



КАДЫРОВА МИЛЯУША САГДАТУЛЛОВНА

**3-Ароил-, 3-гидроксииминометил- и 3-  
цианохиноксалин-2(1H)-оны в синтезе  
гетарилбензимидазолов и их аза- и  
конденсированных аналогов по  
перегруппировке Мамедова**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

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” и на кафедре Органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования “Казанский национальный исследовательский технологический университет”

**Научный руководитель:**

доктор химических наук, профессор  
**Мамедов Вахид Абдулла оглы**

**Официальные оппоненты:****Шкляев Юрий Владимирович**

доктор химических наук, профессор,  
“Институт технической химии  
Уральского отделения Российской  
академии наук” - филиал Пермского ФИЦ  
УрО РАН, заведующий отделом  
органического синтеза, заведующий  
лабораторией синтеза активных реагентов

**Аксенов Николай Александрович**

доктор химических наук, доцент,  
“Северо-Кавказский федеральный  
университет”, кафедра органической и  
аналитической химии, заведующий  
кафедрой

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования “Воронежский  
государственный университет”

Защита диссертации состоится “1” декабря 2021 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.

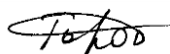
С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте <http://www.iopc.ru>.

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, ученому секретарю диссертационного совета.

Автореферат разослан “ ” октября 2021 года.

Учёный секретарь

диссертационного совета



А.В. Горопчина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Перегруппировки – это, пожалуй, самый элегантный класс реакций в органической химии. Путь от исходного вещества к продукту реакции, осуществляемый через разрыв и образование нескольких химических связей, проходит зачастую без потерь атомного состава. Среди множества примеров перегруппировок гетероциклических систем важное место занимает рециклизация гетероароматических катионов под действием нуклеофилов. Механизм этих перегруппировок аналогичен ANRORC-нуклеофильному замещению, включающему три основных этапа: а) присоединение нуклеофила с образованием аддукта, б) раскрытие цикла, с) повторное замыкание цикла. Эти перегруппировки протекают с рециклизацией с сохранением типа гетерокольца (1), с заменой гетероатома на другой гетероатом (2), с заменой гетероатома на углерод (3), с расширением и сужением цикла (4).

Насколько разнообразными и интересными не были бы перегруппировки, протекающие по ANRORC-механизму, в том числе перегруппировка Димрота, которая является родоначальником этих перегруппировок, в результате они позволяют конструировать только одно кольцо либо отдельного гетероцикла, либо в составе конденсированной системы. В свете этого перегруппировка Мамедова (кислотно-катализируемая перегруппировка хиноксалин-2(1*H*)-онов под действием *N,N*- и *N,C*-нуклеофильных реагентов с образованием гетарилбензимидазол(он)ов) представляет особый интерес, так как в отличие от всех известных перегруппировок, протекающих по механизму типа ANRORC, она открывает новый путь к синтезу бигетероциклических систем, в которых оба кольца конструируются одновременно в условиях перегруппировки. Бигетероциклические системы, состоящие из различных комбинаций 1,3-азолов и азинов с пиазин(он)овыми и изомерным ими пиримидин(он)овыми фрагментами, привлекают значительное внимание благодаря их широкому применению в органическом синтезе, жидких кристаллах, современных функциональных материалах, фармацевтических препаратах и натуральных продуктах. Широкая востребованность таких типов бигетероарильных соединений способствует разработке синтетических методов их конструирования.

Среди множества гетероциклических систем для введения бензимидазольной системы мы остановили свой выбор на хиноксалин(он)ах и их азааналогах – птеридинах, а также бензимидазолах. Птеридиновая и бензимидазольная системы входят в состав многочисленных натуральных алкалоидов. Птеридиновый и бензимидазольный гетероциклы используются для дизайна множества соединений с фармакологическими свойствами: противомаларийными, противовоспалительными, антибактериальными, антиастматическими, противогипертоническими.

Получение бигетероциклических соединений с желаемыми фармакологическими свойствами является важным аспектом химии гетероциклов. В этом контексте две кольцевые системы – бензимидазольная и хиноксалиновая, бензимидазольная и птеридиновая (люмазиновая и тиолумазиновая), бензимидазольная и бензимидазольная, могут привести к ряду региоизомерных бензимидазолилхиноксалинов, бензимидазолилптеридинов, бибензимидазолов, которые могут потенциально создавать новые структуры с необычными биологическими свойствами благодаря синергетическому эффекту. Создание гибридного бигетероциклического скелета, напоминающего молекулы лекарственных средств, имеет существенную интеллектуальную привлекательность.

**Цель работы.** Разработка базирующихся на доступных исходных реагентах методов синтеза функционализированных по положению 3 производных хиноксалин-2-онов и использование их в реакциях, протекающих по схеме хиноксалин-2-он–бензимидазольной перегруппировки (перегруппировки Мамедова) с целью получения различно замещённых бензимидазолилптеридинов,

бензимидазоллихиноксалинов, бибензимидазолов, и их различно гетероконденсированных аналогов.

**Научная новизна работы.** Разработан метод синтеза новых бигетероциклических систем: 6-арил(метил)-7-(бензимидазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-онов, 7-(1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-онов и 6-арил-7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов.

Обнаружено, что кислотнo-катализируемая перегруппировка 3-арoилхиноксалин-2(1*H*)-онов под действием 4,5-диамино-6-гидрокси-2-меркаптопиримидина идет региоселективно с образованием одного из двух возможных региоизомеров, а именно 7-(бензимидазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-онов.

Впервые показано, что 7-(бензимидазол-2-ил)-6-(2-фторфенил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-оны при нагревании в ДМСО претерпевают внутримолекулярное нуклеофильное замещение атома фтора азотом бензимидазольного фрагмента с образованием ранее неизвестных гетероциклических систем – бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*g*]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов.

Разработан метод синтеза новых бигетероциклических систем: (бензимидазол-2-ил)оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов, (бензимидазол-2-ил)тиадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов и (бензимидазол-2-ил)пиразино[2,3-*f*]хиноксалинов.

Установлено, что взаимодействие 3-(2-фторфенил)хиноксалин-2(1*H*)-она с 4,5-диамино-2,1,3-бензооксадиазолом при кипячении в AcOH *in situ* приводит к образованию новых бигетероциклических систем – региоизомерных бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*b*] и [3,4-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов.

Выявлено, что реакция хиноксалин-2(1*H*)-он-3-карбальдоксимов с 1,2-БДА в AcOH или *n*-BuOH в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в качестве катализатора идет с одновременным образованием 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов по перегруппировке Мамедова и 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов по реакции Вайденхайгена.

Разработан метод синтеза ранее недоступных бигетероциклических систем, а именно 7-(бензимидазол-2-ил)-8*H*-имидазо[4',5':3,4]бензо[1,2-*c*][1,2,5]оксадиазола и 2-(бензимидазол-2-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*f*]хиноксалина.

Синтезировано и охарактеризовано 67 новых соединений.

**Практическая значимость** заключается в разработке новых простых в реализации и базирующихся на доступных соединениях эффективных методов синтеза (бензимидазол-2-ил)птеридин-4(1*H*)-онов, 7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов); (бензимидазол-2-ил)оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов, (бензимидазол-2-ил)тиадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов, (бензимидазол-2-ил)пиразино[2,3-*f*]хиноксалинов, 7-(бензимидазол-2-ил)-8*H*-имидазо[4',5':3,4]бензо[1,2-*c*][1,2,5]оксадиазола, 2-(бензимидазол-2-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*f*]хиноксалина и 2-(бензимидазол-2-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

**На защиту выносятся следующие положения:**

1. Синтез 6-арил(метил)-7-(бензимидазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-онов;
2. Синтез бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*g*]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов;
3. Синтез 7-(1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-она;
4. Синтез 6-арил-7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов;
5. Синтез (бензимидазол-2-ил)оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов;

6. Синтез бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалина и бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[3,4-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалина;

7. Синтез (бензимидазол-2-ил)тиадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов и (бензимидазол-2-ил)пиразино [2,3-*f*]хиноксалинов;

8. Синтез 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов и 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов.

**Публикации и апробация работы.** По материалам диссертационной работы опубликовано 5 статей в рецензируемых международных научных журналах. Результаты исследований были представлены на итоговых конференциях КазНЦ РАН (Россия, Казань, 2018, 2019, 2020, 2021), молодёжной научной школе-конференции “Актуальные проблемы органической химии” (Россия, Шерегеш, 2018), Марковниковском конгрессе по органической химии (Россия, Москва - Казань, 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Россия, Санкт-Петербург, 2019).

**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 ” и на кафедре Органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования “Казанский национальный исследовательский технологический университет”. Работа поддержана Российским научным фондом (грант №14-23-00073, 14-23-00073-п., №18-13-00315).

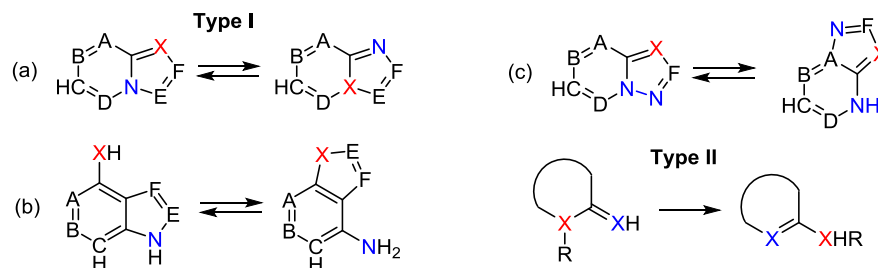
**Объем и структура работы.** Работа оформлена на 178 страницах, содержит 11 таблиц, 30 рисунков и библиографию, включающую 245 наименований.

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Первая глава представляет собой литературный обзор по перегруппировке Димрота применительно к разнообразным гетероциклическим системам, вторая глава посвящена синтезу производных 7-(бензимидазол-2-ил)тиоксолюмазинов и люмазинов, третья – синтезу новых  $\alpha, \alpha'$ -диминолигандов с бензимидазольным фрагментом, четвёртая – синтезу 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов и 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов, пятая глава – экспериментальная часть.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** показаны актуальность работы, научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования. В **литературном обзоре** (глава 1) рассмотрены последние достижения по перегруппировке Димрота. Хотя реакция Цинке (синтез солей *N*-алкил(арил) пиридиния из солей *N*-(2,4-динитрофенил)пиридиния при обработке алкил(арил)аминами через дианилы глутаконового альдегида, термоллиз или гидролиз которых приводит к продуктам) открыта в 1903 г. и считается исторически первым примером, отвечающим первому пункту представленной классификации, перегруппировка Димрота положила основы для множества перегруппировок и реакций рециклизации. Перегруппировка Димрота – это изомеризация гетероциклов, при которой происходит перемещение двух гетероатомов в гетероциклических системах или в заместителях при них через процессы раскрытия цикла и замыкания цикла. Эту перегруппировку можно подразделить на два типа: перемещение гетероатомов внутри циклов конденсированных систем (тип I) и перемещение экзо- и эндоциклических гетероатомов в гетероциклических системах (тип II) (рисунок 1). Второй тип перегруппировки, частным случаем которой является изомеризация 1-замещенных

2-имино-1,2-дигидропиримидинов под действием оснований в 2-замещенные аминопиримидины (амидиновая перегруппировка), более распространен.



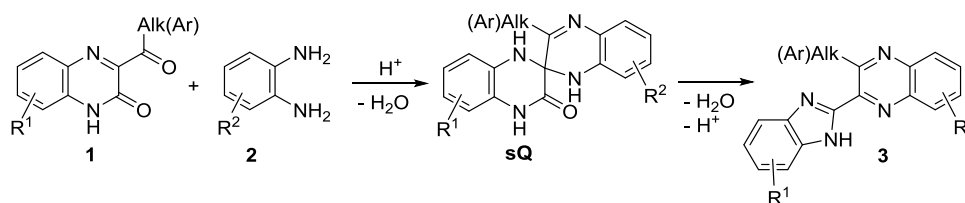
**Рисунок 1.** Общее схематичное представление двух типов перегруппировки Димрота.

Понимание особенностей протекания перегруппировки Димрота в зависимости от характера субстратов и условий проведения эксперимента является фундаментом для понимания более сложных процессов, протекающих по механизму типа ANRORC (Addition of Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее в лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова было найдено, что 3-функционально замещенные хиноксалин-2(1*H*)-оны под действием *N,N*- и *C,N*-динуклеофильных реагентов через соответствующие спиро-производные хиноксалинонов подвергаются кислотнокатализируемой перегруппировке (перегруппировке Мамедова) с образованием производных бензимидазола с различными гетарильными заместителями во втором положении. Использование в этой перегруппировке алканоил(ароил)хиноксалин-2(1*H*)-онов и 1,2-БДА **2** позволяет синтезировать 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалины с самыми разнообразными заместителями в обоих кольцах.

**Схема 1.** Перегруппировка хиноксалин-2(1*H*)-онов в бензимидазолзамещенные хиноксалины.



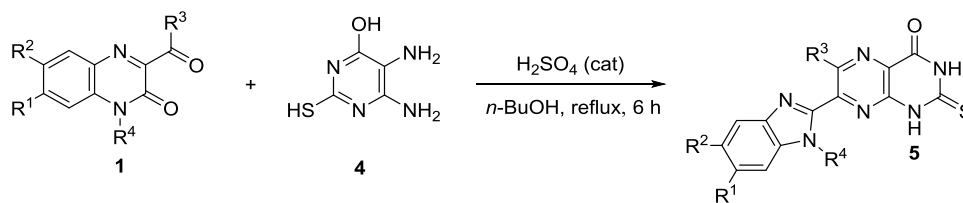
Ключевая стадия этого процесса включает в себя новую катализируемую кислотой перегруппировку промежуточно образующихся спиро-производных хиноксалин-2(1*H*)-онов, протекающую с сужением пирозинового кольца хиноксалин-2(1*H*)-оного фрагмента. 1,2-БДА **2** отвечают за построение хиноксалиновой системы. Мы предположили, что если вместо 1,2-БДА **2** использовать 5,6-диамино-2-меркапто- и 2,5,6-триамино-пиримидин-4-олы в реакции с алканоил(ароил)хиноксалин-2(1*H*)-онами **1**, то эта новая перегруппировка послужит простым методом синтеза не только замещенных производных хиноксалинов, но и их диазааналогов – птерицинов (тиоксолумазинов и люмазинов).

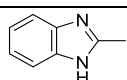
**H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-катализируемая перегруппировка хиноксалинонов  
под действием 5,6-диамино-2-меркапто- и 2,5,6-триаминопиримидин-4-олов  
в синтезе производных 7-(бензимидазол-2-ил)тиоксолюмазина и люмазина**

В этой главе описаны первые примеры прямого введения бензимидазольного кольца в различные замещенные птеридины посредством перегруппировки хиноксалинонов под действием 5,6-диамино-2-меркапто- и 2,5,6-триаминопиримидин-4-олов. Этот процесс обеспечивает эффективную процедуру синтеза без образования побочных продуктов, и мы продемонстрировали, что его можно применять для быстрого создания новых бигетероциклических систем, например, 7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-4(1*H*)-онов, которые нельзя синтезировать с использованием реакций, катализируемых переходными металлами, из-за высокой полифункциональности кольцевой системы птеридина и бензимидазола.

Действительно, реакции 3-арилхиноксалин-2-онов с 4,5-диамино-6-гидрокси-2-меркаптопиримидином **4** в кипящем бутаноле в присутствии серной кислоты идут с образованием с высокими выходами продуктов перегруппировки – соответствующих 6-арил-7-бензимидазолилптеридинов. При этом высокие выходы продуктов **5k** и **5o** были достигнуты за счет увеличения времени реакции до 12 ч в первом случае и молярного соотношения реагентов **1o/4** до 1/1.2 во втором случае. Важно отметить, что метод применим к синтезу 7-(бензимидазол-2-ил)-6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-она **5p** и 6,7-бис(бензимидазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-она **7** с использованием соответственно ацетил-(**1p**) и бензимидазол-2-карбонил- (**6**) производных хиноксалин-2(1*H*)-она.

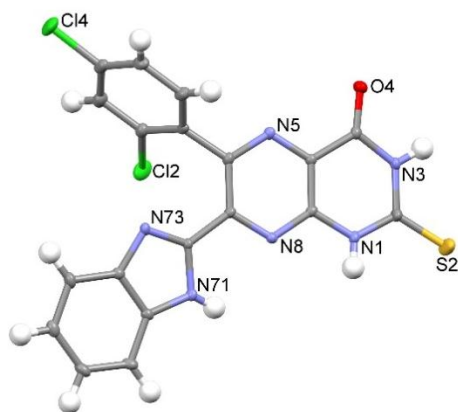
**Таблица 1.** Синтез 6,7-бис(бензимидазол-2-ил)-, 6-арил(метил)-7-(бензимидазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-онов **5**



№	<b>1</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	<b>5</b>	Выход, % <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	H	H	Ph	H	<b>5a</b>	88
2	<b>1b</b>	H	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>5b</b>	77
3	<b>1c</b>	H	H	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>5c</b>	75
4	<b>1d</b>	H	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>5d</b>	89
5	<b>1e</b>	H	H	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>5e</b>	78
6	<b>1f</b>	H	H	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>5f</b>	89
7	<b>1g</b>	H	H	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>5g<sup>d</sup></b>	71
8	<b>1h</b>	Cl	Cl	Ph	H	<b>5h</b>	88
9	<b>1i</b>	Cl	Cl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>5i</b>	77
10	<b>1j</b>	Cl	Cl	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>5j</b>	83
11 <sup>b</sup>	<b>1k</b>	Me	Me	Ph	H	<b>5k</b>	98
12	<b>1l</b>	Cl	H	Ph	H	<b>5l</b>	80
13	<b>1m</b>	Cl	H	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>5m</b>	62
14	<b>1n</b>	COPh	H	Ph	H	<b>5n</b>	71
15 <sup>c</sup>	<b>1o</b>	H	H	Ph	Me	<b>5o</b>	80
16	<b>1p</b>	H	H	Me	H	<b>5p</b>	66
17	<b>6</b>	H	H		H	<b>7</b>	88

<sup>a</sup> Выходы выделенных продуктов. <sup>b</sup> Время реакции 12 ч. <sup>c</sup> Соотношение **1o/4** = 1/1.2.

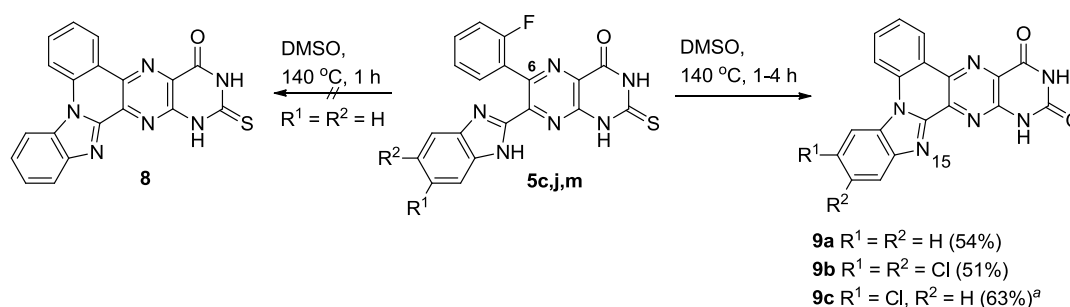
<sup>d</sup> Соединение охарактеризовано данными РСА (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Геометрия молекулы **5g** в кристалле.

При исследовании спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5c,j,m**, имеющих *орто*-фторфенильный заместитель в положении 6, было обнаружено, что в спектрах образца **5c**, приготовленного в нагретом ДМСО- $d_6$ , помимо ожидаемых сигналов протонов бензимидазольного кольца и *о*-фторфенильного фрагмента в области 7.13–7.61 м.д., наблюдались сигналы протонов другого соединения в области 7.62–8.86 м.д., которые были отнесены к 2-тиоксо-2,3-дигидробензимидазо [1',2':1,2]хинолино[4,3-*g*]птеридин-4(1*H*)-ону **8**, образующемуся в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома фтора атомом азота бензимидазольного кольца. Чтобы подтвердить это предположение, мы нагревали раствор соединения **5c** в ДМСО при 140 °С в течение 4 ч. Было установлено, что в результате этой реакции вместо ожидаемого соединения **8** образуется новая гетероциклическая система, а именно бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолин[4,3-*g*]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **9a** вследствие одновременного протекания внутримолекулярной циклизации и гидролиза тиоксогруппы. Аналогично из соответствующих бензимидазолптеридинов, содержащих *о*-фторфенильный фрагмент, были получены полициклы **9b,c**.

**Схема 2.** Синтез бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*g*]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **9a**.



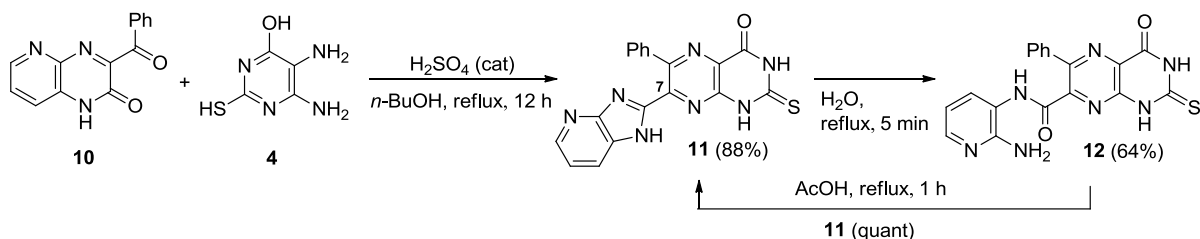
<sup>a</sup> В этом случае реакция протекает с образованием смеси региоизомеров в соотношении 1:1 ( $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Cl}$ ).

Реакция аза-аналога 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она – 3-бензоилпиридо[2,3-*b*]пиазин-2(1*H*)-она с диаминопиримидином тоже идет с образованием продукта перегруппировки, а именно 7-(1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-она **11**, с 88% выходом. В этом случае оптимальным является проведение реакции в течение 12 ч. Необходимо отметить, что нагревание соединения **11** в воде приводит к раскрытию имидазольного кольца в имидазопиридиновом фрагменте с образованием анилида **12**. Последний при кипячении в АсОН вновь количественно превращается в соединение **11** в результате



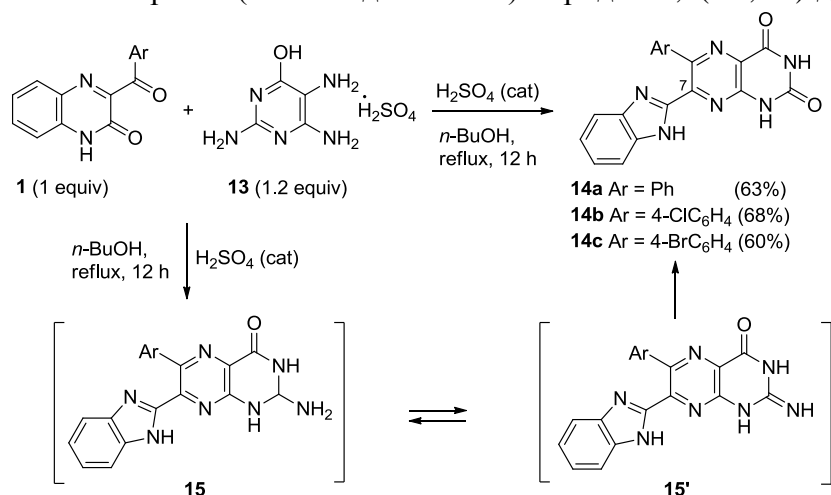
внутримолекулярной циклоконденсации, что является одним из подтверждающих фактов в пользу представленного механизма перегруппировки (смотри стр. 13, 17).

**Схема 3.** Синтез 7-(1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидропиридин-4(1*H*)-она **11**.



Реакции 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-онов **1a**, **d**, **e** с 2,4,5-триамино-6-оксипиримидинсульфатом **13** протекали с образованием соответствующих 7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **14a-c** с хорошими выходами, а не ожидаемых 2-амино-7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-4(3*H*)-онов **15**, в результате гидролиза последних в условиях реакции через их имино-таутомеры **15'**.

**Схема 4.** Синтез 6-арил-7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **14**.



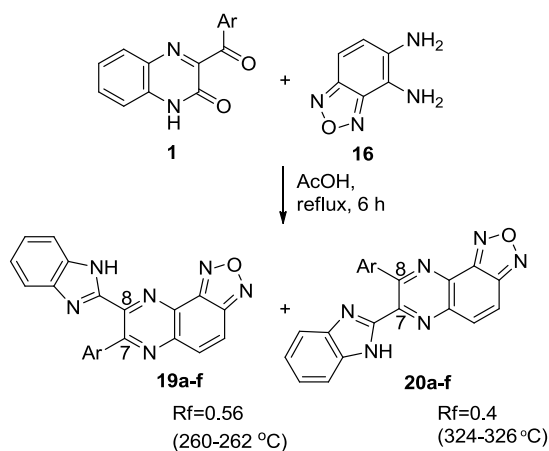
Таким образом, показано, что перегруппировка Мамедова открывает простой путь к ранее недоступному ряду новых бигетероциклических систем и новой гетероциклической системе – бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолин[4,3-*g*]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионовой, состоящей из комбинации птеридина, хинолина и бензимидазола.

#### Перегруппировка хиноксалинов под действием гетарилконденсированных 1,2-БДА в синтезе бензимидазол-2-ил(гетарил)хиноксалинов

Аналогично 1,2-БДА, и различные диаминопиримидины, различные гетарилконденсированные 1,2-БДА, а именно 4,5-диамино-2,1,3-бензоксадиазол **16**, 4,5-диамино-2,1,3-бензотиадиазол **17** и 5,6-диаминохиноксалин **18**, вступают в реакцию с 3-ароилхиноксалин-2-онами с образованием продуктов перегруппировки Мамедова. Например, нагревание 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-она с 4,5-диамино-2,1,3-бензоксадиазолом **16** в AcOH при кипячении в течение 6 часов приводит к смеси соответствующих региоизомеров – 8-(бензимидазол-2-ил)- (**19**) и 7-(бензимидазол-2-ил)- (**20**) оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов с суммарными выходами 79-91%.

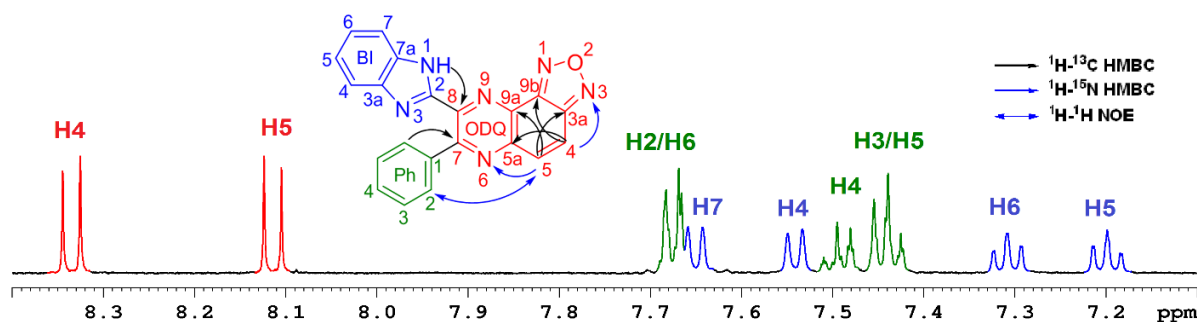
Региоизомеры **19a** и **20a** были разделены колоночной хроматографией и охарактеризованы индивидуально (рисунок 2 и рисунок 3).

**Таблица 2.** Синтез (бензимидазол-2-ил)оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов **19** и **20**

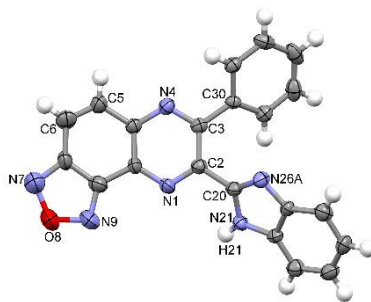


№	Хиноксалин-2-он	Ar	Продукт (выход, %) <sup>a</sup>	Соотношение <b>19/20</b> <sup>b</sup>	Суммарный выход <b>19/20</b> , %
1	<b>1a</b>	Ph	<b>19a</b> (51)/ <b>20a</b> (34)	60:40	91
2	<b>1b</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19b/20b</b>	70:30	80
3	<b>1c</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19c/20c</b>	60:40	85
4	<b>1d</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19d/20d</b>	60:40	80
5	<b>1e</b>	4-IC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19e/20e</b>	55:45	88
6	<b>1f</b>	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19f/20f</b>	80:20	79

<sup>a</sup> Выходы отдельных выделенных региоизомеров. <sup>b</sup> Соотношение **19/20** определяли из спектров ЯМР <sup>1</sup>H.



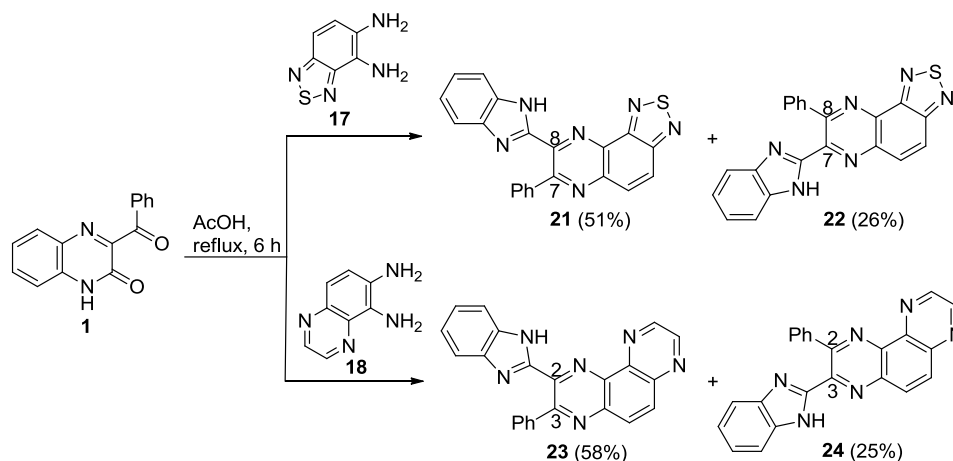
**Рисунок 2.** Структура соединения **19a** с ключевыми корреляциями ЯМР и фрагмент его спектров ЯМР <sup>1</sup>H. (DMSO-*d*<sub>6</sub>, T = 303 K).



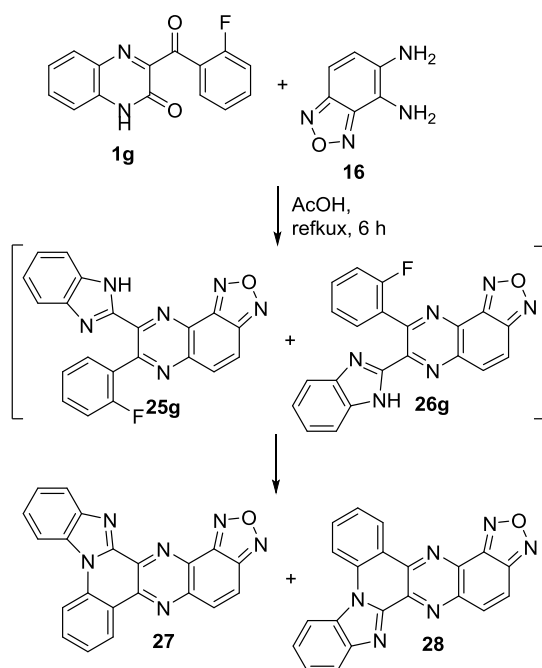
**Рисунок 3.** Геометрия молекулы **19a** в кристалле.

Реакции 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она с 4,5-диамино-2,1,3-бензотиадиазолом **17** и 5,6-диаминохиноксалином **18** при кипячении в AcOH протекают, как и ожидалось, с образованием двух пар региоизомеров **21**, **22** и **23**, **24**. Каждый из региоизомеров был выделен и охарактеризован.

**Схема 5.** Синтез (бензимидазол-2-ил)гиадиазоло[3,4-*f*]хиноксалина **21**, **22** и (бензимидазол-2-ил)пиразино[2,3-*f*]хиноксалина **23**, **24**.



В случае реакции 3-(2-фторбензоил)хиноксалин-2(1*H*)-она **1g** с **16** в тех же условиях вместо ожидаемой смеси региоизомеров **25g/26g** образуется региоизомерная смесь полициклических продуктов, а именно бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*b*][1,2,5] оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин **27** и бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[3,4-*b*][1,2,5] оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин **28**, являющихся представителями новых гетероциклических систем. Очевидно, что образование последних происходит в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения атомов фтора атомами азота бензимидазольного фрагмента в промежуточно образующихся соединениях – 8-(бензимидазол-2-ил)-7-(2-фторфенил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалина **25g** и 7-(бензимидазол-2-ил)-8-(2-фторфенил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалина **26g**.

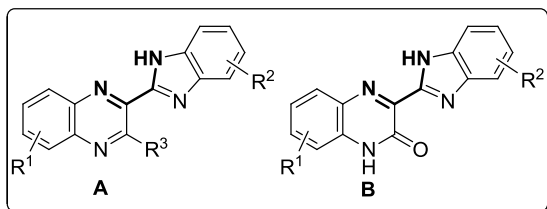


**Схема 6.** Синтез бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалина **27** и бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино-[3,4-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалина **28**.

Соединения **27** и **28**, подобные производным дипиридо[3,2-*a* : 20,30-*c*]феназина и дипиридо[3,2-*f* : 20,30-*h*]хиноксалина – известным  $\alpha, \alpha'$ -дииминолигандам, объединяют такие интересные свойства, как бидентатная координационная способность, жёсткая и плоская сильно сопряженная ароматическая структура, что делает возможным считать их потенциальными прототипами целого ряда практических приложений, в том числе использования в оптических устройствах, интеркаляторах ДНК, в создании новых лекарств, катализаторов, в супрамолекулярной химии.

**Реакция хиноксалин-2(1*H*)-он-3-карбальдоксимов с 1,2-БДА  
и их азааналогами – метод синтеза 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов и  
3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов**

Получение бигетероциклических соединений с желаемыми фармакологическими свойствами является интересным аспектом синтетической органической химии. В этом контексте две кольцевые системы – бензимидазольная и хиноксалиновая – могут привести к ряду региоизомеров бибензимидазолилхиноксалинов, которые потенциально могут создавать новые структуры с необычными биопротекторами за счет синергического эффекта. Создание гибридного бигетероциклического скелета с фрагментом ( $-N=C-C-NH-$ ), входящим в состав соединений, являющихся основой многих лекарственных препаратов, имеет существенную интеллектуальную привлекательность. Например, 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалиновые соединения типа **A** ( $R^3 = H$ ) с аналогичным фрагментом проявили свойства нового класса селективных антагонистов аденозиновых рецепторов человека A1 и A3. Синтезирован ряд комплексов аренов рутения(II) с 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-оновым лигандом типа **B**, содержащих фармакофорные группы известных ингибиторов протеинкиназ, а также родственные производные бензоксазола и бензотиазола.



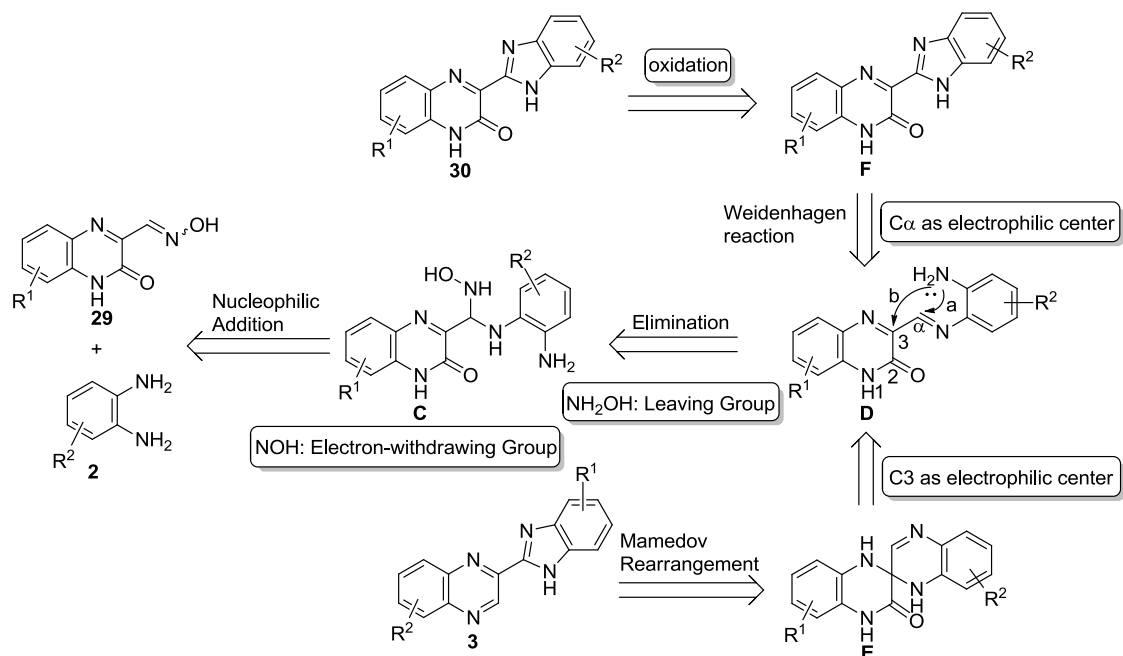
Как видно из структур соединений **A** ( $R^3 = H$ ) и **B**, первое из них может быть синтезировано по перегруппировке Мамедова, а второе – по реакции Вайденхайгена с использованием не очень доступного хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбальдегида в реакции с 1,2-БДА.

Известные методы синтеза хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбальдегида оказались не очень практичными, поэтому для синтеза соединений **A** ( $R^3 = H$ ) и **B** было решено использовать 3-гидроксииминометилхиноксалин-2(1*H*)-оны (хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбальдоксимы) **29**, полагая, что они являются подходящими синтетическими эквивалентами хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбальдегида.

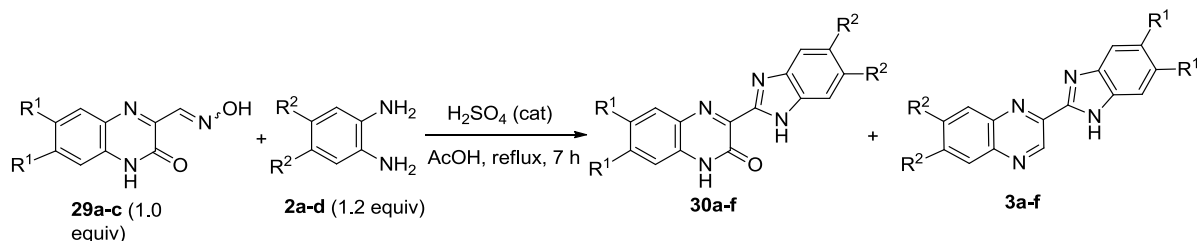
Основываясь на работах по перегруппировке производных хиноксалин-2-(1*H*)-она (V.A. Mamedov, *Quinoxalines. Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure*, Springer, 2016; V.A. Mamedov, *RSC Adv.* 6 (2016) 42132-42172), мы предположили, что благодаря гидроксиминовой группе хиноксалин-2(1*H*)-он-3-карбальдоксимы **29** в реакциях с производными 1,2-БДА **2** будут функционировать не только как гетероаналоги активированного альдегида, способного обеспечить одноуглеродный фрагмент в процессе конструирования бензимидазольной системы в реакции Вайденхайгена (**C**  $\rightarrow$  **D**  $\rightarrow$  **F**  $\rightarrow$  **30**), но также как гетероаналоги  $\alpha$ -дикетон, способные обеспечить двухуглеродный фрагмент при построении хиноксалиновой системы в реакции Хинсберга-Кёрнера (**C**  $\rightarrow$  **D**  $\rightarrow$  **E**  $\rightarrow$  **3**). Затем мы предположили, что присутствие хиноксалинового фрагмента с по крайней мере одним подвижным

атомом водорода в положении 3 хиноксалин-2(1*H*)-оной системы 2,2'-спироби[хиноксалин]-3'-оной **Е**, вероятно, является ключевым фактором для катализируемой кислотой перегруппировки, как и в предыдущем случае (стр. 6), и позволит синтезировать 2-ВІQ **З**.

**Схема 7.** Стратегия синтеза 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-оной **30** и 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов **3**.



**Таблица 3.** Конкуренное образование **30a-f** и **3a-f** в реакциях оксимов **29a-c** с 1,2-БДА **2a-d** в AcOH в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (кат.)



№	<b>29</b>	<b>2</b>	Продукты	Выхода <sup>a</sup> (%) (соотношение <sup>b</sup> <b>30:3</b> )	Соотношение <sup>d</sup> (%) <b>30:3</b>
1	<b>29a</b> , R <sup>1</sup> = H	<b>2a</b> , R <sup>2</sup> = H	<b>30a/3a</b>	82 (35:65)	35:65
2	<b>29a</b>	<b>2b</b> , R <sup>2</sup> = F	<b>30b/3b</b>	97 (35:65)	38:62
3	<b>29a</b>	<b>2c</b> , R <sup>2</sup> = Cl	<b>30c/3c</b>	92 (33:67)	33:67
4	<b>29a</b>	<b>2d</b> , R <sup>2</sup> = Me	<b>30d/3d</b>	71 (45:55)	40:60
5	<b>29b</b> , R <sup>1</sup> = Me	<b>2a</b>	<b>30e/3e</b>	60 <sup>c</sup> , 30 ( <b>30e</b> ), 22 ( <b>3e</b> )	57:43
6	<b>29c</b> , R <sup>1</sup> = Cl	<b>2a</b> <sup>e</sup>	<b>30f/3f</b>	28 (70:30)	70:30

<sup>a</sup> Общие выходы смеси соединений **30a-d,f/3a-d,f** и **30e/3e** после колоночной хроматографии на силикагеле (общая процедура А).

<sup>b</sup> Процентное соотношение в скобках относится к выделенным продуктам.

<sup>c</sup> Смесь соединений **30e** и **3e** получали согласно общей методике А, за исключением стадии обработки выпаренной досуха реакционной смеси водой; Выход определяли методом <sup>1</sup>H ЯМР по интегральным интенсивностям сигналов неочищенной реакционной смеси после удаления из нее растворителя.

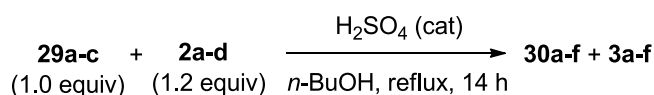
<sup>d</sup> Процентное соотношение соединений **30a-f** и **3a-f**, определенное из спектров ЯМР <sup>1</sup>H неочищенной реакционной смеси, полученной после удаления из нее растворителя.

<sup>e</sup> Реакцию проводили с 1,4 экв. **2a**.

Как видно из таблицы 3, реакции оксима **29a** с 1,2-БДА **2a-d** независимо от природы заместителя в последнем протекают с образованием ожидаемой смеси продуктов **30a-d** и **3a-d** в соотношении примерно 2:3, в этом случае общий выход продуктов для смесей **30a-c** и **3a-c** составляет 82-97% (реакции 1-3), а для смеси **30d** и **3d** – 71% (реакция 4). В случае взаимодействия 6,7-диметил- (**29b**) и 6,7-дихлор- (**29c**) хиноксалин-2(1*H*)-он-3-карбальдоксимов с 1,2-БДА **2a** продукты **30e**, **3e** и **30f**, **3f** были выделены с общими выходами 60% и 28% соответственно, а соотношение менялось в пользу продуктов реакции Вайденхайгена и составляло приблизительно 3:2 (реакция 5) и 7:3 (реакция 6). Образование в этих случаях желаемых продуктов с низким выходом объясняется наличием в обоих случаях побочного процесса, приводящего к 2-метилбензимидазолу по реакции Филлипса-Ладенбурга, о чем свидетельствует наличие характерных сигналов бензольного кольца бензимидазольной системы и метильной группы в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сырых продуктов.

Когда реакции оксима **29a** с 1,2-БДА **2a-c** проводили в кипящем *n*-BuOH в присутствии серной кислоты (таблица 4), выходы продуктов реакции Вайденхайгена **30a**, **30b** и **30c** в неочищенной реакционной смеси увеличиваются на 21, 10 и 37% соответственно (реакции 1-3). Для реакций оксима **29a** с 4,5-диметил-1,2-БДА **2d** и 6,7-дизамещенных оксимов **29a**, **b** с 1,2-БДА **2a** в этих условиях соотношение продуктов **30d-f** и **3d-f** примерно такое же (реакции 4-6), что и в условиях, приведенных в таблице 2 (реакции 4-6). Преимуществом реакций оксимов **29a,b** с 1,2-БДА **2a** при кипячении в *n*-BuOH в присутствии серной кислоты является удобство стадии выделения продуктов, так как в этих случаях ряд соединений, а именно **30a**, **30c** и **30e**, были выделены из реакционной смеси в аналитически чистом виде с выходами **45**, **45** и **52%** соответственно фильтрованием без дополнительной очистки.

**Таблица 4.** Конкурентное образование **30a-f** и **3a-f** в реакциях оксимов **29a-c** с 1,2-БДА **2a-d** в *n*-BuOH в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (кат.).



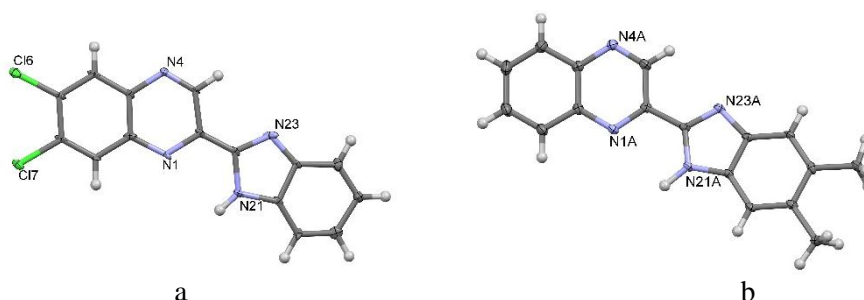
№	<b>29</b>	<b>2</b>	Продукты	Выхода <sup>a</sup> (%) (соотношение <sup>b</sup> <b>30:3</b> )	Соотношение <sup>c</sup> <b>30:3</b>
1	<b>29a</b> , R <sup>1</sup> = H	<b>2a</b> , R <sup>2</sup> = H	<b>30a/3a</b>	88 (56:44), 48 ( <b>30a</b> ), 33 ( <b>3a</b> )	56:44
2	<b>29a</b>	<b>2b</b> , R <sup>2</sup> = F	<b>30b/3b</b>	90 (46:54), 38 ( <b>30b</b> ), 44 ( <b>3b</b> )	48:52
3	<b>29a</b>	<b>2c</b> , R <sup>2</sup> = Cl	<b>30c/3c</b>	73 (67:33), 54 ( <b>30c</b> ) <sup>d</sup> , 28 ( <b>3c</b> )	70:30
4	<b>29a</b>	<b>2d</b> , R <sup>2</sup> = Me	<b>30d/3d</b>	92 (30:70), 22 ( <b>30d</b> ), 61 ( <b>3d</b> )	35:65
5	<b>29b</b> , R <sup>1</sup> = Me	<b>2a</b>	<b>30e/3e</b>	71 (59:41), 52 ( <b>30e</b> ) <sup>d</sup> , 23 ( <b>3e</b> )	62:38
6	<b>29c</b> , R <sup>1</sup> = Cl	<b>2a</b>	<b>30f/3f</b>	54 (67:33)	67:33

<sup>a</sup> Общие выходы смеси соединений **30a-f/3a-f** (общая процедура В) и выходы соединений **30b,d** и **3b,d** (общая процедура В), **30a,c,e** и **3a,c,e** (общая процедура С).

<sup>b</sup> Процентное соотношение в скобках относится к выделенным соединениям.

<sup>c</sup> Процентное соотношение соединений **30a-f** и **3a-f**, определенное из спектров ЯМР <sup>1</sup>H неочищенной реакционной смеси, полученной после удаления из нее растворителя.

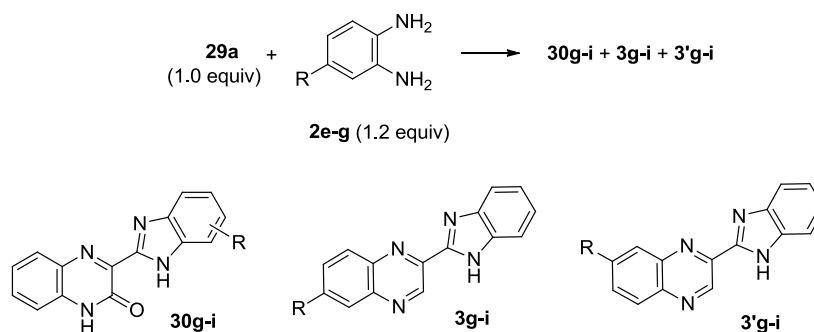
<sup>d</sup> Структура **3c** и **3e** была подтверждена данными РСА (рисунок. 4).



**Рисунок 4.** Геометрия молекул **3c** (а) и **3e** (b) в кристалле.

Как видно из таблицы 5, реакции **29a** с 4-хлор-1,2-БДА **2e** и 3,4-диаминотолуолом **2f** в присутствии  $H_2SO_4$  в качестве катализатора как в  $AcOH$ , так и в  $n-BuOH$  приводят к образованию ожидаемых смесей продуктов реакции Вайденхайгена **30g,h** и региоизомерных смесей продуктов перегруппировки **3g,h/3'g,h**. Изменение соотношения продуктов **30g** и **3g/3'g** (реакции 1, 4, таблицы 5), в зависимости от используемого растворителя, сохраняет ту же тенденцию, что и в случае реакции **29a** с 4,5-дихлор-1,2-БДА **2c** (реакция 3, таблицы 3, 4). Как и в реакциях **29a** с 4,5-диметил-1,2-БДА **2d** (реакция 4, таблицы 3, 4), соотношение продуктов **30h** и **3h/3'h** существенно не меняется в зависимости от используемого растворителя (реакции 2, 5, таблица 4). В то же время реакции **29a** с 4-нитро-1,2-БДА **2g**, независимо от используемого растворителя, дают исключительно продукт реакции Вайденхайгена **30i** с высоким выходом (реакции 3, 6, таблица 5).

**Таблица 5.** Реакции оксима **29a** с различными монозамещенными 1,2-БДА **2e-g** в  $AcOH$  и  $n-BuOH$  в присутствии  $H_2SO_4$  (кат.).



№	Условия	<b>2</b>	Продукты	Выхода <sup>a</sup> (%) (соотношение <sup>b</sup> <b>30:3:3'</b> )	Соотношение <b>30:3:3'</b>
1	$AcOH/H_2SO_4$ (кат), кипячение, 7 ч	<b>2e</b> , R = Cl	<b>30g/3g/3'g</b>	98 (44:28:28)	42:35:23
2		<b>2f</b> , R = Me	<b>30h/3h/3'h</b>	70 <sup>c</sup> , 21 ( <b>30h</b> ), 46 ( <b>3h/3'h</b> )	34:38:28
3		<b>2g</b> , R = NO <sub>2</sub>	<b>30i</b>	88	100:0:0
4	$n-BuOH/H_2SO_4$ (кат), кипячение, 14 ч	<b>2e</b>	<b>30g/3g/3'g</b>	97 (80:11:9) 71 ( <b>30g</b> ), 17 ( <b>3g/3'g</b> )	85:9:6
5		<b>2f</b>	<b>30h/3h/3'h</b>	81 (36:32:32)	36:32:32
6		<b>2g</b>	<b>30i</b>	89	100:0:0

<sup>a</sup> Общие выходы смеси соединений **30g/3g/3'g** (общие процедуры А, В), **30h/3h/3'h** (общая процедура В), выходы соединения **30i** (общие процедуры А, В), **30h** и **3h/3'h** после колоночной хроматографии на силикагеле (общая процедура А) и продуктов **30g** и **3g/3'g** (метод С).

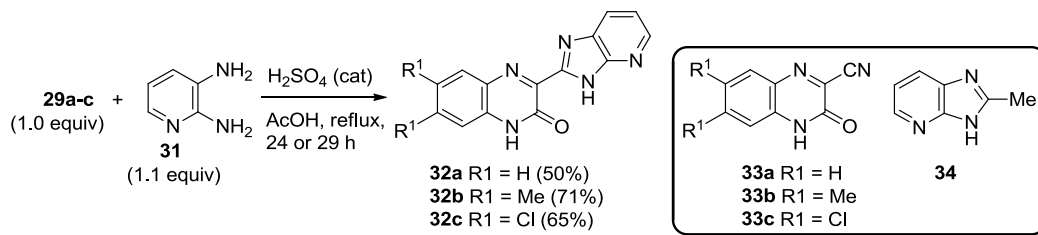
<sup>b</sup> Процентное соотношение в скобках относится к выделенным продуктам.

<sup>c</sup> Смесь соединений **30h**, **3h** и **3'h** получали согласно общей методике А, за исключением стадии обработки выпаренной досуха реакционной смеси водой; Выход определяли методом ЯМР <sup>1</sup>H неочищенной реакционной смеси после удаления из нее растворителя.

<sup>d</sup> Процентное соотношение соединений **30g-I**, **3g-i** и **3'g-i**, определенное из спектров ЯМР <sup>1</sup>H неочищенной реакционной смеси, полученной после выпаривания растворителя.

Следует отметить, что реакции оксимов **29a-c** с 2,3-диаминопиридином (2,3-ДАП) **31**, в отличие от реакций с 1,2-БДА **2**, протекают с образованием продуктов реакции Вейденхагена **32a-c**, которые были выделены с умеренными и хорошими выходами и не требовали дальнейшей очистки. В фильтрате в качестве побочных продуктов были обнаружены 3-циано-2-оксо-1,2-дигидрохиноксалины **33a-c**, образовавшиеся в результате дегидратации **29a-c**, и 2-метилимидазо[4,5-*b*]пиридин **34**, образовавшийся в результате реакции Филлипса-Ладенбурга. При этом продукты перегруппировки Мамедова, по данным спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР, не образуются. Время завершения процесса составляет 24 ч для **32a,b** и 29 ч для **32c**.

**Схема 8.** Синтез 3-(3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов **32a-c**.



Таким образом, разработан общий и простой одnoreакторный метод синтеза 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов и 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов по реакции Вейденхайгена и перегруппировки Мамедова с использованием легко доступных хиноксалин-2(1*H*)-он-3-карбальдоксимов **29** при воздействии производных 1,2-БДА в AcOH или *n*-BuOH в присутствии  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в качестве катализатора.

#### Перегруппировка хиноксалин-3(4*H*)-он-карбонитрила под действием гетарилконденсированных 1,2-БДА и 2,3-диаминопиридина в синтезе бензимидазол-2-ил(гетарил)бензимидазолов и 2-(бензимидазол-2-ил)имидазо[4,5-*b*]пиридина

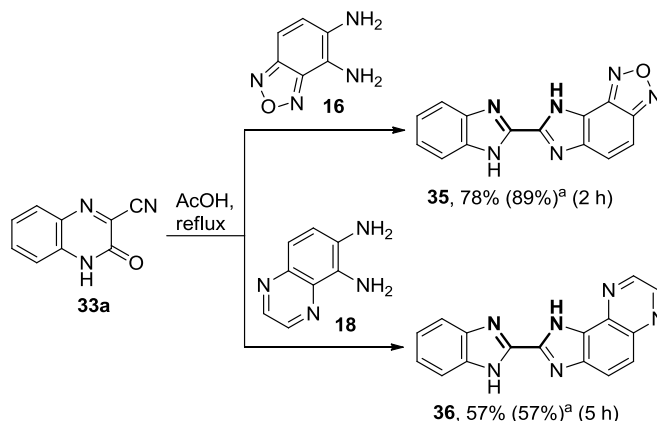
С точки зрения синтетической органической химии близким “родственником” 3-гидроксииминометилхиноксалин-2(1*H*)-она (хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбальдоксима) является хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбонитрил **33a**, легко получаемый из первого в условиях перегруппировки Бекмана. Возникает очередной вопрос, как будет вести себя в обсуждаемых реакциях хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбонитрил – как 3-гидроксииминометилхиноксалин-2(1*H*)-он (хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбальдоксим), являясь синтетическими эквивалентами 3-формилхиноксалин-2(1*H*)-она, или как 3-ароил(алканоил)хиноксалин-2(1*H*)-он (хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбальдегид) или ещё по-другому, благодаря циано-группе, являющейся одновременно синтетическим эквивалентом одноуглеродного поставщика, сильной электроноакцепторной группой с сильным  $\text{C}\alpha$  электрофильным центром и хорошо уходящей группой? Далее мы поставили своей задачей выяснение этого вопроса.

Было установлено, в отличие от всех вышеупомянутых реакций, что перегруппировка 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-она **33a** с конденсированными 1,2-БДА, а именно с бензо[*c*]фуразан-4,5-диамином **16**, хиноксалин-5,6-диамином **18** и 2,3-диаминопиридином **31**, в кипящей AcOH идут с образованием соединений **35**, **36** и **38**, при этом циано-группа не выступает в качестве поставщика одноуглеродного фрагмента, как это наблюдалось для перегруппировок 3-гидроксииминометилхиноксалин-2(1*H*)-онов, но участвует в промежуточном образовании спиро-соединения (**J** и **H**), ответственного за перегруппировку. Таким

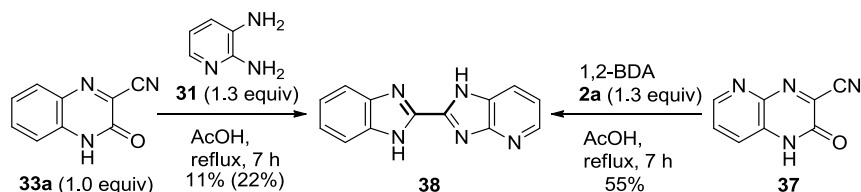


образом, в этих реакциях циано-группа выступает в качестве сильной электроноакцепторной и хорошо уходящей группы.

**Схема 9.** Синтез 7-(бензимидазол-2-ил)-8*H*-имидазо[4',5':3,4]бензо[1,2-*c*][1,2,5]оксадиазола **35** и 8-(бензимидазол-2-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*f*]хиноксалина **36**.



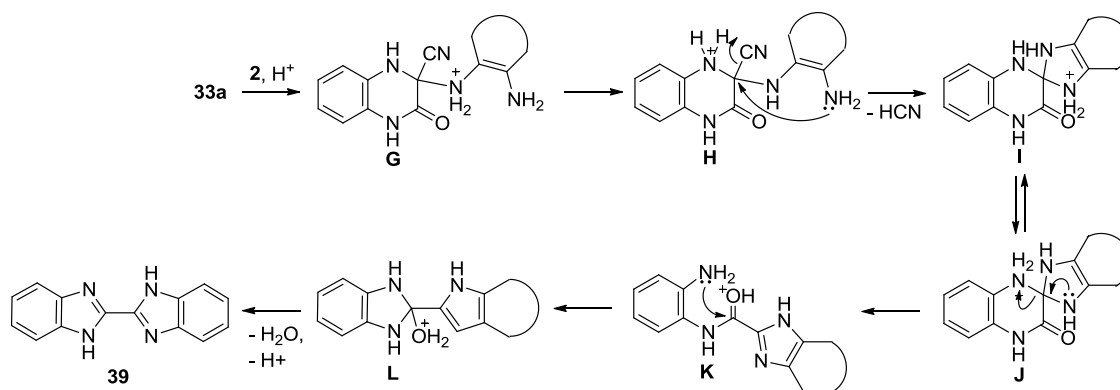
**Схема 10.** Синтез 2-(бензимидазол-2-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридина **38**.



<sup>a</sup> Реакции проведены в присутствии *p*-TSA (кат).

Базируясь на известных свойствах хиноксалинонов, химии циано-группы и предыдущих результатах, полученных в лаборатории ХГС ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, мы предполагаем, что образование 2,2'-бибензимидазола **39** протекает как реакция нового типа ANRORC из 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-она **33a** и 1,2-БДА **2** с промежуточным образованием производных хиноксалин-2(1*H*)-она **G**, **H**, 1,1',3,4'-тетрагидроспиро[бензоимидазол-2,2'-хиноксалин]-3'-она **I**, **J** и бензимидазола **K**, **L** (схема 11). При этом циано-группа в этих реакциях выступает в качестве сильной электроноакцепторной и хорошо уходящей группы, обеспечивая атаку амино-группой положения 3 в 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-он **33a**.

**Схема 11.** Предполагаемый механизм образования **39**.



Таким образом, разработаны методы синтеза аналогов известного противоопухолевого препарата 2,2'-бизбензимидазола (ВВІ, NSC-322921), содержащих в своём составе фрагмент  $-N=C-C-NH-$ .

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что 3-ароил-, 3-гидроксииминометил-и 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-оны могут быть использованы в синтезе гетарилбензимидазолов, а именно бензимидазол-2-ил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-онов, (бензимидазол-2-ил)птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов, 7-(бензимидазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-онов, бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*g*]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов, 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов, 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов и их азааналогов -7-(1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидропиридин-4(1*H*)-она, 2-(бензимидазол-2-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридина, 3-(3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-она и их конденсированных аналогов -(бензимидазол-2-ил)оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов, (бензимидазол-2-ил)тиадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов и (бензимидазол-2-ил)пиразино[2,3-*f*]хиноксалинов с использованием перегруппировки Мамедова.

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработаны простые пути синтеза фармакологически значимых новых бигетероциклических систем, а именно 7-(бензимидазол-2-ил)-6-(2-арил)тиоксолюмазинов, (7-(бензимидазол-2-ил)-6-(арил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-онов) и 7-(бензимидазол-2-ил)-6-(арил)люмазинов (7-(бензимидазол-2-ил)-6-(2-арил)птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов), трудно получаемых иными способами. Стратегия синтеза бигетероциклических систем включает в себя катализируемую  $H_2SO_4$  перегруппировку 3-ароилхиноксалин-2-онов под действием 5,6-диамино-2-меркапто- и 2,5,6-триаминопиримидин-4-олов, которая протекает с формированием бензимидазольного и птеридинового колец одновременно. Применение перегруппировки к азааналогу 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она – 3-бензоилпиридо[3,2-*b*]пиразин-2(1*H*)-ону – в реакции с 5,6-диамино-2-меркаптопиримидин-4-олом позволило синтезировать недоступные ранее 7-(1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-оны.

2. Обнаружено, что 7-(бензимидазол-2-ил)-6-(2-фторфенил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-оны, получаемые перегруппировкой 3-(2-фторбензоил)хиноксалин-2(1*H*)-онов под действием 4,5-диамино-6-гидрокси-2-меркаптопиримидина, в ДМСО при 140 °С в течение 4 ч претерпевают внутримолекулярное нуклеофильное замещение фтора атомом азота бензимидазольного фрагмента с образованием новых гетероциклических систем – бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*g*]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов.

3. Разработаны эффективные методы синтеза новых бигетероциклических систем – (бензимидазол-2-ил)окса(тия)диазоло[3,4-*f*]- и пиразино[2,3-*f*]хиноксалинов и новых гетероциклических систем – бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*b* и 3,4-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов из 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-онов под действием 4,5-диамино-2,1,3-бензоксадиазола, 4,5-диамино-2,1,3-бензотиадиазола и 5,6-диаминохиноксалина по перегруппировке Мамедова.

4. Обнаружено, что взаимодействие 3-гидроксииминометилхиноксалин-2(1*H*)-онов (хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбальдоксимов) с 1,2-бензолдиаминами в  $AsOH$  или  $n-BuOH$  в присутствии  $H_2SO_4$  в качестве катализатора протекает по двум конкурирующим направлениям одновременно: по перегруппировке Мамедова и по реакции Вайденахгейна, и на этой основе разработан общий и простой метод

синтеза 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов и 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов.

5. Найдено, что перегруппировка 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-она под действием конденсированных 1,2-бензолдиаминов, а именно, бензо[с]фуразан-4,5-диамина, хиноксалин-5,6-диамина и 2,3-диаминопиридина, идет с образованием, недоступных другими способами, оксадиазоло- и пиразино- конденсированных бибензимидазолов и аза-бензимидазола, при этом функциональная циано-группа в исходном хиноксалиноне не поставляет атом С во вновь образовавшийся с участием нуклеофильных реагентов гетероцикл, в отличие от ароил- и гидроксиминиметилпроизводных хиноксалинонов, которые в аналогичных условиях претерпевают перегруппировки с участием функциональных групп.

#### **Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:**

##### **Статьи:**

1. Mamedov, V.A. One-pot Synthesis of 7-(Benzimidazol-2-yl)- thioxolumazine and lumazine Derivatives via H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Catalysed Rearrangement of Quinoxalinones When Exposed to 5,6-Diamino-2-mercapto- and 2,5,6-Triaminopyrimidin-4-oles / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova, A.T. Gubaidullin, V.V. Syakaev, **M.S. Kadyrova**, T.N. Beschastnova, O.B. Bazanova, I.Kh. Rizvanov, Sh.K. Latypov // J. Org. Chem. – 2018. – V. 83. – P. 14942–14953.

2. Mamedov, V.A. Acid-Catalyzed Rearrangement of 3-Cyanoquinoxalin-2(1*H*)-ones When Exposed to 1,2-Diaminobenzenes: Synthesis of 2,2'- Bibenzimidazoles / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova, **M.S. Kadyrova**, V.V. Syakaev, T.N. Beschastnova, D.N. Buzyurova, I.Kh. Rizvanov, Sh.K. Latypov, O.G. Sinyashin // J. Org. Chem. – 2019. – V. 84. – P. 13572–13581.

3. Mamedov, V.A. Environmentally friendly and efficient method for the synthesis of the new  $\alpha,\alpha'$ -diimine ligands with benzimidazole moiety / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova, **M.S. Kadyrova**, R.R. Fazleeva, O.B. Bazanova, T.N. Beschastnova, A.T. Gubaidullin, I.Kh. Rizvanov, V.V. Yanilkin, Sh.K. Latypov, O.G. Sinyashin // J. Het. Chem. – 2020. – V. 57. – P. 2466–2479.

4. Mamedov, V.A. Simultaneous formation of 3-(benzimidazol-2-yl)quinoxalin-2(1*H*)-ones and 2-(benzimidazol-2-yl)quinoxalines from quinoxalin-2(1*H*)-one-3-carbaldoximes when exposed to 1,2-benzenediamines / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova, V.V. Syakaev, A.T. Gubaidullin, **M.S. Kadyrova**, T.N. Beschastnova, I.Kh. Rizvanov, Sh.K. Latypov, O.G. Sinyashin // Tetrahedron – 2020. – V. 76. – P. 131721.

5. Mamedov, V.A. The Dimroth rearrangement in the synthesis of condensed pyrimidines – structural analogs of antiviral compounds / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova, **M.S. Kadyrova** // Chem. Heterocycl. Compd. – 2021. – Vol. 57(4). – P. 342–368.

##### **Тезисы докладов:**

1. **Кадырова, М.С.** Новый метод синтеза 2'-замещенных 2,5'-бибензимидазолов / М.С. Кадырова, Н.А. Жукова, Т.Н. Бесчастнова, В.В. Сякаев, И.Х. Ризванов, Ш.К. Латыпов, О.Г. Синяшин, В.А. Мамедов // Молодёжная научная школа-конференция “Актуальные проблемы органической химии” - Шереш, Россия. - 2018. – С. 130.

2. Zhukova, N.A. Facile synthesis of 2,2'-bibenzimidazoles via acid-catalysed rearrangement of 3-cyanoquinoxalin-2(1*H*)-ones when exposed to o-phenylenediamines / N.A. Zhukova, **M.S. Kadyrova**, A.O. Isaeva, V.V. Syakaev, A.T. Gubaidullin, T.N. Beschastnova, I.Kh. Rizvanov, Sh.K. Latypov, V.A. Mamedov // Markovnikov congress on organic chemistry –Moscow – Kazan. - 2019. – P. 264.

3. **Kadyrova, M.S.** Rearrangement of quinoxalinones when exposed to 5,6-diamino-2-mercapto- and 2,5,6-triaminopyrimidin-4-ols – an efficient one-pot method for the synthesis of substituted 7-(benzimidazol-2-yl)(thioxo)lumazines / M.S. Kadyrova, N.A.

Zhukova, A.T. Gubaidullin, V.V. Syakaev, A.O. Isaeva, T.N. Beschastnova, O.B. Bazanova, I.Kh. Rizvanov, Sh.K. Latypov, V.A. Mamedov // Markovnikov congress on organic chemistry - Moscow – Kazan. - 2019. – P. 89.

4. **Кадырова, М.С.** Новый метод синтеза (бензимидазол-2-ил)хиноксалин(он)ов / М.С. Кадырова, Н.А. Жукова, А.О. Исаева, Т.Н. Бесчастнова, В.А. Мамедов // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии – Санкт-Петербург. - 2019. – С. 178.