

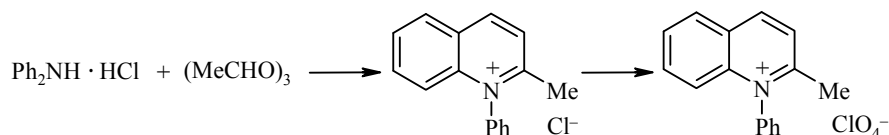
Н. Е. Щепина^{1*}, В. В. Аврорин², Г. А. Александрова¹,
Г. А. Бадун³, И. И. Бойко⁴, С. Н. Шуров⁵

**ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ФЕНИЛИРОВАНИЯ
МЕТИЛЗАМЕЩЁННЫХ ХИНОЛИНОВ С ПОМОЩЬЮ
МЕЧЕННЫХ ТРИТЕИЕМ НУКЛЕОГЕННЫХ ФЕНИЛ-КАТИОНОВ**

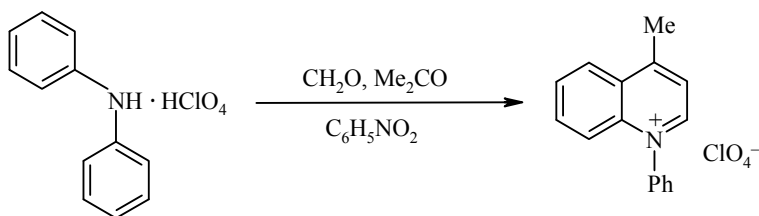
Изучены реакции фенилирования нуклеогенными фенил-катионами метилзамещённых хинолинов. Показано, что реакция фенилирования приводит к образованию смеси продуктов электрофильного присоединения и электрофильного замещения, состав которых зависит от положения метильного заместителя. В случае 4-метилхинолина электронодонорная метильная группа в *para*-положении существенно увеличивает выход *N*-фенилхинолинииевого производного, а невысокий выход хинолиниевой соли в случае 8-метилхинолина обусловлен двумя факторами – низкой основностью атома азота по сравнению с азотом 4-метилхинолина и стерическими препятствиями со стороны метильной группы, что в свою очередь приводит к превалированию реакции электрофильного замещения.

Ключевые слова: метилхинолины, нуклеогенные фенил-катионы, тритиевая метка, фенилирование, ядерно-химический синтез.

Известно, что непосредственное фенилирование хинолина не приводит к образованию *N*-арилчетвертичных солей хинолина [1]. Арилгалогениды и арильные эфиры ароматических сульфокислот не образуют четвертичных солей при нагревании с хинолином и его производными ввиду их малой реакционной способности. Методом синтеза *N*-арильных солей хинолина является циклизация вторичных ароматических аминов с карбонильными соединениями [2–4]. Применив реакцию Дебнера–Миллера к диариламинам, Пилюгин и Крайнер [5] разработали метод получения *N*-фенилхинолиниевых четвертичных солей.



Соли *N*-фениллепидиния были получены по видоизменённой реакции Бейера из дифениламина и формалина в присутствии ацетона и нитробензола [6].



Необходимо отметить, что разработанные методы синтеза четвертичных *N*-фенилхинолиниевых производных трудоёмки и не позволяют получать соединения с высокими выходами (выход соли порядка 10–20%).

Хинальдиниевые и лепидиниевые соли, обладающие реакционной группой, легко вступают в реакцию конденсации, образуя красители различных классов. Они являются полупродуктами для синтеза сенсбилизаторов фотоэмульсий, красителей для окрашивания природных и синтетических волокон и биологических препаратов [2, 6–11]. Хинолиниевые соли обладают рядом интересных биологических свойств: антисептическими, химиотерапевтическими, гипотензивными, канцеростатическими, а также регулирующими рост растений [12–18]. К сожалению, трудность получения арильных четвертичных хинолиниевых соединений во многом сдерживает широкое исследование, и, соответственно, использование полезных и уникальных свойств данных соединений.

Ранее нам, благодаря использованию нуклеогенных фенил-катионов, удалось успешно осуществить реакцию прямого фенилирования атома азота в хинолине и хинальдине с образованием *N*-фенилзамещенных четвертичных солей [19, 20]. В настоящей статье ядерно-химический метод распространён на синтез различных труднодоступных и неизвестных солей 4- и 8-метил-1-фенилхинолиния, а также изучено взаимное влияние электронных и пространственных эффектов метильного заместителя в производных хинолина на ход ядерно-химического синтеза и изменение биологического действия.

Нуклеогенные катионы – это катионы, образующиеся при процессе самопроизвольного β -распада трития в меченом углеводороде. Фенил-катионы генерируются при β -распаде трития в двукратно меченом бензоле по схеме [20]:

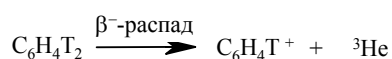
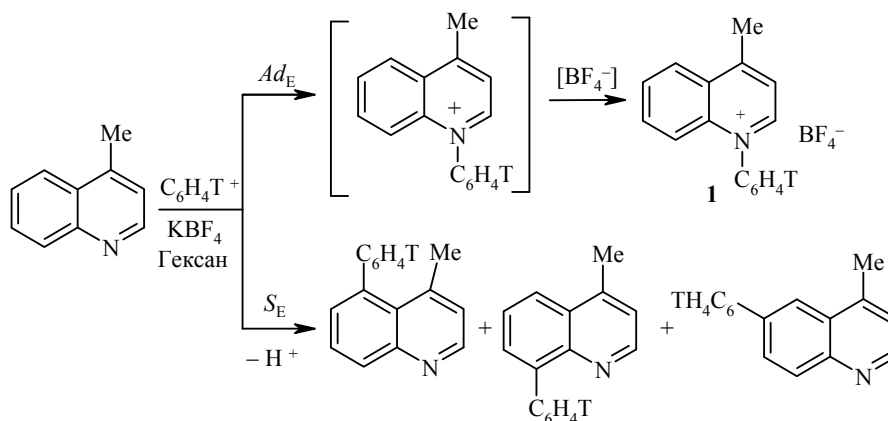
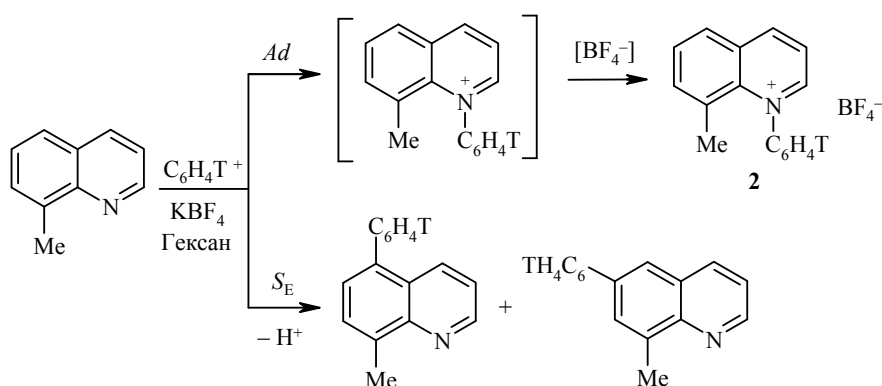


Схема исследованных ион-молекулярных реакций в случае 4-метилхинолина (лепидина) может быть представлена следующим образом:



При взаимодействии нуклеогенных фенил-катионов с лепидином протекают две конкурентные реакции: электрофильное присоединение (Ad_E) к атому азота и электрофильное замещение (S_E) атомов водорода. Известно, что в случае хинолина замещение предпочтительно происходит по положениям 5 и 8, в редких случаях – по положению 6 [3, 4, 17, 21–23].

При использовании в качестве субстрата 8-метилхинолина схема ион-молекулярных реакций может быть представлена следующим образом:



Поскольку положение 8 бензольного кольца в гетероцикле уже занято, то можно предположить, что замещение пойдёт преимущественно по положению 5.

Ион-молекулярные реакции осуществляются в запаянных ампулах, содержащих тритированный бензол (источник фенил-катионов) и субстраты – метилзамещенные хинолины, которые нанесены на кристаллы стабилизирующей соли – KBF_4 . Ампулы с реакционной смесью выдерживают для накопления продуктов реакции в количествах, достаточных для их надёжного определения (не менее 1 месяца). После накопления ампулу вскрывают и проводят анализ меченных тритием продуктов реакции методом тонкослойной хроматографии.

Радиохроматограммы меченых продуктов в случае 4- и 8-метилхинолинов приведены на рис. 1 и 2. Первые пики на хроматограммах (1 и 1') принадлежат ониевым соединениям, последующие пики (2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 5' и б') – продуктам электрофильного замещения.

В таблице представлены выходы *N*-фенильных солей производных хинолина (для сравнения даны выходы для хинальдиния и незамещённого хинолина).

Из анализа полученных результатов можно сделать некоторые выводы о влиянии электронных и пространственных факторов на пути протекающих электрофильных реакций. Легкость электрофильной атаки по атому азота преимущественно зависит от двух основных факторов: нуклеофильности

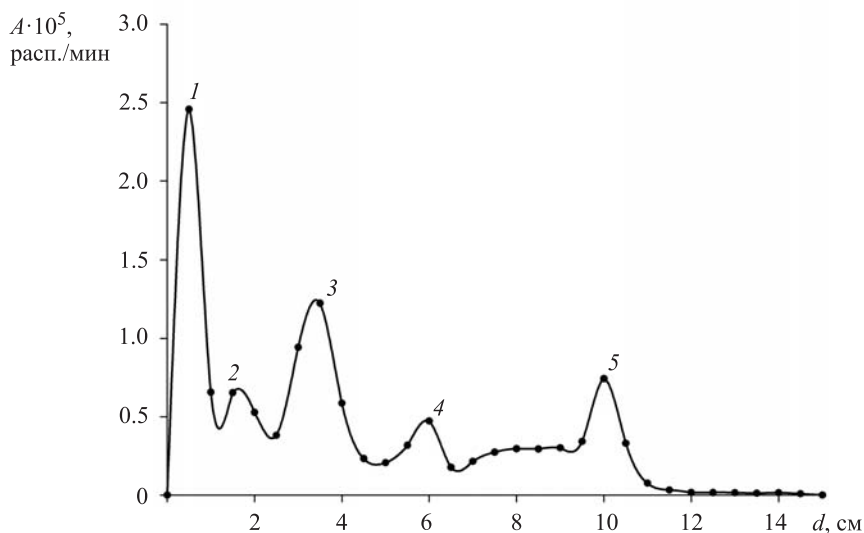


Рис. 1. Радиохроматограмма меченых продуктов ион-молекулярных реакций в системе $C_6H_4T_2$ -4-метилхинолин- KBF_4 ; *A* – активность, *d* – длина хроматограммы

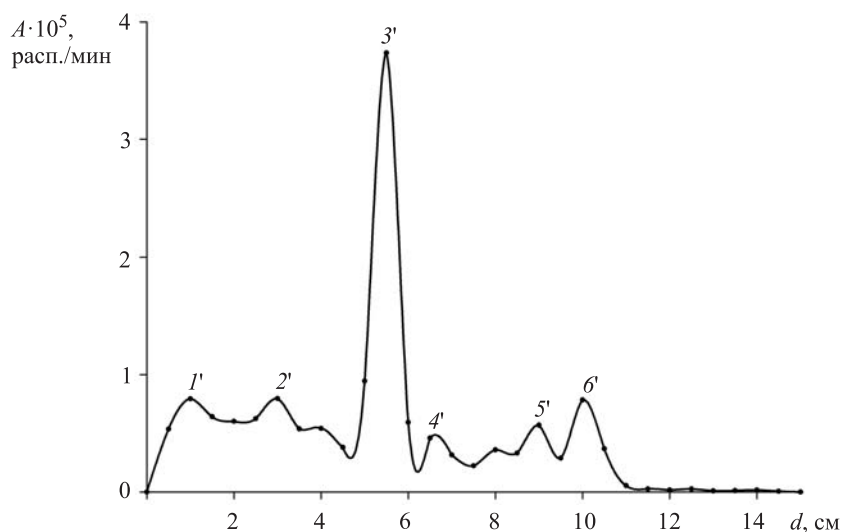


Рис. 2. Радиохроматограмма меченых продуктов ион-молекулярных реакций в системе $C_6H_4T_2$ -8-метилхинолин- KBF_4 ; A – активность, d – длина хроматограммы

атома азота и степени его стерического экранирования. Как известно, метильные группы слабо увеличивают основность гетероциклического атома азота [24] и, соответственно, мало влияют на распределение электронной плотности. Тем не менее некоторые качественные сравнения можно сделать на основании значений основности pK_a для метилзамещённых хинолинов (хинолин 4.87, 2-метилхинолин 5.42, 4-метилхинолин 5.20 и 8-метилхинолин 4.60 [25–27]). Аналогичная зависимость была обнаружена и для образования метилхинолиниевых производных [28]. Видно, что основность резко уменьшается в случае 8-метилхинолина, что сказывается на уменьшении выхода продукта реакции прямого фенилирования атома азота в данном соединении (уменьшение выхода ониевого производного, таблица).

Метильный заместитель в положении 2 (хинальдин) несколько снижает выход ониевого производного (таблица), вероятно, за счёт стерических затруднений у атома азота. При анализе спектров ЯМР 1H хинолиниевых солей [29] было установлено, что фенильный заместитель в 1-фенилхинолиниевых солях экранирует протоны в 2-метильном производном. Электронодонорная метильная группа 4-метилхинолина увеличивает электронную плотность в гетероцикле и не создает стерических препятствий, что приводит к существенному увеличению выхода N -фениллепидиния (повышение выхода с 18% в случае хинальдина до 33% для лепидина, таблица).

Введение метильного заместителя в положение 8, существенно экранирующее атом азота, приводит к значительному уменьшению выхода четвертичной соли (11%, таблица). При этом хроматографический анализ продуктов замещения в случае 8-метилхинолина (см. рис. 1 и 2) четко свидетельствует о резком

Выходы тетрафторборатов N -фенильных производных хинолиния

Субстрат	Выход ониевой соли (Ad_E), %
Хинолин [19, 20]	21±3
2-Метилхинолин [19, 20]	18±2
4-Метилхинолин [30]	33±2
8-Метилхинолин	11±1

увеличении содержания одного из продуктов замещения (пик 3' на рис. 2). Можно предположить, что это продукт фенилирования по положению 5.

Для подтверждения данного заключения нами были осуществлены квантово-химические расчёты полных энергий возможных σ -комплексов с оптимизацией всех геометрических параметров (неэмпирический метод B3LYP/6-31G(d)) с помощью пакета программ FIREFLY [31]. Наиболее устойчивый σ -комплекс при электрофильном замещении атома водорода в случае лепидина возникает при атаке атома C(8) (он устойчивее комплексов, образующихся при атаке атомов C(5) и C(6), на 8.7 и 12.3 кДж/моль соответственно). Для 8-метилхинолина σ -комплекс, образующийся в результате атаки атома C(5), оказался более устойчивым по сравнению с альтернативными позициями C(6) и C(7) на 31.2 и 21.3 кДж/моль соответственно. Возможно, по этой причине 8-метил-5-фенилхинолину отвечает самый интенсивный пик на радиохроматограмме. Меньшая разность полных энергий возможных σ -комплексов в случае лепидина определяет относительно большие количества других фениллепидинов.

Проведённые биологические исследования немеченых *N*-фенилхинолиновых солей [32] показали высокую перспективность лепидиновых аналогов. Важным результатом оказалось значительное повышение эффективности тетрафторбората *N*-фениллепидиния по отношению к *S. aureus*: выявлено резкое усиление ингибирующего действия, увеличение значения минимальной ингибирующей концентрации более чем в 60 раз, а минимальной бактерицидной концентрации – в 9 раз по сравнению с эталоном – хинозолом (8-оксихинолина сульфатом).

Разработанный ядерно-химический метод позволяет осуществлять одностадийный синтез неизвестных и труднодоступных *N*-фенильных производных метилхинолина, меченных тритием – радиомаркеров для биологических исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для получения двукратно меченного тритием бензола использован газообразный тритий (ПО Изотоп, Россия) с изотопной чистотой 99%.

Синтез и анализ дитритийбензола – источника нуклеогенных фенил-катионов – осуществлён по разработанной ранее методике [33].

Радиохроматография полученных тритированных соединений выполнена на стеклянных пластинках Analtech TLC Uniplates USA (C-18 silica gel matrix, UV) 5 × 20 см в ацетонитриле. Участки адсорбционного слоя хроматограммы по 0.5 см длиной счищали в диоксановый сцинтиллятор и проводили измерение их радиоактивности с помощью жидкостного сцинтилляционного счётчика Rack-beta 1215 (LKB Wallac, Finland).

Получение солей *N*-фениллепидиния. В качестве свидетеля и носителя был использован неактивный тетрафторборат *N*-фениллепидиния. Перхлорат *N*-фениллепидиния получен конденсацией дифениламина с формальдегидом и ацетоном по методике [6]. После перекристаллизации из воды получают почти бесцветные кристаллы. Выход 24.4%, т. пл. 172–173 °С (т. пл. 172 °С, (H₂O) [6]). После обработки эфирного раствора перхлората *N*-фениллепидиния 10% NaOH и последующей конверсией анионной части соли из перхлората был получен соответствующий тетрафторборат [34–35]. Т. пл. тетрафторбората *N*-фениллепидиния 136–137 °С (H₂O).

Синтез дитритийбензола. Синтез двукратно меченного тритием бензола проводится в вакуумной системе из *p*-дибромбензола по реакции каталитического дегалогенирования газообразным тритием [33]. Химическую и радиохимическую чистоту синтезированного бензола контролируют методом газовой хроматографии с детекторами по теплопроводности (ДТП) и проточным пропорциональным счётчиком

(детектор по радиоактивности). Наличие при регистрации на обоих детекторах только одного пика, позволяет считать, что в пределах чувствительности используемых методов анализа синтезированный препарат не содержит химических и радиохимических примесей. Нижний предел надёжного детектирования меченых соединений составляет примерно 1000 Бк/мкл, что соответствует ~0.1% от активности вводимой в испаритель хроматографа пробы (1 мкл). При этом пик воды ни ДТП, ни пропорциональным счётчиком не регистрировался. Эти результаты позволяют нам утверждать, что чистота синтезированного бензола не менее 99%. Удельная активность соединения, содержащего два атома трития, равна 58 Ки/ммоль. В работе используется гексановый раствор меченного тритием бензола без носителя. Объёмная удельная активность полученного раствора в гексане составляет 1 Ки/мл. Такое разбавление важно для предотвращения процессов радиолиза и уменьшения получения побочных продуктов.

Синтез меченного тритием тетрафторбората *N*-фениллепидиния (1). В стеклянную ампулу объёмом 0.5 мл вносят кристаллы стабилизирующей соли KBF_4 , затем 7.3 мкл (0.055 ммоль) 4-метилхинолина (субстрат) и при охлаждении ампулы жидким азотом добавляют 1 мкл гексанового раствора $\text{C}_6\text{H}_4\text{T}_2$. Соотношение бензол/субстрат составляет не менее 1:10³, что уменьшает количество побочных продуктов. Ампулу запаивают и выдерживают 1–2 месяца для накопления продуктов ядерно-химического синтеза. Поскольку процессы распада не зависят от реакционных условий (температура, давление и т. д.) накопление меченных тритием соединений осуществляют при пониженной температуре (–18 °С) для предотвращения образования продуктов термического разложения. Ампулу вскрывают, содержимое переносят в специальный флакон, добавляют 0.5 мл бензола и 0.5 мл ацетонового раствора носителя – неактивной соли – тетрафторбората *N*-фениллепидиния (1 мг/мл). Непрореагировавший тритированный бензол отгоняют в вакууме. К сухому остатку добавляют 0.5 мл ацетона и отбирают пробы по 5 мкл для разделения меченых соединений методом ТСХ.

Синтез меченного тритием тетрафторбората *N*-фенил-8-метилхинолиния (2). Аналогично осуществляют ядерно-химический синтез производных 8-метилхинолиния. Ампула содержит 1 мкл гексанового раствора тритированного бензола и 7.4 мкл (0.055 ммоль) 8-метилхинолина.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 10-03-00685.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К. Н. Pausacker, *Austr. J. Chem.*, **11**, 200 (1958).
2. Г. Т. Пилюгин, Б. М. Гуцуляк, *Успехи химии*, **32**, 389 (1963).
3. Т. Джилкрист, *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 1996.
4. А. R. Katritzky, А. F. Pozharski, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Amsterdam, 2000.
5. Г. Т. Пилюгин, З. Я. Крайнер, *Докл. АН СССР*, **8**, 609 (1951).
6. Г. Т. Пилюгин, Б. М. Гуцуляк, *Журн. общ. химии*, **29**, 3076 (1959).
7. Г. Т. Пилюгин, С. В. Шинкоренко, О. М. Станкевич, В. В. Станкевич, *ХГС*, 406 (1966). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **2**, 295 (1966).]
8. Г. Т. Пилюгин, Ю. С. Розум, Ю. О. Горичок, Б. М. Гуцуляк, *Журн. общ. химии*, **35**, 506 (1965).
9. И. И. Бойко, С. В. Шинкоренко, Е. П. Опанасенко, В. В. Лизин, *Журн. орган. химии*, **21**, 859 (1985).
10. С. D. Geddes, P. Douglas, C. P. Moore, T. J. Wear, P. L. Egerton, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 949 (1999).
11. O. I. Tolmachev, N. V. Pilipchuk, O. D. Kachkovsky, Yu. L. Slominski, V. Ya. Gayvoronsky, E. V. Shepelyavyu, S. V. Yakunin, M. S. Brodyn, *Dyes Pigm.*, **74**, 195 (2007).
12. Б. М. Гуцуляк, *Успехи химии*, **41**, 346 (1972).
13. С. В. Шинкоренко, Т. Г. Пилюгин, И. И. Сидорчук, В. М. Яворский, *Хим.-фарм. журн.*, **6**, № 1, 25 (1972).

14. И. И. Сидорчук, Р. Ф. Стаднийчук, Е. Н. Тищенко, Л. Т. Бордяковская, *Хим.-фарм. журн.*, **12**, № 7, 78 (1978).
15. В. И. Возняк, Л. Г. Савитская, Д. Д. Непорядный, *Хим.-фарм. журн.*, **18**, 951 (1984).
16. R. M. Abd El-Aal, M. Younis, *Bioorg. Chem.*, **32**, 193 (2004).
17. Дж. Джоуль, К. Миллс, *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 2009,
18. Ю. В. Зачиха, Б. М. Гуцуляк, Ю. О. Горичок, *Физиолог. активные вещества*, **6**, 218 (1971).
19. Н. Е. Щепина, В. В. Аврорин, Г. А. Бадун, Г. А. Александрова, Пат. РФ 2320647; *Бюл. изобрет РФ*, № 9, 656 (2008).
20. Н. Е. Щепина, В. В. Аврорин, Г. А. Бадун, Г. А. Александрова, С. Е. Уханов, В. М. Федосеев, С. Б. Льюис, И. И. Бойко, *XTC*, 1008 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 796 (2009).]
21. D. T. Davies, *Aromatic Heterocyclic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 1992, p. 46.
22. M. Sainsbury, *Heterocyclic Chemistry*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2001, p. 43.
23. D. W. Brown, A. H. Gouliaev, *Synthesis*, 83 (2002).
24. A. R. Katritzky, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Oxford, 1985, p. 153.
25. H. C. Brown, D. H. McDaniel, O. Häfliger, in *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, E. A. Braude, F. C. Nachod (Eds.), Academic Press, New York, 1955, vol. 1, p. 567.
26. R. Yang, S. G. Schulman, *Luminescence*, **16**, 129 (2001).
27. R. S. Hosmane, J. F. Liebman, *Struct. Chem.*, **20**, 693 (2009).
28. S. G. Schulman, A. C. Саромасchia, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2763 (1973).
29. И. Н. Черняк, В. Е. Придан, В. А. Бажутин, М. Ю. Корнилов, *Журн. общ. химии*, **44**, 1584 (1974).
30. Н. Е. Щепина, В. В. Аврорин, Г. А. Александрова, Г. А. Бадун, Пат. РФ 2442776; *Бюл. изобрет. РФ*, № 5, 341 (2012).
31. <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
32. Н. Е. Щепина, В. В. Аврорин, Г. А. Александрова, И. Н. Кирьянова, Г. А. Бадун, И. И. Бойко, *Перспективные материалы*, Спец. вып. № 8, 211 (2010).
33. Н. Е. Щепина, В. В. Аврорин, Г. А. Бадун, С. Б. Льюис, С. Е. Уханов, *XTC*, 320 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 301 (2012).]
34. Y. Cheng, J. Wang, O. Meth-Cohn, *ARKIVOC*, xiii, 89 (2005).
35. K. Lava, Y. Evrard, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, K. Binnemans, *RSC Adv.*, **2**, 8061 (2012).

¹Естественно-научный институт Пермского государственного
национального исследовательского университета,
ул. Генделя, 4, Пермь 614990, Россия
e-mail: neshcherina@mail.ru

Поступило 17.09.2012

²Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия
e-mail: VVavrорin@yandex.ru

³Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: badunga@yandex.ru

⁴ООО "Технолог",
Менделеевская пл., 2, Переславль-Залесский 152025, Россия
e-mail: technolog@slavich.ru

⁵Пермский государственный национальный
исследовательский университет,
ул. Букирева, 15, Пермь 614990, Россия
e-mail: seshurov@yandex.ru