

В. П. Андреев, А. В. Рыжаков

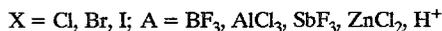
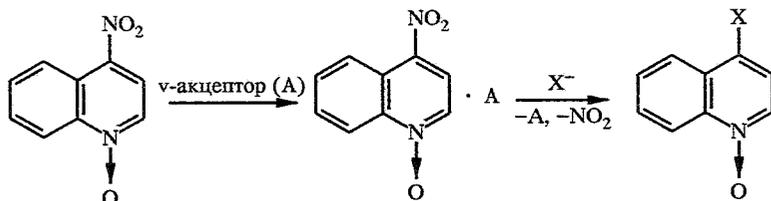
**АКТИВАЦИЯ ν -АКЦЕПТОРАМИ РЕАКЦИЙ
НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В N-ОКСИДЕ
4-НИТРОХИНОЛИНА**

Методом ВЭЖХ исследовано влияние температуры, растворителя, природы нуклеофила и типа ν -акцептора на скорость замещения нитрогруппы в N-оксиде 4-нитрохинолина на атомы галогенов. Предлагаются удобные способы получения 4-галогензамещенных N-оксидов хинолина в условиях активации реакции кислотами Льюиса и Бренстеда—Лоури.

Известно, что образование комплексов с переносом заряда происходит за счет частичного или полного переноса электрона с ВЗМО донора на НСМО акцептора, что приводит к перераспределению электронной плотности в реагирующих молекулах. В результате этого изменяется их реакционная способность, особенно по отношению к нуклеофильным или электрофильным реагентам. Этот подход был впервые ранее предложен нами для осуществления реакции между N-оксидом 4-нитрохинолина и триэтилбензиламмоний хлоридом (ТЭБА) в присутствии тетрацианоэтилена, способного образовывать комплексы с переносом заряда π - π -типа [1]. Указанный процесс легко протекает при комнатной температуре, давая N-оксид 4-хлорхинолина (в отсутствие тетрацианоэтилена даже через 72 ч при 40 °C выход не превышает 3%) с хорошим выходом, однако он малопригоден для получения продукта реакции в препаративных количествах.

При использовании кислот Бренстеда—Лоури в результате протонирования атома кислорода группы N—O электрофильность гетероароматического кольца должна быть значительно выше, чем в случае применения менее активных π -акцепторов. Действительно, нами было показано [2], что при пропускании газообразных сухих HCl и HBr через насыщенный раствор N-оксида 4-нитрохинолина в хлороформе превращение заканчивается при комнатной температуре с близким к количественному выходом за 15...30 мин.

В данной работе на примере N-оксида 4-нитрохинолина предпринята попытка более детального исследования реакции замещения нитрогруппы на атомы галогенов в условиях активации гетероароматического ядра как кислотами Льюиса (BF₃, AlCl₃, SbF₃, ZnCl₂), так и Бренстеда—Лоури (галогеноводородные, хлорная и трифторуксусная кислоты).



Из таблицы видно, что в присутствии сильных кислот Льюиса BF₃ и AlCl₃ в безводном ацетонитриле при комнатной температуре реакция с ТЭБА заканчивается соответственно за 1 ч или 1 сут, в то время как использование гораздо более слабых кислот SbF₃ и ZnCl₂ [3] для этой цели

малоэффективно. Интересно, что в том случае, когда акцепторами (источниками протона) являются кислоты Бренстеда—Лоури (HClO_4 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), которые еще в большей степени должны увеличивать дефицит электронной плотности в гетероцикле за счет протонирования по атому кислорода группы $\text{N} \rightarrow \text{O}$, скорость превращения значительно меньше, чем в случае BF_3 . Объяснить этот факт можно тем, что активность аниона хлора должна понижаться в присутствии протонных соединений, способных к специфическому взаимодействию с ним.

Однако применение в качестве источника хлорид-иона NH_4Cl и NaCl , лучше растворимых в ацетонитриле, содержащем небольшое количество воды, показывает, что в таких системах сильные кислоты Бренстеда—Лоури HClO_4 и $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ эффективнее как активаторы по сравнению с кислотами Льюиса (таблица).

Так как хлористый водород одновременно является источником протона и нуклеофила (Cl^-), мы сравнили скорость реакции замещения нитрогруппы в апротонном растворителе ацетонитриле и в конц. HCl . Оказалось, что в первом случае превращение заканчивается за 30 мин при 65°C или за 1 сут при комнатной температуре, а во втором, несмотря на большую концентрацию HCl даже при 100°C , только за 1 ч. Обе системы являются гомогенными, и поэтому мы также склонны объяснить этот факт меньшей нуклеофильностью хлорид-иона в концентрированной водной соляной кислоте по сравнению с апротонным ацетонитрилом. Обычно нуклеофильное замещение в ароматическом ряду осуществляется по бимолекулярному механизму через образование комплексов Мейзенгеймера [4]. При этом в переходном состоянии по сравнению с исходными соединениями происходит делокализация отрицательного заряда. Поэтому протонные растворители (вода, этанол), лучше сольватируя небольшие по размеру нуклеофилы, такие, как Cl^- , должны замедлять скорость реакции, а апротонные растворители (хлороформ, ацетонитрил, диоксан), лучше сольватируя переходное состояние, — ускорять ее.

На основании полученных данных (таблица) можно сделать вывод о том, что взаимодействие конц. HCl с N -оксидом 4-нитрохинолина в апротонных растворителях (ацетонитрил, диоксан) является очень удобным способом получения N -оксида 4-хлорхинолина. Даже при комнатной температуре за 1 сут превращение осуществляется с количественным выходом.

В случае использования источников бромид-иона отмеченные выше закономерности в общем сохраняются, но реакция идет с гораздо меньшей скоростью. При 65°C взаимодействие с конц. HBr в ацетонитриле позволяет получить N -оксид 4-бромхинолина лишь с выходом 35%. Повышение температуры до 100°C позволяет за 10 мин осуществить реакцию на 50%, но дальнейшее нагревание приводит к появлению конкурирующих процессов (в частности гидролиза [5]), и увеличение времени свыше 30 мин только уменьшает выход желаемого N -оксида. Однако проведение реакции с конц. HBr без растворителя при 100°C в течение 30 мин позволяет, согласно данным ВЭЖХ, почти количественно заместить нитрогруппу на бром.

Попытки заместить нитрогруппу в N -оксиде 4-нитрохинолина на иод не увенчались успехом из-за легко протекающих с участием I^- окислительно-восстановительных реакций с образованием молекулярного иода. Согласно данным ВЭЖХ, ни в одном из опытов выход иодиопроизводного не превышал 5%.

Таким образом, мы показали, что замещение нитрогруппы в N -оксиде 4-нитрохинолина на атомы галогенов в условиях активации сильными кислотами Льюиса и Бренстеда—Лоури является удобным методом получения N -оксидов 4-хлор- и бромхинолинов.

В апротонных растворителях реакционная способность галогенид-ионов в рассматриваемых условиях возрастает с увеличением их основности ($\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$), что находится в соответствии с литературными данными [4]. В случае хлорид-иона добавление протонных растворителей замедляет скорость реакции. Однако при бромировании увеличение соотношения конц.

Активация ν -акцепторами нуклеофильного замещения нитрогруппы на атомы галогенов в N-оксиде 4-нитрохинолина*

№	Нуклеофил	Акцептор	Растворитель	T, °C	Выход продукта, %					Примечание
					30 мин	60 мин	120 мин	180 мин	240 мин	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Триэтилбензил-аммоний хлорид	BF ₃	CH ₃ CN	65	>99					
2	"	"	"	Комн.	80	99				
3	"	"	Хлороформ	Комн.	30		45		50	
4	"	AlCl ₃	CH ₃ CN	Комн.		25				1 сут 99%
5	"	SbF ₃	CH ₃ CN	Комн.			3			
6	"	ZnCl ₂	"	Комн.						1 сут 0%
7	"	CF ₃ CO ₂ H	"	65	70	80	90	90	95	10 мин 45%
8	"	HClO ₄	"	65	65	75	80			10 мин 60%
9	NH ₄ Cl	BF ₃	"	65	20	35	55			
10	"	SbF ₃	"	65		<1	1			
11	"	HClO ₄	"	65	45	65	80			
12	"	"	CH ₃ CN-H ₂ O, 92 : 8	65	50	65	75	80	95	6 ч >99%
13	"	"	"	Комн.				2		1 сут 15%
14	"	"	CH ₃ CN-H ₂ O, 84 : 16	65	20	35	50	55	65	6 ч 70%
15	"	CF ₃ CO ₂ H	CH ₃ CN-H ₂ O, 92 : 8	65	25	45		85		
16	"	HClO ₄	Диоксан	65	50	70	90	>99		
17	"	"	96% этанол	65	20	40		70	75	
18	NaCl	"	CH ₃ CN	65	20	35		50	55	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
19	"	"	CH ₃ CN-H ₂ O, 84 : 16	65	50	55	60			10 мин 20%
20	"	"	"	Комн.					5	1 сут 10%
21	HCl (конц.)	HCl	CH ₃ CN	65	>99					
22	HCl (конц.)	"		Комн.	50	65				10 мин 30%
23	HCl (конц.)	"	Нет	100		>99				5 мин 25% 10 мин 50% 15 мин 65%
24	Триметилгексадецил- аммоний бромид	BF ₃	"	65	30		40		45	10 мин 25%
25	"	"	"	Комн.	10		10		10	10 мин 10% 1 сут 10%
26	Тетрабутиламмоний бромид	HClO ₄	CH ₃ CN	65	30		35		35	
27	"	BF ₃	Диоксан	100		30	35	40		
28	HBr (конц.)	HBr	CH ₃ CN	65	35		35		35	
29	HBr (конц.)	"	Диоксан	100	45	30	20	10		10 мин 40%
30	HBr (конц.) 0,15 мл	"	CH ₃ CN 0,15 мл	65	40	55		60	70	10 мин 10%
31	HBr (конц.) 0,1 мл	"	CH ₃ CN 0,2 мл	65	50	65	70	70	70	
32	HBr (конц.)	"	Нет	100	95	95			95	10 мин 35%
33	Триэтилбензил- аммоний иодид	HClO ₄	CH ₃ CN	65					1	
34	"	CF ₃ CO ₂ H	"	65		3				
35	"	"	Диоксан	100		5				

* Стандартная реакционная смесь содержит по 0,1 ммоль N-оксида 4-нитрохинолина и нуклеофила, 0,02 мл раствора акцептора (эфира BF₃, трифторуксусной, хлорной или галогеноводородной кислот) или 0,1 ммоль SbF₃ (AlCl₃ или ZnCl₂) и 0,3 мл растворителя. В опытах с изменением соотношения галогеноводородная кислота—растворитель их общий объем составлял 0,3 мл.

НВг — ацетонитрил до 1 : 2 увеличивает не только скорость реакции, но и выход продукта замещения. Такой эффект можно объяснить следующим образом. С одной стороны, протонные растворители, как было указано ранее, должны уменьшать реакционную способность галогенид-ионов, в том числе и бромид-ионов. С другой стороны, при использовании более слабого в апротонных растворителях по сравнению с анионом хлора нуклеофила Br^- обратимая стадия образования комплекса Мейзенгеймера, по-видимому, лимитирует процесс замещения [4]. При этом увеличение концентрации Br^- при добавлении бромистоводородной кислоты должно смещать равновесие в сторону продукта замещения. Очевидно, второй фактор является более существенным до тех пор, пока содержание воды не достигает ~10%.

Повышение температуры, как и ожидалось, не только ускоряет реакцию галогенирования, но и увеличивает вероятность побочных процессов, в частности гидролиза (таблица, опыт 29) при замене НВг в указанных условиях на водный раствор HClO_4 , согласно данным ВЭЖХ, образуется вещество с тем же временем удерживания, но в отсутствие кислот реакция с водой не идет.

Целью дальнейшей работы является реализация принципа активации ν -акцепторами других реакций нуклеофильного замещения в ряду различных гетероциклических соединений как с N-оксидной функцией, так и без нее.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за исследуемыми превращениями N-оксида 4-нитрохинолина осуществляли методом ВЭЖХ по накоплению продуктов реакции. Аликвоты реакционных смесей (0,05 мл) переносили в пробирки, содержащие 0,45 мл 3% раствора триметиламина в этаноле. Условия хроматографирования: колонка Sерагоп SGX C18 3×150 мм, подвижная фаза ацетонитрил—вода, 84 : 16, объемная скорость элюента 0,2 мл/мин, детектор ультрафиолетовый LCD 2040 ($\lambda = 335$ нм), интегратор СИ 100А, насос высокого давления НРР 5001, объем проб 0,5 мкл.

Гидрохлорид N-оксида 4-хлорхинолина. А. Смесь 0,19 г (1 ммоль) N-оксида 4-нитрохинолина и 0,5 мл конц. HCl нагревают при 100 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь упаривают досуха в вакууме. Получают 0,203 г желто-оранжевого порошка. Выход 94%. Вещество растворяют при нагревании до кипения в минимальном количестве бутанола-1, кристаллы осаждают эфиром и высушивают на воздухе. $T_{\text{пл}} 151\text{...}152$ °С [2].

Гидробромид N-оксида 4-бромхинолина получают аналогично, но берут 1 мл конц. НВг и нагревают реакционную смесь при 100 °С в течение 30...40 мин (контроль ВЭЖХ). Выход 92%. $T_{\text{пл}} 154\text{...}156$ °С.

Б. Смесь 0,19 г (1 ммоль) N-оксида 4-нитрохинолина, 0,2 мл конц. HCl и 3 мл ацетонитрила нагревают при 65 °С в течение 30...40 мин или оставляют при комнатной температуре на 1 сут. По окончании реакции (контроль ВЭЖХ) раствор упаривают досуха в вакууме. Гидрохлорид выделяют как описано в опыте А. Выход 90...95%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рыжаков А. В., Родина Л. Л. // ЖОРХ. — 1994. — Т. 30. — С. 1417.
2. Андреев В. П., Калистратова Е. Г., Рыжаков А. В. // ХГС. — 1996. — № 4. — С. 516.
3. Беккер Г. // Введение в электронную теорию органических реакций. — М.: Мир, 1977. — С. 204, 504.
4. Днепровский А. С., Темникова Т. И. // Теоретические основы органической химии. — Л.: Химия, 1979. — С. 319, 398.
5. Ochiai E. // Aromatic Amine Oxides. — Elsevier, Amsterdam, 1967. — P. 373.

Петрозаводский государственный
университет,
Петрозаводск 185640, Россия
e-mail: andreev@mainpgu.karelia.ru

Поступило в редакцию 26.10.98