

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

ЩЕПОЧКИН АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ

ПРЯМАЯ НУКЛЕОФИЛЬНАЯ С-Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ АЗИНОВ.
ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКАЯ ВЕРСИЯ

02.00.03 – органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
академик,
Чупахин Олег Николаевич

Екатеринбург – 2017

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	3
Введение	5
Глава 1. Прямая нуклеофильная функционализация C(sp ²)-H связей в аренах и гетероаренах электрохимическими методами (Литературный обзор)	10
1.1. Образование C-C связи	11
1.2. Образование C-N связи	37
1.3. Образование C-O связи	49
1.4. Образование C-P, C-S связи.....	49
1.5. Образование C-Галоген связи.....	53
Глава 2. Результаты и обсуждения	55
2.1. Синтез, свойства и ароматизация аддуктов с ароматическими C-нуклеофилами.....	55
2.2. PASE метод гетарилирования и арилирования азинов.....	61
2.3. Синтез, свойства и ароматизация аддуктов с N,S,P,O-нуклеофилами.....	65
2.4. PASE метод аминирования катиона акридиния.....	67
2.5. Термодинамические и квантово-химические исследования процесса ароматизации σ^H -аддуктов	68
2.6. Биологические испытания производных акридина	76
Глава 3. Экспериментальная часть	80
Выводы	102
Список литературы.....	104

Список сокращений и условных обозначений

S_N^H	Нуклеофильное ароматическое замещение водорода
ВЗМО	Высшая заполненная молекулярная орбиталь
НСМО	Низшая свободная молекулярная орбиталь
$E_{ВЗМО}$	Энергия ВЗМО
ЦВА	Циклическая вольтамперометрия
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ИК	Инфракрасный
$CHCl_3$	Хлороформ
CH_2Cl_2	Дихлорметан
MeCN	Ацетонитрил
Py	Пиридин
MeOH	Метанол
CE	Выход по току
Ar	Арил
Hal	Галоген
Het	Гетарил
HFIP	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол
BDD	легированный бором алмазный электрод
GC	стеклоуглеродный электрод
MW	Микроволновое излучение
Ts	p-Толуолсульфокислота
Ms	Метансульфокислота
экв	Эквивалент
мол	Мольный
н.к.э.	Насыщенный каломельный электрод
Et_2O	Диэтиловый эфир
ТГФ	Тetraгидрофуран
Bpin	Пинаколиновый эфир бороновой кислоты
Et_3N	Триэтиламин

ГЖХ-МС	Газо-жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
РСА	Рентгеноструктурный анализ
АХЭ	Ацетилхолинэстераза
БХЭ	Бутирилхолинэстераза
КЭ	Карбоксилестезаза
IC ₅₀	Концентрация полумаксимального ингибирования
E_{pa}	Потенциал пика окисления
ДТА	Дифференциальный термический анализ
ТГ	Термогравиметрия
T _{onset}	Температура начала процесса
ΔH_f	Изменение энтальпии
DFT	Теория функционала плотности

Введение

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Современные требования атомной экономики [1-3] и устойчивого развития [4-7] оказали большое влияние на химическую отрасль. Научные и технические разработки в области ресурсосбережения приобрели острую актуальность. 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 галогена, переходных металлов, дополнительных лигандов [8-10]. В связи с этим все большее внимание привлекает развитие прямых кросс-сочетаний в построении связей C-C и C-X (X-гетероатом) через прямую функционализацию C-H связи. В этих методах, которые заметно меняют химическую логику, связь C-H рассматривается как группа, позволяющая сама по себе осуществлять функционализацию молекулы, минуя предварительное введение уходящих групп, таких как галоген, алкокси, сульфогруппа и т.д., тем самым обеспечивая наиболее эффективный и малоотходный путь трансформации молекул [11]. Прямая функционализация C-H связей базируется на двух основных подходах – с использованием катализа переходными металлами или безметалльной методологии. С точки зрения экологичности процессов, безусловно, более интересны свободные от металлов методы, одним из их видов таких превращений являются реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода - $S_N^H Ar$ реакции [12-23].

В соответствии с принятым сегодня механизмом $S_N^H Ar$ реакций эти процессы протекают по двухстадийной схеме. Первая стадия – обратимое присоединение нуклеофила к субстрату с образованием так называемого σ^H -аддукта. Вторая стадия - ароматизация σ^H -аддукта, как правило, протекает 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 привлекательно выглядит использование электрохимических методов [24]. 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. Между тем такой подход пока слабо распространен, вероятно, потому, что экспериментальная установка кажется слишком сложной на первый взгляд, а электрохимические методы принято считать последним вариантом, когда все другие традиционные химические пути потерпели неудачу. Интересным и важным примером является серия работ, посвященная электрохимическому варианту реакций S_N^H на примере функционализации нитроаренов нуклеофилами различной природы (C, N, P) [25]. Примеры прямой препаративной электрохимической C-H функционализации гетероциклов пока носят единичный характер и такие подходы явно недостаточно развиты [26-28].

Настоящая работа направлена на развитие электрохимических методов прямой функционализации C(sp²)-H связи в азинах, исследованию границ применимости и выявлению закономерностей протекания процесса в зависимости от вольт-амперных характеристик, условий ведения анодного процесса, а также природы нуклеофила.

Цель работы. Разработка метода прямой функционализации C(sp²)-H связи в азинах в условиях электрохимического окисления. Структурные, квантово-химические, термические, электрохимические и другие физико-химические исследования дигидроазинов, несущих различные 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**:

- разработать эффективные методы прямой функционализации C-H связи в катионе N-метилакридиния, как наиболее удобной модели, которые позволили бы получить широкий ряд σ^H -аддуктов, содержащих C, N, S, P, O-нуклеофильные фрагменты;
- исследовать закономерности анодной дегидроароматизации ряда разнообразных 9,10-дигидроакридинов и проследить влияние заместителей на вольтамперные характеристики этих соединений;
- разработать электрохимический метод окисления исследуемых σ^H -аддуктов;
- предложить прямой метод кросс-сочетания катиона акридиния и некоторых 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 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 ингибирующая активность синтезированных производных акридина в отношении ацетилхолинэстеразы (АХЭ), бутирилхолинэстеразы (ВХЭ) и карбоксилэстеразы (КЭ), 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.

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.

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.

Апробация результатов диссертационной 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. Обзор литературы, посвященный прямой нуклеофильной функционализации $C(sp^2)$ -H связей в аренах и гетероаренах электрохимическими методами, был опубликован [29], поэтому в диссертации полностью не приводится. Рассмотрению подверглись публикации, не вошедшие в обзор, а также наиболее интересные и значимые работы, которые, по нашему мнению, особенно ярко демонстрируют возможности электрохимического подхода к S_N^H методологии. Работа содержит 169 ссылок на литературные источники, 31 таблицу, 42 схемы и 7 рисунков.

Глава 1. Прямая нуклеофильная функционализация C(sp²)-H связей в аренах и гетероаренах электрохимическими методами (Литературный обзор)

В настоящее время в Испании, России, Германии, Японии и Франции сформировались исследовательские группы, занимающиеся электрохимическими аспектами функционализации C(sp²)-H связи. Однако история этого вопроса уходит корнями в 50-60 гг, когда, начинались активные исследования процессов гидроксирования, алкоксилирования, пиридинования ароматических систем, получивших название реакций анодного замещения. Наиболее интенсивного развития эти исследования, связанные с именами Вейнберга, Эберсона, Ниберга, Ёсиды, Савеана, Свентона и целого ряда других известных ученых, достигли в 1970-1980 годы. Их усилиями осуществлен широкий комплекс работ по электрохимической функционализации ароматических соединений, в том числе, процессам ацетоксилирования, алкоксилирования, арилирования, цианирования, алкилирования и др., что нашло отражение в серии обзоров и монографий. Например, опубликованная в 1984 году монография Ёсиды [30] посвящена анодной функционализации аренов, протекающей через образование катион-радикалов. С рассмотрением этой проблемы связан ряд разделов монографии Тори [31]. Наконец, реакции анодного замещения – постоянный раздел коллективной монографии «Органическая электрохимия» [32], пятое издание [33] которой включающее 44 главы написанных 66 авторами было опубликовано в 2016 году.

С 2000 года исследовательская группа Галлардо из автономного университета Барселоны систематически изучает электроокисление различных σ^H -аддуктов как интермедиатов в S_N^H реакциях нитроаренов [25]. В этот же период стали развиваться катализируемые металлами реакции кросс-сочетания, ведущие к замещению водорода, где электрохимические приемы и методы также нашли свое применение. В 2002 году опубликованы обзоры Будниковой [34] и Маддесиевой [35], в которых систематизированы и обобщены данные по использованию электрохимически генерированных металлокомплексных катализаторов в органическом синтезе. Большое внимание уделено редокс-активации комплексов переходных металлов - первой стадии широкого круга реакций кросс-сочетания. В 2008 году появился обзор, обобщающий электрохимические аспекты реакций, катализируемых металлами [36]. В 2011 году опубликован обзор [37] с анализом данных по механизмам реакций анодного замещения в ароматических соединениях. Рациональный подход, основанный на легкости окисления нуклеофила по отношению к арену, позволил выделить две, отличающиеся по механизму реализации, группы реакций: с участием нуклеофилов, окисляющихся труднее аренов или легче аренов, а сопоставление

закономерностей реакций электрохимического и химического замещения привело к выводу, что: *реакции анодного замещения водорода в ароматическом ядре - универсальный вид S_N^H реакций.*

В настоящем обзоре отражены и систематизированы основные направления и тенденции в электрохимии нуклеофильных реакций кросс-сочетания, сопровождающихся прямой функционализацией С-Н связи, такие как генерирование реакционно-активных частиц субстрата и нуклеофила в различных условиях, определение их электрохимических характеристик, электроокисление σ^H -аддуктов, препаративные приемы электросинтеза. Преимущественно анализируются работы, опубликованные за последние 10-15 лет, более ранние работы цитируются лишь по мере необходимости.

1.1. Образование С-С связи

1.1.1. Алкилирование.

В работе известного специалиста по химии ароматического нуклеофильного замещения Ф. Террье калиевая соль 2-нитропропана взаимодействует с нитробензофуроксанами **1.1-1.6** и нитробензофуразаном **1.7** (Схема 1.1), давая стабильные σ^H -аддукты **1.8-1.14** в виде калиевых солей с выходами, близкими к количественным [38]. Их удалось охарактеризовать данными ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии (ESI), а также рентгеноструктурным анализом [39]. В таблице 1.1 приведены значения окислительных потенциалов для σ^H -аддуктов **1.8-1.14** относительно насыщенного каломельного электрода (нас. к. э.) в ацетонитриле. Следует отметить, что введение в субстрат дополнительных электроноакцепторных групп или замена их на группы, проявляющие более сильные электроноакцепторные свойства, приводит к существенной стабилизации σ^H -аддуктов и делает их более устойчивыми к электроокислению. К примеру, динитробензофуроксан **8** окисляется при потенциале на 0,57 В более положительном, чем соответствующий монозамещенный аддукт **9**. Замена же одной нитрогруппы на трифторметилсульфонильную в случае соединения **10** увеличивает потенциал окисления σ^H -аддукта до 1,33 В.

Схема 1.1

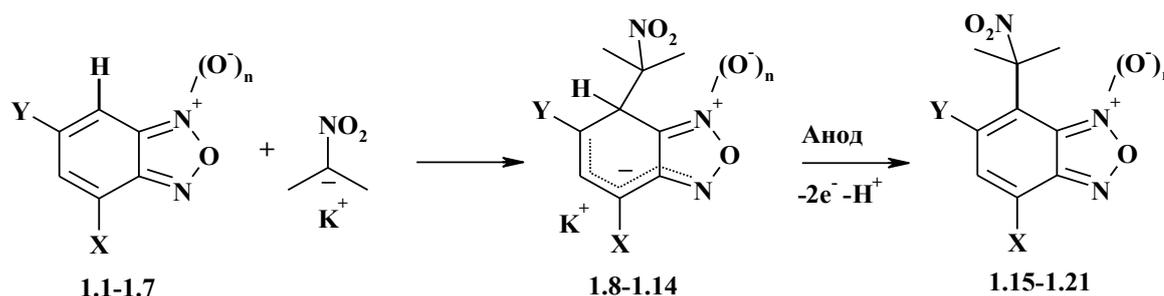
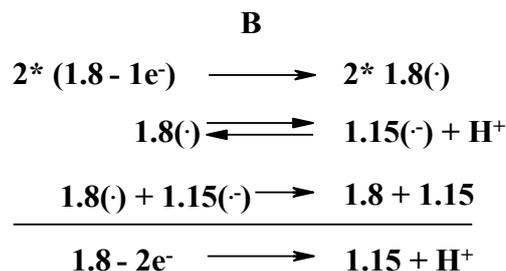
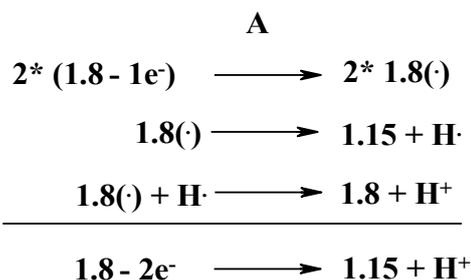
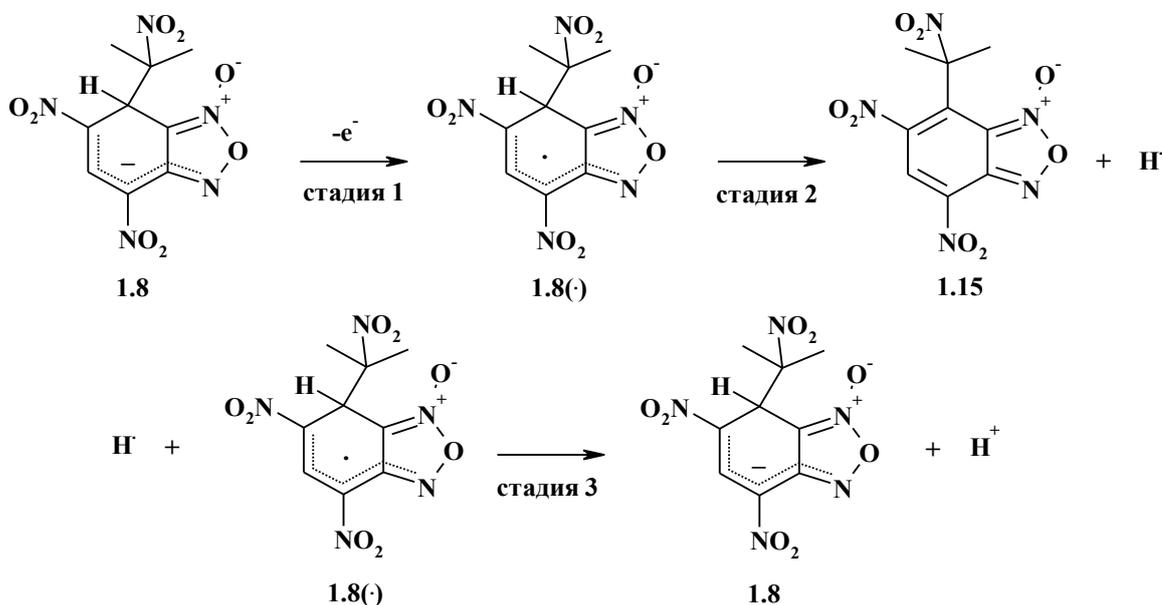


Таблица 1.1. Значения потенциалов $E_{\text{ок}}$ окисления σ^{H} -аддуктов **1.8-1.14** в ацетонитриле (фоновый электролит 0,1 М NBu_4BF_4) относительно нас. к. э..

Соединение	$E_{\text{ок}}, \text{В}$	Продукт
1.8 (X= Y= NO_2 , n= 1)	1,16	1.15
1.9 (X= NO_2 , Y= H, n= 1)	0,59	1.16
1.10 (X= NO_2 , Y= SO_2CF_3 , n= 1)	1,33	1.17
1.11 (X= NO_2 , Y= CF_3 , n= 1)	0,94	1.18
1.12 (X= NO_2 , Y= CN, n= 1)	0,96	1.19
1.13 (X= CF_3 , Y= NO_2 , n= 1)	0,91	1.20
1.14 (X= NO_2 , Y= H, n= 0)	0,48	1.21

Использование специальной спектроскопической техники (позволяет снимать UV/Vis спектры непосредственно вблизи золотого электрода во время измерения потенциала окисления) позволило изучить окисление σ^{H} -аддуктов и предложить наиболее вероятный механизм их окисления (Схема 1.2).

Схема 1.2



Предполагаемый механизм этого процесса охарактеризован тремя стадиями, которые рассмотрены на примере соединения **1.8** (Схема 1.2). Пути **A** и **B** на этой схеме кинетически эквивалентны, но механизм **B** маловероятен, поскольку анион-радикал **1.15(•⁻)** способен легко протонироваться, повышая значимость обратной реакции. На первой стадии анионный аддукт **1.8** теряет электрон с образованием радикала **1.8(•)**, на второй – происходит разрыв связи С-Н с образованием конечного продукта **1.15** и атома водорода **H•**. Третья стадия заключается в окислении атома водорода **H•** радикалом **1.8(•)**, который, по-видимому, является самым сильным окислителем в рассматриваемой системе. На этой стадии происходит образование аниона **1.8** и выделение протона **H⁺**. Таким образом, суммарную реакцию можно записать как: **1.8 - 2e⁻ → 1.15 + H⁺** (возможна также запись в виде уравнений: **1.8 = 1.15 + 2e⁻ + H⁺** или **1.8 - 2e⁻ - H⁺ = 1.15**).

Синтез различных нитроароматических кетонов анодным алкилированием нитробензолов [40,41] осуществлен в 2002 году активно работающей испанской группой. Алкилирующими агентами выступают ацетон и ацетофенон (Схема 1.3). Промежуточные σ^H -аддукты генерировали химически, добавлением *t*BuOK к раствору: нитроарен - метилкетон – ДМФА - NBu₄BF₄ в атмосфере азота. Потенциалы окисления образующихся σ^H -аддуктов относительно нас. к. э. измерены методом циклической вольтамперометрии на стеклоуглеродном электроде. (Таблица 1.2). Электролиз данного раствора на графитовых электродах приводит к образованию соответствующих S_N^H продуктов с хорошими препаративными выходами (Таблица 1.2). Этот метод демонстрирует доступный, простой и экологичный путь получения нитроароматических кетонов. В сравнении с химическим синтезом [42] метод более предпочтителен, так как позволяет отказаться от использования химических окислителей, избежать побочных реакций и значительно увеличить выходы целевых продуктов. Применение электрохимического метода позволяет установить потенциал окисления σ^H -аддуктов в каждом конкретном случае и, таким образом, осуществить их избирательное окисление. Все это, а также лёгкость выделения **22-28** повышает эффективность процесса.

Схема 1.3

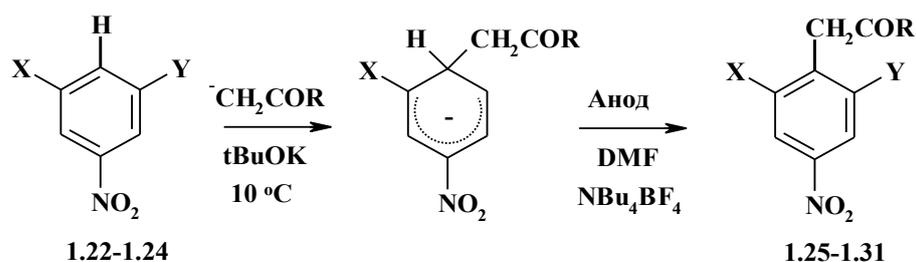


Таблица 1.2. Значения потенциалов окисления σ^H -аддуктов на стеклоуглеродном электроде относительно нас. к. э. и выходы продуктов S_N^H реакции.

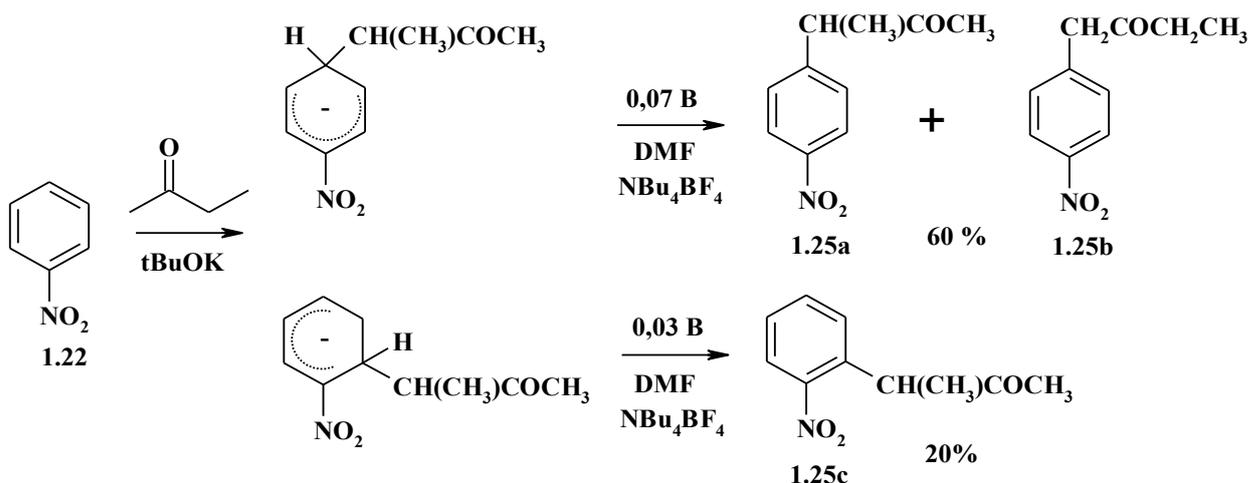
Соединение	E_{ox} , В	Продукт	Выход, %
1.22 (X=H, Y=H)	0,07 0,03	^a 1.25a + 1.25b 1.25c	60 20
1.22	0,05	1.26 (X=H, Y=H, R=Ph)	90
1.23 (X=NO ₂ , Y=H)	0,47	1.27 (X=NO ₂ , Y=H, R=CH ₃)	90 (67) ^b
1.23	0,51	1.28 (X=NO ₂ , Y=H, R=CH ₂ CH ₃)	91
1.23	0,56	1.29 (X=NO ₂ , Y=H, R= Ph)	85
1.24 (X=NO ₂ , Y= NO ₂)	0,91	1.30 (X=NO ₂ , Y= NO ₂ , R=CH ₃)	60
1.24	0,91	1.31 (X=NO ₂ , Y= NO ₂ , R=CH ₂ CH ₃)	70

^a См. схема 1.4; ^b выход в реакции, реализованной химическим путем

Заметим, что увеличение числа электроноакцепторных групп при переходе от 1,3-динитробензола (**1.23**) к 1,3,5-тринитробензолу (**1.24**), приводит к росту потенциала окисления промежуточного σ^H -аддукта и одновременно к снижению выхода целевого продукта окисления до 60 - 70%, против 90% в случае производных 1,3-динитробензола. По данным циклической вольтамперометрии конверсия динитробензола (**1.23**) при образовании ключевого интермедиата нуклеофильного присоединения близка к 100%, тогда как конверсия тринитробензола (**21**) при образовании аддукта составляла лишь 70-80%. По мнению авторов, этот факт объясняется стерическим эффектом, но не отрицается возможность существования побочных реакций интермедиатов.

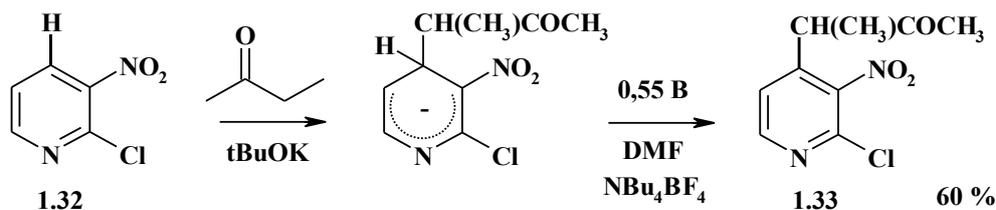
Представляют интерес данные по электроокислению нитробензола **1.22** и 2-бутанона на графитовом электроде в растворе ДМФА в присутствии основания- *t*BuOK на фоне $NB_u_4BF_4$ (Схема 1.4). При потенциале окисления 0,07 В с суммарным выходом 60 % образуются продукты *para*-замещения **1.25a** и **1.25b**, а при 0,03 В происходит нуклеофильное замещение водорода в *ortho*-положении **1.25c**. Необходимо отметить, что этот пример иллюстрирует новые перспективы электрохимического управления региоселективностью процессов нуклеофильного ароматического замещения водорода.

Схема 1.4



Не меньший интерес вызывает неклассическое поведение 2-хлор-3-нитропиридина (**1.32**) в присутствии 2-бутанона в тех же условиях электролиза (Схема 1.5).

Схема 1.5

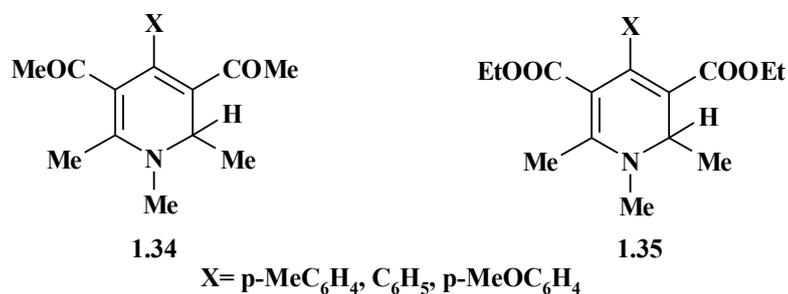


Единственным продуктом электрохимического алкилирования хлорнитропиридина **1.32** метилэтилкетонном является 3-(2-хлор-3-нитро-4-пиридил)-2-бутанон (**1.33**), тогда как продукт замещения хлора не обнаружен. Таким образом, нуклеофильная атака происходит региоселективно по свободному 4-ому положению пиридинового кольца, с замещением атома водорода, не затрагивая при этом атом хлора в дважды активированном 2-положении. Развитие таких электрохимических способов селективного введения различных алкилкетонов в ароматические соединения повышает индекс функционализации (гетеро)аренов, и может иметь перспективу промышленного применения.

Особое внимание вызывают электрохимические исследования гетероциклических σ^{H} -аддуктов, в виду биологической значимости таких объектов. Для катион-радикалов, генерированных электроокислением 4-замещенных 1,2,6-триметил-3,5-диацетил-1,2-дигидропиридинов **1.34** и 4-замещенных 1,2,6-триметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,2-дигидропиридинов **1.35** (Схема 1.6) в ацетонитриле при -40°C получены ЭПР спектры с анализом их сверхтонкой структуры [43]. Показано, что на величину потенциала окисления, как и на распределение электрона существенное влияние оказывает индуктивный эффект заместителей в положении 3 и 5 гетероцик-

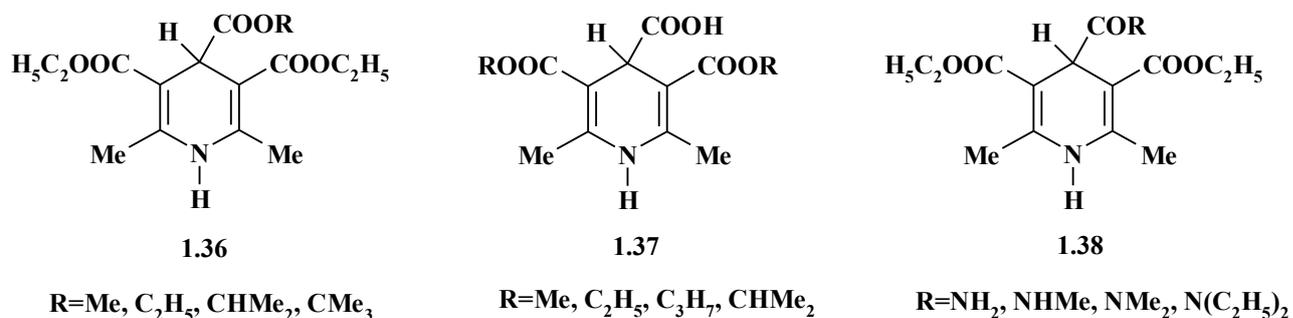
лической системы. Так, для диацетил производных **1.34** потенциал окисления $E_{1/2}$ лежит в диапазоне 0,35-0,39 В, а для соединений **1.35** 0,41-0,44 В.

Схема 1.6

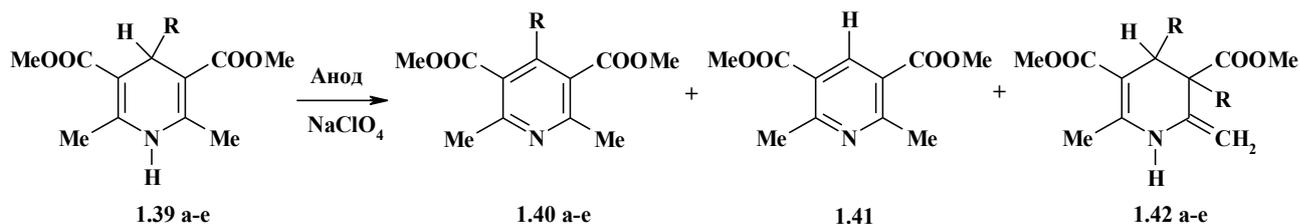


В дальнейшем, авторы [44,45], используя метод вращающегося дискового электрода с кольцом в протонных и апротонных средах, подробно исследовали 1,4-дигидропиридины с их электроокислением на дисковом электроде и электровосстановлением образовавшихся продуктов на кольцевом электроде. Установлено, что процесс окисления может протекать как с сохранением заместителя в положении 4, так и с его отщеплением. Так, в случае 4-алкоксикарбонилзамещенных соединений **1.36** заместитель в положении 4 в основном сохраняется, карбоксильные производные **1.37**, как правило, теряют такой заместитель, а соответствующие 4-карбамоипроизводные **1.38** при окислении дают оба вида продуктов (Схема 1.7).

Схема 1.7



Препаративное электроокисление 4-моноалкилзамещенных-1,4-дигидропиридинов **1.39** проводили в разделенной ячейке на платиновом электроде при потенциале 1,2 В, относительно нас. к. э. в ацетонитриле (Схема 1.8) [46].

Таблица 1.3. Результаты электрохимического окисления дигидропиридинов **1.39**.

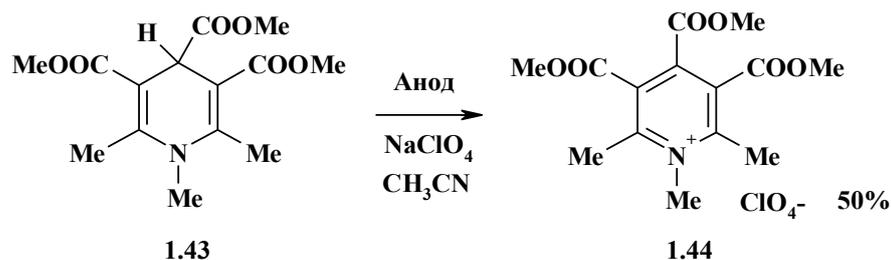
Соединение	R	Выход, %		
		1.40	1.41	1.42
a	Me	95,7	-	-
b	Et	18,5	61,1	12,9
c	n-Pr	46,6	27,3	19,4
d	i-Pr	25 ^a	92,8	-
e	i-Bu	36,7	46,1	7,5

^a Электролиз вели в аналогичных условиях, но с заменой ацетонитрила на пиридин

В результате электролиза соединения **1.39a** образуется единственный S_N^H продукт **1.40a**. При электролизе же соединений **1.39b,c,e** наряду с продуктами замещения **1.40b,c,e** и деалкилирования **1.41** образуются побочные соединения **1.42b,c,e** (Таблица 1.3). В свою очередь, окисление **1.39d** происходит деструктивно до продукта **1.41** с выходом 92,8%, что согласуется с литературными данными по химическому окислению дигидропиридинов [47,48]. Попытка оптимизировать процесс электроокисления путем добавления основания (пиридина) оказалась лишь отчасти успешной. Так, при окислении соединений **1.39b,c,e** образования побочных продуктов не наблюдали, но не произошло и увеличения выхода S_N^H продуктов. Однако замена ацетонитрила на пиридин при электролизе **1.39d** позволила получить целевой продукт **1.40d** с выходом 25%.

В свою очередь, электрохимическая ароматизация метилового эфира 3,4,5-триметоксикарбонил-1,2,6-триметил-1,4 дигидропиридина **1.43** в анодном пространстве разделенной ячейки привела к соответствующему продукту **1.44** с выходом, не превышающим 50% и сопоставимым с результатами химического окисления (Схема 1.9) [49].

Схема 1.9



Успешно реализован электрохимический метод функционализации пирокатехинов различными кетонами (Схема 1.10) [50,51]. Ароматические полигидроксилаты **1.53-1.66** являются потенциальными ингибиторами ВИЧ и их электросинтез привлекателен тем, что позволяет отказаться от использования токсичных реагентов. В растворе ацетонитрила и ацетатного или фосфатного буфера (рН 6) как электролита на графитовом аноде успешно осуществлена реакция пирокатехинов **1.45-1.48** с соответствующими арилкетонами **1.49-1.52**, приводящая к целевым продуктам **1.53-1.66** с выходами 20-82 % (Таблица 1.4). По мнению авторов, механизм реакции включает первоначальное анодное окисление пирокатехинов **1.45-1.48** до хинонов. На следующей стадии происходит нуклеофильное присоединение по Михаэлю и последующая ароматизация интермедиатов до продуктов **1.53-1.66**.

Схема 1.10

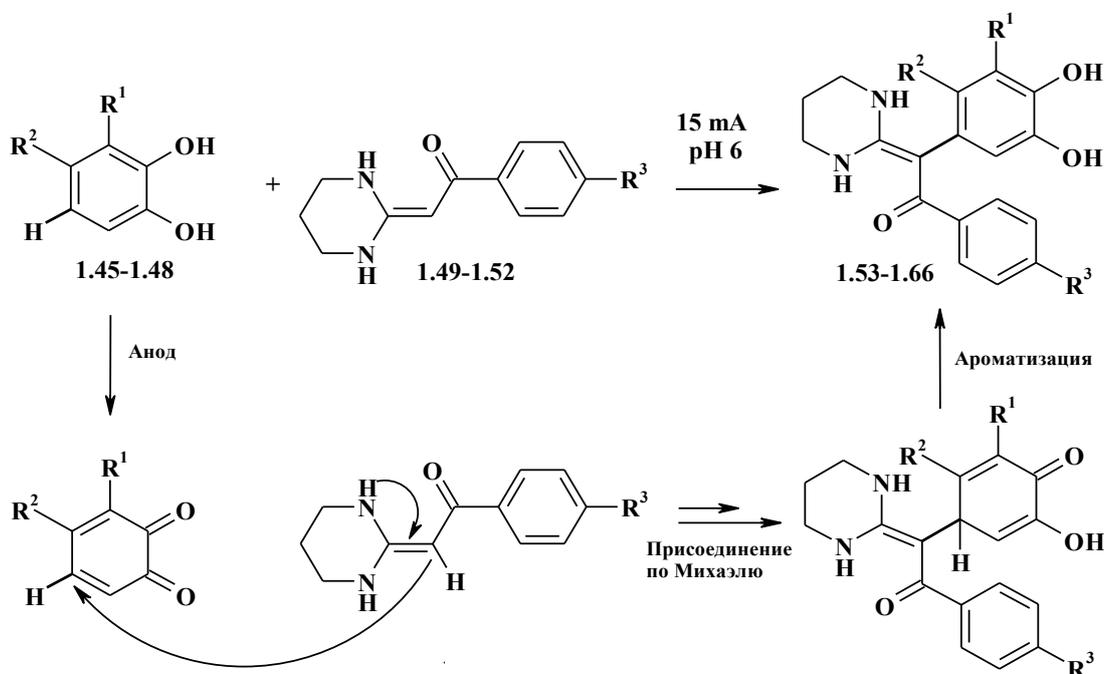


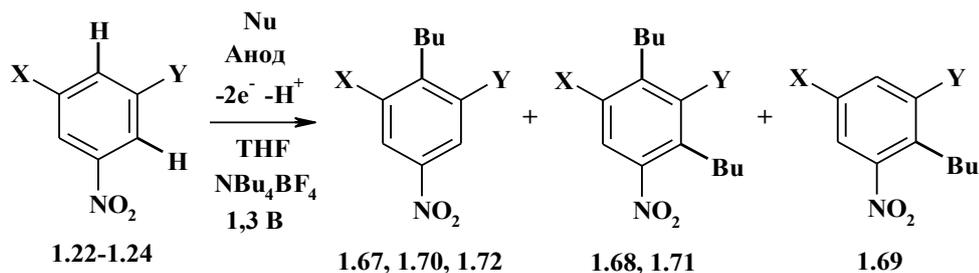
Таблица 1.4. Результаты электрохимической функционализации пирокатехинов **1.45-1.48** арил-кетонами **1.49-1.52**.

Субстрат	Нуклеофил	Продукт	Выход, %
1.45 R ¹ =H, R ² =C(CH ₃) ₃	1.49 R ³ =Cl	1.53 R ¹ =H, R ² =C(CH ₃) ₃ , R ³ =Cl	27
1.46 R ¹ =H, R ² =CH ₃	1.49	1.54 R ¹ =H, R ² =CH ₃ , R ³ =Cl	79
1.47 R ¹ =H, R ² =CHCHCOOH	1.49	1.55 R ¹ =H, R ² =CHCHCOOH, R ³ =Cl	32
1.48 R ¹ =OMe, R ² =H	1.49	1.56 R ¹ =OMe, R ² =H, R ³ =Cl	54
1.45	1.50 R ³ =H	1.57 R ¹ =H, R ² =C(CH ₃) ₃ , R ³ =H	68
1.45	1.51 R ³ =CH ₃	1.58 R ¹ =H, R ² =C(CH ₃) ₃ , R ³ =CH ₃	39
1.45	1.52 R ³ =OMe	1.59 R ¹ =H, R ² =C(CH ₃) ₃ , R ³ =OMe	46
1.46	1.50	1.60 R ¹ =H, R ² =CH ₃ , R ³ =H	49
1.46	1.51	1.61 R ¹ =H, R ² =CH ₃ , R ³ =CH ₃	82
1.46	1.52	1.62 R ¹ =H, R ² =CH ₃ , R ³ =OMe	40
1.47	1.50	1.63 R ¹ =H, R ² =CHCHCOOH, R ³ =H	20
1.47	1.51	1.64 R ¹ =H, R ² =CHCHCOOH, R ³ =CH ₃	76
1.47	1.52	1.65 R ¹ =H, R ² =CHCHCOOH, R ³ =OMe	25
1.48	1.51	1.66 R ¹ =OMe, R ² =H, R ³ =CH ₃	59

Алкилирование нитроаренов с использованием металлоорганических соединений (**RM**, **R=Me, Et, Bu**; **M=Li, MgHal**) и аммониевых солей тетраалкилбората (**Me₄NB₄**) приводит к образованию стабильных σ^H -аддуктов [52], химическим окислением которых с использованием Br₂, DDQ, KMnO₄ как окислителей удастся получить целевые продукты алкилдегидрирования, но часто с низкими выходами и сложным процессом выделения [53].

Более удобно электрохимическое алкилирование нитроаренов с использованием BuMgCl или BuLi в качестве «алкилирующих» агентов [54,55]. Процесс основан на исчерпывающем электроокислении соответствующих σ^H -аддуктов в растворе DMF или тетрагидрофурана на графитовом электроде и приводит к получению продуктов S_N^H реакций (Схемы 1.11, 1.12) с приемлемыми выходами (30-80%) (Таблица 1.5, 1.6). Электролиз позволяет отказаться от использования дополнительных химических реагентов, что значительно упрощает процесс выделения целевых структур.

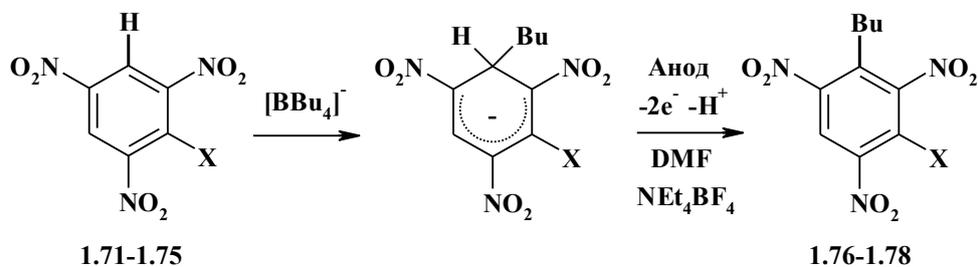
Использование BuMgCl оказалось более привлекательным, чем BuLi с точки зрения селективности процесса. Так, в реакции нитроаренов **1.22**, **1.23** с BuMgCl продукты дизамещения **1.68**, **1.71** образуются с низкими выходами, или не образуются совсем (Таблица 1.5).

Таблица 1.5. Результаты анодного алкилирования нитробензолов **1.22-1.24**.

Субстрат	Нуклеофил	Продукт	Выход, %
1.22 (X=H, Y=H)	BuLi	1.67 (X=H, Y=H)	41
		1.68 (X=H, Y=H)	47
	BuMgCl	1.69 (X=H, Y=H)	35
		1.67	40
		1.68	10
1.23 (X=NO ₂ , Y=H)	BuLi	1.70 (X=NO ₂ , Y=H)	43
		1.71 (X=NO ₂ , Y=H)	30
	BuMgCl	1.70	36
	Me ₄ NBBu ₄	1.71	30
1.24 (X=NO ₂ , Y=NO ₂)	Me ₄ NBBu ₄	1.72 (X=NO ₂ , Y=NO ₂)	79

Авторы [54] сообщают также, что при использовании Li, Mg-органических соединений для алкилирования 1,3,5-тринитробензола (**1.24**) продуктов нуклеофильного замещения водорода не обнаружено, тогда как электролиз с участием Me₄NBBu₄ приводит к соединению **1.72** с выходом 79%. Следует особо отметить что, аналогичное алкилирование 2,4,6-тринитрохлорбензола (**1.75**) приводит к единственному результату - замещению водорода (соединение **1.78**, Таблица 1.6), а не хлора, это на первый взгляд диссонирует с классическими представлениями о нуклеофильном ароматическом замещении.

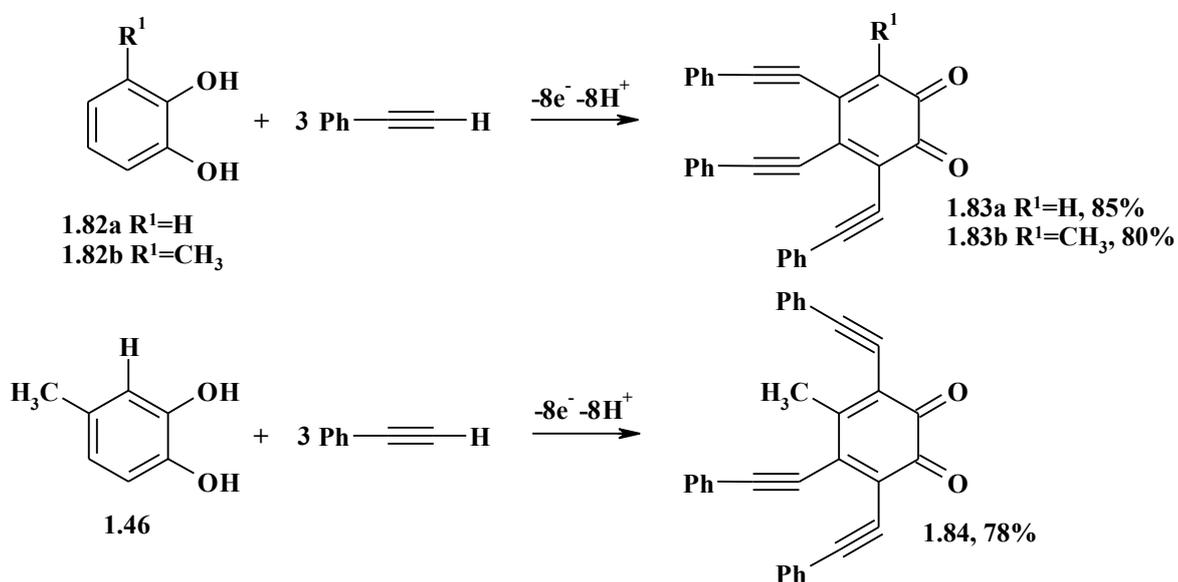
Схема 1.12



1.1.2. Алкинирование.

Электрохимическое окисление пирокатехинов **1.46** и **1.82a-1.82b** в присутствии фенилацетилена, как нуклеофила, является первым и на настоящий момент, пожалуй, единственным примером электрохимической С-Н функционализации с участием ацетиленов (Схема 1.14) [58]. В этом варианте реакция Соногаширы [59] протекает в отсутствие аминов и металлокатализа в мягких условиях, без нагревания и микроволнового излучения. Электроорганический синтез соединений **1.83-1.83** и **1.84** был успешно выполнен в этанол-фосфатном буфере (рН 7,5) в неразделенной ячейке с хорошими выходами. А 8-электронный процесс подтвержден циклической вольтамперометрией, кулонометрией и спектроскопическими данными.

Схема 1.14



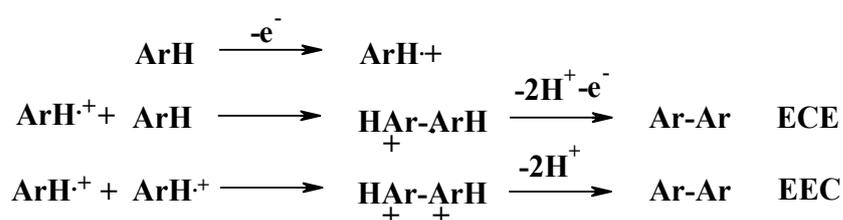
1.1.3. Арилирование.

Биарилы и бигетарилы являются структурными фрагментами широкого круга веществ, имеющих фармацевтическое и техническое назначение. Последние достижения в области металл-катализируемых кросс-сочетаний значительно увеличили доступность этих соединений. Однако следует отметить что, очистка продуктов реакции от металлов, особенно это касается палладия, часто составляет особую и сложную задачу в химии биариллов. Поэтому интерес к прямым активациям С-Н связей вполне очевиден [6].

Исследования процесса электродимеризации анилинов, полиметилбензолов, нафталинов, антраценов, некоторых фенолов и анизолов до соответствующих симметричных биариллов ин-

тенсивно проводились, главным образом, в 70-80-х годах и позднее были обобщены в монографиях [30,32]. Предполагается существование двух механизмов электродимеризации. Первый – **ЕСЕ**, заключается в электроофильном взаимодействии катион-радикала (продукт первичного окисления нейтральной молекулы) с исходным ареном как нуклеофилом, второй - **ЕЕС** отвечает взаимодействию двух одинаковых катион-радикалов (*Схема 1.15*). Поскольку взаимодействие двух катион-радикалов представляется термодинамически неблагоприятным во многих случаях предпочтительнее выглядит механизм **ЕСЕ**. В любом случае в основе этих превращений лежит анодная активация субстрата до катион-радикала [60].

Схема 1.15



Синтез несимметричных биариллов представляет особый интерес не только ввиду практической значимости этих соединений [61,62], но и серьезных трудностей получения их химическими методами, которые связаны с необходимостью предфункционализации с использованием уходящих групп и токсичных катализаторов на основе переходных металлов [63,64]. Органический электросинтез с прямой активацией С-Н связи оказывается привлекательной альтернативой для синтеза биариллов. Распространение такого подхода на синтез несимметричных биариллов имеет ограничения, связанные с низкой селективностью процесса из-за конкуренции между реакциями кросс- и гомосочетания [24], однако примеры успешно реализованного селективного кросс-сочетания неактивированных ароматических субстратов встречаются в литературе. Так, для того чтобы избежать неселективного окисления исходных соединений был разработан эффективный метод, состоящий из двух последовательных этапов [65]. Первоначально происходит электрохимическая генерация и накопление радикального катиона из Ar^1H при -78°C , а после чего вводится второй реакционный партнер Ar^2H . Такой простой и элегантный способ синтеза несимметричных биариллов позволяет не только избежать проблем неселективного сочетания, но и дает возможность сохранить в продуктах легкоуходящие группы, прежде всего галоген, что открывает дополнительные перспективы для дальнейшей трансформации этих молекул (*Таблица 1.8*).

Таблица 1.8. Результаты электрохимического кросс-сочетания аренов.

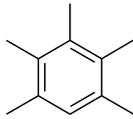
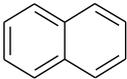
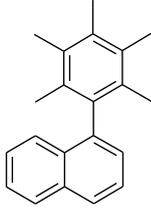
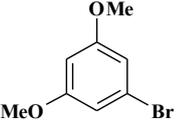
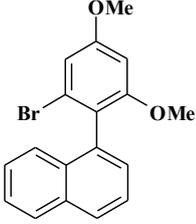
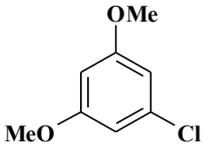
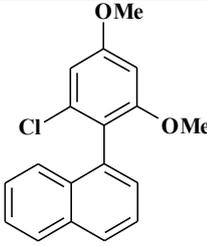
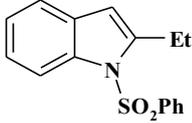
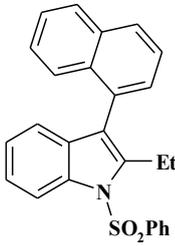
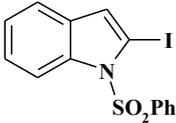
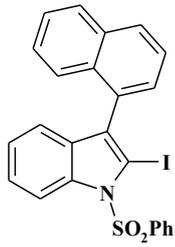
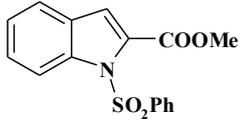
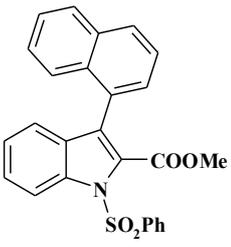
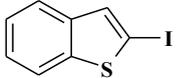
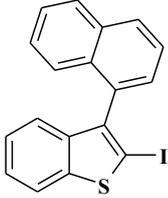
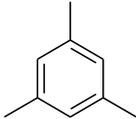
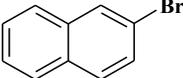
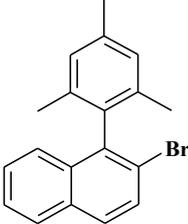
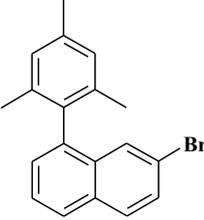
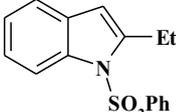
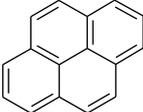
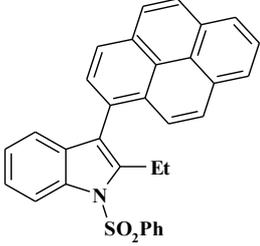
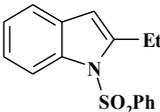
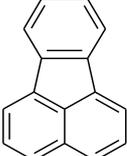
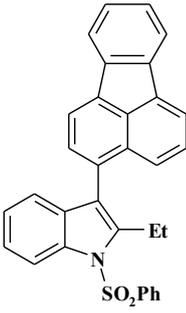
Ar ¹ H	Ar ² H	Продукт	Выход, %
 1.85	 1.93	 1.97	87
 1.86	1.93	 1.98	73
 1.87	1.93	 1.99	67
 1.88	1.93	 1.100	92
 1.89	1.93	 1.101	86
 1.90	1.93	 1.102	36

Таблица 1.8. Результаты электрохимического кросс-сочетания аренов (продолжение).

Ar ¹ H	Ar ² H	Продукт	Выход, %
 1.91	1.93	 1.103	84
 1.92	 1.94	 1.104  1.105	84 (1.104:1.105 = 1,7:1)
 1.88	 1.95	 1.106	71
 1.88	 1.96	 1.107	70

Недостатки, связанные с проблемой гомосочетания ароматических субстратов позволяет решить и открытие новых материалов для электродов. Появление алмазного электрода, легированного бором (BDD) [66] позволило группе немецких ученых сформулировать новую электрохимическую концепцию селективного сочетания фенолов, которая была ими успешно реализована.

вана [67,68]. Так, электролиз раствора фенола, арена и фонового электролита в смеси 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (HFIP) и метанола между BDD анодом и никелевым катодом приводит к приемлемым выходам целевых продуктов кросс-сочетания (Схема 1.16, Таблица 1.9) [69].

Схема 1.16

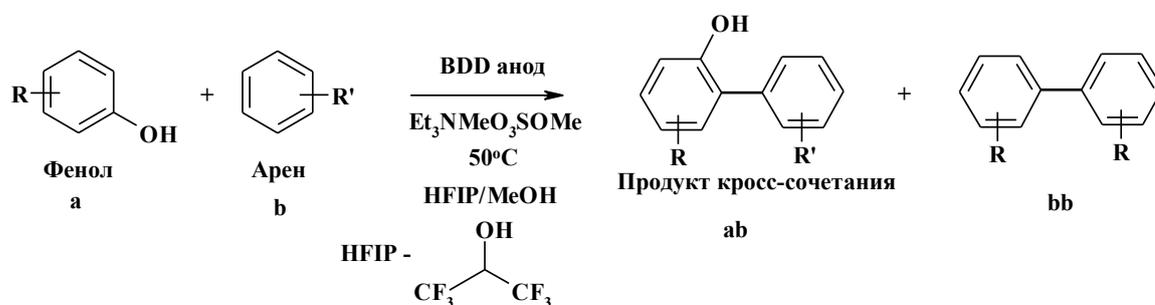
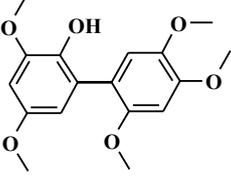
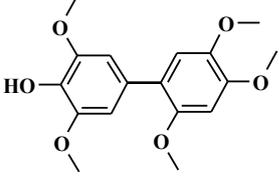
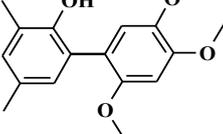
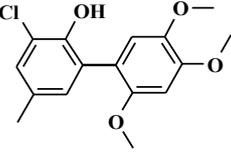
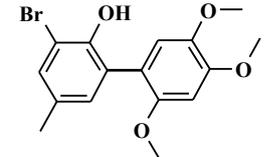
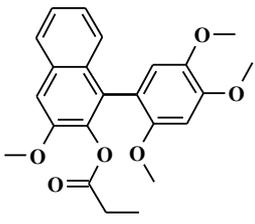


Таблица 1.9. Результаты анодной реакции кросс-сочетания различных фенолов с аренами в присутствии HFIP/MeOH^a (выход %; выход по току - CE %).

<p>1.108ab (69%; CE 69%) ab:bb>100:1</p>	<p>1.109ab (6%; CE 6%) ab:bb>100:1</p>	<p>1.110ab+1.111ab (4:1^b, 37%; CE 37%) ab:bb>100:1</p>
<p>1.112ab (25%; CE 25%) ab:bb>100:1</p>	<p>1.113ab (42%; CE 42%) ab:bb>100:1</p>	<p>1.114ab (12%; CE 12%) ab:bb>100:1</p>
<p>1.115ab (12%; CE 12%) ab:bb>33:1</p>	<p>1.116ab (38%; CE 38%) ab:bb>17:1</p>	<p>1.117ab (60%; CE 60%) ab:bb>43:1</p>

Таблица 1.9. Результаты анодной реакции кросс-сочетания различных фенолов с аренами в присутствии HFIP/MeOH^a (выход %; выход по току - CE %) (продолжение).

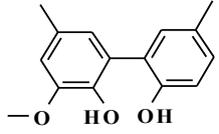
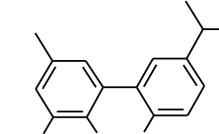
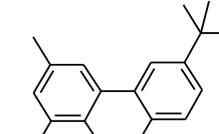
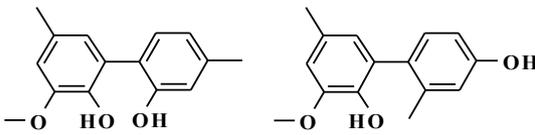
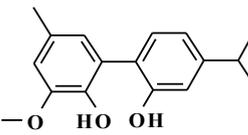
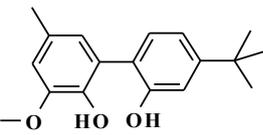
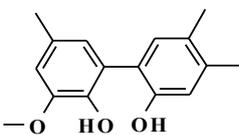
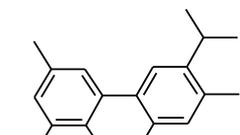
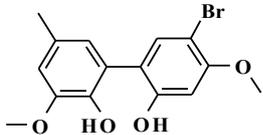
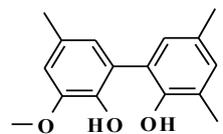
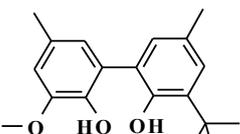
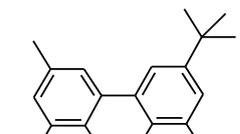
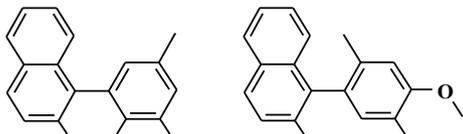
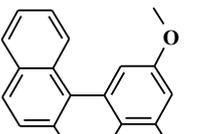
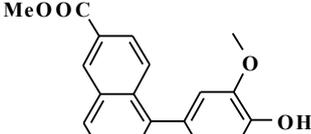
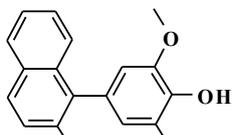
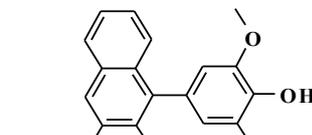
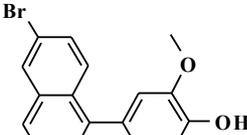
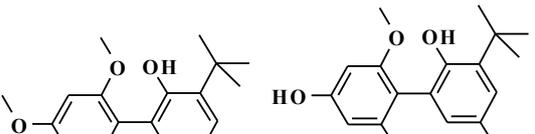
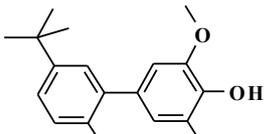
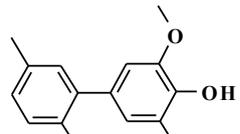
 <p>1.118ab (24%; CE 24%) ab:bb>100:1</p>	 <p>1.119ab (62%; CE 62%) ab:bb>100:1</p>	 <p>1.120ab (11%; CE 11%) ab:bb>4,5:1</p>
 <p>1.121ab (31%; CE 31%) ab:bb>1:1</p>	 <p>1.122ab (17%; CE 17%) ab:bb>1:1,5</p>	 <p>1.123ab (20%; CE 20%) ab:bb>3:1</p>

^aУсловия электролиза: 50 °С, плотность тока 2,8 мА/см², количество электричества 2 Ф/моль фенола, соотношение фенол/арен = 1/3, фоновый электролит - N-метил-N,N,N-триэтиламмоний метилсульфат (Et₃NMe·O₃SOMe). ^bСоотношение изомеров.

Авторы предполагают, что MeOH играет роль медиатора электронного переноса между фенолом и анодом, а фторированный растворитель стабилизирует образующиеся радикалы, что в сумме приводит к вполне удовлетворительной селективности реакции кросс-сочетания. Примеры синтеза соединений **1.121ab** **1.122ab** следует особо отметить, поскольку в отличие от металл-катализируемых превращений, где галоген является уходящей группой, в данном случае атом галогена удается сохранить [70].

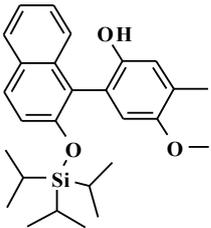
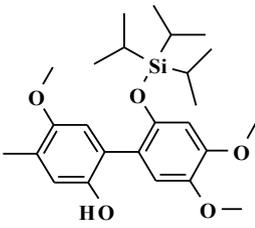
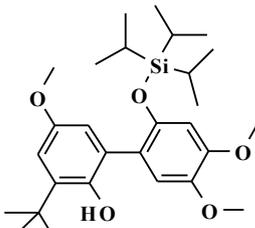
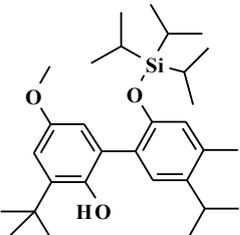
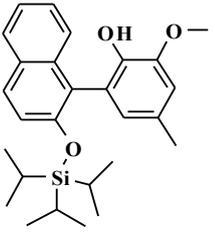
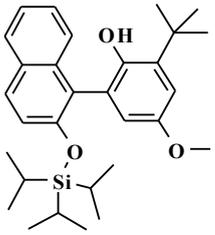
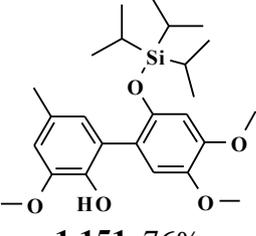
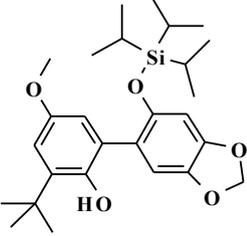
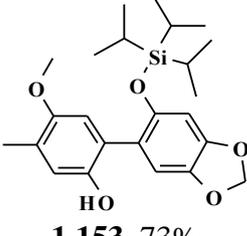
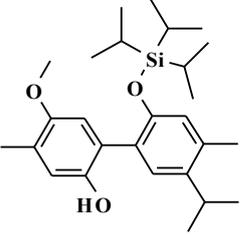
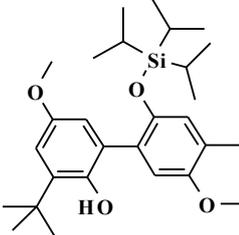
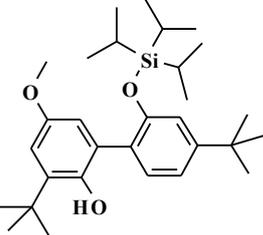
Разработанный метод прямого электролиза был успешно применен для синтеза широкого ряда несимметричных продуктов кросс-сочетания производных фенолов и нафтолов (Таблица 1.10) [71,72].

Таблица 1.10. Результаты электрохимического кросс-сочетания на BDD аноде различных фенолов и нафтолов в присутствии HFIP/MeOH.

 1.124, 36%	 1.125, 39%	 1.126, 34%
 1.127a, 21%; 1.127b, 23%	 1.128, 52%	 1.129, 63%
 1.130, 52%	 1.131, 50%	 1.132, 39%
 1.133, 52%	 1.134, 36%	 1.135, 46%
 1.136a, 61%; 1.136b, 7%	 1.137, 63%	 1.138, 80%
 1.139, 71%	 1.140, 86%	 1.141, 35%
 1.142a, 38%; 1.142b, 37%	 1.143, 49%	 1.144, 77%

Демонстрируя возможности этого метода, авторы осуществили в аналогичных условиях синтез частично замещенных несимметричных бифенолов **1.145-1.156** с выходами, превосходящими 70% (Таблица 1.11) [73]. Успешная реализация этого процесса значительно повышает доступность таких Si-производных бифенолов, которые являются универсальными строительными блоками, и дает возможность для дальнейших синтетических превращений.

Таблица 1.11. Результаты^a электрохимического синтеза несимметричных бифенолов **1.145-1.156**.

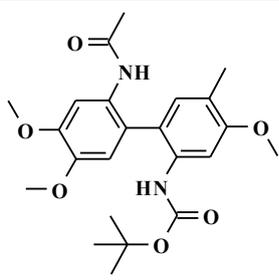
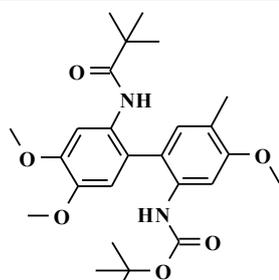
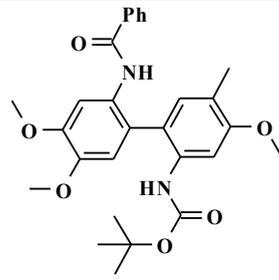
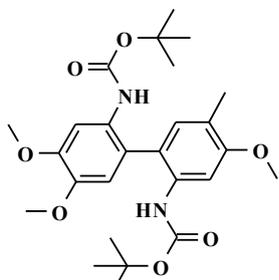
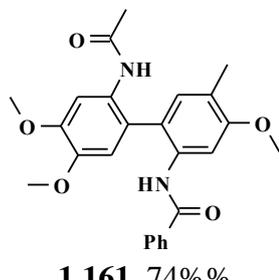
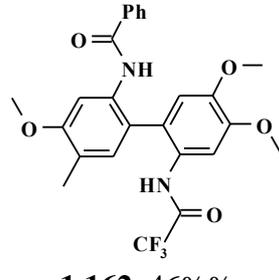
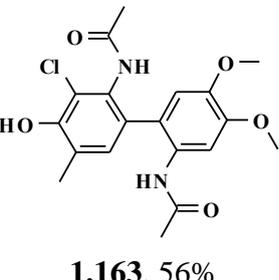
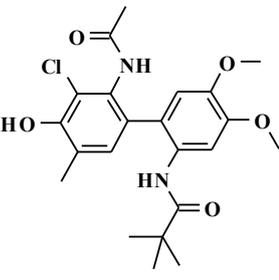
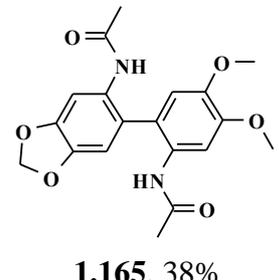
 <p>1.145, 70%</p>	 <p>1.146, 80%</p>	 <p>1.147, 76%</p>
 <p>1.148, 84%</p>	 <p>1.149, 70%</p>	 <p>1.150, 81%</p>
 <p>1.151, 76%</p>	 <p>1.152, 82%</p>	 <p>1.153, 73%</p>
 <p>1.154, 73%</p>	 <p>1.155, 82%</p>	 <p>1.156, 92%</p>

^aУсловия электролиза: 50 °С, плотность тока 2,8 мА/см², анод и катод- BDD, количество электричества 2 Ф/моль фенола, соотношение фенол/ Si-производное = 1/3, фоновый электролит - N-метил-N,N,N-трибутиламмоний метилсульфат (Bu₃NMe·O₃SOMe).

Так как реакция протекает в двухэлектродной неразделенной ячейке, это существенно упрощает конструкцию электролизера и создает хорошие предпосылки для масштабирования этого процесса, что и было показано на примере синтеза соединения **1.148**. Вместо 25 мл электролизера была использована ячейка объемом 200 мл, что позволило увеличить загрузку реагентов в 8 раз и получить 12,5 г продукта, без потери выхода.

Еще одним ярким примером в электрохимическом синтезе несимметричных биариллов является работа, посвящённая изучению С-С кросс-сочетания производных анилина (Таблица 1.12) [74]. Было изучено влияние материала электрода на этот процесс, максимальные результаты достигнуты на стеклоуглеродном электроде (GC).

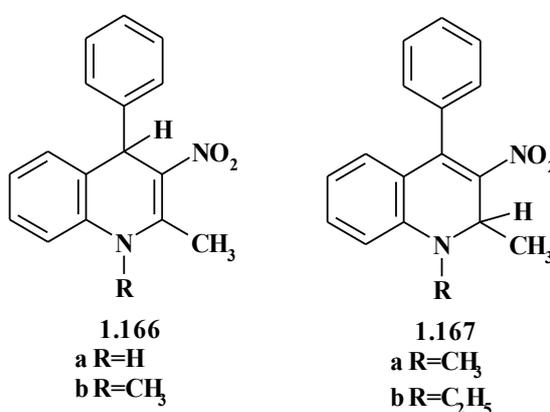
Таблица 1.12. Результаты^a электрохимического синтеза несимметричных диаминобиариллов **1.157-1.165**.

 <p>1.157, 49%</p>	 <p>1.158, 40%</p>	 <p>1.159, 51%</p>
 <p>1.160, 42%</p>	 <p>1.161, 74% %</p>	 <p>1.162, 46% %</p>
 <p>1.163, 56%</p>	 <p>1.164, 51%</p>	 <p>1.165, 38%</p>

^aУсловия электролиза: 50 °С, плотность тока 5,2 мА/см², анод и катод - GC, количество электричества 2 Ф/моль, фоновый электролит - N-метил-N,N,N-трибутиламмоний метилсульфат (Bu₃NMe·O₃SOMe) в HFIP или HFIP/MeOH.

С другой стороны, несимметричные биарилы могут быть получены электрохимическим окислением химически синтезированных σ^H - аддуктов. Такие, включающие гетероциклический фрагмент σ^H - аддукты подробно изучены методами классической полярографии, циклической вольтамперометрии, ЭПР спектроскопии и методом вращающегося дискового электрода с кольцом. Обращает на себя внимание тот факт, что N-метил производные 1,4-дигидрохинолина **1.166b** ($R=CH_3$; $E_{ox}=0,80$ В) окисляются значительно легче, чем соответствующие N-незамещенные производные **1.166a** ($R=H$; $E_{ox}=1,37$ В) [75]. Кроме того, 1,4-дигидрохинолины окисляются легче 1,2-дигидрохинолинов **1.167a** (разница между потенциалами 350 мВ) (Схема 1.17), что хорошо согласуется с аналогичными результатами электроокисления 1,4-дигидропиридинов и 1,2-дигидропиридинов [76].

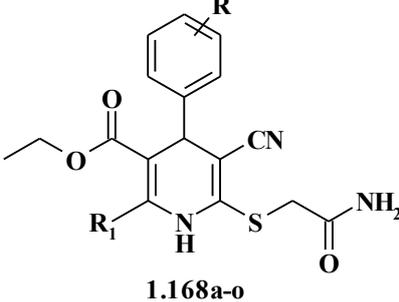
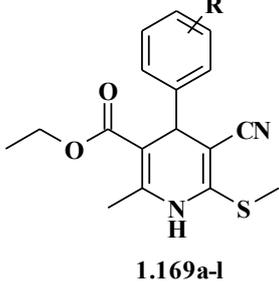
Схема 1.17



Заслуживает внимания серия работ [77-79] направленная на изучение широкого ряда 1,4-дигидропроизводных, которые представляют особый интерес в качестве потенциальных антиоксидантов, отличающихся кардиоваскулярной и гепатопротекторной активностью. Результаты по сравнительной легкости электроокисления этих структур важны для количественной оценки их способности к окислению, с целью проведения более целенаправленного поиска биологически активных соединений.

Анализ данных (Таблица 1.13) показывает, что потенциалы окисления соединений **1.168a-j** малочувствительны к изменению электронодонорных свойств заместителя в фенильном кольце в положении 4 1,4-дигидропиридинового цикла. Переход от электронодонорного заместителя *para*-OMe (соединение **1.168c**) к сильному электроноакцептору *para*-NO₂ (соединение **1.168b**) повышает потенциал электроокисления лишь на 60 мВ. Такая же замена заместителей в 2-метилтио-1,4-дигидропиридинах сдвигает потенциал окисления в анодную область на 110 мВ (соединения **1.169c** и **1.169i**).

Таблица 1.13. Значения потенциалов окисления^a соединений **1.168a-o** и **1.169a-l** в ацетонитриле на фоне 0,1 М Вu₄PF₆.

 1.168a-o				 1.169a-l		
Соединение	R ₁	R	E _{ox} , В	Соединение	R	E _{ox} , В
<i>a</i>	Me	H	1,26	<i>a</i>	H	1,32
<i>b</i>	Me	4-NO ₂	1,28	<i>b</i>	4-OH	1,32
<i>c</i>	Me	4-OMe	1,22	<i>c</i>	4-OMe	1,33
<i>d</i>	Me	4-OH	1,23	<i>d</i>	2-OMe	1,28
<i>e</i>	Me	2-OMe	1,18	<i>e</i>	4-Cl	1,42
<i>f</i>	Me	4-Cl	1,28	<i>f</i>	3-Cl	1,42
<i>g</i>	Me	3-Cl	1,27	<i>g</i>	2-Cl	1,36
<i>h</i>	Me	2-Cl	1,28	<i>h</i>	2,4-Cl ₂	1,40
<i>i</i>	Me	3-NO ₂	1,29	<i>i</i>	4-NO ₂	1,44
<i>j</i>	Me	4-CN	1,28	<i>j</i>	3-NO ₂	1,42
<i>k</i>	Ph	H	1,32	<i>k</i>	4-CN	1,42
<i>l</i>	Ph	4-NO ₂	1,37	<i>l</i>	3-CN	1,39
<i>m</i>	Ph	4-OMe	1,36			
<i>n</i>	p-O ₂ NC ₆ H ₄	4-NO ₂	1,45			
<i>o</i>	p-O ₂ NC ₆ H ₄	4-OMe	1,42			

^a Вольтамперометрические измерения проводили в безводном ацетонитриле на вращающемся дисковом электроде с кольцом и стационарном стеклоуглеродном электроде. Все потенциалы измерены относительно 0,1 н. Ag/AgNO₃ электрода сравнения.

С другой стороны, если сравнивать соединения с неизменными заместителями **R** в положении 4 гетероцикла (соединения **1.168a-o**), то во всех случаях с возрастанием электроноакцепторных свойств заместителя **R₁** потенциал электроокисления сдвигается в область более положительных значений. Кроме того, все изученные 2-карбамоилметилтио-1,4-дигидропиридины **1.168a-j** имеют одну особенность - они окисляются легче, чем соответствующие 2-метилтио-1,4-дигидропиридины **1.169**. Это не соответствует представлениям о влиянии

донорных или акцепторных свойств заместителя на потенциалы электроокисления исходных соединений, так как карбамоильная группа в положении 2 1,4-дигидропиридинового цикла обладает электроноакцепторными свойствами и должна затруднять отрыв электрона в электрохимическом процессе. Ответ на этот вопрос получен при анализе рентгеноструктурных данных. Оказалось, что соединение **1.168f** обладает внутримолекулярной водородной связью между протоном у атома азота гетероцикла и атомом кислорода карбамоильной группы, тогда как у соединения **1.169e** такая связь отсутствует, что по-видимому, объясняет указанный эффект легкости электроокисления соединения **1.168f**.

Исследования 1,4-дигидропиридинов не ограничены только электроаналитическими методами. Авторы сообщают о препаративном окислении [80,26] 1,4-дигидропиридинов с пиридиновым заместителем в положении 4 (соединения **1.170-1.172**, *Схема 1.18*) в анодном пространстве разделенной ячейки. Электролиз проводили в 0,1 М NaClO₄ в ацетонитриле на платиновом электроде при контролируемом потенциале. В отличие от химического окисления, результатом электроокисления является единственный продукт - соответствующий бипиридин (*Схема 1.19*). К сожалению, ограничившись констатацией этого факта, авторы не приводят выходы целевых продуктов электролиза.

Схема 1.18

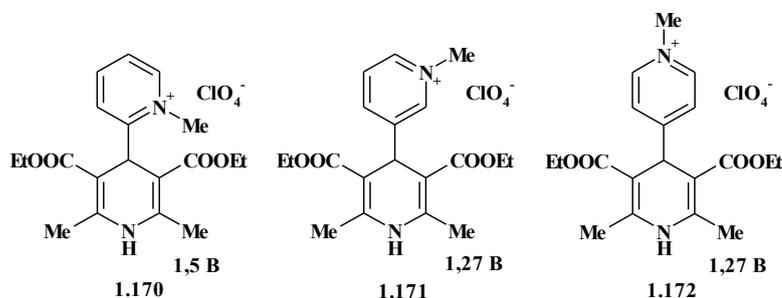
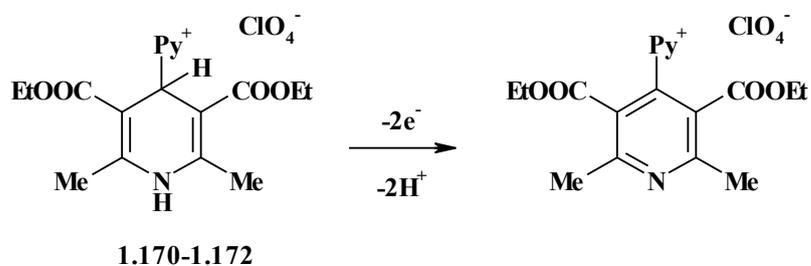


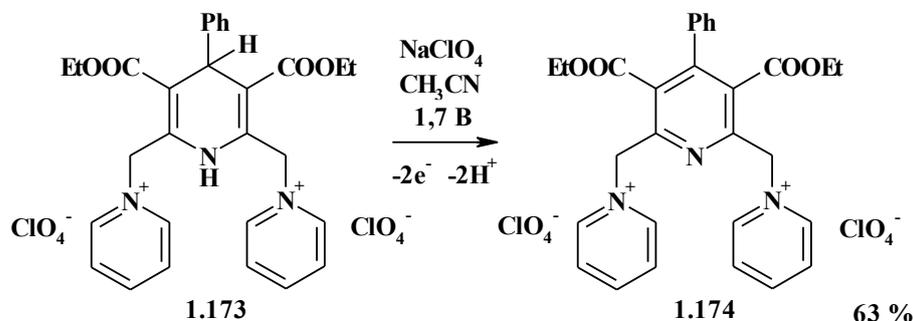
Схема 1.19



Другой пример электрохимического окисления 1,4-дигидропиридинов открывает новую возможность [81] получения катионных производных пиридинов, которые могут использоваться в исследованиях генной терапии в качестве модельных соединений для агентов доставки ге-

нов. Электролиз при контролируемом потенциале соединения **1.173** на платиновом электроде в анодном пространстве разделенной ячейки (Схема 1.20) привел к получению соединения **1.174** с выходом 63 %, что сопоставимо с результатами химического окисления.

Схема 1.20



К числу наиболее перспективных направлений современной органической химии относится асимметрический синтез, однако примеры электрохимически индуцированных процессов здесь встречаются не часто. Одним из них может служить окислительное сочетание [82] 2-нафтола **1.175a** и 2-метоксинафтолина **1.175b** до соответствующих бинафтилов **1.176a** и **1.176b** с выходом по току больше 90% (Таблица 1.14).

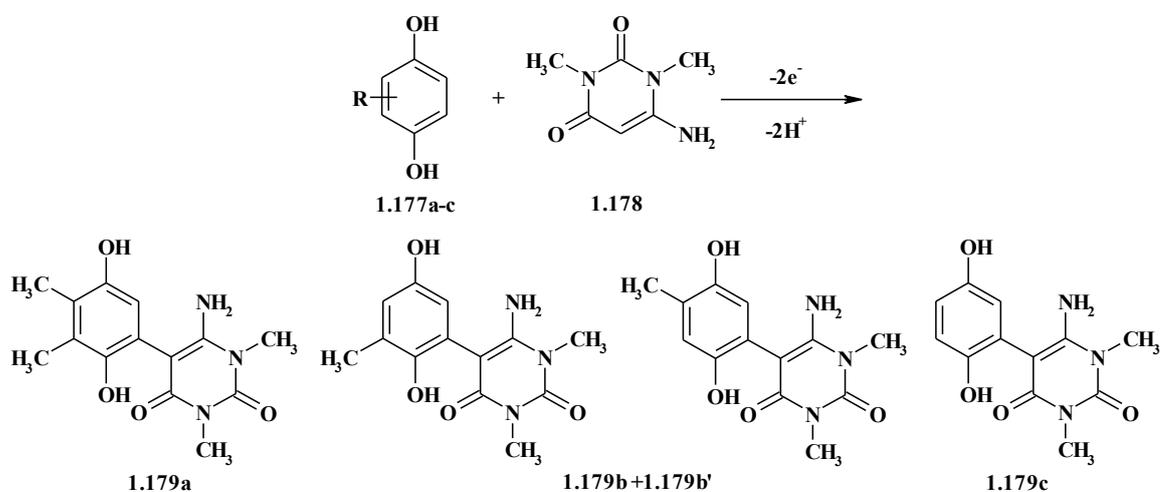
Таблица 1.14. Энантиоселективное, электрокаталитическое сочетание на графитовом электроде, модифицированном нитроксильным радикалом в 0,2 М NaClO₄ MeCN.

Субстрат	Продукт	Нитроксильный радикал	Выход по току, %	Выход, %	S, %
 1.175a	 1.176a	 	88,8	93,6	99,7
 1.175b	 1.176b	 	91,0	92,3	96,8

Процесс осуществлен в условиях электролиза при контролируемом потенциале 0,6 В на графитовом аноде, модифицированным нитроксильным радикалом на полимерной пленке. Присутствие хирального основания (-)-спартеина позволяет осуществить энантиоселективное сочетание с высокими выходами (S)-димеров и с оптической чистотой более 90% [83]. Вероятно, энантиоселективность электрокаталитического процесса обусловлена формированием хирального промежуточного комплекса взаимодействием субстрата, спартеина и нитроксильного радикала [84] – медиатора, образующего уникальную окислительно-восстановительную систему.

Зеленая методология электросинтеза особенно привлекательна для синтеза биологически значимых продуктов. Так, анодным окислением смеси гидрохинонов **1.177a-c** и 6-амино-1,3-диметилурацила **1.178** в водном фосфатном буфере при комнатной температуре были получены продукты их сочетания **1.179a-c** (Схема 1.21). Реакция протекает на графитовых электродах при потенциалах окисления гидрохинонов, без использования каких-либо токсичных реагентов, катализаторов, и отличается прекрасными выходами в 94-96 %.

Схема 1.21

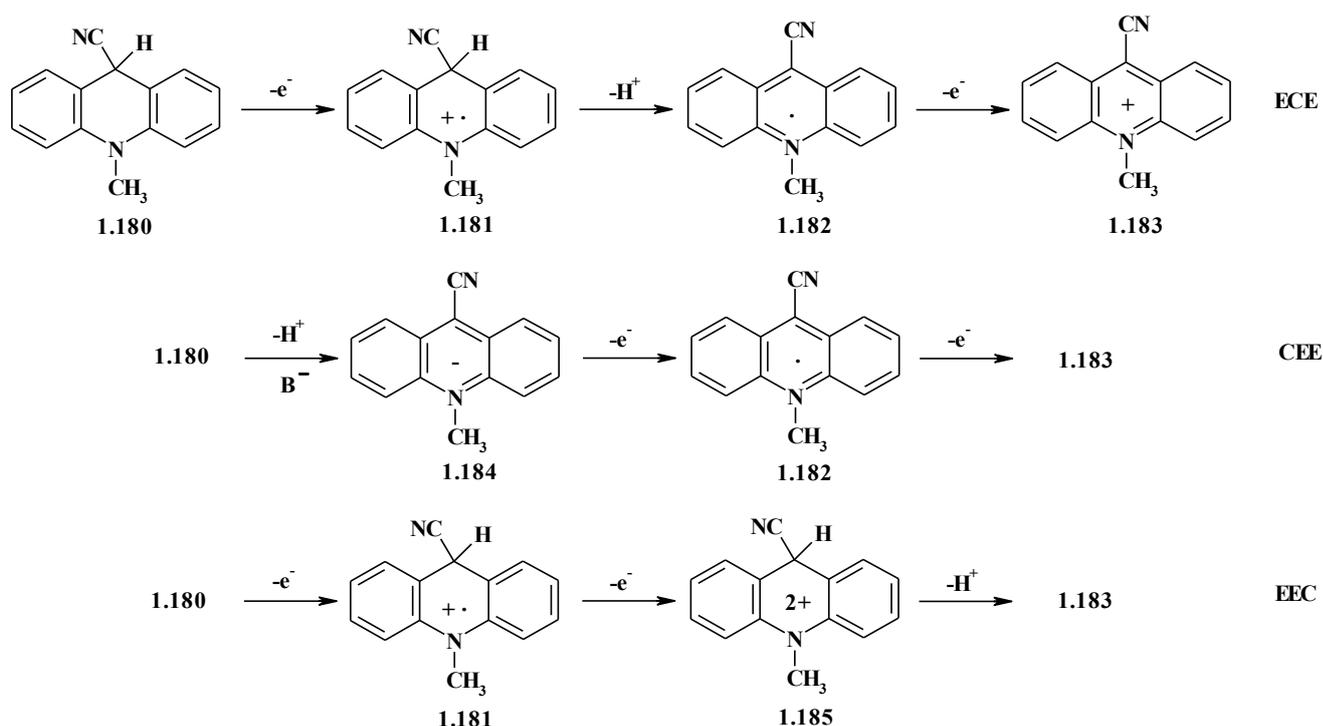


1.1.4. Цианирование

Электрохимическое цианирование ароматических систем – один из наиболее изученных электрохимических процессов нуклеофильного ароматического замещения водорода. Вероятно, это связано с относительной устойчивостью цианид-иона к окислению и его высокой нуклеофильностью. Исследования, начатые еще в 60-е годы позволили получить широкую информацию по анодному цианированию различных ароматических соединений (бензолы, нитробензолы, толуолы, нафталины, антрацены, бифенилы, анизолы, анилины, пирролы) и уже неоднократно обобщались [29,30,32].

Вместе с тем хотелось бы отметить работы Сосонкина и соавторов [85-88], в которых изучались механизмы окисления σ^H -аддуктов дигидроазинового ряда. Опираясь на данные, полученные с помощью метода вращающегося дискового электрода с кольцом, на примере окисления 9-цианоакрида **1.180** предложены три схемы окисления (Схема 1.22). Наиболее вероятной является следующая последовательность элементарных актов: перенос первого электрона приводит к неустойчивому катион-радикалу **1.181**, который отщепляя протон, превращается в акридинильный радикал **1.182**. Последний окисляется до соответствующего акридиниевого катиона **1.183**. Согласно общепринятой номенклатуре этот механизм может быть обозначен как ЕСЕ, что указывает на последовательность процесса: electrochemical-chemical-electrochemical. Катион-радикалы цианоакрида **1.181** способны подвергаться дальнейшему окислению до дикатионов **1.185**, которые затем отщепляют протон, т.е. реализуется механизм ЕЕС, который был зарегистрирован впервые. Показано также, что под действием даже слабых оснований возможен первоначальный отрыв протона от акрида **1.180** с образованием аниона **1.184**, который подвергается одноэлектронному окислению, превращаясь в стабильный радикал **1.182** – осуществляется механизм СЕЕ. Дальнейшее окисление последнего приводит к конечному продукту реакции **1.183**. На вращающемся дисковом электроде было зафиксировано образование всех указанных промежуточных соединений. Таким образом, было продемонстрировано, что в зависимости от стабильности частиц, возможны ЕСЕ, ЕЕС или СЕЕ схемы, суммарно описывающие разрыв С-Н связи с формальным отщеплением гидрид иона H^- .

Схема 1.22



1.2. Образование C-N связи

Анализ литературных данных показывает, что электрохимическое аминирование ароматических соединений, в отличие от химического, остается мало изученной областью [89]. Это, возможно, объясняется меньшей прочностью C-N связи в сравнении с C-C и, соответственно, меньшей устойчивостью σ^H -аддуктов, что затрудняет исследование их анодной ароматизации. В *таблице 1.15* представлены результаты электрохимического окисления интермедиатов, образующихся в результате взаимодействия нитроароматических соединений с некоторыми N-нуклеофилами. Группа нитроароматических субстратов невелика и в целом ограничивается десятком соединений, среди которых - нитробензолы, нитронафталины, нитропиридины. В роли N-нуклеофилов выступают бутиламин, ацетамид [90] и N-метилформамид. [91]. Исследуемые σ^H -аддукты получены непосредственно в электрохимической ячейке добавлением соответствующего нуклеофила к нитроарену, растворенному в электролите фона (раствор NBu_4BF_4 в DMF) в атмосфере азота. Потенциалы их окисления на стеклоуглеродном электроде измерены относительно нас. к. э.. Электролиз таких растворов при потенциалах окисления σ^H -аддуктов вели на графитовом аноде. Полученные данные обобщены в *таблице 1.15*.

Таблица 1.15. Результаты электролиза σ^H -аддуктов, образующихся при взаимодействии нитроароматических соединений с некоторыми N-нуклеофилами в 0,1 М растворе NBu_4BF_4 в DMF.

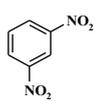
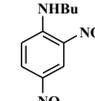
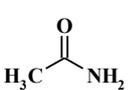
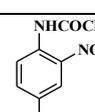
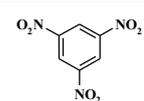
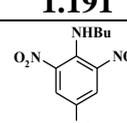
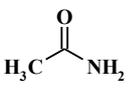
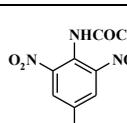
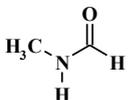
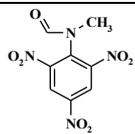
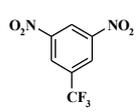
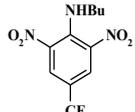
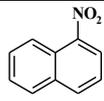
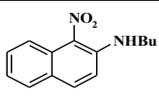
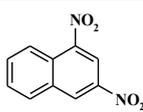
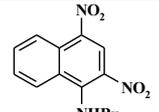
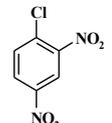
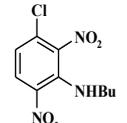
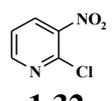
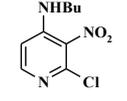
Субстрат	Нуклеофил (субстрат:нуклеофил:основание)	E_{ox} , В (σ^H -аддукта)	S_N^H продукт	Выход, %
 1.23	BuNH ₂ (1:10:0)	0,62	 1.190	30
1.23	BuNH ₂ + tBuOK (1:5:2)	0,62	1.190	49
1.23	 + tBuOK	0,60	 1.191	55
 1.24	BuNH ₂ (1:3:0)	1,12	 1.192	30
1.24	 + tBuOK (1:5:2)	1,15	 1.193	66

Таблица 1.15. Результаты электролиза σ^H -аддуктов, образующихся при взаимодействии нитроароматических соединений с некоторыми N-нуклеофилами в 0,1 М растворе NBu_4BF_4 в DMF (продолжение).

Субстрат	Нуклеофил (субстрат:нуклеофил:основание)	E_{ox} , В (σ^H -аддукта)	S_N^H продукт	Выход, %
1.24		-0,53 ^a 1,12	 1.194	76
 1.186	BuNH ₂ (1:6:0)	1,18	 1.195	34
 1.187	BuNH ₂ + tBuOK (1:5:2)	0,38	 1.196	15
 1.188	BuNH ₂ (1:16:0)	0,80	 1.197	84
 1.189	BuNH ₂ (1:2:0)	1,12	 1.198	15
 1.32	BuNH ₂ + tBuOK (1:5:1)	0,49	 1.199	30

^a Вариант электролиза, основанный на катодной активации субстрата (Схема 1.23) [91].

Циклическая вольтамперометрия использована авторами в качестве аналитического инструмента для фиксации присутствующих в реакционной смеси частиц и определения их концентрации. Например, при значительном избытке амина зафиксированы только пики окисления образовавшегося σ^H -аддукта, тогда как пики восстановления исходного нитроарена исчезли, что указывало на его полную конверсию. Преимущества такого приема продемонстрированы на примере реакции соединений **1.188** и **1.189**. В случае динитронафталина **1.188** был добавлен 16-и кратный избыток амина до полной конверсии субстрата в σ^H -аддукт. Как результат, при последующем окислении выход соединения **1.197** достиг 84%, против 15%-ного выхода продукта **1.196**.

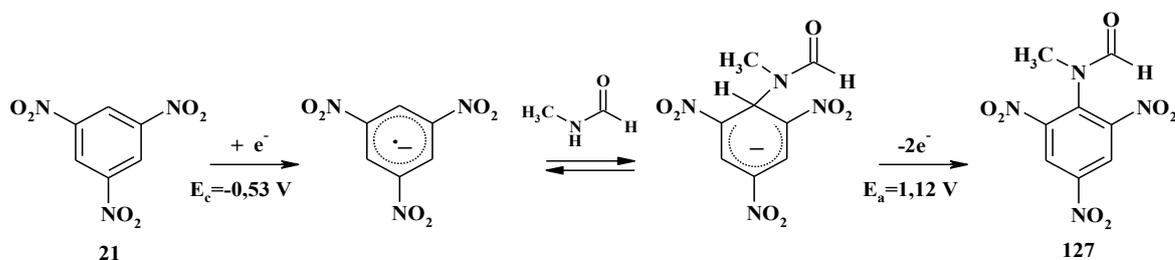
Аналитические возможности циклической вольтамперометрии использованы и для оценки влияния оснований, добавка которых повышает эффективность стадии образования σ^H -

аддукта. Наилучшие результаты получены при использовании *t*BuOK, окисление которого протекает при достаточно высоком потенциале и не осложняет проведение экспериментов. В целом присутствие основания заметно повышало выход целевых продуктов во всех случаях введения аминной или амидной функции. Например, в реакции динитробензола **1.23** с бутиламином выход возрос с 30% до 49%. Это хороший результат, поскольку экспериментальная процедура не стала сложнее.

При увеличении числа электроноакцепторных групп в субстратах (стабильность соответствующих σ^H -аддуктов и потенциалы их окисления растут, что может оказывать существенное влияние на протекание процесса, при этом важную роль играют условия эксперимента. Например, стабильность соответствующих σ^H -аддуктов в ряду соединений **1.23**, **1.24**, **1.186** должна возрастать, однако в экспериментах с отсутствием добавок основания (см. выше и табл. 1.15) это не привело к заметному изменению выхода целевых продуктов **1.190**, **1.192**, **1.195**. Напротив, ацетиламидирование тринитробензола **1.24** в присутствии основания протекает с выходом 66%, а выход целевого продукта в аналогичной реакции динитробензола **1.23** – лишь 55 %.

Сравнительно высокий выход продукта **1.194** при электрохимическом введении *N*-метилформамида в тринитробензол **1.24** обусловлен применением иной методологии электрохимического синтеза. В этом случае первой стадией процесса является катодная активация субстрата. На следующем этапе происходит нуклеофильная атака с образованием σ^H -аддукта и его последующая ароматизация (Схема 1.23) [91].

Схема 1.23



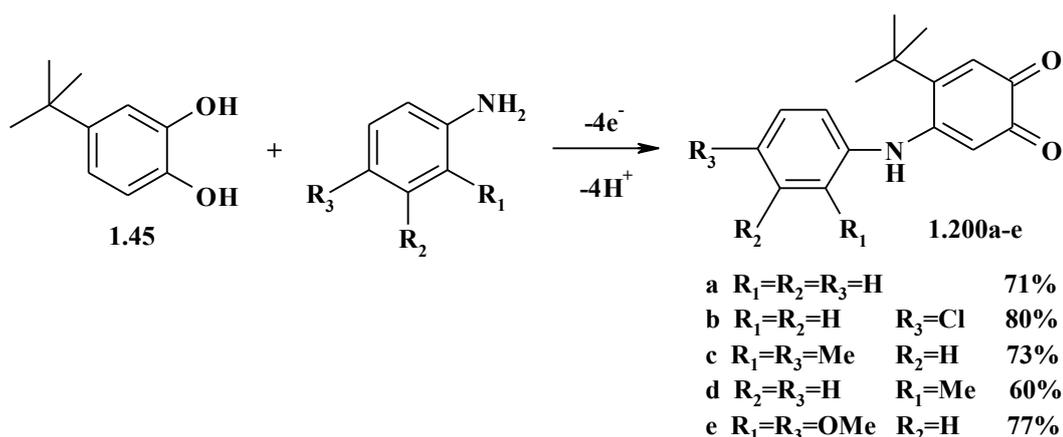
На первом этапе раствор тринитробензола **1.24** в *N*-метилформамиде с добавкой фонового электролита NBu_4BF_4 подвергали электролизу при потенциале -0,7 В (потенциал восстановления тринитробензола **1.24** $E_c = -0,53$ В), пропуская 1 Ф/моль электричества (в расчете на одно-электронный процесс). Образование при этом σ^H -аддукта с потенциалом окисления 1,12 В зафиксировано вольтамперометрически. Последующий исчерпывающий электролиз при потенциале 1,3 В привел к получению S_N^H продукта **1.194** с выходом около 80%. Проведение электрохимической реакции таким методом оказалось более эффективным в сравнении с электролизом при потенциале 1,12 В, где выход продукта **1.194** не превышал 20% [90].

Аминирование 1-хлор-2,4-динитробензола **1.189**, а также 2-хлор-3-нитропиридина **1.32** демонстрирует основные преимущества электрохимического подхода в реакциях $S_N^H Ar$. В этом случае, хорошая уходящая группа (хлор) находится в активированных положениях ароматического кольца, и при потенциале 1,35 В происходит классическое замещение хлора ($S_N^{ipso} Ar$). Однако снижение контролируемого потенциала электролиза до 1,12 В (при этом потенциале окисляется только σ^H -аддукт) привело к селективному замещению водорода ($S_N^H Ar$), с сохранением галогена.

Приведенные примеры довольно ярко демонстрируют основные преимущества электрохимической функционализации производных нитроаренов. Пожалуй, единственным недостатком здесь является использование органических полярных растворителей и фоновых электролитов. В этом плане многообещающим подходом могло бы стать использование ионных жидкостей, одновременно выполняющих роли растворителя и электролита. Применение ионных жидкостей также привлекательно благодаря их высокой электропроводности и электрохимической стабильности в окислительных процессах (от 0 до 1,7 В относительно каломельного электрода сравнения) [92]. Как было показано применение ионных жидкостей позволяет значительно улучшить показатели электрохимической функционализации нитроаренов. Например, замена растворителя и фонового электролита на ионную жидкость в реакции аминирования соединения **1.23** позволяет повысить выход N-бутиламино-2,4-динитробензола (**1.190**) до 94 % (Таблица 1.15) [93].

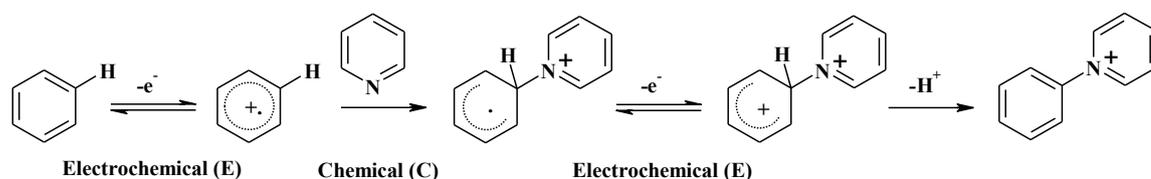
Еще один вариант образования C-N связи с участием свободной NH_2 - группы был реализован в синтезе аминокинонов через окислительное сочетание 4-трет-бутилпирокатехина и анилинов (Схема 1.24) [94]. Реакция протекает в водном фосфатном буфере (pH 7.0) при комнатной температуре на графитовом аноде неразделенной ячейки. По данным циклической вольтамперометрии, механизм реакции включает первоначальное анодное окисление пирокатехина **1.45** до хинона. На следующей стадии происходит нуклеофильное присоединение и последующее окисление до устойчивых аминокинонов **1.200a-e**.

Схема 1.24



Другой важный тип модификации ароматических структур - это аминирование гетероароматическими аминами. Использование пиридина, как N-нуклеофила, довольно широко распространено в электрохимических S_N^H реакциях. Ароматическое замещение водорода в антраcene пиридином отмечено еще в классической работе Лунда [95]. На основании вольтамперометрических данных предложен вероятный ECE механизм этого процесса, включающий перенос электрона на первой стадии и образование катион-радикала субстрата, его химическое взаимодействие с нуклеофилом и генерация катион-радикального аддукта, его дальнейшее окисление с выбросом протона (или второй нуклеофильной атакой) (Схема 1.25) [96].

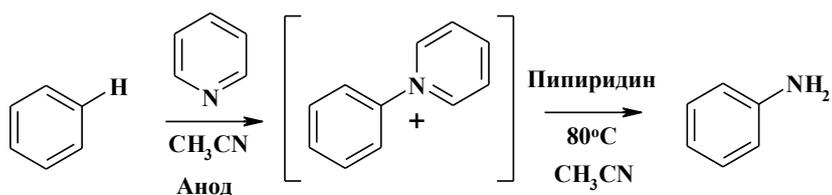
Схема 1.25



Катион-радикалы, электрохимически генерируемые из антрацена, 9-замещенного антрацена, бензо[а]пирена, перилена, тиантрена, производных тиафена и порфирина реагируют с пиридином и замещенным пиридином по описанному выше механизму [97-101].

Эта электрохимическая методология получила великолепное развитие и была использована для C-H аминирования ароматических соединений. Метод заключается в электрохимическом окислении аренов в присутствии пиридина с последующей реакцией полученного N-арилпиридиния с алкиламином (Схема 1.26) [102].

Схема 1.26



Такой новый вид трансформации, объединяющий электрохимическую и химическую реакции, является мощным методом синтеза различных производных анилина из ароматических соединений без использования металлических катализаторов и жестких химических реагентов. Способ обеспечивает хемоселективный путь получения первичных ароматических аминов, которые содержат разнообразные функциональные группы, включая иодидную и нитрогруппу (Таблица 1.16).

Таблица 1.16. Результаты электрохимического аминирования ароматических соединений.

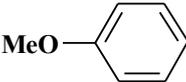
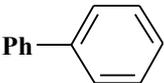
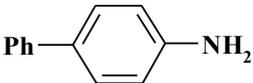
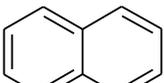
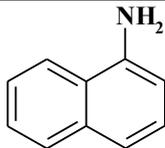
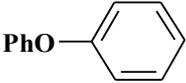
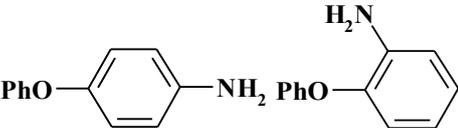
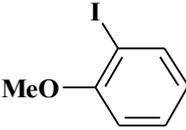
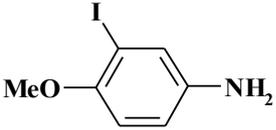
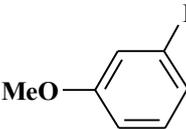
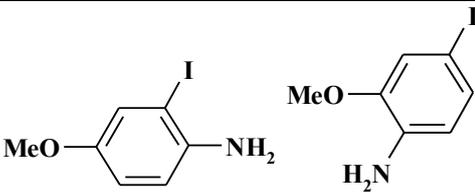
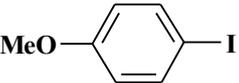
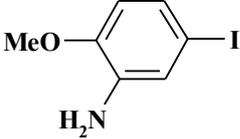
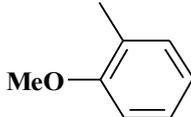
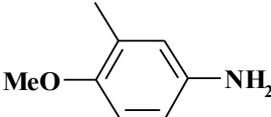
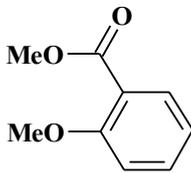
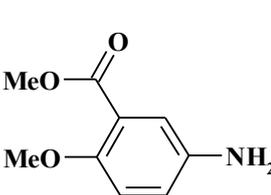
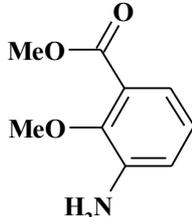
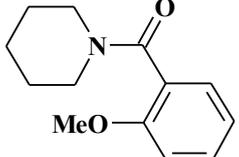
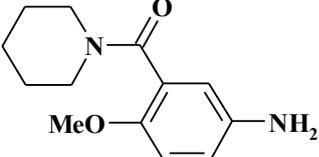
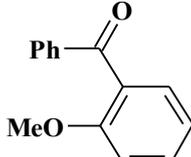
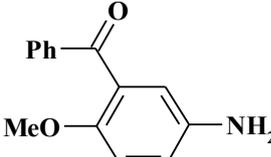
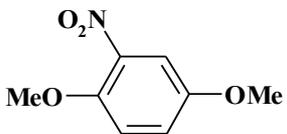
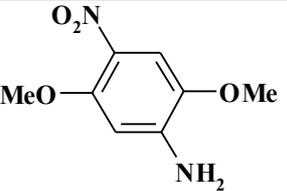
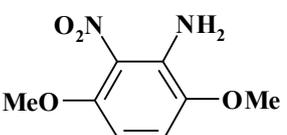
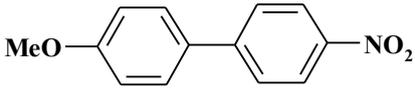
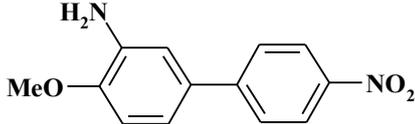
Субстрат	Продукт	Ф/моль	Выход продукта, %
		3,0	69
		3,5	71
		3,0	99
		3,5	92 (57:43)
		3,0	81
		3,5	97 (66:34)

Таблица 1.16. Результаты электрохимического аминирования ароматических соединений
(продолжение).

Субстрат	Продукт	Ф/моль	Выход продукта, %
		3,5	84
		3,0	74
	 	4,5	92 (70:30)
		3,5	97
		7,0	66
	 	3,5	95 (70:30)
		3,5	100

Применение BDD анода позволило расширить ряд субстратов и распространить эту электросинтетическую методологию на менее активированные арены – алкилбензолы (Таблица 1.17) [103].

Таблица 1.17. Синтез анилинов электрохимическим аминированием алкилбензолов на BDD аноде.

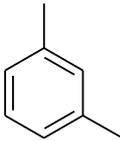
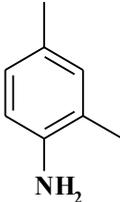
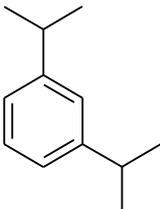
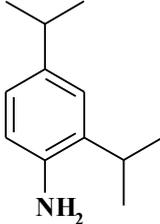
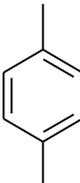
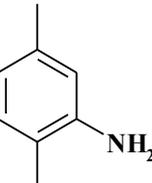
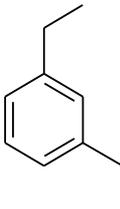
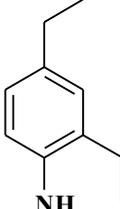
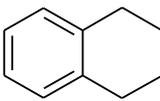
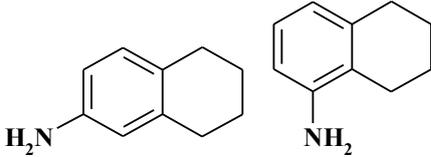
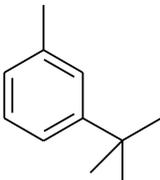
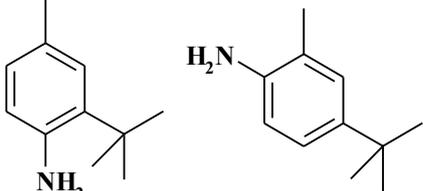
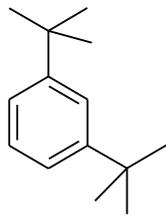
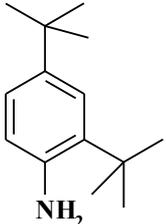
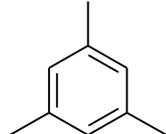
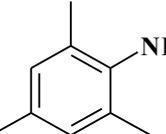
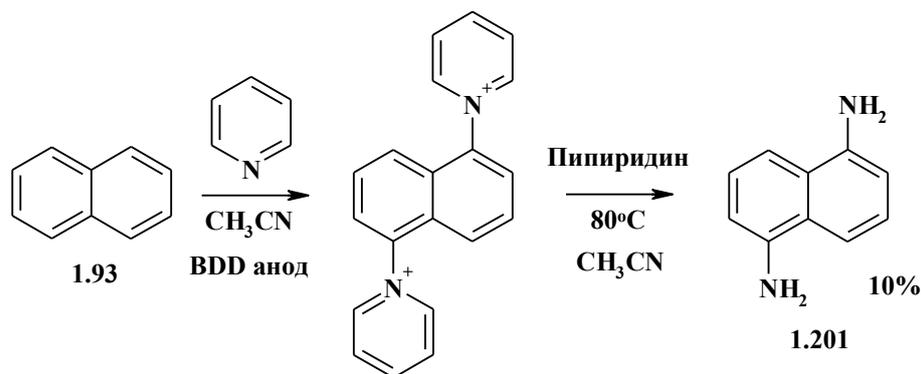
Субстрат	Продукт	Выход продукта, %
		60
		50
		61
		50
		40 (80:20)
		55 (36:64)

Таблица 1.17. Синтез анилинов электрохимическим аминированием алкилбензолов на BDD аноде (продолжение).

Субстрат	Продукт	Выход продукта, %
		30
		24

В недавнем исследовании [104] авторам удалось осуществить двукратное присоединение пиридина к нафталину и, следовательно, получить 1,5-диаминонафталин **1.201** (Схема 1.27).

Схема 1.27

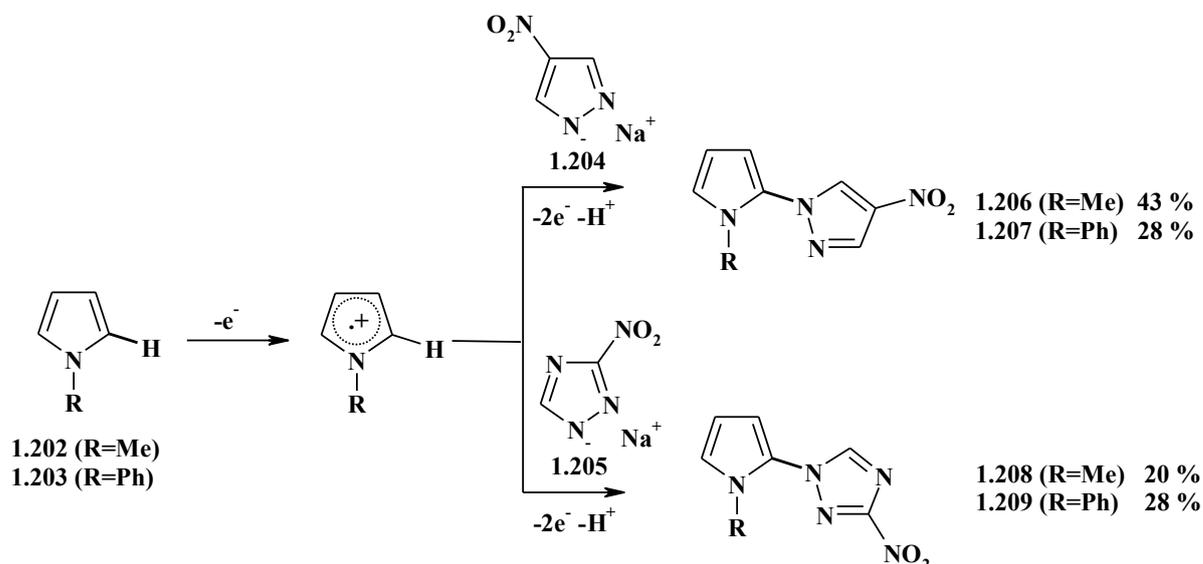


Реакция протекает региоселективно по 1 и 5 положениям нафталина. Несмотря на умеренный выход продукта, этот подход впервые позволяет синтезировать диаминовые продукты электрохимическим способом.

Еще одним вариантом S_N^H реакций, реализуемых электрохимически, является пример введения азольных фрагментов в ароматические субстраты. Первые исследования по азолированию аренов были выполнены еще в 1988 г. [105]. Позднее ряд азолов и аренов был расширен и осуществлено введение в ароматический субстрат (1,4-, 1,3- и 1,2 диметоксибензолы) остатков пиразола, 3,5-диметилпиразола, 3,5-диметил-4-нитропиразола, 3-нитро-1,2,4-триазола, тетразола, при этом были подробно изучены закономерности этих реакций. Соответствующие S_N^H продукты синтезированы с выходом до 60% по току и веществу [106-110].

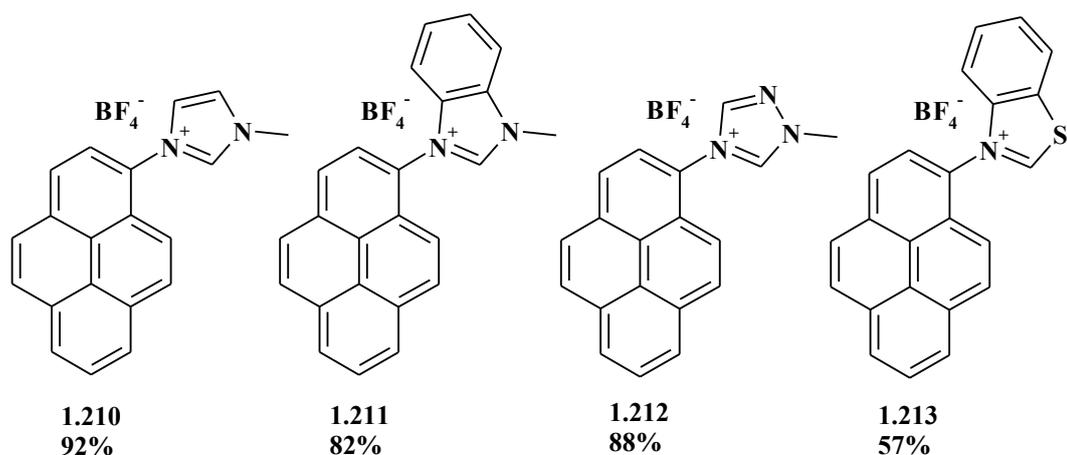
Авторами [111] реализован процесс кросс-сочетания в ряду пятичленных гетероциклов (Схема 1.28). В анодном пространстве разделенной ячейки при потенциалах окисления N-метилпиррола **1.202** (1,3 В) и N-фенилпиррола **1.203** (1,5 В) в присутствии соответствующих азолат-ионов **1.204** и **1.205** получены ранее неизвестные пирролилазолы **1.206-1.209**.

Схема 1.28



В настоящее время интерес к развитию электрохимической методологии синтеза N-арилазолов не ослабевает. Так, с хорошими выходами были синтезированы азольные производные пирена **1.210-1.213** (Схема 1.29) [112]. Реакция протекает в ацетонитриле на платиновых электродах при потенциале окисления пирена **1.95** (1,40 В).

Схема 1.29



Выходы, достигающие 97 %, были достигнуты в реакции электроокислительного C-N сочетания между аренами и имидазолами путем предварительного введения в последние защитной группы (Таблица 1.18). В качестве защитных групп использовались остатки р-

толуолсульфокислоты (Ts) или метансульфокислоты (Ms), которые снимались пипиридином по завершению электролиза (Схема 1.30) [113]. Анодом служило углеродное волокно, катодом платиновая пластина, электролитом раствор LiClO_4 в CH_3CN .

Схема 1.30

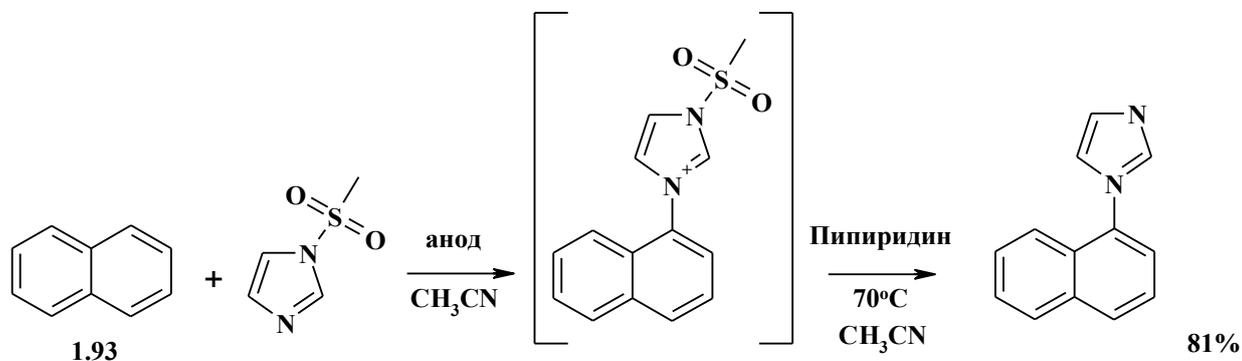
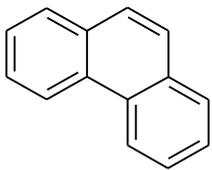
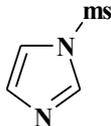
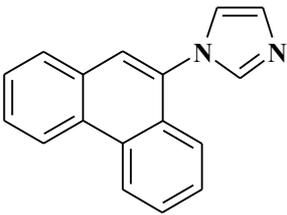
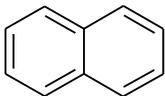
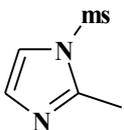
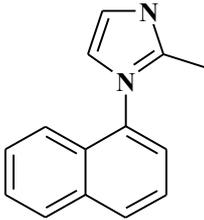
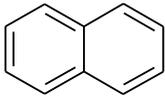
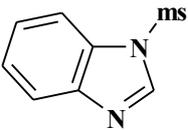
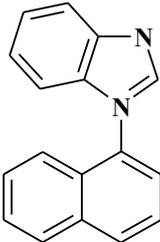


Таблица 1.18. Результаты C-N сочетания производных имидазола с различными аренами.

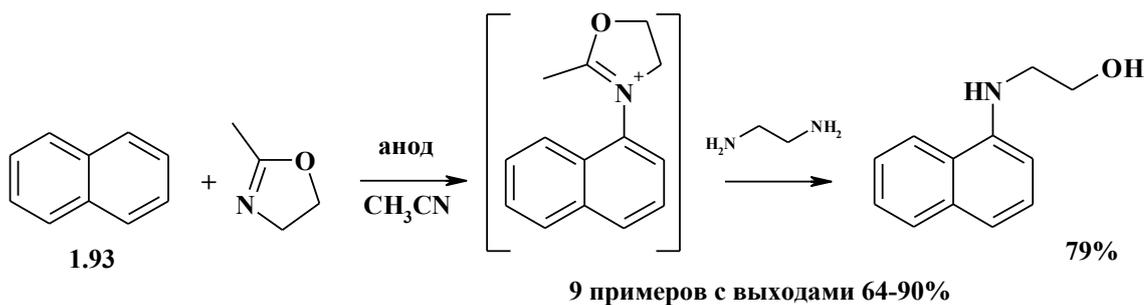
Субстрат	Имидазол	Продукт	Выход продукта, %
			68 (o/p=1/2)
			70
			36

Таблица 1.18. Результаты C-N сочетания производных имидазола с различными аренами (продолжение).

Субстрат	Имидазол	Продукт	Выход продукта, %
			75
			97
			61

Те же авторы [114], используя разработанный ими подход, включающий электрохимическую функционализацию и последующую химическую реакцию, разработали эффективный метод введения алкиламинов. Что особенно важно, алкильный фрагмент имеет в своем составе функциональную группу, например, гидроксильную, а это открывает новые перспективы для дальнейших преобразований (Схема 1.31).

Схема 1.31



1.3. Образование C-O связи

К этому типу функционализации ароматических систем следует отнести процессы гидроксилирования, алкоксилирования, ацетоксилирования. Исследования в этой области в основном были выполнены в середине прошлого века, неоднократно подвергались анализу и обобщению, в том числе и в нашей работе [29,30,32].

1.4. Образование C-P, C-S связи

В литературе пока довольно редко встречаются электрохимические реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода под действием S-и P- нуклеофилов.

Работы по электрохимическому введению S-нуклеофилов до недавнего времени ограничивались исследованиями S_N^H реакций в пирокатехинах [115-119].

Между тем, авторам удалось осуществить региоселективное электрохимическое тиоцианирование ряда (гетеро)ароматических субстратов (Таблица 1.19) [120]. Ключом к осуществлению этого процесса является генерирование на аноде реакционно способной нуклеофильной частицы из роданида аммония NH_4SCN (Схема 1.32) [121].

Схема 1.32

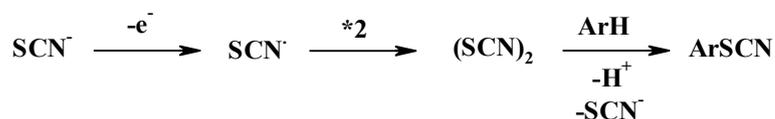


Таблица 1.19. Электрохимическое тиоцианирование аренов и гетероаренов.

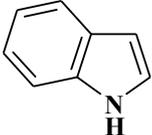
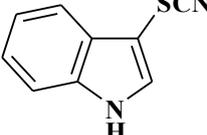
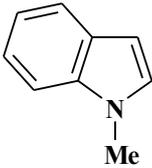
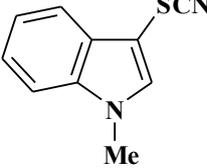
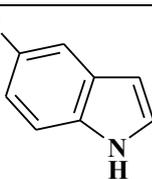
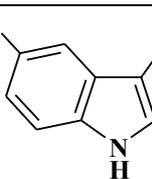
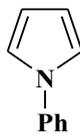
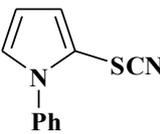
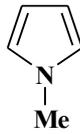
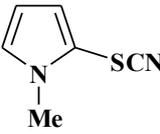
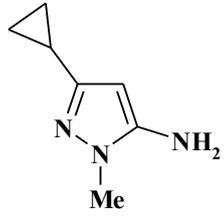
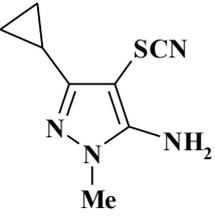
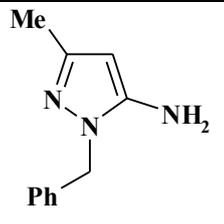
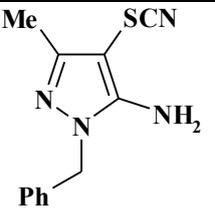
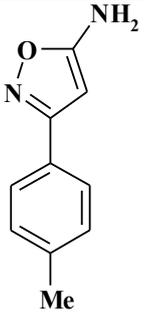
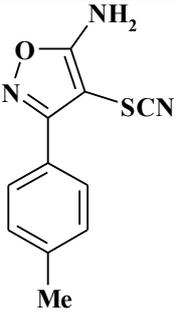
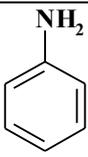
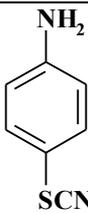
Субстрат	Продукт	^a Выход, %
		85 (82)
		90 (84)

Таблица 1.19. Электрохимическое тиоцианирование аренов и гетероаренов (продолжение).

Субстрат	Продукт	^a Выход, %
		95 (89)
		53 (50)
		75 (70)
		75 (68)
		65 (57)
		60 (52)
		75 (55)

^a Выход продуктов при потенциал-контролируемом электролизе (в гальваностатическом режиме)

Электролиз в неразделенной ячейке на платиновых электродах был проведен в потенциостатическом (0,70 В отн. н.к.э.) и гальваностатическом режимах (плотность тока 2,5 мА/см²). Результаты, полученные в разных режимах, в целом, сопоставимы, хотя потенциал-контролируемый процесс показывает несколько лучшие результаты.

В аналогичных условиях потенциостатического электролиза осуществлено тиоцианирование пиразоло[1,5-а]пиримдинов **1.214a-e**. Результатом этой С-Н функционализации стали соответствующие продукты **1.215a-e**, полученные с хорошими выходами (Схема 1.33, Таблица 1.20) [122].

Схема 1.33

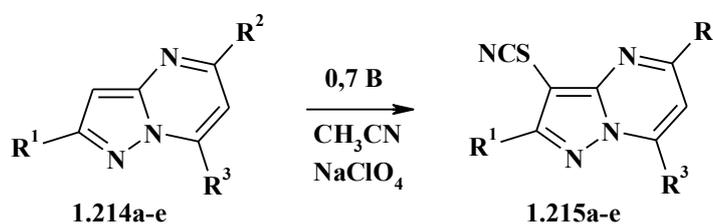


Таблица 1.20. Результаты тиоцианирования пиразоло[1,5-а]пиримдинов **1.214a-e** в условиях электроокисления.

Субстрат	Продукт	Выход, %
1.214a R ¹ =R ² =Me, R ³ =NH ₂	1.215a	79
1.214b R ¹ =R ² =R ³ =Me	1.215b	87
1.214c R ¹ =циклопропил, R ² =R ³ =Me	1.215c	82
1.214d R ¹ =Me, R ² =тиенил, R ³ =CF ₃	1.215d	71
1.214e R ¹ =Me, R ² =Ph, R ³ =CF ₃	1.215e	69

Сравнительно недавно электрохимическая версия S_N^H реакций была применена для получения *фосфорсодержащих* органических соединений, которые могут быть использованы в таких областях, как фармакология, медицина или материаловедение. К настоящему времени исследования по введению Р-нуклеофилов в ароматическое ядро ограничены электрохимическим методом синтеза фосфорсодержащих нитроароматических соединений [123] и арилпиримидинов [124]. В первом варианте к раствору нитроарена в DMF, содержащем электролит Bu₄NBF₄ (0,1M), в инертной атмосфере был добавлен соответствующий нуклеофил (в некото-

рых случаях совместно с основанием *t*-BuOK). Потенциал образующегося при этом σ^H -аддукта был определен циклической вольтамперометрией относительно каломельного электрода сравнения. После этого раствор подвергался электролизу при контролируемом потенциале (потенциал окисления устанавливался на 100 мВ больше измеренного) на графитовом аноде (Таблица 1.21). Показано, что на выход целевого продукта большое влияние оказывает стерический фактор: введение громоздких нуклеофилов значительно снижает выход S_N^H продукта. В случае нуклеофильной атаки триметилфосфитом **1.219** и триэтилфосфитом **1.220** образуются σ^H -аддукты, при электрохимическом окислении которых происходит перегруппировка Арбузова с образованием целевых соединений **1.221** и **1.222** (Схема 1.34).

Схема 1.34

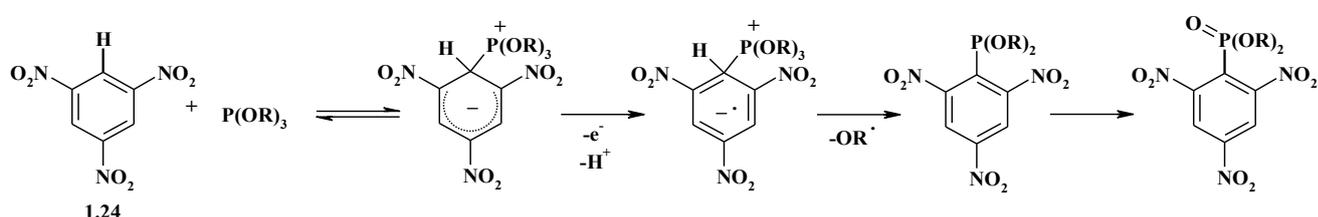
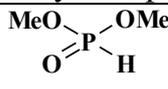
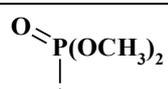
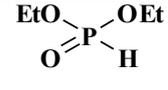
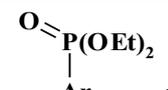
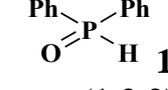
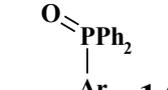
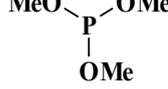
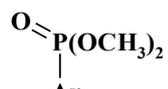
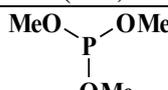
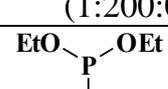
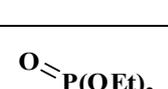
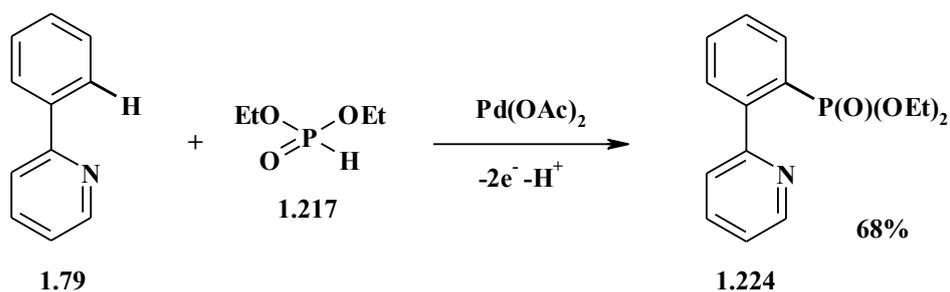


Таблица 1.21. Результаты анодного окисления σ^H -аддуктов, образуемых при взаимодействии тринитробензола **1.24** с Р-нуклеофилами ($Ar=C_6H_2(NO_2)_3$).

Нуклеофил (субстрат:нуклеофил:основание)	E_{ox} , В	Продукт	Выход, %
 1.216 (1:2:2)	0,88	 1.221	80
 1.217 (1:1:1)	0,86	 1.222	33
 1.218 (1:2:2)	0,83	 1.223	10
 1.219 (1:0,25:0)	0,88	 1.221	14
 1.219 (1:200:0)	0,88	 1.221	68
 1.220 (1:50:0)	0,88	 1.222	20

Электроокислительное фосфорилирование 2-фенилпиридина **1.79** диэтилфосфитом **1.217** было реализовано с участием ацетата палладия в качестве катализатора.



Необходимо отметить, что количество работ по реакциям ароматического нуклеофильного замещения водорода под действием S и P- нуклеофилов весьма ограничено, но учитывая новизну имеющихся данных, актуальность и биологическую направленность этих работ, можно надеяться, что исследования в данном направлении будут продолжены.

1.5. Образование C-Галоген связи

Реакции электрохимического хлорирования, бромирования, иодирования аренов протекающие с замещением водорода на галоген подробно рассмотрены в обзоре [125], что избавляет от необходимости повторного рассмотрения и обобщения литературных данных.

Химическое фторирование ароматических соединений чаще всего осуществляют через диазониевые соли по реакции Шимана. Процесс этот довольно трудоемок, а часто и опасен из-за взрывоопасности диазониевых солей. В связи с этим электрохимические методы фторирования ароматических соединений с использованием методологии нуклеофильного замещения водорода весьма актуальны. Краткое описание достижений по селективному электрохимическому фторированию приведено в работе японских исследователей [126] с рассмотрением влияния природы растворителя и применяемой техники препаративного электролиза.

Проведенный анализ литературных данных показывает, что электрохимические методы прямой нуклеофильной функционализации C(sp²)-H связей в аренах и гетероаренах используются и становятся все более универсальным инструментом синтетической органической химии [127,128]. Применение этих методов позволяет повысить атомную эффективность, отказавшись от дополнительного введения нуклеофугных групп и вспомогательных реагентов и материалов [129,130]. Возможность количественно определить окислительно-восстановительные потенциа-

лы реагентов и промежуточных соединений открывает перспективы осмысленного и рационального выбора окислительных агентов (или отказ от таковых и использование электрохимического процесса), а также дает возможность получить сведения о механизме S_N^H как в химическом, так и электрохимическом вариантах. Перенос электрона позволяет осуществлять активацию как субстратов, так и реагентов, что существенно расширяет базу аренов и гетероаренов, способных участвовать в S_N^H реакциях. Возможности управления электрохимическим процессом открывают перспективы для региоспецифичного замещения С-Н связей, даже в присутствии легкоуходящих групп.

Однако к настоящему времени накоплено сравнительно небольшое число публикаций посвященных электрохимическому варианту реакции S_N^H . Что касается примеров прямой электрохимической С-Н функционализации гетероциклов, то такие сведения носят единичный характер и явно недостаточно развиты.

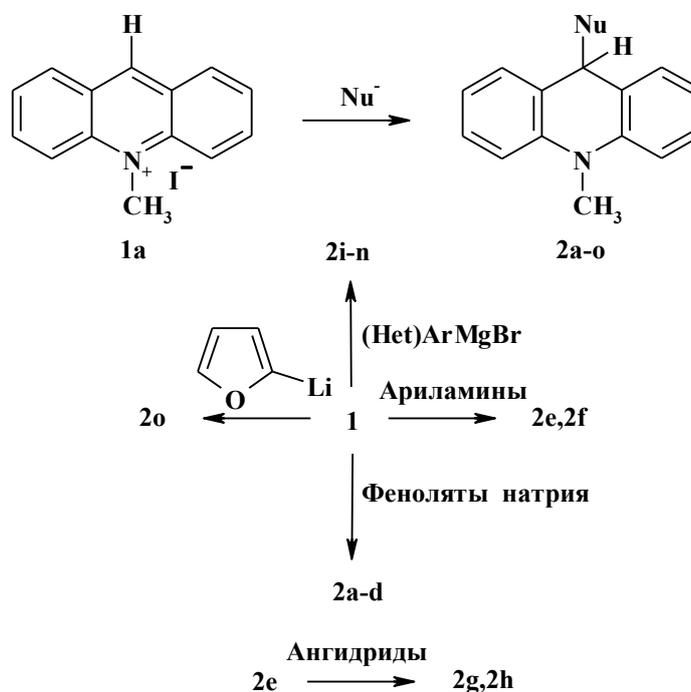
Глава 2. Результаты и обсуждения

Выбор катиона акридиния в качестве объекта исследования связан с тем, что он является удобной моделью, имеющей лишь один электрофильный центр. В то же время, исследования 9-замещенных акридинов обусловлены их разнообразной биологической активностью. Наиболее известно антисептическое действие производных акридина [131], но в последнее время выявлено их противоопухолевое [132,133], противовирусное [134,135], противодиабетическое [136,137], противомаларийное [138], антиприонное [139], а также обезболивающее действие [140]. Немаловажно и то, что 9-замещенные акридины используются в качестве моделей кофермента НАД⁺ для изучения реакций гидридного переноса [141,142].

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

В порядке получения количественных данных об дегидроароматизации азинов был осуществлен синтез серии 10-метил-9-замещенных дигидроакридинов **2a-r** (Таблица 2.1) с целью выявить влияние электронных и пространственных факторов на окисление этих соединений, а также определить оптимальные условия для успешной реализации электроокисления.

Схема 2.1

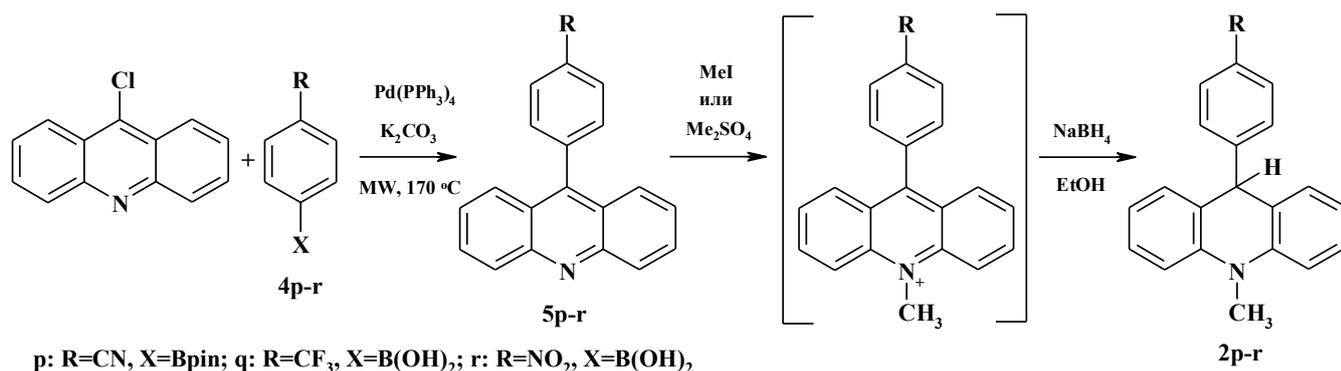


Дигидроакридины **2a-d** получены взаимодействием 10-метилакридиния **1a** и фенолятов натрия в диэтиловом эфире при комнатной температуре. Соединения **2i-n** были получены реакцией 10-метилакридиния и соответствующего арилмагнийбромида. Ариламины взаимодействуют с катионом акридиния напрямую с образованием аминов **2e** и **2f** [143]. Карбамоилпроиз-

водные **2g** и **2h** были получены обработкой амина **2e** соответствующими ангидридами. Соединение **2o** получено реакцией литийфурана с акридином **1** (Схема 2.1).

Что касается дигидроакридинов **2p-r**, содержащих электроноакцепторные заместители, то они были синтезированы катализируемой Pd реакцией кросс-сочетания 9-хлоракридина **3** с бороновыми кислотами, с последующей кватернизацией иодистым метилом и восстановлением NaBH_4 (Схема 2.2). Продукты кросс-сочетания **5p-r** получены взаимодействием хлоракридина с 1,2 экв. бороновой кислоты **4q-r** в присутствии 5% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и 2,5 экв. K_2CO_3 в растворе диоксан - вода (1 - 4) при 170 °C в условиях микроволнового излучения. Алкилирование избытком иодистого метила проводилось в диэтиловом эфире при комнатной температуре. В случае **5r** кватернизацию проводили в кипящем диметилсульфате. Полученные осадки без дополнительной очистки были восстановлены NaBH_4 в кипящем этаноле до соответствующих дигидроакридинов **2p-r**.

Схема 2.2



Синтезированные σ^{H} -аддукты были исследованы методом циклической вольтамперометрии в безводном ацетонитриле в атмосфере аргона (с добавкой фонового электролита NH_4BF_4) при скорости сканирования 100 mV/s. Все они характеризуются четко определенным необратимым пиком двухэлектронного окисления (Рисунок 2.1). Значения потенциалов пика окисления приведены в таблице 2.1.

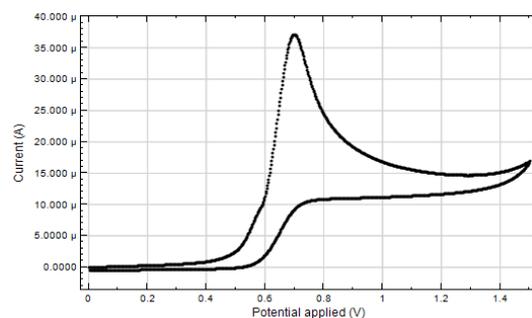
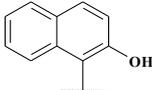
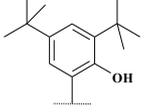
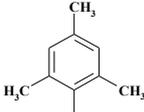
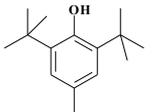
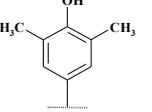
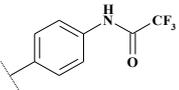
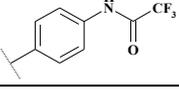


Рисунок 2.1. Циклическая вольтамперограмма соединения **2n** в $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{ M NH}_4\text{BF}_4$.

Таблица 2.1. 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 про- дуктов 3 (%)	Соединения 2	Нуклеофильный заместитель	E_{pa} (В)	$E_{взмо}$ (эВ)	Выход S_N^H про- дуктов 3 (%)
a		0,57	-5,232	92	j	$-C_6H_4-CH_3-p$	0,70	-5,451	92
b		0,64	-5,231	87	k		0,61	-5,225	86
c		0,68	-5,418	87	l	$-C_6H_4-OCH_3-p$	0,68	-5,349	91
d		0,65	-5,330	90	m	$-C_6H_4-F-p$	0,81	-5,573	97
e	$-C_6H_4-NH_2-p$	0,58	-5,389	91	n		0,70	-5,498	95
f	$-C_6H_4-NEt_2-p$	0,48	-5,110	85	o		0,70	-5,446	91
g		0,69	-5,680	85	p	$-C_6H_4-CN-p$	0,68	-5,766	89
h		0,66	-5,625	86	q	$-C_6H_4-CF_3-p$	0,70	-5,590	92
i	$-Ph$	0,68	-5,476	88	r	$-C_6H_4-NO_2-p$	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 заместителя 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**. Введение дополнительных метильных групп в ароматический заместитель также снижает потенциал на 90 мВ (соединения **2j** и **2k**). 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 соеди-

нении **2r** повышает окислительный потенциал только на 60 мВ. Можно было бы предположить, что этот необычный факт объясняется различием в геометрической конфигурации соединений, несущих донорные (**2e**) и акцепторные (**2q**) заместители, и тем самым, разным поведением на аноде. Для проверки этой гипотезы были предприняты структурные исследования монокристаллов соединений **2e**, **2i** и **2q**. Общий вид соединений и принятая в структурных экспериментах нумерация атомов приведены на *рисунке 2.2*.

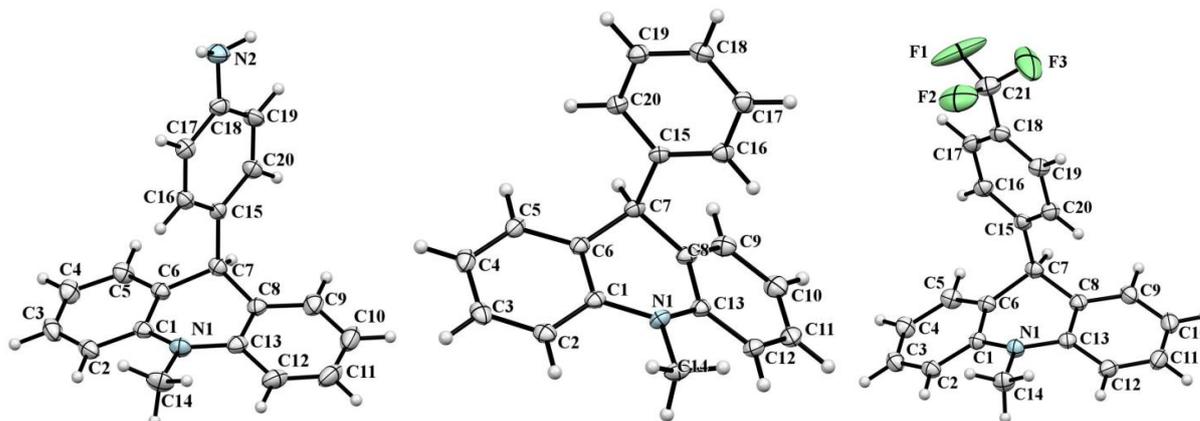


Рисунок 2.2. Молекулярная структура соединений **2e**, **2i**, **2q** в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Согласно данным РСА, исследованные соединения кристаллизуются в centrosymmetric пространственных группах симметрии. Молекулярная упаковка соединений неспецифическая, значимые укороченные контакты отсутствуют. Конформацию дигидроакридинового цикла в рассматриваемых соединениях при этом можно охарактеризовать как псевдо-ванна с выходящими из плоскости цикла атомами C(7) и N(1) и аксиальным расположением заместителя. В результате дигидроакридиновый цикл испытывает сгиб по оси N(1)-C(7), при этом двугранный угол между фениленовыми кольцами достигает существенной величины ($37,13^\circ$ для соединения **2q**, для **2i** - $35,24^\circ$, **2e** - $23,42^\circ$). Длины связей в целом неплохо согласуются со стандартными величинами, разброс длин взаимно соответствующих связей не превышает $0,01 \text{ \AA}$ относительно среднего значения. Конфигурация N-атома в дигидроазиновоом кольце приближена к плоской: сумма CNC углов $358,0(3)^\circ$ для **2e**, $355,2(3)^\circ$ для **2i**, и $355,8(3)^\circ$ для **2q**. Поэтому во всех случаях N-атомы, по всей видимости, имеют sp^2 - конфигурацию и сильное сопряжение с фениленовыми кольцами. Несмотря на низкотемпературные условия эксперимента для молекулы **2q**, CF_3 -группы в заместителе проявляют сильное разупорядочение. В результате координаты расстояний F-атомов и C-F определяются с высокой ошибкой, а тепловые эллипсоиды атомов показывают высокую анизотропию. Никаких сокращенных межмолекулярных контактов в упаковке нет. Таким образом, данные РСА указывают на близкую геометрию исследуемых соединений и отсутствие существенных различий между ними, которые бы позволили объяснить наблюдаемый нами факт.

Для выяснения причин неожиданного влияния заместителей были выполнены квантово-химические расчеты энергий ВЗМО, как орбитали, непосредственно «причастной» к окислению. Анализ расчетных значений энергий ВЗМО (Таблица 2.1) и экспериментально полученных потенциалов окисления позволяет выявить общую тенденцию: при снижении значений E_{pa} 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 2.3).

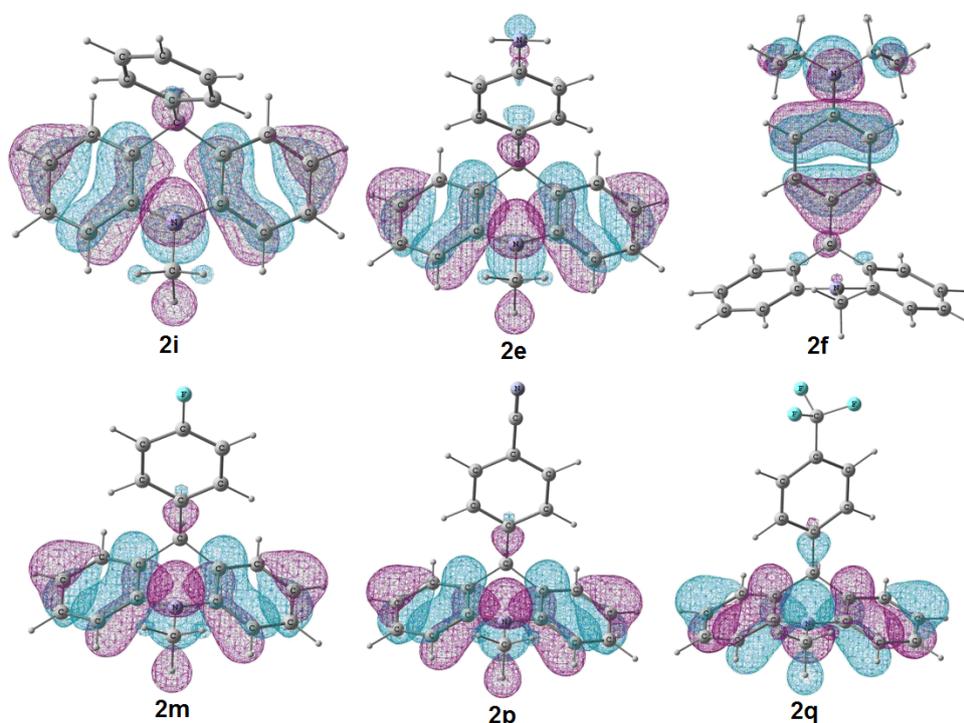


Рисунок 2.3. Визуальное представление ВЗМО полученное в приближении V3LYP/6-311+G (3df, 2p) для соединений **2i**, **2e**, **2f**, **2m**, **2p**, **2q**.

Необходимо отметить, что наблюдаемые значения E_{pa} хорошо согласуются с константами σ_R , которые отражают вклад резонансного эффекта заместителей [144]:

R	NEt ₂	NH ₂	OMe	Me	F	CN	CF ₃	NO ₂
σ_R	-0.57	-0.51	-0.43	-0.08	-0.48	0.08	0.08	0.15

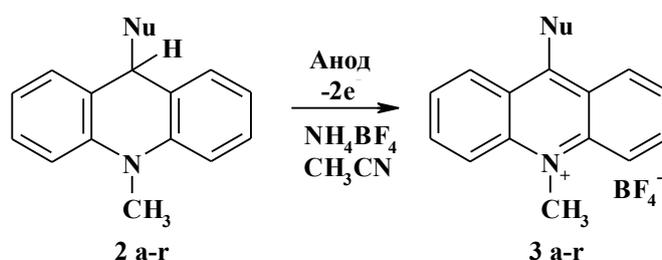
Эти значения показывает, что на потенциал окисления главным образом влияют заместители, обладающие положительным мезомерным эффектом (+M). Поэтому, соединение **2m**, несущее пара-F заместитель (+M; -I) имеет повышенный (более высокий) потенциал окисления.

Введение электроноакцепторных заместителей, таких как CN и CF₃ (-M; -I), практически не изменяет окислительного потенциала.

Таким образом, окислительные потенциалы дигидроакридинов **2a-r** находятся в диапазоне 0,48-0,81 В. Однако большинство соединений имеют потенциал, близкий к 0,70 В, а введение электроноакцепторных заместителей практически не влияет на значения потенциалов окисления. Только присутствие электронодонорных заместителей приводит к снижению значений окислительных потенциалов. Полученные данные могут быть использованы при выборе химического окислителя в реакциях S_N^H, по крайней мере, в серии акридинов.

Принимая во внимание результаты, полученные с помощью циклической вольтамперометрии, σ^H-аддукты были подвергнуты препаративному электроокислению (Схема 2.3).

Схема 2.3



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**, таблица 2.1). Реакция проходит селективно, без образования побочных продуктов, с высоким выходом целевых соединений (от 85 до 95 %). Выбор данного электролита – NH₄BF₄ – обусловлен его достаточной стабильностью в области исследуемых потенциалов и хорошими результатами при электролизе. Так, окисление в фоне NaClO₄ приводил к выходам, не превышающим 25 %, а соли тетраалкиламмония существенно затрудняли выделение продукта.

Необходимо отметить, что синтезированный 9-метзил-10-метилакридиний **3к**, коммерческий продукт, являющийся органическими фоторедокс катализатором разнообразных химических реакций, таких как, присоединение кислот и спиртов к алкенам [145], гидроаминирование алкенов [146,147], декарбоксилирование карбоновых кислот в асимметрическом синтезе [148], циклоприсоединение [149-151]; селективных реакции окисления [152], хлорирования [153] и бромирования углеводородов [154].

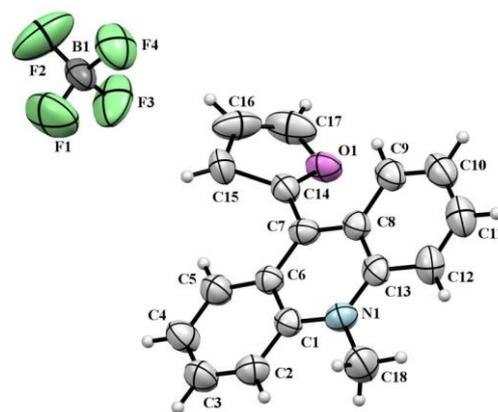


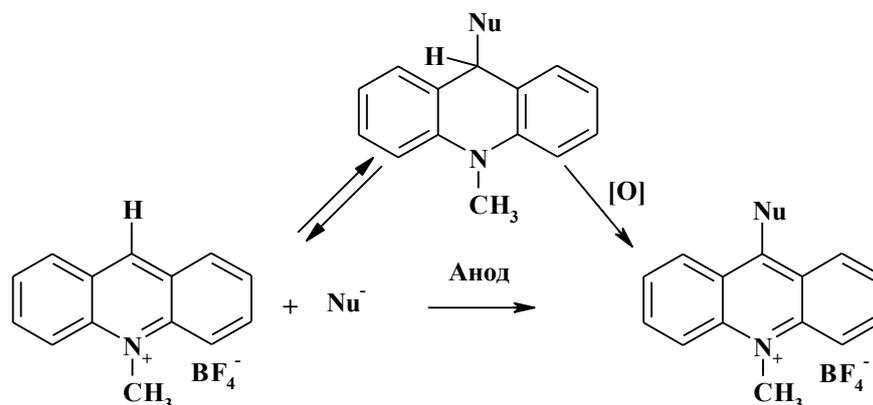
Рисунок 2.4. Молекулярная структура соединения **3o** в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Таким образом, полученные об анодной дегидроароматизации разнообразных 9,10-дигидроакридинов сведения позволили разработать удобный, простой и эффективный электрохимический метод получения соответствующих 9-арилакридинов. Этот метод, дающий высокие выходы, не требует участия внешних окислителей и основан на чистой энергии электрического тока.

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 2.4



Как известно, стадия образования σ^H -аддукта может быть обратима в той или иной степени (Схема 2.4), поэтому в реакционной смеси могут присутствовать все реакционные партнеры - субстрат, нуклеофил, интермедиат и продукт, и способность их к окислению всегда необходимо учитывать. Таким образом, выбор подходящего окислителя является одной из слож-

нейших проблем и критическим фактором в осуществлении S_N^H превращений. 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 2.5). Два пика на рисунке 2.6, 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.

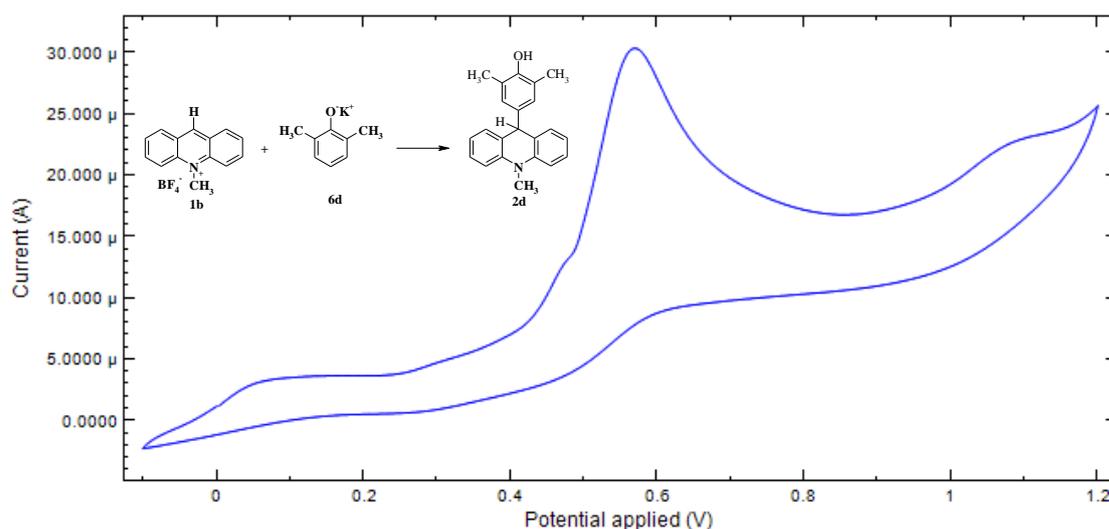


Рисунок 2.5. Вольтамперограмма реакционной смеси **1b** и **6d** в $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{ M NEt}_4\text{BF}_4$. Электрод сравнения Ag/AgNO_3 , Pt рабочий электрод, $\nu = 100 \text{ мВ/с}$.

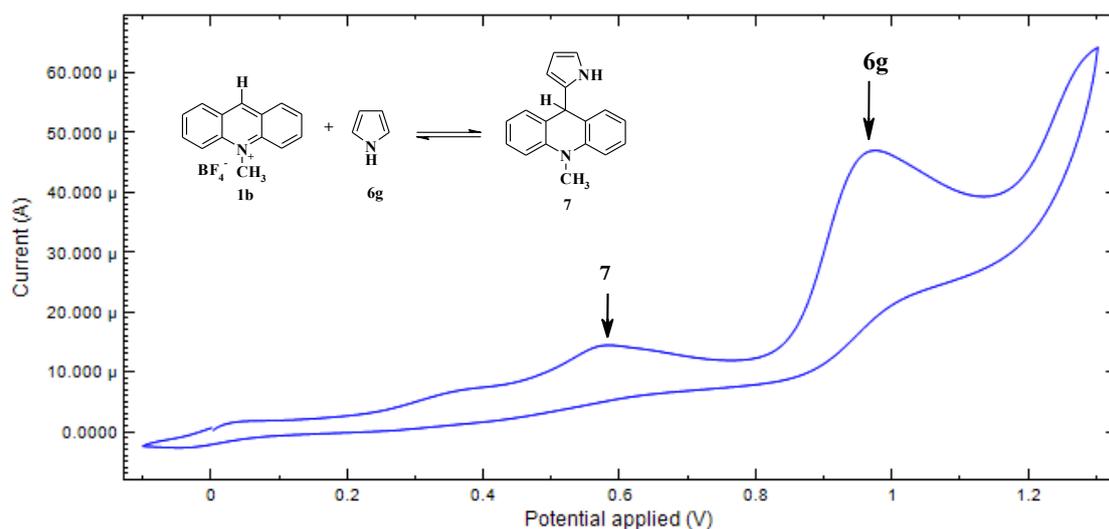
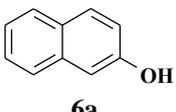
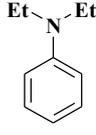
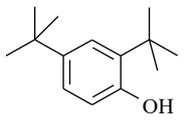
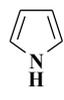
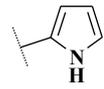
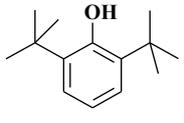
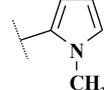
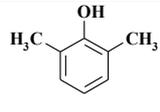
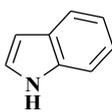
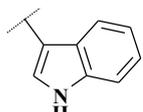
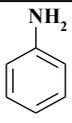


Рисунок 2.6. Вольтамперограмма реакционной смеси **1b** и **6g** в $\text{CH}_3\text{CN}/0,1 \text{ M NEt}_4\text{BF}_4$. Электрод сравнения Ag/AgNO_3 , Pt рабочий электрод, $\nu = 100 \text{ мВ/с}$.

Таблица 2.2. 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			
6e					

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.

Как было 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, $E_{ox}^{onset}=0,75$ 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 2.2).

Потенциал-контролируемый электролиз проводился в смеси ацетонитрила и метанола с добавкой NEt_4BF_4 , в качестве фонового электролита в технически простой и доступной двух-

компонентной 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.

Разработанный электрохимический метод оказался результативен и для некоторых других азаароматических систем (Таблица 2.3).

Таблица 2.3. Результаты электрохимического PASE метода арилирования азинов.

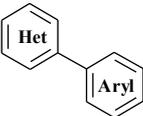
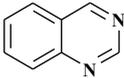
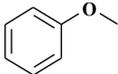
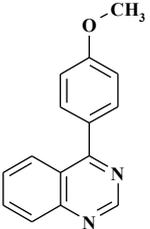
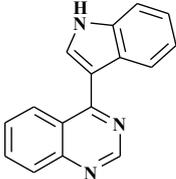
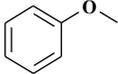
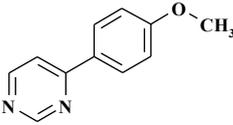
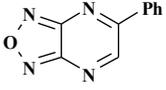
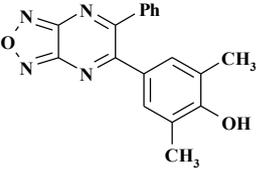
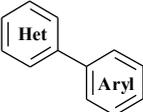
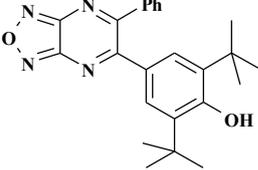
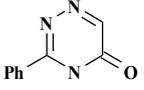
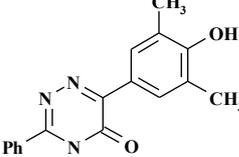
		Потенциал электролиза, В		Выход S _N ^H продукта (%)
 8		1.0	 12a	84
8	6i	1.0	 12b	82
 9		1.0	 13	86
 10	6d	0.2	 14a	87

Таблица 2.3. Результаты электрохимического PASE метода арилирования азинов (продолжение).

		Потенциал электролиза, В		Выход S _N ^H продукта (%)
10	6c	0.2		90
	6d	1.1		63

Таким образом, был разработан экологически безопасный метод «сквозного» арилирования и гетарилирования катиона акридиния, а также некоторых азинов. Этот очень простой и эффективный путь позволил получить продукты прямой C-H функционализации азинов с превосходными выходами.

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 2.4).

Таблица 2.4. Исследуемые ряды σ^H-аддуктов, несущих гетероатомные нуклеофилы.

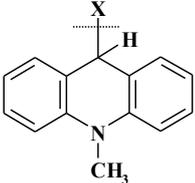
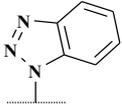
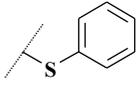
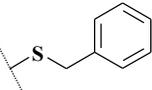
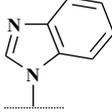
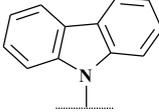
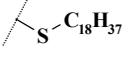
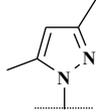
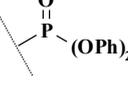
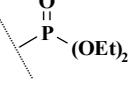
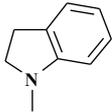
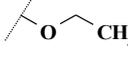
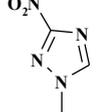
 X=N,O,P,S-центрированные нуклеофилы					
Соединение	Выход, %	Потенциал окисления, В	Соединение	Выход, %	Потенциал окисления, В
	74	0,71		87	0,40

Таблица 2.4. Исследуемые ряды σ^H -аддуктов, несущих гетероатомные нуклеофилы (продолжение).

Соединение	Выход, %	Потенциал окисления, В	Соединение	Выход, %	Потенциал окисления, В
 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 2.4).

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 C-X 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 выходами (35-80%) 9-аминоакридинов **21a-c** (Схема 2.5). 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.

Схема 2.5

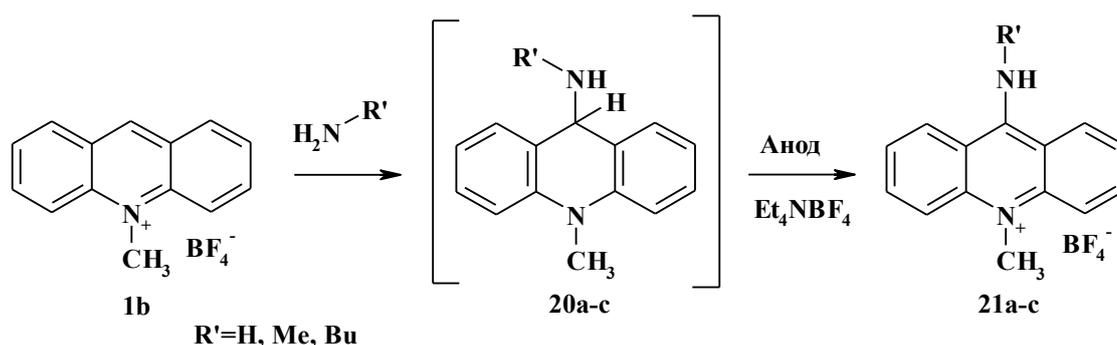


Таблица 2.5. Результаты аминирования катиона акридиния.

R'		Выход S_N^H продуктов 21a-c (%)
a	H	81
b	Me	65
c	Bu	37

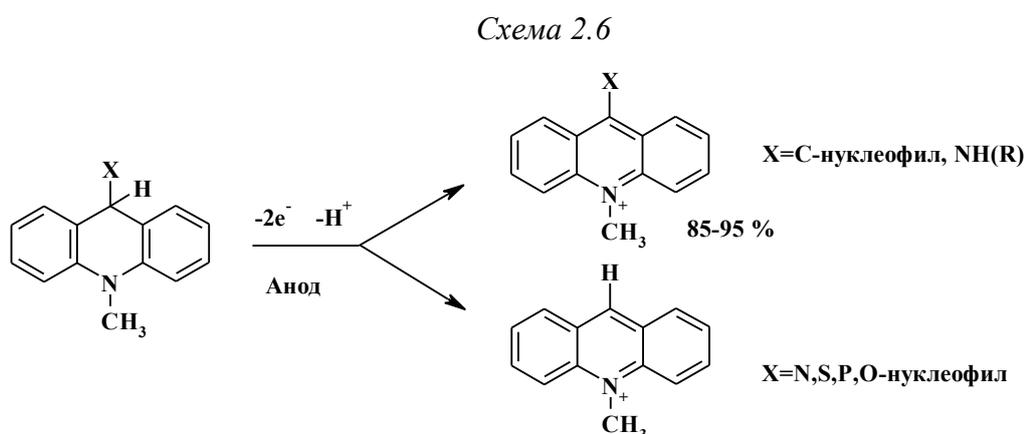
Электрохимические эксперименты проводились в технически простой и доступной двухкомпонентной ячейке, где анодная и катодная области разделены мембраной из кальки, а электроды выполнены из платиновой проволоки. В инертной среде к раствору катиона акридиния **1b** в ацетонитриле было добавлено 3 эквивалента 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 продуктов (Таблица 2.5).

Как следует из приведенного обзора литературы, на сегодняшний день, это первый и единственный пример электрохимического аминирования гетероциклического субстрата.

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 2.6).

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



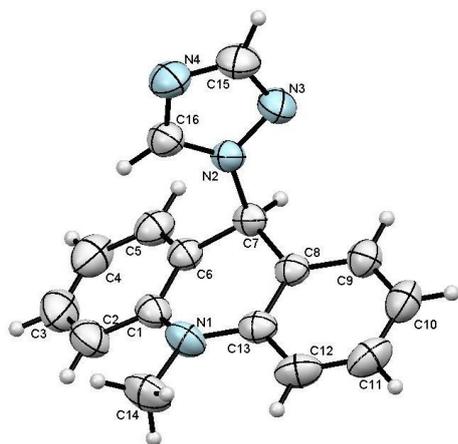
Не исключено было, что распад связи С-Н или С-Х может быть связан со стерическими особенностями дигидроакридинов, поэтому мы провели анализ рентгеноструктурных данных, полученных для соединений **2i**, **2e**, **2q**, **16a**, **16b**, **16c**, **16d**, **16f**, **16g**, **17a**, **18b**.

Все исследованные дигидроакридины имеют конформацию «псевдо-ванна» центрального гетероатомного цикла (Рисунок 2.7). 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 2.6 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**).

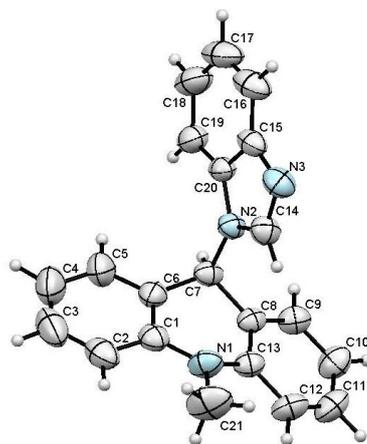
Таблица 2.6. Некоторые данные рентгеноструктурного анализа серии дигидроакридинов.

№	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 [155]	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)

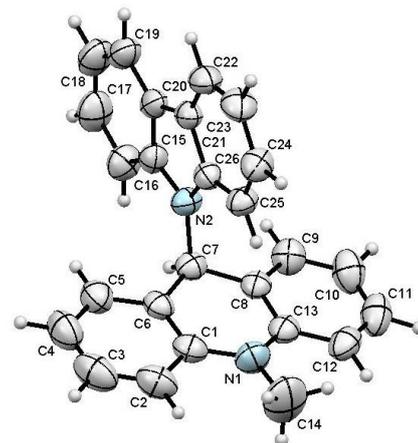
Именно это обстоятельство не позволяет установить какие-либо корреляционные зависимости. При этом сумма валентных углов при азоте (N-CH₃ группа) хорошо коррелирует с величиной двугранного угла. Её уменьшение при увеличении угла легко объясняется уменьшением эффекта сопряжения между фениленовыми фрагментами и переходом азота из треугольной конфигурации в тригонально-пирамидальную (из sp²- в sp³-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.



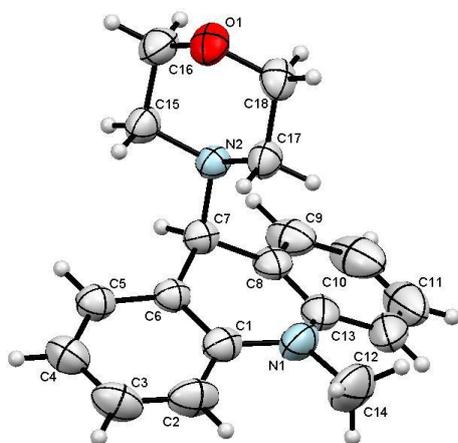
16b



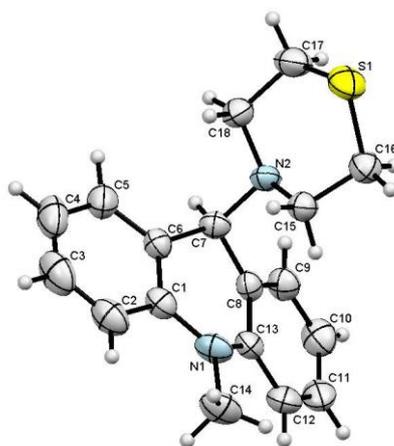
16c



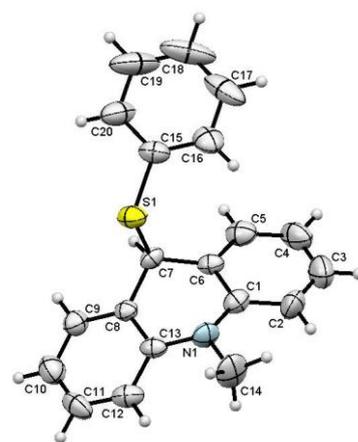
16d



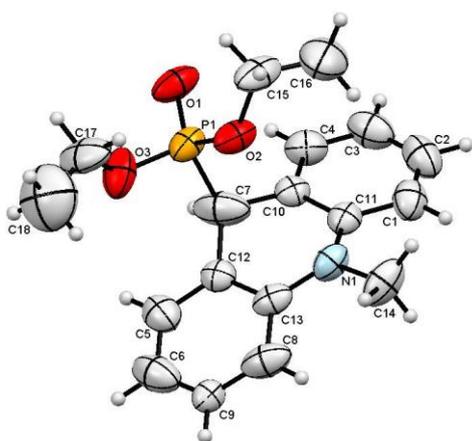
16f



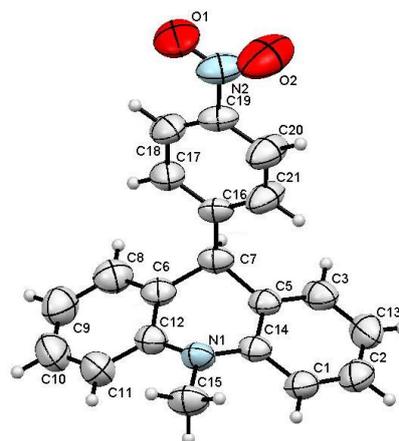
16g



17a



18b



2r

Рисунок 2.7. Молекулярная структура соединений 16b, 16c, 16d, 16f, 16g, 17a, 18b, 2r в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности.

Для ряда изучаемых соединений был проведен термический анализ, который позволил выявить некоторые закономерности, касающиеся стабильности σ^H -аддуктов. Дифференциальный термический (ДТА) и термогравиметрический анализы (ТГ) были применены для исследования процессов плавления и разложения. Полученные данные представлены в *таблице 2.7*.

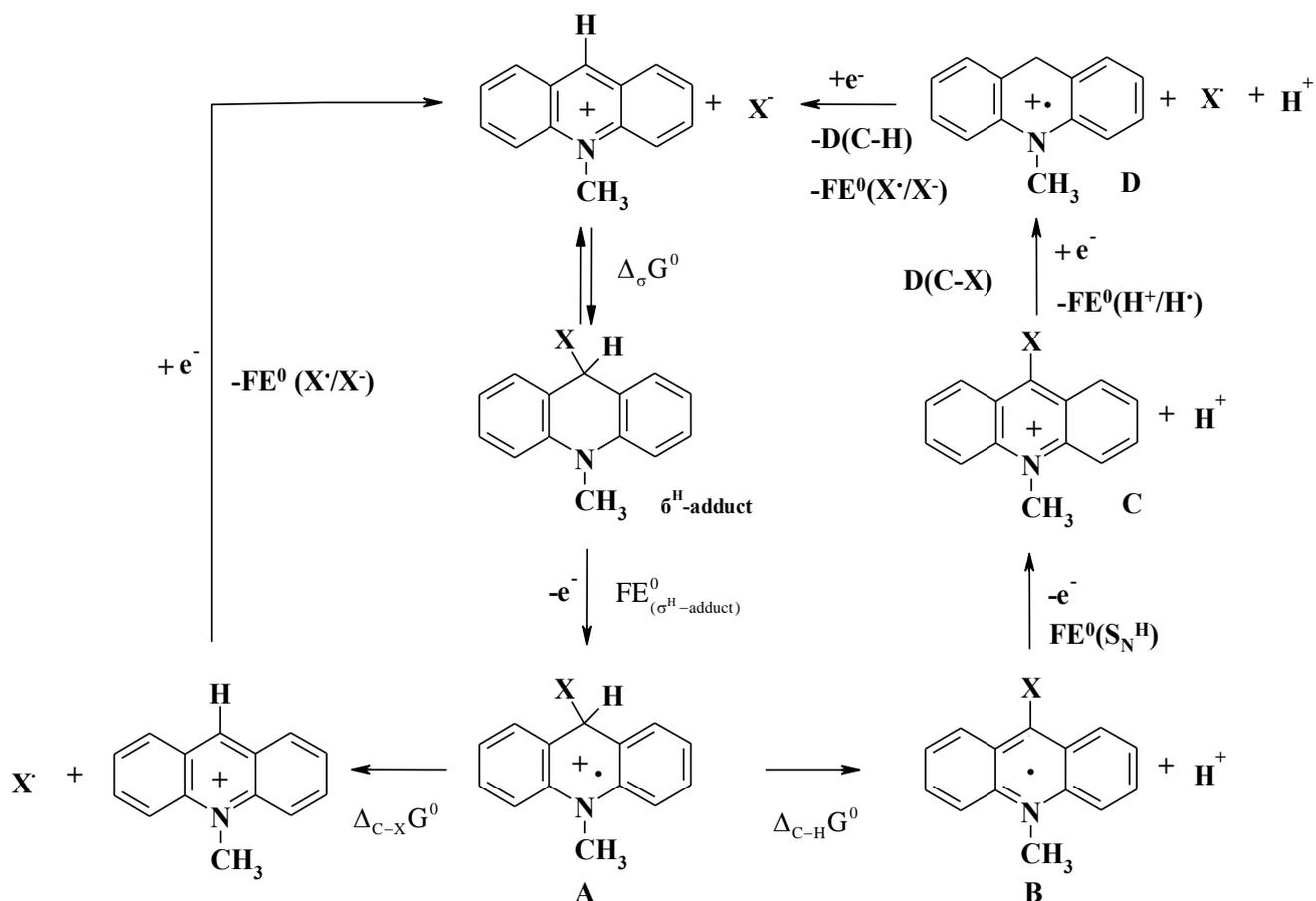
Таблица 2.7. Результаты термического анализа серии дигидроакридинов

Соединение	ДТА		ТГ
	T _{onset} , °C	ΔH_f , Дж/г	T _{onset} , °C (Убыль массы, %)
2e	155.9	-90.8	308.9 (-99.46%)
2i	109.5	-86.4	264.8 (-95.69%)
2j	144.4	-107.1	288.3 (-98.30 %)
2k	166.1	-68.7	288.0 (-97.78%)
2l	143.6	-102.2	296.9 (-91.08%)
2m	112.6	-77.1	275.2 (-92.09%)
2n	121.3	-78.7	283.2 (-98.64%)
16a	170.0	-59.9	207.3 (-61.48 %)
16b	179.2	-120.9	224.9 (-15.55%)
16f	139.3	-91.0	254.4 (-40.62 %)
16g	158.6	-101.9	243.2 (-39.32%)

Анализ термических данных показал, что дигидроакридины, несущие С-заместитель оказываются более стабильны, чем их N-замещенные аналоги. При этом основной отличительной особенностью С-центрированных соединений является практически одностадийный деградиационный процесс. Соединения с гетероатомным нуклеофилом характеризуются многостадийной потерей массы. Так, для морфолил- и тиоморфолил- производных (соединения **16f**, **16g**) разложение происходит в две стадии, а для триазольного производного **16b** наблюдается четыре ступени разложения.

Решающим фактором трансформации σ^H -аддуктов является разница в энергиях диссоциации между связями С-Н и С-Х в геминальном узле [25]. Для того чтобы связать энергию Гиббса химической реакции $\Delta_r G^0$, энергию Гиббса электрохимической реакции перемещения одного электрона ($-FE^0$), и энергию диссоциации D нами использован термодинамический цикл (*Схема 2.7*) [156,157].

Схема 2.7



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^- ($-FE^0_{(X^\bullet/X^-)}$).

В соответствии с термодинамическим циклом значения $\Delta_{C-H}G^0$ и $\Delta_{C-X}G^0$ связаны уравнениями 2.1 и 2.2. Для благоприятной реализации S_N^H процесса должно соблюдаться условие $\Delta_{C-H}G^0 < \Delta_{C-X}G^0$, уравнение 1.03. Разница между $\Delta_{C-H}G^0$ и $\Delta_{C-X}G^0$ позволяет уйти от трудных

для экспериментального измерения значений $\Delta_{\sigma}G^0$, $E_{(X^{\bullet}/X^{-})}^0$, $E_{(\sigma^H\text{-adduct})}^0$, и зависит только от энергий диссоциации связей и стандартных потенциалов реакции $E_{(S_N^H)}^0$, $E_{(H^+/H^{\bullet})}^0$. Значения последних приведены в литературе и составляют -0,46V и -1,53 V, соответственно. Преобразуя уравнения 2.4 и 2.5 и подставив известные значения, получаем необходимые для S_N^H процесса условия (уравнение 2.7).

$$\Delta_{C-H}G^0 = -\Delta_{\sigma}G^0 + D_{(C-H)} - D_{(C-X)} + FE_{(X^{\bullet}/X^{-})}^0 - FE_{(\sigma^H\text{-adduct})}^0 - FE_{(S_N^H)}^0 + FE_{(H^+/H^{\bullet})}^0 \quad (2.1)$$

$$\Delta_{C-X}G^0 = -\Delta_{\sigma}G^0 + FE_{(X^{\bullet}/X^{-})}^0 - FE_{(\sigma^H\text{-adduct})}^0 \quad (2.2)$$

$$\Delta_{C-H}G^0 < \Delta_{C-X}G^0 \quad (2.3)$$

$$\Delta_{C-H}G^0 - \Delta_{C-X}G^0 < 0 \quad (2.4)$$

$$\Delta_{C-H}G^0 - \Delta_{C-X}G^0 = D_{(C-H)} - D_{(C-X)} - FE_{(S_N^H)}^0 + FE_{(H^+/H^{\bullet})}^0 \quad (2.5)$$

$$D_{(C-H)} - D_{(C-X)} < FE_{(S_N^H)}^0 - FE_{(H^+/H^{\bullet})}^0 \quad (2.6)$$

$$D_{(C-H)} - D_{(C-X)} < 24,67 \text{ kcal/mol} \quad (2.7)$$

Ввиду того, что в литературе значения $D_{(C-H)}$ для дигидроакридинов существенно разнятся, а значения энергий диссоциации связи C-X для наших соединений вовсе отсутствуют, мы решили провести квантово-химические расчеты этих значений для некоторых модельных веществ (Таблица 2.8).

Таблица 2.8. Энергии диссоциации связи, рассчитанные методом DFT/B3LYP 6-31G(d) и DFT 6-31G(d,p) (для соединений содержащих серу и фосфор).

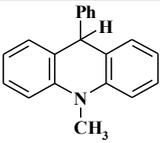
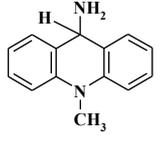
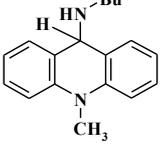
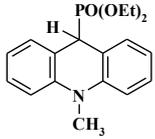
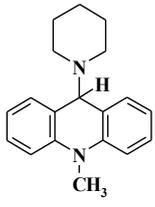
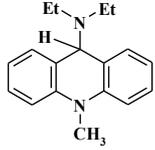
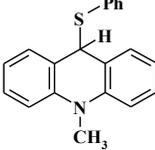
Соединение	$D_{(C-H)}$, ккал/моль	$D_{(C-X)}$, ккал/моль	$D_{(C-H)} - D_{(C-X)}$, ккал/моль
	66.81	63.66	3.15
	64.17	51.31	12.86
	67.41	45.43	21.98

Таблица 2.8. Энергии диссоциации связи, рассчитанные методом DFT/B3LYP 6-31G(d) и DFT 6-31G(d,p) (для соединений содержащих серу и фосфор) (продолжение).

Соединение	$D_{(C-H)}$, ккал/моль	$D_{(C-X)}$, ккал/моль	$D_{(C-H)} - D_{(C-X)}$, ккал/моль
	71.68	48.43	23.25
	66.77	35.65	31.12
	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 Р-центрированные соединения находятся в пограничной области, и это делает положительный исход окисления (расщепление C-H связи) маловероятным или крайне нерезультативным, что мы и наблюдаем экспериментально.

Однако процесс построения полного термодинамического цикла, включающего все интермедиаты, поиск или расчет всех необходимых параметров для определения характера ароматизации σ^H -аддуктов оказывается довольно трудозатратным, а в некоторых случаях и вовсе невозможен для реализации. Поэтому мы попытались найти более доступный и простой метод для оценки возможности или невозможности прямой функционализации C-H связи.

Мы провели расчеты энтальпии для формальных реакций окисления (Схема 2.8) для ряда соединений методом РМЗ, параметризация которого основана на термодимических данных. Результаты расчетов отражены в *таблице 2.9*.

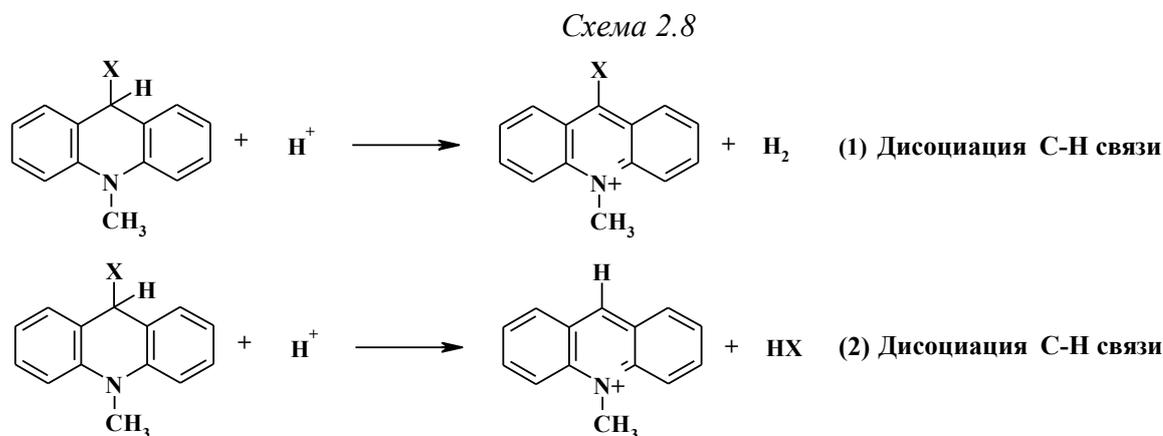


Таблица 2.9. Энтальпии формальных реакций окисления ΔH_1 (1) и (2) молекул 9,10-дигидро-1-метил-9-замещённых акридинов, рассчитанных полуэмпирическим методом РМЗ.

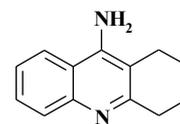
Соединение		ΔH_1 , ккал/моль	ΔH_2 , ккал/моль	$\Delta H_1 - \Delta H_2$, ккал/моль	Соединение		ΔH_1 , ккал/моль	ΔH_2 , ккал/моль	$\Delta H_1 - \Delta H_2$, ккал/моль
C-C	2a	-203.65	-195.64	-8.01	C-C	2r	-197.49	-193.19	-4.30
	2b	-204.90	-195.25	-9.65		C-N	16a	-196.55	-198.26
	2c	-207.71	-193.71	-14.00	16b		-191.02	-196.85	+5.83
	2d	-206.93	-193.77	-13.16	16c		-198.04	-199.38	+1.34
	2e	-207.54	-193.72	-13.82	16d		-202.64	-200.52	-2.12
	2f	-208.82	-193.70	-15.12	16e		-198.01	-200.10	+2.09
	2g	-202.62	-193.67	-8.95	16f		-202.56	-197.95	-4.61
	2h	-206.68	-193.88	-12.80	16g		-201.23	-198.61	-2.62
	2i	-205.52	-193.74	-11.78	16h		-205.81	-199.76	-6.05
	2j	-206.26	-193.74	-12.52	C-S	17a	-200.42	-200.09	-0.33
	2k	-208.42	-198.16	-10.26		17d	-200.13	-198.01	-2.12
	2l	-206.55	-193.71	-12.84	C-P	18b	-198.63	-215.03	+16.40
	2m	-203.11	-193.66	-9.45	C-O	19a	-202.10	-204.61	+2.51
	2n	-203.82	-195.88	-7.94	C-NH	20a	-217.62	-197.04	-20.58
	2o	-202.18	-194.08	-8.10		20b	-210.83	-195.70	-15.13
	2p	-200.80	-193.48	-7.32		20c	-212.29	-195.67	-16.62
2q	-200.27	-193.43	-6.84	0 (X=H)		-199.20	-199.20	0.00	

Результаты настоящих расчётов с полной оптимизацией геометрии молекул свидетельствуют о корреляции между природой нуклеофильного заместителя и типом реакции окисления аддукта.

Таким образом, в электрохимической окислительной ароматизации σ^H -аддуктов определяющим фактором является природа нуклеофила. В случае интермедиатов с С-нуклеофильным фрагментом и в реакциях с первичными аминами (RNH_2) окисление сопровождается разрывом связи С-Н и происходит с сохранением нуклеофильного заместителя. Анодная ароматизация σ^H -аддуктов с гетероатомными нуклеофилами ($-NR^1R^2$, $-SR$, $-P(O)R$, $-OR$) протекает деструктивно по пути разрыва связи С-Х и с восстановлением исходного субстрата. Термодинамические исследования объясняют различие в механизме окисления σ^H -аддуктов с позиций стандартных потенциалов, а также значений BDE. Расчёты показывают, что для успешного протекания S_N^H реакции разность энергий диссоциации С-Н и С-Х связей не должна превышать 24,6 ккал/моль. Кроме того, энтальпии исследуемых реакций, полученные полуэмпирическим методом РМЗ, находятся в неплохом соответствии с экспериментальными результатами по окислению интермедиатов. Таким образом, предложенные расчетные методы могут использоваться для первичной оценки и прогнозирования направления ароматизации ключевых интермедиатов S_N^H реакции.

2.6. Биологические испытания производных акридина

Хорошо известно, что соединения акридинового семейства способны ингибировать ферменты АХЭ и БХЭ, а это свойство лежит в основе терапии болезни Альцгеймера. Первым препаратом для лечения этого заболевания был **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 гибридных молекул, которые могут быть более безопасными и эффективными, чем **Такрин**. Поэтому наиболее перспективные соединения были подвергнуты исследованию на предмет ингибирующей активности в отношении ацетилхолинэстеразы (АХЭ), бутирилхолинэстеразы (БХЭ) и карбоксилэстеразы (КЭ) в Институте физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка).



Такрин

Таблица 2.10. Эстеразный профиль и АВТС - радикал-связывающая активность производных акридина

Соединение	Ингибирующая активность АХЭ, БЭХ И КЭ IC ₅₀ ± SEM мкМ или ингибирование в % при 20 мкМ			Антиоксидантная активноть	
	АХЭ	БЭХ	КЭ	ТЕАС	IC ₅₀ ± SEM (мкМ)
2b	н.а.	13.4±2.2%	н.а	0.88	23.2±1.9
2c	н.а	10.4±1.9%	23.6±3.3%	1.0	19.6±1.1
2e	н.а	66.5±5.9	н.а	0.97	19.6±1.5
2g	н.а	7.1±1.3%	н.а	0.91	21.05±1.6
2h	н.а	10.8±1.9%	7.2±1.3%	0.99	20.3±1.4
2i	н.а	62.1±6.7	н.а	1.02	18.9±1.5
2j	5.1±0.9%	10.6±2.1%	н.а	0.93	22.4±1.6
2l	9.3±1.8%	11.6±2.1%	н.а.	0.95	20.4±1.3
2m	н.а	11.1±1.9%	н.а	0.89	24.7±1.5
2n	н.а	12.3±2.2%	11.1±2.1%	0.92	22.9±1.5
3a	7.3±1.3%	50.8±4.5	8.9±1.6%	0.03	н.о.
3b	16.7±2.0%	2.74±0.24	31.2±2.8%	0.37	н.о.
3d	49.8±3.9	61.8±6.6	н.а	0.43	н.о.
3e	7.62±0.69	39.1±4.3	18.6±3.1%	0.14	н.о.
3f	25.2±2.3	3.35±0.34	н.а	0.04	н.о.
3g	36.5±2.9	7.7±1.3%	7.2±1.4%	0.02	н.о.
3h	54.3±4.8	35.1±2.9	н.а	0.03	н.о.
3i	61.3±5.5	51.9±5.7	22.6±2.9%	0.03	н.о.
3j	41.5±3.3	40.7±4.3	16.3±2.9%	0.03	н.о.
3k	60.1±5.4	14.2±2.5%	н.а	0.01	н.о.
3l	13.7±1.2	58.5±5.7	7.8±1.4%	0.02	н.о.
3m	32.3±2.9	8.2±1.5%	5.9±1.1%	0.03	н.о.
3n	40.9±4.3	58.3±5.2	6.1±1.1%	н.а	н.о.
16a	12.4±1.3	1.08 ±0.09	15.3±1.8%	0.59	40.6±2.4
16b	18.8±1.1	0.81±0.09	5.4±1.0%	0.65	36.5±2.8
16d	5.6±0.9%	13.0±1.2	н.а	0.80	27.0±1.2
16f	12.3±1.1	0.46±0.05	16.4±1.8%	0.83	25.6±1.9
16g	11.8±0.6	0.84±0.05	5.0±0.9%	0.74	29.7±2.1
16i	16.7±1.3	1.17±0.09	10.6±1.8%	0.50	47.2±3.2
21a	39.5±3.5	4.83±0.39	н.а	0.09	н.о.
21c	16.8±1.7%	15.7±1.5	н.а	0.05	н.о.
Такрин	0.60±0.05	0.0290±0.0002	н.а	-	-
BNPP	н.а	н.а	1.80±0.11	-	-
Trolox	-	-	-	1.0	21.6±1.4

н.а- не активен при 20 мкМ.

н.о.- не определено

Значения, выраженные в %, соответствуют % ингибированию при 20 мкМ.

Значения без единиц измерения соответствуют значениям IC₅₀ в мкМ.

Антиоксидантную активность, эквивалентную **Trolox** (ТЕАС), определяли по способности связывать свободные радикалы - тест АВТС.

Как видно из *таблицы 2.10* дигидроакридины **2** практически не ингибируют или очень слабо ингибируют холинэстеразы. В свою очередь их ароматизованные аналоги **3** демонстрируют более высокую антихолинэстеразную активность: соединения **2b** и **3b**, **2e** и **3e**, **2g** и **3g**, **2h** и **3h**, **2j** и **3j**, **2l** и **3l**, **2m** и **3m**. При этом активность и селективность в отношении АХЭ и БХЭ зависит от структуры заместителей в 9-положении акридина. Наличие азота в пара-положении ароматического заместителя способствует ингибированию в отношении обоих ферментов – соединения **3e** and **3f**. Кроме того, особо следует отметить высокую анти-БХЭ активность соединения **3b**.

Наиболее интересны в качестве ингибиторов холинэстераз σ^H -аддукты **16** несущие гетероциклические N-нуклеофилы. Эти соединения умеренно ингибируют АХЭ (IC_{50} порядка 10^{-5} М) и эффективно ингибируют БХЭ с IC_{50} порядка 10^{-6} – 10^{-7} М. Соединения этой группы проявляют селективность в отношении БХЭ по сравнению с АХЭ. Лучшие показатели в отношении ингибирования БХЭ показали дигидроакридины с морфолиновым (**16f**), тиоморфолиновым (**16g**) и 1,2,4-триазольным (**16a**) заместителями со значениями IC_{50} равными 0.46 ± 0.05 , 0.84 ± 0.05 и 0.81 ± 0.09 мкМ, соответственно.

Соединение **21a**, наиболее близкий аналог **Такрина**, селективно и эффективно ингибирует БХЭ с $IC_{50} = (4.83 \pm 0.39)$ мкМ. Замена аминогруппы на бутиламин (соединение **21c**) приводит к снижению на порядок анти-БХЭ активности.

Все изученные соединения очень слабо ингибируют КЭ - фермент, гидролизующий многочисленные лекарственные препараты со сложноэфирными группировками, что позволяет исключить нежелательные лекарственные взаимодействия при их терапевтическом применении.

Эффективность антиоксидантной системы мозга постепенно снижается с возрастом, причем этот спад более выражен у пациентов с болезнью Альцгеймера. Это обосновывает использование антиоксидантов в лечении, а развитие ингибиторов холинэстеразы с дополнительными антиоксидантными свойствами является современной тенденцией в исследовании эффективной терапии болезни Альцгеймера.

Результаты, представленные в *таблице 2.10*, показывают, что дигидроакридины **2** наиболее эффективно связывают $ABTS^{*+}$ радикал по сравнению с другими группами производных акридинов. Все представители данной группы проявляют высокую антирадикальную активность, равную активности стандартного антиоксиданта Trolox. Соответствующие ароматизованные аналоги (соединения **3**) напротив, демонстрируют очень низкую антирадикальную активность, практически не связывают $ABTS^{*+}$ -радикал или связывают его заметно слабее, чем Trolox. Производные **16** несущие гетероциклические N-нуклеофилы - проявляют хорошую $ABTS^{*+}$ связывающую активность, хотя и несколько меньшую по сравнению с Trolox ($0.6 <$

TEAC < 1). Соединения **21a** и **21c** являются неактивными в отношении связывания ABTS⁺ радикала.

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

Глава 3. Экспериментальная часть

Все исходные реагенты и растворители были получены из коммерческих источников, высушены и очищены по стандартным методикам перед использованием.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AVANCE^{III}-500 (500 и 126 МГц) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС.

Элементные анализы проведены на автоматическом CHNS анализаторе Perkin–Elmer PE-2400. Температуры плавления определены на комбинированных столиках Voetius и не корректированы.

ИК-спектры ($4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$) полученных соединений были зарегистрированы на приборе FT-IR Spectrometer Spectrum One (Perkin Elmer) в тонком слое с использованием приставки неполноговнутреннего отражения.

ГЖХ-МС анализ всех образцов проводили, используя газовый хроматограф-масс-спектрометр Agilent GC 7890A MS 5975C Inert XL EI/CI с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором и с кварцевой капиллярной колонкой HP-5MS, $30\text{ м} \times 0.25\text{ мм}$, толщина плёнки $0,25\text{ мкм}$. Масс-спектры регистрировали в условиях электронной ионизации (70 эВ) при сканировании по полному ионному току в интервале m/z $20\text{--}1000$. Газ-носитель – гелий, деление потока 1: 50, расход через колонку $1,0\text{ мл/мин}$; температура колонки: начальная $40\text{ }^\circ\text{C}$ (выдержка 3 мин), программирование со скоростью $10\text{ }^\circ\text{C/мин}$ до $290\text{ }^\circ\text{C}$ (выдержка 20 мин), температура испарителя $250\text{ }^\circ\text{C}$, температура источника $230\text{ }^\circ\text{C}$, квадруполь $150\text{ }^\circ\text{C}$, переходной камеры $280\text{ }^\circ\text{C}$. Растворы образцов концентрацией 3-4 мг/мл готовили в толуоле.

Микроволновые эксперименты выполняли в одномодовой микроволновой системе SEM Discover с рабочей частотой 2.45 ГГц . Реакции проводили в реакционной пробирке ёмкостью 10 мл с герметичной тефлоновой пробкой.

Циклическая вольтамперометрия выполнена на приборе potentiostat/galvanostat Autolab PGSTAT128N. Эксперименты проводились в атмосфере аргона, в безводном ацетонитриле с добавкой фонового электролита ($0,1\text{ моль/л}$). Рабочий дисковый электрод изготовлен из платины ($d=2\text{ мм}$), вспомогательным электродом служил стеклографитовый стержень, Ag/AgNO_3 - электрод сравнения. Скорость развертки 100 мВ/с . Концентрация образцов 10^{-3} М .

Препаративный электролиз проводили с использованием Autolab PGSTAT128N в трехэлектродной 50 мл ячейке. Рабочая поверхность анода, изготовленного из платиновой про-

волокни, составляла 15,0 см². В качестве мембраны использовалась калька. Платиновая проволока служила катодом.

Рентгеноструктурные исследования проведены на автоматическом четырехкратном рентгеновском дифрактометре Xcalibur S по стандартной процедуре (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, 295(2) К, $\omega/2\theta$ -сканирование). Поправка на поглощение не вводилась из-за её малости. Структура решена и уточнена с использованием пакета программ SHELX. Все неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении, часть атомов водорода помещена в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели «наездника» с зависимыми изотропными тепловыми параметрами, часть атомов (в том числе все протоны при sp^3 -гибридном атоме углерода дигидроакридиновой системы) решались и уточнялись независимо в изотропном приближении.

10-Метилакридиний иодид **1a** синтезирован по известной методике [158]. Тетрафторборат 10-метилакридиния **1b** синтезирован путем добавления NH₄BF₄ к иодиду **1a** и очищен перекристаллизацией из воды.

Общая методика синтеза соединений 2a-d. Эти соединения получены взаимодействием соответствующих фенолятов с иодидом 10-метилакридиния **1a**. К раствору соответствующего фенола (3,74 ммоль) в 20 мл безводного эфира добавляют натрий (85,98 мг, 3,74 ммоль) и перемешивают до полного растворения натрия. Полученный фенолят переносят в колбу, содержащую суспензию 10-метилакридиния **1a** (1,0 г, 3,12 ммоль) в 20 мл безводного эфира. Перемешивание продолжают до полного исчезновения красного, нерастворимого в эфире иодида акридиния **1a**. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывают из этанола.

10-Метил-9-(2-гидрокси-1-нафтил)-9,10-дигидроакридин (2a). Бесцветные кристаллы. Выход 893 мг (85%). $T_{пл} = 127$ °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ , м.д.: 10.01 (с, 1H), 7.84-7.80 (м, 2H), 7.37 (д, 1H, J=8.6 Гц), 7.28 (д, 1H, J=8.2 Гц), 7.14-7.11 (м, 3H), 7.04-6.97 (м, 3H), 6.62 (т, 2H, J=7.3 Гц), 6.35 (д, 2H, J=6.9 Гц), 6.19 (с, 1H), 3.46 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ , м.д.: 154.3, 142.2, 132.2, 129.4, 129.0, 128.6, 126.8, 126.6, 124.7, 121.9, 120.0, 117.9, 117.0, 112.1, 36.5, 33.4. Найдено, %: С 85.61, Н 5.78, N 4.33. С₂₄Н₁₉NO. Вычислено, %: С 85.43, Н 5.68, N 4.15.

10-Метил-9-(2-гидрокси-3,5-дитретбутил-фенил)-9,10-дигидроакридин (2b). Бесцветный порошок. Выход 1058 мг (85%). $T_{пл} = 177$ °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ , м.д.: 8.32 (с, 1H), 7.20-7.17 (м, 4H), 7.04 (д, 2H, J=8.0 Гц), 6.97 (д, 1H, J=2.4 Гц), 6.88-6.85 (м, 2H), 6.70 (д, 1H, J=2.4 Гц), 5.78 (с, 1H), 3.40 (с, 3H), 1.38 (с, 9H), 1.01 (с, 9H). Спектр ЯМР ¹³C

(126 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 149.1, 142.4, 141.0, 137.0, 132.9, 127.9, 127.5, 126.9, 123.3, 120.8, 120.3, 112.5, 34.8, 33.7, 33.0, 31.2, 30.0 ppm. Найдено, %: С 83.98, Н 8.36, N 3.51. C₂₈H₃₃NO. Вычислено, %: С 84.17, Н 8.32, N 3.51. ИК спектр (DRA), ν, см⁻¹: 569, 636, 654, 696, 758, 795, 826, 877, 888, 936, 968, 1047, 1094, 1131, 1157, 1180, 1206, 1231, 1267, 1286, 1300, 1344, 1362, 1390, 1418, 1464, 1499, 1588, 1605, 2824, 2873, 2957, 2996, 3036, 3072, 3546.

10-Метил-9-(4-гидрокси-3,5-дитретбутил-фенил)-9,10-дигидроакридин (2c). Бесцветный порошок. Выход 983 мг (79%). T_{пл} = 183 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 7.25-7.19 (м, 4H), 7.04 (д, 2H, J=7.9 Гц), 6.93-6.90 (м, 2H), 6.84 (с, 2H), 6.69 (с, 1H), 5.11 (с, 1H), 3.36 (с, 3H), 1.24 (с, 18H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 152.0, 142.0, 138.7, 136.3, 128.1, 127.3, 127.0, 122.8, 120.5, 112.5, 47.4, 34.4, 32.9, 30.2. Найдено, %: С 84.08, Н 8.24, N 3.27. C₂₈H₃₃NO. Вычислено, %: С 84.17, Н 8.32, N 3.51.

10-Метил-9-(4-гидрокси-3,5-диметил-фенил)-9,10-дигидроакридин (2d). Бесцветный порошок. Выход 668 мг (68%). T_{пл} = 141 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 8.03 (с, 1H), 7.27-7.21 (м, 4H), 7.08 (д, 2H, J=8.0 Гц), 6.96-6.93 (м, 2H), 6.65 (с, 2H), 5.10 (с, 1H), 3.41 (с, 3H), 2.07 (с, 6H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 151.5, 141.9, 136.2, 128.3, 127.0, 126.9, 126.7, 123.8, 120.4, 112.5, 46.7, 32.8, 16.8. Найдено, %: С 83.59, Н 6.66, N 4.39. C₂₂H₂₁NO. Вычислено, %: С 83.78, Н 6.71, N 4.44.

Синтез 2e, 2f. Соединения были получены в соответствии с описанной методикой [143].

Кристаллографические данные **2e**. C₂₀H₁₈N₂, сингония моноклинная, a=8.4601(3) Å, b=10.9097(5) Å, c=16.1704(6) Å, α=90°, β=94.110(3)°, γ=90°, V=1488.65(10) Å³, пространственная группа P2₁/c, Z=4, μ(MoKα)=0.075 мм⁻¹, 6286 общее количество отражений, 3487 количество независимых отражений, R₁=0.044, wR₂=0.0393 и до R₁=0.058, wR₂=0.1336 (для всех отражений). CCDC 1479456.

10-Метил-9-(4-аминофенил)-9,10-дигидроакридин (2e). Бесцветные кристаллы. Выход 482 мг (54%). T_{пл} = 148-149 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 7.21-7.17 (м, 4H), 7.02 (д, 2H, J=8.0 Гц), 6.90 (т, 2H, J=7.3 Гц), 6.70 (д, 2H, J=8.3 Гц), 6.37 (д, 2H, J=8.4 Гц) 5.03 (с, 1H), 4.82 (с, 2H), 3.34 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 146.8, 141.9, 132.8, 128.2, 127.5, 127.2, 126.9, 120.3, 113.7, 112.4, 46.6, 32.9. Найдено, %: С 83.70, Н 6.36, N 9.81. C₂₀H₁₈N₂. Вычислено, %: С 83.88, Н 6.34, N 9.78. ИК спектр (DRA), ν, см⁻¹: 505, 522, 541, 577, 589, 618, 637, 710, 727, 747, 760, 801, 818, 843, 867, 897, 939, 1044, 1064, 1100, 1130, 1146, 1163, 1171, 1182, 1199, 1236, 1266, 1281, 1317, 1348, 1434, 1456, 1477, 1511, 1591, 1607, 1623, 1874, 1949, 2826, 2881, 2968, 3031, 3214, 3355, 3432.

10-Метил-9-(4-диэтиламинофенил)-9,10-дигидроакридин (2f). Бесцветные кристаллы. Выход 470 мг (44%). $T_{пл} = 116\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.21-7.19 (м, 4H), 7.03 (д, 2H, $J=8.4$ Гц), 6.91 (т, 2H, $J=7.3$ Гц), 6.83 (д, 2H, $J=8.5$ Гц), 6.45 (д, 2H, $J=8.6$ Гц) 5.07 (с, 1H), 3.35 (с, 3H), 3.22-3.17 (м, 4H), 0.99-0.96 (м, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 145.8, 141.9, 132.1, 128.3, 127.6, 127.1, 126.9, 120.4, 112.4, 111.4, 46.4, 43.5, 32.9, 12.4. Найдено, %: С 83.08, Н 7.79, N 8.16. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 84.17, Н 7.65, N 8.18.

Синтез 2g, 2h. К раствору 10-метил-9-4-аминофенил)-9,10-дигидроакридина **2e** (286 мг, 1 ммоль) в 5 мл ацетонитрила добавляют 1,05 ммоль соответствующего ангидрида. Через 10 минут растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывают из этанола.

10-Метил-9-[4-(2,2,2-трифторацетиламино)фенил]-9,10-дигидроакридин (2g). Светло-желтый кристаллический порошок. Выход 340 мг (89%). $T_{пл} = 179\text{-}181\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 11.16 (с, 1H), 7.46 (д, 2H, $J=7.8$ Гц), 7.27-7.23 (м, 4H), 7.09-7.06 (м, 4H), 6.95-6.92 (м, 2H), 5.28 (с, 1H), 3.37 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 154.3 (д, $^2J_{\text{CF}}=36.7$ Гц), 142.9, 141.9, 134.3, 128.4, 127.4, 127.3, 126.1, 121.2, 120.1, 115.8 (д, $^1J_{\text{CF}}=288.9$ Гц), 112.7, 46.8, 32.9. Спектр ЯМР ^{19}F (470.5 Гц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 88.7. Найдено, %: С 68.91, Н 4.47, N 7.24. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 69.10, Н 4.48, N 7.33. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 474, 495, 519, 574, 609, 654, 698, 715, 727, 742, 755, 798, 832, 847, 866, 895, 905, 934, 953, 1019, 1042, 1065, 1124, 1156, 1169, 1202, 1246, 1270, 1285, 1313, 1344, 1412, 1461, 1475, 1509, 1551, 1593, 1609, 1706, 1727, 1781, 1932, 2825, 2892, 3037, 3073, 3144, 3208, 3324.

10-Метил-9-[4-(ацетиламино)фенил]-9,10-дигидроакридин (2h). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 302 мг (92%). $T_{пл} = 242\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 9.81 (с, 1H), 7.35 (д, 2H, $J=8.6$ Гц), 7.24-7.21 (м, 4H), 7.05 (д, 2H, $J=8.0$ Гц), 6.98-6.91 (м, 4H), 5.20 (с, 1H), 3.36 (с, 3H), 1.97 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 168.0, 141.9, 140.1, 137.4, 128.3, 127.2, 127.0, 126.4, 120.5, 119.1, 112.6, 46.8, 32.9, 23.8. Найдено, %: С 80.47, Н 6.08, N 8.63. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: 80.46, Н 6.14, N 8.53. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 460, 518, 540, 570, 592, 607, 617, 629, 651, 660, 746, 808, 821, 857, 900, 932, 944, 974, 1021, 1044, 1063, 1131, 1145, 1166, 1265, 1287, 1315, 1349, 1370, 1409, 1475, 1509, 1536, 1591, 1661, 1891, 2828, 2892, 3035, 3118, 3188, 3279.

Общая методика синтеза соединений 2i-n. Соединения были получены взаимодействием реагентов Гриньяра с иодидом 10-метилакридиния **1a** [159-161]. К раствору соответствующего арилбромиды (3,74 ммоль) в 20 мл безводного эфира добавляют магний (89,8 мг, 3,74 ммоль) и перемешивают до полного растворения магния. Полученный реагент Гриньяра

переносят в колбу, содержащую суспензию 10-метилакридиния **1a** (1,0 г, 3,12 ммоль) в 20 мл безводного эфира. Перемешивание продолжают до полного исчезновения красного, нерастворимого в эфире иодида акридиния **1a**. Добавляют 5 мл метанола для разложения непрореагировавшего реактива Гриньяра. Белый осадок солей магния удаляют фильтрованием, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывают из этанола.

10-Метил-9-фенил-9,10-дигидроакридин (2i). Бесцветные кристаллы. Выход 676 мг (80%). $T_{пл} = 109\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.27-7.22 (м, 4H), 7.19-7.16 (м, 2H), 7.10-7.06 (м, 5H), 6.94-6.92 (м, 2H), 5.28 (с, 1H), 3.37 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 145.5, 141.9, 128.4, 128.3, 127.3, 126.8, 126.3, 126.1, 120.5, 112.6, 47.3, 32.9. Найдено, %: С 88.47, Н 6.41, N 5.06. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}$. Вычислено, %: С 88.52, Н 6.31, N 5.16. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 937, 968, 1033, 1043, 1061, 1077, 1100, 1129, 1141, 1162, 1184, 1201, 1269, 1312, 1343, 1427, 1442, 1460, 1473, 1491, 1504, 1592, 1739, 1901, 1931, 1955, 2651, 2822, 2877, 2906, 2981, 3019, 3058, 3078.

Кристаллографические данные **2i**. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}$, сингония моноклинная, $a=5.48181(13)\text{ \AA}$, $b=10.7977(2)\text{ \AA}$, $c=24.0126(6)\text{ \AA}$, $\alpha=90^{\circ}$, $\beta=95.443(2)^{\circ}$, $\gamma=90^{\circ}$, $V=1414.92(6)\text{ \AA}^3$, пространственная группа $\text{P}2_1/\text{c}$, $Z=4$, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0.074\text{ mm}^{-1}$, 8836 общее количество отражений, 4628 количество независимых отражений, $wR_2=0.1459$ (для всех отражений). CCDC 1479454.

10-Метил-9-(4-метилфенил)-9,10-дигидроакридин (2j). Бесцветные кристаллы. Выход 693 мг (78%). $T_{пл} = 144\text{-}145\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.24-7.20 (м, 4H), 7.06-7.04 (м, 2H), 6.98-6.90 (м, 6H), 5.21 (с, 1H), 3.35 (с, 3H), 2.16 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 142.5, 141.9, 135.1, 128.8, 128.4, 127.2, 126.7, 126.4, 120.5, 112.6, 46.9, 32.9, 20.4. Найдено, %: С 88.25, Н 6.69, N 4.96. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}$. Вычислено, %: С 88.38, Н 6.71, N 4.19. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 933, 1020, 1039, 1062, 1098, 1132, 1141, 1163, 1188, 1202, 1242, 1269, 1311, 1342, 1428, 1459, 1471, 1509, 1591, 1737, 1893, 1931, 2826, 2893, 2907, 2973, 3020, 3032, 3071.

10-Метил-9-(2,4,6-триметилфенил)-9,10-дигидроакридин (2k). Бесцветные кристаллы. Выход 604 мг (62%). $T_{пл} = 168\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.17-7.14 (м, 2H), 6.99-6.97 (м, 4H), 6.74-6.71 (м, 2H), 6.46 (д, 2H, $J=7.5\text{ Гц}$), 5.65 (с, 1H), 3.37 (с, 3H), 2.31 (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 2.20 (с, 3H). Найдено, %: С 88.04, Н 7.23, N 4.36. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}$. Вычислено, %: С 88.14, Н 7.40, N 4.47.

10-Метил-9-(4-метоксифенил)-9,10-дигидроакридин (2l). Бесцветные кристаллы. Выход 760 мг (81%). $T_{пл} = 143\text{-}144\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.24-7.20 (м,

4H), 7.05 (д, 2H, J=8.0 Гц), 6.98-6.91 (м, 4H), 6.74 (д, 2H, J=8.8 Гц), 5.20 (с, 1H), 3.63 (с, 3H), 3.35 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 157.6, 141.9, 137.6, 128.3, 127.8, 127.1, 126.6, 120.5, 113.7, 112.6, 54.9, 46.4, 32.8. Найдено, %: С 83.54, Н 6.31, N 4.55. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}$. Вычислено, %: С 83.69, Н 6.35, N 4.65. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 502, 523, 557, 586, 635, 652, 699, 725, 757, 785, 806, 841, 861, 870, 897, 936, 1037, 1062, 1098, 1131, 1141, 1160, 1181, 1245, 1269, 1300, 1310, 1344, 1428, 1458, 1472, 1507, 1592, 1605, 1903, 2824, 2839, 2878, 2904, 2958, 3031, 3060.

10-Метил-9-(4-фторфенил)-9,10-дигидроакридин (2m). Светло-Жёлтые кристаллы. Выход 721 мг (80%). $T_{\text{пл}} = 112$ °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.28-7.22 (м, 4H), 7.10-7.06 (м, 4H), 7.03-6.99 (м, 2H), 6.96-6.93 (м, 2H), 5.30 (с, 1H), 3.36 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 160.6 (д, $^1J_{\text{CF}}=242.2$ Гц), 141.9, 141.7 (д, $^4J_{\text{CF}}=3.0$ Гц), 128.5 (д, $^3J_{\text{CF}}=8.0$ Гц), 128.4, 127.4, 126.1, 120.6, 115.0 (д, $^2J_{\text{CF}}=21.1$ Гц), 112.7, 46.4, 32.9. Спектр ЯМР ^{19}F (470.5 Гц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 45.6-45.5 (м). Найдено, %: С 82.91, Н 5.55, N 4.71. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NF}$. Вычислено, %: С 83.02, Н 5.57, N 4.84. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 495, 526, 549, 581, 616, 635, 654, 696, 724, 752, 792, 814, 827, 834, 844, 864, 896, 935, 1012, 1041, 1064, 1095, 1130, 1143, 1158, 1166, 1181, 1197, 1218, 1273, 1317, 1346, 1457, 1474, 1501, 1594, 1894, 1934, 2824, 2881, 2983, 3025, 3064.

10-Метил-9-(тиофен-2-ил)-9,10-дигидроакридин (2n). Бесцветные иглы. Выход 665 мг (77%). $T_{\text{пл}} = 121$ -122 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.34-7.33 (м, 2H), 7.28-7.25 (м, 2H), 7.19-7.17 (м, 1H), 7.07 (д, 2H, J=8.2 Гц), 6.99-6.96 (м, 2H), 6.79-6.78 (м, 1H), 6.54 (м, 1H), 5.54 (с, 1H), 3.36 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 149.8, 141.7, 128.2, 127.6, 126.4, 125.9, 124.3, 123.3, 120.5, 112.8, 42.8, 32.9. Найдено, %: С 77.91, Н 5.47, N 5.04. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NS}$. Вычислено, %: С 77.94, Н 5.45, N 5.05. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 474, 562, 610, 622, 655, 684, 702, 713, 753, 788, 824, 845, 897, 932, 1040, 1064, 1099, 1132, 1166, 1187, 1200, 1216, 1233, 1247, 1270, 1281, 1314, 1344, 1422, 1474, 1505, 1524, 1592, 1895, 1929, 2819, 2875, 2971, 3036, 3056, 3089.

Синтез 2o. В колбе Шленка готовят раствор фурана 0,27 мл (3,75 ммоль) в 10 мл сухого эфира. Раствор охлаждают до -78 °С в течение 15 мин и добавляют раствор н-бутиллития (1,6 М в гексане, 2,34 мл, 3,75 ммоль). Реакционную массу нагревают до 0 °С в течение 30 мин. Полученный раствор переносят в колбу, содержащую суспензию 10-метилакридиния **1a** (1,0 г, 3,12 ммоль) в 20 мл безводного эфира. Перемешивание продолжают до полного исчезновения красного, нерастворимого в эфире иодида акридиния **1a**. Добавляют 5 мл метанола для разложения непрореагировавшего литиевого реагента, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывают из этанола.

10-Метил-9-(фуран-2-ил)-9,10-дигидроакридин (2o). Бесцветные иглы. Выход 561 мг (69%). $T_{пл} = 148\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.45 (д, 1H, $J=0.7$ Гц), 7.28-7.24 (м, 4H), 7.05 (д, 2H, $J=8.0$ Гц), 6.97-6.94 (м, 2H), 6.23-6.22 (м, 1H), 5.59 (д, 1H, $J=3.1$ Гц), 5.36 (с, 1H), 3.34 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 156.5, 142.0, 141.9, 128.5, 127.7, 123.2, 120.4, 112.6, 110.2, 105.4, 41.4, 32.9. Найдено, %: С 82.59, Н 5.95, N 5.29. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}$. Вычислено, %: С 82.73, Н 5.79, N 5.36.

Общая методика синтеза 9-арилакридинов 5p-г. 9-Хлоракридин (100 мг, 0,47 ммоль), соответствующую фенолборную кислоту **4p-г** (0,564 ммоль), Pd (PPh_3)₄ (27 мг, 0,023 ммоль) и K_2CO_3 (162 мг, 1,17 ммоль) растворяют в смеси 4 мл диоксана и 1 мл воды. Полученную смесь продувают аргоном и облучают в микроволновом аппарате при 165 $^{\circ}\text{C}$ (250 Вт) в течение 15 мин. После этого растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток промывают 30 мл хлористого метилена. Органический растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из этанола.

9-(4-Цианофенил)-акридин (5p). Желтый кристаллический порошок. Выход 118 мг (90%). $T_{пл} = 223\text{-}224\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.25 (д, 2H, $J=8.8$ Гц), 8.16 (д, 2H, $J=7.9$ Гц), 7.91-7.87 (м, 2H), 7.75 (д, 2H, $J=8.0$ Гц), 7.59-7.54 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 148.1, 144.5, 140.4, 132.6, 131.4, 130.4, 129.4, 126.6, 125.9, 123.8, 118.7, 111.6. Найдено, %: С 85.70, Н 4.43, N 9.84. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 85.69, Н 4.31, N 9.99. ГХ-МС $t_R=31.60$ мин; m/z ($I_{отн}$, %): 280 (M^+ , 100).

9-(4-Трифторметилфенил)-акридин (5q). Желтый кристаллический порошок. Выход 140 мг (92%). $T_{пл} = 264\text{-}265\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.25 (д, 2H, $J=8.8$ Гц), 8.05 (д, 2H, $J=7.9$ Гц), 7.90-7.87 (м, 2H), 7.77 (д, 2H, $J=8.0$ Гц), 7.60-7.55 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 148.1, 144.7, 139.6, 131.2, 130.3, 129.4, 126.5, 126.0, 125.8, 125.6, 125.5, 124.0. Спектр ЯМР ^{19}F (470.5 Гц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 101.6. Найдено, %: С 74.18, Н 3.75, N 4.33. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}$. Вычислено, %: С 74.30, Н 3.74, N 4.33. ГХ-МС $t_R=26.51$ мин; m/z ($I_{отн}$, %): 323 (M^+ , 100).

9-(4-Нитрофенил)-акридин (5r). Желтый кристаллический порошок. Выход 122 мг (87%). $T_{пл} = 291\text{-}292\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.49 (д, 2H, $J=7.6$ Гц), 8.32 (д, 2H, $J=8.3$ Гц), 7.83-7.80 (м, 2H), 7.66 (д, 2H, $J=7.7$ Гц), 7.57-7.56 (м, 2H), 7.49-7.48 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 148.6, 148.0, 143.1, 131.6, 130.2, 129.9, 128.3, 126.5, 125.8, 124.4, 123.8. Найдено, %: С 75.68, Н 4.10, N 9.32. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 75.99, Н 4.09, N 9.33. ГХ-МС $t_R=33.26$ мин; m/z ($I_{отн}$, %): 330 (M^+ , 100). ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 457, 574, 605, 614, 638, 653, 689, 703, 747, 757, 769, 816, 832, 854, 878, 934, 1014, 1032,

1104, 1146, 1162, 1211, 1284, 1313, 1344, 1413, 1438, 1460, 1477, 1517, 1545, 1557, 1600, 1626, 1830, 1943, 2849, 3028, 3072.

Синтез соединений 2p-г. К раствору 9-арилакридина **5p** или **5q** (1 ммоль) в 10 мл диэтилового эфира добавляют 0,3 мл метилиодида. Через 24 часа осадок отфильтровывают и растворяют в 10 мл горячего этанола. К перемешиваемому раствору добавляют 37,83 мг (1 ммоль) NaBH_4 . Твердое вещество отфильтровывают после охлаждения. 9-(4-Нитрофенил)-акридин **5r** (1 ммоль) суспендируют в 3 мл диметилсульфата и кипятят 6 часов, после чего охлаждают и выливают в 30 мл эфира. Твердое вещество фильтруют, растворяют в 10 мл горячего этанола и обрабатывают NaBH_4 , после охлаждения отфильтровывают.

10-Метил-9-(4-цианофенил)-9,10-дигидроакридин (2p). Бесцветные кристаллы. Выход 145 мг (49%). $T_{\text{пл}} = 126-127$ °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.66 (д, 2H, $J=8.4$ Гц), 7.32 (д, 2H, $J=7.4$ Гц), 7.27-7.24 (м, 4H), 7.13-7.07 (м, 2H), 6.97-6.94 (м, 2H), 5.45 (с, 1H), 3.37 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 150.9, 141.9, 132.4, 128.5, 127.4, 127.7, 125.1, 126.8, 118.8, 112.9, 109.0, 47.1, 32.9. Найдено, %: С 85.28, Н 4.49, N 9.50. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 85.11, Н 5.44, N 9.54.

10-Метил-9-(4-трифторметилфенил)-9,10-дигидроакридин (2q). Бесцветные кристаллы. Выход 149 мг (44%). $T_{\text{пл}} = 132-133$ °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.55 (д, 2H, $J=8.3$ Гц), 7.32-7.24 (м, 6H), 7.10 (д, 2H, $J=8.1$ Гц), 6.97-6.94 (м, 2H), 5.44 (с, 1H), 3.38 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 150.0, 141.9, 128.5, 127.6, 127.5, 126.8 (д, $^2J_{\text{CF}}=31.7$ Гц), 125.3, 125.3 (кв, $^2J_{\text{CF}}=3.7$ Гц), 123.1, 120.7, 112.8, 46.9, 32.9. Спектр ЯМР ^{19}F (470.5 Гц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 101.8. Найдено, %: С 74.21, Н 4.78, N 4.15. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}$. Вычислено, %: С 74.33, Н 4.75, N 4.13.

Кристаллографические данные **2q**. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NF}_3$, сингония триклинная, $a=10.7236(3)$ Å, $b=12.3739(3)$ Å, $c=14.3134(4)$ Å, $\alpha=109.830(2)^\circ$, $\beta=111.959(3)^\circ$, $\gamma=90.014(2)^\circ$, $V=1639.36(8)$ Å³, пространственная группа P-1, $Z=2$, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0.104$ мм⁻¹, 16154 общее количество отражений, 8885 количество независимых отражений, $R_1=0.0491$, $wR_2=0.1554$ и до $R_1=0.0596$, $wR_2=0.1700$ (для всех отражений). CCDC 1479453.

10-Метил-9-(4-нитрофенил)-9,10-дигидроакридин (2r). Жёлтые кристаллы. Выход 164 мг (52%). $T_{\text{пл}} = 148-149$ °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.07-8.05 (м, 2H), 7.34-7.32 (м, 4H), 7.29-7.26 (м, 2H), 7.11 (д, 2H, $J=8.0$ Гц), 6.98-6.95 (м, 2H), 5.52 (с, 1H), 3.38 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 152.9, 145.9, 141.9, 128.5, 127.9, 127.8, 124.9, 123.7, 120.8, 112.9, 46.9, 32.9. Найдено, %: С 75.96, Н 5.05, N 8.90. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 75.93, Н 5.10, N 8.85. ИК спектр (DRA), ν , см⁻¹: 493, 507, 617, 642, 660, 693,

711, 742, 757, 819, 846, 854, 863, 898, 938, 1013, 1043, 1063, 1108, 1131, 1142, 1169, 1269, 1285, 1318, 1339, 1431, 1474, 1505, 1519, 1591, 1796, 1931, 2830, 2894, 2974, 3040, 3072, 3102.

Кристаллографические данные **2r**. $C_{20}H_{16}N_2O_2$, сингония моноклинная, $a=15.4366(12)$ Å, $b=11.2667(8)$ Å, $c=19.3080(7)$ Å, $\beta=107.292(9)^\circ$, $V=3206.3(4)$ Å³, пространственная группа P-1, $Z=8$, $\mu(MoK\alpha)=0.086$ мм⁻¹, 6529 общее количество отражений, 2651 количество независимых отражений, $R_1=0.0593$, $wR_2=0.0874$ и до $R_1=0.1824$, $wR_2=0.1225$ (для всех отражений).

Общая методика электрохимического окисления дигидроакридинов 2a-г. Электролиз проводят в потоке аргона с использованием 0,1 М раствора NH_4BF_4 в смеси $CH_3CN:CH_3OH$ (5:1) в качестве фонового электролита при температуре 20 °С. Фоновый электролит (50 мл), содержащий 2 ммоль дигидроакридина **2a-г**, помещают в анодное пространство ячейки, а фоновый электролит (10 мл) помещают в катодное пространство. Электролиз проводят при контролируемом потенциале (электрод сравнения $Ag/AgNO_3$). При прохождении 2.1F электричества (для двухэлектронного процесса) электролиз останавливают, растворитель из анодного пространства отгоняют в вакууме, остаток промывают эфиром. Перекристаллизовывают из воды и сушат на воздухе.

9-(2-Гидрокси-1-нафтил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3a). Красные иглы. Выход 778 мг (92%). $T_{пл} = 311-313$ °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ , м.д.: 13.32 (с, 1H), 8.91 (д, 2H, $J=9.3$ Гц), 8.45-8.42 (м, 2H), 8.22 (д, 1H, $J=9.0$ Гц), 8.05 (д, 1H, $J=8.1$ Гц), 7.85-7.77 (м, 4H), 7.52 (д, 1H, $J=9.0$ Гц), 7.38-7.35 (м, 1H), 7.23-7.20 (м, 1H), 6.69 (д, 1H, $J=8.5$ Гц), 4.99 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ , м.д.: 158.7, 153.0, 141.3, 138.5, 133.2, 132.2, 129.1, 128.3, 128.0, 127.6, 127.5, 126.6, 123.7, 123.5, 119.5, 118.2, 111.8, 38.9. Найдено, %: C 68.00, H 4.16, N 3.30, F 18.08. $C_{24}H_{18}NOBF_4$. Вычислено, %: C 68.10, H 4.30, N 3.31, F 17.96. ИК спектр (DRA), ν , см⁻¹: 526, 557, 566, 599, 625, 657, 687, 711, 755, 781, 824, 866, 910, 974, 993, 1028, 1078, 1169, 1193, 1216, 1261, 1278, 1346, 1385, 1438, 1460, 1515, 1549, 1583, 1610, 1626, 3079, 3408.

9-(2-Гидрокси-3,5-дитретбутил-фенил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3b). Жёлтые кристаллы. Выход 845 мг (87%). $T_{пл} = 305-306$ °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ , м.д.: 8.85 (д, 2H, $J=9.3$ Гц), 8.48-8.42 (м, 2H), 8.32 (с, 1H), 7.98-7.94 (м, 4H), 7.58 (д, 1H, $J=2.4$ Гц), 7.10 (д, 1H, $J=2.4$ Гц), 4.97 (с, 3H), 1.47 (с, 9H), 1.30 (с, 9H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ , м.д.: 159.5, 150.3, 141.3, 141.2, 138.3, 137.3, 129.6, 127.9, 126.7, 125.5, 125.4, 120.7, 119.0, 38.7, 35.0, 34.1, 31.3, 29.5. Найдено, %: C 69.07, H 6.79, N 3.01, F 15.54. $C_{28}H_{32}NOBF_4$. Вычислено, %: C 69.28, H 6.66, N 2.88, F 15.66. ИК спектр (DRA), ν , см⁻¹: 411,

517, 554, 600, 645, 674, 693, 760, 795, 822, 835, 882, 984, 1006, 1069, 1154, 1173, 1198, 1214, 1254, 1273, 1321, 1361, 1388, 1446, 1477, 1550, 1584, 1611, 2865, 2955, 3141, 3400.

9-(4-Гидрокси-3,5-дитретбутил-фенил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3c).

Жёлтые кристаллы. Выход 845 мг (87%). $T_{пл} = 285-286^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.82 (д, 2H, $J=9.2$ Гц), 8.45-8.41 (м, 2H), 8.08 (д, 2H, $J=8.6$ Гц), 7.97-7.94 (м, 2H), 7.79 (с, 1H), 7.31 (с, 2H), 4.89 (с, 3H), 1.46 (с, 18H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 141.3, 139.3, 138.1, 130.0, 127.7, 127.3, 125.7, 124.2, 119.0, 38.8, 34.8, 30.2. Найдено, %: C 69.19, H 6.64, N 2.98, F 15.79. $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NOBF}_4$. Вычислено, %: C 69.28, H 6.66, N 2.88, F 15.66.

9-(4-Гидрокси-3,5-диметил-фенил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3d).

Оранжевые иглы. Выход 722 мг (90%). $T_{пл} = 280-281^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 9.09 (с, 1H), 8.82 (д, 2H, $J=9.2$ Гц), 8.45-8.42 (м, 2H), 8.12-8.10 (м, 2H), 7.94-7.91 (м, 2H), 7.16 (с, 2H), 4.90 (с, 3H), 2.33 (с, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 161.5, 155.2, 141.2, 138.2, 130.3, 130.1, 127.6, 125.7, 124.8, 123.5, 119.0, 38.8, 16.6. Найдено, %: C 65.66, H 5.09, N 3.52, F 19.13. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NOBF}_4$. Вычислено, %: C 65.85, H 5.03, N 3.49, F 18.94. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 411, 420, 467, 522, 562, 600, 649, 671, 739, 750, 765, 797, 892, 928, 951, 975, 1010, 1032, 1071, 1113, 1147, 1170, 1218, 1242, 1273, 1290, 1334, 1384, 1411, 1448, 1486, 1546, 1575, 1609, 2921, 3137, 3485.

9-(4-Аминофенил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3e).

Темные иглы. Выход 677 мг (91%). $T_{пл} = 233^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.76 (д, 2H, $J=9.2$ Гц), 8.42-8.38 (м, 2H), 8.24-8.22 (м, 2H), 7.93-7.90 (м, 2H), 7.31-7.29 (м, 2H), 6.92-6.90 (м, 2H), 6.02 (с, 2H), 4.83 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 162.0, 151.3, 141.2, 137.8, 132.6, 130.3, 127.2, 125.4, 119.1, 118.9, 113.5, 38.5. Найдено, %: C 64.69, H 4.55, N 7.53, F 20.26. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{BF}_4$. Вычислено, %: C 64.54, H 4.61, N 7.52, F 20.42. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 410, 429, 470, 524, 570, 588, 602, 615, 630, 668, 732, 766, 794, 824, 865, 922, 997, 1038, 1064, 1176, 1199, 1272, 1317, 1374, 1407, 1446, 1458, 1523, 1546, 1574, 1606, 1641, 1741, 2925, 3038, 3139, 3256, 3381, 3466.

9-(4-Диэтиламинофенил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3f).

Темно-фиолетовые кристаллы. Выход 728 мг (85%). $T_{пл} = 236^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.77 (д, 2H, $J=9.2$ Гц), 8.42-8.38 (м, 2H), 8.25-8.23 (м, 2H), 7.93-7.90 (м, 2H), 7.44 (д, 2H, $J=8.8$ Гц), 7.03 (д, 2H, $J=8.9$ Гц), 4.83 (с, 3H), 3.55-3.51 (м, 4H), 1.24-1.21 (м, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 161.6, 149.0, 141.2, 137.8, 132.9, 130.3, 127.2, 125.4, 118.9, 118.5, 111.0, 43.8, 38.5, 12.4. Найдено, %: C 67.15, H 5.74, N 6.35, F 17.86. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{BF}_4$. Вычислено, %: C 67.30, H 5.90, N 6.54, F 17.74. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 414, 470,

520, 565, 578, 601, 616, 628, 662, 733, 763, 793, 821, 863, 925, 968, 1049, 1152, 1184, 1210, 1263, 1283, 1359, 1415, 1488, 1530, 1564, 1598, 1825, 1988, 2600, 2872, 2973, 3064, 3137.

9-[4-(2,2,2-Трифторацетиламино)фенил]-10-метилакридиний тетрафторборат (3g).

Жёлтые кристаллы. Выход 796 мг (85%). $T_{пл} = 270$ °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 11.71 (с, 1H), 8.77 (д, 2H, $J=9.3$ Гц), 8.48-8.45 (м, 2H), 8.10 (д, 2H, $J=8.6$ Гц), 8.01-7.93 (м, 4H), 7.66 (д, 2H, $J=8.6$ Гц), 4.94 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 159.9, 154.9 (д, $^2J_{\text{CF}}=37.4$ Гц), 141.2, 138.4, 138.1, 130.9, 130.0, 129.6, 128.0, 125.6, 120.9, 119.2, 115.7 (д, $^1J_{\text{CF}}=288.7$ Гц), 39.0. Спектр ЯМР ^{19}F (470.5 Гц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 88.8, 14.3, 14.2. Найдено, %: С 56.17, Н 3.52, N 5.93, F 28.30. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OBF}_7$. Вычислено, %: С 56.43, Н 3.45, N 5.98, F 28.41.

9-[4-(Ацетиламино)фенил]-10-метилакридиний тетрафторборат (3h).

Красные кристаллы. Выход 712 мг (86%). $T_{пл} = 306-307$ °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 10.39 (с, 1H), 8.85 (д, 2H, $J=9.3$ Гц), 8.47-8.44 (м, 2H), 8.06-8.04 (м, 2H), 7.99-7.93 (м, 4H), 7.54 (д, 2H, $J=8.6$ Гц), 4.92 (с, 3H), 2.16 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 169.0, 160.6, 141.2, 141.1, 138.3, 130.9, 129.8, 127.8, 127.2, 125.6, 119.2, 118.8, 38.9, 24.2. Найдено, %: С 63.54, Н 4.60, N 6.75. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{BF}_4$. Вычислено, %: С 63.79, Н 4.63, N 6.76. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 405, 518, 531, 567, 603, 622, 653, 664, 710, 732, 745, 760, 793, 840, 867, 925, 1012, 1056, 1121, 1181, 1201, 1254, 1274, 1313, 1374, 1405, 1449, 1460, 1521, 1550, 1578, 1609, 1690, 3130, 3354.

9-Фенил-10-метилакридиний тетрафторборат (3i).

Жёлтые кристаллы. Выход 628 мг (88%). $T_{пл} = 247$ °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.88 (д, 2H, $J=9.3$ Гц), 8.49-8.44 (м, 2H), 7.95 (д, 4H, $J=4.2$ Гц), 7.80-7.78 (м, 3H), 7.60-7.59 (м, 2H), 4.95 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 160.4, 141.2, 138.4, 133.1, 130.1, 129.8, 129.5, 128.8, 127.9, 125.5, 119.2, 38.9. Найдено, %: С 67.27, Н 4.55, N 4.02, F 21.22. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NBF}_4$. Вычислено, %: С 67.25, Н 4.52, N 3.92, F 21.28. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 464, 520, 546, 570, 599, 619, 629, 665, 677, 702, 747, 765, 797, 860, 924, 937, 971, 1024, 1042, 1061, 1104, 1161, 1170, 1182, 1197, 1277, 1381, 1413, 1442, 1460, 1550, 1579, 1612, 1831, 3058, 3134.

9-(4-Метилфенил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3j).

Жёлтые кристаллы. Выход 683 мг (92%). $T_{пл} = 271$ °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.86 (д, 2H, $J=9.2$ Гц), 8.47-8.44 (м, 2H), 8.00-7.92 (м, 4H), 7.60 (д, 2H, $J=7.8$ Гц), 7.49 (д, 2H, $J=8.0$ Гц), 4.93 (с, 3H), 2.55 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 160.8, 141.2, 139.9, 138.3, 130.1, 129.9, 129.6, 129.4, 127.8, 125.6, 119.1, 38.9, 20.9. Найдено, %: С 67.98, Н 4.88, N 3.82, F 20.52. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NBF}_4$. Вычислено, %: С 67.94, Н 4.90, N 3.77, F 20.47. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 442, 507,

519, 567, 600, 618, 627, 669, 725, 767, 794, 815, 866, 925, 971, 1032, 1171, 1188, 1218, 1245, 1279, 1379, 1390, 1412, 1448, 1460, 1495, 1551, 1580, 1612, 2922, 3055, 3137.

9-(2,4,6-Триметилфенил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3к). Жёлтые кристаллы. Выход 686 мг (86%). $T_{пл} = 294$ °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.90 (д, 2H, $J=9.3$ Гц), 8.48-8.45 (м, 2H), 7.95-7.92 (м, 2H), 7.77-7.76 (м, 2H), 7.26 (с, 2H), 4.94 (с, 3H, N- CH_3), 2.45 (с, 3H), 1.68 (с, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 160.5, 141.3, 139.4, 138.6, 135.5, 129.5, 128.7, 128.5, 128.1, 125.3, 119.7, 38.9, 20.8, 19.4. Найдено, %: С 68,85; Н 5,55; N 3,63; F 18,79. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NBF}_4$. Вычислено, %: С 69,19; Н 5,57; N 3,51; F 19,04.

9-(4-Метоксифенил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3л). Оранжевые кристаллы. Выход 704 мг (91%). $T_{пл} = 243-244$ °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.85 (д, 2H, $J=9.2$ Гц), 8.47-8.44 (м, 2H), 8.06-8.04 (м, 2H), 7.96-7.93 (м, 2H), 7.56-7.53 (м, 2H), 7.36-7.33 (м, 2H), 4.92 (с, 3H), 3.96 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 160.8, 160.7, 141.2, 138.3, 131.8, 129.7, 127.7, 125.7, 124.9, 119.1, 114.4, 55.5, 38.8. Найдено, %: С 64.99, Н 4.49, N 3.65, F 19.45. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NBF}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 65.14, Н 4.70, N 3.62, F 19.63. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 411, 445, 469, 519, 567, 592, 618, 671, 729, 768, 795, 832, 865, 925, 1047, 1184, 1255, 1278, 1294, 1379, 1413, 1447, 1461, 1519, 1550, 1579, 1608, 2847, 2942, 3022, 3048, 3065, 3118, 3141.

9-(4-Фторфенил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3м). Жёлтые кристаллы. Выход 727 мг (97%). $T_{пл} = 313$ °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.88 (д, 2H, $J=9.3$ Гц), 8.49-8.45 (м, 2H), 7.98-7.93 (м, 4H), 7.68-7.62 (м, 4H), 4.95 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 163.1 (д, $^1J_{\text{CF}}=247.8$ Гц), 159.6, 141.2, 138.5, 132.3 (д, $^3J_{\text{CF}}=8.7$ Гц), 129.5, 129.4 (д, $^4J_{\text{CF}}=3.2$ Гц), 128.0, 125.7, 119.2, 116.1 (д, $^2J_{\text{CF}}=22.1$ Гц), 39.0. Спектр ЯМР ^{19}F (470.5 Гц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 51.67-51.6 (м), 14.3, 14.3 (м). Найдено, %: С 64.12, Н 3.91, N 3.74, F 24.99. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NBF}_5$. Вычислено, %: С 64.03, Н 4.04, N 3.73, F 25.32. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 443, 520, 568, 587, 599, 616, 671, 730, 767, 795, 831, 866, 926, 976, 1049, 1085, 1168, 1201, 1232, 1279, 1380, 1413, 1450, 1462, 1514, 1551, 1581, 1602, 1612, 3118.

9-(Тиофен-2-ил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3н). Красные иглы. Выход 690 мг (95%). $T_{пл} = 203-204$ °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.86 (д, 2H, $J=9.2$ Гц), 8.48-8.45 (м, 2H), 8.25-8.21 (м, 3H), 8.01-7.98 (м, 2H), 7.66 (д, 1H, $J=3.3$ Гц), 7.56-7.54 (м, 1H), 4.93 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 153.6, 141.1, 138.4, 133.0, 131.5, 129.2, 128.2, 128.1, 126.5, 119.2, 39.1. Найдено, %: С 59.55, Н 3.96, N 3.88, F 21.12, S 8.74. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NBF}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 59.52, Н 3.89, N 3.85, F 20.93, S 8.83. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} :

472, 492, 520, 569, 603, 638, 652, 671, 719, 736, 767, 791, 845, 870, 1035, 1045, 1079, 1100, 1172, 1198, 1269, 1373, 1422, 1449, 1511, 1525, 1548, 1574, 1607, 2000, 3116.

9-(Фуран-2-ил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3o). Красные иглы. Выход 631 мг (91%). $T_{пл} = 244-245$ °C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 8.81 (д, 2H, $J=9.2$ Гц), 8.50-8.42 (м, 5H), 8.02-7.99 (м, 2H), 7.54 (д, 1H, $J=3.5$ Гц), 7.14-7.13 (м, 1H), 4.87 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 148.7, 146.3, 144.9, 141.5, 138.1, 129.2, 128.2, 124.5, 121.1, 119.2, 113.3, 39.3. Найдено, %: C 62.12, H 4.26, N 4.07, F 21.99. $C_{18}H_{14}NBF_4O$. Вычислено, %: C 62.28, H 4.07, N 4.03, F 21.89.

Кристаллографические данные **3o**. $C_{18}H_{14}NBF_4O$, сингония моноклинная, $a=10.467(5)$ Å, $b=10.928(8)$ Å, $c=13.713(7)$ Å, $\beta=99.78(4)^\circ$, $V=1545.7(15)$ Å³, пространственная группа $P2_1/n$, $Z=4$, $\mu(MoK\alpha)=0.124$ мм⁻¹, 12228 общее количество отражений, 3151 количество независимых отражений, $R_1=0.0449$, $wR_2=0.0393$ и до $R_1=0.1589$, $wR_2=0.0417$ (для всех отражений). CCDC 1479455.

9-(4-Цианофенил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3p). Жёлтые кристаллы. Выход 680 мг (89%). $T_{пл} = 324-325$ °C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 8.90 (д, 2H, $J=9.1$ Гц), 8.48 (т, 2H, $J=7.6$ Гц), 8.27 (д, 2H, $J=7.7$ Гц), 7.96-7.82 (м, 6H), 4.97 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 158.3, 141.2, 138.6, 138.0, 132.8, 130.8, 129.3, 128.2, 125.3, 119.3, 118.4, 113.0 39.6. Найдено, %: C 65.96, H 4.01, N 7.20, F 20.02. $C_{21}H_{15}N_2BF_4$. Вычислено, %: C 65.99, H 3.96, N 7.33, F 19.89. ИК спектр (DRA), ν , см⁻¹: 424, 520, 543, 561, 585, 609, 628, 668, 732, 765, 799, 831, 873, 933, 1054, 1153, 1178, 1246, 1276, 1369, 1397, 1411, 1429, 1463, 1581, 1641, 2001, 2233, 2252, 2925, 3013, 3095, 3282, 3572.

9-(4-Трифторметилфенил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3q). Жёлтые кристаллы. Выход 782 мг (92%). $T_{пл} = 244-245$ °C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 8.90 (д, 2H, $J=9.2$ Гц), 8.50-8.47 (м, 2H), 8.16 (д, 2H, $J=8.2$ Гц), 7.96-7.89 (м, 4H), 7.85 (д, 2H, $J=8.0$ Гц), 4.97 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 158.6, 141.2, 138.5, 137.4, 130.7, 130.4 (д, $^2J_{CF}=32.3$ Гц), 129.3, 128.2, 125.8 (д, $^3J_{CF}=3.6$ Гц), 125.4, 124.0 (д, $^1J_{CF}=272.3$ Гц), 119.2, 39.1. Спектр ЯМР ^{19}F (470.5 Гц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 101.4, 14.3, 14.3 (м). Найдено, %: C 59.21, H 3.47, N 3.42, F 31.46. $C_{21}H_{15}NBF_7$. Вычислено, %: C 59.32, H 3.56, N 3.29, F 31.28. ИК спектр (DRA), ν , см⁻¹: 427, 443, 520, 554, 565, 600, 632, 667, 681, 747, 762, 785, 798, 839, 872, 926, 1049, 1064, 1123, 1162, 1197, 1275, 1323, 1375, 1406, 1458, 1550, 1578, 1609, 3134.

9-(4-Нитрофенил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3r). Коричневые иглы. Выход 755 мг (94%). $T_{пл} = 281-282$ °C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 8.91 (д, 2H, $J=9.3$ Гц), 8.63-8.60 (м, 2H), 8.51-8.47 (м, 2H), 7.97-7.90 (м, 6H), 4.98 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C

(126 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 158.0, 148.6, 141.2, 139.8, 138.7, 131.5, 129.3, 128.3, 125.3, 124.0, 119.3, 39.2. Найдено, %: С 59.83, Н 3.73, N 7.02. C₂₀H₁₅N₂O₂BF₄. Вычислено, %: С 59.73, Н 3.77, N 6.96.

PASE метод синтеза соединений 3a-d. Третбутилат калия (0,55 ммоль), соответствующие фенолы ба-d (0,55 ммоль) и ацетонитрил (10 мл) помещают в электрохимическую ячейку в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляют 10-метилакридиний тетрафторборат **1b** (0,5 ммоль, 140 мг) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Фоновый электролит, содержащий раствор 0.1 М NEt₄BF₄ в смеси CH₃CN:CH₃OH (5:1), помещают в анодную (40 мл) и в катодную (10 мл) область ячейки. Затем, уксусную кислоту (1 ммоль, 57 мкл) добавляют в анодное пространство. Электролиз проводят при контролируемом потенциале (электрод сравнения Ag/AgNO₃). При прохождении 2.1F электричества (для двухэлектронного процесса) электролиз останавливают, растворитель из анодной области отгоняют в вакууме, остаток промывают 30 мл эфира и 10 мл воды. Перекристаллизовывают из воды и сушат на воздухе.

Продукты **3a-d** по физико-химическим характеристикам идентичны продуктам полученным по методике описанной ранее в настоящей работе.

PASE метод синтеза соединений 3e, 3f, 3s-u. В круглодонную колбу добавляют раствор соответствующего нуклеофила **6e-i** (1 ммоль) и 10-метилакридиний тетрафторбората **1b** (0,5 ммоль, 140 мг) в 10 мл метанола. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, затем переносят в электрохимическую ячейку. Фоновый электролит, содержащий раствор 0.1 М NEt₄BF₄ в CH₃CN, помещают в анодную (40 мл) и в катодную (10 мл) область ячейки. Электролиз проводят при контролируемом потенциале (электрод сравнения Ag/AgNO₃). При прохождении 2.1F электричества (для двухэлектронного процесса) электролиз останавливают, растворитель из анодной области отгоняют в вакууме, остаток промывают 30 мл эфира и 10 мл воды. Перекристаллизовывают из воды и сушат на воздухе.

Продукты **3e** и **3f** по физико-химическим характеристикам идентичны продуктам полученным по методике описанной ранее в настоящей работе.

9-(1H-Пиррол-2-ил)-10-метилакридиний тетрафторборат (3s). Красные кристаллы. Выход 162 мг (94%). T_{пл} = 179-181 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 12.05 (с, 1H), 8.74-8.71 (м, 2H), 8.66-8.62 (м, 2H), 8.41-8.31 (м, 2H), 7.99-7.92 (м, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.32-7.31 (м, 1H), 6.69-6.68 (м, 1H), 4.80 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 157.6, 141.1, 137.7, 130.8, 127.4, 127.0, 124.5, 124.2, 118.8, 114.9, 112.5, 38.4. Найдено, %: С 62.37, Н 4.46, N 8.11. C₁₈H₁₅N₂BF₄. Вычислено, %: С 62.45, Н 4.38, N 8.09.

9-(1-Метил-1*H*-пиррол-2-ил)-10-метилакридиновый тетрафторборат (3t). Красные кристаллы. Выход 179 мг (93%). $T_{пл} = 174-175$ °C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 8.73-8.70 (м, 2H), 8.67-8.63 (м, 2H), 8.40-8.36 (м, 2H), 7.96-7.91 (м, 2H), 7.55 (т, 1H, $J=1.8$ Гц), 7.28 (т, 1H, $J=2.4$ Гц), 6.65-6.64 (м, 1H), 4.78 (с, 3H), 3.91(с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 156.9, 141.2, 137.6, 130.8, 127.6, 127.0, 124.8, 124.6, 118.8, 114.9, 112.9, 38.4, 36.3. Найдено, %: C 63.30, H 4.83, N 7.67. $C_{19}H_{17}N_2BF_4$. Вычислено, %: C 63.36, H 4.77, N 7.77.

9-(1*H*-Индол-3-ил)-10-метилакридиновый тетрафторборат (3u). Красные кристаллы. Выход 189 мг (96%). $T_{пл} = 192-193$ °C. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 12.44 (с, 1H), 8.80 (д, 2H, $J=9.5$ Гц), 8.43-8.39 (м, 4H), 8.14 (д, 1H, $J=2.6$ Гц), 7.90-7.86 (м, 2H), 7.70 (д, 1H, $J=8.2$ Гц), 7.32 (т, 1H, $J=7.4$ Гц), 7.17-7.10 (м, 2H), 4.88 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 156.2, 141.2, 137.9, 136.5, 131.1, 130.5, 127.9, 127.1, 125.6, 122.9, 121.2, 119.0, 118.9, 112.7, 107.9, 38.6. Найдено, %: C 66.78, H 4.39, N 7.10. $C_{22}H_{17}N_2BF_4$. Вычислено, %: C 66.69, H 4.33, N 7.07.

PASE синтез соединений 12a, 12b, 13. К раствору хиначолина **8** (1 ммоль, 130 мг) или пиримидина **9** (1 ммоль, 80 мг) в 10 мл ацетонитрила добавляют трифторуксусной кислоты (1 ммоль, 74 мкл). Затем в раствор добавляют индол **6i** (1,1 ммоль, 129 мг) или анизол (1,1 ммоль, 120 мкл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 ч, затем добавляют третбутилат калия (1 ммоль, 112 мг). Фоновый электролит, содержащий раствор 0.1 М NEt_4BF_4 в CH_3CN , помещают в анодную (40 мл) и в катодную (10 мл) область ячейки. Электролиз проводят при контролируемом потенциале (электрод сравнения $Ag/AgNO_3$). При прохождении 2.1F электричества (для двухэлектронного процесса) электролиз останавливают, растворитель из анодной области отгоняют в вакууме, остаток экстрагируют этилацетатом. Продукты очищают колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетат: метанол (10:1).

По физико-химическим характеристикам продукты **12a, 12b, 13** идентичны данным, описанным ранее в литературе [162-164].

4-(4-Метоксифенил)хиначолин (12a). Бесцветный порошок. Выход 198 мг (84%). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 9.31 (с, 1H), 8.16 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.09-8.02 (м, 2H), 7.81 (д, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.75 (т, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.19 (д, $J=8.7$ Гц, 2H), 3.89 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 166.9, 160.9, 154.3, 150.5, 133.9, 131.7, 128.9, 128.4, 128.1, 126.8, 122.2, 114.1, 55.4. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 459, 514, 551, 589, 634, 679, 731, 773, 788, 801, 816, 840, 870, 948, 959, 979, 1025, 1089, 1113, 1131, 1167, 1197, 1255, 1273, 1291, 1308, 1346,

1385, 1417, 1447, 1458, 1491, 1513, 1535, 1564, 1607, 1737, 1907, 2041, 2559, 2842, 2944, 2969, 2995, 3050. ГХ-МС $t_R=25.04$ мин; m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 236 (M^+ , 100).

4-(1*H*-Индол-3-ил)хиназолин (12b). Светло-желтый порошок. Выход 200 мг (82%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 12.06 (с, 1H), 9.27 (с, 1H), 8.54 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.30-8.28 (м, 2H), 8.04-7.98 (м, 2H), 7.75 (т, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.58 (д, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.27 (т, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.21 (т, $J=7.4$ Гц, 1H). Спектр ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 162.8, 154.5, 150.4, 136.7, 133.4, 131.0, 128.3, 127.7, 126.9, 126.3, 122.5, 122.3, 121.5, 120.7, 112.1, 112.0. ГХ-МС $t_R=30.75$ мин; m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 245 (M^+ , 100).

4-(4-Метоксифенил)пиримидин (13). Светло-желтый порошок. Выход 160 мг (86%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 9.17 (с, 1H), 8.78 (д, $J=5.3$ Гц, 1H), 8.20 (д, $J=8.6$ Гц, 2H), 8.03 (д, $J=5.2$ Гц, 1H), 7.11 (д, $J=8.6$ Гц, 2H), 3.85 (с, 3H). Спектр ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 162.1, 161.8, 158.6, 157.6, 128.6, 128.2, 116.2, 114.4, 55.4. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 492, 580, 633, 669, 718, 732, 775, 808, 821, 830, 852, 987, 1025, 1052, 1114, 1150, 1176, 1252, 1282, 1310, 1329, 1392, 1456, 1512, 1538, 1579, 1606, 1661, 1905, 1967, 2044, 2256, 2580, 2840, 2907, 2934, 2972, 3029. ГХ-МС $t_R=20.25$ мин; m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 186 (M^+ , 100).

Синтез соединений 14a, 14b, 15. В электрохимической ячейке к раствору 6-фенил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*b*]пиразина **10** (1 ммоль, 198 мг) или 3-фенил-1,2,4-триазин-5(2H)-она **11** (1 ммоль, 173 мг) в 2 мл трифторуксусной кислоты в атмосфере аргона добавляют 1 ммоль соответствующего фенолы **6c** или **6d**. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 1 час. Фоновый электролит, содержащий раствор 0.1 М NEt_4BF_4 в CH_3CN , помещают в анодную (40 мл) и в катодную (10 мл) область ячейки. Электролиз проводят при контролируемом потенциале (электрод сравнения Ag/AgNO_3). При прохождении 2.1F электричества (для двухэлектронного процесса) электролиз останавливают, растворитель из анодной области отгоняют в вакууме, остаток промывают 30 мл воды. Продукты **14a,b** перекристаллизовывают из этанола и сушат на воздухе. Продукт **15** перекристаллизовывают из ацетонитрила.

По физико-химическим характеристикам продукты **14a**, **14b** и **15** идентичны данным, описанным ранее в литературе [165,166].

2,6-Диметил-4-(6-фенил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-5-ил)фенол (14a). Жёлто-оранжевый кристаллический порошок. Выход 276 мг (87%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 9.04 (с, 1H), 7.54-7.48 (м, 3H), 7.44-8.41 (м, 2H), 7.06 (с, 2H), 2.05 (с, 6H). Спектр ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 164.1, 162.9, 156.3, 151.6, 151.3, 138.1, 131.0, 130.4, 129.6, 127.9, 127.7, 123.7, 16.5. ГХ-МС $t_R=31.48$ мин; m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 (M^+ , 100).

2,6-Дитретбутил-4-(6-фенил-1,2,5-оксодиазоло[3,4-*b*]пирозин-5-ил)фенол (14b).

Оранжевый кристаллический порошок. Выход 361 мг (90%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.67 (с, 1H), 7.53-7.42 (м, 5H), 7.32 (с, 2H), 1.24 (с, 18H). Спектр ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 164.3, 163.3, 156.9, 151.6, 151.2, 138.5, 137.8, 130.2, 129.6, 128.0, 127.5, 34.4, 29.8. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 463, 511, 597, 618, 686, 694, 736, 757, 777, 814, 855, 863, 884, 904, 918, 931, 1006, 1023, 1104, 1181, 1203, 1232, 1266, 1306, 1324, 1386, 1421, 1433, 1445, 1495, 1535, 1552, 1596, 1693, 2864, 2970, 3061, 3083, 3581. ГХ-МС $t_R=34.69$ мин; m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402 (M^+ , 100).

3-Фенил-6-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-1,2,4-триазин-5(2H)-он (15). Жёлтый кристаллический порошок. Выход 184 мг (63%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 14.18 (с, 1H), 8.79 (с, 1H), 8.11-8.10 (м, 2H), 7.87 (с, 2H), 7.67-7.61 (м 3H), 2.24 (с, 6H). Спектр ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 155.5, 132.4, 130.4, 128.9, 127.6, 123.6, 16.8. ИК спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 410, 428, 456, 491, 508, 586, 634, 687, 701, 738, 773, 896, 949, 970, 997, 1030, 1050, 1089, 1184, 1208, 1257, 1331, 1384, 1411, 1429, 1450, 1492, 1516, 1552, 1679, 1784, 2913, 2945, 3077, 3169.

Общая методика синтеза 9,10-дигидро-10-метил-9-замещенные акридинов 16a-i и 17a-d. К суспензии 10-метилакридиния иодида **1a** (200 мг, 0.623 ммоль) в 3 мл этанола добавляют 3 мл спиртового раствора гидроксида калия (38 мг, 0.685 ммоль) и соответствующего NH-гетероцикла (0.685 ммоль) или тиола (0.685 ммоль). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 40-50 минут, затем добавляют 15 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола.

10-Метил-9-(бензотриазол-1-ил)-9,10-дигидроакридин (16a) [167]. Бесцветный кристаллический порошок. Выход 144 мг (74%). $T_{\text{пл}} = 169$ °C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.96 (м, 1H, Ar), 7.74 (с, 1H, H9), 7.55-7.29 (м, 9H, Ar), 6.96 (с, 2H, Ar), 3.63 (с, 3H, N-CH₃). Найдено, %: C 77.09, H 4.94, N 17.94. C₂₀H₁₆N₄. Вычислено, %: C 76.90, H 5.16, N 17.94.

10-Метил-9-([1,2,4]триазол-1-ил)-9,10-дигидроакридин (16b). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 139 мг (85%). $T_{\text{пл}} = 182$ °C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.14 (с, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.46-7.00 (м, 8H), 6.95 (с, 1H, H9), 3.50 (с, 3H, N-CH₃). Спектр ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 151.5, 141.6, 141.5, 129.5, 129.4, 120.4, 119.1, 113.4, 58.7, 33.0. Найдено, %: C 73.27, H 5.48, N 20.42. C₁₆H₁₄N₄. Вычислено, %: C 73.26, H 5.38, N 21.36.

Кристаллографические данные **16b**. C₁₆H₁₄N₄, сингония моноклинная, $a=9.0097(3)$ Å, $b=10.4927(4)$ Å, $c=14.1909(5)$ Å, $\alpha=90^\circ$, $\beta=90.958(3)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=1341.36(8)$ Å³, про-

пространственная группа $P2_1/n$, $Z=4$, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0.081 \text{ мм}^{-1}$, 9619 общее количество отражений, 4023 количество независимых отражений, $R_1=0.0336$, $wR_2=0.0846$ и до $R_1=0.0700$, $wR_2=0.0889$ (для всех отражений). CCDC 929423.

10-Метил-9-(бензоимидазол-1-ил)-9,10-дигидроакридин (16c). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 161 мг (83%). $T_{\text{пл}} = 190 \text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.00 (с, 1H), 7.60 (м, 1H), 7.51 (м, 1H), 7.36 (м, 4H), 7.27 (м, 2H), 7.18 (с, 1H, H9), 7.14 (м, 2H), 6.95 (м, 2H), 3.60 (с, 3H, N-CH₃). Спектр ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 143.7, 142.6, 141.5, 132.2, 129.3, 128.9, 122.4, 121.5, 120.7, 119.9, 119.5, 113.5, 111.2, 54.3, 33.1. Найдено, %: С 80.73, Н 5.63, N 13.22. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 81.00, Н 5.50, N 13.49.

Кристаллографические данные **16c**. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3$, сингония моноклинная, $a=15.0541(13) \text{ \AA}$, $b=10.4942(6) \text{ \AA}$, $c=10.5119(7) \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=103.436(7)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=1615.2(2) \text{ \AA}^3$, пространственная группа $P2_1/c$, $Z=4$, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0.077 \text{ мм}^{-1}$, 7255 общее количество отражений, 3217 количество независимых отражений, $R_1=0.0356$, $wR_2=0.0758$ и до $R_1=0.0893$, $wR_2=0.0798$ (для всех отражений). CCDC 929424.

10-Метил-9-(карбазол-9-ил)-9,10-дигидроакридин (16d). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 197 мг (88%). $T_{\text{пл}} = 196 \text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 8.20 (м, 2H), 7.54 (с, 1H, H9), 7.39-7.18 (м, 10H), 6.69-6.58 (м, 4H), 3.56 (с, 3H, N-CH₃). Спектр ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 141.1, 139.8, 128.6, 126.9, 125.6, 122.7, 120.6, 120.4, 120.3, 119.1, 113.0, 110.5, 51.7, 33.3. Найдено, %: С 86.01, Н 5.55, N 7.74. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 86.64, Н 5.59, N 7.77.

Кристаллографические данные **16d**. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2$, сингония ромбическая, $a=9.1049(8) \text{ \AA}$, $b=17.6977(12) \text{ \AA}$, $c=23.693(2) \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=90^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=3817.8(6) \text{ \AA}^3$, пространственная группа $Pbca$, $Z=8$, $\mu(\text{MoK}\alpha)=0.073 \text{ мм}^{-1}$, 16189 общее количество отражений, 3900 количество независимых отражений, $R_1=0.0378$, $wR_2=0.0884$ и до $R_1=0.0934$, $wR_2=0.0943$ (для всех отражений). CCDC 929426.

10-Метил-9-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-9,10-дигидроакридин (16e). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 142 мг (79%). $T_{\text{пл}} = 136 \text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.30 (м, 2H), 7.13 (м, 2H), 6.92 (м, 4H), 6.73 (с, 1H, H9), 5.80 (с, 1H), 3.45 (с, 3H, N-CH₃), 2.11 (с, 3H), 2.02 (с, 3H). Спектр ^{13}C (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 146.1, 141.0, 138.3, 128.6, 128.1, 121.1, 120.1, 112.9, 105.4, 56.9, 33.1, 13.5, 11.1. Найдено, %: С 78.87, Н 6.80, N 14.59. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 78.86, Н 6.62, N 14.52.

10-Метил-9-(морфолин-4-ил)-9,10-дигидроакридин (16f). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 159 мг (91%). $T_{\text{пл}} = 141 \text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 7.30 (м, 4H), 7.11 (м, 2H), 7.00 (м, 2H), 4.64 (с, 1H, H9), 3.39 (с, 3H, N-

CH₃), 3.35 (м, 4H), 2.13 (м, 4H). Спектр ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 142.7, 130.4, 127.9, 120.1, 119.6, 112.3, 66.2, 63.9, 48.1, 32.8. Найдено, %: С 77.06, Н 7.33, N 9.93. C₁₈H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 77.11, Н 7.19, N 9.99.

Кристаллографические данные **16f**. C₁₈H₂₀N₂O, сингония тетрагональная, a=19.4503(12) Å, b=19.4503(12) Å, c=7.8538(12) Å, α=90°, β=90°, γ=90°, V=2971.2(5) Å³, пространственная группа P-42₁c, Z=8, μ(MoKα)=0.078 мм⁻¹, 6812 общее количество отражений, 1642 количество независимых отражений, R₁=0.0309, wR₂=0.0792 и до R₁=0.0660, wR₂=0.0830 (для всех отражений). CCDC 929427.

10-Метил-9-(тиоморфолин-4-ил)-9,10-дигидроакридин (16g). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 162 мг (88%). T_{пл} = 160 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 7.29 (м, 4H), 7.10 (м, 2H), 6.99 (м, 2H), 4.78 (с, 1H, H₉), 3.39 (с, 3H, N-CH₃), 2.42 (с, 8H). Спектр ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 142.9, 130.4, 128.0, 120.2, 119.7, 112.4, 64.4, 49.7, 32.9, 27.6. Найдено, %: С 73.15, Н 6.95, N 9.37. C₁₈H₂₀N₂S. Вычислено, %: С 72.93, Н 6.80, N 9.45.

Кристаллографические данные **16g**. C₁₈H₂₀N₂S, сингония моноклинная, a=15.8091(10) Å, b=5.6004(5) Å, c=17.701(2) Å, α=90°, β=103.380(8)°, γ=90°, V=1524.7(2) Å³, пространственная группа P2₁/n, Z=4, μ(MoKα)=0.207 мм⁻¹, 5569 общее количество отражений, 2999 количество независимых отражений, R₁=0.0580, wR₂=0.1946 и до R₁=0.0996, wR₂=0.2047 (для всех отражений). CCDC 929428.

10-Метил-9-(2,3-дигидроиндол-1-ил)-9,10-дигидроакридин (16h). Бесцветный кристаллический порошок, краснеет на воздухе. Выход 140 мг (72%). T_{пл} = 129 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 7.33-7.27 (м, 4H), 7.12-7.03 (м, 4H), 6.93 (м, 3H), 6.51 (м, 1H), 6.13 (с, 1H, H₉), 3.44 (с, 3H, N-CH₃), 2.77 (м, 2H), 2.66 (м, 2H). Спектр ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 150.3, 142.4, 128.9, 128.1, 126.9, 124.4, 120.8, 120.1, 116.5, 112.4, 107.2, 53.2, 45.7, 32.9, 27.3. Найдено, %: С 84.07, Н 6.49, N 8.96. C₂₂H₂₀N₂. Вычислено, %: С 84.58, Н 6.45, N 8.97.

10-Метил-9-(3-нитро-[1,2,4]триазол-1-ил)-9,10-дигидроакридин (16i). Жёлтый кристаллический порошок. Выход 143 мг (75%). T_{пл} = 154-155 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 8.54 (с, 1H), 7.57 (д, J=7.4 Гц, 2H), 7.46 (т, J=7.5 Гц, 2H), 7.31 (д, J=8.3 Гц, 2H), 7.23 (с, 1H), 7.07 (т, J=7.3 Гц, 2H), 3.54 (с, 3H). Найдено, %: С 62.41, Н 4.33, N 22.85. C₁₆H₁₃N₅O₂. Вычислено, %: С 62.53, Н 4.26, N 22.79.

10-Метил-9-(фенилсульфанил)-9,10-дигидроакридин (17a). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 164 мг (87%). T_{пл} = 142-143 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.: 7.31-7.19 (м, 5H), 7.12-7.06 (м, 4H), 7.01 (д, J=8.2 Гц, 2H), 6.85 (т, J=7.2 Гц, 2H), 5.82 (с, 1H), 3.27 (с, 3H). Спектр ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ, м.д.:

141.9, 134.8, 132.9, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 121.8, 120.4, 112.5, 51.7, 32.9. Найдено, %: С 78.99, Н 5.66, N 4.83. $C_{20}H_{17}NS$. Вычислено, %: С 79.17, Н 5.65, N 4.62.

Кристаллографические данные **17a**. $C_{20}H_{17}NS$, сингония моноклинная, $a=8.8956(9)$ Å, $b=10.4529(9)$ Å, $c=33.613(3)$ Å, $\alpha=90^\circ$, $\beta=91.927(7)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, $V=3123.7(5)$ Å³, пространственная группа $P2_1/n$, $Z=8$, $\mu(MoK\alpha)=0.203$ мм⁻¹, 6238 общее количество отражений, 2141 количество независимых отражений, $R_1=0.0488$, $wR_2=0.0931$ и до $R_1=0.1622$, $wR_2=0.1015$ (для всех отражений).

10-Метил-9-(бензилсульфанил)-9,10-дигидроакридин (17b). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 166 мг (84%). $T_{пл} = 133$ °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ , м.д.: 7.32-7.26 (м, 4H), 7.25-7.20 (м, 5H), 7.09 (д, $J=8.1$ Гц, 2H), 6.99-6.96 (м, 2H), 5.35 (с, 1H), 3.57 (с, 2H), 3.41 (с, 3H). Спектр ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ , м.д.: 142.0, 137.9, 128.7, 128.4, 128.1, 128.0, 126.7, 122.3, 120.3, 112.7, 46.4, 34.8, 32.9. Найдено, %: С 79.45, Н 6.12, N 4.57. $C_{21}H_{19}NS$. Вычислено, %: С 79.45, Н 6.03, N 4.41.

10-Метил-9-(изопропилсульфанил)-9,10-дигидроакридин (17c). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 132 мг (79%). $T_{пл} = 89$ °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ , м.д.: 7.29-7.23 (м, 4H), 7.09-7.05 (м, 2H), 6.97-6.94 (м, 2H), 5.44 (с, 1H), 3.40 (с, 3H), 2.66-2.58 (м, 1H), 1.13 (д, $J=6.7$ Гц, 6H). Спектр ¹³C (126 МГц, [D₆]DMSO), δ , м.д.: 142.0, 127.9, 127.8, 122.8, 120.2, 112.7, 44.9, 33.5, 32.9, 23.3. Найдено, %: С 75.68, Н 7.15, N 5.31. $C_{17}H_{19}NS$. Вычислено, %: С 75.79, Н 7.11, N 5.20.

10-Метил-9-(октадецилсульфанил)-9,10-дигидроакридин (17d). Бесцветный порошок. Выход 232 мг (78%). $T_{пл} = 75-76$ °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, [D₆]DMSO), δ , м.д.: 7.26-7.24 (м, 4H), 7.08-7.06 (м, 2H), 6.97-6.94 (м, 2H), 5.37 (с, 1H), 3.40 (с, 3H), 3.30 (м, 2H), 2.27-2.24 (м, 2H), 1.37-1.35 (м, 2H), 1.23-1.18 (м, 28H), 0.85 (т, $J=6.9$ Гц, 3H). Найдено, %: С 79.98, Н 10.11, N 2.81. $C_{32}H_{49}NS$. Вычислено, %: С 80.10, Н 10.29, N 2.92.

Методика синтеза 9,10-дигидро-10-метил-9-замещенные акридинов 18a,b. К раствору диэтилфосфита или дифенилфосфита (0.747 ммоль) в 10 мл ацетонитрила добавляют суспензию NaH в минеральном масле (60%, 30мг, 0.747 ммоль). После прекращения выделения водорода добавляют 10-метилакридиний иодид **1a** (200 мг, 0.623 ммоль). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 25-30 минут, после чего упаривают. Остаток суспендируют в воде, продукт экстрагируют хлористым метиленом, сушат над Na₂SO₄. Растворитель упаривают, продукт перекристаллизовывают из этанола.

По физико-химическим характеристикам продукты **18a,b** идентичны данным, описанным ранее в литературе [168,169].

Дифенил 10-метил-9,10-дигидроакридин-9-фосфонат (18a). Жёлтый кристаллический порошок. Выход 197 мг (74%). $T_{пл} = 130-132$ °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 7.40-7.37 (м, 2H), 7.32-7.24 (м, 6H), 7.14-7.10 (м, 2H), 7.02-6.97 (м, 4H), 6.78-6.76 (м, 4H), 5.36 (д, $J=25.5$ Гц, 1H), 3.24 (с, 3H). Найдено, %: С 73.07, Н 5.11, N 3.22. $C_{26}H_{22}NO_3P$. Вычислено, %: С 73.06, Н 5.19, N 3.28.

Диэтил 10-метил-9,10-дигидроакридин-9-фосфонат (18b). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 140 мг (68%). $T_{пл} = 90-91$ °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 7.27-7.15 (м, 4H), 7.00-6.88 (м, 4H), 4.70 (д, $J=25.7$ Гц, 1H), 3.80-3.68 (м, 4H), 3.30 (с, 3H), 1.05 (т, $J=7.1$ Гц, 6H). Найдено, %: С 65.05, Н 6.77, N 4.28. $C_{18}H_{22}NO_3P$. Вычислено, %: С 65.25, Н 6.69, N 4.23.

Кристаллографические данные **18b**. $C_{18}H_{22}NO_3P$, сингония триклинная, $a=7.5811(5)$ Å, $b=10.1250(9)$ Å, $c=12.4480(3)$ Å, $\alpha=101.165(10)^\circ$, $\beta=106.729(7)^\circ$, $\gamma=101.052(7)^\circ$, $V=866.04(11)$ Å³, пространственная группа P-1, $Z=2$, $\mu(MoK\alpha)=0.173$ мм⁻¹, 5625 общее количество отражений, 3489 количество независимых отражений, $R_1=0.0557$, $wR_2=0.1556$ и до $R_1=0.0935$, $wR_2=0.1748$ (для всех отражений).

Методика синтеза 9,10-дигидро-10-метил-9-замещенные акридинов 19a,b. Натрий (16 мг, 0.685 ммоль) растворяют в 10 мл соответствующего спирта. К раствору добавляют 10-метилакридиний иодид **1a** (200 мг, 0.623 ммоль). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре до образования бесцветного раствора, после чего упаривают. Остаток суспендируют в воде, продукт экстрагируют хлористым метиленом, сушат над Na_2SO_4 . Растворитель упаривают, продукт перекристаллизовывают из метанола или этанола.

9-Метокси-10-Метил-9,10-дигидроакридин (19a). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 108 мг (77%). $T_{пл} = 81-82$ °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 7.49-7.35 (м, 4H), 7.23-7.21 (м, 2H), 7.06-7.02 (м, 2H), 5.31 (с, 1H), 3.48 (с, 3H), 2.97 (с, 3H). Спектр ^{13}C (126 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 141.4, 130.0, 128.8, 120.8, 119.7, 112.9, 75.9, 52.9, 32.8. Найдено, %: С 79.92, Н 6.85, N 6.27. $C_{15}H_{15}NO$. Вычислено, %: С 79.97, Н 6.71, N 6.22.

9-Этокси-10-Метил-9,10-дигидроакридин (19b). Бесцветный кристаллический порошок. Выход 113 мг (76%). $T_{пл} = 60-61$ °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 7.45-7.43 (м, 2H), 7.40-7.36 (м, 2H), 7.21-7.19 (м, 2H), 7.04-7.00 (м, 2H), 5.40 (с, 1H), 3.47 (с, 3H), 3.32-3.22 (м, 2H), 0.94 (т, $J=7.0$ Гц, 3H). Спектр ^{13}C (126 МГц, $[D_6]DMSO$), δ , м.д.: 141.5, 129.8, 128.7, 121.4, 119.7, 112.9, 74.5, 60.7, 32.8, 15.1. Найдено, %: С 80.19, Н 7.22, N 5.98. $C_{16}H_{17}NO$. Вычислено, %: С 80.30, Н 7.16, N 5.85.

Методика амминирования катиона акридиния 1b. Синтез 21a-с. К перемешиваемому в анодном пространстве электрохимической ячейки раствору 0.281 г (1,0 ммоль) тетрафторбората N-метилакридиния **1b** в 10 мл обезвоженного ацетонитрила при комнатной температуре прибавляют 219 мг (3,0 ммоль) n-бутиламина или пропускают аммиак (метиламин) до образования бесцветного раствора. После этого, анодную и катодную области ячейки, разделенные мембраной из кальки, заполняют фоновым электролитом. Фоновый электролит готовят из 50 мл ацетонитрила и 3,86 г (17,8 ммоль) тетраэтиламмония тетрафторбората. Электролиз ведут в гальваностатическом режиме при 50 мА. После пропускания необходимого количества электричества (2,1 Ф/моль в расчете на двухэлектродный процесс) электролиз прекращают. Растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из воды и сушат на воздухе.

9-Амино-10-метилакридиний тетрафторборат (21a). Жёлтые кристаллы. Выход 238 мг (81%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 10.05 (s, 2H), 8.67 (m, 2H), 8.22 (m, 2H), 8.10-8.14 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 4.22 (s, 3H). Найдено, %: C 56,67; H 4,48; N 9,36; F 25,60. Вычислено, % C 56,79; H 4,43; N 9,46; F 25,67.

9-(Метиламино)-10-метилакридиний тетрафторборат (21b). Жёлтые кристаллы. Выход 200 мг (65%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 10.46 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.04-8.09 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.64 (s, 3H). Найдено, %: C 48,85; H 4,21; N 7,69; F 30,79. Вычислено, % C 48,92; H 4,11; N 7,61; F 30,96.

9-(Бутиламино)-10-метилакридиний тетрафторборат (21c). Жёлтые кристаллы. Выход 129 мг (37%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$), δ , м.д.: 10.05 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.03-8.10 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.02 (t, $J=7.4$, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.34-1.41 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.4$, 3H). Найдено, %: C 61,45; H 6,18; N 7,79; F 21,68. Вычислено, % C 61,38; H 6,02; N 7,95; F 21,58.

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 селективного арилирования и гетарилирования азинов в условиях электрохимического окисления. Метод обладает признаками «зеленого» процесса.

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 С-нуклеофильным фрагментом, а также в реакциях с первичными алкиламинами (RNH_2) окисление сопровождается разрывом связи С-Н и, таким образом, происходит замещение водорода на остаток нуклеофильного заместителя. Анодная ароматизация σ^H -аддуктов с гетероатомными нуклеофилами протекает деструктивно по пути разрыва связи С-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 разработанные 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.

Список литературы

1. (a) Trost, B. M. The atom economy—a search for synthetic efficiency / B. M. Trost // *Science*. – 1991. – V. 254. – I. 5037. – P. 1471–1477. DOI: 10.1126/science.1962206.
2. Trost, B. M. Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way / B. M. Trost // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1995. – V. 34. – I. 3. – P. 259–281. DOI: 10.1002/anie.199502591.
3. Trost, B. M. On Inventing Reactions for Atom Economy / B. M. Trost // *Acc. Chem. Res.* – 2002. – V. 35. – I. 9. – P. 695–705. DOI: 10.1021/ar010068z.
4. Anastas, P. T. *Green Chemistry Theory and Practice* / P. T. Anastas, J. C. Warner. – New York: Oxford University Press, 1998. – 30 p.
5. Winterton, N. Chlorine: the only green element – towards a wider acceptance of its role in natural cycles / N. Winterton // *Green Chem.* – 2000. – V. 2. – I. 5. – P. 173–225. DOI: 10.1039/B003394O.
6. Key green chemistry research areas—a perspective from pharmaceutical manufacturers / D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, Jr., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang // *Green Chem.* – 2007. – V. 9. – I. 5. – P. 411–420. DOI: 10.1039/B703488C.
7. Organic electrosynthesis: a promising green methodology in organic chemistry / B. A. Frontana-Urbe, R. D. Little, J. G. Ibanez, A. Palma, R. Vasquez-Medrano // *Green Chem.* – 2010. – V. 12. – I. 12. – P. 2099–2119. . DOI: 10.1039/C0GC00382D.
8. Chen, X. Palladium(II)-Catalyzed C–H Activation/C–C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality / X. Chen, K.M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2009. – V. 48. – I. 28. – P. 5094–5115. DOI: 10.1002/anie.200806273.
9. Diederich, F. *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* / F. Diederich, P. J. Stang. – The Second Edition, Weinheim: Wiley-VCH, 2004. – 916 p.
10. *Handbook of C-H transformations: Applications in organic synthesis* / ed. G. Dyker. – Weinheim: Wiley-VCH, 2005. – 679 p.

11. Davies, H. M. L. C–H Functionalization: Collaborative Methods to Redefine Chemical Logic / H. M. L. Davies, D. Morton // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – I. 39. – P. 10256–10258. DOI: 10.1002/anie.201406633.
12. Chupakhin, O. N. Recent advances in the field of nucleophilic aromatic substitution of hydrogen / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – I. 25. – P. 2665–2672. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.04.084.
13. Mąkosza, M. Nucleophilic substitution of hydrogen in electron-deficient arenes, a general process of great practical value / M. Mąkosza // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39. – I. 8. – P. 2855–2868. DOI: 10.1039/B822559C.
14. Mąkosza, M. Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes: A New Chapter of Aromatic Chemistry / M. Mąkosza // *Synthesis.* – 2011. – I. 15. – P. 2341–2356. DOI: 10.1055/s-0030-1260668.
15. Mąkosza, M. Synthesis of Heterocycles via Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes / M. Mąkosza, K. Wojciechowski // *Heterocycles.* – 2014. – V. 88. – I. 1. – P. 75–101. DOI: 10.3987/REV-13-SR(S)1.
16. Charushin, V. N. Metal-free C–H functionalization of aromatic compounds through the action of nucleophilic reagents / V. N. Charushin, O. N. Chupakhin // *Top. Heterocycl. Chem.* – 2014. – V. 37. – P. 1–50. DOI: 10.1007/978-3-319-07019-3.
17. Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution* / F. Terrier. – Weinheim: Wiley-VCH, 2013. – 488 p.
18. Corey, E. J. Selective 4-Arylation of Pyridines by a Nonmetalloorganic Process / E. J. Corey, Y. Tian // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – I. 24. – P. 5535–5537. DOI: 10.1021/ol052476z.
19. Chen, Q. Transition-Metal-Free BF₃-Mediated Oxidative and Non-Oxidative Cross-Coupling of Pyridines / Q. Chen, T. Leon, P. Knochel // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – I. 33. – P. 8746–8750. DOI: 10.1002/anie.201400750.
20. Two Approaches in the Synthesis of Planar Chiral Azinylferrocenes / I. A. Utepova, O. N. Chupakhin, P. O. Serebrennikova, A. A. Musikhina, V. N. Charushin // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – I. 18. – P. 8659–8667. DOI: 10.1021/jo5014299.
21. Aerobic oxidative C–H/C–H coupling of azaaromatics with indoles and pyrroles in the presence of TiO₂ as a photocatalyst / I. A. Utepova, M. A. Trestsova, O. N. Chupakhin, V. N. Cha-

- rushin, A. A. Rempel // *Green Chem.* – 2015. – V. 17. – I. 8. – P. 4401–4410. DOI: 10.1039/C5GC00753D.
22. Chupakhin, O. N. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen* / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas. – New York: Academic Press, 1994. – 367 p.
23. Makosza, M. *Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Heterocyclic Chemistry* / M. Makosza, K. Wojciechowski // *Chem. Rev.* – 2004. – V. 104. – I. 5. – P. 2631–2666. DOI: 10.1021/cr020086+.
24. *Modern Strategies in Electroorganic Synthesis* / J.-i. Yoshida, K. Kataoka, R. Horcajada, A. Nagaki // *Chem. Rev.* – 2008. – V. 108. – I. 7. – P. 2265–2299. DOI: 10.1021/cr0680843.
25. Gallardo, I. *Electrochemical C–H Functionalization of Arenes and Heteroarenes* / I. Gallardo, G. Guirado // *Top. Heterocycl. Chem.* – 2014. – V. 37. – P. 241–275.
26. *Electrochemical Oxidation of Compounds Containing 1,4-Dihydropyridine and Pyridinium Rings – Analogs of Gene Transfection Agents* / B. Turovska, J. Stradins, I. Turovskis, A. Plotniece, A. Shmidlers, G. Duburs // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2004. – V. 40. – I. 6. – P. 753–758. DOI: 10.1023/B:COHC.0000040771.98660.f0.
27. Comins, D. L. *Pyridine Synthesis via Anodic Oxidation of 1-Acyldihydropyridines* / D. L. Comins, M. O. Killpack // *Heterocycles.* – 1990. – V. 31. – I. 11. – P. 2025–2028. DOI: 10.3987/COM-90-5545.
28. σ -Complex formation and oxidative nucleophilic aromatic substitution in 4-nitro-2,1,3-benzoxadiazoles / R. Goumont, E. Jan, M. Małkosza, F. Terrier // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – V. 1. – I. 12. – P. 2192–2199. DOI: 10.1039/B302036C.
29. *Direct nucleophilic functionalization of C(sp²)–H-bonds in arenes and heteroarenes by electrochemical methods* / A. V. Shchepochkin, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, V. A. Petrosyan // *Russ. Chem. Rev.* – 2013. – V. 82. – I. 8. – P. 747–771. DOI: 10.1070/RC2013v082n08ABEH004386.
30. Ёсида, К. *Электроокисление в органической химии* / К. Ёсида. – Москва: Мир, 1987. – 336 с.
31. Torii, S. *Electro-Organic Syntheses: Methods and Applications* / S. Torii. – Tokyo: KODANSHA, 1984. – 341 p.

32. Lund, H. *Organic Electrochemistry* / H. Lund, O. Hammerich. – 4th Ed. – New York: Marcel Dekker, 2001. – 1406 p.
33. Hammerich, O. *Organic Electrochemistry. Revised and Expanded* / O. Hammerich, B. Speiser. – 5th Ed. – Boca Raton: CRC Press, 2016. – 1736 p.
34. Budnikova, Yu. H. Metal complex catalysis in organic electrosynthesis / Yu. H. Budnikova // *Russ. Chem. Rev.* – 2002. – V. 71. – I. 2. – P. 111–139. DOI: 10.1070/RC2002v071n02ABEH000697.
35. Magdesieva, T.V. Electrochemical activation of reactions involving organometallic compounds / T.V. Magdesieva, K.P Butin // *Russ. Chem. Rev.* – 2002. – V. 71. – I. 3. – P. 223–238. DOI: 10.1070/RC2002v071n03ABEH000704.
36. Jutand, A. Contribution of Electrochemistry to Organometallic Catalysis / A. Jutand // *Chem. Rev.* – 2008. – V. 108. – I. 7. – P. 2300–2347. DOI: 10.1021/cr068072h.
37. Petrosyan, V. A. Reactions of anodic and chemical aromatic substitution / V. A. Petrosyan // *Mendeleev Commun.* – 2011. – V. 21. – I. 3. – P. 115–121. DOI: 10.1016/j.mencom.2011.04.001.
38. Electrochemical Oxidation of σ -Complex-Type Intermediates in Aromatic Nucleophilic Substitutions / G. Moutiers, J. Pinson, F. Terrier, R. Goumont // *Chem. Eur. J.* – 2001. – V. 7. – I. 8. – P. 1712–1719. DOI: 10.1002/1521-3765(20010417)7:8<1712::AID-CHEM17120>3.0.CO;2-G.
39. The crystal structure of the σ -complex of 4,6-dinitrobenzofuroxan and potassium 2-nitropropenide / F.Terrier, J. Lelievre, A. Chatrousse, T. Boubaker, B. Bachet, A. Cousson // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1992. – I. 3. – P. 361–366. DOI: 10.1039/P29920000361.
40. Huertas, I. Direct coupling of nucleophiles with nitroaromatic compounds via fluoride-promoted oxidative nucleophilic aromatic substitution for hydrogen / I. Huertas, I. Gallardo, J. Marquet // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – I. 20. – P. 3439–3441. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)00485-3.
41. Gallardo, I. Electrochemical Synthesis of Nitroaromatic Ketones // I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – I. 2. – P. 261-267. DOI: 10.1002/1099-0690(20021)2002:2<261::AID-EJOC261>3.0.CO;2-6.

42. Cervera, M. Direct coupling of carbon nucleophiles with m-dinitrobenzene: A novel fluoride promoted nucleophilic aromatic photosubstitution for hydrogen / M. Cervera, J. Marquet // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – I. 42. – P. 7591–7594. DOI: 10.1016/0040-4039(96)01668-1.
43. Cation-radicals in the electrochemical oxidation of 1,2,6-trimethyl-3,5-diacetyl-1,2-dihydropyridines / Ya. Stradyn, R. Gavars, L. Baumanė, G. Duburs // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1997. – V. 33. – I. 6. – P. 672–675. DOI: 10.1007/BF02291797.
44. Special Features of the Electrochemical Oxidation of Substituted 4-Carboxy-1,4-dihydropyridines / J. Stradins, L. Baumanė, A. Kalnins, J. Uldriķis, E. Bisenieķis, J. Poikans, G. Dubrus // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2000. – V. 36. – I. 10. – P. 1177–1184. DOI: 10.1023/A:1002868600011.
45. Lopez-Alarcon, C. Voltammetric oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines in protic and aprotic media: relevance of the substitution on N position / C. Lopez-Alarcon, L. J. Nunez-Vergara, J. A. Squella // *Electrochimica Acta.* – 2003. – V. 48. – I. 17. – P. 2505–2516. DOI: 10.1016/S0013-4686(03)00292-5.
46. Electrochemical oxidation of 4-monoalkyl-substituted 1,4-dihydropyridines / B. Turovska, I. Goba, I. Turovskis, S. Grinberga, S. Belyakov, S. Stupnikova, E. Liepinsh, J. Stradins // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2008. – V. 44. – I. 12. – P. 1483–1490. DOI: 10.1007/s10593-009-0211-0.
47. Memarian, H. R. Solid state photochemistry of 1,4-dihydropyridines / H. R. Memarian, A. Mirjafari // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15. – I. 14. – P. 3423–3425. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.05.026.
48. Biomimetic oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with tetra-n-butylammonium periodate catalyzed by tetraphenylporphyrinatomanganese(III) chloride [Mn(TPP)Cl] / M. Nasr-Esfahni, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15. – I. 13. – P. 3276–3278. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.04.044.
49. Electrochemical synthesis of 1,2,3,4,4,5,6-substituted 1,4-dihydropyridines / I. Goba, B. Turovska, J. Stradins, I. Turovskis, E. Liepinsh, S. Belyakov // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2007. – V. 43. – I. 2. – P. 175–186. DOI: 10.1007/s10593-007-0029-6.
50. Anodic oxidation of catechols in the presence of α -oxoketene N,N-acetals with a tetrahydropyrimidine ring: selective α -arylation reaction / C.-C. Zeng, D.-W. Ping, L.-M. Hu, X.-Q. Song,

- R.-G. Zhong // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. – I. 10. – P. 2465–2472. DOI: 10.1039/C001847C.
51. Electrochemical oxidation of catechols in the presence of ketene N,O-acetals: indole formation versus α -arylation / Yue-Xia Bai, Da-Wei Pinga, R. Daniel Little, Hong-Yu Tian, Li-Ming Hu, Cheng-Chu Zeng // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – I. 48. – P. 9334–9341. DOI: 10.1016/j.tet.2011.09.126.
52. Makosza, M. Reaction of organic anions. 96. Vicarious substitution of hydrogen in aromatic nitro compounds with acetonitrile derivatives / M. Makosza, J. Winiarski // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – I. 8. – P. 1534–1535. DOI: 10.1021/jo01296a045.
53. Bartoli, G. Conjugate addition of RMgX to nitroarenes. A very useful method of alkylation of aromatic nitro compounds / G. Bartoli, M. Bosco, G. Baccolini // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – I. 3. – P. 522–524. DOI: 10.1021/jo01291a031.
54. Gallardo, I. Electrochemical Synthesis of Alkyl Nitroaromatic Compounds / I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – I. 2. – P. 631–633. DOI: 10.1021/jo01291a031.
55. Gallardo, I. Alkylation of Nitroaromatics with Tetraalkylborate Ion via Electrochemical Oxidation / I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – I. 19. – P. 7334–7341. DOI: 10.1021/jo030158c.
56. M^{II}/M^{III}-Catalyzed ortho-Fluoroalkylation of 2-Phenylpyridine / Y. B. Dudkina, D. Y. Mikhaylov, T. V. Gryaznova, O. G. Sinyashin, D. A. Vicic, Y. H. Budnikova // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – I. 11. – P. 2114–2117. DOI: 10.1002/ejoc.201200050.
57. Ligand-directed electrochemical functionalization of C(sp²) –H bonds in the presence of the palladium and nickel compounds / Yu. B. Dudkina, T. V. Gryaznova, O. G. Sinyashin, Yu. H. Budnikova // *Russ. Chem. Bull.* – 2015. – V. 64. – I. 8. – P. 1713–1725. DOI: 10.1007/s11172-015-1067-3.
58. First Electroorganic Synthesis Based on a Metal-and Amine-Free Sonogashira-Type Coupling Reaction with an ECECECE Mechanism / M. Ameri, A. Asghari, A. Amoozadeh, M. Bakherad // *J. Electrochem. Soc.* – 2015. – V. 162. – I. 6. – P. G25–G28. DOI: 10.1149/2.0961506jes.
59. Sonogashira, K. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines / K. Sonogashira, Y. Tohda, N.

- Hagihara // *Tetrahedron Lett.* – 1975. – V. 16. – I. 50. – P. 4467–4470. DOI:10.1016/S0040-4039(00)91094-3.
60. Zeng, C.-C. Anodic Oxidation of Mono- and Disubstituted 1,4-Dimethoxybenzenes / C.-C. Zeng, J. Y. Becker // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – I. 4. – P. 1053–1059. DOI: 10.1021/jo0302253.
61. Nicolaou, K. C. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis / K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – I. 29. – P. 4442–4489. DOI: 10.1002/anie.200500368.
62. Synthesis of Light-Emitting Conjugated Polymers for Applications in Electroluminescent Devices / A. C. Grimsdale, K. L. Chan, R. E. Martin, P. G. Jokisz, A. B. Holmes // *Chem. Rev.* – 2009. – V. 109. – I. 3. – P. 897–1091. DOI: 10.1021/cr000013v.
63. Miyaura, N. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds / N. Miyaura, A. Suzuki // *Chem. Rev.* – 1995. – V. 95. – I. 7. – P. 2457–2483. DOI: 10.1021/cr00039a007.
64. Lyons, T. W. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C–H Functionalization Reactions / T. W. Lyons, M. S. Sanford // *Chem. Rev.* – 2010. – V. 110. – I. 2. – P. 1147–1169. DOI: 10.1021/cr900184e.
65. Morofuji, T. Metal- and Chemical-Oxidant-Free C–H/C–H Cross-Coupling of Aromatic Compounds: The Use of Radical-Cation Pools / T. Morofuji, A. Shimizu, J. Yoshida // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – V. 51. – I. 29. – P. 7259–7262. DOI: 10.1002/anie.201202788.
66. Luong, J. H. T. Boron-doped diamond electrode: synthesis, characterization, functionalization and analytical applications / J. H. T. Luong, K. B. Male, J. D. Glennon // *Analyst.* – 2009. – V. 134. – I. 10. – P. 1965–1979. DOI: 10.1039/B910206J.
67. Waldvogel, S. R. Novel anodic concepts for the selective phenol coupling reaction / S. R. Waldvogel // *Pure Appl. Chem.* – 2010. – V. 82. – I. 4. – P. 1055–1063. DOI: 10.1351/PAC-CON-09-10-21.
68. Kirste, A. Anodic Coupling of Guaiacol Derivatives on Boron-Doped Diamond Electrodes / A. Kirste, G. Schnakenburg, S.R. Waldvogel // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – I. 12. – P. 3126–3129. DOI: 10.1021/ol201030g.

69. Efficient Anodic and Direct Phenol-Arene C,C Cross-Coupling: The Benign Role of Water or Methanol / A. Kirste, B. Elsler, G. Schnakenburg, S.R. Waldvogel // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – I. 7. – P. 3571–3576. DOI: 10.1021/ja211005g.
70. Elsler, B. Synthesis of iodobiaryls and dibenzofurans by direct coupling at BDD anodes / B. Elsler, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel // *Faraday Discuss.* – 2014. – V. 172. – P. 413–420. DOI: 10.1039/C4FD00049H.
71. Metal- and Reagent-Free Highly Selective Anodic Cross-Coupling Reaction of Phenols / B. Elsler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – I. 20. – P. 5210–5213. DOI: 10.1002/anie.201400627.
72. Electro-organic Synthesis as a Sustainable Alternative for Dehydrogenative Cross-Coupling of Phenols and Naphthols / B. Riehl, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel // *Synthesis.* – 2017. – V. 49. – I. 2. – P. 252–259. DOI: 10.1055/s-0036-1588610.
73. Selective Synthesis of Partially Protected Nonsymmetric Biphenols by Reagent- and Metal-Free Anodic Cross-Coupling Reaction / A. Wiebe, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – V. 55. – I. 39 – P. 11801–11805. DOI: 10.1002/anie.201604321.
74. Reagent- and Metal-Free Anodic C–C Cross-Coupling of Aniline Derivatives / L. Schulz, M. Enders, B. Elsler, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – I. 17. – P. 4877–4881. DOI: 10.1002/anie.201612613.
75. Electrochemical Conversions of 2-Methyl-3-nitro-4-phenylquinoline, Its Quinolinium Salts, and Hydrogenated Derivatives / J. Stradins, L. Baumanė, B. Vigante, G. Dubrus // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2001. – V. 37. – I. 2. – P. 212–223. DOI: 10.1023/A:1017519600449.
76. Ogle, J. Formation and decay of free cation-radicals in the course of electro-oxidation of 1,2- and 1,4-dihydropyridines (Hantzsch esters) / J. Ogle, J. Stradins, L. Baumanė // *Electrochimica Acta.* – 1994. – V. 39. – I. 1. – P. 73–79. DOI: 10.1016/0013-4686(94)85011-9.
77. Synthesis and Electrochemical Oxidation of Nitriles of 4-Aryl-2-carbamoylmethylthio-5-ethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic Acids / L. Baumanė, A. Krauze, L. Chernova, L. Sile, G. Dubrus, J. Stradins // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2003. – V. 39. – I. 12. – P. 1591–1599. DOI: 10.1023/B:COHC.0000018336.52691.a7.
78. Synthesis, Cardiovascular Activity, and Electrochemical Oxidation of Nitriles of 5-Ethoxycarbonyl-2-methylthio-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic Acid / A. Krauze, L. Baumanė,

- L. Sile, L. Chernova, M. Vilyums, R. Vitolyņa, G. Duburs, J. Stradins // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2004. – V. 40. – I. 7. – P. 876–887. DOI: 10.1023/B:COHC.0000044570.13567.74.
79. Synthesis, Structure, and Electrochemical Characteristics of 4-Aryl-2-carbamoylmethylthio-5-ethoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic Acid Nitriles / L. Baumanė, A. Krauze, S. Belyakov, L. Sile, L. Chernova, M. Griga, G. Duburs, J. Stradins // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2005. – V. 41. – I. 3. – P. 362–373. DOI: 10.1007/s10593-005-0156-x.
80. Electrochemical oxidation of hydrogenated indolizines and their precursors in chemical synthesis—quaternized pyridyldihydropyridines / B. Turovska, J. Stradins, I. Strazdins, N. Makarova, A. Plotniece, G. Duburs // *Electrochimica Acta.* – 1997. – V. 42. – I. 23–24. – P. 3553–3564. DOI: 10.1016/S0013-4686(97)00038-8.
81. Oxidation of cationic 1,4-dihydropyridine derivatives as model compounds for putative gene delivery agents / A. Plotniece, K. Pajuste, D. Kaldre, B. Cekavicus, B. Vigante, B. Turovska, S. Belyakov, A. Sobolev, G. Duburs // *Tetrahedron.* – 2009. – V. 65. – I. 40. – P. 8344–8349. DOI: 10.1016/j.tet.2009.08.012.
82. Breton, T. Aromatization of cyclohexadienes by TEMPO electro-mediated oxidation: Kinetic and structural aspects / T. Breton, D. Liaigre, E.-M. Belgsir // *Electrochemistry Commun.* – 2005. – V. 7. – I. 12. – P. 1445–1448. DOI: 10.1016/j.elecom.2005.09.029.
83. Electrocatalytic Oxidative Coupling of Methylquinolines on TEMPO-modified Graphite Felt Electrodes / Y. Kashiwagi, H. Ono, T. Ono // *Chem. Lett.* – 1993. – V. 22. – I. 2. – P. 257–260. DOI: 10.1246/cl.1993.257.
84. Электрохимия органических соединений в начале XXI века / под ред. В. П. Гультия, А. Г. Кривенко, А. П. Томилова. – М.: Компания Спутник, 2008. – 577 с.
85. Сосонкин, И. М. Окисление анионных σ -комплексов / И. М. Сосонкин, Г. Л. Калб // *Журн. орган. химии.* – 1974. – Т. 10. – Н. 6. – С. 1333–1334.
86. К механизму нуклеофильного замещения водорода. Электронный перенос в реакции окисления замещенных 9,10-дигидроакридинов / И. М. Сосонкин, В. А. Субботин, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин // *Докл. АН СССР.* – 1976. – Т. 229. – Н. 4. – С. 888–891.
87. Окисление 9-циан-10-метил-9,10-дигидроакридина в присутствии оснований. Еще один механизм ступенчатого отщепления гидридноподвижного водорода / О.Н. Чупахин, И. М. Сосонкин, А.И. Матерн, Г.Н. Строгов // *Докл. АН СССР.* – 1980. – Т. 250. – Н. 4. – С. 875–877.

88. Electrochemical modeling of the dehydrogenation of heterocycles. Oxidation of 3,4-dihydro-2-quinoxalinone derivatives / I. M. Sosonkin, G. N. Strogov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1981. – V. 17. – I. 2. – P. 195–197. DOI: 10.1007/BF00507256.
89. Waldvogel, S. R. Versatile Electrochemical C–H Amination via Zincke Intermediates / S. R. Waldvogel, S. Mohle // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – I. 22. – P. 6398–6399. DOI: 10.1002/anie.201502638.
90. Gallardo, I. Electrochemical Synthesis of Nitroanilines / I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – I. 2. – P. 251–259. DOI: 10.1002/1099-0690(20021)2002:2<251::AID-EJOC251>3.0.CO;2-A.
91. Gallardo, I. Cathodically activated nucleophilic aromatic substitution of hydrogen: a novel electrochemical mechanism / I. Gallardo, G. Guirado, J. Marquet // *Chem. Commun.* – 2002. – I. 22. – P. 2638–2639. DOI: 10.1039/B207168A.
92. Ohno, H. *Electrochemical Aspects of Ionic Liquids* / H. Ohno. – New Jersey: Wiley-Interscience, 2005. – 392 p.
93. Cruz, H. Electrochemically promoted nucleophilic aromatic substitution in room temperature ionic liquids—an environmentally benign way to functionalize nitroaromatic compounds / H. Cruz, I. Gallardo, G. Guirado // *Green Chem.* – 2011. – V. 13. – I. 9. – P. 2531–2542. DOI: 10.1039/C1GC15303J.
94. Nematollahi, D. Electrochemical Synthesis of Aminoquinones through Oxidative Coupling of 4-tert-Butylcatechol and Benzenamines / D. Nematollahi, B. F. Barnaji, H. Salehzadeh // *J. Electrochem. Soc.* – 2014. – V. 161. – I. 5. – P. G33-G35. DOI: 10.1149/2.006406jes.
95. Lund, H. *Electroorganic Preparations. IV. Oxidation of Aromatic Hydrocarbons.* / H. Lund // *Acta Chem. Scand.* – 1957. – V. 11. – P. 1323–1330. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.11-1323.
96. Svanholm, U. Homogeneous Chemical Kinetics at the Rotating Disk Electrode. Application to the Pyridination of Diphenylanthracene Cation Radical / U. Svanholm, V. D. Parker // *Acta Chem. Scand.* – 1973. – V. 27. – P. 1454–1456. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.27-1454.
97. Reitstøen, B. Products of the Reactions between Substituted Anthracene Radical Cations and Nitrogen-Centered Nucleophiles / B. Reitstøen, V. D. Parker // *Acta Chem. Scand.* – 1992. – V. 46. – P. 464–468. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.46-0464.

98. Reactivity of Aromatic Radical Cations. Rate Constants for Reactions of 9-Phenyl- and 9,10-Diphenylanthracene Radical Cations with Acyclic Amines / M. S. Workentin, L. J. Johnston, D. D. M. Wayner, V. D. Parker // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – V. 116. – I. 18. – P. 8279–8287. DOI: 10.1021/ja00097a038.
99. Norrsell, F. Radical cation-nucleophile combination reactions. Displacement of halogen during ipso attack on haloanthracene radical cations / F. Norrsell, K.L. Handoo, V.D. Parker // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – I. 18. – P. 4929–4932. DOI: 10.1021/jo00070a032.
100. Electrochemical synthesis of a pyridinium-conjugated assembly based on nucleophilic substitution of oligothiophene π -radical cation / Y. Li, K. Kamata, T. Kawai, J. Abe, T. Iyoda // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2002. – I. 8. – P. 1135–1140. DOI: 10.1039/B200738J.
101. Electrosynthesis and electrochemical properties of porphyrin dimers with pyridinium as bridging spacer / D. Schaming, S. Marggi-Poullain, I. Ahmed, R. Farha, M. Goldmann, J.-P. Gisselbrecht, L. Ruhlmann // *New J. Chem.* – 2011. – V. 35. – I. 11. – P. 2534–2543. DOI: 10.1039/C1NJ20177H.
102. Morofuji, T. Electrochemical C–H Amination: Synthesis of Aromatic Primary Amines via N-Arylpyridinium Ions / T. Morofuji, A. Shimizu, J.-i. Yoshida // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – I. 13. – P. 5000–5003. DOI: 10.1021/ja402083e.
103. Electrochemical Amination of Less-Activated Alkylated Arenes Using Boron-Doped Diamond Anodes / S. Herold, S. Mohle, M. Zirbes, F. Richter, H. Nefzger, S. R. Waldvogel // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – I. 7. – P. 1274–1278. DOI: 10.1002/ejoc.201600048.
104. Twofold Electrochemical Amination of Naphthalene and Related Arenes / S. Mohle, S. Herold, F. Richter, H. Nefzger, S.R. Waldvogel // *ChemElectroChem.* – 2017. – V. 4. – I. 9. – P. 2196–2210. DOI: 10.1002/celec.201700476.
105. Electrode transformations of carbanions and heteroanions / V. A. Petrosyan, M. E. Niyazymbetov, M. S. Pevzner, B. I. Ugrak // *Russ. Chem. Bull.* – 1988. – V. 37. – I. 7. – P. 1458–1461. DOI: 10.1007/BF00962762.
106. Petrosyan, V. A. Electrosynthesis of N-Arylazoles by Electrolyzing a Mixture of Azole and 1,4-Dimethoxybenzene in a Diaphragmless Cell / V. A. Petrosyan // *Russ. J. Electrochem.* – 2003. – V. 39. – I. 11. – P. 1211–1220. DOI: 10.1023/B:RUEL.0000003448.35179.fa.
107. Petrosyan, V. A. Electrochemical N-arylation of azoles in MeOH using undivided electrolysis of their mixtures with 1,4-dimethoxybenzene / V. A. Petrosyan, A. V. Burasov, T. S. Vakh-

- tina // *Russ. Chem. Bull.* – 2005. – V. 54. – I. 5. – P. 1197–1202. DOI: 10.1007/s11172-005-0380-7.
108. Petrosyan, V. A. Arenium cation as the key intermediate of the electrosynthesis of N-(2,5-dimethoxyphenyl)azoles. A new approach to the synthesis of N-(dimethoxyphenyl)azoles / V. A. Petrosyan, A. V. Burasov // *Russ. Chem. Bull.* – 2007. – V. 56. – I. 11. – P. 2175–2183. DOI: 10.1007/s11172-007-0342-3.
109. Petrosyan, V. A. The role of acid catalysis in the electrosynthesis of N-(2,5-dimethoxyphenyl)azoles / V. A. Petrosyan, A. V. Burasov // *Russ. Chem. Bull.* – 2008. – V. 57. – I. 2. – P. 292–297. DOI: 10.1007/s11172-008-0045-4.
110. Petrosyan, V. A. Anodic azolation of 1,2- and 1,3-dimethoxybenzenes / V. A. Petrosyan, A. V. Burasov // *Russ. Chem. Bull.* – 2010. – V. 59. – I. 3. – P. 522–527. DOI: 10.1007/s11172-010-0139-7.
111. Electrochemical Azolation of N-substituted Pyrroles: A New Case in $S_N^H(\text{An})$ Reactions / V.L. Sigacheva, V.A. Kokorekin, Y.A. Strelenko, S.V. Neverov, V.A. Petrosyan // *Mendeleev Commun.* – 2012. – V. 22. – I. 5. – P. 270–272. DOI: 10.1016/j.mencom.2012.09.015.
112. Towards sustainable synthesis of pyren-1-yl azoliums via electrochemical oxidative C–N coupling / G. Robillard, O. Makni, H. Cattey, J. Andrieu, C. H. Devillers // *Green Chem.* – 2015. – V. 17. – I. 9. – P. 4669–4679. DOI: 10.1039/C5GC01142F.
113. Morofuji, T. Direct C–N Coupling of Imidazoles with Aromatic and Benzylic Compounds via Electrooxidative C–H Functionalization / T. Morofuji, A. Shimizu, J.-i. Yoshida // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – I. 12. – P. 4496–4499. DOI: 10.1021/ja501093m.
114. Heterocyclization Approach for Electrooxidative Coupling of Functional Primary Alkylamines with Aromatics / T. Morofuji, A. Shimizu, J.-i. Yoshida // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – V. 137. – I. 31. – P. 9816–9819. DOI: 10.1021/jacs.5b06526.
115. Electrochemically Initiated 1,4-Nucleophilic Substitutions: A General Strategy for the Analytical Detection of Hydrogen Sulfide / N.S. Lawrence, J. Davis, L. Jiang, T. G. L. Jones, S. N. Davies, R. G. Compton // *Electroanalysis.* – 2001. – V. 13. – I. 6. – P. 432–436. DOI: 10.1002/1521-4109(200104)13:6<432::AID-ELAN432>3.0.CO;2-D.
116. Electrochemical synthesis of polyhydroxylated aromatic derivatives substituted with mono- and dipyrimidinyl thioethers in aqueous medium / C.-C. Zeng, D.-W. Ping, S.-C. Zhang, R.-G.

- Zhong, J. Y. Becker // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. – 2008. – V. 622. – I. 1. – P. 90–96. DOI: 10.1016/j.jelechem.2008.05.009.
117. Electrochemical synthesis of 1,3,4-thiadiazol-2-ylthio-substituted catechols in aqueous medium / C.-C. Zeng, F.-J. Liu, D.-W. Ping, L.-M. Hu, Y.-Li Cai, Ru-G. Zhong // *Tetrahedron*. – 2009. – V. 65. – I. 23. – P. 4505–4512. DOI: 10.1016/j.tet.2009.03.101.
118. Estimation of heterogeneous rate constants of reaction of electrochemically generated o-benzoquinones with various nucleophiles containing thiol group / L. Fotouhi, E. Tammari, S. Asadi, M. Heravi, D. Nematollahi // *International J. Chem. Kinetics*. – 2009. – V. 41. – I. 6. – P. 426–431. DOI: 10.1002/kin.20402.
119. Electrochemical S_N^H (An) functionalization of 1,2- and 1,4-dihydroxybenzenes / V. A. Kokorekin, Y. A. Solomatin, M. L. Gening, V. A. Petrosyan // *Mendeleev Commun.* – 2016. – V. 26. – I. 6. – P. 540–542. DOI: 10.1016/j.mencom.2016.11.028.
120. Kokorekin, V. A. New data on heteroarene thiocyanation by anodic oxidation of NH_4SCN . The processes of electroinduced nucleophilic aromatic substitution of hydrogen / V. A. Kokorekin, V. L. Sigacheva, V. A. Petrosyan // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – I. 31. – P. 4306–4309. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.06.028.
121. Fotouhi, L. Electrochemical thiocyanation of nitrogen-containing aromatic and heteroaromatic compounds / L. Fotouhi, K. Nikoofar // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – I. 23. – P. 2903–2905. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.02.106.
122. Reactivity of electrogenerated thiocyanogen in the thiocyanation of pyrazolo[1,5-a]pyrimidines / V. A. Kokorekin, R. R. Yaubasarova, S. V. Neverov, V. A. Petrosyan // *Mendeleev Commun.* – 2016. – V. 26. – I. 5. – P. 413–414. DOI: 10.1016/j.mencom.2016.09.016.
123. Cruz, H. Electrochemical Synthesis of Organophosphorus Compounds through Nucleophilic Aromatic Substitution: Mechanistic Investigations and Synthetic Scope / H. Cruz, I. Gallardo, G. Guirado // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – I. 36. – P. 7378–7389. DOI: 10.1002/ejoc.201101357.
124. Electrochemical C-H phosphorylation of 2-phenylpyridine in the presence of palladium salts / Yu. B. Dudkina, T. V. Gryaznova, O. N. Kataeva, Yu. H. Budnikova, O. G. Sinyashin // *Russ. Chem. Bull.* – 2014. – V. 63. – I. 12. – P. 2641–2646. DOI: 10.1007/s11172-014-0792-3.

125. Lyalin, B. V. Electrochemical halogenation of organic compounds / B. V. Lyalin, V. A. Petro-syan // *Russ. J. Electrochem.* – 2013. – V. 49. – I. 6. – P. 497–529. DOI: 10.1134/S1023193513060098.
126. Fuchigami, T. Selective electrochemical fluorination of organic molecules and macromolecules in ionic liquids / T. Fuchigami, S. Inagi // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – I. 37. – P. 10211–10223. DOI: 10.1039/C1CC12414E.
127. *Encyclopedia of Electrochemistry, Vol. 8, Organic Electrochemistry* / eds. A. Bard, M. Strat-mann, H. J. Schäfer. – Weimheim: Wiley, 2004. – 663 p.
128. Grimshaw, J. *Electrochemical reactions and mechanisms in organic chemistry* / J. Grimshaw. – Amsterdam: Elsevier, 2000. – 416 p.
129. *Electrochemistry for the environment* / eds. C. Comminellis, G. Chen. – Heidelberg: Springer, 2009. – 576 p.
130. Schafer, H. J. Contributions of organic electrosynthesis to green chemistry / H. J. Schafer // *Comptes Rendus Chimie.* – 2011. – V. 14. – I. 7–8. – P. 745–765. DOI: 10.1016/j.crci.2011.01.002.
131. Albert, A. *The Acridines* / A. Albert. – Second Ed. – London: Edward Arnold Ltd., 1966. – 604 p.
132. Polymer conjugates of acridine-type anticancer drugs with pH-controlled activation / O. Sed-lacek, M. Hruby, M. Studenovský, D. Vetvicka, J. Svoboda, D. Kankova, J. Kovar, K. Ulbrich // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20. – I. 13. – P. 4056–4063. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.05.007.
133. Design, synthesis and preliminary biological evaluation of acridine compounds as potential agents for a combined targeted chemo-radionuclide therapy approach to melanoma / N. Desbois, M. Gardette, J. Papon, P. Labarre, A. Maisonial, P. Auzeloux, C. Lartigue, B. Bou-chon, E. Debiton, Y. Blache, O. Chavignon, J.-C. Teulade, J. Maublant, J.-C. Madelmont, N. Moins, J.-M. Chezal // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16. – I. 16. – P. 7671–7690. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.07.015.
134. Acridine derivatives as anti-BVDV agents / M. Tonelli, G. Vettoretti, B. Tasso, F. Novelli, V. Boido, F. Sparatore, B. Busonera, A. Ouhtit, P. Farci, S. Blois, G. Giliberti, P. La Colla // *Anti-viral Research.* – 2011. – V. 91. – I. 2. – P. 133–141. DOI: 10.1016/j.antiviral.2011.05.005.

135. Структурно-функциональный анализ биологической активности производных акридина / Э. Г. Деева, Я. В. Павловская, О. И. Киселев, В. И. Киселев, Л. Б. Пиотровский, Ф. И. Ершов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2004. – Н. 2. – С. 29–34.
136. Synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of some novel acridine derivatives / S. M. Sondhi, J Singh, R. Rani, P. P. Gupta, S. K. Agrawal, A. K. Saxena // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45. – I. 2. – P. 555–563. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.10.042.
137. Mallu, L. One-pot cascade synthesis and in vitro evaluation of anti-inflammatory and antidiabetic activities of S-methylphenyl substituted acridine-1,8-diones / L. Mallu, D. Thirumalai, I. V. Asharani // Chem. Biol. Drug Des. – 2017. – V. 90. – I. 4. – P. 520–526. DOI: 10.1111/cbdd.12973.
138. Synthesis of 9-anilinoacridine triazines as new class of hybrid antimalarial agents / A. Kumar, K. Srivastava, S.R. Kumar, S.K. Puri, P.M.S. Chauhan // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19. – I. 24. – P. 6996–6999. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.10.010.
139. Anti-prion activities and drug-like potential of functionalized quinacrine analogs with basic phenyl residues at the 9-amino position / T. Nguyen, Y. Sakasegawa, K. Doh-ura, Mei-Lin Go // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – V. 46. – I. 7. – P. 2917–2929. DOI: 10.1016/j.ejmech.2011.04.016.
140. Synthesis of acridinyl-thiazolino derivatives and their evaluation for anti-inflammatory, analgesic and kinase inhibition activities / S. M. Sondhi, N. Singh, A. M. Lahoti, K. Bajaj, A. Kumar, O. Lozach, L. Meijer // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – V. 13. – I. 13. – P. 4291–4299. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.04.017.
141. A classical but new kinetic equation for hydride transfer reactions / Xiao-Qing Zhu, Fei-Huang Deng, Jin-Dong Yang, Xiu-Tao Li, Qiang Chen, Nan-Ping Lei, Fan-Kun Meng, Xiao-Peng Zhao, Su-Hui Han, Er-Jun Hao, Yuan-Yuan Mu // Org. Biomol. Chem. – 2013. – V 11. – I. 36. – P. 6071–6089. DOI: 10.1039/C3OB40831K.
142. Lee, In-Sook H. Reactivities of acridine compounds in hydride transfer reactions / In-Sook Han Lee, Hyun Joo Kil, Young Ran Ji // J. Phys. Org. Chem. – 2007. – V. 20. – I. 7. – P 484–490. DOI: 10.1002/poc.1182.
143. К механизму нуклеофильного замещения водорода в азинах. О промежуточных продуктах в реакциях акридиниевых катионов с ариламинами / В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин,

- Е. О. Сидоров, Ю. И. Бейлис, И. А. Терентьева // Журн. орган. химии. – 1978. – Т. 14. – В. 1. – С. 140–146.
144. Infrared intensities as a quantitative measure of intramolecular interactions. III. Further mono-substituted benzenes and monosubstituted durenes / R. T. C. Brownlee, R. E. J. Hutchinson, A. R. Katritzky, T. T. Tidwell and R. D. Topsom // *J. Am. Chem. Soc.* – 1968. – V. 90. – I. 7. – P. 1757–1767. DOI: 10.1021/ja01009a015.
145. Perkowski, A. J. Direct Catalytic Anti-Markovnikov Addition of Carboxylic Acids to Alkenes / A. J. Perkowski, D. A. Nicewicz // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – I. 28. – P. 10334–10337. DOI: 10.1021/ja4057294.
146. Nguyen, T.M. anti-Markovnikov Hydroamination of Alkenes Catalyzed by a Two-Component Organic Photoredox System: Direct Access to Phenethylamine Derivatives / T. M. Nguyen, N. Manohar, D. A. Nicewicz // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – I. 24. – P. 6198–6201. DOI: 10.1002/anie.201402443.
147. Nguyen, T. M. Anti-Markovnikov Hydroamination of Alkenes Catalyzed by an Organic Photoredox System / T. M. Nguyen, D. A. Nicewicz // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – I. 26. – P. 9588–9591. DOI: 10.1021/ja4031616.
148. Cassani, C. Photocatalytic Decarboxylative Reduction of Carboxylic Acids and Its Application in Asymmetric Synthesis / C. Cassani, G. Bergonzini, C. J. Wallentin // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – I. 16. – P. 4228–4231. DOI: 10.1021/ol5019294.
149. Zeller, M. A. Butyrolactone Synthesis via Polar Radical Crossover Cycloaddition Reactions: Diastereoselective Syntheses of Methyleneolactocin and Protolichesterinic Acid / M. A. Zeller, M. Riener, D.A. Nicewicz // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – I. 18. – P. 4810–4813. DOI: 10.1021/ol5022993.
150. Visible-Light-Induced Formal [3+2] Cycloaddition for Pyrrole Synthesis under Metal-Free Conditions / J. Xuan, X.-D. Xia, T.-T. Zeng, Z.-J. Feng, J.-R. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – I. 22. – P. 5653–5656. DOI: 10.1002/anie.201400602.
151. Grandjean, J.-M. M. Synthesis of Highly Substituted Tetrahydrofurans by Catalytic Polar-Radical-Crossover Cycloadditions of Alkenes and Alkenols / J.-M. M. Grandjean, D. A. Nicewicz // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – I. 14. – P. 3967–3971. DOI: 10.1002/anie.20121011.

152. Ohkubo, K. Metal-free oxygenation of cyclohexane with oxygen catalyzed by 9-mesityl-10-methylacridinium and hydrogen chloride under visible light irradiation / K. Ohkubo, A. Fujimoto, S. Fukuzumi // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – I. 30. – P. 8515–8517. DOI: 10.1039/C1CC12534F.
153. Ohkubo, K. Oxygenation and chlorination of aromatic hydrocarbons with hydrochloric acid photosensitized by 9-mesityl-10-methylacridinium under visible light irradiation / K. Ohkubo, K. Mizushima, S. Fukuzumi // *Research on Chemical Intermediates.* – 2013. – V. 39. – I. 1. – P. 205–220. DOI: 10.1007/s11164-012-0643-5.
154. Selective photocatalytic aerobic bromination with hydrogen bromide via an electron-transfer state of 9-mesityl-10-methylacridinium ion / K. Ohkubo, K. Mizushima, R. Iwata, S. Fukuzumi // *Chemical Science.* – 2011. – V. 2. – I. 4. – P. 715–722. DOI: 10.1039/C0SC00535E.
155. Katritzky, A. R. X-Ray crystallographic evidence for a vinylogous anomeric effect in benzotriazole-substituted heterocycles / A. R. Katritzky, P. J. Steel, S. N. Denisenko // *Tetrahedron.* – 2001. – V. 57. – I. 16. – P. 3309–3314. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)00218-6.
156. Wayner, D. D. M. Bond energies in solution from electrode potentials and thermochemical cycles. A simplified and general approach / D. D. M. Wayner, V. D. Parker // *Acc. Chem. Res.* – 1993. – V. 26. – I. 5. – P. 287–294. DOI: 10.1021/ar00029a010.
157. Saveant, J.-M. Electron transfer, bond breaking, and bond formation / J.-M. Saveant // *Acc. Chem. Res.* – 1993. – V. 26. – I. 9. – P. 455–461. DOI: 10.1021/ar00033a001.
158. Chupakhin, O. N. Mechanism of nucleophilic substitution of hydrogen in azines. Kinetics of the condensation of N-methylacridinium iodide with aromatic amines / O. N. Chupakhin, V. L. Rusinov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1976. – V. 12. – I. 9. – P. 1015–1019. DOI: 10.1007/BF00480396.
159. Electron-transfer oxidation of 9-substituted 10-methyl-9,10-dihydroacridines. Cleavage of the carbon-hydrogen vs. carbon-carbon bond of the radical cations / S. Fukuzumi, Y. Tokuda, T. Kitano, T. Okamoto, J. Otera // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – V. 115. – I. 20. – P. 8960–8968. DOI: 10.1021/ja00073a010.
160. Toward Organic Photohydrides: Excited-State Behavior of 10-Methyl-9-phenyl-9,10-dihydroacridine / X. Yang, J. Walpita, D. Zhou, H. L. Luk, S. Vyas, R. S. Khnayzer, S. C. Tiwari, K. Diri, C. M. Hadad, F. N. Castellano, A. I. Krylov, K. D. Glusac // *J. Phys. Chem. B.* – 2013. – V. 117. – I. 49. – P. 15290–15296. DOI: 10.1021/jp401770e.

161. Lee, In-Sook H. The Tightness Contribution to the Brønsted α for Hydride Transfer between NAD⁺ Analogues / In-Sook H. Lee, Kim-Hung Chow, M. M. Kreevoy // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – I. 26. – P. 7755–7761. DOI: 10.1021/ja011855u.
162. Unsinn, A. Accelerated Zincations for an Efficient and Mild Functionalization of Aromatics and Heterocycles / A. Unsinn, S. H. Wunderlich, P. Knochel // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – V. 355. – I. 5. – P. 989–995. DOI: 10.1002/adsc.201300049.
163. Luth, A. Syntheses of 4-(indole-3-yl)quinazolines – A new class of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors / A. Luth, W. Lowe // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – V. 43. – I. 7. – P. 1478–1488. DOI: 10.1016/j.ejmech.2007.09.018.
164. An Unprecedented Approach to 4,5-Disubstituted Pyrimidine Derivatives by a ZnCl₂-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction / T. Sasada, F. Kobayashi, N. Sakai, T. Konakahara // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – I. 10. – P. 2161–2164. DOI: 10.1021/o1900382j.
165. Reactions of pyrazinium salts with phenols: from σ^H -adducts to S_N^H products and transformations into benzo[b]furans / E. V. Verbitskiy, Yu. A. Kvashnin, P. A. Slepukhin, A. V. Kuchin, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // *Russ. Chem. Bull.* – 2011. – V. 60. – I. 5. – P. 919–928. DOI: 10.1007/s11172-011-0144-5.
166. Reactions of 1,2,4-triazin-5(2H)-ones with phenols and aromatic amines / O. N. Chupakhin, V. L. Rusinov, D. G. Beresnev, H. Neunhoeffler // *J. Heterocyclic Chem.* – 1997. – V. 34. – I. 2. – P. 573–578. DOI: 10.1002/jhet.5570340238.
167. Syntheses of β,β -Diarylvinyl Phenyl Ketones by Benzotriazole-Mediated Tandem Coupling-Elimination / A. R. Katritzky, S. N. Denisenko, D. C. Oniciu, I. Ghiviriga // *J. Org. Chem.* – 1998. – V. 63. – I. 10. – P. 3450–3453. DOI: 10.1021/jo9800199.
168. Chemiluminescence in Autoxidation of Phosphonate Carbanions. Phospha-1,2-dioxetanes as the Most Likely High-Energy Intermediates / J. Motoyoshiya, T. Ikeda, S. Tsuboi, T. Kusaura, Y. Takeuchi, S. Hayashi, S. Yoshioka, Y. Takaguchi, H. Aoyama // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – I. 15. – P. 5950–5955. DOI: 10.1021/jo030046l.
169. Chemiluminescence behavior of fluorescent aromatics tethered 9-methylidene-10-methylacridans involving chemiluminescence resonance energy transfer (CRET) quenching / T. Maruyama, H. Sugishita, H. Kujira, M. Ichikawa, Y. Hattori, J. Motoyoshiya // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – I. 11. P. 1338–1343. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.11.149.