

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ 6*H*-ИНДОЛО[2,3-*b*]ХИНОКСАЛИНОВ

© 2020 С. И. Шульга*, О. С. Шульга

Национальный университет пищевых технологий, 01601, Украина, г. Киев, ул. Владимирская 68

*e-mail: shulgasi2015@gmail.com

Поступила в редакцию 16 сентября 2020 г.

После доработки 24 сентября 2020 г.

Принята к публикации 26 сентября 2020 г.

Синтезированы 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалины конденсацией изатина, 5-нитроизатина с *o*-фенилендиамином и исследованы возможные дальнейшие превращения полученных соединений. Действием диметилсульфата эти соединения были переведены в четвертичные соли из которых окислением красной кровяной солью получили ранее неизвестные 5-метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалон-3 и его 9-нитропроизводное. Полученные хиноксалон-3 с диметилсульфатом образуют 3-метоксииндолохиноксалины, которые с бромистоводородной кислотой при температуре 130–140°C образуют ранее неизвестные 3-гидроксииндолохиноксалины. Строение полученных соединений подтверждается ИК, ЯМР спектрами и элементным анализом.

Ключевые слова: изатин, 5-нитроизатин, *орто*-фенилендиамин, индолохиноксалины, индолохиноксалон-3, гидроксииндолохиноксалины.

DOI: 10.31857/S0514749220120095

Важным направлением современной органической химии является синтез биологически активных соединений, которые используются как лекарственные препараты [1]. Среди производных индоло[2,3-*b*]хиноксалинов найдены вещества с противовирусной [2–5], антиканцерогенной [6] активностью, анальгетическими и антиспазмалитическими свойствами [7, 8].

Индоло[2,3-*b*]хиноксалины впервые получили в 1925 г. Эти вещества в своих молекулах имеют фрагменты индола и хиноксалина, их химия постоянно изучается. Вuu-Hoi N.P. и Saint-Ruf G. детально исследовали их получение конденсацией

изатина и ароматических диаминов [9]. Они же предложили новое название исследованному классу соединений – индофеназины, поскольку они как и феназин с серной кислотой дают красную окраску. Нами была описана многоядерная гетероциклическая система в состав которой входили индольный, хиноксалиновый и тиазольный циклы **1** соединения которой были использованы для получения ряда моно- и карбоцианиновых красителей (схема 1).

Кроме того, синтезировано производное **2** индофеназинов с метильной группой в 3 положении, которое было окислено SeO₂ в альдегидную

Схема 1.

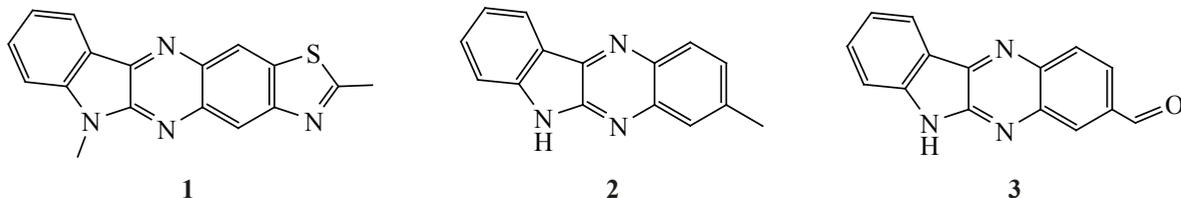
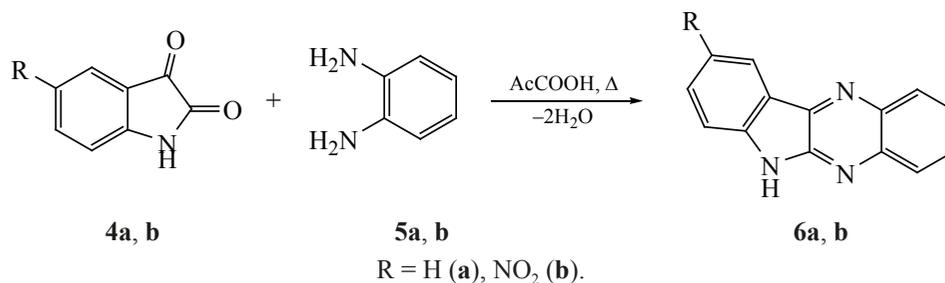


Схема 2.



группу, что привело к 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-3-карбальдегиду **3** из которого получены соответствующие арилгидразоны [10] (схема 1).

Таким образом, анализ современного состояния химии индолохиноксалинов показывает, что синтез новых производных этого класса, а также изучение их химических свойств остается актуальным.

В данной работе синтезированы реакцией конденсации изатина, 5-нитроизатина и *орто*-фениллендиамин 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин **6a** и его 9-нитропроизводное **6b**, а также исследованы возможности дальнейшей функционализации синтезированных соединений (схема 2).

С диметилсульфатом соединения **6a, b** образуют 5-метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин метилсульфат и 5-метил-9-нитро-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин метилсульфат **7** (схема 3).

Метилсульфаты перевели в перхлораты с помощью NaClO₄.

На перхлорат 5-метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалина и его 9-нитропроизводное подействовали красной кровяной солью в водном растворе. Были выделены 5-метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-3 и его 9-нитропроизводное **8** темно-красного цвета, что обусловлено хиноидным

строением бензольного кольца, входящего в состав хиноксалина (схема 4).

Как видно из схемы в результате реакции возможно образование хиноксалина-3 **8** и хиноксалина-1 **9**.

Авторы считают, что образовался хиноксалин **8**, поскольку известно, что *o*-хиноны типа **9** очень реакционно способны и менее устойчивы. Важным аргументом в пользу образования хиноксалина-3 является сравнение спектров ЯМР в спектре продуктов **6** (R = H), **7** (R = H) имеются сигналы восьми типов ароматических протонов, а в спектре хиноксалина-3 **8** их семь, что соответствует структуре **8**. Кроме того, положения сигналов протонов в 1, 2, 3 и 4 близки по значениям. Так, для продукта **6** (R = H) 7.29, 7.49, 7.54, 7.87 м.д., а продукта **7** (R = H) 7.22, 7.51, 7.56, 7.78 м.д. в то время как в спектре продукта **8** (R = H) 7.51, 7.41, 7.55, 7.93, 8.10 м.д. Из сравнения видно, что ароматический протон в 3 положении продукта **6** (R = H) лежит при 7.54 м.д., продукта **7** (R = H) – при 7.56 м.д., а продукта **8** – близкого значения не имеет, поскольку протон отсутствует. Пик при 7.93 м.д. относится к четвертому протону, что близко к значениям четвертого протона продукта **6** (R = H) 7.87 м.д. и продукта **7** (R = H) 7.78 м.д. В ИК спектре продукта **8** (R = H) имеется полоса

Схема 3.

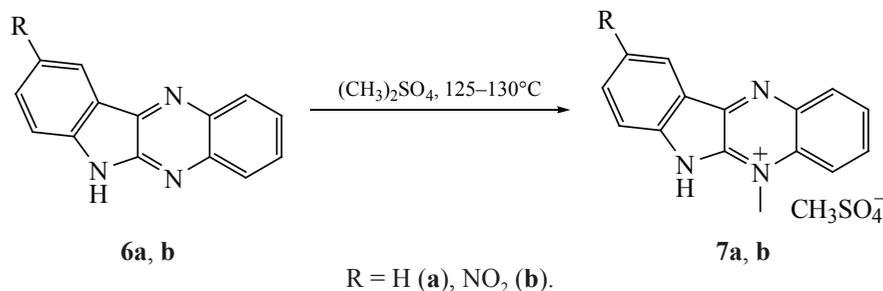
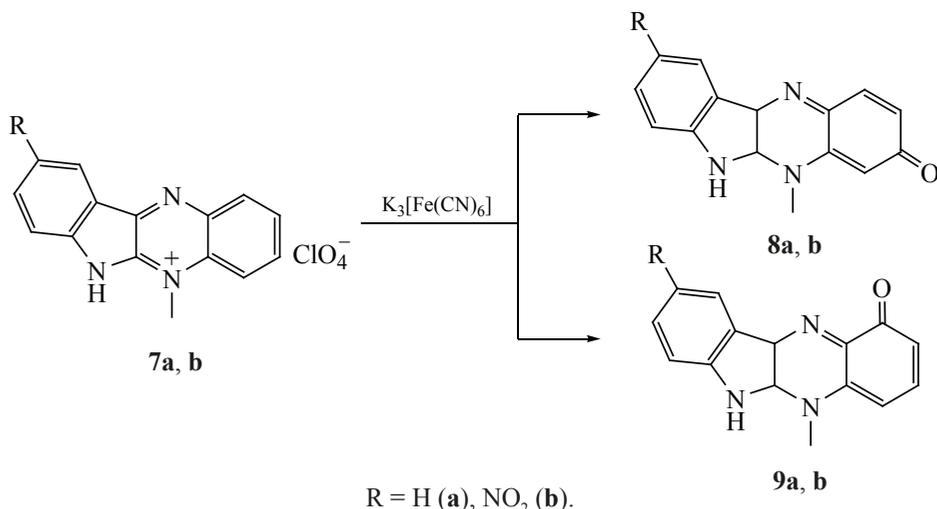


Схема 4.



средней интенсивности, которая находится при 1717 см^{-1} , что характерно для оксогруппы циклических соединений.

При очистке полученного хиноксалона-3 использовалась колонка с Al_2O_3 , где хлороформный раствор продукта реакции дал одну большую темно-красную полосу, что указывает на образование одного вещества, а именно индолохиноксалона-3.

5-Метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалон-3 и его 9-нитроаналог с диметилсульфатом (DMS) в абсолютном бензоле образуют ранее неизвестные 5-метил-3-метокси-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин и 5-метил-3-метокси-9-нитро-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин желтого цвета **10**. Изменение окраски полученного продукта с красного на желтый подтверждает переход хиноидной структуры бензольного кольца хиноксалинового цикла в ароматическое бензольное кольцо (схема 5).

В спектре ЯМР продукта **10** появился сигнал поглощения при 3.73 м.д., что характерно для метоксильной группы.

5-Метил-3-метокси-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин перхлорат и его 9-нитроаналог **11** с бромистоводородной кислотой (48%) при нагревании в ампуле при температуре $130\text{--}140^\circ\text{C}$ в течение 6 ч образуют ранее неизвестные 5-метил-3-гидрокси-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин перхлорат и 9-нитроаналог **12**, которые легко ацилируются уксусным ангидридом образуя соединение **13** белые кристаллы в виде игл (схема 6).

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.

6*H*-Индоло[2,3-*b*]хиноксалин (6a). К 14.7 г (0.1 моль) изатина в 150 мл ледовой уксусной кислоты добавили 10.81 г (0.1 моль) *o*-фенилендиамин, реакционную смесь кипятили 1 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду со льдом. Осадок отфильтровывали, чистили

Схема 5.

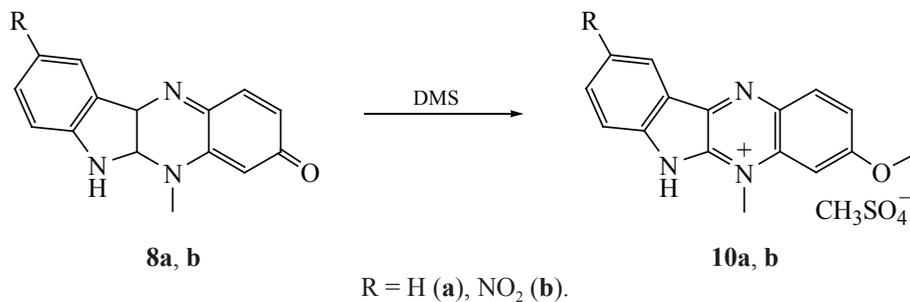
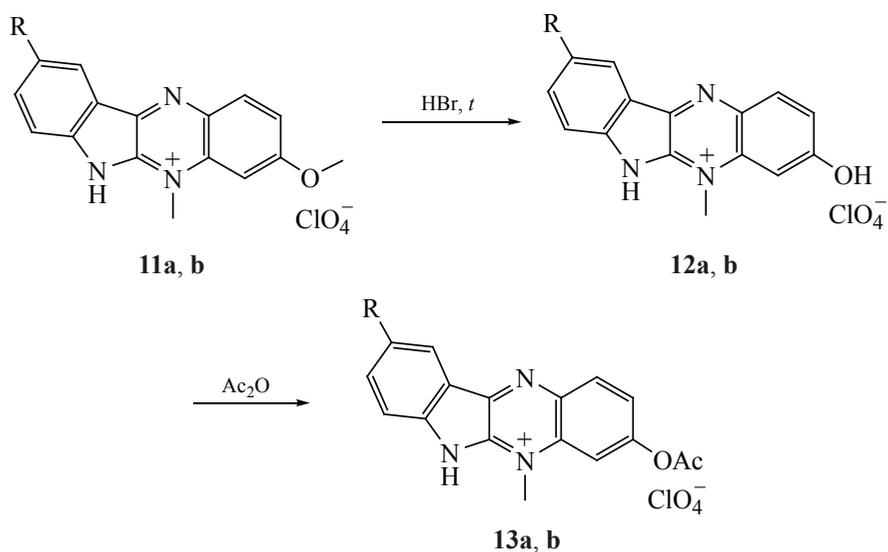


Схема 6.



R = H (a), NO₂ (b).

методом флэш-хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) и перекристалizовывали с ледовой уксусной кислоты. Выход 14.1 г (64.3%), т.пл. 290–291°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.98–7.13 м (3H_{аром}), 7.29 с, 7.49 с, 7.54 с, 7.76 с, 7.87 с, 7.91 д (*J* 5.0 Гц), 12.04 с (1H, NH). Найдено, %: С 76.81; Н 4.39; N 19.42. С₁₄Н₉Н₃. Вычислено, %: С 76.62; Н 4.10; N 19.16.

9-Нитро-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин (6b). К 9.6 г (0.05 моль) 5-нитроизатина в 50 мл ледовой уксусной кислоте добавили 5.4 г (0.05 моль) *o*-фенилендиамина, реакционную смесь кипятили 1 ч. Охладили до комнатной температуры. Выпал осадок. Отфильтровали, промыли спиртом, эфиром. Выход 10.72 г (82.2%), т.пл. > 305°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.92–7.10 м (2H_{аром}), 7.57 с, 7.67 с, 7.89 с, 8.10 с, 8.33 д (*J* 5.0 Гц), 11.12 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.33; Н 3.29; N 21.43. С₁₄Н₈Н₄О₂. Вычислено, %: С 63.58; Н 3.05; N 21.19.

5-Метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин перхлорат (7a). В пробирку поместили 2.2 г (0.01 моль) 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалина и 3 мл диметилсульфата. Нагревали при температуре 125–130°C в течение 4–5 мин при перемешивании. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отмывали эфиром 3 раза по 15 мл от тягучей примеси. После третьего отмывания эфир был бесцветный, а реакционная масса стала

твердой. Затем пробирку ставили в горячую воду 50–60°C. Эфир испаряется (работа в вытяжном шкафу). Затем добавляли в пробирку 30 мл спирта, нагрели и перемешали. Осадок отфильтровывали на водоструйном насосе. Промыли спиртом и эфиром. Осадок легко растворимый в воде. К раствору добавляли активированный уголь марки В. Отфильтровывали через двойной фильтр. К фильтрату добавили несколько капель 20%-го раствора NaClO₄. После охлаждения выделился осадок. Отфильтровали, промыли спиртом и эфиром. Выход 3.02 г (47.5%). Желтые кристаллы, т.пл. 270–272°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4.14 с (3H, CH₃), 6.95–7.09 м (3H_{аром}), 7.22 с, 7.51 с, 7.56 с, 7.83 к (*J* 7.0 Гц), 7.88 с, 11.07 с (1H, NH). Найдено, %: С 54.07; Н 3.43; N 12.72. С₁₅Н₁₂Н₃О₄Cl. Вычислено, %: С 53.97; Н 3.60; N 12.59.

5-Метил-9-нитро-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин перхлорат (7b). Соединение получено аналогично предыдущему. Выход 2.8 г (74.6%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4.56 с (3H, NCH₃), 6.77–7.00 м (2H_{аром}), 7.29 с, 7.58 с, 7.87 с, 8.03 к (*J* 7.0 Гц), 8.17 с, 11.28 с (1H, NH). Найдено, %: С 47.31; Н 2.70; N 14.93. С₁₅Н₁₁Н₄О₆Cl. Вычислено, %: С 47.56; Н 2.91; N 14.79.

5-Метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалин-3 (8a). В 22 мл воды растворяли 3.3 г (0.01 моль) перхлората 5-метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалина, при перемешивании добавили 3.2 г (0.01 моль)

красной кровяной соли в 65 мл воды. Выпал светлорозовый осадок. В течение часа добавляли 5%-ный раствор NaOH. При добавлении первых капель NaOH появилась красная окраска. После добавления NaOH перемешивали очень интенсивно еще 2 ч. Оставили на ночь. Экстрагировали хлороформом (4×150 мл). Экстракт промывали водой (4×150 мл). Промытый хлороформовый раствор красного цвета экстрагировали 5%-ным раствором соляной кислоты (4×150 мл). Хотя на экстракцию было использовано 1 л 5%-го раствора HCl раствор кислоты все время окрашивался в соломенный цвет. Хлороформовый раствор приобрел темносоломенный цвет. После охлаждения полученный экстракт нейтрализовали 25%-ным раствором аммиака. Выпал красный осадок. Отфильтровали на водоструйном насосе. Сушили в сушильном шкафу при температуре 60°C. Осадок экстрагировали в аппарате Сокслета хлороформом. Экстракт залили на колонку с Al₂O₃. Образовалась одна большая темно-красная полоса, которая легко спускалась вниз и элюированием хлороформом была смыта. Хлороформ отогнали. Получили 1.07 г (74%) осадка красного цвета, т.пл. 177–178°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4.22 с (3H, NCH₃), 6.68–7.09 м (3H_{аром}), 7.41 с, 7.55 с, 7.93 к (J 7.0 Гц), 8.39 д (J 5.0 Гц), 11.21 с (1H, NH). Найдено, %: С 72.04; Н 4.19; N 16.67. C₁₅H₁₁N₃O. Вычислено, %: С 72.32; Н 4.41; N 16.85.

5-Метил-9-нитро-6H-индоло[2,3-*b*]хиноксалон-3 (8b). Выход 1.78 г (62.9%), т.пл. 193–194°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4.63 с (3H, NCH₃), 6.72–7.14 м (2H_{аром}), 7.79 с, 7.62 с, 8.22 к (J 7.0 Гц), 8.46 д (J 5.0 Гц), 11.32 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.94; Н 3.11; N 18.56. C₁₅H₁₀N₄O₃. Вычислено, %: С 60.20; Н 3.34; N 18.73.

5-Метил-3-метокси-6H-индоло[2,3-*b*]хиноксалин перхлорат (10a). К 0.25 г (0.001 моль) 5-метил-6H-индоло[2,3-*b*]хиноксалона-3 в 15 мл абсолютного бензола добавили 6.65 г (0.05 моль) диметилсульфата в 5 мл абсолютного бензола. Холодильник закрыли хлоркальциевой трубкой. Нагревали на водяной бане. Через 10 мин выпал желтый осадок. Охладили до комнатной температуры. Отфильтровали осадок на водоструйном насосе. Промыли эфиром. Выход

0.25 г (66%) желтого осадка. Кристаллизовали из воды, т.пл. 287–288°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.68 с (3H, OCH₃), 4.52 с (3H, NCH₃), 6.72–7.16 м (3H_{аром}), 7.27 с, 7.49 к (J 5.0 Гц), 7.19 с, 8.17 секстет (J 4.0 Гц), 8.37 с, 11.17 с (1H, NH). Найдено, %: С 52.67; Н 3.71; N 11.73. C₁₆H₁₄N₃O₅Cl. Вычислено, %: С 52.81; Н 3.85; N 11.35.

5-Метил-3-метокси-9-нитро-6H-индоло[2,3-*b*]хиноксалин перхлорат (10b). Получили аналогично предыдущему с 0.3 г (0.001 моль) 9-нитрохиноксалона-3. Выход 0.41 г (70.7%), т.пл. 292–293°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.73 с (3H, OCH₃), 4.66 с (3H, NCH₃), 6.75–7.19 м (2H_{аром}), 7.36 с, 7.61 к (J 5.0 Гц), 7.78 с, 8.40 секстет (J 4.0 Гц), 11.17 с (1H, NH). Найдено, %: С 47.17; Н 3.03; N 13.59. C₁₆H₁₃N₄O₇. Вычислено, %: С 47.00; Н 3.18; N 13.70.

5-Метил-3-гидрокси-6H-индоло[2,3-*b*]хиноксалин перхлорат (12a). В ампулу поместили 0.6 г (0.007 моль) 5-метил-3-метокси-6H-индоло[2,3-*b*]хиноксалин перхлората и 5 мл 48%-го бромисто-водородной кислоты. Ампулу запаляли и нагревали в течение 6 ч. Ампулу открыли и реакционную смесь нейтрализовали 10%-ным NH₄OH до слабо кислой среды. Нагрели до кипения, профильтровали и фильтрат подкислили 30%-ной уксусной кислотой. Выпал желтый осадок. Отфильтровали на водоструйном насосе. Сушили при 60–65°C. Выход 0.40 г (38.4%). Кристаллизовали из воды, т.пл. 268–270°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4.47 с (3H, NCH₃), 6.67–7.07 м (3H_{аром}), 7.21 с, 7.22 д (J 5.0 Гц), 7.33 с (1H, OH), 7.43 с, 8.18 д (J 5.0 Гц), 8.21 с, 11.12 с (1H, NH). Найдено, %: С 54.77; Н 3.33; N 11.87. C₁₅H₁₂N₃O₅Cl. Вычислено, %: С 54.93; Н 3.43; N 12.02.

5-Метил-3-гидрокси-9-нитро-6H-индоло[2,3-*b*]хиноксалин перхлорат (12b). Получили аналогично предыдущему с 1.23 г (0.003 моль) 5-метил-3-метокси-9-нитро-6H-индоло[2,3-*b*]хиноксалин перхлората. Выход 0.52 г (46.7%), т.пл. 277–278°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4.53 с (3H, NH₃), 6.82–7.14 м (2H_{аром}), 7.29 с, 7.38 с (1H, OH), 7.47 д (J 5.0 Гц), 8.14 с, 11.17 с (1H, NH). Найдено, %: С 45.47; Н 2.87; N 14.38. C₁₅H₁₁N₄O₇Cl. Вычислено, %: С 45.63; Н 2.79; N 14.20.

5-Метил-3-ацетокси-6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин перхлорат (13а). Смесь 1.05 г (0.003 моль) 5-метил-3-гидрокси-6*H*-индола[2,3-*b*]хиноксалин перхлората и 3.25 г (0.03 моль) уксусного ангидрида кипятили на сетке в течение 1 ч. После охлаждения в колбе выкристаллизовывался осадок. Отфильтровывали, промыли спиртом и эфиром. Выход 0.74 г (62.7%), т.пл. 279–280°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.53 с (3H, CH₃), 4.43 с (3H, NCH₃), 6.99–7.17 м (3H_{аром}), 7.24 с, 7.27 с, 7.39 с, 8.21 к (*J* 7.0 Гц), 8.24 с, 11.09 с (1H, NH). Найдено, %: C 52.22; H 3.42; N 10.59. C₁₇H₁₄N₃O₆Cl. Вычислено, %: C 52.11; H 3.57; N 10.73.

5-Метил-3-ацетокси-9-нитро-6*H*-индола[2,3-*b*]хиноксалин перхлорат (13б). Получили аналогично предыдущему с 1.3 г (0.003 моль) 5-метил-3-гидрокси-9-нитро-6*H*-индола[2,3-*b*]хиноксалин перхлората. Выход 0.84 г (58.3%), т.пл. 288–289°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.50 с (3H, CH₃), 4.39 с (3H, NCH₃), 6.96–7.15 м (2H_{аром}), 7.26 с, 7.31 с, 7.41 с, 8.24 к (*J* 7.0 Гц), 8.41 с, 11.18 с (1H, NH). Найдено, %: C 46.56; H 2.72; N 12.60. C₁₇H₁₃N₄O₈Cl. Вычислено, %: C 46.74; H 2.98; N 12.83.

ВЫВОДЫ

Полученные при реакции конденсации изатина и 5-нитроизатина с *o*-фениллендиамином хиноксалины четвертичные соли которых способны в реакции с красной кровяной солью окисляться до ранее неизвестных 5-метил-6*H*-индола[2,3-*b*]хиноксалона-3 и его 9-нитроаналога. Последние в реакции с диметилсульфатом образуют 5-метил-3-метокси-6*H*-индола[2,3-*b*]хиноксалин и 5-метил-3-метокси-9-нитро-6*H*-индола[2,3-*b*]хиноксалин, которые с бромисто-водородной кислотой при нагревании в ампуле при температуре 130–140°C в течение 6 ч образуют ранее неизвестные 3-гидроксихиноксалины способны легко ацилироваться уксусным ангидридом. Строение

полученных соединений подтверждается ИК, ЯМР спектрами и элементным анализом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pereira J.A., Pessoa A.M., Cordeiro M.N.D., Fernandes R., Prudêncio C., Noronha J.P., Vieira M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 664–672. doi 10.1016/j.ejmech.2014.06.058
2. Wilhelmsson L.M., Kingi N., Bergman J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7744–7750. doi 10.1021/jm800787b
3. Hari Narayana Moorthy N.S., Manivannan E., Karthikeyan C., Trivedi P. *Mini Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1415–1420. doi 10.2174/13895575113139990005
4. Homman M., Bergman J. Пат. 9,789,107 (**2017**). США.
5. Arimondo P.B., Baldeyrou B., Laine W., Bal C., Alphonse F.A., Routier S., Coudert G., Mérour J.-Y., Colson P., Houssier C., Bailly C. *Chem.-Biol. Interact.* **2001**, *138*, 59–75. doi 10.1016/S0009-2797(01)00260-5
6. Karki S., Hazare R., Kumar S., Bhadauria V., Balzarini J., de Clercq E. *Acta Pharm.* **2009**, *59*, 431–440. doi 10.2478/v10007-009-0040-9
7. Shibinskaya M.O., Lyakhov S.A., Mazepa A.V., Andronati S.A., Turov A.V., Zholobak N.M., Spivak N.Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1237–1243. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.014
8. Zhang J., Badger P.D., Geib S.J., Petoud S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 6473–6482. doi 10.1021/ic7005343
9. Vuu-Hoi N.P., Saint-Ruf G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 1920.
10. Шульга С.И., Симурова Н.В., Шульга О.С., Миса Н.И. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1192–1196. [Shulga S.I., Simurova N.V., Shulga O.S., Misa N.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1175–1179.] doi 10.1134/S107042801408017X

Synthesis and Study of 6*H*-Indolo[2,3-*b*]quinoxalines

S. I. Shulga* and O. S. Shulga

National University of Food Technologies, 01601, Ukraine, Kiev, ul. Vladimirskaya 68

**e-mail: shulgasi2015@gmail.com*

Received September 16, 2020; revised September 24, 2020; accepted September 26, 2020

6*H*-Indolo[2,3-*b*]quinoxaline and its 9-nitro derivative were synthesized by the condensation reaction of isatin and 5-nitroisatin with *o*-phenylenediamine, and the further functionalization possibility of the synthesized compounds was investigated. By the action of dimethyl sulfate, these compounds were converted into quaternary salts, from which the previously unknown 5-methyl-6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxalone-3 and its 9-nitro derivative were obtained by oxidation with red blood salt. The obtained quinoxalones with dimethyl sulfate form 3-methoxyindoloquinoxalines, which with hydrobromic acid at a temperature of 130–140°C form previously unknown 3-hydroxyindoloquinoxalines. The structure of the obtained compounds is confirmed by IR, NMR spectra and elemental analysis.

Keywords: isatin, 5-nitroisatin, *ortho*-phenylenediamine, indoloquinoxalines, indoloquinoxalones, hydroxyindoloquinoxalines