

УДК 547.831.2' 811.07

А.А. АВETИСЯН, И.Л. АЛЕКСАՅԱՆ

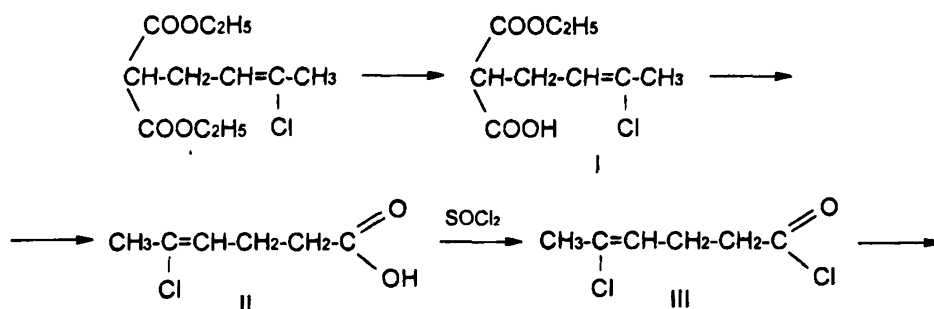
НОВЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 2,4-ДИГИДРОКСИ-3-(3'-ХЛОР-2'-БУТЕНИЛ)ХИНОЛИНА

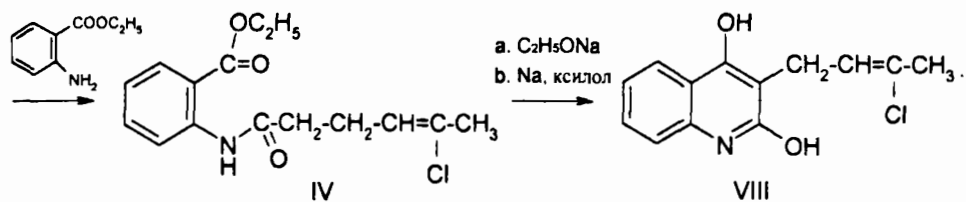
Разработаны два метода синтеза 2,4-дигидрокси-3-(3'-хлор-2'-бутенил)хинолина – внутримолекулярной циклизацией о-этоксикарбониланилида 4-хлор-3-пентенкарбоновой кислоты в присутствии алкоголята натрия или натриевой суспензии в ксилоле и внутримолекулярной термической циклизацией моноанилида этилового эфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты.

Многие производные 2,4-дигидроксихинолина распространены в природе в виде алкалоидов, что обусловлено легким изопренилированием 2,4-дигидрокси хинолинов с дальнейшей циклизацией, происходящей в растениях [1]. Представители этих соединений обладают также широким спектром биологического действия, и интерес к ним непрерывно возрастает.

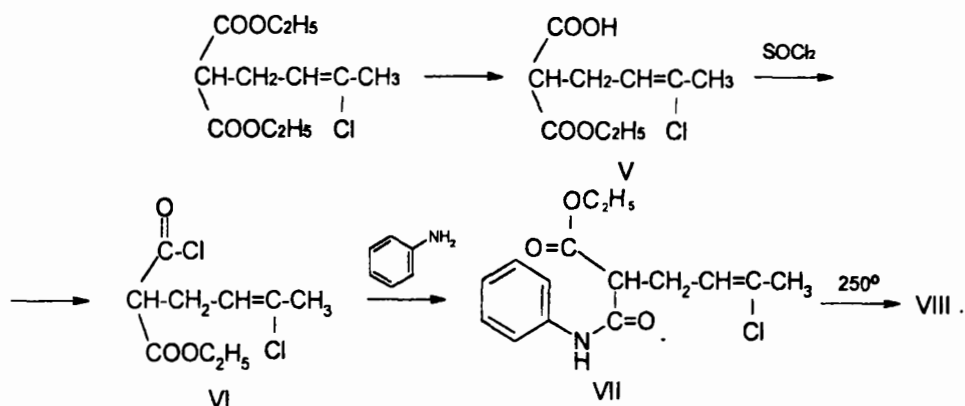
Ранее нами был описан удобный способ получения 2,4-дигидрокси-3-(3',3'-дихлораллил)хинолина [2]. В настоящей работе разработаны два метода синтеза 2,4-дигидрокси-3-(3'-хлор-2'-бутенил)хинолина [3].

По первому методу омылением и декарбоксилированием диэтилового эфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты получена 4-хлор-3-пентенкарбоновая кислота (II), взаимодействие хлорангидрида которой (III) с эфиром антраниловой кислоты привело к анилиду IV с высоким выходом. Внутримолекулярной циклизацией о-этоксикарбониланилида 4-хлор-3-пентенкарбоновой кислоты (IV) под действием как алкоголята натрия, так и суспензии натрия в ксилоле получен целевой 2,4-дигидрокси-3-(3'-хлор-2'-бутенил)хинолин (VIII):





Второй метод основан на термической циклизации анилидоэфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты (VII), синтез которой включает превращение диэтилового эфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты в моноэфир (V), далее в монохлорангидрид моноэтилового эфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты (VI). Взаимодействие последнего с анилином приводит к анилиду моноэфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты (VII) с почти количественным выходом. Внутримолекулярная термическая циклизация моноанилида VII в соответствующий хинолин осуществлена при 250°C в вазелиновом масле в атмосфере азота:



Экспериментальная часть. Спектр ЯМР¹H снят на “Mercury-300” в ДМСО, в качестве внутреннего стандарта использован ГМДС. ИК-спектр снят на “UR-20” в вазелиновом масле. Чистота полученных соединений установлена методом ТСХ (на окиси алюминия II степени активности, проявитель – пары йода).

3-Хлор-2-бутенилмалоновая кислота (I). Получена по методике [4] омылением диэтилового эфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты [5]. Выход 88%, т.пл. 111–112°C (бензол).

4-Хлор-3-пентенкарбоновая кислота (II). Получена по методике [4] декарбоксилированием 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты. Выход 95%, т.кип. 146–148°C (5мм рт. ст.), n_D^{20} 1,4712.

Хлорангидрид 4-хлор-3-пентенкарбоновой кислоты (III). К раствору 74,25г (0,5моль) II в 100мл сухого бензола при охлаждении добавляют 90г (0,75моль) тионилхлорида, растворенного в 100мл сухого бензола. На следующий день реакционную смесь нагревают на водяной бане до прекращения выделения хлористого водорода (2–3ч). Затем под уменьшенным

давлением (водоструйный насос) отгоняют бензол и избыток хлористого тионила. Полученный хлорангидрид перегоняют в вакууме. Выход 68,5г (82%), т.кип. 102–103°C (5мм рт. ст.), n_d^{20} 1,4763. Найдено, %: Cl 42,70. C₆H₈Cl₂O. Вычислено, %: Cl 42,51.

о-Этоксикарбониланилид-4-хлор-3-пентенкарбоновой кислоты (IV). К раствору 16,7г (0,1моль) III в 50мл сухого бензола постепенно при охлаждении прибавляют смесь 16,5г (0,1моль) этилового эфира антраниловой кислоты и 7,9г (0,1моль) пиридина, растворенного в 50мл сухого бензола, и при комнатной температуре перемешивают в течение дня. Затем реакционную смесь промывают водой, бензольный слой высушивают сульфатом магния. После удаления бензола остаются белые кристаллы соединения IV, хорошо растворяющиеся в органических растворителях. Выход 26,9г (91%), т.пл. 31°C, R_f 0,68 (хлороформ–циклогексан, 4:1). Найдено, %: N 4,97; Cl 11,84. C₁₅H₁₈ClO₃N. Вычислено, %: N 4,74; Cl 12,01.

Моноэтиловый эфир 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты (V). Получен по методике [6] из диэтилового эфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты. Выход 95%, R_f 0,64 (хлороформ–циклогексан, 4:1).

Хлорангидрид моноэтилового эфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты (VI). Аналогично III из 22,05г (0,1моль) моноэтилового эфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты (V) и 18г (0,15моль) тионилхлорида в 50мл сухого бензола получают 20,2г (81%) VI, т.кип. 148–150°C (5мм рт. ст.), n_d^{20} 1,4650. Найдено, %: C 45,36; H 4,87; Cl 30,03. C₉H₁₂Cl₂O₃. Вычислено, %: C 45,19; H 5,02; Cl 29,70.

Моноанилид этилового эфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты (VII). Аналогично IV из 23,9г (0,1моль) хлорангидрида моноэтилового эфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты (VI), 9,3г (0,1моль) анилина и 7,9г (0,1моль) пиридина в 50мл сухого бензола получают 27,04г (91,5%) VII, т.пл. 64–65°C (спирт), R_f 0,42 (хлороформ–циклогексан, 4:1). Найдено: %: N 4,91; Cl 12,24. C₁₅H₁₈NO₃Cl. Вычислено, %: N 4,73; Cl 12,01.

2,4-Диокси-3-(3'-хлор-2'-бутенил)хинолин (VIII)

1. К алкоголяту, полученному из 50мл абсолютного этилового спирта и 2,3г (0,1моль) металлического натрия, прибавляют 5,91г (0,02моль) *о*-этоксикарбониланилида 4-хлор-3-пентенкарбоновой кислоты (IV) в 20мл абс. спирта и кипятят на водяной бане 5 ч. Затем спирт отгоняют, к остатку прибавляют 100мл воды, подкисляют конц. HCl до pH 3–4. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из спирта. Выход 3,24г (65%), т.пл. 218–219°C [3]. Найдено, %: N 5,80; Cl 14,00. C₁₃H₁₂NO₂Cl. Вычислено, %: N 5,61; Cl 14,23. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1640 (>C=O амид); 1655 (–C=CCl–CH₃). Спектр ЯМР¹H, δ , м. д.: 2,68 с (3H, CH₃); 3,60 д (2H, CH₂); 6,0 т (H, CH=); 7,3–7,8 м (4H, аром.).

2. При энергичном перемешивании к 100мл кипящего сухого ксилола прибавляют 2,3г (0,1моль) металлического натрия. Сначала образуется эмульсия, затем суспензия, к которой постепенно прибавляют 14,8г (0,05моль) *о*-этоксикарбониланилида 4-хлор-3-пентенкарбоновой кислоты (IV) в 100мл

сухого ксилола, содержащего 1мл абс. спирта. Смесь кипятят 5 ч. В вакууме отгоняют ксилол, к остатку прибавляют 200г толченого льда, содержащего 8мл конц. соляной кислоты. Осадок отфильтровывают, промывают 10% NaOH, затем водой и перекристаллизовывают из спирта. Выход 6,86г (55%), т.пл. 218–219°C.

3. К 200мл вазелинового масла, нагретого до 250°C в токе азота, через капельную воронку при интенсивном перемешивании добавляют 14,8г (0,05моль) моноанилида этилового эфира 3-хлор-2-бутенилмалоновой кислоты (VII). После охлаждения полученные кристаллы отфильтровывают, промывают бензолом и перекристаллизовывают из спирта. Выход 6,24г (50%), т.пл. 218°C. Образцы VIII, полученные методами 1, 2, 3, не дают депрессии температуры плавления.

Кафедра органической химии

Поступила 09.09.2002

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitscher L.A., Suzuki T., Clark G.W., Buthala M.S. – Heterocycles, 1976, v. 5, p. 565–604.
2. Гюльбудагян Л.В., Алексанян И.Л., Аветисян А.А. – Хим. ж. Арм., 2000, т. 3, №3–4, с. 55
3. Гюльбудагян Л.В., Дургарян В.Г. – ХГС, 1972, № 4, с. 534.
4. Органикум (под ред. В.М. Потапова). М.: Мир. 1979. т. II, с. 93. 96.
5. Синтез гетероциклических соединений (под ред. А.Л. Мнджояна). Ер., 1964, т. 6, с. 60.
6. Breslow D.S., Baumgarten E., Hauser C.R. – J. Am. Chem. Soc., 1944, v. 66, p. 1287.

Ա.Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ի.Լ. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ

2,4-ԴԻՀԻԴՐՕԲՍԻ-3-(3'-ՔԼՈՐ-2'-ԲՈՒԹԵՆԻԼ)ԽԻՆՈԼԻՆԻ ՍՏԱՑՄԱՆ ՆՈՐ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐ

Ա մ փ ո փ ո մ

Մշակվել է 2,4-դիհիդրօբսի-3(3'-քլոր-2'բութենիլ)խինոլինի ստացման երկու եղանակ. 4-քլոր-3-պենտենկարբոնաթթվի օ-էթօքսիկարբոնիլանիլիդի ներմուկուլային ցիկլացումով մատրիումի ալկոհոլատի կամ քսիլոլում մատրիումի սուսպենզիայի ներկայությամբ և 3-քլոր-2-բութենիլ-մալոնաթթվի էթիլէսթերի մոնոանիլիդի ներմուկուլային ջերմային ցիկլացումով:

A.A. AVETISYAN, I.L. ALEXANYAN

NEW METHODS OF OBTAINING 2,4-DIHYDROXY-3-(3'-CHLORO-2'-BUTHENYL)QUINOLINES

Summary

Two methods for the synthesis of 2,4-dihydroxy-3-(3'-chloro-2'-buthenyl)quinolines are developed. By intermolecular cyclisation of o-ethoxycarbonylanilide of 4-chloro-3-pentencarbonic acid in the presence of sodium alcoholate or sodium suspension in xylene and by the thermal intermolecular cyclisation of monoanilide of 3-chloro-2-buthenylmalonic acid ethyl ester.