



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 026 295** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) МПК⁶ **C 07 D 237/12, 239/30, 239/36**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4947274/04, 18.06.1991

(46) Дата публикации: 09.01.1995

(56) Ссылки: Патент ФРГ 330900, кл. С 01L 31/22, опублик. 1984. Патент США 4053601, кл. С 07D239/30, опублик. 1977. W.Z.Coates, A.Mc Killor j.Org. chetistry 1990, 55, стр.5418. Патент Франции 1396684, кл. С 07D, опублик. 1965. Патент США 4111935, кл. С 07D237/12, опублик. 1978. Кривопапов В.П., Мамаев В.П. Удобный способ синтеза хлорпиримидинов, содержащих о-оксифенильную группу. - Химия гетероциклических соединений 1979, стр.987. Ogata M., Shimizu S. и др. - chem Jnd.(London) 1982, стр.200. Hepburn D.R., Hudson H.R. - j.Chem. Soc Perkin Trans 1, 1976, стр.754. Jminium salts in organic chemistry Part 2. (Ed. by H.Bohme and H.G.Viehe) N.-Y.-L., Jntersej. 1979, 838 стр.

(71) Заявитель:

Новосибирский институт органической химии
 СО РАН

(72) Изобретатель: Кривопапов В.П.,
 Николаенкова Е.Б., Мамаев В.П.

(73) Патентообладатель:

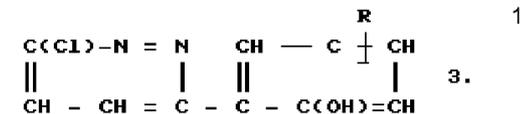
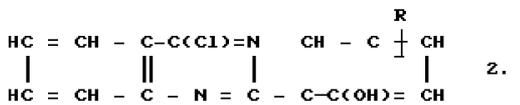
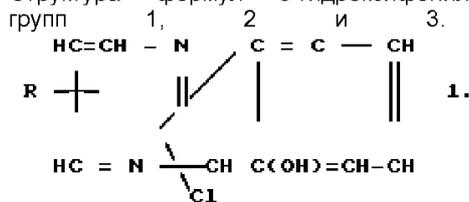
Новосибирский институт органической химии
 СО РАН

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ХЛОРАЗИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ О-ГИДРОКСИФЕНИЛЬНУЮ ГРУППУ

(57) Реферат:

Использование: в медицинской промышленности. Сущность изобретения: способ получения хлоразинов, содержащих о-гидроксифенильную группу ф-лы 1,2,3, где 1а 4-С1, 2-0 НОС₆Н₄, R006- СH₃; 1б 4-С1, 2-0- НОС₆Н₄, R006- СF₃; 1в 4-С1, 2-0 НОС₆Н₄, R006- С₆Н₅; 1г 4-С1, 2-0 НОС₆Н₄, R005-СN; 1д 4-С1, 2- НОС₆Н₄, R005-СООС₂Н₅, 1е 4-С1, 2-0 НОС₆Н₄, R005 С₆Н₅; 1ж 4-С1, 2- о-НОС₆Н₄, R=H; 1з 4-С1, 6-0 НОС₆Н₄, R=H; 1и 4-С1, 2-0 НОС₆Н₄, R=H; 1к 4-С1, 4-0 НОС₆Н₄, R=6 С₆Н₅; 2а R=H, 2б R=4 ОС₃Н₇; 2в R=5-Br; 2г R=5 NO₂; 2д R=3,5-С1; 3а R=H. Реагент 1: (0-гидроксифенил)дигидроазинов. Реагент 2- хлорангидридами органических или неорганических кислот (хлорокись фосфора, треххлористый фосфор, хлористый тионил, цианурхлорид, пятихлористый фосфор).

Процесс ведут в среде диметилформамида при молярном соотношении реагентов 1: 2. Структура формул 0-гидроксифенильных групп

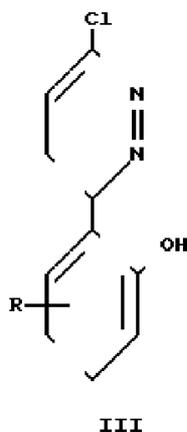
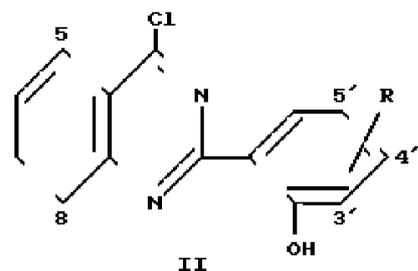
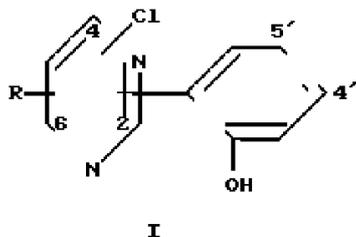


з.п. ф-лы.

RU 2 026 295 C1

RU 2 026 295 C1

Изобретение относится к улучшенному способу получения хлоразинонов, содержащих о-гидроксифенильную группу, общей формулы I-III I



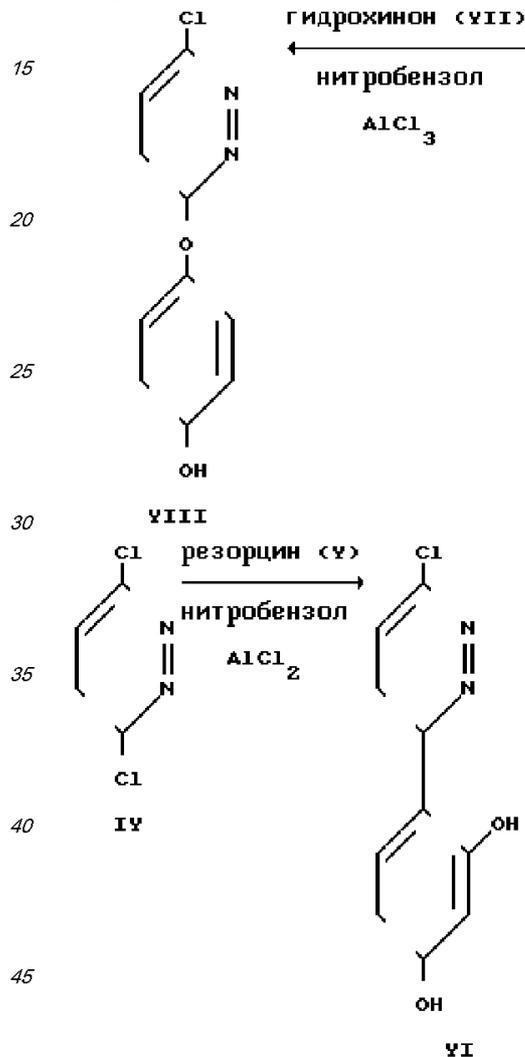
- где Ia 4-Cl; 2-o-HOC₆H₄; R = 6-CH₃
 Ib 4-Cl; 2-o-HOC₆H₄; R = 6-CF₃
 Ic 4-Cl; 2-o-HOC₆H₄; R = 6-C₆H₅
 Id 4-Cl; 2-o-HOC₆H₄; R = 5-CN
 Ie 4-Cl; 2-o-HOC₆H₄; R = 5-COOC₂H₅
 If 4-Cl; 2-o-HOC₆H₄; R = 5-C₆H₅
 Ig 4-Cl; 2-o-HOC₆H₄; R = H
 Ih 4-Cl; 6-o-HOC₆H₄; R = H
 Ii 2-Cl; 4-o-HOC₆H₄; R = H
 Ik 2-Cl; 4-o-HOC₆H₄; R = 6-C₆H₅
 IIa R = H
 IIб R = 4' -OC₃H₇
 IIв R = 5' -Br
 IIг R = 5' -NO₂
 IIд R = 3' , 5' -Cl₂

IIIa R = H используемых в качестве промежуточных продуктов при синтезе универсальных стабилизаторов для полиэтилена, т.е. обладающих одновременно термо- и светостабилизирующей эффективностью, для получения гидразинопиримидинов при матричном синтезе реактивных индикаторных бумаг для экспрессного полуколичественного определения микроколичеств металлов [1], а также получения исходных продуктов в синтезе β-адреноблокаторов и сосудорасширяющих веществ на основе соединений III [2].

Известен способ получения 3-хлор-6-(2,4-диоксифенил)пиридазина (YI), заключающийся в конденсации

3,6-дихлорпиридазина (IY) с резорцином (Y) в условиях реакции Фриделя-Крафтса, т.е. конденсации в среде сухого нитробензола с постепенным добавлением безводного хлористого алюминия как катализатора при температуре реакционной смеси 20°C и последующим нагреванием при 100°C в течение 1,5 ч, разложением реакционной массы смесью лед-вода-соляная кислота, отделением нитробензольного слоя от водного, отгонкой нитробензола с водяным паром и выделением целевого продукта из остатка [3].

Схема 1

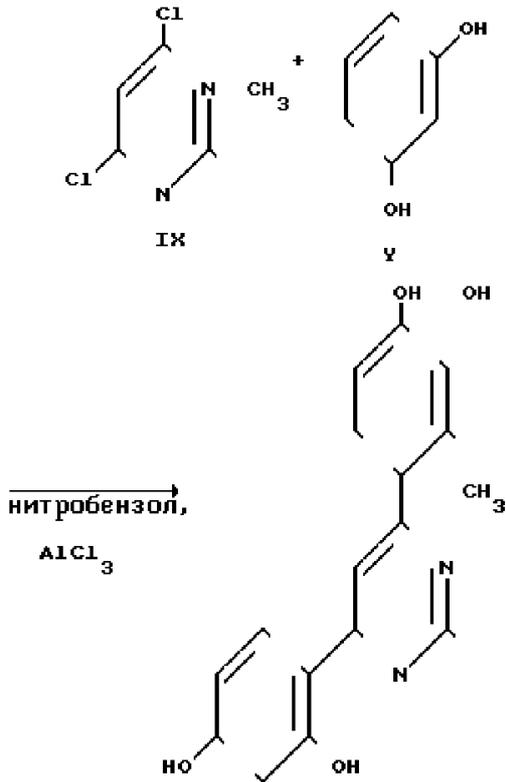


Недостатками данного способа являются использование в качестве растворителя высококипящего ядовитого нитробензола, что требует соблюдения особых мер по технике безопасности, трудоемкость процесса выделения целевого продукта. К тому же этот способ получения целевых соединений ограничен применением в реакции только резорцина, так как взаимодействие 3,6-дихлорпиридазина (IY) с гидрохиноном (VII) останавливается на стадии получения эфира VIII, а катехол, фенол, 3- и 4-хлорфенолы и анизолы практически не реагируют с IY [3].

Дихлорпиримидины также взаимодействуют с резорцином (Y) в условиях реакции Фриделя-Крафтса, однако реакция проходит неселективно по сравнению с 3,6-дихлорпиридазином (IY), т.е. оба атома хлора вступают в реакцию арилирования как

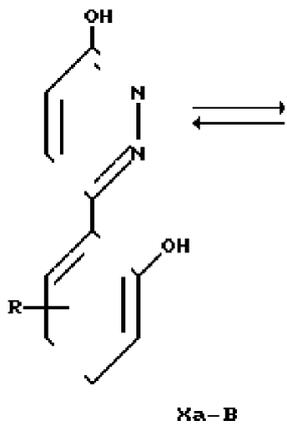
это показано на примере 2-метил-4,6-дихлорпириимидина (IX) на схеме [4].

Схема 2

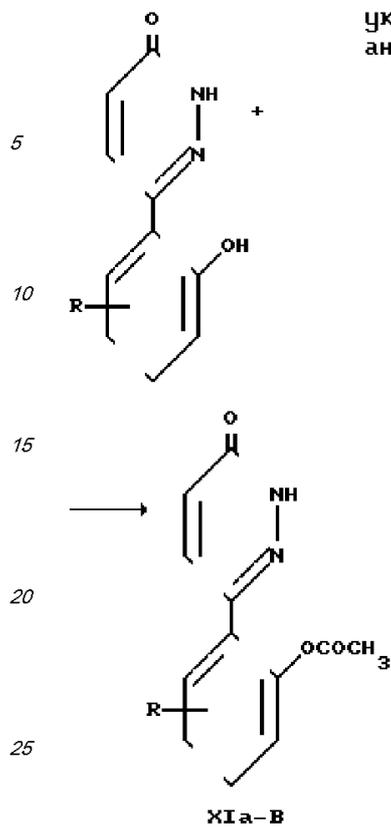


Известен способ получения 3-хлор-6-(2-гидроксифенил)пиридазина (IIIa) (прототип для синтеза соединения IIIa) и его замещенных IIIб, в исходя из соответствующих 6-(2-гидроксифенил)-3(2H)-пиридазинов (Ха-в). Образование целевых продуктов происходит в три стадии, так как условия для проведения реакций несовместимы для их последовательного осуществления в одном реакционном сосуде [5]. 1-я стадия - защита фенольной группы в соединениях Ха-в нагреванием в избытке уксусного ангидрида при $100^\circ C$ в течение 1 ч 45 мин, выпаривание смеси при пониженном давлении, обработка оставшейся реакционной смеси метанолом, водой и выделение соединений XIa-в.

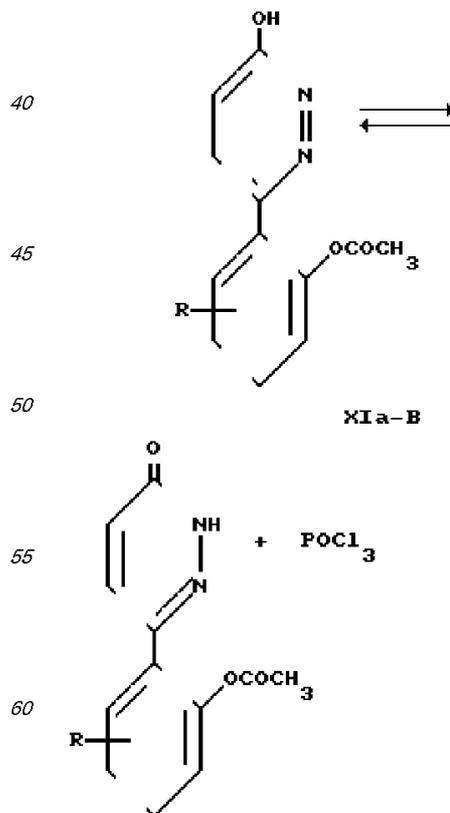
Схема 3

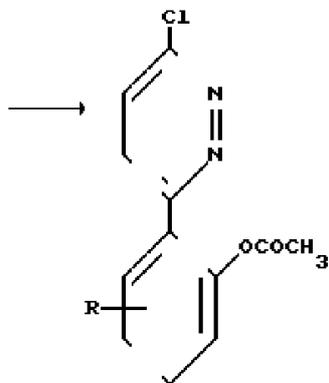


уксусный ангидрид



где а) R = H, б) R = 4-F, в) R = 5-Br 2-я стадия - обработка хлорокисью фосфора соединений XIa-в при $55-60^\circ C$ в течение 40 мин, последующая отгонка избытка хлорокиси фосфора при пониженном давлении, разложение реакционной массы ледяной водой, выдерживание образующейся суспензии в течение ночи при $5^\circ C$ и выделение интермедиатов XIIa-в



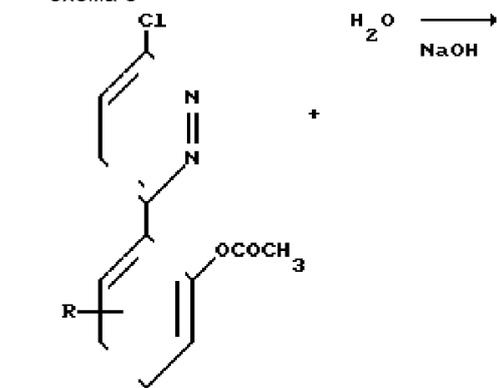


XIIa-B

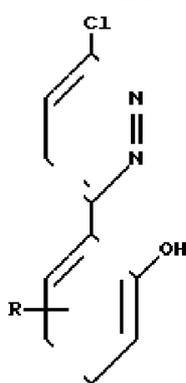
где а) R = H, б) R = 4-F, в) R = 5-Br

3-я стадия - удаление защитной группы с фенольного гидроксила путем обработки соединений XIIa-в 2 н. водным раствором гидроксида натрия в присутствии этанола перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавление реакционной смеси водой, подкисление концентрированной соляной кислотой и выделение обычным способом целевых соединений IIIa-в. Общий выход соединения IIIa составляет $\approx 78\%$.

Схема 5



XIIa-B



IIIa-B

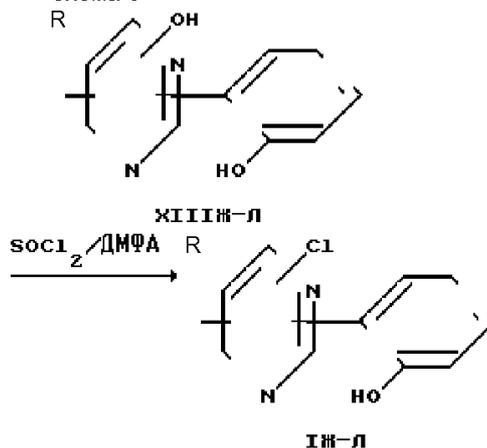
где а) R = H, б) R = 4-F, в) R = 5-Br

Однако данный способ имеет ряд недостатков, обусловленных многостадийностью процесса, его трудоемкостью и длительностью. Кроме того, использование на первой и второй стадиях агрессивной хлорокси фосфора и уксусного ангидрида одновременно как реагента и растворителя обуславливает необходимость отгонки под вакуумом избытка и последующей утилизации отработанной хлорокси фосфора и уксусного ангидрида.

Наиболее близким к описываемому

изобретению по технической сущности и достигаемому результату является способ синтеза хлорпиримидинов, содержащих о-гидроксифенильную группу, хлорированием соответствующих (о-гидроксифенил)дигидропиримидинов (XIII) в среде хлористого тионила (SOCl_2) с добавлением диметилформаида (ДМФА) (соответственно 10: 1 v/v) при температуре 85-90°C в течение 1 ч 40 мин с последующей отгонкой избытка хлористого тионила при пониженном давлении, обработкой оставшейся реакционной массы ледяной водой и выделением целевых продуктов известными приемами [6].

Схема 6



IIV-l

Недостатками этого способа получения хлоразинонов, содержащих о-гидроксифенильную группу, является использование агрессивного хлористого тионила одновременно как реагента и растворителя и связанная с последним необходимость вакуумной отгонки избытка и утилизации отработанного хлористого тионила.

Целью изобретения является упрощение процесса и расширение ассортимента хлорирующих веществ.

Указанная цель достигается способом получения хлоразинонов, содержащих о-гидроксифенильную группу, путем взаимодействия эквимольных количеств соответствующих

(о-гидроксифенил)дигидроазинонов с хлорангидридами органических или неорганических кислот в среде диметилформаида с последующим выделением продукта известными приемами.

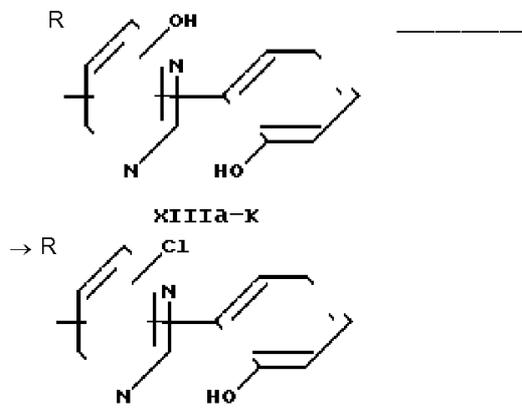
В заявляемом способе эквимольные количества

(о-гидроксифенил)-дигидроазинонов (XIIIa-к, XIYa-д, Xa) и хлорангидридов SOCl_2 , POCl_3 и т.д. растворяют в диметилформаиде и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре (см. опыты 1, 4-8, 11-15), а для некоторых соединений

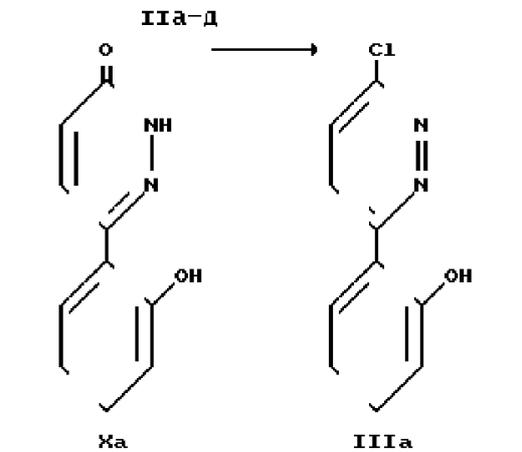
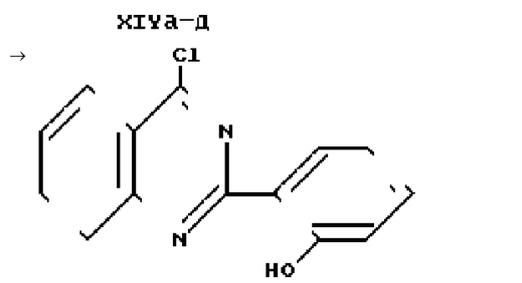
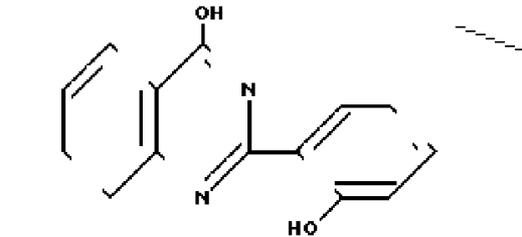
требуется нагревание при 80-85°C в течение 1,5 часа (см. опыты 2, 9, 10, 16). Затем целевой продукт выделяют выливанием реакционной смеси в воду и отделением осадка, поскольку диметилформаид является инертным растворителем и смешивается с водой во всех отношениях.

Схема 7

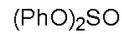
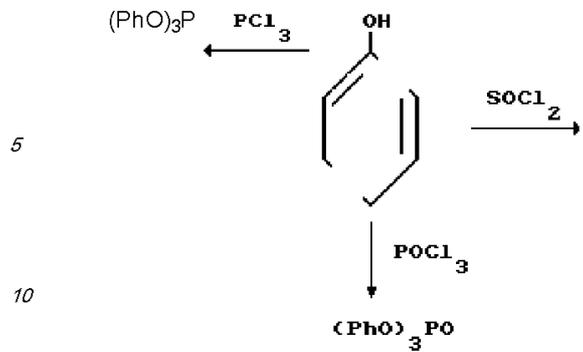
Схема 7



продолжение схемы 7

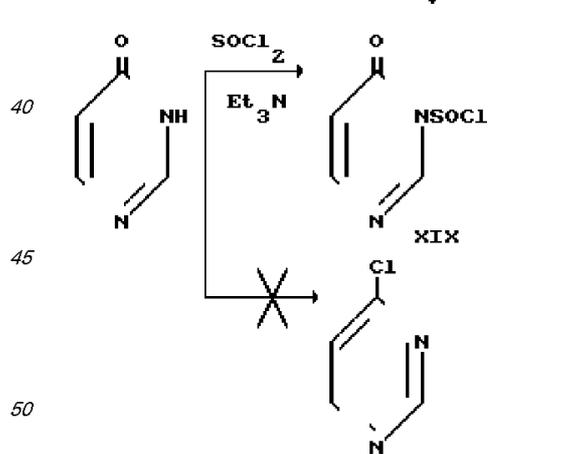
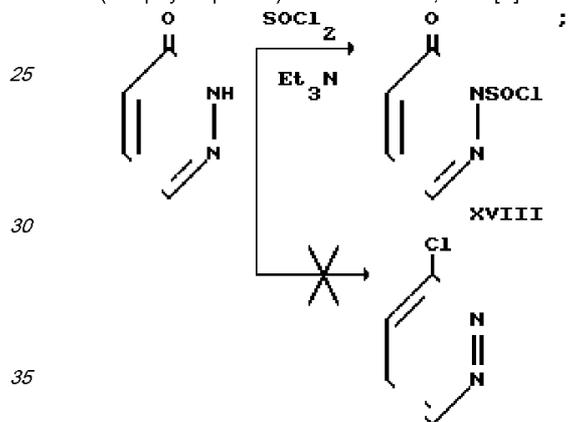


Особенностью структуры целевых соединений Ia-k, IIa-d, IIIa и их предшественников соответственно XIIIa-k, XIVa-d, Xa является наличие в молекуле фенольного фрагмента, гидроксильная группа которого также реагирует с хлорангидридами кислот. Например, фенолы взаимодействуют с хлористым тионилем, треххлористым фосфором или хлорокисью фосфора с образованием устойчивых ариловых эфиров XY-XYII.

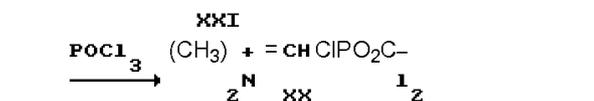
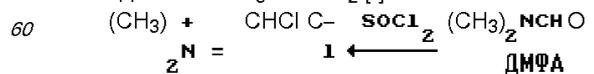


Поэтому при синтезе соединений IIIa-в (схемы 3-5, прототип) для избегания фосфорилирования фенольного гидроксила и селективного проведения стадии хлорирования (схема 4) гидроксильную группу предварительно защищают ацилированием уксусным ангидридом (схема 3).

Хлористый тионил менее эффективен, чем хлорокись фосфора и при взаимодействии с дигидроазионами образуются не хлоразины, а -(хлорсульфинил)азионы XYIII, XIX [7]:

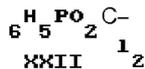
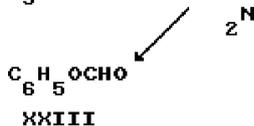
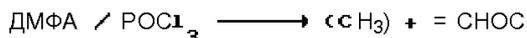
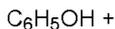


Известно, что хлорокись фосфора, хлористый тионил и другие хлорангидриды взаимодействуют с диметилформамидом (ДМФА) с образованием иминиевых солей ДМФА-POCl₃ (XX), ДМФА-SOCl₂ (XXI) и т.д., проявляющих более сильные электрофильные свойства по сравнению с исходными POCl₃ и SOCl₂ [].

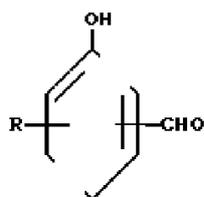
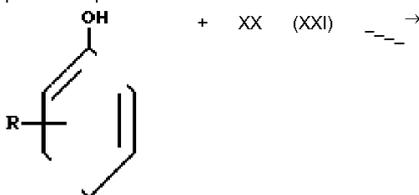


Иминиевые соли XX, XXI, генерируемые in

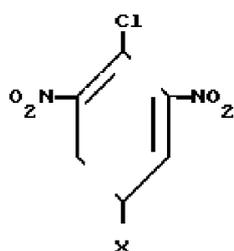
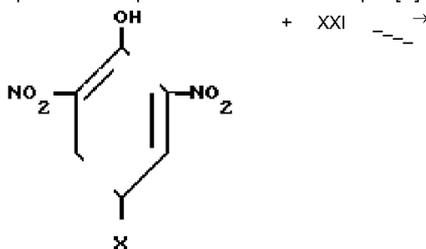
situ, реагируют с фенолами и его замещенными по нескольким направлениям: - взаимодействуют с гидроксильной группой в безводном растворителе с образованием соли XXII, последующий гидролиз которых приводит к лабильным арилформиатам XXIII [8].



- формилируют бензольное кольцо замещенных фенолов

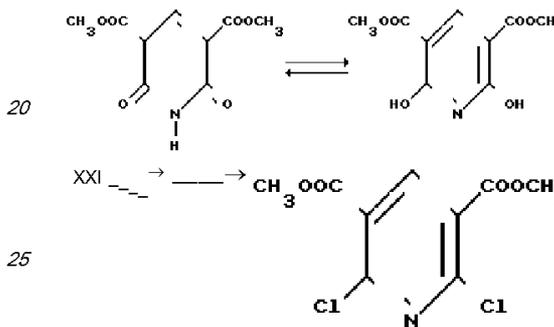
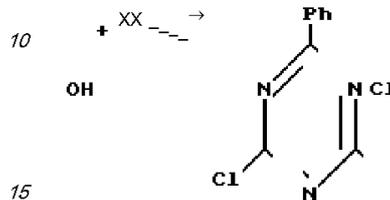
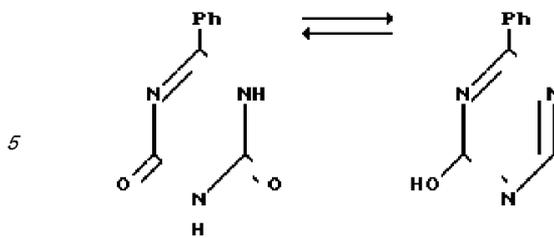


- замещают гидроксильную группу в активированных фенолах атомом хлора [9]



где X = NO₂, CH(CH₃)₂

Кроме того, гетероциклическая гидроксильная группа может быть замещена хлором с помощью иминиевых солей XX или XXI, напр. [9]:



Отличительной особенностью разработанного способа по сравнению с прототипом является использование избытка диметилформамида в качестве растворителя взамен хлористого тионила и хлорокси фосфора. Это обеспечивает и существенное практическое преимущество предлагаемого способа, позволяющего без снижения выхода целевых продуктов применять агрессивные хлорирующие вещества только в необходимых для реакции количествах при взаимодействии с полифункциональными исходными веществами, содержащими одновременно фенольные и гетероциклические гидроксильные группы (XIIIa-к, XIYa-д, Xa).

Способ иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Получение 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)-6-метилпиримидина (Ia).

а) К 360 мл сухого биметилформамида при охлаждении и перемешивании прикапают 90 мл (0,95 моль) хлорокси фосфора, в раствор вносят 96 г (0,475 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидроксифенил)-6-метилпиримидина и перемешивают при комнатной температуре 1,5 ч. Затем реакционную массу выливают в воду, образующийся осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Получают 100 г (97%)

4-хлор-2-(2-гидроксифенил)-6-метилпиримидина (Ia), т. пл. 134-135,5°C (из этанола). При наличии стартового пятна в полученном соединении (силуфол УФ-254, элюент хлористый метилен или бензол), раствор фильтруют через слой силикагеля.

Найдено, %: С 59,73; Н 3,84; N 12,70; Cl 16,19.



Вычислено, %: С 59,87; Н 4,11; N 12,70; Cl 16,07.

Спектр ПМР (в CdCl₂, здесь и

далее δ шкала, м.д.): 12,70 (1H, с, OH), 8,40 (1H, д. д. J- 1,5 и 8 Гц, 6' -H), 7,38 (1H, м, 4' -H), 7,05 (1H, с, 5-H), 6,96 (2H, м, 3' -H и 5' -H), 2,54 м.д. (3H, с, CH₃).

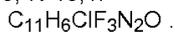
б) в условиях примера 1а из 96 г (0,475 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидроксифенил)-6-метилпиримидина, 71 мл (0,95 моль) хлористого тионила в 360 мл сухого диметилформамида получают 1а с выходом 98%. т.пл. и ИК-спектр которого соответствуют образцу из примера 1а.

в) 3,7 г (0,02 моль) цианурхлорида добавляют порциями в 15 мл сухого диметилформамида при охлаждении, затем вносят 2 г (0,01 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидроксифенил)-6-метилпиримидина и перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Затем реакционную массу выливают в воду, осадок отделяют, промывают водой, сушат, очищают на колонке с силикагелем при элюировании хлористым метилом и получают с выходом 50% целевое соединение 1а, т.пл. и ИК-спектр которого соответствуют образцу из примеров 1а, б.

П р и м е р 2. Получение 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)-6-трифторметилпиримидина (1б).

1,5 мл (0,02 моль) хлористого тионила прикапывают при охлаждении и перемешивании к 20 мл сухого диметилформамида, через 15 мин в раствор вносят 2,56 г (0,01 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидроксифенил)-6-трифторметилпиримидина и реакционную смесь нагревают при температуре 80-85°C в течение 1,5 ч. Дальнейшее выделение и очистка продукта аналогично примеру 1а. Получают 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)-6-трифторметилпиримидин с выходом 95%, т.пл. 130,5-131,5°C.

Найдено, %: С 48,4; Н 2,32; Cl 13,2; F 21,3; N 10,1.



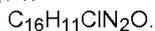
Вычислено, %: С 48,1; Н 2,18; Cl 12,9; F 20,8; N 10,2.

Спектр ПМР (в CdCl₂): 11,57 (1H, с, OH), 8,44 (1H, д.д. J = 1,5 и J = 8 Гц, 6' -H), 7,50 (1H, с, 5-H), 7,45 (1H, м, 4' -H), 7,01 (2H, м, 3' -H и 5' -H).

П р и м е р 3. Получение 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)-6-фенилпиримидина (1в).

а) В условиях примера 1а из 2,82 г (0,01 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидроксифенил)-6-фенилпиримидина и 2 мл (0,02 моль) хлорокиси фосфора в 20 мл сухого диметилформамида получают 1в с выходом 25%, т.пл. 101-102°C.

Найдено, %: С 67,93; Н 4,12; N 9,41, Cl 12,74.



Вычислено, %: С 67,96; Н 3,89; N 9,91; Cl 12,57.

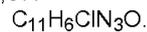
б) В условиях примера 2 из 2,82 г (0,01 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидроксифенил)-6-фенилпиримидина и 1,5 мл (0,02 моль) хлористого тионила в 20 мл сухого диметилформамида получают 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)-6-фенилпиримидин с выходом 93%, т.пл. и ИК-спектр которого соответствуют образцу из примера 3а.

П р и м е р 4. Получение 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)-5-цианопиримидина (1г).

В условиях примера 1а из 2,13 г (0,01 моль) 4-гидрокси-2-(2'

-гидроксифенил)-5-цианопиримидина и 2 мл (0,02 моль) хлорокиси фосфора в 15 мл сухого диметилформамида получают целевой продукт с выходом 95%, т.пл. 212-214°C.

Найдено, %: С 57,02; Н 2,52; N 17,79; Cl 14,67.



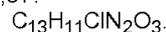
Вычислено, %: С 57,03; Н 2,61; N 18,14; Cl 15,31.

Спектр ПМР (в CdCl₂): 11,90 (1H, с, OH), 8,86 (1H, с, 6-H), 8,41 (1H, д. д. J = 1,5 и J = 8 Гц, 6' -H), 7,49 (1H, м, 4' -H), 7,05-6,96 (2H, м, 3' -H и 5' -H).

П р и м е р 5. Получение 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)-5-карбэтоксипиримидина (1д).

В условиях примера 1 а из 2,60 г (0,01 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидроксифенил)-5-карбэтоксипиримидина и 2 мл (0,02 моль) хлорокиси фосфора в 20 мл сухого диметилформамида получают целевое соединение с выходом 90%, т.пл. 107-109°C.

Найдено, %: С 55,96; Н 3,96; N 10,03; Cl 12,87.



Вычислено, %: С 56,02; Н 3,98; N 10,05; Cl 12,72.

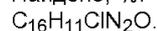
Спектр ПМР (в CdCl₂): 12,37 (1H, с, OH), 9,13 (1H, с, 6-H), 8,44 (1H, д. д. J = 1,55 и J = 8 Гц, 6' -H), 7,45 (1H, м, 4' -H), 7,00 (2H, м, 3' -H и 5' -H), 4,45 (2H, кв, J = 7 Гц, CH₂), 1,42 (3H, т, J = 7 Гц, CH₃).

П р и м е р 6. Получение 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)-5-фенилпиримидина (1е).

В условиях примера 1 а из 2,82 г (0,01 моль) 4-гидрокси-2-(2'

-гидроксифенил)-5-фенилпиримидина и 2 мл (0,02 моль) хлорокиси фосфора в 20 мл сухого диметилформамида получают целевое соединение с выходом 98%, т.пл. 133-135°C.

Найдено, %: С 68,0; Н 4,05; N 9,94; Cl 12,7.



Вычислено, %: С 68,0; Н 3,92; N 9,90; Cl 12,5.

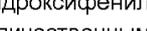
Спектр ПМР (в CdCl₂): 12,51 (1H, с, OH), 8,60 (1H, с, 6-H), 8,46 (1H, д. д. J = 1,5 и J = 8 Гц, 6' -H), 7,50 (5H, с, C₆H₅), 7,41 (1H, м, 4' -H), 7,01 (2H, м, 3' -H и 5' -H).

П р и м е р 7. Получение 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)пиримидина (1ж).

а) 20 мл (0,2 моль) хлорокиси фосфора прикапывают при охлаждении к 100 мл сухого диметилформамида, затем вносят 18,8 г (0,1 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидроксифенил)пиримидина и продолжают перемешивание реакционной массы в течение 3 ч. Дальнейшее выделение и очистка продукта аналогична примеру 1а.

Получают 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)пиримидин с почти количественным выходом, т.пл. 100-102°C.

Найдено, %: С 57,8; Н 3,51; N 13,5; Cl 17,2.



Вычислено, %: С 58,1; Н 3,39; N 13,5; Cl 17,2.

Спектр ПМР (в DMSO): 12,65 (1H, с, OH), 8,87 (1H, д. д. J = 5,5 Гц, 6-H), 7,66 (1H, д, 5-H), 8,46-6,80 (4H, м, H_{фенил}).

б) 15 мл (0,2 моль) хлористого тионила прикапывают при охлаждении и перемешивании к 75 мл сухого диметилформамида, через 15 мин в раствор вносят 18,8 г (0,1 моль) 4-гидрокси-2-(2'

-гидроксифенил)пиримидина и продолжают перемешивание реакционной массы в течение 3-х часов. Дальнейшее выделение и очистка продукта аналогично примеру 1а. Получают целевой продукт почти с количественным выходом, т.пл. и ИК-спектр которого соответствуют образцу из примера 7а.

П р и м е р 8. Получение 4-хлор-6-(2'-гидроксифенил)пиримидина (Iз).

В условиях примера 7а из 18,8 г (0,1 моль) 4-гидрокси-6-(2'-гидроксифенил)пиримидина и 20 мл (0,2 моль) хлорокиси фосфора в 100 мл сухого диметилформамида получают почти с количественным выходом целевое соединение Iз, т.пл. 152-153°C.

Найдено, %: С 57,9; Н 3,45; N 13,4; Cl 17,4.
C₁₀H₇ClN₂O.

Вычислено, %: С 58,1; Н 3,39; N 13,5; Cl 17,2.

Спектр ПМР (в ДМСО): 12,01 (1Н, с, ОН), 9,05 (1Н, с, 2Н), 8,35 (1Н, с, 5-Н), 8,25-6,78 (4Н, м, Н_{фенил}).

П р и м е р 9. Получение 2-хлор-4-(2'-гидроксифенил)пиримидина (Iи).

В условиях примера 2 из 1,88 г (0,01 моль) 2-гидрокси-4-(2'-гидроксифенил)пиримидина и 1,5 мл (0,02 моль) хлористого тионила в 20 мл сухого диметилформамида получают почти с количественным выходом 2-хлор-4-(2'-гидроксифенил)пиримидин, т.пл. 147-148°C.

Найдено, %: С 57,6; Н 3,33; N 13,6; Cl 17,4.
C₁₀H₇ClN₂O.

Вычислено, %: С 58,1; Н 3,39; N 13,5; Cl 17,2.

Спектр ПМР (в ДМСО): 11,83 (1Н, с, ОН), 8,81 (1Н, д, J = 5,5 Гц, 6-Н), 8,25 (1Н, д, 5-Н), 8,18-6,85 м.д. (4Н, м, Н_{фенил}).

П р и м е р 10. Получение 2-хлор-4-(2'-гидроксифенил)-6-фенилпиримидина (Iк).

В условиях примера 2 из 14,1 г (0,05 моль) 2-гидрокси-4-(2'-гидроксифенил)-6-фенилпиримидина и 7,5 мл (0,1 моль) хлористого тионила в 80 мл сухого диметилформамида получают целевое соединение с выходом 92%, т.пл. 160-161°C.

Найдено, %: С 68,3; Н 3,94; N 9,96; Cl 12,6.
C₁₆H₁₁ClN₂O.

Вычислено, %: С 68,0; Н 3,92; Cl 12,5.

Спектр ПМР (в ДМСО): 11,33 (1Н, с, ОН), 8,64 (1Н, с, 5-Н), 8,44-6,73 м. д. (9Н, м, Н_{фенил}).

П р и м е р 11. Получение 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)хиназолина (IIа).

а) 4 мл (0,04 моль) хлорокиси фосфора прикапывают при охлаждении к 25 мл сухого диметилформамида. Затем к раствору добавляют 4,8 г (0,02 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидроксифенил)хиназолина и продолжают перемешивание реакционной массы в течение 3 ч. Дальнейшее выделение и очистка продукта аналогична примеру 1а. Получают почти с количественным выходом 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)хиназолин, т.пл. 160-161,5°C, лит. т.пл. 157-158°C.

Спектр ПМР (в ДМСО-d₆): 13,22 (1Н, с, ОН), 8,42 (1Н, д.д, J = 2 и J = 8 Гц, 6'-Н), 8,31 (1Н, д, J = 8 Гц, 5-Н), 8,19 (2Н, м, 7-Н и 8-Н), 7,86 (1Н, м, 6-Н), 7,48 (1Н, м, 4'-Н), 7,03 м.д. (2Н, м, 3'Н - и 5'-Н),

б) 8,32 г (0,04 моль) пятихлористого фосфора добавляют небольшими порциями при охлаждении к 25 мл сухого

диметилформамида. Затем к раствору добавляют 4,8 г (0,02 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидроксифенил)хиназолина и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Дальнейшее выделение и очистка продукта аналогична примеру 1а. Получают с выходом 95% целевое соединение, т. пл. и ИК-спектр которого соответствуют образцу из примера 11а.

в) В условиях примера 11а из 3 мл (0,04 моль) хлористого тионила и 4,8 г (0,02 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидроксифенил)хиназолина в 25 мл сухого диметилформамида получают почти с количественным выходом 4-хлор-2-(2'-гидроксифенил)хиназолин, т.пл. и ИК-спектр которого соответствуют образцу из примера 11а.

г) 3,5 мл (0,04 моль) треххлористого фосфора прикапывают при охлаждении и перемешивании к 25 мл сухого диметилформамида. Затем к раствору добавляют 4,8 г (0,02 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидроксифенил)хиназолина и нагревают при 50°C в течение 2 ч. Дальнейшее выделение и очистка продукта аналогична примеру 1а. Получают с выходом 98% целевое соединение, т.пл. и ИК-спектр которого соответствуют образцу из примера 11а.

П р и м е р 12. Получение 4-хлор-2-(2'-гидрокси-4'-н-пропоксифенил)хиназолина (IIб).

В условиях примера 11а из 5,92 г (0,02 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидрокси-4'-н-пропоксифенил)хиназолина и 4 мл (0,04 моль) хлорокиси фосфора в 25 мл сухого диметилформамида получают целевое соединение с выходом 87%, т. пл. 115-117°C.

Найдено, %: С 64,56; Н 4,83; N 8,97.

C₁₇H₁₅ClNO₂.

Вычислено, %: С 64,86; Н 4,77; N 8,90.

Спектр ПМР (в CdCl₂): 13,52 (1Н, с, ОН), 8,40 (1Н, д, J = 9,5 Гц, 6'-Н), 8,14 (1Н, д, J = 8,5 Гц, 5-Н), 7,85 (2Н, м, 7-Н и 8-Н), 7,54 (1Н, м, 6-Н), 6,51 (1Н, д, J = 2,5 и J = 9 Гц, 5'-Н), 6,49 (1Н, д, J = 2,5 Гц, 3'-Н), 3,95 (2Н, т, OCH₂), 1,83 (2Н, м, CH₂), 1,04 (3Н, т, CH₃).

П р и м е р 13. Получение 4-хлор-2-(2'-гидрокси-5'-бромфенил)хиназолина (IIв).

В условиях примера 11а из 6,34 г (0,02 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидрокси-5'-бромфенил)хиназолина и 4 мл (0,04 моль) хлорокиси фосфора в 35 мл сухого диметилформамида получают с выходом 94% 4-хлор-2-(2'-гидрокси-5'-

-бромфенил)хиназолин, т. пл. 220-222°C. По данным масс%спектра высокого разрешения (прибор MAT-8200 фирмы "Finnigan" M *333,9508. C₁₄H₈ClBrN₂O. Вычислено: M 333,9509.

Спектр ПМР (в CdCl₂): 13,32 (1Н, с, ОН), 8,66 (1Н, д, J = 2,5 Гц, 6'-Н), 8,27 (1Н, д, J = 9 Гц, 5-Н), 7,97 (2Н, м, 7-Н и 8-Н), 7,70 (1Н, м, 6-Н), 7,47 (1Н, д.д, J = 2,5 и J = 9 Гц, 4'-Н), 6,94 (1Н, д.д, J = 9 Гц, 3'-Н).

П р и м е р 14. Получение 4-хлор-2-(2'-гидрокси-5'-нитрофенил)хиназолина (IIг).

В условиях примера 11а из 5,66 г (0,02 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидрокси-5'-нитрофенил)хиназолина и 4 мл (0,04 моль) хлорокиси фосфора в 25 мл сухого диметилформамида получают с выходом 50% целевое соединение, т.пл. 243-245°C.

Найдено, %: С 55,94; Н 2,65; N 13,62.

$C_{14}H_8ClN_3O_3$.

Вычислено, %: С 55,63; Н 2,65; N 13,91.

Спектр ПМР (в $CdCl_2$): 14,30 (1Н, с, ОН), 9,52 (1Н, д, $J = 3$ Гц, 6' -Н), 8,33 (1Н, м, 5-Н), 8,30 (1Н, д,д, $J = 3$ и $J = 9$ Гц, 4' -Н), 8,04 (2Н, м, 7-Н и 8-Н), 7,77 (1Н, м, 6-Н), 7,13 (1Н, д, $J' = 9$ Гц, 3' -Н).

Пример 15. Получение 4-хлор-2-(2'-гидрокси-3',5'-дихлорфенил)хиназолина (IIд).

В условиях примера 11а из 6,14 г (0,02 моль) 4-гидрокси-2-(2'-гидрокси-3',5'-дихлорфенил)хиназолина и 4 мл (0,04 моль) хлорокиси фосфора в 25 мл сухого диметилформамида получают с выходом 91% целевое соединение, т.пл. 244-245°C.

По данным масс-спектра высокого разрешения M^+ 323,9639. $C_{14}H_7Cl_3N_2O$. Вычислено: M 323,9624.

Спектр ПМР (в $CdCl_2$): 14,24 (1Н, с, ОН), 8,49 (1Н, д, $J = 2,5$ Гц, 6' -Н), 8,31 (1Н, д, $J = 8,5$ Гц, 5-Н), 8,00 (2Н, м, 7-Н и 8-Н), 7,75 (1Н, м, 6-Н), 7,50 (1Н, д, $J = 2,5$ Гц, 4' -Н).

Пример 16. Получение 3-хлор-6-(2'-гидроксифенил)пиридазина (IIIа).

В условиях примера 2 из 1,88 г (0,01 моль) 3-гидрокси-6-(2'-гидроксифенил)пиридазина и 1,5 моль (0,02 моль) хлористого тионила в 20 мл сухого диметилформамида получают с выходом 87% 3-хлор-6-(2'-гидроксифенил)пиридазин, т.пл. 186-188°C, лит. т.пл. 187,5-188,5°C.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет:

устранить недостатки прототипов, а именно, использование уксусного ангидрида, хлористого тионила и хлорокиси фосфора в качестве растворителей, выпаривание реакционной смеси при пониженном давлении и утилизацию отработанных ангидридов;

расширить ассортимент хлорирующих веществ для получения целевых соединений, т.е. успешно использовать как жидкие (хлорокись фосфора, треххлористый фосфор, хлористый тионил), так и кристаллические (цианурхлорид, пятихлористый фосфор) хлорангидриды органических и неорганических кислот в эквимольных количествах относительно (о-гидроксифенил)дигидроазинов;

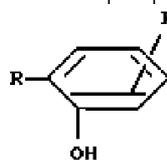
провести синтезы многих целевых

соединений при комнатной температуре;

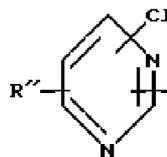
осуществить синтез 3-хлор-6-(2'-гидроксифенил)пиридазина (IIIа) в одну технологическую стадию (схема 7) взамен трехстадийного, описанного в патентах [7-9] (сравни схему 7 со схемами 3-5).

Формула изобретения:

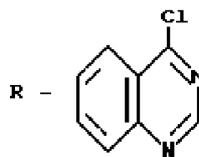
1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ХЛОРАЗИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ О-ГИДРОКСИФЕНИЛЬНУЮ ГРУППУ общей формулы I



15 где $R^1 - H$;



30 где Cl - во 2-м положении $R^{11} - H$, 6- C_6H_5 , оксифенильное кольцо присоединено по 4-му положению Cl - в четвертом положении, $R^{11} - H$, 5(6)- C_6H_5 , 6- CH_3 , 6- CF_3 , 5-CN, 5- $COOC_2H_5$, оксифенильное кольцо присоединено по 2-му положению при $R' - H$, 4¹-(OC_3H_7), 5¹-Br, 5¹- NO_2 , 3¹, 5¹- Cl_2 ,



40 путем взаимодействия соответствующих (о-гидроксифенил)дигидроазинов с хлорангидридами кислот в присутствии растворителя, отличающийся тем, что, с целью упрощения процесса, взаимодействие осуществляют при молярном соотношении (о-гидроксифенил)дигидроазинов с хлорангидридом кислоты 1 : 2, в качестве растворителя используют диметилформамид.

45 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве хлорангидрида кислоты используют $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_3 , PCl_5 или цианурхлорид.

50

55

60