

На правах рукописи



Алгаева Наталия Эдуардовна

**ПЕРЕГРУППИРОВКА МАМЕДОВА В СИНТЕЗЕ НОВЫХ
БЕНЗИМИДАЗОЛИЛХИНОЛИНОВ, БЕНЗИМИДАЗОЛИЛХИНОКСАЛИНА И
ПИРРОЛИЛБЕНЗИМИДАЗОЛОНОВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Казань – 2022

Работа выполнена в лаборатории Химии гетероциклических соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Научный руководитель: **Мамедов Вахид Абдулла оглы**, доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Штырлин Юрий Григорьевич**, доктор химических наук, доцент
Казанский (Приволжский) федеральный университет, ведущий научный сотрудник Научно-образовательного центра фармацевтики

Никитина Лилия Евгеньевна, доктор химических наук, профессор
Казанский государственный медицинский университет, заведующая кафедрой общей и органической химии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна»

Защита диссертации состоится **21 декабря 2022 года в 14 часов 30 минут** на заседании диссертационного совета 24.1.225.01 при Федеральном исследовательском центре «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: г. Казань, ул. Ак. Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте <http://www.iopc.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 420088, г. Казань, ул. Ак. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, учёному секретарю диссертационного совета.

Автореферат разослан «__» октября 2022 года

Учёный секретарь

диссертационного совета

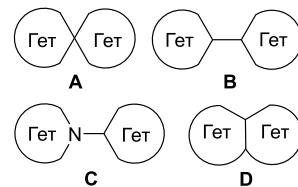


А.В. Торопчина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Бигетероциклические системы, связанные одним общим углеродным атомом, а именно спиросоединения (**A**), двумя атомами с одной общей C–C (**B**) или C–N (**C**) связью, в том числе конденсированные системы (**D**), входят в состав множества природных и синтетических биологически активных и лекарственных соединений.

Спиросоединения типа **A** встречаются во многих природных алкалоидах и входят в состав лекарственных препаратов, таких как Liproxstatin-1 (ингибитор ферроптоза), Ciragamin или NITD609 (противомалярийные препараты), Ibutamoren или МК-0677 (стимулятор секреции гормона роста), RO2468 (противоопухолевый препарат) и т.д. Среди соединений типов **B** и **C** производные бензимидазона проявляют широкий спектр биологической активности. Они используются при лечении различных заболеваний, включая рак, диабет II типа, расстройства центральной нервной системы, инфекционные заболевания. Среди представителей конденсированных систем типа **D** большое количество природных и синтетических биологически активных соединений. Например, производные пирроло[1,2-*a*]хиноксалина широко используются в фармацевтической промышленности из-за их антибактериальной, противовирусной, противовоспалительной, противомалярийной активности. Среди представителей пирроло[1,2-*a*]хиноксалина обнаружены антагонисты каннабиноидных рецепторов 1 типа (CB1R), модуляторы рецепторов эстрогена, ингибиторы хлоридных каналов трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе (CFTR) и т.д.



Кроме сказанного выше, некоторые из производных соединений типов **B** и **C** находят применение в качестве красителей, ингибиторов коррозии, лигандов, а соединения типа **D** могут быть использованы в качестве флуоресцентных зондов и в сфере высоких технологий, включая конструирование светоизлучающих устройств и солнечных батарей. Спиросоединения типа **A**, а именно спирохиноксалины, имеют потенциальное применение в качестве фотохромных материалов для записи, хранения и передачи данных, а также в других областях промышленности. Из-за стерического напряжения, вызванного присутствием спироатома углерода, подобные соединения склонны к перегруппировкам с образованием различных бигетероциклических систем типов **B**, **C** и **D**.

Ввиду практической значимости бигетероциклических соединений типов **A**, **B**, **C** и **D**, разработка новых методов синтеза подобных соединений по-прежнему остаётся одной из наиболее востребованных задач современного органического синтеза.

Цель работы. Разработка методов синтеза бигетероциклических соединений, а именно 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионов, этилового эфира 3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорохиноксалин-2-карбоновой кислоты, 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрилов, пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онон, 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионон и 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онон, базирующихся на доступных исходных реагентах, таких как этиловый эфир 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)уксусной кислоты и его 2-бром-, 2,2-

дибромпроизводные, *o*-фенилендиамин (*o*-ФДА) и его замещённые производные, 3-ароилхиноксалин-2-он, малонитрил, вторичные циклические и нециклические амины, нормальные спирты, изатин, моноэтилмалонат.

Научная новизна работы. Разработан новый метод синтеза 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионов и этилового эфира 3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорохиноксалин-2-карбоновой кислоты, основанный на реакции этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)уксусной кислоты с *o*-фенилендиамином и его замещёнными производными в присутствии брома в диметилсульфоксиде.

Обнаружен ряд принципиально новых трёхкомпонентных реакций между 3-ароилхиноксалин-2-онами, малонитрилом и вторичными циклическими аминами, 3-бензоилхиноксалин-2-онами, малонитрилом и нециклическими аминами, 3-бензоилхиноксалин-2-оном, малонитрилом и нормальными спиртами, протекающие с образованием двух легко разделяемых продуктов, которые не могут быть синтезированы другими известными методами, а именно 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрилов, содержащих в положении 2 пиррольного кольца пиперидиновый, морфолиновый, пиперазиновый, 1-метилпиперазиновый, пирролидиновый, диэтиламинный и алкоксильный фрагменты (продуктов перегруппировки Мамедова) и различно замещённых конденсированных пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онон (продуктов внутримолекулярного аннелирования).

Разработан новый эффективный метод синтеза 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онон перегруппировкой Мамедова 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионон в кипящем растворе уксусной кислоты.

Синтезировано и охарактеризовано 86 новых соединений.

Практическая значимость заключается в разработке новых простых в реализации и базирующихся на доступных реагентах эффективных методов синтеза 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионон, этилового эфира 3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорохиноксалин-2-карбоновой кислоты, 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрилов с разнообразными аминными и алкоксильными фрагментами в положении 2 и арильными заместителями в положении 4 пиррольного кольца, пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онон и 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионон, а на основе последних – 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онон.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Синтез 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионон;
2. Синтез этилового эфира 3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорохиноксалин-2-карбоновой кислоты;
3. Синтез 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрилов с аминными и алкоксильными фрагментами в положении 2 и арильными заместителями в положении 4 пиррольного кольца;
4. Синтез пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онон;
5. Синтез 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионон;
6. Синтез 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онон.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых международных научных журналах. Результаты исследований были представлены на итоговых конференциях ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН 2018, 2019, 2020, 2021 годов, Марковниковском конгрессе по органической химии (Россия, Москва-Казань – 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Россия, Санкт-Петербург – 2019), Всероссийском Конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Россия, Сочи – 2021), 6-ом Северо-Кавказском симпозиуме по органической химии «NCOCS-2022» (Россия, Ставрополь – 2022).

Работа выполнена в лаборатории Химии гетероциклических соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук». Работа была поддержана Российским научным фондом (грант №18-13-00315, №18-13-00315-п).

Объём и структура работы. Работа оформлена на 148 страницах, содержит 15 таблиц, 42 рисунка и библиографию, включающую 419 наименований.

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, списка цитируемой литературы и приложения. Первая глава представляет собой литературный обзор по C-3 функционализации хиноксалин-2(1*H*)-онов, вторая глава посвящена синтезу 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионов и этилового эфира 3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорохиноксалин-2-карбоновой кислоты, третья – синтезу 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрилов и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов, четвёртая – синтезу 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов и 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онов, пятая глава – экспериментальная часть.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Известно, что 3-функциональнозамещённые хиноксалин-2(1*H*)-оны подвергаются кислотнo-катализируемой перегруппировке с образованием 2-гетарилбензимидазолов под действием *N,N*- и *C,N*-динуклеофильных реагентов (перегруппировке Мамедова). Процесс протекает через соответствующие спиропроизводные хиноксалинонов, образующиеся с участием заместителя в положении 3, атома углерода хиноксалиноновой системы и нуклеофильного реагента. Перегруппировка применима к производным пиазинонов и азааналогов хиноксалинонов. С использованием этой перегруппировки, меняя заместители в положении 3 хиноксалинона и природу нуклеофильных реагентов, были синтезированы разнообразные гетарилбензимидазолы, часть из которых показана на нижеприведённой обобщающей схеме (схема 1) (*RSC Adv.*, **2016**, 6, 42132-42172, *Synthesis* **2021**, 53, 1849–1878).

Использование в этой перегруппировке ароил(алканоил)хиноксалин-2(1*H*)-онов **1** и *o*-фенилендиаминов **2** позволяет синтезировать 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалины **3** с самыми разнообразными заместителями в обоих кольцах (схема 2).

Схема 1. Схематическое представление перегруппировки Мамедова типа I

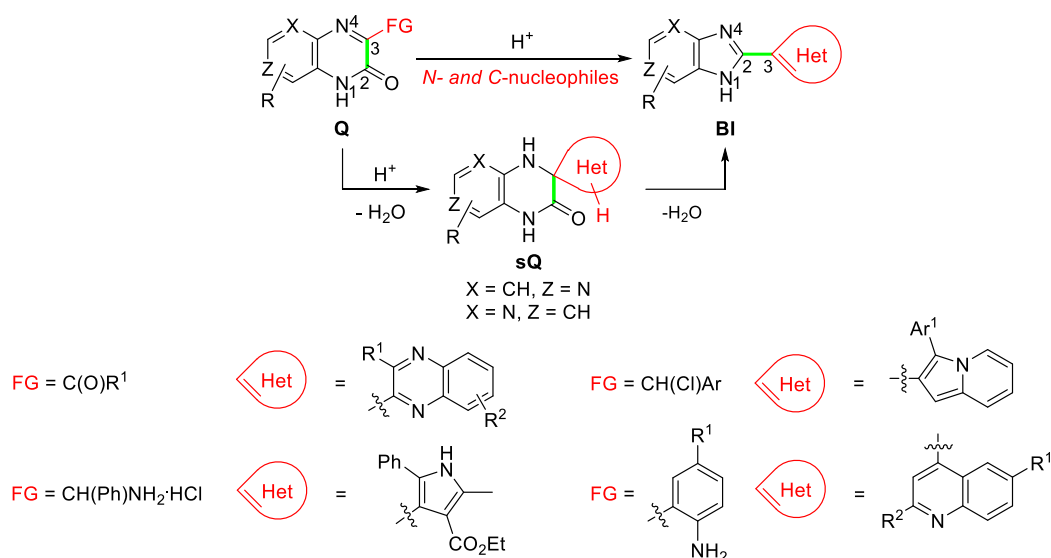
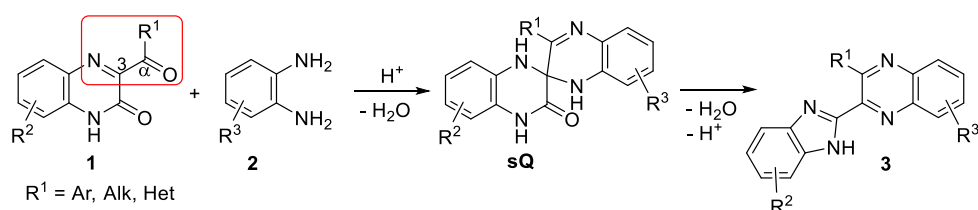


Схема 2. Перегруппировка хиноксалин-2(1H)-онов **1** в 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалины **3**



Ключевая стадия этого процесса включает в себя кислотнокатализируемую перегруппировку промежуточно образующихся спиропроизводных хиноксалин-2(1H)-онов (**sQ**), протекающую с сужением пиразинового кольца хиноксалин-2(1H)-онового фрагмента (в рамке в структуре **1**) и с участием *o*-ФДА **2** и атомов углерода C3 и Cα иминокарбонильного фрагмента в **1**, отвечающих за построение новой хиноксалиновой системы. Мы предположили, что если вместо алканоил(ароил)хиноксалин-2(1H)-онов **1** в реакции с *o*-ФДА **2** использовать 2-этоксиоксалилхиноксалин-3(4H)-он (этил 2-оксо-2-(хиноксалин-3(4H)-онил)ацетат) **4** или его синтетический аналог, то эта реакция может послужить простым методом синтеза различных бигетероциклических систем: не только 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов **3** по перегруппировке Мамедова благодаря α-иминокетонной функции (рис. 1, красная рамка), но и 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4H,4'H)-дионов **7** по реакции Хинзберга и Кёрнера (Hinsberg and Körner) благодаря этоксиоксалильной функции (рис. 1, синяя рамка).

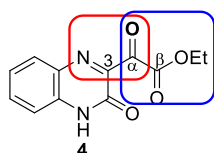


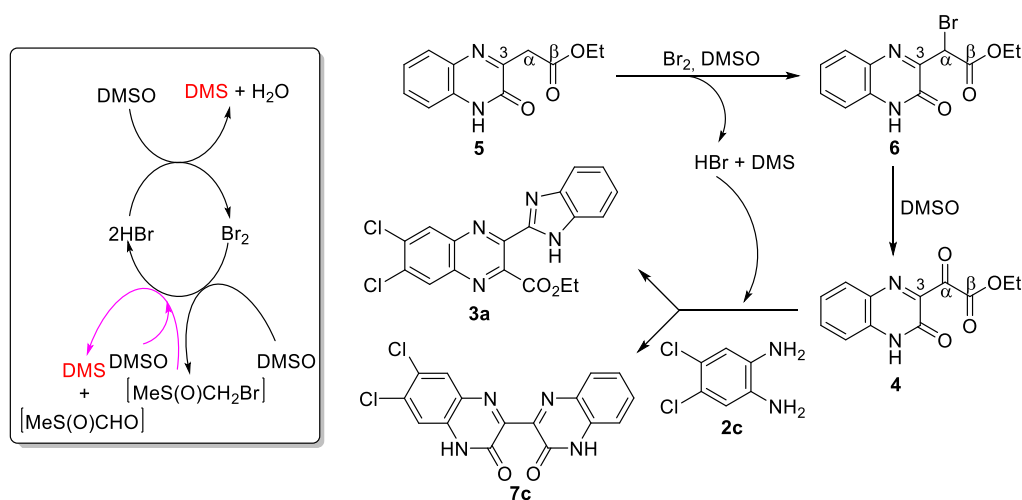
Рис. 1. Этил 2-оксо-2-(хиноксалин-3(4H)-онил)ацетат **4**.

Этиловый эфир 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)уксусной кислоты в качестве синтетического эквивалента 2-этоксиоксалилхиноксалин-3(4*H*)-она в реакции с *o*-фенилендиамином и его замещёнными производными

Диметилсульфоксид (ДМСО) используется в качестве растворителя в процессах бромирования соединений с активной метиленовой группой и окисления α -галогенкетонов, ведущих к образованию соответствующих α -кетоальдегидов (реакция Корнблума) и кетонов, подвергаясь при этом восстановлению с выделением диметилсульфида и бромистого водорода (HBr). Если эту реакцию провести в присутствии четвёртого компонента, способного подвергаться дальнейшему превращению с участием продуктов, образующихся на предыдущих стадиях, то инициирование кислотой, в данном случае HBr, может привести к новому синтетическому применению этой системы.

С учётом вышесказанного была проведена реакция этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)уксусной кислоты **5** с *o*-ФДА **2c** в присутствии брома в ДМСО (схема 3). При этом было обнаружено, что в течение 10-12 часов при комнатной температуре процесс протекал с образованием смеси двух продуктов: 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-диона **7c** с выходом 62% и этилового эфира 3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбоновой кислоты **3a** с выходом 22%, образующихся с участием этоксиоксалильной (реакция Хинзберга-Кёрнера) и α -аминокетонной (перегруппировка Мамедова) функций соответственно. ИК-Диагностическими признаками образования 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-диона **7c** и этилового эфира 3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбоновой кислоты **3a** являются соответствующие полосы поглощения карбамаильной функции в области 1690 см^{-1} и сложноэфирной группы в области 1755 см^{-1} .

Схема 3. Синтез 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-диона **7c** и этилового эфира 3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорхиноксалин-2-карбоновой кислоты **3a**

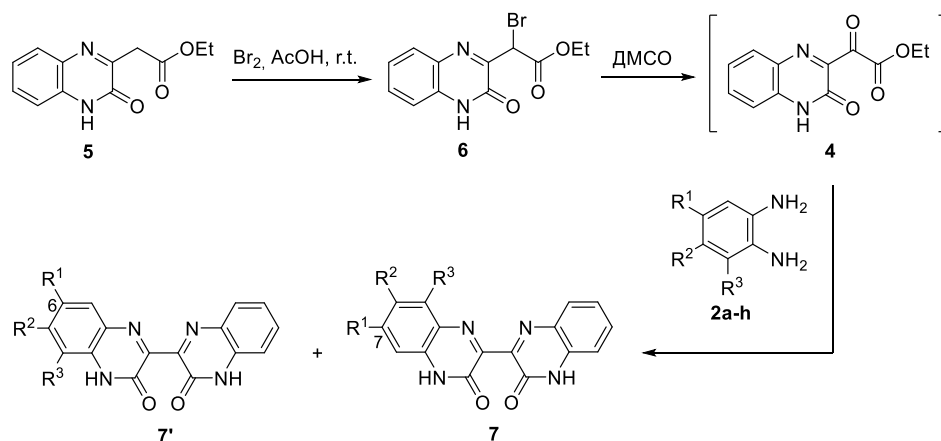


С целью улучшения суммарных выходов и изменения соотношения продуктов была проведена реакция в присутствии ацетата натрия. При этом предполагалось, что

в качестве катализатора для обеих реакций будет выступать уксусная кислота, образующаяся в результате взаимодействия выделяющегося HBr с AcONa . Но изменение условий не привело к улучшению выходов продуктов: наблюдали образование смеси продуктов **7c** и **3a** с выходами 59% и 19% соответственно. Далее была предпринята попытка поиска условий, ведущих к повышению выхода 2,2'-бихиноксалин-3,3'-(4*H*,4'*H*)-диона **7**.

Была проведена реакция этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)-2-бромуксусной кислоты **6**, синтезированного бромированием эфира **5** в AcOH , с *o*-ФДА **2a-h** в ДМСО. Было предположено, что ДМСО является не только растворителем, но и реагентом в реакции Корнблюма, приводящей к этиловым эфирам 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)-2-оксоуксусной кислоты **4** (таблица 1).

Таблица 1. Синтез 2,2'-бихиноксалин-3,3'-(4*H*,4'*H*)-дионов **7** и **7'** из этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)-2-бромуксусной кислоты **6**



Соединения 7, 7' и 2	R¹	R²	R³	Выход 7 (или 7+7') (%) (соотношение 7 : 7')
a	H	H	H	75
b	CH_3	CH_3	H	69
c	Cl	Cl	H	78
d	H	H	CH_3	78 (7:3)
e	CH_3	H	H	81 (7:3)
f	F	H	H	88 (1:99)
g	Cl	H	H	74 (1:1)
h	Br	H	H	82 (23:2)

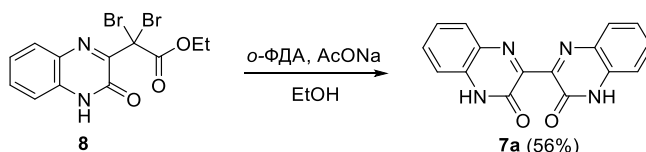
В этом случае выходы 2,2'-бихиноксалин-3,3'-(4*H*,4'*H*)-дионов **7a-h** достигают 88%. При этом реакции этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)-2-бромуксусной кислоты **6** с *o*-ФДА **2a** и его симметрично замещёнными производными **2b,c** протекают с образованием индивидуальных продуктов **7a-c**, а реакции с монозамещёнными *o*-ФДА **2d-h** приводят к образованию смесей региоизомерных 2,2'-бихиноксалин-3,3'-(4*H*,4'*H*)-дионов **7d-h** и **7'd-h** в различном соотношении. Как видно из данных, приведенных в таблице 1, соотношение региоизомеров **7d-h** и **7'd-h** зависит также и от характера заместителей в *o*-ФДА. В случае реакций соединения **6** с 3- и 4-метилфенилендиаминами **2d,e** соотношение региоизомеров составляет 7:3 в пользу

региоизомеров **7d,e**, а в случае 4-галогенпроизводных *o*-ФДА **2f-h** соотношение изомеров **7f-h** и **7'f-h** кардинально меняется и составляет 1:99, 1:1 и 23:2 соответственно. Преобладающие региоизомеры **7'f** и **7h** выделены в качестве основных продуктов и охарактеризованы. Соединения **7d-e,g** и **7'd-e,g** описаны в виде смесей региоизомеров.

Учитывая, что синтетическим эквивалентом группы C(O)CO₂Et может выступать этоксикарбонилдибромметильная группа (CBr₂CO₂Et) этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)-2,2-дибром-уксусной кислоты **8**, легко получаемого галогенированием эфира **5** двукратным избытком брома в уксусной кислоте, мы предположили, что он также может быть использован в синтезе 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-диононов **7** взаимодействием с *o*-ФДА **2**.

Реакция этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)-2,2-дибромуксусной кислоты **8** с *o*-ФДА **2a** в EtOH в присутствии пятикратного избытка AcONa привела к желаемому продукту, а именно соединению **7a**, с выходом 56% (схема 4). Изменение условий проведения реакции не привело к заметному улучшению выхода продукта **7a**, который в ДМСО при 60 °С и AcOH при 120 °С составил 68 и 59% соответственно.

Схема 4. Синтез 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионона **7a** из этилового эфира 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)-2,2-дибром-уксусной кислоты **8**



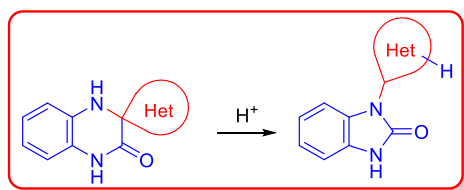
Как видно из схематического представления перегруппировки Мамедова типа I (схема 1, стр. 6), успешная реализация перегруппировки достигается не только при смене заместителей в положении 3 производных хиноксалинонов, но и при смене характера нуклеофильных реагентов.

Кислотно-катализируемые перегруппировки в многокомпонентных системах, идущие через 2-((хиноксалин-3(4*H*)-он-2-ил)(арил)метил)малонитрилы, генерируемые *in situ*, в синтезе различно замещённых пирролов с бензимидазолонильными фрагментами

Реакции 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-ононов с енаминами в уксусной кислоте приводят к различным замещённым пирролилбензимидазолам в процессе перегруппировки Мамедова типа II (схема 5). При этом могут быть использованы как коммерчески доступные енамины, а именно: метил- и этил-3-аминокротонаты, так и енамины, образующиеся *in situ* в реакциях различных замещённых производных метиларилкетонс с ацетатом аммония. Так как енаминовый трёхатомный фрагмент входит в состав амидинов и иминоэфиров и может быть легко генерирован взаимодействием аминов с нитрилами с активной метиленовой группой, была поставлена **задача** – генерирование енамина *in situ* с использованием малонитрила и

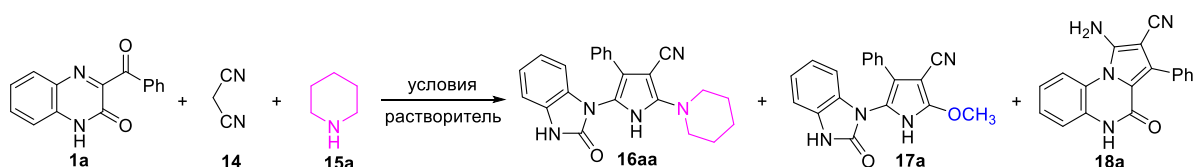
нуклеофильного реагента (аминов) для дальнейшего реагирования его с хиноксалинами.

Схема 5. Схематическое представление перегруппировки Мамедова типа II



С этой целью была проведена трёхкомпонентная реакция 3-бензоилхиноксалин-2-она **1a** с малонитрилом **14** и пиперидином **15a**. Для оптимизации процесса реакция первоначально была проведена в кипящем MeOH в присутствии уксусной кислоты с различными соотношениями реагентов и различной длительностью процесса (таблица 2).

Таблица 2. Подбор оптимальных условий проведения реакций



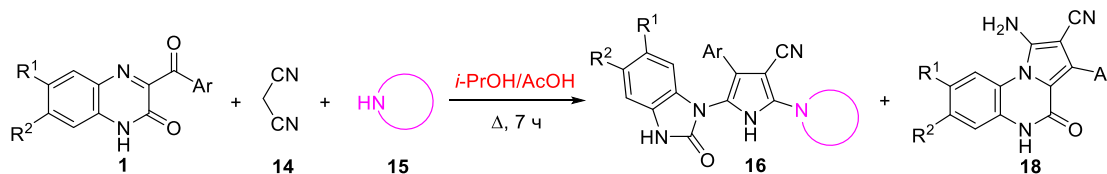
№	NC-CH ₂ -CN		AcOH	Растворитель	Время (ч)	Темп. (°C)	Выход (%)			
							16aa	17a	18a	1
1	2	3	4	MeOH	7	Δ	46	42	следы	-
2	2	3	4	<i>i</i> -PrOH	7	64	49	-	18	25
3	2	3	4	<i>i</i> -PrOH	14	64	54	-	28	8
4	2	3	4	<i>i</i> -PrOH	48	20	11	-	следы	51
5	2	3	4	<i>i</i> -PrOH	7	Δ	68	-	29	-
6	1	1	4	<i>i</i> -PrOH	7	Δ	42	-	5	6
7	1	3	4	<i>i</i> -PrOH	7	Δ	52	-	10	35
8	1	3	4	<i>i</i> -PrOH	1	Δ	45	-	-	55
9	2	3	4	<i>i</i> -PrOH	1	Δ	8	-	33	следы
10	2	3	4	<i>i</i> -PrOH	4	Δ	46	-	25	10
11	2	3	4	Диоксан	7	64	26	-	52	12
12	2	3	4	Диоксан	7	Δ	32	-	48	10
13	2	3	4	Диоксан	14	Δ	34	-	57	-
14	2	3	4	<i>t</i> -BuOH	7	64	37	-	40	15
15	2	3	4	<i>t</i> -BuOH	7	Δ	36	-	53	-

При мольном соотношении реагентов (**1a:14:15a**:уксусная кислота = 1:2:3:4) реакция в метаноле в течение 7 часов протекала с образованием смеси трёх продуктов: продуктов перегруппировки Мамедова – 5-(бензимидазол-2-он-1-ил)-4-фенил-2-(пиперидин-1-ил)пиррол-3-карбонитрила **16aa** с выходом 46% и 2-метокси-5-(бензимидазол-2-он-1-ил)-4-фенилпиррол-3-карбонитрила **17a** с выходом 42% и продукта внутримолекулярного пирроло[*a*]аннелирования – пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-она **18a** в следовых количествах (таблица 2, строка 1). Замена


метанола на изопропанол привела к образованию смеси двух продуктов: 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрила **16aa** как основного продукта, и конденсированного пирролохиноксалинона **18a** как побочного (таблица 2, строка 5). При проведении реакции в диоксане с такими же соотношениями реагентов, но с увеличением времени реакции в 2 раза также наблюдалось образование смеси двух продуктов: **16aa** и **18a** (таблица 2, строка 13). Но преобладающим продуктом в данном случае было соединение **18a**.

С учётом оптимизированных условий были изучены границы применения реакции. С этой целью реакция 3-ароилхиноксалинона **1** с малонитрилом **14** была проведена в изопропанол в присутствии уксусной кислоты с использованием различных вторичных циклических аминов **15** (таблица 3).

Таблица 3. Реакция 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-онов **1** с малонитрилом **14** и циклическими аминами в *i*-PrOH в присутствии AcOH



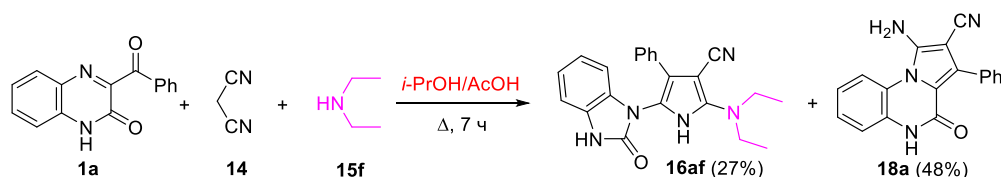
№	1	Ar	R ¹	R ²	15	Выход, %	
						16	18
1	1a	Ph	H	H		16aa (68)	18a (29)
2	1b	4-ClC ₆ H ₄	H	H	15a	16ba (47)	18b (35)
3	1d	4-FC ₆ H ₄	H	H		16da (55)	18d (39)
4	1f	Ph	CH ₃	CH ₃		16fa (66)	18f (28)
5	1a	Ph	H	H		16ab (61)	18a (25)
6	1b	4-ClC ₆ H ₄	H	H		16bb (64)	18b (21)
7	1c	4-BrC ₆ H ₄	H	H		16cb (66)	18c (26)
8	1d	4-FC ₆ H ₄	H	H		16db (69)	18d (27)
9	1e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	H		16eb (38)	18e (42)
10	1f	Ph	CH ₃	CH ₃	15b	16fb (72)	18f (12)
11	1g	Ph	F	F		16gb (83)	18g (следы)
12	1h	Ph	H (F)	F (H)		16hb (80)	18h (12)
13	1i	Ph	H (Br)	Br (H)		16ib (62)	18i (29)
14	1j	2-ClC ₆ H ₄	H	H		16jb (52)	18j (22)
15	1k	2-FC ₆ H ₄	H	H		16kb (54)	18k (24)
16	1a	Ph	H	H	15c	16ac (40)	18a (52)
17	1d	4-FC ₆ H ₄	H	H		16dc (44)	18d (45)
18	1a	Ph	H	H		16ad (69)	18a (26)
19	1c	4-BrC ₆ H ₄	H	H		16cd (61)	18c (30)
20	1d	4-FC ₆ H ₄	H	H	15d	16dd (50)	18d (35)
21	1e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	H		16ed (25)	18e (42)
22	1l	Ph	Cl	Cl		16ld (54)	18l (38)
23	1g	Ph	F	F		16gd (65)	18g (следы)

24	1a	Ph	H	H			16ae (62)	18a (35)
25	1b	4-ClC ₆ H ₄	H	H	15e		16be (64)	18b (30)
26	1d	4-FC ₆ H ₄	H	H			16de (60)	18d (32)

Все исследованные вторичные циклические амины, а именно пиперидин **15a**, морфолин **15b**, пиперазин **15c**, 1-метилпиперазин **15d** и пирролидин **15e**, реагировали с бензоилхиноксалином **1a** и малононитрилом **14** в трёхкомпонентной системе с образованием соответствующего 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрила **16** как основного продукта с хорошими выходами и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-она **18a** как минорного продукта (таблица 3). Широкий ряд различно замещённых 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-онов **1** также легко вступает в реакцию, образуя желаемые продукты с высокими суммарными выходами.

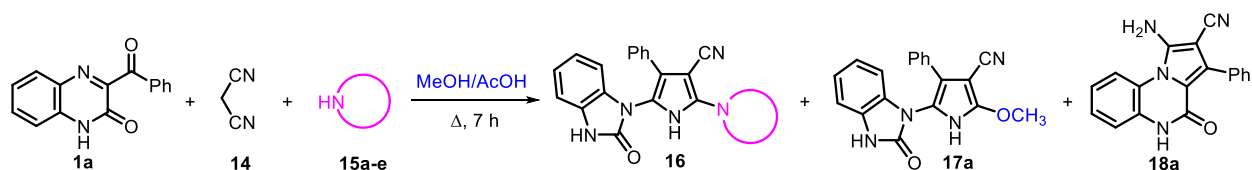
Реакция успешно протекает не только с циклическими, но и нециклическими аминами, а именно, с диэтиламином **15f** с образованием 5-(бензимидазол-2-он-1-ил)-4-фенил-2-диэтиламинопирроло-3-карбонитрила **16af** и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-она **18a** с хорошим суммарным выходом и хорошей селективностью в пользу образования последнего независимо от условий эксперимента (схема 6).

Схема 6. Реакция 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она **1a** с малононитрилом **14** и диэтиламином **15f** в *i*-PrOH в присутствии AcOH



Как было показано выше (таблица 2), в отличие от протекания реакции в изопропанолре реакция 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она **1a** с малононитрилом **14** и пиперидином **15a** в метаноле в присутствии уксусной кислоты протекала с образованием смеси трёх продуктов: продуктов перегруппировки Мамедова – 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрилов **16aa** и **17a** с пиперидиновым фрагментом и метоксильной группой в положении 2 пиррольного кольца с выходами 46% и 42% соответственно и продукта внутримолекулярного пирроло[*a*]аннелирования – пирролохиноксалинона **18a** в следовых количествах. Представляло интерес выяснить, как другие вторичные циклические амины будут вести себя в этих условиях. Не только пиперидин **15a**, но и другие циклические вторичные амины, такие как морфолин **15b**, пиперазин **15c**, 1-метилпиперазин **15d**, пирролидин **15e**, также приводят к смеси продуктов, при этом выход продукта перегруппировки Мамедова **16** (с аминогруппой в положении 2 пиррольного кольца) значительно выше, чем **17a** (с метоксильной группой в положении 2 пиррольного кольца), а образование пирролохиноксалинона **18a** в этих случаях также происходит в следовых количествах (таблица 4).

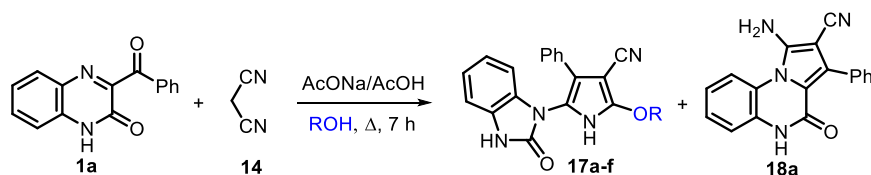
Таблица 4. Реакция 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она **1a** с малонитрилом **14** и циклическими аминами **15** в MeOH в присутствии AcOH



№	HN	Выход, %	
		16	17a
1		16ab (62)	15
2		16ac (50)	18
3		16ad (54)	21
4		16ae (61)	22

Исходя из этих результатов возникает вопрос, можно ли получить 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрил **17a**, как основной продукт перегруппировки? С этой целью реакция 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она **1a** с двумя эквивалентами малонитрила **14** была проведена в кипящем метаноле в присутствии четырёх эквивалентов AcOH, но вместо амина в качестве основания было использовано 3 эквивалента AcONa. Реакция завершилась с образованием желаемого продукта 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрила **17a** с выходом 55% и пирролохиноксалинона **18a** с выходом 7% (таблица 5).

Таблица 5. Реакция 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она **1a** с малонитрилом **14** в первичных спиртах в присутствии AcONa и AcOH



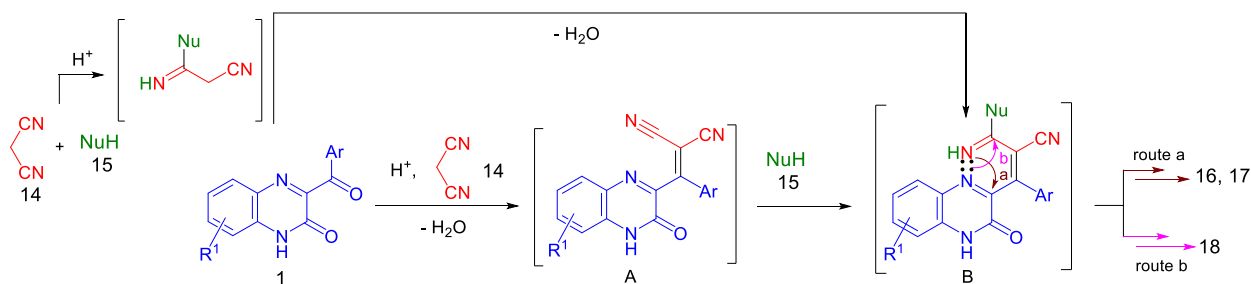
№	ROH	Выход, %	
		17	18a
1	CH ₃ OH	17a (55)	7
2	C ₂ H ₅ OH	17b (47)	27
3	C ₄ H ₉ OH	17c (56)	30
4	C ₇ H ₁₅ OH	17d (20)	67
5	C ₈ H ₁₇ OH	17e (15)	79
6	C ₁₁ H ₂₃ OH	17f (19)	68

Использование других первичных спиртов вместо метанола также привело к образованию смеси пирролохиноксалинона **18a** и продукта перегруппировки с соответствующими алкоксильными группами **17**, трудно вводимыми известными

методами в положение 2 пиррольного кольца. При этом оптимальными температурными условиями для данных реакций являются температуры кипения соответствующих спиртов в случаях использования метанола, этанола и бутанола, и 120 °С в случаях использования гептанола, октанола и ундеканола.

Как видно из данных, приведённых в таблице 5, по мере увеличения алкильной цепи выходы продуктов перегруппировки **17a-f** снижаются, а выходы продукта циклизации пирролохиноксалинона **18a**, наоборот, увеличиваются, что, по-видимому, связано не только со снижением нуклеофильности иминного атома азота, вызванного более электроноакцепторным атомом кислорода, но и со структурой алкильного фрагмента алкоксигруппы, которая чем длиннее, тем больше препятствует атаке иминного атома азота на С3 иминный атом хиноксалинонового кольца (схема 7, путь а)).

Схема 7. Предполагаемые пути реакций, приводящие к 5-(2-оксобензимидазол-1-ил)пиррол-3-карбонитрилам **16**, **17** и 4-оксо-4,5-дигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалин-2-карбонитрилам **18**



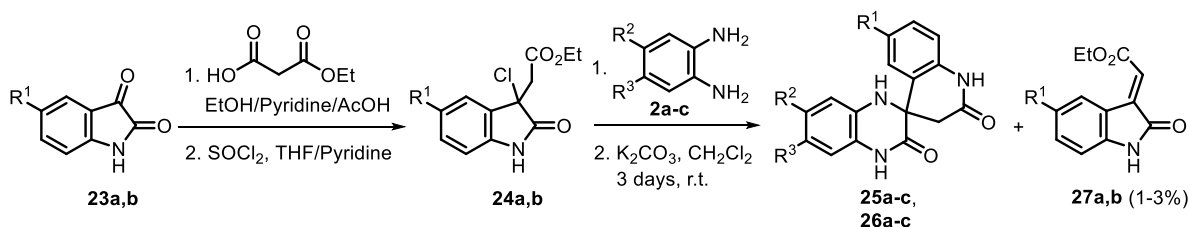
Перегруппировка 1*H*,1'*H*-спиро[хинолин-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов – новый и эффективный метод синтеза 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онов

Таким образом, ключевой стадией перегруппировки Мамедова является образование спиропроизводных хиноксалин-2(1*H*)-онов (схемы 1, 5) (*RSC Adv.*, **2016**, 6, 42132-42172, *Synthesis*, **2021**, 53, 1849–1878). До сих пор их всегда получали реакцией функционально замещённых производных хиноксалинонов с *N,N*- и *N,C*-нуклеофильными реагентами.

Возникает вопрос, можно ли синтезировать спиропроизводные хиноксалинонов на основе других гетероциклических систем, кроме хиноксалинонов? Реализация этого варианта конструирования спиропроизводных хиноксалинонов значительно расширила бы возможность перегруппировки Мамедова из-за большого разнообразия гетероциклических систем. Мы начали наши исследования в этом направлении с изатина, учитывая, что для этого гетероцикла известно множество методов синтеза разнообразных спиропроизводных (*Chem. Rev.*, **2012**, 112, 6104-6155), включая спирохиноксалиноны (*Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 6016-6018). По литературным данным, 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионы получают конденсацией этилового эфира 2-(3-хлоро-2-оксоидолин-3-ил)уксусной кислоты **24** и *o*-фенилендиаминов **2**. В свою очередь, соединения **24** могут были синтезированы реакцией замещённых изатинов **23** с моноэтилмалонатом с последующим хлорированием тионилхлоридом. Нами синтезированы 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-

хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионы модификацией описанного метода: промежуточные продукты не выделялись, карбонат цезия был заменён на более доступный и дешёвый карбонат калия, а также расширен ряд спиросоединений с использованием как симметричных замещённых **2a-c** (таблица 6), так и монозамещённых диаминов **2d,e** (таблица 7). При этом следует отметить, что использование карбоната калия вместо карбоната цезия улучшает выходы, но почти всегда в незначительных количествах имеет место образование легко отделяемого побочного продукта – этилоксииндолиденацетата **27a,b** (выход 1-3%). Образование **27a,b** было подтверждено встречными синтезами: дегидрохлорированием 2-(3-хлоро-2-оксоиндолин-3-ил)уксусной кислоты **24a,b** и непосредственно из изатина **23a,b** по реакции Фиттига (Fittig) (*Lett. Org. Chem.*, **2006**, 3, 56-57).

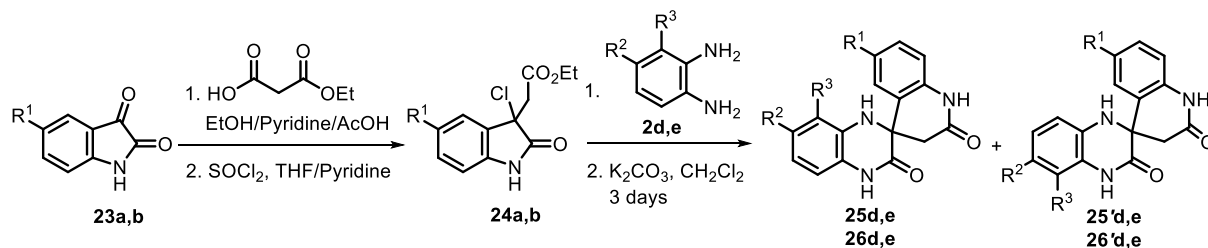
Таблица 6. Синтез 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов **17a-c**, **18a-c** с использованием *o*-ФДА и его симметрично замещённых производных



№	Соединение	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
1	25a	H	H	H	65
2	26a	F	H	H	73
3	25b	H	CH ₃	CH ₃	90
4	26b	F	CH ₃	CH ₃	86
5	25c	H	Cl	Cl	70
6	26c	F	Cl	Cl	82

Реакция хлороксииндолинов с монозамещёнными *o*-ФДА **2d,e** протекает с образованием региоизомерных спирохиноксалинонов **25d,e**, **26d,e** и **25'd,e**, **26'd,e**. Как видно из данных таблицы 7, существенное различие в соотношении региоизомеров наблюдалось только в случае использования 3-метилзамещённого *o*-ФДА **2e**. В этом случае метильная группа соседствует с аминогруппой, что пространственно затрудняет образование региоизомера **25e**.

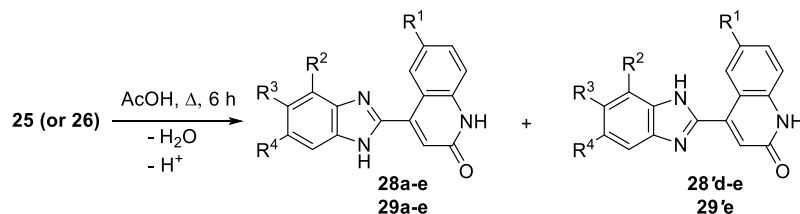
Таблица 7. Синтез региоизомерных 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов **25d,e**, **26d,e** и **25'd,e**, **26'd,e** с использованием монозамещённых *o*-ФДА **2d,e**



№	Соединение	R ¹	R ²	R ³	Суммарный выход, (25/25' и 26/26')
1	25d + 25'd	H	Cl	H	68%, 45:55
2	26d + 26'd	F	Cl	H	85%, 33:67
3	25e + 25'e	H	H	CH ₃	89%, 9:91
4	26e + 26'e	F	CH ₃	H	84%, 45:55

Имея в своём распоряжении различные 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионы **25,26**, мы исследовали их в условиях перегруппировки Мамедова (кипячение в уксусной кислоте) с целью синтеза 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онов **28, 29**. Реакция завершилась в течение 6 часов с образованием желаемых продуктов с высокими выходами (таблица 8).

Таблица 8. Синтез 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онов **28,29** перегруппировкой 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов **25,26**



№	Соединения (соотношение)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
1	28a	H	H	H	H	98
2	29a	F	H	H	H	75
3	28b	H	H	CH ₃	CH ₃	61
4	29b	F	H	CH ₃	CH ₃	66
5	28c	H	H	Cl	Cl	67
6	29c	F	H	Cl	Cl	56
7	28d + 28'd (60:40)	H	Cl	H	H	96
8	29d	F	Cl	H	H	81
9	28e + 28'e (55:45)	H	H	CH ₃	H	89
10	29e + 29'e (60:40)	F	CH ₃	H	H	52

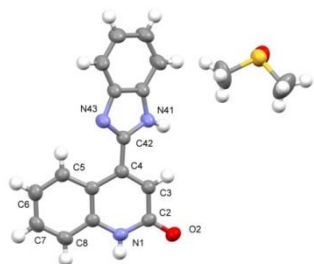


Рис. 2. Геометрия молекулы **28a**

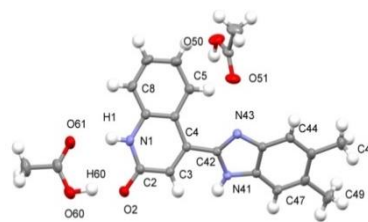


Рис. 3. Геометрия молекулы **28b**.

Следует отметить, что реакции успешно протекали не только со спиросоединениями **25a-c** и **26a-c**, полученными из незамещённого *o*-ФДА **2a** и его симметрично дизамещённых производных **2b,c**, но и с региоизомерными смесями спиросоединений **25d,e**, **26d,e** и **25'd,e**, **26'd,e**, полученных из монозамещённых *o*-ФДА **2d,e**. В последних случаях реакции завершались образованием ожидаемых бензимидазоллихинолинов **28a-d** и **29a-e**. В случаях монохлорзамещённых по бензольному кольцу хиноксалинового фрагмента спиропроизводных **26d,e** и **26'd,e** образование единственного продукта наблюдается только для фторзамещённого в хинолиновом фрагменте 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-она **29d** независимо от соотношения исходных спиросоединений. Причиной этого является бензимидазольная таутомерия. Она же объясняет и образование других региоизомерных бензимидазоллихинолинов **28e**, **29d,e** и **28'e**, **29'd,e**, получаемых в примерно одинаковых соотношениях из спиропроизводных с другими монозамещёнными по бензольному кольцу хиноксалиновыми фрагментами **25e**, **26d,e** и **25'e**, **26'd,e** независимо от соотношения компонентов в их исходных смесях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что этоксикарбонилметилхиноксалин-2-он и его 2-моно-, 2,2-дигбромо- и 2-оксопроизводные (этиловые эфиры 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)-2-бромо-, 2,2-бромо-, 2-оксоуксусных кислот) могут быть использованы в синтезе 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионов, а 3-ароилхиноксалин-2-оны – в синтезе 5-(бензимидазол-2(3*H*)-он-1-ил)пирролокарбонитрилов, содержащих в положении 2 пиррольного кольца различные amino- и алкоксигруппы, и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов. Для реализации перегруппировки Мамедова нет разницы, из каких источников получают спиропроизводные хиноксалинов, что продемонстрировано на примере 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов, синтезированных на основе изатина, который был успешно использован в синтезе 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Обнаружено, что реакция 3-этоксикарбонилметилхиноксалин-2-она с 4,5-дихлорпроизводным *o*-ФДА в присутствии брома протекает с образованием смеси продуктов: 6,7-дихлоро-[2,2'-бихиноксалин]-3,3'(4*H*,4'*H*)-диона, как основного продукта, и этилового эфира 3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорохиноксалин-2-

карбоновой кислоты, как побочного продукта, и на этой основе разработаны новые методы синтеза 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионов из 2-бromo- и 2,2-дибромпроизводных 3-этоксикарбонилметилхиноксалин-2-она. При этом реакции 2-бромпроизводного с *o*-ФДА и его симметрично замещёнными производными протекают с образованием индивидуальных продуктов, а реакции с монозамещёнными *o*-ФДА приводят к образованию смесей региоизомерных 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионов в различных соотношениях. Показано, что 2,2-дибромпроизводное 3-этоксикарбонилметилхиноксалин-2-она в реакции с *o*-ФДА в этаноле в присутствии ацетата натрия ведёт себя как синтетический эквивалент 3-этоксиоксалилхиноксалин-2-она и также приводит к образованию 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-диона.

2. Предложена новая трёхкомпонентная реакция 3-ароилхиноксалин-2-она с малонитрилом и вторичными циклическими (пиперидином, морфолином, пиперазином, 1-метилпиперазином, пирролидином) и первичными (диэтиламином) аминами или нормальными C₁, C₂, C₄, C₇, C₈, C₁₁-спиртами как альтернативный метод синтеза би- и тригетероциклических конденсированных производных пирролов с различными заместителями, в том числе с бензимидазолоновым фрагментом. Выявлено, что одним из конкурирующих путей реакции является хиноксалинон-бензимидазолоновая перегруппировка (перегруппировка Мамедова типа II), приводящая к образованию пирролилбензимидазолонов с различными амино- и алкоксигруппами в положении 5 пиррольного кольца в зависимости от применяемых нуклеофильных реагентов, а вторым направлением является внутримолекулярное пирроло[*a*]аннелирование, ведущее к различнозамещённым пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онам.

3. Синтезирован широкий спектр разнообразно замещённых 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов с одинаковыми в положениях 6,7 и с различными в положениях 7 или 8 заместителями в бензофрагменте хиноксалинового кольца по цепочке реакции изатина с моноэтилмалонатом с последующим хлорированием тионилхлоридом и конденсацией образующегося этилового эфира 2-(3-хлоро-2-оксоидолин-3-ил)уксусной кислоты с *o*-ФДА и его производными в хлористом метиле. Показано, что реакция этилового эфира 2-(3-хлоро-2-оксоидолин-3-ил)уксусной кислоты с монозамещёнными производными *o*-ФДА протекает с образованием региоизомерных смесей спирохиноксалинонов. Обнаружено, что соотношение образующихся региоизомеров смещено в сторону 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов с заместителями в положениях 5 или 6 бензо-фрагмента хиноксалинового кольца.

4. Показано, что кислотнокатализируемая перегруппировка 1*H*,1'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*,4'*H*)-дионов, независимо от того, используется ли индивидуальное спиропроизводное или региоизомерная смесь несимметрично замещённых по бензольному кольцу хиноксалинового фрагмента спиропроизводных, идёт с образованием 4-(бензимидазол-2-ил)хинолин-2(1*H*)-онов, которые в спектрах ЯМР дают сигналы двух таутомерных форм, обусловленных прототропным сдвигом в имидазольном фрагменте. В случаях региоизомерных смесей 7'- и 6'-хлоро-6-фторо-1',4'-дигидро-1*H*,3'*H*-спиро[хинолино-4,2'-хиноксалин]-2,3'(3*H*-

дионов, независимо от их соотношения, в спектрах ЯМР регистрируются сигналы лишь одной таутомерной формы – 4-(5-хлоро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-6-фторохиноксалин-2(1*H*)-она.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:

Статьи:

1. Мамедов, В.А. Этиловый эфир 2-(хиноксалин-2(1*H*)-он-3-ил)уксусной кислоты и его моно- и дибромпроизводные в синтезе 2,2'-бихиноксалин-3,3'(4*H*,4'*H*)-дионов / В.А. Мамедов, Е.А. Хафизова, Н.Э. Алгаева, А.М. Муртазина, О.Г. Синяшин // Изв. АН. Сер. Хим. – 2020. – Т. 3. – С. 529-536.

2. Mamedov, V.A. Acid-Catalyzed Multicomponent Rearrangements *via* 2-((Quinoxalin-3(4*H*)-on-2-yl)(aryl)methylene)malononitriles, Generated *In Situ*, for Divergent Synthesis of Pyrroles with Different Substitution Patterns / V.A. Mamedov, E.A. Khafizova, N.E. Algaeva, Sh.K. Latypov, O.G. Sinyashin // J. Org. Chem. – 2020. – V. 85. – P. 9887-9904.

3. Mamedov, V.A. The rearrangement of 1*H*,1'*H*-spiro[quinoline-4,2'-quinoxaline]-2,3'(3*H*,4'*H*)-diones – a new and efficient method for the synthesis of 4-(benzimidazol-2-yl)quinolin-2(1*H*)-ones / V.A. Mamedov, E.A. Khafizova, V.V. Syakaev, A.T. Gubaidullin, A.I. Samigullina, N.E. Algaeva, Sh.K. Latypov // Tetrahedron – 2018. – V.74. – P. 6544-6557.

Тезисы докладов:

1. Algaeva, N.E. Synthesis of new biheterocyclic systems based on 3-ethoxycarbonylmethylquinoxalin-2-one / N.E. Algaeva, E.A. Khafizova, V.V. Syakaev, O.B. Bazanova, I.Kh. Rizvanov, Sh.K. Latypov, O.G. Sinyashin, V.A. Mamedov // Markovnikov Congress on Organic Chemistry – Moscow-Kazan, 21-28.06.2019. – Book of abstracts. – P. 11.

2. Алгаева, Н.Э. Новый метод синтеза бихиноксалин-2(1*H*)-онов / Н.Э. Алгаева, Е.А. Хафизова, В.А. Мамедов // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии – С.-Петербург, 9-13.09.2019. – Книга тезисов. – т. 5. – С. 129.

3. Алгаева, Н.Э. Новая трёхкомпонентная домино-реакция для синтеза пирролов / Н.Э. Алгаева, Е.А. Хафизова, Ш.К. Латыпов, О.Г. Синяшин, В.А. Мамедов // Всероссийский конгресс "KOST2021" по химии гетероциклических соединений – Сочи, 12-16.10.2021. – Книга тезисов. – С. 159.

4. Algaeva, N.E. A new three-component domino reaction for the synthesis of pyrroles / N.E. Algaeva, Sh.K. Latypov, O.G. Sinyashin, V.A. Mamedov // 6-й Северо-Кавказский симпозиум по органической химии (NCOCS-2022) – Ставрополь, 18-22.04.2022. – Book of abstracts. – P. 228.