

УДК 547.863.1;547.759.4

СИНТЕЗ НОВЫХ 2-(6*H*-ИНДОЛО[2,3-*b*]ХИНОКСАЛИН-6-ИЛ)-1-ФЕНИЛЭТАН-1-ОНОВ

© 2021 г. В. Э. Мельниченко^{а,*}, Т. Н. Кудрявцева^а, А. Ю. Ламанов^а,
Т. А. Кудрявцев^а, Е. В. Грехнева^а

^а Курский государственный университет, ул. Радищева 33, Курск, 305000 Россия
*e-mail: vasilyerikovich@gmail.com

Поступило в Редакцию 2 июля 2021 г.
После доработки 27 июля 2021 г.
Принято к печати 29 июля 2021 г.

Синтезирован ряд новых 2-(6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-1-фенилэтан-1-онов взаимодействием различных 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалинов с 4-замещенными 2-бром-фенилэтан-1-онами в диметилсульфоксиде в присутствии K₂CO₃. При наличии электроноакцепторных заместителей в бензольном кольце фенацилбромида снижается выход целевого продукта реакции.

Ключевые слова: 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин, фенацилбромид, реакция алкилирования

DOI: 10.31857/S0044460X21100218

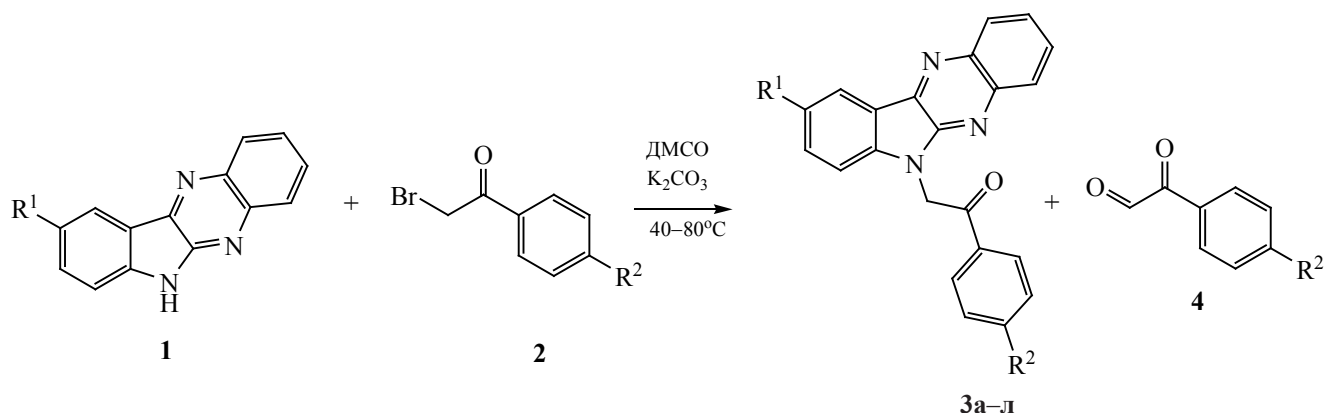
Известно, что патогенные микроорганизмы, возбудители опасных заболеваний человека и животных, со временем приобретают резистентность к известным медицинским препаратам. Поэтому проблема поиска новых биологически активных соединений остается важной задачей.

6*H*-Индоло[2,3-*b*]хиноксалин представляет собой аналог природного цитотоксического агента – эллиптицина, выделяемого из *Ochrosia elliptica*, способного к нековалентному связыванию с молекулой ДНК [1]. Замена метильных групп в положениях 5 и 11 на атомы азота приводит к понижению или полному исчезновению цитотоксического эффекта по отношению ко всем видам рака, кроме лимфомы Беркитта, являющейся вирусной [2]. Поэтому соединения ряда 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалина активно изучаются в качестве антибактериальных и противовирусных агентов [3, 4]. Так, например, 2,3-диметил-6-(2-диметиламиноэтил)-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин

(В220) показал высокую активность по отношению к вирусу простого герпеса 1 типа, вирусу ветряной оспы и цитомегаловирусу [5]. В работе [6] показано, что различные 6-замещенные 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалины способны проявлять противовирусную активность по отношению к вирусу осповакцины и индианскому везикуловирусу. Помимо этого, для соединений ряда 6-замещенных 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалинов описывается высокая интерферон-индуцирующая активность при малой токсичности [7, 8].

Одним из широко изученных способов функционализации гетероароматических кислот является реакция алкилирования, в частности алкилирование фенацилбромидом. Продолжая наши исследования по поиску и синтезу новых биологически активных соединений, производных 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалина [9], нами был получен ряд новых 2-(6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-1-фенилэтанонов **3а–л** взаимодействием соответствующего

Схема 1.



R¹ = R² = H (**3a**); R¹ = F, R² = H (**3б**); R¹ = Cl; R² = H (**3в**); R¹ = Br, R² = H (**3г**); R¹ = OCH₃, R² = H (**3д**); R¹ = H, R² = OCH₃ (**3е**); R¹ = R² = OCH₃ (**3ж**); R¹ = H, R² = CN (**3з**); R¹ = H, R² = NO₂ (**3и**); R¹ = Cl, R² = OCH₃ (**3к**); R¹ = Cl, R² = CN (**3л**).

ющих 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалинов **1** с фенацилбромидами **2** в среде ДМСО в присутствии K₂CO₃ (схема 1).

В ходе работы было установлено, что наличие заместителя в положении 9 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалина **1** не оказывает значительного влияния на выход продуктов реакции, однако при наличии электроноакцепторных заместителей в положении 4 фенацилбромида происходит повышение скорости параллельной реакции окисления по Корнблему, в результате чего целевое соединение практически не образуется. В целях уменьшения скорости конкурирующей реакции алкилирование 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалина фенацилбромидами, содержащими электроноакцепторные заместители, вели при температуре 40°C в присутствии эквивалентных количеств карбоната калия.

Выход целевых соединений **3а–л** составил 30–91%. Полученные соединения представляют собой желтые кристаллические вещества, не растворимые в воде, плохо растворимые в спирте и ацетоне и хорошо растворимые в ДМФА, ДМСО. Состав и строение соединений **3а–л** подтверждены данными элементного анализа, ЯМР и ИК спектроскопии.

Таким образом, нами получены новые потенциально биологически активные соединения на основе 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалина.

Методика синтез соединений 1. Соединения **1** получали конденсацией соответствующих изатинов с *o*-фенилендиамином в ледяной уксусной кислоте, как описано в работе [10].

Общая методика синтеза соединений 3а–л. Смесь 1 г 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалина (4.6 ммоль) и 0.63 г K₂CO₃ (4.6 ммоль) растворяли в 10 мл ДМСО. Полученный раствор, при постоянном перемешивании, нагревали до 80 (**3а**) или 40°C (**3б–л**), затем добавляли 1.1 г (5.56 ммоль) фенацилбромида. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, контроль за ходом реакции вели методом ТСХ. По окончании реакции смесь выливали в воду, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при 105°C, затем перекристаллизовывали из ДМФА.

2-(6*H*-Индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-1-фенилэтан-1-он (3а). Выход 1.54 г (91%), игольчатые оранжевые кристаллы, т. пл. 226°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3100–2854 (C–H), 1695 (C=O), 1641–1458 (C=N, C=C_{Ar}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 6.24 с (2H, CH₂COPh), 7.44–7.48 м (1H_{Het}), 7.67 т (2H_{Het}, *J* 7.78 Гц), 7.73–7.84 м (5H_{Ar}), 8.06 д. д (1H_{Het}, *J* 8.4, 1.1 Гц), 8.20–8.24 м (2H_{Het}), 8.32 д. д (1H_{Het}, *J* 8.3, 1.2 Гц), 8.45 д (1H_{Het}, *J* 7.7 Гц) Масс-спектр, *m/z*: 338 [M]⁺. Найдено, %: С 78.48; Н 4.24; N 12.66; O 4.62. C₂₂H₁₅N₃O. Вычислено, %: С 78.32; Н 4.48; N 12.46; O 4.74.

2-(9-Фтор-6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-1-фенилэтан-1-он (3б). Выход 1.43 г (88%), желтые кристаллы, т. пл. 250°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2854 (C–H), 1695 (C=O), 1641–1458 (C=N, C=C_{Ar}), 1400–1000 (C–F). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.26 с (2H, CH₂COPh), 7.57–7.72 м (4H_{Het}), 7.73–7.92 м (4H_{Ar}), 8.07 д (1H_{Ar}, *J* 8.1 Гц), 8.14–8.38 м (3H_{Het}). Масс-спектр, *m/z*: 356 [M]⁺. Найдено, %: C 74.03; H 4.24; N 11.66. C₂₂H₁₄FN₃O. Вычислено, %: C 74.36; H 3.97; N 11.82.

2-(9-Хлор-6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-1-фенилэтан-1-он (3в). Выход 1.34 г (79%), желтые кристаллы, т. пл. 249–252°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2854 (C–H), 1695 (C=O), 1641–1458 (C=N, C=C_{Ar}), 1100–1000 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.26 с (2H, CH₂COPh), 7.65 т (2H_{Het}, *J* 7.8 Гц), 7.73–7.89 м (3H_{Ar}), 7.89–7.97 м (2H_{Ar}), 8.08 д (1H_{Het}, *J* 8.5 Гц), 8.20 д (2H_{Het}, *J* 8.2 Гц), 8.33 д (1H_{Het}, *J* 8.5 Гц), 8.59 с (1H_{Het}). Масс-спектр, *m/z*: 373 [M]⁺. Найдено, %: C 72.13; H 4.04; N 11.12. C₂₂H₁₄ClN₃O. Вычислено, %: C 71.07; H 3.80; N 11.30.

2-(9-Бром-6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-1-фенилэтан-1-он (3г). Выход 1.58 г (83%), желтые кристаллы, т. пл. 344°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2854 (C–H), 1695 (C=O), 1641–1458 (C=N, C=C_{Ar}), 1080–1000 (C–Br). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.27 с (2H, CH₂COPh), 7.67 т (2H_{Het}, *J* 7.8 Гц), 7.76–7.83 м (3H_{Ar}), 7.83–7.91 м (2H_{Ar}), 8.08 д (1H_{Het}, *J* 8.5 Гц), 8.21 д (2H_{Het}, *J* 8.2 Гц), 8.33 д (1H_{Het}, *J* 8.5 Гц), 8.47 с (1H_{Het}). Масс-спектр, *m/z*: 416 [M]⁺. Найдено, %: C 63.18; H 3.56; N 10.23. C₂₂H₁₄BrN₃O. Вычислено, %: C 63.48; H 3.39; N 10.09.

2-(9-Метокси-6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-1-фенилэтан-1-он (3д). Выход 1.62 г (90%), желтые кристаллы, т. пл. 222–223°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2854 (C–H), 1678 (C=O), 1641 (C=N), 1458–1595 (C=C_{Ar}), 1238 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.95 с (3H, CH₃O), 6.20 с (2H, CH₂COPh), 7.38 д. д (1H_{Het}, *J* 8.9, 2.6 Гц), 7.63–7.70 м (2H_{Het}), 7.70–7.84 м (4H_{Ar}), 7.95 д (1H_{Het}, *J* 2.5 Гц), 8.04 д. д (1H_{Het}, *J* 8.3, 1.0 Гц), 8.21 д. д (2H_{Het}, *J* 8.4, 1.1 Гц), 8.30 д. д (1H_{Het}, *J* 8.4, 1.1 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 368 [M]⁺. Найдено, %: C 75.00; H 4.43; N 11.50; O 9.07. C₂₃H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: C 75.19; H 4.66; N 11.44; O 8.71.

2-(6*H*-Индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-1-(4-метоксифенил)этан-1-он (3е). Выход 1.48 г

(88%), игольчатые оранжевые кристаллы, т. пл. 230–232°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2920 (C–H), 1687 (C=O), 1604 (C=N), 1458–1595 (C=C_{Ar}), 1237 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.91 с (3H, CH₃O), 6.16 с (2H, CH₂COPh), 7.17 д (2H_{Ar}, *J* 8.9 Гц), 7.40–7.49 м (1H_{Het}), 7.70–7.78 м (3H_{Het}), 7.81 м (1H_{Het}), 8.05 д. д (1H_{Het}, *J* 8.3, 0.9 Гц), 8.18 д (2H_{Ar}, *J* 8.8 Гц), 8.31 д. д (1H_{Het}, *J* 8.3, 1.0 Гц), 8.44 д (1H_{Het}, *J* 7.7 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 368 [M]⁺. Найдено, %: C 75.52; H 4.17; N 11.78; O 8.53. C₂₃H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: C 75.19; H 4.66; N 11.44; O 8.71.

2-(9-Метокси-6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-1-(4-метоксифенил)этан-1-он (3ж). Выход 1.42 (78%), желтые кристаллы, т. пл. 192.6–193.6°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2854 (C–H), 1678 (C=O), 1600 (C=N), 1595–1458 (C=C_{Ar}), 1238 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.88–3.98 м (6H, CH₃O), 6.13 с (2H, CH₂COPh), 7.17 д (2H_{Ar}, *J* 8.9 Гц), 7.37 д. д (1H_{Het}, *J* 8.8, 2.5 Гц), 7.68 д (1H_{Het}, *J* 8.9 Гц), 7.72–7.77 м (1H_{Het}), 7.78–7.83 м (1H_{Het}), 7.95 д (1H_{Het}, *J* 2.5 Гц), 8.02–8.06 м (1H_{Het}), 8.18 д (2H_{Ar}, *J* 8.7 Гц), 8.28–8.32 м (1H_{Het}). Масс-спектр, *m/z*: 398 [M]⁺. Найдено, %: C 72.33; H 5.02; N 10.35; O 12.30. C₂₄H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: C 72.53; H 4.82; N 10.57; O 12.08.

2-(9-Хлор-6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-1-(4-метоксифенил)этан-1-он (3з). Выход 1.6 г (87%), игольчатые лимонно-зеленые кристаллы, т. пл. 249°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3435–2921 (C–H), 1684 (C=O), 1601 (C=N), 1595–1455 (C=C_{Ar}), 1237 (C–O–C), 1173 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.92 с (3H, CH₃O), 6.31 с (2H, CH₂COPh), 7.16–7.20 м (2H_{Ar}), 7.77–7.81 м (2H_{Het}), 7.81–7.87 м (2H_{Ar}), 8.06–8.09 м (1H_{Het}), 8.16–8.20 м (2H_{Ar}), 8.32 д. д (1H_{Het}, *J* 8.4, 1.8 Гц), 8.45 д. д (1H_{Het}, *J* 2.1, 0.5 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 402 [M]⁺. Найдено, %: C 69.03; H 3.66; N 10.72. C₂₃H₁₆ClN₃O₂. Вычислено, %: C 68.75; H 4.01; N 10.46.

4-{2-(6*H*-Индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)ацетил}бензонитрил (3и). Выход 0.726 г (50%), игольчатые лимонно-желтые кристаллы, т. пл. 248–249°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–2920 (C–H), 2234 (C≡N), 1701 (C=O), 1610 (C=N), 1595–1458 (C=C_{Ar}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.30 с (2H, CH₂COPh), 7.47 (1H_{Het}), 7.77 с (2H_{Het}), 7.81 с (2H_{Het}), 8.06 с (1H_{Het}), 8.17 с (2H_{Ar}), 8.33 м (1H_{Het}), 8.37 с (2H_{Ar}), 8.45 м (1H_{Het}). Масс-спектр, *m/z*: 363 [M]⁺. Найдено, %: C 76.56; H 4.08; N 15.30; O

4.41. $C_{23}H_{14}N_4O$. Вычислено, %: С 76.23; Н 3.89; N 15.46; О 4.41.

2-(6Н-Индол[2,3-в]хиноксалин-6-ил)-1-(4-нитрофенил)этан-1-он (3к). Выход 0.44 г (30%), желтые кристаллы, т. пл. 226°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3100–2920 (C–H), 1702 (C=O), 1614 (C=N), 1458–1595 (C=C_{Ar}), 1518 (C–NO₂), 1346 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.32 с (2H, CH₂COPh), 7.40–7.53 м (1H_{Het}, J 6.8 Гц), 7.77 с (2H_{Het}), 7.82 с (2H_{Het}), 8.01–8.11 м (1H_{Het}, J 7.9 Гц), 8.28–8.36 м (1H_{Het}, J 8.2 Гц), 8.47 с (4H_{Ar}, 1H_{Het}). Масс-спектр, m/z : 383 [M]⁺. Найдено, %: С 69.10; Н 3.52; N 14.81; О 12.42. $C_{22}H_{14}N_4O_3$. Вычислено, %: С 69.10; Н 3.69; N 14.65; О 12.55

4-{2-(9-Хлор-6Н-индол[2,3-в]хиноксалин-6-ил)ацетил}бензонитрил (3л). Выход 0.64 г (35%), игольчатые светло-желтые кристаллы, т. пл. 230°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3436–2911 (C–H), 2233 (C≡N), 1697 (C=O), 1635 (C=N), 1587–1454 (C=C_{Ar}), 1125 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.31 (2H, CH₂COPh), 7.78–7.82 м (2H_{Het}), 7.88 д (2H_{Het}, J 8.8 Гц), 8.05–8.09 м (1H_{Het}), 8.16 д (2H_{Ar}, J 8.5 Гц), 8.31–8.34 м (1H_{Het}), 8.36 д (2H_{Ar}, J 8.5 Гц), 8.45–8.47 м (1H_{Het}). Масс-спектр, m/z : 397 [M]⁺. Найдено, %: С 69.48; Н 3.05; N 14.35. $C_{22}H_{13}ClN_4O$. Вычислено, %: С 69.61; Н 3.30; N 14.12.

Все используемые в работе химические реагенты являлись коммерческими продуктами (Sigma Aldrich) и использовались без дополнительной очистки, если не указано иное. Температуру плавления определяли методом открытых капилляров на приборе Electrothermal IA 9100. Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ (элюент – толуол–ацетон–этанол, 10:3:2, проявление УФ светом). ИК спектры получали с помощью ИК Фурье-спектрометра ФСМ 1201 Мониторинг (таблетки с KBr). Масс-спектры регистрировали с помощью системы ACQUITY UPLC H-Class с УФ/масс-детекторами ACQUITY SQD Waters. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Bruker AV-600, используя в качестве растворителя ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ соединений проводили на СНН-анализаторе PerkinElmer 2400.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мельниченко Василий Эрикович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9592-2355>

Кудрявцева Татьяна Николаевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1009-3004>

Ламанов Алексей Юрьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2915-9336>

Кудрявцев Тимофей Алексеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2451-6728>

Грехнева Елена Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1744-6917>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zegar I., Graslund A., Bergman J., Eriksson M., Norden B. // Chem.-Biol. Interact. 1989. Vol. 72. P. 277. doi 10.1016/0009-2797(89)90004-5
2. Wilhelmsson L.M., Kingi N., Bergman J. // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. P. 7744. doi 10.1021/jm800787b
3. Moorthy N.S., Manivannan E., Karthikeyan C., Trivedi P. // Mini Rev. Med. Chem. 2013. Vol. 13. P. 1415. doi 10.2174/13895575113139990005
4. Moorthy N.S., Karthikeyan C., Trivedi P. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2010. Vol. 25. P. 394. doi 10.3109/14756360903190747
5. Wamberg M.C., Hassan A.A., Bond A.D., Pedersen E.B. // Tetrahedron. 2006. Vol. 62. P. 11187. doi 10.1016/j.tet.2006.09.017
6. Klimenko K., Lyakhov S., Shibinskaya M., Karpenko A., Marcou G., Horvath D., Zenkova M., Goncharova E., Amirkhanov R., Krysko A., Andronati S., Levandovskiy I., Polishchuk P., Kuz'min V., Varnek A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. P. 3915. doi 10.1016/j.bmcl.2017.06.035
7. Shibinskaya M.O., Kutuzova N.A., Mazepa A.V., Lyakhov S.A., Andronati S.A., Zubritsky M.J., Galat V.F., Lipkowski J., Kravtsov V.C. // J. Heterocycl. Chem. 2012. Vol. 49. P. 678. doi 10.1002/jhet.805
8. Shibinskaya M.O., Karpenko A.S., Lyakhov S.A., Andronati S.A., Zholobak N.M., Spivak N.Y., Samochina N.A., Shafran, L.M., Zubritsky M.J., Bondarev M.L. // J. Pharm. Sci. Pharmacol. 2015. Vol. 2. P. 140. doi 10.1166/jpsp.2015.1048
9. Кудрявцева Т.Н., Сысоев П.И., Кометиани И.Б., Руда Р.С.А., Климова Л.Г. // Auditorium. 2017. Т. 2. С. 8.
10. Gu Z., Li Y., Ma S., Li S., Zhou G., Ding S., Zhang J., Wang S., Zhou C. // RSC Adv. 2017. Vol. 7. P. 41869. doi 10.1039/C7RA08138C

Synthesis of New 2-(6*H*-Indolo[2,3-*b*]quinoxalin-6-yl)-1-phenylethane-1-ones

V. E. Melnichenko^{a,*}, T. N. Kudryavtseva^a, A. Y. Lamanov^a,
T. A. Kudryavcev^a, and E. V. Grekhneva^a

^a *Kursk State University, Kursk, 305000 Russia*

**e-mail: labos@kursksu.ru*

Received July 2, 2021; revised July 27, 2021; accepted July 29, 2021

A series of new 2-(6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxalin-6-yl)-1-phenylethane-1-ones was synthesized by the reaction of various 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxalines with 4-substituted 2-bromophenylethane-1-ones in a DMSO–K₂CO₃ system.

Keywords: 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline, phenacyl bromide, alkylation reaction