

**Московский Государственный университет
имени М.В. Ломоносова**

**Химический факультет
Кафедра органической химии**



**Курсовая работа по органической химии
Синтез 2,3-ди(3-бромфенил)хиноксалина**

Выполнил: студент 311 группы
Зеньков И. С.

Научный руководитель:
д.х.н., в.н.с. Аверин А.Д.
асп. Абель А.С.

Преподаватель:
к.х.н., Соснюк С. Е.

Москва – 2016

Содержание

1. Введение	3
2. Обзор литературы	4
2.1. Методы синтеза хиноксалинов	4
2.1.1. Конденсация <i>o</i> -фенилендиамина и его производных с соединениями-источниками двухуглеродного фрагмента	4
2.1.2. Синтез хиноксалинов на основе производных анилина	7
2.2. Способы получения диарил-дикетонов.....	9
2.3. Бензоиновая конденсация.....	10
3. Обсуждение результатов	13
3.1. Синтез 2-гидрокси-1,2-ди(3-бромфенил)этанона.....	13
3.2. Синтез 1,2-бис(3-бромфенил)этан-1,2-диола	15
3.3. Синтез 2,3-ди(3-бромфенил)хиноксалина	16
4. Экспериментальная часть	18
4.1. Синтез 2-гидрокси-1,2-ди(3-бромфенил)этанона.....	18
4.1.1. Катализ цианидом	18
4.1.2. Катализ солью тиазолия	18
4.2. Синтез 1,2-ди(3-бромфенил)этан-1,2-диола	19
4.3. Синтез 2,3-ди(3-бромфенил)хиноксалина	20
5. Выводы	22
6. Список литературы	23
Приложения	26

1. Введение

Производные хиноксалина являются фрагментами многих биологически активных и фармакологически важных соединений, в том числе рибофлавина, агонистов и антагонистов различных рецепторов, препаратов с высокой антибактериальной или противовирусной активностью. Помимо этого, известно их применение в качестве красителей, эффективных электролюминесцентных материалов, органических полупроводников, «строительных блоков» в синтезе анионных рецепторов, кавитандов и ДНК-связывающих агентов. 2,3-Диарилхиноксалины благодаря своему электронному строению используются для синтеза флуоресцентных красителей, органических полупроводников, хемосенсоров и др.

В последнее время было показано, что реакции кросс-сочетания чрезвычайно широко используются для получения самых разнообразных функциональных производных ароматических соединений. Исходными соединениями в данных реакциях являются синтетически доступные арилгалогениды. В связи с этим целью данной работы является синтез 2,3-ди(3-бромфенил)хиноксалина, который в дальнейшем будет использован в лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ в качестве исходного соединения для синтеза новых потенциальных хемосенсоров с использованием реакции палладий-катализируемого аминирования.

2. Обзор литературы

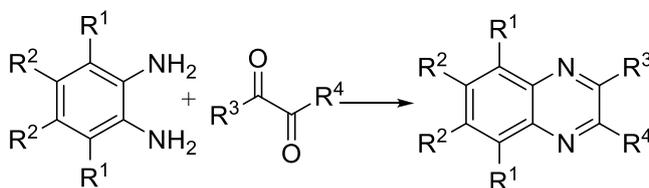
2.1. Методы синтеза хиноксалинов

Хиноксалины – гетероароматические соединения, содержащие два конденсированных цикла – бензола и пиразина [1-3]. В настоящее время используется три основных подхода к синтезу хиноксалинов: 1) конденсация *o*-фенилендиамин (о-ФДА) и его производных с различными поставщиками двухуглеродного фрагмента; 2) циклизация производных анилина; 3) реакции различных гетероциклических систем, не содержащих пиразинового фрагмента.

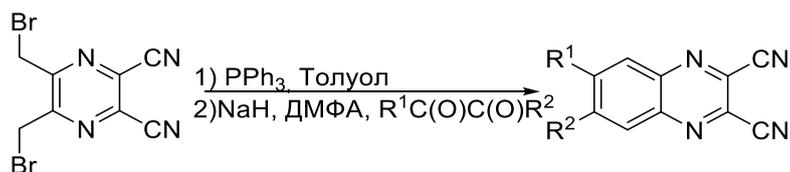
2.1.1. Конденсация *o*-фенилендиамина и его производных с соединениями-источниками двухуглеродного фрагмента

Основным способом конструирования хиноксалиновой системы является взаимодействие 1,2-арилендиаминов с различными соединениями-источниками двухуглеродного фрагмента: α -дикетонами, производными щавелевой и пировиноградной кислот, α -галогенкарбонильными соединениями, эпоксидами, дигалогенидами, α -гидроксикетонами.

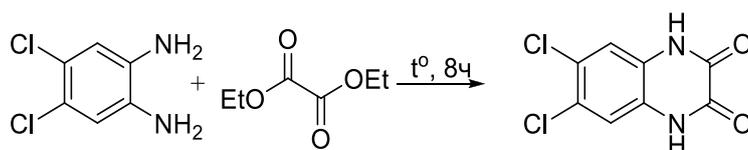
Реакцию *o*-ФДА с различными дикетонами проводят в кипящей уксусной кислоте или этаноле, при этом соответствующие хиноксалины образуются с хорошими выходами [4, 5]. Заместителями в дикетоне могут быть алкильные, арильные и гетероарильные фрагменты.



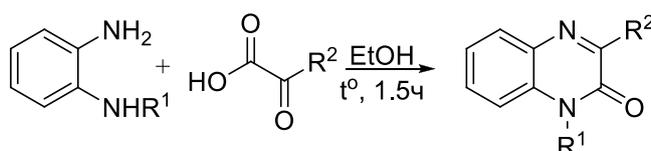
Следует отметить, что α -дикетоны в синтезе хиноксалинов могут участвовать в формировании не пиразинового, а бензольного кольца. Так, 2,3-дицианохиноксалины получены на основе 2,3-бис(бромметил)-5,6-дицианопиразина и 1,2-дикарбонильных соединений в условиях реакции Виттига [6].



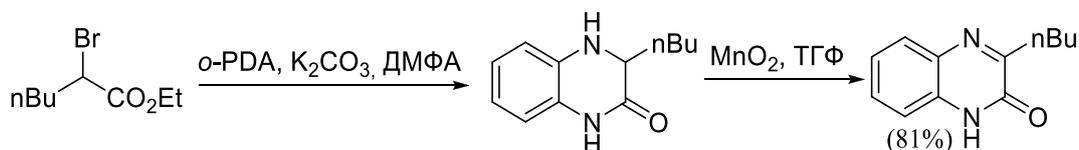
В качестве источника двухуглеродного фрагмента используют также производные щавелевой кислоты, реакция которых с *o*-ФДА приводит к тетрагидрохиноксалин-2,3-дионам [7]. Обычно замыкание цикла осуществляется под действием сильных кислот или при повышенной температуре (иногда при кипячении), в результате образуются хиноксалиндионы.



Реакция Хинсберга (нагревание *o*-ФДА с α -кетокислотами) известна более века и до сих пор является одним из наиболее практичных методов получения хиноксалин-2(1H)-онов [8].

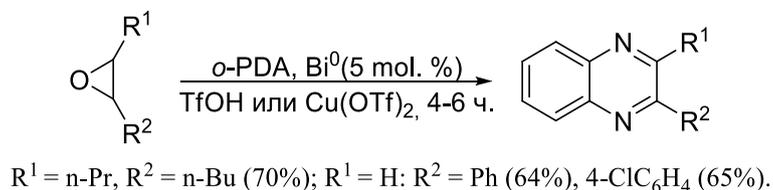


Еще одним способом получения производных хиноксалина является взаимодействие *o*-ФДА и его производных с α -галогенкарбонильными соединениями [9], при этом образуются 1,2-дигидропроизводные, которые затем с помощью различных окислителей (в присутствии катализаторов или без них) превращают в ароматические хиноксалины. Взаимодействие *o*-ФДА с соединениями, содержащими атом галогена в α -положении к сложноэфирной группе, с последующим окислением образовавшегося дигидропродукта оксидом марганца позволяет получить хиноксалин-2(1H)-оны с высокими выходами [10].

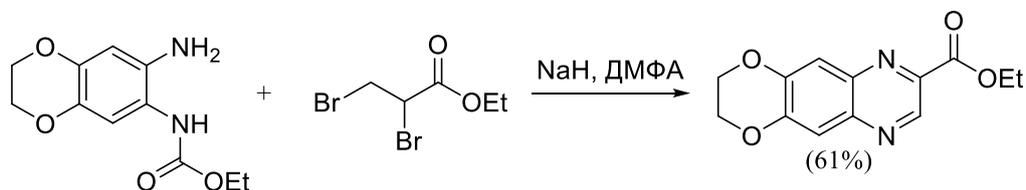


Эпоксиды также могут выступать источниками двухуглеродного фрагмента для построения хиноксалиновой системы. Их реакции с *o*-ФДА проте-

кают с образованием ди- и тетрагидропроизводных с умеренными выходами. Для получения самих хиноксалинов на основе эпоксидов необходимо наличие хорошей уходящей группы у одного из атомов оксиранового цикла; в ряде случаев требуется применение катализаторов. Различные замещенные хиноксалины могут быть получены непосредственно из простых эпоксидов или монозамещенных оксидов стирола и *o*-арилендиаминами с использованием каталитических количеств порошка висмута и добавок трифлата меди в ДМСО [11]. Лучшие результаты (выходы 53-70%) при синтезе хиноксалинов были достигнуты при использовании 1.5-кратного избытка диамина. В отсутствие висмута, ДМСО или молекулярного кислорода образования хиноксалинов не наблюдалось.

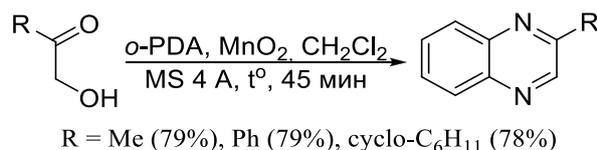


Дигалогениды также могут служить бисэлектрофилами для построения хиноксалиновой системы в реакции с 1,2-арилендиаминами и их производными. Так, окислительная конденсация *N*-(*o*-аминофенил)карбамата с этил-2,3-дибромпропионатом в ДМФА в присутствии гидрида натрия приводит непосредственно к хиноксалину в результате одностадийного процесса [12]. Поскольку карбамат легко окисляется воздухом, конденсацию проводят в атмосфере аргона, а дальнейшую обработку – на воздухе для получения ароматического продукта.

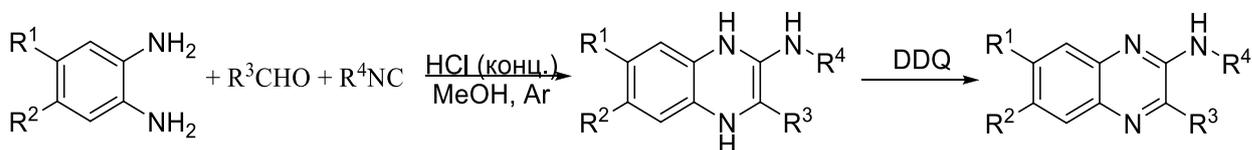


Наличие в 2,3-дибромпропионате двух бисэлектрофильных фрагментов (α -галогенкарбонильного и α,β -дигалогенидного) предполагает образование смеси хиноксалинов. Однако был выделен только один продукт, что, по мнению авторов работы [12], связано с быстрым отщеплением в условиях реак-

ции бромоводорода с последующим взаимодействием образовавшегося *in situ* ненасыщенного бромэфира с *o*-ФДА. Применение α -гидроксикетонов в качестве источников бисэлектрофильного фрагмента требует для образования хиноксалиновой системы присутствия MnO_2 как окислителя [13]. Так, α -гидроксикетоны подвергаются окислению MnO_2 с последующим взаимодействием получающихся *in situ* кетоальдегидов с ароматическими 1,2-диаминами с образованием хиноксалинов в одnoreакторном процессе [14].

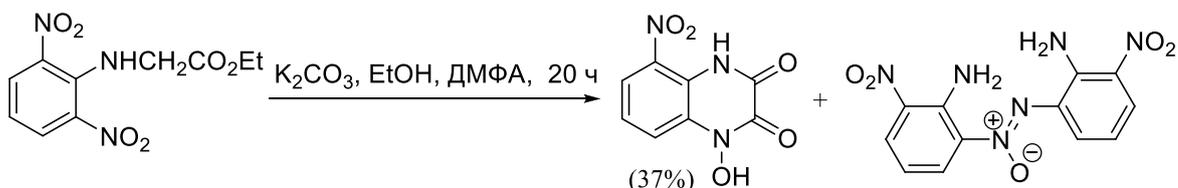


В недавней работе [15] была предложена новая многокомпонентная реакция, включающая конденсацию 1,2-арилендиаминов, альдегидов и изоцианидов с образованием 1,4-дигидрохиноксалинов, которые под действием 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) окисляются, давая соответствующие ароматические производные 2-аминохиноксалинов с выходами 35-50%.



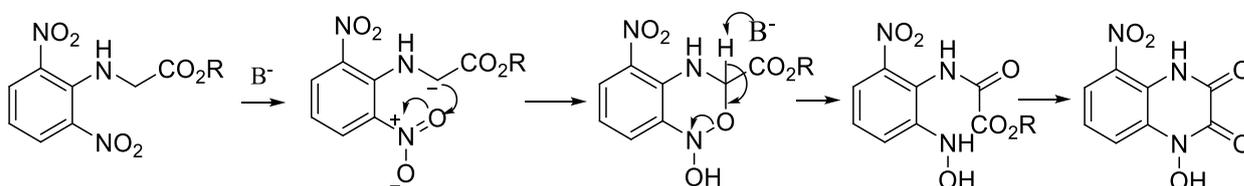
2.1.2. Синтез хиноксалинов на основе производных анилина

Использование производных анилина для синтеза хиноксалинов, в отличие от 1,2-арилендиаминов, предполагает региоселективное протекание реакции. Исходными реагентами могут служить *o*-нитроанилины, *o*-галогензамещенные анилины, α -ариламинооксимы. Наиболее широко применяется восстановительная циклизация производных *o*-нитроанилина. Различные *N*-метилзамещенные *o*-нитроанилины в присутствии оснований дают 1-гидроксихиноксалин-2,3(1H,4H)-дионы и производные азобензола [16].

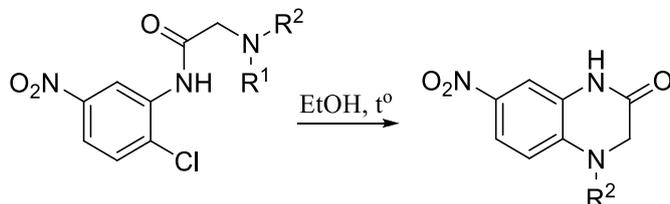


Следует отметить, что в отсутствие второго заместителя в *o*-положении к аминогруппе в условиях реакции образуются бензимидазолы. Наиболее эффективным из исследуемых оснований для формирования хиноксалиновой, а не бензимидазольной системы оказался K_2CO_3 .

В данной работе предполагается, что хиноксалины образуются в результате внутримолекулярного окислительно-восстановительного процесса с последующей циклизацией.



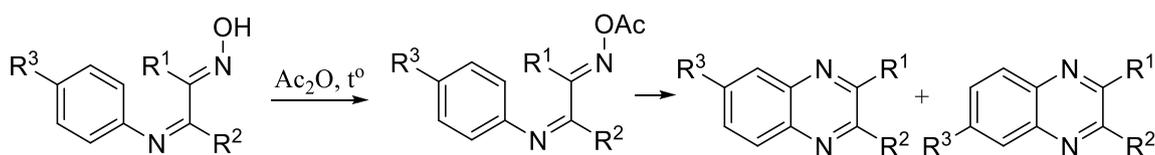
Другой широко применяемый метод базируется на производных анилина, содержащих легко уходящие группы; при этом достраивание пиазинового кольца достигается в результате как внутри-, так и межмолекулярных реакций. Нагревание аминацетанилидов приводит к их циклизации в производные тетрагидрохиноксалин-2-она [17]. Для осуществления такого внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения необходимо присутствие активирующего атом галогена электроноакцепторных заместителей.



С точки зрения региохимии многообещающим методом является внутримолекулярная циклизация α -арилиминофенилгидразинов или оксимов α -дикарбонильных соединений с использованием замещенных анилинов вместо *o*-диаминобензолов или *o*-галогеннитробензолов. Кипячение арилиминооксимов в уксусном ангидриде приводит к смеси изомерных хиноксалинов

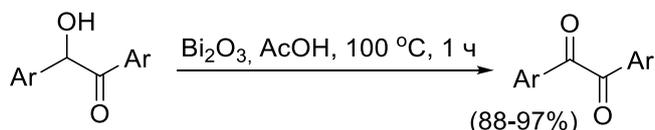
[18], что позволило авторам предложить протекание реакции через арилиминоиминильный радикал, образующийся в результате гомолитического разрыва связи N–O в промежуточном эфире.

Однореакторный процесс с использованием оксимов вместо их эфиров (последние получают *in situ*) дает хиноксалины со сравнимыми или более высокими выходами в мягких условиях.

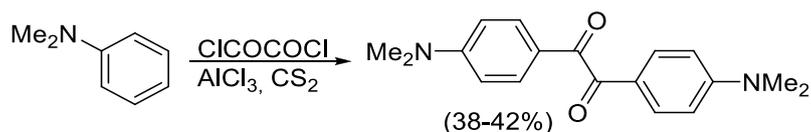


2.2. Способы получения диарилдикетонов

Ароматические α -Дикетоны (бензилы) легко доступны путем окисления бензоинов (см. разд. 2.3.), которое легко проходит на воздухе в присутствии катализаторов, способствующих енолизации. Стандартными реагентами служат азотная кислота или $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{Py}$ в присутствии воздуха, применяемые в промышленных процессах, хотя для окисления в лабораторном масштабе предпочтительным реагентом является оксид висмута в уксусной кислоте.

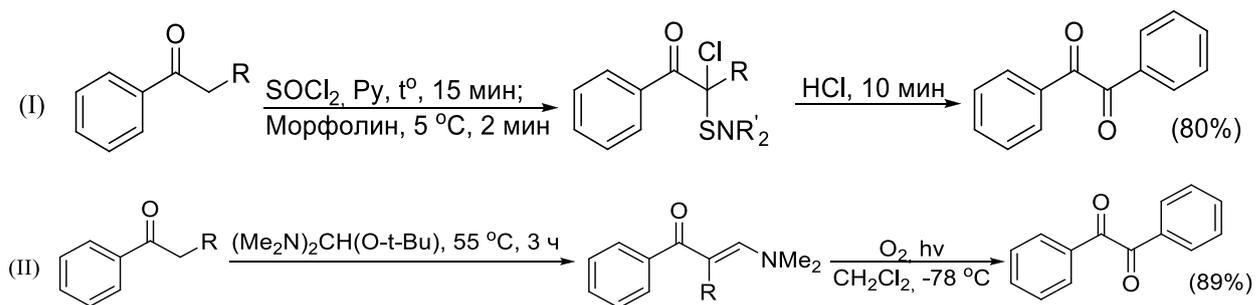


Для веществ, которые не удастся получить бензоиновой конденсацией, имеются альтернативные способы синтеза. Реакция Фриделя — Крафта с оксалилхлоридом дает умеренные выходы симметричных α -дикетонов [19], тогда как окисление монокетонов служит наилучшим методом получения несимметричных дикетонов.



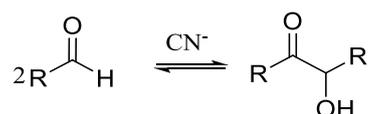
Прежде предпочтительным реагентом для окисления метиленовой группы кетона с хорошим выходом считался диоксид селена, однако две более новые методики (схемы I и II) [20, 21] служат полезными альтернативами.

Ароматические α -дикетоны доступны также по реакции окисления арилацетиленов системой N-бромсукцинимид – диметилсульфоксид [22].

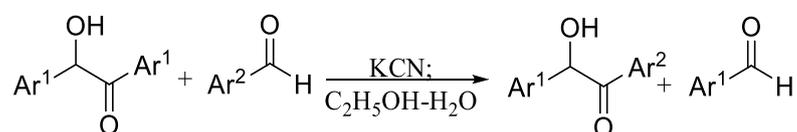


2.3. Бензоиновая конденсация

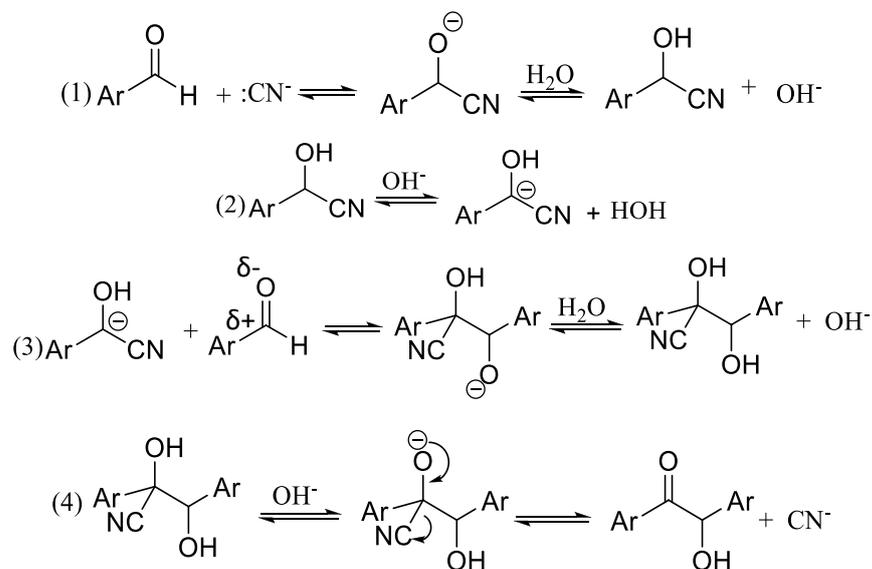
В бензоиновой конденсации участвуют две молекулы ароматического или гетероциклического альдегида в присутствии цианид-иона как катализатора. Конечным продуктом этой конденсации является α -гидроксикетон:



Реакция обратима и обработка бензоина смесью цианида калия и другого ароматического альдегида приводит к смешанному бензоину:



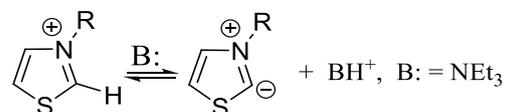
Предполагается, что реакция протекает по следующему механизму:



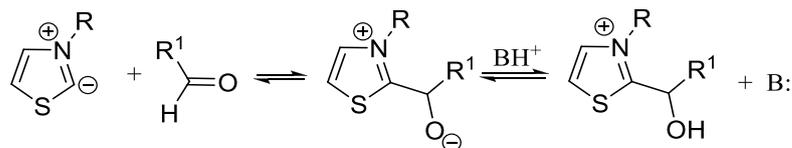
Этот механизм объясняет, почему катализатором служит цианид-ион. Катализатор в бензоиновой конденсации должен быть не только хорошим нуклеофилом по отношению к карбонильной группе, но также катализировать перенос протона от углерода к кислороду с образованием стабильного бензильного карбаниона, в котором электроноакцепторная цианогруппа участвует в делокализации заряда.

Цианид-ион катализирует конденсацию только ароматических альдегидов. Алифатические альдегиды вступают в аналогичную реакцию только в присутствии солей тиазолия в качестве катализатора. Тиазолиевые соли получают в результате алкилирования по атому азота тиазола. В качестве стандартного катализатора бензоиновой конденсации алифатических альдегидов используют *N*-додecilтиазолийбромид, в котором наличие длинной алифатической цепи обеспечивает растворимость этого реагента в обычных органических растворителях.

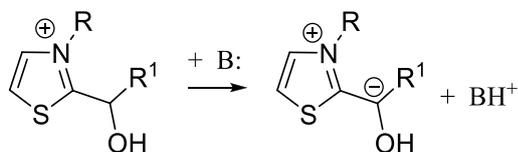
Механизм бензоиновой конденсации алифатических альдегидов заметно отличается от того, который характерен для ароматических альдегидов. Отличительной особенностью катиона *N*-алкилтиазолия является сравнительно высокая С–Н-кислотность водорода при С–2 благодаря соседству двух гетероатомов: серы и положительно заряженного азота. С–Н-кислотность катиона *N*-алкилтиазолия характеризуется величиной pK_a порядка 10, и протон при С–2 отщепляется при действии третичного амина:



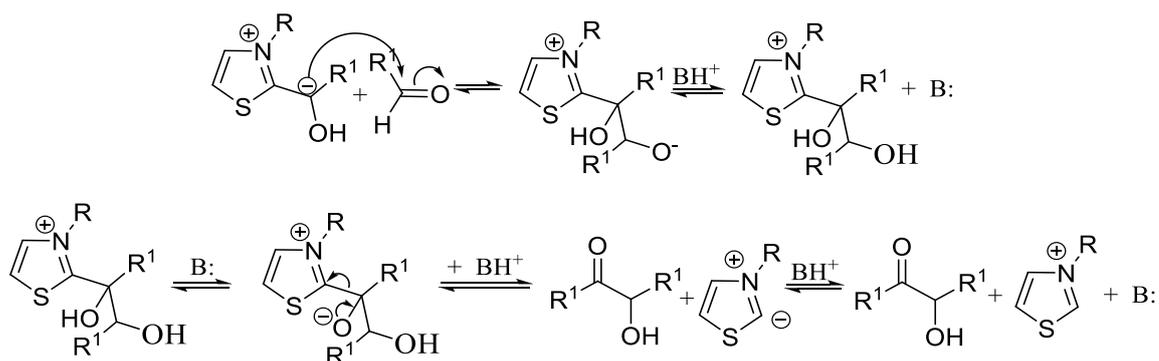
Образующийся при этом бетаин затем обратимо присоединяется по карбонильной группе альдегида с образованием интермедиата Бреслоу:



Продукт присоединения содержит ковалентно связанный тиазолиевый катион, что непосредственно отражается на его свойствах как C–H-кислоты ($pK_a \sim 10$).



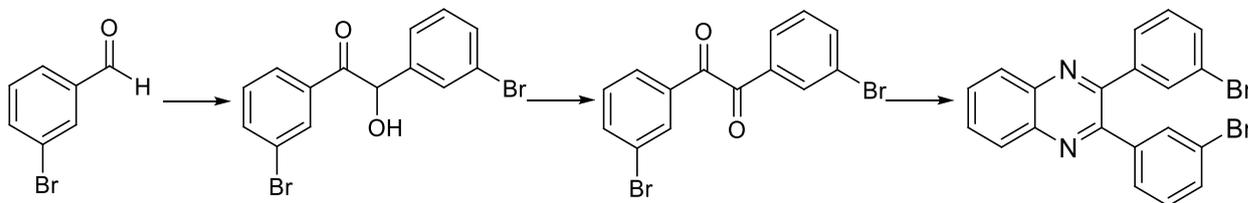
Образующийся карбанион представляет собой «иммобилизованный» ацило-ил-анион с необычно высокой стабильностью благодаря делокализации отрицательного заряда с помощью катиона тиазолия, обладающего высоким -M и -I-эффектами. Последующие стадии ничем принципиально не отличаются от реакции, катализируемой цианид-ионом. Нуклеофильная атака карбаниона по карбонильной группе другой молекулы альдегида с последующим отщеплением катиона тиазолия приводит к образованию α -гидроксикетона:



Катион тиазолия стабилизирует карбанионный интермедиат в бóльшей степени, чем цианид-ион, и это играет решающую роль в каталитическом эффекте солей тиазолия в бензоиновой конденсации как ароматических, так и алифатических альдегидов [23, 24].

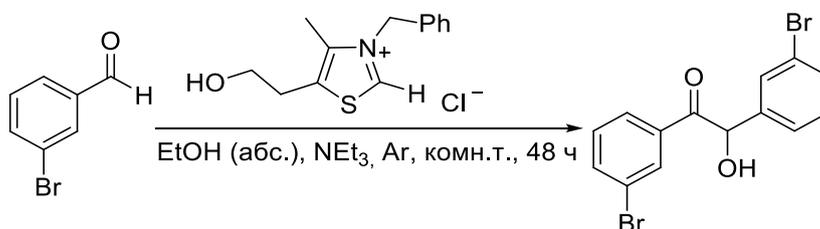
3. Обсуждение результатов

2,3-Ди(3-бромфенил)хиноксалин был синтезирован в три стадии, в качестве исходного реагента был использован 3-бромбензальдегид. Ниже приведена общая схема проведенного синтеза.



3.1. Синтез 2-гидрокси-1,2-бис(м-бромфенил)этанона

На первой стадии проводили синтез 2-гидрокси-1,2-ди(3-бромфенил)этанона. Первоначально нами был опробован катализ цианидом с использованием классической методики [25]. Смесь цианида натрия и 3-бромбензальдегида растворяли в смеси этанола и воды, после чего реакционную смесь перемешивали в течение двух часов при 80°C. Спектр ЯМР ^1H реакционной смеси показал наличие продуктов не только бензоиновой конденсации, но и побочно протекающей реакции Канниццаро, а также других не установленных веществ. Выход целевого продукта составил около 30%. Ввиду низкого выхода и большого числа побочных реакций была проведена бензоиновую конденсацию 3-бромбензальдегида, катализируемую солью тиазолия.



Реакцию осуществляли в атмосфере аргона в связи с легкостью окисления промежуточно образующегося карбена. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре. После завершения реак-

ции был выделен аналитически чистый продукт путем очистки небольшой части реакционной смеси на силикагеле методом колоночной хроматографии. Так как в целом выход целевого продукта в реакционной смеси, согласно данным ЯМР ^1H , был близок к количественному, дальнейшее его превращение проводили без дополнительной очистки.

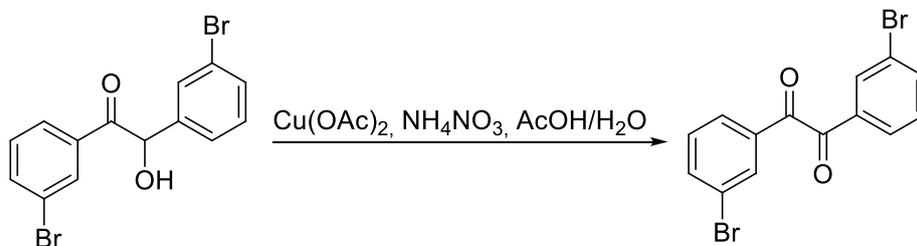
В спектре ЯМР ^1H синтезированного вещества наблюдается 10 сигналов: два триплета с химическими сдвигами 8.05 м.д. и 7.47 м.д., соответствующие протонам в положениях 2 бензольных колец, связанных соответственно с карбонильной группой и СНОН-группой; два мультиплета (ддд) и триплет с химическими сдвигами 7.76 м.д., 7.65 м.д. и 7.27 м.д., соответствующие протонам в положениях 6, 4 и 5 бензольного кольца, связанного с карбонильной группой; мультиплет (ддд) с химическим сдвигом 7.41 м.д., дублет триплетов с химическим сдвигом 7.24 м.д. и триплет с химическим сдвигом 7.18 м.д., соответствующие протонам в положениях 4, 6 и 5 бензольного кольца, связанного с СНОН-группой. Также в спектре наблюдаются дублет с химическим сдвигом 5.87 м.д., соответствующий протону СНОН-группы, и дублет с химическим сдвигом 4.46 м.д., соответствующий протону гидроксильной группы.

В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается 12 различных сигналов. Сигнал с химическим сдвигом 197.2 м.д. соответствует карбонильному атому углерода; два сигнала с химическими сдвигами 140.5 м.д. и 134.9 м.д. соответствуют четвертичным атомам углерода бензольных колец, связанных, соответственно, с карбонильной группой, и с СНОН-группой. Уширенный сигнал с химическим сдвигом 123.2 м.д. соответствует атомам углерода бензольных колец, связанным с бромом. В спектре наблюдается семь сигналов с химическими сдвигами в области 137.0 – 126.3 м.д., соответствующих восьми третичным атомам углерода бензольных колец (сигнал при 130.7 м.д. – уширенный, соответствует двум СН атомам углерода). Сигнал с химическим сдвигом 75.6 м.д. соответствует СНОН-группе. Полученные спектры ЯМР приведены в приложении 1.

Таким образом, нами был получен чистый 2-гидрокси-1,2-бис(*m*-бромфенил)этанон.

3.2. Синтез 1,2-ди(3-бромфенил)этан-1,2-диона

Бис(*m*-бромфенил)глиоксаль получали путем окисления 2-гидрокси-1,2-бис(*m*-бромфенил)этанона.



Для окисления 2-гидрокси-1,2-бис(*m*-бромфенил)этанона можно использовать различные окислители (см. разд. 2.2.). Мы использовали ацетат меди (II) в системе уксусная кислота/вода. Для этого к полученному на предыдущей стадии веществу добавили нитрат аммония, ацетат меди (II) и растворили в смеси уксусной кислоты и воды (4:1). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут при температуре 111°C. После завершения реакции, полученное вещество отфильтровали. Затем осадок промыли ледяным этанолом с целью удаления спирторастворимых примесей в целевом продукте. Выход бис(*m*-бромфенил)глиоксаля составил 74% от теоретического.

В спектре ЯМР ^1H наблюдается 4 сигнала: триплет с химическим сдвигом 8.12 м.д., соответствующий протонам в положениях 2 бензольных колец; дублет триплетов с химическим сдвигом 7.88 м.д., соответствующий протонам в положениях 6; дублет квадруплетов с химическим сдвигом 7.79 м.д., соответствующий протонам в положениях 4; триплет с химическим сдвигом 7.40 м.д., соответствующий протонам в положениях 5.

В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается 7 сигналов. Сигнал с химическим сдвигом 191.9 м.д. соответствует карбонильным атомам углерода; сигнал с химическим сдвигом 134.4 м.д. соответствует четвертичным атомам углерода бензольного кольца; сигнал с химическим сдвигом 123.4 м.д. соответствует атомам углерода, связанным с бромом. Четыре сигнала с химическими сдвигами

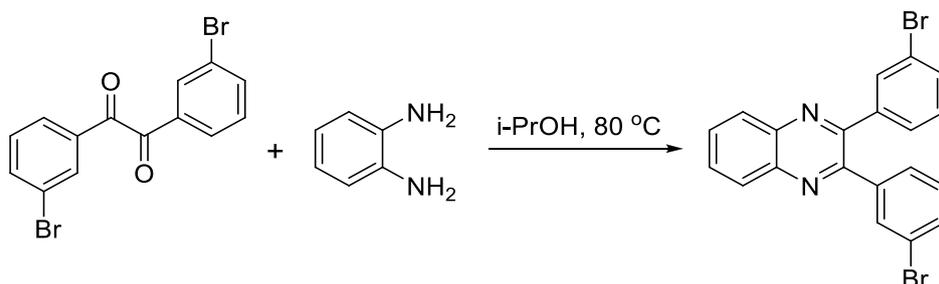
138.0 м.д., 132.6 м.д., 130.7 м.д. и 128.6 м.д. соответствуют незамещенным атомам углерода бензольного кольца.

Спектры ЯМР бис(*m*-бромфенил)глиоксаля приведены в приложении 2.

Таким образом, нами выделен чистый бис(*m*-бромфенил)глиоксаль.

3.3. Синтез 2,3-бис(*m*-бромфенил)хиноксалина

2,3-бис(*m*-бромфенил)хиноксалин получали путем конденсации бис(*m*-бромфенил)глиоксаля с 1,2-диаминобензолом.



Как отмечалось в литературном обзоре, существует широкий круг методов получения производных хиноксалина. Ввиду доступности реагентов, количественного выхода и относительно мягких условий проведения синтеза, нами был выбран путь конденсации бис(*m*-бромфенил)глиоксаля с 1,2-диаминобензолом. Для этого исходные вещества поместили в реакционный сосуд, прилили изопропанол и перемешивали реакционную смесь в течение 4 часов при температуре 80°C. Замыкание цикла происходит за счет выигрыша при образовании ароматической системы.

После завершения реакции осадок отфильтровали на фильтре Шотта, промыли изопропанолом и оставили сушиться на фильтре. Для удаления остатков растворителя использовали роторный испаритель. Как и ожидалось, реакция прошла с количественным выходом. В результате конденсации было получено 4.15 г вещества. Выход составил 98% от теоретического.

В спектре ЯМР ^1H наблюдается 6 сигналов: дублет дублетов с химическим сдвигом 8.17 м.д., соответствующий протонам в положении 5 хиноксалиновой системы; триплет с химическим сдвигом 7.84 м.д., соответствующий протонам в положении 2 бензольного кольца; дублет дублетов с химическим

сдвигом 7.81 м.д., соответствующий протонам в положении 6 хиноксалиновой системы; дублет квадруплетов с химическим сдвигом 7.52 м.д., соответствующий протонам в положении 4 бензольного кольца; дублет триплетов с химическим сдвигом 7.30 м.д., соответствующий протонам в положении 6 бензольного кольца; триплет с химическим сдвигом 7.17 м.д., соответствующий протонам в положении 5 бензольного кольца.

В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается 10 сигналов. Сигнал с химическим сдвигом 151.5 м.д. соответствует углероду в положении 2 хиноксалиновой системы; сигнал с химическим сдвигом 141.3 м.д. соответствует четвертичному атому углерода хиноксалиновой системы; сигнал с химическим сдвигом 140.6 м.д. соответствует четвертичному углероду бензольного кольца; сигнал с химическим сдвигом 122.7 м.д. соответствует атому углерода, связанному с бромом. Шесть сигналов с химическими сдвигами 132.7 м.д., 132.1 м.д., 130.6 м.д., 129.7 м.д., 129.3 м.д. и 128.6 м.д. соответствуют незамещенным атомам углерода. Полученные спектры ЯМР приведены в приложении 3.

Таким образом, нами был получен чистый 2,3-бис(м-бромфенил)хиноксалин.

4. Экспериментальная часть

В работе были использованы следующие коммерчески доступные реагенты: *m*-бромбензальдегид, этанол, триэтиламин, дихлорметан, цианид натрия, нитрат аммония, дигидрат ацетата меди (II), уксусная кислота, *o*-фенилендиамин, изопропанол. Для регистрации спектров ЯМР образцы растворяли в CDCl₃.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Bruker Avance-400 с рабочей частотой 400 МГц. В качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР ¹H использовали сигнал хлороформа. Температуры плавления измеряли на приборе Electrothermal 9100. Масс-спектр MALDI-TOF положительных ионов получали на приборе Bruker Daltonics Autoflex II с использованием 1,8,9-тригидроксиантрацена в качестве матрицы и полиэтиленгликоля ПЭГ-400 в качестве внутреннего стандарта.

4.1. Синтез 2-гидрокси-1,2-бис(*m*-бромфенил)этанона

4.1.1. Катализ цианидом

В снабженный магнитной мешалкой и обратным холодильником реакционный сосуд Шленка поместили 41 мг (0.84 ммоль) NaCN. С помощью микродозатора добавили 315 мкл *m*-бромбензальдегида, пипеткой отмерили около 0.5 мл 95%-ного этанола и 0.32 мл воды. Поначалу реакционная смесь была неоднородной, поэтому добавили еще примерно 0.3 мл 95%-ного этанола до образования гомогенного раствора. Реакционный сосуд оставили перемешиваться на 2 часа при 80°C. Выход продукта определяли по спектру ЯМР ¹H реакционной смеси. Выход составил около 30%.

4.1.2. Катализ солью тиазолия

В снабженный магнитной мешалкой реакционный сосуд Шленка поместили 361 мг (1,3 ммоль) соли тиазолия. Сосуд вакуумировали с помощью водоструйного насоса, затем заполнили аргоном. Операцию повтори-

ли 3 раза. В токе аргона добавили 25 мл этанола, после чего при помощи пипетки внесли 1,13 мл триэтиламина и 3,2 мл *m*-бромбензальдегида. Реакционную смесь закрыли резиновой пробкой и оставили мешаться при комнатной температуре на 48 часов. Полученное вещество представляло собой желтое масло, которое не кристаллизовалось.

Небольшую часть особо чистого продукта отделили на силикагеле методом колоночной хроматографии с использованием последовательности элюентов петролейный эфир (100 мл), петролейный эфир/CH₂Cl₂ (4:1, 100 мл), петролейный эфир/CH₂Cl₂ (2:1, 180 мл), петролейный эфир/CH₂Cl₂ (1:1, 120 мл), CH₂Cl₂ (100 мл). С элюентами петролейный эфир/CH₂Cl₂ (2:1) и петролейный эфир/CH₂Cl₂ (1:1) был выделен чистый продукт.

Целевое вещество данной стадии получено с выходом, близким к количественному (96%), поэтому для дальнейших превращений его использовали без предварительной очистки.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ_H, м.д. (J_{HH}, Гц)): 8.05 *m* (⁴J=1.8, 1H, H2(Ph^ˆ)), 7.76 *д.д.д.* (³J=7.9, ⁴J=1.8, ⁴J=1.0, 1H, H6(Ph^ˆ)), 7.65 *д.д.д.* (³J=7.9, ⁴J=1.8, ⁴J=1.0, 1H, H4(Ph^ˆ)), 7.47 *m* (⁴J=1.8, 1H, H2(Ph^{ˆˆ})), 7.41 *д.д.д.* (³J=7.6, ⁴J=1.8, ⁴J=1.5, 1H, H4(Ph^{ˆˆ})), 7.27 *m* (³J=7.9, 1H, H5(Ph^ˆ)), 7.24 *д.м.* (³J=7.6, ⁴J=1.8, 1H, H6(Ph^{ˆˆ})), 7.18 *m* (³J=7.6, 1H, H5(Ph^{ˆˆ})), 5.86 *д* (³J=5.8, 1H, -CHOH), 4.46 *д* (³J=5.8, 1H, -OH).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ_C, м.д.): 197.2 (C=O), 140.5 (C1(Ph1)), 137.0, 134.9 (C1(Ph2)), 132.0, 130.7, 130.3, 127.5, 126.3, 123.2 (2C-Br), 75.6 (CH-OH).

4.2. Синтез 1,2-bis(3-bromophenyl)ethane-1,2-dione

В снабженную механической мешалкой и обратным холодильником круглодонную колбу, содержащую около 5 г 2-гидрокси-1,2-бис(*m*-бромфенил)этанона, добавили 30 мг (0.14 ммоль) Cu(OAc)₂*2H₂O, 1.35 г (3.65 ммоль) NH₄NO₃ и 14 мл смеси уксусной кислоты и воды (4:1). Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 90 мин

при 111°C. Полученное вещество отфильтровали на фильтре Шотта при пониженном давлении. Продукт промыли ледяным этанолом, высушили на фильтре. Промывную жидкость отогнали на роторном испарителе.

В фильтрате содержался осадок. Его также промыли этанолом и высушили. Выход продукта составил 3,7 г (74% от теоретического).

Температура плавления $t_{пл} = 128-130^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 8.11 *m* ($^4J=1.7$, 2H, H2), 7.87 *д.т.* ($^3J=7.7$, $^4J=1.0$, 2H, H6), 7.79 *д.д.д.* ($^3J=8.0$, $^4J=1.9$, $^4J=1.0$ 2H, H4), 7.40 *m* ($^3J=7.9$, 2H, H5).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 191.9 (C=O), 138.0, 134.4 (C1), 132.6, 130.7, 128.6, 123.4 (C3).

4.3. Синтез 2,3-бис(*m*-бромфенил)хиноксалина

В круглодонную колбу на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили 3.56 г бис(*m*-бромфенил)глиоксаля и 1.046 г 1,2-диаминобензола, прилили 21 мл изопропанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при 80°C. Образовавшийся осадок отфильтровали при пониженном давлении на фильтре Шотта, промыли изопропанолом и оставили сушиться. Через некоторое время дополнительно просушили осадок на роторном испарителе. Выход продукта составил 4.15 г (98% от теоретического).

Температура плавления $t_{пл} = 178-181^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ_{H} , м.д. (J_{HH} , Гц)): 8.14-8.18 *m* (2H, H5, H8(Quix)), 7.83 *m* ($^4J=1.7$, 2H, H2(Ph)), 7.78-7.82 *m* (2H, H6, H7(Quix)), 7.51 *д.д.д.* ($^3J=7.9$, $^4J=1.7$, $^4J=1.1$, 2H, H4(Ph)), 7.28 *д.д.* ($^3J=7.9$, $^4J=1.1$, 2H, H6(Ph)), 7.16 *m* ($^3J=7.9$, 2H, H5(Ph)).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ_{C} , м.д.): 151.5 (C4^a(Quix)), 141.3(C2, C3(Quix)), 140.6 (C1(Ph)), 132.7, 132.1, 130.6, 129.7, 129.3, 128.6, 122.7 (C3(Ph)).

MALDI-TOF: m/z , найдено: 438.9512 ($[M+H]^+$); $C_{20}H_{12}Br_2N_2$. Вычислено:
но: 438.9446.

5. Выводы

- В результате трехстадийного синтеза получен и выделен 2,3-бис(м-бромфенил)хиноксалин.
- Выход 2,3-бис(м-бромфенил)хиноксалина в пересчете на исходный м-броманилин составил 69%.
- Строение всех полученных в ходе работы веществ подтверждены методами ЯМР ^1H и ^{13}C .

6. Список литературы

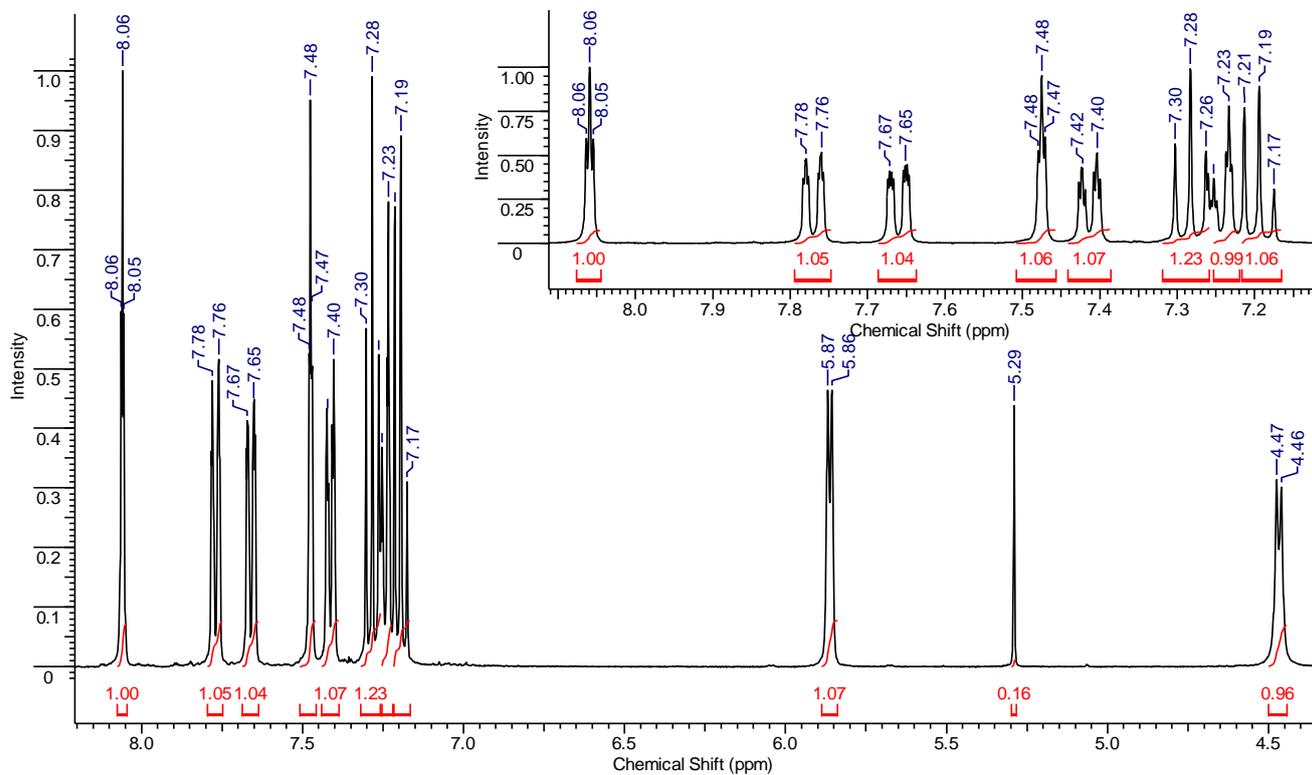
1. Общая органическая химия. / Под ред. Д. Бартона и О.Д. Оллиса. Т. 8. Азотсодержащие гетероциклы. / Под ред. П.Г.Сэммса. – пер. с англ. – М.: Химия, 1985. – 752 с.
2. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. – М.: Мир, 1975, 399 с.
3. Гетероциклические соединения. / Под ред. Р. Эльдерфилда. Т. 6. / Пер. с англ. Под ред. Ю.К.Юрьева – М.: Издательство иностранной литературы, 1960. – 612 с.
4. «Synthesis and antiprotozoal activity of some new synthetic substituted quinoxalines» X. Hui, J. Desrivot, C. Bories, P.M. Loiseau, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadere. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 815 (2006).
5. «Reductive Metallation of 6-Methyl-2,3-diphenylquinoxaline. Synthesis of 1,4-Dihydro-1,4-diazine Derivatives» N.Ocal, Z.Turgut, S.Kaban. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1349 (1998).
6. «Syntheses and Spectral Properties of New Dicyanopyrazine-related Heterocycles from Diaminomaleonitrile» J.Jaung, M.Matsuoka, K.Fukunishi. *J. Chem. Res. (S)*, 284 (1998).
7. «Synthesis and Structure–Activity Relationship of 2-Amino-3- heteroaryl-quinoxalines as Non-peptide, Small-Molecule Antagonists for Interleukin-8 Receptor» J.J.Li, K.G.Carson, B.K.Trivedi, W.S.Yue, Q.Ye, R.A.Glynn, S.R.Millerv, D.T.Connor, B.D.Roth, J.R.Luly, J.E.Low, D.J.Heilig, W.Yang, S.Qin, S.Hunt. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 3777 (2003).
8. «A novel synthesis of 2-(2-quinoxalino)-3,5-diarylfurans» K.J.Duffy, C.Haltiwanger, Y.Huang, A.Konialian-Beck, J.I.Luengo. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8017 (1998).
9. «Synthesis of antimicrobial 2,9,10-trisubstituted-6-oxo-7,12- dihydrochromeno[3,4-b]quinoxalines» S.A.Kotharkar, D.B.Shinde. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 6181 (2006).

- 10.«Quinoxaline N-oxide containing potent angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological properties, and structure-activity relationships» K.S.Kim, L.Qian, E.Bird, K.E.J.Dickinson, S.Moreland, T.R.Schaeffer, T.L.Waldron, C.L.Delaney, H.N.Weller, A.V.Miller. *J. Med. Chem.*, **36**, 2335 (1993).
- 11.«Direct and catalytic synthesis of quinoxaline derivatives from epoxides and ene-1,2-diamines» S.Antoniotti, E.Dunach. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3971 (2002).
- 12.«Synthesis of 6,7-ethylenedioxyquinoxalines and pyrido[2,3-*b*]pyrazines as intermediates in the preparation of antineoplastic agents» M.Mateu, A.S.Capilla, Y.Harrak, M.D.Pujol. *Tetrahedron*, **58**, 5241 (2002).
- 13.«Tandem oxidation processes for the preparation of nitrogencontaining heteroaromatic and heterocyclic compounds» S.A.Raw, C.D.Wilfred, R.J.K.Tylor. *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 788 (2004).
- 14.«Preparation of quinoxalines, dihydropyrazines, pyrazines and piperazines using tandem oxidation processes» S.A.Raw, C.D.Wilfred, R.J.K.Tylor. *Chem. Commun.*, 2286 (2003).
- 15.«Imidazo[1,2-*a*]quinoxalines Accessed via Two Sequential Isocyanide-Based Multicomponent Reactions» M.Krasavin, S.Shkavrov, V.Parchinsky, K.Bukhryakov. *J. Org. Chem.*, **74**, 2627 (2009).
- 16.«*o*-Nitroaniline derivatives. Part 14.1,2 Cyclisations leading to benzimidazole N-oxides, N-hydroxybenzimidazolones and N-hydroxyquinoxaline-2,3-diones: a mechanistic borderline» P.A.Cafiero, C.S.French, M.D.McFarlane, R.K.Mackie, D.M.Smith. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1375 (1997).
- 17.«Synthesis of quinoxaline derivatives from substituted acetanilides through intramolecular quaternization reactions» S.de Castro, R.Chicharro, V.J.Aran. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 790 (2002).
- 18.«Synthesis of quinoxalines by cyclization of α -arylimino oximes of α -dicarbonyl compounds» N.P.Xekoukoulotakis, C.P.Hadjiantoniou-Maroulis, A.J.Maroulis. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 10299 (2000).

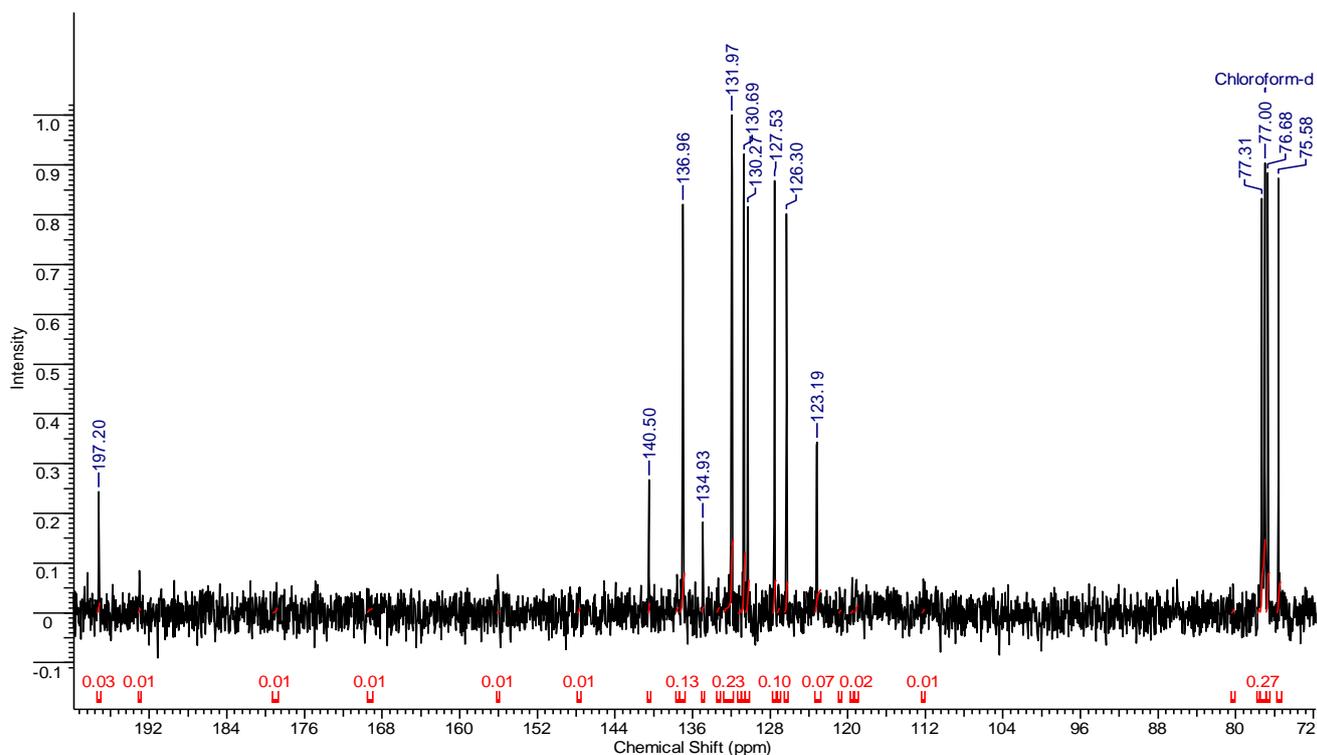
19. C. Tuzun, M. Ogliaruso, E. I. Becker. *Org. Synth.*, Coll. Vol. 5, 1973, 111.
20. «Conversion of α -chlorosulfonyl chlorides to ketones via α -chlorosulfenamides. Use of thionyl chloride for oxidation of active methylene compounds» K. Oka, S. Hara. *Tetrahedron Lett.*, **18**, 695 (1977).
21. «A novel method for converting ketones to α -diketones. The reaction of enamino ketones with singlet oxygen» H. H. Wasserman, J. L. Ives. *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 7868 (1976).
22. «N-Bromosuccinimide-Induced Dimethyl Sulfoxide Oxidation of Acetylenes» S. Wolfe, W. R. Pilgrim, T. F. Garrard, P. Chamberlain. *Canad. J. Chem.*, **49**, 1099 (1971).
23. О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. Органическая химия. В 4-х частях. – М.: БИНОМ, 2004, Ч. 3, С. 328.
24. Органикум: в 2-х т. Пер. с нем. – М.: Мир, 2008, т. 2, С. 157.

Приложения

Приложение 1

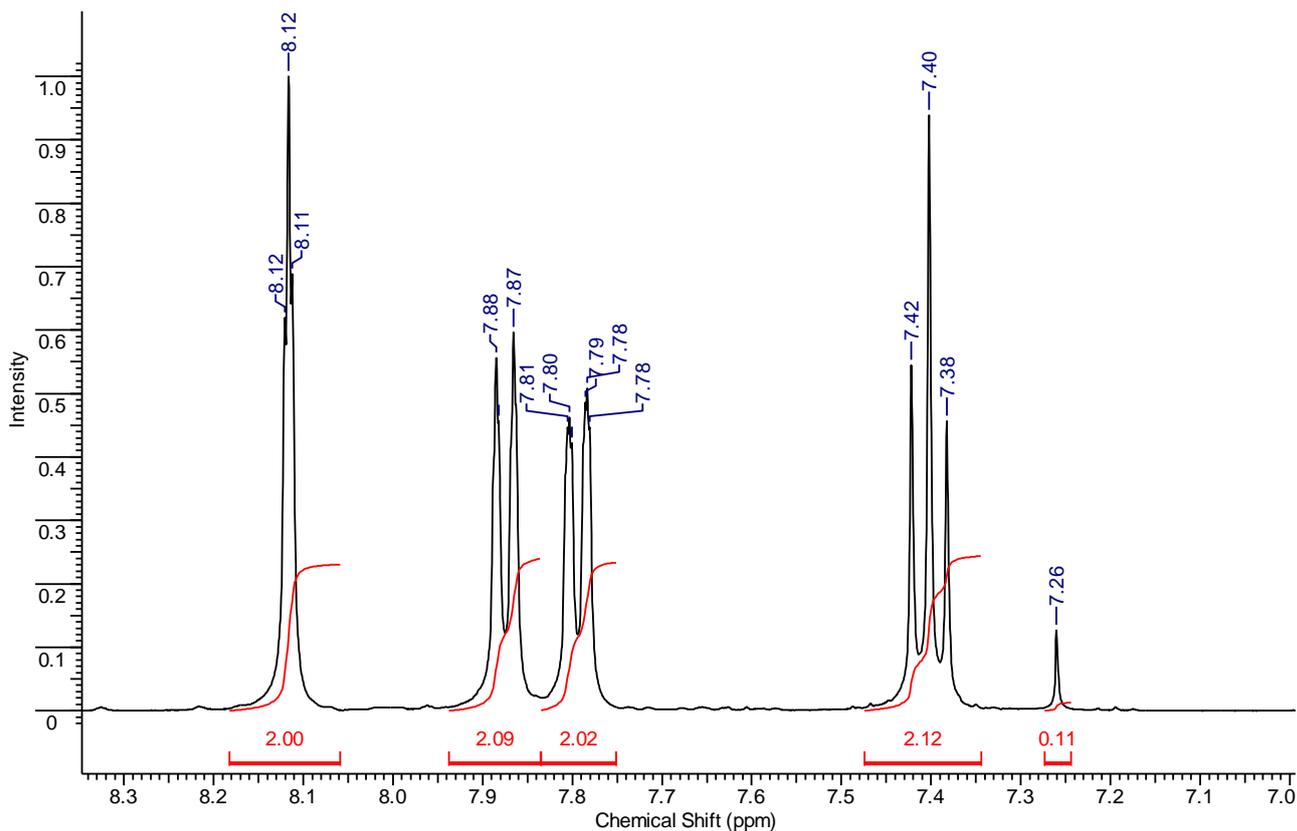


^1H NMR спектр 2-гидрокси-1,2-бис(*m*-бромфенил)этанона, полученного при катализе солью тиазолия, в CDCl_3 .

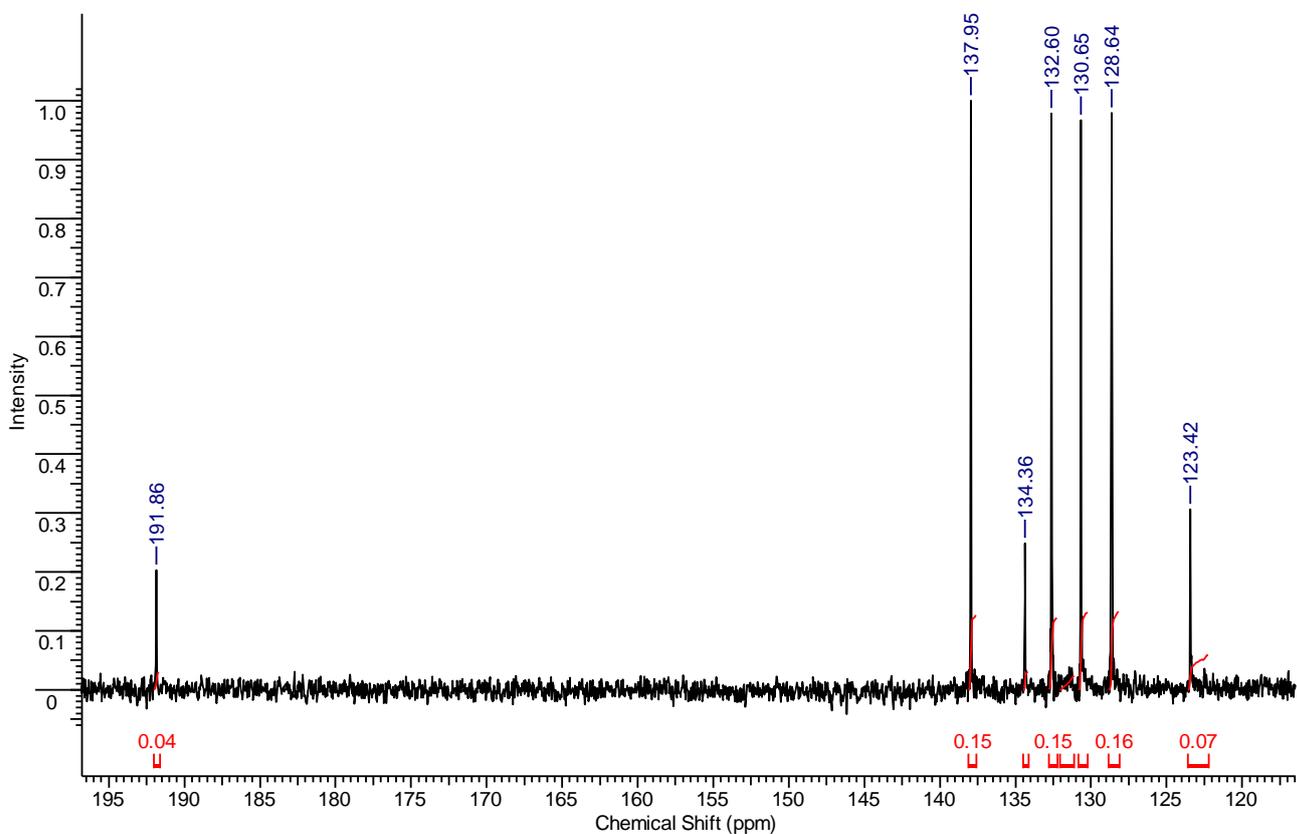


^{13}C NMR спектр 2-гидрокси-1,2-бис(*m*-бромфенил)этанона, полученного при катализе солью тиазолия, в CDCl_3 .

Приложение 2

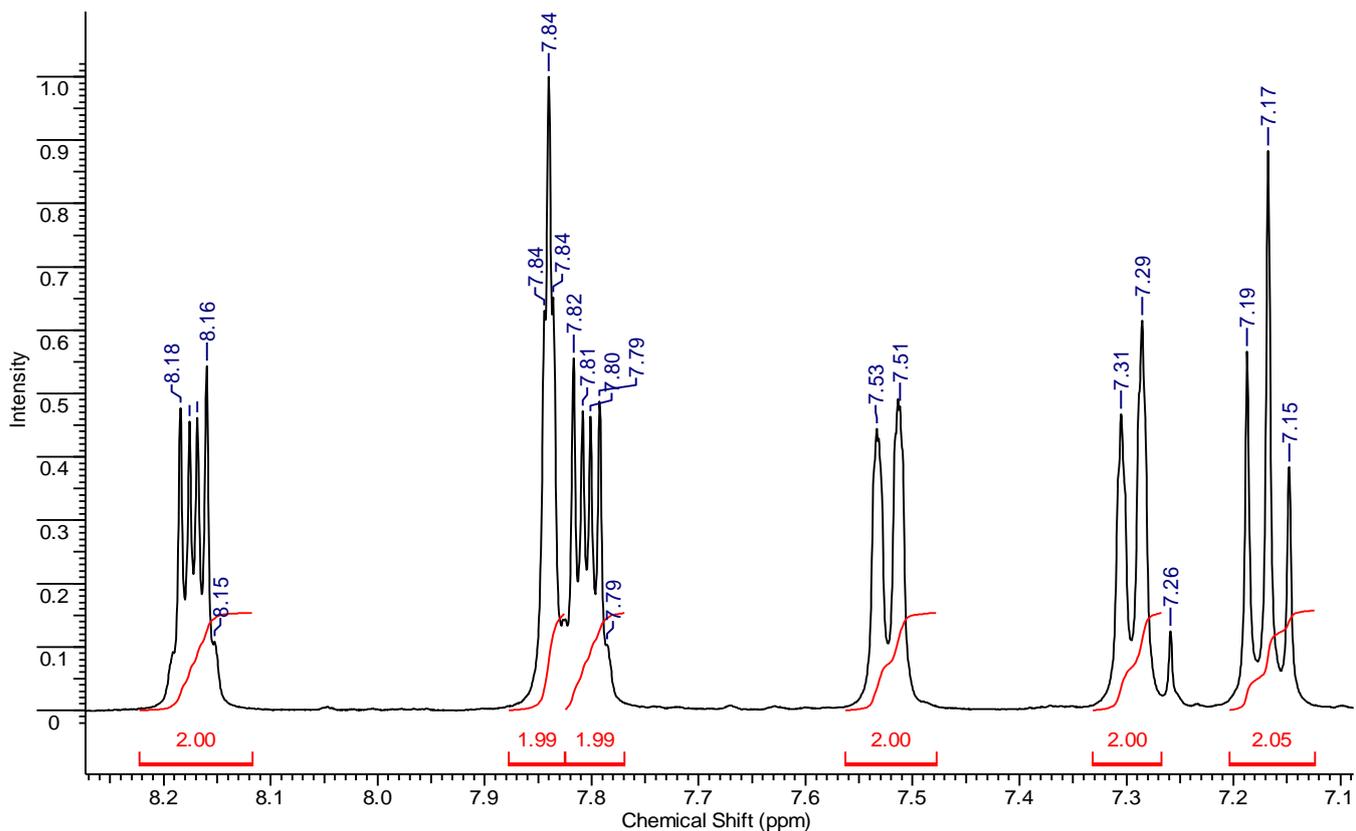


ЯМР ^1H спектр бис(*m*-бромфенил)глиоксаля в CDCl_3 .

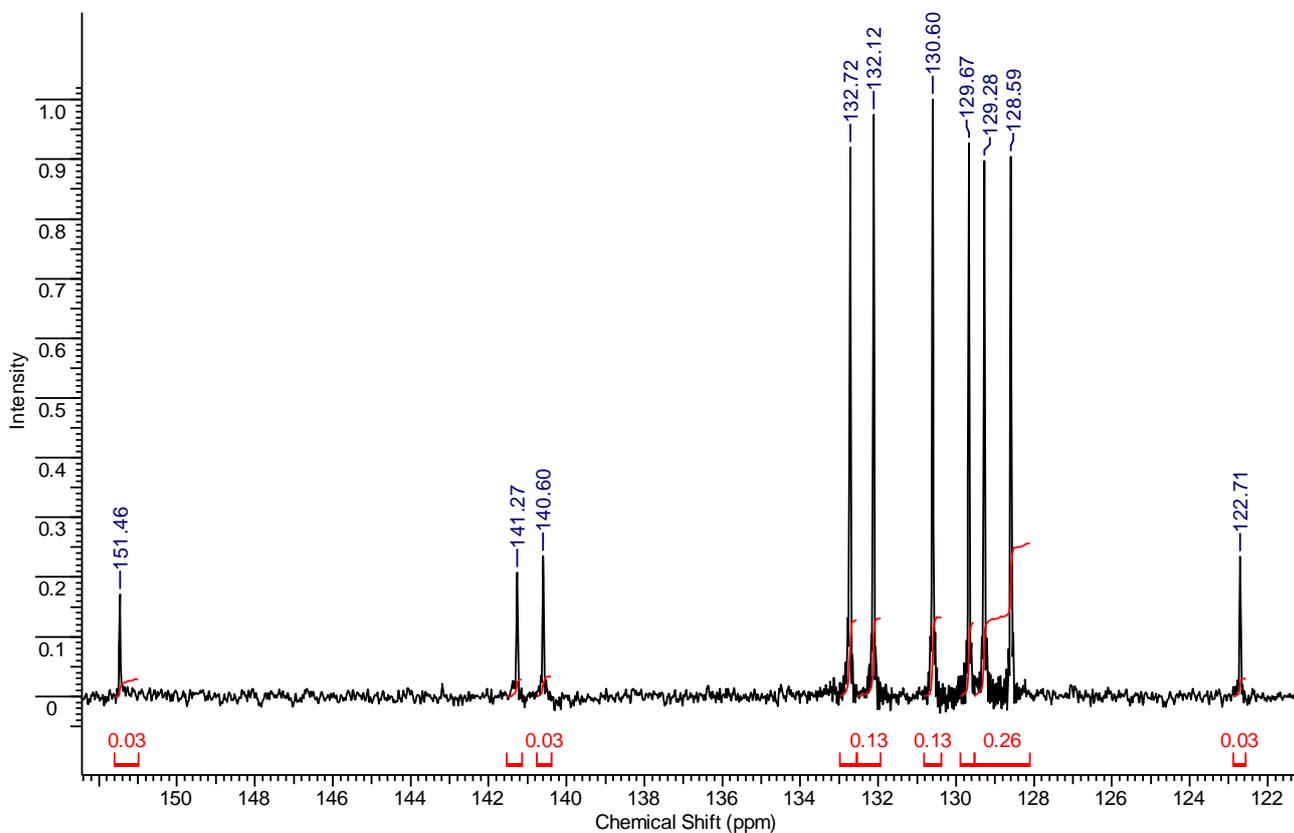


ЯМР ^{13}C спектр бис(*m*-бромфенил)глиоксаля в CDCl_3 .

Приложение 3



^1H NMR спектр 2,3-бис(м-бромфенил)хиноксалина в CDCl_3 .



^{13}C NMR спектр 2,3-бис(м-бромфенил)хиноксалина в CDCl_3 .