

Современные подходы к синтезу производных феназина (микрообзор)

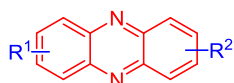
Вадим В. Надточий¹, Игорь Л. Никонов^{1,2,3*}, Григорий В. Зырянов^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, ул. Софьи Ковалевской, 22, Екатеринбург 620219, Россия

³ Уральский государственный лесотехнический университет, Сибирский тракт, 37, Екатеринбург 620100, Россия
e-mail: igor.nikonov.ekb@gmail.com

Поступило 7.02.2024
Принято после доработки 19.04.2024



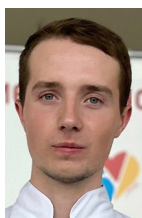
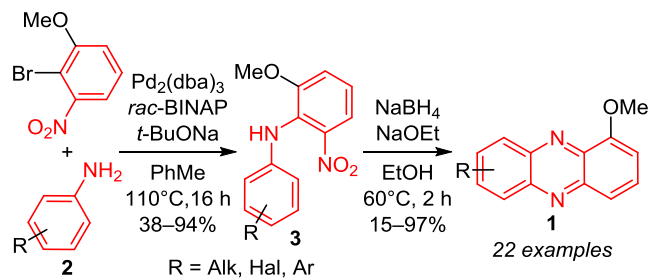
Феназин и его производные представляют интерес для медицинской химии и современной фармакологии в качестве перспективных препаратов для антибиотикотерапии, что особенно актуально в свете наблюдаемой антибиотикорезистентности у патогенных микроорганизмов. В данном обзоре представлены опубликованные за последние 10 лет основные методы получения производных феназина, в том числе тандемных конъюгатов на его основе, обладающих биологической активностью.

Введение

Соединения феназинового ряда,^{1,2} в особенности галогено-³ и гидроксипроизводные,⁴ интересны своим применением в медицине.^{5,6} В частности, они обладают антибактериальной,^{7–9} противотуберкулезной,¹⁰ противогрибковой¹¹ и противоопухолевой¹² активностью, а также являются эффективными кандидатами средств против патогенов растений.¹³ Кроме того, они применяются в качестве прекурсоров в синтезе биологически активных тандемных конъюгатов с различными антибиотиками.^{14,15} В данном микрообзоре представлены основные синтетические подходы к производным феназина, получившие весьма широкое развитие за последние десять лет.

Катализируемые Pd реакции кросс-сочетания

Описан двустадийный синтез метоксифеназинов **1**, включающий реакцию Бухвальда–Хартвига между замещенными анилинами **2** и 2-бром-1-метокси-3-нитробензолом с образованием промежуточных диариламинов **3**. Особенностью данного взаимодействия является применение катализа трис(дибензилиденацетон)дипалладием ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) в смеси с (\pm)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталином (*rac*-BINAP) в мольном отношении 1:3 для формирования связи C–N. Последующая восстановительная циклизация диариламинов **3** привела к получению целевых феназинов **1**. Отмечается, что применение 6 экв. NaBH_4 позволяет облегчить процесс циклизации диариламинов, обеспечивая получение продуктов **1** с выходами по двум стадиям до 91%.¹⁶



Вадим В. Надточий в 2022 г. окончил фармацевтический факультет Уральского государственного медицинского университета. В настоящее время обучается в аспирантуре кафедры органической и биомолекулярной химии Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина. Его научные интересы включают фармакологию и клиническую фармакологию противогрибковых и антибактериальных средств, микробиологию, медицинскую химию.



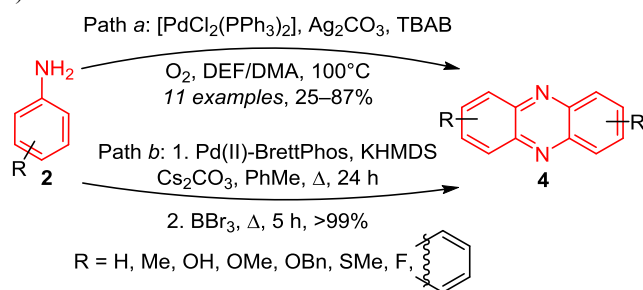
Игорь Л. Никонов, к. х. н. (2021 г., Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН). Его научные интересы включают изучение новых синтетических подходов к азагетероциклам, в частности с использованием механохимических методик.



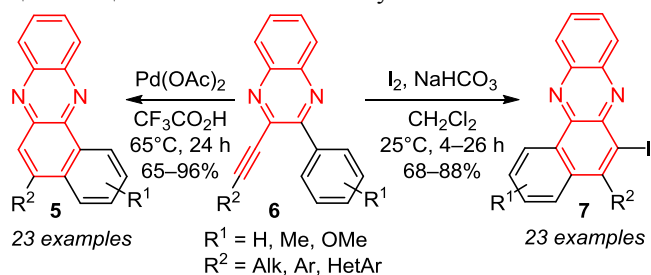
Григорий В. Зырянов, профессор РАН, д. х. н. (2012 г., Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина). Его текущие научные интересы включают разработку новых подходов и методов PASE в синтетической органической химии, зеленую химию, координационную химию, фотохимию, супрамолекулярную химию и хемосенсоры.

Катализируемые Pd реакции кросс-сочетания (окончание)

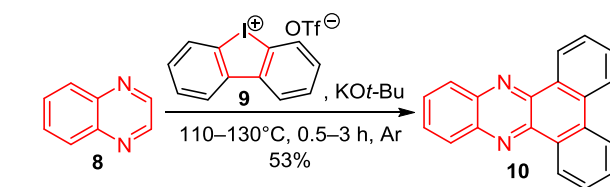
Симметричные феназины **4** могут быть получены гомоконденсацией анилинов **2**, включающей окислительную арильную *ortho*-активацию связи С–Н и синхронное образование двойной связи С=N (путь *a*).¹⁷ Реакция катализируется бинарным нанокластером Pd/Ag. Здесь азоарены являются побочными продуктами и Ag₂CO₃ используется в стехиометрическом количестве. Катализируемый Pd синтез диметокси- и дигидроксифеназинов **4** открывает путь к дальнейшей их функционализации для получения иодинина и миксина (путь *b*).¹⁸

**Достройка хиноксалинового цикла до феназинового**

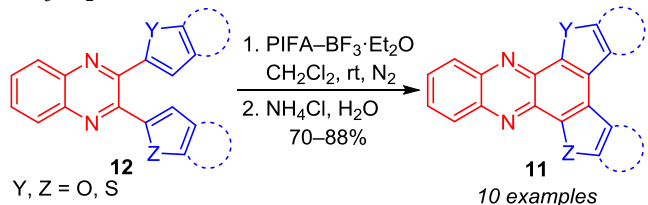
Конденсированные бензофеназины **5** получены внутримолекулярным гидроарилацией легкодоступных 3-(алкил(арил)этинил)-2-арилхиноксалинов **6**, катализируемым Pd, в присутствии сильной кислоты.¹⁹ Иодбензо[*a*]феназины **7** получены путем 6-*эндо-диг*-циклизации алкинов **6** в мягких условиях.²⁰



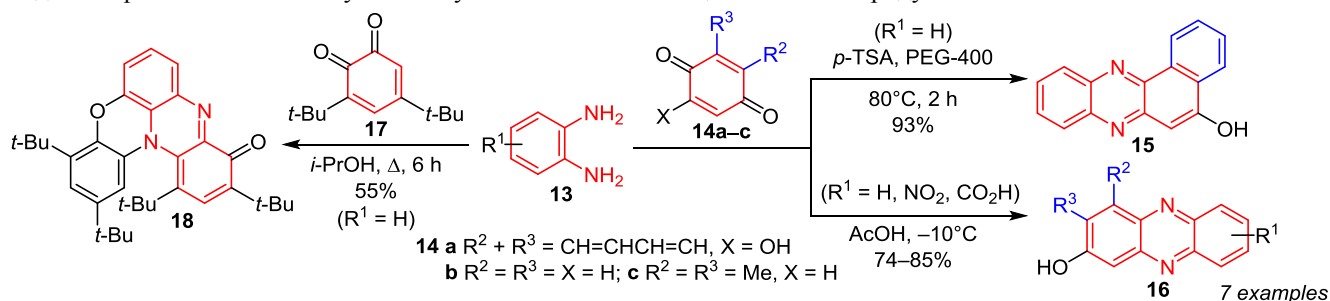
Аннелирование по типу реакции Миниши хиноксалина (**8**) и соли диарилиодония **9** в щелочной среде приводит к образованию дибензофеназина **10**.²¹



Описано построение гетероарилконденсированных феназинов **11** из 1,2-дигетарилпроизводных хиноксалина **12** путем опосредованного окислительного сочетания с применением системы реагентов PIFA–BF₃·Et₂O.²²

**Реакции циклизации хинонов с *o*-фенилендиаминами**

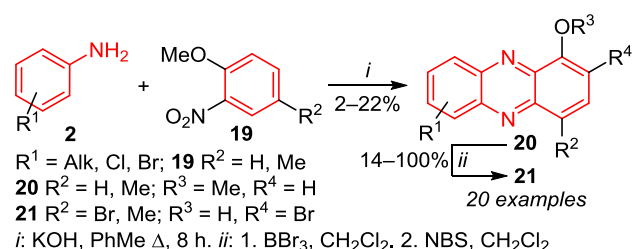
Конденсация *o*-фенилендиаминов **13** с 2-гидрокси-нафтохиноном (**14a**), катализируемая *n*-толуолсульфоновой кислотой в полиэтиленгликоле (ПЭГ-400), приводит к образованию оксобензофеназина **15**.²³ Производные феназина **16** получены путем сочетания



легкодоступных *n*-бензохинонов **14b,c** и *o*-фенилендиаминов **13**.²⁴ Также интересна реакция с 3,5-ди(*tert*-бутил)-*o*-бензохиноном **17**, протекающая в окислительных условиях с образованием гетеропентациклического продукта **18**.²⁵

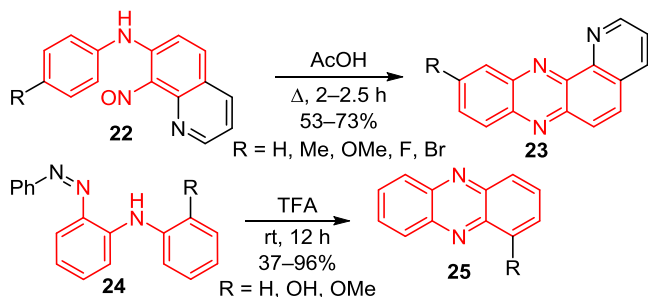
Прочие синтетические подходы

Получение феназинов возможно с помощью реакции Воля–Ауэ в щелочной среде, которая тем не менее в настоящее время применяется редко ввиду низких выходов и жестких условий синтеза. Так, кипячение в толуоле анилинов **2** с нитроанизолами **19** с последующими деметилированием полученных метоксифеназинов **20** BBr₃ и бромированием *N*-бромсукцинимидом (NBS) приводит к моно- или дибромированным гидроксипроизводным феназина **21**.²⁶

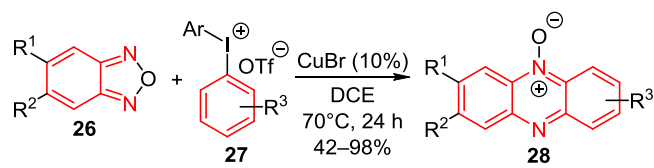


Прочие синтетические подходы (окончание)

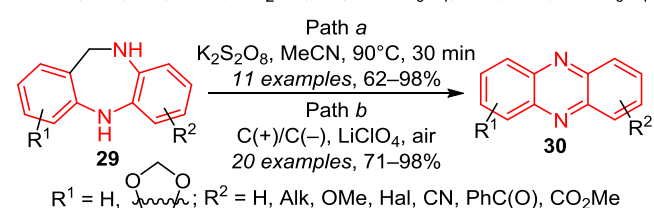
В качестве примеров применения кислотного катализа описана внутримолекулярная циклизация арилиминозамещенных нитрозохинолинов **22** в присутствии AcOH с получением пиридо[2,3-*a*]феназинов **23**,²⁷ а также синтез феназинов **25** из азосоединений **24**.²⁸



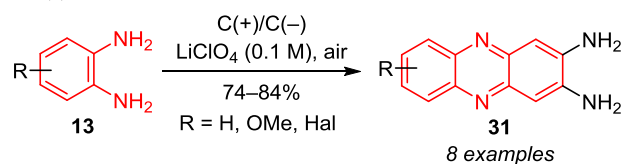
Катализируемое солями солями Cu(I) *N*-арилрование оксидиазолов **26** трифлатами диариллиодония **27** с последующим раскрытием оксидиазольного цикла и рециклизацией приводит к получению соответствующих *N*-оксидов **28**.²⁹ Использование диазепинов **29** в синтезе феназинов **30** возможно, как путем окислительного удаления метиленовой группы со связи C–N (путь *a*),³⁰ так и электроокислением с расщеплением связей C–N и C–C и выделением CO₂ (путь *b*).³¹



R¹, R² = H, Me, OMe, Hal
 R³ = H, Hal, Me, OMe, CO₂Me, Ph, MeOC₆H₄, OTf, *t*-Bu, 4-BrC₆H₄
 18 examples



Редкая реакция электродимеризации *o*-фенилендиаминов **13** в диаминофеназины **31**³¹ интересна ввиду мягких условий реакции, доступности исходных соединений и высоких выходов.



Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2022-1118 от 29.06.2022.

Список литературы

- Blankenfeldt, W.; Parsons, J. F. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2014**, *29*, 26.
- Abuhashish, H. M.; El Sharkawy, A. S. *Curr. Res. Biotechnol.* **2023**, *6*, 100156.
- Huigens, R. W., 3rd; Yang, H.; Liu, K.; Kim, Y. S.; Jin, S. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6603.
- Briard, B.; Bomme, P.; Lechner, B. E.; Mislin, G. L.; Lair, V.; Prévost, M. C.; Latgé, J. P.; Haas, H.; Beauvais, A. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 8220.
- Xu, J.; Koval, A.; Katanaev, A. L. *Biomed. Pharmacother.* **2023**, *167*, 115539.
- Korbinian, O.; Thalhammer, K. O.; Newman, D. K. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2023**, *75*, 102320.
- Krishnaiah, M.; Rodrigues de Almeida, N.; Udumula, V.; Song, Z.; Chhonker, Y. S.; Abdelmoaty, M. M.; Aragao do Nascimento, V.; Murry, D. J.; Conda-Sheridan, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 936.
- Parrino, B.; Schillaci, D.; Carnevale, I.; Giovannetti, E.; Diana, P.; Cirrincione, G.; Cascioferro, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *161*, 154.
- Garrison, A. T.; Abouelhassan, Y.; Norwood, V. M.; Kallifidas, D.; Bai, F.; Nguyen, M. T.; Rolfé, M.; Burch, G. M.; Jin, S.; Luesch, H.; Huigens, R. W. 3rd. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 3808.
- Garrison, A. T.; Abouelhassan, Y.; Kallifidas, D.; Bai, F.; Ukhanova, M.; Mai, V.; Jin, S.; Luesch, H.; Huigens, R. W. 3rd. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14819.
- Qin, C.; Yu, D.-Y.; Zhou, X.-D.; Zhang, M.; Wu, Q.-L.; Li, J.-K. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2019**, *21*, 587.
- Le-Nhat-Thuy, G.; Dang Thi, T. A.; Nguyen Thi, Q. G.; Hoang Thi, P.; Nguyen, T. A.; Nguyen, H. T.; Nguyen Thi, T. H.; Nguyen, H. S.; Nguyen, T. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *43*, 128054.
- Wang, S.-Y.; Shi, X.-C.; Chen, X.; Laborda, P.; Zhao, Y.-Y.; Liu, F.-Q.; Laborda, P. *Biological Control.* **2021**, *155*, 104548.
- Yang, H.; Liu, K.; Jin, S.; Huigens, R. W. 3rd. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1483.
- Xiao, T.; Liu, K.; Huigens, R. W. 3rd. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127515.
- Garrison, A. T.; Abouelhassan, Y.; Kallifidas, D.; Tan, H.; Kim, Y. S.; Jin, S.; Luesch, H.; Huigens, R. W. 3rd. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3962.
- Seth, K.; Raha Roy, S.; Chakraborti, A. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 922.
- Viktorsson, E. Ö.; Melling Grøthe, B.; Aesoy, R.; Sabir, M.; Snellingen, S.; Prandina, A.; Høgmoen Åstrand, O. A.; Bonge-Hansen, T.; Døskeland, S. O.; Herfindal, L.; Rongved, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 2285.
- Kumar, S.; Saunthwal, R. K.; Mujahid, M.; Aggarwal, T.; Verma, A. K. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9912.
- Kumar, S.; Mujahid, M.; Verma, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4686.
- Lee, J. B.; Kim, G. H.; Jeon, J. H. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 2421.
- Uçar, S.; Daştan, A. T. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15502.
- Mohebat, R.; Yazdani Elah Abadi, A.; Maghsoodlou, M.-T.; Mohammadi, M. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 5915.
- Kour, H.; Paul, S.; Singh, P. P.; Gupta, R. *Synlett* **2014**, *25*, 495.
- Ivakhnenko, E.; Malay, V.; Demidov, O.; Knyazev, P.; Makarova, N.; Minkin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 621.
- Yang, H.; Abouelhassan, Y.; Burch, G. M.; Kallifidas, D.; Huang, G.; Yousaf, H.; Jin, S.; Luesch, H.; Huigens, R. W. 3rd. *Sci Rep.* **2017**, *7*, 2003.
- Pobedinskaya, D. Y.; Demidov, O. P.; Borovlev, I. V.; Avakyan, E. K.; Amangasieva, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 684.
- Yousif, D.; Monti, M.; Papagni, A.; Vaghi L. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152511.
- Sheng, J.; He, R.; Xue, J.; Wu, C.; Qiao, J.; Chen, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4458.
- Laha, J. K.; Tummalapalli, K. S. S.; Gupta, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4392.
- Sharma, D.; Kotwal, N.; Chauhan P. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3772.