

УДК 547.655.1; 547.233.2

СИНТЕЗ АМИНОМЕТИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,6-ДИГИДРОКСИНАФТАЛИНА

© 2022 г. П. В. Слитиков*

ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», Россия, 105055 Москва, 2-ая Бауманская ул., 5, стр. 1
*e-mail: pvs@bmstu.ru

Поступила в редакцию 22.09.2021 г.

После доработки 28.09.2021 г.

Принята к публикации 29.09.2021 г.

Синтезированы моно- и бисаминометилированные производные 2,6-дигидроксиафталина, содержащие остатки гетероциклических аминов. Показано наличие у моноаминометилированных систем сильной внутримолекулярной водородной связи хелатного типа между ОН-группой нафталинового кольца и азотом гетероциклического фрагмента.

Ключевые слова: аминометилирование по Манниху, 2,6-дигидроксиафталин, вторичные гетероциклические амины, водородная связь

DOI: 10.31857/S0514749222040097, **EDN:** GVOLKE

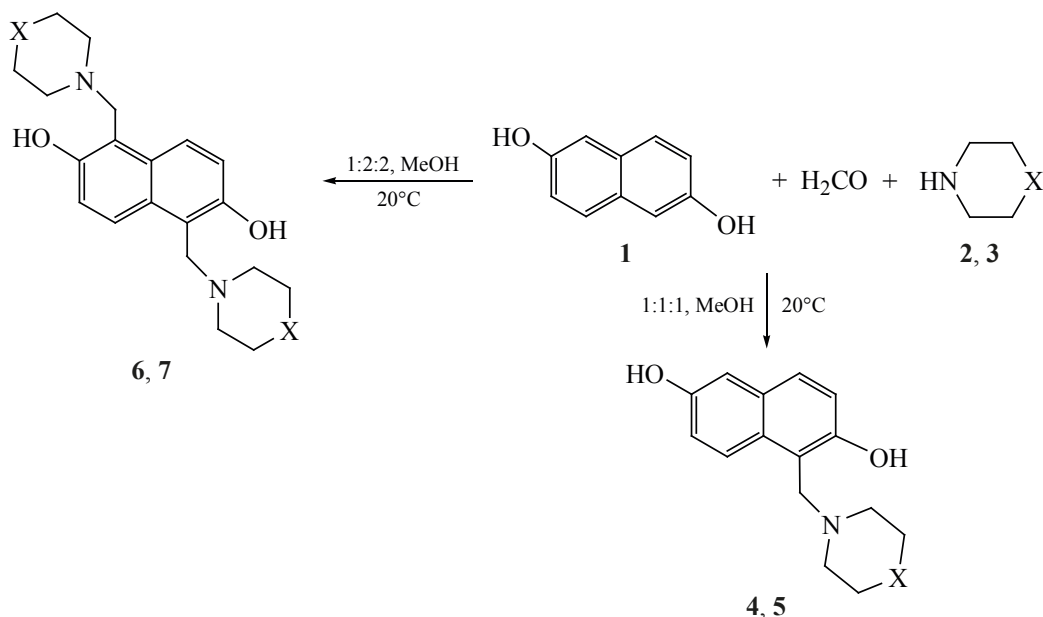
Производные нафталинов находят широкое применение во многих областях современной синтетической химии. Как один из аспектов их использования можно отметить применение в качестве структурных модулей в макроциклах типа циклофанов, в том числе и фосфорсодержащих [1, 2]. Наиболее интересными в синтетическом плане являются производные нафталинов, имеющие максимально удаленные функциональные группы. В связи с вышесказанным в качестве объекта функционализации был выбран 2,6-дигидроксиафталин, который применяется в биохимических исследованиях [3, 4], синтезе олиго- и полимеров [5], а также используется в качестве электроно-донорной компоненты в супрамолекулярных ансамблях и синтезе антиоксидантных радикальных ловушек [6–8]. Сочетание в одной молекуле различных по активности заместителей значительно расширяет круг использования объекта органической природы. В качестве таких заместителей были использованы аминотетильные группы с гетероциклическими фрагментами, при наличие ко-

торых в нафталиновой системе делают последние широкое востребованными [9].

Функционализация 2,6-дигидроксиафталина **1** по Манниху была проведена с использованием разработанных ранее методик [10, 11]. Необходимо отметить, что к настоящему времени известны бисаминометилированные производные 2,6-дигидроксиафталина [12–14]. Во всех случаях в качестве растворителя выступал этанол, в качестве карбонильной компоненты – параформ, из аминов были использованы диметиламин [12], 6-метилтедрагидрохиолин и его производные [13], а также пиперидин **2** и морфолин **3** [14]. В последних случаях синтезированные производные **6** и **7** были охарактеризованы только данными элементного анализа. О монометилировании 2,6-дигидроксиафталина к настоящему времени не сообщалось.

Моно- (**4**, **5**) и бис- (**6**, **7**) аминотетилированные производные 2,6-дигидроксиафталина были получены с большим выходом ($\approx 90\%$). Реакции протекали в метаноле при комнатной температуре

Схема 1



X = CH₂ (2, 4, 6), O (3, 5, 7).

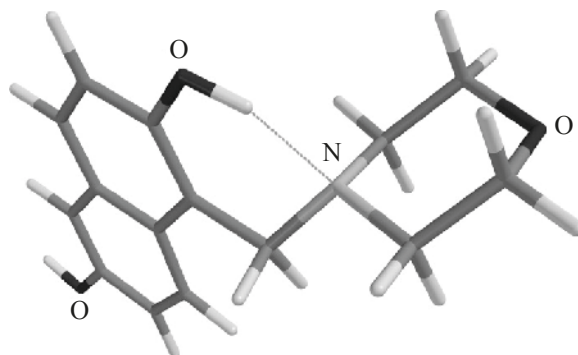
(схема 1). При использовании в качестве растворителей этанола или изопропанола отмечалось снижение выхода целевых продуктов 4–7.

Анализируя данные спектроскопии ИК и ЯМР ¹H было подтверждено наличие внутримолекулярных водородных связей O–H···N хелатного типа (см. рисунок), аналогичных тем, что были обнаружены у аминометилированных производных 2,7-дигидроксиафталина [10, 15]. Так, в спектрах ИК соединений 4, 5 имело место занижение базовой линии в области 2400–2900 см⁻¹, а также наличествовали полосы средней интенсивности в области, соответствующей деформационным колебаниям OH-групп, имеющих водородную связь (610–640 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H вышеуказанных производных, зарегистрированных при *t* = 22°C, наблюдали сильное уширение сигналов протонов CH₂-звена аминометильного фрагмента. При нагревании образца до 80°C (DMCO-*d*₆) уширенный сигнал превращался в узкий синглет. Следует отметить, что в случае бисаминометилированных производных 6, 7 уширение сигналов от метиленовых протонов при *t* = 22°C было не столь значительным.

При расчете структур 4–7 полуэмпирическим методом PM3 (без учета влияния растворителя) было установлено, что длина водородной связи

составляет в указанных случаях 1.77–1.82 Å (см. рисунок).

1-Пиперидинометил-2,6-дигидроксиафталин (4). Выход 86%, т.пл. 192–193°C. *R*_f 0.42. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2934 сл (O–H), 2852 сл (CH₂), 1604–1431 ср (C_{Ar}–C_{Ar}), 1363 ср (O–H), 1231 ср (C–O), 1161 ср (C–N), 1113 ср (C–O), 1023 ср–806 с (C–H), 784 с (Ar), 693 ср (C–C), 636 с (OH···N). Спектр ЯМР ¹H (80°C), δ , м.д.: 1.40 д (2H, CH₂, *J* 3.9 Гц), 1.54–1.58 м (4H, CH₂), 2.49 т (4H, CH₂N, *J* 5.2 Гц), 3.86 с (2H, CH₂Ar), 6.69 д (1H, H³, ³*J* 8.8 Гц), 7.06–7.10 м (2H, H^{5,7}), 7.46 д (1H, H⁴, ³*J* 8.8 Гц), 7.88 д (1H, H⁸, ³*J* 9.1 Гц), 9.18 уш.с (2H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.2 (CH₂), 25.0



Строение молекулы 1-морфолинометил-2,6-дигидроксиафталин 5 на основании результатов компьютерного моделирования

(CH₂), 54.0 (CH₂N), 56.2 (CH₂Ar), 110.7 (C⁵), 113.8 (C¹), 118.5 (C³), 119.5 (C⁷), 124.3 (C⁸), 124.5 (C⁴), 128.5 (C^{4a}), 130.1 (C^{8a}), 153.2 (C²O), 153.5 (C⁶O). Найдено, %: C 74.51; H 7.49; N 5.39. C₁₆H₁₉NO₂. Вычислено, %: C 74.68; H 7.44; N 5.44.

1-Морфолинометил-2,6-дигидроксинафталин (5). Выход 81%, т.пл. 196–198°C. *R_f* 0.36. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3254 сл (N–H), 2823 сл (CH₂), 1620–1447 ср (C_{Ar}–C_{Ar}), 1384 сл (O–H), 1297 ср (N–C), 1217 ср (C–O), 1197 ср (N–C), 1107 с (C–O), 998 ср (O–H), 912–795 ср (C–H), 699 ср (C–C), 636 ср (OH···N). Спектр ЯМР ¹H (80°C), δ , м.д.: 2.49 т (4H, CH₂N, ³J 4.6 Гц), 3.56 т (4H, CH₂O, ³J 4.6 Гц), 3.94 с (2H, CH₂Ar), 6.94 д (1H, H³, ³J 9.2 Гц), 6.99–7.02 м (2H, H^{5,7}), 7.42 д (1H, H⁴, ³J 8.7 Гц), 7.80 д (1H, H⁸, ³J 10.0 Гц), 9.08 уш.с (2H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 53.7 (CH₂N), 54.7 (CH₂Ar), 66.9 (CH₂O), 109.9 (C⁵), 113.2 (C¹), 118.7 (C³), 119.7 (C⁷), 124.3 (C⁸), 124.5 (C⁴), 128.3 (C^{4a}), 130.2 (C^{8a}), 153.0 (C²O), 153.2 (C⁶O). Масс-спектр: *m/z* 260.27 [*M* + H]⁺. C₁₅H₁₇NO₃. Вычислено *M* 259.12.

1,5-Бис(пиперидинометил)нафталин-2,6-диол (6). Выход 91%, т.разл. >250°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2940 ср (O–H), 2804 ср (CH₂), 1601–1415 ср (C_{Ar}–C_{Ar}), 1355 ср (O–H), 1288 с (N–C), 1233 ср (C–O), 1161 ср (C–N), 1106 ср (C–O), 1025 с (C–H), 872 сл (C–H), 809 с (C–H), 783 ср (Ar), 699 ср (C–C), 633 ср (OH···N). Спектр ЯМР ¹H (80°C), δ , м.д.: 1.43 д (4H, CH₂, ³J 4.1 Гц), 1.50–1.54 м (8H, CH₂), 2.48 т (8H, CH₂N, ³J 5.0 Гц), 3.97 с (2H, CH₂Ar), 6.92 д (2H, H^{3,7}, ³J 9.2 Гц), 7.70 д (2H, H^{4,8}, ³J 9.2 Гц), 9.00 уш.с (2H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.2 (CH₂), 26.0 (CH₂), 53.9 (CH₂N), 56.0 (CH₂Ar), 110.2 (C^{1,5}), 119.0 (C^{3,7}), 127.2 (C^{4,8}), 129.8 (C^{4a,8a}), 153.7 (C^{2,6}O). Масс-спектр: *m/z* 355.34 [*M* + H]⁺. C₂₂H₃₀N₂O₂. Вычислено *M* 354.23.

1,5-Бис(морфолинометил)нафталин-2,6-диол (7). Выход 93%, т.разл. >250°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3226 ш (N–H), 2852 ср (CH₂), 1604–1432 ср (C_{Ar}–C_{Ar}), 1358 ср (O–H), 1308 ср (C–N), 1278 ср (C–N), 1225 ср (C–O), 1163 ср (C–N), 1114 с (C–O), 1076 ср (C–N), 1023 ср (C–H), 980 ср (O–H), 908–809 ср (C–H), 798 ср (Ar), 693 ср (C–C), 644 ср (OH···N). Спектр ЯМР ¹H (80°C), δ , м.д.: 3.39 д (8H, CH₂N, ³J 4.4 Гц), 3.99 д (8H, CH₂O, ³J 4.4 Гц), 4.56 с (4H, CH₂Ar), 6.68 д (2H, H^{3,7}, ³J 9.2 Гц), 7.05 д (2H, H^{4,8}, ³J 9.2 Гц), 9.01 уш.с (2H,

OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 57.3 (CH₂N), 58.0 (CH₂O), 60.1 (CH₂Ar), 112.8 (C^{1,5}), 119.0 (C^{3,7}), 128.8 (C^{4,8}), 130.2 (C^{4a,8a}), 153.6 (C^{2,6}O). Найдено, %: C 67.09; H 7.28; N 7.80. C₂₀H₂₆N₂O₄. Вычислено, %: C 67.02; H 7.31; N 7.82.

Спектры ЯМР ¹H (на частоте 400 МГц) и ¹³C (на частоте 100.5 МГц) получены на приборе JEOL ECH-400. Химические сдвиги (δ , м.д.) приведены относительно SiMe₄, растворитель ДМСО-*d*₆. Масс-спектральные исследования выполнены на приборе «Bruker Ultra Flex» с времяпролетным детектором (TOF) методом матрично-активированной лазерной десорбции и ионизации (MALDI) (λ 337 нм) с использованием в качестве матрицы тригидроксиантрацена. ИК спектры фиксировали на ИК Фурье-спектрометре NEXUS фирмы Nicolet с использованием метода НПВО в интервале 4000–550 см⁻¹. Анализ методом ТСХ осуществлялся на пластинах Silufol UV 254 с использованием системы бензол–диоксан, 5:1. Обнаружение веществ осуществляли парами йода и прожиганием. Моноаминометилированные производные **4**, **5** получены по методике [10], бисаминометилированные производные **6**, **7** – по методике [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проделанной работы были получены с большими выходами моно- и бисаминометилированные производные 2,6-дигидроксинафталина, содержащие остатки гетероциклических аминов. У моноаминометилированных производных обнаружено наличие сильной внутримолекулярной водородной связи хелатного типа между OH-группой нафталинового кольца и азотом гетероциклического фрагмента, что было констатировано физико-химическими методами, а также расчетом с применением полуэмпирического метода РМЗ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Князева И.Р., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Хабихер В.Д. *Усп. хим.* **2013**, *82*, 150–186. [Knyazeva I.R., Burilov A.R., Pudovic M.A., Habicher V.D. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 150–186.] doi 10.1070/RC2013v082n02ABEN004296

2. Слитиков П.В., Расадкина Е.Н., Васянина Л.К., Нифантьев Э.Е. *Макрогетероциклы*. **2013**, *6*, 170–179. [Slitikov P.V., Rasadkina E.N., Vasyanina L.K., Nifantiev E.E. *Macroheterocycles*. **2013**, *6*, 170–179.] doi 10.6060/mhc130117s
3. Tao Y., Bentley W.E., Wood T.K. *Biotechnol. Bioeng.* **2005**, *90*, 85–94. doi 10.1002/bit.20414
4. Houjou H., Motoyama T., Banno S., Yoshikawa I., Araki K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 520–529. doi 10.1021/jo802345f
5. Jin X., Zhang S., Horvath J.R., Runt J. *J. Phys. Chem. B*. **2004**, *108*, 7681–7687. doi 10.1021/jp049895i
6. Mukhopadhyay P., Iwashita Y., Shirakawa M., Kawano S., Fujita N., Shinkai S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1592–1595. doi 10.1002/anie.200503158
7. Dax C., Duffieux F., Chabot N., Coincon V., Sygusch J., Michels P.A.M., Blonski C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1499–1502. doi 10.1021/jm050237b
8. Sashidhara K.V., Rosaiah J.N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3285–3287. doi 10.1016/j.tetlet.2007.03.007
9. Slitikov P.V., Evdokimenkova Yu.B. *Вест. МГТУ им. Н.Э. Баумана, сер. Естественные науки*. **2021**, 126–143. [Slitikov P.V., Evdokimenkova Yu.B. *Vestn. Bauman Moscow State Technical University, ser. Nat. Sci.* **2021**, 126–143.] doi 10.18698/1812-3368-2021-1-126-143
10. Нифантьев Э.Е., Слитиков П.В., Расадкина Е.Н. *Доклады АН*. **2014**, *457*, 182–184. [Nifant'ev E.E., Slitikov P.V., Rasadkina E.N. *Dokl. Chem.* **2014**, *457*, 129–131.] doi 10.1134/S0012500814070052
11. Нифантьев Э.Е., Слитиков П.В., Расадкина Е.Н. *Доклады АН*. **2015**, *463*, 172–174. [Nifant'ev E.E., Slitikov P.V., Rasadkina E.N. *Dokl. Chem.* **2015**, *463*, 178–180.] doi 10.1134/S0012500815070046
12. Kuriakose A.P., Sethna S. *J. Indian Chem. Soc.* **1966**, *43*, 437–439.
13. Moehrle H., Tot E., Ruediger S. *Zeitsch. Naturfors. B: Chem. Ser.* **1998**, *53*, 742–752.
14. Kuriakose A.P., Sethna S. *Indian J. Chem.* **1975**, *13*, 1149–1152.
15. Слитиков П.В., Расадкина Е.Н. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1442–1445. [Slitikov P.V., Rasadkina E.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1432–1435.] doi 10.1134/S1070428016100109

Synthesis of Aminomethylated Derivatives of 2,6-Dihydroxynaphthalene

P. V. Slitikov*

Bauman Moscow State Technical University, 2-ya Baumanskaya ul., 5/1, Moscow, 105055 Russia
**e-mail: pvs@bmstu.ru*

Received September 22, 2021; revised September 28, 2021; accepted September 29, 2021

Mono- and bisaminomethylated derivatives of 2,6-dihydroxynaphthalene containing residues of heterocyclic amines were synthesized. It is shown that monoaminomethylated systems have a strong intramolecular hydrogen bond of the chelated type between the OH-group of the naphthalene ring and the nitrogen of the heterocyclic fragment.

Keywords: Mannich aminomethylation, 2,6-dihydroxynaphthalene, secondary heterocyclic amines, hydrogen bonding