

А. А. Аветисян, И. Л. Алексанян

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ (4-МЕТИЛ-2-ХИНОЛИЛТИО)УКСУСНОЙ И -ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТ

Разработан эффективный метод синтеза (4-метил-2-хинолилтио)производных уксусной и пропионовой кислот взаимодействием 4-метил-2-тиоксохинолина с метилметакрилатом и амидом метакриловой кислоты, акрилонитрилом, этиловыми эфирами бромуксусной и акриловой кислот. Гидролизом синтезированных производных (хинолилтио)уксусной и пропионовой кислот получены соответствующие кислоты, которые образуются также при взаимодействии 4-метил-2-тиоксохинолина с хлоруксусной и акриловой кислотами. Изучено взаимодействие 4-метил-2-тиоксохинолина с аллилбромидом; окисление полученного 2-аллилтио-4-метилхинолина перманганатом калия привело к образованию (4-метил-2-хинолилтио)уксусной кислоты.

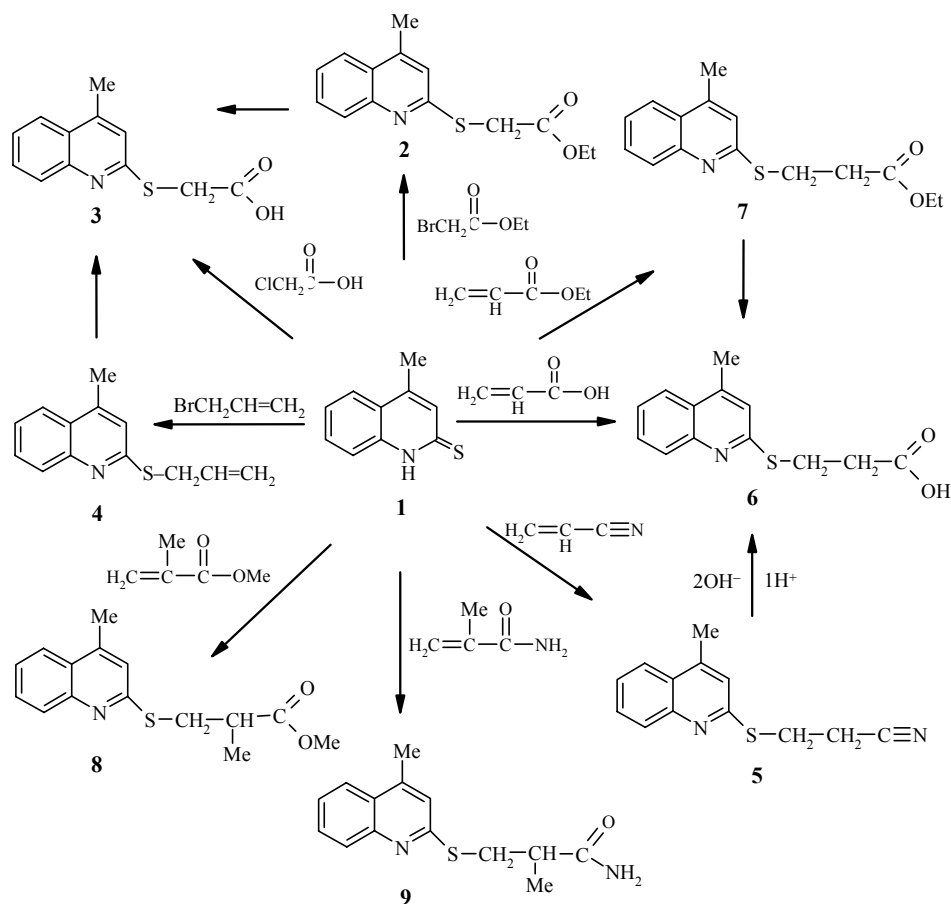
Ключевые слова: производные (хинолилтио)уксусной и -пропионовой кислот, (2-хинолилтио)пропионитрил.

В продолжение исследований по синтезу и изучению производных 2-гидрокси(меркапто)-4-метилхинолинов [1–3] в данной работе осуществлен синтез (4-метил-2-хинолилтио)производных уксусной и пропионовой кислот.

Арилтиоуксусные кислоты, используемые в синтезе тиюиндигоидных красителей [4], получают взаимодействием тиолатов с солями или эфирами хлоруксусных кислот.

В настоящей работе изучено взаимодействие 4-метил-2-тиоксохинолина (1) с этиловым эфиром бромуксусной кислоты. Установлено, что реакция гладко протекает в растворе абсолютного спирта в присутствии алкоголята натрия и приводит к этиловому эфиру (4-метил-2-хинолилтио)уксусной кислоты (2), гидролизом которого получается (4-метил-2-хинолилтио)уксусная кислота (3). Кислота 3 получена встречным синтезом взаимодействием 4-метил-2-тиоксохинолина с хлоруксусной кислотой в щелочной среде, а также окислением 2-аллилтио-4-метилхинолина (4) перманганатом калия. Синтез соединения 4 легко осуществляется взаимодействием 4-метил-2-тиоксохинолина с аллилбромидом при соотношении компонентов 1:1.2 в безводном ацетоне при комнатной температуре, что делает последний метод более ценным.

Производные хинолилтиопропионовой кислоты синтезированы нами по реакции Михаэля, которая представляет собой реакцию нуклеофильного присоединения 2-тиоксохинолина 1 к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям. Вследствие сильной нуклеофильности серы и в зависимости от строения α,β -ненасыщенных соединений реакция протекает



и без катализатора. Изучено влияние различных факторов на ход этих реакций и разработаны оптимальные условия их протекания.

В результате взаимодействия хинолина **1** с акрилонитрилом, акриловой кислотой и этиловым эфиром акриловой кислоты синтезированы β -(4-метил-2-хинолилтио)пропионотрил (**5**), 3-(4-метил-2-хинолилтио)пропионовая кислота (**6**), этиловый эфир 3-(4-метил-2-хинолилтио)пропионовой кислоты (**7**) с высокими выходами (80–95%). Соединения **5** и **7** реакцией гидролиза превращены в соответствующую кислоту **6**.

Изучено также взаимодействие 2-тиоксохинолина **1** с метилметакрилатом и амидом метакриловой кислоты. Разработаны оптимальные условия реакции. Установлено, что реакция протекает легко в среде пиридина в присутствии щелочей и приводит к целевым продуктам **8** и **9** с высокими выходами (81–89%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian Mercury 300 (300 МГц) в ДМСО, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Чистота полученных соединений установлена методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявитель – пары иода.

Этиловый эфир (4-метил-2-хинолиптио)уксусной кислоты (2). К алкоголяту, полученному из 50 мл абсолютного этилового спирта и 0.46 г (20 ммоль) металлического натрия, прибавляют 3.5 г (20 ммоль) 4-метил-2-тиоксо-1Н-хинолина **1** [5] и нагревают на водяной бане 0.5 ч, затем при перемешивании добавляют 5.01 г (30 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты и кипятят на водяной бане в течение 8 ч до слабоосновной реакции. Далее спирт отгоняют, к остатку прибавляют 100 мл воды. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 50% спирта. Выход 4.28 г (82%), т. пл. 85–86 °С, R_f 0.52 (хлороформ–гексан, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.3 (3H, т, $J = 6.6$, CH_3); 2.7 (3H, с, CH_3); 4.3 (2H, кв, $J = 7.1$, OCH_2); 4.85 (2H, с, SCH_2); 6.5 (1H, с, CH аром.); 7.32–8.32 (4H, м, аром.). Найдено, %: N 4.97; S 12.49. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 5.36; S 12.26.

(4-Метил-2-хинолиптио)уксусная кислота (3). А. Смесь 0.8 г (20 ммоль) NaOH в 4 мл воды, 0.875 г (5 ммоль) хинолина **1** и 0.59 г (6.25 ммоль) хлоруксусной кислоты нагревают на водяной бане 2 ч. Затем смесь охлаждают, прибавляют 20 мл воды, фильтруют и подкисляют соляной кислотой до pH 4–5. Осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 1.13 г (97%), т. пл. 105–106 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730 ($>\text{C}=\text{O}$ ксил.); 2700–3300 (ОН, ксил.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.80 (3H, с, CH_3); 5.0 (2H, с, CH_2); 6.5 (1H, с, CH аром.); 7.4–8.3 (4H, м, аром.). Найдено, %: N 6.14; S 13.59. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 6.00; S 13.73.

Б. Растворяют 1.3 г (5 ммоль) эфира **2** в 30 мл спирта, прибавляют 0.5 г (12.5 ммоль) NaOH в 5 мл воды и кипятят на водяной бане 3 ч. Затем спирт отгоняют, к остатку прибавляют 20 мл воды, фильтруют и подкисляют соляной кислотой (pH 4–5). Осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 1.07 г (92%), т. пл. 105–106 °С.

В. К смеси 1.08 г (5 ммоль) соединения **4**, 30 мл ацетона и 0.69 г (5 ммоль) поташа при перемешивании и охлаждении льдом в течение 2 ч медленно небольшими порциями прибавляют 1.58 г (10 ммоль) перманганата калия. Смесь перемешивают еще 2 ч и оставляют на ночь. Затем осадок отфильтровывают, обрабатывают водой, водный слой подкисляют соляной кислотой, осадок отфильтровывают и промывают водой. Выход 0.73 г (63%), т. пл. 105–106 °С. Образцы кислоты **3**, полученные по методам А, Б и В, не дают депрессии температуры плавления.

2-Аллилтио-4-метилхинолин (4). Смесь 0.875 г (5 ммоль) хинолина **1** и 0.726 г (6 ммоль) аллилбромид в 30 мл безводного ацетона при перемешивании оставляют при комнатной температуре на 24 ч. Затем ацетон отгоняют, к остатку прибавляют 25 мл воды, осадок отфильтровывают, снова промывают водой и перекристаллизовывают из смеси спирт–вода, 1:2. Выход 0.89 г (82%), т. пл. 45–46 °С, R_f 0.57 (хлороформ–гексан, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 ($\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.45 (3H, с, CH_3); 4.75 (2H, д, $J = 7$, $\text{S}-\text{CH}_2$); 5.10 (1H, д, $J_{\text{вин}} = 10$, $=\text{CH}_2$); 5.38 (1H, д, $J_{\text{транс}} = 17$, $=\text{CH}_2$); 6.0 (1H, м, $\text{CH}=\text{}$); 6.7 (1H, с, CH аром.); 7.5–8.0 (4H, м, аром.). Найдено, %: N 6.67; S 15.02. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NS}$. Вычислено, %: N 6.51; S 14.88.

β -(4-Метил-2-хинолиптио)пропионитрил (5). Смесь 0.875 г (5 ммоль) 2-тиоксохинолина **1**, 0.318 г (6 ммоль) акрилонитрила в 20 мл диоксана и 4–5 капль 10% раствора NaOH хорошо перемешивают и оставляют при комнатной температуре на ночь. Затем нагревают на водяной бане в течение 2 ч, диоксан отгоняют, к остатку прибавляют 25 мл воды. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 50% спирта. Выход 1.08 г (95%), т. пл. 75–76 °С, R_f 0.58 (хлороформ–гексан, 1:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2250–2210 ($-\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.45 (3H, с, CH_3); 2.75 (2H, т, $J = 10$, CH_2); 4.1 (2H, т, $J = 10$, CH_2S); 6.75 (1H, с, CH аром.); 7.8–8.2 (4H, м, аром.). Найдено, %: N 12.75; S 13.90. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 12.28; S 14.04.

3-(4-Метил-2-хинолиптио)пропионовая кислота (6). А. К раствору 0.875 г (5 ммоль) хинолина **1** в 20 мл диоксана при перемешивании прибавляют 0.432 г (6 ммоль) акриловой кислоты и 2–3 капли соляной кислоты. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на 2 ч, затем нагревают на водяной бане в течение 2 ч, диоксан отгоняют, к остатку прибавляют 30 мл воды, осадок растворяют в разбавленной щелочи, щелочной раствор фильтруют и подкисляют соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. Выход 1 г (81%), т. пл. 124–125 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730 ($>\text{C}=\text{O}$ ксил.); 2700–3300 (ОН, ксил.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.8 (3H, с, CH_3); 3.3 (2H, т, $J = 8$, CH_2); 4.0 (2H, т, $J = 8$, CH_2S); 6.7 (1H, с, CH аром.); 7.7–8.1 (4H, м, аром.). Найдено, %: N 5.38; S 13.21. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 5.67; S 12.96.

Б. Аналогично соединению **3** (Б) из 1.375 г (5 ммоль) эфира **7** и 0.5 г (12.5 ммоль) NaOH получают 1.19 г (96%) кислоты **6**, т. пл. 124–125 °С.

В. Смесь 1.14 г (5 ммоль) соединения **5** и 20 мл 20% соляной кислоты кипятят 4 ч, затем охлаждают, полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и очищают аналогично методу А. Выход 1.0 г (82%), т. пл. 124–125 °С.

Г. К раствору 0.8 г (20 ммоль) NaOH в 30 мл воды прибавляют 1.14 г (5 ммоль) соединения **5** и кипятят 1 ч, затем щелочной раствор фильтруют и подкисляют соляной кислотой. Осадок отфильтровывают и промывают водой. Выход 0.98 г (80%), т. пл. 124–125 °С. Образцы кислоты **6**, полученные методами А–Г, не дают депрессии температуры плавления.

Этиловый эфир 3-(4-метил-2-хинолилтио)пропионовой кислоты (7). К раствору 1.75 г (10 ммоль) хинолина **1** в 5 мл пиридина при перемешивании прибавляют 2 г (20 ммоль) этилового эфира акриловой кислоты и оставляют при комнатной температуре на ночь. Затем реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 2–3 ч. Пиридин отгоняют, к остатку прибавляют 30 мл воды. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизуют из смеси спирт–вода, 1:2. Выход 2.2 г (80%), т. пл. 80–81 °С, R_f 0.49 (спирт–вода, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.3 (3H, т, $J = 6.7$, CH_3); 2.7 (3H, с, CH_3); 3.4 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2); 4.3 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_2); 4.5 (2H, т, $J = 7.0$, CH_2); 6.85 (1H, с, CH аром.); 7.8–8.1 (4H, м, аром.). Найдено, %: N 4.88; S 11.89. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 5.09; S 11.64.

Метилловый эфир 2-метил-3-(4-метил-2-хинолилтио)пропионовой кислоты (8). К раствору 1.75 г (10 ммоль) метилхинолина **1** в 5 мл пиридина, содержащему 0.4 г (10 ммоль) NaOH, при перемешивании прибавляют 2 г (20 ммоль) метилового эфира метакриловой кислоты и оставляют при комнатной температуре на ночь. Затем реакционную смесь нагревают на водяной бане 4–5 ч. Пиридин отгоняют, осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизуют из 50% спирта. Выход 2.23 г (81%), т. пл. 99–100 °С, R_f 0.55 (хлороформ–гексан, 1:3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, д, $J = 6.5$, CH_3); 2.7 (3H, с, CH_3); 3.2 (3H, с, OCH_3); 3.52 (2H, д, $J = 8.5$, CH_2S); 4.61 (1H, м, CH); 6.5 (1H, с, CH аром.); 7.6–7.92 (4H, м, аром.). Найдено, %: N 5.00; S 11.69. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 5.09; S 11.64.

Амид 2-метил-3-(4-метил-2-хинолилтио)пропионовой кислоты (9). Аналогично соединению **8** из 1.75 г (10 ммоль) метилхинолина **1**, 0.4 г (10 ммоль) NaOH, 0.85 г (10 ммоль) амида метакриловой кислоты в 5 мл пиридина получают 2.30 г (89%) амида **9**, т. пл. 149–150 °С (50% спирт). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, д, $J = 6.0$, CH_3); 2.75 (3H, с, CH_3); 3.82 (2H, д, $J = 8.0$, CH_2S); 4.18 (1H, м, CH); 6.75 (H, с, CH аром.); 7.8–8.2 (4H, м, аром.). Найдено, %: N 10.82; S 12.26. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: N 10.77; S 12.31.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. В. Гюльбудагян, И. Л. Алексанян, *Арм. хим. журн.*, **36**, 540 (1983).
2. Л. В. Гюльбудагян, И. Л. Алексанян, А. Аветисян, *Арм. хим. журн.*, **42**, 636 (1989).
3. Л. В. Гюльбудагян, И. Л. Алексанян, *Арм. хим. журн.*, **42**, 470 (1989).
4. Б. И. Степанов, *Введение в химию и технологию органических красителей*, Химия, Москва, 1984, 592.
5. *Синтезы гетероциклических соединений*, Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1966, вып. 7, с. 41.

Ереванский государственный университет,
Ереван 375025, Республика Армения

Поступило в редакцию 07.10.2002
После доработки 01.11.2004

e-mail: Panahit1@yandex.ru
e-mail: organkim@sun.ysu.am