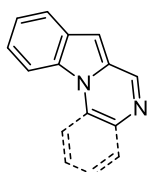


Синтез пиразино[1,2-*a*]индолов и индоло[1,2-*a*]хиноксалинов (микрообзор)

Екатерина А. Соколова¹, Алексей А. Феста^{1*}

¹ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: festa_aa@pfur.ru

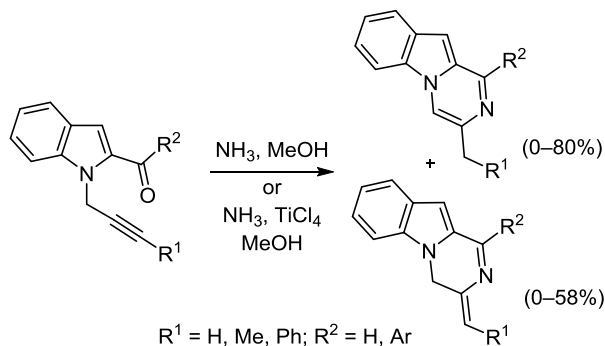
Поступило 29.03.2016
Принято 5.04.2016



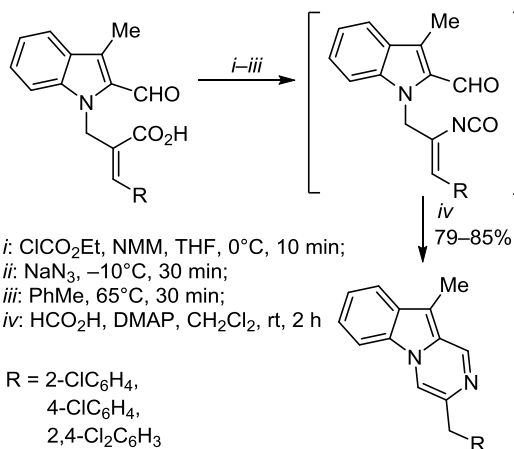
Обзор посвящен методам синтеза пиразино[1,2-*a*]индолов и индоло[1,2-*a*]хиноксалинов. Основным подходом к синтезу этих гетероциклических систем является аннелирование пиразинового цикла к функционализированному индольному циклу с помощью конденсации карбонильных соединений, радикальных реакций, катализируемых переходными металлами, а также гипервалентными соединениями иода.

Синтез пиразино[1,2-*a*]индолов

N-Пропаргилзамещенные индолы, содержащие карбонильную группу при атоме С-2, могут быть превращены в пиразино[1,2-*a*]индолы действием аммиака. В результате реакции могут образовываться изомерные ароматические и дигидропиразиноиндолы. Исследователями были подобраны условия для селективного образования пиразиноиндола и показано, что использование различных кислот Льюиса ускоряет реакции и увеличивает выходы продуктов.¹



Интересный метод синтеза пиразиноиндолов основан на перегруппировке Курциуса.² Образующийся изоцианат гидролизуется до аминогруппы с последующей *in situ* внутримолекулярной циклизацией в соответствующий пиразиновый цикл.



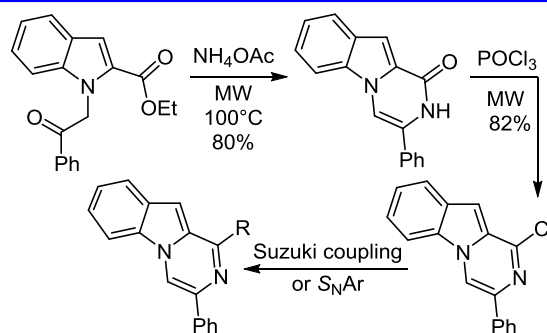
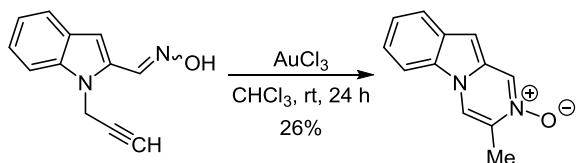
Екатерина Андреевна Соколова родилась в 1988 г. в Дубне, Россия. В 2012 г. получила степень магистра химии в Российском университете дружбы народов (РУДН). В настоящее время – аспирант кафедры органической химии РУДН (научный руководитель проф. Л. Г. Воскресенский). Область научных интересов – химия гетероциклических соединений.



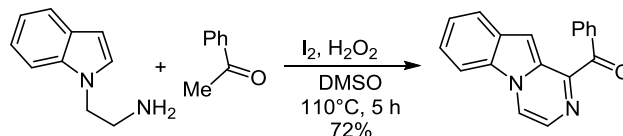
Алексей Алексеевич Феста родился в 1988 г. в Москве, Россия. В 2010 г. закончил химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, в 2013 г. в РУДН защитил кандидатскую диссертацию, написанную под руководством проф. Л. Г. Воскресенского. С 2015 г. старший преподаватель кафедры органической химии РУДН. Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, домино-реакции в органическом синтезе.

Синтез пиразино[1,2-*a*]индолов (окончание)

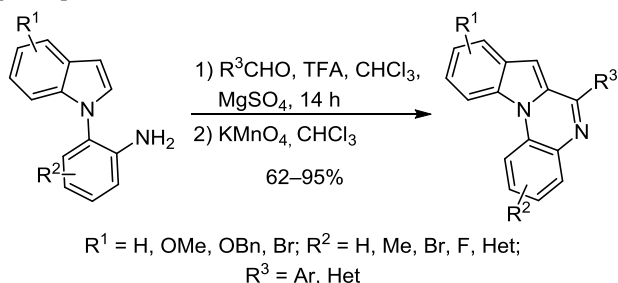
Нагревание этил-1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1*H*-индол-2-карбоксилата в ацетате аммония с помощью микроволнового облучения приводит к образованию 4-оксипиразинового производного, обработка которого оксихлоридом фосфора дает хлорзамещенный пиразиноиндол. Синтетический потенциал такого соединения был продемонстрирован на реакциях нуклеофильного ароматического замещения и кросс-сочетания по Сузуки в синтезе 1-замещенных 3-фенилпиразино[1,2-*a*]индолов.³ Циклизация оксима пропаргилзамещенного индол-2-карбальдегида по алкинильной группе под действием AuCl₃ дает *N*-окись пиразиноиндола с выходом 26%.⁴



1-Бензоилпиразино[1,2-*a*]индол может быть получен промотируемой иодом реакцией C–H-сочетания индол-1-этанамин и ацетофенона.⁵

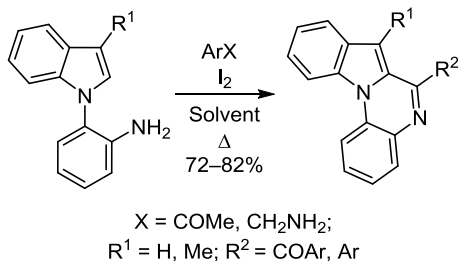
**Синтез индоло[1,2-*a*]хиноксалинов**

Синтез по Пикте–Шпенглеру. Модификации реакции Пикте–Шпенглера широко применяются для синтеза индоло[1,2-*a*]хиноксалинов. В качестве исходных соединений используются замещенные 2-(индол-1-ил)анилины и ароматические альдегиды. Циклизация может быть проведена в присутствии трифторуксусной кислоты,^{6,7} циануровой кислоты,⁸ *para*-додецилбензолсульфокислоты,⁹ а также в присутствии каталитических количеств FeCl₃,¹⁰ AlCl₃.¹¹ Образующийся дигидроиндоло[1,2-*a*]хиноксалин окисляют добавлением KMnO₄.¹²

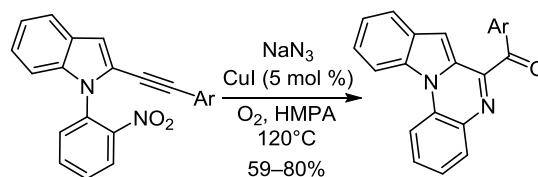


Также нашел применение метод, основанный на реакциях восстановления нитрогруппы с последующей внутримолекулярной циклизацией по сложноэфирной группе.¹³

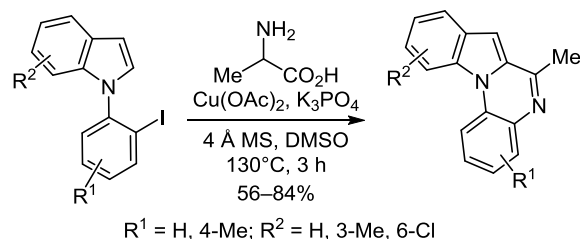
Окислительная циклизация. 2-(Индол-1-ил)анилины также могут быть превращены в индоло[1,2-*a*]хиноксалины взаимодействием с арилметилкетонами¹⁴ или бензиламинами¹⁵ в присутствии окислителей – молекулярного иода или O₂ в ДМСО.



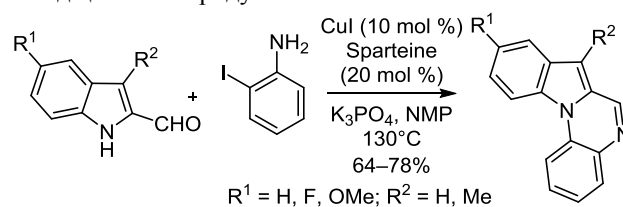
Металл-катализируемые реакции. Последовательность реакций нуклеофильного замещения нитро-группы и (2+3) циклоприсоединения, катализируемая медью(I), позволяет получать ароилзамещенные индолохиноксалины.¹⁶



Интересный домино-синтез индолохиноксалинов основан на катализируемом медью взаимодействии *N*-(2-иод-фенил)индолов с аминокислотами. Предполагается, что реакция начинается с арилирования аминокислоты по Ульману с последующим декарбоксилированием и электрофильной атакой по положению 2 индольного цикла, затем азробным окислением.¹⁷

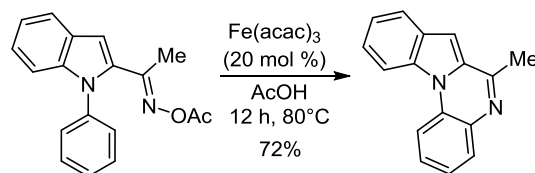


Другой катализируемый медью процесс предполагает использование индол-2-карбальдегидов и *o*-иоданилина. Применение спартеина в качестве лиганда оказалось предпочтительным, так как существенно повышалось выход целевого продукта.¹⁸



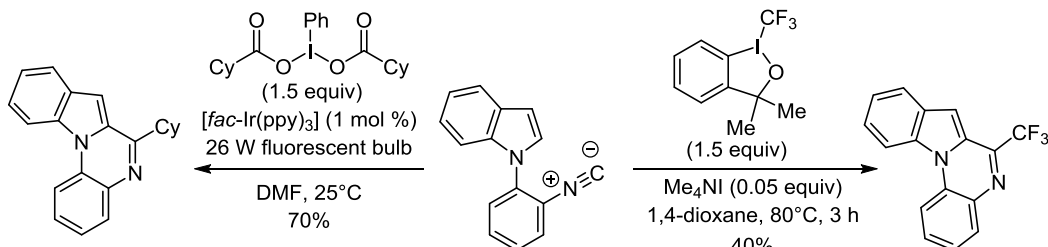
Синтез индоло[1,2-*a*]хиноксалинов (окончание)

Обнаружено, что *O*-ацетилосим 1-(*N*-фенилиндол-2-ил)этанола вступает во внутримолекулярную реакцию кросс-сочетания C(sp²)-N при нагревании в уксусной кислоте в присутствии ацетилацетоната железа(III).¹⁹



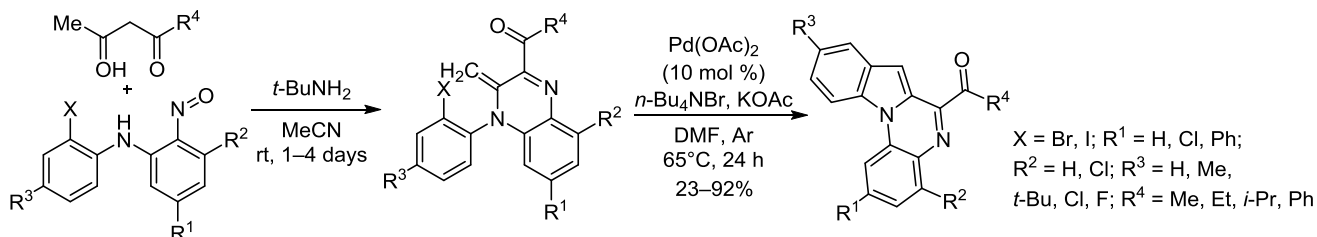
Гипервалентный иод в синтезе индоло[1,2-*a*]хиноксалинов. Индолохиноксалины могут быть получены внутримолекулярной фоторадикальной циклизацией изонитрилов, индуцируемой видимым светом, в присутствии иридиевого фотокатализатора. Авторами работы были исследованы различные производные гипервалентного иода и влияние заместителей на

продукт реакции фотокатализируемого процесса.²⁰ Позже было показано, что радикальная циклизация с использованием реагента Togni II приводила к аналогичной циклизации – образованию индолохиноксалинов с трифторметильным заместителем.²¹ В этом случае в качестве инициатора радикального процесса использовался иодид тетраметиламмония.



Конденсация нитрозозамещенных анилинов. Единственным примером построения индолохиноксалина за счет создания пиррольного цикла является конденсация 1,3-дикарбонильных соединений с нитрозозаме-

щенными анилинами в присутствии *трет*-бутиламина, которая сначала приводит к образованию хиноксалинового цикла, затем дальнейшей внутримолекулярной циклизацией Хека образуется индольный фрагмент.²²



Список литературы

- (a) Abbiati, G.; Arcadi, A.; Beccalli, E.; Rossi, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5331. (b) Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bellinazzi, A.; Beccalli, E.; Rossi, E.; Zanzola, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4088.
- Nayak, M.; Pandey, G.; Batra, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7563.
- Toche, R.; Chavan, S.; Janrao, R. *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 1507.
- Güven, S.; Ozer, M. S.; Kaya, S.; Menges, N.; Balci, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2660.
- Zhu, Y.-P.; Liu, M.-C.; Cai, Q.; Jia, F.-C.; Wu, A.-X. *Chem.–Eur. J.* **2013**, *19*, 10132.
- Chen, L.-H.; Chang, Ch.-M.; Salunke, D. B.; Sun, Ch.-M. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 391.
- Barve, J.; Chen, Ch.-Y.; Salunke, D. B.; Chung, W.-Sh.; Sun, Ch.-M. *Chem.–Asian J.* **2012**, *7*(7), 1684.
- Sharma, A.; Singh, M.; Rai, N. N.; Sawant, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1235.
- Preetam, A.; Nath, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 21843.
- Xu, H.; Fan, L.-I. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1919.
- Verma, A. K.; Jha, R. R.; Sankar, V. K.; Aggarwal, T.; Singh, R. P.; Chandra, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6998.
- Agarwal, P. K.; Sawant, D.; Sharma, S.; Kundu, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 292.
- (a) Joseph, M. S.; Basanagoudar, L. D. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 851. (b) Desplat, V.; Moreau, S.; Belisle-Fabre, S.; Thiolat, D.; Uranga, J.; Lucas, R.; de Moor, L.; Massip, S.; Jarry, C.; Mossalayi, D. M.; Sonnet, P.; Dëlèris, G.; Guillon, J. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26*, 657.
- Zhang, Z.; Xie, C.; Tan, X.; Song, G.; Wen, L.; Gao, H.; Ma, C. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 942.
- (a) Wang, C.; Li, Y.; Guo, R.; Tian, J.; Tao, C.; Cheng, B.; Wang, H.; Zhang, J.; Zhai, H. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 866. (b) Ramamohan, M.; Sridhar, R.; Raghavendrarao, K.; Paradesi, N.; Chandrasekhar, K. B.; Jayaprakash, S. *Synlett* **2015**, *26*, 1096.
- Samala, S.; Arigela, R. K.; Kant, R.; Kundu, B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2491.
- Liu, H.; Duan, T.; Zhang, Z.; Xie, C.; Ma, C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2932.
- Reeves, J. T.; Fandrick, D. R.; Tan, Z.; Song, J. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 992.
- Zhang, Z.; Li, J.; Zhang, G.; Ma, N.; Liu, Q.; Liu, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6875.
- He, Z.; Bae, M.; Wu, J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14451.
- Patel, B.; Hilton, S. T. *Synlett* **2015**, *26*, 79.
- Trawczyński, A.; Telega, M.; Wróbel, Z. *Synlett* **2015**, *26*, 1352.