

УДК 541.29:547.821.1'3

## РЕАКЦИЯ ПРЯМОГО ФЕНИЛИРОВАНИЯ НУКЛЕОГЕННЫМИ КАТИОНАМИ КАК МЕТОД СИНТЕЗА НЕИЗВЕСТНЫХ И ТРУДНОДОСТУПНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, МЕЧЕННЫХ ТРИТИЕМ

Н.Е. Щепина<sup>1</sup>, В.В. Аврорин<sup>2</sup>, Г.А. Бадун, С.Б. Льюис<sup>3</sup>, В.М. Федосеев, С.Е. Уханов<sup>4</sup>

(кафедра радиохимии; e-mail: neshchepina@mail.ru)

В результате ион-молекулярных реакций нуклеогенных фенил-катионов, генерируемых при  $\beta$ -распаде трития в составе многократно меченного тритием бензола, с нуклеофильными центрами исследуемых субстратов впервые осуществлено прямое фенилирование и получены неизвестные ранее ароматические производные поливалентного фтора, а также различные меченные тритием N-фенилзамещенные пиридиниевые соединения, которые являются важными синтонами при биологических и медицинских исследованиях.

**Ключевые слова:** тритий, бета-распад, нуклеогенные фенил-катионы, фторониевые соединения, пиридиниевые соединения.

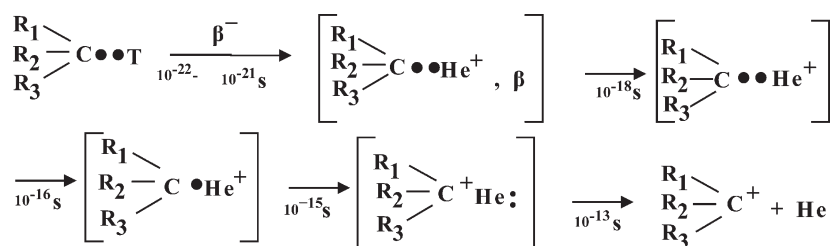
Многие химические реакции сопровождаются образованием карбениевых ионов. Долгое время карбениевые ионы могли быть получены только классическими методами, основанными на гетеролизе связи сильными акцепторами или в присутствии окислителей [1]. Удивительные возможности генерирования свободных карбениевых ионов принес разработанный во второй половине XX в. ядерно-химический метод, основанный на процессах  $\beta$ -распада трития в составе различных углеводородов [2-4]. Процесс  $\beta$ -распада трития в углеводородах представлен на схеме 1.

При уходе  $\beta$ -частицы за пределы молекулярной системы возникает положительно заряженный ион, в котором заряд первоначально локализован на атоме гелия. Однако достаточно быстро происходит перераспределение электронной плотности, и результатом это-

го является обособление внутри молекулярного иона двух частей – нейтрального атома гелия и заряженного углеводородного фрагмента. Пространственное разделение их вследствие радиоактивной отдачи и приводит к образованию свободного карбениевого иона. Несмотря на то, что некоторые первичные молекулярные ионы нестабильны и могут фрагментировать, выходы карбениевых ионов достаточно высоки (табл. 1).

Наряду с большими выходами карбениевых ионов ядерно-химический метод имеет ряд существенных преимуществ перед классическими методами: а) полученные катионы являются «свободными», т.е. не имеют противоиона и сольватной оболочки; б) при низких температурах карбениевые ионы достаточно устойчивы, поскольку образуются в матрицах атомов гелия (потенциал ионизации благородного газа значи-

Схема 1



<sup>1</sup>Естественнонаучный институт Пермского государственного университета; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет; <sup>3</sup>Университет Дж. Мэдисона, Харрисонбург, США (James Madison University, Harrisonburg, VA, USA); <sup>4</sup>Пермский государственный технический университет.

Т а б л и ц а 1

Выходы карбениевых ионов, генерируемых при  $\beta$ -распаде трития в некоторых углеводородах

Материнская молекула	Карбениевый ион	Выход, %
CH <sub>3</sub> T	CH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	83
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> T	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>	78
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> T	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>	72

тельно выше потенциала ионизации углеводородных радикалов); в) ион-молекулярные реакции протекают на поверхности стабилизирующей соли в отсутствие растворителя; г) внешние факторы мало влияют на результат реакции, поскольку процессы  $\beta$ -распада не зависят от температуры, давления и т.п. Количество генерируемых карбениевых ионов может быть вычислено по формуле:

$$N_{R^+} = k A t,$$

где  $k$  - коэффициент, постоянный для данного углеводорода и численно равный доле  $\beta$ -распадов, приводящих к образованию карбениевых ионов;  $A$  - радиоактивность;  $t$  - время накопления.

В качестве источников карбениевых ионов используют тритированные углеводороды: при  $\beta$ -распаде метана образуется метил-катион, при  $\beta$ -распаде трития в составе бензола образуется фенил-катион. Но если углеводороды в своем составе содержат только один атом трития, то следить за продуктами взаимодействия карбениевых ионов не представляется возможным, поскольку их количество чрезвычайно мало. В этом случае наиболее удобен радиометрический метод. Из вышесказанного следует, что для получения свободных карбениевых ионов и изучения их ре-

акций необходимо использовать углеводороды, содержащие, по крайней мере, два атома трития. Генерируемые фенил-катионы представляют особый интерес, поскольку обладают большей устойчивостью (по сравнению с алифатическими аналогами) и фиксированностью метки, а также не создают известные в классической химии труднопреодолимые стерические препятствия при многих реакциях фенилирования. Источник фенил-катионов - меченный тритием бензол был первоначально синтезирован нами из молекулярного трития в результате реакций, представленных на схемах 2, 3 [5].

Поскольку для изучения ион-молекулярных реакций фенил-катионов, генерируемых ядерно-химическим методом, необходимо наличие как минимум двойной метки в молекуле бензола, можно использовать более простую и удобную схему синтеза двукратно меченого бензола. В основу синтеза двукратно меченого бензола была положена реакция каталитической замены атомов галогена тритием в молекуле пара-дибромбензола (схемы 4, 5). При гетеролизе фенилдиазониевых солей А.Н. Несмеянов с сотрудниками впервые получил неизвестные ранее фенильные ониеые производные брома и хлора [6, 7]. Усовершенствовав методику синтеза, они смогли повысить крайне низкий выход фенилбромониевых соединений с 0,6 до 12% [8, 9]. К сожалению, все попытки распространить данный метод на получение соединений поливалентного фтора окончились неудачей. Лишь применение разработанного нами ядерно-химического метода позволило успешно осуществить не только одностадийный синтез труднодоступных ониеых производных V-VIIa групп, меченных тритием, но и получить неизвестные ранее тетрафениламмониевые и дифенилфторониевые производные [10]. На схеме 6 представлен ядерно-химический синтез ониеых производных поливалентного фтора.

С х е м а 2



С х е м а 3

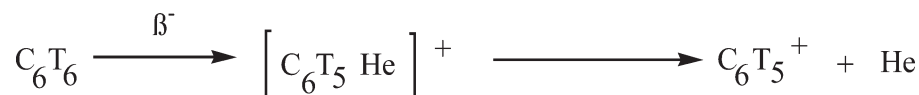


Схема 4

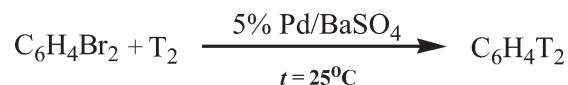


Схема 5



В случае фторбензола выход дифенилфторониевой соли составлял не более 6–7%. Структура полученных фторониевых производных доказана с помощью радиохимических методов: по аналогии хроматографического поведения с известными дифенилбромониевыми соединениями, а также методом изоморфной сокристаллизации. При использовании в качестве субстрата *n*-фтортолуола выход соответствующего *n*-толилфенилфторония увеличивался более чем в два раза (16%) [11–13]. Подобного результата следовало ожидать. Известно, что фтор по своим химическим свойствам значительно отличается от других галогенов [14]. Связывающие электроны атома фтора находятся значительно ближе к ядру, вследствие чего поляризация связи уменьшается, фтор при этом является наиболее электроотрицательным из всех элементов. Электроноакцепторный эффект галогена заметно падает от F к I, причем наибольшее изменение наблюдается при переходе от фтора к хлору. Таким образом, получение ядерно-химическим методом неизвестных фторониевых соединений возможно лишь в случае использования фторбензолов с сильными электронодонорными заместителями в *para*-положении ароматического кольца.

Другое направление наших исследований заключалось в изучении ион-молекулярных реакций нуклеофильных фенил-катионов с полиидентными нуклеофила-

ми – шестичленными гетероциклическими производными азота. Широко известно, что шестичленные азотсодержащие гетероциклические соединения – крайне важные объекты биологических исследований. Это известные в природе производные никотиновой кислоты (компоненты коферментов, витамина B<sub>2</sub> и B<sub>6</sub>), а также лекарственные препараты, содержащие в своем составе гетероциклическое пиридиновое кольцо (пироксикам, обладающий противовоспалительной активностью, нифедипин и амлодипин, применяемые для лечения стенокардии, а также пинацидил – препарат для лечения гипертонической болезни) [15–17]. Соединения бензопиридина (хинолина) открыли новые горизонты в химии лекарственных препаратов [18–21], и особенно это касается принципиально нового класса сильнодействующих антибактериальных препаратов хинолонового и фторхинолонового ряда, без которых сегодня трудно представить современный арсенал антибактериальных химиотерапевтических средств [22, 23]. При изучении биологических процессов, протекающих с участием пиридинового кольца и метаболизма лекарственных веществ в организме весьма перспективным представляется использование меченых соединений. В настоящее время разработка нового способа введения тритиевой метки в органические молекулы, а также создание простого и эффективного синтеза меченных тритием

Схема 6

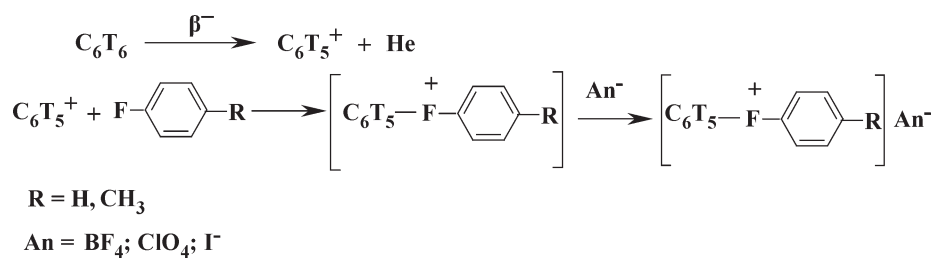
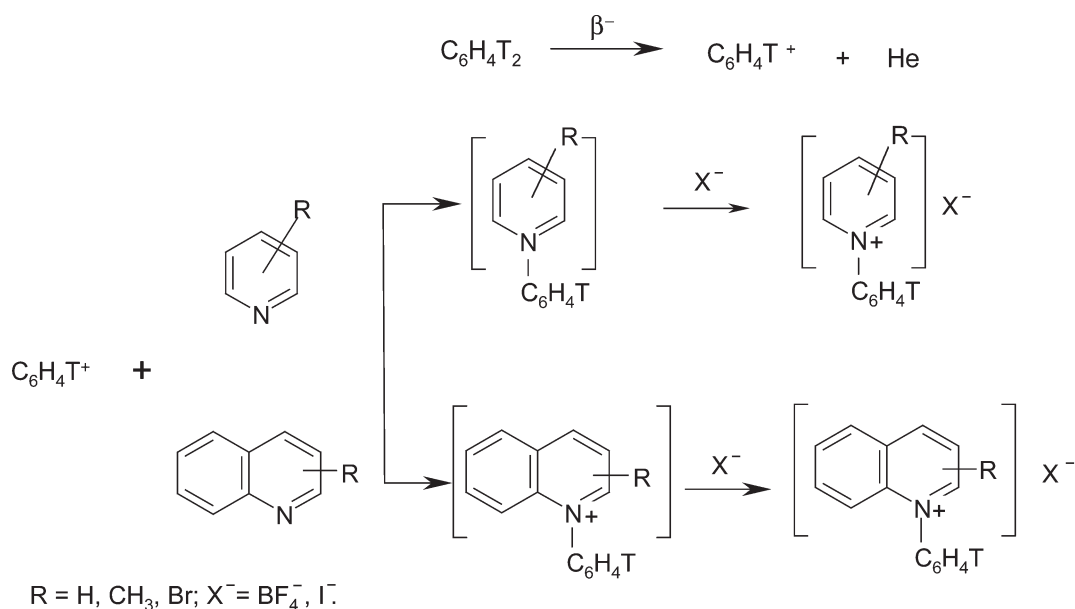


Схема 7



биологически активных соединений – важная и актуальная задача, стоящая перед радиохимиками [24, 25]. К сожалению, во многих случаях синтез сложных биологически активных объектов с фиксированной тритиевой меткой является крайне сложным и трудоемким. Прямые методы фенилирования азота в производных пиридина отсутствуют [26], лишь для самого пиридина возможно введение фенил-катиона по реакции А.Н. Несмеянова через дифенилйодониевые соли [27]. Применение ядерно-химического метода синтеза позволило нарушить классические представления и осуществить прямое фенилирование атома азота в производных пиридина нуклеогенными фенил-катионами и соответственно провести одностадийный синтез меченных тритием неизвестных и труднодоступных N-фенилзамещенных ониевых соединений (схема 7) [28–30]. Схема синтеза может быть представлена следующим образом (см. схема 7). В результате ион-молекулярных реакций свободных фенил-катионов с замещенными пиридинами и хинолинами впервые был синтезирован ряд труднодоступных стерически затрудненных пиридиниевых и хинолиниевых солей с фиксированной тритиевой меткой. В табл. 2 представлены выходы меченных тритием N-фенильных четвертичных пиридиниевых производных.

Легкость электрофильной атаки на атом азота зависит преимущественно от двух основных факторов: нуклеофильности атома азота, что выражается в плотности заряда на нем и в степени стерических затруднений. Метильные группы, благодаря гиперсопряжению и индуктивному эффекту, являются заместителями, слабо увеличивающими основность гете-

роциклического атома азота [31], и соответственно мало влияющими на электронный фактор. Вероятно, в случае присоединения свободных фенил-катионов к атому азота определенную роль играет стерический фактор, что видно из сравнения выходов N-фенилпиридиния и пиколиниев (табл. 2). Одновременно электронодонорные заместители в пиридиновом кольце облегчают протекание другой конкурентной реакции – реакции электрофильного замещения, что также ведет к уменьшению выхода ониевых производных в случае ион-молекулярных реакций с метилпиридинами и метилхинолином по сравнению с незамещенными соединениями. Особенно сильно влияние заместителя сказывается в случае 4-бензилпиридина, приводя к уменьшению выхода ониевой соли практически в два раза (табл. 2). Атомы галогенов проявляют сильный индуктивный эффект и являются слабыми мезомерными донорами; они приводят к существенному уменьшению основности, что сильнее сказывается в  $\alpha$ -положении (выход в случае 2-бромпиридина значительно ниже, чем в случае метилпиридинов). Снижение величины  $pK_a$  для пиридинов с конденсированными бензольными кольцами (хинолин и хинальдин) приводит к дальнейшему снижению выхода ониевых производных (табл. 2). Влияние электроноакцепторного галогена в молекуле 3-бромхинолина также сказывается на снижении выхода ониевой соли, но не так сильно, как в случае пиридинов. Таким образом, ядерно-химический метод с успехом может быть использован для одностадийного получения различных труднодоступных замещенных N-фенилпиридиниевых производных, меченных тритием, что особенно важно

Т а б л и ц а 2

**Выходы меченных тритием четвертичных пиридиновых производных при ядерно-химическом синтезе**

Субстрат	Выход ониевого соли, %
Пиридин	66±2
2-Метилпиридин	35±3
3-Метилпиридин	36±2
4-Метилпиридин	25±1
2-Бромпиридин	25±1
4-Бензилпиридин	12±1
Хинолин	21±3
2-Метилхинолин	18±3
3-Бромхинолин	16±1

при целенаправленном синтезе биологически активных препаратов. Проведенные дополнительные исследования с синтезированными неактивными свидетелями показали, что практически все N-фенильные ониевого производные пиридина обладают ярко выраженной биологической активностью, причем ингибирующий эффект проявляется в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Биологический скрининг выявил перспективные направления для ядерно-химического синтеза синтонов для детальных биологических и медицинских исследований.

**Общая методика ядерно-химического синтеза**

Все ион-молекулярные реакции проводили в запаянных стеклянных ампулах, содержащих источник свободных фенил-катионов – многократно меченный тритием бензол, исследуемые нуклеофилы и кристаллы стабилизирующей соли. Для накопления продуктов реакции в количестве, достаточном для их надежного определения, ампулы с реакционной смесью выдерживали не менее 1 месяца, непрореагировавший бензол отгоняли, а затем выделяли и идентифицировали синтезированные соединения.

**Синтез фторониевых соединений**

Полностью тритированный бензол синтезирован по разработанной ранее методике [5] из газообразного

третия путем его перевода сначала в воду, затем в ацетилен с последующей тримеризацией на алюмоникельмолибденовом катализаторе. Химическая чистота полученного бензола составляла 99,8%, а удельная активность – 1 Ки/мл. В стеклянные ампулы помещались кристаллы стабилизирующей соли ( $\text{KBF}_4$ , KI,  $\text{KClO}_4$ ), а затем эфирный раствор фторбензола или *para*-фтортолуола. Эфир отгоняли в вакууме, и в ампулу добавляли бензолный раствор тритированного бензола (в мольном соотношении ~1:1000). Ампулы с реакционной смесью выдерживали не менее 1 мес при пониженной температуре (не выше 5°C, твердая фаза) для накопления продуктов реакции в количестве, достаточном для их надежного определения. Ампулы вскрывали, непрореагировавший бензол отгоняли и проводили анализ синтезированных тритированных продуктов с помощью тонкослойной хроматографии с люминесцентным индикатором ("Silufol UV-254"). Радиоактивность трития измеряли сцинтилляционным методом в сцинтилляторе на основе диоксана.

**Синтез пиридиновых производных**

Источник свободных фенил-катионов – двукратно тритированный бензол получен из *para*-дибромбензола и газообразного трития в результате реакции каталитической замены галогена на тритий [32]. Объемная удельная активность полученного раствора в гексане составила 4 Ки/мл, массовая концентрация бензола в растворе –  $7,1 \cdot 10^{-2}$  моль/л, удельная активность – 56,3 Ки/ммоль, что соответствует кратности метки, практически равной 2 (химическая чистота полученного бензола не менее 99%). В качестве субстратов использовали коммерчески доступные пиридин, хинолин, 2-, 3- и 4-метилпиридины, 4-бензилпиридин, 2-метилхинолин, 2-бромпиридин и 3-бромхинолин. Ион-молекулярные реакции осуществляли по стандартной методике в запаянных ампулах, содержащих тритированный бензол (источник фенил-катионов), субстраты (замещенные пиридины) в мольном соотношении ~1:1000, которые были нанесены на кристаллы стабилизирующей соли (тетрафторбората калия или йодида калия). Ампулы с реакционной смесью выдерживались не менее 1 мес для накопления продуктов реакции в количестве, достаточном для их надежного определения, непрореагировавший бензол отгоняли, а затем проводили выделение и идентификацию синтезированных соединений. Радиохроматографию полученных тритированных продуктов осуществляли на стеклянных пластинках "Reverse Phase C18 silica gel" ("Fluorescent Indicator") с использо-



ванием в качестве элюента ацетонитрила. Участки адсорбционного слоя хроматограммы по 0,5 см дли-

ной переносили в сцинтиллятор на основе диоксана, и проводили измерение их радиоактивности.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 07-03-00881).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Rapport Z., Stang P.J.* Dicoordinated Carbocations. Chichester, 1997.
2. *Нефедов В.Д., Синотова Е.Н., Торопова М.А.* // Радиохимия. 1976. **18**. С. 234.
3. *Нефедов В.Д., Синотова Е.Н., Торопова М.А.* Химические последствия бета-распада. М., 1978.
4. *Speranza M.* // Chem.Rev. 1993. **93**. Р. 2933.
5. *Нефедов В.Д., Синотова Е.Н., Корсаков М.В., Алексеев Е.Г.* // Радиохимия. 1973. **15**. С. 635.
6. *Несмеянов А.Н., Толстая Т.П., Исаева Л.С.* // ДАН СССР. 1955. **104**. С. 872.
7. *Несмеянов А.Н., Толстая Т.П.* // ДАН СССР. 1955. **105**. С. 95.
8. *Несмеянов А.Н., Толстая Т.П., Исаева Л.С.* // ДАН СССР. 1957. **117**. С. 996.
9. *Несмеянов А.Н., Лисичкина И.Н., Ванчиков А.Н., Толстая Т.П.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1976. **1**. С. 228.
10. *Shchepina N.E., Nefedov V.D., Toropova M.A., Avrorin V.V., Lewis S.B., Mattson B.* // Tetrahedron Lett., 2000. **41**. Р. 5303.
11. *Нефедов В.Д., Торопова М.А., Бадун Г.А., Аврорин В.В., Федосеев В.М.* // Радиохимия. 2001. **43**. С. 461.
12. *Shchepina N.E., Badun G.A., Nefedov V.D., Toropova M.A., Fedoseev V.M., Avrorin V.V., Lewis S.B.* // Tetrahedron Lett. 2002. **43**. Р. 4123.
13. *Щепина Н.Е., Нефедов В.Д., Торопова М.А., Бадун Г.А., Аврорин В.В., Федосеев В.М.* // Радиохимия. 2002. **44**. С. 344.
14. *Исикава Н., Кабаяси Е.* Фтор. Химия и применение. М., 1982. С. 86.
15. *Иванский В.И.* Химия гетероциклических соединений. М., 1978.
16. *Джилкрист Т.* Химия гетероциклических соединений. М., 1996.
17. *Pozharskii A.F., Soldatenkov A.T., Katritzky A.R.* Heterocycles in Life and Society. N.Y., 1997.
18. *Пилюгин Г.Е., Гуцуляк Б. М.* // Усп. хим. 1963. **32**. С. 167.
19. *Сидорчук И.И., Стаднийчук Р.Ф., Тищенко Е.Н., Бордюковская Л.Т.* // Хим.-фарм. журн. 1978. **12**. № 7. С. 78.
20. *Боев В.И., Москаленко А.И., Даева Е.Д.* // Хим.-фарм. журн. 1995. **29**. № 11. С. 29.
21. *Bennett T.N., Paguio M., Gligorijevic B., Seudieu C., Kosar A.D., Davidson E., Roepke P.D.* // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004. **48**. Р. 1807.
22. *Падейская Е.Н., Яковлев В.П.* Фторхинолоны. М., 1995.
23. *Фирсов А.А., Востров С.Н., Лубенко И.Ю., Портной Ю.А.* / Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. **6**. С. 252.
24. *Saljoughian M.* // Synthesis. 2002. **13**. Р. 1781.
25. *Сидоров Г.В., Мясоедов Н.Ф.* // Усп. хим. 1999. **13**. С. 398.
26. *Pausacker K.H.* // Austr. J. Chem. 1958. **11**. Р. 200.
27. *Макарова Л.Г., Несмеянов А.Н.* // Изв. АН СССР. 1945. **6**. С. 617.
28. *Щепина Н.Е., Нефедов В.Д., Торопова М.А., Аврорин В.В., Гембицкий Д.С., Льюис С.В., Мэттсон Б.* // Радиохимия. 1999. **41**. С. 523.
29. *Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Бадун Г.А.* Патент РФ № 2296752 от 10.04.2007
30. *Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Александрова Г.А., Бадун Г.А.* Патент РФ № 2320647 от 27.03.2008.
31. *Katritzky A.R.* Handbook of Heterocyclic Chemistry. Oxford. 1985.
32. *Щепина Н.Е., Аврорин В.В., Бадун Г.А., Федосеев В.М., Уханов С.Е., Льюис С.Б.* // Радиохимия. 2007. **49**. С. 551.

Поступила в редакцию 19.03.09

## REACTION OF DIRECT PHENYLATION BY NUCLEOGENIC CATIONS AS A METHOD OF SYNTHESIS OF UNKNOWN OR COMPLICATED COMPOUNDS LABELED WITH TRITIUM

N.Ye. Shchepina, V.V. Avrorin, G.A. Badun, S.B. Lewis, V.M. Fedoseev, S.Ye. U Khanov

**As a result of ion-molecular reactions of nucleogenic phenyl cations, generated by tritium  $\beta$ -decay in polytritiated benzene, with nucleophilic centers of investigated substrates the direct phenylation has been realized and unknown tritium labeled aromatic derivatives of polyvalent fluorine together with the different N-phenyl substituted pyridinium compounds which are important syntones for biological and medical investigations have been synthesized.**

**Key words:** tritium,  $\beta$ -decay, nucleogenic phenyl cations, fluorine compounds, pyridinium compounds.

**Сведения об авторах:** *Щепина Надежда Евгеньевна* – зав. лабораторией кафедры радиохимии ЕНИ ПГУ (Естественнонаучный институт Пермского государственного университета), канд. хим. наук (neshchepina@mail.ru); *Аврорин Виктор Валентинович* – ст. науч. сотр. кафедры радиохимии СПбГУ, канд. хим. наук; *Бадун Геннадий Александрович* – доцент кафедры радиохимии химического факультета МГУ, канд. хим. наук (badunga@yandex.ru); *Scott B. Lewis* – Associated Professor PhD (Chemistry) James Madison University, Department of Chemistry, Harrisonburg, VA 22807; *Федосеев Владимир Михайлович* – зав. кафедрой радиохимии химического факультета МГУ, докт. хим. наук, профессор (939-47-93); *Уханов Сергей Евгеньевич* – доцент кафедры технологии топлива и углеродных материалов химико-технологического факультета ПГТУ (Пермский государственный технический университет), канд. хим. наук.