

УДК 547.863.1

**СИНТЕЗ ПЕРВЫХ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
11H-ИНДЕНО[1,2-*b*]ХИНОКСАЛИН-11-ОНА**А. Р. Коврижина

Научный руководитель: профессор, д.х.н. А. И. Хлебников
Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 30, 634050
E-mail: anaskowry@gmail.com

**SYNTHESIS OF THE FIRST POLYFLUORINATED DERIVATIVES
OF 11H-INDENO[1,2-*b*]QUINOXALIN-11-ONE**A. R. Kovrizhina

Scientific Supervisor: Prof., D. Sci. A. I. Khlebnikov
National Research Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, 30 Lenin Ave., 634050
E-mail: anaskowry@gmail.com

Abstract. The title compounds were synthesized for the first time. The parent 6,7,8,9-tetrafluoro-11H-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-one (**1**) was prepared by condensation of 3,4,5,6-tetrafluorobenzene-1,2-diamine with ninhydrin. Its further modification consisted in oximation of keto group by various hydroxylamine hydrochlorides. All synthesized compounds were characterized by elemental analysis, multinuclear (^1H , ^{13}C and ^{19}F) NMR, high-resolution MS, UV-Vis and FL techniques, and two compounds by single-crystal XRD.

Введение. Хиноксалин и его производные перспективны для создания новых биологически активных веществ. Уже известные представители обладают широким спектром фармакологической активности, например, анти-ВИЧ [1], противовоспалительной, противоопухолевой [2]. Особый интерес вызывают производные 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она. В частности, нами показано, что оксим 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она ингибирует c-Jun N-терминальную киназу (JNK), которая в свою очередь играет важную роль в патогенезе таких заболеваний, как диабет, атеросклероз, инсульт, ишемическая болезнь сердца, болезни Альцгеймера и Паркинсона [3]. Замена атомов Н органических соединений атомами F часто оказывает положительное влияние на фармакологические свойства, и в настоящее время четверть лекарств на глобальном рынке содержит фтор [4]. В связи с этим, целью нашего исследования – получение неизвестных ранее фторированных производных 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она в качестве перспективных биологически активных соединений.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР (NMR) зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-300 и Bruker AV-400. Масс-спектры (MS) высокого разрешения получены с помощью масс-спектрометра DFS Thermo Electron Corporation. Электронные спектры поглощения (UV-Vis) и испускания (FL) измерены на спектрофотометрах Varian Cary 5000 и Varian Cary Eclipse, соответственно. Элементный анализ на С, Н, N и F выполнен на приборе Carlo Erba Model 1106. Рентгеноструктурный анализ (XRD) проведен с использованием монокристалльного дифрактометра Bruker Каппа Apex CCD.

Все инструментальные исследования выполнены в Химическом Сервисном Центре коллективного пользования НИОХ СО РАН.

Синтез 6,7,8,9-тетрафтор-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (1). Смесь 3,4,5,6-тетрафторбензол-1,2-диамина (0,786 г, 4,4 ммоль) и нингидрина (0,776 г, 4,4 ммоль) кипятили в тетрагидрофуране (50 мл) в течение 5 ч. Реакционную смесь упарили под вакуумом досуха. Полученный красный осадок кристаллизовали из хлороформа. Затем маточный раствор упарили под вакуумом досуха, осадок кристаллизовали из ацетона. Маточный раствор в ацетоне упарили досуха и очищали на хроматографической колонке (SiO₂, CHCl₃). Выход 69%. Т_{пл.} 246-247 °С.

Общая методика оксимирования 6,7,8,9-тетрафтор-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (1). Соединения 2-4. Соединение 1 (0,3 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), затем добавляли *O*-*R*-гидроксиламин гидрохлорид (0,5 ммоль) и кипятили смесь в течение 2 часов. Реакционную массу высаживали в воду, фильтровали и промывали водой. Осадок перекристаллизовывали из этанола. Соединения 2-4 получены в виде светло-желтых кристаллических порошков.

6,7,8,9-тетрафтор-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксим (2). Выход 32%. Т_{пл.} 260-262 °С

6,7,8,9-тетрафтор-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-метил оксим (3). Выход 77%. Т_{пл.} 239-241 °С.

6,7,8,9-тетрафтор-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он *O*-((перфторфенил)метил) оксим (4). Выход 75%. Т_{пл.} 200 °С.

Результаты. Синтезирован неизвестный ранее 6,7,8,9-тетрафтор-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он – ключевой субстрат для дальнейшего получения его производных посредством реакций по кето-группе. В частности, взаимодействием 1 с гидрохлоридами гидроксиламина получены новые соединения 2-4 (схема 1). Реакции, контролируемые тонкослойной хроматографией (элюент гексан : этилацетат; 2:1), завершались в течение 2 ч без образования побочных продуктов. Строение соединений 1 и 3 подтверждено рентгеноструктурным анализом (РСА; рисунок 1).

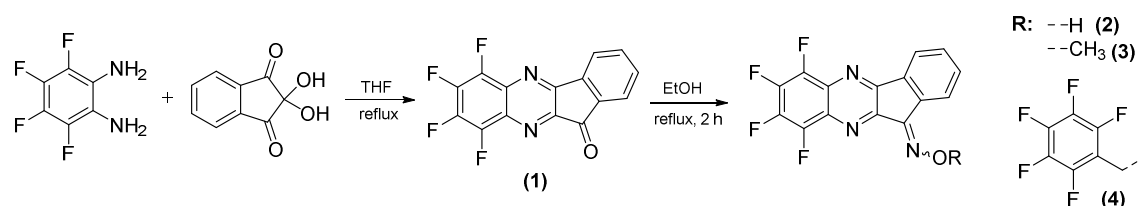


Схема 1. Синтез 3,4,5,6-тетрафтор-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она 1 и его производных 2-4



Рис. 1. Строение соединений 1(слева) и 3(справа) по данным РСА. Цветовой код: С – серый, Н – светло-серый, N – голубой, O – красный, F – зеленый

По данным спектроскопии ЯМР, оксимы **2-4** существуют в растворе в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров относительно связи C=N. Соотношение интегральных интенсивностей сигналов ЯМР ^1H изомеров изменяется от 1:5 до 1:8 в растворе CDCl_3 для оксимов **3** и **4**, и в растворе DMSO-d_6 для оксима **2**. Все сигналы *Z*- и *E*-изомеров несущественно отличаются друг от друга (до 0.14 м.д.). У *E*-изомеров оксима **2** сигнал азометинового атома Н находится в слабом поле ($\delta^1\text{H} = 13.70$ м.д.). В спектрах *E*-изомеров оксимов **3** и **4** этот сигнал сдвинут в слабое поле ($\delta^1\text{H} = 4.46$ и 5.76 м.д., соответственно) по сравнению с соответствующими *Z*-изомерами ($\delta^1\text{H} = 13.56, 4.4, 5.67$ м.д.), что типично [5]. По данным квантово-химических расчетов методами DFT в приближении B3LYP/6-31+G(d,p) с учетом влияния растворителя (хлороформ, ДМСО) в рамках модели поляризуемого континуума (PCM) *E*-конфигурация оксимов термодинамически более выгодна.

Заключение. Синтезированы и охарактеризованы неизвестные ранее полифторированные производные 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, представляющие интерес для дальнейшего исследования их биологической активности.

Автор и ее научный руководитель благодарны сотрудникам НИОХ СО РАН: к.х.н. А. Г. Макарову за участие в предварительных экспериментах по синтезу соединения **1**, д.х.н. И. Ю. Багрянской за РСА соединений **1** и **3**, и д.х.н. А. В. Зибареву за обсуждение результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Selvam P.; Lakra D. R.; Pannecouque C.; De Clercq E.; Synthesis, anti-viral and cytotoxicity studies of novel N-substituted indophenazine derivatives // Indian J. Pharm. Sci. – 2012. – V. 74. – P. 22–25.
2. Raza M.G.; Rokiah H.; Mehdi S.H.; O.S.; Pereira S.S., P.; Amir R.J.; Omidreza F.; Fumio K.; Kit-Lam C.; Vikneswaran M. Synthesis of ninhydrin derivatives and their anticancer, antimicrobial and cholinesterase enzymes inhibitory activities // Letters in Drug Design & Discovery. – 2012. – № 9. – P. 767–774.
3. Schepetkin I.A.; Khlebnikov A.I.; Potapov A.S.; Kovrizhina A.R.; Matveevskaya V.V.; Belyanin M.L.; Kirpotina L.N. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of 11*H*-индено[1, 2-*b*]хиноксалин-11-он-11-о-derivatives and tryptanthrin-6-oxime as c-Jun N-terminal kinase inhibitors // Eur. J. Med. Chem. – 2019. – № 161. – P. 179–191.
4. Zhou Y.; Wang J.; Gu Z.; Wang S.; Acena J.L.; Soloshonok V.A.; Izawa K.; Liu H. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II–III clinical trials of major pharmaceutical companies: New structural trends and therapeutic areas // Chem. Rev. – 2016. – V. 116. – P. 422–518.
5. Karabatsos G.J.; Taller R.A. Structural studies by nuclear magnetic resonance—XV: Conformations and configurations of oximes // Tetrahedron. – 1968. – №24. – P. 3347–3360.