

В. В. Сыпченко, Л. М. Потиха*, В. А. Ковтуненко,
В. Н. Баумер^а, О. В. Шишкин^{а,б}

ПОЛУЧЕНИЕ ИЗОИНДОЛО[2,1-*a*]ХИНОКСАЛИНОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ *N*-(2-АМИНОФЕНИЛ)ИЗОИНДОЛА

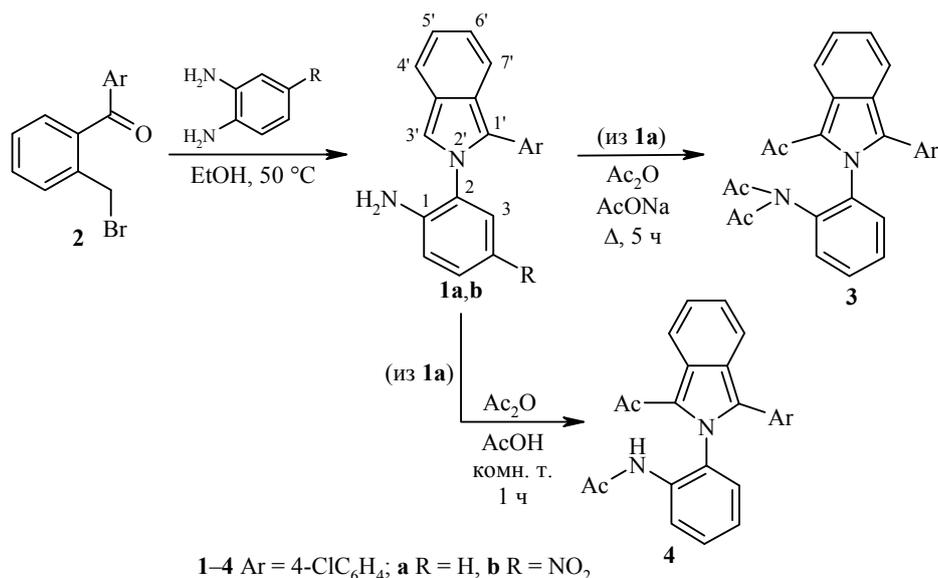
Предлагается новый способ получения *N*-(2-аминофенил)изоиндолов, состоящий во взаимодействии *o*-(бромметил)бензофенонов с 1,2-фенилендиаминами. Взаимодействие *N*-(2-аминофенил)изоиндолов с As_2O приводит к 1,*N*-диацетил- или 1,*N,N*-триацетилпроизводным, тогда как при нагревании с муравьиной кислотой или диэтилоксалатом происходит циклизация с образованием производных 11-арил-изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалина. Изучено солеобразование в ряду 11-арилизоиндоло[2,1-*a*]хиноксалина.

Ключевые слова: *N*-(2-аминофенил)изоиндол, *o*-(бромметил)бензофенон, изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалин, 1,2-фенилендиамин, ацилирование.

Полициклические азотсодержащие гетероциклические соединения с плоской структурой являются весьма перспективными для поиска новых химиотерапевтических препаратов [1]. Характеризуемые плоскими полициклическими системами известные противоопухолевые химиотерапевтические препараты, такие как антрациклины, камптотецин и амсакрин, способны ингибировать топоизомеразы – ферменты, катализирующие превращение одного топологического изомера ДНК в другой. При этом образуется тройной комплекс, включающий в себя препарат, ДНК и фермент. Недавно проведенное исследование биологической активности изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалинов показало, что эти соединения имеют высокую цитотоксическую активность против широкого ряда человеческих опухолевых клеток и на молекулярном уровне являются ингибиторами тубулин-полимеразы и топоизомеразы I, что подтверждает перспективность их использования в качестве противоопухолевых средств [2, 3].

Всего описано около 15 производных изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалинов, для получения которых применялись два способа построения гетеросистемы – достройка изоиндола к хиноксалиновому фрагменту [4, 5] или хиноксалина к изоиндольному фрагменту [2, 3, 6]. По нашему мнению, второй способ [2, 3], который основан на циклизации производных *N*-(2-аминофенил)изоиндола, предоставляет бóльшие возможности функционализации системы. Однако ключевые соединения – 1-*R*-2-(2-аминофенил)изоиндолы типа **1** малодоступны, их методы синтеза ограничены лишь двумя способами: восстановление производных изоиндоло[2,1-*a*]бензимидазола [7, 8] и реакция Штрекера 1,2-фенилендиаминов с фталальдегидом [2, 3, 9]. Убедительные доказательства структуры *N*-(2-аминофенил)изоиндола представлены только в работах [2, 3, 9]. Мы предлагаем ещё один способ получения *N*-(2-аминофенил)изоиндолов, состоящий во взаимодействии производных *o*-(бромметил)бензофенона **2** с 1,2-фенилендиаминами.

{2-[1-(4-Хлорфенил)-2*H*-изоиндол-2-ил]арил}амины **1a,b** получены из [2-(бромметил)фенил](4-хлорфенил)метанона (**2**) при проведении реакции



в этаноле при 50 °С с двукратным избытком амина в инертной атмосфере. Строение продуктов реакции установлено на основании их спектральных (ЯМР ¹H, ИК, УФ) характеристик, которые согласуются с таковыми 1,2-диарилизоиндолов, полученных нами ранее [10].

Образование *N*-(2-аминофенил)изоиндолов **1a,b** в рассматриваемой реакции не является однозначно прогнозируемым результатом. Эта реакция необычна тем, что при взаимодействии диэлектрофила с динуклеофилом (1,2-фенилендиамином) сохраняется одна из аминогрупп. Обычно в таких случаях реагируют все реакционные центры. Например, при взаимодействии 1,2-фенилендиамина с производными фталевой кислоты, фталальдегида, *o*-ацилбензальдегида, *o*-ацилбензойных кислот, производных *o*-галогенметилбензойной кислоты образуются производные изоиндоло[2,1-*a*]бензимидазола [11]. Такого же направления реакции можно было ожидать и в случае галогенида **2**, как это происходит в реакциях 1,2-фенилендиамина с α,β-ненасыщенными γ-галогенкетонами алифатического ряда [12]. Но на практике мы наблюдаем схожесть с реакцией 1,2-фенилендиамина с γ-бромдипноном, когда образуется 2-(2,4-дифенил-1*H*-пиррол-1-ил)анилин [13].

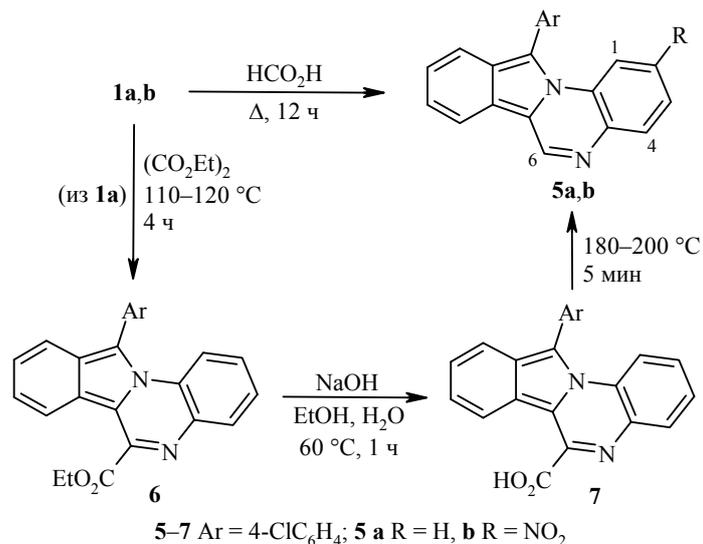
В дальнейшем изучении свойств соединений **1a,b** мы исходили из известных способов достройки пиазинового цикла к пирролу, разработанных Cheesman и Tuck [14, 15] и использованных нами ранее в синтезе производных пирроло[1,2-*a*]хиноксалина [13]. Так, с целью получения 6-метилизоиндоло[2,1-*a*]хиноксалина была предпринята попытка синтеза соответствующего *N*-[(изоиндолил)фенил]ацетамида кипячением раствора соединения **1a** в Ac₂O в присутствии AcONa. Однако в этом случае ацилирование протекает не только по аминогруппе, но и в α-положение фрагмента изоиндола и приводит к триацилпроизводному **3**, а в отсутствие AcONa при взаимодействии с Ac₂O в уксусной кислоте при комнатной температуре – к диацилпроизводному **4**. Положение ацетильных заместителей в соединении **4** подтверждается не только отсутствием сигнала протона Н-3' в спектре ЯМР ¹H (DMCO-d₆), но присутствием в нём уширенного сигнала протонов NH-группы при 9.15 м. д., обменивающегося с D₂O. В ИК спектре наблюдаются две узкие полосы средней интенсивности в области 3307 и 3287 см⁻¹, появление кото-

рых является следствием амид-имидной изомерии. Этот эффект проявляется также в уширении полосы валентных колебаний $\nu_{C=O}$ ацетамидной группы при 1623 см^{-1} , а в спектре ЯМР ^1H приводит к незначительному уширению сигнала протонов метильной группы заместителя NHAc (синглет, 1.82 м. д. в DMCO-d_6 , 2.00 м. д. в CDCl_3). В растворе CDCl_3 положение 2-фенильного и ацетильных заместителей в молекуле соединения **4** фиксированы в конформации, в которой в большей степени проявляются эффекты магнитно-анизотропных групп. Это приводит к смещению некоторых сигналов протонов (H-3,6, CH_3 -групп, отнесение их сигналов сделано на основании данных эксперимента ^1H - ^1H COSY), которые не полностью согласуются с изменением полярности растворителя, относительно их положения в спектре, записанном в растворе DMCO-d_6 . В спектре ЯМР ^1H (DMCO-d_6) соединения **3** большие стерические препятствия свободному вращению вокруг простых связей C-N приводят к появлению двух сигналов метильных протонов группы NAc_2 . Присутствие ацетильного заместителя в α -положении фрагмента изоиндола соединений **3** и **4** имеет ещё одно следствие – появление атропоизомеров, что характерно для соединений типа *N*-арилпиррола, имеющих объёмные заместители в *орто*-положениях [16]. 1-Ацетилпроизводные 2-арилизоиндола **3**, **4** также представляют собой смеси энантиомеров. На это указывают данные спектра ЯМР ^1H стерически менее перегруженного соединения **3**, зарегистрированного в растворе CDCl_3 в присутствии оптически активного гептафторбутирилокетиленакамфората Eu(III) (Eu(ГФБК)_3): наблюдается удвоение ряда сигналов с соотношением 1:1 (отнесение сигналов не проводилось).

В работе [3] циклизация 1-цианопродуктов *N*-(2-аминофенил)изоиндола осуществлялась кипячением их растворов в уксусной кислоте. Можно ожидать, что и 1-ацетилпроизводные в этих условиях также способны циклизоваться. В случае соединений **3**, **4** подобное превращение должно включать стадию гидролиза ацетамидов. Однако при кипячении их растворов в AcOH (более 2 ч) заметных изменений в структуре не наблюдалось, также как и при нагревании в растворе NaOH (10%). Желаемый результат – внутримолекулярная циклизация в производные изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалина – был достигнут в других условиях.

Так, кипячением растворов соединений **1a,b** в муравьиной кислоте в течение 12 ч получены с выходами 81 и 61% 11-(4-хлорофенил)изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалины **5a,b**. Нагревание смеси соединения **1a** с избытком диэтилоксалата приводит к 6-этоксикарбонилпроизводному **6**, которое легко превращается в соответствующую 6-карбоновую кислоту **7** при гидролизе в водно-спиртовом растворе NaOH . Кислота **7** оказалась неустойчивой при нагревании выше $180\text{ }^\circ\text{C}$ – при попытке определить т. пл. наблюдалось её разложение. Препаративно декарбоксилирование кислоты **7** с образованием соединения **5a** было осуществлено нагреванием на масляной бане при $180\text{--}200\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 5 мин. Осуществить превращение соединения **1b** в эфир типа **6** не удалось, так как его реакция с диэтилоксалатом протекала медленнее и сопровождалась образованием большого количества побочных продуктов.

Строение изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалинов **5–7** установлено на основании данных хромато-масс-спектрометрии и ЯМР спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H (DMCO-d_6) соединений **5–7** при значениях $\delta > 8.0$ м. д. наблюдаются дублеты протонов H-4,7 и синглеты протона H-6 (для **5a,b**), отнесение которых сделано согласно результатам эксперимента NOE. В спектре эфира **6** сигнал протона H-7 смещён в сильное поле (при 8.06 м. д.) по сравнению с соответ-



ствующими сигналами для незамещённых производных **5a,b** и кислоты **7** (8.41–8.55 м. д.). Мы связываем это явление с реализацией для соединения **6** в растворе ДМСО, содержащем примесь воды, конформации, в которой протон Н-7 попадает в область экранирования EtO-группой. Это предположение подтверждают данные эксперимента NOE: при облучении на частоте резонанса метиленовой группы этоксильного фрагмента при 4.65 м. д. наблюдается увеличение интенсивности дублета ароматического протона в области 8.07 м. д., а из анализа молекулярной модели соединения **6** следует, что наиболее пространственно приближенным с заместителем 6-CO₂Et является протон Н-7.

Окончательным подтверждением строения продуктов реакции **5–7**, как производных изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалина, являются данные РСА для соединения **5a** (рис. 1). Согласно полученным данным тетрациклический фрагмент плоский с точностью 0.009 Å. Арильный заместитель в молекуле **5a** развёрнут практически перпендикулярно плоскости изоиндолохиноксалинового фрагмента (значение торсионного угла N(12)–C(11)–C(13)–C(18) составляет –86.1(1)°). При этом образуется сильно укороченный молекулярный контакт Н(1А)⋯С(13) 2.47 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å [17]). Поскольку атом водорода направлен на π-систему фенильного кольца арильного заместителя, можно предположить, что это взаимодействие является внутримолекулярной водородной связью С–Н⋯π (значение угла С(1)–Н(1А)⋯С(13) составляет 128°). Аналогично расположен и атом водорода связи С(10)–Н(10А). Однако расстояние Н(10А)⋯С(13) намного больше (3.00 Å) и угол С(10)–Н(10А)⋯С(13) практически прямой (94°), что не позволяет рассматривать данное взаимодействие как водородную связь С–Н⋯π.

Квантово-химические расчёты [18] молекулы соединения **5a** методом M06-2X/6-311G(d,p) показали, что планарное строение тетрациклического фрагмента в кристалле обусловлено межмолекулярными взаимодействиями. Изолированная молекула несколько скручена и угол между концевыми бензольными кольцами составляет 12°. Угол разворота арильного заместителя (54°) несколько меньше, чем в кристалле. Однако при этом всё равно сохраняется укороченный внутримолекулярный контакт С(1)–Н(1А)⋯С(13) 2.43 Å. Анализ распределения электронной плотности в рамках теории Бэйдера "атомы в молекулах" [19] показал наличие критической точки связи

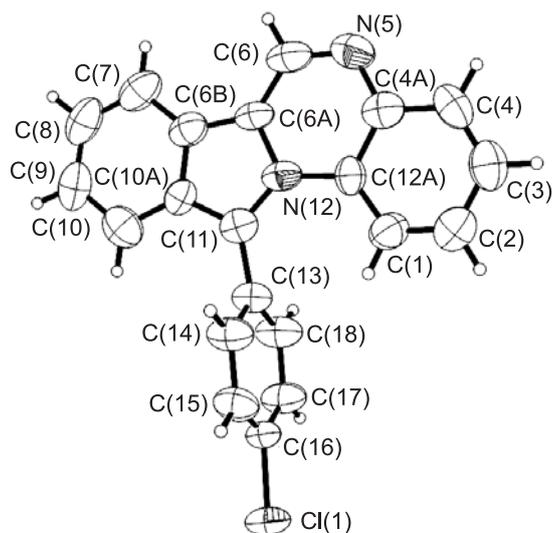


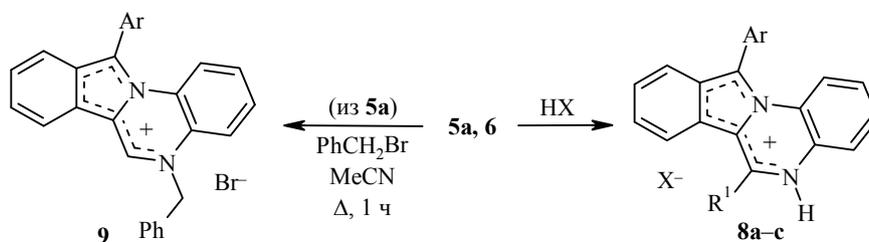
Рис. 1. Молекулярная структура соединения **5a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

между атомами Н(1А) и С(13), что свидетельствует об образовании водородной связи С–Н \cdots л. В то же время критическая точка между атомом Н(10А) и атомами углерода ароматического цикла отсутствует, что подтверждает предположение об отсутствии второй водородной связи С–Н \cdots л с участием данного атома водорода.

Соединения **5–7** умеренно растворимы в полярных растворителях. В присутствии сильных кислот (HBr, HCl, трифторуксусная кислота (TFA)) их растворимость выше вследствие образования протонных солей [6]. В УФ спектрах соединений **5a**, **6**, записанных в MeOH в присутствии соляной кислоты, наблюдается bathochromный сдвиг длинноволнового максимума поглощения (406 и 404 в MeOH, 437 и 472 нм в MeOH/HCl соответственно).

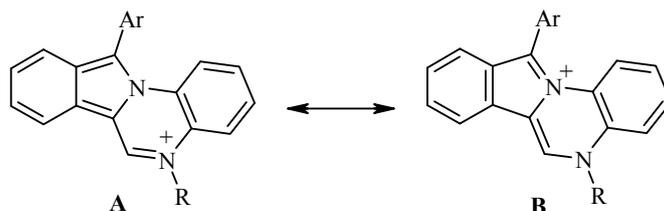
В индивидуальном состоянии нами выделен бромид изоиндолохиноксалина **8a**, а при нагревании соединения **5a** с бензилбромидом в ацетонитриле – четвертичная соль бромид 5-бензил-производного **9**. Анализ данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **5a**, **6** и **9**, зарегистрированных в растворе $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, позволяет сделать некоторые выводы о строении катиона изоиндоло[2,1-*a*]-хиноксалиния. Точное отнесение сигналов протонов и углеродов в спектрах протонных солей, которые образуются при растворении соединений **5a**, **6** в TFA (соли **8b,c**), и соединения **9** было сделано на основании экспериментов по гомо- и гетероядерной корреляции COSY, NOESY, HMQC, HMBC.

Сделать вывод о характере распределения электронной плотности для солей **8a–c**, **9** на основании имеющихся данных затруднительно. В данном



8a–c, **9** Ar = 4-ClC₆H₄; **8a** R¹ = H, X = Br; **8b** R¹ = H, X = CF₃CO₂; **8c** R¹ = CO₂Et, X = CF₃CO₂

случае для описания их строения более корректно рассмотрение их граничных резонансных структур **A** и **B**, что соответствует двум таутомерным формам изоиндола – *орто*-хиноидного строения и изоиндолина [20, 21]. В работах [6, 22] таким солям приписывается строение, соответствующее резонансной структуре **A**. Однако в спектрах ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) солей **8b,c**, **9** сигнал углерода C-11 наблюдается в более слабом поле (146.4–150.7 м. д.) по сравнению с предсказанным для структуры **A**. Положение сигналов C-6,6a,6b (в более сильном поле при 127–137 м. д.) относительно C-11 (в наиболее слабом поле) также согласуется с теоретически предсказанным для спектра, соответствующего структуре **B**.



Дополнительные свидетельства о большем вкладе структуры **B** для солей типа **8a–c**, **9** найдены нами при анализе данных PCA (рис. 2), полученных ранее протонной соли изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалиния **10** [6], неконденсированных производных изоиндола имеющих *орто*-хиноидное строение (соединение **11**) [10] или строение изоиндолина (соединение **12**) [23] и синтезированного нами соединения **5a**.

Значения длин связей в пиррольных циклах молекул соединений **5a**, **10–12** указывают на существенный вклад резонансной структуры **B** в распределение электронной плотности в катионах солей изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалиния. Так, если в молекулах соединений **5a** и **11** длины связей C–N пиррольного цикла близки к значениям, характерным для кратной связи C=N в ароматической

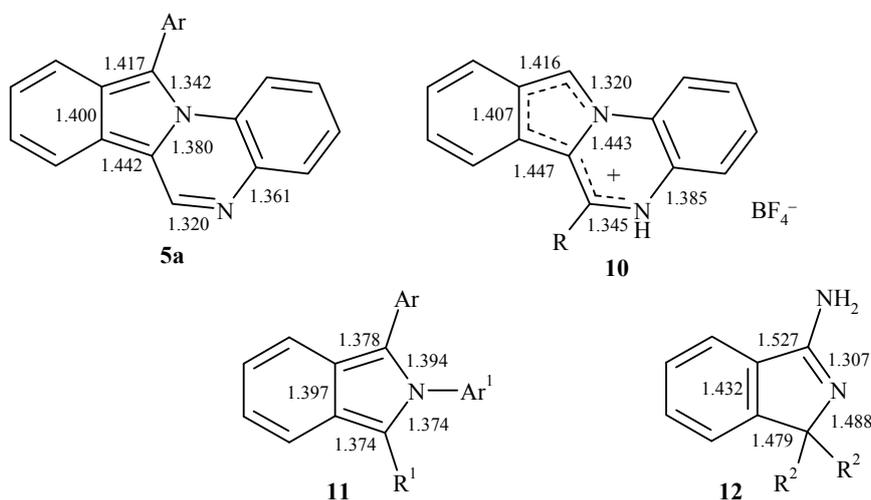


Рис. 2. Значения длин связей в молекулах 11-(4-хлорфенил)изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалина (**5a**), тетрафторбората 6-(5-метил-2-фурил)изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалин-5-ия (**10**), 3-[3-(4-хлорфенил)-2-(4-фторфенил)-2*H*-изоиндол-1-ил]-1-фенилпирролидин-2,5-диона (**11**) и 3,3'-(3-амино-1*H*-изоиндол-1,1-диил)бис(1-метилпирролидин-2,5-диона) (**12**). Данные PCA (кроме синтезированного соединения **5a**) получены из Кембрижского банка структурных данных. Номера депонентов: CCDC 138680 (соединение **10**), CCDC 821341 (соединение **11**), CCDC 736675 (соединение **12**)

системе пиррола (1.38 Å [24]), то в молекулах соединений **10** и **12** одна из связей по длине соответствует одинарной связи C–N (1.43–1.48 Å [24]), а другая – двойной C=N (≤ 1.33 Å [24]). Увеличение длин связей C(4a)–N(5) и N(5)–C(6) в пиазиновом цикле при переходе от основания **5a** к соли **10** также подтверждает наше предположение о характере изменения распределения электронной плотности в катионах изоиндолохиноксалиния.

Таким образом, взаимодействие *o*-(бромметил)бензофенонов с 1,2-фенилендиаминами приводит к образованию производных *N*-(2-аминофенил)-изоиндола – базовых соединений для дальнейшего построения конденсированных систем с ядром изоиндола. При нагревании 1-арил-2-(2-аминофенил)-изоиндолов с муравьиной кислотой или диэтилоксалатом получены производные 11-арилизоиндоло[2,1-*a*]хиноксалина, которые легко протонируются и алкилируются по атому азота N(5) с образованием четвертичных солей. Спектральные и рентгеноструктурные данные солей изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалиния указывают на то, что бóльший вклад в распределение электронной плотности в них вносит резонансная структура, соответствующая таутомерной форме изоиндолина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin Elmer Spectrum BX в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance RX 500 (500 и 125 МГц соответственно). Эксперименты по двумерной корреляционной спектроскопии выполнены на приборе Mercury 400 (Varian) (400 МГц для ядер ^1H , 100 МГц для ядер ^{13}C), внутренний стандарт TMS. УФ спектры получены на приборе UV/VIS Spectrometer Lambda 20 в метаноле. Элементные анализы выполнены на универсальном CHNS-анализаторе vario MICRO Cube. Температуры плавления определены на нагревательном приборе Тиле. Контроль чистоты полученных соединений осуществлён масс-спектрометрически методом ВЭЖХ на приборе Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LC/MSDSL (градиентное элюирование: фаза А – $\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$, фаза В – $\text{MeCN} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$; метод ионизации – АРСІ, 400V). [2-(Бромметил)фенил](4-хлорфенил)метанон (**2**) получен согласно методике [25].

2-[1-(4-Хлорфенил)-2*H*-изоиндол-2-ил]анилин (1a). К раствору 1.40 г (12.92 ммоль) *o*-фенилендиамина в 30 мл EtOH прибавляют 2.00 г (6.46 ммоль) [2-(бромметил)фенил](4-хлорфенил)метанона (**2**). Реакционную смесь перемешивают 30 мин при 50 °С, охлаждают до комнатной температуры и через 30 мин отфильтровывают выпавший осадок. Выход 1.76 г (85%). Т. пл. 187–189 °С (PhMe–гексан, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3466 (NH_2), 3373 (NH_2), 3034, 1616, 1505, 1496, 1466, 1343, 1311, 1087, 826, 747. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.62–7.61 (2H, м, H-4',7'); 7.38 (1H, с, H-3'); 7.32–7.31 (4H, м, H-2'',3'',5'',6''); 7.13 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-5); 6.97–6.96 (3H, м, H-3,5',6'); 6.80 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 6.58 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4); 4.85 (2H, уш. с, NH_2). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 246 (4.46), 286 (4.02), 304 (3.88), 354 (3.91). Найдено, %: С 75.23; Н 4.79; N 8.83. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$. Вычислено, %: С 75.35; Н 4.74; N 8.79.

4-Нитро-2-[1-(4-хлорфенил)-2*H*-изоиндол-2-ил]анилин (1b). Смесь 2.00 г (6.46 ммоль) [2-(бромметил)фенил](4-хлорфенил)метанона (**2**) и 1.98 г (12.92 ммоль) 4-нитро-1,2-фенилендиамина в 20 мл EtOH перемешивают 3 ч при 50 °С в атмосфере аргона. Осадок отфильтровывают, промывают гексаном. Выход 1.23 г (52%). Т. пл. 202–204 °С (PhMe–гексан, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3463 (NH_2), 3354 (NH_2), 1623, 1517 (NO_2), 1491, 1308 (уш), 835, 747. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 + CCl_4), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.03 (1H, д. д, $^3J = 9.2$, $^4J = 2.4$, H-5); 7.90 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-3); 7.59–7.58 (2H, м, H-4',7'); 7.46 (1H, с, H-3'); 7.33–7.32 (4H, м, H-2'',3'',5'',6''); 6.98–6.99 (2H, м, H-5',6'); 6.81 (1H, д, $^3J = 9.2$, H-6); 6.48 (2H, уш. с, NH_2). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 244 (4.34), 356 (3.98).

Найдено, %: С 65.96; Н 3.82; N 11.49. C₂₀H₁₄ClN₃O₂. Вычислено, %: С 66.03; Н 3.88; N 11.55.

N-Ацетил-N-{2-[1-ацетил-3-(4-хлорфенил)-2H-изоиндол-2-ил]фенил}ацетамид (3). К раствору 0.32 г (1.0 ммоль) соединения **1a** в 5 мл Ас₂О прибавляют 0.20 г (2.4 ммоль) АсONa. Смесь кипятят 5 ч. Избыток Ас₂О упаривают в вакууме и к остатку прибавляют 10 мл Н₂О. Осадок отфильтровывают, промывают водой, 2-PrOH и кристаллизуют. Выход 0.18 г (40%). Т. пл. 220–221 °С (ДМФА–EtOH, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3044, 1711 (C=O), 1700 (C=O), 1620, 1610, 1499, 1401, 1362, 1179, 1013, 763. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.11 (1H, д, ³*J* = 9.2, H-7'); 7.87–7.86 (1H, м, H-6); 7.70–7.30 (9H, м, H Ar); 7.18 (1H, т, ³*J* = 7.6, H-4); 2.32 (3H, с, 1'-COCH₃); 1.86 (3H, с, NCOCH₃); 1.38 (3H, с, NCOCH₃). Найдено, %: С 70.07; Н 4.81; N 6.37. C₂₆H₂₁ClN₂O₃. Вычислено, %: С 70.19; Н 4.76; N 6.30.

N-{2-[1-Ацетил-3-(4-хлорфенил)-2H-изоиндол-2-ил]фенил}ацетамид (4). К смеси 0.32 г (1.0 ммоль) соединения **1a** и 5 мл АсОН прибавляют 0.50 мл (5.3 ммоль) Ас₂О. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. При охлаждении на ледяной бане к смеси прибавляют 25 мл Н₂О. Через 30 мин выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из EtOH. Выход 0.21 г (52%). Т. пл. 189–190 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3287, 3307 (NH), 1703 (C=O), 1623 (C=O), 1527, 1450, 1408, 1331, 1297, 750. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 9.15 (1H, уш. с, NH); 8.20 (1H, д, ³*J* = 7.6, H-7'); 7.81–7.80 (1H, м, H-6); 7.58 (1H, д, ³*J* = 7.6, H-4'); 7.45–7.05 (9H, м, H Ar); 2.22 (3H, с, 1'-COCH₃); 1.82 (3H, с, NCOCH₃). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.06 (1H, д, ³*J* = 8.0, H-7'); 8.00 (1H, д, ³*J* = 7.0, H-6); 7.71 (1H, д, ³*J* = 8.0, H-4'); 7.47 (1H, т, ³*J* = 8.0, H-6'); 7.39 (1H, т, ³*J* = 7.5, H-5); 7.36 (1H, уш. с, NH); 7.29–7.22 (3H, м, H-5',3'',5''); 7.17 (2H, д, ³*J* = 8.0, H-2'',6''); 7.00 (1H, т, ³*J* = 7.0, H-4); 6.76 (1H, д, ³*J* = 7.0, H-3); 2.65 (3H, с, 1'-COCH₃); 2.00 (3H, с, NCOCH₃). Найдено, %: С 71.68; Н 4.84; N 7.04. C₂₄H₁₉ClN₂O₂. Вычислено, %: С 71.55; Н 4.75; N 6.95.

11-(4-Хлорфенил)изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалин (5a). А. Растворяют при нагревании 0.5 г (1.57 ммоль) соединения **1a** в 10 мл НСООН. Смесь кипятят в течение 12 ч, избыток кислоты упаривают, остаток кристаллизуют из MeNO₂. Выход 0.42 г (81%). Т. пл. 237–238 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3044, 1577, 1459, 1320, 1219, 1087, 1013, 763, 740. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 9.58 (1H, с, H-6); 8.46 (1H, д, ³*J* = 8.0, H-7); 8.02 (1H, д, ³*J* = 8.0, H-4); 7.73–7.71 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7.60–7.36 (6H, м, H-1,2,3,8,9,10). При использовании CF₃CO₂D в качестве растворителя для ЯМР спектров были получены спектры протонированной формы хиноксалина **5a** – соединения **8b**. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CF₃CO₂D), δ , м. д. (*J*, Гц): 9.09 (1H, д, ³*J* = 8.0, H-7); 7.92–7.91 (2H, м, H-4,8); 7.85 (1H, д, ³*J* = 8.0, H-10); 7.81 (1H, д, ³*J* = 8.8, H-1); 7.79–7.71 (4H, м, H-3,9,3',5'); 7.67 (2H, д, ³*J* = 7.0, H-2',6'); 7.47 (1H, т, ³*J* = 8.0, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃CO₂D), δ , м. д.: 146.7 (C-11); 145.8 (C-4'); 138.3 (C-10a); 138.2 (C-8); 137.6 (2C, C-2',6'); 137.4 (2C, C-3',5'); 137.0 (C-3); 136.6 (C-6); 136.0 (C-9); 135.8 (C-6b); 135.2 (C-2); 134.7 (C-4a); 134.2 (C-1'); 132.6 (C-12a); 128.7 (C-10); 127.6 (C-4); 127.3 (C-6a); 126.5 (C-1); 125.2 (C-7). УФ спектр (MeOH), λ_{\max} , нм (lg ϵ): 258 (5.32), 292 (5.04), 306 (4.94), 406 (5.04). УФ спектр (MeOH/HCl), λ_{\max} , нм (lg ϵ): 262 (5.35), 300 (5.06), 368 (4.71), 437 (5.14). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 329 [M+H]⁺ (100), 331 [M+H]⁺ (30). Найдено, %: С 76.84; Н 4.06; N 8.41. C₂₁H₁₃ClN₂. Вычислено, %: С 76.71; Н 3.99; N 8.52.

Б. В пробирку из термостойкого стекла помещают 0.37 г (1.0 ммоль) изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалин-6-карбоновой кислоты **7**. Тщательно перемешивая, нагревают 5 мин на масляной бане при 180–200 °С. После охлаждения расплав растворяют при нагревании в MeNO₂. Осадок, выпавший после охлаждения раствора, отфильтровывают, промывают MeNO₂. Выход 0.16 г (50%). Физико-химические и спектральные характеристики продукта реакции совпадают с данными, указанными для соединения **5a**, полученного методом А.

11-(4-Хлорфенил)-2-нитроизоиндоло[2,1-*a*]хиноксалин (5b). Получают аналогично соединению **5a**, используя 0.5 г (1.37 ммоль) соединения **1b** и 10 мл НСООН.

Выход 0.31 г (61%). Т. пл. >300 °С (ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3121, 3059, 1592, 1517 (NO_2), 1468, 1339 (NO_2), 1323, 1305, 1217, 1197, 1145, 843, 729. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 9.73 (1H, с, H-6); 8.55 (1H, д, $^3J = 8.4$, H-7); 8.50 (1H, д, $^4J = 2.4$, H-1); 8.36 (1H, д, д, $^3J = 9.2$, $^4J = 2.4$, H-3); 8.14 (1H, д, $^3J = 9.2$, H-4); 7.81–7.79 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7.67 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.61 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-8); 7.52 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-9). УФ спектр (MeOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 209 (5.12), 252 (5.55), 277 (5.31), 309 (5.00), 403 (5.02). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (30). Найдено, %: С 67.42; Н 3.19; N 11.41. $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.48; Н 3.24; N 11.24.

Этил-11-(4-хлорфенил)изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалин-6-карбоксилат (6). Смесь 0.64 г (2.0 ммоль) соединения **1a** и 1.20 г (8.2 ммоль) диэтил оксалата нагревают на масляной бане при 110–120 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляют на 1 сут при комнатной температуре, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают MeNO_2 . Выход 0.41 г (51%). Т. пл. 186–187 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3070, 2982, 1726 ($\text{C}=\text{O}$), 1455, 1305, 1246, 1207 ($\text{C}-\text{O}$), 1088, 1016, 765, 739. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.07 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7); 8.01 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-4); 7.71–7.89 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7.56–7.34 (6H, м, H-1,2,3,8,9,10); 4.65 (2H, к, $^3J = 7.2$, CH_2CH_3); 1.45 (3H, т, $^3J = 7.2$, CH_2CH_3). При использовании $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ в качестве растворителя для ЯМР спектров были получены спектры протонированной формы хиноксалина **6** – соединения **8с**. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д. (J , Гц): 9.14 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7); 8.15–8.14 (2H, м, H-4,8); 8.06 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-10); 8.00 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-9); 7.91–7.90 (3H, м, H-3,3',5'); 7.83 (1H, д, $^3J = 9.0$, H-1); 7.79 (2H, д, $^3J = 7.0$, H-2',6'); 7.59 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-2); 5.05 (2H, к, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.80 (3H, т, $^3J = 7.0$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д.: 167.7 ($\text{C}=\text{O}$); 150.7 (C-11); 146.5 (C-4'); 139.7 (C-10a); 139.3 (C-8); 137.9 (C-6); 137.8 (C-3); 137.7 (2C, C-2',6'); 137.4 (2C, C-3',5'); 137.2 (C-9); 135.2 (C-2); 134.5 (C-6b); 134.1 (C-4a); 133.8 (C-1'); 131.7 (C-12a); 130.9 (C-7); 129.6 (C-10); 128.3 (C-6a); 127.8 (C-4); 126.9 (C-1); 73.6 (CH_2); 19.7 (CH_3). УФ спектр (MeOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 209 (5.12), 252 (5.55), 277 (5.31), 310 (5.00), 404 (5.02). УФ спектр (MeOH/HCl), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 280 (5.38), 320 (4.97), 472 (5.10). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (30). Найдено, %: С 72.24; Н 4.31; N 7.09. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 71.91; Н 4.27; N 6.99.

11-(4-Хлорфенил)изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалин-6-карбоновая кислота (7). К раствору 0.37 г (1.0 ммоль) соединения **6** в 20 мл 50% EtOH прибавляют 0.16 г (4.0 ммоль) NaOH. Реакционную смесь нагревают 1 ч при 60 °С, EtOH отгоняют в вакууме, раствор охлаждают и подкисляют 1М HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 0.27 г (82%). Т. пл. >180 °С (с разл., H_2O). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3439 (O–H), 3050, 2849, 1652 ($\text{C}=\text{O}$), 1613, 1598, 1528, 1448, 1407, 1356, 1212, 1088, 754. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.41 (1H, д, $^3J = 8.8$, H-7); 8.07 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 7.77–7.75 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7.64–7.45 (6H, м, H-1,2,3,8,9,10). Найдено, %: С 70.81; Н 3.56; N 7.58. $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.88; Н 3.51; N 7.51.

Бромид 11-(4-хлорфенил)-5H-изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалин-12-ия (8a). К суспензии 0.33 г (1.0 ммоль) изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалина **5a** в 15 мл MeCN прибавляют 1 мл конц. HBr и нагревают до полного растворения изоиндолохиноксалина. После охлаждения отфильтровывают образовавшийся осадок и промывают EtOH. Выход 0.37 г (90%). Т. пл. >300 °С (с разл., MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3426 (NH), 3044, 2579, 1641 ($\text{C}=\text{N}^+$), 1540, 1483, 1450, 1323, 763. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 10.27 (1H, с, H-6); 8.79 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7); 8.22 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 7.87–7.76 (7H, м, H Ar); 7.72–7.64 (2H, м, H Ar); 7.48 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 419 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (100), 421 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (30). Найдено, %: С 61.51; Н 3.46; N 6.83. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2$. Вычислено, %: С 61.56; Н 3.44; N 6.84.

Бромид 5-бензил-11-(4-хлорфенил)-5H-изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалин-12-ия (9). Смесь 0.33 г (1.0 ммоль) изоиндоло[2,1-*a*]хиноксалина **5a** и 0.34 г (2.0 ммоль) бензилбромид в 15 мл MeCN кипятят 1 час. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и кристаллизуют из MeNO_2 . Выход 0.38 г (85%). Т. пл. >300 °С

(разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3044, 2915, 1651, 1607, 1411, 1328, 1228, 1088, 763, 755. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 10.65 (1H, с, Н-6); 8.70 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-7); 8.16 (1H, д, $^3J = 8.0$, Н-4); 7.96–7.70 (9H, м, Н Ar); 7.56–7.54 (3H, м, Н Ar); 7.43–7.30 (3H, м, Н Ar); 6.09 (2H, с, NCH_2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д., (J , Гц): 9.34 (1H, с, Н-6); 8.43 (1H, д, $^3J = 6.0$, Н-7); 8.05 (1H, д, $^3J = 7.0$, Н-4); 7.96–7.95 (2H, м, Н-1,8); 7.89 (1H, д, $^3J = 7.0$, Н-10); 7.80–7.79 (3H, м, Н-9,3',5'); 7.73–7.72 (3H, м, Н-3,2',6'); 7.49–7.47 (6H, м, Н-2, Н Ph); 5.92 (2H, с, NCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д.: 146.4 (C-11); 145.7 (C-4'); 140.9 (C-4''); 139.3 (C-4a); 138.2 (C-10a); 138.0 (C-8); 137.5 (2C, C-2',6'); 137.3 (2C, C-3',5'); 136.7 (C-3); 136.5 (2C, C-3'',5''); 136.4 (C-6); 136.0 (C-9); 135.9 (C-1''); 135.6 (C-6b); 135.1 (C-2); 134.1 (C-1'); 133.9 (2C, C-2'',6''); 133.4 (C-12a); 128.6 (C-10); 127.0 (2C, C-4,6a); 126.2 (C-1); 125.3 (C-7); 65.7 (CH_2). УФ спектр (MeOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 264 (5.23), 308 (4.98), 370 (4.73), 452 (5.34). Найдено, %: С 67.41; Н 3.99; N 5.58. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{BrClN}_2$. Вычислено, %: С 67.28; Н 4.03; N 5.60.

Рентгеноструктурное исследование соединения 5a. Кристаллы соединения **5a** моноклинные, $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$, при 293 К a 13.6687(9), b 12.7536(8), c 9.2145(6) Å; β 92.996(6)°; V 1604.12(18) Å³; Z 4; пространственная группа $P2_{(1)}/c$; $d_{\text{выч}}$ 1.361 мг/м³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.241 мм⁻¹; $F(000)$ 680. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 12039 отражений (2985 независимых, R_{int} 0.049) измерены на дифрактометре "Xcalibur 3" (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 52°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [26]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{iso}} = 1.2U_{\text{eq}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК по 2985 отражениям в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.2180 (R_1 0.0775 по 2096 отражениям с $I > 2\sigma(I)$, $GOOF$ 1.035). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 851257).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 3rd ed., Oxford University Press, 2005, p. 126, 431.
2. G. Cirrincione, P. Diana, WO Pat. Appl. 2008041264.
3. P. Diana, A. Martorana, P. Barraja, A. Montalbano, G. Dattolo, G. Cirrincione, F. Dall'Acqua, A. Salvador, D. Vedaldi, G. Basso, G. Viola, *J. Med. Chem.*, **51**, 2387 (2008).
4. В. Г. Плешаков, М. Зайнул Абедин, Н. Д. Сергеева, Н. С. Простаков, *Журн. орган. химии*, **19**, 667 (1983).
5. H. Immer, G. Kunesch, J. Polonsky, E. Wenkert, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2420 (1968).
6. G. Dyker, W. Stirner, G. Henkel, *Eur. J. Org. Chem.*, 1433 (2000).
7. W. J. Houlihan, US Pat. Appl. 3428650.
8. P. Aeberli, W. J. Houlihan, *J. Org. Chem.*, **34**, 1720 (1969).
9. P. Diana, A. Martorana, P. Barraja, A. Lauria, A. Montalbano, A. M. Almerico, G. Dattolo, G. Cirrincione, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 343 (2007).
10. Z. V. Voitenko, V. V. Sypchenko, I. V. Levkov, L. M. Potikha, V. A. Kovtunencko, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, *J. Chem. Res.*, 615 (2011).
11. В. В. Лясковский, З. В. Войтенко, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 323 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 253 (2007).]
12. Р. А. Наджафова, Г. Г. Ибрагимов, Р. А. Гаджилы, С. К. Зейналова, Х. С. Халилов, *Азерб. хим. журн.*, 32 (2001); *Chem. Abstr.*, **137**, 185452 (2002).
13. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 1734 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1396 (2009).]
14. G. W. H. Chessman, B. Tuck, *J. Chem. Soc. (C)*, 3678 (1965).
15. G. W. H. Chessman, B. Tuck, *J. Chem. Soc. (C)*, 852 (1966).

16. F. Faigl, G. Tarkanyi, K. Fogassy, D. Tepfenhardt, A. Thurner, *Tetrahedron*, **64**, 1371 (2008).
17. Ю. В. Зефилов, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
18. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian Inc., Wallingford, 2010.
19. R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford, 1990.
20. D. F. Veber, W. Lwowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 646 (1963).
21. H. U. Sieveking, W. Luttko, *Liebigs Ann. Chem.*, 189 (1977).
22. M. Z. Abedin, V. G. Pleshakov, N. D. Sergeeva, N. S. Prostakov, *J. Bangladesh Acad. Sci.*, **22**, 191 (1998).
23. I. V. Levkov, O. V. Turov, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, Z. V. Voitenko, *Tetrahedron*, **66**, 508 (2010).
24. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, с. 127.
25. D. H. Kim, A. A. Santilli, T. S. Sulkowski, S. J. Childress, *J. Org. Chem.*, **32**, 3720 (1967).
26. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01033, Украина
e-mail: potikha_l@mail.ru

Поступило 28.11.2011

^a НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,
ул. Ленина, 60, Харьков 61001, Украина
e-mail: shishkin@xray.isc.kharkov.com

^b Харьковский национальный университет
им. В. Н. Каразина,
пл. Свободы, 4, Харьков 61077, Украина
e-mail: shishkin@xray.isc.kharkov.com