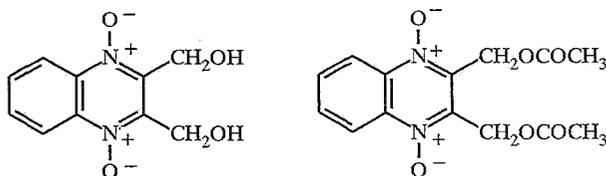


О. Н. Чупахин, С. К. Котовская, Н. М. Перова,
З. М. Баскакова, В. Н. Чарушин

СИНТЕЗ
НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ
ХИНОКСАЛИН-1,4-ДИОКСИДОВ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ
СИСТЕМ НА ИХ ОСНОВЕ*

Бейрутской реакцией 5,6-дифторбензофуоксана с 1,3-дикетонами, β -кето-эфирами и амидами получены 6,7-дифторхиноксалин-1,4-диоксиды. Изучены реакции конденсации на основе 2-этоксикарбонил-3-метил-6,7-дифторхиноксалин-1,4-диоксида. Осуществлен синтез фторированных фууро[3,4-*b*]- и пирроло[3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксидов. Показана возможность дальнейшей функционализации этих структур нуклеофильным замещением фтора и восстановлением N—O связей.

Хиноксалин-1,4-диоксиды и конденсированные производные на их основе обладают различными видами биологической активности (антибактериальной, фунгицидной, гербицидной и др.) [1]. В частности, 2,3-ди(гидроксиметил)- и 2,3-ди(ацетоксиметил)хиноксалин-1,4-диоксиды нашли применение в медицинской практике как эффективные антибактериальные препараты [2].



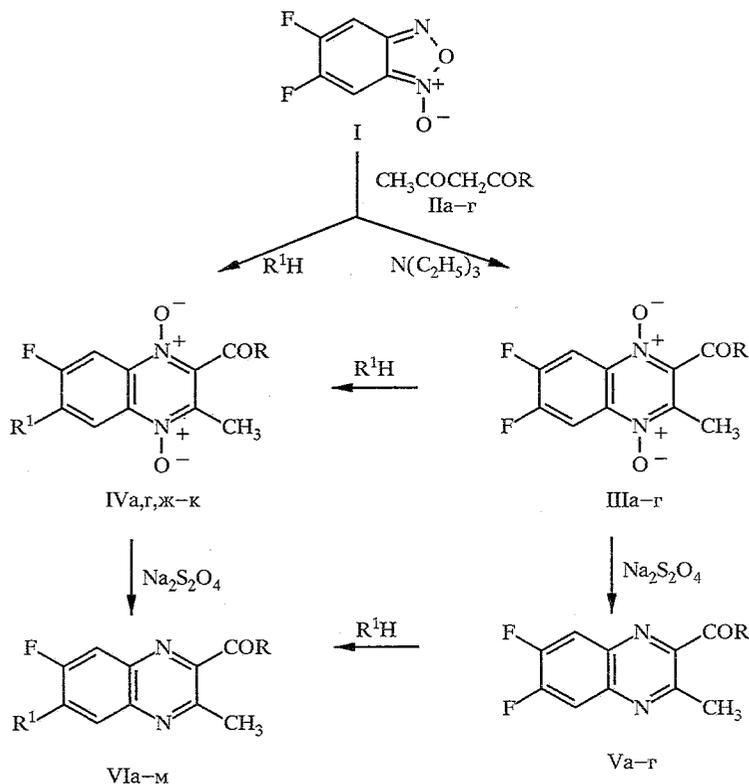
Сведения о синтезе фууро[3,4-*b*]- и пирроло[3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксидов весьма ограничены [2—5], хотя известно, что эти соединения также представляют интерес как биологически активные вещества. Данные о синтезе фторированных производных фууро[3,4-*b*]- и пирроло[3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксидов в литературе к настоящему времени отсутствуют. В то же время фторированные производные азагетероциклов вызывают значительный интерес, поскольку многие из них обладают более высокой биологической активностью по сравнению с нефторированными аналогами. Достаточно сказать о новом поколении антибактериальных препаратов широкого спектра действия в ряду фторированных производных хинолонкарбонновых кислот [6]. В последнее время в этом классе соединений обнаружены вещества и с другими видами биологической активности — противоопухолевой и противовирусной, в том числе в отношении ВИЧ инфекции [7]. Кроме того, недавно было показано, что атом фтора во фтораренах способен к образованию комплексов с гетероциклическими основаниями ДНК за счет водородной связи F—H, подобно урацильному атому кислорода [8], что, безусловно, повышает интерес к синтезу фторированных бензодиазинов.

* Посвящается 70-летию со дня рождения профессора Хенка ван дер Пласа, выдающегося химика-гетероциклиста.

В данной работе мы хотим сообщить о синтезе не известных ранее 7-моно- и 6,7-дифторированных производных хиноксалинов, хиноксалин-1,4-диоксидов, а также фуру[3,4-*b*]- и пирроло[3,4-*b*]аннелированных систем на их основе.

Несмотря на большое количество публикаций по синтезу хиноксалин-1,4-диоксидов [9—11], поведение фторсодержащих бензофуруксанов в этой реакции мало изучено [12, 13]. В продолжение наших исследований [14, 15] в ряду фторированных гетероциклов мы изучили реакции 5,6-дифторбензофуруксана (I) с енолятами ацетилацетона (IIа), ацетоуксусного эфира (IIб), бензоилацетона (IIв) и ацетоацетанилида (IIг) (схема 1). Ранее [14] мы показали, что 5,6-дифторбензофуруксан легко реагирует с енаминами циклических кетонов, причем с хорошими выходами образуются аннелированные хиноксалин-1,4-диоксиды. Электронное сходство между енаминами и енолят-анионами побудило нас исследовать реакцию последних с 5,6-дифторбензофуруксаном I.

Схема 1



II, III, V а R = Me, б R = OEt, в R = Ph, г R = PhNH;
 IV, VIа-в R = Me, г-е R = OEt, ж-и R = Ph, к-м R = PhNH;
 IV, VIа, г, ж, к R¹ = морфолино, б, д, з, л R¹ = 1-метилпиперазино,
 в, е, и, м R¹ = пирролидино

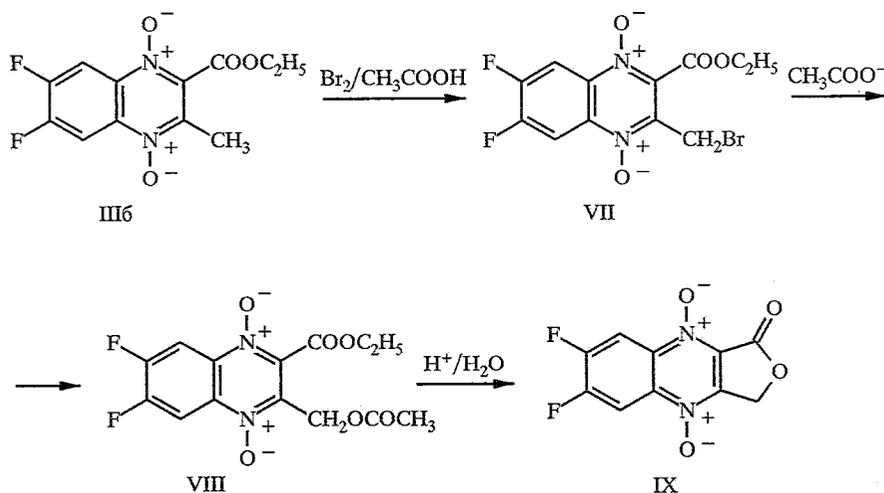
Реакция фуруксана I с енолят-анионами гладко идет при комнатной температуре в этаноле или диоксане в присутствии основания — триэтиламина, но наиболее хорошие результаты (выходы 6,7-дифторхиноксалин-1,4-диоксидов IIIа—г 60...72%) были достигнуты при проведении реакции в среде триэтиламина как растворителя и катализатора реакции одновременно. Иную картину мы наблюдали в реакции фуруксана I с енолят-анионами в присутствии циклических иминов — морфолина, метилпиперазина и пирролидина. Реакция проводилась в абсолютном этаноле, диоксане или ДМФА в присутствии 1,2...2,5 моль соответствующего

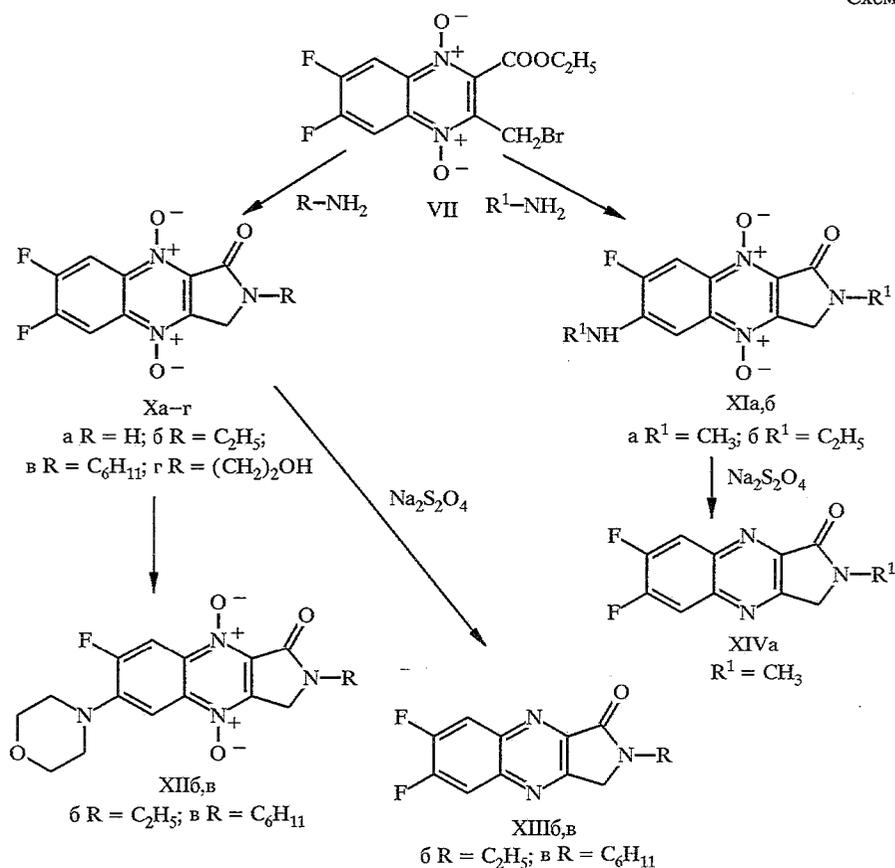
имина. Трансформация фуроксана I в хиноксалин-1,4-диоксиды сопровождалась в этих условиях селективным замещением атома фтора при C₍₆₎ в соединении I на остаток насыщенного N-гетероцикла. Легкость замещения атома фтора при C₍₆₎ объясняется активирующим влиянием акцепторной карбонильной группы при C₍₂₎, что уже наблюдалось нами в других реакциях 6,7-дифторхиноксалин-1,4-диоксидов [14]. 6-Замещенные хиноксалин-1,4-диоксиды IVа,г,к были получены с выходами 44...60% в реакциях фуроксана I соответственно с ацетилацетоном, ацетоуксусным эфиром и ацетоацетанилидом в присутствии морфолина, а диоксиды IVж—и — при взаимодействии фуроксана I с бензоилацетоном в присутствии морфолина, метилпиперазина и пирролидина (схема 1). В остальных случаях варьирование продолжительности, температуры реакции и соотношения реагентов не позволило выделить продукты реакции с хорошими выходами из-за осмоления реакционной массы.

С целью дальнейшей функционализации полученных соединений мы провели восстановление фторированных хиноксалин-1,4-диоксидов до соответствующих хиноксалинов и исследовали возможность нуклеофильного замещения фтора в N-оксидах и их восстановленных аналогах. Снятие N-оксидных групп в хиноксалин-1,4-диоксидах III и IV проводили дитионитом натрия (Na₂S₂O₄), оптимальные выходы хиноксалинов Va—г и VIa—г были получены при соотношении восстановитель — 1,4-диоксид 4 : 1. В реакциях 6,7-дифторхиноксалин-1,4-диоксидов IIIа—г с циклическими иминами хроматографически наблюдалось образование смесей изомерных продуктов нуклеофильного замещения фтора при C₍₆₎ и C₍₇₎ в различных соотношениях в зависимости от соотношения реагентов, температуры и продолжительности реакции, а также используемого растворителя. В соответствующих хиноксалинах Va,б,г, не содержащих N-оксидных групп, нуклеофильное замещение происходит региоселективно, что позволило получить индивидуальные продукты замещения атома фтора при C₍₆₎ VIб,в,д,е,л,м препаративно с выходами 64...80% (схема 1).

В данной работе нами впервые осуществлен синтез фторированных производных фуро[3,4-*b*]- и пирроло[3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксидов на основе 2-этоксикарбонил-3-метил-6,7-дифторхиноксалин-1,4-диоксида (IIIб) и его бромметильного производного (VII) в качестве ключевых интермедиатов (схемы 2 и 3). Найдено, что 2-этоксикарбонил-3-метил-6,7-дифторхиноксалин-1,4-диоксид (IIIб) легко подвергается бромированию в среде ДМФА—хлороформ или в смеси уксусной и концентрированной серной кислот с образованием бромметильного производного VII (схема 2).

Схема 2





Нуклеофильным замещением брома в соединении VII получено соответствующее ацетоксипроизводное VIII с сохранением обоих атомов фтора в молекуле. Кислый гидролиз эфира VIII концентрированной соляной кислотой сопровождается спонтанной циклизацией промежуточно образующегося гидроксиметильного производного в лактон — 6,7-дифтор-1-оксо-1,3-дигидрофуоро [3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксид (IX) (схема 2).

Обнаружено также, что бромметильное производное VII под действием избытка аммиака, этиламина, циклогексиламина и моноэтанолamina трансформируется в соответствующие 2-замещенные 6,7-дифтор-1-оксо-1,3-дигидропирроло [3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксиды (Xa—г) (схема 3). Отметим, что образование пиррольного кольца в этих случаях происходит довольно быстро (реакция заканчивается через 0,5...1,0 ч) и не сопровождается нуклеофильным замещением атома фтора. Когда реакция соединения VII с избытком этиламина и метиламина проводится в течение 1,0...1,5 ч (газ пропускается до окончания процесса образования осадка), то формирование пиррольного кольца сопровождается реакцией аминодефторирования атома фтора C(6) с образованием 6-аминозамещенных XIa,б. Убедительные доказательства факта замещения атома фтора при C(6) получены с помощью двумерной спектроскопии ЯМР ¹H-¹³C. В спектре ЯМР ¹³C 2-этил-6-этиламино-7-фтор-1-оксо-1,3-дигидропирроло [3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксида (XIб) с широкополосной развязкой от протонов резонансные сигналы C(4a) и C(9a) могут быть легко дифференцированы, поскольку атом C(9a) имеет КССВ с 7-F (³J_{CF} = 14,4 Гц), в отличие от C(4a), не имеющего КССВ с 7-F. Использование импульсной последовательности COLOC для двумерной спектроскопии ЯМР ¹H-¹³C, дающей возможность обнаружить дальние КССВ, позволило нам установить связь между C(3)

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т _{пл.} , °С*	Выход, %	Спектр ПМР, δ, м. д. (КССВ, J, Гц)			
		С	Н	Н			5-Н, 8-Н	Р	Р ¹	CH ₃ (3Н, с)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IIIa	C ₁₁ H ₈ F ₂ N ₂ O ₃	<u>52.04</u> 51,97	<u>3.39</u> 3,17	<u>11.17</u> 11,02	184...185	72	8,44 (1H, д. д., ³ J _{HF} = 10,5; ⁴ J _{HF} = 7,9); 8,53 (1H, д. д., ³ J _{HF} = 10,1; ⁴ J _{HF} = 7,5)	2,65 (3H, с, CH ₃)	—	2,50
IIIб	C ₁₂ H ₁₀ F ₂ N ₂ O ₄	<u>50.54</u> 50,71	<u>3.43</u> 3,55	<u>9.77</u> 9,86	111...112	60	8,44 (1H, д. д., ³ J _{HF} = 10,2; ⁴ J _{HF} = 7,6); 8,48 (1H, д. д., ³ J _{HF} = 10,5; ⁴ J _{HF} = 7,6)	1,36 (3H, т, CH ₃ CH ₂ O); 4,50 (2H, к, CH ₃ CH ₂ O)	—	2,50
IIIв	C ₁₆ H ₁₀ F ₂ N ₂ O ₃	<u>60.95</u> 60,76	<u>3.34</u> 3,19	<u>9.03</u> 8,86	191...192	64	8,41 (1H, д. д., ³ J _{HF} = 10,1; ⁴ J _{HF} = 7,5); 8,54 (1H, д. д., ³ J _{HF} = 10,5; ⁴ J _{HF} = 7,5)	7,67 (3H, м); 8,05 (2H, м) (C ₆ H ₅)	—	2,31
IIIг	C ₁₆ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₃	<u>58.21</u> 58,01	<u>3.56</u> 3,35	<u>12.76</u> 12,69	220...221	60	8,50 (1H, д. д., ³ J _{HF} = 8,8; ⁴ J = 7,5); 8,60 (1H, д. д., ³ J _{HF} = 9,2; ⁴ J _{HF} = 7,5)	7,38 (3H, м); 7,68 (2H, м) (C ₆ H ₅); 10,94 (1H, с, NH)	—	2,51
IVa	C ₁₅ H ₁₆ FN ₃ O ₄	<u>56.24</u> 56,07	<u>5.05</u> 5,02	<u>12.86</u> 13,08	212...213	60	7,80 (1H, д, 8-Н, ⁴ J _{HF} = 8,4); 8,10 (1H, д, 5-Н, ³ J _{HF} = 13,2)	2,64 (3H, с, ClI ₃)	3,32 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,82 [4H, м, O(CH ₂) ₂]	2,36
IVг	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₅	<u>54.79</u> 54,70	<u>5.24</u> 5,16	<u>11.97</u> 11,96	129...130	44	7,75 (1H, д, 8-Н, ⁴ J _{HF} = 8,3); 8,07 (1H, д, 5-Н, ³ J _{HF} = 13,0)	1,35 (3H, т, CH ₃ CH ₂ O); 4,49 (2H, к, CH ₃ CH ₂ O)	3,30 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,81 [4H, м, O(CH ₂) ₂]	2,42
IVж	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₄	<u>62.51</u> 62,66	<u>4.77</u> 4,73	<u>10.80</u> 10,96	255...256	58	7,84 (1H, д, 8-Н, ⁴ J _{HF} = 8,20); 8,05 (1H, д, 5-Н, ³ J _{HF} = 12,8)	7,57 (2H, м); 7,76 (1H, м); 8,01 (2H, м); (C ₆ H ₅)	3,30 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,83 [4H, м, O(CH ₂) ₂]	2,31

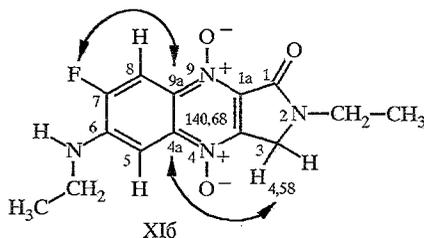
IVз	$C_{21}H_{21}FN_4O_3$	<u>63.40</u> 63,62	<u>5.14</u> 5,34	<u>14.31</u> 14,13	227...228	53	7,82 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 8,20$); 8,03 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 13,1$)	7,56 (2H, м); 7,75 (1H, м); 8,00 (2H, м) (C ₆ H ₅)	2,51 (3H, с, NCH ₃); 2,54 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,30 [4H, м, N(CH ₂) ₂]	2,29
IVи	$C_{20}H_{18}FN_3O_3$	<u>65.20</u> 65,39	<u>4.65</u> 4,94	<u>11.46</u> 11,44	232...233	54	7,33 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 8,2$); 7,94 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 14,0$)	7,56 (2H, м); 7,74 (1H, м); 7,95 (2H, м) (C ₆ H ₅)	2,01 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,60 [4H, м, N(CH ₂) ₂]	2,28
IVк	$C_{20}H_{19}FN_4O_4$	<u>60.08</u> 60,29	<u>4.83</u> 4,81	<u>14.07</u> 14,06	246...247	44	7,83 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 8,3$); 8,16 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 13,1$)	7,18 (1H, м); 7,42 (2H, м); 7,67 (2H, м) (C ₆ H ₅); 10,94 (1H, с, NH)	3,37 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,82 [4H, м, O(CH ₂) ₂]	2,49
Vа	$C_{11}H_8F_2N_2O$	<u>59.40</u> 59,46	<u>3.33</u> 3,63	<u>12.60</u> 12,61	121	94	8,12 (1H, д, д, $^3J_{HF} = 11,0$; $^4J_{HF} = 8,6$); 8,60 (1H, д, д, $^3J_{HF} = 10,7$; $^4J_{HF} = 8,2$)	2,83 (3H, с, CH ₃)	—	2,74
Vб	$C_{12}H_{10}F_2N_2O_2$	<u>57.10</u> 57,14	<u>3.97</u> 4,00	<u>11.18</u> 11,10	90...92	87	7,78 (1H, д, д, $^3J_{HF} = 10,4$; $^4J_{HF} = 7,9$); * ² 7,91 (1H, д, д, $^3J_{HF} = 10,4$; $^4J_{HF} = 8,2$)	1,49 (3H, т, CH ₃ CH ₂ O); 4,56 (2H, к, CH ₃ CH ₂ O)	—	2,93
Vв	$C_{16}H_{10}F_2N_2O$	<u>67.80</u> 67,60	<u>3.72</u> 3,55	<u>9.84</u> 9,86	108...109	85	8,18 (1H, д, д, $^3J_{HF} = 11,0$; $^4J_{HF} = 8,6$); 8,21 (1H, д, д, $^3J_{HF} = 11,0$; $^4J_{HF} = 8,5$)	7,58 (2H, м); 7,74 (1H, м); 7,92 (2H, м) (C ₆ H ₅)	—	2,70
Vг	$C_{16}H_{11}F_2N_3O$	<u>64.27</u> 64,21	<u>3.94</u> 3,71	<u>13.82</u> 14,04	170...171	81	8,18 (1H, д, д, $^3J_{HF} = 11,3$; $^4J_{HF} = 7,6$); 8,25 (1H, д, д, $^3J_{HF} = 11,0$; $^4J_{HF} = 7,6$)	7,17 (1H, м); 7,41 (2H, м); 7,81 (2H, м) (C ₆ H ₅); 10,78 (1H, с, NH)	—	2,51

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
VIa	$C_{15}H_{16}FN_3O_2$	$\frac{62,13}{62,27}$	$\frac{5,55}{5,58}$	$\frac{14,34}{14,52}$	164	86	7,36 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 8,9$);* ² 7,67 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 13,1$)	2,93 (3H, с, CH ₃)	3,32 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,93 [4H, м, O(CH ₂) ₂]	2,79
VIб	$C_{16}H_{19}FN_4O$	$\frac{63,44}{63,55}$	$\frac{6,17}{6,35}$	$\frac{18,27}{18,53}$	110...112	70	7,34 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 8,9$);* ² 7,63 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 13,3$)	2,90 (3H, с, CH ₃)	2,72 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 2,77 (3H, с, NCH ₃); 3,37 [4H, м, N(CH ₂) ₂]	2,40
VIв	$C_{15}H_{16}FN_3O$	$\frac{65,70}{65,91}$	$\frac{5,67}{5,91}$	$\frac{15,06}{15,38}$	125...126	80	6,96 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 9,3$);* ² 7,55 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 14,1$)	2,91 (3H, с, CH ₃)	2,05 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,64 [4H, м, N(CH ₂) ₂]	2,76
VIг	$C_{16}H_{18}FN_3O_3$	$\frac{60,25}{60,18}$	$\frac{5,94}{5,68}$	$\frac{13,25}{13,16}$	134...135	78	7,35 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 8,9$);* ² 7,74 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 13,4$)	1,48 (3H, т, CH ₃ CH ₂ O); 4,53 (2H, κ, CH ₃ CH ₂ O)	3,31 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,92 [4H, м, O(CH ₂) ₂]	2,92
VIд	$C_{17}H_{21}FN_4O_2$	$\frac{61,16}{61,42}$	$\frac{6,17}{6,38}$	$\frac{16,71}{16,86}$	87...88	70	7,36 (1H, д, $^4J_{HF} = 8,9$);* ² 7,72 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 13,4$)	1,48 (3H, т, CH ₃ CH ₂ O); 4,53 (2H, κ, CH ₃ CH ₂ O)	2,67 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 2,91 (3H, с, NCH ₃); 3,37 [4H, м, N(CH ₂) ₂]	2,40
VIе	$C_{16}H_{18}FN_3O_2$	$\frac{63,07}{63,35}$	$\frac{5,86}{6,00}$	$\frac{13,64}{13,86}$	121...122	64	6,92 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 9,2$);* ² 7,64 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 14,7$)	1,47 (3H, т, CH ₃ CH ₂ O); 4,51 (2H, κ, CH ₃ CH ₂ O)	2,45 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,63 [4H, м, N(CH ₂) ₂]	2,90
VIж	$C_{20}H_{18}FN_3O_2$	$\frac{68,12}{68,36}$	$\frac{4,98}{5,16}$	$\frac{11,73}{11,96}$	176...178	91	7,58 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 7,60$); 7,82 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 13,7$)	7,51 (2H, м); 7,73 (1H, м); 7,88 (2H, м) (C ₆ H ₅)	3,27 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,82 [4H, м, O(CH ₂) ₂]	2,67

VIз	$C_{21}H_{21}FN_4O$	$\frac{69,00}{69,21}$	$\frac{5,60}{5,81}$	$\frac{15,68}{15,38}$	121...122	82	7,58 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 7,6$); 7,80 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 13,7$)	7,50 (2H, м); 7,72 (1H, м); 7,88 (2H, м) (C ₆ H ₅)	2,55 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 2,67 (3H, с, NCH ₃); 3,29 (4H, м, N(CH ₂) ₂)	2,29
VIи	$C_{20}H_{18}FN_3O$	$\frac{71,48}{71,62}$	$\frac{5,20}{5,41}$	$\frac{12,53}{12,53}$	104...106	75	7,00 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 9,5$); 7,67 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 14,7$)	7,55 (2H, м); 7,70 (1H, м); 7,87 (2H, м) (C ₆ H ₅)	1,99 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,58 [4H, м, N(CH ₂) ₂]	2,65
VIк	$C_{20}H_{19}FN_4O_2$	$\frac{65,41}{65,57}$	$\frac{5,08}{5,19}$	$\frac{15,32}{15,30}$	197...198	61	7,50 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 9,2$); 7,88 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 13,7$)	7,15 (1H, м); 7,39 (2H, м); 7,82 (2H, м) (C ₆ H ₅); 10,67 (1H, с, NH)	3,35 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,83 [4H, м, O(CH ₂) ₂]	2,84
VIл	$C_{21}H_{22}FN_5O$	$\frac{66,46}{66,47}$	$\frac{6,00}{5,85}$	$\frac{18,31}{18,46}$	140...141	60	7,41 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 7,7$);* ² 7,64 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 13,4$)	7,16 (1H, м); 7,39 (2H, м); 7,77 (2H, м) (C ₆ H ₅); 9,92 (1H, с, NH)	2,65 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,11 (3H, с, NCH ₃); 3,37 [4H, м, N(CH ₂) ₂]	2,39
VIм	$C_{20}H_{19}FN_4O$	$\frac{68,40}{68,55}$	$\frac{5,50}{5,47}$	$\frac{15,73}{15,99}$	160...162	64	6,98 (1H, д, 8-H, $^4J_{HF} = 9,2$); 7,75 (1H, д, 5-H, $^3J_{HF} = 14,7$)	7,13 (1H, м); 7,38 (2H, м); 7,82 (2H, м) (C ₆ H ₅); 10,56 (1H, с, NH)	1,99 [4H, м, N(CH ₂) ₂]; 3,58 [4H, м, N(CH ₂) ₂]	2,81

*² Соединения IIIа, IVг,д, Va,б,г, VIа, ж — м перекристаллизованы из этанола, IIIб — из воды, VIб,д — из гексана, IIIв,г, IVж,з, VIв,е — из смеси этанол—ДМФА, IVа,к — из ДМФА. Спектры записаны в CDCl₃, все остальные — в DMSO-D₆.

протонами с δ 4,58 м. д. и углеродом C(4a) с δ 140,68 м. д., что находится в полном соответствии со структурой XIб.



Способность атома фтора при C(6) во фторированных пирроло [3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксидах к нуклеофильному замещению иллюстрируется реакцией соединений Xб,в с морфолином, ведущей при комнатной температуре к образованию 2-замещенных 6-морфолино-7-фтор-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло [3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксидов (XIб,в) с выходами 65...75%.

N-Оксидные связи во фторированных пирролохиноксалин-4,9-диоксидах Xб,в и XIа могут быть легко восстановлены дитионитом натрия с образованием соответствующих пирролохиноксалинов XIIIб,в и XIVа.

Таким образом, реакции 5,6-дифторбензофуросана с енолят-анионами являются удобным методом синтеза фторзамещенных хиноксалин-1,4-диоксидов, а также фуро [3,4-*b*] и пирроло [3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксидов на их основе. Легкость нуклеофильного замещения фтора в этих соединениях, а также способность N-оксидов к восстановлению могут быть использованы для дальнейшей структурной модификации конденсированных хиноксалинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker WH-250 и LRX-500 в ДМСО- D_6 , CDCl_3 и CD_3CN , внутренний стандарт ТМС, химические сдвиги приведены в шкале δ , м. д. Характеристики синтезированных соединений и данные спектров ЯМР ^1H представлены в таблице.

2-RCO-3-Метил-6,7-дифторхиноксалин-1,4-диоксиды (Ша—г). К суспензии 10 ммоль 5,6-дифторбензофуросана I в 10 мл триэтиламина добавляют 10...12 ммоль 1,3-дикарбонильного соединения Па—г при 0...5 °С. Реакционную массу перемешивают 1 ч при 0...10 °С, 1 ч — при комнатной температуре, а затем охлаждают до 0 °С. Начинается образование маслянистого осадка. После добавления 20 мл воды и перемешивания реакционной массы в течение 1 ч при 5...10 °С отфильтровывают кристаллический осадок, который промывают на фильтре водой, сушат и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

2-RCO-3-Метил-6- R^1 -7-фторхиноксалин-1,4-диоксиды (IVа,г,ж—к). К суспензии 10 ммоль 5,6-дифторбензофуросана I в 30 мл абсолютного этанола или диоксана добавляют 10...12 ммоль соединения Па—г и добавляют по каплям 20 ммоль циклического имина. Образуется раствор желто-коричневого цвета, который перемешивают при комнатной температуре 2...10 ч. Образовавшийся осадок желтого цвета отфильтровывают, промывают на фильтре охлажденным этанолом, сушат и перекристаллизовывают.

2-RCO-3-Метил-6,7-дифторхиноксалины (Va—г). К раствору 2 ммоль соединения Ша,б в 20 мл 60% этанола (соединения Шв,г в 20 мл смеси этанол—ДМФА, 2 : 1) добавляют порциями 1,4 г (8 ммоль) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ в 5 мл воды. Реакционную массу нагревают на водяной бане 2...3 ч при 75...80 °С (перегревание недопустимо!), затем охлаждают и выливают в 50 мл воды. Образуется бесцветный осадок, который отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

2-RCO-3-Метил-6-R¹-7-фторхиноксалины (VIa,г,ж—к). К кипящему раствору 2 ммоль соединения VIa,г,ж—к в 20 мл смеси этанол—ДМФА, 2 : 1 добавляют порциями 1,4 г (8 ммоль) Na₂S₂O₄ в 5 мл воды. Реакционную массу кипятят 3 ч, затем охлаждают и выливают в 50 мл воды. Образуется кристаллический осадок, который отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

2-RCO-3-Метил-6-R¹-7-фторхиноксалин (VIб,в,д,е,л,м). К раствору 2 ммоль соединения IVб,в,д,е,л,м в 10 мл ДМФА приливают 6 ммоль циклического имина и нагревают при 110...115 °С 1 ч. Реакционную массу охлаждают, выливают в 50 мл воды. Образуется кристаллический осадок, который отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

3-Бромметил-6,7-дифтор-2-этоксикарбонилхиноксалин-1,4-диоксид (VII). Раствор 0,6 мл (11,2 ммоль) брома в 2 мл хлороформа добавляют по каплям к раствору 2,8 г (10 ммоль) 2-этоксикарбонил-3-метил-6,7-дифторхиноксалин-1,4-диоксида (IIIб) в 18 мл ДМФА, предварительно нагретому до 80 °С. Реакционную массу перемешивают при 80...90 °С 0,5 ч, охлаждают до комнатной температуры и выливают на лед. Появляется желтое масло, которое закристаллизовывается при стоянии. Кристаллический осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из пропанола-2. Выход 3,3 г (92%). $T_{пл}$ 136...137 °С. ЯМР ¹H (ДМСО-D₆): 1,38 (3H, т, CH₃CH₂O); 4,54 (2H, к, CH₃CH₂O); 4,69 (2H, с, CH₂Br); 8,45 (1H, д, д, ³J_{HF} = 9,9, ⁴J_{HF} = 7,6 Гц) и 8,60 (1H, д, д, ³J_{HF} = 9,9, ⁴J_{HF} = 7,3 Гц) (H-5 и H-8). Найдено, %: C 40,01; H 2,69; N 7,89. C₁₂H₉BrF₂N₂O₄. Вычислено, %: C 39,65; H 2,48; N 7,71.

3-Ацетоксиметил-6,7-дифтор-2-этоксикарбонилхиноксалин-1,4-диоксид (VIII). К раствору 1,3 мл (21,6 ммоль) уксусной кислоты добавляют по каплям 2,9 мл (21 ммоль) триэтиламина в 37 мл ацетона при 20...25 °С. Через 15 мин к полученному раствору добавляют порциями в течение 10...15 мин 2,0 г (5,5 ммоль) соединения VII. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 1,5...2,0 ч. Отфильтровывают осадок триэтиламина гидробромида, фильтрат разбавляют 40 мл воды и нейтрализуют до pH 7 водным раствором NaHCO₃. Образуется желтый осадок соединения VIII, который отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 60% этанола. Выход 1,5 г (80%). $T_{пл}$ 119...120 °С. ЯМР ¹H (ДМСО-D₆): 1,35 (3H, т, CH₃CH₂O); 2,07 (3H, с, CH₂OCOSCH₃); 4,48 (2H, к, CH₃CH₂O); 5,37 (2H, с, CH₂OCOSCH₃); 8,48 (1H, д, д, ³J_{HF} = 10,5, ⁴J_{HF} = 7,7 Гц) и 8,52 (1H, д, д, ³J_{HF} = 10,1, ⁴J_{HF} = 7,7 Гц) (H-5 и H-8). Найдено, %: C 49,30; H 3,53; N 8,43. C₁₄H₁₂F₂N₂O₆. Вычислено, %: C 49,12; H 3,51; N 8,19.

1-Оксо-6,7-дифтор-1,3-дигидро[3,4-*b*]хиноксалин-1,4-диоксид (IX). Суспензию соединения VIII (3,0 г, 9 ммоль) в концентрированной соляной кислоте (14 мл) выдерживают при комнатной температуре 18 ч, затем охлаждают в ледяной бане, отфильтровывают ярко-желтый осадок соединения IX. Фильтрат разбавляют абсолютным этанолом (25...30 мл) для того, чтобы выделить дополнительно некоторое количество соединения IX. Выделенные осадки объединяют и перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Выход 2,1 г (92%). $T_{пл}$ 234...235 °С. ЯМР ¹H (ДМСО-D₆): 5,50 (2H, с, CH₂); 8,59 (1H, д, д, ³J_{HF} = 10,2, ⁴J_{HF} = 7,5 Гц) и 8,65 (1H, д, д, ³J_{HF} = 10,4, ⁴J_{HF} = 7,3 Гц) (H-5 и H-8). Найдено, %: C 47,44; H 1,43; N 11,10. C₁₀H₄F₂N₂O₄. Вычислено, %: C 47,24; H 1,57; N 11,02.

2-R-1-Оксо-6,7-дифтор-1,3-дигидропирроло[3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксиды (Xa,б). Избыток сухого амина пропускают через раствор соединения VII (2 ммоль) в 20 мл сухого ацетонитрила 25...30 мин при 10...15 °С. Выпавший осадок желтого цвета отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. Для соединения Xa: выход 96%, $T_{пл}$ 234...235 °С (ацетонитрил—этанол, 1 : 3). ЯМР ¹H (ДМСО-D₆): 4,49 (2H, с, CH₂); 8,54 (1H, д, д, ³J_{HF} = 9,2, ⁴J_{HF} = 7,66 Гц) и 8,59 (1H, д, д, ³J_{HF} = 9,5, ⁴J_{HF} = 7,6 Гц) (H-5 и H-8); 9,20 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 47,03; H 2,08; N 16,37. C₁₀H₅F₂N₃O₃. Вычислено, %: C 47,43; H 1,98; N 16,60. Для соединения Xб: выход 76%, $T_{пл}$ 217...218 °С (этанол). ЯМР ¹H (CD₃CN): 1,25 (3H, т, CH₂CH₃); 3,32 (2H, к, CH₂CH₃); 4,54 (2H, с, CH₂); 8,43 (1H, д, д, ³J_{HF} = 10,2, ⁴J_{HF} = 7,5 Гц) и 8,47 м. д. (1H, д, д, ³J_{HF} = 10,4, ⁴J_{HF} = 7,5 Гц) (H-5 и H-8). Найдено, %: C 51,04; H 3,36; N 15,08. C₁₂H₉F₂N₃O₃. Вычислено, %: C 51,24; H 3,20; N 14,95.

2-R-1-Оксо-6,7-дифтор-1,3-дигидропирроло[3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксиды (Xв,г). Амин (2,8 ммоль) добавляют порциями к раствору соединения VII (1,4 ммоль) в 15 мл сухого ацетонитрила. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 0,5...1,0 ч. Образовавшийся осадок желтого цвета отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. Для соединения Xв: выход 87%, $T_{пл}$ 220...221 °С (этанол—ДМФА, 1 : 3). ЯМР ¹H (ДМСО-D₆): 1,49 (10H, м, (CH₂)₅); 4,00 (1H, м, CH); 4,59 (2H, с, CH₂); 8,55 (1H, д, д, ³J_{HF} = 10,2, ⁴J_{HF} = 7,4 Гц) и 8,57 м. д. (1H, д, д, ³J_{HF} = 10,5, ⁴J_{HF} = 7,4 Гц) (H-5 и H-8). Найдено, %: C 56,95; H 4,50; N 12,31. C₁₆H₁₅F₂N₃O₃.

Вычислено, %: С 57,31; Н 4,48; N 12,54. Для соединения X: выход 94%, $T_{пл}$ 192...193 °С (этанол). ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 3,62 (4H, м, $(CH_2)_2OH$); 4,68 (2H, с, CH_2); 4,85 (1H, т, $(CH_2)_2OH$); 8,54 (1H, д, д, $^3J_{HF} = 10,4$, $^4J_{HF} = 7,6$ Гц) и 8,60 м. д. (1H, д, д, $^3J_{HF} = 10,4$, $^4J_{HF} = 7,6$ Гц) (H-5 и H-8). Найдено, %: С 48,60; Н 3,12; N 13,95. $C_{12}H_9F_2N_3O_4$. Вычислено, %: С 48,48; Н 3,03; N 14,14.

2- R^1 -6- R^1 -Амино-1-оксо-7-фтор-1,3-дигидропирроло[3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксиды (XIа,б). Избыток сухого амина пропускают через раствор соединения VII (2 ммоль) в 50 мл сухого ацетонитрила 1,0...1,5 ч при 10...15 °С. Выпавший осадок желтого цвета отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. Для соединения XIа: выход 87%, $T_{пл}$ 221...222 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 2,92 (3H, д, $NHCH_3$, $^3J = 4,9$); 3,05 (3H, с, NCH_3); 4,54 (2H, с, CH_2); 7,23 (1H, д, $^4J_{HF} = 7,9$ Гц, H-5); 7,39 (1H, уш. с, NH); 8,06 м. д. (1H, д, $^3J_{HF} = 11,9$ Гц). Найдено, %: С 52,16; Н 4,25; N 20,20. $C_{12}H_{11}FN_4O_3$. Вычислено, %: С 51,80; Н 3,96; N 20,14. Для соединения XIб: выход 67%, $T_{пл}$ 223...225 °С (ацетонитрил). ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 1,20 (6H, м, NCH_2CH_3 , $NHCH_2CH_3$); 3,32 (2H, м, $NHCH_2CH_3$); 3,53 (2H, к, NCH_2CH_3); 4,55 (2H, с, CH_2); 7,27 (1H, д, $^4J_{HF} = 7,9$ Гц, H-5); 7,30 (1H, уш. с, NH); 8,04 м. д. (1H, д, $^3J_{HF} = 11,9$ Гц, H-8). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): 12,98 (с) и 13,83 (с) (две NCH_2CH_3); 37,52 (с) и 38,13 (с) (две NCH_2CH_3); 44,10 (с, CH_2); 95,55 (д, C-5, $^3J = 4,5$ Гц); 105,22 (д, C-8 $^2J_{CF} = 26,7$ Гц); 127,95 (с, C-3a); 132,43 (д, C-6, $^2J_{CF} = 11,0$ Гц); 137,87 (с, C-1a); 140,68 (с, C-4a); 142,24 (д, C-9a, $^3J_{CF} = 14,4$ Гц); 154,12 (д, C-7, $^1J_{CF} = 254,7$ Гц); 158,68 м. д. (C, C-1). Найдено, %: С 54,81; Н 4,95; N 18,50. $C_{14}H_{15}FN_4O_3$. Вычислено, %: С 54,90; Н 4,90; N 18,30.

2- R^1 -6-Морфолино-1-оксо-7-фтор-1,3-дигидропирроло[3,4-*b*]хиноксалин-4,9-диоксиды (XIIб,в). Морфолин (2 ммоль) добавляют к суспензии соединения Xб,в (3 ммоль) в абсолютном этаноле или ДМФА (20...25 мл). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 3...4 ч, образовавшийся ярко-желтый осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Для соединения XIIб: выход 65%. $T_{пл}$ 222...223 °С. ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 1,20 (3H, т, CH_2CH_3); 3,32 (4H, м, $N(CH_2)_2$); 3,54 (2H, к, CH_2CH_3); 3,81 (4H, м, $O(CH_2)_2$); 7,75 (1H, д, $^4J_{HF} = 8,2$ Гц); 8,17 м. д. (1H, д, $^3J_{HF} = 13,4$ Гц, H-8). Найдено, %: С 54,94; Н 4,61; N 15,83. $C_{16}H_{17}FN_4O_4$. Вычислено, %: С 55,17; Н 4,89; N 16,09. Для соединения XIIв: выход 75%, $T_{пл}$ 205...206 °С. ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 1,49 (10H, м, $(CH_2)_5$); 3,38 (4H, м, $N(CH_2)_2$); 3,80 (4H, м, $O(CH_2)_2$); 4,00 (1H, м, CH); 4,55 (2H, с, CH_2); 7,76 (1H, д, $^4J_{HF} = 8,2$ Гц, H-5); 8,18 м. д. (1H, д, $^3J_{HF} = 13,4$ Гц, H-8). Найдено, %: С 59,64; Н 5,80; N 13,83. $C_{20}H_{23}FN_4O_4$. Вычислено, %: С 59,70; Н 5,72; N 13,93.

Методика восстановления соединений Xб,в и XIа. К суспензии диоксида Xб,в или XIа (1 ммоль) в 50% этаноле (10...15 мл) добавляют порциями $Na_2S_2O_4$ (4 ммоль) в 10 мл воды. Реакционную массу нагревают на водяной бане 0,5...1,5 ч и охлаждают. Продукт реакции отфильтровывают или осаждают, выливая в воду (50...60 мл), сушат и перекристаллизовывают из этанола. Для соединения XIIб: выход 54%, $T_{пл}$ 246...247 °С. ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 1,27 (3H, т, CH_2CH_3); 3,70 (2H, к, CH_2CH_3); 4,72 (2H, с, CH_2); 8,29 (1H, д, д, $^3J_{HF} = 8,6$ Гц) и 8,38 м. д. (1H, д, д, $^3J_{HF} = 11,0$, $^4J_{HF} = 8,3$ Гц) (H-5 и H-8). Найдено, %: С 57,61; Н 3,53; N 16,57. $C_{12}H_9F_2N_3O$. Вычислено, %: С 57,83; Н 3,61; N 16,87. Для соединения XIIв: выход 46%, $T_{пл}$ 220...221 °С. ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 1,51 (10H, м, $(CH_2)_5$); 4,20 (1H, м, CH); 4,68 (2H, с, CH_2); 8,31 (1H, д, д, $^3J_{HF} = 11,3$, $^4J_{HF} = 8,2$ Гц) и 8,40 м. д. (1H, д, д, $^3J_{HF} = 11,0$, $^4J_{HF} = 8,2$ Гц) (H-5 и H-8). Найдено, %: С 63,10; Н 4,90; N 13,86. $C_{16}H_{15}F_2N_3O$. Вычислено, %: С 63,37; Н 4,95; N 13,86. Для соединения XIVа: выход 48%, $T_{пл}$ 221...222 °С. ЯМР 1H (ДМСО- D_6): 2,91 (3H, д, $NHCH_3$, $^3J = 4,9$ Гц); 3,18 (3H, с, NCH_3); 4,56 (2H, с, CH_2); 6,95 (1H, д, $^4J_{HF} = 9,2$ Гц, H-5); 7,00 (1H, уш. с, NH); 7,78 м. д. (1H, д, $^3J_{HF} = 12,5$ Гц, H-8). Найдено, %: С 58,70; Н 4,63; N 22,54. $C_{12}H_{11}FN_4O$. Вычислено, %: С 58,54; Н 4,47; N 22,76.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 97-03-333104а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kurayama Y., Takada A., Kim H. S. // J. Heterocycl. Chem. — 1995. — Vol. 32. — P. 1085.
2. Cheesman G. W. H., Cookson R. F. // The Chemistry of Heterocyclic Compounds. — Vol. 35 / Eds. Weisberger A. and Taylor E. C. — New York: Wiley Intersci., 1979.
3. Dirlam J. P., Czuba J. P., Dominy B. W., James R. B., Pezzullo R. M., Windisch R. M. // J. Med. Chem. — 1979. — Vol. 22. — P. 1118.

4. Мусатова И. С., Елина А. С., Анисимова О. С., Падейская Е. Н., Новицкая Н. А. // Хим.-фарм. журн. — 1979. — Т. 13, № 6. — С. 42.
5. Pat. 1303372 GB // С. А. — 1974. — Vol. 81. — 63674.
6. Bouzard D. // Antibiotics and Antiviral Compounds / Eds. K. Krohn, H. A. Rirst and H. Maag. — Weinheim: VCH, 1993.
7. Мокрушина Г. А., Носова Е. В., Липунова Г. Н., Чарушин В. Н. // ЖОрХ. — в печати.
8. Evans T. A., Seddon K. R. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1997. — N 21. — P. 2023.
9. Issidorides C. H., Haddadin M. J. // J. Org. Chem. — 1967. — Vol. 32. — P. 1921.
10. Haddadin M. J., Issidorides C. H. // Heterocycles. — 1976. — Vol. 4. — P. 769.
11. Ley K., Seng F. // Synthesis. — 1975. — N 7. — P. 415.
12. Глушков Р. Г., Возякова Т. И., Адамская Е. В., Алейникова С. А., Радкевич Т. П., Шепилова Л. Д., Падейская Е. Н., Гуськова Т. А. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — Т. 28, № 1. — С. 15.
13. Monge A., Palor J. A., de Cerain A. L. // J. Med. Chem. — 1995. — Vol. 38. — P. 1786.
14. Котовская С. К., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н., Кожезникова Е. О. // ЖОрХ. — 1998. — Т. 34. — С. 399.
15. Kotovskaya S. K., Perova N. M., Charushin V. N., Chupakhin O. N. // Mendeleev Commun. — 1999. — N 2.

Уральский государственный технический
университет,
Екатеринбург 620002, Россия
e-mail:azine@htf.rcup.e-burg.su

Поступило в редакцию 01.03.99