

И. А. Фридман, И. В. Никонова, Г. И. Колдобский

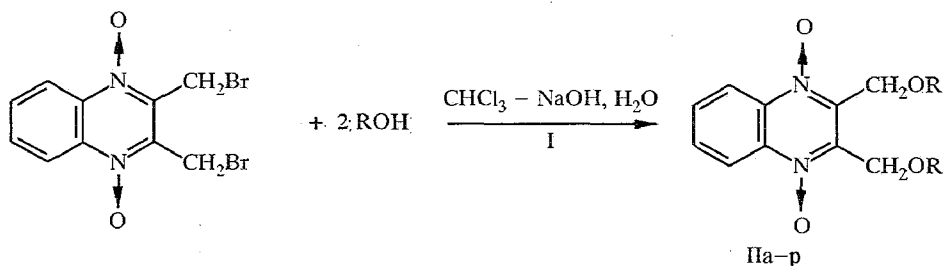
ПОЛУЧЕНИЕ ЭФИРОВ 1,4-ДИ-N-ОКИСЬ
2,3-БИС(ГИДРОКСИМЕТИЛ)ХИНОКСАЛИНА В УСЛОВИЯХ
МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

В условиях межфазного катализа в системе хлороформ—вода получены простые и сложные эфиры 1,4-ди-N-бис(гидроксиметил)хиноксалина. Дана сравнительная оценка каталитической активности бромида тетрабутиламмония и бромида цетильтриэтиламмония в синтезе ацетата, бензоата и 4-нитробензоата 1,4-ди-N-окись 2,3-бис(гидроксиметил)хиноксалина.

Простые и сложные эфиры 1,4-ди-N-окись 2,3-бис(гидроксиметил)хиноксалина обладают высокой биологической активностью и широко используются в медицинской практике при лечении острых бактериальных инфекций [1, 2].

Основным методом получения этих соединений является взаимодействие 1,4-ди-N-окись 2,3-бис(бромметил)хиноксалина с фенолятами или солями соответствующих карбоновых кислот [1—3]. Реакцию проводят при кипячении реагентов в ацетоне или безводном этаноле, выход эфиров колеблется в широких пределах и составляет 26...88%. Снижение выхода эфиров в ряде случаев, очевидно, связано с тем, что эти соединения в спиртовых и спиртоводных средах в присутствии оснований претерпевают окислительно-восстановительные превращения [4, 5]. Можно было надеяться, что получение эфиров 1,4-ди-N-окись 2,3-бис(гидроксиметил)хиноксалина в условиях межфазного катализа позволит избежать указанных осложнений, так как известно, что этот метод особенно эффективен в тех случаях, когда реагенты и продукты реакции склонны к побочным превращениям [6].

В настоящей работе изучено образование простых и сложных эфиров 1,4-ди-N-окись 2,3-бис(гидроксиметил)хиноксалина с фенолами, алифатическими и ароматическими карбоновыми кислотами. Реакцию проводили в двухфазной системе хлороформ—водная гидроокись натрия при 56 °С. В качестве катализатора межфазного переноса использовали бромид тетрабутиламмония (I). В этих условиях соответствующие эфиры образуются с выходом 62...90%.



II а R = C₆H₅, б R = 4-C₂H₅C₆H₄, в R = 4-OHC₆H₄, г R = 4-BrC₆H₄, д R = 4-NO₂C₆H₄,
 е R = 2-нафтил, ж R = CH₃CO, з R = C₆H₅CH₂CO, и R = C₆H₅CO, к R = 4-CH₃C₆H₄CO,
 л R = 3-CH₃C₆H₄CO, м R = 4-ClC₆H₄CO, н R = 4-BrC₆H₄CO, о R = 3-BrC₆H₄CO,
 п R = 4-NO₂C₆H₄CO, р R = 3-NO₂C₆H₄CO

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	ИК спектр, ν , см ⁻¹		Выход, %
			N—O	CH ₂ OR (C=O)	
Па	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₄	175...177	1330	* —	76
Пб	C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₄	150...151	1330	1280	64
Пв	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₆	175...177	1335	1275 (1710)	77
Пг	C ₂₂ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O ₄	151...152	1330	1275	75
Пд	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₈	182...184	1330	1285	79
Пе	C ₃₀ H ₂₂ N ₂ O ₄	175...176	1330	1275	62
Пж	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆	179...180	1325	(1740)	85
Пз	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₆	151...152	1325	(1740)	81
Пи	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₆	180...181	1330	(1720)	83
Пк	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₆	191...192	1335	(1715)	69
Пл	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₆	157...159	1335	(1720)	66
Пм	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₆	191...193	1330	(1725)	89
Пн	C ₂₄ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O ₆	198...199	1330	(1720)	85
По	C ₂₄ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O ₆	194...195	1330	(1720)	85
Пп	C ₂₄ H ₁₆ N ₄ O ₁₀	197...198	1335	(1735)	89
Пр	C ₂₄ H ₁₆ N ₄ O ₁₀	202...203	1330	(1730)	90

* Полоса замаскирована.

Сравнительно невысокий выход соединения Пе объясняется легкой окисляемостью 2-нафтола даже при проведении реакции в среде инертного газа. Структура соединений Па—р согласуется со спектральными данными (табл. 1 и 2) и результатами элементного анализа.

Т а б л и ц а 2

УФ спектры и спектры ПМР синтезированных соединений*

Соединение	λ_{max} , нм (lg ϵ)	δ , м. д.			КССВ (ν), Гц	
		5,8-H ₂	6,7-H ₂	CH ₂	5,6 (7,8)	5,7 (6,8)
Па	233(4,52); 265(4,40); 394(4,05)	8,40	7,60	5,54	9,5	3,00
Пб	232(4,61); 267(4,54); 393(4,02)	8,40	7,60	5,54	10,5	3,50
Пв	232(4,46); 269(4,76); 394(4,08)	—	—	—	—	—
Пг	233(4,69); 270(4,46); 394(4,00)	—	—	—	—	—
Пд	233(4,57); 266(4,34); 393(4,05)	8,55	8,08	5,82	12,5	4,00
Пе	231(5,09); 266(4,59); 394(4,05)	—	—	—	—	—
Пж	235(4,46); 267(4,44); 396(4,09)	8,52	7,75	5,60	10,0	3,00
Пз	208(4,41); 232(4,43); 396(4,03)	8,50	7,73	5,50	10,0	3,25
Пи	235(4,58); 267(4,53); 396(4,11)	8,60	7,78	5,90	10,0	3,50
Пк	237(4,69); 269(4,55); 396(4,08)	8,53	7,65	5,78	10,0	3,25
Пл	235(4,70); 268(4,54); 396(4,10)	8,60	7,81	5,80	10,0	3,25
Пм	237(4,71); 268(4,51); 396(4,04)	8,45	7,70	5,78	12,0	4,00
Пн	240(4,72); 263(4,59); 396(4,09)	8,50	7,75	5,80	10,0	3,00
По	235(4,64); 267(4,50); 396(4,09)	8,44	7,75	5,78	10,0	3,25
Пп	236(4,58); 268(4,71); 397(4,08)	8,60	7,86	5,90	10,6	3,60
Пр	233(4,66); 268(4,57); 397(4,08)	—	—	—	—	—

* Спектры ПМР соединений Па,б,ж,з,к,л записаны в CDCl₃, соединений Пд,и,м—п — в DCON(CD₃)₂; для соединений Пв,г,е,р спектры ПМР не получены вследствие их низкой растворимости.

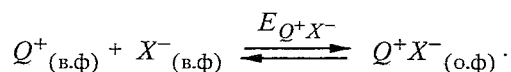
Для того, чтобы оценить влияние природы катализатора межфазного переноса на скорость образования сложных эфиров хиноксалина, при получении соединений IIж, IIи и IIп наряду с бромидом тетрабутиламмония использовали бромид цетилтриэтиламмония.

В межфазном процессе в первом приближении эффективность катализаторов межфазного переноса можно оценить по величинам констант экстракции и коэффициенту селективности ионного обмена

$$K_{Y^-/X^-}^{\text{сел.}} = \frac{E_{Q^+Y^-}}{E_{Q^+X^-}}$$

где $E_{Q^+Y^-}$ и $E_{Q^+X^-}$ — соответствующие константы экстракции [7]. Константы экстракции бромида, ацетата и бензоата тетрабутиламмония в системе хлороформ—вода известны [6]. Величины констант экстракции бензоата цетилтриэтиламмония, а также 4-нитробензоата тетрабутил- и цетилтриэтиламмония для той же системы вычисляли по методу инкриментов [7], константы экстракции бромида и ацетата цетилтриэтиламмония определяли по коэффициентам распределения, полученным экспериментально (табл. 3).

Предполагается, что в двухфазной системе органический растворитель—вода в определенном интервале концентраций органической соли в органической фазе вследствие низкой диэлектрической проницаемости органического растворителя находится в виде ионных пар, а в водной фазе — в диссоциированном состоянии.



При выполнении этих условий константа экстракции $E_{Q^+X^-}$ может быть найдена по уравнению [8]:

Таблица 3

Коэффициенты распределения солей цетилтриэтиламмония в системе хлороформ—вода (25 °С)

$C_{\text{общ}} \cdot 10^4$, моль/л	$C_{Q^+ (в.ф)} \cdot 10^4$, моль/л	$C_{Q^+X^- (о.ф)} \cdot 10^4$, моль/л	K_p
Бромид цетилтриэтиламмония			
1,50	0,13	1,37	10,6
5,37	0,29	5,08	17,5
9,65	0,44	9,21	20,9
15,00	0,61	14,39	24,0
19,50	0,75	18,75	25,9
24,65	0,83	23,82	29,1
30,10	0,93	29,07	31,3
50,00	1,18	48,82	41,8
Ацетат цетилтриэтиламмония			
1,00	0,70	0,30	0,43
2,00	1,22	0,78	0,63
3,00	1,65	1,35	0,82
4,00	2,15	1,85	0,87
5,00	2,35	2,65	1,14
5,96	2,70	3,26	1,20
7,00	2,96	4,04	1,36
8,05	3,25	4,80	1,47

$$K_p = \frac{C_{Q^+X^-}(\text{о.ф.})}{C_{Q^+X^-}(\text{в.ф.})} = E_{Q^+X^-} \cdot f_{Q^+}(\text{в.ф.}) \cdot f_{X^-}(\text{в.ф.}) \cdot C_{Q^+X^-}(\text{в.ф.}) + \sqrt{E_{Q^+X^-} \cdot K_{(\text{о.ф.})}^{\text{дис}}}$$
(1)

где $E_{Q^+X^-}$ и K_p — константа экстракции и коэффициент распределения соответственно; $C_{Q^+X^-}(\text{о.ф.})$ и $C_{Q^+X^-}(\text{в.ф.})$ — концентрация соли в органической и водной фазе; $f_{Q^+}(\text{в.ф.})$ и $f_{X^-}(\text{в.ф.})$ — коэффициенты активности ионов в водной фазе. $K_{(\text{о.ф.})}^{\text{дис}}$ — константа диссоциации соли в органической фазе.

Обработка экспериментальных данных для бромида и ацетата цетильтриэтиламмония по уравнению (1) приводит к соответствующим уравнениям линий регрессии:

$$K_p = (2,60 \pm 0,14) \cdot 10^5 \cdot f_{Q^+}(\text{в.ф.}) \cdot f_{X^-}(\text{в.ф.}) \cdot C_{Q^+X^-}(\text{в.ф.}) + (9,20 \pm 0,95),$$

$$r = 0,99, n = 8, S = 0,04;$$

$$K_p = (4,10 \pm 0,10) \cdot 10^3 \cdot f_{Q^+}(\text{в.ф.}) \cdot f_{X^-}(\text{в.ф.}) \cdot C_{Q^+X^-}(\text{в.ф.}) + (0,14 \pm 0,02),$$

$$r = 0,99, n = 8, S = 0,03.$$

Константы экстракции бромида и ацетата цетильтриэтиламмония в системе хлороформ—вода соответственно равны $2,6 \cdot 10^5$ и $4,1 \cdot 10^3$.

Полученные данные (табл. 4) позволяют сделать следующие предположения. Если скорость образования эфиров Пж, Пи и Пп лимитируется равновесием переноса ионных пар, то при переходе от бромида тетрабутиламмония к бромиду цетильтриэтиламмония скорость реакции должна возрастать. В том случае, если скорость реакции определяется реакционной способностью ионных пар, ускорения процесса происходит не должно. Так, ацетат 1,4-ди-N-окись 2,3-бис(гидроксиметил)хиноксалина в присутствии бромида тетрабутиламмония образуется с выходом 85% за 20 ч. В то же время при замене бромида тетрабутиламмония на бромид цетильтриэтиламмония время реакции сокращается до 14 ч. Однако в реакции 1,4-ди-N-окись 2,3-бис(бромметил)хиноксалина с более липофильными бензоат- и 4-нитробензоатанионами скорость процесса не зависит от природы катализатора межфазного переноса. При условии, что образование эфиров хиноксалина происходит в органической фазе, полученные результаты означают, что в межфазнокаталитическом процессе с участием слабалипофильных анионов, таких, как ацетатанион, основное влияние на скорость реакции оказывает состояние равновесия переноса ионов. В то же

Таблица 4

Константы экстракции ($E_{Q^+X^-}$) четвертичных аммониевых солей и коэффициенты селективности ($K_{Y^-/X^-}^{\text{сел}}$) относительно иона брома в системе хлороформ—вода (25 °C)

Катион аммония	Тетрабутил		Цетильтриэтил	
	lg $E_{Q^+X^-}$	lg $K_{Y^-/X^-}^{\text{сел}}$	lg $E_{Q^+X^-}$	lg $K_{Y^-/X^-}^{\text{сел}}$
Br ⁻	1,29	0	5,42	0
CH ₃ COO ⁻	-2,12	-3,41	3,61	-1,80
C ₆ H ₅ COO ⁻	0,39	-0,90	4,89	-0,52
4-NO ₂ C ₆ H ₅ COO ⁻	2,10	0,89	6,61	1,20

время для липофильных анионов скорость реакции определяется, главным образом, реакционной способностью ионных пар.

Таким образом, показано, что эфиры 1,4-ди-N-окись 2,3-бис(гидроксиметил)хиноксалина в условиях межфазного катализа образуются с более высоким выходом, чем в некаталитическом процессе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках КВг, УФ спектры сняты на спектрофотометре СФ-46 в ацетонитриле, аналитическая концентрация эфиров хиноксалина $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Спектры ПМР получены на приборе Tesla BS-497 (100 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Коэффициенты распределения солей цетилтриэтиламмония определяли по методу, описанному в работе [9]. Концентрацию соли в хлороформе и воде определяли по комплексу с бромфениловым синим фотоколориметрически [10].

Значения коэффициентов распределения находили как среднее из 3...5 параллельных измерений. Полученные данные обрабатывали методами математической статистики [11].

Эфиры хиноксалина получали в колбе, затемненной снаружи битумным лаком.

Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют вычисленным.

1,4-Ди-N-окись 2,3-бис(2-нафтилоксиметил)хиноксалин (Пе). К раствору 2,5 г (0,063 моль) гидроокиси натрия и 8,6 г (0,06 моль) 2-нафтола в 80 мл воды добавляют раствор 7 г (0,02 моль) 1,4-ди-N-окись 2,3-бис(бромметил)хиноксалина и 0,6 г (0,002 моль) бромид тетрабутиламмония в 80 мл хлороформа. Смесь перемешивают в токе азота 14 ч при 56 °С, охлаждают, разделяют фазы, органический слой промывают раствором 2% мас. гидроокиси натрия (2 × 50 мл), высушивают сульфатом магния, продукт выделяют хроматографированием на колонке (силикагель, хлороформ). После кристаллизации из смеси хлороформ—ацетон (1 : 3) с добавлением активированного угля получают 6,28 г (62%) соединения Пе, $T_{пл}$ 175...176 °С.

Аналогично получают соединения Па—д (табл. 1).

1,4-Ди-N-окись 2,3-бис(фенилацетоксиметил)хиноксалин (Пз). К раствору 2,5 г (0,063 моль) гидроокиси натрия и 8,2 г (0,06 моль) фенилуксусной кислоты в 80 мл воды добавляют раствор 7 г (0,02 моль) 1,4-ди-N-окись 2,3-бис(бромметил)хиноксалина и 0,6 г (0,002 моль) бромид тетрабутиламмония в 80 мл хлороформа. Смесь перемешивают 10 ч при 56 °С, охлаждают, разделяют фазы, органическую фазу промывают водой (2 × 50 мл), высушивают сульфатом магния, хлороформ удаляют. Остаток перекристаллизовывают из смеси ацетон—петролейный эфир, 1 : 2, с добавлением активированного угля, получают 7,62 г (81%) соединения Пз, $T_{пл}$ 151...152 °С.

Аналогично получают соединения Пж и Пи—р; время реакции при получении соединения Пж — 20 ч.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елина А. С., Титкова Р. М., Цирульникова Л. Г., Филипенко Т. Я. // Хим.- фарм. журнал. — 1976. — Т. 10, № 1. — С. 44.
2. Елина А. С., Мусатова Н. С., Падейская Е. Н., Шварц Г. Я. // Хим.- фарм. журнал. — 1977. — Т. 11, № 6. — С. 54.
3. Глушков Р. Г., Возякова Т. Н., Адамская Е. В., Алейникова С. А., Радкевич Т. П., Шепилова Л. Д., Падейская Е. Н., Гуськова Т. А. // Хим.- фарм. журнал. — 1994. — Т. 28. — № 1. — С. 15.
4. Тетенчук К. П., Дворянцева Г. Г., Мусатова Н. С., Елина А. С. // Хим. фарм. журнал. — 1984. — Т. 18, № 5. — С. 598.
5. Тетенчук К. П., Дворянцева Г. Г., Елина А. С. // Хим.- фарм. журнал. — 1986. — Т. 20, № 7. — С. 876.
6. Демлов Э., Демлов З. Межфазный катализ. — М.: Мир, 1987. — 485 с.
7. Юфит С. С. Механизм межфазного катализа. — М.: Наука, 1984. — 264 с.
8. Szarkiewicz-Tutaj B., Szarkiewicz J. // Roczn. Chem. — 1975. — Vol. 49. — P. 1353.
9. Осипова Т. Ф., Колдобский Г. И., Островский В. А., Мызников Ю. Е. // ХГС. — 1985. — № 6. — С. 841.
10. Mukerjee P. // Anal. Chem. — 1956. — Vol. 28. — P. 870.
11. Спиридонов В. П., Лопаткин А. А. // Математическая обработка физико-химических данных. — М.: Изд-во МГУ, 1970. — С. 94.