

УДК 547.821;547.333

ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ТРОПИЛИРОВАНИЕ АМИНОПИРИДИНОВ И 4-АМИНОХИНОЛИНА

2019 г. © Л. П. Юнникова*, Ю. Е. Лихарева, В. В. Эсенбаева

Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д. Н. Прянишникова,
ул. Петропавловская 23, Пермь, 614900 Россия

*e-mail: yunnikova@yahoo.com

Поступило в Редакцию 24 марта 2019 г.

После доработки 24 марта 2019 г.

Принято к печати 29 марта 2019 г.

Взаимодействием 2-,3-,4-аминопиридинов или 4-аминохинолина с гидролитически устойчивыми солями тропилия (перхлоратом или тетрафторборатом) получены *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-2-аминопиридин, *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-3-аминопиридин, *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-4-аминопиридин и *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-4-аминохинолин. Изучено влияние имидазола и аниона соли тропилия на выход и устойчивость конечных продуктов реакции.

Ключевые слова: 2-аминопиридин, 3-аминопиридин, 4-аминопиридин, 4-аминохинолин, соли тропилия

DOI: 10.1134/S0044460X1909021X

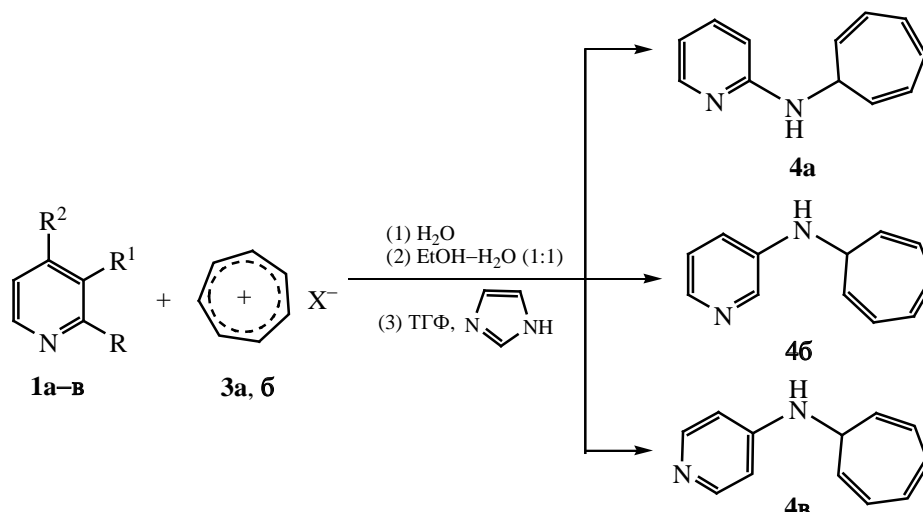
1,3,5-Циклогептатриеновый (тропилиденный) цикл можно рассматривать как фрагмент биологически активного соединения. Так, многие вещества природного происхождения, содержащие семичленный цикл тропилидена проявляют антимикробное действие в отношении широкого спектра бактерий [1, 2]. Их синтетические аналоги – соединения, содержащие в своем составе один [3] или два [4] тропилиденовых фрагмента, проявляют антимикробную активность в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Этот факт представляет несомненный интерес, так как, по мнению авторов работы [5], при лечении микробной экземы необходимо одновременно применять два препарата, один из которых проявляет антибактериальное, а второй – антимикотическое действие. Именно свойства двух препаратов сочетает каждое из веществ – 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилин и 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)-*N*-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилин, описанных в работах [3, 4].

Известно, что *N*-тропилирование ароматических аминов сопровождается дегидрированием и

образованием 8-арил-8-азагептафульвенов [6], которые в присутствии имидазола могут превращаться в имины вследствие сужения 1,3,5-циклогептатриенового цикла [4]. Ранее нами было изучено взаимодействие 2-аминопиридина с гидролитически неустойчивым хлоридом тропилия, приводящее к продукту *N*-тропилирования [7]. Аналогично протекает взаимодействие гидролитически устойчивого тетрафторбората тропилия с 2-аминопиридином [8]. В продолжение исследований [4, 7, 8] изучена возможность введения тропилиденового фрагмента в молекулы 2-, 3-, 4-аминопиридинов **1a–в** или 4-аминохинолина **2** с участием гидролитически устойчивых тетрафторбората или перхлората тропилия. Проведена оценка влияния имидазола на результат *N*-тропилирования. Изучена антибактериальная и антимикотическая активности полученных соединений.

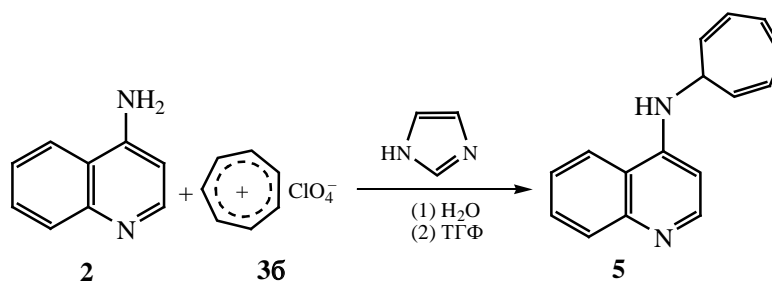
Особенность 2-, 3- или 4-аминопиридинов и 4-аминохинолина состоит в том, что они имеют два реакционных центра – атом азота пиридинового цикла и аминогруппу, а для 2- и 4-аминопиридинов, 4-аминохинолина характерна амин-иминная тауто-

Схема 1.



R¹ = NH₂, R² = R³ = H (а); R² = NH₂, R¹ = R³ = H (б); R³ = NH₂, R¹ = R² = H (в); X⁻ = BF₄⁻ (3а), ClO₄⁻ (3б).

Схема 2.

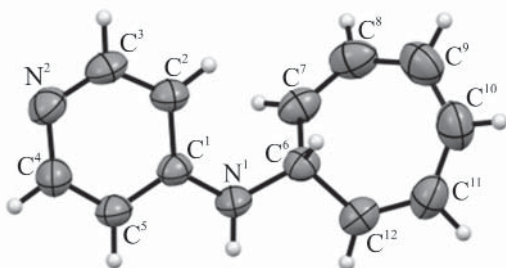


мерия [9], что, например, в случае взаимодействия 2-аминопиридина с аллилбромидом приводит к двум изомерам [10]. Нами установлено, что аминопипридины **1а–в** (схема 1) и 4-аминохинолин **2** (схема 2) при взаимодействии с тетрафторборатом **3а** или перхлоратом **3б** тропилия образуют новые устойчивые соединения: *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-2-аминопипридин **4а**, *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-3-аминопипридин **4б** и *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-4-аминопипридин **4в**, а также *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-4-аминохинолин **5**, образование изомерных соединений не наблюдается. Полученные новые соединения не подвергаются перегруппировке, а присутствие имидазола не приводит к сужению тропилиденового цикла.

Структура полученных соединений доказана с помощью спектроскопии ЯМР ¹H, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа (на

примере соединения **4в**). Следует отметить, что в масс-спектре соединения **4в**, фиксируются два пика для молекулярного иона (*m/z* 184 [*M*]⁺) в соотношении 2:1, что указывает на наличие второго изомера. Можно предположить возникновение второго изомера в масс-спектрометре (температура испарителя до 270°C), что связано с термической изомеризацией тропилиденового цикла, которая описана для ароматических аминов в работе [11]. Поэтому для соединения **4в** был выполнен рентгеноструктурный анализ, который подтверждает наличие только одного изомера (см. рисунок). Описанные особенности характерны для соединений **4а, в** и **5**.

Оценку антимикробного действия синтезированных соединений изучали методом двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне и бульоне Сабуро [12]. Для исследования были использованы коллекционные штаммы микроор-



Общий вид молекулы *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-4-аминопиридина **4в** в кристалле.

ганизмов: *S. aureus* 906, *E. coli* 1257 и *C. albicans* ATCC 24433. Результаты исследований показали, что все синтезированные соединения обладают антимикробной активностью. Установлено, что соединения **4а** и **4в** с концентрацией 125.0 мкг/мл оказали ингибирующее действие на рост микроорганизмов *S. aureus*, *E. coli* и *C. albicans*. По величине бактериостатического действия в отношении штамма *S. aureus* соединение **4б** оказалось более активным, подавляющая концентрация составила 62.5 мкг/мл, что сопоставимо с препаратом сравнения – диоксицином.

Таким образом, выявленная активность полученных соединений подтверждает целесообразность поиска новых веществ, обладающих антимикробной активностью, в ряду тропилированных аминов.

***N*-(1'-Циклогепта-2',4',6'-триенил)-2-аминопиридин (4а).** *a.* К раствору 0.25 г перхлората тропилия **3б** (1.3 ммоль) в 5 мл дистиллированной воды добавляли 0.25 г 2-аминопиридина **1а** (2.6 ммоль) при комнатной температуре и перемешивании. Через 30 мин смесь нейтрализовали 10%-ным раствором NH_4OH до pH = 7 и оставляли для кристаллизации. Полученные кристаллы отфильтровывали и сушили. Выход 0.19 г (79%), т. пл. 84–86°C (гексан), белые игольчатые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.80 д. т (1H, C^1H , $J = 5.2, 5.2$ Гц), 5.13 с (1H, NH), 5.50–5.52 д. д (2H, C^2H , C^7H , $J = 9.2, 5.2$ Гц), 6.26–6.30 м (2H, C^3H , C^6H), 6.38 д (1H, C^3H , Py , $J = 12.0$ Гц), 6.61–6.64 м (2H, C^4H , C^5H), 6.75–6.76 т (1H, C^5H , Py , $J = 4.0$ Гц), 7.41–7.46 м (1H, C^4H , Py), 8.11 д (1H, C^6H , Py , $J = 6.0$ Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 184 (33.1) $[M]^+$, 183 (37.3), 106 (46.3), 91 (100), 78 (44.8).

b. К раствору 0.25 г тетрафторбората тропилия **3а** (1.4 ммоль) в смеси 5 мл дистиллированной воды и 5 мл этанола добавляли 0.26 г 2-аминопиридина **1а** (2.8 ммоль) при комнатной температуре и перемешивании. Через 30 мин смесь нейтрализовали 10%-ным раствором NH_4OH до pH = 7 и оставляли для кристаллизации. Полученные кристаллы отфильтровывали и сушили. Выход 0.22 г (84%), белые игольчатые кристаллы, т. пл. 84–86°C (гексан).

в. К раствору 0.38 г перхлората тропилия **3б** (2 ммоль) в 5 мл тетрагидрофурана добавляли 0.14 г имидазола (2 ммоль) и 0.38 г 2-аминопиридина **1а** (4 ммоль) при комнатной температуре и перемешивании. Через 3 ч смесь нейтрализовали 10%-ным раствором NH_4OH до pH = 7 и оставляют для кристаллизации. Полученные кристаллы отфильтровывали и сушили. Выход 0.31 г (84%), белые игольчатые кристаллы, т. пл. 84–86°C (гексан).

***N*-(1'-Циклогепта-2',4',6'-триенил)-3-аминопиридин (4б)** получали аналогично. Выход 0.09 г (39%, метод *a*), 0.20 г (86%, метод *b*), т. пл. 101–102°C (гексан), светло-желтые игольчатые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.52 т (1H, C^1H , $J = 4.8$ Гц), 4.35 с (1H, NH), 5.46 д. д (2H, C^2H , C^7H , $J = 9.2, 4.8$ Гц), 6.27–6.30 м (2H, C^3H , C^6H), 6.77 т (1H, C^5H , Py , $J = 3.0$ Гц), 6.92–6.94 м (2H, C^4H , C^5H), 7.10 д. д (1H, C^5H , Py , $J = 8.4, 4.8$ Гц), 8.00 д (1H, C^2H , Py , $J = 4.4$ Гц), 8.11 д (1H, C^6H , Py , $J = 2.4$ Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 184 (100) $[M]^+$, 91 (47.8), 78 (22.4).

***N*-(1'-Циклогепта-2',4',6'-триенил)-4-аминопиридин (4в)** получали аналогично. Выход 0.17 г (70%, метод *a*), 0.21 г (81%, метод *b*), т. пл. 144–146°C (гексан), белые игольчатые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.55 д. т (1H, C^1H , $J = 5.2, 5.2$), 4.96 с (1H, NH), 5.44 д. д (2H, C^2H , C^7H , $J = 9.0, 5.2$ Гц), 6.27–6.30 м (2H, C^3H , C^6H), 6.47 д (2H, C^3H , C^5H , Py , $J = 6.4$ Гц), 6.77–6.78 м (2H, C^4H , C^5H), 8.19 д (1H, C^2H , C^6H , Py , $J = 4.8$ Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 184 (100) $[M]^+$, 91 (38.8), 78 (14.9).

***N*-(1'-Циклогепта-2',4',6'-триенил)-4-аминохинолин (5).** К раствору 0.25 г перхлората тропилия **3б** (1.3 ммоль) в 5 мл дистиллированной воды добавляли 0.37 г 4-аминохинолина **2** (2.6 ммоль) и

0.09 г имидазола (1.3 ммоль) при комнатной температуре и перемешивании. Через 30 мин смесь нейтрализовали 10%-ным раствором NH_4OH до $\text{pH} = 7$ и оставляли для кристаллизации. Выход 0.24 г (80%), т. пл. 198–199°C (этанол), белые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.76 д. т (1H, C^1H , $J = 5.4, 5.1$), 5.41 с (1H, NH), 5.54 д. д (2H, C^2H , C^7H , $J = 9.3, 5.1$ Гц), 6.29–6.34 м (2H, C^3H , C^6H), 6.42 д (1H, C^3H , $J = 5.1$ Гц), 6.78 т (2H, C^4H , C^5H , $J = 3.0$ Гц), 7.41 т (1H, C^6H , $J = 5.4$ Гц), 7.60 т (1H, C^7H , $J = 5.7$ Гц), 7.75 д (1H, C^8H , $J = 8.7$ Гц), 7.99 д (1H, C^5H , $J = 7.8$ Гц), 8.52 д (1H, C^2H , $J = 5.4$ Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 234 (100), 128 (22.4), 91 (13.4).

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборах Bruker AVANCE III HD (4a–в) и Varian Mercury 300BB, внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектры получены на приборе Agilent Technologies 6890N/5975B, колонка HP-5ms (30×0.25 мм, 0.25 мкм), газ носитель – гелий, ионизация электронным ударом (70 эВ), температура термостата колонки – 100°C, температура испарителя – 260, 270°C.

Рентгеноструктурный анализ соединения 4в.

Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений измерены на дифрактометре Xcalibur R. Поглощение учтено эмпирическим методом мульти-скан с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [13]. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным МНК с использованием программного пакета SHELX97 [14]. Кристалл соединения 4в ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$, $M = 184.24$) принадлежит к ромбической сингонии, параметры элементарной ячейки: $a = 10.370(2)$ Å, $b = 16.191(3)$ Å, $c = 12.082(3)$ Å, $V = 2028.6(7)$ Å³, $Z = 8$, пространственная группа $Pccn$. В кристалле молекулы связаны в бесконечные цепочки вдоль направления оси c элементарной ячейки посредством межмолекулярной водородной связи $\text{N}^1\text{---H}^1\cdots\text{N}^2[x, 1.5\text{---}y, z\text{---}0.5]$ с параметрами [$d(\text{D---H}) = 0.881(15)$ Å, $d(\text{D}\cdots\text{A}) = 2.9839(17)$ Å, $d(\text{H}\cdots\text{A}) = 2.121(15)$ Å, угол ДНА $166.4(13)^\circ$]. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0457$, $wR_2 = 0.1149$ [для 1765 отражений с $I > 2\sigma(I)$], $R_1 = 0.0660$, $wR_2 = 0.1294$ (для всех 2427 независимых отражений), $S = 1.031$.

Авторы выражают благодарность С.Ю. Баландиной (Научно-исследовательская лаборатория

«Бактерицид») за изучение противомикробных свойств полученных веществ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-03-00888 А).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trust T.J. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1975. Vol. 7. N 5. P. 500. doi 10.1128/AAC.7.5.500
2. Morita Y., Matsumura E., Okabe T., Fukui T., Ohe T., Ishida N., Inamori Y. // Biol. Pharm. Bull. 2004. Vol. 27. N 10. P. 1666. doi 10.1248/bpb.27.1666
3. Pat. 2479571/C1 (2013). Россия; Б. И. 2013. № 11.
4. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Эсенбаева В.В. // Хим.-фарм. ж. 2015. Т. 49. № 4. С. 33; Yunnikova L.P., Akent'eva T.A., Eesenbaeva V.V. // Pharm. Chem. J. 2015. N 49. P. 243. doi 10.1007/s11094-015-1263-3
5. Алешукина А.В., Голишова Е.В. // Проблемы медицинской микологии. 2012. Т. 14. № 1. С. 43.
6. Sanechika K., Kajigaeshi S., Kanemasa S. // Synthesis. 1977. N 3. P. 202. doi 10.1055/s-1977-24325
7. Юнникова Л.П., Лухарева Ю.Е., Акентьева Т.А. // ЖОХ. 2017. № 2. С. 333; Yunnikova L.P., Likhareva Y.E., Akent'eva T.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 2. P. 347. doi 10.1134/S1070363217020323
8. Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В. // ЖОХ. 2018. Т. 54. № 7. С. 1015; Yunnikova L.P., Eesenbaeva V.V. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 7. P. 1018. doi 10.1134/S1070428018070084
9. Кереселидзе Д.А., Заркуа Т.Ш. // ХГС. 2000. № 10. С. 1342; Kereselidze J.A., Zarkua T.Sh. // Chem. Heterocycl. Compd. 2000. Vol. 36. N 10. P. 1161. doi 10.1023/A:1002860430962
10. Ким Д.Г., Бердникова Е.В., Слепухин П.А. // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия. 2014. Т. 6. № 4. С. 5.
11. Looker J.J. // J. Org. Chem. 1965. Vol. 30. N 12. P. 4180. doi 10.1021/jo01023a045
12. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. С. 515.
13. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
14. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Electrophilic Tropylation of Aminopyridines and 4-Aminoquinoline

L. P. Yunnikova*, Yu. E. Likhareva, and V. V. Esenbaeva

*Academician D.N. Pryanishnikov Perm State Agrarian and Technological University,
ul. Petropavlovskaya 23, Perm, 614900 Russia*

**e-mail: yunnikova@yahoo.com*

Received March 24, 2019; revised March 24, 2019; accepted March 29, 2019.

The reactions of 2-, 3-, 4-aminopyridines or 4-aminoquinoline with hydrolytically stable tropylium salts (perchlorate or tetrafluoroborate) afforded *N*-(1'-cyclohepta-2',4',6'-trienyl)-2-aminopyridine, *N*-(1'-cyclohepta-2',4',6'-trienyl)-3-aminopyridine, *N*-(1'-cyclohepta-2',4',6'-trienyl)-4-aminopyridine and *N*-(1'-cyclohepta-2',4',6'-trienyl)-4-aminoquinoline. The effect of imidazole and the tropylium salt anion on the yield and stability of the final reaction products was studied.

Keywords: 2-aminopyridine, 3-aminopyridine, 4-aminopyridine, 4-aminoquinoline, tropylium salts