

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



Погосова Ольга Георгиевна

***peri*-Дизамещенные нафталины как модельные системы для изучения
биологически значимых NH...π взаимодействий. Нуклеофильное замещение
водорода в неактивированном пиррольном кольце**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Ростов-на-Дону – 2021

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет»

Научный руководитель: **Пожарский Александр Федорович**
Заслуженный деятель науки РФ, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» (г. Ростов-на-Дону)

Официальные оппоненты: **Аксенова Инна Валерьевна**
Доктор химических наук, профессор кафедры органической и аналитической химии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (г. Ставрополь)

Шепеленко Константин Евгеньевич
Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории НИИ НТНМ ФГБОУ ВО «Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) им. М.И. Платова» (г. Новочеркасск)

Защита диссертации состоится «10» февраля 2022 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета ЮФУ 02.01 по химическим наукам при Южном федеральном университете по адресу: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки д. 194/2, НИИ физической и органической химии ЮФУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке Южного федерального университета по адресу: г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, д. 21-Ж, 2 этаж и на сайте <https://hub.sfedu.ru/diss/show/1295706/>

Отзыв (в нем укажите дату, а также полностью свои фамилию, имя, отчество, учёную степень со специальностью, звание, организацию, подразделение, должность, адрес, телефон, e-mail) с заверенной подписью рецензента и печатью учреждения просим направлять простым письмом в 2 экз. учёному секретарю диссертационного совета ЮФУ 02.01 при ЮФУ по адресу: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д.194/2, НИИ физической и органической химии ЮФУ, учёному секретарю диссертационного совета ЮФУ 02.01 Душенко Галине Анатольевне (а также в формате .pdf – на e-mail: gadushenko@sfedu.ru).

Автореферат разослан « _____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ЮФУ 02.01,
доктор химических наук

Душенко Г. А.

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Одним из главных достижений 20 века в химии и биологии стало установление структуры белков, их функций в организме и механизма биосинтеза, протекающего в каждом клеточном ядре по программе, заложенной в геноме. На сегодняшний день открытия, связанные с белковой тематикой, удостоены по меньшей мере десяти Нобелевских премий. Известно, что белки имеют очень сложную и лабильную геометрическую структуру, что определяется их полимерным характером, обилием активных функциональных групп и наложением различных невалентных взаимодействий. Природа белков как последовательности аминокислотных остатков, соединенных друг с другом амидными связями, была установлена в 1902 году Э. Фишером. Эта структура, называемая первичной, не подвергалась сомнениям почти на протяжении полувека, пока развитие метода дифракции рентгеновских лучей (XRD) не привело к появлению новых знаний. Полинг был первым, кто в 1950 году привел доводы в пользу того, что большинство белковых нитей закручено в так называемую α -спираль, стабилизированную изнутри множественными $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ водородными связями (ВС). Энергия одной такой ВС оценивалась им в $8 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, что позднее подтвердили теоретические расчеты. К середине 1980-х годов благодаря увеличению точности XRD метода и числа разрешенных белковых структур стало ясно, что стабилизирующее действие на α -спираль оказывают и другие типы невалентных взаимодействий, в частности, $\text{XH}\cdots\pi$, где $\text{X} = \text{NH}$, OH и SH , а протоноакцепторами (π -донорами) выступают π -системы четырех ароматических аминокислот: фенилаланина, тирозина, триптофана и гистидина. Одновременно получила развитие точка зрения, что $\text{XH}\cdots\pi$ взаимодействия играют важную роль в процессах молекулярного распознавания мембранными рецепторами сигнальных молекул, например, нейротрансмиттеров, лекарственных препаратов и других экзогенных молекул. Все это резко стимулировало интерес к $\text{X-H}\cdots\pi$ взаимодействиям, но проблема заключалась в трудности их изучения непосредственно на живых тканях. Это привело к необходимости моделирования $\text{X-H}\cdots\pi$ взаимодействий на более простых объектах, в первую очередь для получения знаний об их энергии, геометрии и стереодинамике. Созданные к настоящему времени модели удобно разделить на три группы или поколения (рис. 1): 1) простые и развернутые (unfolded) **A**, например, $\text{C}_6\text{H}_6\cdot\text{NH}_3^+$; 2) более сложные каркасные **B**, являющиеся обычно свернутыми (folded) и 3) модели **C**, способные в зависимости от структуры и внешних условий переходить из свернутой конформации в развернутую и наоборот.

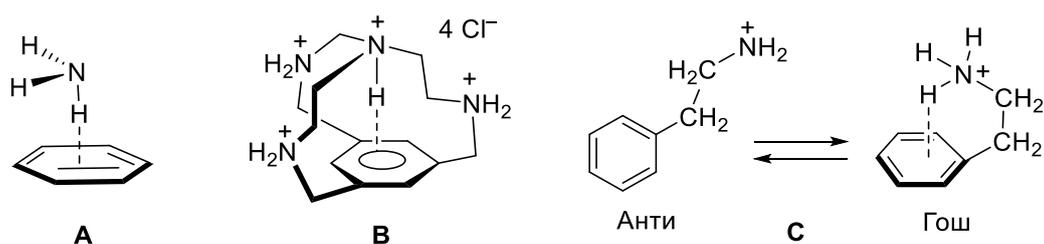


Рис. 1 – Три основных типа $\text{NH}\cdots\pi$ моделей

Недостатки моделей первой группы заключаются в отсутствии у них предорганизованности, что делает их малоустойчивыми и сильно затрудняет исследования, которые в основном ограничены расчетными методами или проводятся в условиях сверхзвуковой охлажденной газовой струи. Постепенно им на смену пришли модели, основанные на идеях супрамолекулярной химии, т.е. с высокой степенью предорганизации XH - и π -составляющих, как например в соединении **B**. Они позволили проводить исследования в растворе и твердом виде и сильно расширили круг экспериментальных методов. Если в моделях первого поколения энергия $\text{XH}\cdots\pi$ взаимодействий оценивалась не более чем в $0.5\text{-}3 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, в новых моделях она поднялась до $15\text{-}20 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$. Были получены важные данные о влиянии на них среды, добавок, систематизированы геометрические параметры и конкурирующие эффекты. К сожалению, большим недостатком каркасных моделей является трудность их получения и особенно создание

полости с оптимальными для $\text{XH}\cdots\pi$ взаимодействия характеристиками. Поэтому в настоящей работе мы задались целью синтезировать соединения, сочетающие в себе простоту и доступность моделей первого поколения с высокой предорганизацией, свойственной моделям второй группы. Наш выбор пал на 1,8-дизамещенные нафталины. Известно, что из-за специфики нафталинового кольца, заместители, находящиеся в *peri*-положениях 1 и 8, заметно сближены по сравнению с *ortho*-положениями и достаточно жестко фиксированы. Это обстоятельство способствовало широкому использованию *peri*-взаимодействий для моделирования работы ферментов, переходных состояний реакций, выяснение роли сверхкоротких водородных связей в биохимических процессах, исследования всевозможных невалентных взаимодействий и т.п.

Мы сосредоточили внимание на $\text{NH}\cdots\pi$ взаимодействиях, так как они намного превосходят по распространенности и важности $\text{OH}\cdots\pi$ и $\text{SH}\cdots\pi$. В качестве объектов исследования были выбраны ранее неизвестные *peri*-дизамещенные нафталины, содержащие в положении 1 остатки фенила, *n*-метоксифенила- и *n*-гидроксифенила, 2-нафтила, 1-пирролила, тогда как NH -донорами в положении 8 служили диметиламмониевая, а также NH_2 - и NHCOCH_3 -группы (рис. 2). При исследовании 1-пирролил-8-диалкиламинонафталинов **3** мы неожиданно открыли ранее неизвестную реакцию нуклеофильного замещения атома водорода в неактивированном пиррольном кольце. Выяснилось, что она также протекает с участием на промежуточных стадиях $\text{NH}\cdots\pi$ взаимодействий. Эти исследования выделены нами в специальную главу.

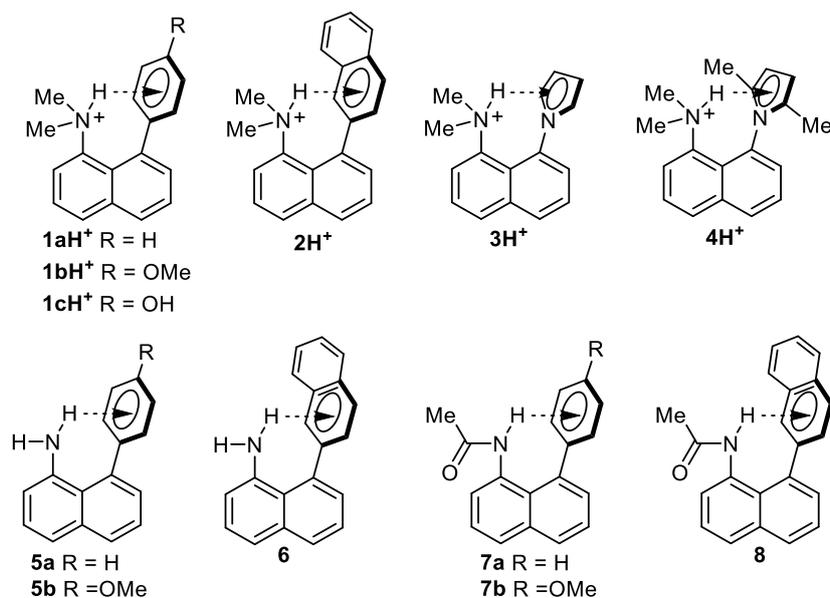


Рис. 2 – *peri*-Дизамещенные нафталины, синтезированные в работе в качестве моделей для исследования $\text{NH}\cdots\pi$ взаимодействий

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. В качестве модельных соединений для изучения биологически значимых $\text{NH}\cdots\pi$ взаимодействий впервые предложены 1-диметиламино-8-арил(пирролил-1)-нафталины **1-8**. С помощью рентгеноструктурных и спектральных исследований, а также квантово-химических расчетов доказано образование внутримолекулярных $\text{NH}\cdots\pi$ водородных связей в тетрафторборатах **1H⁺**-**4H⁺**. Оценена их энергия и характер проявления NH -протона. На примере соли **4H⁺** впервые показано, что $\text{NH}\cdots\pi$ водородная связь может быть направлена непосредственно на пиррольный атом азота и на сегодняшний день она является самой короткой (2.07 Å) $\text{NH}\cdots\pi$ связью с ароматическим кольцом.

Для двух соединений, 1-диметиламино- и 1-пирролидино-8-(пирролил-1)нафталинов впервые осуществлена реакция нуклеофильного замещения атома водорода в неактивированном пиррольном кольце; исследован ее механизм и ограничения.

Положения, выносимые на защиту: 1) успешное создание нового эффективного и доступного типа моделей для исследования биологически значимых NH \cdots π взаимодействий; 2) открытие новой реакции нуклеофильного замещения водорода в неактивированном пиррольном ядре.

Методология и методы исследования. В ходе синтетической работы проведены современные, палладий-катализируемые реакции кросс-сочетания. Структура и физико-химические свойства полученных соединений исследовалась с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА), спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , NOESY, ИК, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. Для оценки энергии NH \cdots π водородной связи и понимания механизма нуклеофильного замещения в пиррольном кольце проводились квантово-химические расчеты.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из четырех глав. Первая представляет собой обзор литературных данных по NH \cdots π взаимодействиям с участием ароматических и гетероароматических ядер. Вторая глава посвящена синтезу и обсуждению результатов, полученных при исследовании 1-амино-8-арил- и 1-амино-8-(пирролил-1)нафталинов. В третьей главе рассмотрена открытая нами реакция нуклеофильного замещения атома водорода в неактивированном пиррольном кольце. Четвертая глава – экспериментальная часть, содержащая прописи проведенных синтезов, а также детали физико-химических измерений. В заключении приводятся выводы, список сокращений и цитированной литературы (145 ссылок). Диссертация изложена на 155 страницах текста формата А4 и содержит 20 схем, 15 таблиц, 69 рисунков.

Автор выражает искреннюю благодарность Александру Филаровскому (Вроцлавский университет) за проведение квантово-химических расчетов, Геннадию Сергеевичу Бородину (НИИ ФОХ), Анне Владимировне Ткачук и Олегу Николаевичу Бурову за съемку ЯМР-спектров, Кириллу Юрьевичу Супоницкому (ИНЭОС РАН, г. Москва) за проведение рентгеноструктурного анализа.

Степень достоверности и апробация работы. Материалы работы опубликованы в трех статьях в международных журналах 1 квартили и доложены на 6 научных конференциях.

Диссертация выполнялась при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 17-03-00035 и 20-03-00112), а также Южного федерального университета (грант ВнГр-07/2017-18), которым автор выражает благодарность.

Основное содержание работы

I. Синтез соединений для исследования

Необходимые тетрафторбораты **1aH⁺-1cH⁺** и **2H⁺** получали согласно схеме 1. Исходным веществом во всех случаях служил 1-бром-8-ацетамидонафталин **9**, который по реакции Сузуки превращали в 8-арилпроизводные **7a**, **7b**, и **8**. После гидролитического удаления ацетильной группы образовавшиеся амины **5a**, **5b** и **6** подвергали метилированию диметилсульфатом в присутствии соды и диметиламинопроизводные **1a**, **1b** и **2** переводили в соответствующие соли путем обработки HBF_4 . В случае соли **1cH⁺** использовали соединение **1b**, которое вначале деметилировали бромистоводородной кислотой и образовавшийся фенол **1c** также обрабатывали HBF_4 .

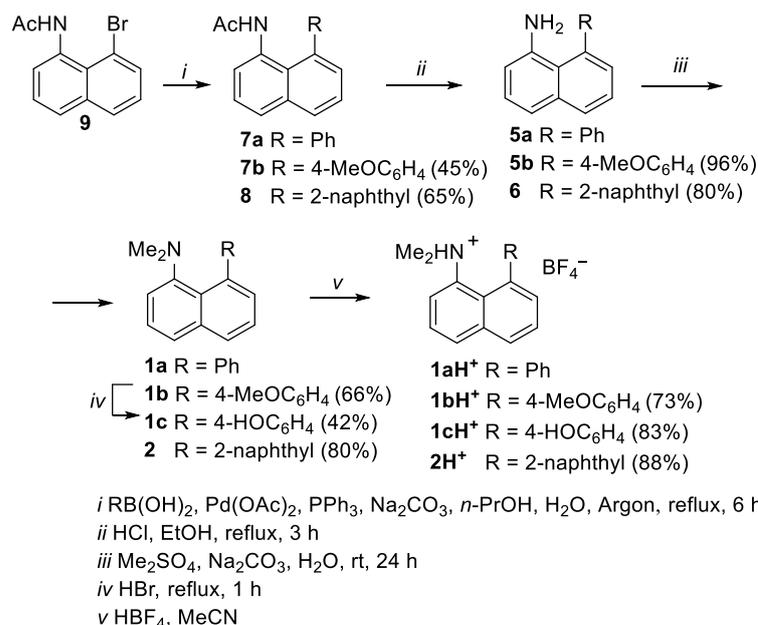


Схема 1

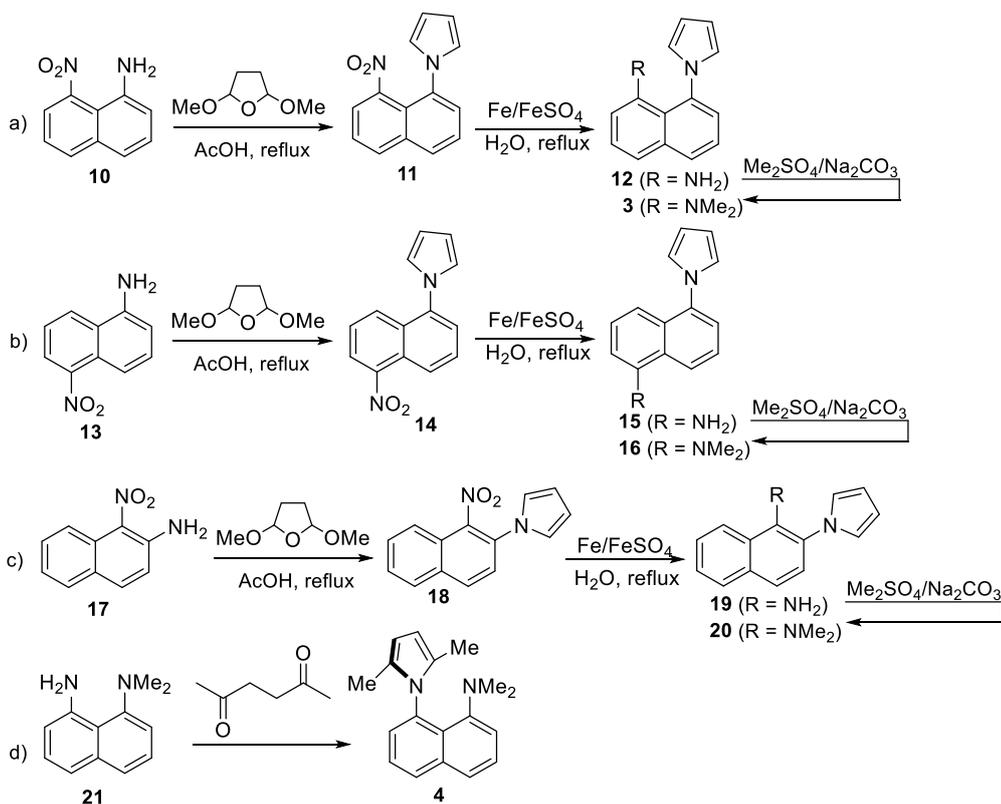
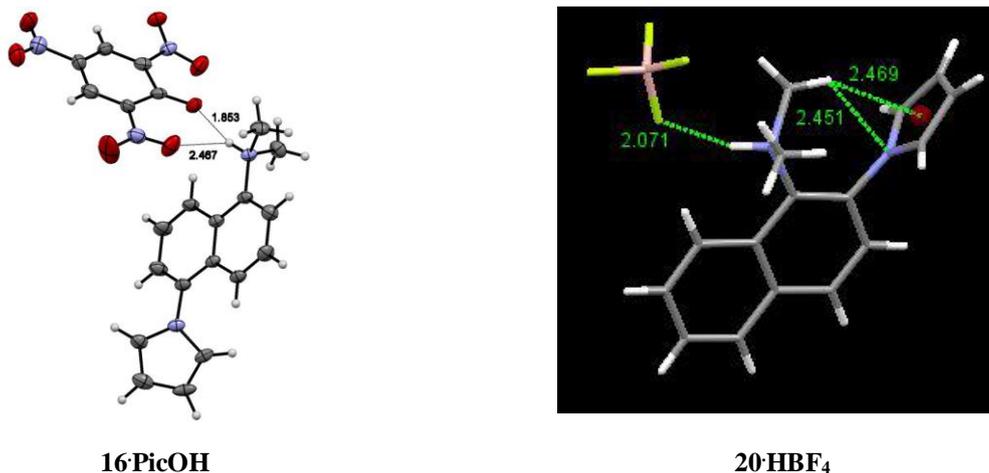


Схема 2

(Пирролил-1)нафталины с различным положением NMe₂-групп в нафталиновом ядре получали по стандартным методикам, исходя из описанных в литературе нитроаминонафталинов **10**, **13** и **17**, а также 1-диметиламино-8-аминонафталина **21** (схема 2). Выходы, как правило, были хорошими. Структура почти всех новых веществ (в общей сложности 12 образцов), в частности, пикрата **16·PicOH** и тетрафторбората **20·HBF₄** (рис. 2) подтверждена методом XRD.



16·PicOH

20·HBF₄Рис. 3 – Молекулярная структура солей 16·PicOH и 20·HBF₄

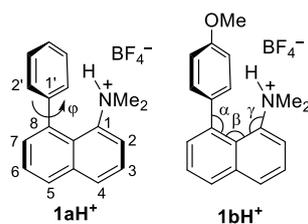
II. Исследование NH... π взаимодействий в кристаллах и растворе

В выбранных нами для исследований *peri*-дизамещенных нафталина протонодонорами служат нейтральная или протонированная аминогруппа, а также ацетамидогруппа NHCOMe. В качестве противостоящих им протоноакцепторов (π -доноров) взяты фенил, *p*-гидроксифенил, 1-пирролил- и ряд других ароматических заместителей. Данный выбор объясняется тем, что эти группы широко представлены в таких протеиногенных аминокислотах как лизин, аспарагин, глутамин, фенилаланин, тирозин и триптофан. Мы проводили исследования как твердых образцов, так и растворов в ацетонитриле. Кроме того, для растворов и газообразного состояния нескольких веществ были рассчитаны энергии NH... π водородной связи.

В качестве параметров, по которым судили о самом факте образования NH... π водородной связи в кристаллическом состоянии, а также о свойствах этой связи рассматривались расстояния N-H, NH...M, NH...C_i, угол NHM, а также угол поворота арильного (пирролильного) заместителя относительно нафталинового кольца и торсионный угол HNC1C2, показывающий направленность связи NH на плоскость ароматической π -системы. Кроме того, нас интересовала степень деформации нафталинового кольца, в частности, так называемый «твистинг» Θ и величины углов α , β и γ (табл. 1). Для солей весьма информативными оказались величины минимальных расстояний между хелатированным протоном NH и ближайшим атомом фтора в противоионе NH...FBF₃⁻.

Таблица 1 Некоторые длины связей, расстояния (Å) и углы (⁰) в изученных соединениях

Обозначения: M – центроид бензольного (пиррольного) кольца заместителя; C_i – кольцевой *ipso*-атом ароматического заместителя, связанный с нафталиновым кольцом (в случае пиррола – азот); C1, C2, C3 и т.д. – атомы нафталинового кольца; Θ - диэдральный угол C2-C3/C6-C7. Приведенные в скобках величины φ рассчитаны из торсионных углов C7C8C1'C2'; Остальные обозначения показаны вверху на структурах **1aH⁺** и **1bH⁺**.



Параметры	Соединения						
	1aH⁺	1bH⁺	1cH⁺	2H⁺	4H⁺	5b	7a
φ	83.8 (84.1)	78.7 (76.4)	86.1 (84.3)	73.5 (70.3)	88.1 (86.9)	76.1 (74.3)	48.5 (45.1)
$\angle\text{HNC1C2}$	178(2)	171(2)	178(4)	177(2)	174(2)	145(6) ^c 167(4) ^d	60(4)
N–H	0.91(2)	0.89(2)	0.91(3)	0.89(4)	0.90(2)	0.85(7) ^c 1.07(4) ^d	0.87(2)
NH...M	2.39(2)	2.41(2)	2.45(3)	2.56(4)	2.07(2)	2.70(4) ^c	3.66(2)
$\angle\text{NHM}$	173(2)	165(2)	172(3)	167(3)	171(2)	144(5) ^c 126(4) ^d	75(2)
NH...C _i	2.06(2)	2.06(2)	2.05(3)	2.08(4)	2.07(2)	2.30(4)	2.84(2)
$\angle\text{NHC1}$	146(2)	148(2)	151(4)	147(3)	144.1(11)	125(4)	118.2(11)
Θ	0.6(3)	1.3(3)	1.0(4)	2.8(3)	0.5(2)	1.4(4)	11.8(2)
α, β, γ	123.0(2) 127.0(2) 121.0(2)	123.2(2) 127.2(2) 120.6(2)	124.0(2) 126.8(2) 120.9(2)	124.4(2) 126.1(3) 120.0(2)	120.97(12) 127.36(12) 121.99(13)	124.4(2) 125.3(2) 122.7(2)	124.1(2) 125.8(2) 122.3(2)
NH...FBF ₃ ⁻	3.67(2)	3.55(2)	3.30(3) ⁱ	3.14(4)	4.21(2)	–	–

Очевидно, что одним из главных признаков NH...π взаимодействия является направленность связи N–H на плоскость ароматического заместителя. В идеале это должно проявляться в повороте последнего относительно средней плоскости нафталинового кольца на угол φ близкий 90° . В то же время, для связи N–H требуется ее расположение в плоскости нафталиновой системы, что можно выразить через торсионный угол HNC1C2 или альтернативно через угол между плоскостями нафталинового кольца и HNC1. Данные таблицы 1 и рис. 4 показывают, что для солей **1aH⁺**-**1cH⁺**, **2H⁺** и **4H⁺** эти условия хорошо выполняются. В то же время очевидно, что не вполне корректно сравнивать углы φ , отталкиваясь от гипотетической структуры с ортогональным расположением нафталинового кольца и арильного (пирролильного) заместителя, поскольку из-за *peri*-взаимодействий такая ортогональность должна быть нарушена, причем в разной степени для каждого заместителя. Поэтому, используя информацию CCDC и расчетные данные там, где последняя отсутствовала, мы ввели необходимые поправки в оценки и сравнивали углы поворота ароматического заместителя от реальной или расчетной структуры. В итоге, полученные значения $\Delta\varphi$, более точно отражающие стремление арильного ядра к участию в NH...π взаимодействии, расположили изученные соли в следующей последовательности: **4H⁺** (38°) > **1cH⁺** (26.8°) > **1aH⁺** (22.8°) > **1bH⁺** (19.6°) > **2H⁺** (11.7°).

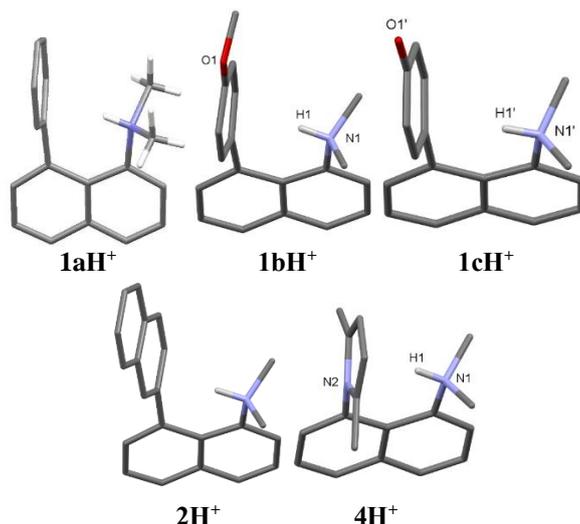


Рис. 4 – Молекулярная структура соединений **1aH⁺**-**1cH⁺**, **2H⁺**, **4H⁺** (атомы Н и анион BF_4^- опущены для ясности)

Таким образом, наибольшую склонность к $\text{NH}\cdots\pi$ взаимодействию проявляет 2,5-диметил-1-пирролильная группа, вслед за которой идут *n*-гидроксифенильная, фенильная, *n*-анизильная и 2-нафтильная. Анализ линейности $\text{N-H}\cdots\text{M}$ водородной связи по углу между нормалью к ароматическому центру и связью N-H , принятый в биохимической практике, приводит к близкому выводу (рис. 5). Как видно, для соли **4H⁺** линейность водородной связи (17°) вдвое больше, чем для **1aH⁺**-**1cH⁺** и **2H⁺** (31 - 36°). Обращает на себя внимание, что преобладающая π -донорность пирролильной группы в **4H⁺** гармонирует с существенно большим участием триптофана в белковых структурах в сравнении с тирозином и фенилаланином.

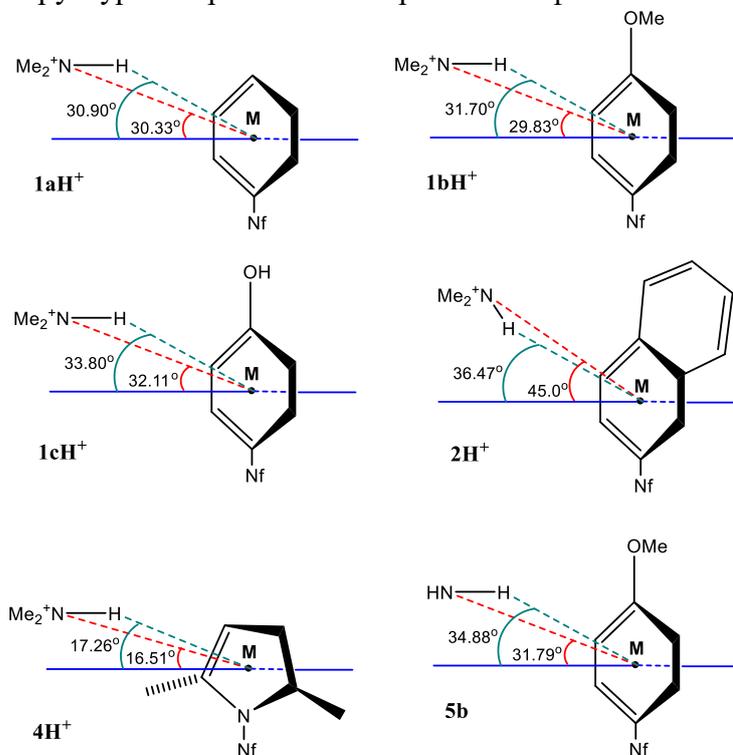


Рис. 5 – Линейность ВС $\text{N-H}\cdots\text{M}$ для соединений **1aH⁺**-**1cH⁺**, **2H⁺**, **4H⁺** и **5b**

Соли **1aH⁺**-**1cH⁺**, **2H⁺** и **4H⁺** кинетически мало активны, т.е. протон NH в них спрятан в тесном гидрофобном кармане, образованном с одной стороны арильной, а с другой - NMe_2 -группой. В

случае 4H^+ NH-протон дополнительно экранируют *орто*-метильные группы пиррольного кольца. Об этом говорят величины минимальных расстояний между протоном NH и анионом BF_4^- которые заметно превышают 3 Å – критический барьер, предохраняющий $\text{NH}\cdots\pi$ ВС от бифуркации и искажения (табл. 1).

Примечательная особенность нейтральной NH_2 -группы в **5b** – сильная удлиненность (1.07 Å) внешней связи N-H, по сравнению с внутренней (0.85 Å), обращенной в сторону *n*-анизильного кольца. Поскольку протонодонорные связи X-H, участвующие в образовании ВС, обычно удлиняются, вероятно, что внешняя связь N-H в **5b** также участвует в каком-то сильном H-связывании. Это подтверждает рассмотрение кристаллической решетки **5b** (рис. 6 *b*). Внешние связи N-H в каждой кристаллографической единице **5b** связаны довольно короткими ВС с аминным азотом соседней молекулы: расстояние $\text{NH}\cdots\text{N} = 2.498$ Å меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов H (1.20 Å) и N (1.6 Å). С другой стороны, расстояние между NH-протоном в амине **5b** и бензольным центроидом $\text{NH}\cdots\text{M}$ равно 2.70 Å, т.е. $\text{NH}\cdots\pi$ связь в нем слабее как межмолекулярной ВС $\text{NH}\cdots\text{N}$, так и $\text{NH}\cdots\pi$ связей в солях $1\text{aH}^+ - 1\text{cH}^+$, 2H^+ и 4H^+ (ср. расстояния $\text{NH}\cdots\text{M}$ 2.07-2.45 Å, табл. 1). При таких характеристиках связь $\text{NH}\cdots\pi$ в солях $1\text{aH}^+ - 1\text{cH}^+$, 2H^+ и 4H^+ должна иметь существенную ковалентную составляющую, в то время как в амине **5b** она носит преимущественно электростатический характер. Дополнительные признаки этого – меньший угол поворота ($\Delta\varphi = 17^\circ$) *n*-анизильной группы в амине **5b**, а также несколько меньшая линейность ВВС, чем в солях $1\text{aH}^+ - 1\text{cH}^+$, 2H^+ и 4H^+ (рис. 5).

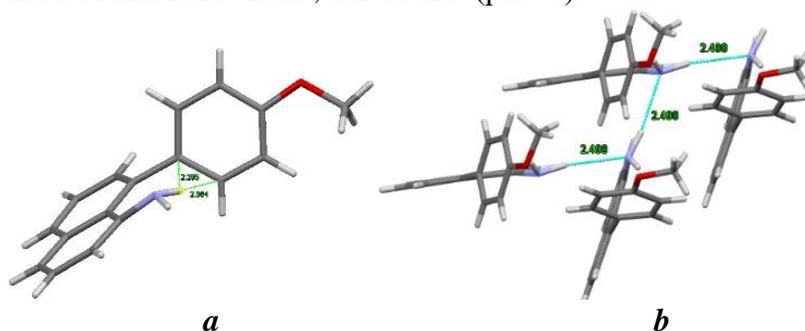


Рис. 6 – Молекулярная структура (*a*) и фрагмент кристаллической решетки (*b*) амина **5b**

Кристаллическая решетка амида **7a** сформирована исключительно межмолекулярными амидными связями $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$. В ней ассоциированные молекулы располагаются слоями, в каждом из которых нафталиновые ядра чередуются ортогональным образом (рис. 7 *a*). По-видимому, в кристаллах **7a** реализуются слабые внутримолекулярные $\text{CH}\cdots\pi$ водородные связи (рис. 7 *b*), поскольку кратчайшее расстояние между водородным атомом CH_3 -группы и центроидом бензольного кольца (3.03 Å) допускает такое взаимодействие.

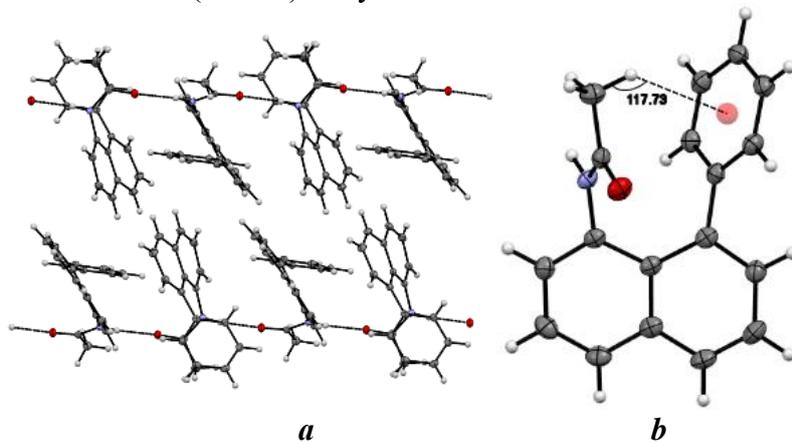


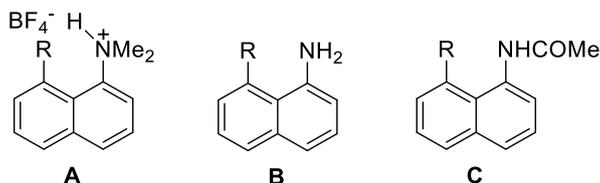
Рис. 7. Фрагмент кристаллической решетки (*a*) и молекулярная структура (*b*) карбоксиамида **7a**

Одним из весомых преимуществ изученных нами *перу*-дизамещенных нафталинов стала возможность фактически впервые систематически исследовать NH...π взаимодействия в растворе с помощью спектров ЯМР ^1H . Основываясь на классическом примере СН...π ВС между хлороформом и бензолом, который проявляется в заметном экранировании CHCl_3 -протона ($\Delta\delta_{\text{CH}} = -1.56$ м.д.), мы ожидали, что подобный эффект проявится и в наших соединениях.

Измеренные нами величины химических сдвигов δ_{NH} и парамагнитного смещения $\Delta\delta_{\text{NH}}$ относительно эталонных образцов, т.е. соединений не имеющих ароматического заместителя в соседнем *перу*-положении, собраны в табл. 2. В качестве эталонов использовались 1-аминонафталин **23**, тетрафторборат диметил(нафт-1-ил)аммония **22**, и 1-ацетамидонафталин **24**. Растворителем для солей служил ацетонитрил, а для нейтральных аминов и карбоксамидов хлороформ.

Из таблицы 2 следует, что наибольшие парамагнитные сдвиги $\Delta\delta_{\text{NH}}$ (-3.07 и -3.27 м.д.), наблюдаются для солей **3H⁺** и **4H⁺**, содержащих в качестве протоноакцептора 1-пирролильные группы, тогда как у их арильных аналогов **1aH⁺**-**1cH⁺**, **2H⁺** величины $\Delta\delta_{\text{NH}}$ в 2.5–3 раза меньше (-0.90...-1.38 м.д.), а для нейтральных аминов **5a**, **5b** и **6** они составляют всего -0.32...-0.35 м.д.

Таблица 2 Изменения химических сдвигов протонов NH в соединениях **A–C**, индуцируемые парамагнитной компонентой кольцевого тока соседних арильных и пирролильных групп



Тип соединения	R	№	Растворитель	δ_{NH} , м.д.	$\Delta\delta_{\text{NH}}$, м.д.
A	H	22H⁺	CD ₃ CN	9.47	–
A	Ph	1aH⁺	CD ₃ CN	8.09	-1.38
A	4-MeOC ₆ H ₄	1bH⁺	CD ₃ CN	8.45	-1.02
A	4-НОС ₆ H ₄	1cH⁺	CD ₃ CN	8.57	-0.90
A	нафт-2-ил	2H⁺	CD ₃ CN	8.30	-1.17
A	пиррол-1-ил	3H⁺	CD ₃ CN	6.40	-3.07
A	2,5-диметил-пиррол-1-ил	4H⁺	CD ₃ CN	6.20	-3.27
B	H	23	CDCl ₃	4.04	–
B	Ph	5a	CDCl ₃	3.72	-0.32
B	4-MeOC ₆ H ₄	5b	CDCl ₃	3.69	-0.35
B	нафт-2-ил	6	CDCl ₃	3.70	-0.34
C	H	24	CDCl ₃	7.96	–
C	Ph	7a	CDCl ₃	7.03	-0.93

Таблица 2 (продолжение)

С	4-МеОС ₆ Н ₄	7b	CDCl ₃	7.19	-0.77
С	нафт-2-ил	8	CDCl ₃	6.97	-0.99

Исходя из полученных результатов мы предположили, что возможна корреляция между значениями $\Delta\delta_{\text{NH}}$ и расстоянием NH...M. Для подтверждения этого мы построили соответствующий график для катионов **1aH⁺** - **1cH⁺**, **2H⁺**, **3H⁺**, **4H⁺**, который показал линейную зависимость между этими параметрами с хорошим коэффициентом корреляции ($R^2 = 0.9682$); в то же время, как и ожидалось, точка для нейтрального амина **5b** от корреляционной прямой существенно отклонилась.

Что касается амина **5b**, все данные указывают на то, что в отличие от твердого состояния, в растворе внутримолекулярное NH...π связывание в нем отсутствует. Действительно, в спектре ЯМР ¹H **5b** в CDCl₃ протоны NH₂ дают двухпротонный синглет при $\delta 3.69$ м.д. Их эквивалентность сохраняется и при -90 °С, указывая на быстрое в шкале времени ЯМР вращение аминогруппы. Небольшой парамагнитный сдвиг ($\Delta\delta_{\text{NH}} = -0.35$ м.д.) NH₂-сигнала относительно такового в 1-аминонафталине **23**, как и в спектрах аминов **5a** и **6** скорее всего отражает поочередное кратковременное пребывание каждого NH-протона в парамагнитной области кольцевого тока соседнего ароматического кольца.

Ситуация с карбоксамидами **7a**, **7b** и **8** выглядит неоднозначно. В их спектрах ЯМР ¹H в CDCl₃ наблюдается умеренный парамагнитный сдвиг сигналов NH-протона ($\Delta\delta_{\text{NH}} = -0.77 \dots -0.99$ м.д.) в сравнении с 1-ацетамидонафталином **24** (табл. 2). В то же время, в ИК-спектрах карбоксамидов **7a** и **7b**, сигналы NH-групп сильно смещены в высокочастотную область спектра, что указывает на отсутствие в амидах **7a**, **7b** NH...π взаимодействия. «Синий» сдвиг частот валентных колебаний NH-групп, равно как и увеличение частоты СО-групп и парамагнитный сдвиг сигналов NH в спектрах ЯМР ¹H, может быть расценен как результат разрушения карбоксамидных ассоциатов в растворе.

III. Энергия NH...π связей

Для оценки энергии NH...π связей были выбраны четыре соли **1aH⁺**- **1cH⁺** и **4H⁺**. Следует заметить, что до сих пор не существует достаточно точных экспериментальных методов оценки энергии внутримолекулярных невалентных взаимодействий, включая ВС. Подавляющее большинство имеющихся данных получено путем теоретических расчетов, имеющих свои ограничения, допущения и дающих значительный разброс значений. Наша первоначальная попытка использовать для этого весьма распространенный изодесмический метод оказалась неудачной. В связи с этим мы остановились на так называемый «ротационном» подходе, согласно которому энергия водородной связи ($E_{\text{ВС}}$) определяется как разница между значениями общей энергии двух оптимизированных структур – закрытой (хелатированной) и гипотетической открытой (нехелатированной), возникающей при повороте NH-донора на 180° (рис. 8).

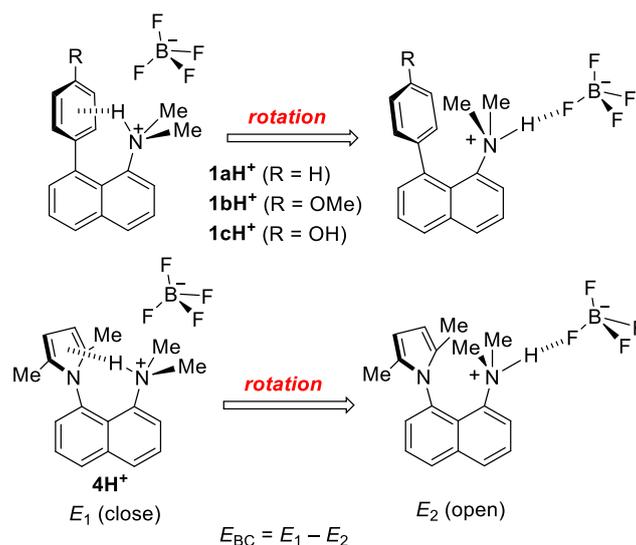


Рис. 8 – «Закрытая» и «открытая» формы солей, использованные при расчетах значений E_{BC} (в случае «голого» катиона анион BF_4^- не учитывался)

Расчеты E_{BC} [DFT B3LYP, базисный набор 6-311++G(d,p)] проводились для газовой фазы и ацетонитрильных растворов. Дополнительно к этому была опробована популярная сейчас D3 дисперсионная поправка Гримме, которая учитывает дальнюю электронную корреляцию.

Мы нашли, что применительно к солям $1aH^+$ - $1cH^+$ и $4H^+$ главный недостаток «ротационного» подхода заключается в наличии ВС между анионом BF_4^- и кислотным протоном NH не только в закрытой, но и в открытой форме. При этом, характер невалентных взаимодействий в обеих формах значительно различается. Как говорилось выше, в закрытой форме NH-протон сильно экранирован *перу*-заместителями, которые удерживают его на значительном расстоянии от аниона и тем самым минимизируют $NH \cdots X^-$ бифуркацию. В то же время в закрытой форме солей, как мы установили, большое значение приобретают $CH \cdots F$ взаимодействия, особенно с участием протонов заметно позитивированных N- CH_3 групп.

Напротив, в открытой форме NH-протон стерически не экранирован, поэтому его связывание с анионом намного сильнее. В результате, разница $E = E_1 - E_2$ фактически отражает не столько энергию ВС в хелатированном катионе, сколько разницу энергий всех невалентных взаимодействий в обеих формах. Очевидно, что это должно занижать величины E_{BC} , делая их мало достоверными, особенно для газовой фазы. Это подтверждается данными таблицы 3, которые для соли $4H^+$ вопреки логике даже предсказывают большую устойчивость открытой формы. Не удивительно, что последовательность изменения получаемых таким образом величин E_{BC} не согласуется с XRD данными и выглядит совершенно недостоверной. Так, в конце ряда находится соль $4H^+$, несмотря на то, что 2,5-диметил-1-пирролилная группа – самый сильный π -донор в данном ряду.

Расчитанные в газовой фазе значения энергии водородной связи, E_{BC}

Без поправки Гримме: $1aH^+ > 1cH^+ > 1bH^+ > 4H^+$

С поправкой Гримме: $1cH^+ > 1bH^+ > 1aH^+ > 4H^+$

Таблица 3 Рассчитанные значения энергии NH...π водородной связи в тетрафторборатах **1aH⁺**-**1cH⁺**, **2H⁺**, **4H⁺** без поправки и с поправкой Гримме

Соль	Среда	E_{BC} , ккал/моль		NH...F ₃ B ⁻ расстояние, Å			
		B3LYP/6-311++G(d,p)	B3LYP-D3/6-311++G(d,p)	B3LYP/6-311++G(d,p)		B3LYP-D3/6-311++G(d,p)	
				Закр.	Откр.	Закр.	Откр.
1aH⁺	Газовая фаза	-6.53 -6.24 ZPE	-4.49 -4.30 ZPE	1.906	1.667	2.079	1.731
1aH⁺	MeCN	-8.56 -8.53 ZPE	-5.71 -5.95 ZPE	4.259	1.782	4.576	1.754
1bH⁺	Газовая фаза	-2.57 -2.48 ZPE	-4.96 -4.69 ZPE	1.927	1.619	2.107	1.619
1bH⁺	MeCN	-7.34 -7.32 ZPE	-6.79 -6.81 ZPE	3.510	1.775	2.987	1.774
1cH⁺	Газовая фаза	-2.74 -2.62 ZPE	-5.13 -4.85 ZPE	1.925	1.617	2.100	1.616
1cH⁺	MeCN	-7.29 -7.41 ZPE	-9.76 -9.55 ZPE	3.582	1.771	3.384	1.753
4H⁺	Газовая фаза	0.93 0.43 ZPE	0.39 -0.16 ZPE	2.078	1.637	2.010	1.698
4H⁺	MeCN	-7.47 -7.84 ZPE	-6.24 -6.39 ZPE	4.014	1.780	3.481	1.749

Расчеты E_{BC} в MeCN ожидаемо проявили тенденцию к большей достоверности, поскольку сольватация ионных ассоциатов полярным растворителем должна ослаблять ВС, особенно в открытых формах. Они расставили изученные соли по силе NH...π водородной связи следующим образом (с учетом ZPE):

Рассчитанные в MeCN значения энергии водородной связи, E_{BC}
 Без поправки Гримме: **1aH⁺** > **4H⁺** > **1cH⁺** > **1bH⁺**
 С поправкой Гримме: **1cH⁺** > **1bH⁺** > **4H⁺** > **1aH⁺**

Расположение на первом месте в последовательности без поправки Гримме соли **1aH⁺** обескураживает, учитывая тот факт, что фенильная группа является самым слабым π-донором в данном ряду. Расчеты с поправкой Гримме дают более достоверную последовательность, тем не менее, расположение соли **4H⁺** на третьем месте также достаточно сомнительно.

Чтобы исключить выше перечисленные противоречия, вызванные влиянием анион-катионных взаимодействий на NH...π водородную связь, были проведены теоретические расчеты для «голых» катионов солей **1aH⁺**-**1cH⁺** и **4H⁺** (табл. 4). Это действительно привело к внутренне непротиворечивой картине, касающейся энергии водородных связей. Во-первых, расположение катионов по значениям E_{BC} (ZPE) в газовой фазе и в растворе ацетонитрила оказалось абсолютно одинаковым и, что особенно важно, согласующимся с относительной электронодонорной способностью арильных и пиррольных ядер:

4H⁺ > **1bH⁺** > **1cH⁺** > **1aH⁺** (в газовой фазе);
4H⁺ > **1bH⁺** > **1cH⁺** > **1aH⁺** (в MeCN).

Таблица 4 Энергии NH...π водородной связи в «голых» катионах без учета поправки Гримме (третья колонка) и с учетом (четвертая колонка)

Катион	Среда	E_{BC} , ккал/моль	E_{BC} , ккал/моль
1aH⁺	Газовая фаза	-13.69	-13.19
		-13.77 ZPE	-13.48 ZPE
1aH⁺	MeCN	-11.73	-11.10
		-11.83 ZPE	-11.24 ZPE
1bH⁺	Газовая фаза	-14.10	-13.62
		-14.28 ZPE	-13.90 ZPE
1bH⁺	MeCN	-12.03	-11.41
		-12.28 ZPE	-11.52 ZPE
1cH⁺	Газовая фаза	-13.93	-13.43
		-14.10 ZPE	-13.70 ZPE
1cH⁺	MeCN	-11.95	-11.31
		-12.19 ZPE	-11.55 ZPE
4H⁺	Газовая фаза	-14.98	-15.28
		-15.34 ZPE	-15.55 ZPE
4H⁺	MeCN	-12.07	-11.95
		-12.29 ZPE	-12.28 ZPE

Во-вторых, как и ожидалось, значения E_{BC} для «голых» катионов в ацетонитриле оказались заметно больше, чем в тетрафторборатах, что косвенно может указывать на важность влияния среды на формирование NH...π водородной связи в живых тканях. Можно предположить, что когда NH...π связывание реализуется в гидрофобной среде, заряженный протонодонор, например аммониевая группа, ведет себя также как «голый» катион. В таком случае, согласно нашим расчетам, энергия NH...π взаимодействия может достигать 12 – 15 ккал·моль⁻¹, в то время как в полярных средах (вода или различные анионы) она снижается до 4 – 5 ккал·моль⁻¹. Как видно из таблицы 5 (правая колонка), в случае «голых» катионов, дисперсия не влияет на их расположение по значениям E_{BC} (**4H⁺** > **1bH⁺** > **1cH⁺** > **1aH⁺**). Единственное отличие заключается в небольшом уменьшении силы BC (0.2 – 0.7 ккал·моль⁻¹) для катионов **1aH⁺**-**1cH⁺** (небольшое увеличение наблюдалось только для катиона **4H⁺** в газовой фазе).

IV. Нуклеофильное замещение водорода в изначально неактивированном пиррольном кольце

Следуя главной направленности нашей работы, наряду с тетрафторборатами соединений **1a**-**c**, **2** и **4**, мы намеревались исследовать и тетрафторборат 1-(пирролил-1)-8-диметиламинонафталина **3·HBF₄**. Как и ожидалось, при прибавлении к раствору **3** в CD₃CN в ампуле ЯМР, эквимолярного количества HBF₄ наблюдалось образование только искомой соли **3·HBF₄**, о чем свидетельствовало значительное смещение в слабое поле протонных сигналов NMe₂-группы и пиррольного кольца при сохранении общей картины спектра основания **3** (рис. 9 *a*, *b*). Однако, в силу некоторых обстоятельств через 3-4 часа нам потребовалось повторно записать спектр. В этот раз в нем произошли изменения, заключающиеся в появлении небольшого количества второго соединения. Последующий ЯМР-мониторинг (рис. 9 *c*) показал постепенное увеличение его концентрации и уменьшение таковой соли **3·HBF₄**. Процесс в обычных условиях протекал медленно и закончился лишь спустя месяц. После выпаривания конечной смеси были выделены бесцветные кристаллы, которые подвергли XRD исследованию. Оно показало, что в результате реакции образовался тетрафторборат N,N-диметилпирроло[1,2-*a*]дигидроперимидиния **27H⁺**.

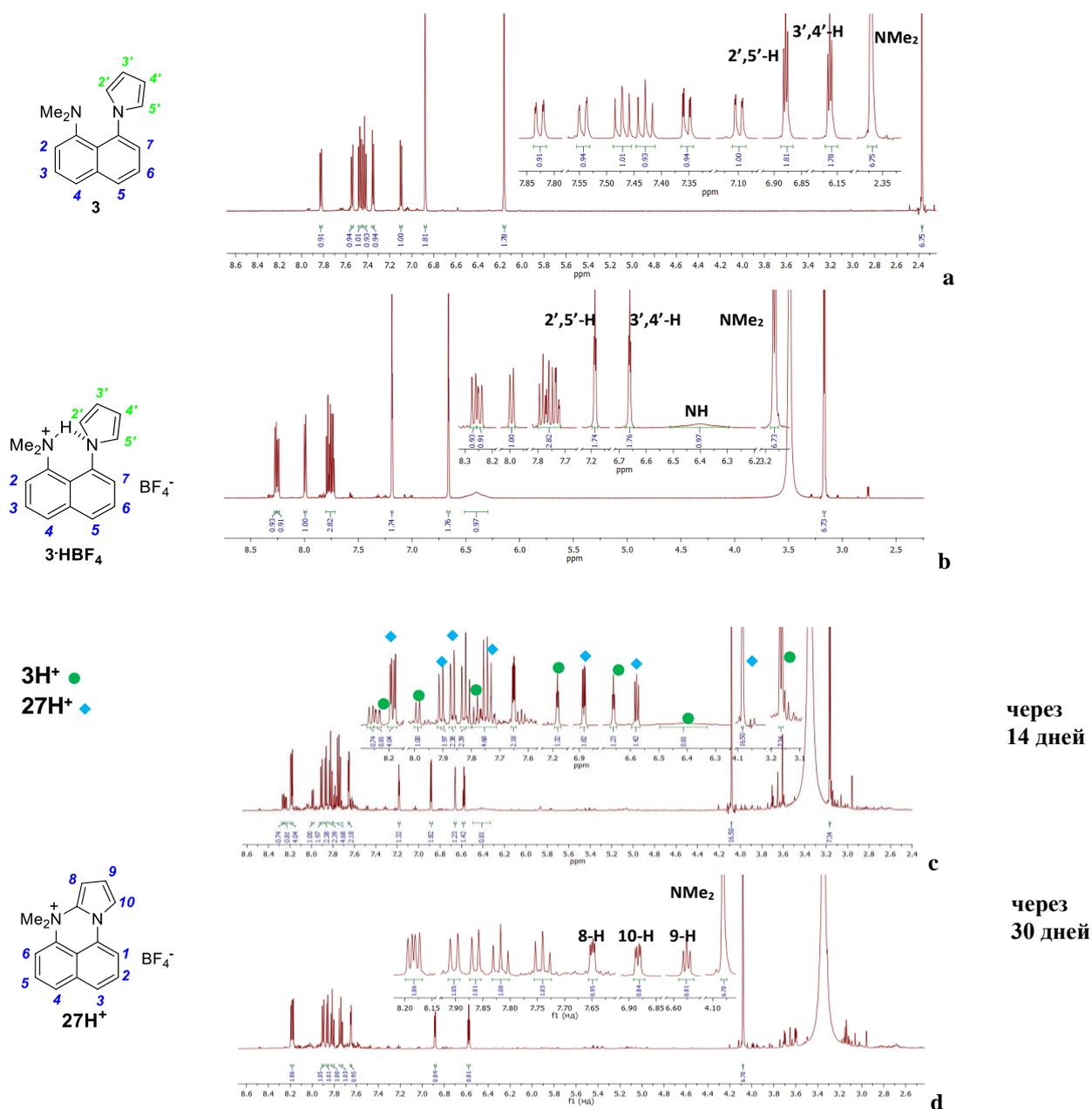


Рис. 9 – ЯМР мониторинг превращения основания **3** в соль **27H⁺**: (a) спектр основания **3**; (b) спектр соли **3H⁺**, снятый сразу после добавления **HBF₄**; (c) спектр смеси солей **3H⁺** и **27H⁺** через 2 недели; (d) спектр соли **27H⁺** через 30 дней с начала реакции (полная конверсия)

На нескольких обстоятельствах, связанных с этой трансформацией, следует акцентировать особое внимание. Прежде всего, это сам факт нуклеофильного замещения атома водорода в высоко электроноизбыточном и дополнительно неактивированном, например, нитрогруппой, пиррольном кольце. Во-вторых, это участие в нем такого слабого нуклеофила как анилиновая **NMe₂**-группа. В-третьих, завершающая ароматизация интермедиата (формально элиминирование гидрид-иона) протекает при участии атмосферного кислорода и не требует прибавления внешних окислителей типа **KMnO₄**. Наконец, не менее удивительны высокая селективность процесса и мягкость условий. Оказалось, что процесс можно проводить и препаративно, т.е. намного быстрее и также с высоким выходом, обеспечивая постоянное поступление в нее воздуха.

Основываясь на ряде дополнительных наблюдений и экспериментах, а также на квантово-химических расчетах, мы предложили механизм реакции, показанный на схеме 3. По-видимому, стадией, определяющей скорость процесса в целом, является образование **2H**-пирролиевого катиона **25H⁺**. Согласно расчетам, ее энергия активации составляет 14.5 и 17.1 ккал·моль⁻¹ в

газовой фазе и в ацетонитрильном растворе, соответственно. Логично предположить, что образование катиона 25H^+ протекает в результате медленного скольжения протона NH вдоль кромки связи N-C2: $3\text{H}^+ \rightarrow 3\text{H}^+(\text{a}) \rightarrow 25\text{H}^+$. В целом реакция становится возможной, благодаря «эффекту близости» *peri*-заместителей и мягкому кислотному катализу, включающему образование $\text{NH}\cdots\pi$ связанного комплекса $3\text{H}^+(\text{a})$, частичный поворот вокруг $\text{C}_{\text{ap}}\text{-N}$ связи и дальнейший перенос протона на C_α атом. Образование катиона $3\text{H}^+(\text{a})$ активирует пиррольное кольцо для его атаки нуклеофилом.

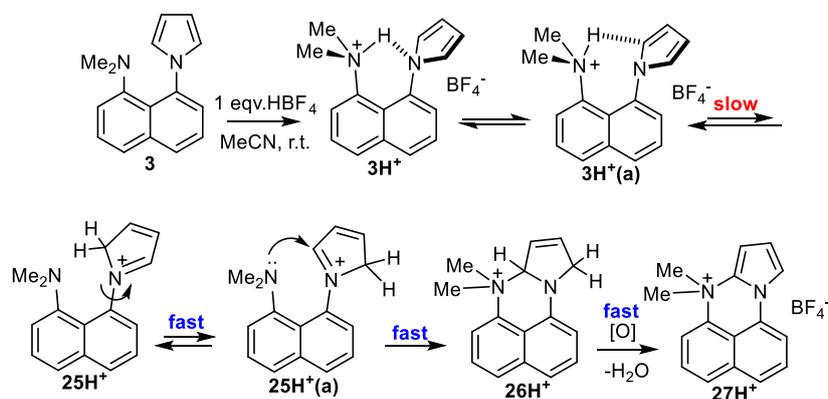


Схема 3

Наряду с соединением **3** в реакцию циклизации был успешно введен 1-пирролидино-8-(пирролил-1)нафталин **28**, в результате чего с хорошим выходом получено соединение **29** (схема реакция $29 \rightarrow 28$ протекает весьма легко. С другой стороны, 1-диметиламино-2-(пирролил-1)нафталин **30** и 5-пирролил-4-диметиламинохинолины **31** и **32** в аналогичных условиях остаются неизменными даже в присутствии двух эквивалентов HBF_4 . Что касается хинолинов **31** и **32**, то они вначале протонируются по хинолиновому атому азота, что резко уменьшает основность и нуклеофильность 4-NMe₂ группы и, скорее всего, делает невозможным проявление протонного катализа как в **3**.

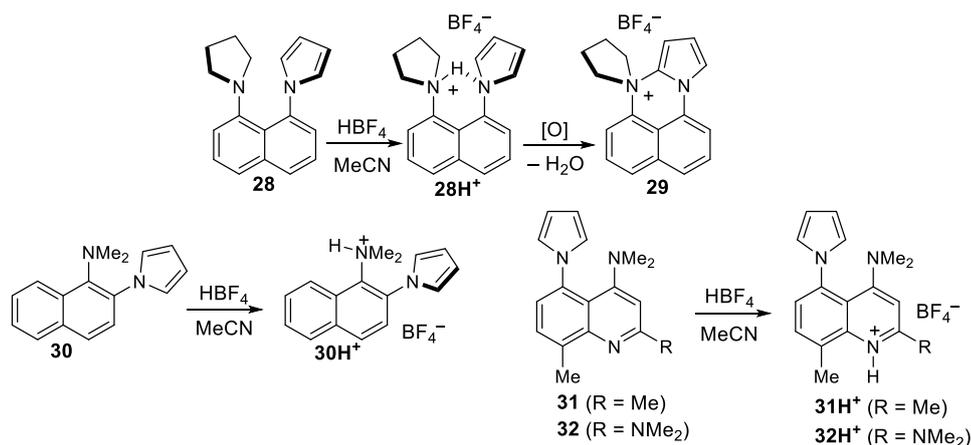


Схема 4

Выводы

1. В качестве доступных и эффективных благодаря своей предорганизованности модельных соединений для изучения NH \cdots π взаимодействий в белковых молекулах впервые предложены 1-диметиламино-8-арил- и 1-диметиламино-8-(пирролил-1)нафталины.
2. С помощью рентгеноструктурного анализа показано, что NH \cdots π взаимодействие в кристаллах 1-диметиламмониевых солей полученных соединений проявляется намного сильнее, чем в их аналогах с нейтральной NH $_2$ -группой. В то же время, в соединениях с 1-карбоксамидной группой кристаллическая решетка сформирована исключительно межмолекулярными амидными связями N-H \cdots O=C.
3. Методами ИК- и ЯМР ^1H спектроскопии показано, что в ослабленной форме NH \cdots π взаимодействие проявляется и в растворах изученных соединений.
4. С помощью квантово-химических расчетов проведена оценка энергии NH \cdots π взаимодействия в изученных солях и отвечающих им «голых» катионах. Показано, что в газовой и вероятно в гидрофобной среде энергия NH \cdots π связывания достигает 12 – 15 ккал·моль $^{-1}$, тогда как в полярных средах она на 3 – 4 ккал·моль $^{-1}$ ниже (без учета сильного влияния противоиона в солях).
5. При исследовании 1-диметиламино-8-(пирролил-1)- и 1-пирролидино-8-(пирролил-1)нафталинов в кислой среде открыта новая высокоселективная реакция внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома водорода в неактивированном пиррольном кольце. Исследован ее механизм и область применения.

Основное содержание диссертации изложено в публикациях:

1. A. F. Pozharskii, V. A. Ozeryanskii, E. A. Filatova, O. V. Dyablo, **O. G. Pogosova**, G. S. Borodkin, A. Filarowski, D. V. Steglenko. Neutral Pyrrole Nitrogen Atom as a π - and Mixed n, π -Donor in Hydrogen Bonding. *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 726-737.
2. A. F. Pozharskii, V. A. Ozeryanskii, O. V. Dyablo, **O. G. Pogosova**, G. S. Borodkin, A. Filarowski. Nucleophilic Substitution of Hydrogen Atom in Initially Inactivated Pyrrole Ring. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 1953-1957.
3. A. F. Pozharskii, O. V. Dyablo, **O. G. Pogosova**, V. A. Ozeryanskii, A. Filarowski, K. M. Vasilikhina, N. A. Dzhangiryan. Modeling Biologically Important NH \cdots π Interactions Using *peri*-Disubstituted Naphthalenes. *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 12468-12481.

Тезисы докладов:

4. Shmoilova, E. A., **Pogosova O. G.**, Dyablo O. V., Pozharskii, A. F. Dimethylamino naphthalene and quinoline derivatives containing a *peri*-position pyrrolyl moiety. Book of abstracts, IX International conference of young scientist on chemistry “Mendeleev-2015”. Saint Petersburg, 7-10 of April **2015**, p. 300.
5. **О. Г. Погосова**, О. В. Дябло 1-(8-Диметиламинонафт-1-ил)пиррол и 1-(5-диметиламинонафт-1-ил)пиррол как модели изучения внутримолекулярной NH- π водородной связи. Материалы конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии и материаловедения». г. Ростов-на-Дону, 6 октября **2015** г., с. 18.
6. **Pogosova O. G.**, Dyablo O. V., Pozharskii A. F., Provotorova D. N. 1-Amino-8-arylnaphthalenes as models for elucidation of NH- π interactions in proteins. Сборник тезисов докладов X Международной конференции молодых ученых по химии «Менделеев-2017». г. Санкт-Петербург, 4-7 апреля **2017**, с. 299.
7. **Погосова О. Г.**, Дябло О. В., Пожарский А. Ф. 1-Амино-8-арилнафталины как модели для изучения NH- π взаимодействий в белках. Сборник научных статей II Региональной студенческой научно-практической конференции Южного федерального округа «Химия: достижения и перспективы». Ростов-на-Дону-Таганрог, 14-15 апреля **2017** г., с. 52-53.
8. Василихина К. М., **Погосова О. Г.**, Бахмутская Д. А., Дябло О. В. Синтез 1-диметиламино-8-арилнафталинов – модельных объектов белков с реализацией внутримолекулярных NH- π взаимодействий. Сборник научных статей III Региональной студенческой научно-

практической конференции Южного федерального округа «Химия: достижения и перспективы». Ростов-на-Дону, 13-14 апреля, **2018** г., с. 94-95.

9. Василихина К. М., **Погосова О. Г.**, Дябло О. В., Пожарский А. Ф. Моделирование биологически важных NH-π взаимодействий на основе пери-замещенных нафталинов. Сборник научных статей V Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия: достижения и перспективы». Ростов-на-Дону, 22-23 мая **2020** г., с. 105-106.