 3,71 mln. d. registruojamas karbamoilmetilgrupės CH_2 protonams priklausantis singletas. NH_2 grupės protonų signalai registruojami kaip du platūs singletai esantys ties 5,96–6,04 ir 6,44–6,50 mln. d. Aromatinės srities protonų signalai yra registruojami nuo 6,42 iki 7,00 mln. d. (žr. 3.1 pav.). Įvykusį alkilinimą taip pat patvirtina ^{13}C BMR spektre ties 56,1 mln. d. stebimas signalas, kuris priklauso karbamoilmetilgrupės CH_2 anglies atomui, o ties 172,8 mln. d. registruojamas signalas priklauso karboniliniam anglies atomui. IR spektre yra intensyvios absorbcijos juostos, kurių maksimumai yra ties 3352 ir 3171 cm^{-1} , būdingi NH_2 grupę turintiems junginiams [55].



3.1 pav. 2-(3,4-Dihidrochinolin-1(2H)-il)acetamido **2** ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) spektras

Pagal literatūroje pateiktus duomenis, tetrahydrochinolinui **1** reaguojant su dimetilmalonatu acetonitrilo ir vandens mišinyje, taip pat dalyvaujant TBAI ir TBHP, susidaro metil 2-(3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetatas **3** (62 %). Minėta sintezė vykdoma 90 °C temperatūroje 12 val [46]. Šiame darbe atlikta esterinę funkcinę grupę turinčio tetrahydrochinolino **3** sintezė, 1,2,3,4-tetrahydrochinoliną **1** alkilinant metilbromacetatu acetonitrile, baze naudojant DIPEA [56]. Šio alkilinimo metu naudojamos švelnesnės sąlygos, o esteris **3** per 4 val gautas didesne išeiga (žr. 3.1 schema). Gauto metil 2-(3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetato **3** yra BMR analizės duomenys sutampa su rastais literatūroje [46]. Lyginant su amido funkcinę grupę turinčio tetrahydrochinolino **2** išeiga, esteris **3** gautas žymiai geresne išeiga (žr. 3.1 schema).

Toliau buvo atliekama hidroksamo rūgšties sintezė. Darbo metu nustatyta, kad kaitinant 2-(3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetamidą **2** arba metil 2-(3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)acetatą **3** metanolyje su hidroksilamino hidrokloridu ir reakcijoje dalyvaujant natrio šarmui, susidaro tetrahydrochinolino fragmentą turinti hidroksamo rūgštis **4**. Atlikus 2-(3,4-dihidrochinolin-1(2H)-il)-*N*-hidroksiacetamido **4** sintezę abiem būdais, pastebėta, kad pirmuoju atveju produkto išeiga buvo 17 %, o antruoju – 55 %. Be to, esterinę funkcinę grupę turintis tetrahydrochinolino darinys **3** susidaro per 4 val, kai tuo tarpu amido funkcinę grupę turinčio tetrahydrochinolino darinio **2** sintezės reakcija

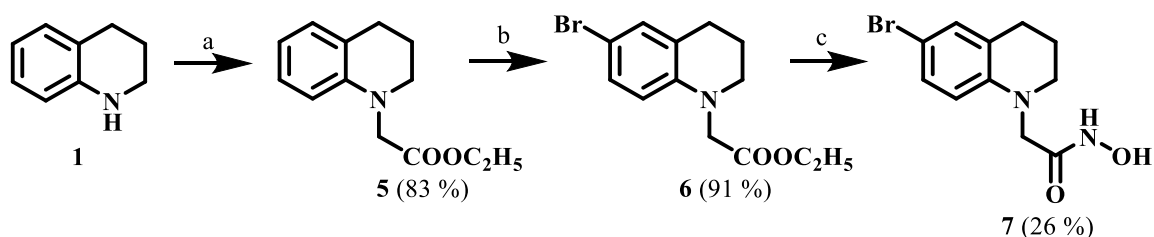
vyksta 18 val (žr. 3.1 schema). Šios priežastys lėmė pasirinkimą hidroksamo rūgšties darinių sintezę vykdyti iš esterinę grupę turinčių tetrahydrochinolino darinių.

2-(3,4-Dihydrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido **4** struktūra įrodyta, atlikus išsamią spektrinę analizę. ¹H BMR spektre nėra pirminei aminogrupei priklausančių dviejų plačių singletų (žr. 3.1 pav.), tačiau -OH ir -NH grupių, esančių junginyje **4**, protonams priklausančys signalai registruojami atitinkamai ties 8,16–8,28 ir 10,10–10,18 mln. d. IR spektre registruojama plati absorbcijos juosta, priklausanti -OH ir -NH grupėms, 3400–3025 cm⁻¹ intervale.

3.2. 2-(6-Brom-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido sintezė

2-(6-Brom-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido **7** gautas iš tetrahydrochinolino **1**, atlikus daugiapakopę sintezę, apimančią tetrahydrochinolino alkilinimą, gauto junginio brominimą ir esterinės grupės transformaciją, susidarant hidroksamo rūgščiai.

Iš literatūros duomenų yra žinoma, kad, tetrahydrochinolinui reaguojant su etilbromacetatu, susidaro esteris. Šiame darbe, 1,2,3,4-tetrahydrochinoliną **1** alkilinant etilbromacetatu acetonitrile, baze naudojant DIPEA, gautas žinomas junginys – etil 2-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetatas **5** (žr. 3.2 schema), kurio BMR analizės duomenys sutampa su rasta literatūroje [47].



Reagentai ir reakcijos sąlygos: a) etilbromacetatas, DIPEA, ACN, 70 °C, 4 val; b) NBS, DMF, 0 °C, 3 val; c) NH₂OH·HCl, NaOH, CH₃OH, 65 °C, 3 val.

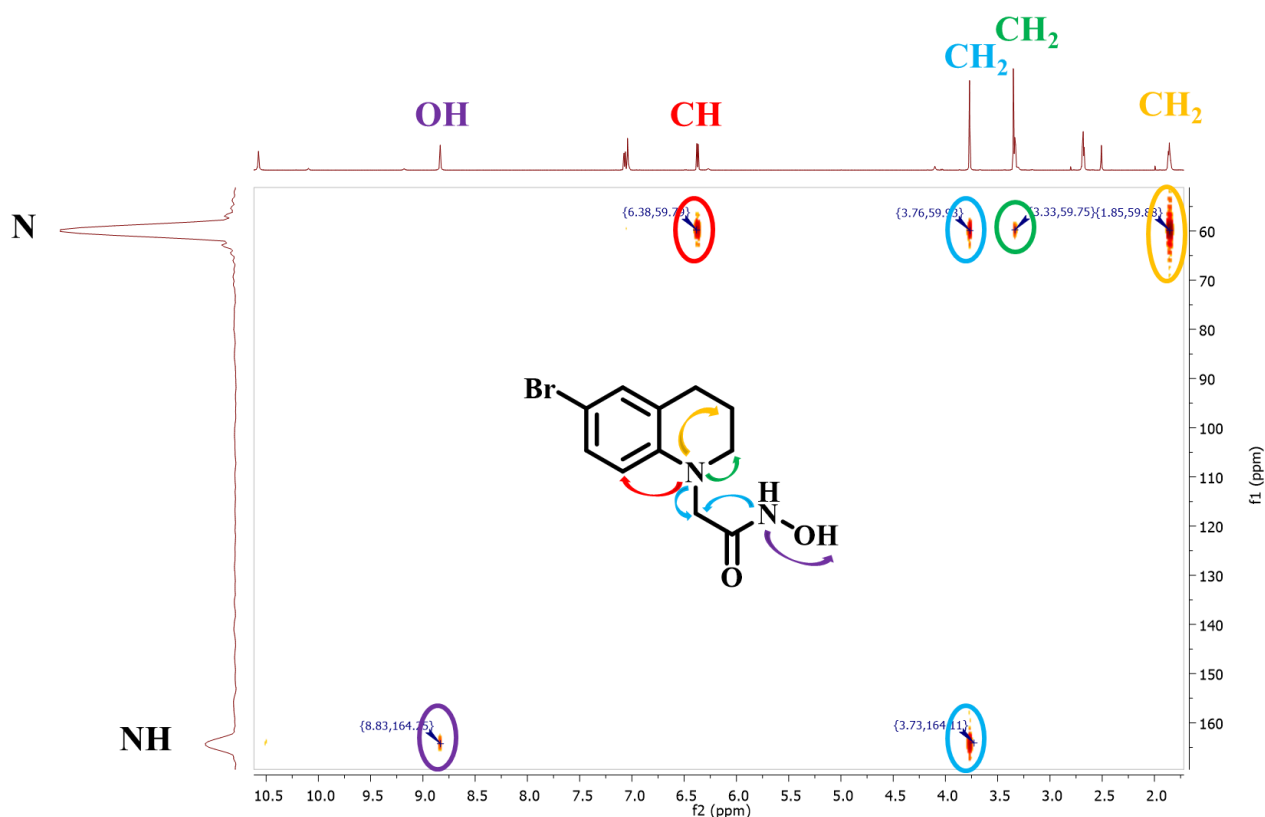
3.2 schema. 2-(6-Brom-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido **7** sintezė iš 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1**

Vėliau atlikta 2-(6-brom-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetato **6** sintezė, vykdant junginio **5** brominimo reakciją su *N*-bromsukcinimidu dimetilformamide (žr. 3.2 schema).

Gautas 2-(6-brom-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetatas **6** identifikuotas, atlikus spektrinę analizę. Junginio **6** ¹H BMR spektre ties 1,24 mln. d. registruojamas tripletas, priklausantis esterinės grupės metil- protonams, o ties 4,17 mln. d. kvadrupletas, priklausantis CH₂ grupės protonams. Ties 1,93–1,99 mln. d., 2,75 mln. d. ir 3,37 mln. d. stebimi signalai, priklausantys 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1** žiedo trijų CH₂ grupių protonams. Karbamoilmetilgrupei priklausančios CH₂ grupės protonų signalas registruojamas ties 3,95 mln. d. Trijų aromatinės dalies protonų signalai registruojami 6,26–7,09 mln. d. intervale. ¹³C BMR spektre ties 14,4 mln. d. matomas signalas

priklauso esterinės grupės metil- anglies atomui, o ties 61,1 mln. d. – CH₂ grupės anglies atomui. Karbamoilmetilgrupei priklausančios CH₂ grupės anglies atomo signalas registruojamas ties 53,2 mln. d., o karbonilinio anglies atomo signalas – ties 170,8 mln. d.

Toliau buvo vykdoma bromtetrahydrochinolino hidroksmo rūgšties **7** sintezė (žr. 3.2 schema), kuri atlikta analogiškai kaip ir 2-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido **4** atveju. 2-(6-Brom-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido **7** ¹H BMR spektre nėra etilgrupei priklausančių signalų, tačiau registruojami -OH ir -NH grupių protonams priklausantys platūs signalai atitinkamai ties 8,94–8,81 ir 10,59–10,54 mln. d. ¹H-¹⁵N HMBC spektre stebima tetrahydrochinolino žiede esančio azoto atomo (δ = 59 mln. d.) sąveika su 8-H (δ = 6,38 mln. d.), 2-H₂ (δ = 3,33 mln. d.), 3-H₂ (δ = 1,85 mln. d.) ir acetamido fragmentui priklausančios CH₂ grupės (δ = 3,76 mln. d.) protonais. Šiame spektre taip pat registruojama hidroksamo rūgšties fragmentui priklausančio azoto atomo (δ = 164 mln. d.) sąveika su acetamido fragmentui priklausančios CH₂ grupės (δ = 3,76 mln. d.) protonais ir -OH grupės protonu (δ = 8,83 mln. d.) (žr. 3.2 pav.).

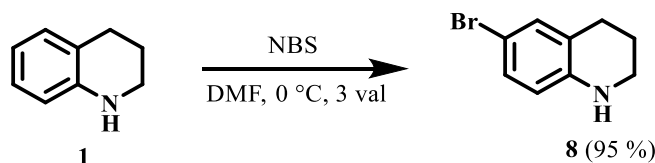


3.2 pav. 2-(6-Brom-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido **7** ¹H-¹⁵N HMBC (400 MHz, DMSO-*d*₆) spektras

3.3. 6-Brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolino sintezė

Iš literatūroje pateiktų duomenų žinoma, kad, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinui **1** reaguojant su *N*-bromosukcinimidu anglies tetrachloride, susidaro junginys **8** [48]. Analogiškomis sąlygomis atlikus

tetrahydrochinolino **1** brominimo reakciją, junginys **8** gautas 30% išeiga. Siekiant gauti didesnę bromtetrahydrochinolino **8** kiekį, brominimo reakcija atlikta dimetilformamide (žr. 3.3 schema). Lyginant gautus rezultatus su pateiktais literatūroje, tyrimų metu bromchinolinas **8** gautas didesne išeiga. Junginio **8** ^1H ir ^{13}C BMR spektrinės analizės duomenys sutampa su rastais literatūroje [48].

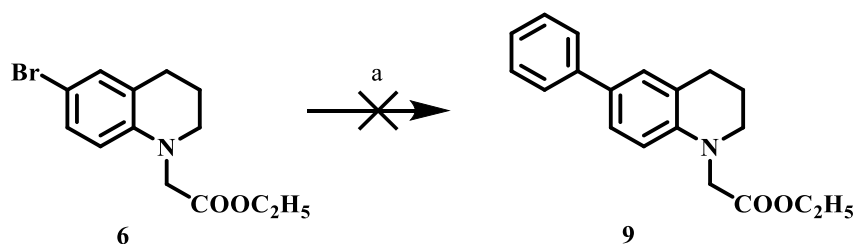


3.3 schema. 6-Brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **8** sintezė iš 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1**

3.4. Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijos

Siekiant nustatyti skirtingų pakaitų, esančių šeštoje tetrahydrochinolino žiedo padėtyje, įtaką hidroksamo rūgšties darinių biologiniam aktyvumui, atliktos paladžiu katalizuojamos Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijos.

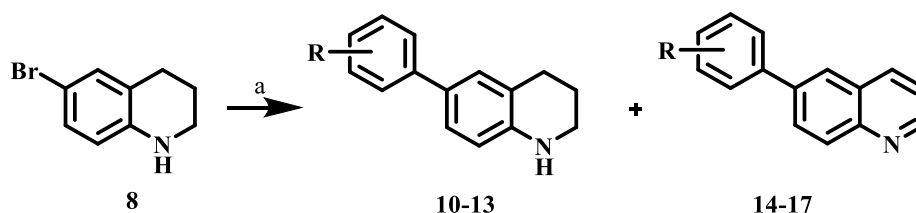
Šio darbo metu buvo bandoma atlikti 2-(6-brom-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetato **6** Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakciją su fenilboro rūgštimi etanolio ir distiliuoto vandens mišinyje, baze naudojant Cs_2CO_3 , o katalizatoriumi – $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Deja, reakcijos metu junginys skilo ir tikslinio produkto gauti nepavyko (žr. 3.4 schema).



Reagentai ir reakcijos sąlygos: a) fenilboro rūgštis, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, dist. H_2O , 50 W, 100 °C, 300 PSI, 1 val.

3.4 schema. 2-(6-Brom-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetato **6** Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcija

Kadangi 2-(6-brom-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetato **6** Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijos metu tikslinis produktas nebuvo gautas, nuspręsta minėtas reakcijas vykdyti su 6-brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu **8**, o tik po to atlikti *N*-alkilinimo reakcijas ir hidroksamo rūgščių sintezę.



R = H; OCH_3 .

Reagentai ir reakcijos sąlygos: a) boro rūgštis, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, dist. H_2O , 50 W, 100 °C, 300 PSI, 1 val.

3.5 schema. 6-Brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **8** Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijos

Siekiant gauti 6-arilpakeistus 1,2,3,4-tetrahydrochinolino darinius **10–13**, 6-brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas **8** veiktas aromatinėmis boro rūgštimis etanolio ir distiliuoto vandens mišinyje. Reakcijos atliktos mikrobangų reaktoriuje 3.4 schemoje aprašytomis sąlygomis. Reakcijų metu taip pat vyko tetrahydrochinolino žiedo dehidrinimas ir susidarė šalutiniai produktai **14–17** (žr. 3.5 schema). Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijų rezultatai pateikti 3.1 lentelėje.

3.1 lentelė. Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijų rezultatai

R	Junginys	Išėja, %	Junginys	Išėja, %
H	10	50	14	13
2-OCH ₃	11	66	15	12
3-OCH ₃	12	54	16	15
4-OCH ₃	13	54	17	18

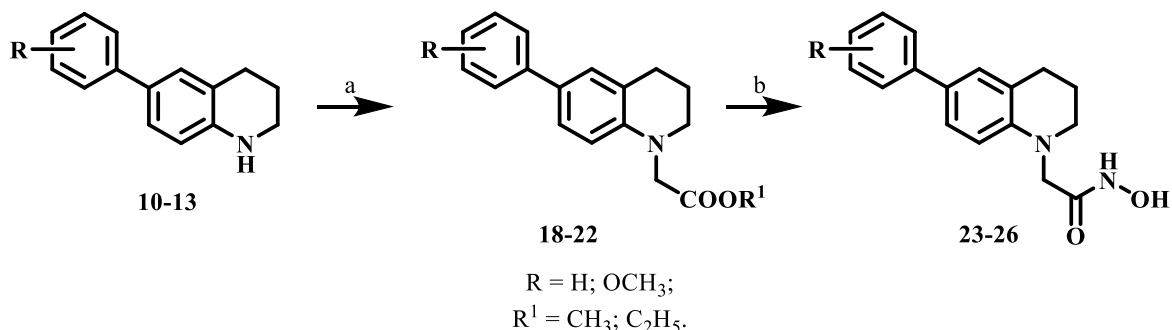
Gautų junginių **10–17** struktūros buvo identifikuotos, atlikus išsamią spektrinę analizę. Įvykusias reakcijas patvirtina 6-arilpakeistų 1,2,3,4-tetrahydrochinolino darinių **10–13** ¹H BMR spektrų aromatinėse srityse registruojami nauji protonų signalai, esantys 6,57–7,52 mln. d. intervale. Junginių **11–13** ¹H BMR spektruose papildomai registruojami metoksigrupės protonų singletai esantys ties 3,82 (junginio **11**), 3,85 (junginio **12**) ir 3,84 mln.d. (junginio **13**). Junginių **10–13** ¹³C spektrų aromatinėje dalyje tai pat registruojami nauji anglies atomų signalai, esantys nuo 114,8 iki 143,8 mln. d. Junginių **11–13** ¹³C spektruose papildomai stebimi metoksigrupės anglies atomų signalai ties 55,6 (junginio **11**) ir 55,4 mln. d. (junginių **12** ir **13**). 6-Fenil-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas **10** bei šalutiniai produktai **14–17** yra žinomi ir BMR analizės duomenys sutampa su rasta literatūroje [49, 50].

3.5. 6-Arilpakeistų 2-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroxiacetamido darinių sintezė

6-Arilpakeistus 1,2,3,4-tetrahydrochinolino darinius **10–13** alkilinant metil- arba etilbromacetatu acetonitrile, baze naudojant DIPEA (žr. 3.6 schema) susidaro junginiai **18–22**. Alkilinimo reakcijų rezultatai pateikti 3.2 lentelėje.

Gautų esterių **18–22** struktūros buvo įrodytos, atlikus spektrinę analizę. Įvykusį alkilinimą įrodo ¹H BMR spektruose ties 1,27–1,28 mln. d. registruojami esterinės metilgrupės protonams priklausantys tripletai ir ties 4,20–4,21 mln. d. – esterinės CH₂ grupės protonams priklausantys kvadrupletai. Tuo tarpu junginio **21** ¹H BMR spektre ties 3,73 mln. d. stebimas esterinės metilgrupės singletas (žr. 3.3 pav.). Karbamoilmetilgrupei priklausančios CH₂ grupės protonų singletas

registruojamas ties 4,02–4,04 mln. d. ^{13}C BMR spektruose taip pat registruojami esterinės grupės anglies atomai: metilgrupės – ties 14,4 mln. d., CH_2 grupės – ties 61,0 mln. d., o junginio **21** metilgrupės – ties 52,0 mln. d. Karbamoilmetilgrupei priklausančios CH_2 grupės anglies atomų signalai stebimi ties 53,3–55,4 mln. d.



Reagentai ir reakcijos sąlygos: a) metil/etilbromacetatas, DIPEA, ACN, 70 °C, 4 val; b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOH, CH_3OH , 65 °C, 3 val.

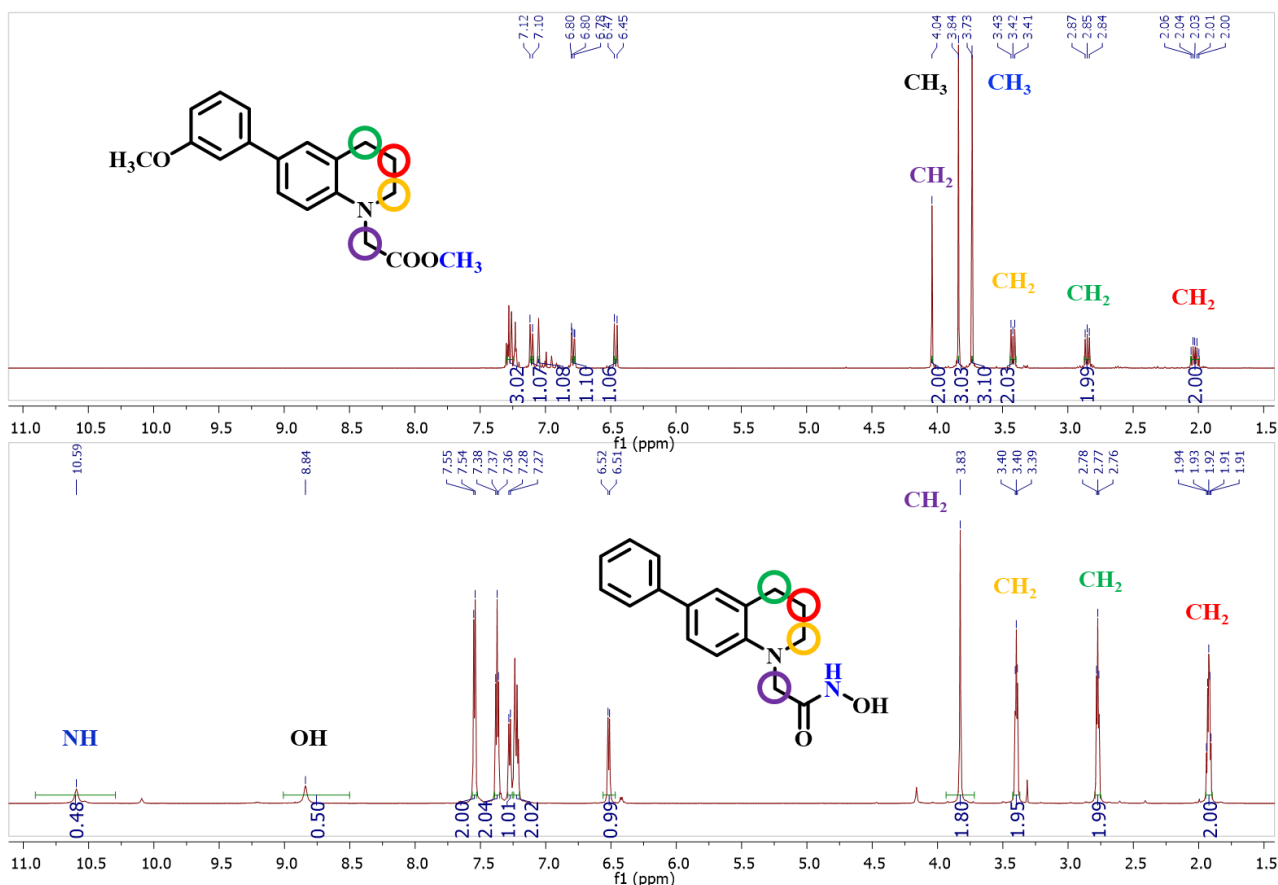
3.6 schema. 6-Arilmepaistų 3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido darinių **23–26** sintezė iš 6-arilmepaistų 1,2,3,4-tetrahidrochinolino darinių **10–13**

Toliau vykdyta esterių **18–22** transformacija, susidarant hidroksamo rūgštims **23–26**. Reakcijos metu junginiai **18–22** buvo veikiami hidroksilamino hidrokloridu metanolyje, dalyvaujant NaOH (žr. 3.6 schema). Hidroksamo rūgščių sintezės rezultatai pateikti 3.2 lentelėje.

3.2 lentelė. 6-Arilmepaistų 3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido darinių **23–26** ir tarpinių junginių **18–22** sintezės rezultatai

R	Junginys	R ¹	Išėiga, %	Junginys	Išėiga, %
H	18	C ₂ H ₅	89	23	20
2-OCH ₃	19	C ₂ H ₅	76	24	28
3-OCH ₃	20	C ₂ H ₅	86	25	35
	21	CH ₃	80		
4-OCH ₃	22	C ₂ H ₅	83	26	35

Hidroksamo rūgščių **23–26** struktūros identifikuotos, atlikus išsamią spektrinę analizę. ^1H BMR spektruose nėra esterinei grupei priklausančių signalų (žr. 3.3 pav.), tačiau -OH ir -NH grupių, esančių junginiuose **23–26**, protonams priklausantys signalai registruojami atitinkamai ties 7,95–8,93 ir 10,00–10,65 mln. d.

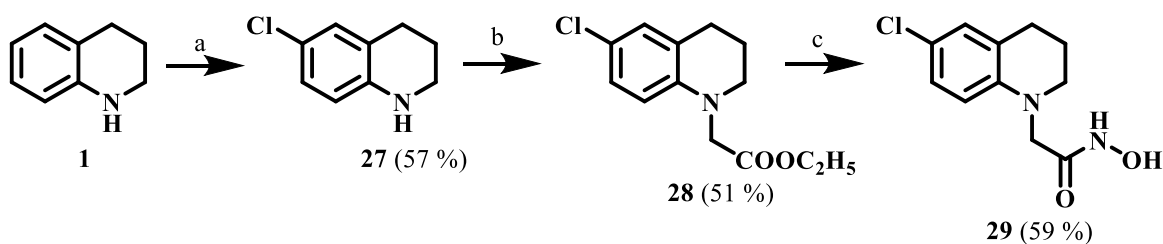


3.3 pav. Metil 2-(6-(3-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetato **21** ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) ir *N*-hidroksi-2-(6-fenil-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamido **23** ^1H BMR (700 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) spektrai

3.6. 2-(6-Chlor-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido sintezė

Siekiant išsiaiškinti, kokią įtaką chinolino hidroksamo rūgšties biologiniam aktyvumui daro skirtingi pakaitai, atlikta ir 2-(6-chlor-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido **29** sintezė. Atliekant junginio **29** sintezę, pirmiausia atlikta 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1** chlorinimo reakcija, vėliau gauto junginio alkilimas ir hidroksamo rūgšties gavimas.

Literatūroje aprašyta 6-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **27** sintezė, atliekant 6-chlorochinolino hidrinimą etanolyje vandenilio aplinkoje, katalizatoriumi naudojant PtO_2 [48]. Šiame darbe junginys **27** gautas, tetrahydrochinoliną **1** chlorinant *N*-chlorsukcinimidu dimetilformamide (žr. 3.7 schema). Gauto 6-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **27** BMR analizės duomenys sutampa su rasta literatūroje [48].



Reagentai ir reakcijos sąlygos: a) NCS, DMF, 0 °C, 3 val; b) etilbromacetatas, DIPEA, ACN, 70 °C, 4 val; c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOH, CH_3OH , 65 °C, 3 val.

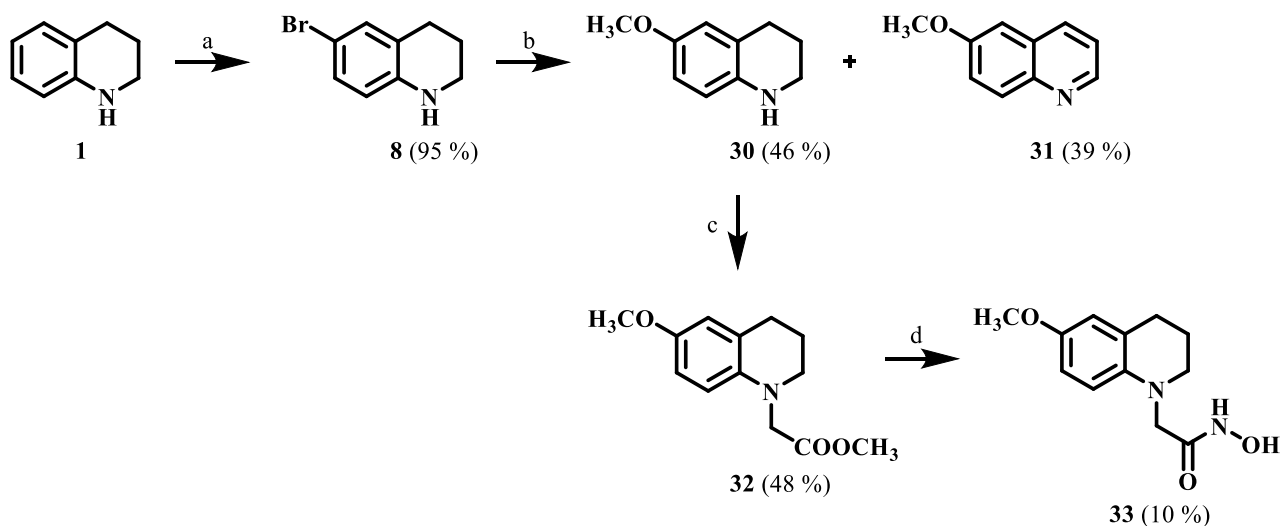
3.7 schema. 2-(6-Chlor-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido **29** sintezė iš 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1**

Vėliau atliktas 6-chlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **27** alkilinimas etilbromacetatu acetonitrile, baze naudojant DIPEA, ir gautas etil 2-(6-chlor-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetatas **28**. Pastarąjį veikiant hidrosilamino hidrokloridu pagal aukščiau aprašytas sąlygas, gautas 2-(6-chlor-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamidas **29** (žr. 3.7 schema).

3.7. *N*-Hidroksi-2-(6-metoksi-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamido sintezė

Šiame darbe, atlikus Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo reakcijas (žr. 3.5 schema), naudojant metoksifenilboro rūgštis, buvo nuspręsta atlikti ir *N*-hidroksi-2-(6-metoksi-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamido **33** sintezę bei ištirti metoksigrupės poveikį biologiniam hidroksamo rūgšties aktyvumui.

Pirmiausia atlikta 6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **30** sintezė. Literatūroje aprašyta, kad, 3-(2-amino-5-metoksifenil)propan-1-olį katalizuojant $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ toluene, baze naudojant K_2CO_3 , susidaro junginys **30** (64 %). Reakcija vykdoma reaktoriuje 111 °C temperatūroje 20 val [51]. Šio darbo metu 6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydrochinolinas **30** gautas, bromchinolinui **8** reaguojant su šviežiai pagamintu natrio metoksidu dimetilformamide, katalizatoriumi naudojant CuI (žr. 3.8 schema). Junginio **30** BMR analizės duomenys sutampa su rasta literatūroje [51]. Bromo atomo pakeitimą metoksigrube įrodo ^1H BMR spektre atsiradęs minėtos grupės protonams priklausantis singletas ties 3,65 mln. d. Šios reakcijos metu be tikslinio produkto taip pat susidarė šalutinis junginys **31** (žr. 3.8 schema), kuris yra žinomas ir BMR analizės duomenys sutampa su rasta literatūroje [52].



Reagentai ir reakcijos sąlygos: a) NBS, DMF, 0 °C, 3 val; b) Na, CuI, CH₃OH, DMF, 150 °C, 4 val; c) metilbromacetatas, DIPEA, ACN, 70 °C, 4 val; d) NH₂OH·HCl, NaOH, CH₃OH, 65 °C, 3 val.

3.8 schema. *N*-Hidroksi-2-(6-metoksi-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamido **33** sintezė iš 1,2,3,4-tetrahydrochinolino **1**

Vykdam 6-metoksi-1,2,3,4-tetrahydrochinolino **30** alkilinimą metilbromacetatu analogiškėmis sąlygomis kaip ir junginio **3** atveju, susidaro metil 2-(6-metoksi-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetatas **32** (žr. 3.8 schema).

Metil 2-(6-metoksi-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetato **32** struktūra įrodyta, atlikus išsamią spektrinę analizę. ¹H BMR spektre ties 3,71 mln. d. registruojamas -COOCH₃ grupės protonams priklausantis singletas ir ties 3,97 mln. d. – karbamoilmetilgrupei priklausančios CH₂ protonų singletas.

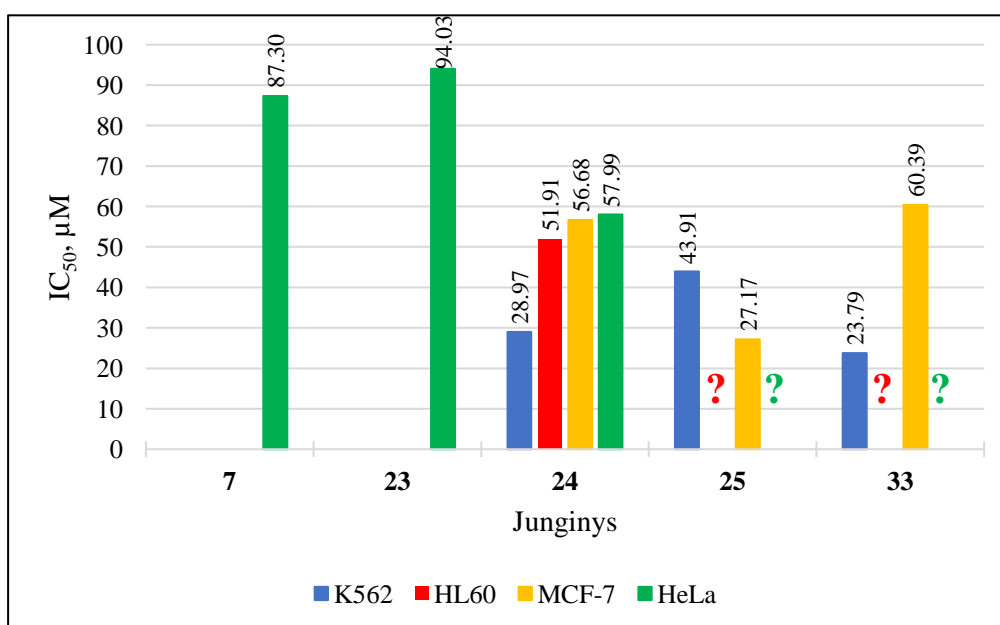
N-Hidroksi-2-(6-metoksi-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamido **33** sintezė (žr. 3.8 schema) atlikta analogiškai kaip ir 2-(3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroxiacetamido **4** atveju. Gauto junginio struktūrą patvirtina spektrinė analizė. ¹H BMR spektre nėra esterinei metilgrupei priklausančio singlento ties 3,71 mln. d., tačiau registruojami -OH ir -NH grupių, esančių junginyje **33**, protonams priklausantys signalai atitinkamai ties 8,65–8,91 ir 10,30–10,65 mln. d. IR spektre registruojama plati absorbcijos juosta, priklausanti -OH ir -NH grupėms, 3420–3065 cm⁻¹ intervale.

3.8. 2-(3,4-Dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamido darinių biologinio aktyvumo įvertinimas

Hidroksamo rūgštys ir jų dariniai yra žinomi kaip potencialūs priešvėžiniai preparatai [12, 37, 38], todėl buvo ištirtos susintetintų hidroksamo rūgščių priešvėžinės savybės. Tyrimai buvo atlikti, naudojant lėtinės mielogeninės leukemijos (K562), ūminės promielocitinės leukemijos (HL60), krūties (MCF-7, MDA-MB-231) ir gimdos kaklelio (HeLa) vėžinių ląstelių linijas.

Didžiausiu priešvėžiniu aktyvumu pasižymėjo *N*-hidroksi-2-(6-(2-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas **24**, kuris efektyviai veikė prieš visas tirtas vėžinių ląstelių

linijas, išskyrus MDA-MB-231. Šis junginys K562 vėžines ląsteles slopino, esant 28,97 μM pusinei maksimaliai slopinamajai koncentracijai, HL60 – 51,91 μM , MCF-7 – 56,68 μM ir HeLa – 57,99 μM . *N*-hidroksi-2-(6-(3-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas **25** ir *N*-hidroksi-2-(6-metoksi-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas **33** efektyviai slopino K562 ir MCF-7 vėžines ląsteles (rezultatai prieš HL60 ir HeLa vėžinių ląstelių linijas laukiami). Minėti junginiai K562 vėžines ląsteles slopino, atitinkamai esant 43,91 ir 23,79 μM pusinei maksimaliai slopinamajai koncentracijai, o MCF-7 vėžines ląsteles – atitinkamai esant 27,17 ir 60,39 μM . Taip pat prieš HeLa vėžines ląstelių linijas aktyvūs buvo 2-(6-brom-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamidas **7** ir *N*-hidroksi-2-(6-fenil-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas **23**, jų IC_{50} atitinkamai buvo 87,30 ir 94,03 μM (žr. 3.4 pav.). Likusios hidroksamo rūgštys **4**, **26** ir **29** priešvėžiniu aktyvumu nepasižymėjo. Išsamūs duomenys pateikti 1 priede.



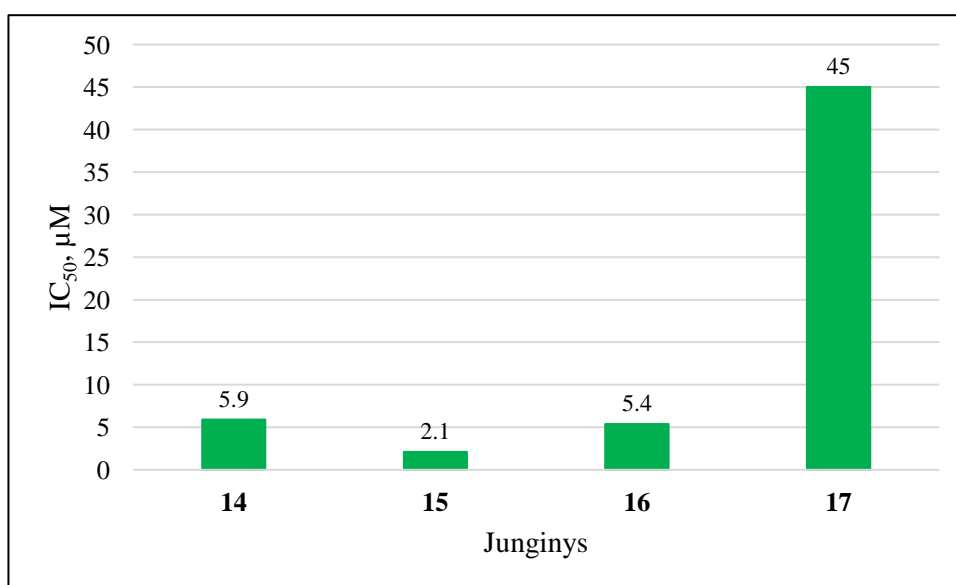
3.4 pav. Hidroksamo rūgščių priešvėžinis aktyvumas, slopinant K562, HL60, MCF-7 ir HeLa vėžinių ląstelių linijas

Taip pat buvo atliktas hidroksamo rūgščių antibakterinio aktyvumo tyrimas prieš *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Listeria monocytogenes*, *Actinomyces odontolyticus*, *Clostridium perfringens* ir *Fusobacterium* bakterijų kultūras. Antibakterinėmis savybėmis prieš *Streptococcus mutans* ir *Lactobacillus acidophilus* bakterijų kultūras pasižymėjo tik *N*-hidroksi-2-(6-(2-metoksifenil)-3,4-dihidrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas **24**, kurio MSK prieš minėtas bakterijų kultūras buvo 25 μM . Išsamūs duomenys pateikti 2 priede.

3.9. Chinolino darinių biologinio aktyvumo įvertinimas

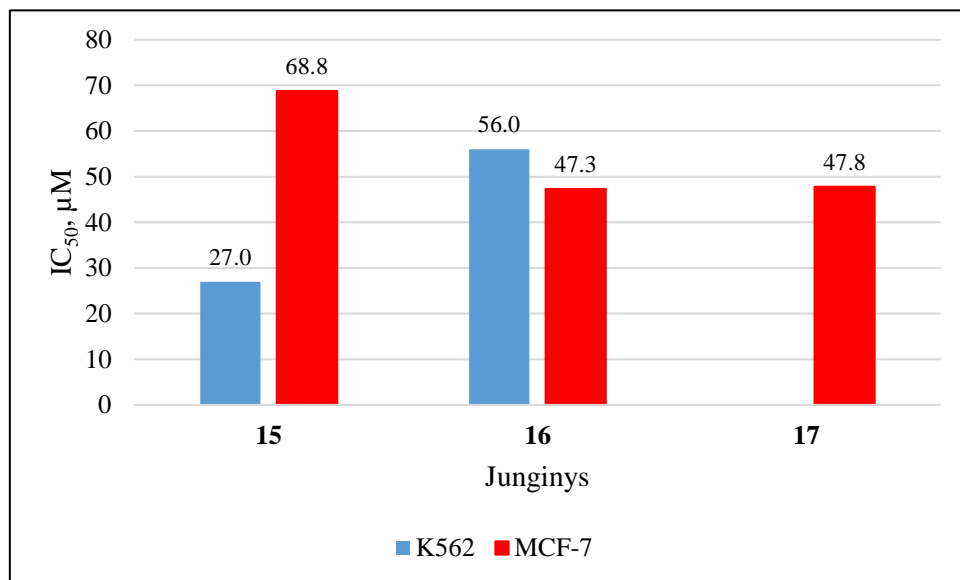
6-Fenilchinolinas **14** yra žinomas kaip ABL kinazės slopiklis [41], todėl priešvėžinis aktyvumas buvo nustatytas ir kitiems šiame darbe susintetintiems chinolino dariniams **15–17, 31**. Tyrimų metu buvo naudojamos ABL kinazės bei lėtinės mielogeninės leukemijos (K562) ir krūties (MCF-7) vėžinių ląstelių linijos.

ABL kinazės slopinimu pasižymėjo visi chinolino dariniai, išskyrus 6-metilchinoliną **31**. Geriausius rezultatus parodė 6-(2-metoksifenil)chinolinas **15**, kuris ABL kinazę slopino, esant $IC_{50} = 2,1 \mu M$, kai tuo tarpu 6-fenilchinolino **14** IC_{50} buvo $5,9 \mu M$. 6-(3-Metoksifenil)chinolinas **16** taip pat pasižymėjo geresniu ABL kinazės slopinimu nei žinomas 6-fenilchinolinas **14** ($IC_{50} = 5,4 \mu M$). Deja, 6-(4-metoksifenil)chinolino **17** pusinė maksimali slopinamoji koncentracija buvo žymiai didesnė nei kitų chinolino darinių ($IC_{50} = 45,0 \mu M$) (žr. 3.5 pav.).



3.5 pav. Chinolino darinių ABL kinazės slopinimo aktyvumas

Prieš K562 vėžinių ląstelių liniją aktyvūs buvo tik 6-(2-metoksifenil)chinolinas **15** ir 6-(3-metoksifenil)chinolinas **16**, jų IC_{50} atitinkamai buvo $27,0$ ir $56,0 \mu M$. MCF-7 vėžinių ląstelių liniją aktyviai slopino trys chinolino dariniai: 6-(2-metoksifenil)chinolinas **15**, 6-(3-metoksifenil)chinolinas **16** ir 6-(4-metoksifenil)chinolinas **17**, kurių IC_{50} atitinkamai buvo $68,8 \mu M$, $47,3 \mu M$ ir $47,8 \mu M$. ABL kinazės slopiklis – 6-fenilchinolinas **14** bei 6-metilchinolinas **31** aktyvumu prieš K562 ir MCF-7 vėžinių ląstelių linijas nepasižymėjo (žr. 3.6 pav.). Išsamūs duomenys pateikti 3 priede.



3.6 pav. Chinolino darinių priešvėžinis aktyvumas, slopinant K562 ir MCF-7 vėžinių ląstelių linijas

IŠVADOS

1. Vykiant 1,2,3,4-tetrahydrochinolino ir etil 2-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetato brominimą *N*-bromosukcinimidu dimetilformamide geromis išeigomis galima gauti 6-brom-1,2,3,4-tetrahydrochinoliną (95 %) ir etil 2-(6-brom-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetatą (91 %).

2. Atliekant 6-brom-1,2,3,4-tetrahydrochinolino paladžiu katalizuojamas Suzuki-Miyaura kryžminio jungimo su arilpakeistomis boro rūgštimis reakcijas, galima gauti 6-arilpakeistus 1,2,3,4-tetrahydrochinolino ir 6-arilpakeistus chinolino darinius.

3. Hidroksamo rūgšties darinius, turinčius 1,2,3,4-tetrahydrochinolino fragmentą, galima gauti, 2-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetamido ir metil- arba etil-2-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetato junginius veikiant hidroksilamino hidrochloridu. Didžiausios išeigos gautos 2-(6-chlor-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido (57 %) ir 2-(3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)-*N*-hidroksiacetamido (55 %).

4. Naujai susintetintų junginių struktūras galima įrodyti branduolių magnetinio rezonanso, infraraudonųjų spindulių, masių ir aukštos raiškos masių spektroskopijų metodais.

5. *N*-Hidroksi-2-(6-(2-metoksifenil)-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas, *N*-hidroksi-2-(6-(3-metoksifenil)-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas, *N*-hidroksi-2-(6-metoksi-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas gali būti laikomi potencialiais priešvėžiniais junginiais, efektyviai veikiantys prieš lėtinės mielogeninės leukemijos (K562) ir krūties (MCF-7) vėžinių ląstelių linijas. Taip pat *N*-Hidroksi-2-(6-(2-metoksifenil)-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetamidas gali slopinti *Streptococcus mutans* ir *Lactobacillus acidophilus* bakterijų kultūrų augimą. 6-(2-Metoksifenil)chinolinas ir 6-(3-metoksifenil)chinolinas gali būti pripažinti kaip nauji ABL kinazės slopikliai bei priešvėžiniai junginiai, slopinantys lėtinės mielogeninės leukemijos (K562) ir krūties (MCF-7) vėžinių ląstelių linijas.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. HESS-STUMPP, H. Histone deacetylase inhibitors and cancer: from cell biology to the clinic. *Eur J Cell Biol.* 2005, 84 (2-3), 109–121.
2. GIANNINI, G., G. BATTISTUZZI and D.VIGNOLA. Hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors with confirmed activity against the malaria parasite. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2015, 25, 459–461.
3. KOZLOV, M. V., A. A. KLEYMENOVA, L. I. ROMANOVA, K. A. KONDUKTOROV, O. A. SMIRNOVA, V. S. PRASOLOV and S. N. KOCHETKOV. Benzohydroxamic acids as potent and selective anti-HCV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2013, 23 (21), 5936–5940.
4. KOZLOV, M. V., A. A. KLEYMENOVA, L. I. ROMANOVA, K. A. KONDUKTOROV, K. A. KAMAROVA, O. A. SMIRNOVA, V. S. PRASOLOV and S. N. KOCHETKOV. Pyridine hydroxamic acids are specific anti-HCV agents affecting HDAC6. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2015, 25 (11), 2382–2385.
5. MAJEWSKI, M. W., S. CHO, P. A. MILLER, S. G. FRANZBLAU and M. J. MILLER. Syntheses and evaluation of substituted aromatic hydroxamates and hydroxamic acids that target *mycobacterium tuberculosis*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2015, 25 (21), 4933–4936.
6. RAPPOPORT, Z and J. F. LIEBMAN. *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*, Part 1. Norfolk: Wiley, 2009. ISBN 9780470512616.
7. SCOTT, J. S., A. BAILEY, R. D. M., DAVIES, S. L. DEGORCE, P. A. MACFAUL, H. GINGELL, T. MOSS, R. A. NORMAN, J. H. PINK, A. A. RABOW, B. ROBERTS and P. D. SMITH. Tetrahydroisoquinoline Phenols: Selective Estrogen Receptor Downregulator Antagonists with Oral Bioavailability in Rat. *ACS Med. Chem. Lett.* 2015, 7 (1), 94–99.
8. PETROCELLIS, L. D., F. J. ARROYO, P. ORLANDO, A. S. MORIELLO, R. M. VITALE, P. AMODEO, A. SÁNCHEZ, C. RONCERO, G. BIANCHINI, M. A. MARTÍN, P. LÓPEZ-ALVARADO and J. C. MENÉNDEZ. Tetrahydroisoquinoline-derived urea and 2,5-diketopiperazine derivatives as selective antagonists of the transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) channel receptor and anti-prostate cancer agents. *J. Med. Chem.* 2016, 59 (12), 5661–5683.
9. HAO, C., X. LI, S. SONG, B. GUO, J. GUO, J. ZHANG, Q. ZHANG, W. HUANG, J. WANG, B. LIN, M. CHENG, F. LI and D. ZHAO. Advances in the 1-phenanthryl-tetrahydroisoquinoline series of PAK4 inhibitors: potent agents restrain tumor cell growth and invasion. *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14, 7676–7690.

10. SONG, G., D. ZHAO, D. HU, Y. LI and Z CUI. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Tetrahydroisoquinoline Derivatives as Potential PDE4 Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015, 25 (20), 4610–4614.
11. NGEMENYA, M. N., J. N. HANNA, J. A. KOMTCHOU and S. M. N. EFANGE. *In vitro* screening of 1-aryl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines: Structure related activity against pathogenic bacteria. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2015, 5 (6), 472–477.
12. WANG, L., X. HOU, H. FU, X. PAN, W. XU, W. TANG and H. FANG. Design, synthesis and preliminary bioactivity evaluations of substituted quinoline hydroxamic acid derivatives as novel histone deacetylase (HDAC) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015, 23(15), 4364-4374.
13. MOCCI, R., L. D. LUCA, F. DELOGU and A. PORCHEDDU. An Environmentally Sustainable Mechanochemical Route to Hydroxamic Acid Derivatives. *Adv. Synth. Catal*. 2016, 358, 3135–3144.
14. AI, T., Y. XU, L. QIU, R. J. GERAGHTY and L. CHEN. Hydroxamic Acids Block Replication of Hepatitis C Virus. *J. Med. Chem*. 2015, 58, 785–800.
15. ABOELDAHAB, A. M. A., E. A. M. BESHAR, M. E. SHOMAN and S. M. RABEA. Spirohydantoins and 1,2,4-triazole-3-carboxamide derivatives as inhibitors of histone deacetylase: Design, synthesis, and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 146, 79–92.
16. HERNÁNDEZ, J. G. and T. FRIŠČIĆ. Metal-catalyzed organic reactions using mechanochemistry. *Tetrahedron Letters*. 2015, 56, 4253–4265.
17. BALANDIS, A., A. KANTAUTAS, B. LESKAUSKAS, G. VAICKELIONIS ir Z. VALANČIUS. *Chemijos inžinerija: vadovėlis*. 1 knyga. Kaunas: Technologija, 2006. ISBN 9789955259862.
18. OCHIAI, H., T. OHTANI, A. ISHIDA, K. KUSUMI, M. KATO, H. KOHNO, Y. ODAGAKI, K. KISHIKAWA, S. YAMAMOTO, H. TAKEDA, T. OBATA, H. NAKAI and M. TODA. Highly potent PDE4 inhibitors with therapeutic potential. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2004, 12, 4645–4665.
19. JIN, K., X. ZHANG, C. MA, Y. XU, Y. YUAN and W. XU. Novel indoline-2,3-dione derivatives as inhibitors of aminopeptidase N (APN). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2013, 21, 2663–2670.
20. KEURULAINEN, L., M. HEISKARI, S. NENONEN, A. NASEREDDIN, D. KOPELYANSKIY, T. O. LEINO, J. YLI-KAUHALUOMA, C. L. JAFFE and P. KIURU. Synthesis of carboxyimidamide-substituted benzo[*c*][1,2,5]oxadiazoles and their analogs, and evaluation of biological activity against *Leishmania donovani*. *Med. Chem. Commun*. 2015, 6, 1673–1678.

21. PORCHEDDU, A. and G. GIACOMELLI. Angeli-Rimini's Reaction on Solid Support: A New Approach to Hydroxamic Acids. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 7057–7059.
22. FYTAS, C., G. ZOIDIS, N. TZOUTZAS, M. C. TAYLOR, G. FYTAS and J. M. KELLY. Novel Lipophilic Acetohydroxamic Acid Derivatives Based on Conformationally Constrained Spiro Carbocyclic 2,6-Diketopiperazine Scaffolds with Potent Trypaocical Activity. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2011, 54, 5250–5254.
23. BOULAROT, A., C. GIGLIONE, S. PETIT, Y. DUROC, R. SOUSA, V. LARUE, T. CRESTEIL, F. DARDEL, I. ARTAUD and T. MEINNEL. Discovery and Refinement of a New Structural Class of Potent Peptide Deformylase Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 10–20.
24. CHAIYAVEIJ, D., A. S. BATSANOV, M. A. FOX, T. B. MARDER and A. WHITING. An Experimental and Computational Approach to Understanding the Reactions of Acyl Nitroso Compounds in [4 + 2] Cycloadditions. *J. Org. Chem.* 2015, 80, 9518–9534.
25. KHUSNUTDINOV, R. I., A. R. BAYGUZINA and R. I. AMINOV. Synthesis of Quinolines by Iron-Catalyzed Reaction of Anilines with Propane-1,3-diol. *Russian Journal of General Chemistry.* 2015, 85 (12), 2725-2727. ISSN 1070–3632.
26. CIRUJANO, F. G., A. LEYVA-PÉREZ, A. CORMA and F. X. LLABRÉS I XAMENA. MOFs as Multifunctional Catalysts: Synthesis of Secondary Arylamines, Quinolines, Pyrroles, and Arylpyrrolidines over Bifunctional MIL-101. *ChemCatChem.* 2013, 5, 538–549.
27. BROMBERG, L., Y. DIAO, H. WU, S. A. SPEAKMAN and T. A. HATTON. Chromium(III) Terephthalate Metal Organic Framework (MIL-101): HF-Free Synthesis, Structure, Polyoxometalate Composites, and Catalytic Properties. *Chemistry of Materials.* 2012, 24, 1664–1675.
28. XAMENA, F. X. L. and J. GASCON. *Metal Organic Frameworks as Heterogenous Catalysts.* Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2013. ISBN 9781849735728.
29. SAKURAI, H., T. TSUKUDA and T. HIRAO. Pd/C as a Reusable Catalyst for the Coupling Reaction of Halophenols and Arylboronic Acids in Aqueous Media. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2721–2722.
30. IVANOVA, A. S., E. M. SLAVINSKAYA, R. V. GULYAEV, V. I. ZAIKOVSKII, O. A. STONKUS, L. G. DANILOVA, L. M. PLYASOVA, I. A. POLUKHINA and A. I. BORONIN. Metal-support interactions in Pt/Al₂O₃ and Pd/Al₂O₃ catalysts for CO oxidation. *Applied Catalysis B: Environmental.* 2010, 97, 57–71.
31. GE, D., L. HU, J. WANG, X. LI, F. QI, J. LU, X. CAO and H. GU. Reversible Hydrogenation-Oxidative Dehydrogenation of Quinolines over a Highly Active Pt Nanowire Catalyst under Mild Conditions. *ChemCatChem.* 2013, 5, 2183–2186.

32. MIKAMI, Y., K. EBATA, T. MITSUDOME, T. MIZUGAKI, K. JITSUKAWA and K. KANEDA. Reversible Dehydrogenation-Hydrogenation of Tetrahydroquinoline-Quinoline Using a Supported Copper Nanoparticle Catalyst. *Heterocycles*. 2011, 82 (2), 1371–1377.
33. WEI, Z., Y. CHEN, J. WANG, D. SU, M. TANG, S. MAO and Y. WANG., Cobalt Encapsulated in N-Doped Graphene Layers: An Efficient and Stable Catalyst for Hydrogenation of Quinoline Compounds. *ACS Catal.* 2016, 6, 5816–5822.
34. MARTIN, R. and S. L. BUCHWALD. Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Accounts of Chemical Research*. 2008, 41 (11), 1461–1473.
35. MPHAHLELE, M. J. and L. G.; LESENYEHO. Halogenated Quinolines as Substrates for the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions to Afford Substituted Quinolines. *J. Heterocyclic Chem.* 2013, 50 (1), 1–16.
36. FLECKENSTEIN, C. A. and H. PLENIO. Highly Efficient Suzuki-Miyaura Coupling of Heterocyclic Substrates through Rational Reaction Design. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 4267–4279.
37. FDA: U. S. Food & Drug Administration [interaktyvus]. [žiūrėta 2018 02 05]. Prieiga per: <https://www.fda.gov/default.htm>
38. NIH: U. S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials. Gov* [interaktyvus]. 1993 [žiūrėta 2018 02 05]. Prieiga per: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
39. MENEZES, D., C. M. CALVET, G. C. RODRIGUES, M. C. PEREIRA, I. R. ALMEIDA, A. P. AGUIAR, C. T. SUPURAN and A. B. VERMELHO. Hydroxamic acid derivatives: a promising scaffold for rational compound optimization in Chagas disease. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2015, 1-10. ISSN 1475–6366.
40. BESTETTI, R. B., A., CARDINALI-NETO, A. P. OTAVIANO, M. A. NAKAZONE, N. D. BERTOLINO and P. R. NOGUEIRA. Hyponatremia in Chagas disease heart failure: Prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology.* 2015, 11, 6–9. ISSN 2405–5875.
41. World Health Organization [interaktyvus]. 2018 [žiūrėta 2018 02 05]. Prieiga per: <http://www.who.int/en/>
42. RAMANIVAS, T., B. SUSHMA, V. L. NAYAK, K. C. SHEKAR and A. K. SRIVASTAVA. Design, synthesis and biological evaluations of chirally pure 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline analogs as anti-cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2015, 92, 608–618.
43. HOOPER, A., A. ZAMBON and J. SPRINGER. A novel protocol for the one-pot borylation/Suzuki reaction provides easy access to hinge-binding groups for kinase inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14, 963–969.

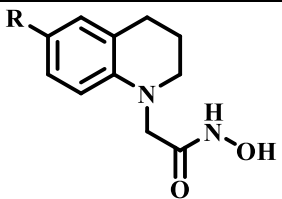
44. SCHETT, G., V. S. SLOAN, R. M. STEVENS and P. SCHAFER. Apremilast: a novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* 2010, 2 (5), 271–278.
45. LEI, P., X. ZHANG, Y. XU, G. XU, X. LIU, X. YANG, X. ZHANG and Y. LING. Synthesis and fungicidal activity of pyrazole derivatives containing 1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *Chemistry Central Journal.* 2016, 10 (40).
46. ZHANG, J., Y. SHAO, Y. WANG, H. LI, D. XU and X. WAN. Transition-metal-free decarboxylation of dimethyl malonate: an efficient construction of α -amino acid esters using TBAI/TBHP. *Organic & Biomolecular Chemistry.* 2013, 00, 1–3.
47. HENKEL IP & HOLDING GMBH (DE). *Two Part Curable Compositions.* Išradėjai: Andrew D. MESSANA, Lynette HURLBURT, Steven C. BAUMAN. Int. CI: C08G 63/64, C08L 33/14, C08K 5/3417, C08K 5/3437, C09D 4/02, C09D 133/14. US patent, WO 2017/172270 A1. 2017 10 05. WIPO, PCT.
48. BIOEN-ERGENIX (US). *Heterocyclic Compounds for the Inhibition of Pask..* Išradėjai: John M. MCCALL, Donna L. ROMERO, Brock LEVIN. Int. CI: C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 405/14, A61K 31/4523, A61P 3/10. US patent, WO 2012/094462 A2. 2017 07 12. WIPO, PCT.
49. CLOHESSY, T. A., A. ROBERTS, E. S. MANAS, V. K. PATEL, N. A. ANDERSON and A. J. B. WATSON. Chemoselective One-Pot Synthesis of Functionalized Aminoazaheterocycles Enabled by Coware. *Organic Letters.* 2017, 19, 6368–6371.
50. ACKERMANN, L., A. R. KAPDI, S. FENNER, C. KORNHAAB and C. SCHULZKE. Well-Defined Air-Stable Palladium HASPO Complexes for Efficient Kumada-Corriu Cross-Couplings of (Hetero)Aryl or Alkenyl Tosylates. *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 2965–2971.
51. FUJITA, K., K. YAMAMOTO and R. YAMAGUCHI. Oxidative Cyclization of Amino Alcohols Catalyzed by a Cp*Ir Complex. Synthesis of Indoles, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, and 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzazepine. *Organic Letters.* 2002, 4 (16), 2691–2694.
52. JOSEPH-NATHAN, P. and C. GARCIA-MARTINEZ. ¹³C NMR Study of Quipazines. *Magnetic Resonance in Chemistry.* 1990, 28, 299–304.
53. LAKATOSH, S. A., Y. N. LUZIKOV and M. N. PREOBRAZHENSKAYA. Synthesis of 4-substituted 3-(indol-3-yl)maleimides and azepines with annelated indole and maleimide nuclei. *Tetrahedron.* 2005, 61, 8241–8248.
54. WELMAKER, G. S. and J. E. SABALSKI. A process for the preparation of 1,2,3,4,8,9,10,10a-octahydro-7bH-cyclopenta[b][1,4]diazepino[6,7,1-hi]indole. *Tetrahedron.* 2004, 45, 4851–4854.
55. BUIKA, G., V. GETAUTIS, V. MARTYNAITIS ir V. RUTKAUSKAS. *Organinių junginių spektroskopija: vadovėlis.* Kaunas: Vitae Litera, 2007. ISBN 978-9955-686-31-6.

56. HENKEL IP & HOLDING GMBH (DE). *Cure Accelerators for Anaerobic Curable Compositions*. Išradėjai: Philip T. KLEMARCZYK, Steven C. BAUMAN. Int. CI: C08K 5/16, C08L 33/06, C07D 209/22, C07D 209/24, C07D 215/06, C07C 211/48. US patent, WO 2016/054124 A1. 2017 04 07. WIPO, PCT.

PRIEDAI

1 priedas

2-(3,4-Dihydrochinolin-1(2*H*)-il)acetamido darinių priešvėžinio aktyvumo rezultatai

Junginys		IC ₅₀ , μM				
		R	K562	MCF-7	MDA-MB-231	HeLa
4	H	>100	>100	>100	>100	>100
7	Br	>100	>100	>100	87,30	>100
23	C ₆ H ₅	>100	>100	>100	94,03	>100
24	2-OCH ₃ C ₆ H ₄	28,97	56,68	>100	57,99	51,91
25	3-OCH ₃ C ₆ H ₄	43,91	27,17	Laukiama rezultatų	Laukiama rezultatų	Laukiama rezultatų
26	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	>12,5	>12,5	>12,5	>12,5	>12,5

29	Cl	>100	>100	>100	>100	>100
33	OCH ₃	23,79	60,39	Laukiama rezultatų	Laukiama rezultatų	Laukiama rezultatų

>100 – junginys neaktyvus aukščiausioje tirtoje 100 µM koncentracijoje;

>12,5 – junginys neaktyvus aukščiausioje tirtoje 12,5 µM koncentracijoje.

2 priedas

2-(3,4-Dihidrochinolin-1(2H)-il)acetamido darinių antibakterinio aktyvumo rezultatai

Junginys		<i>Streptococcus sangvinis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Fusobacterium</i>
4	MSK, µM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBS, µM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBK, µM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

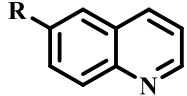
7	MSK, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBS, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBK, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
23	MSK, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBS, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBK, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
24	MSK, μM	>200	>200	25	25	>200	>200	>200	>200
	MBS, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

	MBK, μM	>200	>200	25	25	>200	>200	>200	>200
25	MSK, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBS, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBK, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
26	MSK, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBS, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBK, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
29	MSK, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

	MBS, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBK, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
33	MSK, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBS, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	MBK, μM	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

>200 – junginys neaktyvus aukščiausioje tirtoje 200 μM koncentracijoje.

Chinolino darinių biologinio aktyvumo rezultatai

Junginys		IC ₅₀ , μM		
		Vėžinių ląstelių linijos		Kinazės
	R	K562	MCF-7	ABL
14	C ₆ H ₅	>100	>100	5,9
15	2-OCH ₃ C ₆ H ₄	27,0	68,8	2,1
16	3-OCH ₃ C ₆ H ₄	56,0	47,3	5,4
17	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	>100	47,8	45,0
31	OCH ₃	>100	>100	>100

>100 – junginys neaktyvus aukščiausioje tirtoje 100 μM koncentracijoje.

PADĖKA

Prof. habil. dr. Algirdui Šačkui už pagalbą bei suteiktą galimybę dirbti mokslinėje grupėje. Dr. Joanai Solovjovai už pagalbą ir vadovavimą šiam darbui, patarimus ir palaikymą darbo metu. Dr. Astai Žukauskaitei už pagalbą ir patarimus stažuotės Čekijoje (The Centre of the Region Haná for Biotechnical and Agricultural Research, Faculty of Science, Palacký University in Olomouc) metu. Doc. dr. Vladimír Kryštof ir jo mokslinei grupei už atliktus susintetintų junginių priešvėžinio aktyvumo tyrimus. Dr. Lucie Navrátilová už atliktus susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo tyrimus. Taip pat kolegoms iš KTU Sintetinės chemijos instituto.