

УДК 633.1(58.081.3) (479.25)

ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ В БЕНЗОЛЬНОМ КОЛЬЦЕ 2-МЕТИЛ-4-ХЛОРХИНОЛИНОВ В ПРИСУТСТВИИ АМИНОКИСЛОТ

И. Л. АЛЕКСАНИЯН, Л. П. АМБАРЦУМЯН*

Кафедра органической химии ЕГУ, Армения

В присутствии аминокусусной или 3-аминопропионой кислоты замещенные в бензольном кольце 2-метил-4-хлорхинолины в среде ДМФА образуют смесь соответствующих замещенных 4-N,N-диметиламино- и 4-гидрокси-2-метилхинолинов. Установлено, что последние не образуются при использовании ароматических аминов и аминокислот, в частности анилина, п-толуидина, антралиловой и п-аминобензойной кислот.

Ключевые слова: 2-метил-4-хлорхинолин, ароматическая аминокислота, анилин, п-толуидин.

Известно, что аминокислоты широко применяются в медицине для лечения и профилактики токсических поражений печени, при полинефритах, дерматозах, атеросклерозе мозговых сосудов. Полученные на их базе лекарственные препараты имеют седативные свойства, снимают чувства тревоги, страха и эмоциональное напряжение, повышают воздействие антистрессовых и антидепрессивных препаратов [1].

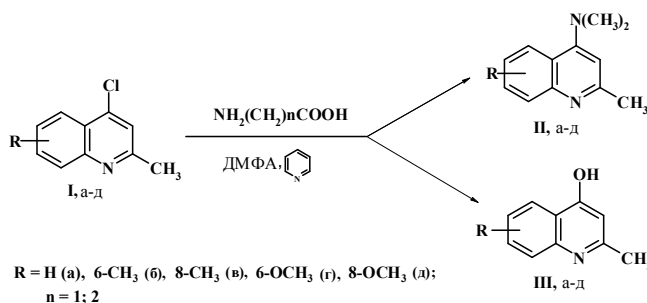


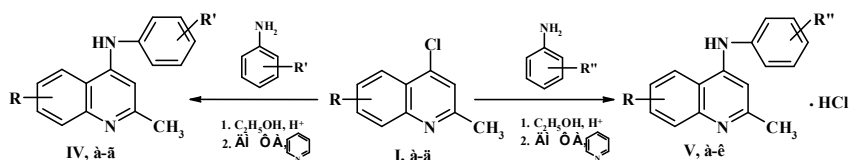
Схема 1.

С целью синтеза новых производных аминокислот в ряду реакций нуклеофильного замещения бенз-замещенных 2-метил-4-хлорхинолинов (I, а–д) изучено их взаимодействие с аминокусусной и 3-аминопропионой кислотами (см. схему 1). Ранее нами было показано, что нуклеофильное замещение 4-хлор-хинолинов разными нуклеофилами удачно осуществляется в этаноле в

* E-mail: lilit_hambardzumyan@ysu.am

присутствии соляной кислоты [2–4]. Установлено, что указанное взаимодействие в этаноле в присутствии каталитического количества соляной кислоты не протекает, а при 3–4-часовом кипячении в среде ДМФА в присутствии пиридина приводит к получению смеси соответствующих замещенных 4-N,N-диметиламинохинолинов (II, а–д) и 2-метил-4-гидроксихинолинов (III, а–д) [5], являющихся результатом гидролиза 4-хлорхинолинов (схема 1).

Для доказательства того, что указанное превращение протекает только в присутствии алифатических аминокислот, нами исследовано взаимодействие соответствующих замещенных 4-хлорхинолинов с ароматическими аминокислотами (антралиловая, *p*-аминобензойная кислоты) и аминами (анилин и *p*-толуидин) в тех же условиях. Во всех случаях были получены соответствующие замещенные 4-фениламино- (IV, а и б), 4-(4-метилфениламино)- (IV, в и г) и 4-(карбоксифениламино)-2-метилхинолины (V, а–к), полученные ранее в среде этанола [2–4]:



I: R = H (а), 6-CH₃ (á); 8-CH₃ (â), 6-OCH₃ (ã), 8-OCH₃ (ä);
 IV: R = R' = H (а); R = H, R' = CH₃ (á); R = 6-CH₃, R' = H (â); R = 6-CH₃, R' = 4-CH₃ (ã);
 V: R = H, R'' = 2-COOH (а); R = H, R'' = 4-COOH (á); R = 6-CH₃, R'' = 2-COOH (â); R = 6-CH₃, R'' = 4-COOH (ã);
 R = 8-CH₃, R'' = 2-COOH (ä); R = 8-CH₃, R'' = 4-COOH (å); R = 6-OCH₃, R'' = 2-COOH (æ); R = 6-OCH₃,
 R'' = 4-COOH (ç); R = 6-OCH₃, R'' = 2-COOH (è); R = 6-OCH₃, R'' = 4-COOH (é).

Схема 2.

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

Взаимодействие замещенных в бензольном кольце 2-метил-4-хлорхинолинов с аминокислотой и 3-аминопропионовой кислотами.

(А) Смесь 0,01 моль соответствующего замещенного 2-метил-4-хлорхинолина (I, а–д) [4, 6, 7], 0,75 г (0,01 моль) аминокислоты и 0,8 мл пиридина в 30 мл ДМФА кипятили 4 ч. Затем под уменьшенным давлением отгоняли ДМФА, к остатку прибавляли 30 мл воды, отфильтровывали и подщелачивали фильтрат до pH 10. Образовавшийся осадок отфильтровывали (II, а–д). Водный раствор нейтрализовывали до pH 7 и образовавшийся осадок, представляющий собой результат гидролиза 4-хлорхинолинов (I, а–д), отфильтровывали (III, а–д) [5].

(Б) Смесь 0,01 моль соответствующего соединения I (а–д), 1,36 г (0,01 моль) 3-аминопропионовой кислоты, 0,8 мл пиридина в 30 мл ДМФА кипятили 4 ч. Затем реакцию обрабатывали аналогично методу А.

Полученные по методикам А и Б соединения II, а–д и III, а–д не дают депрессии температуры плавления.

2-Метил-4-диметиламинохинолин (II, а). Выход 0,32 г (17%) (А) и 0,30 г (16%) (Б). T_{пл} 138⁰С. R_f 0,54 (спирт–толуол, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ,

м.д.: 2,55 с (3H, NCCCH₃); 2,96 с (6H, N(CH₃)₂); 6,60 с (1H, аром.); 7,30–7,70 м (4H, аром.). Найдено, %: С 77,64; Н 7,21; N 15,13. С₁₂Н₁₄N₂. Вычислено, %: С 77,42; Н 7,53; N 15,05.

2-Метил-4-гидроксихиолин (III, а). Выход 1,03 г (65%) (А) и 1,21 г (76 %) (Б) [5].

2,6-Диметил-4-диметиламинохиолин (II, б). Выход 0,60 г (30%) (А) и 1,30 г (65%) (Б). Т_{пл} 99–100⁰С. R_f 0,56 (спирт–толуол, 1:2). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,52 с (3H, CH₃); 2,55 с (3H, NCCCH₃); 2,96 с (6H, N(CH₃)₂); 6,62 с (1H, аром.); 7,35–7,71 м (3H, аром.). Найдено, %: С 78,13; Н 7,91; N 14,09. С₁₃Н₁₆N₂. Вычислено, %: С 78,0; Н 8,0; N 14,0.

2,6-Диметил-4-гидроксихиолин (III, б). Выход 1,14 г (66%) (А) и 0,43 г (25%) (Б) [5].

2,8-Диметил-4-диметиламинохиолин (II, в). Выход 0,66 г (33%) (А) и 0,58 г (29%) (Б). Т_{пл} 150⁰С. R_f 0,57 (спирт–толуол, 1:2). Найдено, %: С 78,09; Н 7,89; N 14,15. С₁₃Н₁₆N₂. Вычислено, %: С 78,0; Н 8,0; N 14,0.

2,8-Диметил-4-гидроксихиолин (III, в). Выход 1,10 г (63%) (А) и 1,20 г (69%) (Б) [5].

2-Метил-6-метокси-4-диметиламинохиолин (II, г). Выход 0,56 г (26%) (А) и 0,26 г (12%) (Б). Т_{пл} 173⁰С. R_f 0,44 (спирт). Найдено, %: С 72,02; Н 7,32; N 13,11. С₁₃Н₁₆N₂O. Вычислено, %: С 72,22; Н 7,41; N 12,96.

2-Метил-6-метокси-4-гидроксихиолин (III, г). Выход 1,25 г (66%) (А) и 1,61 г (85%) (Б) [5].

2-Метил-8-метокси-4-диметиламинохиолин (II, д). Выход 0% (А) и 0,09 г (4%) (Б). Т_{пл} 131–132⁰С. R_f 0,42 (кислотн. спирт). Найдено, %: С 72,05; Н 7,46; N 12,85. С₁₃Н₁₆N₂O. Вычислено, %: С 72,22; Н 7,41; N 12,6.

2-Метил-8-метокси-4-гидроксихиолин (III, д). Выход 1,72 г (91%) (А) и 1,68 г (89%) (Б) [5].

Взаимодействие замещенных в бензольном кольце 2-метил-4-хлорхиолинов с анилином и п-толуидином.

(А) Смесь 0,01 моль соответствующего замещенного 2-метил-4-хлорхиолина (I, а и б), 0,93 г (0,01 моль) анилина (или 1,07 г (0,01 моль) п-толуидина) и 0,80 мл пиридина в 30 мл ДМФА кипятили 4 ч. Затем под уменьшенным давлением отгоняли ДМФА, к остатку прибавляли 30 мл воды, фильтровали и фильтрат подщелачивали до рН 10. Образовавшийся осадок отфильтровывали (IV, а–г).

(Б) Смесь 0,01 моль замещенного 2-метил-4-хлорхиолина (I, а и б), 0,93 г (0,01 моль) анилина (или 1,07 г (0,01 моль) п-толуидина) и 1 мл конц. соляной кислоты в 50 мл спирта нагревали на водяной бане 8–10 ч. Затем спирт отгоняли, к остатку прибавляли 30 мл воды, фильтровали и фильтрат подщелачивали до рН 9. Образовавшийся осадок отфильтровывали.

Полученные по методикам А и Б соединения IV, а–г не дают депрессии температуры плавления.

2-Метил-4-фениламинохиолин (IV, а). Выход 2,27 г (97%) (А) и 2,32 г (99%) (Б). Т_{пл} 77–78⁰С. R_f 0,60 (спирт–толуол, 1:1): Найдено, %: С 82,14; Н 5,86; N 11,89. С₁₆Н₁₄N₂. Вычислено, %: С 82,05; Н 5,98; N 11,97.

2-Метил-4-(4-метилфениламино)хиолин (IV, б). Выход 2,38 г (96%) (А) и 2,40 г (97%) (Б). Т_{пл} 175–176⁰С. R_f 0,60 (спирт–толуол, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,70 с (3H, NCCCH₃); 3,00 с (3H, CH₃); 6,50–8,30 м (9H, аром.);

10,20 с (1H, NH). Найдено, %: С 82,18; Н 6,52; N 11,31. C₁₇H₁₆N₂. Вычислено, %: С 82,26; Н 6,45; N 11,29.

2,6-Диметил-4-фениламинохиолин (IV, в). Выход 2,43 г (98%) (А) и 2,43 г (99%) (Б). Т_{пл} 88–89⁰С. R_f 0,65 (спирт–толуол, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,60 с (3H, NCCCH₃); 2,90 с (3H, CH₃); 6,50–8,70 м (9H, аром.); 10,30 с (1H, NH). Найдено, %: С 82,35; Н 6,58; N 11,14. C₁₇H₁₆N₂. Вычислено, %: С 82,26; Н 6,45; N 11,29.

2,6-Диметил-4-(4-метилфениламино)хиолин (IV, з). Выход 2,49 г (95%) (А) и 2,51 г (96%) (Б). Т_{пл} 211–212⁰С. R_f 0,63 (кислотн. спирт). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,50 с (3H, NCCCH₃); 2,60 с (3H, 4-CH₃); 2,95 с (3H, 6-CH₃); 6,60–8,20 м (8H, аром.); 10,50 с (1H, NH). Найдено, %: С 82,56; Н 6,79; N 10,74. C₁₈H₁₈N₂. Вычислено, %: С 82,44; Н 6,87; N 10,69.

Взаимодействие замещенных в бензольном кольце 2-метил-4-хлорхиолинов с 2-амино- и 4-аминобензойными кислотами (V, а–к).

Смесь 0,01 моль соответствующего замещенного 2-метил-4-хлорхиолина (I, а–д), 1,51 г (0,011 моль) 2-аминобензойной кислоты (или 4-аминобензойной кислоты) и 0,80 мл пиридина в 30 мл ДМФА кипятили 4 ч. Затем под уменьшенным давлением отгоняли ДМФА, к остатку прибавляли 30 мл воды и образовавшийся осадок отфильтровали. Осадок растворяли в разбавленной щелочи, отфильтровывали, фильтрат подкисляли до pH 1–2 и полученный осадок отфильтровывали (V, а–к) [2, 3].

Хлористоводородная соль 4-(2-карбоксофениламино)-2-метилхиолина (V, а). Выход 2,86 г (91%). Т_{пл} 212–213⁰С [2].

Хлористоводородная соль 4-(4-карбоксофениламино)-2-метилхиолина (V, б). Выход 2,95 г (94%). Т_{пл} 299–301⁰С (разл.) [2].

Хлористоводородная соль 4-(2-карбоксофениламино)-2,6-диметилхиолина (V, в). Выход 3,24 г (93%). Т_{пл} 206–208⁰С [3].

Хлористоводородная соль 4-(4-карбоксофениламино)-2,6-диметилхиолина (V, з). Выход 3,12 г (95%). Т_{пл} 242–244⁰С (разл.) [3].

Хлористоводородная соль 4-(2-карбоксофениламино)-2,8-диметилхиолина (V, д). Выход 3,17 г (91%). Т_{пл} 200⁰С [3].

Хлористоводородная соль 4-(4-карбоксофениламино)-2,8-диметилхиолина (V, е). Выход 3,09 г (94%). Т_{пл} 291–293⁰С (разл.) [3].

Хлористоводородная соль 4-(2-карбоксофениламино)-2-метил-6-метоксихиолина (V, ж). Выход 3,24 г (93 %). Т_{пл} 283–285⁰С (разл.).

Хлористоводородная соль 4-(4-карбоксофениламино)-2-метил-6-метоксихиолина (V, з). Выход 3,12 г (95 %). Т_{пл} 253–255⁰С (разл.) [3].

Хлористоводородная соль 4-(2-карбоксофениламино)-2-метил-8-метоксихиолина (V, и). Выход 3,24 г (93%). Т_{пл} 222–224⁰С (разл.).

Хлористоводородная соль 4-(4-карбоксофениламино)-2-метил-8-метоксихиолина (V, к). Выход 3,12 г (95%). Т_{пл} 251–253⁰С (разл.).

Поступила 02.05.2011

ЛИТЕРАТУРА

1. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. Т. 2. М.: Новая волна, 2002, 470с.
2. **Аветисян А.А., Алексанян И.Л., Амбарцумян Л.П.** // ЖОрХ, 2005, т. 41, вып. 5, с. 786–787.

3. **Аветисян А.А., Алексанян И.Л., Амбарцумян Л.П.** // ЖОРХ, 2007, т. 43, вып. 7, с. 1054–1057.
4. **Аветисян А.А., Алексанян И.Л., Амбарцумян Л.П.** // Там же, с. 1058–1062.
5. **Hauser C.R.** // J. Am. Chem. Soc., 1948, v. 70, № 7, p. 2402–2404.
6. **Beilsteins H.** Der Organischein Chemie. B 20. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1935, s. 392.
7. **Рубцов М.В., Байчиков А.Т.** Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971, с. 222.

Ի. Լ. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ, Լ. Պ. ՀԱՄԲԱՐԶՈՒՄՅԱՆ

ԲԵՆԶ-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 2-ՄԵԹԻԼ-4-ՔԼՈՐՈՒՆՈՒՆՆԵՐԻ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆ
ԱՄԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ՆԵՐԿԱՅՈՒԹՅԱՄԲ

Ամփոփում

Ամինաքացախաթթվի կամ 3-ամինապրոպիոնաթթվի ներկայությամբ բենզ-տեղակալված 2-մեթիլ-4-քլորիսինոլինները ԴՄՖԱ-ի միջավայրում առաջացնում են համապատասխան տեղակալված 4-N,N-դիմեթիլամինո- և 4-հիդրօքսի-2-մեթիլիսինոլինների խառնուրդ: Հաստատված է, որ վերջիններս չեն ստացվում արոմատիկ ամինների և ամինաթթուների, մասնավորապես՝ անիլինի, պ-տոլուիդինի, անտրանիլաթթվի և 4-ամինաբենզոյական թթվի ներկայությամբ:

I. L. ALEKSANYAN, L. P. HAMBARDZUMYAN

TRANSFORMATIONS OF BENZ-SUBSTITUTED 2-METHYL-
-4-CHLOROQUINOLINES IN THE PRESENCE OF AMINO ACIDS

Summary

Benz-substituted 2-methyl-4-chloroquinolines in DMF and in the presence of aminoacetic or 3-aminopropionic acids form the mixture of substituted 4-N,N-dimethylamino and 4-hydroxy-2-methylquinolines. It is established, that the last compounds are not formed while using aromatic amines and amino acids, particularly aniline, p-toluidine, antranilic and aminobenzoic acids.