

4. Гросс Э., Майенхофер Н. — Пептиды. М., Мир, 1983, с. 13, 151.
5. Несунц Н. С., Топузян В. О. — Арм. хим. ж., 1991, т. 44, № 7—8, с. 454.
6. Альберт А., Сергент Е. — Константы ионизации кислот и оснований. М., Химия, 1964, с. 116.
7. Голубев Н. С., Денисов Г. С., Шрайбер В. М. — Водородная связь. М., Наука, 1981, с. 212.
8. Рабинович В. А., Хавин З. Я. — Краткий химический справочник. М., Химия, 1977.
9. Crawford M., Little W. T. — J. Chem. Soc., 1959, p. 729.
10. Гордон А., Форд Р. — Спутник химика. М., Мир, 1976.

Армянский химический журнал, т. XLV, № 3—4, стр. 226—233 (1992 г.)

УДК 547.831.632.722.821

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3-ДИГИДРОФУРО/3,2-С/ХИНОЛИНА

Л. В. ГЮЛЬБУДАГЯН, И. Л. АЛЕКСАНИЯН и А. А. АВЕТИСЯН

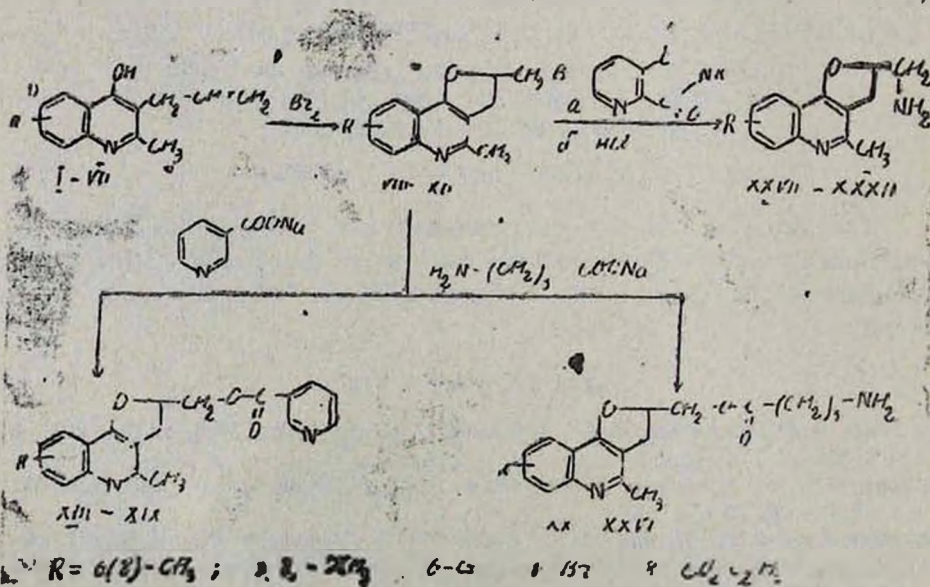
Ереванский государственный университет

Поступило 2 XI 1989

Синтезированы 2-бромметил-4-метил-2,3-дигидрофуро/3,2-с хинолины и изучены их взаимодействие с солями никотиновой и γ -аминомасляной кислот, приводящее к соответствующим эфирам никотиновой и γ -аминомасляной кислот, а также метод их аминирования, приводящий к соответствующим 2-аминометил-2,3-дигидрофуро/3,2-с/хинолинам.

Табл. 4, библиограф. ссылок 2.

Ранее нами было установлено, что 2-метил-3-аллил-4-оксихинолины (I—VII) [1, 2] при взаимодействии с бромом в хлороформе при комнатной температуре подвергаются электрофильной внутримолекулярной гетероциклизации (ЭВГ) с образованием соответствующих 2-бромметил-4-метил-2,3-дигидрофуро/3,2-с/хинолинов (VIII—XII).



С целью синтеза новых биологически активных производных фурухинолинов в настоящей работе изучалось взаимодействие 2-бромметил-4-метил-2,3-дигидрофуро/3,2-с/хинолинов с натриевыми солями никотиновой и γ -аминомасляной кислот. Показано, что при нагревании в среде диметилформамида с высокими выходами получают (4-метил-2,3-дигидрофуро/3,2-с/хинолит-2) метиловые эфиры никотиновой (XIII—XIX) и γ -аминомасляной (XX—XXVI) кислот.

В масс-спектрах этих соединений присутствуют характерные пики, однозначно доказывающие строение полученных дигидрофурухинолинов.

С целью получения 2-аминометил-4-метил-2,3-дигидрофуро/3,2-с/хинолинов (XXVII—XXXII) осуществлено взаимодействие 2-бромметил-4-метил-2,3-дигидрофуро/3,2-с/хинолинов с фталимидом калия. Кислотный гидролиз продуктов указанной реакции приводит к аминопроизводным фурухинолинов XXVII—XXXII, строение которых доказано данными ПМР и ИК спектроскопии.

Экспериментальная часть

ПМР спектры сняты на приборе «Varian» с рабочей частотой 60 МГц в четыреххлористом углероде, с внутренним стандартом ТМС. Масс-спектры сняты на приборе «МХ-1303-» с прямым вводом образца в область ионизации. ИК спектры сняты на приборе «UR-20» в вазелиновом масле. Чистота полученных соединений установлена методом ТСХ (окись алюминия II степени активности, проявитель— пары йода).

2-Бромметил-4-метил-2,3-дигидрофуро/3,2-с/хинолины (VIII—XII). К раствору 0,1 моля соответствующего 2-метил-3-аллил-4-оксихинолина (I—VII) [1, 2] в 100 мл хлороформа при комнатной температуре, перемешивая, добавляют по каплям 200 мл (0,1 моля) 0,5 М раствора брома в хлороформе. Раствор перемешивают еще 30 мин, получают бромистоводородные соли соответствующих дигидрофуро/3,2-с/хинолинов.

Продукт в виде основания выделяют тремя способами: а) по окончании реакции смесь экстрагируют водой. Водный раствор подщелачивают, выпавший осадок отфильтровывают; б) реакционную смесь нейтрализуют водным раствором бикарбоната натрия, хлороформный слой отделяют, хлороформ удаляют и остаток перекристаллизовывают; в) к реакционной смеси прибавляют эфир. Выпавшую бромистоводородную соль отфильтровывают, растворяют в воде. Водный раствор фильтруют и подщелачивают, выпавший осадок отфильтровывают.

Полученные фурухинолины перекристаллизовывают из гексана, четыреххлористого углерода или разбавленного водного спирта (1:1) (табл. 1). ПМР спектр соединения VIII, δ , м. д.: 2,20 с (3H, CH₃); 2,45 с (3H, CH₃); 3,24 д (2H, CH₂); 3,60 д (2H, CH₂Br); 5,18 м (H, CH); 7,4—7,8 м 3H, аром.). ПМР спектр соединения X, δ , м. д.: 2,45 с (3H, CH₃); 3,24 д (2H, CH₂); 3,62 д (2H, CH₂Br); 3,95 с (3H, OCH₃); 5,20 м (H, CH); 7,60—8,0 м (3H, аром.). Соединение VIII, M⁺ 292 (масс-спектрометрически).

Таблица 1

2-Бромметил-4-метил-2,3-дигидрофуро/3,2-с/хинолины (VIII—XII)

Соедине- ние	R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f [*]	Найдево, %				Вычислено, %			
					C	H	N	Cl + Br	C	H	N	Cl + Br
VIII	6-CH ₃	93	125	0,71	57,35	4,70	4,65	27,29	57,53	4,79	4,79	27,40
IX	8-CH ₃	94	152	0,69	57,38	4,71	4,68	27,26	57,53	4,79	4,79	27,40
X	8-OCH ₃	94	135	0,51	54,65	4,73	4,43	25,61	54,56	4,74	4,54	25,97
XI	6-Cl	95	139	0,72	50,05	3,69	4,52	37,10	49,92	3,52	4,48	36,96
XII	8-CO ₂ C ₂ H ₅	96	118—119	0,50	54,99	4,72	4,18	22,61	54,86	4,57	4,00	22,85

* В системе хлороформ—гексан, 1:1.

Таблица 2

(4-Метил-2,3-дигидрофуран-3,2-с хинилид-2)метилловые эфиры никотиновой кислоты (XIII—XIX)

Соединение	R	Выход, %	T _{пл.} , °C	P _d	Найдено, %					Вычислено, %				
					C	H	N	дигидрохлорид		C	H	N	дигидрохлорид	
								N	Cl + Br				N	Cl + Br
XIII	6-CH ₃	77	164	0,49	71,68	5,63	8,46	6,79	17,64	71,86	5,39	8,38	6,88	17,44
XIV	8-CH ₃	81	173	0,52	71,64	5,58	8,21	6,77	17,59	71,86	5,39	8,38	6,88	17,44
XV	6-OCH ₃	82	163—169	0,60	68,70	5,04	8,09	6,59	16,72	68,57	5,14	8,00	6,62	16,78
XVI	8-OCH ₃	79	190—191	0,62	68,49	5,22	8,17	6,57	16,81	68,57	5,14	8,00	6,62	16,78
XVII	6-Cl	80	159—160	0,59	64,43	4,37	8,01	6,69	25,03	64,41	4,23	7,90	6,55	24,91
XVIII	8-Br	76	151	0,61	57,28	3,93	7,24	5,76	32,20	57,14	3,76	7,02	5,93	31,99
XIX	8-CO ₂ C ₂ H ₅	71	160	0,68	67,46	5,24	7,01	6,29	15,08	67,75	5,10	7,14	6,02	15,27

* В системе хлороформ—гексан, 1:3.

Таблица 3

(4-Метил-2,3-дигидрофуран-2-ил)-метилмы эфиры γ -аминомасляной кислоты (XX—XXVI)

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f *	Найдено, %					Вычислено, %				
					C	H	N	дигидрохлорид		C	H	N	дигидрохлорид	
								N	Cl + Br				N	Cl + Br
XX	6-CH ₃	80	192	0,51	68,68	7,20	9,06	7,44	18,18	68,79	7,01	8,92	7,23	18,35
XXI	8-CH ₃	70	201	0,64	68,94	7,17	8,81	7,11	18,47	68,79	7,01	8,92	7,23	18,35
XXII	6-OCH ₃	74	190—191	0,69	65,30	6,81	8,54	6,81	17,49	65,45	6,64	8,48	6,95	17,62
XXIII	8-OCH ₃	77	189	0,72	65,66	6,59	8,59	7,08	17,78	65,45	6,64	8,48	6,95	17,62
XXIV	6-Cl	75	144—145	0,68	61,19	5,78	8,44	6,75	25,00	60,99	5,68	8,37	6,87	26,13
XXV	8-Br	66	170	0,58	53,73	5,23	7,25	6,30	33,24	53,83	5,01	7,39	6,19	33,41
XXVI	8-CO ₂ C ₂ H ₅	68	159—160	0,62	64,39	6,57	7,41	6,08	16,11	64,52	6,45	7,53	6,29	15,96

* В системе хлороформ—гексан, 1:2.

Таблица 4

2-Аминометил-4-метил-2,3-дигидрофуран-3,2-с-хинолины (XXVII—XXXII)

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	Найдено, %					Вычислено, %				
					C	H	N	дигидрохлорид		C	H	N	дигидрохлорид	
								N	Cl				N	Cl
XXVII	6-CH ₃	85	115—116	0,57*	73,80	7,23	12,40	9,51	23,69	73,68	7,02	12,28	9,80	23,59
XXVIII	8-CH ₃	82	197	0,61*	73,75	7,20	12,36	9,49	23,48	73,68	7,02	12,28	9,80	23,59
XXIX	6-OCH ₃	86	207	0,59*	69,01	6,63	11,60	8,93	22,51	69,85	6,56	11,47	8,83	22,40
XXX	8-OCH ₃	81	192	0,63*	68,94	6,59	11,59	8,78	22,48	68,85	6,56	11,47	8,83	22,49
XXXI	6-Cl	80	143—146	0,60*	62,93	5,38	11,06	8,64	33,02	62,78	5,23	11,27	8,71	33,13
XXXII	8-COOH	65	360 (спирт)	0,47**	65,01	5,58	10,68	—	—	65,12	5,43	10,85	—	—

В системе ** хлороформ—спирт, 1:2, * хлороформ—гексан, 1:4.

(4-Метил-2,3-дигидрофуоро/3,2-с/хинолил-2) метиловые эфиры никотиновой кислоты (XIII—XIX). К раствору 1,45 г (0,01 моля) натривой соли никотиновой кислоты в 5 мл воды добавляют 30 мл ДМФА и 0,01 моля соответствующего бромметилфуорохинолина VIII—XII и кипятят 2—3 ч, затем под пониженным давлением отгоняют ДМФА. После охлаждения осадок обрабатывают разбавленной щелочью, отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного спирта (1:1) или нонана (табл. 2). ИК спектр соединения V, ν , см^{-1} : 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1270 ($\text{C}-\text{O}$). Соединение XV, M^+ 350 (349) (масс-спектрометрически).

(4-Метил-2,3-дигидрофуоро/3,2-с/хинолил-2) метиловые эфиры γ -аминомасляной кислоты (XX—XXVI). Аналогично предыдущему из 1,25 г (0,01 моля) натривой соли γ -аминомасляной кислоты и 0,01 моля соответствующего бромметилфуорохинолина VIII—XII получают соединения XX—XXVI (табл. 3). Выделение и очистку продуктов проводят как указано выше. Соединение XXI, M^+ 314 (масс-спектрометрически).

2-Аминометил-4-метил-2,3-дигидрофуоро/3,2-с/хинолины (XXVII—XXXII). К раствору 0,01 моля соответствующего бромметилфуорохинолина VIII—XII в 30 мл ДМФА прибавляют 1,85 г (0,01 моля) фталимида калия и кипятят в течение 7 ч, затем осадок бромистого калия отфильтровывают и ДМФА отгоняют. К остатку приливают 50 мл 20% соляной кислоты, кипятят 6—7 ч. Осадок фталевой кислоты отфильтровывают, фильтрат подщелачивают и выпавший осадок после фильтрования перекристаллизовывают из хлороформа или воды (табл. 4). ИК спектр соединения XXXII, ν , см^{-1} : 1710 ($\text{C}=\text{O}$ кисл.), 2750—3300 (OH кисл.). ПМР спектр соединения XXIX, δ , м. д.: 1,25 т (2H, NH_2); 2,45 с (3H, CH_3); 2,89 д (2H, CH_2); 3,21 кв (2H, CH_2NH_2); 3,95 с (3H, OCH_3); 4,8 м (H, CH); 7,4—7,8 м (3H аром.).

2,3-ԴԻԴՐՈՖՈՐՈՒՆՈՒՆ (3,2-С) ԽԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍՏԱՅՈՒՄԸ

Լ. Վ. ԳՅՈՒԼԲՈՒԴԱԳՅԱՆ, Ի. Լ. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ և Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

Սինթեզված են 2-բրոմմեթիլ-4-մեթիլ-2,3-դիհիդրոֆուրո (3,2-с)-խինոլիններ և նրանցից նիկոտինաթթվի և γ -ամինոնկարազաթթվի համապատասխան էսթերներ, ինչպես նաև 2-ամինոմեթիլ-4-մեթիլ-2,3-դիհիդրոֆուրո (3,2-с) խինոլինների ածանցյալներ:

PREPARATION OF THE DERIVATIVES OF 2,3-DIHYDROFURO/3,2-C/QUINOLINES

L. V. GYULBUDAGHIAN, I. L. ALEXANIAN and A. A. AVETISSIAN

2-Bromomethyl-4-methyl-2,3-dihydrofuro-/3,2-c/quinolines have been synthesized and their interaction with salts of nicotinic and γ -aminobutyric acids has been studied.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salzer W., Timmler H., Andersag H. — Chem. Ber., 1948, v. 81, p. 12.
2. Chudgar R. J., Trilverdi K. N. — J. Indian Chem. Soc., 1972, v. 49, № 6, p. 513.

Армянский химический журнал, т. XLV, № 3—4, стр. 233—238 (1992 г.)

УДК 547.756.831.738

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-СТИРИЛХИНОЛИНОВ

Л. В. ГЮЛЬБУДАГЯН, И. Л. АЛЕКСАНЯН и А. А. АВЕТИСЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 2 XI 1989

Осуществлен синтез 2-стирил-3-(3',3'-дихлораллил)-4-фениламинохинолинов и 2-дихлорметил-4-стирил-2,3-дигидротено/3,2-с/хинолинов на базе 2-метил-3-(3',3'-дихлораллил)-4-хлорхинолинов.

Табл. 5, библи. ссылки 7.

Стирилхинолины составляют основу важных полиметиленовых или цианиновых красителей, которые применяются для повышения свето- и цветочувствительности фотографических эмульсий [1]. Некоторые из аминопроизводных стирилхинолина обладают антималярийной [2] и антимикробной [3, 4] активностью. Их синтез основан на реакционной способности атомов водорода алкильных заместителей, особенно во 2 или 4 положениях хинолинового цикла из-за воздействия гетероциклического азота.

Типичной реакцией получения стирилхинолинов является конденсация 2-метилхинолина с альдегидами. Свободное основание требует применения кислого катализатора, например, HCl или ZnCl₂, а четвертичные соли легко конденсируются даже в присутствии следов пиперидина. В настоящей работе разработан метод получения замещенных стирилхинолинов на базе 2-метил-3-(3',3'-дихлораллил)-4-оксихинолинов и изучены химические превращения.

Поскольку указанные 4-оксихинолины — трудно растворимые вещества, мы нашли целесообразным оксигруппу заменить хлором и далее хлор заместить фениламиногруппой. Полученные 4-хлор-2-метил-3-(3',3'-дихлораллил)хинолины (I), а также их 4-фениламиноаналоги II при нагревании с бензальдегидом превращаются в соответствующие 2-стирилхинолины III, IV. С целью получения стирилхинолинов, содержащих меркаптогруппу, 2-стирил-3-(3',3'-дихлораллил)-4-хлорхинолины (IV) были подвергнуты взаимодействию с тиомочевинной в среде ацетона. Однако при подщелачивании растворов тиоурониевых солей вместо соответствующих 4-меркапто-2-стирилхинолинов были получены продукты их внутримолекулярной гетероциклизации, т. е. 2-дихлорметил-4-стирил-2,3-дигидротено/3,2-с/хинолины (VI). По-видимому, в этих условиях по мере получения меркаптогруппы синхронно протекает внутримолекулярная гетероциклизация.