

УДК 547.828, 547.791.8

ПРЯМОЕ КРОСС-ДЕГИДРОГЕНАТИВНОЕ C–N-СОЧЕТАНИЕ ФЕНАНТРИДИНА С 1H-БЕНЗОТРИАЗОЛОМ

© 2023 г. А. А. Акулов^a, А. А. Першин^a, Д. С. Копчук^{a, b}, М. В. Вараксин^{a, b},
Г. В. Зырянов^{a, b, *}, О. Н. Чупахин^{a, b}

^a ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

^b ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН),
Россия, 620990 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 13.08.2022 г.

После доработки 24.08.2022 г.

Принята к публикации 25.08.2022 г.

Разработан подход к прямой C(sp²)-N-функционализации фенантридина остатком 1H-бензотриазола, осуществляемый в присутствии реактива Selectfluor® и приводящий к образованию C(sp²)-N-связи. Описанная в настоящем сообщении методика позволяет одностадийно и с использованием коммерчески доступных субстратов и реагентов получить α-(1H-бензотриазол-1-ил)фенантридин, являющийся ценным синтоном для дальнейших химических превращений.

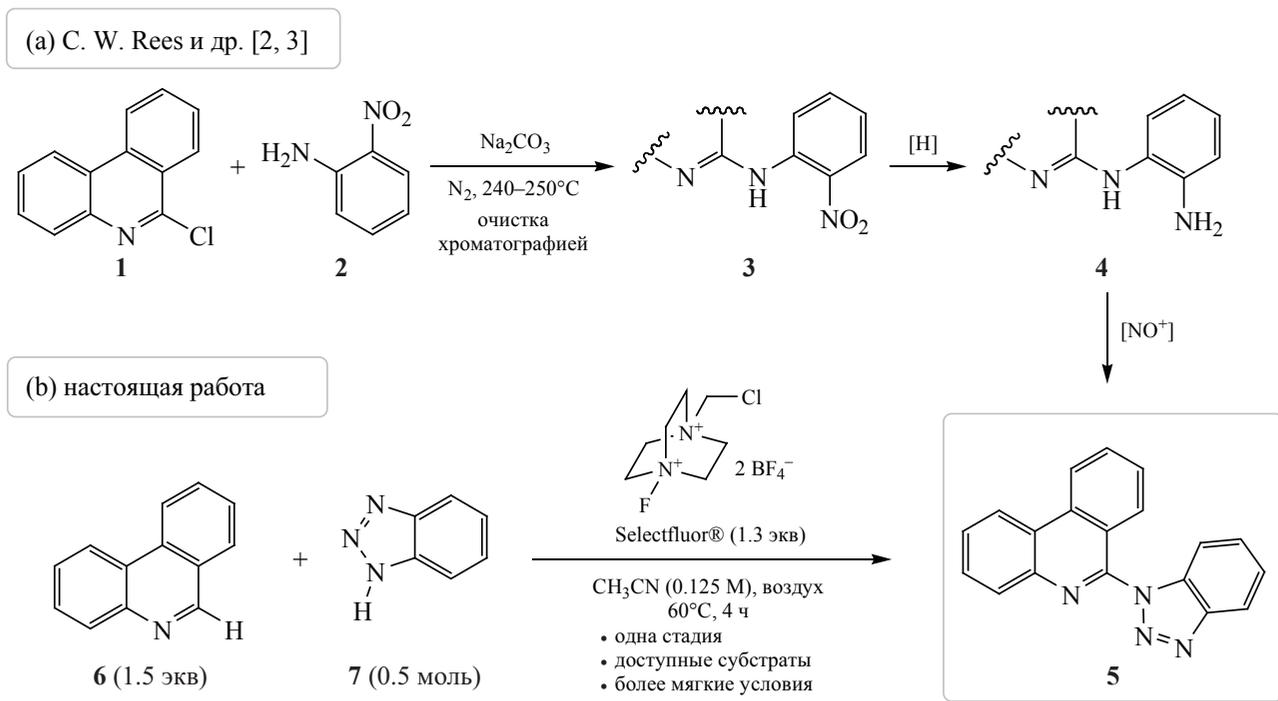
Ключевые слова: фенантридин, бензотриазол, C–N-функционализация, Selectfluor®, кросс-дегидрогенативное сочетание

DOI: 10.31857/S051474922307011X, **EDN:** НТВНВХ

Полициклические азины представляют класс соединений с расширенной системой π-сопряжения, проявляющий широкий спектр полезных с практической точки зрения свойств, в том числе благодаря своим фотофизическим и электрохимическим характеристикам, а также способности к комплексообразованию с переходными металлами [1]. Особое место среди таких структур занимают производные фенантридина (бензо[с]хинолина), выделяющиеся, прежде всего, в силу своей способности к интеркаляции нуклеиновых кислот и, вследствие этого, нашедшие применение в качестве флуоресцентных зондов, используемых в *in vivo*-диагностике для определения жизнеспособности клеток [2]. В этой связи, разработка методов синтеза новых производных фенантриди-

на, а также усовершенствование подходов к уже известным соединениям вызывают предметный интерес. Направленное же внедрение в структуру фенантридина (бенз)азольного заместителя может, в свою очередь, как улучшить координационные свойства соединения за счет появления в молекуле дополнительного координационного центра, так и получить ценный субстрат для иных химических трансформаций, например, для реакций внутримолекулярной циклизации.

Ранее описанный в литературе метод синтеза азол-1-ил-замещенного фенантридина [3, 4] (схема 1, а) предполагает его получение в три стадии из коммерчески малодоступного 6-хлорфенантридина (**1**) путем нуклеофильного *inco*-замещения атома галогена на остаток *o*-нитроанили-

Схема 1. Подходы к синтезу 6-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридина (**5**)

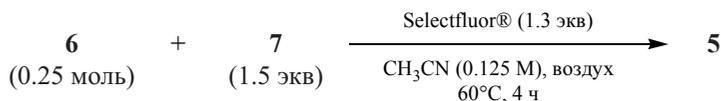
на (**2**) с последующими восстановлением полученного нитропроизводного **3** до амина **4** и замыканием триазольного цикла за счет диазотирования вновь образованной аминогруппы. Опираясь на процессы прямой C–H-функционализации, как перспективной синтетической методологии [5], мы осуществили одностадийный синтез 1,2,3-триазол-замещенного фенантридина **5** с использованием прямого C–N-сочетания между коммерчески доступными незамещенным фенантридином (**6**) и 1*H*-бензотриазолом (**7**) (схема 1, б). Проверка вышеописанного предположения и его реализация явились целью настоящего исследования, обусловленного традиционным вниманием нашего научного коллектива к химии полициклических азинов [6–9], а также заделом в части развития подходов к прямому C–H-азолированию других азагетероциклических субстратов [10, 11].

В качестве отправной точки для проведения оптимизации условий реакции между модельными фенантридином (**6**) и 1*H*-бензотриазолом (**7**) была избрана методика [12], применявшаяся ранее для α -C–H-азолирования моно- и бициклических азинов (пиридинов и хинолинов) и действующая реагент Selectfluor® в качестве медиатора реакции C–N-сочетания. В то же время, исполь-

зование данной процедуры для фенантридина и других полициклических азинов ранее описано не было. Более того, если говорить о реакциях α -C–H-аминирования неактивированных производных фенантридина в широком смысле, подразумевая при этом функционализацию C–H-связи любым *N*-центрированным синтоном, то среди описанных к настоящему времени подходов можно выделить лишь аминирование пиридина по Чичибабину [13]. Остальные же ранее известные методы C–H-аминирования/азолирования предполагают предварительную кватернизацию фенантридинового атома азота с образованием *N*-оксида или четвертичной соли с последующей функционализацией активированного субстрата каким-либо *N*-центрированным фрагментом [14–16]. Было выявлено, что в условиях, аналогичных ранее описанным для прямого C–H-азолирования хинолинов и пиридинов [14–16], целевой продукт сочетания фенантридина с 1*H*-бензотриазолом образуется лишь с выходом 37% (см. таблицу, условия 1). Варьирование используемых растворителей, а также медиаторов реакции не привело к желаемому улучшению выхода продукта **5**. Однако изменение мольных соотношений исходных субстратов позволило получить целевое соединение с удов-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 7 2023

Оптимизация условий реакции



№ п/п	Отклонения от первоначальных условий	Выход 5 , %
1	нет	37
2	DCE вместо CH ₃ CN	0
3	CH ₃ CN/H ₂ O (2:1) вместо CH ₃ CN	12
4	ТГФ вместо CH ₃ CN	следы (ТСХ)
5	ДМФА вместо CH ₃ CN	11
6	NMP вместо CH ₃ CN, 100°C	следы (ТСХ)
7	CH ₃ NO ₂ вместо CH ₃ CN, 100°C	34
8	PhI(OAc) ₂ вместо Selectfluor [®]	28
9	K ₂ S ₂ O ₈ вместо Selectfluor [®]	следы (ТСХ)
10	соотношение [6]:[7] = 1.0:1.0	33
11	соотношение [6]:[7] = 1.5:1.0	50

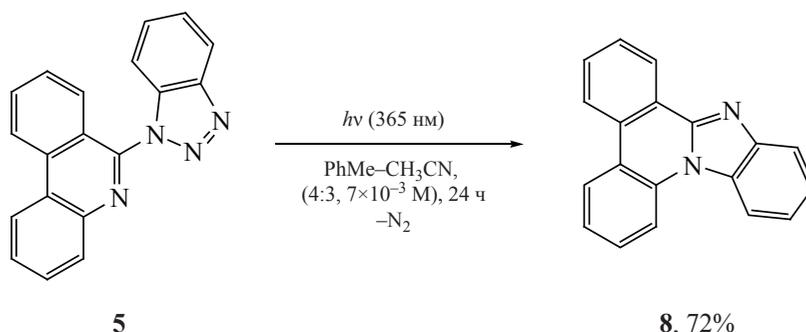
летворительным выходом 50% (см. таблицу, условия 11). При этом выделение и очистка **5** не потребовали задействования колоночной хроматографии – так, продукт может быть очищен при помощи перекристаллизации из водного ацетонитрила.

Отметим, что одним из ранее описанных [14–16] возможных применений соединения **5** является его использование в качестве прекурсора для получения пентациклического бензо[4,5]имидазо[1,2-*f*]фенантридина **8** путем фотолитической внутримолекулярной циклизации. Известная методика [17] была несколько модифицирована нами для синтеза **8** в более щадящих условиях (с при-

менением более длинноволнового УФ-излучения, λ 365 нм вместо 254 нм) (схема 2).

6-(1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридин (5**)**. Смесь 1*H*-бензотриазола **7** (0.5 ммоль), фенантридина **6** (0.75 ммоль, 1.5 экв) и реагента Selectfluor[®] (0.65 ммоль, 1.3 экв) растворяют в ацетонитриле (0.125 М, 4 мл) и нагревают до 60°C при перемешивании в течение 4 ч. Реакцию проводят в закрытом виале в атмосфере воздуха. Полученную реакционную массу разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют хлороформом (3×15 мл). Объединенный органический экстракт сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Пере-

Схема 2. Фотолитическая внутримолекулярная циклизация соединения **5**



кристаллизация из смеси ацетонитрил–вода (3:1) приводит к получению целевого продукта. Выход 50%, т.пл. 210°C (лит. 215–217°C [11]), R_f 0.59 (гексан–этилацетат, 3:2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1613, 1488, 1446, 1402, 1306, 1282, 1209, 1142, 1056, 959, 758. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.61 т (1H, J 7.6 Гц), 7.73 т (1H, J 7.6 Гц), 7.87–7.95 м (3H), 8.10–8.15 м (2H), 8.17–8.21 м (1H), 8.31 д (1H, J 8.3 Гц), 8.38 д (1H, J 8.3 Гц), 8.96–9.01 м (1H), 9.09 д (1H, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м.д.: 113.0, 119.6, 120.8, 123.1, 123.2, 124.1, 125.3, 126.7, 128.6, 128.8, 129.1, 129.5, 129.9, 132.4, 133.2, 135.1, 141.7, 145.1, 147.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 (100) $[M]^+$, 297 (23). Найдено, %: С 76.74; Н 4.14; N 18.66. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 77.01; Н 4.08; N 18.91.

Бензо[4,5]имидазо[1,2-*f*]фенантридин (8). Соединение **5** (0.25 ммоль) растворяют в смеси толуол–ацетонитрил (4:3, 7×10^{-3} М), раствор перемешивают 24 ч в закрытой колбе Эрленмейера в атмосфере воздуха при воздействии УФ-А облучения (λ 365 нм); дополнительное охлаждение реакционной среды при этом не задействуется (таким образом, процесс протекает при рабочей температуре фотореактора, которая может достигать 70°C). Полученную реакционную массу концентрируют при пониженном давлении, после чего остаток перекристаллизовывают из смеси ацетонитрил–вода (2:1). Выход 72%, т.пл. 145°C (лит. 144–147°C [16]), R_f 0.46 (гексан–этилацетат, 3:2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1794, 1580, 1488, 1464, 1375, 1296, 1268, 1158, 1020, 942, 762. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.45–7.60 м (3H), 7.70–7.83 м (3H), 7.95 д (1H, J 7.4 Гц), 8.55–8.66 м (2H), 8.69–8.73 м (3H). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м.д.: 114.5, 116.3, 119.8, 120.9, 122.7, 123.0, 123.0, 124.0, 124.7, 124.8, 125.3, 128.8, 129.1, 129.9, 130.8, 131.4, 133.6, 144.0, 146.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 (100) $[M]^+$, 269 (21).

Все использованные реактивы и растворители приобретены из коммерчески доступных источников (Sigma-Aldrich®, ABCR® и др.) и использованы без дальнейшей очистки. ИК спектры зарегистрированы с использованием Фурье-трансформационного инфракрасного спектрометра PerkinElmer Spectrum One B, снабженного приставкой диффузного отражения (DRA). Спектры ЯМР ^1H (400 МГц) и ^{13}C (101 МГц) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 с ис-

пользованием $\text{DMSO}-d_6$ в качестве дейтерированного растворителя; химические сдвиги приведены в δ -шкале (м.д.), калибровка сигналов осуществлялась относительно пика остаточного недеийтерированного растворителя (2.5 м.д. для ^1H ЯМР и 39.52 м.д. для ^{13}C ЯМР в $\text{DMSO}-d_6$). Спектр ЯМР ^{13}C для соединения **5** записан в режиме АРТ (attached proton test), для соединения **8** – в режиме ВВ (broadband). Аббревиатуры, используемые при описании ЯМР спектров: д – дублет, т – триплет, к – квартет, м – мультиплет, J , Гц – константа спин-спинового взаимодействия. Масс-спектры регистрировались на масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra с ионизацией образца электронным ударом (ЭУ). Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе EuroVector EuroEA 3000. Ход реакций контролировался с помощью метода тонкослойной хроматографии на 0.25 мм пластинках с силикагелем (Merck 60 F_{254}), визуализацию проводили с помощью УФ камеры (λ 254 нм).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен альтернативный подход к получению 6-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)фенантридина **5** посредством прямого кросс-дегидрогенативного сочетания между коммерчески доступными фенантридином и 1*H*-бензотриазолом с использованием реагента Selectfluor®. Данный подход позволяет сократить до одной число реакционных стадий по сравнению с ранее описанными методами [14–16], при этом целевой продукт может быть выделен без использования колоночной хроматографии. В настоящее время нами ведется работа по расширению подхода в отношении других NH-содержащих азолов, а также изучаются возможности практического применения получаемых азол-замещенных фенантридинов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность коллективам кафедры органической и биомолекулярной химии и лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов УрФУ, а также коллективу ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН за помощь в проведении исследования.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства Высшего Образования и на-

уки РФ (Соглашение от «29» июня 2022 г. № 075-15-2022-1118).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0397-4033>

Вараксин Михаил Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7997-3686>

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2346>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taniya O.S., Kopchuk D.S., Khasanov A.F., Kovalev S.I., Santra S., Zyryanov G.V., Majee A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *442*, 213980. doi 10.1016/j.ccr.2021.213980
2. Tumir L.M., Radić Stojković M., Piantanida I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2930–2954. doi 10.3762/bjoc.10.312
3. Pipe D.F., Rees C.W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, *9*, 520–521. doi 10.1039/C39820000520
4. Houghton P.G., Pipe D.F., Rees C.W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1985**, 1471–1479. doi 10.1039/P19850001471
5. Murakami K., Yamada S., Kaneda T., Itami K., *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9302–9332. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00021
6. Mukherjee A., Akulov A.A., Santra S., Varaksin M.V., Kim G.A., Kopchuk D.S., Taniya O.S., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 9323–9341. doi 10.1039/d2ra00260d
7. Taniya O.S., Khasanov A.F., Varaksin M.V., Starnovskaya E.S., Krinochkin A.P., Savchuk M.I., Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Kim G.A., Nosova E.V., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 20955–20971. doi 10.1039/d1nj03531b
8. Santra S., Khasanov A.F., Mukherjee A., Rahman M., Kovalev I.S., Kopchuk D.S., Zyryanov G.V., Majee A., Chupakhin O.N., Charushin V.N. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4351–4375. doi 10.1002/ejoc.201800635
9. Taniya O.S., Kopchuk D.S., Khasanov A.F., Kovalev I.S., Santra S., Rahman M., Zyryanov G.V., Majee A., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 11382–11390. doi 10.1039/c9nj01813a
10. Akulov A.A., Varaksin M.V., Tsmokalyuk A.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Green Chem.* **2021**, *23*, 2049–2057. doi 10.1039/D1GC00175B
11. Акулов А.А., Вараксин М.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. *ХГС.* **2019**, *55*, 783–787. [Akulov A.A., Varaksin M.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 783–787.] doi 10.1039/D1GC00175B
12. Xie L.Y., Qu J., Peng S., Liu K.J., Wang Z., Ding M.H., Wang Y., Cao Z., He W.M. *Green Chem.* **2018**, *20*, 760–764. doi 10.1039/c7gc03106h
13. Morgan G.T., Walls L.P. *J. Chem. Soc.* **1932**, 2225–2231. doi 10.1039/JR9320002225
14. Parenty A.D.C., Smith L.V., Pickering A.L., Long D.-L., Cronin L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5934–5946. doi 10.1021/jo0495440
15. Couturier M., Caron L., Tumidajski S., Jones K., White T.D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1929–1932. doi 10.1021/ol060473w
16. Kim D., Ghosh P., Kwon N.Y., Han S.H., Han S., Mishra N.K., Kim S., Kim I.S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2476–2485. doi 10.1021/acs.joc.9b03173
17. Yan L., Zhao D., Lan J., Cheng Y., Guo Q., Li X., Wu N., You J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7966–7977. doi 10.1039/C3OB41760C

Direct Cross-Dehydrogenative C–N-Coupling of Phenanthridine with 1*H*-Benzotriazole

A. A. Akulov^a, A. A. Pershin^a, and D. S. Kopchuk^{a, b}, M. V. Varaksin^{a, b},
G. V. Zyryanov^{a, b, *}, and O. N. Chupakhin^{a, b}

^a Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,
ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia

^b I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Russian Academy of Sciences,
Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. S. Kovalevskoy, 22, Yekaterinburg, 620990 Russia
*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received August 13, 2022; revised August 24, 2022; accepted August 25, 2022

An approach was developed for the direct C(*sp*²)-H-functionalization of phenanthridine with a 1*H*-benzotriazole residue, carried out in the presence of Selectfluor® reagent and leading to the formation of a C(*sp*²)-N bond. The procedure described in this communication makes it possible to obtain α-(1*H*-benzotriazol-1-yl)phenanthridine, which is a valuable synthon for further chemical transformations, in one step and using commercially available substrates and reagents.

Keywords: phenanthridine, benzotriazole, C–H functionalization, Selectfluor®, cross-dehydrogenation coupling