М. Ф. Будыка, Н. В. Биктимирова, Т. Н. Гавришова

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АЗИДОСТИРИЛХИНОЛИНОВ

Синтезированы изомерные азидостирилхинолины с 4-азидостирильной группой в положении 2 или 4 хинолинового ядра. В нейтральной форме азидостирилхинолины поглощают в ближнем УФ, а в протонированной – в коротковолновом видимом диапазоне спектра. В обеих формах азиды являются светочувствительными и разлагаются под действием света с квантовым выходом, близким к 1.

Ключевые слова: ароматический азид, стирилхинолин, светочувствительность, спектр поглощения, фотоаффинная метка, фотодиссоциация.

Исследование серии гетероароматических азидов в ряду 4-азидопиридина, 4-азидохинолина, 9-азидоакридина показало, что эти азиды являются фотоактивными, т. е. распадаются с квантовым выходом $\phi > 0.1$ как в нейтральной, так и в протонированной форме [1–3]. Полосы поглощения исследованных азидов находятся в УФ области спектра и смещаются батохромно при протонировании эндоциклического атома азота гетероцикла, причем спектры гидрохлорида 9-азидоакридина уже захватывают видимую область.

Последнее свойство представляет практический интерес, например, при использовании азидов в качестве фотоаффинных меток в биохимии, молекулярной биологии [4, 5]. Чтобы при фотоаффинной модификации исследуемая биомакромолекула не подвергалась фотодеструкции, желательно облучать систему мягким длинноволновым УФ (300–400 нм), а еще лучше видимым светом. Для этого азид должен обладать полосами поглощения в заданной области спектра. 9-Азидоакридин является чувствительным к УФ свету в указанном диапазоне, а его катион – к видимому свету в диапазоне 400–470 нм. Однако катион акридиния в присутствии даже следов воды легко гидролизуется с образованием акридона, что затрудняет практическое применение 9-азидоакридина.

Более устойчивым к гидролизу является 9-(4-азидофенил)акридин, по спектральным свойствам нейтральной и протонированной форм похожий на 9-азидоакридин, но, в отличие от последнего, 9-(4-азидофенил)акридин в катионной форме теряет фотоактивность, квантовый выход его фотодиссоциации падает до значений $\phi < 0.01$ [6, 7].

Для получения чувствительных к длинноволновому свету азидов представляется перспективным использование подхода, основанного на батохромном сдвиге спектра поглощения гетероароматического азида при переходе от нейтральной формы к катионной. При этом нужно, чтобы протонированный (или алкилированный) по гетероциклическому атому азота азид сохранял высокий квантовый выход ($\phi > 0.1$).

На основании теоретического исследования зависимости фотохимической активности гетероароматических азидов от размера гетероароматического ядра в ряду от пиридина до азагексацена было предположено, что для азидов с размером π -системы до 18 электронов следует ожидать высоких ($\phi > 0.1$) квантовых выходов фотодиссоциации как в нейтральной, так и в катионной форме [8]. Стирилхинолины имеют общий размер сопряженной π -системы именно 18 электронов, причем известно, что в протонированной форме спектры поглощения этих соединений сдвигаются в видимую область (например, максимум длинноволновой полосы поглощения 2-стирилхинолина сдвигается от 353 до 380 нм, а для 4-стирилхинолина – от 330 до 383 нм) [9]. В связи с этим представляло интерес исследовать спектральные и фотохимические свойства азидопроизводных стирилхинолинов в нейтральной и катионной форме. С этой целью в настоящей работе синтезированы 2-(4-азидостирил)хинолин (1), 4-(4-азидостирил)хинолин (2) и его 6-метилпроизводное **3**.



Попытки прямого синтеза указанных соединений конденсацией метилхинолинов с 4-азидобензальдегидом привели к соответствующим аминам, очевидно, в результате термического разложения азида при температуре, необходимой для реакции конденсации. Поэтому синтез осуществляли в несколько стадий с введением азидогруппы на последней стадии. Вначале конденсацией соответствующего метилхинолина с 4-нитробензальдегидом получали нитростирилхинолин, который двухлористым оловом восстанавливали до амина. Диазотированием амина с последующей обработкой азидом натрия получен азидостирилхинолин.



556

Использованная на первой стадии синтеза методика конденсации дает смесь *цис*- и *транс*-изомеров с преобладанием последнего. На ТСХ примесь *цис*-изомера проявляется в виде небольшого пятна, идущего выше основного *транс*-изомера. Изомеры разделяли кристаллизацией, в дальнейшие превращения вводили *транс*-изомеры нитростирилхинолинов, поэтому в конечных азидах стирильный фрагмент находится в *транс*-конфигурации. Об этом свидетельствуют спектры ЯМР ¹Н, в которых присутствуют дублеты олефиновых протонов стирильного фрагмента в области 7.7 и 7.3 м. д. с константой вицинального взаимодействия 16.5 Гц.

Наличие в ИК спектрах полосы внеплоскостных деформационных колебаний олефиновой группы в области 960–970 см⁻¹ подтверждает *транс*-конфигурацию двойной связи. Кроме того, в ИК спектрах наблюдаются также интенсивные полосы асимметричных валентных колебаний азидогруппы в области 2120 и симметричных колебаний в области 1290 см⁻¹

Азиды 1-3 имеют интенсивные полосы поглощения в ближней УФ области 320–390 нм, которые являются суперпозицией полос π - π *- и *п*-*π**-переходов. Сравнение со спектрами незамещенных стирилхинолинов показывает, что введение азидогруппы приводит к небольшому батохромному сдвигу спектров – для длинноволновой полосы поглощения азида 2 сдвиг составляет 19 нм. Сдвиг длинноволновой полосы поглощения является косвенным свидетельством участия электронов азидогруппы в электронном переходе, обусловливающем длинноволновую полосу поглощения, и наличие такого сдвига можно рассматривать как предпосылку фотодиссоциации азида при облучении в этой полосе. Тем не менее, наличие сдвига не является обязательным условием фотоактивности азида. Этот эффект (сдвиг длинноволновой полосы поглощения) наблю-дался для гетероциклических производных азидохалкона [10], но отсут-ствовал для 9-(4-азидофенил)акридина. Несмотря на такое различие и первые, и последний эффективно разлагались при облучении В области длинноволновой полосы поглощения с квантовым выходом, близким к 1.

При протонировании азидостирилхинолинов наблюдается батохромный сдвиг полос поглощения, особенно заметный для длинноволновой полосы поглощения (например, для азида 2 сдвиг составляет 58 нм). В результате максимум этой полосы гидрохлоридов уже находится в фиолетовой области спектра, а длинноволновый спад полосы простирается до 500 нм, т. е. захватывает существенную часть видимого спектра, что является необходимой предпосылкой светочувствительности азида в этом диапазоне.

Интересно сравнить спектры поглощения азидостирилхинолинов со спектрами соответствующих нитро- и аминостирилхинолинов, поскольку последние являются возможными продуктами фотолиза азидов, и соотношение полос поглощения этих соединений определяет спектральные изменения, наблюдаемые при проведении реакции фотолиза. На рисунке, где показана зависимость положения максимума длинноволновой полосы поглощения производных стирилхинолинов и их гидрохлоридов от резонансных σ^+ -констант [11] заместителей в *пара*-положении стирильного фрагмента, видно, что для нейтральной формы введение как акцепторных (NO₂), так и донорных (N₃, NH₂) заместителей в молекулу стирилхинолина



Корреляция длинноволновой полосы поглощения с резонансными σ⁺-константами заместителей: *1*– производные 2-стирилхинолина и *2*– их гидрохлориды, *3*– производные 4-стирилхинолина и *4*– их гидрохлориды. Данные для незамещенных стирилхинолинов взяты из работы [9]

приводит к батохромному сдвигу длинноволновой полосы поглощения (кривые *l* и *3*), причем оба типа заместителей оказывают равное по силе влияние, о чем свидетельствует практически одинаковый наклон графика в обе стороны от нулевой точки.

В катионной форме акцепторные заместители проявляют слабый гипсохромный эффект, а донорные – довольно сильный батохромный эффект (кривые 2 и 4). Так, в гидрохлориде 4-стирилхинолина введение в *пара*положение стирильного фрагмента нитрогруппы приводит к гипсохромному сдвигу 11 нм, а аминогруппы – на порядок к более сильному батохромному сдвигу 136 нм. Протонированные аминостирилхинолины фактически являются гемицианиновыми красителями [12], их растворы окрашены в малиновый цвет.

Различие во влиянии заместителей на положение длинноволновой полосы поглощения объясняется тем, что в несимметричных диарилэтиленах общей формулы A–CH=CH–D, к которым относятся исследуемые соединения, эта полоса связана с внутримолекулярным переносом заряда между двумя ароматическими ядрами. В незамещенном стирилхинолине, очевидно, акцептором электронов является хинолиновое ядро, а донором – бензольное, и введение в последнее π -донорных заместителей усиливает внутримолекулярный перенос заряда, что приводит к батохромному сдвигу длинновой полосы поглощения. Нитрогруппа является более сильным акцептором, чем хинолиновое ядро, ее введение изменяет направление переноса заряда между двумя арильными заместителями у двойной связи, что также приводит к батохромному сдвигу длинноволновой полосы поглощения.

При протонировании существенно возрастают акцепторные свойства хинолинового ядра, которое остается акцепторной группой, а бензольное ядро – донорной во всех исследованных производных стирилхинолина. Поэтому π -донорные заместители в бензольном ядре усиливают внутримолекулярный перенос заряда, приводя к батохромному сдвигу полосы, а нитрогруппа в донорном фрагменте противодействует переносу заряда, приводя к гипсохромному сдвигу длинноволновой полосы поглощения.

Исследование фотохимических свойств азидостирилхинолинов показало, что они являются фотоактивными как в нейтральной, так и в протонированной форме. Квантовые выходы фотодиссоциации азидов **1–3** при облучении светом с длиной волны 365 нм равны 0.88, 0.91 и 0.96 для нейтральных форм и 0.78, 0.65 и 0.80 для гидрохлоридов соответственно. В отличие от фотолиза простых гетероциклических азидов, при фотолизе азидостирилхинолинов наблюдаются более сложные кинетические закономерности, что, очевидно, связано с наличием в стирильном фрагменте их молекул второй фотоактивной группы – центральной двойной связи, способной к реакции фотоизомеризации. Вследствие этого продукты фотодиссоциации азидогруппы вступают в дальнейшие фотохимические реакции. Подробнее особенности кинетики фотохимических превращений азидостирилхинолинов будут рассмотрены в дальнейших работах.

Таким образом, синтезированные изомерные азидостирилхинолины обладают спектральными свойствами, близкими к свойствам 9-азидоакридина и 9-(4-азидофенил)акридина: нейтральные формы соединений поглощают свет в ближней УФ области, а протонированные – в фиолетовосиней области спектра. Однако в протонированной форме вновь синтезированные азиды, в отличие от 9-азидоакридина, стабильны к гидролизу и, в отличие от 9-(4-азидофенил)акридина, под действием света распадаются с высоким квантовым выходом. По размеру ароматической π -системы (18 электронов) азидостирилхинолины занимают промежуточное положение между 9-азидоакридином (14 электронов) и 9-(4-азидофенил)-акридином (20 электронов). Полученные экспериментальные результаты подтверждают сделанные ранее теоретические выводы о фотохимической активности гетероароматических азидов с размером π -системы 18 электронов как в нейтральной, так и в катионной форме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электронные спектры поглощения измерены на спектрофотометре Specord M-40, ИК спектры – на спектрометре Spectrum BX-2 с Фурье-преобразованием в таблетке КВг. Спектры ЯМР ¹Н регистрировали на спектрометрах Varian VXR-400 и Bruker DPX 200 (400 и 200 МГц соответственно) в CDCl₃, (CD₃)₂CO и ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры получены на приборе HP5890 (ионизация электронным ударом, 70 эВ) с использованием детектора 5989х-G. Электроспрейные (ЭС) масс-спектры

получены с помощью оригинального времяпролетного масс-спектрометра с ортогональным вводом ионов [13], с регистрацией положительных ионов, которые представляют собой протонированные молекулы анализируемых соединений. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом TCX (ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄, ацетон-гексан, проявление в УФ свете или парами иода). Препаративную хроматографию проводили на колонках с силикагелем Silpearl. Растворители очищали по стандартным методикам [14]. Коммерческие ароматические альдегиды и метилхинолины использовали без дополнительной очистки. Гидрохлориды азидостирилхинолинов получали *in situ* добавлением конц. HCl к раствору азида. В качестве источника УФ света использовали ртутную лампу ДРШ-500, спектральную линию 365 нм выделяли набором фильтров УФС-6 и БС-7. Фотохимические исследования проводили при комнатной температуре в воздушно-насыщенных растворах, концентрация азида $(2-20) \times 10^{-5}$ моль/л, кварцевые кюветы с длиной оптического пути l = 1 см, интенсивность действующего света $(5-50) \times 10^{-10}$ Эйнштейн•см⁻²•с⁻¹ (измерена полостным приемником ПП-1 или ферриокса-латным актинометром).

Нитростирилхинолины (общая методика). К раствору 0.01 моль соответствующего метилхинолина в 22 мл безводного ДМФА добавляют 1.45 г (0.01 моль) хлористого бензоила, перемешивают 20 мин при 20 °C, затем добавляют 0.01 моль 4-нитробензальдегида, кипятят 5 ч. Осадок, выпавший после охлаждения реакционной смеси, отфильтровывают, промывают водой (2 × 5 мл), затем водным ацетоном (2 × 2 мл), перекристаллизовывают из смеси хлороформ—этанол. Спектральные данные и физико-химические константы для нитростирилхинолинов согласуются с приведенными в литературе.

2-(4-Нитро-*транс***-стирил**)**хинолин,** выход 65%, желтые кристаллы, т. пл. 163–164 °С (т. пл. 166–168 °С [15]).

4-(4-Нитро-*транс*-стирил)хинолин, выход 62%, желтые кристаллы, т. пл. 220–222 °С (т. пл. 224 °С [16]).

4-(4-Нитро-*транс***-стирил)-6-метилхинолин**, выход 65%, желтые кристаллы, т. пл. 210–212 °С. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 290 [M]⁺(100). ИК спектр, v, см⁻¹: 1509, 1338 (NO₂), 970 (CH=CH). Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.30 (3H, с, CH₃), 6.50–8.60 (11H, м, Ar). Найдено, %: С 74.51; Н 4.79. С₁₈Н₁₄N₂O₂. Вычислено, %: С 74.47; Н 4.86.

Аминостирилхинолины (общая методика). К раствору 0.001 моль соответствующего нитростирилхинолина в 20 мл HCl добавляют 0.01 моль SnCl₂, кипятят 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, осадок отделяют, сушат на воздухе. Выход соответствующего гидрохлорида 75–85%. Гидрохлорид аминостирилхинолина смешивают с сухим NaHCO₃, добавляют 5 мл воды, перемешивают и отфильтровывают выпавший осадок. Полученные аминостирилхинолины очищают методом колоночной хроматографии в системе гексанацетон.

2-(4-Амино-*транс***-стирил**)**хинолин**, выход 75%, красные кристаллы, т. пл. 156–157 °С (из водного спирта) (т. пл. 154 °С [17]).

4-(4-Амино-*транс***-стирил)хинолин**, выход 85%, красные кристаллы, т. пл. 147–149 °С (т. пл. 152–154 °С [18]).

4-(4-Амино-*транс***-стирил)-6-метилхинолин**, выход 83%, красные кристаллы, т. пл. 146–148 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3400 (NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн}, %): 260 [M]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д.: 2.60 (3H, с, CH₃), 5.50 (2H, уш. с, NH₂), 6.30–6.80 (3H, м, Ar), 7.50–7.90 (6H, м, Ar, CH=CH), 8.30 (1H, с, Ar), 8.72 (1H, уш. с, Ar). Найдено, %: С 82.91; Н 6.07. С₁₈Н₁₆N₂. Вычислено, %: С 83.05; Н 6.19.

Азидостирилхинолины (общая методика). Раствор 1 ммоль соответствующего аминостирилхинолина в 5 мл 10% HCl охлаждают до 0 °C и диазотируют раствором 1 ммоль NaNO₂ в 2 мл воды, раствор фильтруют, охлаждают до 5 °C и добавляют при перемешивании раствор 1 ммоль NaN₃ в 2 мл воды. Через 1 ч реакционную смесь нейтрализуют насыщенным раствором Na₂CO₃ до pH 8. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из петролейного эфира. Соединения представляют собой желтые кристаллические вещества, разлагающиеся на свету.

2-(4-Азидо-*транс***-стирил)хинолин (1)**, выход 80%, желтые кристаллы, т. пл. 110–112 °С. Масс-спектр (ЭС). Найдено: *m/z* 273.098 [M+H]⁺. С₁₇H₁₂N₄. Вычислено: М 272.106. ИК спектр, v, см⁻¹: 2120 (N₃), 1290 (N₃), 1596, 1578, 1400 (аром.); 1630, 967 (CH=CH); 831 (*p*-C₆H₄). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.14 (1H, д, *J* = 8.5, хинолин), 8.08 (1H, д, *J* = 8.5, хинолин), 7.80 (1H, д, *J* = 9, хинолин), 7.72 (1H, т, хинолин), 7.66 (3H, м, хинолин, C₆H₄), 7.65 (1H, д, *J* = 16.5, -CH=), 7.51 (1H, т, хинолин), 7.36 (1H, д, *J* = 16.5, =CH–), 7.01 (2H, д, *J* = 8.5, C₆H₄). УФ спектр (EtOH), $\lambda_{\text{тпах}}$, нм (ε): 296 (16700), 347 (29140), 359 (27600).

4-(4-Азидо-*транс*-стирил)хинолин (2), выход 86%, желтые кристаллы, т. пл. 85–87 °С. Масс-спектр (ЭС). Найдено: m/z 273.102 [M+H]⁺. С₁₇H₁₂N₄. Вычислено: М 272.106. ИК спектр, v, см⁻¹: 2116, 2087 (N₃), 1289 (N₃), 1598, 1578, 1508 (аром.); 1629, 961 (CH=CH); 831 (*p*-C₆H₄). Спектр ЯМР ¹Н (200 МГц, (CD₃)₂CO), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.55 (1H, д, *J* = 8.5,

хинолин), 8.1 (1H, д, J = 8.5, хинолин), 7.2–7.9 (8H, м, хинолин, C₆H₄, CH=CH), 6.95 (2H, д, J = 8.5, C₆H₄). УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм (ε): 232 (22000), 281 (8830), 349 (24470).

4-(4-Азидо-*транс*-стирил)-6-метилхинолин (**3**), выход 80%, желтые кристаллы, т. пл. 132–134 °С. Масс-спектр (ЭС). Найдено: *m/z* 287.110 [М+Н]⁺. С₁₈Н₁₄N₄. Вычислено: М 286.122. ИК спектр, v, см⁻¹: 2127, 2091 (N₃), 1303 (N₃), 1598, 1577, 1572, 1506 (аром.); 1631, 975, 964 (СН=СН); 1366 (СН₃); 840 (*p*-C₆H₄). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.85 (1Н, м, *J* = 8.5, хинолин), 8.04 (1Н, д, *J* = 8.5, хинолин), 7.95 (1Н, с, хинолин), 7.77 (1Н, д, *J* = 16.5, -СН=), 7.64 (2Н, д, *J* = 8.5, С₆H₄), 7.57 (2Н, м, хинолин), 7.29 (1Н, д, *J* = 16.5, СН=), 7.10 (2Н, д, *J* = 8.5, С₆H₄), 3.72 (3Н, с, СН₃). УФ спектр (EtOH), λ_{тпах}, нм (ε): 233 (18300), 283 (8050), 346 (19800).

Авторы выражают благодарность В. И. Козловскому за снятие электроспрейных масс-спектров. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 03-03-32116).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. М. Ф. Будыка, Н. В. Биктимирова, Т. Н. Гавришова, О. Д. Лаухина, *Журн. физ. химии*, **79**, 1876 (2005).
- 2. M. F. Budyka, N. V. Biktimirova, T. N. Gavrishova, O. D. Laukhina, D. B. Zemtsov, J. Photochem. A: Chem., 173, 70 (2005).
- 3. М. Ф. Будыка, Н. В. Биктимирова, Т. Н. Гавришова, *Химия высоких энергий*, **40**, 208 (2006).
- 4. R. S. Pandurangi, R. R. Kuntz, W. A. Volkert, Appl. Radiat. Isotop., 46, 233 (1995).
- 5. M. J. Bouchet, M. Goeldner, *Photochem. and Photobiol.*, 65, 195 (1997).
- 6. М. Ф. Будыка, М. М. Кантор, Р. М. Фаткулбаянов, *XГС*, 1504 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1301 (1997)].
- 7. М. Ф. Будыка, Н. В. Биктимирова, Т. Н. Гавришова, О. Д. Лаухина, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2655 (2005).
- 8. M. F. Budyka, I. V. Oshkin, J. Mol. Struct. Theochem., 759, 137 (2006).
- 9. G. Galiazzo, P. Bortolus, G. Gennari, Gazz. Chim. Ital., 120, 581 (1990).
- 10. М. Ф. Будыка, М. М. Кантор, М. Ф. Алфимов, *XГС*, 1340 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 1072 (1991)].
- 11. M. E. C. Biffin, J. Miller, D. B. Paul, in *The Chemistry of the Azido Group*, S. Patai (Ed.), Wiley, New York, 1971, p. 203.
- 12. П. Гордон, П. Грегори, Органическая химия красителей, Мир, Москва, 1987.
- A. F. Dodonov, V. I. Kozlovski, I. V. Soulimenkov, V. V. Raznikov, A. V. Loboda, Z. Zhen. T. Horwath, H. Wollnik, *Eur. J. Mass Spectrom.*, 6, 481 (2000).
- 14. Свойства органических соединений. Справочник, под ред. А. А. Потехина, Химия, Москва, 1984, 520 с.
- 15. S. L. Wang, T. I. Ho, J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 135, 119 (2000).
- 16. G. Schulte-Frohlinde, Z. Naturforsch. B. Anorg. Chem. Org. Chem., 34, 1556 (1979).
- 17. E. Noelting, E. Witte, Chem. Ber., 39, 2749 (1906).
- 18. C. Bahner, J. Org. Chem., 23, 1960 (1958).

Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка 142432, Московская обл. e-mail: budyka@icp.ac.ru Поступило 12.09.2006