

ХИМИЯ

УДК 547.567.3 + 547.831 + 547.832.7

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ И ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТИЛХИНОЛИНА С 3-НИТРО-4,6-ДИ(ТРЕТ-БУТИЛ)-БЕНЗОХИНОНОМ-1,2

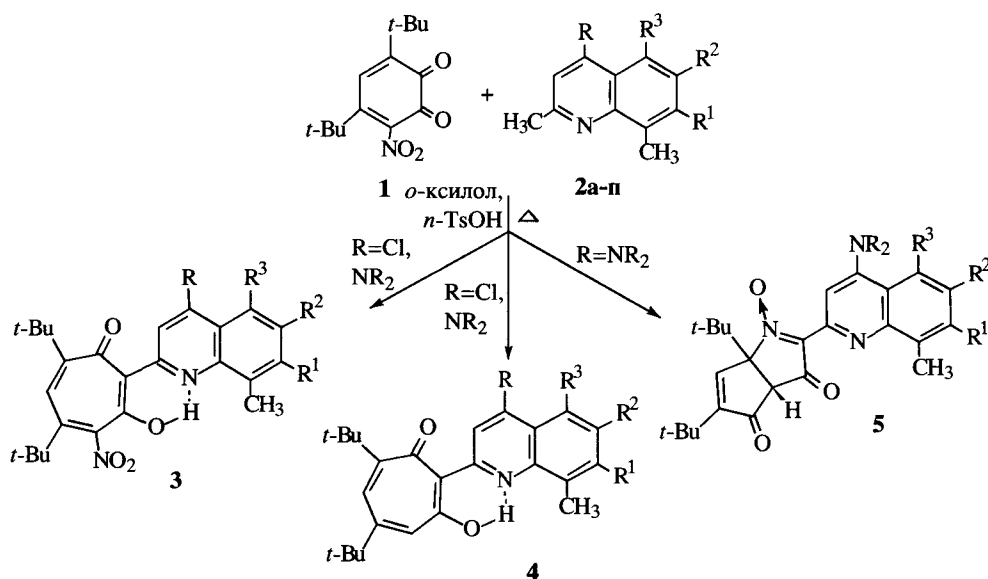
© 2005 г. И.А. Профатилова¹, Ю.А. Саяпин², А.А. Бумбер², О.И. Аскалепова³,
С.В. Василевский³, В.Н. Комиссаров²

Методом циклической вольтамперометрии были измерены окислительно-восстановительные потенциалы производных хинольдина, с помощью потенциометрического титрования определены величины их констант кислотности. Изучены факторы, влияющие на направление протекания реакции между 3-нитро-4,6-ди(трет-бутил)-бензохиноном-1,2 и замещенными 2-метилхинолина, в результате которой образуются производные β -трополона и хинолинилзамещенные 2-азабицикло[3.3.0]окт-2,7-диен-4,6-дионы.

Производные β -трополонов являются аналогами α -трополонов, о высокой биологической активности которых известно давно. В качестве примеров природных α -трополонов можно указать на производные колхицина, обладающие противотуберкулезной активностью [1, 2].

Ранее нами было обнаружено [3], что взаимодействие 3-нитро-4,6-ди(трет-бутил)-бензохинона-1,2 **1** с замещенными 2-метилхинолина **2a-n** при кипячении их в *o*-ксилоле в течение 1 ч приводит к образованию нитротрополонов **3** и с большим выходом трополонов **4** (см. схему).

Схема*



¹ Южный научный центр РАН, г. Ростов-на-Дону.

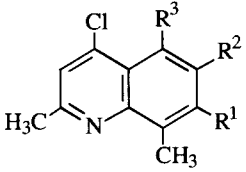
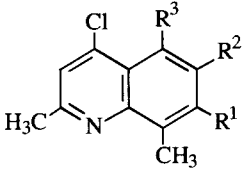
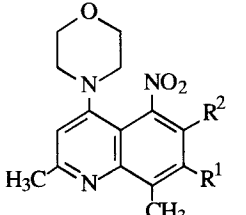
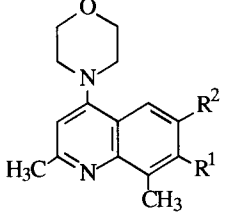
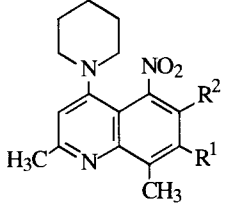
² НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета, г. Ростов-на-Дону.

³ Ростовский государственный университет, г. Ростов-на-Дону.

* Заместители R¹, R² и R³ приведены в таблице.

Реакция нитрохинона **1** с 4-морфолино(пиридино)замещенными 2-метилхинолина **2ж** протекает иначе и приводит к хинолинилзамещенным 2-азабицикло[3.3.0]окт-2,7-диен-4,6-диона **5**. Соединения **5** привлекают интерес, так как входящий в их состав 2-азабицикло[3.3.0]окт-2,7-диен-4,6-дион является биологически активным соединением [4].

Таблица 1. Потенциалы первых стадий окисления на Pt-электроде в CH_3CN относительно н.к.э. и логарифмы констант кислотности соединений хинолинового ряда **2а–п**

Соед.	Заместитель $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$		$E_{\text{ок1}}, \text{В}$	pK_a	Продукты реакции
2а	$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$		2.00	3.05	3, 4
2б	$\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2=\text{R}^3=\text{H}$		1.93	3.59	
2в	$\text{R}^2=\text{Me}, \text{R}^1=\text{R}^3=\text{H}$		1.80	3.18	
2г	$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}, \text{R}^3=\text{NO}_2$		2.35	2.54	
2д	$\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2=\text{H}, \text{R}^3=\text{NO}_2$		2.30	1.80	
2е	$\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{Me}, \text{R}^3=\text{NO}_2$		2.30	2.15	
2ж	$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$		1.45	4.32	3, 4, 5
2з	$\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2=\text{H}$		1.45	4.32	
2и	$\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{Me}$		1.50	3.85	
2к	$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$		1.20	6.62	5
2л	$\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2=\text{H}$		1.20	6.84	
2м	$\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{Me}$		1.18	6.82	
2н	$\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{H}$		1.35	5.42	
2о	$\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2=\text{H}$		1.33	5.40	
2п	$\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{Me}$		1.35	4.82	

тан является скелетным фрагментом таких природных алкалоидов как мелоцин, тубоксенин, калебазинин-1 [4], в связи с чем соединения **5** могут обладать биологической активностью.

Строение полученных соединений **3,4** и **5** подтверждено данными ЯМР ^1H -, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. Структуры соединений **4а,е** и **5м** были изучены методом рентгеноструктурного анализа [3, 5].

Представляло интерес определить условия, при которых наблюдается преимущественное образование тех или иных продуктов реакции, полученных по вышеприведенной схеме. С этой целью мы исследовали окислительно-восстановительные свойства исходных 2-метилхинолинов **2а–п** методом циклической и импульсной вольтамперометрии, уделяя особое внимание способности этих соединений к окислению, поскольку исследуемая реакция (см. схему) является окислительно-восстановительной, т.е. связана

с межмолекулярным переносом электрона между субстратами **1** и **2**, причем 3-нитро-4,6-ди(*трет*-бутил)-бензохинон-1,2 (**1**) является сильным окислителем (его потенциал восстановления ($E_{\text{ок}}$) составил -0.30 В в условиях проведения эксперимента). Исследование электрохимических свойств проводили на платиновом электроде в ацетонитриле относительно насыщенного каломельного электрода (н.к.э.). Первые потенциалы окисления ($E_{\text{ок1}}$) приведены в таблице 1.

Изучение кислотно-основных свойств замещенных хинальдина **2а–п** проводили методом потенциометрического титрования в смеси этанол/вода (50/50) (см. таблицу 1) с целью обнаружения связи между величинами анодных потенциалов соответствующих хинолинов и основностью пиридинового атома азота, а также определения влияния перечисленных факторов на направление протекания реакции (см. схему).

Из данных таблицы видно, что изменение потенциала ($E_{окл}$) и pK_a для исследуемых соединений **2а–п** происходит симбатно: чем больше величина анодного потенциала, тем меньше значение pK_a (ниже основность). Эта закономерность является следствием влияния природы заместителей в хинолиновом цикле. Введение электроноакцепторных ($-Cl$, $-NO_2$) заместителей (**2а–е**) затрудняет их окисление, уменьшая величину pK_a . Для хинолинов **2ж–и** электроноакцепторные свойства группы NO_2 уравниваются донорными свойствами морфолина и для них наблюдаются средние величины потенциалов окисления и pK_a . В соединениях **2к–м**, где отсутствуют электроноакцепторные заместители и имеется электронодонорный морфолин, наблюдается наиболее легкое окисление и высокая основность. В последней группе соединений **2н–п**, подобно хинолинам **2ж–и**, электроноакцепторность группы N_2 уравнивается более сильными по сравнению с морфолином электронодонорными свойствами пиперидина. Отсюда соответствующие величины $E_{окл}$ и pK_a .

На основании полученных данных можно определить “граничные условия” образования конечных продуктов (**3**, **4**, **5**) в реакции между бензохиноном **1** с замещенными 2-метилхинолина:

1) если исходный хинолин характеризуется высоким потенциалом окисления ($E_{окл} = 1.80 \div 2.35$ В) и выраженными кислотными свойствами ($pK_a = 2.15 \div 2.60$) (**2а–е**), то в реакции с 4,6-ди(*трет*-бутил)-3-нитробензохиноном-1,2 преимущественно образуются продукты **3** и **4**;

2) хинолины, окисляющиеся в средней области потенциалов ($E_{окл} = 1.45 \div 1.50$ В) и обладающие более слабыми кислотными свойствами ($pK_a = 3.30 \div 4.30$) (**2ж–и**), образуют все три продукта – **3**, **4**, **5**;

3) производные **2к–п**, характеризующиеся низким потенциалом окисления ($E_{окл} = 1.13 \div 1.35$ В) и выраженными основными свойствами ($pK_a = 5.40 \div 6.82$), в результате реакции (см. схему) образуют один продукт – **5**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H регистрировали на спектрометре Varian Unity-300 Spectrometer. ИК-спектры регистрировали на спектрометре IR-75 для образцов в вазелиновом масле. Методика определения pK_a описана в монографии [6]. Методика определения потенциалов окисления **2а–п** описана ранее [7].

Общая методика синтеза 5-нитро-4-хлорозамещенных хинолина 2г–е. Растворяли при пере-

мешивании 0.1 моль соответствующего 4-хлорохинолина [8] в 100–120 мл конц. H_2SO_4 при температуре не выше 10–15 °С. Раствор охлаждали до –10 °С и добавляли по каплям при перемешивании нитрующую смесь, приготовленную из 20–25 мл H_2SO_4 и 20–25 мл HNO_3 ($d = 1.4–1.45$), поддерживая температуру реакционной смеси не выше –5 °С. Охлаждение убирали и давали реакционной массе нагреться до 20–25 °С за 3 ч. Смесь выливали на 0.5 кг толченого льда и нейтрализовали 40%-ным водным раствором NaOH. Выделившийся желто-коричневый осадок отфильтровывали, промывали теплой водой и высушивали. Растворяли в минимальном количестве хлороформа и пропускали через колонку с Al_2O_3 ($l = 25$ см, $d = 4$ см, элюент – хлороформ). Собирали первую желтую фракцию. После отгонки растворителя получали нитрозамещенные **2г–е**.

Общая методика синтеза 4-морфолинозамещенных хинолина 2ж–м. 0.01 моль 4-хлорозамещенного хинолина **2а–е** растворяли в 9 мл свежеперегнанного морфолина и кипятили 6–8 ч, контролируя реакцию по ТСХ (в случае 5-нитро-4-хлоропроизводных хинолина **2г–е** замещение протекает в течении 2 ч после начала реакции). Раствор охлаждали и добавляли в него 50 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Полученные соединения **2ж–м** растворяли в смеси гексан/хлороформ (1:1) и пропускали через колонку с оксидом алюминия ($d = 1.5$ см, $l = 60$ см, элюент – эта же смесь). Первая бесцветная фракция не содержит соединения **2ж–м**, оно присутствует во второй бесцветной фракции. Собирали эту фракцию, отгоняли растворитель и осадок перекристаллизовали из пропанола-2 (в случае **2г–е** достаточно двукратной перекристаллизации). Выходы соединений **2ж–м** составляют 60–90%.

Общая методика синтеза 4-пиперидинозамещенных хинолина 2н–п. 0.01 моль 4-хлорозамещенного хинолина **2г–е** растворяли в 10 мл свежеперегнанного пиперидина и кипятили 2 ч, контролируя реакцию методом тонкослойной хроматографии. Раствор охлаждали и добавляли в него 50 мл холодной воды. Выделившийся осадок отфильтровывали и высушивали. Последующие выделение и очистка такие же, как и в случае 4-морфолинозамещенных хинолина. Выходы соединений **2н–п** составляют 50–70%.

2,8-диметил-5-нитро-4-хлорохинолин 2г. Выход 74%. Бесцветные кристаллы из 2-пропанола с т.пл. 106–108 °С. ИК-спектр, cm^{-1} (ваз. масло): 1527, 1460 (NO_2). Найдено, %: С 56.02; Н 4.00; Cl

14.97; N 11.55. $C_{11}H_9ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 55.83; H 3.83; Cl 14.98; N 11.84.

2,7,8-триметил-5-нитро-4-хлорохинолин 2д. Выход 95%. Светло-желтые кристаллы из 2-пропанола с т.пл. 117–118 °С. ИК-спектр, cm^{-1} (ваз. масло): 1515, 1480 (NO_2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.55 с (3H, 7- CH_3), 2.73 с (3H, 8- CH_3), 2.77 с (3H, 2- CH_3), 7.43 с (1H, 6-H), 7.54 с (1H, 3-H). Найдено, %: C 57.26; H 4.55; Cl 14.24; N 11.19. $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 57.50; H 4.42; Cl 14.14; N 11.17.

2,6,8-триметил-5-нитро-4-хлорохинолин 2е. Выход 90%. Бесцветные кристаллы из 2-пропанола с т.пл. 102–104 °С. ИК-спектр, cm^{-1} (ваз. масло): 1525, 1480 (NO_2). Найдено, %: C 57.36; H 4.52; Cl 14.34; N 11.29. $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 57.50; H 4.42; Cl 14.14; N 11.17.

2,8-диметил-4-морфолино-5-нитрохинолин 2ж. Выход 84%. Светло-зеленые кристаллы из 2-пропанола с т.пл. 140–142 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.73 с (3H, 8- CH_3), 2.80 с (3H, 2- CH_3), 2.8–3.1 м [4H, $O(CH_2)_2$], 3.7–3.9 м [4H, $N(CH_2)_2$], 7.03 с (1H, 3-H), 7.49 с (2H, 6,7-H). Найдено, %: C 62.57; H 5.64; N 16.55. $C_{15}H_{17}N_3O_3$. Вычислено, %: C 62.71; H 5.96; N 16.71.

2,7,8-триметил-4-морфолино-5-нитрохинолин 2з. Выход 95%. Желтые кристаллы из 2-пропанола с т.пл. 164–166 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.49 с (3H, 7- CH_3), 2.72 с (3H, 8- CH_3), 2.75 с (3H, 2- CH_3), 2.8–3.1 м [4H, $O(CH_2)_2$], 3.7–3.9 м [4H, $N(CH_2)_2$], 6.97 с (1H, 3-H), 7.43 с (1H, 6-H). Найдено, %: C 63.69; H 6.14; N 14.12. $C_{16}H_{19}N_3O_3$. Вычислено, %: C 63.77; H 6.36; N 13.94.

2,6,8-триметил-4-морфолино-5-нитрохинолин 2и. Выход 91%. Желтые кристаллы из 2-пропанола с т.пл. 129–131 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.39 с (3H, 6- CH_3), 2.72 с (3H, 8- CH_3), 2.76 с (3H, 2- CH_3), 2.7–2.9 м [4H, $O(CH_2)_2$], 3.5–3.8 м [4H, $N(CH_2)_2$], 7.12 с (1H, 3-H), 7.38 с (1H, 7-H). Найдено, %: C 63.58; H 6.23; N 14.02. $C_{16}H_{19}N_3O_3$. Вычислено, %: C 63.77; H 6.36; N 13.94.

2,8-диметил-4-морфолинохинолин 2к. Выход 65%. Бесцветные кристаллы из 2-пропанола с т.пл. 118–120 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.71 с (3H, 8- CH_3), 2.78 с (3H, 2- CH_3), 3.19 т [4H, $O(CH_2)_2$, J 4.5 Гц], 3.98 т [4H, $O(CH_2)_2$, J 4.5 Гц], 6.76 с (1H, 3-H), 7.31 т (1H, 6-H, J 8.0 Гц), 7.48 д (1H, 7-H, J 8.0 Гц), 7.84 д (1H, 5-H, J 8.0 Гц). Найдено, %: C 74.28; H 7.26; N 11.73. $C_{15}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: C 74.35; H 7.49; N 11.56.

2,7,8-триметил-4-морфолинохинолин 2л. Выход 71%. Бесцветные кристаллы из 2-пропанола с т.пл. 163–164 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.47 с (3H, 7- CH_3), 2.69 с (3H, 8- CH_3), 2.74 с (3H, 2- CH_3), 3.18 т [4H, $O(CH_2)_2$, J 4.5 Гц], 3.98 т

[4H, $O(CH_2)_2$, J 4.5 Гц], 6.70 с (1H, 3-H), 7.24 д (1H, 6-H, J 8.5 Гц), 7.74 д (1H, 5-H, J 8.5 Гц). Найдено, %: C 74.52; H 7.80; N 11.04. $C_{16}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: C 74.97; H 7.86; N 10.93.

2,6,8-триметил-4-морфолинохинолин 2м. Выход 82%. Бесцветные кристаллы из 2-пропанола с т.пл. 75–77 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.48 с (3H, 6- CH_3), 2.68 с (3H, 8- CH_3), 2.74 с (3H, 2- CH_3), 3.18 т [4H, $O(CH_2)_2$, J 4.5 Гц], 3.98 т [4H, $O(CH_2)_2$, J 4.5 Гц], 6.75 с (1H, 3-H), 7.33 с (1H, 7-H), 7.58 с (1H, 5-H). Найдено, %: C 74.82; H 7.74; N 11.10. $C_{16}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: C 74.97; H 7.86; N 10.93.

2,8-диметил-4-пиперидино-5-нитрохинолин 2н. Выход 55%. Желтые кристаллы из 2-пропанола с т.пл. 114–115 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.2–1.9 м (6H, пиперидин), 2.5–2.7 м (2H, пиперидин), 2.70 с (3H, 8- CH_3), 2.79 с (3H, 2- CH_3), 3.2–3.3 м (2H, пиперидин), 6.98 с (1H, 3-H), 7.44 д (1H, 7-H, J 8.0 Гц), 7.51 д (1H, 6-H, J 8.0 Гц). Найдено, %: C 67.11; H 6.64; N 14.90. $C_{16}H_{19}N_3O_2$. Вычислено, %: C 67.35; H 6.71; N 14.73.

2,7,8-триметил-4-пиперидино-5-нитрохинолин 2о. Выход 68%. Оранжевые кристаллы из 2-пропанола с т.пл. 151–152 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.2–1.9 м (6H, пиперидин), 2.48 с (3H, 7- CH_3), 2.5–2.7 м (2H, пиперидин), 2.69 с (3H, 8- CH_3), 2.74 с (3H, 2- CH_3), 3.2–3.3 м (2H, пиперидин), 6.92 с (1H, 3-H), 7.45 с (1H, 6-H). Найдено, %: C 68.11; H 6.82; N 14.26. $C_{17}H_{21}N_3O_2$. Вычислено, %: C 68.20; H 7.07; N 14.04.

2,6,8-триметил-4-пиперидино-5-нитрохинолин 2п. Выход 62%. Светло-зеленые кристаллы из 2-пропанола с т.пл. 85–87 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.2–1.9 м (6H, пиперидин), 2.38 с (3H, 6- CH_3), 2.5–2.7 м (2H, пиперидин), 2.69 с (3H, 8- CH_3), 2.74 с (3H, 2- CH_3), 3.0–3.1 м (2H, пиперидин), 7.09 с (1H, 3-H), 7.45 с (1H, 7-H). Найдено, %: C 68.04; H 6.96; N 14.12. $C_{17}H_{21}N_3O_2$. Вычислено, %: C 68.20; H 7.07; N 14.04.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании предварительных вольтамперометрических и потенциометрических данных для исходных хинолинов можно прогнозировать конечные продукты в реакции 2-метилхинолинов с 4,6-ди(*трет*-бутил)-3-нитробензохиноном-1,2 и целенаправленно получать вещества с заданной структурой.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 05-203-232081-а), программы Президиума РАН 8 проект “Новые эффектив-

ные люминофоры для органических светоизлучающих диодов”, программы ОНЗ РАН “Развитие технологий мониторинга, экосистемное моделирование и прогнозирование при изучении природных ресурсов в условиях аридного климата”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Piettre S. R., Ganzhorn A., Hoflack J., Islam K., Hornsperger J.-M. // J. Am. Chem. Soc. 1997. Vol. 119. P. 3201–3204.
2. Guan J., Zhu X.-K., Brossi A., Tachibana Y. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1999. Vol. 64. P. 217–223.
3. Саяпин Ю.А., Комиссаров В.Н., Минкин В.И., Ткачев В.В., Алдошин С.М., Шилов Г.В. // ЖорХ. 2005. Т. 41. Вып. 10. С. 1571–1575.
4. Bonjoch J., Sole D., Carrillo R., Peidro E. and Bosch J. // Tetrahedron. 2001. Vol. 57. P. 6011–6017.
5. Komissarov V. N., Bang D.N., Minkin V.I., Aldoshin S.M., Tkachev V.V., Shilov G.V. // Mendeleev Commun. 2003. P. 219–221.
6. Инцеди Я. Применение комплексов в аналитической химии. М.: Мир, 1979. 390 с.
7. Бумбер А.А., Душенко Г.А., Профатилова И.А., Арутюнянц А.А., Михайлов И.Е. // Электрохимия. 2000. Т. 36. № 5. С. 622–626.
8. Mallams A.K., Israelstam S.S. // J. Org. Chem. 1964. Vol. 29. № 12. P. 3548–3554.

REFERENCES

1. Piettre S. R., Ganzhorn A., Hoflack J., Islam K., Hornsperger J.-M. 1997. *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 119. P. 3201–3204.
2. Guan J., Zhu X-K., Brossi A., Tachibana Y. 1999. *Collect. Czech. Chem. Commun.* Vol. 64. P. 217–223.
3. Sayapin Yu.A., Komissarov V.N., Minkin V.I., Tkachev V.V., Aldoshin S.M., Shilov G.V. 2005. *Zhurnal organicheskoy khimii*. 41(10): 1571–1575. (In Russian).
4. Bonjoch J., Sole D., Carrillo R., Peidro E. and Bosch J. 2001. *Tetrahedron*. Vol. 57. P. 6011–6017.
5. Komissarov V.N., Bang D.N., Minkin V.I., Aldoshin S.M., Tkachev V.V., Shilov G.V. 2003. *Mendeleev Commun.* P. 219–221.
6. Intsed Ya. 1979. *Primenenie kompleksov v analiticheskoy khimii*. [The use of the complexes in analytical chemistry]. Moscow, Mir: 390 p. (In Russian).
7. Bumber A.A., Dushenko G.A., Profatilova I.A., Arutyunyants A.A., Mikhaylov I.E. 2000. *Elektrokhimiya*. 36(5): 622–626. (In Russian).
8. Mallams A.K., Israelstam S.S. 1964. *J. Org. Chem.* Vol. 29. №12. P. 3548–3554.