

Химия

УДК 547. 831

А. А. АВETИСЯН, И. Л. АЛЕКСАՅԱՆ, В. Г. ДУՐԳԱՐՅԱՆ

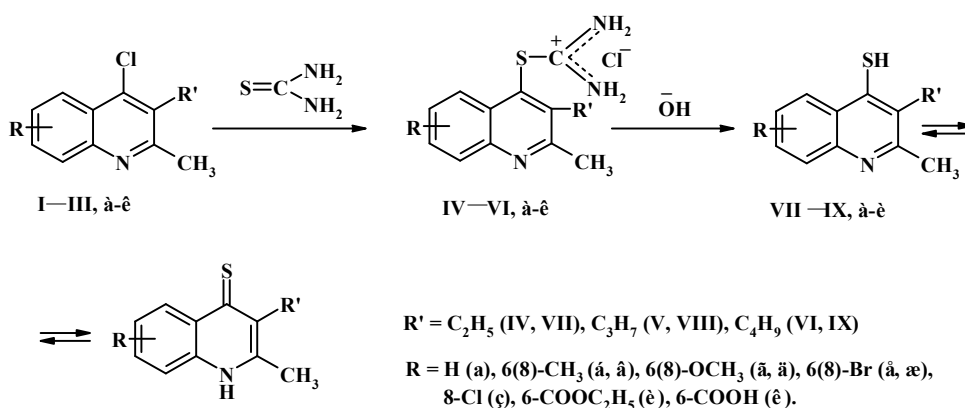
СИНТЕЗ БЕНЗ-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТИЛ-3-АЛКИЛ-4- -МЕРКАПТОХИНОЛИНОВ

Осуществлен синтез тиурониевых солей бенз-замещенных 2-метил-3-алкил-4-хинолинов взаимодействием 2-метил-3-алкил-4-хлорхинолинов с тиомочевинной. Щелочной гидролиз полученных солей приводил к соответствующим 2-метил-3-алкил-4-меркаптохинолинам.

Среди азот- и серосодержащих гетероциклов особое место занимают производные 4-тиолхинолинов. Многие представители этого класса являются доступными соединениями в синтезе разнообразных полигетероциклических систем [1, 2], обладающих противоопухолевой, обезболивающей, противомикробной и рядом других активностей [3, 4].

Продолжая исследование реакционной способности бенз-замещенных 2-метил-3-алкил-4-хлорхинолинов [5], мы изучили их тионирование. Установлено, что нагреванием соответствующих замещенных 4-хлорхинолинов (I–III, а–к) с тиомочевинной в среде безводного ацетона при соотношении исходных компонентов 1:1,2 получаются соли хинолилтиурония (IV–VI, а–к) почти с количественными выходами. Показано, что щелочной гидролиз солей соответствующих хинолилтиурониев (IV–VI, а–к) приводит к образованию бенз-замещенных 2-метил-3-алкил-4-меркаптохинолинов (VII–IX, а–и). В этих условиях происходит также гидролиз 6-этоксикарбонильной группы солей хинолилтиурония (IV–VI, и), приводящий к образованию тех же 2-метил-3-алкил-4-меркапто-6-карбоксихинолинов (VII–IX, и), которые были получены при гидролизе солей (IV–VI, к).

В ИК-спектрах полученных бенз-замещенных 2-метил-3-алкил-4-меркаптохинолинов отсутствуют полосы поглощения в области 2550 см^{-1} , характерные для группы SH, и присутствуют ярко выраженные полосы поглощения групп в областях $3250; 3300 \text{ см}^{-1}$ ($>\text{NH}$) и $1215; 1225 \text{ см}^{-1}$ ($>\text{C}=\text{S}$). Эти данные свидетельствуют, что полученные 4-меркаптохинолины (VII–IX, а–и) существуют в виде таутомеров. В растворе они представляют собой тиол \rightarrow тион, а в кристаллическом виде – 4-(1Н)-хинолилтионы. Ярко-желтая окраска кристаллов также подтверждает наличие хромофора в их молекуле.



Экспериментальная часть Спектры ЯМР¹H зарегистрированы на приборе Varian Mercury-300 (с ДМСО-d₆), ИК-спектры – на спектрометре UR-20 (с вазелиновым маслом). Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (проявитель – пары йода).

Хлориды *S*-(2-метил-3-алкил-4-хинолил)тиурония (IV–VI, а–к). Смесь 0,01 моль соответствующего замещенного 2-метил-3-алкил-4-хлорхинолина (I–III, а–к) и 0,91 г (0,012 моль) тиомочевины в 50 мл безводного ацетона нагревали на водяной бане 8–10 ч. После охлаждения полученные желтые кристаллы отфильтровывали и промывали безводным ацетоном (табл. 1–3).

Таблица 1

Хлориды *S*-(2-метил-3-этил-4-хинолил)тиурония (IV, а–к)

Соединения	R	Выход, %	Т.пл., °C (разл.)	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				Cl+Br	N	S		Cl+Br	N	S
IVа	H	96	200	12,47	15,04	11,21	C ₁₃ H ₁₆ ClN ₃ S	12,61	14,92	11,37
IVб	6-CH ₃	95	205–210	12,22	14,07	10,68	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ S	12,01	14,21	10,83
IVв	8-CH ₃	94	147–152	12,25	14,10	10,97	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ S	12,01	14,21	10,83
IVг	6-OCH ₃	98	201–205	11,27	13,65	10,41	C ₁₄ H ₁₈ OCIN ₃ SO	11,40	13,48	10,27
IVд	8-OCH ₃	97	180–183	11,58	13,33	10,13	C ₁₄ H ₁₈ OCIN ₃ SO	11,40	13,48	10,27
IVе	6-Br	93	191–195	32,25	11,43	8,64	C ₁₃ H ₁₅ ClBrN ₃ S	32,04	11,65	8,88
IVж	8-Br	94	150–155	32,20	11,51	8,68	C ₁₃ H ₁₅ ClBrN ₃ S	32,04	11,65	8,88
IVз	8-Cl	97	145–148	22,29	13,41	10,02	C ₁₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ S	22,47	13,29	10,13
IVи	6-CO ₂ C ₂ H ₅	96	161–163	10,29	11,64	9,24	C ₁₆ H ₂₀ ClO ₂ N ₃ S	10,04	11,88	9,05
IVк	6-COOH	92	310	10,72	12,82	9,71	C ₁₄ H ₁₆ ClO ₂ N ₃ S	10,91	12,90	9,83

Таблица 2

Хлориды *S*-(2-метил-3-пропил-4-хинолил)тиурония (V, а–к)

Соединения	R	Выход, %	Т.пл., °C (разл.)	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				Cl+Br	N	S		Cl+Br	N	S
Vа	H	99	210–213	12,29	14,08	10,87	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ S	12,01	14,21	10,83
Vб	6-CH ₃	97	220–223	11,23	13,65	10,22	C ₁₅ H ₂₀ ClN ₃ S	11,47	13,57	10,34
Vв	8-CH ₃	98	217–220	11,65	13,39	10,50	C ₁₅ H ₂₀ ClN ₃ S	11,47	13,57	10,34
Vг	6-OCH ₃	96	195–197	10,78	12,81	9,23	C ₁₅ H ₂₀ OCIN ₃ S	10,91	12,90	9,05
Vд	8-OCH ₃	97	210–215	10,70	12,78	8,92	C ₁₅ H ₂₀ OCIN ₃ S	10,91	12,90	9,05
Vе	6-Br	93	175–180	30,61	11,38	8,72	C ₁₄ H ₁₇ ClBrN ₃ S	30,84	11,21	8,54
Vж	8-Br	95	139–141	30,63	11,35	8,37	C ₁₄ H ₁₇ ClBrN ₃ S	30,84	11,21	8,54
Vз	8-Cl	96	202–203	21,30	12,87	9,54	C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ S	21,51	12,73	9,70
Vи	6-CO ₂ C ₂ H ₅	93	141–144	9,85	11,31	8,89	C ₁₇ H ₂₂ ClO ₂ N ₃ S	9,66	11,43	8,71
Vк	6-COOH	92	295	10,22	12,49	9,61	C ₁₅ H ₁₈ ClO ₂ N ₃ S	10,46	12,37	9,43

Таблица 3

Хлориды *S*-(2-метил-3-бутил-4-хинолил)тиурония (VI, а–к)

Соединения	R	Выход, %	Т.пл., °С (разл.)	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				Cl+Br	N	S		Cl+Br	N	S
VIa	H	95	176–178	11,66	13,48	10,41	C ₁₅ H ₂₀ ClN ₃ S	11,47	13,57	10,34
VIб	6-CH ₃	97	225–226	10,78	13,11	9,74	C ₁₆ H ₂₂ ClN ₃ S	10,97	12,98	9,89
VIв	8-CH ₃	96	150–155	10,77	13,10	9,76	C ₁₆ H ₂₂ ClN ₃ S	10,97	12,98	9,89
VIг	6-OCH ₃	98	205–208	10,61	12,28	9,54	C ₁₆ H ₂₂ OCIN ₃ S	10,46	12,37	9,43
VIд	8-OCH ₃	97	157–160	10,63	12,29	9,58	C ₁₆ H ₂₂ OCIN ₃ S	10,46	12,37	9,43
VIе	6-Br	96	177–181	29,54	10,93	8,10	C ₁₅ H ₁₉ ClBrN ₃ S	29,73	10,81	8,24
VIж	8-Br	93	146–149	29,91	10,69	8,36	C ₁₅ H ₁₉ ClBrN ₃ S	29,73	10,81	8,24
VIз	8-Cl	98	191–194	20,82	12,04	9,48	C ₁₅ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ S	20,64	12,21	9,30
VIи	6-CO ₂ C ₂ H ₅	95	150–153	9,12	11,17	8,24	C ₁₈ H ₂₄ ClO ₂ N ₃ S	9,30	11,01	8,39
VIк	6-COOH	93	284–287	10,17	11,76	9,21	C ₁₆ H ₂₀ ClO ₂ N ₃ S	10,04	11,88	9,05

Бенз-замещенные 2-метил-3-алкил-4-меркаптохинолины (VII–IX, а–и).

Водный раствор 0,01 моль тиурониевой соли (IV–VI, а–к) подщелачивали до pH 10 и нагревали на водяной бане 1,5 ч. После охлаждения полученный водный раствор фильтровали от возможных включений, фильтрат подкисляли соляной кислотой до pH 6,5–6, полученные ярко-желтые кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси спирт–вода (1:1) (табл. 4–7).

Таблица 4

2-Метил-3-этил-4-меркаптохинолины (VII, а–и)

Соединения	R	Выход, %	Т.пл., °С	Rf*	Найдено, %				Формула	Вычислено, %			
					C	H	N	S		C	H	N	S
VIIa	H	83	210	0,60	70,83	6,53	6,75	15,90	C ₁₂ H ₁₃ NS	70,94	6,40	6,89	15,77
VIIб	6-CH ₃	86	184	0,58	71,98	6,82	6,54	14,51	C ₁₃ H ₁₅ NS	71,89	6,91	6,45	14,75
VIIв	8-CH ₃	85	179	0,67	71,77	7,07	6,29	14,88	C ₁₃ H ₁₅ NS	71,89	6,91	6,45	14,75
VIIг	6-OCH ₃	84	225	0,62	66,84	6,59	5,88	13,86	C ₁₃ H ₁₅ NOS	66,95	6,44	6,01	13,73
VIIд	8-OCH ₃	86	177	0,69	67,07	6,32	6,14	13,60	C ₁₃ H ₁₅ NOS	66,95	6,44	6,01	13,73
VIIе	6-Br	82	232	0,59	50,89	4,32	5,08	11,22	C ₁₂ H ₁₂ NSBr	51,06	4,25	4,96	11,35
VIIж	8-Br	80	138	0,70	51,28	4,07	4,83	11,52	C ₁₂ H ₁₂ NSBr	51,06	4,25	4,96	11,35
VIIз	8-Cl	81	135	0,71	60,80	4,89	5,90	13,31	C ₁₂ H ₁₂ NSCl	60,63	5,05	5,89	13,47
VIIи	6-COOH	76	290	0,51	63,27	5,13	5,88	12,79	C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ S	63,16	5,26	5,67	12,95

Примечание: в таблицах 4–6 * – CHCl₃–C₇H₁₆ (2:1).

Таблица 5

2-Метил-3-пропил-4-меркаптохинолины (VIII, а–и)

Соединения	R	Выход, %	Т.пл., °С	Rf*	Найдено, %				Формула	Вычислено, %			
					C	H	N	S		C	H	N	S
VIIIa	H	84	175	0,59	71,96	6,80	6,59	14,63	C ₁₃ H ₁₅ NS	71,89	6,91	6,45	14,75
VIIIб	6-CH ₃	86	189	0,51	72,81	7,25	6,21	13,64	C ₁₄ H ₁₇ NS	72,73	7,36	6,06	13,85
VIIIв	8-CH ₃	87	185	0,53	72,65	7,42	6,17	13,97	C ₁₄ H ₁₇ NS	72,73	7,36	6,06	13,85
VIIIг	6-OCH ₃	85	219	0,50	68,14	6,77	5,58	12,78	C ₁₄ H ₁₇ NOS	68,02	6,88	5,67	12,95
VIIIд	8-OCH ₃	86	170	0,55	68,13	7,00	5,79	12,79	C ₁₄ H ₁₇ NOS	68,02	6,88	5,67	12,95
VIIIе	6-Br	84	300	0,47	52,58	4,82	4,61	10,97	C ₁₃ H ₁₄ NSBr	52,70	4,73	4,73	10,81
VIIIж	8-Br	81	141	0,57	52,87	4,62	4,88	10,72	C ₁₃ H ₁₄ NSBr	52,70	4,73	4,73	10,81
VIIIз	8-Cl	82	134	0,58	62,19	5,71	5,44	12,98	C ₁₃ H ₁₄ NSCl	62,03	5,57	5,57	12,72
VIIIи	6-COOH	74	300	0,48	64,26	5,83	5,24	12,42	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ S	64,37	5,75	5,36	12,26

Таблица 6

2-Метил-3-бутил-4-меркаптохинолины (IX, а-и)

Соединения	R	Выход, %	Т.пл., °С	R _f *	Найдено, %				Формула	Вычислено, %			
					C	H	N	S		C	H	N	S
IXа	H	85	182	0,58	72,84	7,27	6,17	13,73	C ₁₄ H ₁₇ NS	72,73	7,36	6,06	13,05
IXIб	6-CH ₃	87	180	0,50	73,29	7,87	5,59	13,28	C ₁₅ H ₁₉ NS	73,47	7,75	5,71	13,06
IXв	8-CH ₃	86	200	0,54	73,62	7,67	5,84	13,24	C ₁₅ H ₁₉ NS	73,47	7,75	5,71	13,06
IX	6-OCH ₃	88	215	0,52	68,85	7,39	5,48	12,14	C ₁₅ H ₁₉ NOS	68,96	7,28	5,36	12,26
IXд	8-OCH ₃	85	166	0,56	68,83	7,37	5,50	12,39	C ₁₅ H ₁₉ NOS	68,96	7,28	5,36	12,26
IXе	6-Br	81	254	0,49	54,04	5,31	4,43	10,53	C ₁₄ H ₁₆ NSOBr	54,19	5,16	4,52	10,32
IXж	8-Br	79	137	0,60	54,33	5,07	4,67	10,19	C ₁₄ H ₁₆ NSBr	54,19	5,16	4,52	10,32
IXз	8-Cl	80	132	0,62	63,15	6,17	5,16	12,24	C ₁₄ H ₁₆ NSCl	63,28	6,03	5,27	12,05
IXи	6-COOH	75	275	0,45	65,15	6,09	5,24	11,51	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ S	65,45	6,18	5,09	11,64

Таблица 7

Спектры ЯМР ¹H соединений (VIIа, VIIд, VIIз, VIIIб, VIIIг, VIIIе, VIIIз, IXа, IXб, IXж)

Спектр ЯМР ¹ H	
VIIа	1,25 т (3H, CH ₃); 2,50 с (3H, NCCH ₃); 3,00 кв (2H, CH ₂); 7,40–7,90 м (4H, H _{аром}); 10,03 с (H, >NH).
VIIд	1,38 т (3H, CH ₃); 2,65 с (3H, NCCH ₃); 3,10 кв (2H, CH ₂); 3,90 с (3H, OCH ₃); 7,10–7,90 м (3H, H _{аром}); 10,20 с (H, >NH).
VIIз	1,35 т (3H, CH ₃); 2,40 с (3H, NCCH ₃); 3,02 кв (2H, CH ₂); 6,80–7,50 м (3H, H _{аром}); 10,00 с (H, >NH).
VIIIб	1,25 т (3H, CH ₃); 1,72 м (2H, CH ₂); 2,22 с (3H, CH ₃); 2,75 с (3H, NCCH ₃); 3,25 т (2H, CH ₂); 7,20–7,90 м (3H, H _{аром}); 10,11 с (H, >NH).
VIIIг	1,30 т (3H, CH ₃); 1,75 м (2H, CH ₂); 2,80 с (3H, NCCH ₃); 3,20 т (2H, CH ₂); 3,87 с (3H, OCH ₃); 7,20–8,00 м (3H, H _{аром}); 11,00 с (H, >NH).
VIIIе	1,38 т (3H, CH ₃); 1,70 м (2H, CH ₂); 2,75 с (3H, NCCH ₃); 3,25 т (2H, CH ₂); 7,60–7,90 м (3H, H _{аром}); 11,20 с (H, >NH).
VIIIз	1,22 т (3H, CH ₃); 1,65 м (2H, CH ₂); 2,55 с (3H, NCCH ₃); 3,10 т (2H, CH ₂); 7,50–7,80 м (3H, H _{аром}); 10,00 с (H, >NH).
IXа	1,25 т (3H, CH ₃); 1,65 м (4H, 2CH ₂); 2,80 с (3H, NCCH ₃); 3,25 т (2H, CH ₂); 7,50–8,20 м (4H, H _{аром}); 10,20 с (H, >NH).
IXб	1,35 т (3H, CH ₃); 1,75 м (4H, 2CH ₂); 2,45 с (3H, CH ₃); 2,70 с (3H, NCCH ₃); 3,20 т (2H, CH ₂); 7,60–8,10 м (3H, H _{аром}); 11,00 с (H, >NH).
IXж	1,22 т (3H, CH ₃); 1,70 м (4H, 2CH ₂); 2,70 с (3H, NCCH ₃); 3,00 т (2H, CH ₂); 7,30–8,10 м (3H, H _{аром}); 11,20 с (H, >NH).

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

Кафедра органической химии

Поступила 05.10.2007

ЛИТЕРАТУРА

1. Ким Д.Г., Арсламбеков Р.М., Субботина Ю.О., Белик А.Б. – ХГС, 1999, вып. 11, с. 1519.
2. Моисеев Д.В., Аксенов А.В., Смушкевич Ю.И. – ХГС, 2000, вып. 4, с. 512.
3. Okada E., Tsukushi N. – Heterocycles, 2000, v. 53, p.709.
4. Skrzypczak L., Suwinska K. – Heterocycles, 2002, v. 57, p. 2035.
5. Аветисян А.А., Алексанян И.Л., Дургарян В.Г. – Ученые записки ЕГУ, 2008, № 1, с. 90–95.

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

ԲԵՆԶ-ՏԵՂԱԿԱԼ ՎԱԾ 2-ՄԵԹԻԼ-3-ԱԼԿԻԼ-4-ՄԵՐԿԱՊՏՈՒԽԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ
ՍԻՆԹԵԶ

Ա մ փ ո փ ո մ

2-Մեթիլ-3-ալկիլ-4-քլորիսինոլինների և թիոմիզանյութի փոխազդեցության հիման վրա իրականացվել է բենզ-տեղակալված 2-մեթիլ-3-ալկիլ-4-խինոլինների թիուրոնումային աղերի սինթեզը: Վերջիններիս հիմնային հիդրոլիզը առաջ է բերել համապատասխան 2-մեթիլ-3-ալկիլ-4-մերկապտոլինոլիններ:

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

SYNTHESIS OF BENZ-SUBSTITUTED 2-METHYL-3-ALKYL-4-
-MERCAPTOQUINOLINES

Summary

Synthesis of benz-substituted 2-methyl-3-alkyl-4-quinolines thiuronium salts was accomplished by the interaction of 2-methyl-3-alkyl-4-chloroquinolines with thiocarbamide. The alkaline hydrolysis of these compounds results to corresponding 2-methyl-3-alkyl-4-mercaptoquinoline.