

Химия

УДК 547.831

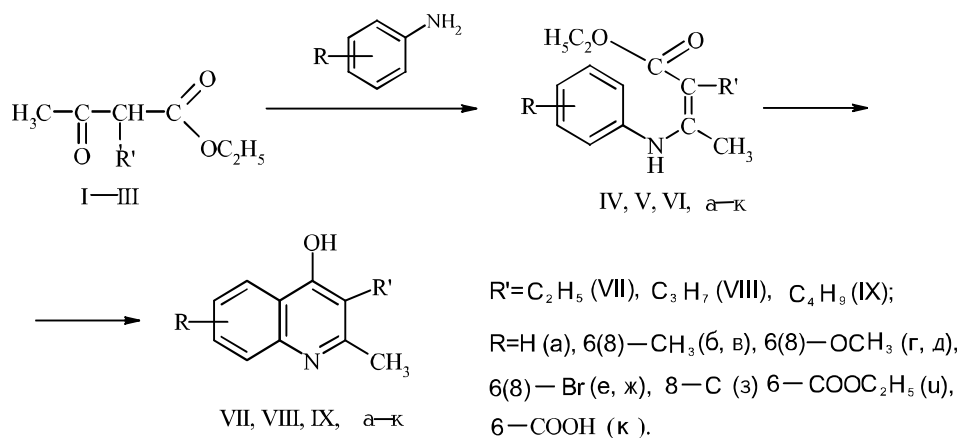
А. А. АВЕТИСЯН, И. Л. АЛЕКСАНЯН, В. Г. ДУРГАРЯН

СИНТЕЗ БЕНЗ-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-ГИДРОКСИ- И 4-ХЛОР-3-АЛКИЛ-2-
 -МЕТИЛХИНОЛИНОВ

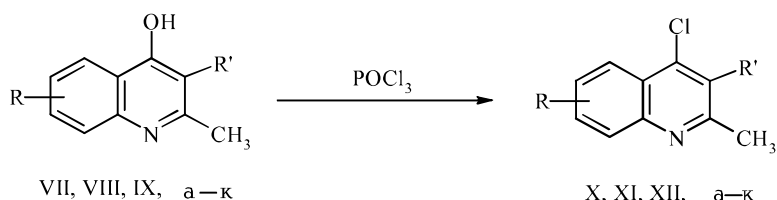
Осуществлен синтез бенз-замещенных 2-метил-3-алкил-4-гидроксихинолинов термической циклизацией соответствующих этиловых эфиров 2-[1-(ариламино)этилиден]бутановых, пентановых или гексановых кислот. Синтезированы соответствующие 4-хлорпроизводные на их базе.

Производные хинолина являются весьма перспективными и доступными соединениями для синтеза разнообразных полигетероциклических систем с потенциальной фармакологической активностью [1, 2].

В продолжении исследований в области синтеза новых производных хинолинов [3], нами изучен и разработан метод получения 3-алкил-4-гидроксихинолинов (VII, VIII, IX, а-к) термической циклизацией соответствующих этиловых эфиров 2-[1-(ариламино)этилиден]бутановых (IV, а-к), пентановых (V, а-к) или гексановых (VI, а-к) кислот. Последние были синтезированы при взаимодействии соответствующих этиловых эфиров 2-ацетилбутановых (I), пентановых (II) или гексановых (III) кислот, полученных по известной методике [4], с замещенными ароматическими аминами.



Изучен и разработан метод получения соответствующих замещенных 2-метил-3-алкил-4-хлорхинолинов (X, XI, XII а-к) взаимодействием синтезированных замещенных 4-гидроксихинолинов с оксихлоридом фосфора.



R' = C₂H₅ (X), C₃H₇ (XI), C₄H₉ (XII);

R = H (а), 6(8)-CH₃ (б, в), 6(8)-OCH₃ (г, д),

6(8)-Br (е, ж), 8-Cl (з), 6-COOC₂H₅ (и),

6-COOH (к).

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Varian Mercury-300 в ДМСО-d₆. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (проявитель – пары йода).

Этиловые эфиры 2-[1-(ариламино)этилиден]бутановых кислот (IV, а-к). Смесь 15,8 г (0,1 моль) соединения I, 0,1 моль замещенного первичного ароматического амина и 2–3 капли HCl нагревали в 200 мл бензола до выделения необходимого количества воды (1,8 мл). Затем растворитель отгоняли и остаток без дальнейшей обработки подвергали гетероциклизации.

Этиловые эфиры 2-[1-(ариламино)этилиден]пентановых кислот (V, а-к). Аналогично из 17,2 г (0,1 моль) соединения II и 0,1 моль замещенного первичного ароматического амина получили V, а-к.

Этиловые эфиры 2-[1-(ариламино)этилиден]гексановых кислот (VI, а-к). Аналогично из 18,6 г (0,1 моль) соединения III и 0,1 моль замещенного первичного ароматического амина получили VI, а-к.

Таблица 1

4-Гидрокси-3-этил-2-метилхинолины (VII, а-к)

Соединения	R	Выход, %	Т.пл., °C	R _f	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
					C	H	N		C	H	N
VIIa	H	84	290	0,52*	77,11	6,86	7,55	C ₁₂ H ₁₃ NO	77,00	6,95	7,49
VIIб	6-CH ₃	85	335	0,49*	77,54	7,51	6,84	C ₁₃ H ₁₅ NO	77,61	7,46	6,96
VIIв	8-CH ₃	83	283	0,51*	77,72	7,37	6,80	C ₁₃ H ₁₅ NO	77,61	7,46	6,96
VIIг	6-OCH ₃	86	281	0,65*	71,96	6,83	6,61	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂	71,89	6,91	6,45
VIIд	8-OCH ₃	84	261	0,70*	71,78	7,04	6,31	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂	71,89	6,91	6,45
VIIе	6-Br	83	315	0,45*	54,24	4,40	5,37	C ₁₂ H ₁₂ NOBr	54,13	4,51	5,26
VIIж	8-Br	80	212	0,59*	54,01	4,67	5,12	C ₁₂ H ₁₂ NOBr	54,13	4,51	5,26
VIIз	8-Cl	79	182	0,60*	65,17	5,80	6,19	C ₁₂ H ₁₂ NOCl	65,01	5,87	6,32
VIIи	6-CO ₂ C ₂ H ₅	82	294	0,53*	69,42	6,64	5,67	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	69,50	6,56	5,41
VIIк	6-COOH	95	349	0,46**	67,48	5,71	5,95	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	67,53	5,63	6,06

Примечание: В таблицах 1–3 * – CHCl₃-C₇H₁₆ (10:1); ** – спирт.

2-Метил-3-этил-4-гидроксихинолины (VII, а-к). К 200 мл нагретого до 250⁰С вазелинового масла при интенсивном перемешивании и постоянной температуре в потоке азота добавляли соединение IV, а-к. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали, промывали бензолом и перекристаллизовывали из спирта (табл. 1 и 7).

Таблица 2

4-Гидрокси-3-пропил-2-метилхинолины (VIII, а-к)

Соединения	R	Выход, %	Т.пл., °С	R _f	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
					С	Н	N		С	Н	N
VIIIa	H	85	267	0,53*	77,50	7,52	6,82	C ₁₃ H ₁₅ NO	77,61	7,46	6,96
VIIIб	6-CH ₃	87	300	0,51*	78,21	7,82	6,40	C ₁₄ H ₁₇ NO	78,14	7,91	6,51
VIIIв	8-CH ₃	86	237	0,56*	78,03	8,07	6,64	C ₁₄ H ₁₇ NO	78,14	7,91	6,51
VIIIг	6-OCH ₃	84	261	0,52*	72,61	7,48	5,93	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	72,73	7,36	6,06
VIIIд	8-OCH ₃	83	193–194	0,55*	72,85	7,24	6,13	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	72,73	7,36	6,06
VIIIе	6-Br	82	321	0,50*	55,64	4,89	5,09	C ₁₃ H ₁₄ NOBr	55,71	5,00	5,00
VIIIж	8-Br	80	193	0,60*	55,82	5,18	5,21	C ₁₃ H ₁₄ NOBr	55,71	5,00	5,00
VIIIз	8-Cl	78	189	0,61*	63,55	6,12	5,80	C ₁₃ H ₁₄ NOCl	63,69	5,94	5,94
VIIIи	6-CO ₂ C ₂ H ₅	86	298	0,54*	70,50	7,83	5,02	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃	70,33	6,96	5,13
VIIIк	6-COOH	96	>350	0,45**	68,71	5,99	5,60	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	68,57	6,12	5,72

Таблица 3

4-Гидрокси-3-бутил-2-метилхинолины (IX, а-к)

Соединения	R	Выход, %	Т.пл., °С	R _f	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
					С	Н	N		С	Н	N
IXa	H	85	242	0,61*	78,23	7,87	6,63	C ₁₄ H ₁₇ NO	78,14	7,91	6,51
IXб	6-CH ₃	86	289	0,51*	78,69	8,22	6,20	C ₁₅ H ₁₉ NO	78,60	8,30	6,11
IXв	8-CH ₃	82	214	0,59*	78,52	8,39	6,02	C ₁₅ H ₁₉ NO	78,60	8,30	6,11
IXг	6-OCH ₃	83	246	0,53*	74,50	7,79	5,69	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	74,38	7,85	5,75
IXд	8-OCH ₃	79	200	0,62*	74,29	7,76	5,83	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	74,38	7,85	5,75
IXе	6-Br	85	293	0,49*	57,03	5,51	4,95	C ₁₄ H ₁₆ NOBr	57,14	5,44	4,76
IXж	8-Br	80	191	0,54*	57,21	5,58	4,67	C ₁₄ H ₁₆ NOBr	57,14	5,44	4,76
IXз	8-Cl	81	196	0,64*	67,28	6,60	5,83	C ₁₄ H ₁₆ NOCl	67,33	6,41	5,61
IXи	6-CO ₂ C ₂ H ₅	83	285	0,55*	71,17	7,28	4,77	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃	71,08	7,32	4,88
IXк	6-COOH	98	>350	0,42**	69,64	6,43	5,51	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	69,50	6,56	5,40

Таблица 4

2-Метил-3-этил-4-хлорхинолины (IV, а-к)

Соединения	R	Выход, %	Т.пл., °С	R _f *	Найдено, %				Формула	Вычислено, %			
					С	Н	N	Cl+Br		С	Н	N	Cl+Br
IVa	H	92	50–51	0,76	69,89	5,92	6,60	17,03	C ₁₂ H ₁₂ NCl	70,07	5,84	6,81	17,27
IVб	6-CH ₃	93	85–86	0,52	71,15	6,27	6,49	16,30	C ₁₃ H ₁₄ NCl	71,07	6,38	6,38	16,17
IVв	8-CH ₃	90	45–46	0,53	71,17	6,21	6,20	16,00	C ₁₃ H ₁₄ NCl	71,07	6,38	6,38	16,17
IVг	6-OCH ₃	95	79–80	0,56	66,33	5,81	5,82	15,23	C ₁₃ H ₁₄ NOCl	66,24	5,94	5,94	15,07
IVд	8-OCH ₃	92	52–53	0,58	66,11	6,09	5,81	16,89	C ₁₃ H ₁₄ NOCl	66,24	5,94	5,94	15,07
IVе	6-Br	91	146–147	0,54	50,77	3,79	5,06	40,45	C ₁₂ H ₁₁ NCIBr	50,61	3,87	4,92	40,60
IVж	8-Br	94	45–46	0,68	50,53	3,98	4,83	40,82	C ₁₂ H ₁₁ NCIBr	50,61	3,87	4,92	40,60
IVз	8-Cl	93	51–52	0,69	60,12	4,49	5,95	29,31	C ₁₂ H ₁₁ NCI ₂	60,00	4,58	5,83	29,58
IVи	6-CO ₂ C ₂ H ₅	90	54	0,75	64,97	5,63	5,17	12,98	C ₁₅ H ₁₆ NO ₂ Cl	64,86	5,77	5,05	12,79
IVк	6-COOH	87	255(разл.)	0,55	62,67	4,71	5,80	14,00	C ₁₃ H ₁₂ NO ₂ Cl	62,52	4,80	5,61	14,23

Примечание: В таблицах 4–6 * – CHCl₃-C₆H₁₄ (1:10).

Таблица 5

2-Метил-3-пропил-4-хлорхинолины (V, а-к)

Со- еди- нения	R	Вы- ход, %	Т.пл., °C	R _f [*]	Найдено, %				Формула	Вычислено, %			
					C	H	N	Cl+Br		C	H	N	Cl+Br
Vа	H	94	30–31	0,72	71,18	6,29	6,21	16,26	C ₁₃ H ₁₄ NCl	71,07	6,38	6,38	16,17
Vб	6-CH ₃	92	56–57	0,62	72,06	6,78	5,49	15,31	C ₁₄ H ₁₆ NCl	71,95	6,85	5,60	15,20
Vв	8-CH ₃	93	48–49	0,64	71,86	6,98	5,72	15,09	C ₁₄ H ₁₆ NCl	71,95	6,85	5,60	15,20
Vг	6-OCH ₃	91	82–83	0,65	67,25	6,50	5,70	14,31	C ₁₄ H ₁₆ NOCl	67,33	6,41	5,61	14,23
Vд	8-OCH ₃	95	124–125	0,68	67,44	6,38	5,69	14,12	C ₁₄ H ₁₆ NOCl	67,33	6,41	5,61	14,23
Ve	6-Br	92	80–81	0,55	52,18	4,42	4,55	38,50	C ₁₃ H ₁₃ NCIBr	52,26	4,35	4,69	38,69
Vж	8-Br	93	45–46	0,70	52,34	4,29	4,73	38,78	C ₁₃ H ₁₃ NCIBr	52,26	4,35	4,69	38,69
Vз	8-Cl	91	44–45	0,72	61,50	5,07	5,48	27,71	C ₁₃ H ₁₃ NCI ₂	61,42	5,12	5,51	27,95
Vi	6-CO ₂ C ₂ H ₅	90	86–87	0,69	65,98	6,04	4,72	12,30	C ₁₆ H ₁₈ NO ₂ Cl	65,87	6,17	4,80	12,18
Vк	6-COOH	86	240(разл.)	0,51	63,67	5,40	5,39	13,25	C ₁₄ H ₁₄ NO ₂ Cl	63,74	5,31	5,31	13,47

Таблица 6

2-Метил-3-бутил-4-хлорхинолины (VI, а-к)

Со- еди- нения	R	Вы- ход, %	Т.пл., °C	R _f [*]	Найдено, %				Формула	Вычислено, %			
					C	H	N	Cl+Br		C	H	N	Cl+Br
VIа	H	93	29–30	0,75 [*]	71,79	6,78	5,47	15,36	C ₁₇ H ₁₆ NCl	71,95	6,85	5,60	15,20
VIб	6-CH ₃	92	110–111	0,60	72,84	7,31	5,54	14,21	C ₁₅ H ₁₈ NCl	72,73	7,27	5,66	14,34
VIв	8-CH ₃	95	137–138	0,63	72,71	7,20	5,78	14,48	C ₁₅ H ₁₈ NCl	72,73	7,27	5,66	14,34
VIг	6-OCH ₃	94	71–72	0,61	68,46	6,71	5,48	13,51	C ₁₅ H ₁₈ NOCl	68,31	6,83	5,31	13,47
VIд	8-OCH ₃	95	96–97	0,65	68,28	6,94	5,20	13,25	C ₁₅ H ₁₈ NOCl	68,31	6,83	5,31	13,47
VIе	6-Br	90	145–146	0,49	53,69	4,88	4,37	36,82	C ₁₄ H ₁₅ NCIBr	53,76	4,80	4,48	36,96
VIж	8-Br	92	42–43	0,68	53,82	4,71	4,22	37,11	C ₁₄ H ₁₅ NCIBr	53,76	4,80	4,48	36,96
VIз	8-Cl	93	40–41	0,72	62,74	5,52	5,31	26,64	C ₁₄ H ₁₅ NCI ₂	62,69	5,60	5,22	26,49
VIи	6-CO ₂ C ₂ H ₅	91	55–56	0,61	66,85	6,62	4,50	11,80	C ₁₇ H ₂₀ NO ₂ Cl	66,78	6,55	4,58	11,62
VIк	6-COOH	85	245(разл.)	0,50	64,92	5,61	4,11	12,88	C ₁₅ H ₁₆ NO ₂ Cl	64,86	5,77	5,04	12,79

2-Метил-3-пропил-4-гидроксихинолины (VIII, а-к). Аналогично из соединения V, а-к получили VIII, а-к (табл. 2 и 7).

2-Метил-3-бутил-4-гидроксихинолины (IX, а-к). Аналогично из соединения VI, а-к получили IX, а-к (табл. 3 и 7).

2-Метил-3-этил-4-хлорхинолины (X, а-к). Смесь 0,01 моль соответствующего VII, а-к и 20 мл хлорокиси фосфора нагревали 3 ч на водяной бане. Затем избыток хлорокиси фосфора отгоняли под вакуумом, к остатку прибавляли 50 г толченого льда, оставляли на ночь. После нейтрализации полученный продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси спирт-вода (1:1) (табл. 4).

2-Метил-3-пропил-4-хлорхинолины (XI, а-к). Получили аналогично из 0,01 моль соответствующего замещенного 2-метил-3-пропил-4-гидроксихинолина (VII, а-к) (табл. 5).

2-Метил-3-бутил-4-хлорхинолины (XII, а–к). Получили аналогично из 0,01 моль соответствующего замещенного 2-метил-3-бутил-4-гидроксихинолина (IX, а–к) (табл. 6).

Таблица 7

Спектры ЯМР ^1H соединений

VIIa	1,22 т (3H, CH ₃); 2,45 с (3H, CH ₃); 2,90 кв (2H, CH ₂); 5,30 с (H, OH); 7,40–7,90 м (4H, аром.).
VIIb	1,38 т (3H, CH ₃); 2,65 с (3H, CH ₃); 2,90 кв (3H, CH ₃); 3,10 с (3H, CH ₃); 5,25 с (H, OH); 7,20–7,80 м (3H, аром.).
VIIг	1,38 т (3H, CH ₃); 2,62 с (3H, CH ₃); 3,02 кв (2H, CH ₂); 3,72 с (3H, OCH ₃); 5,30 с (H, OH); 7,60–8,20 м (3H, аром.).
VIIIa	1,25 т (3H, CH ₃); 1,72 м (2H, CH ₂); 2,75 с (3H, CH ₃); 3,21 т (2H, CH ₂); 5,82 с (H, OH); 7,40–8,10 м (4H, аром.).
VIIIд	1,31 т (3H, CH ₃); 1,75 м (2H, CH ₂); 2,80 с (3H, CH ₃); 3,25 т (2H, CH ₂); 3,87 с (3H, OCH ₃); 5,50 с (H, OH); 7,50–8,30 м (3H, аром.).
VIIIe	1,30 т (3H, CH ₃); 1,70 м (2H, CH ₂); 2,75 с (3H, CH ₃); 3,20 т (2H, CH ₂); 5,40 с (H, OH); 7,60–7,90 м (3H, аром.).
VIIIз	1,22 т (3H, CH ₃); 1,65 м (2H, CH ₂); 2,55 с (3H, CH ₃); 3,10 т (2H, CH ₂); 5,30 с (H, OH); 7,50–7,80 м (3H, аром.).
IXa	1,25 т (3H, CH ₃); 1,60 м (4H, 2CH ₂); 2,82 с (3H, CH ₃); 3,20 т (2H, CH ₂); 5,30 с (H, OH); 7,50–8,20 м (4H, аром.).
IXb	1,30 т (3H, CH ₃); 1,75 м (4H, 2CH ₂); 2,75 с (6H, 2CH ₃); 3,10 т (2H, CH ₂); 5,00 с (H, OH); 7,60–8,10 м (3H, аром.).
IXe	1,22 т (3H, CH ₃); 1,70 м (4H, 2CH ₂); 2,70 с (3H, CH ₃); 3,00 т (2H, CH ₂); 5,20 с (H, OH); 7,50–8,10 м (3H, аром.).
IXк	1,25 т (6H, 2CH ₃); 1,65 м (4H, 2CH ₂); 2,82 с (3H, CH ₃); 2,95 т (2H, CH ₂); 3,93 кв (2H, CH ₂); 5,30 с (H, OH); 7,20–8,00 м (3H, аром.).

Работа выполнена в рамках программы «Получение веществ с новыми свойствами из природного сырья Армении» (код 041027).

Кафедра органической химии

Поступила 23.04.2007

ЛИТЕРАТУРА

1. Mohamed E.A., Ismail M.M., Gabr Y., Abass M., Farrag H.A. – Indian J. Chem. B., 1995, v. 34, p. 21.
2. Makosza M., Wojciechowski K. – Heterocycles, 2001, v. 51, p. 445.
3. Алексанян И.Л. Гетеротрициклические соединения на основе C₃- и N-аллильных производных 4-окси- и 2-окси(меркапто)хинолинов: Автореферат дис. на соискание уч. степени кандидата хим. наук. Ер., 1985.
4. Органикум. Практикум по органической химии. М.: Мир, 1979, т. 2, с. 174–176.

Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ի. Լ. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ, Վ. Հ. ԴՈՒՐԳԱՐՅԱՆ

ԲԵՆԶ-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 4-ՀԻԴՐՕԶՍԻ- ԵՎ 4-ՔԼՈՐ-3-ԱԼԿԻԼ-
-2-ՄԵԹԻԼԽԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ամփոփում

Իրականացվել է բենզ-տեղակալված 2-մեթիլ-3-ալկիլ-4-հիդրօքսիլինոլինների սինթեզը համապատասխան 2-[1-(արիլամինո)էթիլիդեն]բութանա-, պենտանա- կամ հեքսանաթթուների էթիլէսթերների ջերմային ցիկլացմամբ: Վերջիններիս և ֆոսֆորի օքսիքլորիդի փոխազդեցությամբ ստացվել են խինոլինների համապատասխան 4-քլորածանցյալները:

A. A. AVETISYAN, I. L. ALEKSANYAN, V. G. DURGARYAN

SYNTHESIS OF BENZ-SUBSTITUTED 4-HYDROXY- AND 4-CHLORO-3-
-ALKYL-2-METHYLQUINOLINES

Summary

Benz-substituted 2-methyl-3-alkyl-4-hydroxyquinolines were synthesized by thermal cyclization of corresponding ethylic ethers of 2-[1-(arylamino)ethyliden]-butanoic-, pentanoic- or hexanoic- acids. By the interaction of synthesized hydroxyquinolines with phosphorous oxychloride the corresponding 4-chloro derivatives were obtained.