

Н. Е. Щепина*, В. В. Аврорин^а, Г. А. Бадун^б, И. И. Бойко^в

**ПОЛУЧЕНИЕ
ПРОИЗВОДНЫХ *N*-ФЕНИЛБЕНЗО[*h*]ХИНОЛИНИЯ,
МЕЧЕННЫХ ТРИТИЕМ**

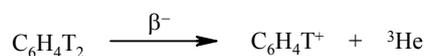
Показана возможность осуществления прямой реакции фенилирования нуклеогенными фенил-катионами атома азота в бензохинолине. Разработан простой метод получения неизвестных ранее *N*-фенильных производных бензо[*h*]хинолиния, меченных тритием, – перспективных радиоактивных маркеров при изучении механизмов биологического действия лекарственных веществ, содержащих бензохинолиниевую структуру.

Ключевые слова: нуклеогенные фенил-катионы, соли *N*-фенилбензо[*h*]хинолиния, тритиевые биологические маркеры, ядерно-химический синтез.

Известно, что пиридиновые соли обладают ярко выраженной биологической активностью [1–4], причём введение фенильных колец (в частности с образованием *N*-фенильных замещённых, а также аннелированных бензопиридиновых и бензохинолиновых производных) существенно усиливает биологическую активность и расширяет спектр биологического действия [5–11].

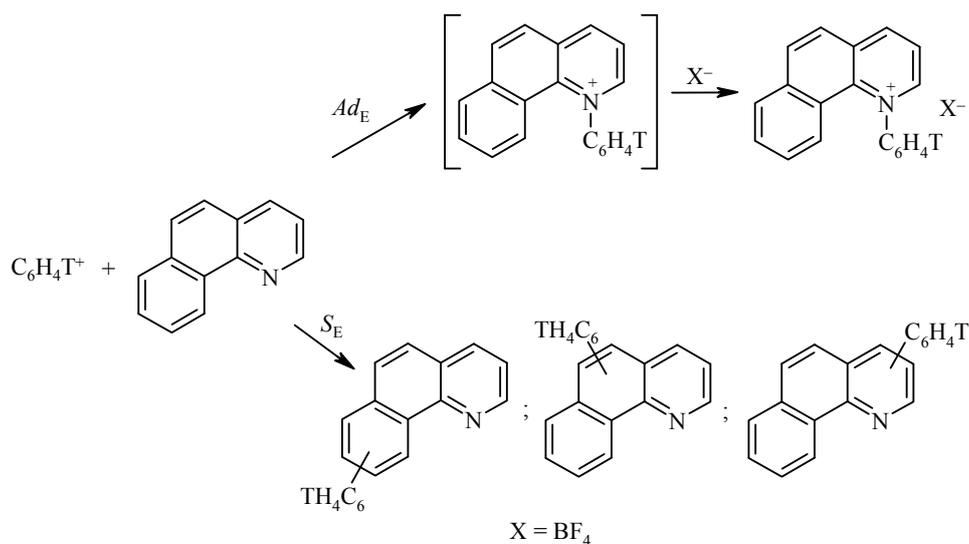
Как и в случае других трициклических азотистых гетероциклов, реакция прямого фенилирования атома азота в бензохинолине методами классической органической химии не осуществима [12–13], а *N*-фенильные производные бензохинолиния в ряде случаев вообще неизвестны.

Разработанный нами ядерно-химический метод с успехом был применён для прямого фенилирования нуклеогенными фенил-катионами гетероциклического атома азота в различных производных пиридина, хинолина, акридина и фенантридина [14–17]. Логическим продолжением явилось распространение ядерно-химического метода для получения неизвестных солей *N*-фенилбензо[*h*]хинолиния, меченных тритием, перспективных радиоактивных индикаторов при изучении механизмов биологического действия лекарственных препаратов. Схема образования нуклеогенных фенил-катионов в исследованных нами ион-молекулярных реакциях с бензо[*h*]хинолином может быть представлена следующим образом:

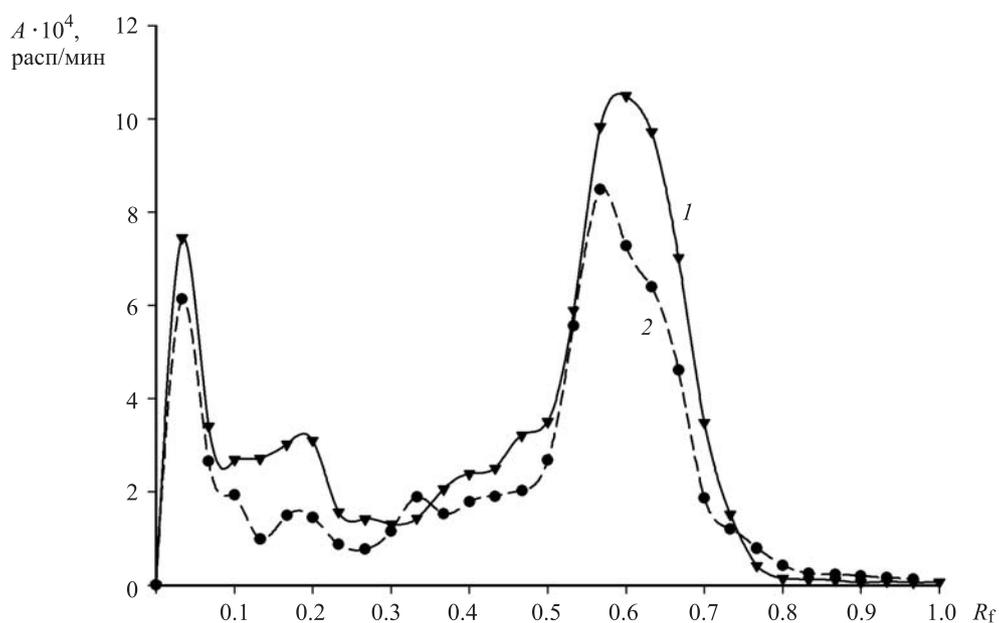


В результате β -распада трития в составе меченого бензола генерируются свободные нуклеогенные фенил-катионы, которые далее взаимодействуют с нуклеофильными центрами гетероциклической молекулы.

Вследствие большого количества возможных продуктов электрофильного замещения по двум бензольным и одному гетероциклическому кольцам для анализа был выбран только продукт присоединения по атому азота – борфторид *N*-фенилбензо[*h*]хинолиния.



Ядерно-химический синтез проводился по стандартной методике в запаянных стеклянных ампулах, содержащих источник нуклеогенных фенол-катионов (двукратно тритированный бензол C₆H₄T₂), бензо[*h*]хинолин в большом мольном избытке (1:1000), а также стабилизирующую соль – KBF₄. После накопления продуктов ион-молекулярных реакций с помощью метода ТСХ была выделена соль *N*-фенилбензо[*h*]хинолиния (в качестве свидетеля использована синтезированная нами соль – борфторид *N*-фенилбензо[*f*]хинолиния). Радиохроматограмма меченых продуктов в системе C₆H₄T₂–бензо[*h*]хинолин–KBF₄ представлена на рисунке (для сравнения пунктирной линией (2) обозначена радиохроматограмма в случае фенантридина).



Радиохроматограммы меченых продуктов в системах
 1 – C₆H₄T₂–бензо[*h*]хинолин–KBF₄, 2 – C₆H₄T₂–фенантридин–KBF₄.

**Радиохимические выходы ониевых солей
в случае конденсированных пиридиниевых производных**

Субстрат	Выход ониевой соли (Ad_E), %
Хинолин	21±3
Акридин	14±2
Фенантридин	17±1
Бензо[<i>h</i>]хинолин	15±1

В таблице представлен радиохимический выход неизвестной соли – борфторида *N*-фенилбензо[*h*]хинолиния (для сравнения в таблице приводятся выходы в случае использования в качестве субстратов хинолина и трициклических производных [18]).

Небольшой выход *N*-фенильной соли бензохинолиния не является неожиданностью, поскольку, как и в случае акридина и фенантридина, при бензаннелировании отмечается превалирование реакции электрофильного замещения (большой пик с $R_f \sim 0.6$ на рисунке) над реакцией присоединения по атому азота (пик с $R_f \sim 0.05$). При сравнении радиохроматограмм ион-молекулярных реакций бензо[*h*]хинолина и фенантридина (линии 1 и 2 на рисунке) аналогия очевидна.

Ранее проведённые нами расширенные биологические исследования нерадиоактивных солей бензохинолиния [19] показали существенную перспективность данных структур в качестве антибактериальных препаратов широкого спектра действия.

Таким образом, несомненным успехом разработанного ядерно-химического синтеза является возможность осуществления прямой реакции фенилирования атома азота в бензохинолине и разработка метода простого получения неизвестных *N*-фенильных производных бензо[*h*]хинолиния, меченных тритием, – перспективных радиоактивных маркеров при изучении механизмов биологического действия лекарственных веществ, содержащих бензохинолиниевую структуру.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для получения двукратно меченного тритием бензола использован газообразный тритий с изотопной чистотой 99% (ПО "Изотоп"). Анализ дитритийбензола осуществлён методом газовой хроматографии [18]. Свидетель – неактивная соль, борфторид *N*-фенилбензо[*h*]хинолиния, синтезирована по видоизменённой методике [20] циклизацией фенил- β -нафтиламина и паральдегида. Кристаллизацией из 50% уксусной кислоты выделена соль, представляющая собой игольчатые кристаллы с т. пл. 196–197 °С (т. пл. 196–198 °С [21]).

Радиохроматографию полученных тритированных соединений осуществляли на стеклянных пластинах Reverse Phase C18 silica gel (Fluorescent Indicator) в MeCN. Участки адсорбционного слоя хроматограммы по 0.5 см длиной счищали в диоксидный сцинтиллятор и измеряли их β -радиоактивность с помощью жидкостного сцинтилляционного счётчика RackBeta (США).

Двукратно меченный тритием бензол. Из 3.4 мг (0.014 ммоль) 1,4-дибромбензола, 5.0 мкл (0.020 ммоль) *n*-Bu₃N в гексане и 3.3 Ки (0.054 ммоль) газообразного трития путём дегалоидирования на катализаторе 5% Pd/BaSO₄ (предварительная активация катализатора проведена при температуре 160–180 °С в течение 45 мин в динамическом вакууме 10⁻³ мм рт. ст.) при комнатной температуре в течение 1 ч получают

двукратно меченный тритием бензол. Химическая чистота синтезированного двукратно меченого бензола – не менее 99%. Объемная удельная активность полученного раствора в гексане составляет 1 Ки/мл.

Борфторид *N*-фенилбензо[*h*]хинолиний. В стеклянную ампулу объемом 0.5 мл вносят кристаллы стабилизирующей соли KBF_4 (~200 мг), затем на кристаллы соли наносят 9.9 мг (0.055 ммоль) бензо[*h*]хинолина, растворенного в эфире. Эфир отгоняют в вакууме и при охлаждении ампулы жидким азотом добавляют 1 мкл гексанового раствора $\text{C}_6\text{H}_4\text{T}_2$. Концентрация $\text{C}_6\text{H}_4\text{T}_2$ подбирается таким образом, чтобы соотношение меченый бензол – субстрат составляло не менее ~1:1000. Ампулу запаивают и выдерживают 1–2 месяца при $-15\text{ }^\circ\text{C}$ для накопления продуктов ядерно-химического синтеза. Ампулу вскрывают, содержимое переносят в специальную виалу, добавляют 0.5 мл бензола и 0.5 мл ацетонового раствора носителя – неактивной соли *N*-фенилбензо[*j*]хинолиния (1 мг/мл). Непрореагировавший $\text{C}_6\text{H}_4\text{T}_2$ отгоняют в вакууме. К сухому остатку добавляют 0.5 мл ацетона и отбирают пробы по 5 мкл для разделения меченых соединений методом ТСХ.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 10-03-00685).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, C. W. Rees (Eds.), Oxford, Pergamon, 1984, vol. 1, p. 143.
2. Э. Лукевиц, *ХГС*, 723 (1995). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **31**, 639 (1995).]
3. P. Kapkova, N. Stiefl, U. Surig, B. Engels, K. Baumann, U. Holzgrabe, *Arch. Pharm.*, **336**, 523 (2003).
4. Е. С. Кричевский, Л. М. Алексеева, В. А. Паршин, М. А. Калинкина, В. В. Чернышев, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **41**, № 10, 9 (2007).
5. D. Levy, Y. Ashani, *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 1079 (1986).
6. R. Sánchez-Martín, J. M. Campos, A. Conejo-García, O. Cruz-López, M. Báñez-Coronel, A. Rodríguez-González, M. A. Gallo, J. C. Lacal, A. Espinosa, *J. Med. Chem.*, **48**, 3354 (2005).
7. P. Srivani, G. N. Sastry, *J. Mol. Graphics Modell.*, **27**, 676 (2009).
8. W. S. Chen, G. H. Cocolas, C. J. Cavallito, K. J. Chai, *J. Med. Chem.*, **20**, 1617 (1977).
9. W. S. Chen, G. H. Cocolas, C. J. Cavallito, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1025 (1979).
10. J. DePriest, G. Y. Zheng, C. Woods, D. P. Rillema, N. A. Mikirova, M. E. Zandler, *Inorg. Chim. Acta*, **264**, 287 (1997).
11. M. A. Loza-Mejía, S. Olvera-Vázquez, K. Maldonado-Hernández, T. Guadarrama-Salgado, I. González-Sánchez, F. Rodríguez-Hernández, J. D. Solano, R. Rodríguez-Sotres, A. Lira-Rocha, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 3266 (2009).
12. K. H. Pausacker, *Aust. J. Chem.*, **11**, 200 (1958).
13. F. Brody, P. R. Ruby, in *Pyridine and its Derivatives*, A. Klingsberg (Ed.), Interscience, New York, 1960, pt. I, p. 474.
14. Н. Е. Щепина, В. В. Аврорин, Г. А. Бадун, Г. А. Александрова, С. Е. Уханов, В. М. Федосеев, С. Б. Льюис, И. И. Бойко, *ХГС*, 1008 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 796 (2009).]
15. Н. Е. Щепина, В. В. Аврорин, Г. А. Бадун, С. Б. Льюис, В. М. Федосеев, С. Е. Уханов, *Вестн. МГУ, Сер. 2. Химия*, **50**, 311 (2009).
16. Н. Е. Щепина, В. В. Аврорин, Г. А. Бадун, В. М. Федосеев, С. Б. Льюис, *ХГС*, 692 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 547 (2010).]
17. Н. Е. Щепина, В. В. Аврорин, Г. А. Александрова, Г. А. Бадун, *Перспективные материалы*, **10**, 339 (2011).

18. Н. Е. Щепина, В. В. Аврорин, Г. А. Бадун, С. Б. Льюис, С. Е. Уханов, *ХГС*, 320 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 301 (2012).]
19. Н. Е. Щепина, И. И. Бойко, Г. А. Александрова, *Хим.-фарм. журн.*, **45**, № 3, 30 (2011).
20. Г. Т. Пилюгин, Е. П. Опанасенко, *Укр. хим. журн.*, **18**, 625 (1952).
21. Г. Т. Пилюгин, Е. П. Опанасенко, *Журн. общ. химии*, **27**, 1015 (1957).

*Естественнонаучный институт
Пермского государственного национального
исследовательского университета,
ул. Генкеля, 4, Пермь 614990, Россия
e-mail: neshcherina@mail.ru*

Поступило 16.11.2011

^a *Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия
e-mail: VVAvrorin@yandex.ru*

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

^b *ООО "Технолог",
Менделеевская пл., 2, корп. 157,
Переславль-Залесский 152025, Россия
e-mail: technolog@slavich.ru*
