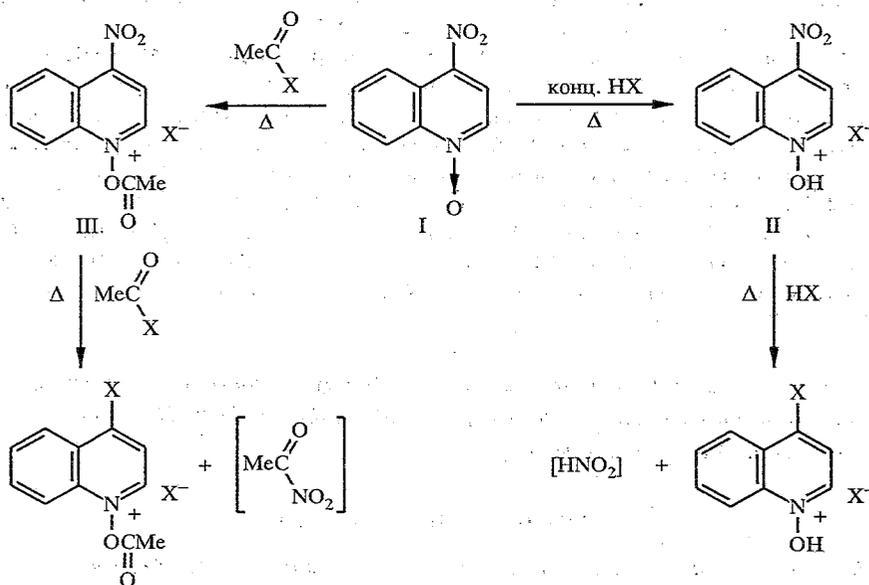


В. П. Андреев, Е. Г. Калистратова, А. В. Рыжаков

**НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОГАЛОГЕНИДОВ
N-ОКСИДОВ 4-ГАЛОГЕНОХИНОЛИНОВ ИЗ N-ОКСИДА
4-НИТРОХИНОЛИНА**

Разработан простой способ получения гидрогалогенидов N-оксидов 4-галогенохинолинов, заключающийся в пропускании газообразного галогеноводорода при комнатной температуре через раствор N-оксида 4-нитрохинолина в хлороформе.

Реакции нуклеофильного замещения в ряду гетероароматических N-оксидов наиболее полно изучены в случае 2- и особенно 4-нитропроизводных пиридина и хинолина, которые в мягких условиях взаимодействуют с такими сильными нуклеофилами, как алкоксиды, феноксиды, меркаптиты щелочных металлов и алифатические амины, образуя соответствующие N-оксиды с высокими выходами [1]. Однако замещение нитрогруппы в этих соединениях слабыми нуклеофилами (галогенид-ионами) требует более жестких условий: кипячения с концентрированными водными растворами HCl или HBr [2, 3] либо использования галогенангидридов уксусной кислоты или фосфорилгалогенидов [1].

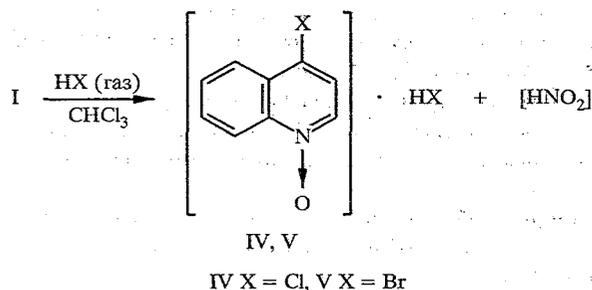


В этих случаях активация нуклеофильного замещения объясняется образованием интермедиатов II и III, обладающих более высокой, чем исходные N-оксиды, электрофильностью [4].

Данные методы характеризуются значительными недостатками: требуют длительного кипячения реакционных смесей, сложной процедуры выделения N-оксидов, а в ряде случаев приводят к образованию продуктов дезоксидирования и галогенирования в положение 2. Например, реакция N-оксида 4-нитрохинолина с POBr_3 в хлороформе дает 73% 2-бром-4-нитрохинолина [5].

Вместе с тем известно, что активность гетероароматических субстратов в реакциях нуклеофильного замещения существенно возрастает при смещении электронной плотности из π -системы, чему способствует введение электроноакцепторных заместителей или образование молекулярных комплексов с различными типами акцепторов. В частности, последний принцип был использован для осуществления реакции между N-оксидом I и триэтилбензиламмонийхлоридом (источник хлорид-иона) в присутствии тетрацианоэтилена, образующего комплексы с переносом заряда π, π -типа с N-оксидом I [4]. Указанный процесс протекает легко при комнатной температуре, давая N-оксид 4-хлорхинолина с хорошим выходом, однако он малопригоден для получения этого соединения в значительных количествах.

Предлагаемый в настоящей статье новый способ синтеза N-оксидов 4-хлор- и 4-бромхинолинов в виде гидрогалогенидов заключается в пропускании при комнатной температуре газообразных сухих HCl и HBr через насыщенный раствор N-оксида 4-нитрохинолина (I) в хлороформе.



Превращение заканчивается за 15...30 мин в зависимости от количества исходного N-оксида I природы HX. Для реакции с хлористым водородом методом ВЭЖХ было показано, что выход продукта замещения количественный. Гидрогалогениды N-оксидов IV, V в виде бледно-желтых кристаллов получают испарением хлороформа, а свободные N-оксиды — обработкой солей водным раствором K_2CO_3 с последующей экстракцией хлороформом.

Состав солей IV, V подтвержден взаимодействием с избытком водного раствора AgNO_3 по количеству образовавшегося галогенида серебра, а также совпадением температур плавления соответствующих им N-оксидов с литературными данными. Температуры плавления и УФ спектры ранее не известного гидрохлорида N-оксида 4-хлорхинолина, полученного разработанным нами способом и встречным синтезом (см. экспериментальную часть), также совпали.

Замена хлороформа на полярные протонные растворители (вода, этанол) приводит к увеличению времени реакции и необходимости кипячения реакционных смесей [1]. Причина этого, на наш взгляд, заключается в том, что в хлороформе галогенид-ионы проявляют повышенную нуклеофильность вследствие их слабой сольватации.

Следует отметить, что реакция N-оксида I с фтористым водородом в данных условиях не происходит, а йодистый водород окисляется им с образованием молекулярного йода.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции между N-оксидом 4-нитрохинолина и газообразным галогеноводородом осуществляли методами ТСХ (для HCl и HBr) и ВЭЖХ (для HCl, в случае HBr времена удерживания N-оксидов 4-нитро- и 4-бромхинолина очень близки). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей хлороформ—этанол, 10 : 1, проявление в УФ свете и парами йода.

В случае ВЭЖХ через каждые 5 мин аликвоты реакционной смеси (0,05 мл) переносили в пробирки, содержащие 0,5 мл 3% раствора триметиламина в этаноле. Условия хроматографирования: колонка Serapop SGX C18 3 × 150 мм, подвижная фаза ацетонитрил—вода, 84 : 16, объемная скорость элюента 0,2...0,4 мл/мин, детектор ультрафиолетовый LCD 2040 (λ 335 нм), интегратор CI 100А, насос высокого давления НРР 5001, объем проб 0,5 мкл.

Газообразные HCl и HBr сушили пропусканием через безводные CaCl₂ и MgSO₄ соответственно.

УФ спектры в хлороформе регистрировали на спектрофотометре Spesord UV-vis.

Гидрохлорид N-оксида 4-хлорхинолина (IV). А. Через раствор 1,09 г (5,74 ммоль) N-оксида 4-нитрохинолина в 39 мл сухого хлороформа пропускают в течение 30 мин сухой HCl, полученный взаимодействием хлорида натрия с 50% раствором H₂SO₄ при нагревании. Хлороформ удаляют в вакууме. Остаток растворяют в минимальном количестве бутанола-1 при нагревании до кипения, осаждают кристаллы диэтиловым эфиром, промывают эфиром и сушат на воздухе. Получают 1,15 г (93%) бледно-желтых кристаллов, $T_{пл}$ 151...152 °С.

Б. Добавляют к 0,09 мг (0,5 ммоль) насыщенного раствора N-оксида 4-хлорхинолина в этаноле 0,06 мл (0,6 ммоль) конц. HCl. Растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в минимальном количестве бутанола-1, добавляют диэтиловый эфир до выпадения кристаллов, которые промывают эфиром и сушат на воздухе. Получают 0,097 г (90%) светло-желтых кристаллов, $T_{пл}$ 151 °С. УФ спектр, λ_{max} : 335, 350 нм.

Гидробромид N-оксида 4-бромхинолина (V) синтезируют аналогично (метод А, газообразный HBr получают взаимодействием KBr с 50% H₂SO₄). Образовавшуюся соль кипятят 1 мин с 1,5 мл ацетона, центрифугируют и сушат на воздухе. Получают светло-желтые кристаллы, выход 68%, $T_{пл}$ 154...156 °С.

N-Оксиды 4-хлор- и 4-бромхинолинов выделяют из солей нейтрализацией водным раствором K₂CO₃ как описано в работе [6]. Их температуры плавления совпадают с литературными данными [6].

Количественное определение содержания ионов галогена в гидрогалогенидах N-оксидов 4-галогенохинолинов IV, V. К раствору точной навески гидрогалогенида (около 0,04 г) в 1,5 мл этанола добавляют в избытке водный раствор AgNO₃. Выпавший осадок галогенида серебра центрифугируют, промывают водой (1,5 мл), этанолом (1,5 мл) и эфиром (1,5 мл), сушат на воздухе и взвешивают с точностью до 0,00005 г. Состав соли определяют по количеству образовавшегося галогенида серебра.

Авторы выражают благодарность Международному научному фонду Дж. Сороса за финансовую поддержку данной работы (грант NXF 000).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ochiai E. // Aromatic Amine Oxides. — Elsevier, Amsterdam, 1967. — 444 p.
2. Okamoto T. // Yakugaku Zasshi. — 1951. — Vol. 71. — P. 297.
3. Hertog H. J., Combe W. P. // Rec. Trav. Chim. — 1951. — Vol. 70. — P. 581.
4. Hamana M., Hoshide Y., Kaneda K. // Yakugaku Zasshi. — 1956. — Vol. 76. — P. 1337.
5. Рыжаков А. В., Родина Л. Л. // ЖОрХ. — 1994. — Т. 30. — С. 1417.
6. Ochiai E. // J. Org. Chem. — 1953. — Vol. 18. — P. 534.

Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск 185640

Поступило в редакцию 06.12.95