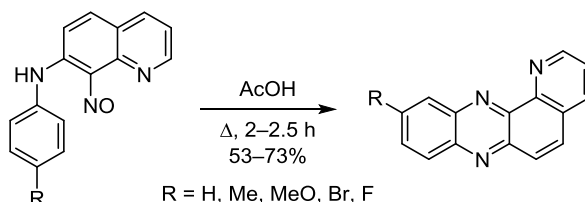


Синтез пиридо[2,3-*a*]феназинов внутримолекулярной циклизацией 7-ариламино-8-нитрозохинолинов

Диана Ю. Побединская¹, Олег П. Демидов^{1*}, Иван В. Боровлев¹,
Елена К. Авакян¹, Гульминат А. Амангазиева¹

¹ Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1а, Ставрополь 355009, Россия; e-mail: odemidov@gmail.com

Поступило 1.02.2019
Принято 22.03.2019



В результате внутримолекулярной гетероциклизации 7-ариламино-8-нитрозохинолинов получены неизвестные ранее пиридо[2,3-*a*]феназины. Реакция протекает при кипячении в уксусной кислоте. Конечные продукты, включая незамещенный пиридо[2,3-*a*]феназин, получены с хорошими выходами.

Ключевые слова: 8-нитрозохинолин, пиридо[2,3-*a*]феназин, внутримолекулярная циклизация, кристаллическая структура.

Соединения, содержащие в своем составе феназиновый фрагмент, проявляют разнообразную биологическую активность,¹ обладают выраженной флуоресценцией² и могут выступать в роли хемосенсоров³ и сенсбилизаторов в органических фотоэлектрических элементах.⁴ Несмотря на то, что первый синтез феназинов был осуществлен более ста лет назад,⁵ количество описанных соединений остается относительно небольшим, и в первую очередь это связано с низкой доступностью их синтетических предшественников. Наличие у известных феназинов широкого спектра полезных свойств способствует разработке удобных методов синтеза соединений этого ряда.⁶

Одним из методов построения феназинового каркаса является внутримолекулярная гетероциклизация *орто*-нитрозодиаминаминов, протекающая как в условиях основного, так и кислотного катализа.⁷ Целью данной работы является исследование возможности использования аналогичного подхода для получения неизвестных ранее пиридо[2,3-*a*]феназинов. В литературе обнаружено лишь несколько примеров синтеза этих тетрациклических производных.^{1f,7c,8} В двух случаях из трех среди продуктов были выявлены соединения с практически полезными свойствами.

Пиридо[*a*]феназинкарбоксамиды **1** – аналоги перспективного противоракового препарата XR 11576^{1c,d} (рис. 1), также проявили ингибирующую активность в

отношении родительской линии клеток мелкоклеточного рака легкого человека (H69P).^{1f,g} А полученный при перегруппировке основания Шиффа на основе нопинаннелированного пиридина замещенный пиридо[2,3-*a*]феназин⁸ проявил свойства эффективного лиганда флуорофора.^{2b}

Недавно нами была описана реакция прямого окислительного нуклеофильного замещения водорода в нитрохинолинах на ариламиногруппу.⁹ Этой реакцией были получены недоступные ранее *орто*-нитрозопроизводные ариламинохинолинов, использование которых и позволило синтезировать тетрациклические производные феназина. В случае 6-нитрохинолина в качестве побочного продукта нами был неожиданно получен *N*-оксид пиридо[3,2-*a*]феназина как следствие внутримолекулярной циклизации частично восстановленного продукта ариламинирования по положению 5. Эта внутримолекулярная циклизация представляет

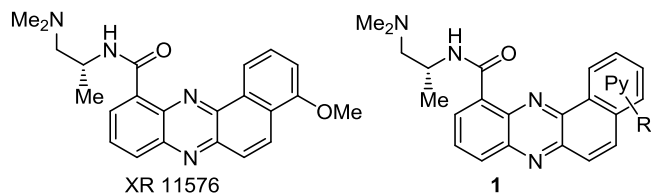
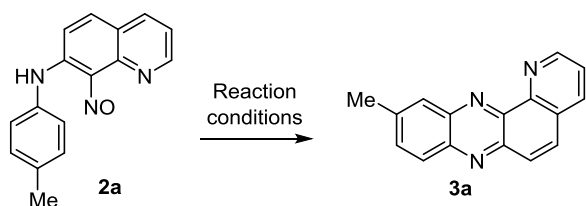


Рисунок 1. Перспективные противораковые препараты на основе тетрациклических производных феназинкарбоксамидов.

собой разновидность реакции Воля–Ауэ,⁵ протекающей в мягких условиях. При этом для других изомеров подобных превращений не наблюдалось.

Продолжая исследования в этом направлении, мы изучили возможность протекания внутримолекулярной циклизации для наиболее доступных 7-ариламино-8-нитрозохинолинов **2a–e**. Для получения пиридо[2,3-*a*]-феназинов **3a–e** нами был использован метод, который основан на катализируемой кислотой конденсации, протекающей при кипячении в АсОН.^{7c} На примере (8-нитрозохинолин-7-ил)(*n*-толил)амин (**2a**) нами была установлена возможность протекания циклоконденсации, сопровождающейся отщеплением H₂O и образованием исключительно 10-метилпиридо[2,3-*a*]-феназина (**3a**) (схема 1).

Схема 1



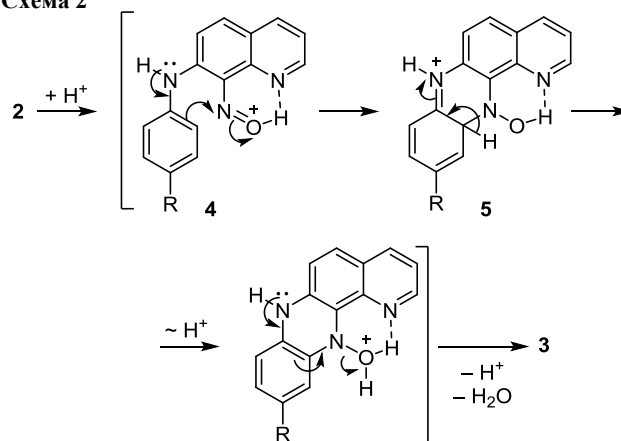
Предполагаемый механизм реакции включает стадию протонирования с образованием катиона **4**, стабилизированного водородной связью (схема 2). Последнее обстоятельство, по-видимому, облегчает внутримолекулярную электрофильную атаку по активированному *орто*-положению ариламиногруппы. Последующая ароматизация циклического гидроксиламина **5** не является окислительной, как наблюдалось нами ранее на изомерном нитрохинолине,⁹ а протекает за счет элиминирования H₂O, что приводит к образованию пиридо[2,3-*a*]феназина **3**. В пользу предполагаемого механизма говорит тот факт, что изомерный (5-нитрозохинолин-6-ил)фениламин, в котором невозможно образование внутримолекулярной водородной связи, не вступает в эту реакцию. Учитывая различные подходы к синтезу феназинов из нитрозоариламинов,⁷ при поиске оптимальных условий гетероциклизации мы применяли как основной, так и кислотный катализ. В качестве модельного соединения был использован (8-нитрозохинолин-7-ил)(*n*-толил)амин (**2a**). Как следует из табл. 1, наиболее результативным оказалось кратковременное кипячение в АсОН. Применение основного катализа или автокатализа при кипячении нитрозосоединения **2a** в ксилоле оказалось малоэффективным и сопровождалось значительным осмолением реакционной смеси.

В подобранных условиях в реакцию гетероциклизации в АсОН были введены ариламинозамещенные нитрозохинолины **2b–e**, что позволило получить пиридо[2,3-*a*]феназины **3b–e**, в том числе незамещенный пиридо[2,3-*a*]феназин **3c** (схема 3). Реакция носит общий характер и оказалась эффективной для соединений, содержащих акцепторные заместители в *para*-положении арильного фрагмента. При относительно

Таблица 1. Оптимизация условий реакции получения 10-метилпиридо[2,3-*a*]феназина **3a**

| Условия реакции | Температура, °C | Время, ч | Выход, % |
|--|------------------|----------|-----------|
| K ₂ CO ₃ (4 экв.), MeOH | 23 | 140 | 20 |
| K ₂ CO ₃ (20 экв.), MeOH | Кипячение | 1.5 | 24 |
| Ксилол | Кипячение | 15 | 21 |
| АсОН | Кипячение | 2 | 73 |
| АсОН | Кипячение | 10 | 70 |

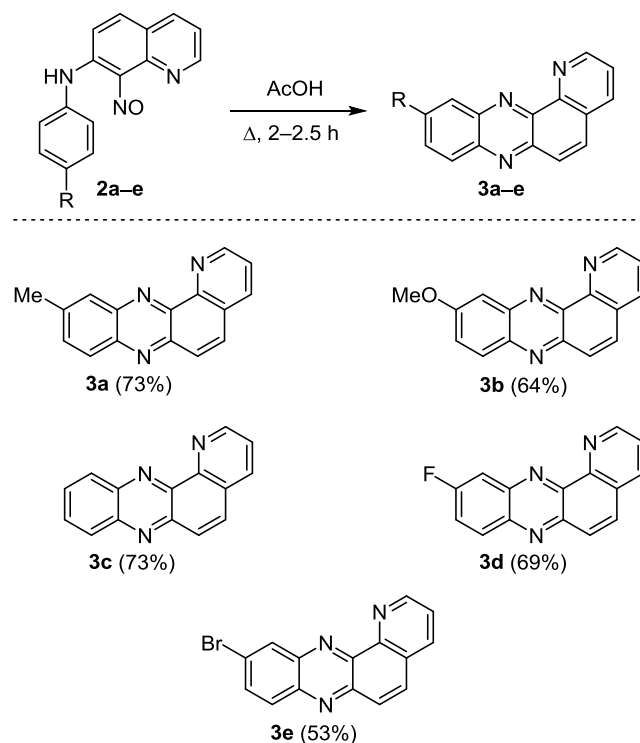
Схема 2



равном времени реакции существенного влияния на выходы целевых продуктов эти заместители не оказывают. Определяющим, по-видимому, остается активирующее влияние аминогруппы.

Строение продуктов **3a–e** установлено на основе анализа спектральных данных (спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектрометрии высокого разрешения).

Схема 3



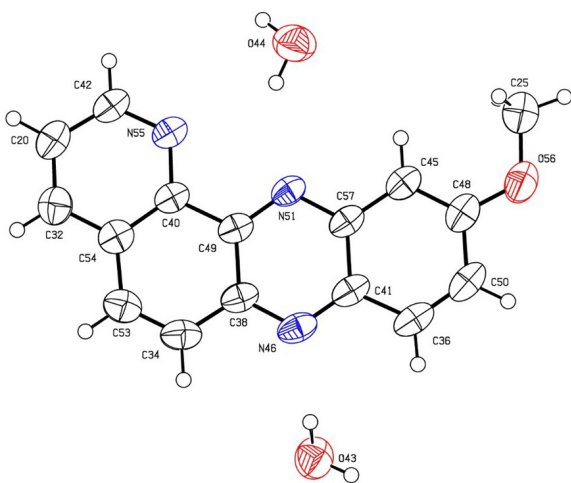


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **3b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Наиболее слабопольным в спектрах ЯМР ^1H (9.24–9.28 м. д.) является дублет дублетный сигнал протона в положении 2. Отнесение сигналов в спектрах соединений **3a,c** выполнено с помощью СН-корреляции на ближних и дальних КССВ. Сигналы в спектрах соединений **3b,d,e** отнесены по аналогии.

Для окончательного подтверждения структуры полученного продукта нами были выращены монокристаллы пиридофеназина **3b** и проведен их РСА (рис. 2). Кристаллизацию осуществили путем медленного испарения PhH из насыщенного раствора пиридинофеназина в открытом сосуде. Как и следовало ожидать, все четыре цикла ароматической системы располагаются в одной плоскости. Любопытно, что в элементарной ячейке кристалла на одну молекулу соединения **3b** приходится две молекулы H_2O (по-видимому, вследствие захвата влаги воздуха). Комплекс с H_2O стабилизирован межмолекулярными водородными связями.

Таким образом, нами показано, что циклизация 7-ариламино-8-нитрозохинолинов гладко протекает при кипячении в уксусной кислоте и приводит к образованию пиридо[2,3-*a*]феназинов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance HD 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 . В качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы CDCl_3 ¹⁰ (7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.16 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры записаны на приборе Bruker UHR-TOF Maxis™ Impact (ионизация электрораспылением). Температуры плавления определены на приборе REACH Devices. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Колоночная хроматография выполнена с использованием силикагеля Biochem (60–200 меш).

7-Ариламино-8-нитрозохинолины **2a–e** получены по литературному методу.⁹ Коммерческие реагенты использованы без дополнительной очистки.

Синтез пиридо[2,3-*a*]феназинов 3a–e (общая методика). Раствор 0.25 ммоль соответствующего 7-ариламино-8-нитрозохинолина **2a–e** в 15 мл ледяной AcOH кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч (2.5 ч в случае соединения **2b**). По окончании реакции AcOH упаривают при пониженном давлении. Сухой осадок растворяют в минимальном количестве CH_2Cl_2 и хроматографируют, элюируя первые две фракции EtOAc. Первую, красно-коричневую, фракцию, содержащую олигомеры, отбрасывают. После упаривания растворителя из второй фракции выделяют продукты **3a–d**. Бромпроизводное **3e** элюируют смесь PhH–EtOAc, 1:1.

10-Метилпиридо[2,3-*a*]феназин (3a). Фракция желтого цвета. Выход 45 мг (73%), бежевые кристаллы, т. пл. 184–185 °С (MeOH), R_f 0.23 (EtOAc). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.70 (3H, с, CH_3); 7.72 (1H, д, д, $J = 8.0, J = 4.4$, H-3); 7.76 (1H, д, д, $J = 8.8, J = 1.5$, H-9); 7.98 (1H, д, $J = 9.3$, H-5); 8.10 (1H, д, $J = 9.3$, H-6); 8.21 (1H, д, $J = 8.8$, H-8); 8.28 (1H, д, д, $J = 8.0, J = 1.5$, H-4); 8.42 (1H, уш. с, H-11); 9.26 (1H, д, д, $J = 4.4, J = 1.5$, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.5; 124.2; 128.8 (2C); 129.0; 129.2; 130.6; 134.1; 136.3; 141.5; 142.2; 142.3; 142.9; 144.3; 146.7; 150.7. Найдено, m/z : 246.1041 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3$. Вычислено, m/z : 246.1026.

10-Метоксипиридо[2,3-*a*]феназин (3b). Фракция темно-оранжевого цвета. Выход 45 мг (64%), светлокоричневые кристаллы, т. пл. 248–249 °С (MeOH), R_f 0.1 (EtOAc). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.04 (3H, с, CH_3O); 7.60 (1H, д, д, $J = 9.4, J = 2.8$, H-9); 7.71 (1H, д, д, $J = 8.0, J = 4.4$, H-3); 7.90 (1H, д, $J = 2.7$, H-11); 7.95 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 8.10 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 8.18 (1H, д, д, $J = 9.4, H-8$); 8.28 (1H, д, д, $J = 8.0, J = 1.4$, H-4); 9.24 (1H, д, д, $J = 4.4, J = 1.4$, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 56.2; 106.7; 124.2; 126.5; 128.8; 129.1; 129.6; 130.2; 136.3; 140.4; 142.1; 143.1; 144.5; 146.4; 150.6; 161.5. Найдено, m/z : 284.0804 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}$. Вычислено, m/z : 284.0794.

Пиридо[2,3-*a*]феназин (3c). Фракция желтого цвета. Выход 46 мг (73%), бледно-бежевые кристаллы, т. пл. 167–168 °С (петролейный эфир), R_f 0.2 (EtOAc). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.76 (1H, д, д, $J = 8.0, J = 4.5$, H-3); 7.92–7.98 (2H, м, H-9,10); 8.04 (1H, д, $J = 9.3$, H-5); 8.14 (1H, д, $J = 9.3$, H-6); 8.31 (1H, д, д, $J = 8.0, J = 1.7$, H-4); 8.33–8.36 (1H, м, H-8); 8.65–8.69 (1H, м, H-11); 9.28 (1H, д, д, $J = 4.5, J = 1.7$, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 124.4; 128.8; 129.0; 129.3; 130.7; 130.9; 131.3 (2C); 136.4; 142.3; 142.8; 143.5; 145.0; 146.7; 150.8. Найдено, m/z : 254.0685 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{Na}$. Вычислено, m/z : 254.0689.

10-Фторпиридо[2,3-*a*]феназин (3d). Фракция желтого цвета. Выход 43 мг (69%), желтые кристаллы, т. пл. 225–226 °С (MeOH), R_f 0.25 (EtOAc). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.72–7.79 (2H, м, H-3,9); 8.03 (1H, д, $J = 9.3$, H-5); 8.12 (1H, д, $J = 9.3$, H-6); 8.27 (1H, д, д, $J = 9.4, J = 2.8$, H-11); 8.29–8.37 (2H, м, H-4,8); 9.28 (1H, д, д, $J = 4.5, J = 1.7$, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 113.4 (д, $^2J = 21.5$); 122.8 (д, $^2J = 27.7$); 124.7; 128.7; 129.3; 131.2; 131.6 (д, $^3J = 10.2$); 136.4; 140.9;

142.7; 143.4 (d, $^3J = 13.8$); 144.4; 146.3; 150.9; 163.3 (d, $^1J = 254.9$). Найдено, m/z : 250.0767 [M+H]⁺. C₁₅H₈FN₃. Вычислено, m/z : 250.0775.

10-Бромпиридо[2,3-*a*]феназин (3e). Фракция желтого цвета. Выход 44 мг (53%), кремово-бежевые кристаллы, т. пл. 253–254 °С (*o*-ксилол), R_f 0.3 (EtOAc). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.77 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 4.5$, H-3); 8.00 (1H, д, д, $J = 9.1$, $J = 2.0$, H-9); 8.05 (1H, д, $J = 9.3$, H-5); 8.11 (1H, д, $J = 9.3$, H-6); 8.20 (1H, д, $J = 9.1$, H-8); 8.31 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.5$, H-4); 8.86 (1H, д, $J = 2.0$, H-11); 9.28 (1H, д, д, $J = 4.5$, $J = 1.5$, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 124.7 (C-3); 125.1 (C-11a); 128.7 (C-6); 129.3 (C-4a); 130.6 (C-8); 131.8 (C-5); 132.8 (C-11); 135.0 (C-9); 136.5 (C-4); 142.2 (C-7a); 142.8 (C-12a); 143.0 (C-10); 145.1 (C-6a); 146.5 (C-12b); 151.0 (C-2). Найдено, m/z : 331.9797 [M+Na]⁺. C₁₅H₈BrN₃Na. Вычислено, m/z : 331.9794.

Рентгеноструктурные исследования соединения 3b. Кристаллы, пригодные для PCA, получены медленным испарением PhH при комнатной температуре. Набор экспериментальных данных получен на дифрактометре Agilent SuperNova при использовании микрофокусного источника рентгеновского излучения с анодом из меди и координатным CCD-детектором Atlas S2. Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведены с использованием специализированного программного пакета CrysAlisPro 1.171.38.41.¹¹ Структура расшифрована с помощью программы ShelXT,¹² уточнена – ShelXL,¹³ рисунок выполнен с использованием программного пакета Olex2 ver 1.2.10.¹⁴ Полные рентгеноструктурные данные соединения **3b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1894596).

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках государственного задания (проект № 4.6306.2017/8.9).

Список литературы

- (a) Laursen, J. B.; Nielsen, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1663. (b) Makgatho, M. E.; Anderson, R.; O'Sullivan, J. F.; Egan, T. J.; Freese, J. A.; Cornelius, N.; Van Rensburg, C. E. *J. Drug Dev. Res.* **2000**, *50*, 195. (c) Vicker, N.; Burgess, L.;

- Chuckowree, I. S.; Dodd, R.; Folkes, A.; Hardick, D. J.; Hancox, T. C.; Miller, W.; Milton, J.; Sohal, S.; Wang, S.; Wren, S. P.; Charlton, P.; Dangerfield, W.; Liddle, C.; Mistry, P.; Stewart, A.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 721. (d) Jobson, A. G.; Willmore, E.; Tilby, M. J.; Mistry, P.; Charlton, P.; Austin, C. A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2009**, *63*, 889. (e) Cimmino, A.; Evidente, A.; Mathieu, V.; Andolfi, A.; Lefranc, F.; Kornienko, A.; Kiss, R. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 487. (f) Gamage, S. A.; Spicer, J. A.; Rewcastle, G. W.; Milton, J.; Sohal, S.; Dangerfield, W.; Mistry, P.; Vicker, N.; Charlton, P. A.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 740. (g) Milton, J.; Vicker, N.; Denny, W. A.; Gamage, S. A.; Spicer, J. A. US Patent 2003, 6552021 B2.
- (a) Fischer, B. B.; Krieger-Liszkay, A.; Eggen, R. I. L. *Environ. Sci. Technol.* **2004**, *38*, 6307. (b) Larionov, S. V.; Kokina, T. E.; Plyusnin, V. F.; Glinskaya, L. A.; Tkachev, A. V.; Bryleva, Y. A.; Kuratieva, N. V.; Rakhmanova, M. I.; Vasilyev, E. S. *Polyhedron* **2014**, *77*, 75.
- Banerjee, S. *ARKIVOC* **2016**, (i), 82.
- Gu, P.-Y.; Zhao, Y.; He, J.-H.; Zhang, J.; Wang, C.; Xu, Q.-F.; Lu, J.-M.; Sun, X. W.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3030.
- Wohl, A.; Aue, W. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2442.
- (a) Chaudhary, A.; Khurana, J. M. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, *44*, 1045. (b) Gulevskaya, A. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *24*, 4207. (c) Kumar, K. S.; Bhaskar, B.; Ramulu, M. S.; Kumar, N. P.; Ashfaq, M. A.; Pal, M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 82. (d) Aoki, Y.; O'Brien, H.; Kawasaki, H.; Takaya, H.; Nakamura, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 461. (e) Nozawa-Kumada, K.; Abe, E.; Ito, S.; Shigeno, M.; Kondo, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3095.
- (a) Wrobel, Z.; Kwast, A. *Synlett* **2007**, 1525. (b) Wrobel, Z.; Kwast, A. *Synthesis* **2010**, 3865. (c) Kwast, A.; Stachowska, K.; Wrobel, Z.; Trawczyn'ski, A. *Tetrahedron. Lett.* **2011**, *52*, 6484. (d) Wrobel, Z.; Plichta, K.; Kwast, A. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3147. (e) Wrobel, Z.; Wiclaw, M.; Bujok, R.; Wojciechowski, K. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1847.
- Vasilyev, E. S.; Agafontsev, A. M.; Kolesnik, V. D.; Gatilov, Y. V.; Tkachev, A. V. *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 253.
- Demidov, O. P.; Pobedinskaya, D. Yu.; Avakyan, E. K.; Amangasieva, G. A.; Borovlev, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 875. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 875.]
- Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- CrysAlisPro*, version 1.171.38.41; Rigaku Oxford Diffraction, 2015. <https://www.rigaku.com/en/products/smc/crysalis>.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *A71*, 3.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.