

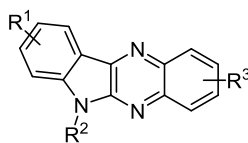
Современные методы синтеза индоло[2,3-*b*]хиноксалинов (микрообзор)

Гусейн А. о. Садыхов^{1,2}, Егор В. Вербицкий^{1,2*}

¹ Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, ул. Софьи Ковалевской, 22, Екатеринбург 620108, Россия; e-mail: verbitsky@ios.uran.ru

² Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия

Поступило 19.09.2022
Принято после доработки 28.11.2022



В микрообзоре обобщены новые методы синтеза производных индоло[2,3-*b*]хиноксалина за последние 10 лет. Большинство из описываемых в литературе подходов базируется на катализируемых переходными металлами реакциях кросс-сочетания и прямой C–N функционализации, а также процессах внутримолекулярного окислительного циклодегидрирования (реакциях S_N^H).

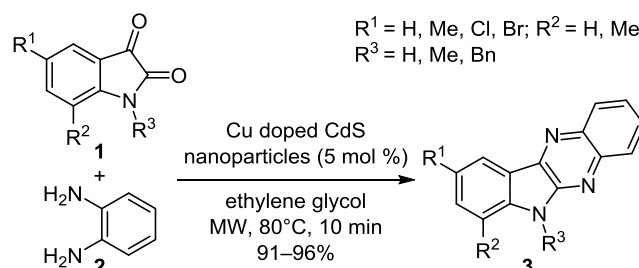
Введение

Индолохиноксалины представляют собой распространенный класс гетероциклических соединений, вызывающих большой интерес у исследователей из-за их широкого использования в материаловедении и медицинской химии. В частности, производные индоло[2,3-*b*]хиноксалинов находят применение в различных оптоэлектронных устройствах как сенсibilizаторы,¹ полупроводники,^{2–4} светоизлучающие^{5–7} и сенсорные мате-

риалы.⁸ Индоло[2,3-*b*]хиноксалиновый каркас является структурным фрагментом многих биологически активных соединений, обладающих противовирусной,^{9,10} противоопухолевой^{11–13} и противодиабетической¹⁴ активностью. В настоящем микрообзоре представлены наиболее значимые публикации по новым методам синтеза производных индоло[2,3-*b*]хиноксалина за 2012–2022 гг.

Реакции конденсации и циклоприсоединения

Наиболее распространенным способом получения производных индоло[2,3-*b*]хиноксалина являются реакции конденсации изатина с *орто*-фенилендиамином.^{15,16} Обычно в качестве катализатора в подобных реакциях выступают кислоты Бренстеда, такие как уксусная, муравьиная или соляная кислоты.¹⁷ Недавно было предложено использовать в качестве неэффективных катализаторов допированные медью наночастицы CdS в реакциях замещенных изатинов **1** с *орто*-фенилендиамином (**2**), проводимых в условиях микроволновой активации.¹⁵ В равной мере в качестве катализатора могут быть использованы и наночастицы оксида церия(IV),



показавшие свою эффективность в аналогичной реакции, протекающей в водной среде и приводящей к продуктам **3** с выходами до 96%.¹⁶



Гусейн А. о. Садыхов родился в 1995 г. в Тюмени, Россия. Окончил Тюменский государственный университет в 2020 г., получив степень магистра химии. В настоящее время обучается в аспирантуре на кафедре органической и бимолекулярной химии Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина. Научные интересы: химия гетероциклов, C–N функционализация.



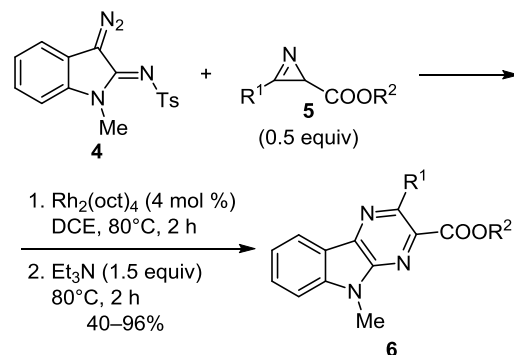
Егор В. Вербицкий, доктор химических наук, профессор РАН, директор Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН. Область научных интересов: химия гетероциклов, медицинская химия, хемосенсоры, фото- и электролюминесцентные материалы.

Реакции конденсации и циклоприсоединения (окончание)

Информация об использовании конденсации генерируемого *in situ* 2,3-диаминоиндола с α -дикарбонильными соединениями для синтеза производных индоло[2,3-*b*]хиноксалина отсутствует, однако данная реакция показала свою эффективность как один из удобных путей синтеза производных пиазино[2,3-*b*]индола.¹⁸

Как правило, основным ограничением этих методов является получение смеси региоизомерных индолохиноксалинов при использовании несимметричных *орто*-фенилендиаминов или α -дикарбонильных соединений. В литературе описан эффективный региоселективный способ синтеза производных пиазино[2,3-*b*]индола **6**, который является центральным структурным фрагментом индоло[2,3-*b*]хиноксалинового каркаса. Данный метод базируется на последовательном катализируемом Rh формальном [3+3]-циклоприсоединении и последующей ароматизации 3-диазоиндолин-2-имина **4** с широким рядом азиринов **5**.¹⁹ Этот же синтетический подход был распространен на реакции 3-диазоиндолин-

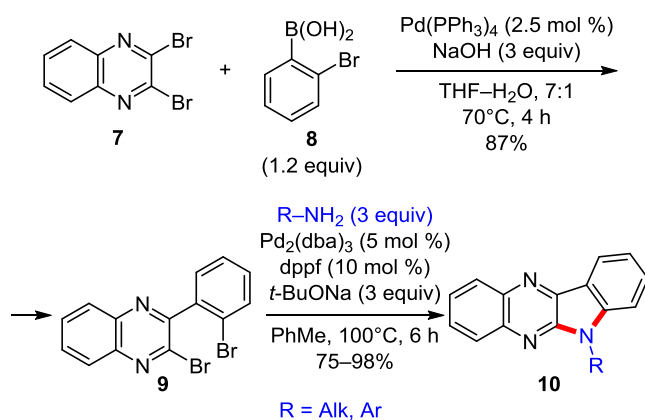
2-имина **4** с β -енаминоэфирами, позволив значительно расширить ряд производных 5*H*-пиазино[2,3-*b*]индола, получаемых с высокими выходами.²⁰



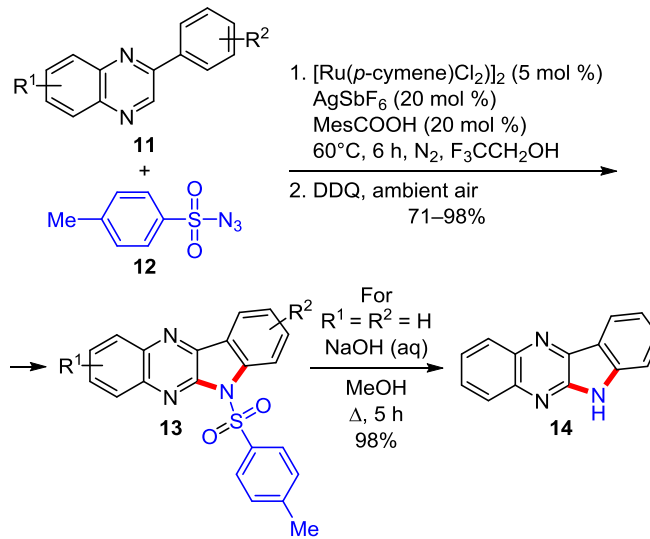
R¹ = Me, 2-thiophenyl, 2-furyl, Ph, O₂NC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-IC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-NCC₆H₄
R² = Et, *n*-Bu, *t*-Bu

Катализируемые переходными металлами реакции кросс-сочетания и прямой C–H функционализации

В последнее десятилетие использование реакции кросс-сочетания для синтеза индолохиноксалина и его аналогов становится все более популярным. Еще в 2007 г. группой Аккермана был предложен простой и эффективный подход к синтезу аннелированных производных индола из вторичных аминов и 2,3-дибромхиноксалина, основанный на одnoreакторном аминировании по реакции Бухвальда–Хартвига и последующей прямой катализируемой Pd функционализации связи C–H.^{21,22} Логическим развитием этого метода стала разработка нового двустадийного способа получения флуоресцентных индолохиноксалинов **10** с использованием кросс-сочетания по Сузуки 2,3-дибромхиноксалина (**7**) с 2-бромфенилбороновой кислотой (**8**) и последующего аннелирования на основе двойного C–N сочетания дибромопроизводного 2-арилхиноксалина **9** с различными первичными аминами.²³



В 2021 г. группой индийских исследователей был предложен новый эффективный путь получения широкого ряда биологически активных *N*-замещенных 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалинов **13** с выходами до 98% катализируемой Ru(II) двойной *орто*-C–H функционализацией 2-арилхиноксалинов **11** сульфонилзидом **12** с последующим одnoreакторным окислением 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ).²⁴ Данный способ позволяет перейти к соответствующим *N*-незамещенным 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалинам, благодаря возможности легкого детоцилирования продуктов **13** при кипячении с разбавленным раствором NaOH в MeOH, что было наглядно продемонстрировано на примере получения незамещенного индоло[2,3-*b*]хиноксалина **14**.



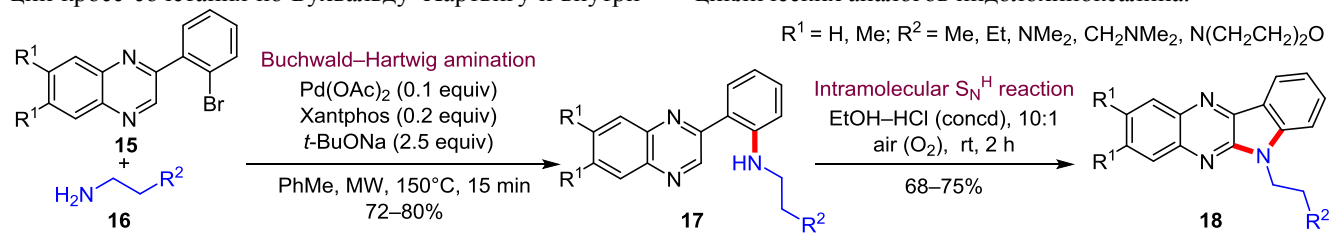
R¹ = H, 7-Cl, 7-Br, 6,7-diMe, 6,7-diMe
R² = H, 4-Me, 4-OMe, 4-Et, 4-C₆H₅, 2-F, 4-Cl, 3-Br, 4-CF₃, 4-SO₂Me, 4-OH

Некатализируемые переходными металлами реакции прямой C–N функционализации

В практике современного органического синтеза все чаще применяются методы прямой C–N функционализации, отвечающие концепции зеленой химии, в частности принципу PASE (pot, atom, and step economic).²⁵ Одной из таких синтетических стратегий, позволяющих напрямую функционализировать связь C–N, является методология нуклеофильного ароматического замещения водорода (реакции S_N^H).^{26,27} В рамках этой методологии связь C–N рассматривается как группа, позволяющая сама по себе подвергаться функционализации, минуя предварительное введение легко замещаемых нуклеофугных групп, тем самым обеспечивая малостадийный и наиболее атом-эффективный, а также малоотходный путь трансформации молекул.

Не так давно, был разработан удобный синтетический подход к синтезу широкого ряда индоло[2,3-*b*]хиноксалинов, обладающих противотуберкулезной активностью, на основе стратегии комбинированного использования реакции кросс-сочетания по Бухвальду–Хартвигу и внутри-

молекулярной реакции S_N^H.²⁸ Первой стадией является взаимодействие соответствующего замещенного 2-(2-бромфенил)хиноксалина **15** с алкиламинами **16** в присутствии Pd(OAc)₂ (10 моль. %) и Xantphos (20 моль. %) в качестве каталитической системы в PhMe в условиях микроволновой активации в течение 15 мин. Последующая одnoreакторная обработка образующегося аминопроизводного **17** концентрированной HCl в EtOH в соотношении 1:10 (по объему) позволила осуществить внутримолекулярную реакцию нуклеофильного ароматического замещения водорода за 2 ч при комнатной температуре. Целевые производные индоло[2,3-*b*]хиноксалина **18**, например антигерпетический агент В-220 и его аналоги, были получены с высокими выходами до 75%. Основным преимуществом данного подхода является возможность использования не только алкиламинов, но и анилинов, а также разнообразных 2-(*ortho*-бромарил)-1,4-диазинов с образованием широкого ряда гетероциклических аналогов индолохиноксалина.²⁹

**Заключение**

Таким образом, показано, что современные способы конструирования индоло[2,3-*b*]хиноксалинового каркаса главным образом базируются на различных методах прямой C–N функционализации как в условиях катализа переходными металлами, так и без использования

таковых. Такие синтетические подходы открывают доступ к ранее недоступным несимметричным производным индолохиноксалина и его аналогам, получение которых с использованием традиционных реакций конденсации сопряжено со значительными трудностями.

Список литературы

- Venkateswararao, A.; Tyagi, P.; Thomas, K. R. J.; Chen, P.-W.; Ho, K.-C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6318.
- Zhao, J.; Li, H.; Li, H.; Zhao, Q.; Ling, H.; Li, J.; Lin, J.; Xie, L.; Lin, Z.; Yi, M.; Huang, W. *Dyes Pigment* **2019**, *167*, 255.
- Sharma, B. K.; Shaikh, A. M.; Chacko, A.; Kamble, R. M. *J. Chem. Sci.* **2017**, *129*, 483.
- Singh, P. S.; Shirgaonkar, A. J.; Chawathe, B. K.; Kamble, R. M. *J. Chem. Sci.* **2020**, *132*, 150.
- Singh, P. S.; Badani, P. S.; Kamble, P. M. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 19379.
- Singh, P. S.; Ghadiyali, M.; Chacko, S.; Kamble, R. M. *J. Lumin.* **2022**, *242*, 118568.
- Su, T.-H.; Fan, C.-H.; Ou-Yang, Y.-H.; Hsu, L.-C.; Cheng, C.-H. *J. Mater. Chem. C* **2013**, *1*, 5084.
- Basak, M.; Bhattacharjee, B.; Ramesh, A.; Das, G. *Dyes Pigment* **2021**, *196*, 109779.
- Moorthy, N. S. H. N.; Manivannan, E.; Karthikeyan, C.; Trivedi, P. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1415.
- Klimenko, K.; Lyakhov, S.; Shibinskaya, M.; Karpenko, A.; Marcou, G.; Horvath, D.; Zenkova, M.; Goncharova, E.; Amir Khanov, R.; Krysko, A.; Andronati, S.; Levandovskiy, I.; Polishchuk, P.; Kuz'min, V.; Varnek, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3915.
- Avula, S.; Komsani, J. R.; Koppireddi, S.; Yadla, R.; Kanugula, A. K. R.; Kotamraju, S. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 3712.
- Gu, Z.; Li, Y.; Ma, S.; Li, S.; Zhou, G.; Ding, S.; Zhang, J.; Wang, S.; Zhou, C. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 41869.
- Maldonado-Santiago, M.; Santiago, A.; Pastor, N.; Alvarez, L.; Razo-Hernandez, R. S. *Struct. Chem.* **2020**, *31*, 1289.
- Kunjiappan, S.; Theivendren, P.; Pavada, P.; Govindaraj, S.; Sankaranarayanan, M.; Somasundaram, B.; Arunachalam, S.; Pandian, S. R. K.; Ammunje, D. N. *Biotechnol. Prog.* **2020**, *36*, e2904.
- Dandia, A.; Parewa, V.; Maheshwari, S.; Rathore, K. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *394*, 244.
- Edayadulla, N.; Lee, Y. R. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 11459.
- Hari Narayana Moorthy, N. S.; Manivannan, E.; Karthikeyan, C.; Trivedi, P. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1415.
- Mannes, P. Z.; Onyango, E. O.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12478.
- Baek, Y.; Maeng, C.; Kim, H.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2349.
- Sheng, G.; Ma, S.; Bai, S.; Qian, J.; Huang, K.; Lang, B.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2151.
- Ackermann, L.; Althammer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1627.
- Ackermann, L.; Althammer, A.; Mayer, P. *Synthesis* **2009**, 3493.
- Hung, T. Q.; Hoang, D. H.; Thang, N. N.; Dang, T. T.; Ayub, K.; Villinger, A.; Friedrich, A.; Lochbrunner, S.; Flechsig, G.-U.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6151.
- Laru, S.; Bhattacharjee, S.; Ghosh, S.; Hajra, A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7624.
- Davies, H. M. L.; Morton, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10256.
- Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2665.
- Chupakhin, O. N.; Shchepochkin, A. V.; Charushin, V. N. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2931.
- Sadykhov, G. A.; Belyaev, D. V.; Vakhruševa, D. V.; Ereemeeva, N. I.; Khrantsova, E. E.; Pervova, M. G.; Rusinov, G. L.; Verbitskiy, E. V.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202200497.
- Kvashnin, Y. A.; Verbitskiy, E. V.; Zhilina, E. F.; Rusinov, G. L.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *ACS Omega* **2020**, *5*, 15681.