

Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко

ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
1,3-ДИАРИЛПИРРОЛО[1,2-*a*]ХИНОКСАЛИНОВ
ИЗ 2-(1Н-ПИРРОЛ-1-ИЛ)ФЕНИЛАМИНОВ

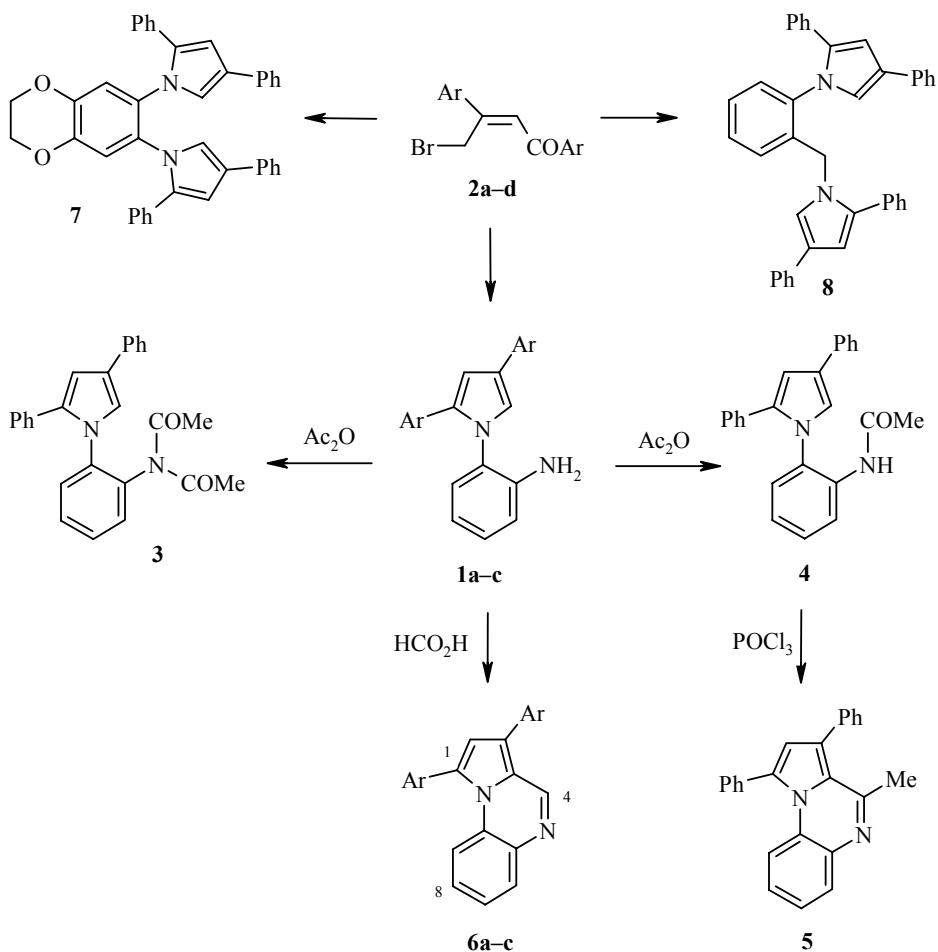
Конденсация 4-бром-1,3-диарил-2-бутен-1-онов с *o*-фенилендиамином приводит к образованию 2-[2,4-диарил-1Н-пиррол-1-ил]фениламинов. При нагревании их растворов в муравьиной кислоте происходят формилирование и внутримолекулярная конденсация в 1,3-диарилпирроло[1,2-*a*]хиноксалины. Ацилирование 2-[2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-ил]фениламина As_2O в уксусной кислоте приводит к ацетамиду, который легко циклизуется в 4-метил-1,3-дифенилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин при нагревании с $POCl_3$.

Ключевые слова: γ -бромдипнон, 2-(1Н-пиррол-1-ил)фениламин, N-[2-(1Н-пиррол-1-ил)фенил]ацетамид, пирроло[1,2-*a*]хиноксалин, полициклические гетероциклические соединения.

Гетероциклическая система пирроло[1,2-*a*]хиноксалина достаточно хорошо изучена (более 800 ссылок по поисковой системе Beilstein). Разработаны два подхода к синтезу ее производных: 1) на основе производных N-(2-аминофенил)пиррола ведут достройку пиразинового цикла; 2) на основе производных хиноксалина достраивают пиррольный цикл. Синтез пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов по первому пути был предложен в 1965 г. [1] и с тех пор является основным. Однако по этому пути до настоящего времени недоступны замещенные по пиррольной части производные трицикла.

В настоящей работе мы, в развитие ранее предложенного нами способа получения 2-(2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-ил)фениламина (**1a**) [2], предлагаем способ получения 1,3-диарилпирроло[1,2-*a*]хиноксалинов.

В работе [2] нами описан синтез 2-(2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-ил)фениламина (**1a**) взаимодействием 1,3-дифенил-4-бром-2-бутен-1-она (γ -бромдипнона, **2a**) с *o*-фенилендиамином (выход 61%). При использовании в этой реакции замещенных γ -бромдипнонов – 4-бром-1,3-диарил-2-бутен-1-онов **2b,c** [3] – с выходами 60 и 66% получены соответствующие 2-[2,4-диарил-1Н-пиррол-1-ил]фениламины **1b,c** (схема, таблица). В случае взаимодействия 4-бром-1,3-бис(4-метоксифенил)-2-бутен-1-она **2d** с *o*-фенилендиамином последний провоцирует образование 2,4-бис(4-метоксифенил)фурана [3], не вступая сам в превращение.



1,2,6 a Ar = Ph, b Ar = 4-ClC₆H₄, c Ar = 4-BrC₆H₄; 2d Ar = 4-MeOC₆H₄

Нами изучено взаимодействие 2-[2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-ил]-фениламина (**1a**) с ацилирующими реагентами. Нагревание пиррола **1a** в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия приводит к N-ацетил-N-[2-(2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-ил)фенил]ацетамиду (**3**). В ИК и ЯМР ¹H спектрах нет сигналов группы NH, а поглощение протонов ацетильных групп в спектре ЯМР ¹H наблюдается (как следствие пространственных затруднений свободного вращения диацетиламиногруппы в молекуле **3**) в виде двух сильно уширенных сигналов с разницей в химических сдвигах ~0.6 м. д. При ацилировании **1a** уксусным ангидридом в уксусной кислоте без нагревания (в течение 1 ч) образуется с умеренным выходом (51%) моно-ацетилпроизводное – N-[2-(2,4-дифенил-1Н-пиррол-1-ил)фенил]ацетамид (**4**). Увеличение длительности выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре или ее нагревание ведет к некоторому повышению выхода (до 70%), но продукт реакции загрязнен диацетильным производным со структурой **3**, который трудно удалить перекристаллизацией.

Физико-химические свойства и данные элементного анализа

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N	Hlg		
1b	C ₂₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₂	<u>69.60</u>	<u>4.19</u>	<u>7.41</u>	<u>18.70</u>	230–232	66
		69.67	4.25	7.39	18.69		
1c	C ₂₂ H ₁₆ Br ₂ N ₂	<u>56.38</u>	<u>3.42</u>	<u>6.01</u>	<u>34.14</u>	248–250	60
		56.44	3.44	5.98	34.13		
3	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₂	<u>79.10</u>	<u>5.58</u>	<u>7.11</u>	–	197–199	35
		79.16	5.62	7.10			
4	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	<u>81.75</u>	<u>5.64</u>	<u>7.98</u>	–	93–94	51
		81.79	5.72	7.95			
5	C ₂₄ H ₁₈ N ₂	<u>86.15</u>	<u>5.40</u>	<u>8.40</u>	–	141–143	41
		86.20	5.43	8.38			
6a	C ₂₃ H ₁₆ N ₂	<u>86.17</u>	<u>4.97</u>	<u>8.74</u>	–	162–164	68
		86.22	5.03	8.74			
6d	C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ N ₂	<u>70.90</u>	<u>3.58</u>	<u>7.22</u>	<u>18.20</u>	201–203	70
		70.96	3.62	7.20	18.21		
6c	C ₂₃ H ₁₄ Br ₂ N ₂	<u>57.72</u>	<u>2.89</u>	<u>5.85</u>	<u>33.44</u>	203–205	65
		57.77	2.95	5.86	33.42		
7	C ₄₀ H ₃₀ N ₂ O ₂	<u>84.12</u>	<u>5.25</u>	<u>4.93</u>	–	258–260	27
		84.19	5.30	4.91			
8	C ₃₉ H ₃₀ N ₂	<u>88.88</u>	<u>5.69</u>	<u>5.31</u>	–	94–96	43
		88.94	5.74	5.32			

* Растворитель: MeNO₂ (соединение **1b**), ДМФА (соединения **1c**, **6c,d**, **7**), *i*-PrOH (соединения **3–5**), гексан (соединение **6a**), EtOH (соединение **8**).

При нагревании ацетамида **4** в хлорокисле фосфора происходит внутримолекулярная циклизация с образованием 4-метил-1,3-дифенилпирроло[1,2-*a*]хиноксалина (**5**). В его спектре ЯМР ¹H в ароматической области наблюдаются четко отделенные от основной группы сигналы Н-2 в более сильном поле (6.79 м. д., с) и Н-6 – в слабом поле (7.90 м. д., д).

Попытки провести циклизацию пирролов **2a–c** в 4-замещенные пирроло[1,2-*a*]хиноксалины с использованием хлорангидридов карбоновых кислот оказались безуспешными. Нагревание смеси реагентов в пиридине привело к образованию сложной смеси продуктов, среди которых, согласно данным ЯМР ¹H, имелись моноациламы типа **4** (до 30%).

Взаимодействие пирролилфениламинов **1a–c** с муравьиной кислотой сразу приводит к циклическим продуктам – 1,3-диарилпирроло[1,2-*a*]хиноксалинам **6a–c**. Отличие от методики получения незамещенных хиноксалинов, предложенной ранее [4], состоит лишь в продолжительности нагревания. В случае соединений **1a–c** для полного превращения в **6a–c** потребовалось 8 ч нагревания смеси реагентов. В спектрах ЯМР ¹H продуктов **6a–c**, в характерной для незамещенных в положении 4 пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов [5–7] области, наблюдаются

сигналы протонов Н-4 (8.97 м. д., с).

Сопоставление наших результатов по циклизации типа **1**→**6** с циклизацией 2-(пиррол-1-ил)фениламина [4] указывает на снижение реакционной способности соединений типа **1**, обусловленное введением двух арильных заместителей в пиррольный цикл. При этом варьирование характера заместителей в арильных циклах не оказывает существенного влияния на процесс циклизации **1** в **6**.

Следует указать, что 1,3-диарилпирроло[1,2-*a*]хиноксалины **5**, **6a–c** лишены основных свойств и не образуют солей с минеральными кислотами, а с иодистым метилом и бензилхлоридом (в нитрометане) – четвертичных солей.

Далее мы попытались расширить круг, доступных описанными выше методами, 1,3-диарилпирроло[1,2-*a*]хиноксалинов путем варьирования структуры используемых на первой стадии *o*-фенилендиаминов. Однако основным продуктом взаимодействия γ -бромдипнона **2a** с *o*-фенилендиаминами, имеющими электрооакцепторные заместители (4-Cl, 4-NO₂) оказался 2,4-дифенилфуран – соединение, образование которого наблюдалось ранее при нагревании γ -бромдипнона **2a** в присутствии оснований [3, 8]. При использовании же *o*-фенилендиаминов с донорными заместителями (4-Me, 4-OMe) получены сложные смеси, содержащие ожидаемые пирролы и *bis*-пирролы. Только в случае 6,7-диамино-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина выделен и охарактеризован 1-[7-(2,4-дифенилпиррол-1-ил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-6-ил]-2,4-дифенилпиррол (**7**). Его строение установлено на основании данных масс-спектрометрии, ИК и ЯМР ¹H спектров, в которых отсутствуют сигналы типа NH. К подобному результату ведет и взаимодействие γ -бромдипнона **2a** с 2-(аминометил)анилином. С выходом 43% выделен 1-{2-[(2,4-дифенилпиррол-1-ил)метил]фенил}-2,4-дифенилпиррол (**8**). Особенность спектра ЯМР ¹H соединения **8** – присутствие сигналов магнитно неэквивалентных протонов метиленовой группы в виде АВ-спиновой системы с $J = 16.8$ Гц как следствия пространственных затруднений вращения вокруг простых связей C–N.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры таблеток соединений с CsI зарегистрированы на приборе Pye-Unicam SP3-300. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian Mercury 400 (400 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены методом ВЭЖХ на приборе AGILENT 1200 SL (ХИ, ацетонитрил, 0.05% муравьиной кислоты). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

4-Бром-1,3-диарил-2-бутен-1-оны **2b,c** получены по методике [3].

2-[2,4-Бис(4-хлорфенил)пиррол-1-ил]фениламин (1b) и 2-[2,4-бис(4-бромфенил)пиррол-1-ил]фениламин (1c) получают по методике, описанной для соединения **1a** в работе [2].

Соединение 1b. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3461 (NH₂), 3374 (NH₂), 1617, 1501, 1484, 1089, 832, 797, 749. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.58 (2H, д, ³ $J = 8.5$, H-2',6'); 7.31 (2H, д, ³ $J = 8.5$, H-3',5'); 7.26 (1H, д, ³ $J = 1.6$, H- α); 7.18–7.16 (4H, м, H-2'',3'',5'',6''); 7.09 (1H, т, ³ $J = 8.0$, H-4); 6.90 (1H, д, ³ $J = 8.0$, H-6); 6.83 (1H, д, ³ $J =$

1.6, Н-β); 6.80 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-3); 6.55 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-5); 4.72 (2H, с, NH₂).

Соединение 1с. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3461 (NH₂), 3373 (NH₂), 1617, 1503, 1480, 1008, 829, 796, 759. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.52 (2H, д, $^3J = 8.5$, Н-2',6'); 7.44 (2H, д, $^3J = 8.5$, Н-3',5'); 7.32 (2H, д, $^3J = 8.5$, Н-2'',6''); 7.25 (1H, д, $^3J = 1.6$, Н-α); 7.12 (2H, д, $^3J = 8.5$, Н-3'',5''); 7.09 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-4); 6.90 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-6); 6.83 (1H, д, $^3J = 1.6$, Н-β); 6.80 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-3); 6.55 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-5); 4.70 (2H, с, NH₂).

N-Ацетил-N-[2-(2,4-дифенилпиррол-1-ил)фенил]ацетамид (3). К раствору 0.31 г (1.0 ммоль) соединения **1а** в 5 мл уксусного ангидрида прибавляют 0.2 г ацетата натрия. Смесь кипятят 3 ч. Избыток уксусного ангидрида упаривают в вакууме и к остатку прибавляют 10 мл воды. Твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и 2-пропанолом. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1691 (C=O), 1601, 1518, 1475, 1298, 757, 691. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.61 (1H, д, $^3J = 7.5$, Н-6); 7.54 (1H, т, $^3J = 7.5$, Н-4); 7.50–7.48 (3H, м, Н-2',6',5'); 7.39 (1H, д, $^3J = 7.5$, Н-3); 7.31 (2H, т, $^3J = 8.0$, Н-3',5'); 7.22–7.12 (6H, м, Н-2''–6'', Н-4''); 6.93 (1H, д, $^3J = 1.4$, Н-α); 6.66 (1H, д, $^3J = 1.4$, Н-β); 2.07 (3H, уш. с, CH₃); 1.40 (3H, уш. с, CH₃).

N-[2-(2,4-Дифенилпиррол-1-ил)фенил]ацетамид (4). К раствору 0.31 г (1.0 ммоль) соединения **1а** в 5 мл уксусной кислоты прибавляют 0.5 мл (5.3 ммоль) уксусного ангидрида. Смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч. При охлаждении на ледяной бане к смеси прибавляют 25 мл воды. Через 30 мин отфильтровывают выпавший осадок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420 (NH), 1680 (C=O), 1600, 1518, 1480, 1455, 1298, 755, 692. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 9.04 (1H, уш. с, NH); 7.58 (2H, д, $^3J = 7.5$, Н-2',6'); 7.33–7.31 (5H, м, Н-3',5', Н-4–6); 7.26 (1H, д, $^3J = 1.4$, Н-α); 7.17–7.06 (6H, м, Н-2''–6'', Н-4''); 7.00 (1H, м, Н-3); 6.76 (1H, д, $^3J = 1.4$, Н-β); 1.89 (3H, уш. с, CH₃).

4-Метил-1,3-дифенилпирроло[1,2-а]хиноксалин (5). Раствор 0.4 г (1.13 ммоль) ацетамида **4** в 7 мл хлороксида фосфора кипятят 30 мин. Растворитель упаривают, к остатку прибавляют 30 мл воды со льдом и отфильтровывают образовавшийся осадок гидрохлорида 4-метил-1,3-дифенилпирроло[1,2-а]хиноксалина. Твердое вещество растворяют в 10 мл теплой воды и прибавляют 2 мл 10% раствора Na₂CO₃. Через 1 ч отфильтровывают образовавшийся осадок и тщательно промывают водой и 2-пропанолом. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=N), 1475, 1410, 1330, 765, 705. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.90 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-6); 7.56–7.55 (5H, м, Н Ar); 7.43–7.30 (7H, м, Н Ar); 7.14 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-7); 6.79 (1H, с, Н-2); 2.39 (3H, с, CH₃).

1,3-Дифенилпирроло[1,2-а]хиноксалин (6а). Растворяют при нагревании 0.5 г (1.61 ммоль) соединения **1а** в 5 мл муравьиной кислоты. Смесь кипятят 8 ч. Избыток кислоты упаривают, к остатку прибавляют 10 мл 10% раствора Na₂CO₃. Твердое вещество отфильтровывают, тщательно промывают водой и небольшим количеством 2-пропанола. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3065, 1600 (C=N), 1450, 1323, 755, 745, 693. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 8.97 (1H, с, Н-4); 7.84 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-6); 7.66 (2H, д, $^3J = 8.0$, Н-2',6'); 7.56–7.54 (5H, м, Н-3'-5', Н-2'',6''); 7.49 (2H, т, $^3J = 8.0$, Н-3'',5''); 7.36–7.35 (3H, м, Н-8,9,4''); 7.15 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-7); 6.98 (1H, с, Н-2). Масс-спектр (ХИ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 321 [M + 1]⁺ (100), 322 [M + 2]⁺ (43).

1,3-Бис(4-хлорфенил)пирроло[1,2-а]хиноксалин (6б) и 1,3-бис(4-бромфенил)пирроло[1,2-а]хиноксалин (6с) получают по методике синтеза продукта **6а**, используя 10 мл муравьиной кислоты.

Соединение 6б. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3045, 1612 (C=N), 1491, 1470, 1425, 1324, 1090, 819, 766. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 8.97 (1H, с, Н-4); 7.86 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-6); 7.67 (2H, д, $^3J = 8.0$, Н-2',6'); 7.57–7.56 (4H, м, Н-3',5',2'',6''); 7.48 (2H, т, $^3J = 8.0$, Н-3'',5''); 7.39–7.38 (2H, м, Н-8,9); 7.22 (1H, т, $^3J = 8.0$, Н-7); 7.00 (1H, с, Н-2).

Соединение 6с. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3050, 1611 ($\text{C}=\text{N}$), 1470, 1422, 1324, 1075, 1006, 818, 765. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.96 (1H, с, H-4); 7.85 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 7.69 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2',6'); 7.61 (4H, м, H-3',5',2'',6''); 7.50 (2H, т, $^3J = 8.0$, H-3'',5''); 7.39 (2H, м, H-8,9); 7.22 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-7); 7.00 (1H, с, H-2).

1-[7-(2,4-Дифенилпиррол-1-ил)-2,3-дигидро-1,4-бензоксазин-6-ил]-2,4-дифенилпиррол (7). Смесь 1 г (3.32 ммоль) γ -бромдипнона **2а**, 0.27 г ацетата натрия и 0.55 г (3.32 ммоль) 7-амино-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-иламина сплавляют на масляной бане при 120–130 °С в течение 5 мин. После охлаждения к сплаву добавляют 10 мл воды и тщательно растирают. Отфильтровывают твердый остаток, тщательно промывают водой, 2-пропанолом и перекристаллизовывают. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600, 1500, 1298, 1205 ($\text{C}-\text{O}$), 1065, 770, 700. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.27–7.23 (9H, м, H Ar, 2H- α); 7.10–6.92 (11H, м, H Ar); 6.73–6.71 (4H, м, H-5,8, 2H-4''); 6.38 (2H, уш. с, 2H- β); 4.36–4.35 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$). Масс-спектр (ХИ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 571 [$\text{M} + 1$] $^+$ (100), 572 [$\text{M} + 2$] $^+$ (50).

1-{2-[(2,4-Дифенилпиррол-1-ил)метил]фенил}-2,4-дифенилпиррол (8) получают по описанной выше методике синтеза продукта **7**, используя 0.4 г (3.32 ммоль) 2-(аминометил)анилина. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3027, 2937, 1600, 1490, 1395, 1230, 760, 690. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.58 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-2',6'); 7.40 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2''',6'''); 7.35–7.33 (5H, м, H-3'-5', H-2'',6''); 7.26–7.24 (5H, м, H-3'''–5''', H-2''',6'''); 7.17–7.15 (6H, м, H-3''–5'', H-3''''–5'''); 7.08 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4); 6.99–6.97 (3H, м, H-5,6, H- α); 6.78 (1H, д, $^3J = 1.6$, H- α'); 6.76 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-3); 6.71 (1H, д, $^3J = 1.6$, H- β); 6.45 (1H, д, $^3J = 1.6$, H- β'); 4.94 (1H, д, $^2J = 16.8$, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$); 4.73 (1H, д, $^2J = 16.8$, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. W. H. Cheesman, V. Tuck, *J. Chem. Soc. (C)*, 3678 (1965).
2. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 848 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 741 (2006)].
3. Л. М. Потиха, А. Р. Турелик, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 1478 (2009).
4. G. W. H. Cheesman, V. Tuck, *J. Chem. Soc. (C)*, 852 (1966).
5. D. A.-J. Al-Sammerrai, J. T. Ralph, D. E. West, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1705 (1980).
6. J. Zhou, L. Zhang, Y. Hu, H. Hu, *J. Chem. Res. (S)*, 552 (1999).
7. Y. Harrak, S. Weber, A. B. Gomez, G. Rosell, M. D. Pujol, *ARKIVOC*, **iv**, 251 (2007).
8. R. Faragher, T. L. Gilchrist, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 336 (1976).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: potikha_l@mail.ru

Поступило 05.11.2008
После доработки 22.06.2009