

Л. В. Гюльбудагян, Л. М. Акопян и С. М. Маркарян

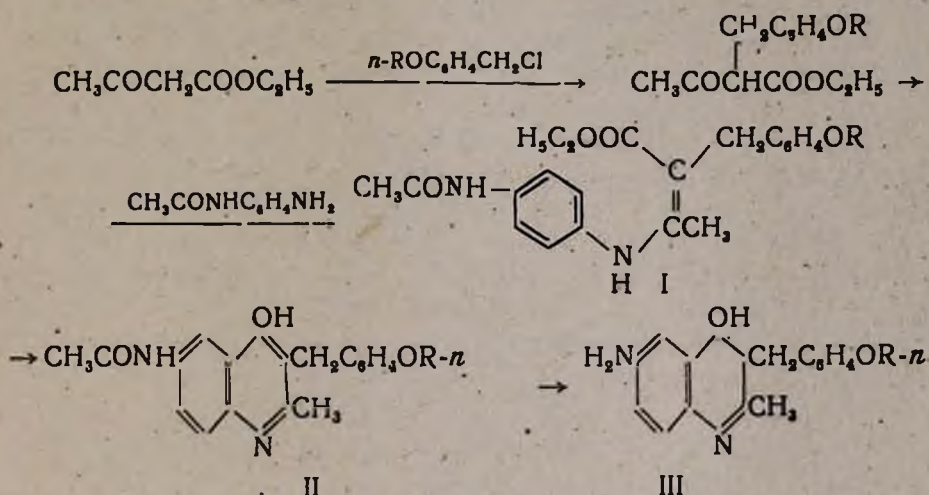
Новые производные 4-хинальдинола

Сообщение V. 2-Метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-окси-6-аминохинолины и их производные

Ранее одним из нас была опубликована статья о синтезе 2-метил-3-(γ -хлоркротил)-4-окси-6-аминохинолина и его производных [1].

По нашим предположениям, они должны иметь некоторую биологическую активность или служить исходными веществами для синтеза некоторых 4- и 6-(*N*-алкильных)-производных этих 3-замещенных хинальдинов [2].

В продолжение этих исследований в настоящей статье описываются синтезы 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-окси-6-аминохинолинов (III) и их производных по следующей схеме:



$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

Эфиры α -(*n*-алкоксибензил)-ацетоуксусных кислот с *n*-аминоацетанилидом образуют эфиры α -(*n*-алкоксибензил)- β '-*n*-ацетаминифениламино)-кротоновых кислот (I) [3]. Полученные шиффовые основания (I) в вазелиновом масле при 240–250°, выделяя спирт, образуют 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-окси-6-ацетаминохинолины (II).

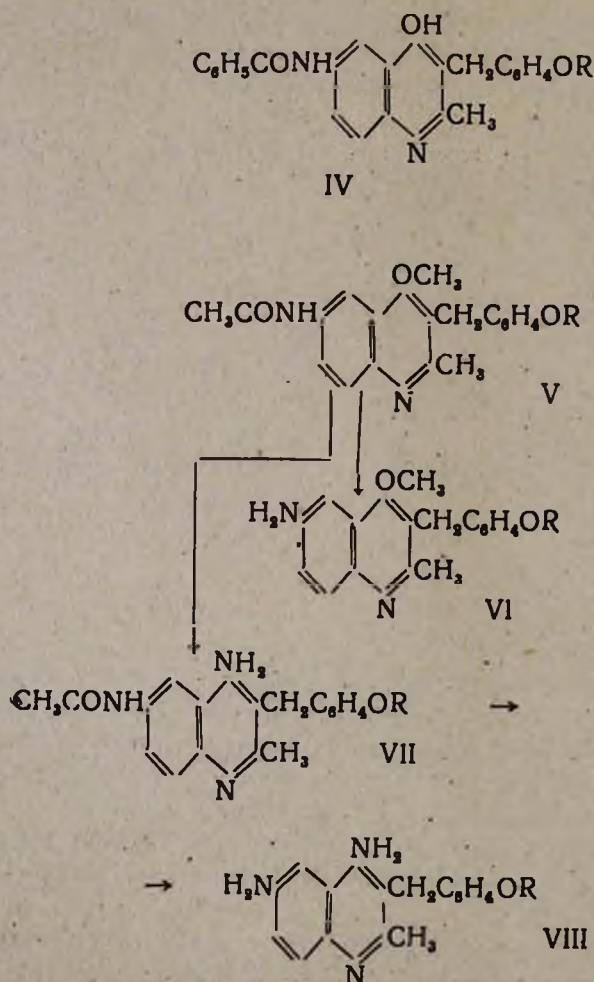
Эфиры α -(*n*-алкоксибензил)-ацетоуксусных кислот получены алкоксибензилированием ацетоуксусного эфира *n*-алкоксибензилхлоридами [4].

Полученные 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-окси-6-ацетаминохинолины (II) деацетилированы 17%-ной соляной кислотой. Сначала получены дихлоргидраты 6-амино-4-оксихинальдинолов, которые

при обработке аммиаком переходят в свободные основания (III). Свободные основания затем были бензоилированы хлористым бензоилом в 2-метил-3-(*п*-алкоксибензил)-4-окси-6-бензоиламинохинолины (IV).

2-Метил-3-(*п*-алкоксибензил)-4-окси-6-ацетаминоксинолины подвергнуты *о*-метилрованию диметилсульфатом в среде кипящего толуола. Полученные 2-метил-3-(*п*-алкоксибензил)-4 метокси-6-ацетаминоксинолины (V) умеренно растворяются в спирте, а при нагревании с уксусатом аммония до 140° превращаются в 2-метил-3-(*п*-алкоксибензил)-4-амино-6-ацетаминоксинолины (VII), которые деацетилизированием были превращены в 4,6-диамино-3-(*п*-алкоксибензил)-хинальдины (VIII). Деацетилизированием 2-метил-3-(*п*-алкоксибензил)-4 метокси-6-ацетаминоксинолинов получены соответствующие 3-(*п*-алкоксибензил)-4-метокси-6-аминохинальдины (VI).

Проделанную работу можно выразить следующей схемой:



Экспериментальная часть

Эфиры α -(*n*-алкоксибензил)- β -(*n*-ацетаминифениламино)-кетоновых кислот (I). Смесь 0,1 моля *n*-аминоацетанилида, 0,1 моля эфира α -(*n*-алкоксибензил)-ацетоуксусной кислоты и 90 мл метилового спирта при перемешивании нагрета с обратным холодильником на водяной бане. После охлаждения смесь отфильтрована и осадок промыт метиловым спиртом. Получены белые кристаллические вещества (см. таблицу 1).

Таблица 1

I, R=	Выход, %	Т. пл. в °C	А н а л и з в %					
			C		H		N	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	93,6	162	69,74	69,11	6,72	6,81	7,23	7,33
C ₂ H ₅	95,2	140	69,91	69,69	7,19	7,07	7,24	7,07

2-Метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-окси-6-ацетаминохинолины (II). В полулитровую трехтубусную колбу, снабженную механической мешалкой и термометром, доходящим до дна колбы, двумя воздушными холодильниками, верхний конец одного из которых присоединен к обратному водяному холодильнику, а верхний конец второго расширен в виде воронки, налито вазелиновое масло так, чтобы ртутный резервуар термометра погрузился в жидкость. Затем на открытом огне содержимое колбы нагрето до 240° и при этой температуре из открытого воздушного холодильника в течение 10–15 минут прибавлены этиловые эфиры α -(*n*-алкоксибензил)- β -(*n*-ацетаминифениламино)-кетоновых кислот. Реакционная смесь нагревалась еще 5 минут. После охлаждения смесь отфильтровывалась, осадок промывался легкой бензиновой фракцией (до 80°) и перекристаллизовывался из спирта.

Получены белые серебристые кристаллы (см. таблицу 2).

Таблица 2

II, R=	Выход, %	Т. пл. в °C	А н а л и з в %					
			C		H		N	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	73,4	321	72,13	72,30	6,18	6,02	14,23	14,46
C ₂ H ₅	67,8	314	73,04	72,83	6,51	6,63	13,66	13,87

2-Метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-окси-6-аминохинолины (III). В 100 мл круглодонную колбу налито 1 г 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-окси-6-ацетаминохинолина, 40 мл 17%-ной соляной кислоты и смесь умеренно нагрета с обратным холодильником до полного растворения.

После охлаждения смесь отфильтрована, осадок промыт 17%-ной соляной кислотой, затем спиртом и эфиром. Получены белые кристаллы дихлоргидратов 2-метил-3-(*п*-алкоксибензил)-4-окси-6-аминохинолинов (т. пл. при $R=CH_3$, 241°, а при $R=C_2H_5$, 256°). Полученные дихлоргидраты растворены в горячей воде и обработаны гидроокисью аммония. Получены белые хлопья 2-метил-3-(*п*-алкоксибензил)-6-амино-4-оксихинолинов (см. табл. 3).

Таблица 3

III, R=	Выход в %	Т. пл. в °C	А н а л и з в %					
			С		Н		N	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	83,7	283—4	73,23	73,45	6,18	6,12	9,41	9,52
C ₂ H ₅	87,4	270—1	74,13	74,02	6,32	6,49	8,87	8,09

2-Метил-3-(*п*-алкоксибензил)-4-окси-6-бензиламинохинолины (IV). В пробирку налито 0,2 г 2-метил-3-(*п*-алкоксибензил)-4-окси-6-аминохинолина, 5 мл воды, 3 мл хлористого бензоила. Смесь хорошо взболтана и подщелочена 10%-ной гидроокисью натрия, взболтана еще и оставлена на некоторое время. Реакция считалась законченной, когда прекращался запах хлористого бензоила. Смесь отфильтрована, осадок промыт эфиром и перекристаллизован из спирта.

Таблица 4

IV, R=	Выход в %	Т. пл. в °C	А н а л и з в %					
			С		Н		N	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	74,5	304	75,24	75,37	5,46	5,53	6,94	7,03
C ₂ H ₅	86,2	297	75,38	75,63	6,01	5,82	6,63	6,74

2-Метил-3-(*п*-алкоксибензил)-4-метокси-*г*-ацетаминихинолины (V). Смесь хорошо измельченных 2-метил-3-(*п*-алкоксибензил)-4-окси-6-ацетаминихинолинов (0,1 г-моля), 10,2 г (0,1 моля) диметилсульфата и 25 мл сухого толуола с обратным холодильником кипятилась 3 часа. Затем смесь оставлена на 1—2 часа. Толуол декантирован, а остатки промыты эфиром и перекристаллизованы из горячей воды (20 мл). Полученные 2-метил-3-(*п*-алкоксибензил)-4-метокси-6-ацетаминихинолины нейтрализованы 2 н. раствором гидроокиси натрия. Осадок отделен фильтрованием и перекристаллизован из горячего разбавленного спирта. Получены белые кристаллические вещества (см. таблицу 5).

Таблица 5

V, R=	Выход в %	Т. пл. в °C	А н а л и з в %					
			С		Н		N	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	64,7	265	72,13	72,00	6,14	6,29	8,04	8,00
C ₂ H ₅	59,3	273	72,67	72,52	6,71	6,59	7,83	7,68

2-Метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-метокси-6-аминохинолины (VI). Деацетилирование 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-метокси-6-ацетаминихинолинов проводилась нагреванием с 17% -ной кислотой, как описано для III. Растворы III и VI обладают сине-зеленой флуоресценцией.

Таблица 6

VI, R=	Выход в %	Т. пл. в °C	А н а л и з в %					
			С		Н		N	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	86,2	250—1	73,87	74,02	6,57	6,49	9,24	9,09
C ₂ H ₅	89,3	258—9	74,69	74,53	6,72	6,83	8,78	8,69

2-Метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-амино-6-ацетаминихинолины (VII). В круглодонную колбу помещен 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-метокси-6-ацетаминихинолин и прибавлено пятикратное количество ацетата аммония. Смесь нагревалась до 135° в течение 3 часов, затем вылита в воду и обработана гидроокисью аммония. Осадок отфильтрован, отделен и перекристаллизован из разбавленного спирта.

Таблица 7

VII, R=	Выход в %	Т. пл. в °C	А н а л и з в %					
			С		Н		N	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	63,8	310	71,49	71,64	6,18	6,27	12,74	12,53
C ₂ H ₅	71,4	300	72,38	72,21	6,41	6,59	12,19	12,04

2-Метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4,6-диаминохинолины (VIII). 2-Метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-амино-6-ацетаминихинолины деацетилированы таким же образом, как их 4-метокси (V)-или 4-окси-(III)-аналоги.

Таблица 8

VIII, R=	Выход в %	Т. пл. в °C	А н а л и з в %					
			С		Н		N	
			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
CH ₃	92,1	254	73,45	73,42	6,63	6,48	14,51	14,33
C ₂ H ₅	86,7	242	74,09	74,26	6,92	6,84	13,61	13,68

Выводы

1. Эфиры α -(*n*-алкоксибензил)-ацетоуксусных кислот, вступая в реакцию с *n*-аминоацетанилидом при температуре кипения метилового спирта, образуют эфиры α -(*n*-алкоксибензил)- β -(*n*-ацетамино)-кротоновых кислот (I).

2. α -(*n*-Алкилбензил)- β -(*n*-ацетамино)-кротоновые кислоты при нагревании в среде вазелинового масла до 240—250° подвергаются циклизации, образуя 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-окси-6-ацетаминохинолины (II), которые при деацетилировании образуют 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-окси-6-аминохинолины (III).

3. 2-Метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-окси-6-ацетаминохинолины при метилировании диметилсульфатом образуют 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-метокси-6-ацетаминохинолины (V), которые при деацетилировании превращаются в 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-метокси-6-аминохинолины (VI).

4. 2-Метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-метокси-6-ацетаминохинолины при нагревании с ацетатом аммония до 135° превращаются в 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-амино-6-ацетаминохинолины (VII), которые при деацетилировании превращаются в соответствующие 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4,6-диаминохинолины (VIII).

5. Бензоилированием 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-окси-6-аминохинолинов получены 2-метил-3-(*n*-алкоксибензил)-4-окси-6-бензоил-аминохинолины (IV).

Ереванский государственный университет
Кафедра органической химии

Поступило 14 X 1961

Լ. Վ. Գյուլբուդաղյան, Լ. Մ. Հակոբյան և Ս. Մ. Մարգարյան

4-ԽԻՆԱԼԴԻՆՈՒԼԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐ

Հաղորդում V: 2-Մեթիլ-3 (պ-ալկօքսիբենզիլ) 4-օքսի-6-ամինօխինոլինները
և նրանց ածանցիկները

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Նախկինում մեզնից մեկը նկարագրել էր 2-մեթիլ-3-(γ -քլորկրոտիլ)-4-օքսի-6-ամինօխինոլինի և նրա ածանցյալների սինթեզը: Ենթադրվում էր, որ այդ միացությունները պետք է ունենալին որոշ բիոլոգիական ակտիվություն կամ ելանյութ կծառանելին 4 և 6- (N-ալկիլացրած)-3-տեղակալված խինալդինների սինթեզի համար:

Որպես այդ աշխատանքների շարունակություն, ներկա հոդվածում նկարագրված են 2-մեթիլ-3-(պ-ալկօքսիբենզիլ)-4-օքսի-6-ամինօխինոլինի (III) և նրա ածանցյալների սինթեզը:

(պ-Ալկօքսիբենզիլ)-ացետաքաջախաթթուների էսթերները պ-ամինօացետանիլդի հետ առաջացնում են α -(պ-ալկօքսիբենզիլ)- β -(պ-ացետսոմինաֆենիլամինա)-կրոտոնաթթուների էսթերները (I), որոնք վազեկինալին յուղի

մեջ մինչև 240° տաքացնելիս, ենթարկվելով ցիկլիզացիայի, վեր են ածվում համապատասխան 2-մեթիլ-3-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-4-օքսի-6-ացետամինախինոլինների (II), Վերջիններիս դեացետիլումով ստացվում են նրանց 6-ամինաածանցյալները (III), սկզբում որպես դիքլորհիդրատներ: Ազատ հիմքի (III) բենզոիլմամբ ստացվել են նրանց 6-բենզոիլամինաածանցյալները (IV): II-ների մեջ (OH) խումբը դիմեթիլսուլատով մեթիլելու միջոցով ստացվել են սինթեզված խինոլինների 4 մեթօքսի ածանցյալները (V), որոնք ամոնիումի ացետատի հետ մինչև 140° տաքացնելիս փոխարկվում են 2-մեթիլ-3 (պ-ալկոքսիբենզիլ)-4-ամինո-6-ացետամինախինոլինների (VII), որոնց դեացետիլմամբ ստացվել են համապատասխան 4,6-դիամինո-3-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-խինալիներ (VIII), Դեացետիլացված են նաև 2-մեթիլ-3-(պ-ալկոքսիբենզիլ)-4-մեթօքսի-6-ացետամինոխինոլինները (V) համապատասխան 6-ամինոխինոլինների (VI):

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Л. В. Гюльбудагян, М. А. Калдрикия, Научные тр. ЕГУ 60, 67 (1957).
2. I. N. Ashley, M. Davis, Chem. Soc. 1957, 812.
3. Л. В. Гюльбудагян, Ш. А. Шагбатын, Изв. АН АрмССР, ХН 12, 207 (1959); Л. В. Гюльбудагян, Научные тр. ЕГУ 53, 57 (1956).
4. А. Л. Мнджоян, А. А. Ароян, Научные тр. ЕГУ (хим. серия) 38, 21 (1952).