

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ НУКЛЕОГЕННЫХ ФЕНИЛ-КАТИОНОВ С ПРОИЗВОДНЫМИ БЕНЗОПИРИДИНА

© 2020 г. Н. Е. Щепина^{а,*}, В. В. Аврорин^б, Г. А. Бадун^в, С. Н. Шуров^г, Р. В. Щепин^{д,е}

^а *Естественнонаучный институт Пермского государственного национального исследовательского университета, 614990, Пермь, ул. Генкеля, д. 4*

^б *Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9*

^в *Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1*

^г *Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614990, Пермь, ул. Букирева, д. 15*

^д *Vanderbilt University, 1161 21st Avenue South, Medical Center North, AA-1105, Nashville, TN, the United States*

^е *South Dakota School of Mines & Technology, Department of Chemistry, Biology, and Health Sciences*

(CBH) 501 E St. Joseph Street Rapid City, SD. 57701, the United States

**e-mail: neshchepina@mail.ru*

Получена 10.01.2019, после доработки 14.04.2019, принята к публикации 16.04.2019

Изучение ион-молекулярных реакций фторзамещенных нуклеогенных фенил-катионов с производными бензопиридина позволило установить, что: а) в настоящее время только ядерно-химический метод позволяет осуществить реакцию прямого фенилирования атома азота в производных бензопиридина, что дает возможность получения ранее неизвестных кватернизированных структур; б) генерирование нуклеогенных фенил-катионов с различными заместителями приводит к одновременному введению требуемых заместителей в ароматическое кольцо при гетероатоме азота. С помощью квантово-химических расчетов дополнительно подтверждено высказанное предположение о путях протекания ион-молекулярных реакций нуклеогенных фенил-катионов.

Ключевые слова: β -распад трития, нуклеогенные дифторфенильные катионы, ион-молекулярные реакции, четвертичные бензопиридиновые производные, квантово-химические расчеты

DOI: 10.31857/S0033831120010104

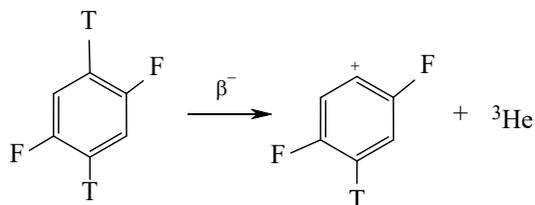
Четвертичные аммониевые соли являются важным классом соединений в связи с их широким спектром применения: они обладают поверхностно-активными и антисептическими свойствами; их применяют как эмульгаторы, стабилизаторы, смачиватели, дезинфицирующие средства (бензалконийхлорид, хлорид деквалиния, этоний, мирамистин и т.д.).

Органические аммониевые соединения встречаются и в природе. Так, во многих растениях содержатся алкалоиды в виде солей: простейшая четвертичная соль $[(\text{CH}_3)_4\text{N}]^+\text{X}^-$ найдена в морских анемонах и некоторых растениях; холин $[(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+\text{OH}^-$ и ацетилхолин – важные физиологические активные соединения. Используя биоподобность (biosimilarity), химики создали широкий спектр лекарственных препара-

тов с аммониевой структурой (трекрезан, метацин, кватерон, бензогексоний) [1–4]. Тем не менее, даже синтез относительно простых четвертичных органических аммониевых соединений иногда представляет существенные трудности для синтетической химии. Так, например, лишь ядерно-химическим методом в конце XX века была показана возможность получения неизвестных тетрафениламмониевых производных [5]. Развитие новых синтетических направлений позволило через 40 лет подтвердить это предположение и осуществить реакцию *N*-арилирования четвертичных аминов уже с помощью традиционных химических методов [6–7].

Известно, что для эффективной доставки лекарственных препаратов важна растворимость в воде и проницаемость через клеточные мембраны

Схема 1.



(пассивный транспорт), этим во многом объясняется широкое использование липофильных четвертичных пиридиновых солей. Благодаря своим фармакологическим и физико-химическим характеристикам особое место в разработке химиотерапевтических препаратов занимают аннелированные производные азинов – соединения бензо[*b*]-пиридина (хинолина) [8].

Введение атома фтора в молекулу широко используется в фармацевтических целях благодаря его влиянию на проницаемость мембраны, биологическую активность, метаболическую стабильность и рецепторсвязывающие свойства [9–11]. В частности, благодаря «магии фтора» [12, 13] стало возможным использование в позитронной эмиссионной томографии известного радиофармпрепарата 2-[¹⁸F]фтор-2-дезоксид-*D*-глюкозы, поскольку его метаболизм отличается от метаболизма обычной глюкозы. В настоящее время почти 20% из всех фармацевтических препаратов имеют в своем составе, по крайней мере, один атом фтора, включая два самых продаваемых лекарства – липитор и ципробай [10, 14].

Основным синтетическим препятствием для получения арилзамещенных бензопиридиновых соединений является тот факт, что в классической органической химии отсутствует реакция прямого фенилирования гетероциклического атома азота, и четвертичные арильные производные могут быть получены лишь через сложные реакции циклизации [15, 16]. Поскольку фторсодержащие продукты встречаются крайне редко в природе, то усилия химиков были направлены на разработку синтезов фторзамещенных соединений [10, 11]. Несмотря на большой прогресс, достигнутый в получении неселективных фторированных продуктов, которые хотя и часто бывают токсичными и очень трудно синтезируемыми, селективное введение фтора по-прежнему представляет серьезные трудности. В настоящее время наиболее перспективным направлением считается разработка методов

синтеза дифторароматических гетероциклических производных для последующего применения в качестве лекарственных средств [17].

Ядерно-химический метод положил начало новому направлению в синтетической органической химии. Использование ион-молекулярных реакций нуклеогенных фенил-катионов, генерируемых при процессах β -распада, позволило осуществить не только синтез труднодоступных четвертичных аммониевых производных гетероциклического ряда в ходе открытой нами реакции прямого фенилирования атома азота, но и показать возможность получения соединений, ранее неизвестных в классической химии [18–21].

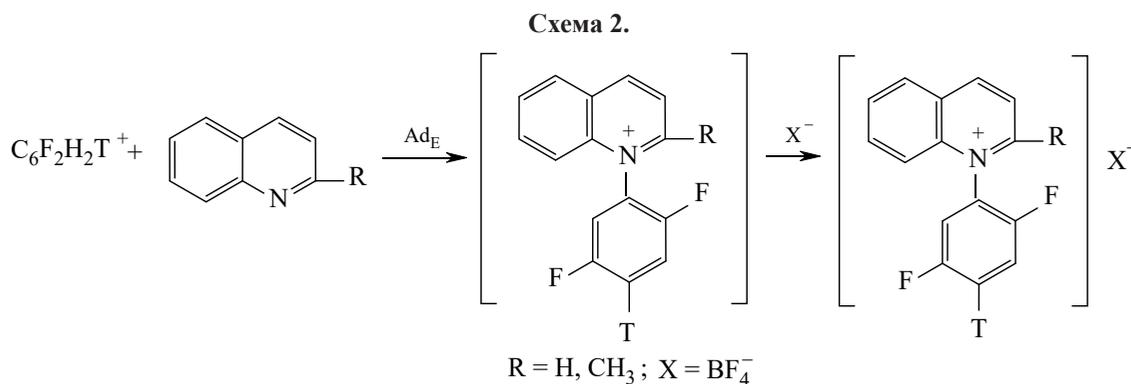
Целью работы является исследование ион-молекулярных взаимодействий нуклеогенных дифторфенильных катионов с нуклеофильными центрами гетероциклической системы производных бензопиридина и изучение возможности нового пути получения *N*-дифторфенильных бензопиридиновых структур.

Схему предполагаемых реакций можно представить следующим образом: а) генерирование *n*-дифторфенильных катионов при бета-распаде трития в меченом *n*-дифторбензоле (схема 1);

б) реакцию электрофильного присоединения Ad_E (прямое взаимодействие по неподеленной электронной паре атома азота) с образованием ранее неизвестных *N*-дифторфенильных 2-метилбензо[*b*]пиридиновых (хинальдининовых) соединений, меченных тритием (схема 2).

Для получения меченого тритием *n*-дифторбензола использован газообразный тритий (ПО «Изотоп», Россия) с изотопной чистотой 99%. Синтез и анализ 1,4-дифтор-2,5-дитритийбензола – источника нуклеогенных катионов – осуществлен по разработанной ранее методике [21] из 1,4-дибром-2,5-дифторбензола (20 мкмоль) и 2.5 Ки газообразного трития. Удельная активность синтезированного 1,4-дифтор-2,5-дитритийбензола составляла 54 ± 5 мКи/мкмоль. Радиохимическая чистота не менее 99.8%.

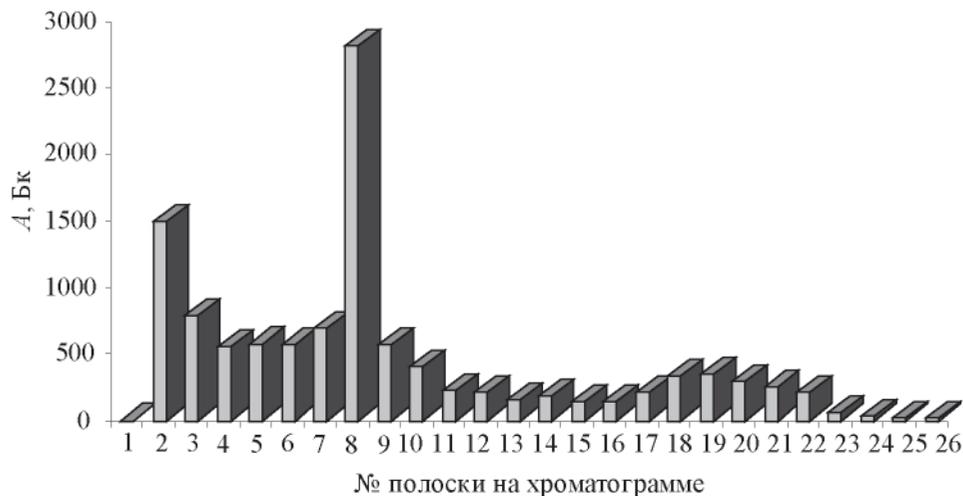
Ион-молекулярные реакции осуществляли по стандартной методике [22]. В стеклянную ампулу объемом около 0.5 см³ вносили ~200 мг стабилизирующей соли KBF_4 . Затем в ампулу вносили 5.1 мкл (5 мкмоль) хинальдина и при охлаждении ампулы жидким азотом добавляли 1 мкл полученного гексанового раствора дифтордитритийбензо-



ла с объемной удельной активностью 250 мКи/мл. Исследуемый субстрат был взят в большом избытке, мольное отношение субстрат/меченый бензол составляло не менее 10^3 , это уменьшает количество меченых побочных продуктов, т.е. продуктов взаимодействий радиолизных промежуточных частиц с источником катионов – меченым тритием дифторбензолом. Ампулу запаивали и выдерживали несколько месяцев для накопления продуктов ядерно-химического синтеза. Ампулу вскрывали, содержимое ампулы переносили в стеклянный флакон, добавляли 0.5 мл бензола и 0.5 мл ацетонового раствора изоморфного носителя – неактивной соли *N*-фенилхинальдиния (~1 мг/мл) [23, 24]. Непрореагировавший тритированный дифторбензол отгоняли в вакууме. К сухому остатку добавляли 0.5 мл ацетона и отбирали пробы по 5 мкл для разделения меченых соединений методом ТСХ. Радиохроматографию полученных тритированных соединений осуществляли на стеклянных пластинках Analtech

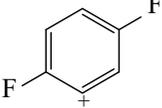
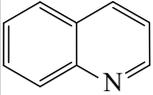
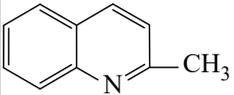
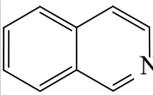
TLC Uniplates USA (C-18 silica gel matrix, UV) 5×20 см. Хроматограмму разделяли на зоны шириной 0.5 см, сорбент с которых переносили в сцинтилляционные флаконы с раствором сцинтиллятора на основе диоксана {на 1 л диоксана 100 мл этанола, 60 г нафталина, 8 г ППО (2,5-дифенилоксазол), 0.2 г ПОПОП [1,4-бис(5-фенилоксазол-2-ил)-бензол]}. β -Активность меченных тритием соединений измеряли с помощью жидкостного сцинтилляционного счётчика RackBeta 1215 (LKB Wallac, Finland). Для надежного определения радиоактивности флаконы выдерживали не менее 1 сут до полного растворения продуктов в сцинтилляторе.

При получении малоустойчивых и неизвестных органических соединений особенно важно использование комплексных анионов, обладающих высокими стабилизирующими свойствами. Использованный в работе анион BF_4^- , представляющий собой тетраэдрический симметричный анион, в котором отрицательный заряд равномерно распределен между четырьмя атомами фтора, привлекает вни-



Радиохроматограмма меченных тритием продуктов ион-молекулярных реакций в системе $\text{C}_6\text{F}_2\text{H}_2\text{T}_2$ –хинальдин– KBF_4 .

Таблица 1. Корреляция ядерно-химических выходов солей *N*-(2,5-дифторфенил)хинолиния, хинальдиния, изохинолиния и их рассчитанных энергетических характеристик

Катион	Энергия катиона, хартри ^a	Субстрат	Энергия субстрата, хартри	Энергия ониевого катиона, хартри	ΔE , хартри	Выход, %
	-429.6905	 Хинолин	-401.9308	-831.8228	0.2015	21±1 [22]
		 Хинальдин	-441.2521	-871.1469	0.2043	25±1
		 Изохинолин	-401.9291	-831.8251	0.2055	27±1 [29]

^a 1 хартри = 27.21 эВ.

мание не только химиков [25], но и оказывается крайне перспективным в биологических и медицинских исследованиях [26].

Радиохроматограмма меченных тритием продуктов ион-молекулярной реакции нуклеогенных дифторфенилкатионов с 2-метилхинолином (хинальдином) при хроматографировании в CH_3CN приведена на рисунке.

Близкий к старту пик, вероятно, соответствует четвертичной соли *N*-(2,5-дифторфенил)хинальдиния (по аналогии с проведенными ранее исследованиями [22]), последующие пики – продукты электрофильного замещения по гетероциклическому и аннелированному бензольному кольцу. Выход ониевого соли (в %) рассчитывали как отношение радиоактивности зоны пластинки, на которой оказывался этот продукт после проведения ТСХ (R_f 0–0.1), к радиоактивности всех зон пластинки.

В табл. 1 указаны средние значения и стандартные отклонения, полученные из данных нескольких анализов (до 4). Фон сцинтиллятора на основе диоксана составлял не более 100 имп/мин и учитывался в вычислениях.

С целью дополнительной интерпретации полученных радиохимических результатов были проведены квантово-химические расчёты (функционал B3LYP, базис 6-31G(d) с полной оптимизацией всех геометрических параметров) полных энер-

гий дифторфенильного катиона, хинолина, 2-метилхинолина (хинальдина) и изохинолина, а также продуктов их фенилирования по атому азота. Результаты квантово-химических расчетов также представлены в табл. 1. Квантово-химические расчёты выполнены с помощью пакета программ Firefly [27], частично созданного на основе пакета US GAMESS [28], на суперкомпьютере ПГУ-Кеплер центра «Параллельные и распределённые вычисления» ПГНИУ.

Таким образом, в результате атаки нуклеогенных дифторфенил-катионов по неподеленной электронной паре гетероатома впервые может быть осуществлена реакция прямого фенилирования атома азота в метилбензопиридине с образованием неизвестного ранее кватернизированного производного хинальдиния с дифторзамещением в бензольном кольце при атоме азота. При квантово-химических расчетах выявилась интересная корреляция ядерно-химического выхода дифторзамещенных бензопиридиниевых соединений и рассчитанного выигрыша в энергии (ΔE в табл. 1) в ряду хинолин < хинальдин < изохинолин.

Вторым конкурентным направлением взаимодействия генерируемых нуклеогенных катионов является атака по электронной плотности ароматического и гетероциклического кольца – реакция электрофильного замещения (S_E) с образованием фторзамещенных производных. Хинолин, подоб-

Таблица 2. Рассчитанные величины полных энергий для наиболее вероятных σ -комплексов в случае хинолина, хинальдина и изохинолина

Субстрат	Структура σ -комплекса	Полные энергии, хартри
Хинолин		-831.7684
		-831.7653
Хинальдин		-871.0960
		-871.0906
Изохинолин		-831.7637
		-831.7631

но пиридину, является π -электронодефицитным соединением, причём в большей степени дезактивировано по отношению к электрофильному замещению гетероциклическое кольцо, и, согласно литературным данным, замещение преимущественно происходит в положения 8 и 5 и изредка в положение 6, поскольку эти положения имеют повышенную электронную плотность [30, 31]. Детальное изучение продуктов изотопного разбавления (использование хинолина, меченного ^{14}C) дало следующие величины парциальных факторов: $f_3 4.57 \times 10^{-12}$; $f_5 1.74 \times 10^{-7}$; $f_6 5.58 \times 10^{-9}$; $f_7 4.76 \times 10^{-11}$; $f_8 1.47 \times 10^{-7}$ [32], что также говорит в пользу предполагаемого замещения в положения 5, 8 и 6 бензольного кольца хинолина.

В табл. 2 представлены рассчитанные квантово-химические значения полной энергии для наиболее вероятных σ -комплексов в случае хинолина,

хинальдина и изохинолина. Расчеты моделируют поведение объектов в газовой фазе, т.е. без участия растворителя и, соответственно, без сольватных оболочек. В этих условиях реакции протекают безактивационно: сближение реагентов с расстояния между реакционными центрами в 3.0 \AA до длин связей не выявило активационных барьеров. По этой причине можно было оперировать энергиями σ -комплексов.

При рассмотрении данных квантово-химических расчетов можно сделать некоторые предположения. Как и в случае хинолина, преимущественным положением для электрофильного замещения в хинальдине представляется положение С-8 по отношению к С-5. Согласно квантово-химическим расчетам, выигрыш в энергии для двух положений (С-8 и С-5) в случае хинальдина является более значительным, чем это обнаруживается для неза-

мещенного хинолина (ΔE 0.0054 и 0.0031 хартри). Это говорит в пользу предпочтительного образования 8-*n*-дифторфенилхинальдина. При сравнении радиохроматограмм в отличие от хинолина и изохинолина [22, 29] (в случае изохинолина рассчитанная разница в энергии для изомерных комплексов минимальна – 0.0006 хартри) для хинональдина можно наблюдать более четкое разделение двух пиков (продукта реакции присоединения и замещения). К сожалению, более определенные выводы можно будет сделать только после разработки химического синтеза требуемых неактивных свидетелей.

В заключение хотелось бы отметить, что пока только ядерно-химический метод дает возможность осуществления реакции прямого фенилирования атома азота в производных бензопиридина с вероятным получением ранее неизвестных кватернизированных производных. Генерирование нуклеогенных фенил-катионов с различными заместителями приводит к одновременному введению требуемых заместителей в ароматическое кольцо при четвертичном атоме азота, что существенно расширяет возможности ядерно-химического метода.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстая Т.П. Аммониевые соединения // Химическая энциклопедия: в 5 т. / Под ред. И. Л. Кнунянца. М.: Сов. энциклопедия, 1988. Т. 1. 623 с.
2. Tsarevsky N.V., Slaveykova V., Manev S. et al. // J. Chem. Educ. 1997. Vol. 74, N 6. P. 734.
3. Onium Compounds—Advances in Research and Application / Ed. Q.A. Acton. Atlanta, Georgia: Scholarly Editions, 2013. 100 p.
4. Lucac M., Mojzis J., Mojzisova G. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44, N 12. P. 4970.
5. Неведов В.Д., Торопова М.А., Щепина Н.Е. и др. А.с. СССР № 689196. 1978.
6. Hirsch M., Dhara S., Diesendruck C.E. // Org. Lett. 2016. Vol. 18, N 5. P. 980.
7. Arava S., Diesendruck C.E. // Synthesis. 2017. Vol. 49, N 16. P. 3535.
8. Gopaul K., Shintre S.A., Koorbanally N.A. // Med. Chem. 2015. Vol. 15, N 5. P. 631.
9. Park B.K., Kitteringham N.R., O'Neill P.M. // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2001. Vol. 41. P. 443.
10. Muller K., Faeh C., Diederich F. // Science. 2007. Vol. 317. P. 1881.
11. Zhang X.-J., Lai T.-B., Kong R.Y.-C. // Top. Curr. Chem. 2012. Vol. 308. P. 365.
12. Fluorinated Heterocyclic Compounds. Synthesis, Chemistry, and Applications / Ed. V.A. Petrov. Wiley, 2009. 533 p.
13. Uneyama K. Organofluorine Chemistry. Oxford, UK: Blackwell, 2006. 352 p.
14. Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology / Ed. I. Ojima. Chichester: Wiley–Blackwell, 2009. 624 p.
15. Pausacker K.H. // Aust. J. Chem. 1958. Vol. 11, N 2. P. 200.
16. Brody F., Ruby P.R. Pyridine and Its Derivatives. Part I // The Chemistry of Heterocyclic Compounds / Ed. E. Klingsberg. New York: Interscience, 1960. Vol. 14. 613 p.
17. Begue J.-P., Bonnet-Delpon D. Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine. Hoboken, NJ, USA: Wiley, 2008. 366 p.
18. Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Бадун Г.А. и др. // ХГС. 2012. Т. 542, № 8. С. 1282.
19. Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Бадун Г.А. и др. // Вестн. МГУ. Сер. Химия. 2009. Т. 50, № 5. С. 311.
20. Shchepina N.E., Badun G.A., Nefedov V.D. et al. // Tetrahedron Lett. 2002. Vol. 43. P. 4123.
21. Щепина Н.Е., Аврорин В.В. Патент РФ 2479561. Оpubl. 20.04.2013 // Б.И. 2013. № 11. С. 927.
22. Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Бадун Г.А. и др. // Радиохимия. 2016. Т. 58, № 1. С. 84.
23. Пилюгин Г.Т., Крайнер З.Я. // ДАН СССР. 1951. Т. 81, № 4. С. 609.
24. Роговик М.И., Черняк И.Н., Розум Ю.С. и др. // ЖОХ. 1964. Т. 34. С. 3320.
25. Giltmore B.F. Antimicrobial Ionic Liquids // Ionic Liquids: Applications and Perspectives / Ed. A. Kokorin. InTech, 2011. P. 586.
26. Jauregui-Osoro M., Sunassee K., Weeks A.J. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 2010. Vol. 37, N 11. P. 2108.
27. Granovsky A.A. Firefly. Version 8.0.0. <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>.
28. Schmidt M.S., Baldrige K.K., Boatz J.A. // J. Comput. Chem. 1993. Vol. 14. P. 1347.
29. Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Бадун Г.А. и др. // Радиохимия. 2017. Т. 59, № 3. С. 260.
30. Joule J.A., Mills K. Heterocyclic Chemistry. Blackwell Science, 2010. 5th Ed. 718 p.
31. Brown W.D., Goulliaev A.H. // Synthesis. 2002. N 1. P. 83.
32. Davies D.T. Aromatic Heterocyclic Chemistry (Oxford Chemistry Primers). Oxford: Oxford Univ. Press, 1992. 96 p.