

УДК 547.831.751

А. А. ПИВАЗЯН

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ БЕНЗ-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-ГИДРОКСИ-3-(2-ХЛОРПРОП-2-ЕНИЛ)-2-МЕТИЛХИНОЛИНОВ

Осуществлен синтез бенз-замещенных 4-гидрокси-3-(2-хлорпроп-2-енил)-2-метилхинолинов О-аллилированием соответствующих замещенных 4-гидрокси-2-метилхинолинов с последующей перегруппировкой Кляйзена получающихся бенз-замещенных 4-(2-хлорпроп-2-енилокси)-2-метилхинолинов. В результате химических превращений на их основе синтезированы целевые бенз-замещенные 4-амино-3-(2'-метилиндолил-3')-2-метилхинолины.

В продолжение осуществленных ранее работ по получению и превращениям 3-(аллил-замещенных)хинолинов [1–3] нами разработан метод получения бенз-замещенных 4-гидрокси-3-(2-хлорпроп-2-енил)-2-метилхинолинов (см. схему: II а, б) и некоторых их производных. Ранее нами было показано, что осуществить синтез из этиловых эфиров 2-[1-(ариламино)этилиден]-4-хлорпроп-4-еновых кислот в условиях реакции Конрада–Лимпахы невозможно, так как образующиеся продукты в условиях термической реакции сразу же циклизуются в соответствующие 2,4-диметилфуро[3,2-с]хинолины (III) [4].

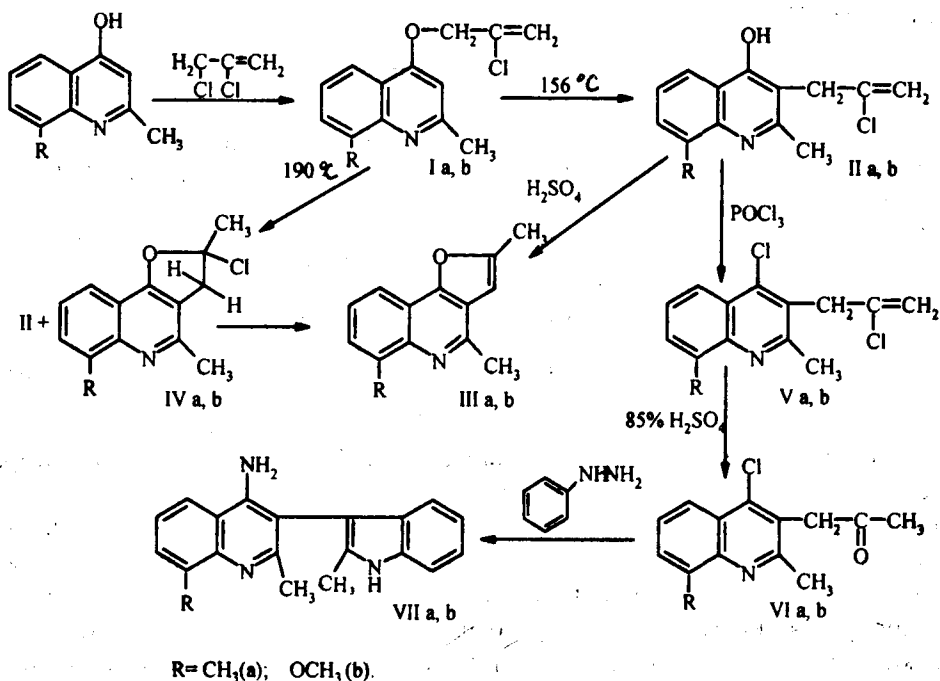
В данной работе нами разработаны оптимальные условия реакции и осуществлен синтез 3-хлорпропенилхинолинов (II а, б) перегруппировкой Кляйзена 4-(2-хлорпроп-2-енилокси)-2-метилхинолинов (I а, б), которые получали О-аллилированием бенз-замещенных 4-гидрокси-2-метилхинолинов 2,3-дихлорпропеном в среде абсолютного этанола в присутствии металлического натрия. Перегруппировку осуществляли кипячением I а, б в растворе бромбензола в течение 6–7ч [4, 5].

При проведении реакции в хлорбензоле перегруппировка вовсе не происходит, а при более высокой температуре (~180–190⁰С) наряду с основными продуктами II а, б получается небольшое количество бенз-замещенных 2-хлор-2,4-диметил-2,3-дигидрофуро[3,2-с]хинолинов (IV а, б). Последние при нагревании со спиртовым раствором NaOH ароматизируются, отщепляя HCl, и превращаются в соответствующие бенз-замещенные фуорохинолины (III). Соединения III были получены также встречным синтезом – выдерживанием II в серной кислоте при 25⁰С в течение 5–6ч. По всей вероятности, про-

тонирование карбонильной группы, образовавшейся в результате кислотного гидролиза хлорвинильного фрагмента, облегчает нуклеофильную атаку 4-ОН группы на карбонильный атом углерода, происходит циклизация с последующей дегидратацией и ароматизацией дигидрофуранового кольца.

Полученные в обоих случаях соединения III а, б по своим физико-химическим свойствам идентичны веществам, полученным нами ранее по методу, описанному в [4, 6].

Далее, по разработанной нами методике [6] синтезированы бенз-замещенные 2-метил-3-(2-оксипропил)-4-хлорхинолины (VI а, б) с высоким выходом по следующей схеме:



С целью получения новых производных было осуществлено взаимодействие VI а, б с солянокислым фенилгидразином при соотношении реагентов 1:2 соответственно. Реакцию проводили в спиртовой среде в присутствии концентрированной серной кислоты. Ранее нами было сообщено о новом направлении реакции 2-метил-3-(3-оксобутил)-4-хлорхинолинов с солянокислым фенилгидразином, приводящем к 4-амино-(2'-метилиндолил-3')метил-2-метилхинолинам [7]. В данном случае реакция протекает аналогично – через бензидиновую перегруппировку с образованием бенз-замещенных 4-амино-(2'-метилиндолил-3')-2-метилхинолинов (VII а, б) и отщеплением анилина.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе Varian Mercury-300 с использованием DMCO-d_6 . Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявитель – пары йода.

4-(2-Хлорпроп-2-енилокси)-2-метилхинолины (I а, б). К алкоголяту, полученному из 100мл абсолютного этанола и 2,3г (0,1моль) металлического

натрия, прибавляли 17,4г (0,1моль) 4-гидрокси-2,8-диметилхинолина или 19г 4-гидрокси-2-метил-8-метоксихинолина, и смесь нагревали 30мин на водяной бане. Затем через капельную воронку медленно при температуре смеси 35–40°C в течение 1ч при перемешивании добавляли 11,2г (0,1моль) 2,3-дихлорпропена и кипятили на водяной бане 8–9ч. Спирт отгоняли, к остатку прибавляли 100мл воды. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси спирт–вода (1:1). I а – выход 74%. $T_{пл}=63–64^{\circ}C$. R_f 0,58 (толуол–этанол, 3:2). Найдено, %: С 67,95; Н 5,77; N 5,54; Cl 14,52. $C_{14}H_{14}NClO$. Вычислено, %: С 67,88; Н 5,70; N 5,66; Cl 14,34. I б – выход 77%, $T_{пл}=121–122^{\circ}C$. R_f 0,60 (толуол–этанол, 3:2). Найдено, %: С 63,92; Н 5,42; N 5,29; Cl 13,61. $C_{14}H_{14}NClO_2$. Вычислено, %: С 63,76; Н 5,35; N 5,31; Cl 13,47.

4-Гидрокси-3-(2-хлорпроп-2-енил)-2-метилхинолины (II а, б).

1. 0,01моль соответствующего I а, б растворяли в 10мл бромбензола и кипятили 6–7ч. Реакционную смесь охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта. II а – выход 90%. $T_{пл}=225–226^{\circ}C$. R_f 0,54 (толуол–этанол, 3:2). Найдено, %: С 68,05; Н 5,85; N 5,44; Cl 14,52. $C_{14}H_{14}NClO$. Вычислено, %: С 67,88; Н 5,70; N 5,66; Cl 14,34. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2,40 с (3H, CH_3); 2,50 с (3H, CH_3); 3,6 с (2H, CH_2); 5,0 д (2H, CH_2); 7,1–8,1 м (4H, аром.); 11,25 с (H, OH). II б – выход 85%. $T_{пл}=170–171^{\circ}C$. R_f 0,62 (гексан–этанол, 2:1). Найдено, %: С 63,85; Н 5,46; N 5,49; Cl 13,25. $C_{14}H_{14}NClO_2$. Вычислено, %: С 63,76; Н 5,35; N 5,31; Cl 13,47.

2. К 0,005моль I а, б прибавляли 5мл вазелинового масла и нагревали 10мин при 180–190°C. После охлаждения полученное вещество отфильтровывали, обрабатывали 5%-ой HCl, образовавшийся осадок II а, б отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта. II а – выход 72%. $T_{пл}=225–226^{\circ}C$. II б – выход 68%. $T_{пл}=172^{\circ}C$. Раствор обрабатывали активированным углем, фильтровали и подщелачивали NaOH (рН 8–8,5). Выпавшие кристаллы IV а, б отфильтровывали и перекристаллизовывали из гексана (или из смеси спирт–вода, 1:1). IV а – выход 18%. $T_{пл}=123^{\circ}C$. R_f 0,75 (спирт–гексан, 1:2). Найдено, %: С 67,97; Н 5,58; N 5,80; Cl 14,20. $C_{14}H_{14}NClO$. Вычислено, %: С 67,88; Н 5,70; N 5,66; Cl 14,34. IV б – выход 20%. $T_{пл}=110^{\circ}C$. R_f 0,61 (спирт–гексан, 1:1). Найдено, %: С 63,54; Н 5,49; N 5,50; Cl 13,24. $C_{14}H_{14}NClO_2$. Вычислено, %: С 63,76; Н 5,35; N 5,31; Cl 13,47. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,4 с (3H, 2– CH_3); 2,45 с (3H, 4– CH_3); 7,0–7,70 м (4H, аром.).

2,4-Диметилфуро[3,2-с]хинолины (III а, б).

1. К 0,005моль соответствующего бенз-замещенного 4-гидрокси-3-(2-хлорпроп-2-енил)-2-метилхинолина прибавляли 5мл концентрированной серной кислоты и оставляли при 25°C на 5–6ч. Затем смесь выливали на 50г толченого льда, фильтровали и подщелачивали до рН 8. Образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из гексана (или из смеси спирт–вода, 1:1). III а – выход 88%. $T_{пл}=80–81^{\circ}C$. R_f 0,60 (хлороформ–гексан, 1:2). Найдено, %: С 79,75; Н 6,20; N 6,51. $C_{14}H_{14}NO$. Вычислено, %: С 79,62; Н 6,16; N 6,64. III б – выход 90%. $T_{пл}=95–96^{\circ}C$. R_f 0,54 (хлороформ–гексан, 1:2). Найдено, %: С 74,06; Н 5,86; N 6,21. $C_{14}H_{14}NO_2$. Вычислено, %: С 73,99; Н 5,77; N 6,17. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2,20 с (3H, CH_3); 2,52 с (3H, $NCCH_3$); 3,0 с (3H, OCH_3); 6,65 с (H, 3–CH); 7,37–7,78 м (4H, аром.).

2. К раствору 0,0025 моль 2-хлор-2,4-диметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]хинолина (IV а, б) в 15 мл этанола прибавляли 0,2 г (0,005 моль) гидроксида натрия, растворенного в 2 мл воды. Реакционную смесь кипятили на водяной бане 2 ч, затем спирт отгоняли, к остатку прибавляли 30 мл воды, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из гексана (или из смеси спирт-вода, 1:1). III а – выход 93%. $T_{пл}=80-81^{\circ}C$. III б – выход 94%. $T_{пл}=95-96^{\circ}C$. Полученные по методике 1 и 2 соединения III а, б не дают депрессии температуры плавления, и ее значения совпадают с литературными данными [6].

2-Метил-3-(2-хлорпроп-2-енил)-4-хлорхинолины (V а, б). Смесь 0,005 моль соответствующего II а, б и 10 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). V а – выход 97%. $T_{пл}=42-43^{\circ}C$. R_f 0,58 (толуол-гексан, 1:1). Найдено, %: С 63,20; Н 5,03; N 5,19; Cl 26,48. $C_{14}H_{13}NCl_2$. Вычислено, %: С 63,18; Н 4,92; N 5,26; Cl 26,69. V б – выход 98%. $T_{пл}=86-87^{\circ}C$. R_f 0,47 (этанол-гексан, 1:1). Найдено, %: С 60,06; Н 4,70; N 4,78; Cl 25,31. $C_{14}H_{13}NCl_2O$. Вычислено, %: С 59,59; Н 4,64; N 4,96; Cl 25,18. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2,75 с (3H, CH_3); 3,85 с (3H, OCH_3); 4,05 с (2H, CH_2); 4,84 с и 5,25 с ($C=CH_2$); 7,60–8,20 м (4H, аром.).

2-Метил-3-(2-оксопропил)-4-хлорхинолин (VI а, б). К 0,005 моль соответствующего соединения IV а, б прибавляли 5 мл 85%-ой серной кислоты и нагревали на водяной бане при $50-60^{\circ}C$ до полного выделения хлористого водорода, затем выливали на 20 г толченого льда, фильтровали и раствор подщелачивали. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 50%-го спирта. VI а – выход 88%. $T_{пл}=99-100^{\circ}C$. R_f 0,72 (толуол-этанол, 3:2). Найдено, %: С 67,76; Н 5,84; N 5,52; Cl 14,46. $C_{14}H_{14}NClO$. Вычислено, %: С 67,88; Н 5,66; N 5,66; Cl 14,34. VI б – выход 95%. $T_{пл}=154-155^{\circ}C$. R_f 0,67 (толуол-этанол, 3:2). Найдено, %: С 63,88; Н 5,14; N 5,47; Cl 13,31. $C_{14}H_{14}NClO_2$. Вычислено, %: С 63,76; Н 5,31; N 5,31; Cl 13,47. Соединения дают положительную реакцию на йодоформ, характерную для метилкетонов. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1720 ($>C=O$).

4-Амино-3-(2'-метилиндолил-3')-2-метилхинолины (VII а, б). Смесь 0,005 моль соответствующего VI а, б, 1,44 г (0,01 моль) солянокислого фенилгидразина, 2,5 мл этанола и 0,6 мл концентрированной серной кислоты нагревали на водяной бане 12 ч, затем охлаждали и разбавляли водой, кислый раствор отфильтровывали и подщелачивали. Выпавший осадок также отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси спирт-вода (1:1). VII а – выход 62%. $T_{пл}=125-126^{\circ}C$. R_f 0,64 (этанол-тетрахлоруглерод, 1:6). Найдено, %: С 79,89; Н 6,49; N 13,83. $C_{20}H_{19}N_3$. Вычислено, %: С 79,73; Н 6,31; N 13,95. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2,20 с (3H, CH_3); 2,25 с (3H, $NHCCN_3$); 2,60 с (3H, $NCCN_3$); 5,65 с (2H, NH_2); 7,6, 8–8,0 м (8H, аром.); 10,75 с (H, NH). VII б – выход 65%. $T_{пл}=118-119^{\circ}C$. R_f 0,56 (этанол-тетрахлоруглерод, 1:6). Найдено, %: С 75,87; Н 5,85; N 13,09. $C_{20}H_{19}N_3O$. Вычислено, %: С 75,71; Н 5,99; N 13,25.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гюльбудагян Л.В., Сагателян Ш.А. – ХГС, 1973, № 1, с. 84.
2. Гюльбудагян Л.В., Алексанян И.Л. – Арм. хим. ж., 1983, т. 36, с. 376.
3. Гюльбудагян Л.В., Алексанян И.Л. – Арм. хим. ж., 1989, т. 42, с. 407.
4. Аветисян А.А., Алексанян И.Л., Пивазян А.А. – ЖОрХ, 2004, т. 40, № 9, с. 1397.
5. Bartlett P.A. – Tetrahedron, 1980, v. 36, p. 28.
6. Алексанян И.Л. Гетеротрициклические соединения на основе C₃- и N-аллильных производных 4-окси- и 2-окси(меркапто)хинолинов. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Ер., 1985.
7. Аветисян А.А., Алексанян И.Л., Пивазян А.А. – ХГС, 2005, № 4, с. 554.

Ա. Ա. ՊԻՎԱԶՅԱՆ

ԲԵՆԶ-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 4-ՀԻԴՐՕՔՍԻ-3-(2-ԶԼՈՐՊՐՈՊ-2-ԵՆԻԼ)-2-ՄԵԹԻԼԽԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ամփոփում

Իրականացվել է բենզ-տեղակալված 4-հիդրօքսի-3-(2-քլորպրոպ-2-ենիլ)-2-մեթիլխինոլինների սինթեզ՝ համապատասխան 4-հիդրօքսի-2-մեթիլխինոլինների Օ-ալիլացմամբ և ստացվող 4-(2-քլորպրոպ-2-ենիլօքսի)-2-մեթիլխինոլինների Կլայզենի վերախմբավորումով: Դրանցից ելնելով՝ հետագա քիմիական փոխարկումների արդյունքում սինթեզվել են բենզ-տեղակալված 4-ամինո-3-(2'-մեթիլինդոլիլ-3')-2-մեթիլխինոլիններ:

A. A. PIVAZYAN

SYNTHESIS AND CONVERSIONS OF BENZ-SUBSTITUTED 4-HYDROXY-3-(2-CHLORPROP-2-ENYL)-2-METHYLQUINOLINES

Summary

4-Hydroxy-3-(2-chlorprop-2-enyl)-2-methylquinolines were synthesized by O-allylation of corresponding 4-hydroxy-2-methylquinolines and further rearrangement of resulting 4-(2-chlorprop-2-enyloxy)-2-methylquinolines. As a result of following reactions, they were converted to 4-amino-3-(2'-methylindolyl-3')-2-methylquinolines.