УДК 547.759 + 547.793 + 547.861.1

ОТ 1,2,5-ОКСАДИАЗОЛО[3,4-g]ИНДОЛОВ К ПИРРОЛО[2,3-f]ХИНОКСАЛИНАМ В ОДНУ ПРЕПАРАТИВНУЮ СТАДИЮ

© 2019 г. А. Б. Будаев^a, А. В. Иванов^a, О. В. Петрова^a, А. Я. Тихонов^b, В. А. Самсонов^b, Л. Н. Собенина^a, Б. А. Трофимов^a, *

^а ФГБУН «Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского СО РАН», 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского 1
*e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

^b ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН», 630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева 9

Поступила в редакцию 5 сентября 2018 г. После доработки 19 сентября 2018 г. Принята к публикации 15 октября 2018 г.

Пирроло[2,3-f]хиноксалины получены нагреванием 1,2,5-оксадиазоло[3,4-g]индолов с этаноламином в присутствии n-толуолсульфокислоты.

Ключевые слова: пирроло[2,3-f]хиноксалин, 1,2,5-оксадиазоло[3,4-g]индол, этаноламин, n-толуолсульфокислота.

DOI: 10.1134/S0514749219020204

Пиррол и его конденсированные производные, такие как индолы, бензоиндолы, азаиндолы, пиридоиндолы, индолизины, играют важную роль природе (хлорофилл, живой гемоглобин, гормоны, алкалоиды, регуляторы нервной деятельности, ростовые вещества и т.п.). Необходимость разработки новых подходов к синтезу таких систем диктуется всей логикой развития наук о жизни.

Пирролы, конденсированные с хиноксалиновыми структурами, остаются малоизвестными и труднодоступными соединениями, хотя, учитывая высокую и разнообразную биологическую активность хиноксалинов (см. недавние обзоры [1, 2]), синтез пирролохиноксалинов, объединяющих в одной молекуле две фармакологически важных

структуры, может существенно расширить базу для поиска новых высокоэффективных лекарств.

В настоящем сообщении мы описываем простой одностадийный переход от *N*-винил-1,2,5-оксади-азоло[3,4-g]индола **1** к пирроло[2,3-f]хиноксалинам **2** и **3**. Исходное *N*-винильное производное **1** получено из доступного дигидробензоксадиазолон оксима [3] и ацетилена по реакции Трофимова [4–10] с последующей ароматизацией (под действием DDQ) *N*-винил-5,8-дигидро-4*H*-[1,2,5]оксадиазоло-[3,4-g]индола (схема 1). Подробному описанию этого синтеза будет посвящена специальная публикация.

Обнаружено, что N-винил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-g]индол **1** под действием (170°C, 10 ч) этаноламина в присутствии n-толуолсульфокислоты (10 моль %)

Схема 2.

превращается в пирроло[2,3-f]хиноксалины 2 и 3 с выходом 20 и 23%, соответственно (схема 2).

Рециклизация оксадиазолов в хиноксалины под действием этаноламина, катализируемая *п*-толуолсульфокислотой, недавно описана в работе, в которой предложен механизм этой реакции, включающий виниламин в качестве ключевого интермедиата [11].

Несмотря на известную чувствительность пиррольного кольца и *N*-винильной группы к кислотам, особенно при нагревании [12], в данном случае наблюдается сохранение обоих этих фрагментов, хотя частичная потеря *N*-винильной группы всетаки происходит. Некоторая деструкция пиррольной системы, по-видимому, также протекает, чем можно объяснить невысокий выход продуктов 2 и 3. Повышенная устойчивость *N*-винилпиррольной части молекулы 1 при высокой температуре в присутствии сильной кислоты, хотя отчасти и нейтрализованной этаноламином, вероятно, обусловлена значительным включением электронной плотности пиррольного кольца в развитые системы сопряжения структур 1-3, что должно понижать протофильность пиррольного кольца.

Интересно, что оксадиазольное кольцо *N*-винил-5,8-дигидро-4*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индола — неароматизированного предшественника индола **1** (схема 1), не подвергается рециклизации с образованием хиноксалинового фрагмента под действием этаноламина в указанных выше условиях. По-видимому, неполная ароматичность исходной конденсированной системы является причиной меньшей электрофильности оксадиазольного фрагмента и, следовательно, его меньшей чувствительности к нуклеофильной атаке этаноламином или *N*-виниламинным интермедиатом [11].

Найденная реакция при дальнейшей оптимизации ее условий может открыть простой путь, начиная от доступного оксима 6,7-дигидро-2,1,3-бензоксадиазол-4(5H)-она и ацетилена, к пирролохиноксалинам — перспективным прекурсорам новых лекарственных средств.

Соединения (2 и 3). К смеси $0.141 \, \Gamma$ ($0.76 \, \text{ммоль}$) N-винил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-g]индола 1 и этаноламина (3 мл) при перемешивании добавляли $0.013 \, \Gamma$ ($0.076 \, \text{ммоль}$, 10%) n-толуолсульфокислоты и кипятили (170°C) в течение $10 \, \text{ч}$. После охлаждения смесь разбавляли насыщенным раствором NaCl ($10 \, \text{мл}$) и экстрагировали Et_2O ($4\times 5 \, \text{мл}$), экстракты промывали водой ($3\times 5 \, \text{мл}$), сушили поташом. После удаления растворителя из остатка колоночной хроматографией (Al_2O_3 , элюент гексан— Et_2O , градиент 1:0-0:1) выделяли соединения $2 \, \text{и} \, 3$.

9-Винил-9,9b-дигидро-4а*H*-пиррол[2,3-*f*]-хиноксалин (2). Выход 0.030 г (20%), светлобежевые кристаллы, т. пл. 104–106°С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3100 (=CH), 1639 (C=C), 1507, 1462, 1422, 1352 (C-C), 1265 (C-N), 865, 793, 691 (C-H). Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д.: 4.86 д (1H, H_A, J 8.9 Гц), 5.27 д (1H, H_B, J 15.9 Гц), 6.70 д (1H, H 7 , J 3.2 Гц), 7.64 д (1H, H 8 , J 3.2 Гц), 7.68 д (1H, H 5 , J 8.8 Гц), 7.88 д (1H, H 6 , J 8.8 Гц), 8.67 д (1H, H 3 , J 1.8 Гц), 8.69 д (1H, H 2 , J 1.8 Гц), 8.94 д.д (1H, H_X, J 8.9, 15.9 Гц). Спектр ЯМР 13 С, δ , м.д.: 98.6, 106.0, 122.1, 124.2, 125.3, 127.3, 128.6, 134.1, 135.1, 141.8. Найдено, %: С 73.45, H 4.78, N 21.76. C_{12} H₉N₃. Вычислено, %: С 73.83, H 4.65, N 21.52.

9,9b-Дигидро-4аH-пиррол[2,3-f]хиноксалин (3). Выход 0.030 г (23%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 155–157°С. ИК спектр, v, см $^{-1}$: 3211 (NH), 3101 (=CH), 1518, 1501, 1377 (С–С), 858, 797, 698 (С–Н). Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д.: 6.75 т (1H, 4 7, 7 7 2.6 Гц), 7.41 т (1H, 4 8, 8 7 2.6 Гц), 7.75 д (1H, 4 9, 5 7 8.8 Гц), 8.00 д (1H, 4 9, 6 7 8.8 Гц), 8.72 д (1H, 4 9, 3 7 1.8 Гц), 8.81 д (1H, 4 9, 2 7 1.8 Гц), 10.64 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР 13 С, δ 9, м.д.: 104.7, 121.1, 125.2, 125.7, 127.1, 129.8, 133.3, 141.3, 142.0, 142.3. Найдено, %: С 70.63, H 4.30, N 25.07. С $_{10}$ 1 $^{$

ИК спектры сняты на спектрометре Varian 3100 FT-IR в таблетках KBr. Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 [400.13 (1 H) и 100.6 (13 C) МГц] в CDCl₃; внутренний стандарт —

БУДАЕВ и др. 313

ГМДС ($\delta_{\rm H}$ 0.05 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Thermo Scientific Flash 2000. Температуры плавления определены на приборе SMP3 (Stuart Scientific).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pereira J.A., Pessoa A.M., Cordeiro M.N., Fernandes R., Prudencio C., Noronha J.P., Vieira M. Eur. J. Chem. 2015, 97, 664. doi 10.1016/ j.ejmech.2014.06.058
- 2. Tariq S., Somakala K., Amir M. *Eur. J. Chem.* **2018**, *143*, 542. doi 10.1016/j.ejmech.2017.11.064
- 3. Самсонов В.А., Володарский Л.Б. *XГС*. **1991**, 1408. [Samsonov V.A., Volodarskii L.B. *Chem*.

- Geterocycl. Compd. 1991, 27, 1135.] doi 10.1007/BF00486813
- 4. Gonzalez F., Sanz-Cervera J.F., Williams R.M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4519. doi 10.1016/S0040-4039(99)00825-4
- Tedeschi R.J. Acetylene. In: Encyclopedia of Physical Science and Technology, 3rd edn. Ed. R.A. Meyers. Acad. Press. Inc.: San Diego, 2001, 1, 55.
- 6. The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids. Eds. Z. Rappoport, J.F. Liebman. Wiley: Chichester, **2008**, 241.
- Wang Z. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents. Wiley: London, 2009, Pt. 3, 2793.
- 8. Trofimov B.A., Mikhaleva A.I., Schmidt E.Yu., Sobenina L.N. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, *99*, 209. doi 10.1016/S0065-2725(10)09907-1
- Modern Heterocyclic Chemistry. Eds. J. Alvarez-Builla, J.J. Vaquero, J. Barluenga. Wiley-VCH: Weinheim, 2011, 4, 288.
- 10. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II. Ed. J.J. Li. Wiley VCH: Hoboken, New Jersey, **2011**, 72.
- 11. Самсонов В.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2007**, 2424 [Samsonov V.A. *Russ. Chem. Bull.* **2007**, *56*, 2510.] doi 10.1007/s11172-007-0400-x
- 12. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Собенина Л.Н. Химия пиррола. Новые страницы. Новосибирск: Наука, **2012**.

From 1,2,5-Oxadiazolo[3,4-g]indoles to Pyrrolo[2,3-f]quinoxalines in One Preparative Stage

A. B. Budaev^a, A. V. Ivanov^a, O. V. Petrova^a, A. Ya. Tikhonov^b, V. A. Samsonov^b, L. N. Sobenina^a, B. A. Trofimov^a, *

^a Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry, SB, RAS, 664033, Russia, Irkutsk, ul. Favorskogo 1 *e-mail: boris trofimov@irioch.irk.ru

^b Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, SB, RAS, 630090, Russia, Novosibirsk, pr. Akademika Lavrent'eva 9

Received September 5, 2018 Revised September 19, 2018 Accepted October 15, 2018

Pyrrolo[2,3-f]quinoxalines by heating 1,2,5-oxadiazolo[3,4-g]indoles with ethanolamine in the presence of p-toluenesulfonic acid are obtained.

Keywords: pyrrolo[2,3-f]quinoxaline, 1,2,5-oxadiazolo[3,4-g]indole, ethanolamine, p-toluenesulfonic acid