ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 3, с. 227–234

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.821; 547.333

НУКЛЕОФИЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ АРИЛАМИНАМИ

© 2022 г. Л. П. Юнникова*, Д. А. Неустроев

ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет им. академика Д.Н. Прянишникова», Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 23
**e-mail: yunnikova@yahoo.com*

Поступила в редакцию 09.11.2021 г.
После доработки 23.11.2021 г.
Принята к публикации 26.11.2021 г.

В мини-обзоре систематизированы данные по реакциям нуклеофильного N- или C-аминирования электронодефицитных солей тропилия анилином или ариламинами. Представленные сведения в основном охватывают публикации последних лет.

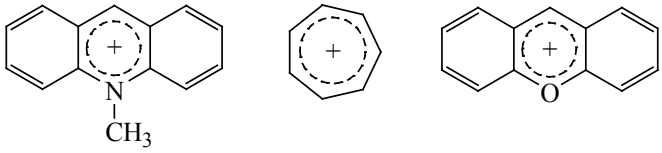
Ключевые слова: N- или C-аминирование солей тропилия, сужение тропилиевого цикла, антимикробная активность, жидкокристаллические свойства, инициатор – имидазол

DOI: 10.31857/S0514749222030016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 228
1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ 228
2 ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ АНИЛИНОМ ИЛИ АРИЛАМИНАМИ 229
2.1 *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕТРАФТОРБОРАТА ТРОПИЛИЯ АРИЛАМИНАМИ. 8-АРИЛ-8-АЗАГЕПТАФУЛЬВЕНЫ 229
2.2 С-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПЕРХЛОРАТА ТРОПИЛИЯ АНИЛИНОМ. 4-(1-ЦИКЛОГЕПТА-2,4,6-ТРИЕНИЛ)АНИЛИН 229
2.3 С-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕТРАФТОРБОРТА ТРОПИЛИЯ АНИЛИНОМ. ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ 230
3 ИНИЦИИРОВАНИЕ ИМИДАЗОЛОМ *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ АРИЛАМИНАМИ 230
3.1 СУЖЕНИЕ ТРОПИЛИЕВОГО ЦИКЛА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АНИЗИДИНА С ПЕРХЛОРАТОМ ТРОПИЛИЯ 230
3.2 *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ **2a**, **b** НИЗКООСНОВНЫМИ АРИЛАМИНАМИ 231
3.3 *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ 4-(1-ЦИКЛОГЕПТА-1,3,5-ТРИЕНИЛ)АНАЛИНОМ. 4-(7-ЦИКЛОГЕПТА-1,3,5-ТРИЕИЛ)-*N*-(1-ЦИКЛОГЕПТА-2,4,6-ТРИЕНИЛ)АНИЛИН 231
3.4 *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕТРАФТОРБОРАТА ТРОПИЛИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДОМ ИЛИ СУЛЬФАДИМЕТОКСИНОМ 232
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 232
БЛАГОДАРНОСТИ 232
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ 232
КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 232
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 232

Соединение



	1	**2**	**3**
pK_{R^+}	+9.83	+4.75	–0.84

Значения параметров pK_{R^+} для катионов *N*-метилакридиния **1**, тропилия **2**, ксантилия **3**

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к реакциям солей тропилия связан с их высокой реакционной способностью и возможностью синтеза на их основе биологически активных соединений.

Соли тропилия относятся к группе небензоидных ароматических катионов моделирующих дегидрогеназные реакции кофермента NADH/NAD$^+$ [1–2]. Их применяют как кислоты Льюиса [3] или электрофилы [4–9].

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ

Для характеристики реакционной способности и устойчивости небензоидных ароматических катионов используют параметр pK_{R^+} [10]. Ниже приведены значения pK_{R^+} для катионов *N*-метилакридиния **1**, тропилия **2**, ксантилия **3** (см. рисунок).

Из этих данных следует, что катиону *N*-метилакридиния **1** соответствует высокая устойчивость и низкая электрофильность вследствие значительной делокализации положительного заряда. И, наоборот, выраженная электрофильность и реакционная способность катиона ксантилия **3** связана со снижением делокализации заряда за счёт высокой электроотрицательности гетероатома в цикле. В приведенном ряду катион тропилия **2** по устойчивости и электрофильности (в соответствии с pK_{R^+} 4.75) занимает промежуточное положение по этим показателям по сравнению с **1** и **3**.

Препаративный метод получения солей тропилия, разработанный М.В. Вольпиным и Д.Н. Курсановым [11], состоит в обработке 1,3,5-циклогептатриена пятихлористым фосфором в соотношении 10:20 и затем хлорной или тетрафторборной кислотами (схема 1).

Соли тропилия (перхлорат и тетрафторборат) высокоплавкие и стабильные вещества; перхлорат тропилия взрывчат.

Природные соединения, содержащие в своём составе 1,3,5-циклогептатриеновый фрагмент, обладают различной биологической активностью. Так, туяплицины ингибируют грибковые болезни растений, а колхамин задерживает развитие опухолей [12–13].

Синтетические органические соединения, содержащие в своем составе 1,3,5-циклогептатриеновый цикл, представляют интерес для синтеза биологически активных соединений [14], перспективных для наномедицины каликсаренов [15], иминов, обладающих жидкокристаллическими свойствами [16], а также для исследования фотохимических процессов тропилиевых хромофоров [17].

Схема 1

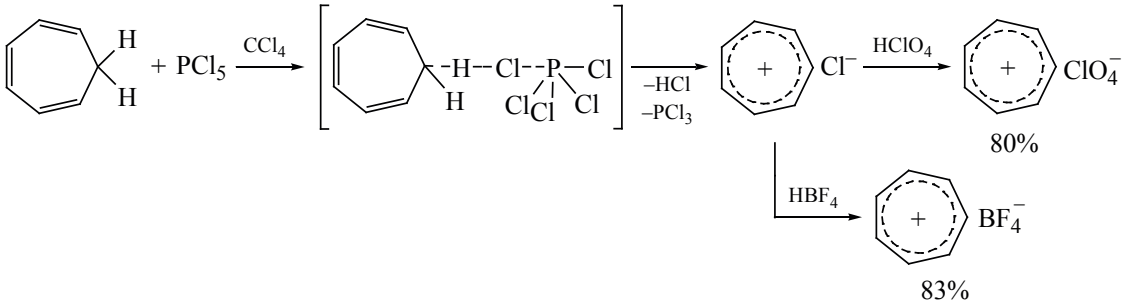
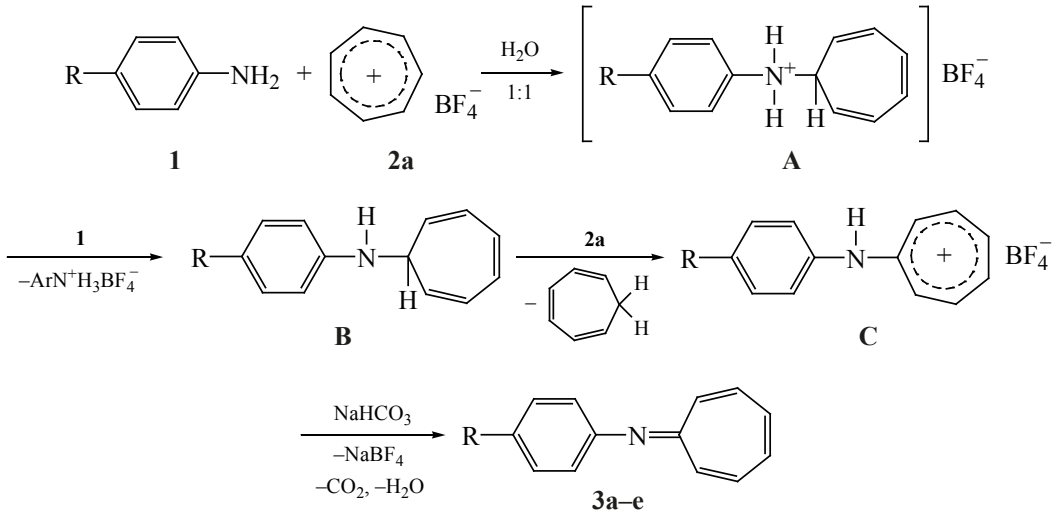


Схема 2



R = H (**a**), CH_3 (**b**), OCH_3 (**c**), Cl (**d**), Br (**e**).

В мини-обзоре мы ограничились анализом реакций солей тропилия с анилином и ариламинами, так как имеющиеся сведения по этим реакциям не всегда однозначны и не систематизированы.

2. ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ АНИЛИНОМ ИЛИ АРИЛАМИНАМИ

2.1. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕТРАФТОРБОРАТА ТРОПИЛИЯ АРИЛАМИНАМИ. 8-АРИЛ-8-АЗАГЕПТАФУЛЬВЕНЫ

В 1977 г. было установлено [18], что при взаимодействии тетрафторбората тропилия **2a** с анилином или *пара*-замещенными анилинами (pK_{BH^+} ~ 3.91–5.30) **1a–e** в среде воды первоначально образующиеся четвертичные *N*-тропиламмониевые соли **A** превращаются в 8-арил-8-азагептафульвены **3a–e** (схема 2) с выходом 75–80%.

В процессе реакции *N*-тропиламмониевая соль A депротонируется амином **1** с образованием интермедиата **B**. Следующая стадия реакции – перемещение гидрид-иона от **B** к катиону тропилия **2a** и образование 1,3,5-циклогептатриена, соли **C** и продуктов реакции **3a–e**. Таким образом, данная реакция протекает как «ионное дегидрирование» интермедиата **A** ($–H^+$, $–H^-$).

Полученные соединения 8-арил-8-азагептафульвены **3a–e** синтетически доступны, но неустойчивы.

2.2. С-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПЕРХЛОРАТА ТРОПИЛИЯ АНИЛИНОМ. 4-(1-ЦИКЛОГЕПТА-2,4,6-ТРИЕНИЛ)АНИЛИН

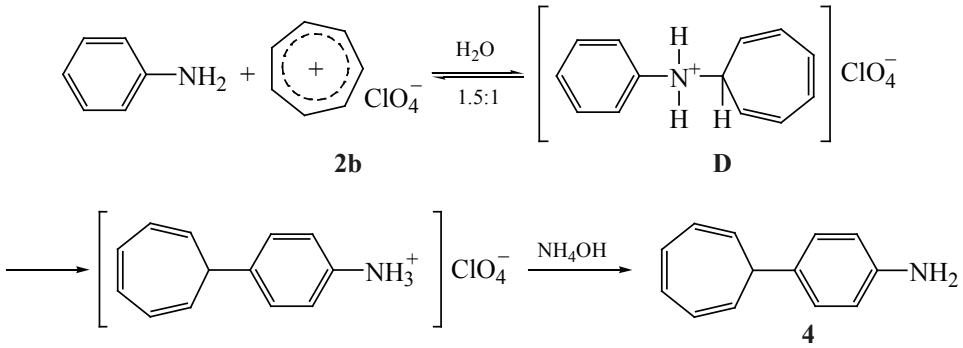
Анилин относится к группе амбидентных ароматических аминов и может проявлять свойства как С-, так и *N*-центрированных нуклеофилов [19].

При замене тетрафторборат-аниона в соли тропилия **2a** на перхлорат-анион взаимодействие соли **2b** с анилином (в среде воды или тетрагидрофурана) приводит к другому результату – образуется 4-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилин **4** (схема 3) [13], но не 8-фенил-8-азагептафульвен **3a** (схема 2). В данном случае анилин проявляет свойства С-центрированного нуклеофила.

Этот факт можно объяснить (в соответствии с принципом ЖМКО Пирсона) более высокой «жесткостью» тетрафторборат-аниона и, следовательно, более прочной связью атома азота с тропилиевым циклом ($N–C_7H_7$) в интермедиате **A** (схема 2), что позволяет протекать процессу «ионного дегидрирования» ($–H^+$, $–H^-$).

И, наоборот, менее «жесткий» перхлорат-анион способствует диссоциации комплекса **D** (схема 3) и образованию 4-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилина **4** в соответствии с правилами замещения в ароматическом ряду.

Схема 3



Недостаток метода – применение в синтезе взрывчатого перхлората тропилия.

Для 4-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилина **4** и его гидрохлорида [4-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилин]·HCl выявлена антимикробная активность в отношении бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Escherichia coli*, а также дрожжеподобных грибков *Candida albicans*. Минимальная ингибирующая концентрация для вещества **4** в отношении грибков *Candida albicans* составила 15.6–31.2 мкг/мл, в отношении *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermis* – 62.5–125.0 мкг/мл.

Интересный результат был получен при взаимодействии соединения **4** с *пара*-фталевым альдегидом. Симметрично замещённый *п*-фталилиден-бис-[4-(циклогепта-1,3,5-триенилфенилимин)] (**A**), содержащий два тропилиевых фрагмента, образовывал нематическую фазу, представляющую собой редкий случай формирования мезофазы каламитным соединением без алифатических терминальных заместителей [16].

2.3. С-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕТРАФТОРБОРТА ТРОПИЛИЯ АНИЛИНОМ. ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ

С целью поиска безопасного подхода к синтезу биологически активного соединения **4**, исследовано влияние на процесс взаимодействия анилина с солью тропилия **2a** (схема 4) следующих растворителей (диметилсульфоксид I, тетрагидрофуран II, уксусная кислота III, *н*-бутиловый IV, этиловый V или метиловый VI спирты). Выход амина **4** составил в растворителях: I и II – 0.0%; III – 16%; IV – 27%; V и VI – 73 и 80% [20].

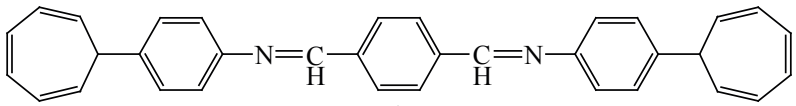
Полученные сведения позволили установить, что важным фактором для осуществления синтеза амина **4** (по схеме 4) с использованием тетрафторбората тропилия **2a** (вместо перхлората – **2b**) является растворитель, обладающий высокой сольватирующей способностью аниона в соли тропилия (этанол, метанол), что снижает прочность связи $N–C_7H_7$ в интермедиате **A**, исключает процесс его «ионного дегидрирования» (как в схеме 2) и способствует образованию 4-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилина **4**.

3. ИНИЦИИРОВАНИЕ ИМИДАЗОЛОМ *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ АРИЛАМИНАМИ

3.1. СУЖЕНИЕ ТРОПИЛИЕВОГО ЦИКЛА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АНИЗИДИНА С ПЕРХЛОРАТОМ ТРОПИЛИЯ

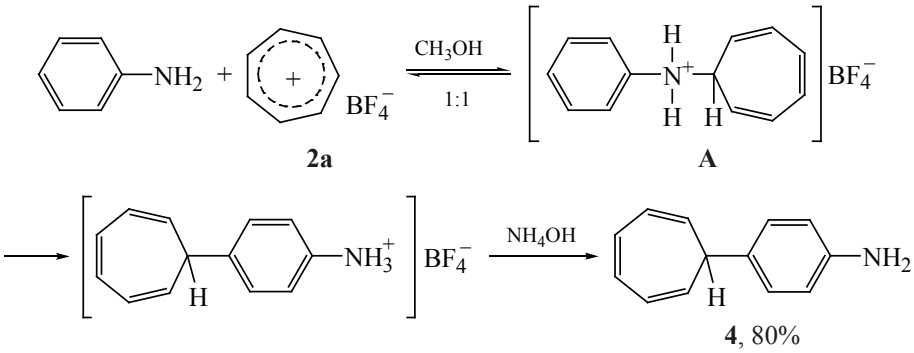
Более основный пара-метоксианилин **1c** при взаимодействии с перхлоратом тропилия **2b** образует соль – перхлорат 4-метоксифенил-8-азагептафульвения **5** (схема 5), как и при *N*-функционализации тетрафторбората тропилия **2a** анизидином (схема 2).

Однако, активация этой реакции избытком имидазола сопровождается сужением тропилиевого



A

Схема 4



цикла и образованием термодинамически более устойчивого основания Шиффа – *N*-бензилиден-4-метоксианилина **6** [21].

3.2. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ **2a**, **b** НИЗКООСНОВНЫМИ АРИЛАМИНАМИ

Взаимодействие солей тропилия **2a**, **b** с низкоосновными ариламинами **7a–e** (pK_{BH^+} ~ 1.0–2) легко осуществляется в присутствии более основного имидазола (pK_{BH^+} 7) и не зависит от природы аниона в соли тропилия (схема 6) [9].

Роль имидазола в этом синтезе заключается в образовании комплекса соли тропилия с имидазолом **E** и последующей реакцией обмена между низкоосновным ариламином и комплексом **E**. При этом имидазол образует соли с более сильными кислотами (HBF_4, pK_a –0.4, или $HClO_4$, pK_a –10), а тропилиевый ион, как более слабая кислота (pK_{R^+} 4.7, что соответствует по силе pK_a уксусной кислоте) перемещается к атому азота аминогруппы. Кроме того, комплекс **E** препятствует дегидрированию образующихся *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)анилинов, так как концентрация свободного катиона тропилия снижена.

Полученные соединения **8a–e** устойчивы, не подвергаются гидролизу или сужению циклогептатриенового цикла.

Соединения **8a–e** проявили умеренную антимикробную активность в отношении *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*.

3.3. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ 4-(1-ЦИКЛОГЕПТА-1,3,5-ТРИЕНИЛ)АНАЛИНОМ. 4-(7-ЦИКЛОГЕПТА-1,3,5-ТРИЕИЛ)-*N*-(1-ЦИКЛОГЕПТА-2,4,6-ТРИЕНИЛ)АНИЛИН

Взаимодействием 4-(1-циклогепта-1,3,5-триенил)аналина **4** с перхлоратом или тетрафторборатом тропилия **2a**, **b** в присутствии имидазола получен 4-(7-циклогепта-1,3,5-триеил)-*N*-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилин **9** [21] (схема 7).

Эта реакция интересна тем, что позволяет вводить второй фармакофорный тропилиевый фрагмент в молекулу амина **4**.

Схема 5

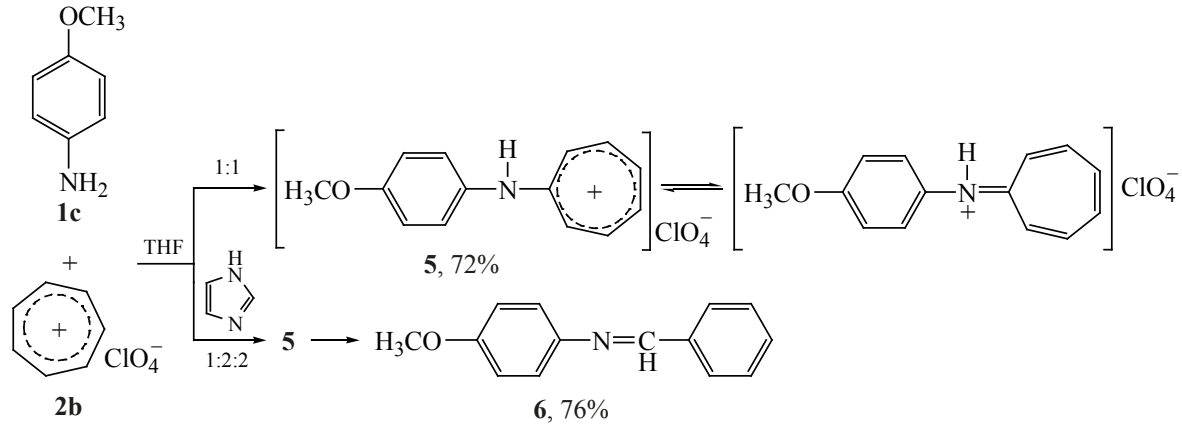
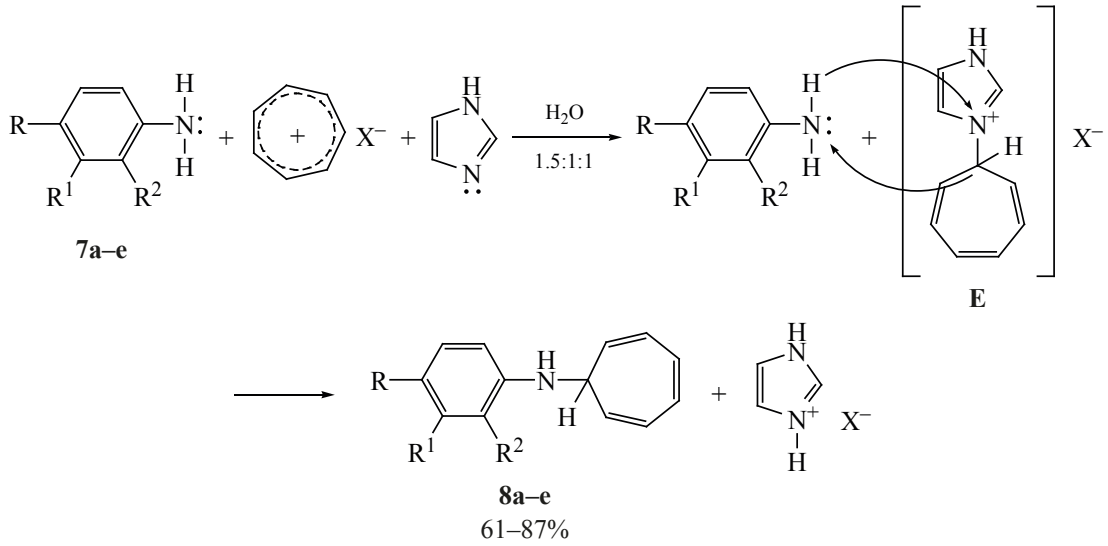


Схема 6



7a–e

X= ClO_4, BF_4; R = NO_2, R^1 = R^2 = H (**a**); R = NO_2, R^1 = H, R^2 = CH_3 (**b**); R = R^2 = H, R^1 = NO_2 (**c**); R = C(=O)CH_3, R^1 = R^2 = H (**d**); R = R^2 = NO_2, R^1 = H (**e**).

Соединение **9** обладает выраженной антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* № 906 и *Escherichia coli* № 1257 и антимикотической активностью в отношении пяти штаммов микроскопических грибов рода *Candida* [21], что сопоставимо с антимикробной активностью 4-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилина **4**.

3.4. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕТРАФТОРБОРАТА ТРОПИЛИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДОМ ИЛИ СУЛЬФАДИМЕТОКСИНОМ

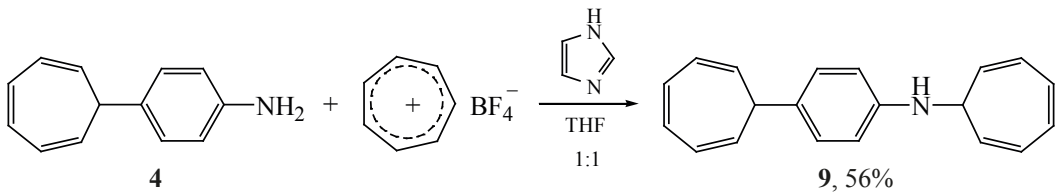
Молекула сульфаниламида (стрептоцида) **10** содержит сульфамидную группу (SO_2NH_2) и аминогруппу (NH_2), находящуюся в *пара*-положении бензольного кольца. В данном случае активными оказываются обе функциональные группы. В результате реакции **10** с тетрафторборатом тропилия **2a** в присутствии имидазола образуется продукт замещения двух атомов водорода у двух функциональных групп на тропилиевые циклы. Получен *N*-(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-4-(циклогепта-2',4',6'-триен-1-ил-амино)бензосульфонамид **11**.

4-Амино-*N*-(2,6-диметокси-4-пиримидинил)-бензосульфонамид (сульфадиметоксин) **12**, в котором сульфамидная группа замещена, а аминогруппа ароматического кольца свободна, при взаимодействии с солью **2a** в соотношении (1:1) в среде диметилсульфоксида образует продукт замещения атома водорода в аминогруппе на тропилиевый цикл. Получен 4-(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил-амино)-*N*-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)бензолсульфонамид **13** [22]. Соединения **11** и **13** (схема 8) устойчивы, а тропилиевый цикл не подвергается сужению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

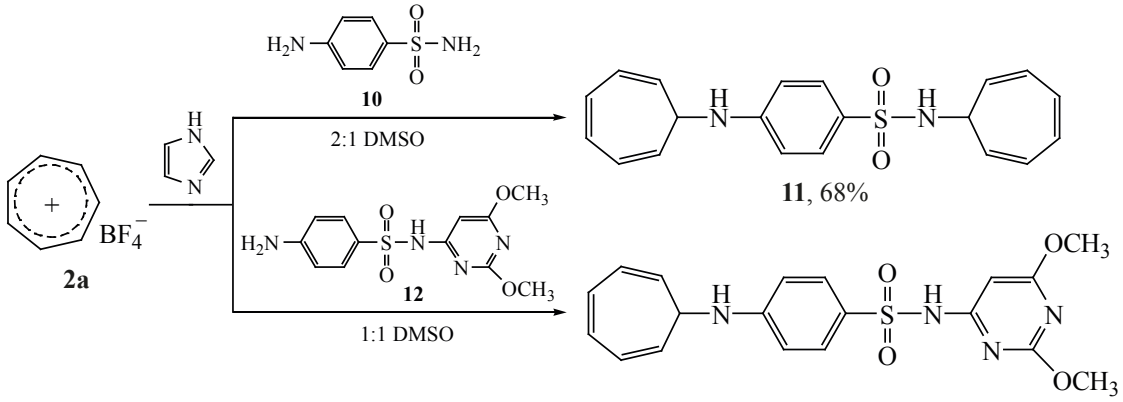
Систематизированы реакции нуклеофильного аминирования π-дефицитных солей тропилия ариламинами. Результат взаимодействия солей тропилия с ариламинами зависит от ряда факторов: 1) аниона в соли тропилия (BF_4^-, ClO_4^-); 2) основности ариламина; 3) растворителя; 4) активатора-имидазола.

Схема 7



4 **9**, 56%

Схема 8



Ариламины, содержащие в своем составе фармакофорный 1,3,5-циклогептатриеновый фрагмент проявляют антибактериальную активность как в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, так и фунгицидную – в отношении *Candida albicans*, кроме того, тропилиевый фрагмент может способствовать появлению жидкокристаллических свойств, что указывает на целесообразность поиска новых полезных веществ ряда ароматических или гетероциклических соединений, содержащих в своем составе фрагмент 1,3,5-циклогептатриена.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-03-00888.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юнникова Лидия Петровна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8123-0278

Неустроев Дмитрий Алексеевич, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9591-2691

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дюга Г., Пенни К. *Биоорганическая химия: химические подходы к механизму действия ферментов*. М.: Мир. **1983**, 398–406.
2. Yasui S., Ohno. A. *Bioorg. Chem*. **1986**, *14*, 70–96. doi 10.1016/0045-2068(86)90019-2
3. Lyons D.J.M., Crocker R.D., Enders D., Nguyen T.V. *Green Chem*. **2017**, *19*, 3993–3996. doi 10.1039/C7GC01519D
4. Nguyen T.V., Bekensir A. *Org. Lett*. **2014**, *16*, 1720–1723. doi 10.1021/ol5003972
5. Акентьева Т.А., Юнникова Л.П. *Бутлеров. сообщ*. **2011**, *28*, 80–83.
6. Yunnikova L.P., Akentieva T.A., Makhova T.V. *Int. J. Org. Chem*. **2013**, *3*, 148–150. doi 10.4236/ijoc.2013.32017
7. Юнникова Л.П., Лихарева Е.Ю., Акентьева Т.А. *ЖОХ*. **2017**, *87*, 333–335. [Yunnikova L.P., Likhareva Y.E., Akent'eva T.A. *Russ. J. Gen. Chem*. **2017**, *87*, 347–349.] doi 10.1134/S1070363217020323
8. Yunnikova L.P., Esenbaeva V.V., Shklyaeva E.V. *Izv. Vuzov, Ser. Khim. Khim. Tekhnol*. **2018**, *61*, 47–52. doi 10.6060/ivkkt.20186108.5817
9. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Лихарева Е.Ю. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1943–1947. [Yunnikova L.P., Akent'eva T.A., Likhareva Y.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2020**, *56*, 2244–2247.] doi 10.31857/s0514749220120174
10. Вольпин М.Е., Жданов С.И., Курсанов Д.Н. *Докл. АН СССР*. **1957**, *112*, 264–266.
11. Вольпин М.Е., Курсанов Д.Н. *Докл. АН СССР*. **1957**, *113*, 339–342.
12. Trust T.J., Bartlett K.H. *Antimicrob. Agent. Chemother*. **1975**, *9*, 381–383. doi 10.1128/AAC.8.3.381
13. Машковский Д.М. *Лекарственные средства*. **2002**, *2*, 432–433.
14. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А. Пат. 2479571/C1 (**2013**). РФ. *Б.И*. № 11.
15. Fehlinger M., Abraham W. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*. **2007**, *58*, 263–274. doi 10.1007/s10847-006-9153-7

16. Эсенбаева В.В., Смирнова А.И., Усольцева Н.В., Юнникова Л.П., Акентьева Т.А. *Жидкие кристаллы и их практическое использование*. **2015**, *15*, 26–34.
17. Lyons D.J.M., Crocker R.D., Nguyen T.V. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10959–10965. doi 10.1002/chem.201801956
18. Sanechika K., Kajigaeshi S., Kanemasa S. *Synthesis*. **1977**, *3*, 202–204. doi 10.1055/s-1977-24325
19. Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2019**, *68*, 453–471. [Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull*. **2019**, *68*, 453–471.] doi 10.1007/s11172-019-2441-3
20. Акентьева Т.А., Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В. *Бутлеров. сообщ*. **2018**, *56*, 128–130. doi 10.37952/ROI-jbc-01/18-56-11-128
21. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Эсенбаева В.В. *Хим.-фарм. ж.* **2015**, *49*, 33–35. [Yunnikova L.P., Akent'eva T.A., Ésenbaeva V.V. *Pharm. Chem. J.* **2015**, *49*, 243–245.] doi 10.1007/s11094-015-1263-3
22. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Баландина С.Ю. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2019**, *62*, 79–84. doi 10.6060/ivkkt.20196202.5751

Nucleophilic Functionalization of Tropyl Salts with Arylamines

L. P. Yunnikova* and D. A. Neustroev

Perm State Agro-Technological University named after Academician D.N. Pryanishnikov, ul. Petropavlovskaia, 23, Perm, 614990 Russia
**e-mail: yunnikova@yahoo.com*

Received November 9, 2021; revised November 23, 2021; accepted November 26, 2021

The mini-review systematizes data on the reactions of nucleophilic N- or C-amination of electron-deficient tropylium salts with aniline or arylamines. The information presented mainly covers publications of recent years.

Keywords: N- or C-amination of tropylium salts, narrowing of the tropylium cycle, antimicrobial activity, liquid-crystalline properties, initiator-imidazole