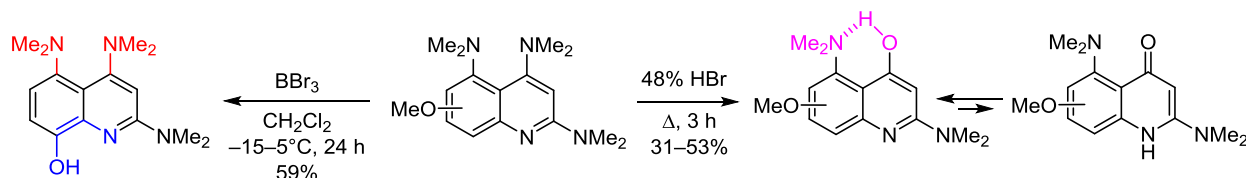


Нуклеофильное замещение 4-диметиламиногруппы в хинолиновых протонных губках. Стабилизация 4-хинолонов в гидроксиформе. Синтез протонной губки на основе 8-гидроксихинолина

Ольга В. Дябло^{1*}, Александр Ф. Пожарский¹

¹ Южный федеральный университет,
ул. Зорге, 7, Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: dyablo@sfedu.ru, apozharskii@sfedu.ru

Поступило 2.08.2019
Принято после доработки 8.10.2019



Деметилирование метоксигрупп в 6(8)-метокси-2,4,5-трис(диметиламино)хинолинах с помощью 48% HBr приводит к нуклеофильному замещению группы 4-NMe₂ с образованием хинолонов, существующих в растворе и твердом виде в гидроксиформе, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью. В отличие от HBr, использование BBr₃ в случае 8-метокси-производного приводит к образованию 8-гидрокси-2,4,5-трис(диметиламино)хинолина – перспективного лиганда для связывания как протонных, так и льюисовских кислот.

Ключевые слова: гидроксихинолины, диметиламинохинолины, метоксихинолины, хинолоны, водородная связь, нуклеофильное замещение, протонные губки, таутомерия.

Недавно нами были получены первые 4,5-бис(диметиламино)хинолины **1–4**,^{1–4} являющиеся фактически хинолиновыми аналогами 1,8-бис(диметиламино)нафталина **5**,⁵ широко известного как протонная губка (рис. 1).

Протонные губки отличаются от обычных анилиновых соединений рядом важных особенностей.⁶ Первая из них – необычно высокая основность, вызванная дестабилизацией основания из-за отталкивания близко расположенных неподеленных электронных пар атомов азота. Вторая – медленность процесса присоединения–отщепления протона (низкая кинетическая активность) из-за экранирования межзотного пространства четырьмя гидрофобными группами CH₃. Третья особенность – необычно сильное дезэкранирование хелатированного протона в катионе, резонирующего в спектрах ЯМР ¹H при 17–20 м. д. Характерно, что, благодаря медленности обмена в шкале времени ЯМР, сигнал протона NH не смешивается с сигналами других подвижных протонов, что является большим удобством при работе с протонными губками и позволяет отличить их от так называемых псевдогубок.⁷

Как показали наши исследования,^{1,4} поведение хинолиновых протонных губок дополнительно усложняется

конкуренцией за протон между двумя основными центрами – группами *peru*-NMe₂ и циклическим атомом азота. Так, согласно данным рентгеноструктурного анализа в солях соединений **1** и **3** протон хелатирован группами *peru*-NMe₂, тогда как в катионах **2H**⁺ и **4H**⁺ он локализован на атоме азота гетероцикла. Примечательно, что в растворах (исследовались CD₃CN, ДМСО-*d*₆, Me₂CO-*d*₆, ClD₂CCD₂Cl и CDCl₃) катионы соединений **1**, **3** и **4** существуют в виде смесей анилиниевой и

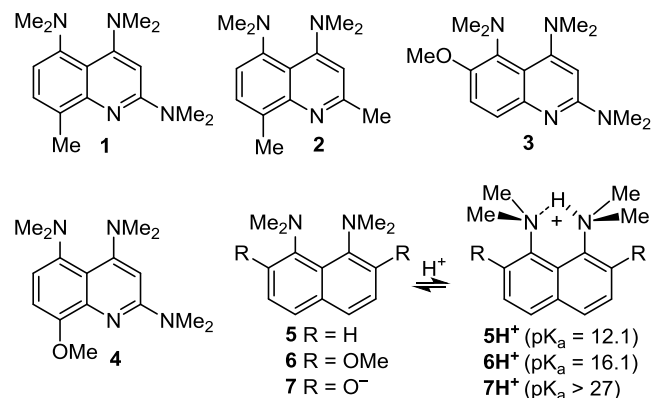
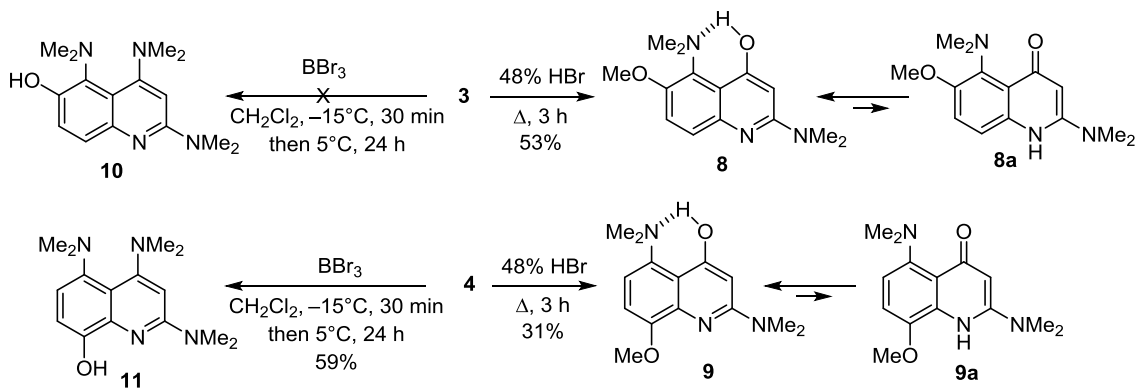


Рисунок 1. Протонные губки – соединения **1–7**.

Схема 1



хинолиниевой форм, тогда как катион 2H^+ во всех средах находится в хинолиниевой форме.

В центре настоящей работы были 6- и 8-метоксипроизводные **3** и **4**, что объясняется двумя обстоятельствами. Во-первых, опыт исследования нафталиновых протонных губок выявил сильное влияние на их основность метоксигрупп, особенно когда они расположены в *орто*-положении к группам NMe_2 . Так, например, 1,8-бис(диметиламино)-2,7-диметоксинафталин (**6**) на протяжении многих лет был самым сильным основанием в данном ряду с $\text{p}K_a$ 16.1 (здесь и ниже константы даны в пересчете на водную шкалу). В согласии с этим полученное нами 6-метоксипроизводное **3** ($\text{p}K_a$ 12.4) также является не только самым сильным основанием среди известных хинолиновых губок, но даже несколько превосходит в этом отношении нафталиновую губку **5**. Однако еще сильнее увеличивают основность протонных губок группы OH и особенно фенолятные группы O^- . Так, основность атомов азота в 2,7-динафталяте **7** настолько велика, что хелатированный протон из катиона 7H^+ не удается удалить даже гидридом лития в растворе ДМСО.⁸

В этой связи в настоящей работе мы попытались осуществить деметилирование метоксигрупп в соединениях **3** и **4**, используя в качестве реагентов HBr ⁹ и BBr_3 .^{10–12} Дополнительный интерес этим экспериментам придавала возможность осуществить синтез 2,4,5-трис(диметиламино)хинолин-8-ола (**11**) – первого 8-гидроксихинолина с фрагментом протонной губки, практически важного лиганда для получения металлохелатов, обладающих разнообразными полезными свойствами, например люминесцентными, биологически активными, каталитическими.^{13–15} Специфика соединения **11** может заключаться в селективном и одновременном связывании как протонных, так и льюисовских кислот. Как известно, нафталиновые протонные губки с льюисовскими кислотами практически не реагируют.⁶

Мы нашли, что при кипячении соединения **3** с 48% HBr с последующей нейтрализацией реакционной смеси с выходом 53% образуется основание, в котором, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , отсутствует одна из трех групп $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. В то же время в слабом поле имеется пик при 16.18 м. д., типичный для хелатированной группы OH (ср. данные для 1-гидрокси-8-диметиламинонафталинов^{16,17}). На основании этого

полученному основанию была приписана структура **8** (схема 1). Она примечательна тем, что фактически это – таутомерная форма соответствующего 4-хинолона **8a**. Аналогично ведет себя в этих условиях 8-метоксихинолин **4**, образуя хинолин-4-ол **9**. Известно, что 4-хинолоны намного устойчивее 4-гидроксихинолинов и являются единственной формой в кристаллах и сильно преобладающей в полярных растворах.¹⁸ Мы полагаем, что это один из редких случаев стабилизации гидроксиформы с помощью внутримолекулярной водородной связи (см., например, подобную стабилизацию с помощью заместителей в положении 3^{19,20}). Данное наблюдение представляется важным, поскольку производные 4-хинолона являются одними из основных антибиотических средств.²¹ Структура **8** была также подтверждена методом PCA (рис. 2).

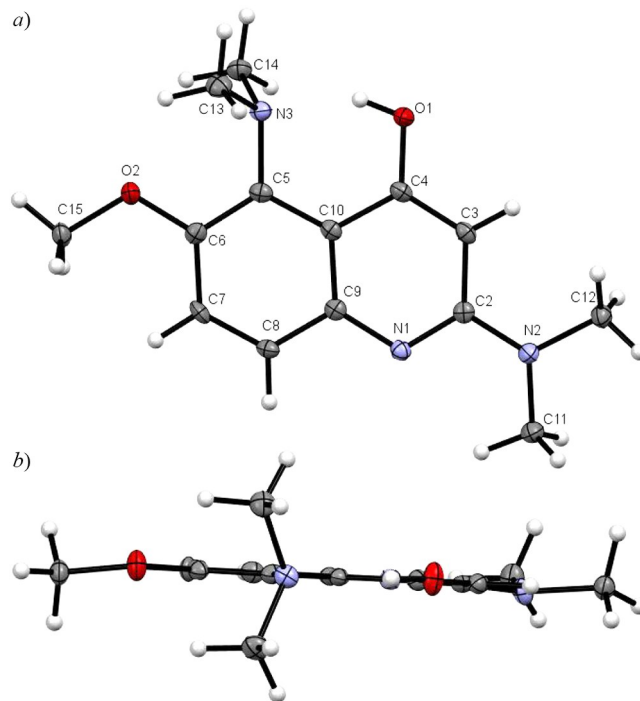


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **8** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (*a* – общий вид, *b* – вид вдоль плоскости цикла). Некоторые параметры: $\text{O} \cdots \text{N}$ 2.557 Å, ΣN 2- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 356.9°, ΣN 5- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 339.6°, угол между плоскостью хинолинового цикла и группой 5- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 89.39°.

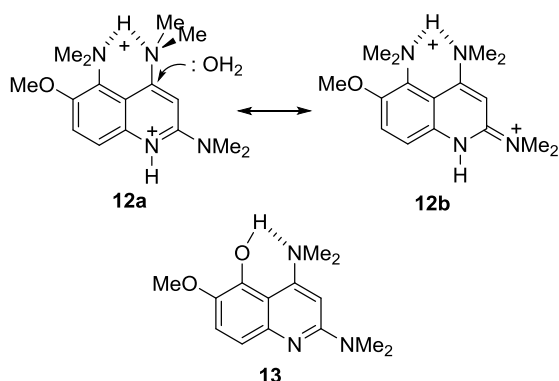


Рисунок 3. Резонансные структуры двойной соли **12** и 5-гидроксипроизводное **13**.

Нет также никаких признаков существования хинолоновой формы **8a** в растворе. Так, в спектре ЯМР ^{13}C соединения **8** отсутствует характерный для хинолонов пик карбонильной группы при 180 м. д.,^{19,22} а самые слабopольные сигналы при 159.1 и 165.0 м. д. принадлежат соответственно атомам С-2 и С-4 хинолинового цикла. Очевидно, что нуклеофильному замещению группы 4-N(CH₃)₂ способствует предварительное протонирование циклического атома азота, ведущее к резкому увеличению положительного заряда на атоме С-4. Возникает вопрос: почему такое протонирование не ведет к замещению группы 2-N(CH₃)₂? Ответ заключается в том, что, как мы показали ранее,⁴ соединение **3** при действии уже умеренно сильных кислот образует двойные соли – соединения **12a,b** (рис. 3). В них группа 4-N(CH₃)₂ за счет хелатирования приобретает дополнительный положительный заряд и теряет возможность сопрягаться с хинолиниевым азотом. Это, с одной стороны, стабилизирует переходное состояние реакции S_N2, а с другой – связь С(4)–N, в отличие от связи С(2)–N (резонансная структура **12b**), утрачивает π-компоненту и, соответственно, легче расщепляется.

Что касается возможности замещения группы 5-N(CH₃)₂ в хинолине **3**, то она представляется маловероятной, поскольку положение 5 значительно меньше активировано пиридиновым атомом азота, чем положения 2 и 4. Образование нафтола **13** не подтверждается ни рентгеноструктурным анализом, ни корреляционными спектрами ЯМР. В спектре NOESY соединения **8** наблюдаются корреляции между протонами Н-3 и ОН, а также 5-N(CH₃)₂ и ОН, но отсутствует взаимодействие ОН–ОСН₃, характерное для 5-гидроксипроизводного **13**.

Нам все же удалось деметилировать один из метоксихинолинов с помощью ВВг₃. А именно соединение **4** реагирует с ВВг₃ (5 экв.) в среде СН₂Сl₂, образуя с выходом 59% 8-гидроксихинолин **11** (схема 1). Деметилирование 6-метоксихинолина **3** в тех же условиях провести не удалось, а при повышении температуры до комнатной исходное соединение полностью разрушается.

Таким образом, деметилирование метоксигрупп в 6(8)-метокси-2,4,5-трис(диметиламино)хинолинах с помощью ВВг₃ приводит к нуклеофильному замещению

группы 4-NMe₂ с образованием хинолонов, существующих в растворе и твердом виде в гидроксиформе, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью. Использование ВВг₃ в случае 8-метоксипроизводного приводит к образованию 8-гидрокси-2,4,5-трис(диметиламино)хинолина.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и NOESY зарегистрированы на приборе Bruker DPX-250 (250 и 63 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры (ионизация ЭУ, 70 эВ) зарегистрированы на приборе Finnigan MAT INCOS50 Spectrometer. Элементный анализ проведен сжиганием по методам Прегля и Дюма. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе SMP-30. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах с силикагелем Sorbfil (ТУ26-11-17-89) на алюминиевой подложке, элюент СHCl₃.

Соединения **3**³ и **4**⁴ синтезированы по ранее описанным методикам.

Синтез 2,5-бис(диметиламино)метоксихинолин-4-олов 8, 9 (общая методика). Раствор 90 мг (0.31 ммоль) соединения **3** или **4** в 3 мл 48% НВг кипятят в течение 3 ч, нейтрализуют водным раствором NH₃ и экстрагируют СH₂Сl₂ (2 × 5 мл). Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на Al₂O₃, элюент СH₂Сl₂–Me₂СО, 1:1, собирают фракции с R_f 0.4.

2,5-Бис(диметиламино)-6-метоксихинолин-4-ол (8). Выход 43 мг (53%), бежевые кристаллы, т. пл. 169–170 °С (октан). Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (J, Гц): 2.90 (6H, с, 5-N(CH₃)₂); 3.11 (6H, с, 2-N(CH₃)₂); 3.90 (3H, с, ОСН₃); 6.17 (1H, с, Н-3); 7.18 (1H, д, ³J = 9.2, Н-7); 7.54 (1H, д, ³J = 9.2, Н-8); 16.18 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 38.0; 42.9; 56.0; 92.0; 112.1; 116.4; 126.2; 132.2; 144.9; 150.2; 159.1; 165.0. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 261 [M]⁺ (100), 246 [M–Me]⁺ (92), 232 [M–2Me+H]⁺ (39). Найдено, %: С 64.50; Н 7.44; N 16.16. С₁₄H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: С 64.35; Н 7.33; N 16.08.

2,5-Бис(диметиламино)-8-метоксихинолин-4-ол (9). Выход 25 мг (31%), бежевые кристаллы, т. пл. 131–133 °С (октан). Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д. (J, Гц): 2.75 (6H, с, 5-N(CH₃)₂); 3.16 (6H, с, 2-N(CH₃)₂); 3.96 (3H, с, ОСН₃); 6.20 (1H, с, Н-3); 6.80 (1H, д, ³J = 8.3, Н-6); 6.93 (1H, д, ³J = 8.3, Н-7); 15.40 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м. д.: 37.8; 46.3; 56.2; 91.8; 108.0; 111.2; 111.7; 141.4; 142.0; 152.1; 159.4; 165.0. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 261 [M]⁺ (82), 246 [M–Me]⁺ (100), 232 [M–2Me+H]⁺ (42). Найдено, %: С 64.52; Н 7.50; N 16.22. С₁₄H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: С 64.35; Н 7.33; N 16.08.

2,4,5-Трис(диметиламино)хинолин-8-ол (11). К охлажденному до –15 °С раствору 90 мг (0.31 ммоль) хинолина **4** в 2 мл СH₂Сl₂ добавляют раствор 0.142 мл (1.55 ммоль) ВВг₃ в 2 мл СH₂Сl₂, выдерживают при температуре –15 °С в течение 30 мин и при температуре 5 °С в течение 24 ч. Добавляют 2 мл Н₂O, нейтрализуют водным раствором аммиака, экстрагируют СH₂Сl₂ (2 × 5 мл), отгоняют растворитель при

пониженном давлении. Выход 50 мг (59%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.64 (6H, с, 5-N(CH₃)₂); 2.86 (6H, с, 4-N(CH₃)₂); 3.15 (6H, с, 2-N(CH₃)₂); 6.06 (1H, с, H-3); 6.56 (1H, д, $J = 8.2$, H-6); 6.88 (1H, д, $J = 8.2$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 38.1; 43.7; 44.4; 93.7; 108.6; 108.9; 110.5; 140.4; 142.7; 145.5; 156.8; 159.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 [M]⁺ (100), 259 [$\text{M}-\text{Me}$]⁺ (14), 244 [$\text{M}-2\text{Me}$]⁺ (53). Найдено, %: С 65.53; Н 7.89; N 20.24. C₁₅H₂₂N₄O. Вычислено, %: С 65.67; Н 8.08; N 20.42.

Рентгеноструктурное исследование соединения 8 проведено при температуре 100 К на дифрактометре SuperNova с детектором Atlas по стандартной методике (МоК α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Кристаллы, пригодные для PCA, получены медленным упариванием раствора соединения **8** в MeOH. Кристаллы соединения **8** (C₁₄H₁₉N₃O₂, M 261.32) моноклинные; a 7.1743(3), b 10.7289(3), c 8.4372(3) Å; β 96.706(3)°; V 644.99(4) Å³; Z 2; пространственная группа $P2_1$; $d_{\text{выч}}$ 1.346 г·см⁻³; μ 0.092 мм⁻¹; $F(000)$ 280. Всего собрано 3677 отражений, в том числе независимых 2958, в уточнении использовано 2595 ($I > 2\sigma(I)$). Окончательные значения факторов расходимости: R_1 0.0420, wR_2 0.0951, GOF 1.046. Структура соединения **8** расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ ShelXS и ShelXT и уточнена с помощью программы ShelXL. Положения всех неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении независимо, положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник" с зависимыми тепловыми параметрами. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **8** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1944747).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , NOESY синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Южного федерального университета (грант ВнГр 07/2017-18).

PCA выполнен В. В. Суслоновым и О. В. Хорошиловой (ресурсный центр "Рентгенодифракционные методы исследования" Санкт-Петербургского государственного университета). Спектры ЯМР зарегистрированы в Учебно-научной лаборатории резонансной спектроскопии кафедры химии природных и высокомолекулярных соединений Южного федерального университета.

Список литературы

- Dyablo, O. V.; Shmoilova, E. A.; Pozharskii, A. F.; Ozeryanskii, V. A.; Burov, O. N.; Starikova, Z. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4134.
- Shmoilova, E. A.; Dyablo, O. V.; Pozharskii, A. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1308. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1404.]
- Dyablo, O. V.; Pozharskii, A. F.; Shmoilova, E. A.; Savchenko, A. O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 250. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 250.]
- Dyablo, O. V.; Pozharskii, A. F.; Shmoilova, E. A.; Ozeryanskii, V. A.; Fedik, N. S.; Suponitsky, K. Yu. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1107*, 305.
- Alder, R. W.; Bowman, P. S.; Steele, W. R. S.; Winterman, D. R. *Chem. Commun.* **1968**, 723.
- Pozharskii, A. F.; Ozeryanskii, V. A. In *The Chemistry of Anilines*; Rappoport, Z., Ed.; J. Wiley & Sons: Chichester, 2007, part 2, p. 931.
- Pozharskii, A. F.; Ozeryanskii, V. A.; Mikshiev, V. Y.; Antonov, A. S.; Chernyshev, A. V.; Metelitsa, A. V.; Borodkin, G. S.; Fedik, N. S.; Dyablo, O. V. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5574.
- Ozeryanskii, V. A.; Milov, A. A.; Minkin, V. I.; Pozharskii, A. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1453.
- Hojjatie, M.; Muralidharan, S.; Dietz, M. L.; Freiser, H. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2273.
- Varlet, D.; Fourmaintraux, E.; Depreux, P.; Lesieur, D. *Heterocycles* **2003**, *60*, 385.
- Pérez-Bolivar, C.; Llovera, L.; Lopez, S. E.; Anzenbacher, P., Jr. *J. Lumin.* **2010**, *130*, 145.
- Belferdi, F.; Merabet, N.; Belkhir, L.; Douara, B. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1118*, 10.
- Albrecht, M.; Fiege, M.; Ossetka, O. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 812.
- Singh, D.; Nishal, V.; Bhagwan, S.; Saini, R. K.; Singh, I. *Mater. Des.* **2018**, *156*, 215.
- Oliveri, V.; Vecchio, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 252.
- Kirby, A. J.; Percy, J. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6903.
- Povalyakhina, M. A.; Antonov, A. S.; Dyablo, O. V.; Ozeryanskii, V. A.; Pozharskii, A. F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7157.
- Frank, J.; Katritzky, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1976**, 1428.
- Todorov, A. R.; Nieger, M.; Helaja, J. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *18*, 7269.
- Horta, P.; Kuş, N.; Henriques, M. S. C.; Paixão, J. A.; Coelho, L.; Nogueira, F.; O'Neill, P. M.; Fausto, R.; Cristiano, M. L. S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12244.
- Andriole, V. T. *The Quinolones*; Andriole, V. T., Ed.; Academic Press, 2000.
- Nasiri, H. R.; Bolte, M.; Schwalbe, H. *Heterocycl. Commun.* **2006**, *12*, 319.