

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого»
(ФГБОУ ВПО «ТГПУ им. Л.Н. Толстого»)

Кафедра химии

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему:

**«Квантово-химическое моделирование реакций нуклеофильного
замещения в молекуле 5,7-динитро-8-оксихинолина»**

Выполнена:

студенткой 5 курса группы ХБ
очной формы обучения
специальности «Химия»
доп. специальность "Биология"
факультета естественных наук
Анцевой Татьяны Николаевны

Тула – 2014

**Работа выполнена на факультете естественных наук
ФГБОУ ВПО «ТГПУ им. Л.Н.Толстого»**

Научный руководитель –

_____ (Дата)

_____ (Подпись)

Работа допущена к защите:

Заведующий кафедрой органической и биологической химии –

_____ (Дата)

_____ (Подпись)

Рецензент –

_____ (Дата)

_____ (Подпись)

Декан факультета естественных наук

Шахкельдян Ирина Владимировна, д.х.н., профессор кафедры органической и биологической химии

_____ (Подпись)

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	7
1.1. Методы в квантовой химии.....	7
1.1.1. Неэмпирические методы.....	8
1.1.2. Полуэмпирические методы.....	13
1.2. Хинолины.....	17
1.3. Методы синтеза хинолинов.....	17
1.3.1. Синтез Скраупа.....	17
1.3.2. Синтез Комба.....	18
1.3.3. Синтез Конрада-Лимпах-Кнорра.....	18
1.3.4. Синтез Фридендера.....	19
1.3.5. Синтез Пфитцингера.....	20
1.4. Реакции нуклеофильного замещения.....	20
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	25
2.1. Синтез 5,7-динитро-8-оксихинолина.....	25
2.2. Синтез 8-хлор-5,7-динитрохинолина.....	25
2.3. Квантово-химическое исследование реакций нуклеофильного замещения в молекуле 5,7-динитро-8-оксихинолине.....	30
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	36
3.1. Синтез исходных соединений и подготовка растворителей.....	36
3.2. Синтез 5,7-динитро-8-оксихинолина.....	36

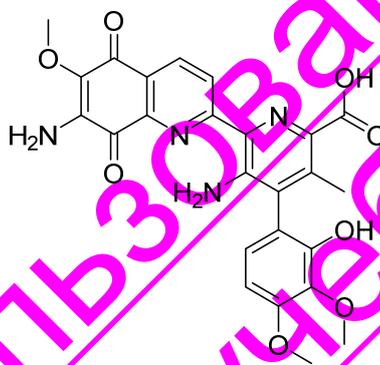
3.3 Синтез 8-хлор-5,7-динитрохинолина	35
3.4 Синтез 7,8-дихлор-5-нитрохинолина	36
3.5 Физико-химические методы исследований.....	36
4.ВЫВОДЫ.....	37
5. Список литературы.....	38

Любое копирование и
тиражирование запрещено

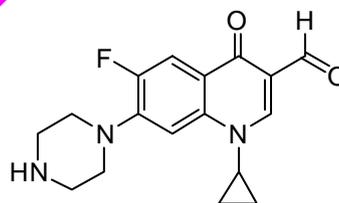
ВВЕДЕНИЕ

Одной из насущных задач органического синтеза является расширение арсенала доступных гетероциклических соединений, обладающих разнообразным спектром биологической активности.

Хинолины и их производные проявляют различную фармакологическую активность, в том числе противораковую. Классическая противоопухолевая терапия, заключающаяся в комбинации лучевой и химиотерапии, действует на организм не специфически и поражает здоровые ткани. Как показано в ряде исследований некоторые производные хинолина избирательно поражают клетки, обладающие высокой теломеразной активностью, которая характерна для большинства раковых опухолей [1] [2]. Имидазохинолины проявляют высокую противовирусную, противобактериальную (стрептонигрин, ципрофлоксацин) и противовоспалительную активность [3] [4].



Стрептонигрин



Ципрофлоксацин

Ряд соединений полученных на основе 8-оксихинолина а также 7-хинолин карбоновой кислоты оказывает ингибирующее влияние на ВИЧ -1 [5] [6]. Среди производных 8-оксихинолина хорошо известны 5,7-динитро-8-оксихинолин и 8-хлор-5,7-динитрохинолин, однако не нашедшие применения в практике органического синтеза. Заметим, что одним из интересных путей синтеза новых органических соединений является замещение активированной нитрогруппы. Как видно из литературных данных

процессы денитрирования применительно к нитрохинолинам до настоящего времени не изучены, что делает настоящее исследование актуальным.

Квантово-химические расчеты являются одним из теоретических методов, которые позволяют исследовать механизмы сложных органических реакций, оценить реакционную способность соединений в конкретном типе превращений, предсказать целевые и побочные продукты реакций. Таким образом, представлялось интересным осуществить квантово-химическое моделирование нуклеофильного замещения в 5,7-динитро-8-оксихинолине.

Целью работы является квантово-химическое моделирование новых производных 5,7-динитро-8-оксихинолина путем последовательного нуклеофильного ароматического замещения галогена и нитрогруппы.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- 1) Изучение реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы в молекулах 5,7-динитро-8-(замещенных)хинолинов
- 2) Квантово-химическое моделирование реакций нуклеофильного замещения в 5,7-динитро-8-оксихинолине

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Методы в квантовой химии

Квантовая механика и статистическая физика позволяют дать исчерпывающее объяснение любым экспериментальным данным о реакционной способности органических соединений и предсказать возможные направления реакций. Однако для реализации этих возможностей необходимо располагать очень мощными ЭВМ и достаточно точными вычислительными методами. За последние годы в этих областях был достигнут существенный прогресс[1]. Химические институты получили возможность широко использовать быстродействующие ЭВМ, а благодаря быстрому развитию квантовой химии были разработаны достаточно эффективные полуэмпирические и неэмпирические варианты метода молекулярных орбиталей (МО), которые можно использовать для изучения реакционной способности больших молекул, представляющих интерес не только для органической химии, но даже для биохимии. С их помощью удается установить, какие факторы определяют направление и относительный выход продуктов реакции, а также получить недоступную для эксперимента информацию о геометрии и электронной структуре переходных состояний [2].

Все расчеты многоатомных молекул основаны на приближенных решениях уравнения Шрёдингера. Практика предъявляет два главных требования к уровню приближения и выбору расчетной схемы. Это, во-первых, достаточное соответствие результатов расчета результатам эксперимента и, во-вторых, достаточная экономичность расчетов, т. е. разумные затраты времени при выполнении их на быстродействующих ЭВМ. Из двух основных теорий химической связи - метода валентных связей и метода молекулярных орбиталей - последний имеет значительные преимущества при реализации на ЭВМ. Поэтому все основные расчетные методы современной квантовой химии используют приближение МО в форме

схемы ЛКАО МО Хартри-Фока-Рутаана [3]. В рамках этой схемы возможны как дополнительные усовершенствования расчетной модели (учет эффектов электронной корреляции), так и значительные упрощения, позволяющие на несколько порядков снижать затраты времени ЭВМ.

Вопрос о том, какой уровень приближения следует выбрать для решения той или иной задачи, решается в прямой зависимости от характера последней. Большая часть задач теоретической химии носит качественный характер, и ответы на них могут быть получены при помощи весьма простых расчетов, воспроизводящих лишь самые главные свойства волновых функций (узловые характеристики и порядок энергетических уровней граничных МО). Другая часть задач требует точной количественной оценки какого-либо одного или нескольких структурных и физических параметров (теплоты образования, электронного спектра поглощения и т. д.), тогда остальные свойства молекулы могут быть оценены менее точно. Обе эти группы задач, как правило, целесообразно решать, используя так называемые полуэмпирические методы квантовой химии, в которых вычисления ряда интегралов в уравнениях Рутаана заменяются подстановкой эмпирических параметров, а большей частью этих интегралов вообще пренебрегают [4].

Некоторые современные полуэмпирические методы обладают достаточно большой гибкостью, т. е. параметризованы таким образом, что позволяют с хорошей точностью предсказывать целый ряд свойств основных и возбужденных электронных состояний молекул при довольно малых затратах машинного времени.

Одно из особенно важных достоинств неэмпирических схем расчета состоит в том, что легко установить их строгую иерархию, основанную на сопоставлении получаемых с их помощью значений полной энергии [5]. Свойство вариационности неэмпирических методов дает возможность, улучшая постепенно форму искомой волновой функции, приближаться к результату, достигаемому вначале в хартри-фоковском пределе, а затем к результату, достигаемому точным решением уравнения Шредингера.

Поскольку каждый шаг на этом пути сопряжен с быстрым нарастанием затрат машинного времени исследователь останавливается на расчетной схеме той или иной степени сложности, обеспечивающей должный компромисс между желаемым уровнем точности решения и затратами машинного времени. Практика расчетов выработала определенные критерии для выбора подходящих при решении различных задач приближений неэмпирических расчетов, а также соответствующих полуэмпирических методов [6].

1.1.1. Неэмпирические методы

Неэмпирические методы расчета необходимы для следующих главных целей: во-первых, для выяснения, насколько хорошо установленные экспериментальные факты описываются теорией, т.е. для установления пределов теории; во-вторых, для расчета свойств молекулярных структур или эффектов, которые затруднительно или невозможно (переходные состояния реакций) определить экспериментально; в-третьих, для обоснования и развития различных полуэмпирических схем расчета [7].

Неэмпирические методы дают квантово-механическое описание состояний системы, исходя только из заданного числа электронов в ней, числа и зарядов ядер. Как правило, расчеты молекул в рамках неэмпирических методов выполняются в адиабатическом приближении, т.е. отдельно решается так называемая электронная задача - определение энергий и волновых функций электронов (электронных состояний) при фиксированных положениях ядер в пространстве, и ядерная задача - расчет энергий и волновых функций ядер в поле, создаваемом электронами в данном состоянии [8].

При использовании метода Хартри-Фока-Рутаана главной характеристикой расчетной модели является выбор базиса орбиталей. Чем полнее этот базис, тем точнее воспроизводится полная энергия молекулы [9]. Однако способность расчета предсказывать другие молекулярные свойства не всегда монотонно зависит от выбранного базиса и учета корреляционных эффектов. Наглядный пример - расчет дипольного момента (μ) молекулы

воды: при минимальном базисе $\mu = 1,82 D$, в расширенном почти до хартри-фоковского предела базисе $\mu = 2,57 D$, в расширенном базисе с наложением конфигурационного взаимодействия $\mu = 1,99D$, в эксперименте $\mu = 1,85 D$ [10].

Наиболее полный расчет производят по следующей схеме. Определяются электронные состояния, подлежащие исследованию, и для каждого состояния (или для системы состояний) задаются орбитали, образующие базис ЛКАО-приближения. Выделяется набор геометрических конфигураций ядер молекулы, для которых надо выполнить расчет электронной энергии и волновых функций. Например, для расчета энергии диссоциации HCl надо решить электронную задачу как минимум для двух расстояний между атомными ядрами - равновесного и достаточно большого. В ходе расчетов набор геометрических конфигураций ядер может изменяться, например, при поиске равновесных конфигураций изомеров или переходных состояний [11].

Для каждой из ядерных конфигураций рассчитываются молекулярные интегралы для оценки энергии каждого из электронных состояний и нахождения молекулярных орбиталей молекулы. Далее с помощью вариационных методов или методов возмущений теории эти данные уточняются с учетом согласованности движения электронов (электронной корреляции). Как правило, для этого используют метод валентных связей или метод конфигурационного взаимодействия, однако разрабатываются и другие подходы [12]. Полученные многоэлектронные волновые функции позволяют рассчитать свойства молекул, например дипольный момент, поляризуемость, матричные элементы операторов, отвечающие электронным квантовым переходам.

После выполнения указанных расчетов для каждого из электронных состояний молекулы находят равновесную геометрическую конфигурацию ядер по полученным точкам на поверхности потенциальной энергии и аналитически определяют вид поверхности потенциальной энергии, например в виде модельных потенциалов Морса для двухатомных молекул.

Аналогичным образом строят и поверхности, отвечающие зависимости свойств молекулы от конфигурации ядер [13].

Для каждого электронного состояния поверхность потенциальной энергии определяет потенциал, в котором движутся ядра. Решая с каждой из поверхностей потенциальной энергии ядерное уравнение Шрёдингера (вариационным методом или методами теории возмущений), находят колебательно-вращательные энергетические уровни и отвечающие им волновые функции для данного электронного состояния [14]. Полученные результаты позволяют определить полную картину энергетических состояний молекулы как целого, т.е. все ее электронно-колебательно-вращательные состояния и соответствующие волновые функции и, как следствие, средние значения и матричные элементы операторов физических свойств. Найденные свойства молекул могут быть использованы для расчета макросвойств вещества методами статистической термодинамики, когда экспериментальное изучение практически невозможно.

Изложенная схема применения неэмпирических методов довольно условна и допускает существенные отклонения. Например, электронные состояния молекулы часто рассчитывают только методом молекулярных орбиталей, а ядерное движение - решением задачи о малых колебаниях вблизи равновесной ядерной конфигурации [15]. При вычислении и анализе свойств молекул также вводят различные приближения. Наиболее часто расчет считается выполненным с использованием неэмпирических методов, если в нем получена оценка поверхности потенциальной энергии только в какой-либо ограниченной области изменения геометрической конфигурации ядер молекулы. Полный анализ молекулярной системы с помощью неэмпирических методов громоздок, т. к. требует описания всех изомеров данного соединения. Это делают лишь в тех случаях, если на поверхности потенциальной энергии имеется большое число минимумов, разделенных невысокими барьерами, четко выраженные долины или другие особенности.

При использовании неэмпирических методов необходимо учитывать факторы, определяющие точность расчета и точность воспроизведения экспериментальных данных, поэтому название "неэмпирические" в существующей мере условно. Нередко схему расчета по неэмпирическим методам выбирают именно на основании хорошего согласия расчетных свойств с экспериментальными значениями (например, для дипольных моментов молекул) [16].

В настоящее время неэмпирические методы позволяют изучать особенности строения и взаимного расположения поверхности потенциальной энергии, механизм реакций, взаимодействие молекулы с электромагнитным излучением, постоянными или переменными внешними воздействиями (например, со стороны растворителей)[17]. Наиболее распространено применение неэмпирических методов для малых молекул, для которых эти методы позволяют подчас получить практически полное описание с точностью, близкой или даже превосходящей экспериментальную. Развитие вычислительной техники позволяет проводить неэмпирическое исследование все более сложных систем, например аминокислот или их комплексов. Однако для последовательного анализа выделенного класса родственных соединений целесообразнее использовать методы, учитывающие их специфику. Обычно молекулы большого размера описывают с помощью полуэмпирических методов квантовой химии либо других методов моделирования химических систем.

1.1.2. Полуэмпирические методы

Полуэмпирические методы - это методы расчета молекулярных характеристик или свойств вещества с привлечением экспериментальных данных. По своей сути полуэмпирические методы аналогичны неэмпирическим методам решения уравнения Шрёдингера для многоатомных молекулярных систем, однако для облегчения расчетов в полуэмпирические методы вводятся дополнительные упрощения [18]. Как правило, эти упрощения связаны с валентным приближением, т. е. основаны на описании лишь валентных электронов, а также с пренебрежением определенными классами молекулярных интегралов в точных уравнениях того неэмпирического метода, в рамках которого проводится полуэмпирический расчет. Другие молекулярные интегралы (или их линейные комбинации) заменяются эмпирическими параметрами, значения которых определяются из условия совпадения расчетных и экспериментальных характеристик для определенных опорных молекул [19].

Выбор эмпирических параметров основан на обобщении опыта неэмпирических расчетов, учета химических представлений о строении молекул и феноменологических закономерностей. В частности, эти параметры необходимы для аппроксимации влияния внутренних электронов на валентные, для задания эффективных потенциалов, создаваемых электронами остова, и т.п [20]. Использование экспериментальных данных для калибровки эмпирических параметров позволяет устранить ошибки, обусловленные упомянутыми выше упрощениями, однако лишь для тех классов молекул, представители которых служат опорными молекулами, и лишь для тех свойств, по которым параметры определялись.

Наиболее распространены полуэмпирические методы, основанные на представлениях о молекулярных орбиталях. В сочетании с ЛКАО-приближением это позволяет выразить гамильтониан молекулы через интегралы на атомных орбиталях c_a . При построении полуэмпирических методов в молекулярных интегралах выделяют произведения орбиталей,

зависящих от координат одного и того же электрона (дифференциальное перекрывание), и пренебрегают некоторыми классами интегралов. Например, если нулевыми считаются все интегралы, содержащие дифференциальное перекрывание $c_a c_b$, получается так называемый метод полного пренебрежения дифференциальным перекрыванием (ППДП, в зарубежной литературе CNDO-complete neglect of differential overlap) [21].

Применяют также частичное или модифицированно частичное пренебрежение дифференциальным перекрыванием (соответственно ЧПДП или МЧПДП, в зарубежной литературе INDO- intermediate neglect of differential overlap и MINDO-modified INDO), пренебрежение двухатомным дифференциальным перекрыванием - ПДДП, или neglect of diatomic differential overlap (NDDO), - модифицированное пренебрежение двухатомным перекрыванием (МПДП, или modified neglect of diatomic overlap, MNDO). Как правило, каждый из полуэмпирических методов имеет несколько вариантов, которые принято указывать в названии метода цифрой или буквой после косой черты [22]. Например, методы ППДП/2, МЧПДП/3, МПДП/2 параметризованы для расчетов равновесной конфигурации ядер молекулы в основном электронном состоянии, распределения заряда, потенциалов ионизации, энтальпий образования химических соединений, метод ЧПДП используется для расчета спиновых плотностей [23]. Для расчета энергий электронного возбуждения применяют спектроскопическую параметризацию (метод ППДП/С). Распространено также использование в названиях полуэмпирических методов соответствующих программ для ЭВМ. Например, один из расширенных вариантов метода МПДП называют Остинской моделью, как и соответствующую программу (Austin model, AM). Имеется несколько сотен различных вариантов полуэмпирических методов, в частности разработаны полуэмпирические методы, аналогичные методу конфигурационного взаимодействия. При внешней схожести разных вариантов полуэмпирических методов каждый из них можно применять для

расчета лишь тех свойств, по которым проведена калибровка эмпирических параметров [24].

В наиболее простых полуэмпирических расчетах каждая молекулярная орбиталь для валентных электронов определяется как решение одноэлектронного уравнения Шрёдингера с оператором Гамильтона, содержащим модельный потенциал (псевдопотенциал) для электрона, находящегося в поле ядер и усредненном поле всех остальных электронов системы. Такой потенциал задают непосредственно с помощью элементарных функций или основанных на них интегральных операторов [25].

В сочетании с ЛКАО-приближением подобный подход позволяет для многих сопряженных и ароматических молекулярных систем ограничиться анализом р-электронов, для координационных соединений - пользоваться расчетными методами теории поля лигандов и теории кристаллического поля и т.п. При изучении макромолекул, например белков, или кристаллических образований нередко пользуются полуэмпирическими методами, в которых электронное строение не анализируется, а определяется непосредственно поверхность потенциальной энергии. Энергию системы приближенно считают суммой парных потенциалов взаимодействия атомов, например потенциалов Морса (Морзе) или Леннард-Джонса. Такие полуэмпирические методы позволяют проводить расчет равновесной геометрии, конформационных эффектов, энергии изомеризации и т.п. Нередко парные потенциалы дополняют определенными для отдельных фрагментов молекулы многочастичными поправками. Полуэмпирические методы такого типа, как правило, относят к молекулярной механике [26].

В более широком смысле к полуэмпирическим методам относятся любые методы, в которых определенные решением обратных задач параметры молекулярной системы используются для предсказаний новых экспериментальных данных, построения корреляционных соотношений. В этом смысле полуэмпирическими методами являются методы оценки реакционной способности, эффективных зарядов на атомах и т. п. Сочетание

полуэмпирического расчета электронного строения с корреляционными соотношениями позволяет оценивать биологическую активность различных веществ, скорости химических реакций, параметры технологических процессов. К полуэмпирическим методам относятся и некоторые аддитивные схемы, например, применяемые в химической термодинамике методы оценки энергии образования как суммы вкладов отдельных фрагментов молекулы [27].

Интенсивное развитие полуэмпирических методов и неэмпирических методов квантовой химии делает их важными средствами современного исследования механизмов химических превращений, динамики элементарного акта химических реакции, моделирования биохимических и технологических процессов. При правильном использовании (с учетом принципов построения и способов калибровки параметров) полуэмпирические методы позволяют получить надежную информацию о строении и свойствах молекул, их превращениях.

Любое копирование
Тиражирование

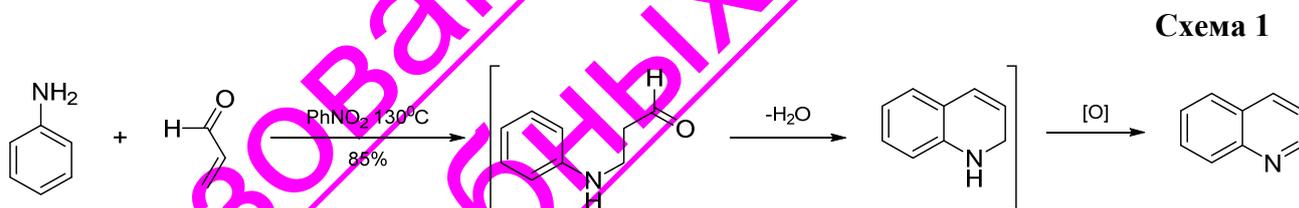
1.2 Хинолины

Хинолин впервые был выделен из каменноугольной смолы в 1834 г, а изохинолин - из того же источника в 1885г. Вскоре после выделения из каменноугольной смолы хинолин был получен при пиролизическом разложении цинхонамина – алкалоида родственного хинину. Название хинолин происходит от слова хинин, а слово «хинин» произошло от слова «хина» испанского варианта местного южно-американского названия коры дерева *Cinchona*, содержащей хинин, входящий в некоторые антималярийные препараты.

1.3 Методы синтеза хинолинов

1.3.1 Синтез Скраупа

В 1880г Скрауп получил хинолин нагреванием смеси анилина, глицерина в присутствии концентрированной серной кислоты [28].

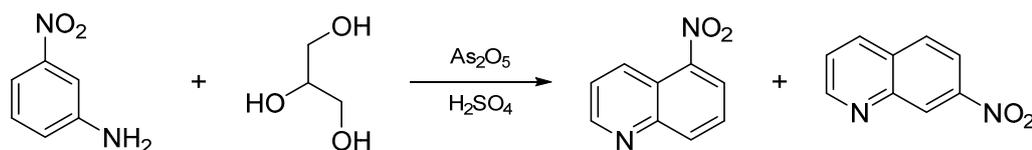


На первой стадии синтеза Скраупа ароматический амин присоединяется к акролеину, получаемому дегидратацией глицерина. Продукт сопряженного присоединения подвергается кислотной циклизации с образованием дигидрохинолина, который далее окисляется нитробензолом в хинолин [29]. Протекание данной реакции через сопряженное присоединение анилина к непредельной карбонильной компоненте доказано экспериментально в работе [30].

Метод Скраупа имеет ряд недостатков наиболее существенным из которых является низкий выход конечного продукта.

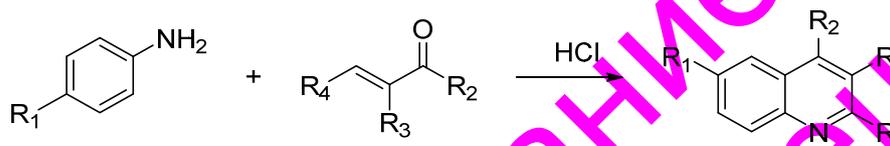
При использовании в синтезе Скраупа мета-замещенных анилинов чаще всего наблюдается образование двух изомерных продуктов [31] [32].

Схема 2



В 1881 г Дебнер и Миллер получили 2-метилхинолин используя в качестве непредельный карбонильной компоненты кротоновый альдегид [33].

Схема 3

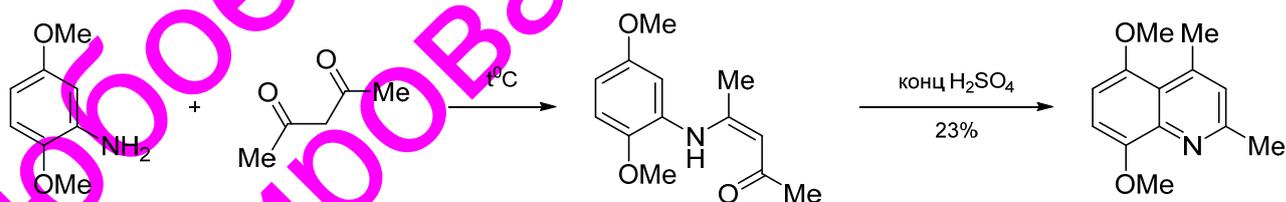


Механизм реакции Дебнера - Миллера аналогичен механизму реакции Скраупа.

1.3.2 Синтез Комба.

В 1888 г Комба предложен метод синтеза 2,4-дизамещенных хинолинов заключающийся в конденсации ариламинов и 1,3-дикарбонильных соединений с последующей кислотной циклодегидратацией β -аминоенонов.

Схема 4

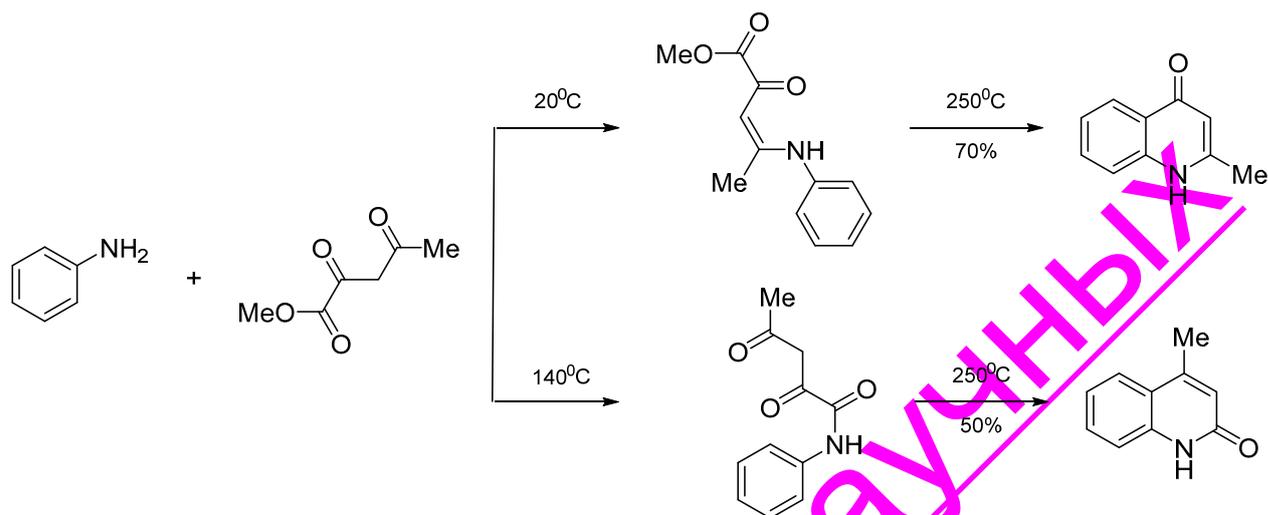


На выход целевых продуктов синтеза Комба большое влияние оказывает основность амина, а также условия циклодегидратации [34] [35].

1.3.3 Синтез Конрада-Лимпах-Кнорра

В этом методе синтеза, родственном синтезу Комба, в качестве дикарбонильных соединений используются β -кетоефиры. В зависимости от условий реакции образуются 2- или 4-хинолоны.

Схема 5

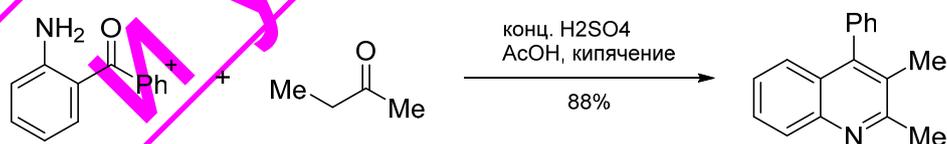


Так из анилина и эфира β -кетокислоты при комнатной температуре образуется кинетически контролируемый продукт-эфир β -аминоакриловой кислоты, циклизация которого приводит к 4-хинолону. Проведение данной реакции при более высокой температуре приводит к образованию анилида β -кетокислоты, а в результате его дальнейшей внутримолекулярной циклизации образуются 2-хинолоны [35].

1.3.4 Синтез Фридлендера.

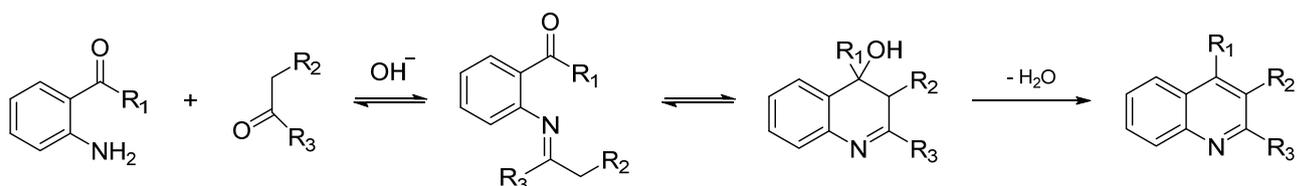
Синтез Фридлендера является универсальным методом получения полифункциональных хинолинов и заключается в конденсации *o*-ариламинов с кетонами и альдегидами содержащими метиленовую группу [36] [37].

Схема 6



Предложен механизм синтеза хинолинов по методу Фридлендера заключающийся во внутримолекулярной альдольной конденсации основания Шиффа с последующей дегидратацией гидроксимирина [38].

Схема 7



В последнее время установлено, что в кислых средах на первой стадии синтеза Фридлиндера образуются только продукты альдольной реакции [39].

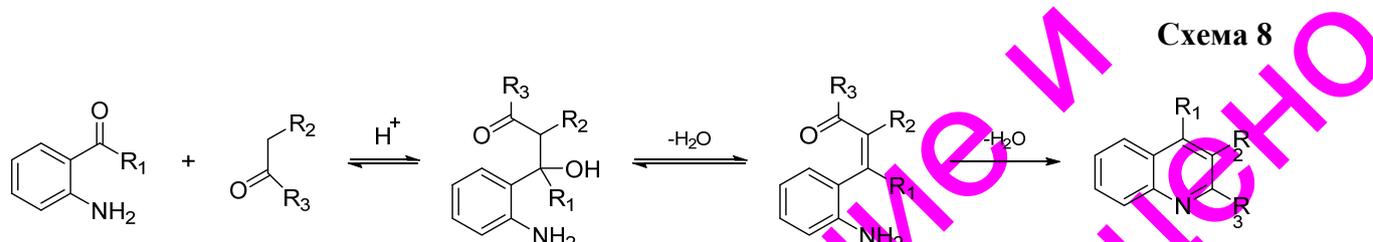


Схема 8

1.3.5 Синтез Пфитцингера

Хинолинкарбоновые кислоты могут быть получены конденсацией о-моноарилглиоксилат анионов, получаемых гидролизом изатинов, с кетонами [40]. Механизм реакции аналогичен механизму описанному выше для реакции Фридлиндера. Стоит отметить, что изатины в отличие от о-ариламинов являются доступными соединениями.

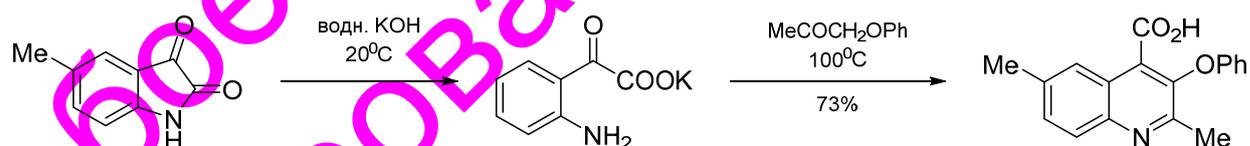
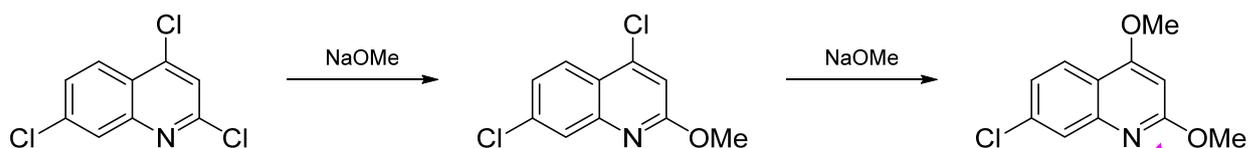


Схема 9

1.4 Реакции нуклеофильного замещения

Реакционная способность галогена в хинолинах содержащих заместитель в бензольном кольце и положение 3 аналогична галогенобензолам. Галогенохинолины замещенные по положениям 2 и 4 повторяют свойства соответствующих пиридинов. Разницу в реакционной способности галогенов иллюстрирует замещение хлора в 2,4,7-трихлорхинолине метилатом натрия [41].

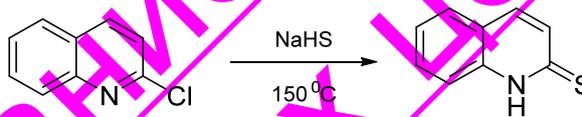
Схема 10



В настоящее время множество исследований посвящено изучению замещения галогенов в хинолиновом ядре, это связано с использованием многих из них в качестве противомаларийных препаратов.

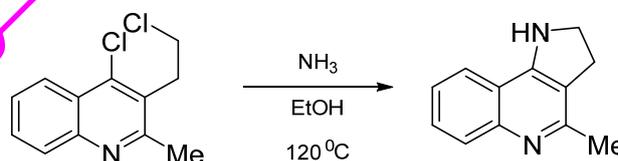
Галогенохинолины, не содержащие нитрогрупп, как правило тяжело вступают в реакции нуклеофильного замещения, что объясняется низкой подвижностью галогена. Выход арилоксихинолинов, получаемых нагреванием смеси бромхинолинов с фенолом колеблется в пределах 40-60%. Нагревание 2-хлорхинолина с гидросульфидом натрия при температуре 150 °С дает с высоким выходом тионы [42].

Схема 11

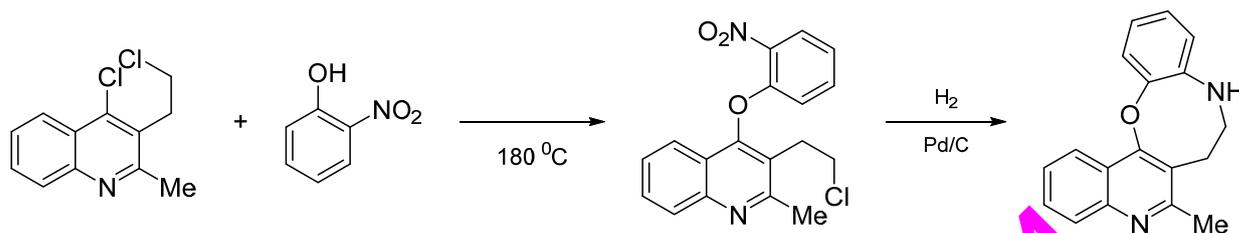


Шлуминати с сотрудниками исследовали механизм и кинетику реакции взаимодействия п-толуилтиола с 2 и 4-хлорхинолином. Наиболее эффективный способ получения тиофенолов заключается в нагревание галогенхинолина с тиолами в метаноле [43-46]. Хинолил сульфиды получают взаимодействием галогенохинолинов с сульфидом натрия.

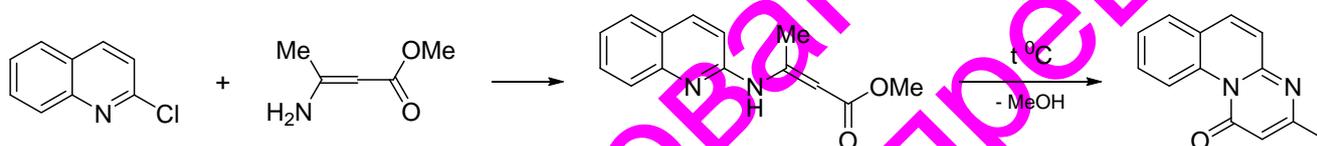
Схема 12



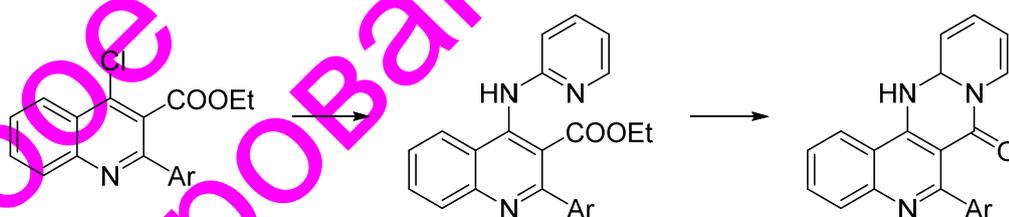
Авторы [37] синтезировали ряд пироло[2,3-с]хинолинов из 4-хлор-3-(2-хлорэтил)-2-метилхинолина.



Антаки и Петроу получали диазафенантрен нагреванием 2-хлорохинолина с этил 3-аминокротоноата в присутствие солей меди и карбоната калия при 200 °С [47].

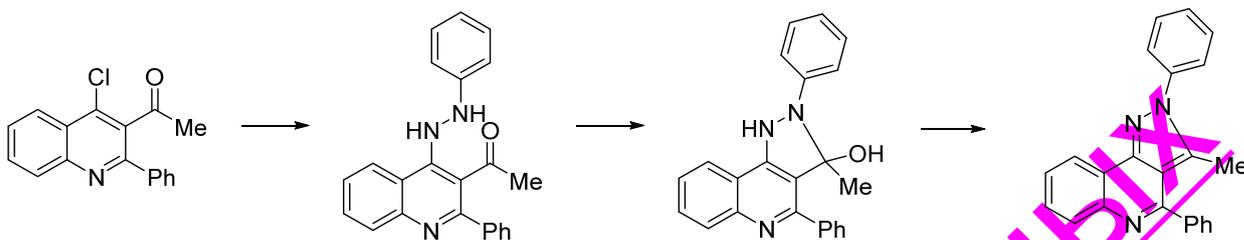


При высокой температуре 2 и 4 галогенохинолины конденсируются с гетероароматическими первичными аминами. На первой стадии реакции происходит замещение галогена на аминогруппу, далее при нагревании реакционной массы до 160 °С происходит внутримолекулярная циклизация с выделением этанола [48].



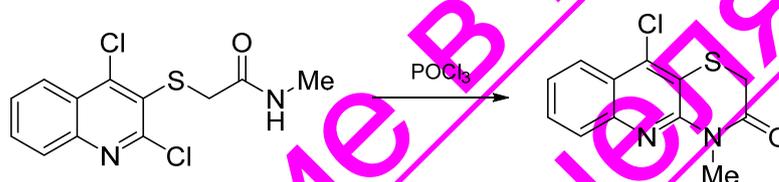
Авторы Anderson и В. Staskun приводят способ получения пиразолохинолинов, заключающийся во взаимодействии 3-ацетил-4-хлор-2-фенилхинолина с фенилгидразином [49]. Очевидно, что циклизации в данном случае предшествует замещение галогена фенилгидразином, а не образование гидразона.

Схема 16



Как показано выше, в 2,4-дигалогенхинолинах более реакционноспособный галоген находится в положение 2, что подтверждается образованием соответствующего тиоморфолона в результате циклизации амида [50].

Схема 17



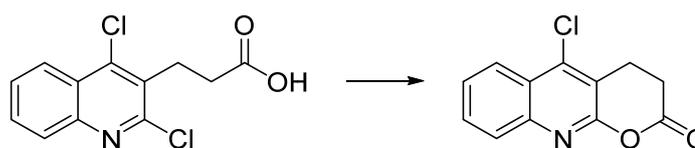
Нагревание 7-Хлор-6-(2-хлорэтиламино) хинолин-5,8-диона с сульфидом натрия в этиловом спирте приводит к образованию тиазина с умеренным выходом [51].

Схема 18



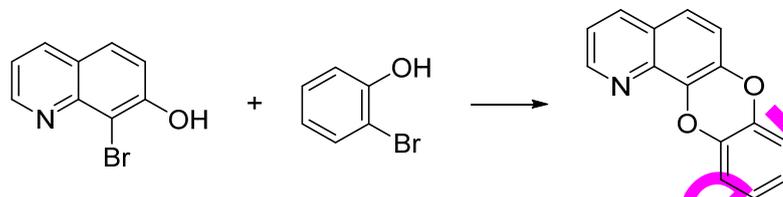
А. К. Sen, N. K. Ray сообщают о получении пиранов из 3-(дихлорхинолил) пропановой кислоты путем циклизации последней в присутствии уксусного ангидрида [52].

Схема 19



В работе E. Fujita and N. Goto показан пример получения хинолин[7,8]бензодиоксина конденсацией 8-бром-7-оксихинолина с *o*-бромфенолом в присутствии карбоната калия и медного порошка [53].

Схема 20



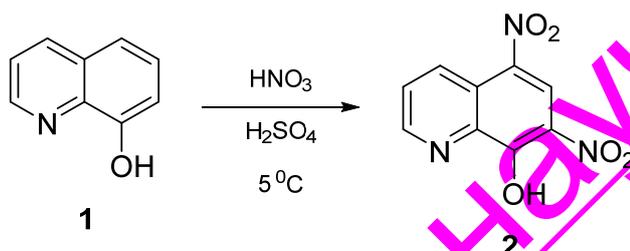
Любое копирование и тиражирование запрещено

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Синтез 5,7-динитро-8-оксихинолина

Исходный 5,7-динитро-8-оксихинолин получен по известной методике нитрованием 8-оксихинолина смесью азотной и серной кислот [54].

Схема 21



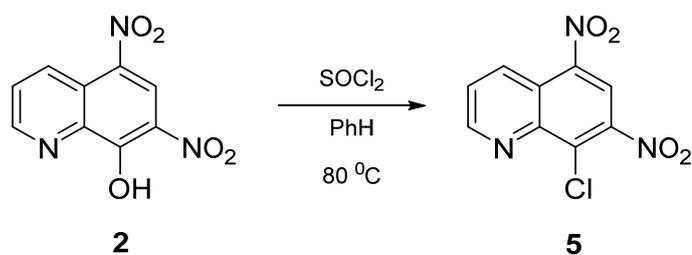
Строение полученного соединения было доказано нами с помощью ЯМР ¹H спектроскопии.

В наиболее слабой области спектра 5,7-динитро-8-оксихинолина (рис 1) при 9.8 и 9.0 м.д. обнаруживаются дублетные сигналы протонов Н² и Н⁴ пиридинового цикла (³J= 8.4 Гц) (³J= 4.4 Гц). Сигнал протона Н³ находящийся при 8.3 м.д. расщеплен в кватрет за счет ближнего взаимодействия с протонами Н² и Н⁴. Синглетный сигнал протона Н⁶ ожидаемо проявляется в области 9.2 м.д. Уширенный сигнал протона гидроксильной группы фиксируется в области 7.8 м.д.

2.2 Синтез 8-хлор-5,7-динитрохинолина

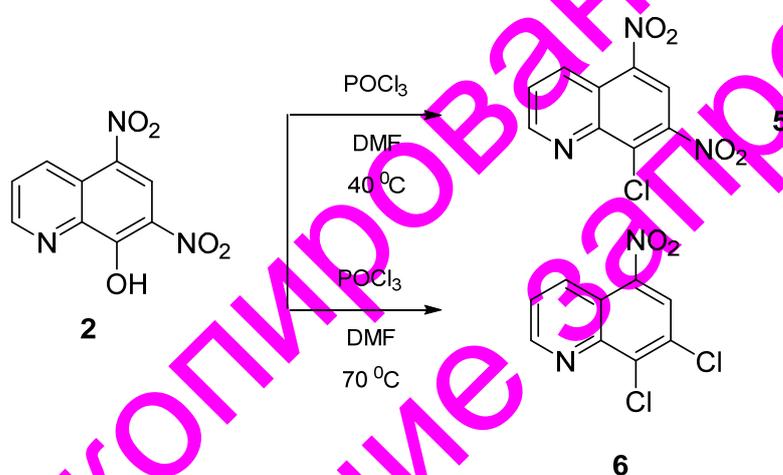
Описанные в литературе, методы получения 8-хлор-5,7-динитрохинолина 5 заключаются во взаимодействие 5,7-динитро-8-оксихинолина с хлорокисью фосфора или хлористым тионилем [55]. В ходе проведенных исследований показано, что замещение оксигруппы с помощью хлористого тионила, проходит с умеренным выходом.

Схема 22



8-хлор-5,7-динитрохинолин также может быть получен кипячением 5,7-динитро-8-оксихинолина в трихлороксиде фосфора. Однако, как указывают Князев и соавторы, реакция сопровождается образованием побочного продукта – 5-нитро-7,8-дихлорхинолина **6**.

Схема 23



Строение полученных соединений доказано методом ЯМР ^1H спектроскопии. Так в наиболее слабой области спектра 8-хлор-5,7-динитрохинолина (рис.2) при 9.3 м.д находится дублетдублетный сигнал протона H^2 ($^3\text{J} = 4.0$ Гц $^4\text{J} = 1.5$ Гц). Синглетный сигнал протона H^6 проявляется при 9.0 м.д. Протон H^4 фиксируемый при 8.9 м.д. расщиплен в дублет дублетов ($^3\text{J} = 8.8$ Гц $^4\text{J} = 1.5$ Гц). В области 8 м.д находится сигнал протона H^3 дающий дублет дублетов ($^3\text{J} = 8.8$ Гц $^3\text{J} = 4$ Гц).

А в протонном спектре полученного нами 5-нитро-7,8-дихлорхинолина (рис.3) описанные нами выше сигналы сохраняются, однако виден небольшой сдвиг равный $\Delta=1.3$ м.д.

Использование в научных
и учебных целях.

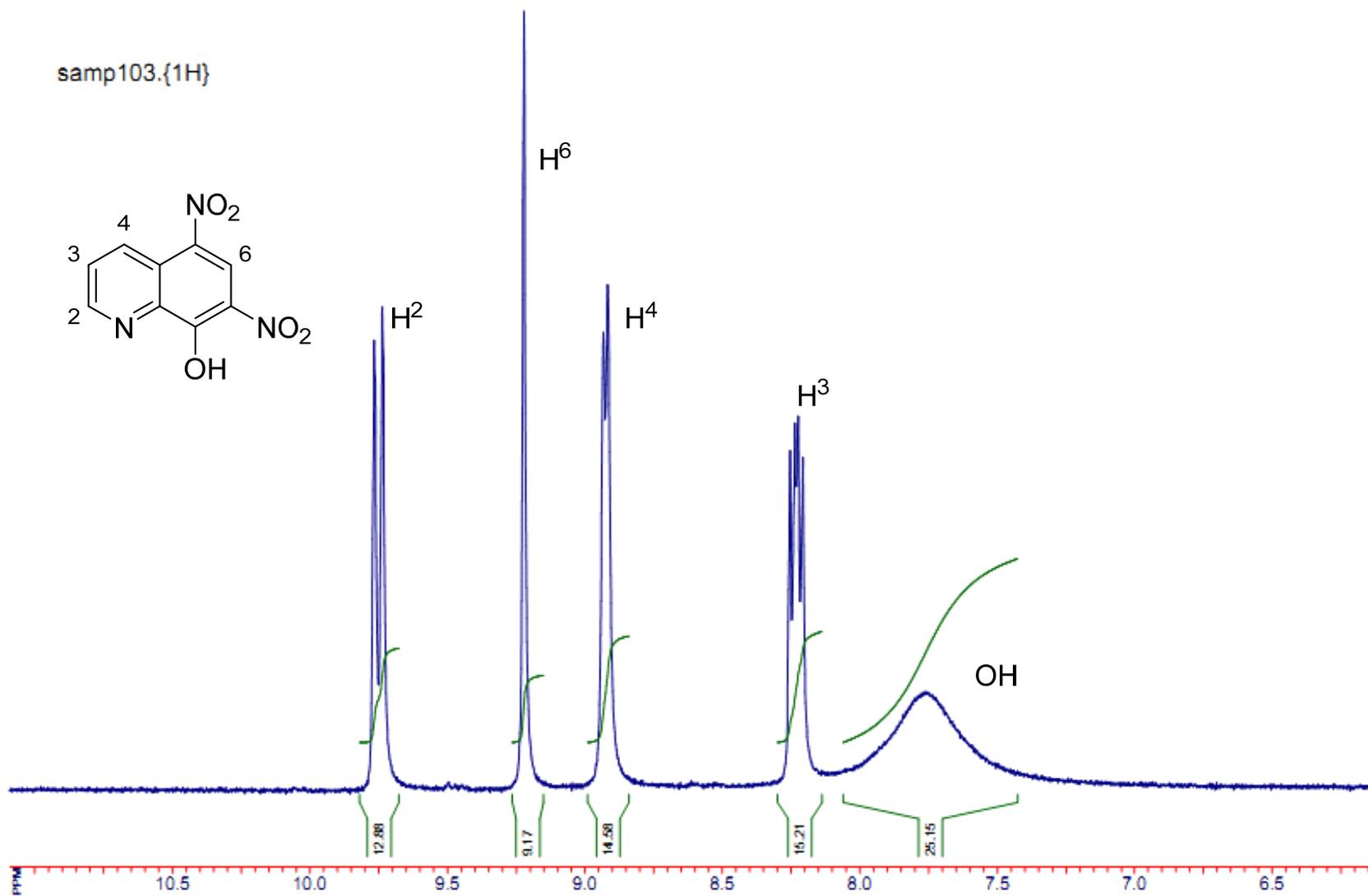


Рис 1. Спектр ЯМР ¹H (400.13 МГц, DMSO-d₆) 5,7-динитро-8-оксихинолина

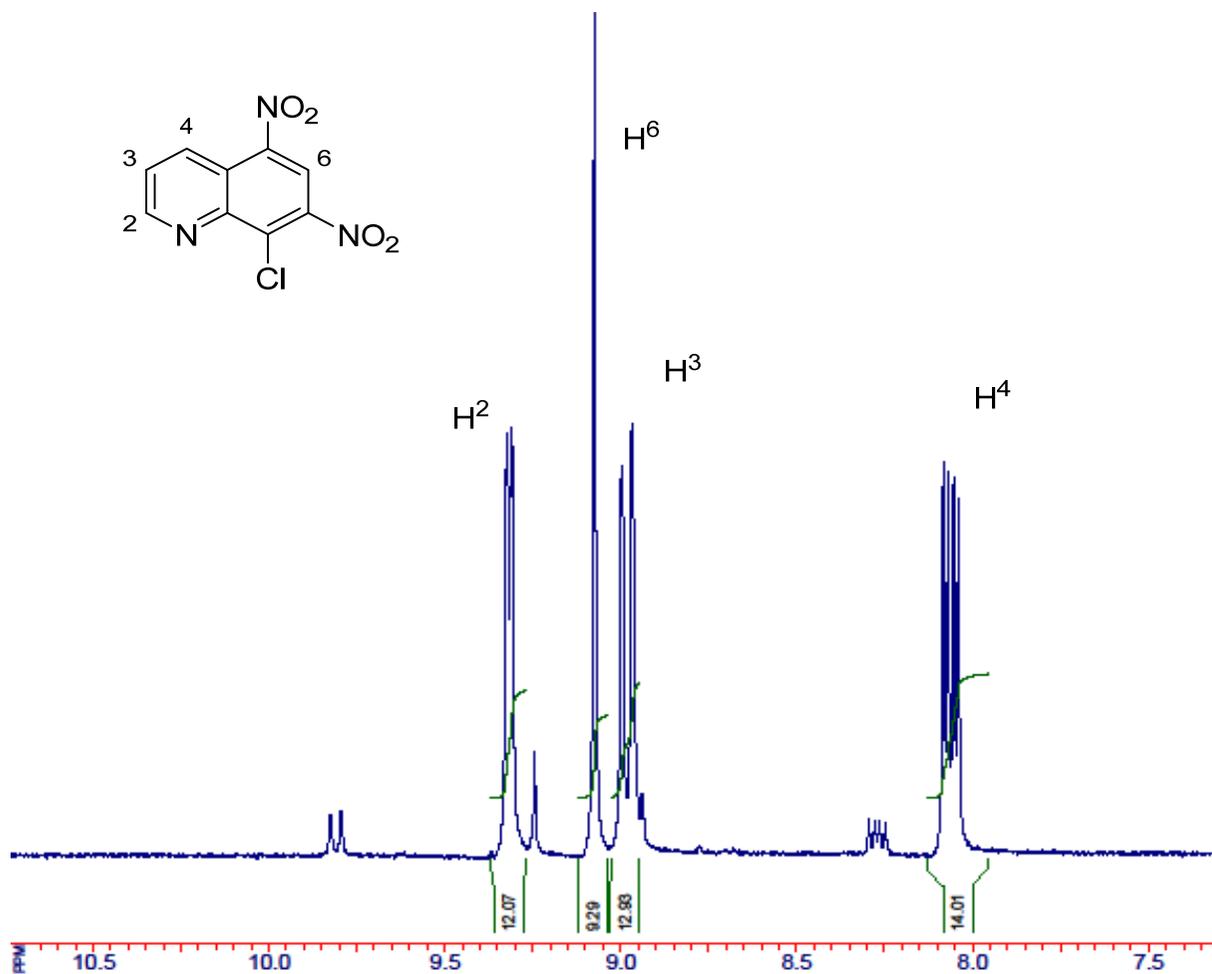
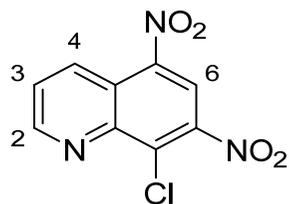


Рис 2. Спектр ЯМР ¹H (400.13 МГц, DMSO-d₆) 5,7-динитро-8-хлорхинолина

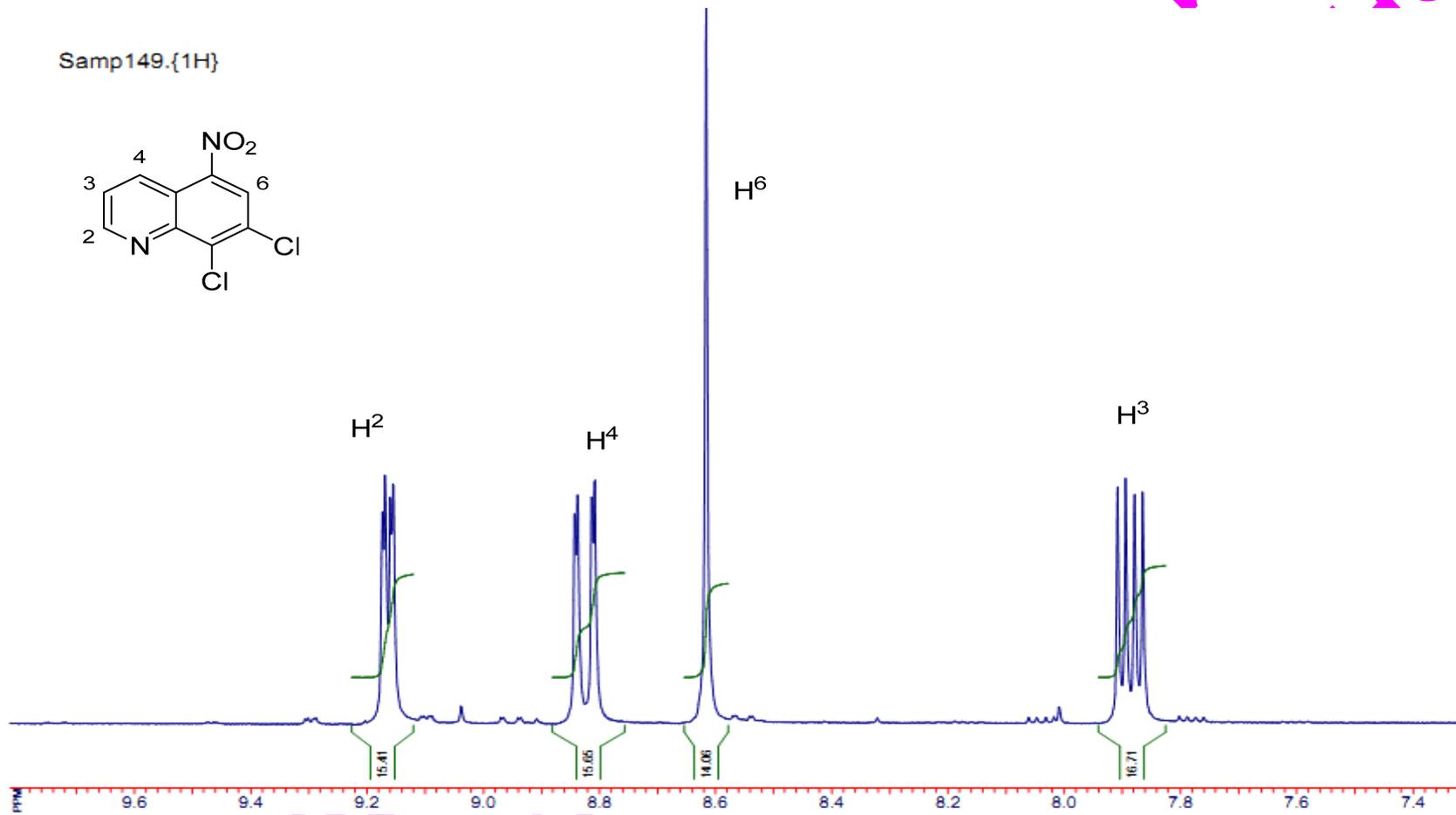


Рис 3. Спектр ЯМР ¹H (400.13 МГц, DMSO-d₆) 5-нитро-7,8-дихлорхинолина

2.3 Квантово-химическое исследование реакций нуклеофильного замещения в молекуле 5,7-динитро-8-оксихинолине.

Для обоснования полученных результатов, нами подобрана методика селективного замещения в молекуле 5,7-динитро-8-оксихинолина функциональных групп на атомы хлора, т.о было интересно изучить механизм замещения этих двух реакций с целью выявления наиболее вероятных промежуточных стадий, т.е является ли образование 5-нитро-7,8-дихлорхинолина продолжением дальнейшего замещения в молекуле 5,7-динитро-8-оксихинолине или же эти процессы протекают по различным стадиям.

Мною была оценена возможность реакций нуклеофильного замещения в 5,7-динитро-8-оксихинолине. Для оценки зарядового фактора в направлении протекания нуклеофильной атаки было проведено квантово-химическое моделирование исходного 5,7-динитро-8-оксихинолина полуэмпирическими методами AM1 и PM3. Расчеты показывают, что на атоме C^5 локализуется частично положительный заряд, следующий по величине заряд обнаружен нами на атоме C^8 , а наибольший заряд обнаружен на атоме C^7 , что обуславливает направление атаки нуклеофильным агентом (рис. 1).

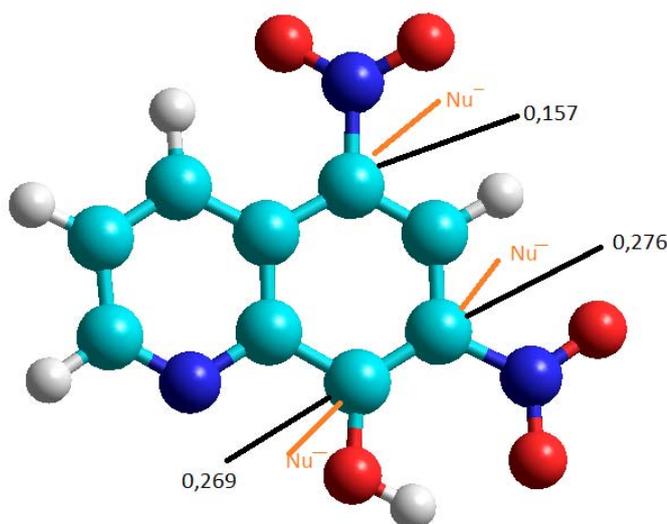


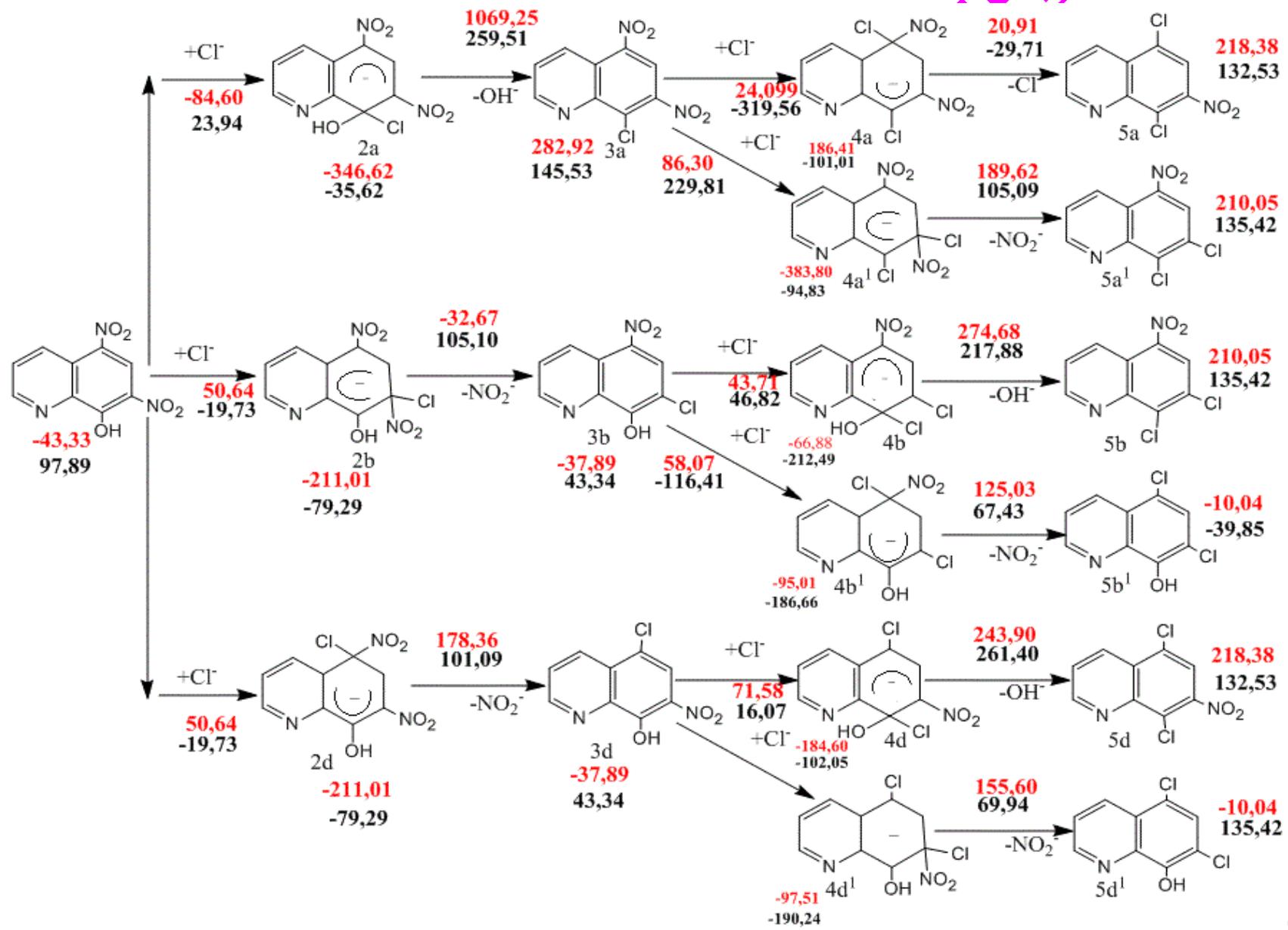
Рис.1 Заряды в структуре 5,7-динитро-8оксихинолине

Исходя из полученных нуклеофильных центров, нами была предложена схема нуклеофильного замещения в 5,7-динитро-8-оксихинолине (схема 23). Как видно из схемы, были рассмотрены 3 пути протекания процесса. Двумя полуэмпирическими методами PM3 и AM1 была рассчитана ΔH_f и ΔH_r .

При атаке нуклеофильного агента в положение C^8 , C^7 , C^5 образуется переходный интермедиат 2 с зарядом 1^- , который стабилизируется за счет отщепления функциональной группы (OH^- или NO_2^-). Последующие атаки нуклеофильного агента идут по аналогичной схеме. Мы остановились на образовании дихлорзамещенных продуктов, хотя вероятно образование и трихлорзамещенного хинолина, но такие данные не были подтверждены экспериментально и не вошли в задачи работы. Сравнительный анализ величин ΔH реакции доказывает, что среди этих процессов преобладает первый механизм. Анализ же полученных величин ΔH продуктов служит еще одним подтверждением в пользу данной гипотезы о превалировании 1 пути реакции.

Таким образом, конечным продуктом моно замещения в молекуле хинолина предполагается 8-хлор-5,7-динитрохинолина, подобный вывод согласуется с экспериментальными данными.

LIBIX



Значения тепловых эффектов суммарных реакций образования изомерных продуктов **5a-d**¹ (табл.1, табл.2) свидетельствуют о том, что экзотермичность образования **3a** выше по сравнению с реакциями образования других изомеров. Это также указывает на большую вероятность протекания последующей реакции с участием промежуточного соединения **4a**, обеспечивая тем самым высокую региоселективность процесса.

Таким образом, согласно квантово-химическим расчетам методами AM1 и PM3, делают более предпочтительным протекание реакции нуклеофильного замещения в 5,7-динитро-8-оксихинолина через образование переходного интермедиата **2a**.

Таблица 1

Результаты квантово-химических расчетов методом PM3 и AM1 реакции нуклеофильного замещения в молекуле 5,7-динитро-8-оксихинолина

№	Реакция	$\Delta H_r(\Sigma\Delta H_{пр}-\Sigma\Delta H_{исх})$	$\Delta H_r(\Sigma\Delta H_{пр}-\Sigma\Delta H_{исх})$
		Метод AM1	Метод PM3
1	$1 + Cl^- = 2a$	23,94153	-84,60487521
2	$2a = 3a + OH^-$	259,50847	1069,25
3	$3a + Cl^- = 4a$	-319,56237	24,0980858
4	$3a + Cl^- = 4a1$	-29,70888152	20,9130679
5	$4a = 5a + NO_2^-$	229,8098041	86,3009156
6	$4a1 = 5a1 + NO_2^-$	105,09126162	189,6210474

Таблица 2

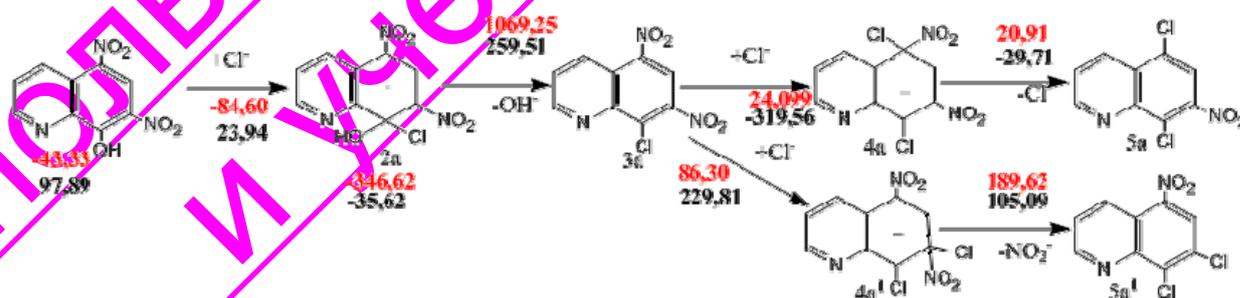
Результаты квантово-химических расчетов методом PM3 и AM1 реакции нуклеофильного замещения в молекуле 5,7-динитро-8-оксихинолина

№	Реакция	$\Delta H_r(\Sigma\Delta H_{пр}-\Sigma\Delta H_{исх})$	$\Delta H_r(\Sigma\Delta H_{пр}-\Sigma\Delta H_{исх})$
		Метод AM1	Метод PM3
1	$1 + Cl^- = 2b$	-19,734761496	50,63894129

2	$2b = 3b + \text{NO}_2^-$	105,100830336	-32,66940906
3	$3b + \text{Cl}^- = 4b$	46,81929109	43,71238746
4	$4b = 5b + \text{OH}^-$	217,889325454	274,679857395
5	$4b1 = 5b1 + \text{NO}_2^-$	67,4295655	125,032832
6	$1 + \text{Cl}^- = 2d$	-19,78981144	50,6389413
7	$2d = 3d + \text{NO}_2^-$	101,0945001	178,36470098
8	$3d + \text{Cl}^- = 4d$	16,0684462	71,5759795
9	$4d = 5d + \text{OH}^-$	261,4041993	243,8996156
10	$4d1 = 5d1 + \text{NO}_2^-$	69,93841613	155,6048999

При дальнейшем протекании реакции с продуктами **3**, каждый путь разветвляется еще на несколько направлений. Так, например, **3a** дает **4a** и **4a¹** производные, по результатам квантово-химических расчетов интермедиат **4a¹** наиболее вероятен (табл.2). Его последующая стабилизация приводит к образованию 7,8-дихлор-5-нитрохинолин. Что так же подтверждается полученными нами экспериментальными данными, тогда как получение соединения **5a** не нашло экспериментального подтверждения (схема24).

Схема 24



3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Синтез исходных соединений и подготовка растворителей

В качестве исходного соединения для получения 5,7-динитро-8-оксихинолина был использован товарный 8-оксихинолин.

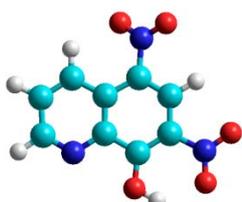
Растворители очищали и абсолютировали по известным методикам. Их чистоту контролировали по температуре кипения и показателю преломления на рефрактометре ИРФ-22.

3.2 Синтез 5,7-динитро-8-оксихинолина

В охлажденную до температуры 0°C серную кислоту при интенсивном перемешивании прибавляли 8-оксихинолин. К образовавшейся суспензии оксихинолина прикапывали смесь азотной и серной кислот, избегая разогрева реакционной смеси выше 5°C , после чего охлаждение колбы снимают. Реакционную систему выдерживают при комнатной температуре в течение 1 часа, далее содержимое колбы выливают на измельченный лед. Выпавшие кристаллы фильтруют, отмывают водой, сушат на воздухе.

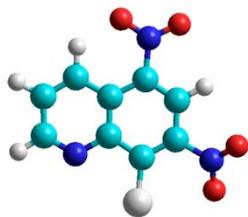
Выход продукта 78%. $T_{\text{пл}} = 315-316^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H ДМСО- d_6 , δ , м.д.: д.д (H^2 , $^3\text{J} = 8.8$, $^4\text{J} = 1.8$ Гц), д.д H^4 ($^3\text{J} = 4.0$ $^4\text{J} = 1.8$.) с H^6 8.6 OH с 7.8



3.3 Синтез 8-хлор-5,7-динитрохинолина

В колбу загружают 20 гр 5,7-динитро-8-оксихинолина и 30 мл диметилформаида, после чего в полученную суспензию при интенсивном перемешивании добавляют 6 мл хлорокиси фосфора. Реакционную систему нагревают на бане до $40-45^{\circ}\text{C}$, выдерживают при заданной температуре в течение 2 часов, после чего содержимое колбы выливают на 50 гр льда. 5,7-динитро-8-оксихинолина выпадает в виде желтого осадка, который отфильтровывают, и сушат над серной кислотой.



Выход 83%. $T_{пл} = 153-154^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: H^2 д.д 9.3 ($^3J = 4.0$ $^4J = 1.5$), H^6 с 9.0, H^4 д.д 8.9 ($^3J = 8.8$ $^4J = 1.5$) H^3 д.д 8.0 ($^3J = 4.0$ $^3J = 8.8$)

3.4 Синтез 7,8-дихлор-5-нитрохинолина

В колбу загружают 20 г 5,7-динитро-8-оксихинолина и 30 мл диметилформаида, после чего в полученную суспензию при интенсивном перемешивании добавляют 12 мл хлорокси фосфора. Реакционную систему нагревают на масляной бане до $70^{\circ}C$, выдерживают при заданной температуре в течение 3 часов. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ. Реакционную массу выливают 100 г льда, выпавший 7,8-дихлор-5-нитрохинолин выпадает в виде бежевого осадка, который отфильтровывают. Продукт перекристаллизовывают из изопропанола.



Выход 85-90%. $T_{пл} = 160-161^{\circ}C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: H^2 д.д 9.2 ($^3J = 4.0$ $^4J = 1.5$), H^4 д.д 8.8 ($^3J = 8.8$ $^4J = 1.5$), H^6 с 8.6, H^3 д.д 7.9 ($^3J = 4.0$ $^3J = 8.8$)

3.5 Физико-химические методы исследований

Коэффициенты удерживания (R_f) определяли на пластинках Silufol UV-254 при использовании следующих систем элюентов: хлороформ-метанол (19:1), хлороформ-метанол (10:1), детектирование УФ светом.

Температуры плавления соединений измеряли на столике Кофлера фирмы Boetius.

Спектры ЯМР 1H регистрировали на спектрометрах Bruker DRX-500 (500.13 МГц) в ДМСО- d_6 . Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) в шкале δ относительно гексаметилдиоксана. Указана мультиплетность сигнала: с – синглет, д – дуплет, т – триплет, д.д – квадруплет, м – мультиплет. Константы спин-спинового взаимодействия (J) выражены в герцах (Гц).

4. ВЫВОДЫ

1. Апробирована методика реакций нуклеофильного замещения функциональных групп в 5,7-динитро-8-оксихинолине
2. Проведены квантово-химические расчеты с полной оптимизацией геометрии 5,7-динитро-8-оксихинолина и его хлорзамещенных полуэмпирическими методами PM3 и AM1. В результате которых удалось установить, что конечным продуктом моно замещения в молекуле хинолина предполагается 8-хлор-5,7-динитрохинолин.
3. Оценено влияние зарядового фактора на направление протекания нуклеофильного замещения. Расчеты показывают, что на атоме C⁵ локализуется частично положительный заряд, следующий по величине заряд обнаружен нами на атоме C⁸, а наибольший заряд обнаружен на атоме C⁷, что обуславливает направление атаки нуклеофильным агентом
4. Доказано строение полученных соединений методом ЯМР ¹H спектроскопии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блохинцев Д.И. Основы квантовой механики / Д.И.Блохинцев.- М.: Лань.2004.
1. Степанов Н. Ф. Квантовая механика и квантовая химия. — М.: Мир, 2001. — С. 519.
2. George C. Schatz, Mark A. Ratner, Mark A. Ratner: *Quantum Mechanics in Chemistry*. Dover Publications. 2002.
3. Helen O. Leung, Mark D. Marshall, Donald A. McQuarrie: *Quantum Chemistry: Problems and Solutions / Edition 2*. University Science Books. 2007.
4. A. Hernandez-Laguna, J. Maruani, R. McWeeny and S. Wilson (eds.): *Quantum Systems in Chemistry and Physics*. Volume 2: Advanced Problems and Complex Systems, Granada, Spain, 1998. 2000.
5. Квантовая механика и квантовая химия: учеб. Пособие для студ. высш. учеб заведений / В.И. Барановский. - М.: Издательский центр «Академия», 2008.- 384с.
6. Donald A. McQuarrie: *Quantum Chemistry / Edition 2*. University Science Books. 2007.
7. Atkins, P.W.; Friedman: *Molecular Quantum Mechanics* (4th ed.). Oxford University Press. 2005.
8. J. Maruani, C. Minot, R. McWeeny, Y.G. Smeyers and S. Wilson (eds.): *New Trends in Quantum Systems in Chemistry and Physics*. Volume 2: Advanced Problems and Complex Systems. 2001.
11. Michael Mueller: *Fundamentals of Quantum Chemistry Molecular Spectroscopy and Modern Electronic Structure Computations*. Rose-Hullman Institute of Technology Terre Haute, Indiana. 2001.
12. Y. Ellinger and M. Defranceschi (eds.): *Strategies and Applications in Quantum Chemistry*. From Molecular Astrophysics to Molecular Engineering. 1996.
13. Кларк Т. Компьютерная химия. М.: Мир, 1990. 383с

14. Donald D. Fitts: Principles of Quantum Mechanics as Applied to Chemistry and Chemical Physics. University of Pennsylvania. 2002.

15. M. A. L. Marques, A. Castro, and A. Rubio, J. Chem. Phys. 115, 3006 (2001)

16. M. A. L. Marques, A. Castro, G. F. Bertsch, and A. Rubio, Comput. Phys. Commun. 151, 60 (2003)

17. A. B. Alchagirov, J.P. Perdew, J. C. Boettger, R. C. Albers, and C. Fiolhais, Phys. Rev. B 63, 224115 (2001)

18. F. Nogueira, J. L. Martins, and C. Fiolhais, Eur. Phys. J. D 9, 229 (2000).

19. Блатов В.А., Шевченко А.П., Пересыпкина Е.В. Полуэмпирические расчетные методы квантовой химии: Учебное пособие. Изд.2-е. Самара: Изд-во Универс-групп», 2005. 32 с.

20. Квантовохимические расчеты в органической химии и молекулярной спектроскопии / К. Я. Бурштейн, П.П. Шорыгин. - М.: Наука, 1989. 104с.

21. Binkley J.A., Pople J.A., Hehre W.J. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. v. 102, N 3. p.939-947.

22. Clark T., Chandrasekhar J., Spitznagel G. et al. // J. Comput. Chem. 1983. Vol. 4, N 3. P. 294—301.

23. Thiel W. // J. Amer. Chem. Soc. 1981. Vol. 103, N 6. P. 1413—1420.

24. Schroder S., Thiel W. // Ibid. 1985. Vol. 107, N 15. P. 141—150.

25. Schroder S., Thiel W. // J. Mol. Struct., Theochem. 1986. Vol. 138. P. 141—150.

26. Губанов В. А., Жуков В. П., Литинский А. О. Полуэмпирические методы молекулярных орбиталей в квантовой химии. — М.: Наука, 1976.

27. Минкин В. И., Симкин Б. Я., Миняев Р. М. Квантовая химия органических соединений. Механизмы реакций. - М.: Химия, 1986.

28. Skraup Z.H. // Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1880. V. 13. P. 2086.

29. Eisch J.J., Dluzniewski T. // J. Org. Chem. 1989. V. 54. N.6. P. 1269-274.

30. Finar, I. L. // *Organic Chemistry* 1973. V. 1 P. 857.
31. Eisch J.J. // *J. Org. Chem.* 1989. V. 54. P. 1269-1274.
32. Ranu B. C. // *Tetrahedron* 2003 V. 59 P. 813–819.
33. Doebner O., Miller W. // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1881. V. 14. P. 2812.
34. Li J.J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry* J.J. Li // Wiley & Sons. Inc. 2005.
35. Lai Y. Jones F. // *Synth. Commun.* 2003. V. 33. P. 3427.
36. Kiamud-Din M. Choudhury A.K. // *Chem. Znd.* 1963. P. 1840.
37. Kiamud-Din M. Choudhury A.K. // *Pakistan J. Sci. Znd. Res.* 1966. V. 9. P. 326.
38. Jansen H.E., Wibaut G.P. // *Rec. Trav. Chim.* 1937. V. 56. P. 699.
39. Gershon H., Donald D. // *Monatsh. für Chem.* 1991. V. 122. N. 11. P. 935-941.
40. Bernard M. K. // *Tetrahedron* 2000. V. 56. P. 7273
41. Ziegler E., Salvador R., // *Monatsh.* 1962. V. 93. P. 1376.
42. Ghosh T.N. // *J. Indian Chem. Soc.* 1950. V. 27, P. 676.
43. Ozawa T., Nagaoka S., // *Yukuguku Zusshi* 1957. V. 77. P. 85.
44. Grassini G., Illuminati G. // *Gazz. Chim. Ital* 1956. V. 86. P. 437.
45. Illuminati G., Marino G. // *Tetrahedron Letters* 1963. V 85. P.1055.
46. Illuminati G., Linda P., Marino G. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1967. V. 89. 3521.
47. Antaki H., Petrow V. J. // *Chem. Soc.* 1951. P. 551.
48. Partridge M. W., Sprake J. M., Vipond H. J. // *J. Chem. Soc.* 1966. P.1245.
49. Anderson P. C., Staskun B. // *J. Org. Chem.* 1965. 30. 3033.
50. George T. Tahilramani R. // *Tetrahedron* 1968. V. 24. P. 1007.
51. Schellhammer C.W., Petersen S. // *Just. Lieb. Ann. der Chem.* 1951. V. 624. P. 108.
52. Fujita E. Goto N. // *Yakugaku Zasshi* V. 75. N. 28. 1955.

53. Tochilkin A.A. // Chem.Heterocycl. Compd. 1988. V. 24. P. 892.

54. Хилкова Н.Л., Князев В.Н. // ЖОрХ. 1992. С. 1732-1741.

55. Н.Л. Хилкова В.Н. Князев ЖОрХ 1992 28 5 1048-1056

Любое копирование
тиражирование запрещено