

П
*92

ISSN 0514-7492

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

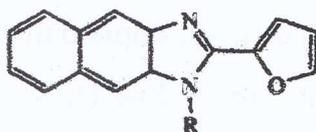
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

том 50
выпуск 8
2014

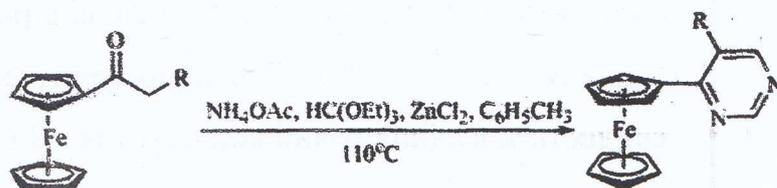


САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
«НАУКА»

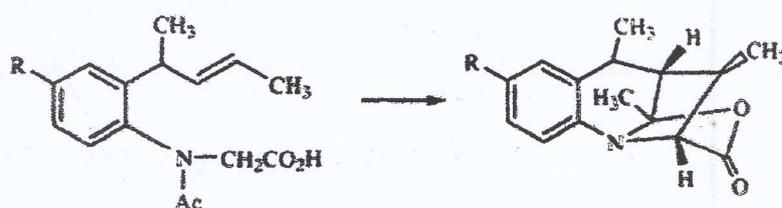
Ельчанинов И.М., Ельчанинов М.М.
Синтез и некоторые превращения 2-(2-фурил)-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазола.
1162-1166



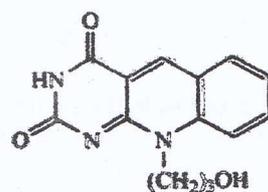
Жеребкер К.Я., Родионов А.Н., Пилипенко Е.С., Качала В.В., Никитин О.М., Белоусов Ю.А., Сименел А.А.
Синтез ферроценил- и ферроценоил-пиримидинов.
1167-1171



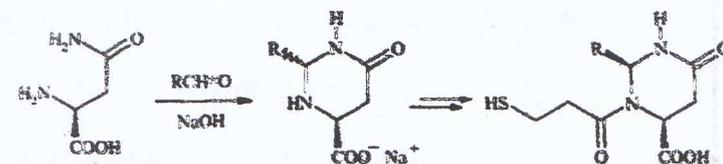
Мазгарова Г.Г., Фатыхов А.А., Гатауллин Р.Р.
Получение метано[1,3]оксазоло[3,2-*a*]-хинолин-2-онов из 2-(пент-3-ен-2-ил)-анилинов.
1172-1177



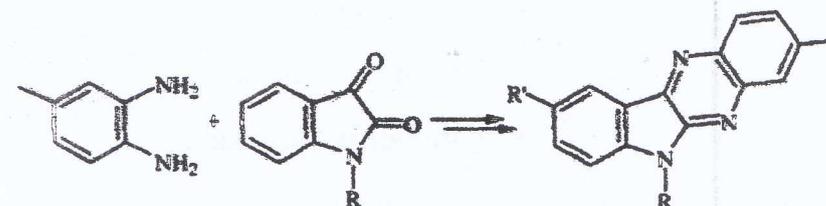
Мелик-Оганджян Р.Г., Овсепян Т.Р., Израелян С.Г., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Патоян Г.А.
Синтез, молекулярная и кристаллическая структура новых 9,10-замещенных 5-дезафлавинов.
1178-1180



Еришов А.Ю., Наследов Д.Г., Парилова Е.В., Лагода И.В., Шамагин В.В.
Синтез и строение (2*S*,4*S*)-2-алкил-(арил)-3-(3-сульфанилпропионил)-6-оксогексагидропиримидин-4-карбоновых кислот.
1181-1191



Шульга С.И., Симурова Н.В., Шульга О.С., Миса Н.И.
Синтез и исследования 3-метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалинов.
1192-1196



УДК 547.7

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЯ 3-МЕТИЛ-6Н-ИНДОЛО[2,3-*b*]ХИНОКСАЛИНОВ© С.И.Шульга, Н.В.Симурова,[@] О.С.Шульга, Н.И.МисаНациональный университет пищевых технологий
01601, Киев, ул. Владимирская, 68; e-mail: simurova@rambler.ru

Поступила 11 апреля 2014 г.

Конденсацией изатина, *N*-метил-, *N*-пропил-, *N*-бензоилизатина и 5-нитроизатина с 4-метил-1,2-бензолдиамином с высокими выходами получены 3-метил-6Н-индоло[2,3-*b*]хиноксалины. Реакция протекает стереоселективно, в реакционной смеси присутствует лишь один из возможных изомеров. Окислением метильной группы хиноксалинового фрагмента получены новые карбонильные производные, а восстановлением нитрогруппы – соответствующие индолохиноксалинамины.

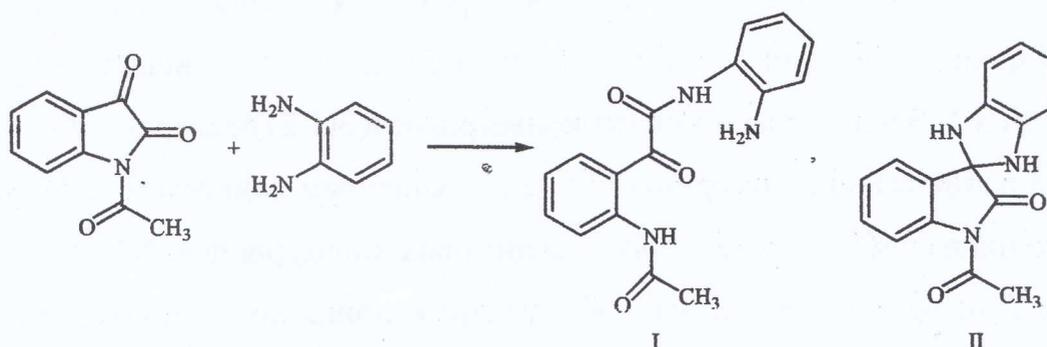
Одним из важнейших направлений современной органической химии является синтез биологически активных соединений, которые могут быть использованы в качестве фармацевтических препаратов. Индоло[2,3-*b*]хиноксалины – трициклические системы, среди которых найдены вещества с противовирусной, антитоксической активностью, а также мощные интеркаляты, проявляющие цитотоксическую и интерферониндуцирующую активность [1, 2]. Анализ литературных данных показывает, что для проявления биологической активности важны алкильные либо ацильные заместители у атома азота индольного фрагмента.

Индоло[2,3-*b*]хиноксалины, впервые полученные в работе [3], объединяют в своих молекулах фраг-

менты индола и хиноксалина. Детально изучалось их получение конденсацией изатина и ароматических диаминов [4]. В работе [4] предложено новое название этому классу соединений – индофеназины. Нами была описана многоядерная гетероциклическая система, в состав которой входили тиазольный, хиноксалиновый и индольный циклы [5].

Литературные данные свидетельствуют, что реакция *o*-фенилендиамина с 1-ацилизатином в зависимости от условий приводит к разрушению индольного цикла и образованию соединений с открытой цепью (I), либо к спиропроизводным бензимидазола (II) [6] (схема 1). Образование нециклических соединений наблюдалось также при введении в реакцию с изатином диалкиламинов [7].

Схема 1



Для того, чтобы ввести метильный заместитель к индольному атому азота, применяли гидрид натрия в абсолютном ДМСО [8], описано алкилирование индоло[2,3-*b*]хиноксалина бутиловым эфиром хлор-

уксусной кислоты [9]. Однако эти методы достаточно сложны, а выходы целевых продуктов невысоки. Известны лишь единичные случаи получения индоло[2,3-*b*]хиноксалинов, имеющих заместители в

положений *b* из производных изатина [9], в то время как именно такие соединения наиболее перспективны, если учитывать их высокую биологическую активность [10].

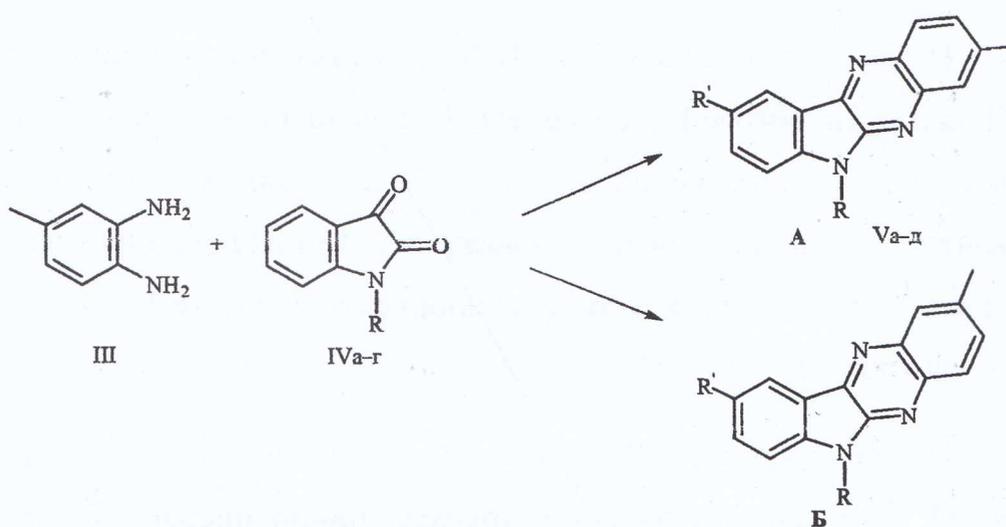
Таким образом, анализ современного состояния химии индолохиноксалинов показывает, что новые методы синтеза, а также изучение химических свойств этих соединений, особенно тех из них, которые имеют заместители у индольного атома азота, остается актуальным.

Мы изучили реакции алкилизатинов и бензоил-

изатина с 4-метилбензол-1,2-диамином (III), которые в одну стадию приводят к производным 6*H*-индоло-[2,3-*b*]хиноксалина с заместителем у атома азота индольного фрагмента, и исследовали возможность дальнейшей функционализации синтезированных соединений.

При конденсации диамина (III) как с незамещенным изатином (IVa), так и с *N*-алкилизатинами (IVб, в), а также с *N*-бензоилизатином (IVг) образуются конденсированные индолохиноксалиновые системы (Va-д) (схема 2).

Схема 2



R = H (а, д), CH₃ (б), C₃H₇ (в), COC₆H₅ (г); R' = H (а-г), NO₂ (д).

N-Метилизатин, *N*-пропилизатин, *N*-бензоилизатин синтезированы по известным методикам [11]. Константы полученных соединений соответствовали литературным данным.

Реакция диамина (III) с изатином (IVa) и его *N*-алкилпроизводными (IVб, в) может приводить к образованию двух изомерных соединений А и Б с различным расположением метильной группы. При кипячении эквимолярной смеси в ледяной уксусной кислоте реакция идет стереоселективно с образованием лишь одного изомера, как мы полагаем, — А, что может быть связано с более высокой нуклеофильностью группы NH₂, находящейся в *para*-положении к метильной группе диамина (III). Известно, что кетонный карбонил в молекуле изатина более реакционноспособен по сравнению с амидным, и реакции изатина с одним молекул гидроксиламина, гидразина, фенилгидразина протекают с участием лишь кетонного карбонила. Вероятно, именно эта карбонильная группа изатина участвует и в конденсации. Следует учесть также отсутствие стерических затруднений в диаминах (III), в котором

метильная группа находится в *para*-положении к аминогруппе. В соответствии с изложенными фактами, конденсация соединений (III) и (IV) приводит к образованию лишь одного изомера. Об этом свидетельствует высокий выход соединений (Va-д) (79–86%), а также присутствие в спектре ЯМР ¹H реакционной смеси синглета метильной группы в области 2.45–2.55 м.д. и одного набора сигналов ароматических протонов. Продукт реакции выделяли при помощи флэш-хроматографии на силикагеле, во всех случаях получая лишь один из возможных изомеров.

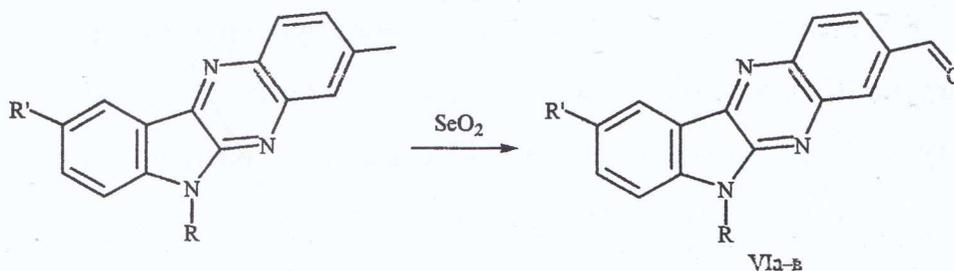
Основания (Va-д) представляют собой желтые кристаллические вещества с высокими температурами плавления, дают с концентрированной серной кислотой характерную красную окраску, что подтверждает наличие индофеназинового цикла.

Соединения (Va-д) в положении 3 индолохиноксалинового цикла имеют метильную группу, способную окисляться. Стандартная методика окисления перманганатом калия, бихроматом калия не привела к положительному результату. Поэтому для окисления

метильной группы мы применили SeO_2 . Реакцию проводили, осторожно нагревая реакционную смесь до появления экзотермического эффекта. Полученные соединения не растворялись в щелочи, что свидетельствовало о том, что образования карбоксильной

группы не произошло. Мы предположили, что окисление останавливается на стадии альдегидной группы, то есть нами получены неизвестные ранее индоло[2,3-*b*]хиноксалинкарбальдегиды (VIa-в) (схема 3).

Схема 3

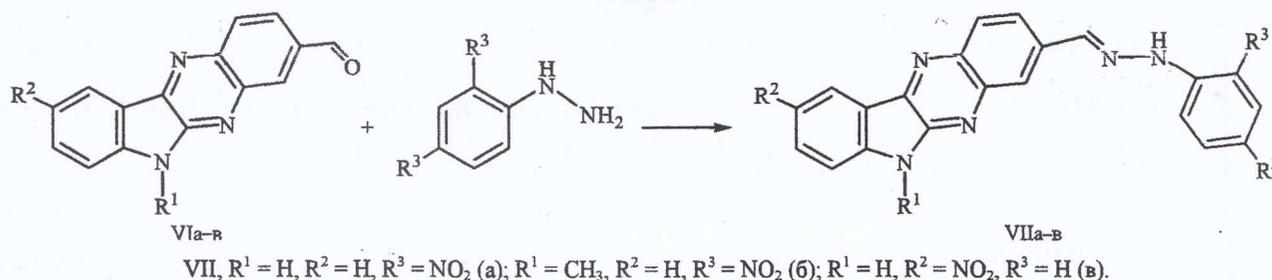


В ИК спектрах соединений (VIa-в) присутствует полоса поглощения 169–1720 нм, а в спектрах ЯМР ^1H – характерный для альдегидной группы сигнал в области 10.20 м.д., в то время как сигнал метильной группы в области 2.45–2.55 м.д. исчезает. Состав синтезированных соединений подтвержден также

элементным анализом.

Для дополнительного доказательства альдегидной группы в соединениях (VIa-в) были получены соответствующие фенил и 2,4-динитрофенилгидразоны (VIIa-в) (схема 4).

Схема 4

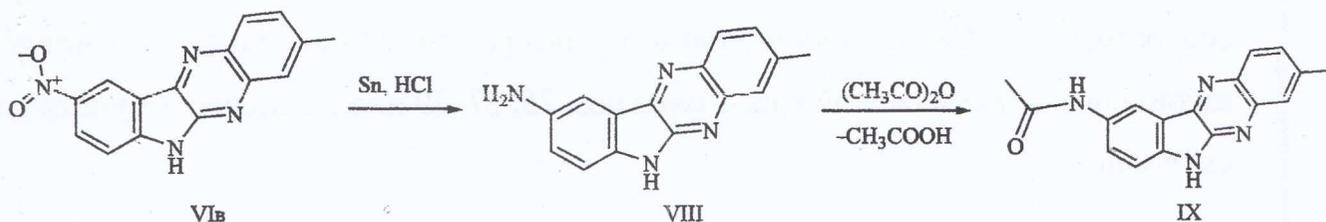


Арилгидразоны (VIIa-в) – высокоплавкие кристаллические вещества, трудно растворимые в большинстве органических растворителей. В ИК спектрах соединений (VIIa-в) отсутствует полоса поглощения альдегидной группы при 1695–1720 нм,

а полоса $\text{C}=\text{N}$ находится в области 1625–1635 нм.

Для введения аминогруппы в положение 9 соединение (VIв) восстанавливали губчатым оловом при нагревании в соляной кислоте (схема 5).

Схема 5



Амин (VIII) вступает в реакции, типичные для ароматических аминов, в частности, легко ацилируется при кипячении в избытке уксусного ангидрида с образованием амида (IX).

Таким образом, мы показали, что конденсация

алкил- и бензоилизатинов с 4-метилбензол-1,2-диамином проходит стереоселективно с образованием 3-метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалинов. Окислением метильной группы хиноксалинового фрагмента получены неизвестные ранее индоло[2,3-*b*]хиноксалин-

карбальдегиды, а восстановлением нитрогруппы в индольной части молекулы — соответствующие индолохиноксалинамины.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian-300 (рабочая частота 300 МГц) для растворов в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт — ТМС. ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-10 в таблетках КВг.

3-Метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин (Va). К 4.41 г (0.03 моль) изатина в 75 мл ледяной уксусной кислоты добавили 3.66 г (0.03 моль) 4-метилбензол-1,2-диамина, реакционную смесь кипятили 1 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду со льдом. Образовавшийся осадок отфильтровывали, очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент — хлороформ) и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты. Выход 6 г (86%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.54 с (3H, CH_3), 7.32, 7.54, 7.65, 7.81, 7.98, 8.02, 8.29 м ($7\text{H}_{\text{аром.}}$), 12.13 с (1H, NH). Найдено, %: C 77.31; H 4.80; N 17.76. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 77.23; H 4.75; N 18.01.

Соединения (Vб-д) получены аналогично.

3,6-Диметил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин (Vб) получили из 1.61 г (0.01 моль) *N*-метилизатина и 1.22 г (0.01 моль) 4-метилбензол-1,2-диамина в 30 мл ледяной уксусной кислоты. После хроматографирования и кристаллизации получили соединение (Vб). Выход 1.93 г (83%), желтые игольчатые кристаллы, т.пл. 305–306°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.51 с (3H, CH_3), 3.90 с (3H, NCH_3), 7.47, 7.66, 7.65, 7.81, 7.91, 8.13, 8.57 м ($7\text{H}_{\text{аром.}}$). Найдено, %: C 77.95; H 5.41; N 16.71. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 77.71; H 5.30; N 16.99.

3-Метил-6-пропил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин (Vв) получили из 1.89 г (0.01 моль) *N*-пропилизатина и 1.22 г (0.01 моль) 4-метилбензол-1,2-диамина в 50 мл ледяной уксусной кислоты. После хроматографирования и кристаллизации получили соединение (Vв). Выход 2.33 г (85%), желтые игольчатые кристаллы, т.пл. >310°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.97 м (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.72 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.51 с (3H, CH_3), 3.75 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.27, 7.50, 7.58, 7.77, 7.81, 8.04, 8.44, 8.29 м ($7\text{H}_{\text{аром.}}$). Найдено, %: C 78.32; H 6.40; N 15.25. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 78.52; H 6.22; N 15.26.

6-Бензоил-3-метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин (Vг) получили из 2.51 г (0.01 моль) *N*-бензоилизатина, 1.22 г (0.01 моль) 4-метилбензол-1,2-диамина в 50 мл ледяной уксусной кислоты. Выход 3.05 г (83%),

желтые кристаллы, т.пл. >310°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.55 с (3H, CH_3), 6.98, 7.54, 7.59, 7.62, 7.95, 7.99, 8.20, 8.26, 8.56, 8.02, 8.29, 8.58 м ($12\text{H}_{\text{аром.}}$). Найдено, %: C 78.45; H 4.48; N 12.27. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 78.32; H 4.41; N 12.45.

3-Метил-9-нитро-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин (Vд) получили из 1.92 г (0.01 моль) 5-нитроизатина, 1.22 г (0.01 моль) 4-метилбензол-1,2-диамина в 60 мл ледяной уксусной кислоты. Выход 3.05 г (83%), желтые кристаллы, т.пл. >310°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.55 с (3H, CH_3), 7.25, 7.58, 7.94, 8.19, 8.38, 9.34 м ($7\text{H}_{\text{аром.}}$), 11.03 с (1H, NH). Найдено, %: C 64.91; H 3.76; N 12.27. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 64.74; H 3.62; N 20.13.

6*H*-Индоло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбальдегид (VIа). 4.6 г (0.02 моль) соединения (Va), 4.4 г (0.04 моль) SeO_2 тщательно растирали в ступке, переносили в реакционную колбу и осторожно нагревали при перемешивании, постоянно контролируя температуру, до достижения экзотермического эффекта (135–145°C), при этом реакционная масса плавилась. Нагрев прекращали, наблюдая дальнейший рост температуры реакционной массы. При 235°C происходила кристаллизация. Реакционную смесь охлаждали, продукт реакции экстрагировали в ашарате Сокслета диоксаном. Экстракт концентрировали в вакууме водоструйного насоса до 100 мл и вылили в воду. Выпавшее кристаллическое вещество хроматографировали на колонке с силикагелем, затем кристаллизовали из ледяной уксусной кислоты. Выход 3.33 г (68%), желтые кристаллы, т.пл. 303–304°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720 ($\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.35, 7.58, 7.68, 8.12, 8.35, 8.58, 8.74 м ($7\text{H}_{\text{аром.}}$), 10.24 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$), 12.14 с (1H, NH). Найдено, %: C 72.65; H 3.55; N 16.74. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 72.87; H 3.67; N 16.99.

Соединения (VIб, в) получены аналогично.

6-Метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбальдегид (VIб) получили из 2.47 г (0.01 моль) соединения (Vб), 2.2 г (0.02 моль) SeO_2 . Выход 1.8 г (69%), желтые кристаллы, т.пл. 305–306°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1715 ($\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.97 с (3H, NCH_3), 7.29, 7.49, 7.62, 8.34, 8.55, 8.61, 8.65 м ($7\text{H}_{\text{аром.}}$), 10.28 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$), 12.35 с (1H, NH). Найдено, %: C 73.72; H 4.11; N 16.0. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 73.55; H 4.24; N 16.08.

9-Нитро-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбальдегид (VIв) получили из 2.78 г (0.01 моль) соединения (Vд) и 2.2 г (0.02 моль) SeO_2 . Выход 1.75 г (60%), желтые кристаллы, т.пл. >310°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720 ($\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.25, 8.29, 8.34, 8.46, 8.68, 9.35 ($6\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.83 с (1H, NH),

10.38 с (1H, CH=O). Найдено, %: С 61.49; Н 2.80; N 19.11. $C_{15}H_8N_4O_3$. Вычислено, %: С 61.65; Н 2.76; N 19.17.

2,4-Динитрофенилгидразон 6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-карбальдегида (VIIa). К раствору 0.25 г (0.001 моль) альдегида (VIa) в 10 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли раствор 0.2 г (0.001 моль) 2,4-динитрофенилгидразина в 10 мл ледяной уксусной кислоты и 1 каплю концентрированной соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим этанолом и высушивали при 50°C. Выход 0.28 г (95%), оранжевые призматические кристаллы, т.пл. >310°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.96 с (3H, NCH₃), 7.28, 7.47, 7.64, 7.96, 8.18, 8.23, 8.74, 8.57, 8.68, 8.76, 9.35 (10H_{аром.}, 1H, CH=), 9.83 с (1H, NH). Найдено, %: С 58.88; Н 3.16; N 22.85. $C_{21}H_{13}N_7O_4$. Вычислено, %: С 59.02; Н 3.07; N 22.94.

Соединения (VIIб, в) получены аналогично.

2,4-Динитрофенилгидразон 6-метил-6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-карбальдегида (VIIб) получили из 0.26 г (0.001 моль) альдегида (VIIб) и 0.2 г (0.001 моль) 2,4-динитрофенилгидразина. Выход 0.35 г (82%), оранжевые призматические кристаллы, т.пл. >310°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.96 с (3H, NCH₃), 7.28, 7.47, 7.64, 7.96, 8.18, 8.23, 8.74, 8.57, 8.68, 8.86, 9.35 (10H_{аром.}, 1H, CH=), 13.30 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.64; Н 3.21; N 22.10. $C_{22}H_{15}N_7O_4$. Вычислено, %: С 59.86; Н 3.43; N 22.21.

Фенилгидразон 9-нитро-6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-3-карбальдегида (VIIв) получили из 0.29 г (0.001 моль) альдегида (VIIв) и 0.2 г (0.001 моль) фенилгидразина, кристаллизовали из ледяной уксусной кислоты. Выход 0.23 г (61%), оранжевые призматические кристаллы, т.пл. >310°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 7.18, 7.24, 7.39, 7.47, 7.54, 7.67, 8.18, 8.23, 8.52, 8.77, 8.52, 8.65, 8.77 м (13H_{аром.}, 1H, CH=), 10.35 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.79; Н 3.81; N 21.77. $C_{21}H_{14}N_6O_2$. Вычислено, %: С 65.96; Н 3.69; N 21.98.

3-Метил-6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-9-амин (VIII). 4.17 г (0.015 моль) нитросоединения (VIIв), растворили в 100 мл концентрированной соляной кислоты, 6.5 г губчатого олова прибавляли небольшими порциями при 70–80°C и перемешивании в течение 2 ч, затем перемешивали еще 2 ч при той же температуре, оставляли на 16 ч при комнатной

температуре. Разбавляли 100 мл воды, добавляли 40%-ный NaOH до щелочной реакции. Амин экстрагировали хлороформом (5×50 мл), после чего хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ). Выход 0.47 г (13%), желтые игольчатые кристаллы, т.пл. 284–285°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.55 с (3H, CH₃), 5.92 с (2H, NH₂), 6.78, 6.97, 7.13, 7.58, 7.84, 7.98, 8.15 м (6H_{аром.}), 9.16 с (1H, NH). Найдено, %: С 72.47; Н 4.70; N 22.56. $C_{15}H_{12}N_4$. Вычислено, %: С 72.56; Н 4.87; N 22.57.

N-(3-Метил-6H-индоло[2,3-b]хиноксалин-9-ил)-ацетамид (IX). К 0.5 г (0.002 моль) амина (VIII) прибавляли 10 мл уксусного ангидрида, кипятили 25 мин, горячий раствор профильтровали. Фильтрат охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход 0.3 г (58%), белые кристаллы, т.пл. 305–306°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.10 с (3H, CH₃), 2.55 с (3H, CH₃), 7.13, 7.29, 7.59, 7.87, 7.80, 8.29 м (6H_{аром.}), 9.16 с (1H, NH), 9.98 с (1H, NH). Найдено, %: С 70.52; Н 4.71; N 19.36. $C_{17}H_{14}N_4O$. Вычислено, %: С 70.33; Н 4.86; N 19.30.

Список литературы

1. Shibinskaya M.O., Lyakhov S.A., Mazepa A.V. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 1237.
2. Harmenberg J., Akesson-Johansson A., Gräslund A. *Antiviral Research.* 1991, 15, 193.
3. Schunck E., Marchlewski L. *Ber.* 1895, 28, 2525.
4. Buu-Hoi N.P., Saint-Ruf G. *Bull. Soc. chim.* 1960, 1920.
5. Розум Ю.С., Шульга С.И. в сб. Химическое строение, свойства и реактивность органических соединений. Киев: Наукова думка, 1969, 35.
6. Silva J., Garden S.G., Pinto A.C. *J. Braz. Chem. Soc.* 2001, 12 (3), 273.
7. Tacconi G., Righetti P.P., Desimoni G. *J. pr. Chem.* 1973, 315.
8. Hclissey Ph., Dcsbcnc-Finck S., Giorgi-Rcnault S. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 410.
9. Ivashchenko A.V., Drushlyak A.G., Titov V.V. *ХТС.* 1984, 673.
10. Бергман Я., Энгквист Р., Гердин Б., Килстром И., Бьёркунд У. Пат. RU 2369609 Заявка 2007101497/04 от 18.05.2005; опубликовано 10.10.2009.
11. Жингуету Г.И., Рехтер М.А. Изатин и его производные. Кипшинев: Штиинца, 1977, 229.