

*Химия*

УДК 547.831.738

Л. П. АМБАРЦУМЯН

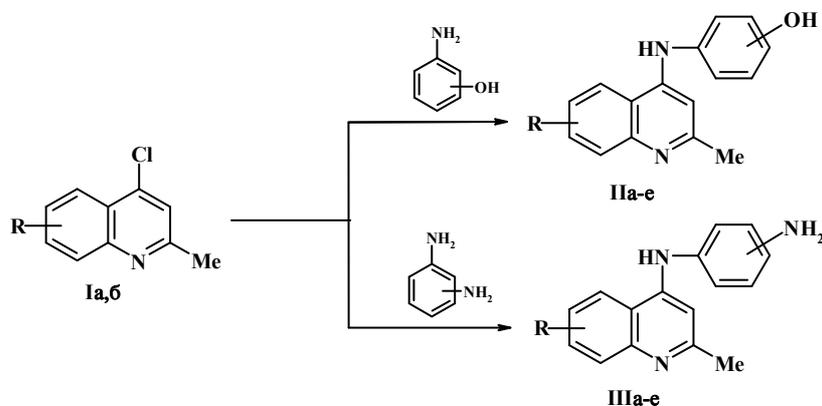
### СИНТЕЗ 6-БРОМ-, 8-ХЛОРПРОИЗВОДНЫХ 4-(ГИДРОКСИ- ФЕНИЛАМИНО)- И 4-(АМИНОФЕНИЛАМИНО)-2-МЕТИЛХИНОЛИНОВ

Синтезированы 6-бром-, 8-хлорпроизводные 4-(гидроксифениламино)- и 4-(аминофениламино)-2-метилхинолинов взаимодействием соответствующих 2-метил-4-хлорхинолинов с о-, м-, п-аминофенолами и о-, м-, п-фенилендиаминами.

С целью получения новых биологически активных веществ [1–4] и расширения исследований в области 4-аминохинолинов [5, 6] осуществлен синтез 6-бром-, 8-хлор-4-(гидроксифениламино)- и 4-(аминофениламино)-2-метилхинолинов.

Ранее нами было показано [7], что нуклеофильное замещение соответствующих 2-метил-4-хлорхинолинов о-, м-, п-аминофенолами и о-, м-, п-фенилендиаминами приводит к получению соответствующих 4-(2-гидроксифениламино)-, 4-(3-гидроксифениламино)-, 4-(4-гидроксифениламино)-, 4-(2-аминофениламино)-, 4-(3-аминофениламино)- и 4-(4-аминофениламино)-2-метилхинолинов с высокими выходами.

В настоящей работе изучено взаимодействие 6-бром-, 8-хлорпроизводных 2-метил-4-хлорхинолинов с о-, м-, п-аминофенолами и о-, м-, п-фенилендиаминами. Показано (см. схему), что при нагревании соответствующих 2-метил-4-хлорхинолинов (I а, б) с о-, м-, п-аминофенолами и о-фенилендиамином в соотношении 1:1 в этаноле в присутствии соляной кислоты в течение 6–10 ч с высокими выходами получают соответствующие замещенные 4-(2-гидроксифениламино)-, 4-(3-гидроксифениламино)-, 4-(4-гидроксифениламино)-2-метилхинолины (II а–е) и 4-(2-аминофениламино)-2-метилхинолины (III а, г). Установлено также, что взаимодействие дигидрохлорида м-фенилендиамина и сернокислого п-фенилендиамина осуществляется только при нагревании и приводит к образованию 4-(3-аминофениламино)- и 4-(4-аминофениламино)-2-метилхинолинов (III б, в, д, е) с высокими выходами. По предварительным данным, 4-(3-аминофениламино)-2-метил-8-хлор- и 4-(3-аминофениламино)-6-бром-2-метилхинолины обладают средней антибактериальной активностью.



**I:** R = 6-Br (а), 8-Cl (б);  
**II, III:** R = 6-Br (а-в), 8-Cl (г-е);  
**II:** 2-OH (а,г), 3-OH (б,д), 4-OH (в,е);  
**III:** 2-NH<sub>2</sub> (а,г), 3-NH<sub>2</sub> (б,д), 4-NH<sub>2</sub> (в,е).

**Экспериментальная часть.** Спектры ЯМР<sup>1</sup>H регистрировали на приборе Varian Mercury-300 в ДМСО-d<sub>6</sub>. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (проявитель – пары йода).

*Замещенные 2-метил-4-хлорхинолины (I а, б).* Получили аналогично тому, как указано в [8, 9], взаимодействием хлорокси фосфора с 0,1 моль соответствующего замещенного 4-гидрокси-2-метилхинолина.

*6-Бром-2-метил-4-хлорхинолин (I а).* Выход 97%, т.пл. 67–69°C, (спирт-вода, 1:1). Найдено, %: С 46,16; Н 2,81; Cl+Br 45,24; N 5,59. C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrClN. Вычислено, %: С 46,78; Н 2,73; Cl+Br 45,03; N 5,46.

*2-Метил-4,8-дихлорхинолин (I б).* Выход 98%, т. пл. 73–75°C (спирт-вода, 1:1). Найдено, %: С 56,80; Н 3,17; Cl 33,28; N 6,69. C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N. Вычислено, %: С 56,60; Н 3,30; Cl 33,49; N 6,60.

*Дигидрохлориды замещенных 4-(гидроксифениламино)-2-метилхинолинов (II а-е).* Смесь 0,01 моль соответствующего замещенного 2-метил-4-хлорхинолина (I а, б), 1,08 г (0,01 моль) о-, м-, п-аминофенола (гидрохлорид последнего), 1 мл конц. HCl в 50 мл спирта нагревали на водяной бане 8–10 ч. Затем спирт отгоняли, к остатку прибавляли воду, фильтровали и фильтрат подкисляли до pH 2–3. Образовавшийся осадок отфильтровывали.

*Дигидрохлорид 6-бром-4-(2-гидроксифениламино)-2-метилхинолина (II а).* Выход 80%, т. пл. 335–340°C (разл.), R<sub>f</sub> 0,59 (спирт кислотный). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,40 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6,60 с (H<sub>аром</sub>); 6,95–8,10 м (7H<sub>аром</sub>); 9,70 с (H, OH); 10,30 с (H, NH). Найдено, %: С 47,75; Н 3,85; N 6,89. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 47,76; Н 3,73; N 6,97.

*Дигидрохлорид 6-бром-4-(3-гидроксифениламино)-2-метилхинолина (II б).* Выход 81%, т. пл. 300–305°C (разл.), R<sub>f</sub> 0,65 (спирт-гексан, 1:1). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,45 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6,70 с (H<sub>аром</sub>); 7,20–8,20 м (7H<sub>аром</sub>); 9,90 с (H, OH); 10,40 с (H, NH). Найдено, %: С 47,94; Н 3,61; N 7,05. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 47,76; Н 3,73; N 6,97.

*Дигидрохлорид 6-бром-4-(4-гидроксифениламино)-2-метилхинолина (II в).* Выход 78%, т. пл. 350°C (разл.), R<sub>f</sub> 0,58 (спирт). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,60 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6,90 с (H<sub>аром</sub>); 7,20–8,00 м (8H<sub>аром</sub>); 9,80 с (H, OH);

11,20 с (Н, NH). Найдено, %: С 47,85; Н 3,85; N 6,88.  $C_{16}H_{15}BrCl_2N_2O$ . Вычислено, %: С 47,76; Н 3,73; N 6,97.

*Дигидрохлорид 4-(2-гидроксифениламино)-8-хлор-2-метилхинолина (II з).* Выход 75%, т. пл. 235–240°C (разл.),  $R_f$  0,56 (спирт кислотный). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,55 с (3H, CH<sub>3</sub>); 7,00 с (H<sub>аром</sub>); 7,50–8,20 м (7H<sub>аром</sub>); 9,90 с (H, OH); 11,00 с (H, NH). Найдено, %: С 53,62; Н 4,31; N 7,75.  $C_{16}H_{15}Cl_3N_2O$ . Вычислено, %: С 53,71; Н 4,20; N 7,83.

*Дигидрохлорид 4-(3-гидроксифениламино)-8-хлор-2-метилхинолина (II д).* Выход 79%, т. пл. 151°C (разл.),  $R_f$  0,55 (спирт кислотный). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,60 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6,20 с (H<sub>аром</sub>); 6,90–8,20 м (7H<sub>аром</sub>); 9,90 с (H, OH); 10,30 с (H, NH). Найдено, %: С 53,59; Н 4,33; N 7,75.  $C_{16}H_{15}Cl_3N_2O$ . Вычислено, %: С 53,71; Н 4,20; N 7,83.

*Дигидрохлорид 4-(4-гидроксифениламино)-8-хлор-2-метилхинолина (II е).* Выход 73%, т. пл. 210–215°C (разл.),  $R_f$  0,57 (спирт кислотный). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,65 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6,40 с (H<sub>аром</sub>); 7,00–8,10 м (7H<sub>аром</sub>); 9,20 с (H, OH); 10,00 с (H, NH). Найдено, %: С 59,61; Н 4,32; N 7,91.  $C_{16}H_{15}Cl_3N_2O$ . Вычислено, %: С 53,71; Н 4,20; N 7,83.

*Замещенные 4-(2-аминофениламино)-2-метилхинолины (III а, з).* Смесь 0,01 моль замещенного соответствующего 2-метил-4-хлорхинолина (I а, б), 1,2 г (0,01 моль) о-фенилендиамин, 1 мл конц. HCl в 50 мл спирта нагревали на водяной бане 8 ч. Затем спирт отгоняли, к остатку прибавляли воду, подкисляли до pH 3, фильтровали и фильтрат подщелачивали до pH 9. Образовавшийся осадок отфильтровывали.

*4-(2-Аминофениламино)-6-бром-2-метилхинолин (III а).* Выход 82%, т. пл. 145°C,  $R_f$  0,68 (спирт кислотный). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,45 с (3H, CH<sub>3</sub>); 5,20 с (2H, NH<sub>2</sub>); 6,10 с (H<sub>аром</sub>); 6,90–7,80 м (7H<sub>аром</sub>); 8,90 с (H, NH). Найдено, %: С 58,67; Н 4,18; N 12,91.  $C_{16}H_{14}BrN_3$ . Вычислено, %: С 58,54; Н 4,27; N 12,80.

*4-(2-Аминофениламино)-8-хлор-2-метилхинолин (III з).* Выход 73%, т. пл. 178–180°C,  $R_f$  0,63 (спирт кислотный). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,75 с (3H, CH<sub>3</sub>); 5,20 с (2H, NH<sub>2</sub>); 6,40 с (H<sub>аром</sub>); 7,10–8,15 м (7H<sub>аром</sub>); 9,00 с (H, NH). Найдено, %: С 67,83; Н 4,85; N 14,73.  $C_{16}H_{14}ClN_3$ . Вычислено, %: С 67,72; Н 4,94; N 14,81.

*Замещенные 4-(3-аминофениламино)-2-метилхинолины (III б, д).* Смесь 0,01 моль соответствующего замещенного 2-метил-4-хлорхинолина (I а–д) и 1,81 г (0,01 моль) дигидрохлорида м-фенилендиамин в 50 мл спирта нагревали на водяной бане 8–10 ч. Затем спирт отгоняли, к остатку прибавляли воду, подкисляли до pH 3, фильтровали и фильтрат подщелачивали до pH 9. Образовавшийся осадок отфильтровывали.

*4-(3-Аминофениламино)-6-бром-2-метилхинолин (III б).* Выход 76%, т. пл. 153–156°C,  $R_f$  0,68 (спирт кислотный). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,75 с (3H, CH<sub>3</sub>); 5,20 с (2H, NH<sub>2</sub>); 6,15 с (H<sub>аром</sub>); 7,00–8,00 м (7H<sub>аром</sub>); 8,40 с (H, NH). Найдено, %: С 58,63; Н 4,39; N 12,99.  $C_{16}H_{14}BrN_3$ . Вычислено, %: С 58,54; Н 4,27; N 12,80.

*4-(3-Аминофениламино)-8-хлор-2-метилхинолин (III д).* Выход 75%, т. пл. 148–149°C,  $R_f$  0,69 (спирт). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,80 с (3H, CH<sub>3</sub>);

5,00 с (2H, NH<sub>2</sub>); 6,10 с (H<sub>аром</sub>); 6,90–7,80 м (8H<sub>аром</sub>); 8,30 с (H, NH). Найдено, %: С 67,68; Н 4,87; N 15,00. С<sub>16</sub>Н<sub>14</sub>СlN<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67,72; Н 4,94; N 14,81.

*Замещенные 4-(4-аминофениламино)-2-метилхинолины (III в, е).* Смесь 0,01 моль соответствующего замещенного 2-метил-4-хлорхинолина (I а–д) и 2,06 г (0,01 моль) сернокислого п-фенилендиамина в 50 мл спирта нагревали на водяной бане 8–10 ч. Затем спирт отгоняли, к остатку прибавляли воду, подкисляли до рН 3, фильтровали и фильтрат подщелачивали до рН 9. Образовавшийся осадок отфильтровывали.

*4-(4-Аминофениламино)-6-бром-2-метилхинолин (III в).* Выход 71%, т. пл. 280°C (разл.), R<sub>f</sub> 0,60 (спирт кислотный). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,60 с (3H, CH<sub>3</sub>); 5,30 с (2H, NH<sub>2</sub>); 6,90 с (H<sub>аром</sub>); 7,20–8,00 м (7H<sub>аром</sub>); 8,40 с (H, NH). Найдено, %: С 58,67; Н 4,15; N 12,92. С<sub>16</sub>Н<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 58,54; Н 4,27; N 12,80.

*4-(4-Аминофениламино)-8-хлор-2-метилхинолин (III е).* Выход 76%, т. пл. 168–170°C, R<sub>f</sub> 0,69 (спирт). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,75 с (3H, CH<sub>3</sub>); 5,40 с (2H, NH<sub>2</sub>); 6,95 с (H<sub>аром</sub>); 7,20–8,00 м (7H<sub>аром</sub>); 8,45 с (H, NH). Найдено, %: С 67,85; Н 4,83; N 14,72. С<sub>16</sub>Н<sub>14</sub>СlN<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67,72; Н 4,4; N 14,81.

Кафедра органической химии

Поступила 23.04.2007

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2002, т. 2, с. 336.
2. **Wang Y.D., Boschelli D.H., Johnson S., Honores E.** – Tetrahedron, 2004, v. 60, p. 2937.
3. **Abram C.L., Courtneidge S.A.** – Exp. Cell Res., 2000, v. 1, p. 254.
4. **Frame M.C.** – Biochim. Biophys. Acta., 2002, v. 114, p. 1602.
5. **Аветисян А.А., Алексанян И.Л., Амбарцумян Л.П.** – ЖОрХ, 2005, т. 41, вып. 5, с. 786.
6. **Аветисян А.А., Алексанян И.Л., Амбарцумян Л.П.** – ЖОрХ, 2007, т. 43, вып. 7, с. 1048.
7. **Аветисян А.А., Алексанян И.Л., Амбарцумян Л.П.** – Там же, с. 1052.
8. **Beilsteins H.** Der Organischein Chemie. В 20. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1935, s. 392.
9. **Рубцов М.В., Байчиков А.Т.** Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971, с. 222.

#### Լ. Պ. ՀԱՄԲԱՐՉՈՒՄՅԱՆ

4-(ՀԻԴՐՕՔՍԻՖԵՆԻԼԱՄԻՆՈ)- ԵՎ 4-(ԱՄԻՆՈՖԵՆԻԼԱՄԻՆՈ)-2-ՄԵԹԻԼԽԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ 6-ԲՐՈՄ-, 8-ՔԼՈՐԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

#### Ամփոփում

Սինթեզվել են 4-(հիդրօքսիֆենիլամին)- և 4-(ամինֆենիլամին)-2-մեթիլխինոլինների 6-բրոմ-, 8-քլորածանցյալները համապատասխան 2-մեթիլ-

-4-քլորֆենիլամինները փոխազդեցության մեջ դնելով *o*-, *m*-, պ-ամինոֆենոլների և *o*-, *m*-, պ-ֆենիլենդիամինների հետ:

L. P. HAMBARDZUMYAN

SYNTHESIS OF 6-BROMO- AND 8-CHLORODERIVATIVES  
4-(HYDROXYPHENYLAMINO)- AND 4-(AMINOPHENYLAMINO)-2-  
METHYLQUINOLINES

Summary

The derivatives of 6-bromo- and 8-chloro-4-(hydroxyphenylamino) and 4-(aminophenylamino)-2-methylquinolines are obtained by interaction of 2-methyl-4-chloroquinolines with *o*-, *m*-, *p*-aminophenoles and *o*-, *m*-, *p*-phenyldiamines.