

На правах рукописи

ЩЕПОЧКИН Александр Владимирович

**ПРЯМАЯ НУКЛЕОФИЛЬНАЯ С-Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ АЗИНОВ.
ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКАЯ ВЕРСИЯ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: академик РАН, доктор химических наук, профессор
Чупахин Олег Николаевич

Официальные оппоненты: **Верещагин Анатолий Николаевич,**
доктор химических наук, ФГБУН Институт органической химии им Н. Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва, ведущий научный сотрудник лаборатории аналогов карбенов и родственных интермедиатов;

Демидов Олег Петрович,
доктор химических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Новые органические материалы» кафедры химии Института математики и естественных наук.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Защита состоится «19» марта 2018 г. в 16.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?id=51&rid=275594>

Автореферат разослан «__» февраля 2018 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Высокая техногенная активность как признак современной цивилизации, помимо мощного прогресса привела и к таким глобальным последствиям как климатические изменения, парниковый эффект, загрязнение окружающей среды, дефицит природных ресурсов. Не случайно 2017 год объявлен годом экологии в России. Научные и технические разработки в области ресурсосбережения приобрели острую актуальность. Это далеко не в последнюю очередь относится к химической отрасли. Химики вынуждены уходить от бывших в XX веке основными методологий функционализации ароматического ядра, таких как электрофильное замещение водорода (S_E^H Ar) и нуклеофильное замещение легко уходящих групп (S_N^{ipso} Ar), поскольку они связаны с применением агрессивных реагентов (галогены, азотная, серная кислоты и т.д.), жестких условий и необходимости предварительной модификации аренов. Реакции кросс-сочетания, получившие в последние десятилетия широчайшее распространение, также не лишены недостатков и требуют присутствия атома галогена, переходных металлов, дополнительных лигандов. В связи с этим все большее внимание привлекает к себе прямая функционализация $C(sp^2)$ -H связи (как в металл-катализируемом, так и в безметалльном вариантах), которая обеспечивает наиболее эффективный и малоотходный путь трансформации молекул. Одним из видов таких кросс-сочетаний являются реакции ароматического нуклеофильного замещения водорода (S_N^H Ar), свободные от использования галогенидов, сложных и дорогостоящих катализаторов.

Реакции S_N^H , в большинстве случаев протекают в окислительных условиях, а выбор окислителя является одной из наиболее важных проблем такого типа превращений, т.к. необходимо учитывать способность всех реакционных партнеров к окислению. При этом многие из вводимых в реакцию окислителей усложняют выделение продукта, увеличивают количество отходов и могут снижать селективность и экономичность процесса. Таким образом, выбор подходящего окислителя является критическим фактором в осуществлении S_N^H превращений.

В этом отношении крайне актуально выглядит использование электрохимических методов. Они позволяют реализовать однореакторный, одностадийный, атом-экономный вариант окислительного сочетания, отвечающий принципу PASE (Pot-Atom-Step-Economic), а также дают возможность получить больше информации о механизме реакции и более рационально подходить к выбору химического окислителя. Известен электрохимический вариант реакции S_N^H на примере функционализации нитроаренов нуклеофилами различной природы (C, N, P). Примеры прямой препаративной электрохимической C-H функционализации гетероциклов носят единичный характер и такие подходы явно недостаточно развиты.

Настоящая работа направлена на развитие электрохимических методов прямой функционализации $C(sp^2)$ -H связи, исследование границ применимости и выявление закономерностей протекания процесса в зависимости от вольт-амперных характеристик, других условий ведения анодного процесса, а также природы нуклеофила.

Цель работы. Разработка метода прямой функционализации $C(sp^2)$ -H связи в азинах в условиях электрохимического окисления. Структурные, квантово-химические, термические, электрохимические и другие физико-химические исследования дигидроазинов, несущих раз-

личные по своей природе нуклеофильные фрагменты, с целью установления факторов, влияющих на их электрохимическую ароматизацию.

В ходе работы также предусматривалось биотестирование полученных соединений.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **основные задачи**:

- исследовать закономерности анодной дегидроароматизации азинов на примере ряда разнообразных 9,10-дигидроакридинов и проследить влияние заместителей на вольтамперные характеристики этих соединений, для этого;
- разработать эффективные методы прямой функционализации С-Н связи в катионе N-метилакридиния, как наиболее удобной модели, которые позволили бы получить широкий ряд σ^H -аддуктов, содержащих С, N, S, Р, О-нуклеофильные фрагменты;
- разработать электрохимический метод окисления исследуемых σ^H -аддуктов;
- предложить прямой метод кросс-сочетания катиона акридиния, а также ряда других азинов с нуклеофильными фрагментами в условиях электрохимического окисления;
- установить ключевые факторы, в том числе прогностические, влияющие на направление электрохимической ароматизации;
- провести биотестирование синтезированных соединений.

Научная новизна работы и теоретическая значимость:

- Исследовано влияние электронодонорных и электроноакцепторных заместителей на вольтамперные характеристики 9,10-дигидроакридинов;
- предложен электрохимический метод дегидроароматизации 10-метил-9-(гетеро)арил-9,10-дигидроакридинов до соответствующих производных 9-арилакридинов;
- разработан PASE метод прямого арилирования и гетарилирования азинов в условиях электрохимического окисления;
- впервые реализовано электрохимическое S_N^H аминирование катиона акридиния первичными аминами;
- показано важное влияние природы нуклеофила на характер электрохимической окислительной ароматизации гетероциклических σ^H -аддуктов;
- получены новые экспериментальные и теоретические данные о механизме S_N^H реакций, которые могут быть использованы в планировании синтеза новых соединений.
- установлена заметная ингибирующая активность синтезированных производных акридина в отношении ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы и карбоксилестеразы, а также радикал-связывающая активность этих соединений.

Практическая значимость работы. Предложен простой, атом- и стадие-экономный прямой метод электрохимического арилирования и гетарилирования азинов. Получен ряд соединений, обладающих свойствами эффективных ингибиторов холинэстераз и проявляющих высокую радикал-связывающую активность, что делает перспективным их использование для создания многофункциональных препаратов терапии нейродегенеративных заболеваний.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных, квантово-химическом моделировании, термодинамическом анализе, направленном органическом синтезе. Строение соединений подтверждено использованием комплекса методов физико-химического анализа (элементный анализ, ИК и ЯМР 1H , ^{13}C , ^{19}F

спектроскопия, ГХ-МС, РСА, термогравиметрия), выполненных в ЦКП "Спектроскопия и анализ органических соединений" (ЦКП СОАС) при ИОС УрО РАН.

Степень достоверности результатов обеспечена применением современных методов исследования и хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах ЦКП СОАС.

Положения, выносимые на защиту:

- результаты исследования влияния электронодонорных и электроноакцепторных заместителей на вольтамперные характеристики 9,10-дигидроакридинов;
- метод получения 9-арилакридинов путем электрохимического окисления соответствующих дигидроакридинов;
- электрохимическое PASE аминирование катиона акридиния;
- электрохимическая S_N^H методология арилирования и гетарилирования азинов;
- результаты исследования влияния природы нуклеофила на характер электрохимической окислительной ароматизации гетероциклических σ^H -аддуктов;
- результаты исследования радикал-связывающей активности, а также ингибирующей активности синтезированных производных акридина в отношении ацетилхолинэстеразы, бутирилхолинэстеразы и карбоксилестеразы.

Личный вклад соискателя состоит в сборе и систематизации литературных данных по электрохимическим методам прямой функционализации С-Н связи в аренах и гетаренах, постановке задач исследования, планировании и проведении химических экспериментов, анализе и интерпретации полученных данных, в подготовке публикаций по результатам исследований.

Апробация работы. Основные результаты диссертации доложены на XVI Молодежной школе-конференции по органической химии (Пятигорск, 2013), Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), V Всероссийской конференции с международным участием «Енамины в органическом синтезе» (Пермь, 2017).

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ 5505.2012.3, НШ 8922.2016.3), Российского научного фонда (проект 14-13-01177), проектов РФФИ (13-03-96049-р_урал_a, 13-03-90606-Арм_a, 13-03-01271, 16-03-00958).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 2 патента РФ и тезисы 5 докладов.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа общим объёмом 121 страница состоит из трех основных глав: литературного обзора, обсуждения результатов и экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, списка литературы и условных сокращений. Работа содержит 169 ссылок на литературные источники, 31 таблицу, 42 схемы и 7 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении показаны актуальность работы, научная новизна и практическая значимость, сформулированы цели и задачи исследования. В литературном обзоре (глава 1) обсуждаются электрохимические методы прямой нуклеофильной функционализации C(sp²)-Н связей в аренах и гетероаренах. Результаты и обсуждение собственных исследований приведены в главе 2. В экспериментальной части (глава 3) описаны объекты исследования, оборудование, реактивы и материалы, приемы и методики проведения синтеза, электрохимические, квантово-химические и биологические исследования.

Глава 2. Результаты и обсуждения

2.1. Синтез, свойства и ароматизация аддуктов с ароматическими C-нуклеофилами

В порядке получения количественных данных о дегидроароматизации азинов был осуществлен синтез серии 10-метил-9-замещенных дигидроакридинов **2a-r** (Табл. 1) с целью выявить влияние электронных и пространственных факторов на окисление этих соединений.

Схема 1.

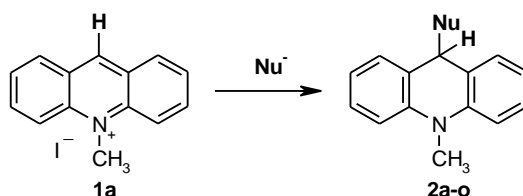
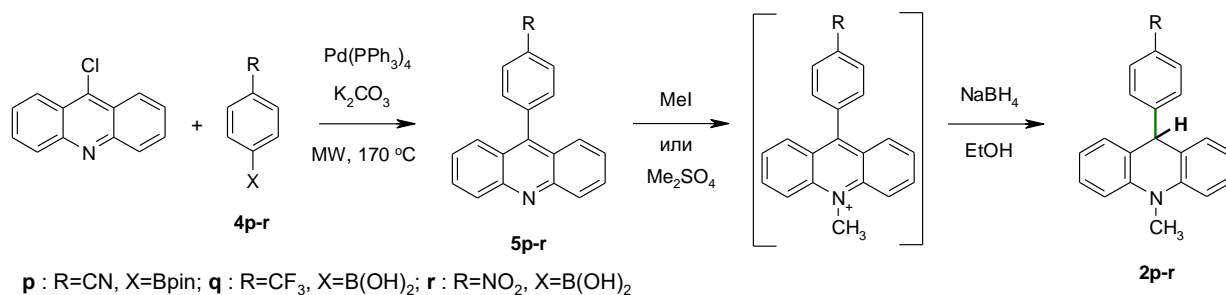


Схема 2.



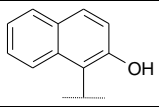
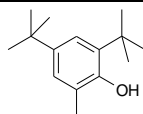
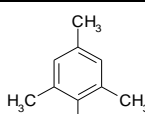
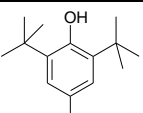
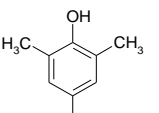


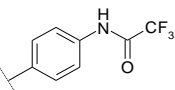
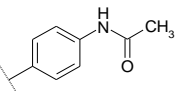
Дигидроакридины **2a-d** получены взаимодействием 10-метилакридиния **1a** и различных фенолятов натрия в диэтиловом эфире при комнатной температуре. Соединения **2i-n** были получены реакцией 10-метилакридиния и соответствующего арилмагнийбромида. Ариламины взаимодействуют с катионом акридиния напрямую с образованием аминов **2e** и **2f**. Карбамоилпроизводные **2g** и **2h** были получены обработкой амина **2e** соответствующими ангидридами. Соединение **2o** получено реакцией литийфурана с акридинием **1**.

Что касается дигидроакридинов **2p-r**, содержащих электроноакцепторные заместители, то они были синтезированы катализируемой Pd реакцией кросс-сочетания 9-хлоракридина с борными кислотами, с последующей кватернизацией иодистым метилом и восстановлением NaBH₄ (Схема 2). Продукты кросс-сочетания **5p-r** получены взаимодей-

ствием хлоракридина **3** с 1,2 экв. борной кислоты **4q-r** в присутствии 5% Pd(PPh₃)₄ и 2,5 экв. K₂CO₃ в растворе диоксан : вода (1:4) при 165 °С в условиях микроволнового излучения. Алкилирование избытком иодистого метила проводилось в диэтиловом эфире при комнатной температуре. В случае **5r** кватернизацию проводили в кипящем диметилсульфате. Полученные порошкообразные соединения без дополнительной очистки были восстановлены NaBH₄ в кипящем этаноле до соответствующих дигидроакридинов **2p-r**.

Синтезированные σ^H-аддукты **2a-r** были исследованы методом циклической вольтамперометрии в безводном ацетонитриле в атмосфере аргона (с добавкой фонового электролита NH₄BF₄) при скорости сканирования 100 mV/s. Все они характеризуются четко определенным необратимым пиком двухэлектронного окисления. Значения потенциалов пика окисления приведены в табл. 1.

Таблица 1 – Результаты электрохимических исследований и квантово-химических расчетов, полученных в приближении B3LYP/6-311+G(3df,2p)

Соединения 2	Нуклеофильный заместитель	E _{pa} (В)	E _{взмо} (эВ)	Выход S _N ^H продуктов 3 (%)	Соединения 2	Нуклеофильный заместитель	E _{pa} (В)	E _{взмо} (эВ)	Выход S _N ^H продуктов 3 (%)
a		0,57	-5,232	92	j	-C ₆ H ₄ -CH ₃ - <i>p</i>	0,70	-5,451	92
b		0,64	-5,231	87	k		0,61	-5,225	86
c		0,68	-5,418	87	l	-C ₆ H ₄ -OCH ₃ - <i>p</i>	0,68	-5,349	91
d		0,65	-5,330	90	m	-C ₆ H ₄ -F- <i>p</i>	0,81	-5,573	97
e	-C ₆ H ₄ -NH ₂ - <i>p</i>	0,58	-5,389	91	n		0,70	-5,498	95
f	-C ₆ H ₄ -NEt ₂ - <i>p</i>	0,48	-5,110	85	o		0,70	-5,446	91
g		0,69	-5,680	85	p	-C ₆ H ₄ -CN- <i>p</i>	0,68	-5,766	89
h		0,66	-5,625	86	q	-C ₆ H ₄ -CF ₃ - <i>p</i>	0,70	-5,590	92
i	-Ph	0,68	-5,476	88	r	-C ₆ H ₄ -NO ₂ - <i>p</i>	0,74	-5,664	94

Результаты вольтамперометрии показали, что потенциалы окисления исследуемых соединений довольно чувствительны к изменению электронодонорных свойств заместителей в фенильном кольце, в 9 положении 9,10-дигидроакридина. Введение электронодонорного за-

местителя 4-NH₂ (соединение **2e**), как и следовало ожидать, приводит к снижению потенциала окисления на 100 мВ относительно незамещенного **2i**, а группа 4-N(Et)₂ в соединении **2f** снижает потенциал уже на 200 мВ. В свою очередь переход от соединения **2f** к **2m**, несущему электроноакцепторный (в индуктивном эффекте) пара-F заместитель, увеличивает потенциал окисления на 330 мВ, или на 130 мВ, если сравнивать с дигидроакридином **2i**. Мы ожидали, что введение таких электроноакцепторных заместителей как CN и CF₃ (соединения **2p** и **2q**) должно значительно увеличить потенциал окисления. Однако результаты вольтамперометрии этих соединений показали, что значения потенциала практически не изменяются и находятся на уровне незамещенного соединения **2i**. Присутствие NO₂-группы в соединении **2r** повышает окислительный потенциал только на 60 мВ по сравнению с **2i**.

Последнее наблюдение было несколько неожиданным. С целью найти объяснение наблюдаемому факту были выполнены квантово-химические расчеты энергий ВЗМО, непосредственно «причастной» к окислению.* Анализ расчетных значений энергий ВЗМО (Таблица 1) и экспериментально полученных потенциалов окисления позволяет выявить общую тенденцию: при снижении значений E_{ра} происходит увеличение E_{взмо}. Визуальное представление ВЗМО для исследуемых дигидроакридинов явно демонстрирует влияние донорно-акцепторных свойств заместителей. Так, во всех случаях, включая соединения с электроноакцепторными заместителями, локализация ВЗМО осуществляется в области акридинового фрагмента молекулы. Этим объясняется низкое влияние электроноакцепторных фрагментов. В случае же дигидроакридинов с электронодонорными заместителями (**2e** и **2f**) в распределение электронной плотности ВЗМО вовлекаются и сами заместители, что объясняет снижение потенциала окисления для этих структур (Рисунок 2).

Следующим шагом в исследовании анодного окисления σ^H-аддуктов после циклической вольтамперометрии стала разработка препаративного метода их электроокисления (Схема 3). Электролиз проводили в токе аргона с использованием 0,1 М раствора NH₄BF₄ в CH₃CN–CH₃OH (5:1) в качестве фонового электролита. Фоновый электролит, содержащий σ^H-аддукт, был помещен в анодное пространство ячейки, электроды которой разделены мембраной из кальки. Электролиз при контролируемом потенциале (электрод сравнения Ag/AgNO₃; 2.1 Ф/моль) приводит к потере двух электронов и протона, и как результат, к продуктам замещения водорода (S_N^H продукт **3a-r**, табл.1). Реакция проходит селективно, без образования побочных продуктов, с высоким выходом целевых соединений (от 85 до 95 %).

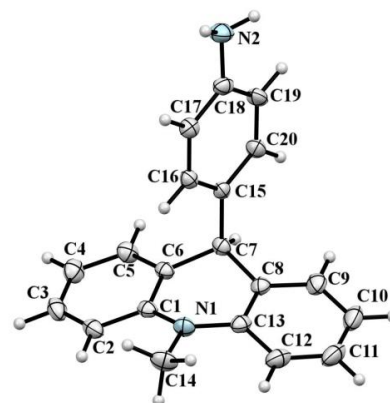


Рисунок 1 – Молекулярная структура соединения **2e** в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности

* Расчеты выполнены в НИИ физической и органической химии Южного Федерального Университета к.х.н. Стегленко Д. В. под руководством академика Минкина В. И.

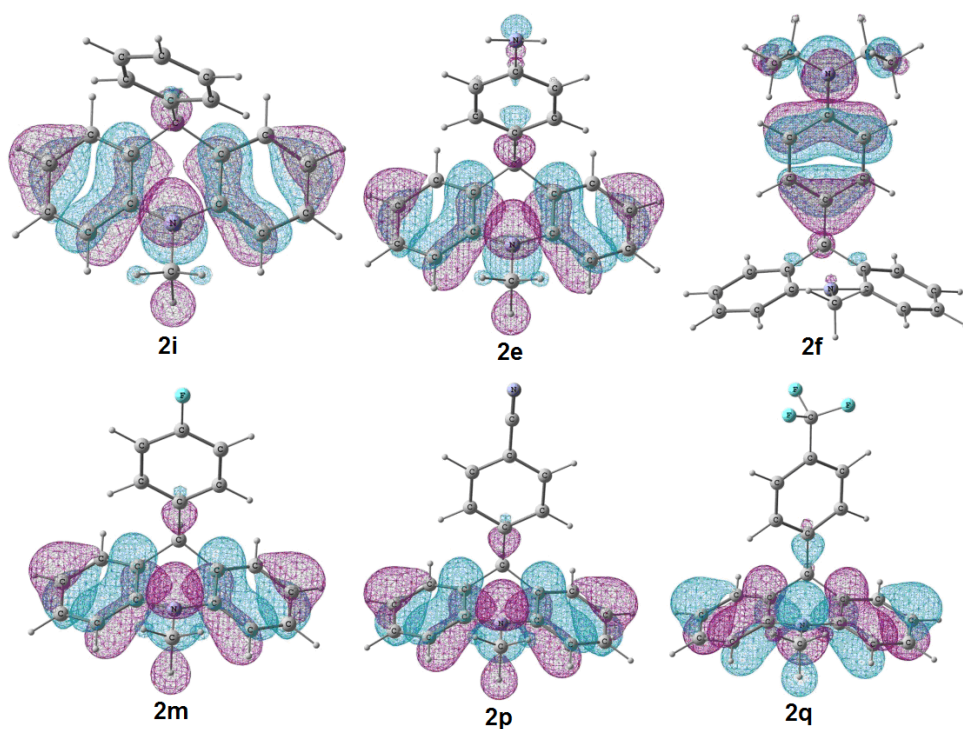
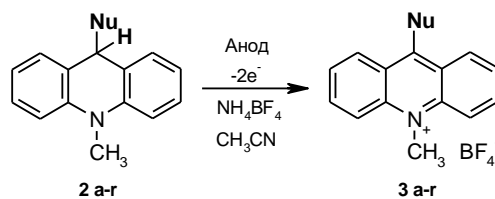


Рисунок 2 – Визуальное представление ВЗМО полученное в приближении V3LYP/6-311+G (3df, 2p) для соединений *2i*, *2e*, *2f*, *2m*, *2p*, *2q*.

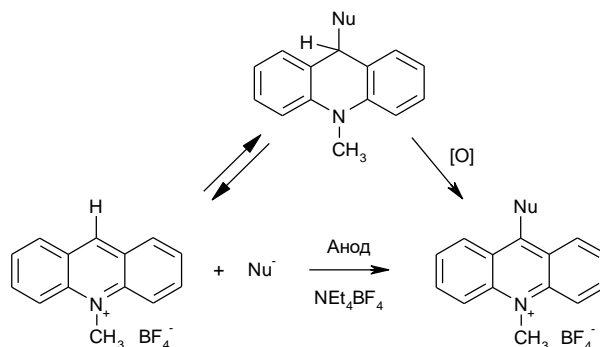
Схема 3.



2.2. PASE метод гетарилирования и арилирования азинов

Возможность эффективно электрохимически ароматизовать дигидроакридины до продуктов позволила сформулировать заманчивую, в том числе, с точки зрения ресурсосбережения, новую задачу - разработать «сквозной», универсальный PASE метод, свободный от дополнительного выделения и очистки промежуточных σ^H -аддуктов.

Схема 4.



Как известно, стадия образования σ^H -аддукта может быть обратима в той или иной степени (Схема 4), поэтому в реакционной смеси могут присутствовать несколько соедине-

ний способных к окислению. Учитывая это, мы провели анализ реакционных масс методом циклической вольтамперометрии.

По результатам вольтамперометрии можно выделить два типа взаимодействия. Так, в реакции катиона акридиния **1b** с эквивалентным количеством фенолята **6d** происходит быстрое и практически количественное образование интермедиата **2d**, и на вольтамперограмме присутствует только один пик окисления (Рисунок 3). Два пика на рисунке 4, относящиеся к σ^H -аддукту **7** и нуклеофилу **6g**, свидетельствуют о том, что взаимодействие катиона акридиния **1b** с пирролом носит обратимый характер. Так же обратимо в этой реакции ведут себя индол и ариламины.

И если для первого типа реакции контроль окислительного потенциала не столь принципиален, то при пониженной концентрации σ^H -аддукта величина потенциала имеет решающее значение. Поэтому метод ароматизации пригодный для первого случая, может оказаться совершенно не эффективным для второго.

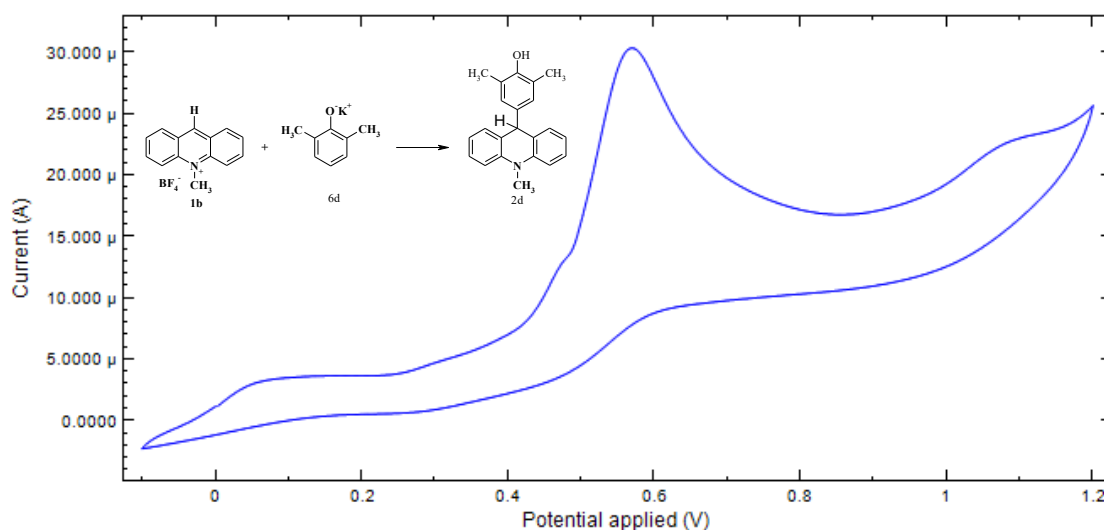


Рисунок 3 – Вольтамперограмма реакционной смеси **1b** и **6d** в $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{ M NEt}_4\text{BF}_4$. Электрод сравнения Ag/AgNO_3 , Pt рабочий электрод, $\nu = 100 \text{ мВ/с}$.

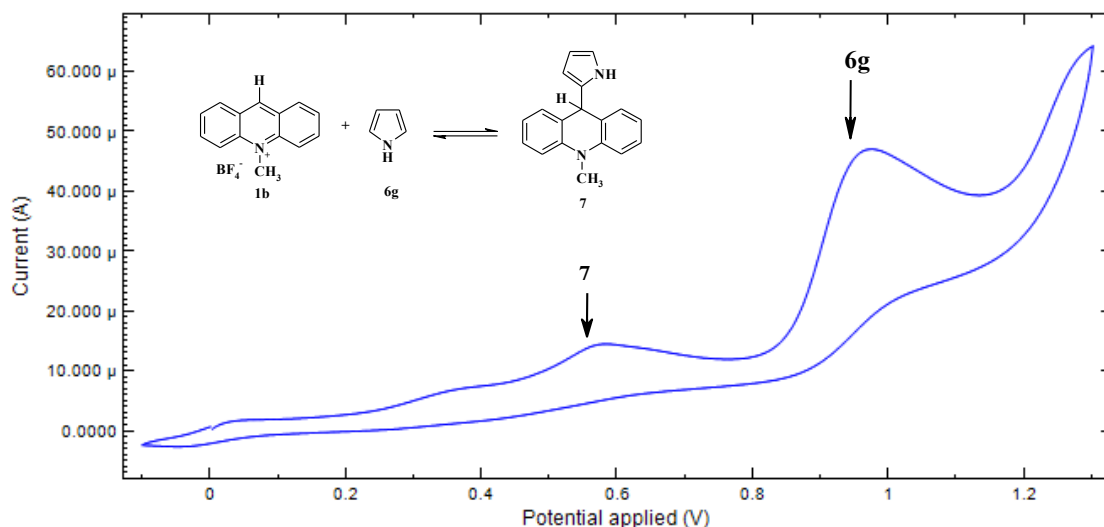
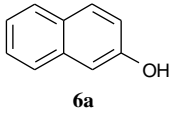
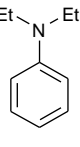
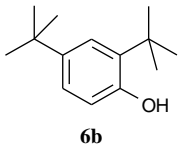


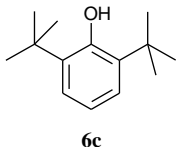
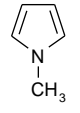
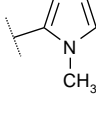
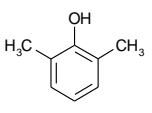
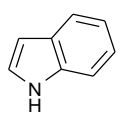
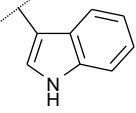
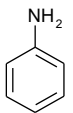


Рисунок 4 – Вольтамперограмма реакционной смеси **1b** и **6g** в $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{ M NEt}_4\text{BF}_4$. Электрод сравнения Ag/AgNO_3 , Pt рабочий электрод, $\nu = 100 \text{ мВ/с}$.

Как показано ранее, потенциалы окисления дигидроакридинов находятся в области ~ 0,65-0,70 В. С другой стороны, величины потенциалов окисления применяемых в настоящей работе нуклеофилов существенно превышают это значение. Например, для пиррола, сравнительно легко подвергающегося окислению, $E_{\text{ox}}^{\text{onset}}=0,75$ В. Ввиду этого, можно предположить, что проведение окислительной ароматизации при 0,65 В позволит селективно воздействовать на σ^{H} -аддукт, не затрагивая нуклеофильную частицу. Действительно, предложенная стратегия оказалась результативна, и была успешно реализована для серии фенолов, анилинов, пирролов, индола (Таблица 2).



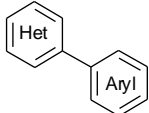
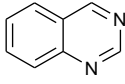
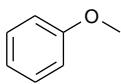
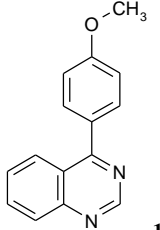
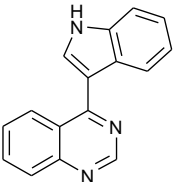

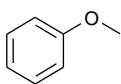
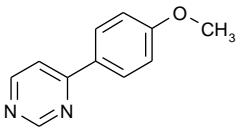
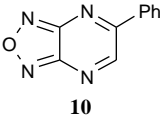
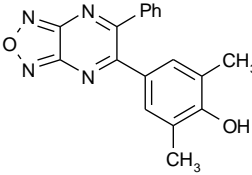
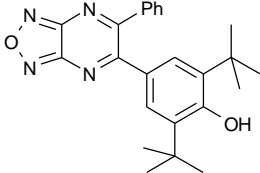
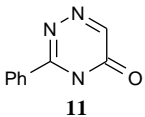
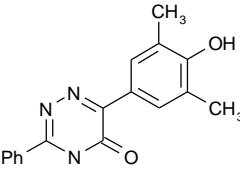
Потенциал-контролируемый электролиз проводился в смеси ацетонитрила и метанола с добавкой NEt_4BF_4 , в качестве фонового электролита в технически простой и доступной двухкомпонентной ячейке, где анодная и катодная области разделены мембраной из кальки, а электроды выполнены из платиновой проволоки. Фенолы **6a-d** вступали в реакцию в виде фенолятов калия и были получены непосредственно в ячейке путем добавления эквимолекулярного количества *t*-BuOK, использовался 10% избыток фенолята. Индол, пирролы, анилины вводились в реакцию в двукратном избытке. Во всех экспериментах количество пропущенного электричества составляло 2,1 Ф/моль в расчете на двухэлектронный процесс.

Таблица 2 – Результаты электрохимического PASE метода арилирования и гетарилирования катиона акридиния

Нуклеофил	S_{N}^{H} продукт	Выход S_{N}^{H} продукта (%)	Нуклеофил	S_{N}^{H} продукт	Выход S_{N}^{H} продукта (%)
	3a	99		3f	97
	3b	95			94
	3c	96			93
	3d	98			96
	3e	97			

Разработанный электрохимический метод оказался результативен и для некоторых других азаароматических систем (Таблица 3).

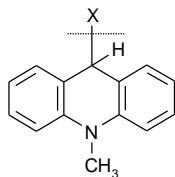
Таблица 3 – Результаты электрохимического PASE метода арилирования азинов

		Потенциал электролиза, В		Выход S _N ^H продукта (%)
 8		1.0	 12a	84
8	6i	1.0	 12b	82
 9		1.0	 13	86
 10	6d	0.2	 14a	87
10	6c	0.2	 14b	90
 11	6d	1.1	 15	63

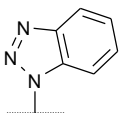
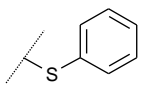
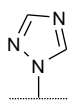
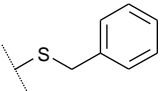
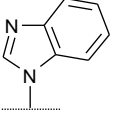
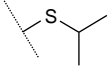
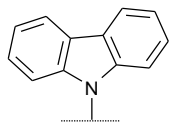
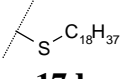
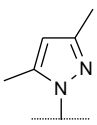
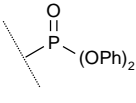
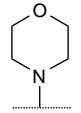
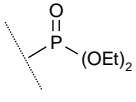
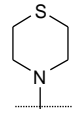

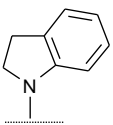
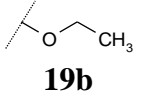
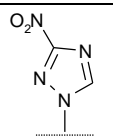
2.3. Синтез, свойства и ароматизация аддуктов с N,S,P,O-нуклеофилами

Следующим этапом работы стало введение гетероатомных нуклеофильных фрагментов с целью получения стабильных 9,10-дигидро-10-метил-9-замещенных акридинов для изучения их свойств и возможности ароматизации (Таблица 4).

Таблица 4 – Исследуемые ряды σ^H -аддуктов, несущих гетероатомные нуклеофилы



X=N,O,P,S-центрированные нуклеофилы

Соединение	Выход, %	Потенциал окисления, В	Соединение	Выход, %	Потенциал окисления, В
 16a	74	0,71	 17a	87	0,40
 16b	85	0,68	 17b	84	0,54
 16c	83	0,68	 17c	79	0,55
 16d	88	0,98	 17d	78	0,51
 16e	79	0,64	 18a	74	0,75
 16f	91	0,64	 18b	68	0,63
 16g	88	0,62	 19a	77	0,67
 16h	72	0,33	 19b	76	0,69
 16i	75	0,72			

Взаимодействием иодида 10-метилакридиния **1a** с NH-гетероциклами в основных условиях получены соответствующие 9,10-дигидро-10-метил-9-замещенные акридины **16a-i**. Аналогично, в условиях основного катализа были получены продукты сочетания с тиолами **17a-d**, фосфитами **18a,b** и спиртами **19a,b**. Исследуемые σ^H -аддукты были выделены с высокими выходами от 68 до 92% (Таблица 4).

Синтезированные σ^H -аддукты также были исследованы методом циклической вольтамперометрии в безводном ацетонитриле в атмосфере аргона. Аналогично, все они характеризуются четко определенным необратимым пиком двухэлектронного окисления. Значения потенциалов пика окисления при этом изменяются в довольно широком диапазоне от 0,33 до 0,98 В. Однако, при их препаративном электрохимическом окислении выделен количественно только исходный катион акридиния, т.е происходит разрыв связи С-Х с элиминированием нуклеофильного фрагмента.

2.4. PASE метод аминирования катиона акридиния

Между тем, в условиях электрохимического окисления впервые реализовано аминирование акридиния первичными аминами с неплохими (35-80%) выходами 9-аминоакридинов **21a-c** (Схема 5). С увеличением алкильного заместителя R' выход продукта заметно снижается, одной из возможных причин этого являются возникающие стерические препятствия. Интермедиаты **20a-c** в реакции аминирования в индивидуальном виде выделить не удалось.

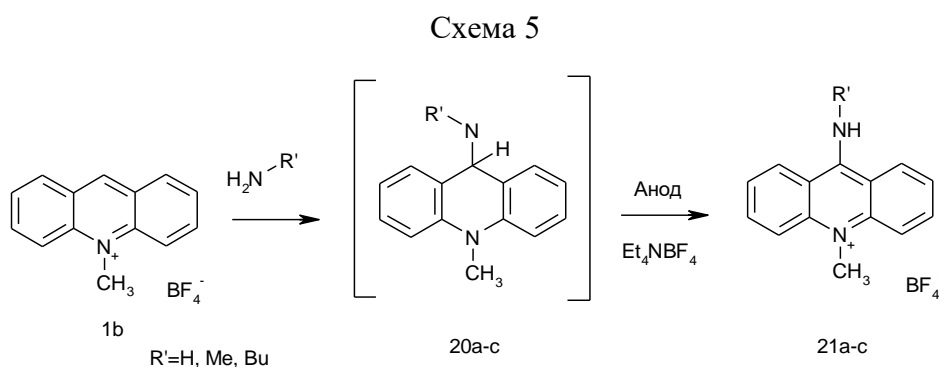


Таблица 5 – Результаты аминирования катиона акридиния		
	R'	Выход S_N^H продуктов 21a-c (%)
a	H	81
b	Me	65
c	Bu	37

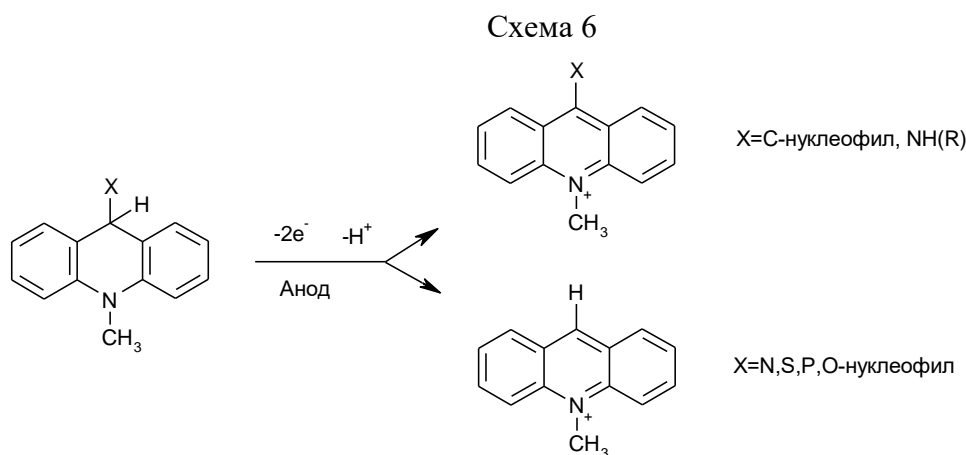
продуктов (Таблица 5).

В инертной среде к раствору катиона акридиния **1b** в ацетонитриле было добавлено 3 эквивалента бутиламина. В случае аммиака и метиламина, газ пропускался до полного обесцвечивания раствора. После образования бесцветного раствора в ячейку помещались электроды и был добавлен фоновый электролит NEt_4BF_4 . Последующий электролиз при 50 мА приводит к образованию S_N^H про-

2.5. Термодинамические и квантово-химические исследования процесса ароматизации σ^H -аддуктов

Таким образом, мы установили, что в общем случае направление процесса ароматизации зависит от природы нуклеофила: в случае С-нуклеофилов наблюдается разрыв С-Н связи, для гетероатомных нуклеофилов (N, S, P, O) чаще характерен разрыв связи С-Х (Схема 6).

Можно предположить, что наблюдаемые закономерности в поведении σ^H -аддуктов имеют схожий характер, а попытки исследовать, объяснить, прогнозировать направление ароматизации могут иметь общий характер для химии аренов и гетероаренов.



Не исключено, что распад связи С-Н или С-Х может быть связан со стерическими особенностями дигидроакридинов, поэтому мы провели анализ рентгеноструктурных данных, полученных для соединений **2i**, **2e**, **2q**, **2r**, **16a**, **16b**, **16c**, **16d**, **16f**, **16g**, **17a**, **18b**.

Таблица 6 – Некоторые данные рентгеноструктурного анализа

№	Соединение/гетероатом	Двугранный угол между фениленовыми фрагментами, град	Сумма валентных углов при атоме азота Σ_N , град
1	2i /C	35,24	355.2(3)
2	2e /C	23.42	358.0(3)
3	2q /C	33.99 34.03	355.8(3) 355.8(3)
4	2r /C	34.84 27.60	355.6(1) 358.0(3)
5	16a /N	21.95 30.18	358.4 357.6
6	16b /N	21.74	358.8(3)
7	16c /N	28.36	358.1(3)
8	16d /N	6.66	359.94(47)
9	16f /N	29.67	357.4(3)
10	16g /N	24.14	358.3(9)
11	17a /S	32.44 34.97	355.5(9) 356.1(9)
12	18b /P	27.91	357.6(7)

Все исследованные дигидроакридины имеют конформацию «псевдо-ванна» центрального гетероатомного цикла (Рисунок 5). Нуклеофильный фрагмент и неподелённая электронная пара sp^3 -атома азота дигидроакридина расположены псевдоаксиально, протон sp^3 -атома углерода – в псевдоэкваториальной позиции. Как видно из представленных в таблице 6 данных, двугранный угол между фениленовыми фрагментами акридинового цикла изменяется в пределах от 6.6 (соединение **16d**) до 35.2° (соединение **2i**). При этом молекулярная упаковка весьма заметно влияет на величину двугранного угла, для одной и той же структуры изменения могут достигать десяти градусов (соединение **16a**). Именно это обстоятельство не позволяет установить какие-либо корреляционные зависимости. При этом сумма валентных углов при азоте (N-CH₃ группа) хорошо коррелирует с величиной двугранного угла. Её уменьшение при увеличении угла легко объясняется уменьшением эффекта сопряжения между фениленовыми фрагментами и переходом азота из треугольной конфигурации в тригонально-пирамидальную (из sp^2 - в sp^3 -состояние). Таким образом, данные РСА указывают на близкую геометрию исследуемых соединений. Отсутствие значимых различий между ними не позволяет объяснить наблюдаемый нами факт различного поведения в условиях электрохимического окисления.

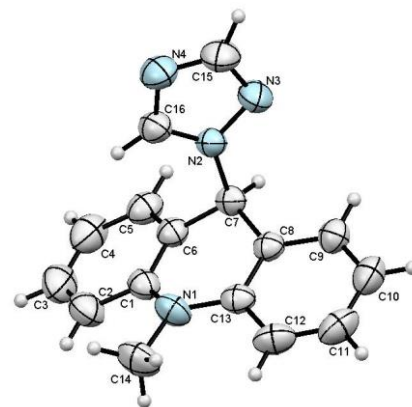
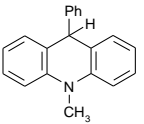
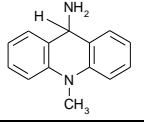
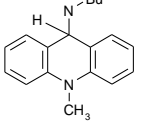
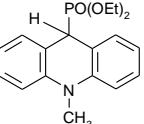
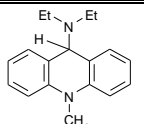
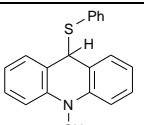


Рисунок 5 – Молекулярная структура соединения **16b** в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности

Решающим фактором трансформации σ^H -аддуктов является разница в энергиях диссоциации между связями C-H и C-X в геминальном узле. Для того чтобы связать энергию Гиббса химической реакции $\Delta_{\sigma}G^0$, энергию Гиббса электрохимической реакции перемещения одного электрона ($-FE^0$), и энергию диссоциации D нами использован термодинамический цикл (Схема 7). Термодинамический цикл начинается с формирования связи между катионом акридиния и нуклеофилом ($\Delta_{\sigma}G^0$) с образованием σ^H -аддукта. Следующая стадия предполагает одноэлектронное окисление интермедиата ($FE^0_{(\sigma^H\text{-adduct})}$) и образование ключевого катион-радикала **A**. Он может подвергаться гомолитической диссоциации C-H связи ($\Delta_{C-H}G^0$) или C-Nu ($\Delta_{C-X}G^0$), что приводит либо к радикалу S_N^H продукта **B**, либо к исходному катиону акридиния. Радикал **B**, образующийся при расщеплении C-H связи окисляется в S_N^H продукт **C** ($FE^0_{(S_N^H)}$). Последний, через гомолитический разрыв связи C-X ($D_{(C-X)}$) трансформируется в катион-радикал **D**, который может сочетаться с атомом водорода ($-D_{(C-H)}$). В дальнейшем, в термодинамическом цикле протоны восстанавливаются до атомов водорода ($-FE^0_{(H^+/H^{\bullet})}$), а нуклеофильный радикал превращается в X^{\bullet} ($-FE^0_{(X^{\bullet}/X^-)}$). В случае диссоциации связи C-X также необходимо восстановление X^{\bullet} в X^- ($-FE^0_{(X^{\bullet}/X^-)}$).

Ввиду того, что в литературе значения $D_{(C-H)}$ для дигидроакридинов существенно разнятся, а значения энергий диссоциации связи C-X для наших соединений отсутствуют, мы провели квантово-химические расчеты этих параметров для некоторых модельных веществ (Таблица 7).*

Таблица 7 – Энергии диссоциации связи, рассчитанные методом DFT/B3LYP 6-31G(d) и DFT 6-31G(d,p) (для соединений содержащих серу и фосфор)

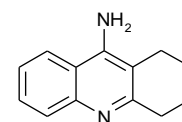
Соединение	$D_{(C-H)}$, ккал/моль	$D_{(C-X)}$, ккал/моль	$D_{(C-H)} - D_{(C-X)}$, ккал/моль
	66.81	63.66	3.15
	64.17	51.31	12.86
	67.41	45.43	21.98
	71.68	48.43	23.25
	66.03	32.30	33.73
	71.22	37.30	33.92

Таким образом, расчеты показывают, что для успешного протекания S_N^H реакции разность энергий диссоциации C-H и C-X связей не должна превышать 24,6 ккал/моль. В соответствии с этими расчетными данными σ^H -аддукты с C-нуклеофилами подвергаются окислению по S_N^H механизму, т.е. по пути разрыва C-H связи и сохранению нуклеофильного фрагмента в структуре. Аналогично ведут себя и аддукты, полученные взаимодействием катиона акридиния с первичными аминами. Для интермедиатов со вторичными аминами и S-производными разность $D_{(C-H)} - D_{(C-X)}$ оказывается больше 24,67 ккал/моль, поэтому окислительный процесс проходит деструктивно по пути разрыва связи C-X. Согласно полученным расчетам P-центрированные соединения находятся в пограничной области, и это делает положительный исход окисления (расщепление C-H связи) маловероятным или крайне нерезультативным, что мы и наблюдали экспериментально.

* Расчеты выполнены в Институте металлургии УрО РАН к.х.н. Майоровой А. В., к.х.н. Куликовой Т.В. и д.х.н. Шуняевым К. Ю.

2.6. Биологические испытания производных акридина

Хорошо известно, что соединения акридинового семейства способны ингибировать ферменты ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и бутирилхолинэстеразу (БХЭ), а это свойство лежит в основе терапии болезни Альцгеймера. Первым препаратом для лечения этого заболевания был



Такрин

Такрин, к настоящему времени уже изъятый из клинического использования из-за его гепатотоксичности. Тем не менее, существует постоянный интерес к акридиновым структурам для разработки на их основе новых молекул, которые могут быть более безопасными и эффективными, чем **Такрин**. Поэтому в Институте физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка) наиболее перспективные соединения (всего 31 вещество) были подвергнуты изучению на предмет ингибирующей активности в отношении АХЭ, БХЭ и карбоксилэстеразы (КЭ), а также исследована их радикал-связывающая активность.

Было установлено, что дигидроакридины **2** практически не ингибируют или очень слабо ингибируют холинэстеразы, при этом проявляют высокую радикал-связывающую активность. В то же время их ароматизованные аналоги **3** демонстрируют более высокую антихолинэстеразную активность при низкой радикал-связывающей способности.

Наиболее интересны в качестве ингибиторов холинэстераз оказались σ^H -аддукты **16**, несущие гетероциклические N-нуклеофилы. Эти соединения умеренно ингибируют АХЭ и эффективно ингибируют БХЭ, таким образом, проявляя селективность в отношении БХЭ по сравнению с АХЭ. Кроме того, представители этой группы проявляют хорошую радикал-связывающую активность.

Что касается КЭ, фермента, ответственного за гидролиз многочисленных лекарственных препаратов со сложноэфирными группировками, то все изученные соединения очень слабо его ингибируют, что позволяет исключить нежелательные побочные взаимодействия при их терапевтическом применении.

Таким образом, полученные результаты позволяют рассматривать наиболее активные производные дигидроакридинов (**16a**, **16b**, **16f**, **16g**) в качестве перспективных структур для создания безопасных ингибиторов холинэстераз для терапии болезни Альцгеймера.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Синтезирован широкий ряд 9,10-дигидроакридинов, содержащих С, N, S, Р, О-нуклеофильные фрагменты.

2. Получены сведения об анодной дегидроароматизации разнообразных 9,10-дигидроакридинов, которые содержат остатки арилов и гетарилов, в том числе, несущих электронодонорные и электроноакцепторные заместители. Установлено, что введение электронодонорных заместителей существенно влияет на потенциал окисления, в то время как электроноакцепторные влияют минимально. Квантово-химическими расчетами установлены причины таких различий.

3. Разработан удобный, простой и эффективный электрохимический метод получения 9-арилакридинов путем окисления соответствующих дигидроакридинов.

4. Предложен PASE метод прямого селективного арилирования и гетарилирования азидов в условиях электрохимического окисления. Метод соответствует принципам «зеленой» химии.

5. Впервые показана возможность электрохимического аминирования катиона акридиния.

6. Установлено, что в электрохимической окислительной ароматизации σ^H -аддуктов определяющим фактором является природа нуклеофила. В случае интермедиатов с C-нуклеофильным фрагментом, а также в реакциях с первичными алкиламинами (RNH_2) окисление сопровождается разрывом связи C-H и, таким образом, происходит замещение водорода на остаток нуклеофильного заместителя. Анодная ароматизация σ^H -аддуктов с гетероатомными нуклеофилами протекает деструктивно по пути разрыва связи C-Nu и с восстановлением исходного субстрата. Проведенные термодинамические исследования объясняют различие в механизме окисления σ^H -аддуктов с позиций стандартных потенциалов и значений энергий диссоциации связи.

7. В ряду исследованных производных акридина найдены соединения, обладающие свойствами эффективных ингибиторов холинэстераз и проявляющие высокую радикал-связывающую активность, что делает перспективным использование этих результатов для создания полифункциональных препаратов терапии нейродегенеративных заболеваний.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования. Полученные научные результаты и предложенные электрохимические методы арилирования, гетероарилирования и аминирования могут быть использованы для разработки методов электрохимической C-H функционализации других гетероциклов. Особый интерес представляют синтез новых производных акридина и их исследования на предмет ингибирующей активности в отношении холинэстераз с целью создания препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК

1. **Щепочкин А. В.** Стабильные σ^H -аддукты в реакциях акридиниевого катиона с гетероциклическими N-нуклеофилами / А. В. Щепочкин, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, Г. Л. Русинов, Ю. О. Субботина, П. А. Слепухин, Ю. Г. Будникова // Изв. РАН. Серия химическая. – 2013. – №3. – С. 772–778 (0,38 п.л./0,12 п.л.).

2. **Щепочкин А. В.** Прямая нуклеофильная функционализация C(sp²)-H-связей в аренах и гетаренах электрохимическими методами / А. В. Щепочкин, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, В. А. Петросян // Успехи химии. – 2013. – Т. 82. – №8. – С. 747–771 (1,50 п.л./0,6 п.л.).

3. **Shchepochkin A. V.** C–H functionalization of azines. Anodic dehydroaromatization of 9-(hetero)aryl-9,10-dihydroacridines / A. V. Shchepochkin, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, D. V. Steglenko, V. I. Minkin, G. L. Rusinov, A. I. Matern // RSC Adv. – 2016. – V. 6. – P. 77834–77840 (0,25 п.л./0,09 п.л.).

4. **Shchepochkin A. V.** Atom- and step-economical nucleophilic arylation of azaaromatics via electrochemical oxidative cross C-C coupling reactions / O. N. Chupakhin, A. V. Shchepochkin, V. N. Charushin // Green Chem. – 2017. – V. 19. – P. 2931–2935 (0,38 п.л./0,20 п.л.).

5. **Shchepochkin A. V.** 9-Substituted acridine derivatives as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors possessing antioxidant activity for Alzheimer's disease treatment / G. F. Makhaeva, S. V. Lushchekina, N. P. Boltneva, O. G. Serebryakova, E. V. Rudakova, A. A. Ustyugov, S. O. Bachurin, A. V. Shchepochkin, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, R. J. Richardson // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2017. – V. 25. – P. 5981–5994 (0,81 п.л./0,10 п.л.).

Патенты

6. **Щепочкин А. В.** Способ получения соли 9-мезитил-10-метилакридиния / О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, А. В. Щепочкин // Патент РФ на изобретение № 2582126. Заявка № 2015119937 от 26.05.2015 г. опубликован 30.03.2016 г.

7. **Щепочкин А. В.** Способ получения соли 9-амино-10-метилакридиния / О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, А. В. Щепочкин // Патент РФ на изобретение № 2625449. Заявка № 2016133839 от 17.08.2016 г. опубликован 14.07.2017г.

Тезисы докладов конференций

8. **Щепочкин А. В.** Электрохимическое окисление 9,10-дигидро-10-метил-9-(гет)арилакридинов / А. В. Щепочкин, О. Н. Чупахин // XVI Молодежная конференция по органической химии. Тезисы докладов. Пятигорск. 2013. – С. 272 (0.10 п.л. / 0.05 п.л.).

9. **Щепочкин А. В.** Электрохимическое S_N^H аминирование катиона акридиния / А. В. Щепочкин, О. Н. Чупахин // Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии». Тезисы докладов. Екатеринбург, 2014. – С. 232 (0.10 п.л. / 0.05 п.л.).

10. **Щепочкин А. В.** С-Н функционализация азинов. Электрохимический синтез 9-(гетеро)арилакридинов / А. В. Щепочкин, О. Н. Чупахин // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016». Сборник материалов. Санкт-Петербург (пос. Репино), 2016. – С. 507 (0.10 п.л. / 0.05 п.л.).

11. **Щепочкин А. В.** Прямая С-Н функционализация: электрохимический синтез 9-(гетеро)арилакридинов / А. В. Щепочкин, О. Н. Чупахин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов. Екатеринбург, 2016. – Т. 1. – С. 384 (0.10 п.л. / 0.05 п.л.).

12. **Щепочкин А. В.** Экспериментальные и теоретические исследования электрохимической ароматизации дигидроазинов / А. В. Щепочкин, О. Н. Чупахин // V Всероссийская конференция с международным участием «Енамины в органическом синтезе». Тезисы докладов. Пермь, 2017. – С. 98 (0.10 п.л. / 0.05 п.л.).

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю, академику РАН О.Н. Чупахину за постоянную заботу и поддержку, внимание и бесценный опыт; академику РАН В.Н. Чарушину за консультации, ценные советы и рекомендации; сотрудникам ЦКП "Спектроскопия и анализ органических соединений" ИОС УрО РАН за проведение физико-химических исследований; сотрудникам кафедры органической и биомолекулярной химии, кафедры технологии органического синтеза ХТИ УрФУ, всем сотрудникам ИОС УрО РАН за всестороннюю помощь и поддержку в исследованиях.