

Синтез хроменоимидазокарболинов взаимодействием четвертичных иминовых солей с *орто*-гидроксibenзальдегидами

Леонид Г. Воскресенский^{1*}, Нхунг Т. Дао^{1,2}, Туан А. Ли², Алексей А. Феста¹, Александр В. Аксенов³, Алексей В. Варламов¹

¹ Российский университет дружбы народов,

ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

² Университет науки, Вьетнамский национальный университет,

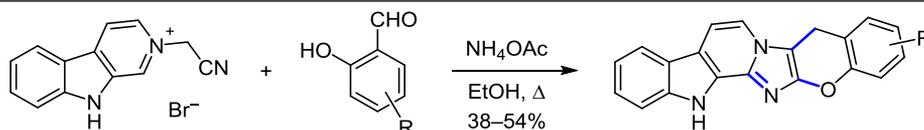
ул. Ксуан Туэй, 144, Кау джиай, Ханой, Вьетнам; e-mail: tuanhchem@gmail.com

³ Северо-Кавказский федеральный университет,

ул. Пушкина, 1, Ставрополь 350009, Россия; e-mail: alexaks05@rambler.ru

Поступило 30.12.2016

Принято 17.03.2017



Показано, что взаимодействие бромиды *N*²-(цианометил)- β -карболиния с *орто*-гидроксibenзальдегидами в присутствии ацетата аммония при кипячении в спирте протекает как домино-реакция и приводит к образованию хроменоимидазокарболинов.

Ключевые слова: иминовая соль, карболин, салициловый альдегид, хромен, хроменоимидазол, домино-реакция.

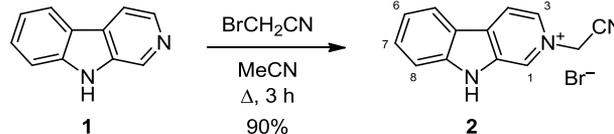
Карболиновый фрагмент входит в состав большого числа как природных, так и синтетических соединений, обладающих высокой противораковой активностью.¹ Хроменоимидазопиридинны также селективно проявляют цитотоксическую активность по отношению к раковым клеткам.² Совмещение фармакофорных фрагментов карболина и хроменоимидазола в одной молекуле может привести к образованию соединений с высокой цитотоксичностью. Одним из современных подходов к синтезу сложных гетероциклических соединений является использование домино-реакций,³ которые удовлетворяют многим требованиям зеленой химии.⁴

Настоящая работа является продолжением исследования реакционной способности *N*-цианометильных четвертичных солей азатетероциклов. Ранее были изучены взаимодействия изохинолиниевых,⁵ бензолсиланопиридиновых,⁶ тиазолиевых,⁷ пирролопиридиновых⁸ солей в реакциях с *орто*-гидроксibenзальдегидами в присутствии основания. Непредсказуемость реакционной способности незамещенных по пиррольному атому азота гетероциклов, таких как индол или карболин, определяет необходимость дополнительного исследования.

Цель настоящей работы – изучение взаимодействия карболиниевой четвертичной соли с *орто*-гидроксibenзальдегидами.

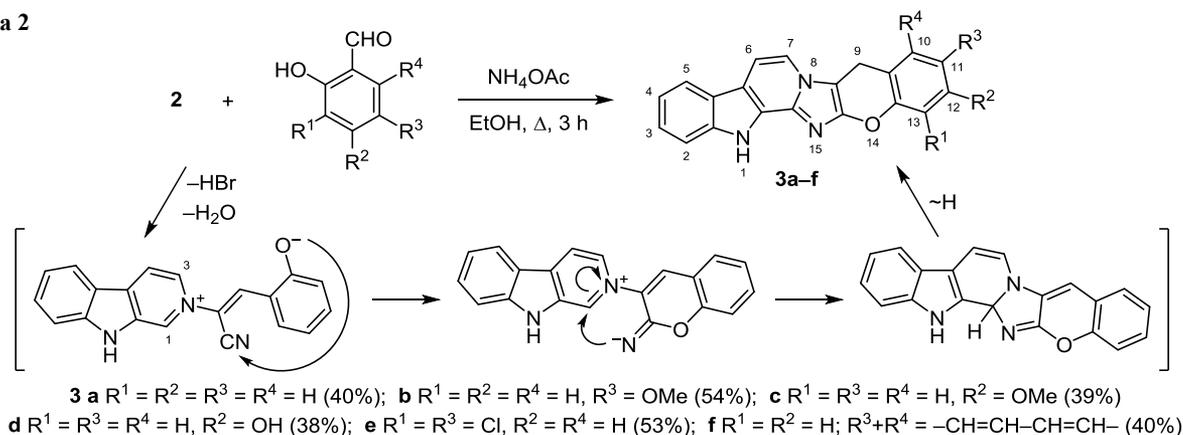
Исходный 9*H*- β -карболин (**1**) получили по описанной в литературе методике.⁹ Кипячение карболина **1** с бромацетонитрилом в ацетонитриле привело к образованию четвертичной соли **2** с выходом 90% (схема 1).

Схема 1



Полученная четвертичная соль **2** при перемешивании вводилась в реакции с различными *орто*-гидроксibenзальдегидами в спирте с добавлением избытка NH_4OAc . Через 3 ч кипячения выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом, водой (3 раза) и снова этанолом. В результате последовательности реакций Кнёвенагеля, двух нуклеофильных циклизаций и ароматизации имидазольного цикла образовались 1,9-дигидрохромено[2'',3'':4',5']имидазо[1',2':1,2]-пиридо[3,4-*b*]индолы **3a–f** с выходами 38–54% (схема 2). Умеренность выходов может быть связана с тем, что подобные реакции осложнены рядом побочных процессов: гидролизом 2-иминохроменового интермедиата,^{8,10} димеризацией *N*-цианометильной соли,¹¹ присоединением нуклеофила по атому С-4 хроменового цикла.¹²

Схема 2



Циклизация бромид *N*²-(цианометил)-9*H*-β-карболиния (**2**) с *ortho*-гидроксibenзальдегидами теоретически может протекать с участием атомов С-1 или С-3 карболина. Из данных спектров ЯМР ¹H соединения **2** можно заключить, что положение С-1 оказывается более активированным для нуклеофильной атаки: так, у синглета протона при атоме С-1 соли **2** химический сдвиг 9.61 м. д., а у дублета протона при атоме С-3 – 8.96 м. д. Это указывает на более электронодефицитный характер атома С-1. Мультиплетность ароматических сигналов соединений **3a–f** однозначно указывает на то, что циклизация прошла именно по атому С-1 карболиновой системы. Например, протоны Н-6 и Н-7 проявляются в виде дублетов с характерной КССВ *J* = 6.0–6.8 Гц, чего не могло бы наблюдаться в случае циклизации по атому С-3 карболина **2**. Продуктов циклизации по атому С-3 выделено не было.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–f** наблюдается характеристичный синглет метиленовой группы 9-СН₂ с интегральной интенсивностью 2Н в области 4.25–4.69 м. д.

Таким образом, показано, что взаимодействие бромид *N*²-(цианометил)-9*H*-β-карболиния с *ortho*-гидроксibenзальдегидами приводит к эффективному образованию 1,9-дигидрохромено[2'',3'':4',5']имидазо[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индолов, а в случае 2-гидрокси-1-нафталальдегида – к 1,9-дигидробензо[5'',6'']хромено[2'',3'':4',5']имидазо[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индолу.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Инфралом ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры записаны на системе, включающей жидкостный хроматограф Agilent 1100 Series, масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (ионизация электрораспылением), детектор Sedex 75 ELSD. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капиллярах на приборе SMP 10. Для тонкослойной хроматографии использованы пластины Sorbfil и Alufol (проявление в УФ свете).

Бромид *N*²-(цианометил)-9*H*-β-карболиния (2**).** К раствору 1.00 г (5.95 ммоль) 9*H*-β-карболина (**1**) в 6 мл MeCN добавляют 0.84 мл (12.00 ммоль) бром-ацетонитрила. Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают три раза MeCN и сушат на воздухе. Выход 1.54 г (90%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 170–172 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3429 (NH), 2249 (CN), 1634, 1524, 1452. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 6.13 (2H, с, CH₂); 7.48–7.52 (1H, м, Н-6); 7.84–7.87 (2H, м, Н-5,7); 8.55 (1H, д, *J* = 8.0, Н-8); 8.86 (1H, д, *J* = 6.5, Н-4); 8.96 (1H, д, *J* = 6.5, Н-3); 9.61 (1H, с, Н-1); 13.05 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 47.7; 113.8; 115.6; 118.8; 119.6; 122.5; 124.5; 131.0; 133.3; 133.8 (2С); 135.3; 145.1. Масс-спектр, *m/z*: 208 [M-Br]⁺. Найдено, %: С 54.31; Н 3.48; N 14.67. С₁₃H₁₀BrN₃. Вычислено, %: С 54.19; Н 3.50; N 14.58.

Получение соединений **3a–f (общая методика).** К раствору 300 мг (1.04 ммоль) соли **2** в 5 мл EtOH добавляют 0.94 ммоль соответствующего *ortho*-гидроксibenзальдегида и 160 мг (2.08 ммоль) NH₄OAc. Реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают последовательно EtOH (1 мл), H₂O (3 × 10 мл) и снова EtOH (1 мл). Сушат на воздухе.

1,9-Дигидрохромено[2'',3'':4',5']имидазо[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол (3a**).** Выход 117 мг (40%), светло-желтый порошок, т. пл. 238–240 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3264 (NH), 3059, 2832, 1657, 1527, 1428, 1380, 1186. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.39 (2H, с, CH₂); 7.11–7.16 (1H, м, Н-11); 7.17–7.25 (2H, м, Н-12,13); 7.27–7.32 (1H, м, Н-4); 7.33–7.37 (1H, м, Н-3); 7.39 (1H, д, *J* = 6.3, Н-10); 7.52 (1H, д, *J* = 6.3, Н-2); 7.73 (1H, д, *J* = 6.0, Н-6); 8.00 (1H, д, *J* = 6.0, Н-7); 8.07 (1H, д, *J* = 6.4, Н-5); 12.28 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.6; 98.7; 105.8; 111.6; 114.8; 115.9; 117.1; 118.2; 119.3; 121.3; 122.6; 123.1; 124.4; 125.9; 127.7; 130.3; 131.0; 138.7; 142.6; 151.2. Масс-спектр, *m/z*: 312 [M+H]⁺. Найдено, %: С 77.03; Н 4.26; N 13.43. С₂₀H₁₃N₃O. Вычислено, %: С 77.16; Н 4.21; N 13.50.

11-Метокси-1,9-дигидрохромено[2'',3'':4',5']имидазо[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол (3b**).** Выход 173 мг (54%), бежевый порошок, т. пл. 245–246 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3212, 3020, 2835, 1658, 1525, 1431, 1378, 1203.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.79 (3H, с, OCH_3); 4.36 (2H, с, CH_2); 6.92 (1H, д, $J = 7.4$, H-12); 6.97 (1H, с, H-10); 7.19 (1H, д, $J = 7.4$, H-13); 7.23 (1H, т, $J = 6.8$, H-4); 7.39 (1H, т, $J = 6.8$, H-3); 7.56 (1H, д, $J = 7.4$, H-2); 7.77 (1H, д, $J = 6.0$, H-6); 8.02 (1H, д, $J = 6.0$, H-7); 8.11 (1H, д, $J = 6.5$, H-5); 12.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.2; 55.5; 98.6; 106.1; 111.9; 114.1; 114.6; 115.0; 115.9; 116.2; 118.2; 119.2; 119.6; 119.8; 122.8; 124.8; 126.0; 131.2; 138.8; 145.2; 155.0. Масс-спектр, m/z : 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 73.72; Н 4.46; N 12.17. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.89; Н 4.43; N 12.31.

12-Метокси-1,9-дигидрохромено[2'',3''':4',5']имидазо-[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол (3с). Выход 125 мг (39%), бежевый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3235, 3035, 2833, 1657, 1503, 1429, 1378, 1153. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.80 (3H, с, OCH_3); 4.31 (2H, с, CH_2); 6.79 (1H, д, $J = 7.7$, H-11); 6.81 (1H, уш. с, H-13); 7.23 (1H, т, $J = 7.0$, H-3); 7.33 (1H, д, $J = 7.8$, H-10); 7.39 (1H, т, $J = 7.0$, H-4); 7.56 (1H, д, $J = 7.0$, H-2); 7.78 (1H, д, $J = 6.0$, H-6); 8.03 (1H, д, $J = 6.0$, H-7); 8.12 (1H, д, $J = 6.5$, H-5); 12.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.2; 55.4; 99.4; 102.3; 106.2; 110.2; 110.42; 110.44; 111.9; 115.0; 116.3; 119.7; 119.8; 122.8; 124.8; 126.0; 131.1; 138.8; 149.7; 152.0; 159.0. Масс-спектр, m/z : 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 73.76; Н 4.48; N 12.22. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.89; Н 4.43; N 12.31.

12-Гидрокси-1,9-дигидрохромено[2'',3''':4',5']имидазо-[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол (3д). Выход 117 мг (38%), красный порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3256, 1618, 1507, 1456, 1338, 1148. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.25 (2H, с, CH_2); 6.60 (1H, д, $J = 2.2$, H-13); 6.62 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 2.2$, H-11); 7.20–7.25 (2H, м, H-4,10); 7.38 (1H, т, $J = 7.6$, H-3); 7.56 (1H, д, $J = 7.6$, H-2); 7.76 (1H, д, $J = 6.0$, H-6); 8.02 (1H, д, $J = 6.0$, H-7); 8.11 (1H, д, $J = 7.0$, H-5); 9.65 (1H, с, OH); 12.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.1; 99.4; 103.7; 106.2; 108.5; 111.4; 111.9; 115.0; 116.3; 119.6; 119.8; 122.8; 124.8; 126.1; 131.0; 138.8; 149.7; 151.9; 157.1; 162.3. Масс-спектр, m/z : 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 73.35; Н 4.02; N 12.78. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.39; Н 4.00; N 12.84.

11,13-Дихлор-1,9-дигидрохромено[2'',3''':4',5']имидазо-[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол (3е). Выход 189 мг (53%), бежевый порошок, т. пл. 216–218 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3256, 1618, 1507, 1456, 1338, 1148. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.44 (2H, с, CH_2); 7.23 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 1.0$, H-3); 7.40 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 1.0$, H-4); 7.51 (1H, д, $J = 2.2$, H-10); 7.58 (1H, д, $J = 7.0$, H-2); 7.66 (1H, д, $J = 2.2$, H-12); 7.79 (1H, д, $J = 6.0$, H-6); 8.02 (1H, д, $J = 6.0$, H-7); 8.12 (1H, д, $J = 7.0$, H-5); 12.29 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.7; 99.2; 107.0; 112.3; 115.7; 116.8; 120.2; 120.3; 122.9; 123.0; 123.1; 125.4; 126.4; 127.3; 128.5; 129.6; 131.8; 139.2; 146.7; 149.5. Масс-спектр, m/z : 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 63.01; Н 2.96; N 10.98. $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 63.18; Н 2.92; N 11.05.

8,17-Дигидробензо[5'',6'']хромено[2'',3''':4',5']имидазо-[1',2':1,2]пиридо[3,4-*b*]индол (3ф). Выход 136 мг (40%), светло-коричневый порошок, т. пл. 235–237 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3055, 2826, 1661, 1516, 1432, 1384,

1227. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.69 (2H, с, CH_2); 7.24 (1H, т, $J = 7.2$, H-3); 7.40 (1H, т, $J = 7.2$, H-4); 7.50 (1H, д, $J = 7.4$, H-2); 7.56–7.60 (2H, м, H-6,12); 7.73 (1H, т, $J = 7.4$, H-11); 7.85 (1H, д, $J = 6.8$, H-7); 7.98 (1H, д, $J = 8.4$, H-10); 8.02 (1H, д, $J = 7.8$, H-14); 8.09 (1H, д, $J = 8.3$, H-13); 8.14 (1H, д, $J = 7.8$, H-15); 8.25 (1H, д, $J = 6.6$, H-5); 12.35 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.7; 100.4; 106.9; 111.8; 112.5; 115.7; 117.0; 119.1; 120.3; 120.4; 123.4; 123.7; 125.4 (2C); 126.6; 127.7; 128.8; 129.4; 130.5; 131.9; 132.8; 139.4; 149.3; 149.8. Масс-спектр, m/z : 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 79.52; Н 4.23; N 11.50. $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 79.76; Н 4.18; N 11.63.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ (программа повышения конкурентоспособности РУДН среди ведущих мировых научно-образовательных центров на 2016–2020 гг.), РФФИ (грант 16-53-540004 Вьет а) и Вьетнамского национального фонда развития наук и технологий (NAFOSTED).

Список литературы

- (a) Zhang, X.-F.; Sun, R.-Q.; Jia, Y.-F.; Chen, Q.; Tu, R.-F.; Li, K.-K.; Zhang, X.-D.; Du, R.-L.; Cao, R.-H. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 33204. (b) Xu, Q.-B.; Chen, X.-F.; Feng, J.; Miao, J.-F.; Liu, J.; Liu, F.-T.; Niu, B.-X.; Cai, J.-Y.; Huang, C.; Zhang, Y.; Ling, Y. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 36238. (c) Du, H.; Gu, H.; Li, N.; Wang, J. *Med. Chem. Commun.* **2016**, *7*, 636. (d) Salehi, P.; Babanezhad-Harikandei, K.; Bararjanian, M.; Al-Harrasi, A.; Esmaeili, M.-A.; Aliahmadi, A. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 1895. (e) Shankaraiah, N.; Jadala, C.; Nekkanti, S.; Senwar, K. R.; Nagesh, N.; Shrivastava, S.; Naidu, V. G. M.; Sathish, M.; Kamal, A. *Bioorg. Chem.* **2016**, *64*, 42.
- Lima, C. F.; Costa, M.; Proença, M. F.; Pereira-Wilson, C. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2015**, *72*, 34.
- (a) Beryozkina, T. V.; Kolos, N. N.; Bakulev, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 651. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 651.] (b) Bharate, J. B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 42020. (c) Sharma, U. K.; Sharma, N.; Vachhani, D.; van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1836.
- Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: New York, 1998, p. 30.
- Voskressensky, L. G.; Festa, A. A.; Sokolova, E. A.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5498.
- Voskressensky, L. G.; Sokolova, E. A.; Festa, A. A.; Khrustalev, V. N.; Tuyen, N. V.; Anh, L. T.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 484. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 519.]
- Voskressensky, L. G.; Festa, A. A.; Sokolova, E. A.; Khrustalev, V. N.; Varlamov, A. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *31*, 6124.
- Voskressensky, L. G.; Storozhenko, O. A.; Festa, A. A.; Khrustalev, V. N.; Dang, T. T. A.; Nguyen, V. T.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6475.
- Kolundžić, F.; Murali, A.; Pérez-Galán, P.; Bauer, J. O.; Strohmman, C.; Kumar, K.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8122.
- (a) Proença, M. F.; Costa, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4542. (b) Voskressensky, L. G.; Festa, A. A.; Storozhenko, O. A.; Le, A. T.; Nguyen, V. T.; Varlamov, A. V. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 12442.
- Proença, F.; Costa, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1071.
- Costa, M.; Proença, M. F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8622.