

Посвящается памяти профессора, доктора химических наук З.Н. Парнес

УДК: 547.233; 547.46'054.4; 547.46'054.81

НУКЛЕОФИЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ АМИНАМИ, АМИДАМИ ИЛИ ГИДРАЗИДАМИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2024 г. Л. П. Юнникова, О. В. Пшеницына*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет им. Д.Н. Прянишникова», Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 23

*e-mail: ctb00@rambler.ru; yunnikova@yahoo.com

Поступила в редакцию 06.09.2023 г.

После доработки 27.09.2023 г.

Принята к публикации 29.09.2023 г.

В обзоре обобщены результаты по новым реакциям нуклеофильной функционализации солей тропилия гетероциклическими аминами, амидами или гидразидами монокарбоновых кислот за последние 10 лет.

Ключевые слова: химическая стабильность — высокая реакционная способность солей тропилия; некаталитическая *N*- или *C*-функционализация солей тропилия; амины, амиды, гидразиды; противомикробная активность

DOI: 10.31857/S0514749224060012, EDN: QZXEUH

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. ПЯТИЧЛЕННЫЕ АМИНОГЕТЕРОЦИКЛЫ

1.1. *C*- или *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕТРАФТОРБОРАТА ТРОПИЛИЯ 2-АМИНО-4-МЕТИЛТИАЗОЛОМ ИЛИ 5-АМИНОТЕТРАЗОЛОМ

1.2. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ ДИАМИНОТИАЗОЛАМИ

2. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ АМИНОГЕТЕРОЦИКЛЫ. АМИНОПИРИДИНЫ

2.1. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ХЛОРИДА ТРОПИЛИЯ 2-АМИНОПИРИДИНОМ

2.2. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ 2-,3-,4-АМИНОПИРИДИНАМИ ИЛИ 4-АМИНОХИНОЛИНОМ

2.3. *C*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ 2,6-ДИАМИНОПИРИДИНОМ

3. АМИНОПИРИМИДИНЫ

3.1. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ, КСАНТИЛИЯ ИЛИ ТРИТИЛИЯ 2-АМИНОПИРИМИДИНОМ

3.2. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ТРОПИЛИЯ ИЛИ ТРИТИЛИЯ 4,6-ДИЗАМЕЩЕННЫМИ 2-АМИНОПИРИМИДИНАМИ

3.3. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ СОЛИ ТРОПИЛИЯ 2-АМИНО-4,6-ДИГИДРОКСИПИРИМИДИНОМ

4. АМИДЫ

4.1. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕТРАФТОРБОРАТА ТРОПИЛИЯ АМИДАМИ СУЛЬФАНИЛОВОЙ, ТИО- И УГОЛЬНОЙ КИСЛОТ

5. ГИДРАЗИДЫ

5.1. СОЛИ ТРОПИЛИЯ КАК РЕАГЕНТЫ ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ ГИДРАЗИДОВ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КИСЛОТ

5.2. *N*-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ТЕТРАФТОРБОРАТА ТРОПИЛИЯ ГИДРАЗИДАМИ *N*-НИТРОБЕНЗОЙНОЙ, ТИО- И КАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТ ИЛИ БЕНЗИЛКАРБАМИДОМ

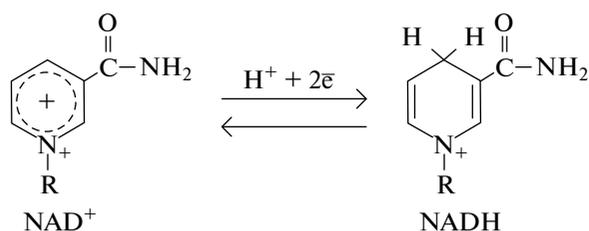
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к химии небензоидных ароматических катионов (НАК) в значительной мере связан с поиском среди их производных веществ, обладающих биологической активностью [1–4].

Доступные небензоидные ароматические катионы *N*-метилакридиния **1**, тропилия **2**, тиоксантилия **3** или ксантилия **4** относятся к группе соединений, моделирующих свойства кофактора никотинамидадениндинуклеотида (NAD), окисленная и восстановленная формы которого обозначаются как NAD^+ и NADH [5].



Связь термодинамической стабильности и реакционной способности НАК

НАК значительно отличаются по устойчивости, характеризуемой значениями термодинамического параметра pK_{R^+} (таблица) [6].

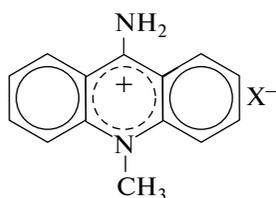
Анализ величин pK_{R^+} небензоидных ароматических катионов **1–4** свидетельствует о том, что катион *N*-метилакридиния **1** более стабилен по сравнению с катионами тропилия **2**, тиоксантилия **3** и ксантилия **4**.

В таблице приведено значение pK_{R^+} для катиона тритилия **5**, который не относится к группе небензоидных ароматических катионов и используется для сравнения в синтезе [7], что важно для рассмотрения общих свойств карбениевых ионов. Устойчивость катиона *N*-метилакридиния подтверждена синтезом также устойчивого катиона 10-метил-9-аминоакридиния [8, 9].

Таблица. Связь термодинамической стабильности и реакционной способности НАК

| № соединения | Наименование соединения | Структура | pK_{R^+} |
|--------------|--------------------------|---|--------------------------|
| 1 | <i>N</i> -метилакридиний | | 9,83 |
| 2 | тропилий | | 4,75 |
| 3 | тиоксантилий | | -0,21 |
| 4 | ксантилий | | -0,84 |
| 5 | трителий | $>\text{Ph}_3\text{C}^+\text{X}^-$ для сравнения | -6,63 |

$\text{X} = \text{BF}_4, \text{ClO}_4$



Катион 10-метил-9-аминоакридиния

X = BF₄⁻, ClO₄⁻

Ранее [3] обобщены сведения о реакциях нуклеофильного *N*- или *C*-аминирования электронодефицитных солей тропилия анилином или ариламинами и рассмотрены их особенности, заключающиеся:

1) в значительном влиянии на этот процесс растворителя, аниона в соли тропилия, заместителя в ариламине;

2) в значимых результатах противомикробной активности ариламинов, содержащих 1,3,5-циклогептатриеновый фрагмент, в отношении штаммов *St.aureus* и *Candida albicans* в интервале концентраций 31.2–62.5 мкг/мл для *St.aureus* и 15.6–31.2 мкг/мл для *C.albicans* [2];

3) в использовании в роли активатора имидазола, необходимого в ряде случаев для осуществления процессов тропилирования ариламинов.

Так, *N*-функционализация тетрафторбората тропилия **2** низкоосновными ароматическими аминами ($pK_{\text{BH}^+} \sim 1.0\text{--}2.0$), в частности паранитроанилином (**6**), возможна в присутствии гетероциклического основания — имидазола **7** ($pK_{\text{BH}^+} = 7$), который образует с солью тропилия комплекс **A**, передает тропилиевый цикл аминогруппе паранитроанилина и образует соль с более основной минеральной кислотой (схема 1). В этой реакции имидазол выполняет роль переносчика тропилиевого фрагмента к аминогруппе паранитроанилина [6].

Однако взаимодействие более основного 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилина (**8**) ($pK_{\text{a}^+} = 10,73$) с солями тропилия **2**, ксантилия **4** или тритилия **5** в присутствии имидазола **7** (схема 2) [10] свидетельствует об:

1) устойчивости 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)-*N*-циклогепта-2,4,6-триениланилина **9**;

2) дегидрировании промежуточного продукта *N*-ксантен-9-ил-4-(1',3',5'-циклогептатриенил)анилина (**B**) с образованием продукта **10**;

3) отсутствии взаимодействия амина **8** с менее устойчивым перхлоратом тритилия **5** ($pK_{\text{R}^+} = -6.63$), что указывает на связь между устойчивостью карбениевых ионов и возможностью образования новых органических соединений (схема 2).

Ценность доступных и реакционноспособных солей тропилия состоит в легкости их *C*- или *N*-функционализации ароматическими [1, 2] или гетероциклическими аминами [11], а также амидами [12] или гидрамидами монокарбоновых кислот [14]. Как эффективные реагенты соли тропилия используют в синтезе 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилина [2] и 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)-*N*-циклогепта-2,4,6-триениланилина [1], обладающих выраженной противомикробной активностью.

Целью данной обзорной статьи являлось обобщение сведений о некаталитических реакциях солей тропилия с гетероциклическими аминами ряда 2-аминотиазола, 5-аминотетразола, аминопиридинов, аминопиримидинов, а также с амидами сульфаниловой, тио- и угольной кислот; диаминами ряда пиридина или триадиазолов [14, 15].

1. ПЯТИЧЛЕННЫЕ АМИНОГЕТЕРОЦИКЛЫ

1.1. *C*- или *N*-функционализация тетрафторбората тропилия 2-амино-4-метилтиазолом или 5-аминотетразолом

Пятичленные серу- и азотсодержащие гетероциклы занимают важное место в химии гетероциклических соединений, что связано с их высокой биологической активностью [16, 17].

Для изучения возможности взаимодействия тетрафторбората тропилия с пятичленными гетероциклическими аминами были выбраны 2-амино-4-метилтиазол и 5-аминотетразол. Для этих соединений методом квантовой химии

Схема 1

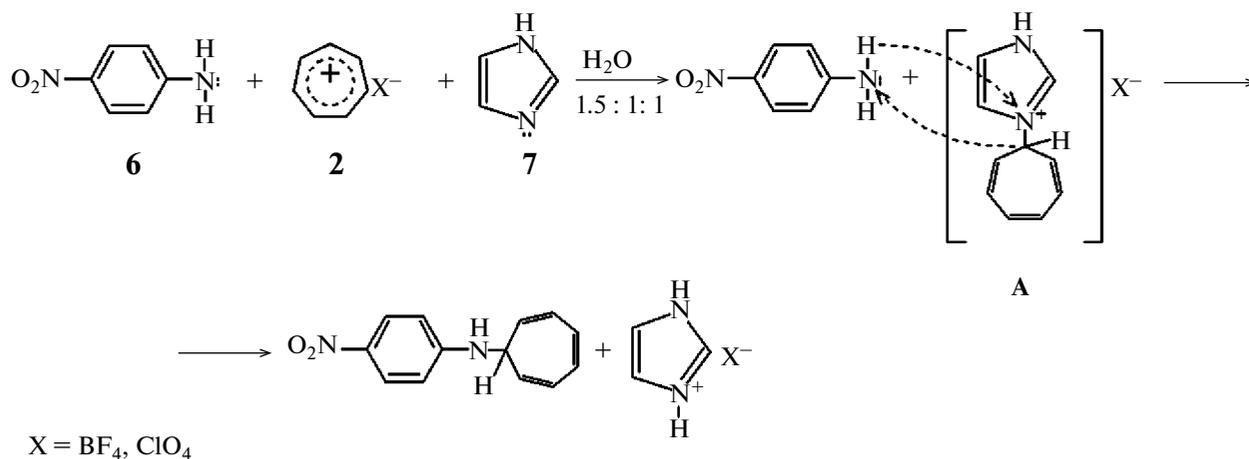
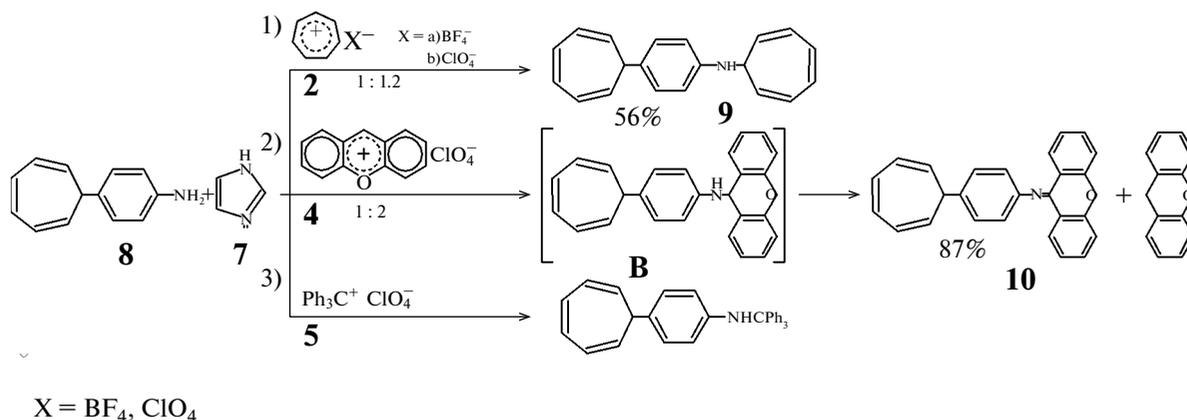


Схема 2



АМ1 осуществлены расчеты зарядов на реакционных центрах (рис. 1), что позволило предположить, что взаимодействие указанных аминов с солями тропилия может контролироваться преимущественно отрицательным зарядом на атоме С⁵ углерода 4-метил-2-аминотиазола и отрицательным зарядом на атоме азота аминогруппы 2-аминотетразола [18].

Экспериментально установлено, что взаимодействие 2-амино-4-метилтиазола **11** с тетрафторборатом тропилия **2** протекает как С-функционализация по атому С⁵ углерода гетероцикла **11** и сопровождается образованием 4-метил-5-циклогепта-1,3,5-триенил-2-аминотиазола **12** (схема 3).

Высокая температура плавления ($t_{\text{пл}} = 144\text{--}145^\circ\text{C}$) соединения **12** (по сравнению с исход-

ным 2-амино-4-метилтиазолом с $t_{\text{пл}} = 45^\circ\text{C}$), очевидно, связана с образованием димерных соединений **13** за счет водородных связей (рис. 2).

Взаимодействие 5-аминотетразола **14** с тетрафторборатом тропилия **2** протекает как N-функционализация соли и сопровождается замещением 2 атомов водорода в аминогруппе соединения **14** на 2 тропилиевых фрагмента и не зависит от соотношения исходных реагентов (схема 4).

Так, при соотношении 1:1, 1:2 или 1:3 5-аминотетразола **14** и тетрафторбората тропилия **2** монопродукт не образуется, выход продукта реакции 2-(N,N-дициклогепта-1,3,5-триениламино)тетразола **15** возрастает соответственно от 28 до 98%.

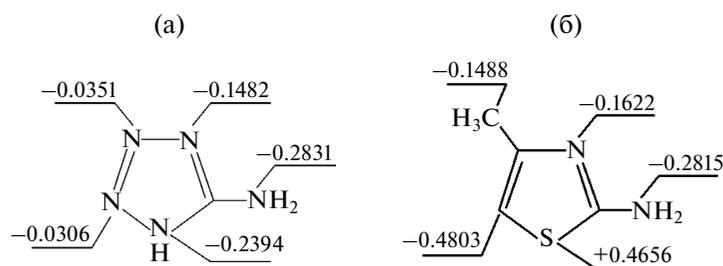


Рис. 1. Заряды на атомах в 2-амино-4-метилтиазоле (а) и 5-аминотетразоле (б)

1.2. N-Функционализация солей тропилия диаминотиазолами

Взаимодействие солей тропилия с 2,5-диамино-1,3,4- или 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазолами сопровождается образованием новых продуктов замещения атомов водорода у 2 аминогрупп в тиадиазолах.

При взаимодействии тетрафторбората тропилия **2** с диаминами **16** или **17** при комнатной температуре в среде воды при соотношении исходных реагентов 2:1 или 3:1 получены (схема 5) соответственно *N*²,*N*⁵-(дициклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2,5-диамин (**18**) и *N*³,*N*⁵-(дициклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-1,2,4-тиадиазол-3,5-диамин (**19**) [19].

Для диамина **16** этот процесс может сопровождаться дегидрированием соединения **18** и последующим сужением одного из тропиловых фрагментов. В результате был получен *N*²-бензилиден-*N*⁵-(циклогепта-2',4',6'-триен-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2,5-диамин (**20**), который является устойчивым соединением [19].

2. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ АМИНОГЕТЕРОЦИКЛЫ. АМИНОПИРИДИНЫ

Особенность 2-,3-,4-аминопиридинов и 4-аминохинолина состоит в том, что они имеют 2 реакционных центра — атом азота пиридинового цикла и аминогруппу. Кроме того, для

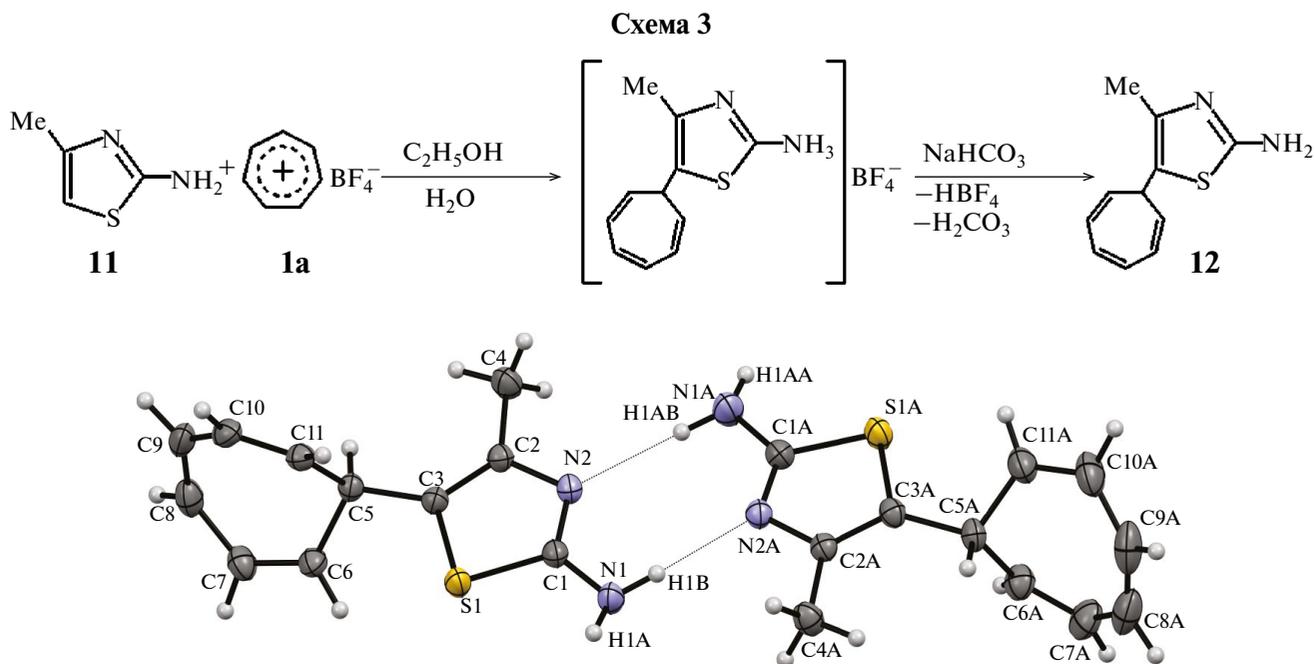


Рис. 2. Общий вид молекул димерного соединения **13** по данным рентгеноструктурного анализа (РСА) в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности [18].

2- или 4-аминопиридинов и 4-аминохинолина характерна амин-иминная таутомерия [20].

2.1. *N*-Функционализация хлорида тропилия 2-аминопиридином

Нуклеофильная функционализация гидrolитически неустойчивого хлорида тропилия **2** [21] 2-аминопиридином **21**, имеющим 2 нуклеофильных центра: эндоциклический атом азота кольца и экзоциклический атом азота аминогруппы, протекает селективно только по экзоциклическому атому азота с образованием *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-2-аминопиридина **22** (схема 6) с высоким выходом [22].

2-Аминопиридин в данном случае ведет себя как однокислотное основание в отличие от его взаимодействия с аллилбромидом [23], при котором оба центра — эндоциклический и экзоциклический — принимают участие в реакции.

Важно, что соединение **22** устойчиво, оно не подвергается дегидрированию избытком соли тропилия или сужению тропилиевого цикла (схема 7) в отличие от продуктов реакций ароматических аминов с солями тропилия [21].

При попытке использовать тетрафторборат тритилия **5** в качестве дегидрирующего агента для *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-2-аминопиридина (**22**) была обнаружена новая реакция замены 1-,3-,5-циклогептатриенового фрагмента в соединении **22** на более электрофильный трифенилметильный заместитель с образованием *N*-тритил-2-аминопиридина **23** (схема 7), структура которого доказана методами масс-спектрометрии, ЯМР ¹H спектроскопии. Структуры соединений **22** и **23** подтверждены методом РСА.

Устойчивость соединения **23** (схема 7) связана не только с высокой основностью 2-аминопиридина ($pK_a = 6,86$), но и с высокой электрофильностью катиона тритилия. Этот факт важен, так как в аналогичных условиях соль

Схема 4

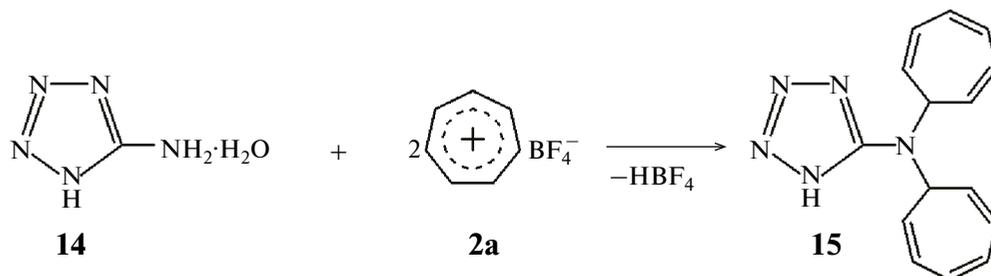
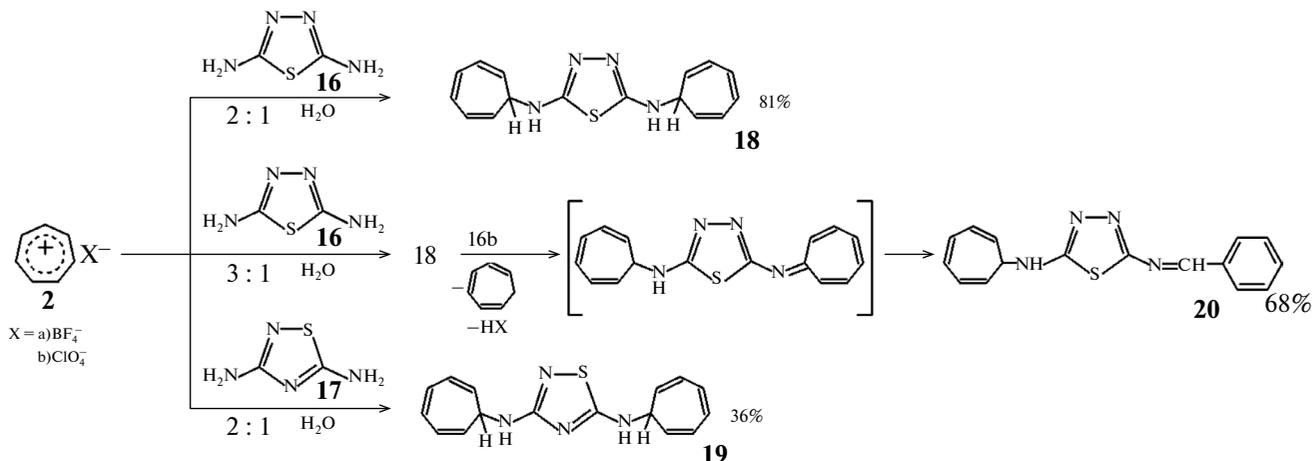


Схема 5



тропилия не взаимодействует с более основным амином **8** (4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилином) (схема 2).

Изучена противомикробная активность соединения **22** методом двукратных серийных разведений [24] с использованием тест-штаммов бактерий *Staphylococcus aureus* № 906 и дрожжевых грибов *Candida albicans* ATCC 24433. Обнаружено, что соединение **22**, подобно 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилину [2], обладает бактериостатическим действием в отношении указанных тест-штаммов в концентрации 125 мкг/мл. Бактерицидное действие соответствует 125 и 250 мкг/мл.

2.2. *N*-Функционализация солей тропилия 2-,3-,4-аминопиридинами или 4-аминохинолином

Изучена возможность введения фармакофорного 1,3,5-циклогептатриенового фрагмента в молекулы 2-,3-,4-аминопиридинов (**21**, **24**, **26**) или 4-аминохинолина (**28**) с участием

гидролитически устойчивых тетрафторбората **2a** или перхлората **2b** тропилия.

Установлено, что аминопиридины **21**, **24**, **26** (схема 8) [12] и 4-аминохинолин **28** (схема 9) при взаимодействии с тетрафторборатом (**2a**) или перхлоратом (**2b**) тропилия образуют новые устойчивые соединения: *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-2-аминопиридин (**22**), *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-3-аминопиридин (**25**), *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-4-аминопиридин (**27**) и *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-4-аминохинолин (**29**) (схема 9); образования изомерных соединений не наблюдали.

Следует отметить, что в масс-спектре соединения **27** фиксируется 2 значения молекулярного иона (m/z , $M^+ = 184$) в соотношении 2:1, что указывает на наличие второго изомера. Можно предположить, что возникновение второго изомера в масс-спектрометре (температура испарителя до 270 С) связано с термической изомеризацией 1,3,5-циклогептатриенового фрагмента, поэтому для соединения **27** был

Схема 6

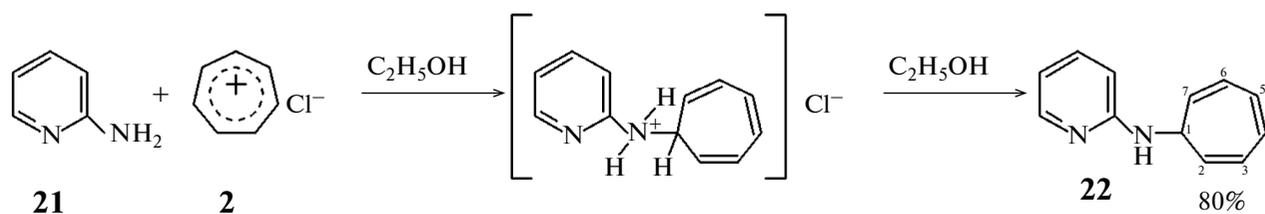
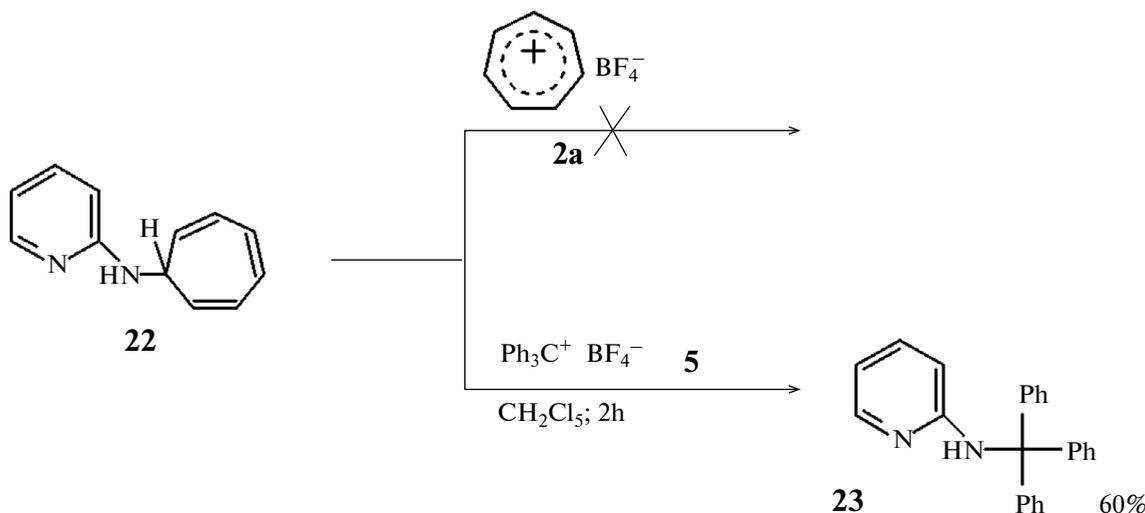


Схема 7



выполнен РСА, который подтверждает наличие только одного изомера (рис. 3).

Структура полученных соединений доказана с помощью ЯМР ^1H спектроскопии, масс-спектрометрии и РСА (для соединения **27**).

Наиболее высокий выход 81–86% тропилированных аминопиридинов **22**, **25** и **27** наблюдается при проведении реакций в растворителях $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1) или тетрагидрофуране (для соединения **29**).

2.3. C-Функционализация солей тропилия 2,6-диаминопиридином

При взаимодействии тетрафторбората тропилия **2a** с диаминном **30** (схема 10) получен 3,5-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)пиридин-2,6-диамин (**31**), в котором 2 аминогруппы

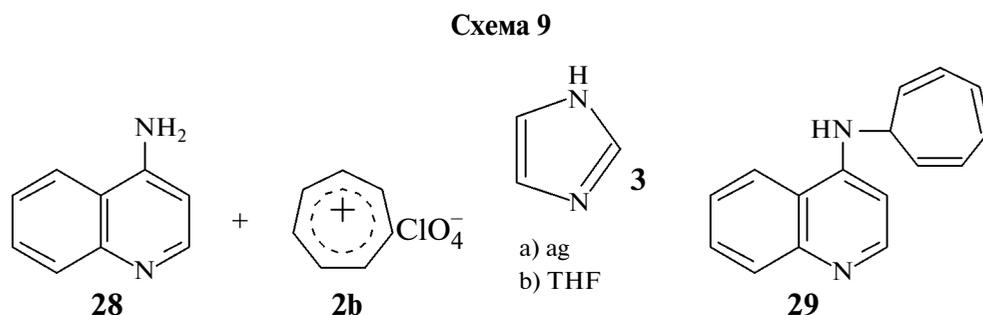
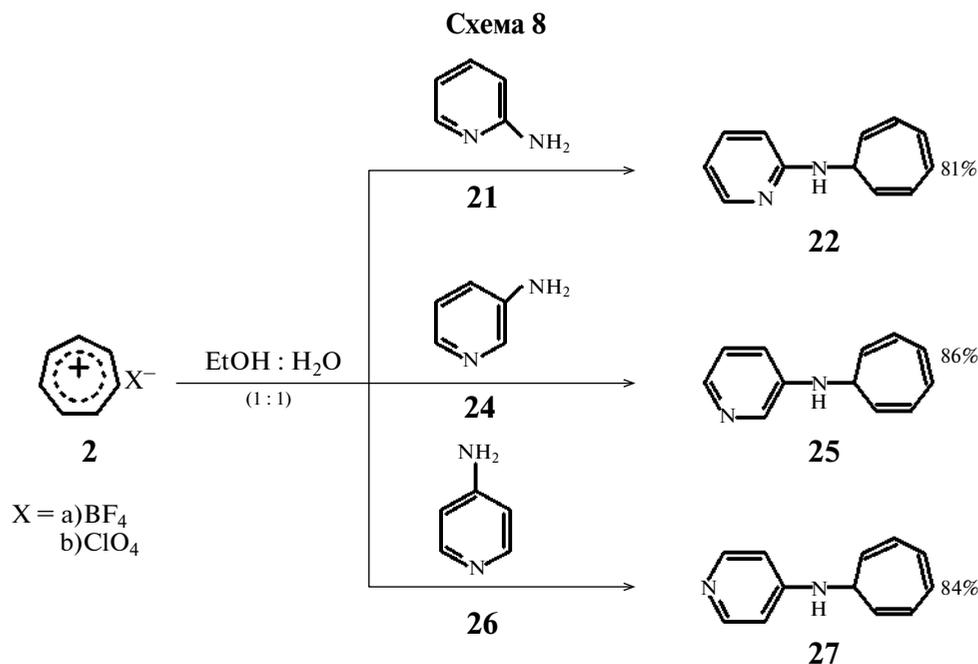
остаются свободными. Этот факт связан с сильным ориентирующим влиянием 2 аминогрупп пиридинового цикла и высокой устойчивостью катиона тропилия [19].

Соединение **31** проявляет противомикробную активность [19], подавляет рост *St. aureus* в концентрации 62.5 мкг/мл, бактерицидный эффект наступает под влиянием соединения в концентрации 250 мкг/мл.

3. АМИНОПИРИМИДИНЫ

3.1. N-Функционализация солей тропилия, ксантилия или тритилия 2-аминопириимидином

Производные 2-аминопириимидинов представляют интерес как ключевые интермедиаты в синтезе биологически активных молекул [25–27]



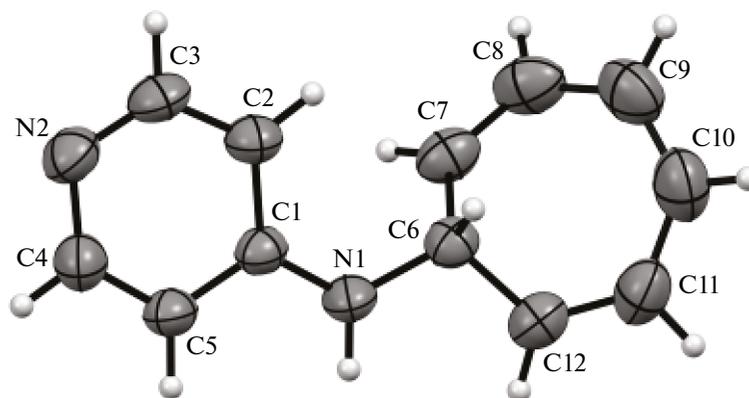


Рис. 3. Структура молекулы соединения **27** по данным РСА [12].

При взаимодействии высокоосновного 2-аминопиримидина **32** ($pK_a = 3.45$), проявляющего кислотные свойства, процессы тропилирования, ксантенилирования или тритилирования с участием солей **2a–b**, **4b** и **5b** протекают с образованием продуктов электрофильного замещения одного атома водорода у азота аминогруппы соответственно на фрагменты 1,3,5-циклогептатриена, ксантена или трифенилметана (схема 11). Полученные соединения *N*-(циклогепта-2,4,6-триенил)пиримидин-2-амин (**33**), *N*-(9*H*-ксантен-9-ил)пиримидин-2-амин (**34**) или *N*-тритилпиримидин-2-амин (**35**) устойчивы, их выходы максимальны при соотношении исходных реагентов амин **32**–соль (**2a–b**, **4b** или **5b**), равном 2:1. Они не подвергаются дегидрированию или гидролизу в процессе синтеза, выделения и хранения, что позволяет сохранить в структуре новых соединений фрагменты ксантена, трифенилметана и важный для проявления биологической активности фрагмент 1,3,5-циклогептатриена.

Следует отметить, что образованию устойчивых соединений **33**, **34** и **35** способствует вы-

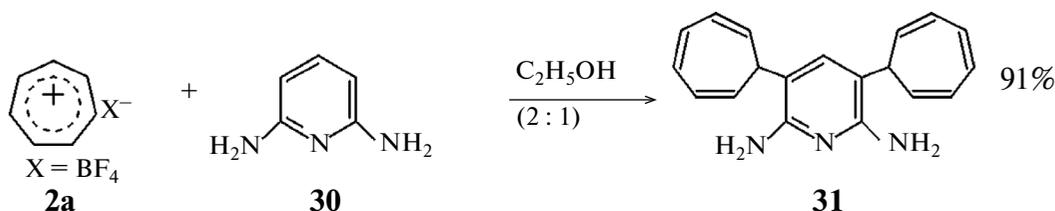
сокая основность амина **32** ($pK_a = 3.45$), и этот процесс не зависит от фактора pK_{R^+} катионов **2a–b**, **4b** или **5b**.

Соединение **33** обладает бактерицидным действием в концентрации 62.5 мкг/мл в отношении культуры *St. aureus* и 125 мкг/мл в отношении штамма *E. coli*, фунгицидное воздействие наступает в концентрации 250 мкг/мл в отношении грибов *C. Albicans* [27].

3.2. *N*-Функционализация солей тропилия или тритилия 4,6-дизамещенными 2-аминопиримидинами

Взаимодействие тетрафторбората тропилия **1b** или менее устойчивого тетрафторбората тритилия **6b** с высокоосновным 2-амино-4,6-диметилпиримидином (**36**) ($pK_a = 4.82$) [28] в среде этанола при комнатной температуре протекает как *N*-функционализация соли тропилия и приводит, соответственно, к устойчивым соединениям 4,6-диметил-2-(*N*-циклогепта-2',4',6'-триен-1'-иламино)пиримидину (**37**) и 4,6-диметил-2-(*N*-тритиламино)пиримидину (**38**) с высоким выходом (схема 12).

Схема 10



3.3. Особенности функционализации соли тропилия 2-амино-4,6-дигидроксипиримидином

Взаимодействие тетрафторбората тропилия с 2-амино-4,6-дигидроксипиримидином (**39**) [34] в зависимости от соотношения реагентов и последовательности их смешивания протекает как моно- или дитропилирование только

по аминогруппе (схема 13). В случае дитропилирования амин **39** ведет себя как двухкислотное основание.

Последовательное добавление соли тропилия к амину **39** способствует осуществлению процесса дитропилирования по экзоциклическому и эндоциклическому атомам азота, что связано

Схема 11

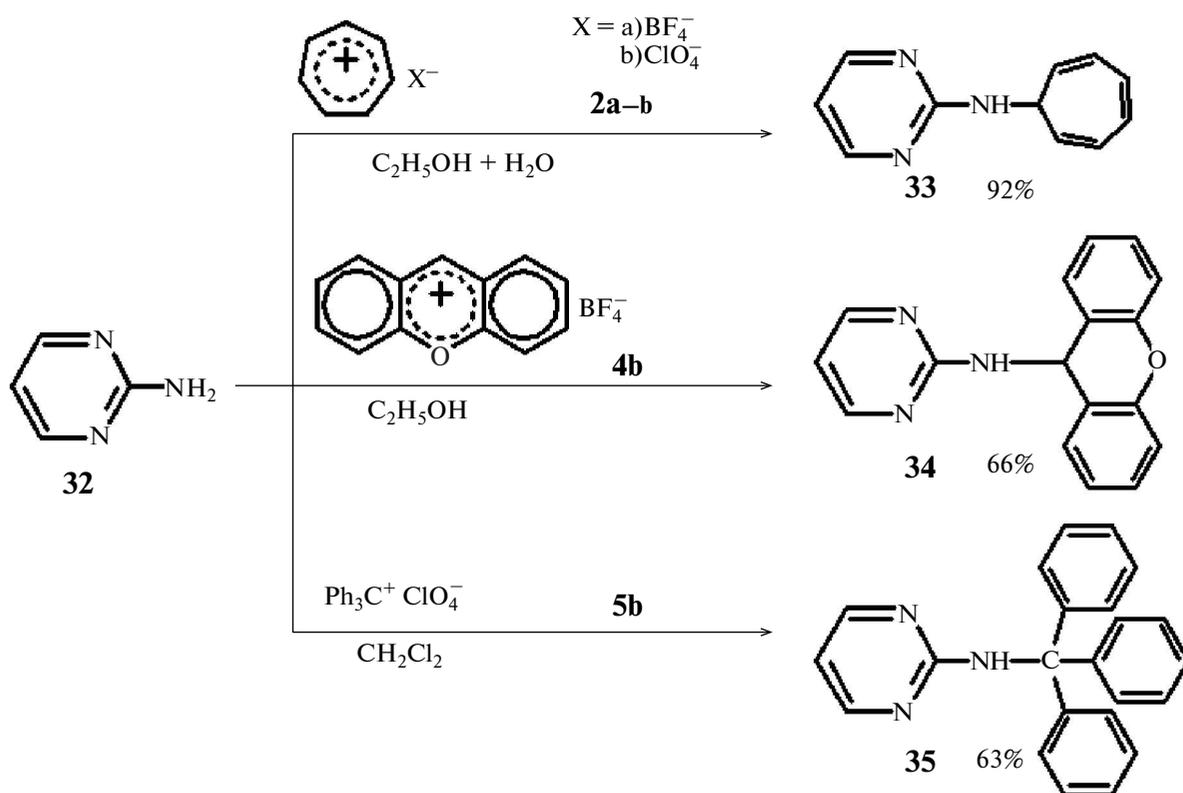
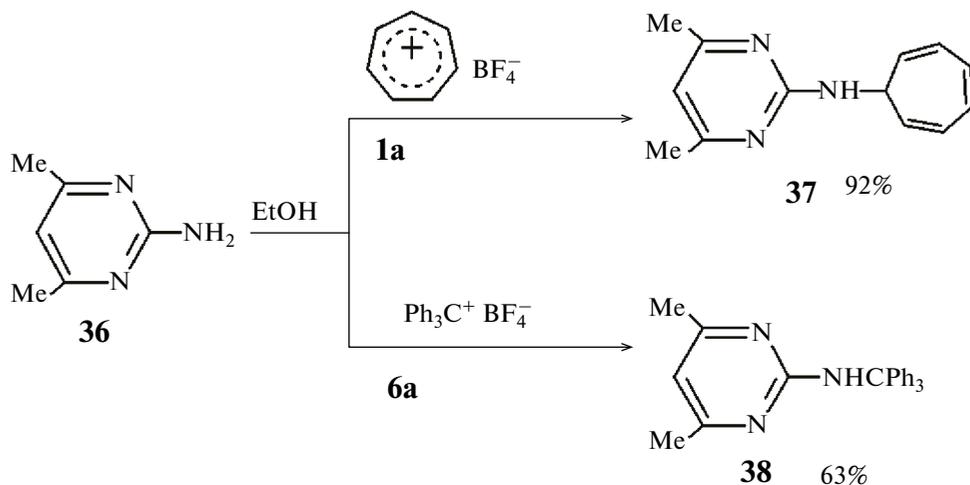


Схема 12



с проявлением сильного электронодонорного эффекта 2 OH-групп. В этом случае подавляется амино-иминная таутомерия и ярко проявляется лактам-лактимная таутомерия (схема 13).

Получены 4,6-дигидрокси-2-(*N*-циклогепта-2',4',6'-триен-1'-иламино)пиримидин (**40**), 4,6-дигидрокси-2-(*N,N*-дициклогепта-2',4',6'-триен-1'-ил)аминопиримидин (**41**), 2-(*N*-циклогепта-2',4',6'-триен-1'-иламино)-3-(циклогепта-2',4',6'-триен-1'-ил)-6-гидрокси-пиримидин-4(3*H*)-он (**42**).

Последний результат подтверждается образованием амина **42**, полученного взаимодействием амина **40** с солью **2a** (схема 14). Строение соединений установлено на основании данных масс-спектрометрии, ¹H ЯМР спектроскопии.

Высокая реакционная способность 2-амино-4,6-диметилпиримидина (**36**) и 2-амино-4,6-дигидрокси-пиримидина **39** связана с подвижностью протонов NH₂ и OH групп, вследствие проявления амино-иминной (для соединений **36**, **39**) и лактам-лактимной таутомерии (для соединения **39**).

Осуществлены некаталитические реакции солей тропилия с фамакофорными 2-аминопиримидином [9], 4,6-диметил- и 4,6-дигидрокси-пиримидинами [6], а также с амидами сульфаниловой, тио- и угольной кислот [19] или гетероциклическими диаминами ряда пиридина или триадиазолов [212].

4. АМИДЫ

4.1. *N*-Функционализация тетрафторбората тропилия амидами сульфаниловой, тио- и угольной кислот

Карбамид **43** и тиокарбамид **44**, а также сульфаниламид **45** относятся к группе противомикробных лекарственных средств [12]. В связи с резистентностью микроорганизмов к лекарственным препаратам актуальна трансформация молекул **43–45** (схема 15) с целью получения новых биологически активных соединений с противомикробной активностью — полных амидов угольной **46** и тиоугольной **47** кислот (карбамид и тиокарбамид), а также амида сульфаниловой кислоты (сульфаниламид)

Схема 13

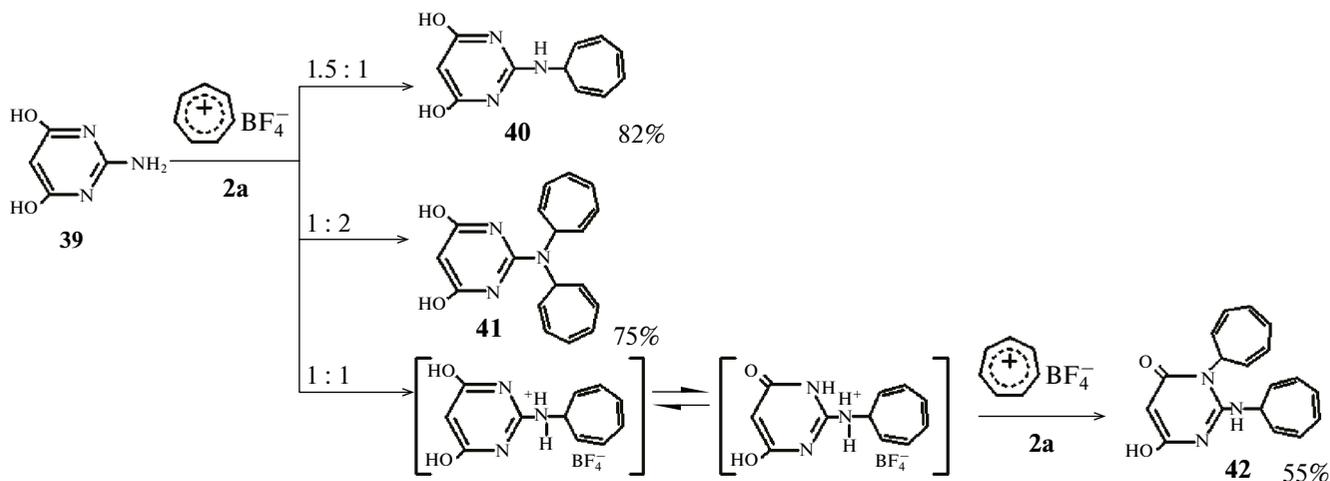


Схема 14

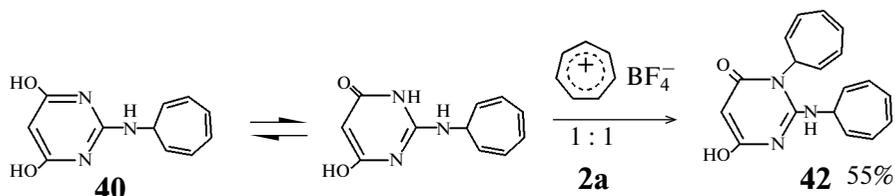
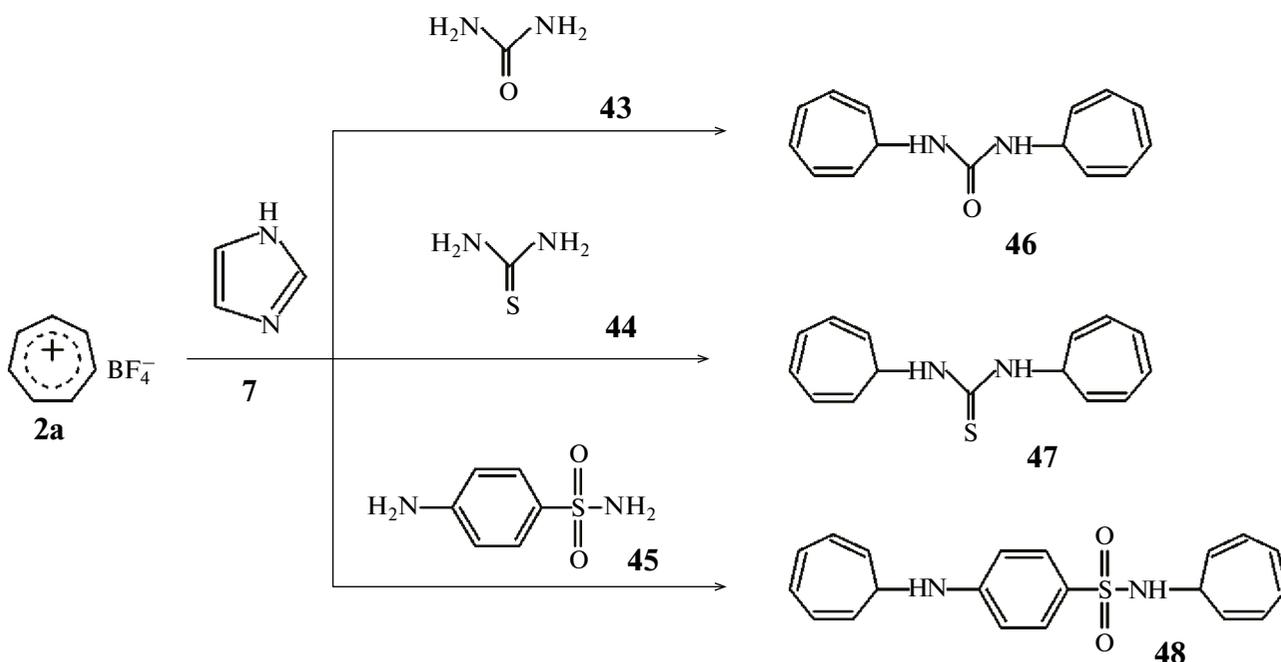


Схема 15



48, содержащих в своем составе замещенные амидные группы [12].

Таким образом, водород амидных групп карбамида, тиокарбамида и амидной группы сульфаниламида легко замещается на тропилиевый фрагмент. Кроме того, в сульфаниламиде также легко протекает замещение водорода в аминогруппе бензольного кольца.

5. ГИДРАЗИДЫ

5.1. Соли тропилия как реагенты для модификации гидразидов гетероциклических кислот

Реакции электрофильного замещения у атома азота аминогруппы гидразидов никотиновой, изоникотиновой и 2-фуранкарбоновой кислот с участием солей тропилия протекают как дизамещение атомов водорода аминогруппы гидразида на тропилиевый фрагмент. В результате реакции получены *N',N'*-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)изоникотингидразид, *N',N'*-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)никотиногидразид, *N',N'*-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)фуран-2-карбогидразид. Однако при соотношении исходных реагентов гидразид 2-фуранкарбоновой кислоты–соль тропилия (1:1) получен продукт монозамещения *N'*-(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)фуран-2-карбогидразид [13].

Соли тропилия используют в органическом синтезе как катализаторы, промоторы или реагенты. Как кислоты Льюиса (катализаторы) они нашли применение в реакции ацетализации ароматических альдегидов и функционализации циклоолефинов ароматическими альдегидами. В окислительной функционализации *N*-замещенных тетрагидроизохинолинов тетрафторборат тропилия используют как промотор, который превращает их в иминиевые интермедиаты для последующей реакции с нуклеофилами.

Как эффективные реагенты соли тропилия используют в синтезе 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилина [2] и 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)-*N*-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилина [1], проявляющих выраженную противомикробную активность. Осуществлены некаталитические реакции солей тропилия с фармакофорными 2-аминопиримидином [3], 4,6-диметил- и 4,6-дигидрокси-пиримидинами, а также с амидами сульфаниловой, тио- и угольной кислот или гетероциклическими диаминами ряда пиридина или триадиазолов. Ингибирующие концентрации некоторых из полученных соединений составляют 31.2–62.5 мкг/мл для *St.aureus* и 15.6–31.2 мкг/мл для *C.albicans*.

Реакция соли тропилия с биологически активными гидразидами монокарбоновых кислот — никотиновой (**49**), изоникотиновой (**50**), 2-фуранкарбоновой (**51**) — представляет интерес для модификации гидразидов гетероциклических кислот [27]. Получены *N',N'*-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)никотингидразид (**52**), *N',N'*-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)изоникотингидразид (**53**), *N',N'*-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)фуран-2-карбогидразид (**54**), *N'*-(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)фуран-2-карбогидразид (**55**) (схема 16).

5.2. *N*-Функционализация тетрафторбората тропилия гидразидами *n*-нитробензойной, тио- и карбаминовой кислот или бензилкарбамидом

Гидразиды бензойных кислот, а также производные мочевины и тиомочевины за-

нимают важное место среди лекарственных средств. Интерес к их производным — *N*-бензилкарбамиду, семикарбазиду и семитиокарбазиду — обусловлен выраженной биологической активностью этих соединений [29-33].

Изучено [6] взаимодействие тетрафторбората тропилия с гидразидами *n*-нитробензойной, тио- и карбаминовой кислот или бензилкарбамидом.

Взаимодействие тетрафторбората тропилия **2a** с гидразидом *n*-нитробензойной кислоты (**56**) в зависимости от соотношения исходных реагентов протекает как моно- или дитропирование с образованием соединений *N'*-(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-4-нитробензгидразида (**57**) или *N',N'*-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)-4-нитробензгидразида (**58**) с высоким выходом (схема 17) [10].

Схема 16

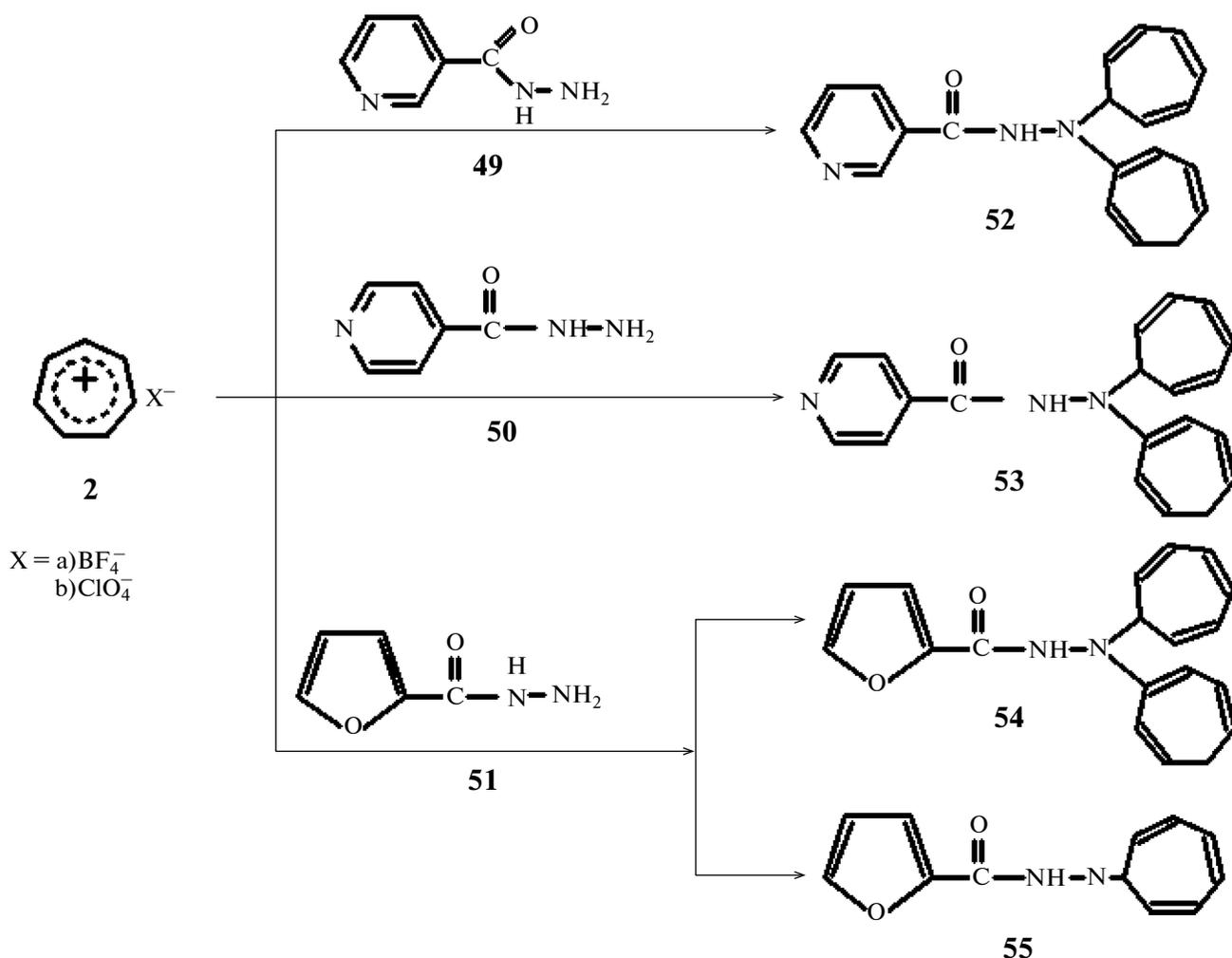


Схема 17

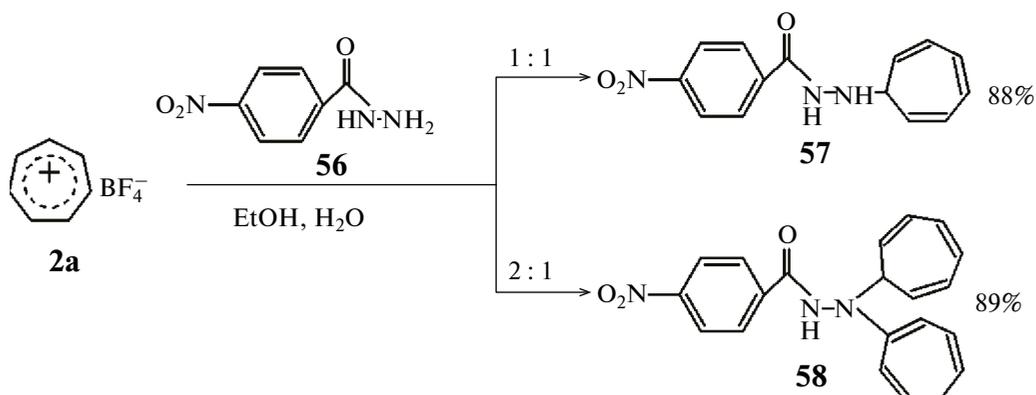
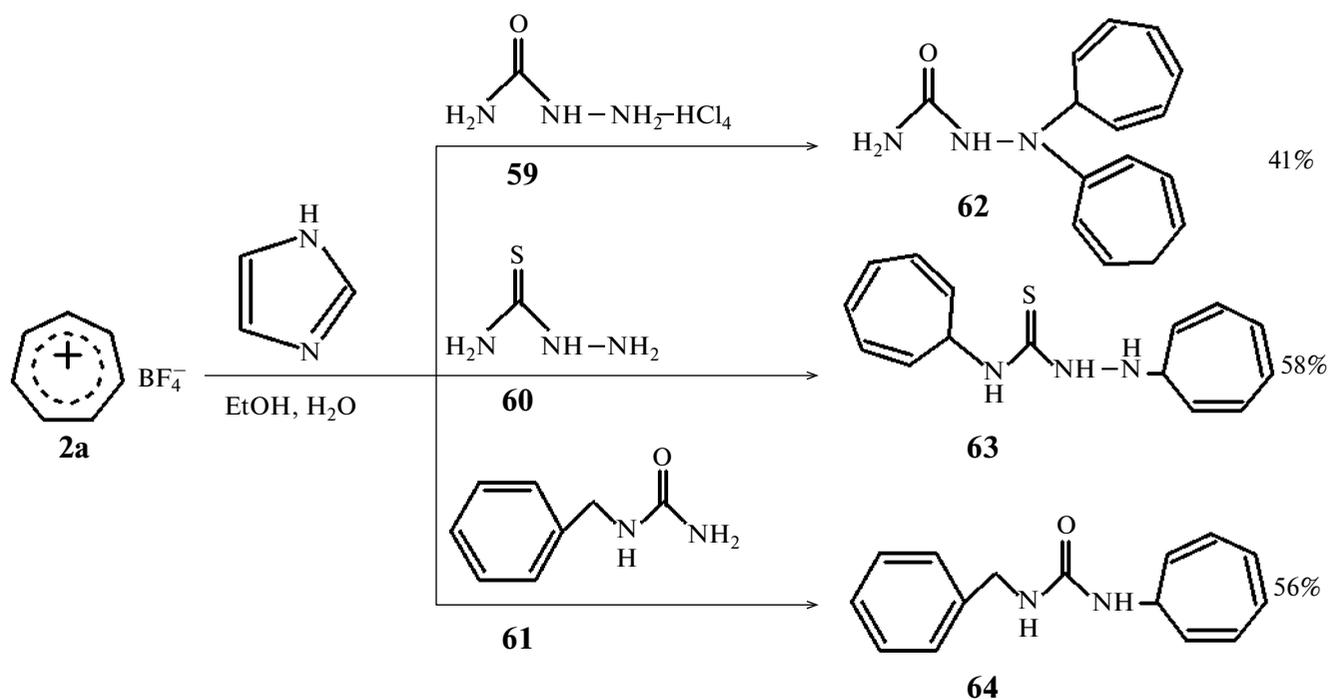


Схема 18



Установлена высокая реакционная способность гидразидов карбаминовой и тиокарбаминовой кислот в реакции с тетрафторборатом тропилия, сопровождающейся замещением атома или атомов водорода только в гидразидном фрагменте (для гидразидов семикарбазида **59**), или в гидразидном и амидном фрагментах семитиокарбазида **64** (схема 18).

Взаимодействие соли **2a** с семикарбазидом **59** протекает как дизамещение 2 атомов водорода в группе NH–NH₂ на фрагменты тропилия. Реакция соли **2a** с семитиокарбазидом **60** про-

текает иначе. В этом случае образуется продукт **63**, содержащий по одному тропилиевому фрагменту в амидной и гидразидной группах [6].

Взаимодействие соли **2a** с *N*-бензилкарбамидом **61** сопровождается образованием продукта монозамещения в амидной группе соединения **61**. Реакции (схема 18) осуществлены при участии имидазола, используемого в качестве переносчика иона тропилия.

Взаимодействие *N*-бензилкарбамида с солью тропилия протекает как монотропилирование по амидной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведены сведения о новых реакциях нуклеофильной функционализации солей тропилия гетероциклическими аминами, амидами или гидразидами карбоновых кислот.

Установлена возможность взаимодействия 2-аминопиридина с солями тропилия с заменой водорода в аминогруппе 2-аминопиридина на фрагмент тропилия. Установлено, что фрагмент тропилия может быть вытеснен из *N*-(1'-циклогепта-2',4',6'-триенил)-2-аминопиридина более электрофильным катионом тритилия. Изомеры (3-, и 4-аминопиридины и 4-аминохинолин) по отношению к катиону тропилия ведут себя одинаково, в результате реакции получены соответствующие *N*-тропилированные продукты.

Взаимодействие солей тропилия с фармакофорными 2-аминопиридином, 2-аминопиримидином и 4,6-дизамещенными пиримидинами протекает селективно по экзоциклическому атому азота аминогруппы как монозамещение. Однако взаимодействие тетрафторбората тропилия с 2,6-диаминопиридином протекает как замещение водорода при атомах C³ и C⁵ цикла с образованием 3,5-ди(циклогепта-2,4,6-триен-1-ил)пиридин-2,6-диамина, в котором 2 аминогруппы остаются свободными. Взаимодействие тетрафторбората тропилия с 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазолом или 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазолом протекает как дизамещение по 2 аминогруппам. Аналогично протекает взаимодействие тетрафторбората тропилия с карбамидом, тиокарбамидом и сульфаниламидом.

Кроме того, небензоидные ароматические катионы при взаимодействии с имидазолом и бензимидазолом замещают водород вторичной аминогруппы гетероцикла на фрагменты ксантилия, тиоксантилия или тропилия.

Взаимодействием низкоосновных ароматических аминов с солями тропилия в присутствии имидазола получены продукты *N*-тропилирования, проявляющие протимикробную активность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юнникова Лидия Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8123-0278>

Пшеницына Ольга Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4277-5437>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Эсенбаева В.В. *Хим.-фарм.журн.* **2015**, *49*, 33–35. [Yunnikova L.P., Akent'eva T.A., Esenbaeva V.V. *Pharm. Chem. J.* **2015**, *49*, 243–245.] doi 10.1007/s 11094-015-1263-3
2. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А. Пат. 2479571/С1 **2013**. РФ.Б.И. № 11
3. Юнникова Л.П., Неустроев Д.А. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, №3, 227–234. [Yunnikova L.P., Neustroev D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 234.] doi 10.31857/S0514749222030016
4. Акентьева Т.А., Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В. *Бутлеров. сообщ.* **2018**, *56*, 128–130. doi 10.37952/ROI-jbc-01/18-56-11-128
5. Каттралл Р.В. *Химические сенсоры*. Ред. О.М. Петрухина. М.: Научный мир. **2000**, 71–72, 96–97.
6. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Акентьева Т.А. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, №12, 1943–1947 [Yunnikova L.P., Akent'eva T.A. and Likhazeva Y.E. *Russ J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 2244–2247.] doi: 10.31857/S0514749220120174
7. Харченко В.Г., Чалая С.Н. Тиопираны, соли тиопирилия и родственные соединения. Саратов: *Изд-во Саратов. ун-та.* **1987**. 109.
8. Чупахин О.Н. Пат. С07D219/10, **2017**
9. Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2019**, *68*, 453–471. [Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Bull.* 2019, *68*, 453–471] doi 10.1007/ si 1172-019-2441-3
10. Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В., Данилова Е.А., Исляйкин М.К. *ЖОрХ.* **2019**. *55*. №12. 1953–1956. doi 10.1134/s0514749219120231
11. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Эсенбаева В.В. *Ж. общей хим.* **2019**, *89*, №9, 1462–1466. doi 10.1134/s0044460x1909021x
12. Эсенбаева В.В., Юнникова Л.П., Кудаярова Т.В., Данилова Е.А. *Ж. общей хим.* **2018**. *88*. 2087–2090 [Esenbaeva V.V., Yunnikova L.P., Kudayarova T.V., Danilova E.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 2691–2694.] doi 10.1134/S0044460X18120235
13. Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, №12, 1950–1952. doi 10.1134/S051474921912022X

14. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А. Пат. 2479571/С1. РФ. **2013**. Б.И. №11. [Yunnikova L.P., Akent'eva T.A. RF Patent 2479571/S1, Byull. Izobret. 2013, 11.]
15. Yunnikova L.P., Akentieva T.A., Makhova T.V. *Int. J. Org. Chem.* **2013**, 3 (2), 148.
16. Попова Е.А., Трифонов Р.Е., Островский. *Успехи хим.* **2019**. 88 (6), 644–676. doi 10.1070/RCR 4864
17. Салькеева Л.К., Нурмагенбетова Т.М., Минаева Е.В. *ЖОХ.* **2005**. 75, №12. 2065–2066.
18. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Юнникова Е.А. *ЖОрХ.* **2023**. 59. №11, 1497–1500.
19. Эсенбаева В.В., Юнникова Л.П., Кудаярова Т.В., Данилова Е.А. *ЖОХ.* **2018**, 88, 2087. [Esenbaeva V.V., Yunnikova L.P., Kudayarova T.V., Danilova E.A. *Russ. J. Gen. Chem.* 2018, 88, 2691.] doi 10.1134/s1070363218120368
20. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Махова Т.В., Александрова Т.А. *Хим.-фарм. ж.* **2012**. 46. №12. 27–29.
21. Вольпин М.Е., Курсанов Д.Н. Докл. АН СССР. **1957**. 113. №2. 339–342.
22. Юнникова Л.П., Лихарева Ю.Е., Акентьева Т.А. *ЖОХ.* **2017**. 87(149). вып. 2. 333–335. [Yunnikova, L.P., Likhareva, Y.E. & Akent'eva, T.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**. 87: 347.] doi 10.6060/ivkkt.20196202.5751
23. Ким Д.Г., Бердникова Е.В., Слепухин П.А. *Вестник ЮУрГУ. Сер. Химия.* **2014**, 6, №4, 5–13.
24. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Ред. В.П. Фисенко, М.: ИИА Ремедиум. **2000**.
25. Королева Е.В., Гусак К.Н., Игнатович Ж.В. *Успехи хим.* **2010**. 79. Вып. 8. С. 720–746. doi 10.1070/RC2010v079n08ABEH004116
26. Королева Е.В., Игнатович Ж.В., Синютнич Ю.В., Гусак К.Н. *ЖОрХ.* **2016**, 52, 159. [Koroleva E.V., Sinyutich Yu.V., Gusak K.N. *Russ. J. Org. Chem.* 2016, 52, 139.] doi 10.1134/S1070428016020019
27. Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В. *ЖОрХ.* **2018**. 54. № 7. С.1015–1018. doi 10.1134/S1070428018070084
28. Долгов А.И., Дербишер Е.В., Данилова М.С., Дербишер В.Е., *Изв.ВолгГТУ.* **2016**. 4.131. [Dolgov A.I., Derbisher E.V., Danilova M.S., Derbishev V.E., *Izv.VolgGTU.* 2016. 4.131.]
29. Sriram D., Yogeewazy P., Thirumurugan R., Pavana R.K.J. *Med. Chem.* **2006**, 49, 3448–3450. doi 10.1021/jm060339h
30. Gate L., Tew K.D. *Cancer Management in Man: Chemotherapy, Biological Therapy, Hyperthermia and Supporting Measures*. Ed. B. Minev. Dordrecht: Springer. **2011**, 13, 61–85.
31. Beauchesne P. *Cancers.* **2012**, 4, 77–87. doi 10.3390/cancers4010077
32. Николаева Л.Л., Ланцова А.В., Саранова Е.В., Полозкова А.П., Орлова О.Л., Оборотова Н.А., Мусияк В.В., Левит Г.Л., Краснов В.П., Бунятян Н.Д., *Росс. биотех.ж.* **2015**, 14, 113
33. Газиева Г.А., Стручкова М.И., Колотыркина Н.Г. *ХГС.* **2011**, 47, 266–270. [Gazieva G.A., Struchkova M.I., Kolotyркиna N.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2011, 47, 210-214.] doi 10.1007/s10593-011-0742-z
34. Yunnikova L.P., Esenbaeva V.V., Shklyayeva E.V. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Tekhnol.* **2018**, 61, 47. doi 10.6060/ivkkt.20186180.5817

Nucleophilic Functionalization of Tropylium Salts with Heterocyclic Amines, Amides or Hydrazides of Carboxylic Acids

L. P. Yunnikova and O. V. Pshenitsyna*

Perm State Agricultural and Technological University named after. D.N. Pryanishnikova, ul. Petropavlovskaya, 23, Perm, 614990 Russia

*e-mail: ctb00@rambler.ru; yunnikova@yahoo.com

Received September 06, 2023; revised September 27, 2023; accepted September 29, 2023

The review summarizes the results on new reactions of nucleophilic functionalization of tropylium salts with heterocyclic amines, amides or hydrazides of monocarboxylic acids over the past 10 years.

Keywords: chemical stability — high reactivity of tropylium salts; non-catalytic *N*- or *C*-functionalization of tropylium salts; amines, amides, hydrazides; antimicrobial activity