Доклады Академии наук СССР
1955. Том 101, № 4

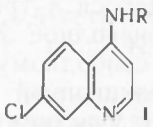
ХИМИЯ

А. Ф. БЕХЛИ

СИНТЕЗ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛОНОВ-4 И НОВАЯ РЕАКЦИЯ ПРЕВРАЩЕНИЯ ИХ В ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНОХИНОЛИНА

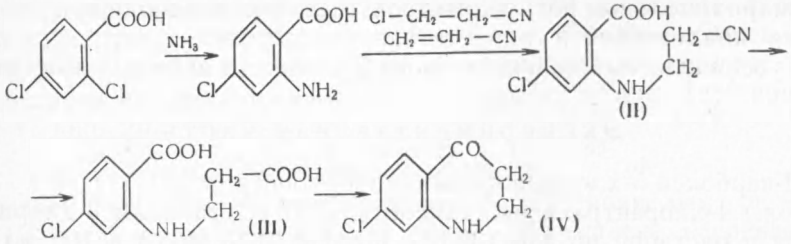
(Представлено академиком Б. А. Казанским 23 X 1954)

Синтезы 4-аминопроизводных хинолина (I), являющихся важными терапевтически активными веществами, проводятся на основе щавелевоуксусного или метоксиметиленмалонового эфиров ([1,2]), делающих этот класс соединений трудно доступным и дорогим.



I

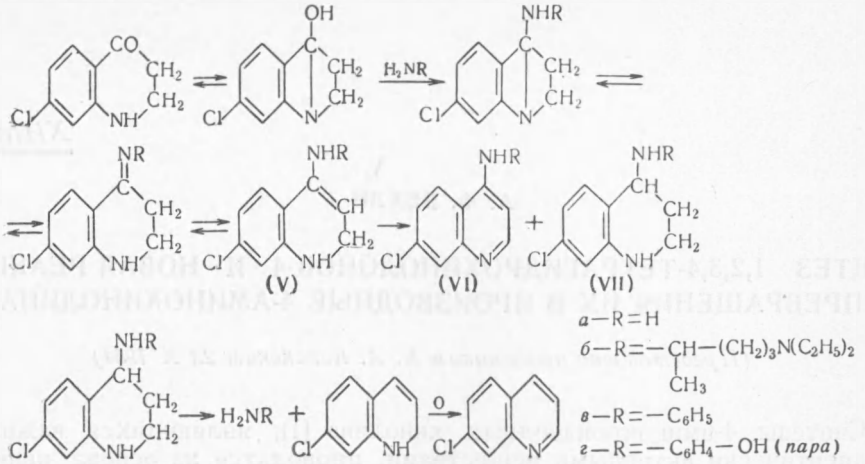
Нами предложено использование ряда реакций, позволяющих осуществить синтез необходимого хинолинового ядра, исходя из таких доступных исходных материалов, как акрилонитрил и 2,4-дихлорбензойная кислота. Последняя простыми методами превращалась с аммиаком в 4-хлорантраниловую кислоту, которая конденсировалась далее с акрилонитрилом или полученным из него же β-хлорпропионитрилом. Омылением выделенного из этих реакций β-(2-карбокси-5-хлорфенил)-аминопропионитрила (II) была получена соответственная кислота (III). Для ее идентификации проводилась конденсация 4-хлорантраниловой кислоты с β-хлорпропионовой кислотой. В найденных нами условиях синтезированная описанными путями β-(2-карбокси-5-хлорфенил)-аминопропионовая кислота (III) подвергалась циклизации, ведущей к образованию 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолона-4 (IV).



Далее нами было найдено новое своеобразное превращение полученного тетрагидрохинолона (IV), приводящее при конденсации его с аммиаком, алифатическими или ароматическими аминами прямо к соответственным производным 4-аминохинолина*.

* В работе американских авторов появлялось сообщение об аналогичной конденсации тетрагидрохинолонов с алифатическими аминами ([3]). Однако это сообщение было опубликовано после окончания наших работ, о чем свидетельствуют даты наших авторских заявок ([4,5]).

В основе этого превращения лежит, повидимому, следующий ряд реакций:



Таутомерное превращение тетрагидрохинолонов-4 в 4-оксидигидрохинолин происходит именно с участием водорода циклового азота, а не за счет водорода, находящегося в третьем положении. Это видно из того, что N-ацетильное производное 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолона, в противоположность свободному основанию, не реагирует с аминами и выделяется из реакционной смеси в неизмененном виде. Отщепление воды происходит с участием оксигруппы образовавшегося 4-оксидигидрохинолина и водорода амина.

Подобные случаи гладкого реагирования аминов со сходными системами, содержащими таутомерную оксигруппу, известны. Аналогичная конденсация энольной формы ацетоуксусного эфира с аминами приводит к соответствующим эфирам β-алкиламинокротоновой кислоты ([6]).

Диспропорционирование водорода, лежащее в основе превращений дигидропроизводного (V) в (VI) и (VII), сопровождается еще одним интересным превращением тетрагидропроизводного (VII) с отщеплением соответственного амина в хинолин за счет легкого окисления ([7]) образующегося 1,2-дигидрохинолина. Такой распад 4-аминотетрагидропроизводного (VII) можно сопоставить с описанным Б. И. Ардашевым ([8]) случаем образования хинальдина при нагревании циклической формы основания Эйбнера — Экштейна. Регулирование этих процессов позволило при проведении необходимой нам конденсации *п*-аминофенола с тетрагидрохинолоном воспрепятствовать диспропорционированию путем ведения конденсации в присутствии окислителя — *п*-нитрофенола. Это резко увеличило выход получаемого 7-хлор-4-(*п*-оксифенил)-аминохинолина.

Экспериментальная часть

β-(2-карбокси-5-хлорфенил)-аминопропионитрил (II). 1) Из 34,3 г (0,2 мол.) 4-хлорантраниловой кислоты, 0,27 г (0,3 мол.) β-хлорпропионитрила в растворе поташа (35,0 г поташа (0,25 мол.) в 100 мл воды) в присутствии 0,5 г порошкообразной меди нагреванием до кипения в течение 18 час. При подкислении выделено 39,5 г (88%) β-(2-карбокси-5-хлорфенил)-аминопропионитрила, т. пл. 189° с разложением (из спирта).

Найдено %: N 12,80; 12,66
$C_{10}H_9O_2N_2Cl$. Вычислено %: N 12,47

2) Из 9,5 г (0,055 мол.) 4-хлорантраниловой кислоты 5,5 г (0,103 мол.) акрилонитрила нагреванием в присутствии 7,0 г (0,050 мол.) поташа и 0,1 г порошкообразной меди в воде (30 мл) в течение 18 час. При подкис-

лении выделен β-(2-карбокси-5-хлорфенил)-аминопропионитрил. Выход 8,5 г (68,5%), т. пл. 188° с разложением (из спирта).

β-(2-карбокси-5-хлорфенил)-аминопропионовая кислота (III). 1) Из 39,5 г (0,17 мол.) β-(2-карбокси-5-хлорфенил)-аминопропионитрила омылением в растворе едкого кали (19,2 г едкого кали (0,34 мол.) в 200 мл воды) до прекращения выделения аммиака. При подкислении получено 35,2 г (82%) β-(2-карбокси-5-хлорфенил) аминопропионовой кислоты, т. пл. 189,5° с разложением (из спирта).

Найдено %: N 5,83
$C_{10}H_{10}O_4NCl$. Вычислено %: N 5,75

2) Из 85,8 г (0,50 мол.) 4-хлорантраниловой кислоты, 81,0 г (0,74 мол.) β-хлорпропионовой кислоты в присутствии поташа (175,0 г, 1,26 мол.) и уксуснокислой меди (0,5 г) в 200 мл воды при нагревании до кипения в течение 9 час. Получено 63,5 г (52%), т. пл. 189—189,5° с разложением (из спирта).

Найдено %: N 5,67; 5,86
$C_{10}H_{10}O_4NCl$. Вычислено %: N 5,75

7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолон-4 (IV). Из 14,0 г (0,057 мол.) β-(2-карбокси-5-хлорфенил)-аминопропионовой кислоты в уксусном ангидриде (35 мл) в присутствии 11,3 г (0,115 мол.) безводного ацетата калия кипячением в течение 30 мин. Выделено N-ацетильного производного 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолона-4, 6,5 г (50,7%), т. кип. 190—195° при 4 мм; т. пл. 141—142,5° (из смеси бензола и петролейного эфира).

Найдено %: N 6,17; 6,56
$C_{11}H_{10}O_2NCl$. Вычислено %: N 6,26

N-ацетильное производное (IV) (5,0 г) растворялось в смеси соляной (45 мл, $d = 1,17$) и уксусной (30 мл) кислот; раствор нагревался до кипения 4 часа; при охлаждении выделился кристаллический хлоргидрат (IV) (3,8 г). Из фильтрата при добавлении щелочи выделено основание (0,9 г).

Выход в пересчете на основание 4,06 г, т. пл. 131° (из водного спирта).

Найдено %: N 7,77; 7,91; C 60,02; 59,82; H 4,34; 4,56
C_9H_8ONCl. Вычислено %: N 7,71; C 59,60; H 4,40

Хлоргидрат (IV) — светложелтый кристаллический порошок, т. пл. 157—158° с разложением.

Найдено %: N 6,61; Cl (ионного) 16,22
$C_9H_8ONCl \cdot HCl$. Вычислено %: N 6,42; Cl (ионного) 16,26

7-хлор-4-аминохинолин (VIa). Из 7,3 г хлоргидрата 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолона-4 нагреванием до 160° в феноле с пропусканием тока сухого аммиака в течение 2 час. 50 мин. Смесь выливалась в 10% раствор едкого натра и извлекалась бензолом. После отгона бензола из смеси отогнан 7-хлорхинолин, т. кип. 128° при 4 мм (0,5 г), т. кип. 262° при 732 мм.

Найдено %: N 8,54; 8,63
C_9H_6NCl. Вычислено %: N 8,56

Образует кристаллическое соединение с азотнокислым серебром, т. пл. 154—156° с разложением (из воды). Из остатка нагреванием с 10% соляной кислотой получен хлоргидрат 7-хлор-4-аминохинолина 2,6 г (36%), т. пл. 289,5—290°.

Найдено %: N 12,01; H_2O 7,91
$C_9H_7N_2Cl \cdot HCl \cdot H_2O$. Вычислено %: N 12,02; H_2O 7,72
Найдено %: Cl (ионного) 16,60
$C_9H_7N_2Cl \cdot HCl$. Вычислено %: Cl (ионного) 16,49

Основание 7-хлор-4-аминохинолина белый кристаллический порошок, т. пл. 149° (из бензола).

Найдено %: N 15,50; 15,60
$C_9H_7N_2Cl$. Вычислено %: N 15,68

7-хлор-4-(δ-диэтиламино-α-метилбутил)-аминохинолин (хлорохин) (VIб). Из 3,2 г (0,017 мол.) 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолона-4 и 4 г (0,026 мол.) 1-диэтиламино-4-аминопентана нагреванием при 180—190° в течение 2,5 час. с прикапыванием и отгонкой ксилола. Выделяющаяся при реакции вода отгонялась вместе с ксилолом. Смесь разгонялась в вакууме. Вначале перегонялся 7-хлорхинолин, т. кип. 128° при 3 мм (1,2 г). Соединение с азотнокислым серебром плавится при 154° с разложением.

7-хлор-4-(δ-диэтиламино-α-метилбутил)-аминохинолин перегонялся в вакууме, т. кип. 230—235° при 3—4 мм. Густое светложелтое масло при охлаждении затвердело. Вес 2,2 г (39%), т. пл. 88,5—89,5° (после очистки переосаждением).

Найдено %: N 13,07; 13,27; C 67,68; 67,71; H 8,23; 8,19
$C_{18}H_{26}N_3Cl$. Вычислено %: N 13,14 C 67,60; H 8,13

Пикрат хлорохина желтые призмы, т. пл. 203—204° (из спирта).

Найдено %: N 16,34; 15,84
$C_{18}H_{26}N_3Cl \cdot 2C_6H_2OH(NO_2)_3$. Вычислено %: N 16,19

Оксалат хлорохина белые призмы, т. пл. 139° с разложением (из спирта).

Найдено %: N 8,75; 8,56
$C_{18}H_{26}N_3Cl \cdot 2C_2H_2O_4$. Вычислено %: N 8,40

7-хлор-4-фениламинохинолин (VIв). Из 1,81 г (0,01 мол.) 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолона-4 и 1,9 г (0,02 мол.) анилина нагреванием до 195° с прикапыванием и отгонкой сухого толуола в течение 3,5 час. Из реакционной массы с водяным паром отогнан 7-хлорхинолин, т. кип. 125° при 3 мм (0,2 г). Соединение с $AgNO_3$ плавится при 154° с разложением (из воды). Из остатка получено 0,9 г (36%) 7-хлор-4-фениламинохинолина, т. пл. 207—207,5° (из спирта).

Найдено %: N 10,98: 11,01; C 70,94; 71,27; H 4,53; 4,32
$C_{15}H_{11}N_2Cl$. Вычислено %: N 11,00; C 70,72; H 4,32

7-хлор-4-(*n*-оксифенил)-аминохинолин (VIг). Из 3,6 г (0,02 мол.) 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолона-4 2,1 г (0,019 мол.) *n*-аминофенола, 1,2 г (0,008 мол.) *n*-нитрофенола нагреванием в присутствии изоамилового спирта при 120—140° в течение 2,5 час. После обработки массы водно-спиртовым раствором аммиака выделено 3,8 г (70%) 7-хлор-4-(*n*-оксифенил)-аминохинолина, т. пл. 258—258,5° (из спирта).

Найдено %: C 66,47; 66,50; H 3,95; 3,93; N 10,40; 10,40
$C_{15}H_{11}ON_2Cl$. Вычислено %: C 66,54; H 4,06; N 10,35

Нагревание ацетильного производного 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолона-4 с *n*-аминофенолом. 4,8 г (0,021 мол.) ацетильного производного 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолона-4, 2,2 г (0,020 мол.) *n*-аминофенола, 5 мл изоамилового спирта. Смесь нагревалась при 145—170° в течение 2 час. 50 мин. Из реакционной массы выделено 3,2 г N-ацетильного производного 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохинолона-4, т. пл. 140° (из воды), т. пл. смешанной пробы с исходным веществом депрессии не дала.

Институт малярии, медицинской паразитологии и гельминтологии

Поступило 23 X 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] A. Surrey, H. Hammer, J. Am. Chem. Soc., 68, 113 (1946). [2] C. Price, R. Roberts, ibid., 68, 1204 (1946). [3] W. Ionson, B. Buell, ibid., 74, 4513 (1952) [4] А. Ф. Бехли, Авт. заявка № 102/17-816 от 7 VI 1952 г. [5] А. Ф. Бехли, Авт. заявка № 102/17-755 от 7 VI 1952 г. [6] G. Korschun, C. Roll, Chem. Zentr., 1924, 1, 551. [7] K. Rosenmund, F. Zymalkowski, Ber., 68, 37 (1953). [8] Б. И. Ардашев, ЖОХ, 24, 131 (1954).