

“ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАЗАНСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ”
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. А. Е. АРБУЗОВА –
ОБОСОБЛЕННОЕ СТРУКТУРНОЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ “ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
“КАЗАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК”

На правах рукописи

**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

Диссертация на соискание
учёной степени
кандидата химических наук

*Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор В.А. Мамедов*

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПЕРЕГРУППИРОВКА ДИМРОТА В РАЗНООБРАЗНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛАХ (литературная справка)	9
1.1 Перегруппировка гетероциклических систем, в том числе конденсированных, содержащих 5-членные кольца с двумя атомами азота	15
1.2 Перегруппировка гетероциклических систем, в том числе конденсированных, содержащих 5-членные кольца с тремя атомами азота	20
1.3 Перегруппировка гетероциклических систем, в том числе конденсированных, содержащих 6-членные кольца с атомами азота и кислорода	25
1.4 Перегруппировка конденсированных гетероциклических систем, содержащих 6-членные кольца с двумя атомом азота	33
1.5. Перегруппировка конденсированных гетероциклических систем, содержащих 6-членные кольца с атомами азота и серы	51
ГЛАВА 2. H₂SO₄-катализируемая перегруппировка хиноксалинонов под действием 5,6-диамино-2-меркапто- и 2,5,6-триаминопиримидин-4-олов в синтез производных 7-(бензимидазол-2-ил)тиоксолюмазина и люмазина	59
2.1 Синтез 6-арил(метил)-7-(бензимидазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1 <i>H</i>)-онов	63
2.2 Синтез бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3- <i>g</i>]птеридин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-диононов	67
2.3 Синтез 7-(1 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1 <i>H</i>)-она	69
2.4 Синтез 6-арил-7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-диононов	70
ГЛАВА 3. Экологически чистый и эффективный метод синтеза новых α,α'-дииминолигандов с бензимидазольным фрагментом	72
3.1 Синтез (бензимидазол-2-ил)оксадиазоло[3,4- <i>f</i>]хиноксалинонов	73
3.2 Синтез бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3- <i>b</i>][1,2,5]оксадиазоло[3,4- <i>f</i>]хиноксалина и бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[3,4- <i>b</i>][1,2,5]оксадиазоло[3,4- <i>f</i>] хиноксалина	75
3.3 Синтез (бензимидазол-2-ил)тиадиазоло[3,4- <i>f</i>]хиноксалинонов и (бензимидазол-2-ил)пиразино [2,3- <i>f</i>] хиноксалинонов	75

3.4 Электрохимические свойства синтезированных соединений	82
ГЛАВА 4. Реакция хиноксалин-2(1<i>H</i>)-он-3-карбальдоксимов с 1,2-БДА и их азааналогами – метод одновременного синтеза 2-(бензимидазол-2- ил)хиноксалинов и 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1<i>H</i>)-онов	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	101
ГЛАВА 5. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	145
ПРИЛОЖЕНИЕ	168

ВВЕДЕНИЕ

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).

Механизм этих перегруппировок аналогичен ANRORC-нуклеофильному замещению, включают они в себя 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 им 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: противовоспалительными, противомаларийными, противогипертоническими, 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, бензимидазолилхиноксалинов, 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*)-дионон.

Обнаружено, что кислотнo-катализируемая перегруппировка 3-арoилхиноксалин-2(1*H*)-онон 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*)-онон.

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*)-дионон.

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

Установлено, что взаимодействие 3-(2-фторфенил)хиноксалин-2(1*H*)-он с 4,5-диамино-2,1,3-бензооксадиазолом при кипячении в АсОН *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*]хиноксалинон.

Выявлено, что реакция хиноксалин-2(1*H*)-он-3-карбальдоксимов с 1,2-БДА в АсОН или *n*-BuОН в присутствии H₂SO₄ в качестве катализатора идет с одновременным образованием 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинон по перегруппировке Мамедова и 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онон по реакции Вайденахейгена.

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*)-онон, 7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионон); (бензимидазол-2-ил)оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинон, (бензимидазол-2-ил)тиадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинон, (бензимидазол-2-ил)пиразино[2,3-*f*]хиноксалинон; 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*)-онон;
2. Синтез бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*g*]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионон;
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*)-дионон;
5. Синтез (бензимидазол-2-ил)оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинон;

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 α, α' -дииминолигандов с бензимидазольным фрагментом, четвёртая – синтезу 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов и 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов, пятая глава – экспериментальная часть.

Работа выполнена в лаборатории Химии гетероциклических соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова. Автор выражает искреннюю и глубокую признательность своему научному руководителю, заведующему лабораторией, доктору химических наук, профессору Мамедову Вахиду Абдулла оглы за всестороннюю научную, организационную и человеческую поддержку в работе, за помощь и участие при подготовке настоящей диссертационной работы. Автор считает своим долгом выразить благодарность сотрудникам лаборатории Химии гетероциклических соединений, Дифракционных методов исследований, Оптической спектроскопии, радиоспектроскопии и Физико-химического анализа за помощь, оказанную при выполнении этой работы.

ГЛАВА 1

(литературная справка)

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 (рис. 1): 1) пе­ре­ме­ще­ние ге­тероатомов внут­ри ко­лец кон­ден­си­ро­ван­ных си­стем (тип I) и 2) пе­ре­ме­ще­ние эк­зо- и эн­доциклических ге­тероатомов в ге­тероциклических си­стем (тип II). Вто­рой тип пе­ре­груп­пиров­ки, част­ным слу­чаем ко­торой яв­ля­ет­ся изо­меризация 1-за­мес­щён­ных 1,2-ди­гидро-2-ими­нопи­ри­ми­динов под дей­ствием ос­но­ваний в 2-за­мес­щён­ные ами­нопи­ри­ми­дины (ами­ди­но­вая пе­ре­груп­пиров­ка) (рис. 2), бо­лее рас­про­странен.

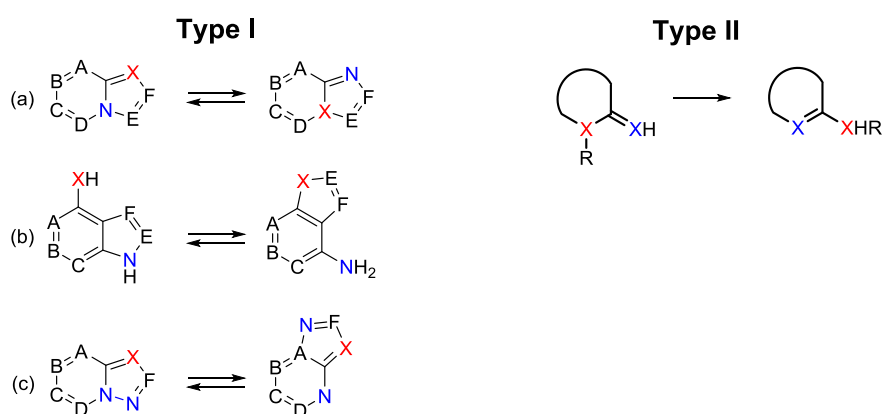


Рисунок 1. Обще­схе­матичное пред­став­ле­ние двух ти­пов пе­ре­груп­пиров­ки Дим­ро­та.

Впер­вые пе­ре­груп­пиров­ку, но­сящую имя Дим­ро­та, на­блю­дал Б. Ратке (B. Rathke) на про­изводном триа­зи­на, но он не пред­ставил ка­ких-ли­бо об­ъяс­не­ний это­го яв­ле­ния [1]. В 1909 го­ду О. Дим­рот (O. Dimroth) пред­ло­жил ме­ха­низм пе­ре­груп­пиров­ки триа­зо­ла [2]. Об­щ­ность это­го про­цес­са для пи­ри­ми­ди­но­вого ря­да была при­зна­на в се­ре­дине 1950-х го­дов [3, 4], а по­зже вы­яс­ни­лось, что это ещё бо­лее об­щий про­цес­с, и он име­ет ме­сто во мно­гих азот­со­дер­жа­щих ге­тероциклических си­стем [5]. Тер­мин «пе­ре­груп­пиров­ка Дим­ро­та» был вве­дён в 1963 го­ду Д. Дж. Брауном (D. J. Brown) и Дж. С. Хар­пером (J. S. Harper) [6].

Пе­ре­груп­пиров­ка Дим­ро­та ката­ли­зи­ру­ет­ся кис­ло­тами [7, 8], ос­но­ва­ни­ями (ще­лочью) [9, 10], ус­ко­ря­ет­ся те­п­лом или све­том [11, 12]. На ход пе­ре­груп­пиров­ки Дим­ро­та в ге­тероциклических си­стем влия­ют мно­го­чис­лен­ные фак­то­ры: 1) сте­пень

аза-замещения в кольцах (большее количество атомов азота в кольце приводит к более легкой нуклеофильной атаке) [13]; 2) pH реакционной среды (влияет на скорость перегруппировки) [14]; 3) наличие электроноакцепторных групп (приводит к более легкому раскрытию кольца) [13]; 4) термодинамическая стабильность исходного соединения и продукта [15]. Характер функциональных групп, электронные и стерические эффекты также оказывают влияние на возможность осуществления и ход перегруппировки Димрота [13, 16-18].

Несмотря на то, что конкретный путь, по которому происходит перегруппировка Димрота, зависит от многих факторов, в целом существует три принципиально различных стадии: 1) образование аддукта атакой гетероциклического кольца нуклеофилом, 2) электроциклическое раскрытие кольца в аддукте с последующим вращением вокруг ординарной связи и 3) замыкание кольца с участием других структурных единиц. В совокупности эти стадии известны как механизм ANRORC. Если перегруппировка происходит в результате нагрева или облучения, то первым шагом является электроциклическое раскрытие кольца, за которым следует замыкание кольца. Представленный механизм иллюстрирует перегруппировку 1-метил-1,2-дигидро-2-иминопиримидина (1-метилпиримидин-2(1*H*)-имина) в 2-метиламинопиримидин (рис. 2) [19].

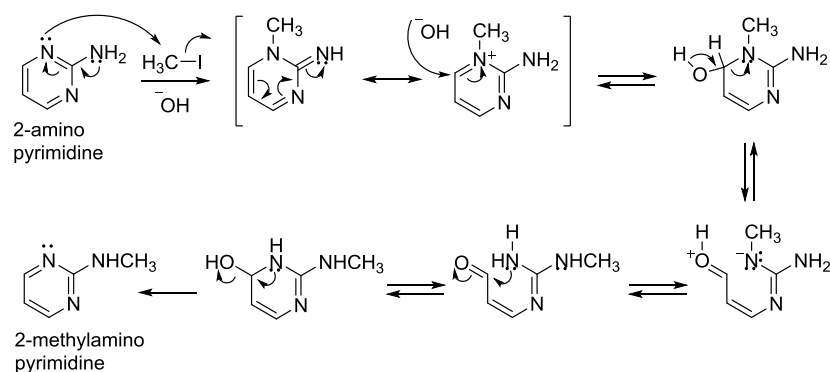


Рисунок 2. Механизм перегруппировки 1-метил-1,2-дигидро-2-иминопиримидина в 2-метиламинопиримидин по Димроту.

Первичная информация о перегруппировке Димрота может быть получена из справочников по именованным реакциям [20, 21], а более подробная – из обзорных статей, посвящённых отдельным её аспектам. Имеется, например, обзорная статья Фьюджи (Fujii) и Итая (Itaya) 1998 года, связанная с перегруппировкой производных аденина [22]. Другие обзоры по этой теме датируются 1965-1998 годами и требуют серьёзных

дополнений [23-27], так же как и разделы в обзорных статьях Л'аббе (L'abbé) [28], Майбороды и Бабаева [29]. Более современные достижения, касающиеся перегруппировки Димрота, отражены в относительно недавних обзорных работах [5, 15, 30]. Авторы этих работ наглядно продемонстрировали, что хоть перегруппировка Димрота и старая, но не устаревшая.

Анализ литературы за последние 10 лет показал, что имеется несколько работ, не вошедших в обзор 2017 года по перегруппировке Димрота [30]. Кроме того, появился ряд новых статей в последние три года, посвященных синтезу самых разнообразных гетероциклических систем, а именно 2-аминоимдазолтриазолов (2-замещенных триазолов) [31], [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов [32], 7,8,9,10-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридинов [33], [1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов [34], 4-диазо-1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-онов [35], 2-сульфидо-1,2,3,5-тетрагидро-4*H*[1,2]оксазоло[4',5':5,6]пирано[2,3-*d*][1,3,2]диазафосфининов [36] и тиено[2,3-*d*][1,3,2]диазафосфорин-6-тион-2-сульфидов [37], с использованием перегруппировки Димрота, что указывает на огромный её потенциал.

Настоящий обзор посвящён методам синтеза бензо- и гетероаннелированных производных пиримидина по перегруппировке Димрота, так как эти гетероциклические системы являются структурной основой многих биологически активных соединений и препаратов с противовирусной активностью [38]. Анализ методов синтеза построен в зависимости от типа исходных гетероциклических систем, подвергающихся перегруппировке. Прежде чем перейти к представлению методов синтеза, считаем необходимым привести краткий анализ конденсированных производных пиримидина с противовирусной активностью.

Представленные на рисунке 3 бензоаннелированные производные пиримидина, а именно 4-тиохиназолины **1a,b**, проявляют ингибирующее действие в отношении вируса табачной мозаики (Tobacco mosaic virus, TMV) [39], 2,4-дизамещенные производные хиназолина **2a,b**, содержащие амидные фрагменты, показывают высокую ингибирующую активность в отношении вируса гриппа А (influenza A/WSN/33 virus, H1N1) [40]. Производное пиримидина **3** (BIX-01294), известное как ингибитор метилтрансферазы, по результатам проведенного виртуального скрининга вошло в число самых эффективных опубликованных ингибиторов вируса Эбола (Ebola virus) [41].

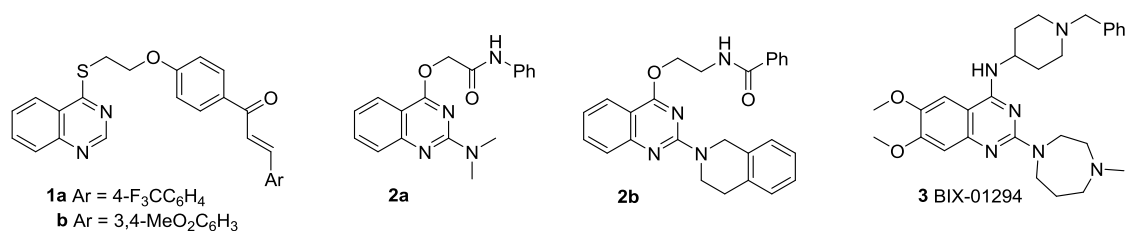


Рисунок 3. Бензоаннелированные производные пиридина (хиназолины), обладающие противовирусной активностью.

На рисунке 4 представлены структуры ряда гетероаннелированных производных пиридина, обладающих противовирусной активностью: пирроло[2,3-*d*]пиридин(он)ов, тиено[2,3-*d*]пиримидинов, пуринов и пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов. Пирроло[2,3-*d*]пиримидины **4** показывают великолепную активность как эффективные ингибиторы вирусной диареи крупного рогатого скота (Bovine Viral Diarrhea Virus, BVDV) [42], **5-8** демонстрируют высокую антивирусную активность в отношении штамма ротавируса Wa (Rotavirus Wa strain) и вируса Коксаки В4 (Coxsackievirus B4) [43]. Соединение **7b** наиболее эффективно из всех исследованных соединений в отношении как ротавируса Wa, так и вируса Коксаки В4, что делает его соединением-лидером в поиске лекарственных противовирусных препаратов активных в отношении обоих вирусов. Неглутаматные производные 4-(2-(6-амино-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридин-3-ил)этил)бензамида **9** показывают в 4-7 раз более высокую антивирусную активность чем структурно подобный им лекарственный препарат Пеметрексед (Pemetrexed) в отношении вируса болезни Ньюкасла (Newcastle disease virus), относящегося к семейству парамиксовирусов (paramyxovirus) [44]. Среди исследованных соединений **9** наиболее высокую антивирусную активность проявляют **9a** (R¹ = 3,5-диметоксиизоксазол-4-амин) и **9b** (R¹ = тиазол-2-амин). Тиенопиримидиновые производные **10** и **11** обладают ингибирующей активностью в отношении вируса гепатита С (Hepatitis C virus, HCV) [45]. Пурин **12** проявляет ингибирующий эффект (IC₅₀ = 1.9 μM, индекс селективности 58) в отношении вируса Денге (dengue virus, DENV) [46], пурин **13** имеет хорошую активность (IC₅₀ = 0.4-13 μM) в отношении 80% из 47 тестируемых серотипов риновируса (rhinovirus) [47]. Аристеромицин (Aristeromycin) **14** и его 6'-фторированные аналоги **15a,b** активны в отношении РНК-вирусов, таких как коронавирусы ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV), тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV), вирус Зика (Zika virus, ZIKV) и вирус Чикунгунья (Chikungunya

virus, CHIKV) [48, 49]. 6',6'-Дифтороаристеромицин (6',6'-Difluoroaristeromycin) **15c** проявляет сильный противовирусный эффект в отношении MERS-CoV [49]. Фосфорамидатное пролекарство **16** демонстрирует высокую противовирусную активность широкого спектра действия [49]. 6'-β-Фторо-гомоаристеромицин (6'-β-Fluoro-homoaristeromycin) **17** проявляет противовирусную активность ($IC_{50} = 0.12 \mu M$) в отношении вируса Чикунгунья (chikungunya virus, CHIKV) [48]. Лекарственные препараты группы нуклеотидных и нуклеозидных аналогов – фамцикловир (Famciclovirum) и видарабин (Vidarabine) – применяются для лечения вирусов простого герпеса (Herpes simplex) и Varizella-zoster (опоясывающий лишай) [50], а адефовир (Adefovir) и тенофовир (Tenofovir) – для лечения хронического вирусного гепатита В (chronic hepatitis B) [51]. S-Ациклические нуклеозиды производных пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **18a** и **18b** активны в отношении вируса простого герпеса 1-ого типа (herpes simplex virus type-1, HSV-1) [52], пиразоло[3,4-*d*]пиримидины с тиофеновым заместителем **19** обладают высокой ингибирующей активностью в отношении вируса Коксаки В3 (coxsackievirus B3) ($IC_{50} = 0.063-0.089 \mu M$) и средней активностью в отношении энтеровируса 71 (enterovirus 71) ($IC_{50} = 0.32-0.65 \mu M$) [53, 54].

Среди гетероаннелированных производных пиримидина, содержащих мостиковый атом азота, также найдены соединения, обладающие противовирусной активностью (рис. 5). Например, имидазо[1,2-*a*]пиримидин **20** проявляет специфичную активность в отношении цитомегаловируса (cytomegalovirus, CMV) [55], [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин **21** активен в ингибировании поверхностного антигена вируса гепатита В (Hepatitis B Virus Surface Antigen, HBsAg) [51], преладенант (Predalenant) **22**, известный как селективный ингибитор 2α-аденозиновых рецепторов для терапии болезни Паркинсона, проявляет высокую ингибирующую активность в отношении вируса Зика (Zika virus, ZIKV) [56].

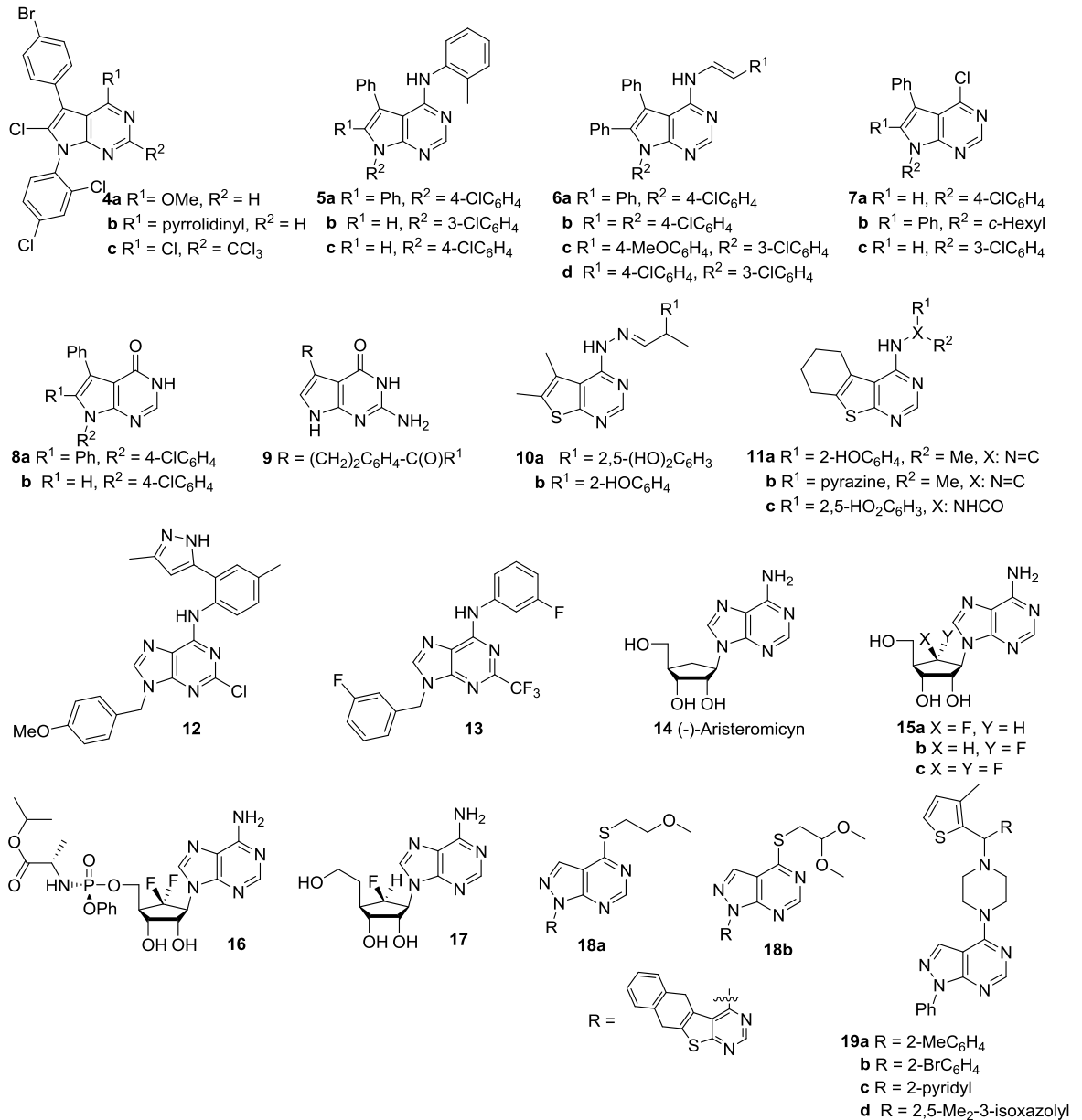


Рисунок 4. Гетероаннелированные производные пиридина, обладающие противовирусной активностью.

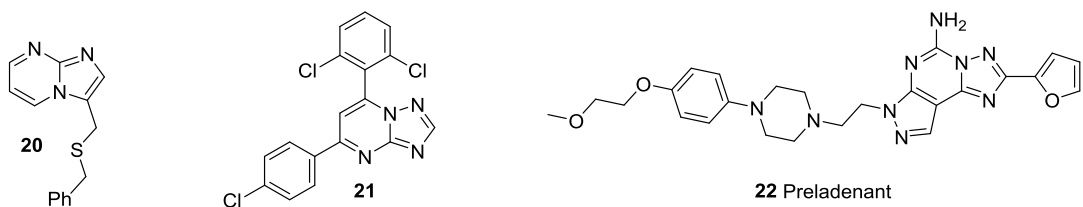


Рисунок 5. Гетероаннелированные производные пиридина с мостиковым атомом азота, обладающие противовирусной активностью.

1.1. Перегруппировка конденсированных гетероциклических систем, содержащих 5-тичленные кольца с двумя атомами азота

Особенностью аза-гетероциклов, таких как имидазо[1,2-*a*]пиримидины, является то, что они могут претерпевать перегруппировку Димрота в соответствующих условиях реакции. Эта трансформация описывается как перемещение гетероатомов в гетероциклической системе с изменениями в кольцевой структуре (**24**) или без них (**23'**) (рис. 6), и это часто нежелательная побочная реакция, которая происходит обычно в основных средах. Многие факторы влияют на склонность аза-гетероциклов к перегруппировке Димрота. Как правило, уменьшение π -электронной плотности конденсированного 6-членного кольца увеличивает скорость перегруппировки. Таким образом, аза-замещение в имидазо[1,2-*a*]пиридиновой системе с образованием соответствующего имидазо[1,2-*a*]пиримидина **23** приводит к более легкой нуклеофильной атаке в положение 5 (рис. 6), и то же самое наблюдается в имидазо[1,2-*a*]пиридиновой системе с электроноакцепторными заместителями. В результате 2-фенилимидазо[1,2-*a*]пиридин не подвергается перегруппировке в щелочных условиях, однако та же самая кольцевая система претерпевает перегруппировку в присутствии электроноакцепторных заместителей, таких как нитрогруппа у С6 или С8 [57]. Скорость перегруппировки зависит от рН реакционной среды, а соотношение продуктов обычно зависит от характера заместителей [5, 13]. Для перегруппировок, которые были описаны для имидазо[1,2-*a*]пиримидиновой системы [13, 58-61], было характерно использование гидролитических [58-60] или галоформных условий [58, 60]. Перегруппировка Димрота может также происходить в кислотных условиях или при фотоактивации в других аза-гетероциклах, и особенно в триазоло[4,3-*a*]- и [4,3-*c*]- пиримидинах, хотя такие трансформации не наблюдались с имидазо[1,2-*a*]пиримидиновой системой.

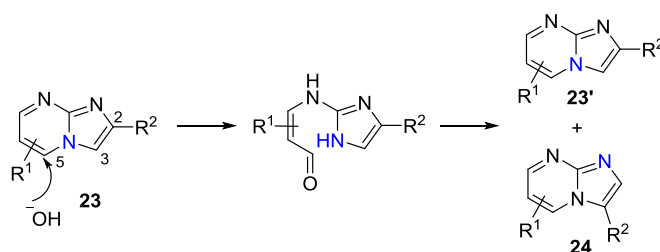
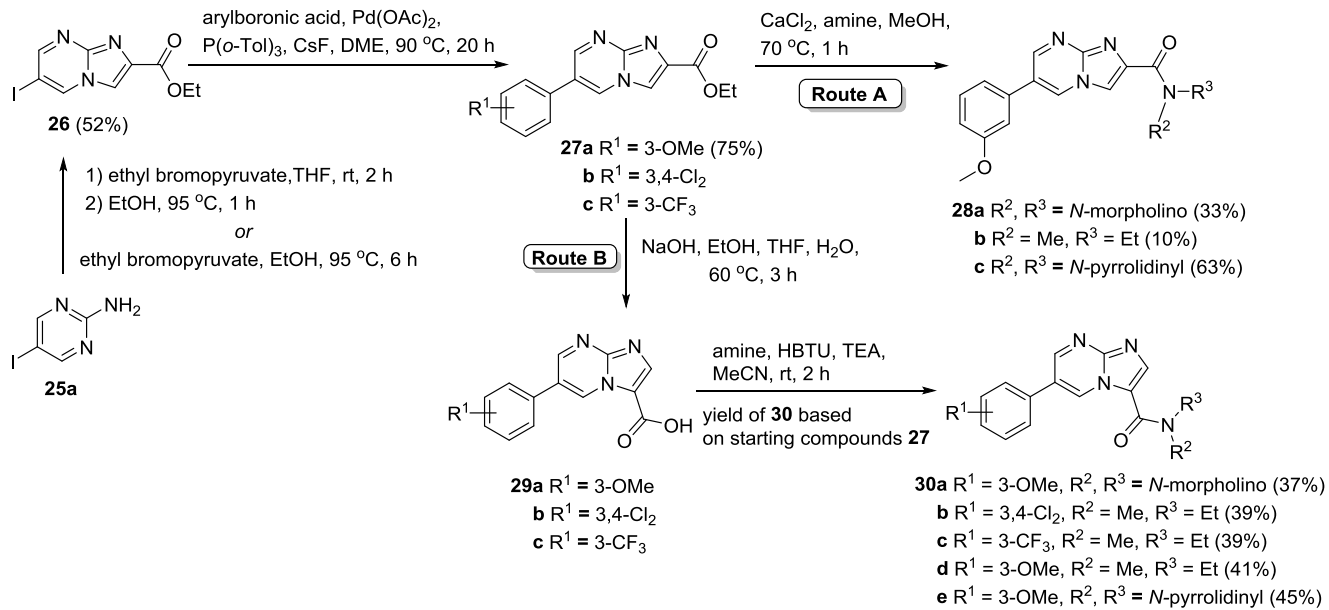


Рисунок 6. Предполагаемый механизм перегруппировки Димрота в основных условиях в имидазо[1,2-*a*]пиримидиновом кольце.

Были описаны механистические аспекты перегруппировки, в том числе приведены некоторые важные кинетические параметры, электронные и стерические факторы (Гюеррет (Guerret) и сотрудники) [13], идентифицирующие минимальные характеристики аза-гетероциклов, подвергающихся перегруппировке Димрота. В этом исследовании авторы [13] признают возможность вовлечения воды с помощью других механизмов, таких как 1,4-присоединение или таутомерия, но делают вывод, что их данные наилучшим образом подтверждают механизм, включающий нуклеофильную атаку на C5 с раскрытием пиримидинового кольца, как показано на рисунке 6.

В группе Руссел (Russell) показано [62], что реакции этил 6-арилимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилатов **27a-c**, получаемых из 2-амино-5-йодопиримидина **25a** конденсацией с этилбромпируватом с образованием 6-йодоимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилата **26** на первой стадии и последующим кросс-сочетанием его по Сузуки с различно замещёнными производными арилбороновой кислоты, в зависимости от способа амидирования приводят либо к амидам имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоновой кислоты **28a-c** (схема 1, путь А), либо к изомерным им амидам имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты **30a-e** (схема 1, путь В). При этом непосредственное амидирование этилового эфира 6-арилимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоновой кислоты **27a** обеспечивает образование соответствующих амидов 2-карбоновой кислоты **28a-c** (схема 1, путь А), но когда был использован для этой цели альтернативный путь, включающий в себя гидролиз сложных эфиров **27a-c** на первоначальной стадии и последующее амидирование образующихся карбоновых кислот **29a-c**, происходило образование амидов имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты **30a-e** (схема 1, путь В) в результате протекания перегруппировки Димрота. Очевидно, что изомеризация должна происходить либо на стадии гидролиза, либо на стадии образования амида, причём стадия гидролиза сложного эфира, протекающая в водно-основных условиях, более вероятна для этого процесса.

Схема 1



Авторами [62] проведён тщательный анализ структур **27a-c** и **29a-c** с привлечением комплекса ЯМР методов, в том числе специально синтезированных для этой цели ¹⁵N- (**32c,d**, **35b**, **35b**) меченых и ¹⁴N- (**32a,b**, **35a**, **36a**) производных имидазо[1,2-*a*]пиримидинов (схемы 2, 3), в результате чего показано, что перегруппировка Димрота действительно происходит на стадии гидролиза, а не на стадии амидирования.

Схема 2

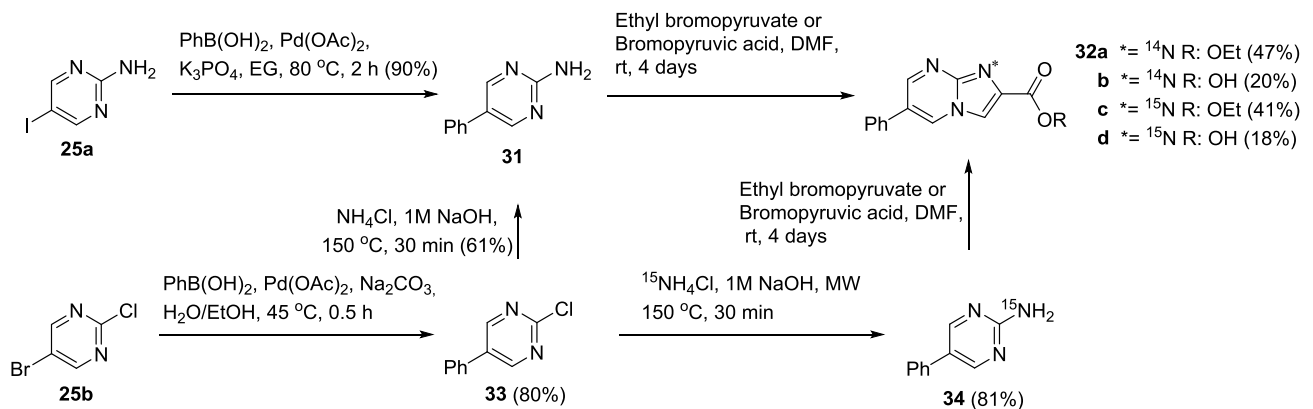
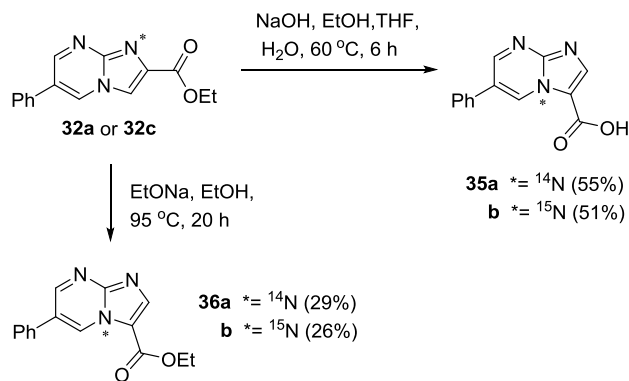


Схема 3



В группе Розенцвейга (Rozentsveig) [63] реакцией 2-аминопиримидинов **38** с *N*-(2,2-дихлор-2-фенилэтилиден)аренсульфонамидами **37** с хорошими выходами синтезированы продукты нуклеофильного присоединения к азотиновой группе – *N*-[2,2-дихлор-2-фенил-1-(гетериламино)]этилсульфонамиды **39**, **40** (схема 4) и показано, что последние легко циклизуются, в том числе и *in situ*, с образованием имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-илсульфонамидов **41**, **42** в присутствии NaOH, тогда как ожидаемые изомерные имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-илсульфонамиды **41'**, **42'** не образуются (схема 5). Образование аннелированных гетероциклических производных – имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-илсульфонамидов **41**, **42** – объясняется перегруппировкой Димрота.

Схема 4

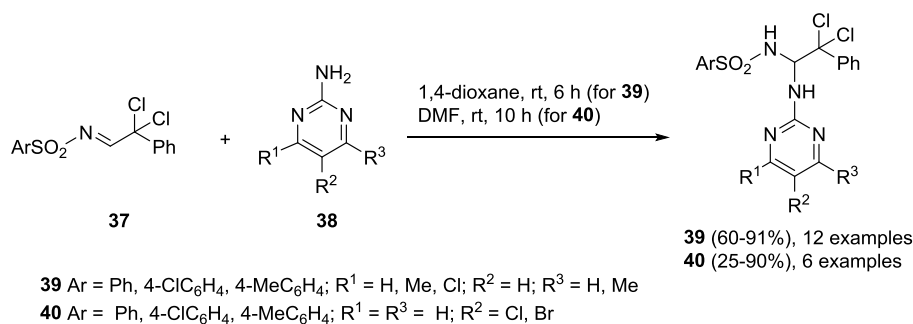
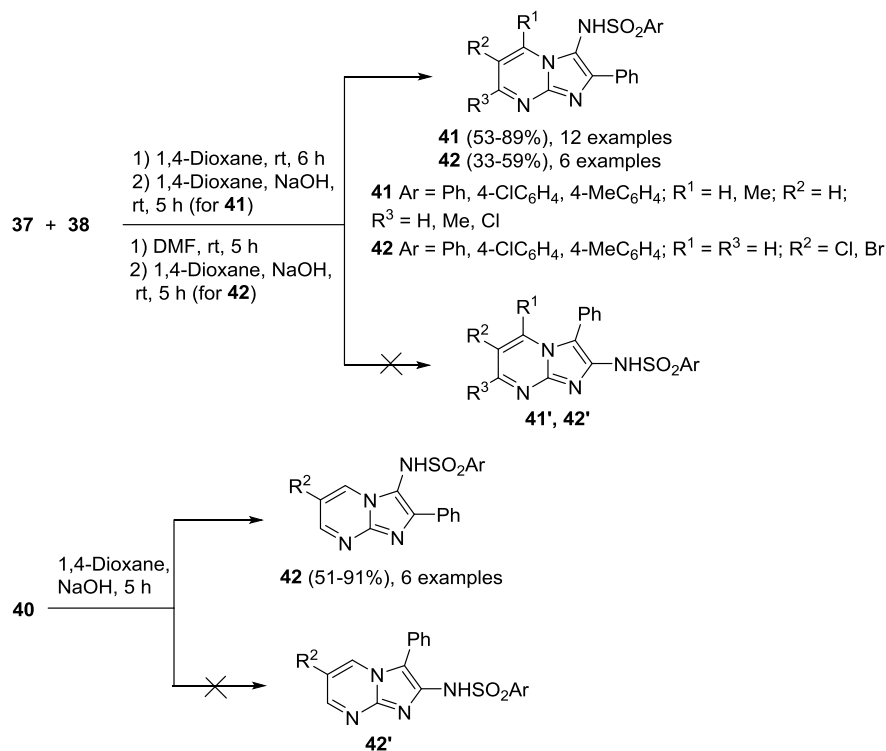
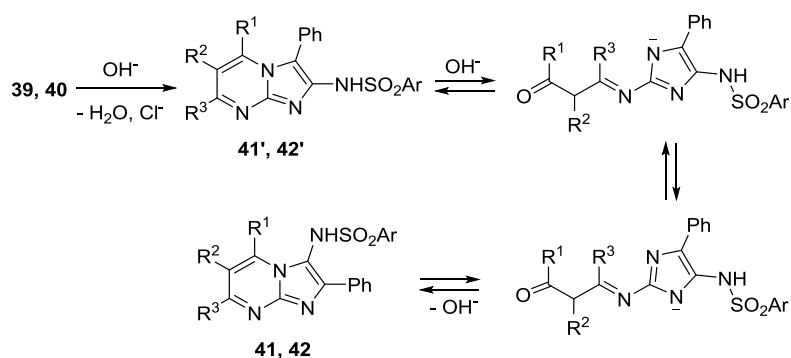


Схема 5



Что касается механизма образования соединений **41**, **42**, то реакция может протекать через гетероциклизацию аддуктов **39**, **40** в промежуточные имидазопиримидины **41'**, **42'**, которые подвергаются дальнейшей изомеризации в конечные гетероциклы **41**, **42** в соответствии с перегруппировкой Димрота (схема 6). Следует отметить, что на основании представленных данных [64] этот тип изомеризации протекает в обратном направлении: в присутствии основания 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиримидины подвергаются изомеризации в 2-аминоимидазо[1,2-*a*]пиримидины. Эта реакция является одним из методов получения производных 2-аминоимидазо[1,2-*a*]пиримидина [64].

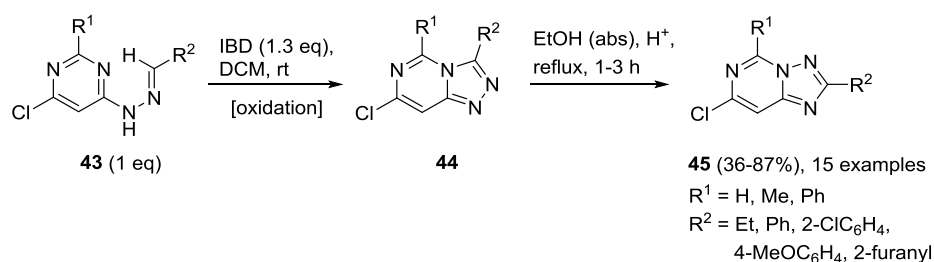
Схема 6



1.2. Перегруппировка конденсированных гетероциклических систем, содержащих пятичленные кольца с тремя атомами азота

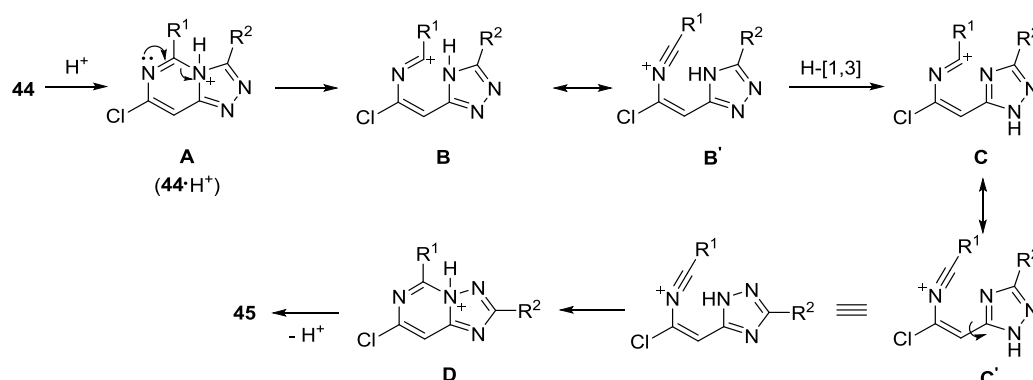
В группе Ванга (Wang) показано [65], что образующиеся *in situ* в результате окислительной циклизации 6-хлор-4-пиримидинилгидразонов **43** под действием йодобензолдиацетата (IBD) в дихлорметане производные [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов **44** подвергаются перегруппировке Димрота с формированием [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов **45** с умеренными (в случае использования гидразонов пропионового альдегида) и высокими (в случае использования гидразонов замещённых бензальдегидов и фурфурола) выходами (схема 7). При этом обнаружено, что перегруппировка триазола **44** в **45**, хотя и очень медленная, происходит спонтанно. Процесс можно катализировать HCl. В одном случае с 90%-ным выходом был выделен чистый [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидин **44a** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$), который растворяли в этаноле и оставляли при перемешивании при комнатной температуре. Через сутки наблюдалось образование [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидина **45a** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$), а полная изомеризация была завершена через 10 дней, о чем свидетельствовал сдвиг сигнала метильной группы в спектре ^1H ЯМР от δ 2.39 м.д. в соединении **44a** к δ 3.04 м.д. в продукте **45a**. Поскольку соединения **44** обычно нестабильны по сравнению с их [1,5-*c*]-аналогами **45**, выделение исходных [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидиновых промежуточных соединений не имело препаративного значения.

Схема 7



Принятый механизм перегруппировки Димрота включает в себя протонирование атома азота производного пиримидина **44** с образованием **A** (**44**·H⁺), раскрытие кольца (**B**), таутомеризацию с Н-сдвигом (**C**) 1,2,4-триазольного кольца, замыкание кольца (**D**) и депротонирование до изомерного [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидина **45** (схема 8).

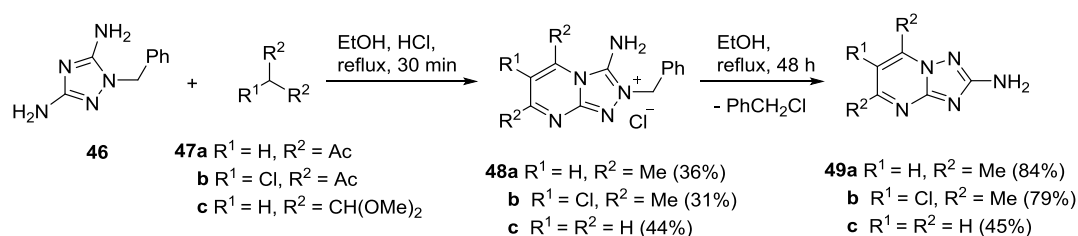
Схема 8



Таким образом авторами [65] предложен общий и удобный способ синтеза новых производных [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов. Процесс имеет несколько преимуществ, включая хорошие выходы, простоту эксплуатации, экологичность относительно короткое время реакции, широкий набор субстратов, что делает его полезным и привлекательным процессом для синтеза структурно разнообразных триазолопиримидинов.

Чернышевым и Астаховым было показано [66], что 2-*R*-3-амино[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинийхлориды **48a-c**, получаемые при кратковременном нагревании 1-бензил[1,2,4]триазол-3,5-диамина **46** с 1,3-дикетонами **47a,b** или 1,1,3,3-тетраметоксипропаном **47c**, подвергаются перегруппировке Димрота с образованием 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **49a-c** (схема 9).

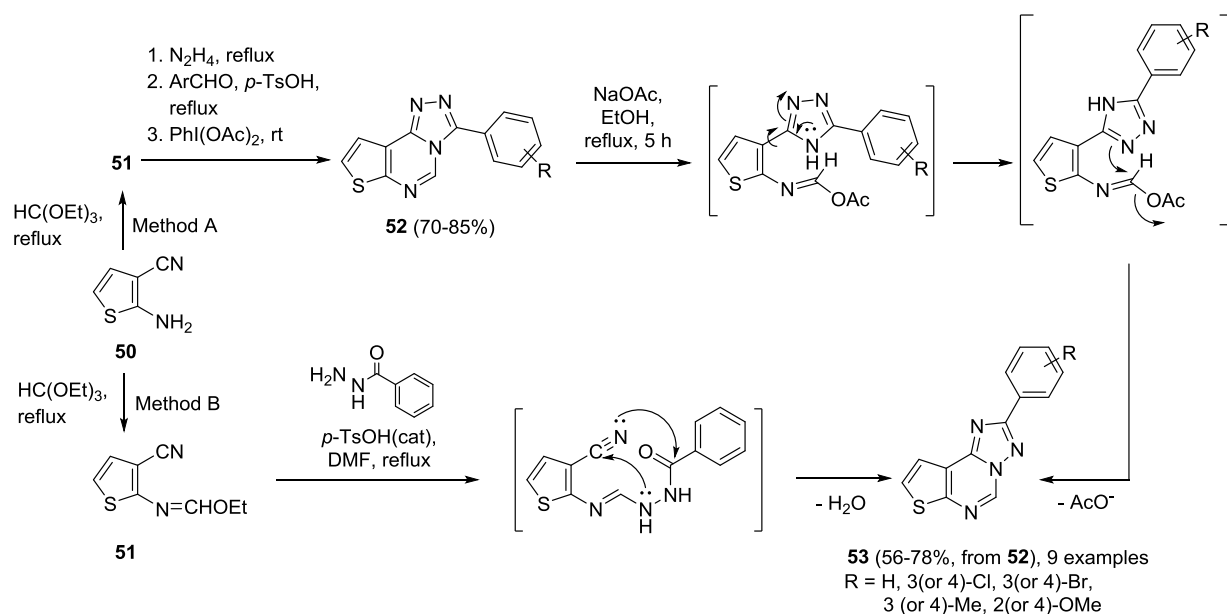
Схема 9



Сонг и Сон (Song, Son) показали [67], что при кипячении 3-арилтиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов **52** в этаноле в присутствии ацетата натрия, они изомеризуются в термодинамически более стабильные соединения **53** посредством последовательного раскрытия и замыкания кольца в результате перегруппировки типа

Димрота (схема 10). Например, реакция **52a** (R = H, 1 ммоль) с ацетатом натрия (2 ммоль) в кипящем этаноле в течение 5 часов давала только один продукт – **53a** (R = H) с выходом 76%. В частности, каждый изомер **52** и **53** был различим по спектрам ЯМР ^1H . Например, наиболее заметный пик **52a** наблюдался при δ 9.02 м.д. как синглет, приписываемый протону пиримидина, тогда как аналогичный синглет **53a** наблюдался при δ 9.27 м.д. в более слабом поле. Относительно низкопольную область протона пиримидина в **52a** можно объяснить близостью атома азота, перегруппированного в триазольном кольце. Чтобы получить убедительные доказательства точной структуры **53**, продукт **53a** (R = H) авторы [67] сравнивали с аутентичным образцом, полученным альтернативным методом (схема 10, метод В), разработанным для синтеза имидазо- и пиразолоаналогов трициклов **53** [68], что подтвердило образование **53** из **52** по перегруппировке Димрота. Превращение **52** в **53** аналогично перегруппировке [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинов в щелочи в изомерные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины [9, 14, 69]. Эта перегруппировка также согласуется с перегруппировкой тиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидин-5(1*H*)-онов [70], 5-пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов и 1,4-дизамещенных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-5(4*H*)-онов [71, 72].

Схема 10



Таким образом разработан удобный и надежный метод синтеза производных 2-фенилтиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидина путем перегруппировки 3-арилтиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов.

В группе Лаурия (Lauria) показано [73], что реакция 3-фенилбензо[4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,3]тиазоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*)-она **54a** с этил 4-бромбутиратом в ДМФА в присутствии K_2CO_3 (схема 11) [74] протекает с образованием кроме ожидаемого продукта **55**, который получается с низким выходом, линейного изомера **56** в качестве основного продукта. Это не является неожиданным, так как фактически происходит известная перегруппировка пирроло/индола-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **57**, которые в основных условиях превращаются в линейные изомеры **58** через перегруппировку Димрота (схема 12) [75, 76].

Схема 11

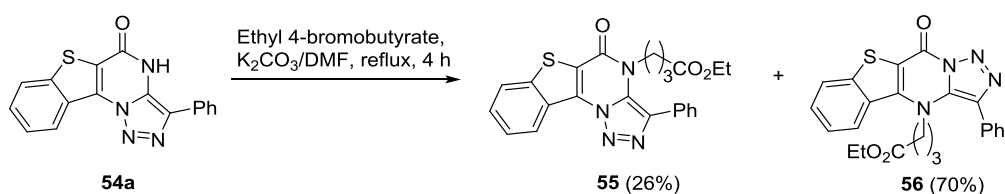
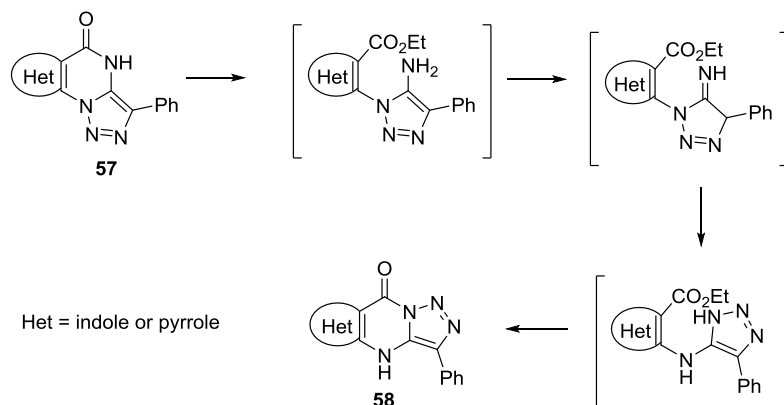
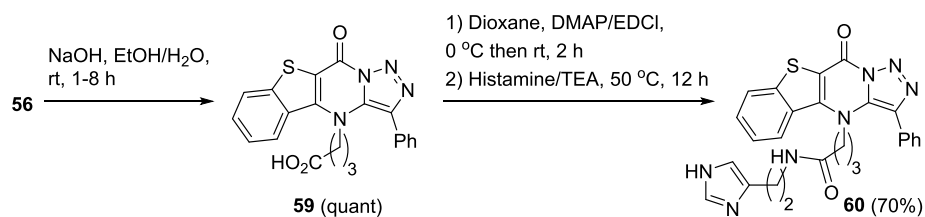


Схема 12



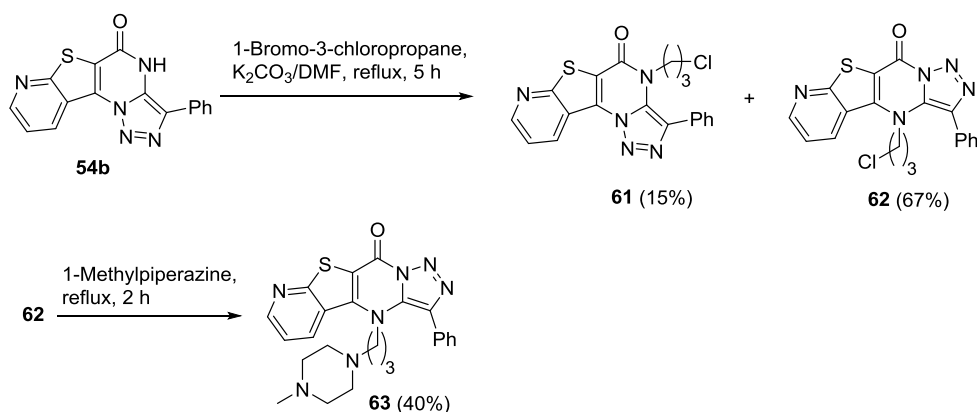
Линейный изомер **56** гидролизовали NaOH в EtOH/H₂O с получением соответствующего промежуточного продукта **59**. Производное **60** было получено реакцией карбоновой кислоты **57** с гистамином и EDCI/DMAP (EDCI – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, DMAP – 4-диметиламинопиридин) (схема 13).

Схема 13



В реакции ангулярного тетрациклического соединения **54b** с 1-бром-3-хлорпропаном в ДМФА/ K_2CO_3 наряду с образованием ожидаемого хлорпропильного производного **61** снова наблюдали перегруппировку с конкурентным образованием линейного изомера **62** как основного продукта (схема 14). В результате кипячения соединения **62** в 1-метилпиперазине было получено производное **63** (схема 14).

Схема 14



Таким образом, полученные экспериментальные данные способствовали синтезу новых линейных изомеров производных бензо- (**60**) и пиридино- (**63**) аннелированных тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, обладающих противоопухолевой активностью – аналогов ангулярных изомеров **64** и **65** (рис. 7) [74].

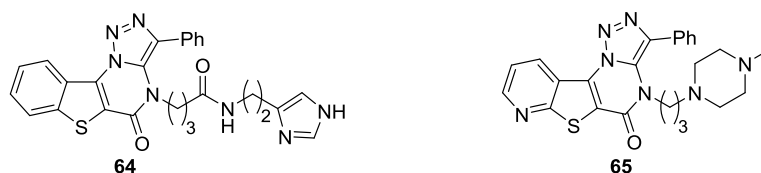
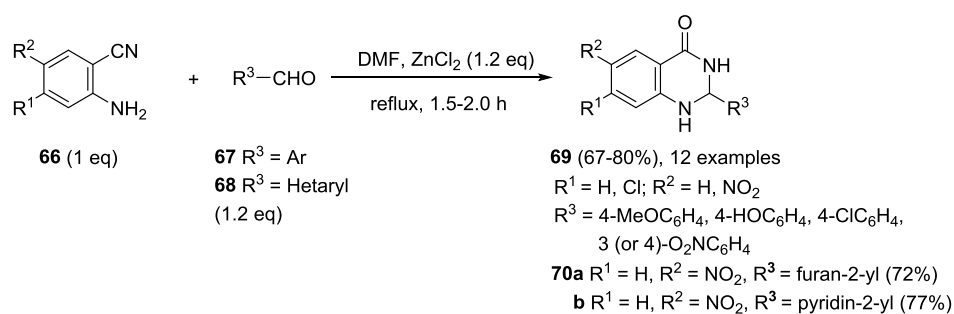


Рисунок 7. Аннелированные тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидины с хорошей противоопухолевой активностью (**64**, $pGI_{50} = 4.73-6.74$; **65**, $pGI_{50} = 5.03-6.80$).

1.3. Перегруппировка конденсированных гетероциклических систем, содержащих 6-тичленные кольца с атомами азота и кислорода

В группе Ли (Li) [77] разработан эффективный, катализируемый кислотой Льюиса метод синтеза производных 1,2-дигидрохиназолин-4(3*H*)-онов **69** конденсацией ароматических *o*-аминонитрилов **66** с ароматическими альдегидами **67** в кипящем диметилформамиде (схема 15). При этом производные 1,2-дигидрохиназолин-4(3*H*)-она **69** были получены с хорошими выходами. Положение и природа заместителя в фенильном кольце арилальдегидов не влияют на выход хиназолинона несмотря на то, что использовались бензальдегиды с нитро- и метокси- заместителями с кардинально различающимся электронным влиянием на ароматическую систему. Гетероароматические альдегиды **68** также легко вступали в реакцию с *o*-аминонитрилом **66a** ($R^1 = H$, $R^2 = NO_2$) с образованием хиназолинонов **70a** и **70b** с выходом 72 и 77% соответственно (схема 15).

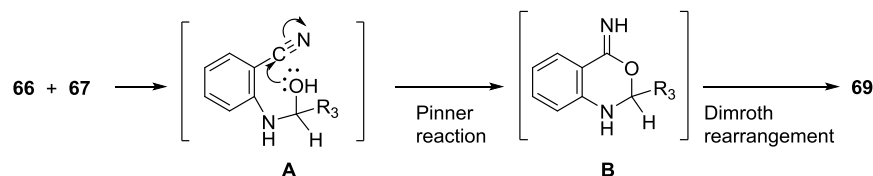
Схема 15



Возможный механизм реакции (схема 16) включает в себя присоединение аминогруппы *o*-аминонитрила **66** к карбонильной группе альдегида **67** с образованием

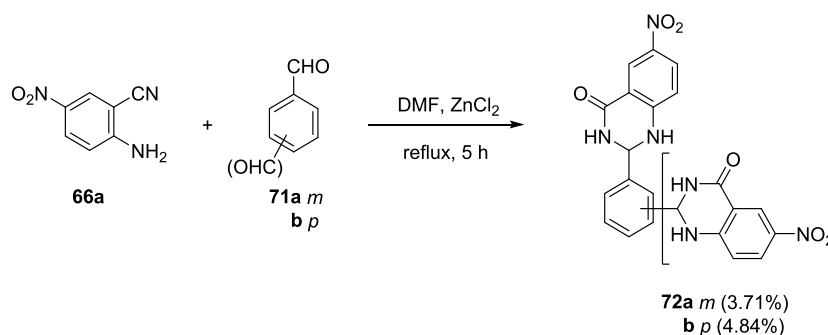
промежуточного соединения **A**. Гидроксильная группа в соединении **A** внутримолекулярно атакует нитрильную группу (реакция Пиннера) [78] с формированием бензоксазина **B**, который далее подвергается перегруппировке Димрота с образованием конечного продукта **69**.

Схема 16



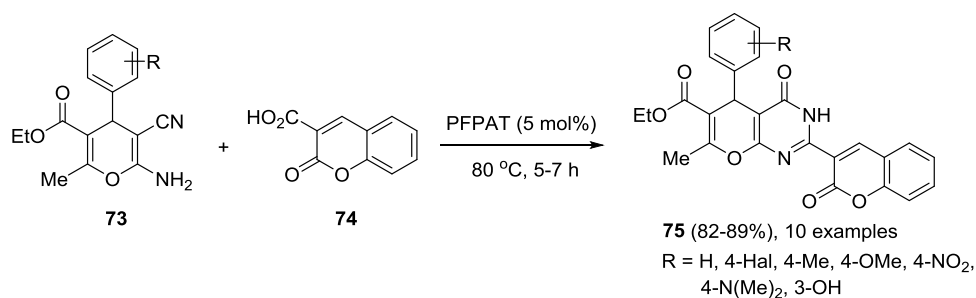
Использование в этой реакции изо- (**71a**) и тере- (**71b**) фталальдегидов обеспечивает образование соответствующих бис-хинозалинонов **72a,b** (схема 17).

Схема 17



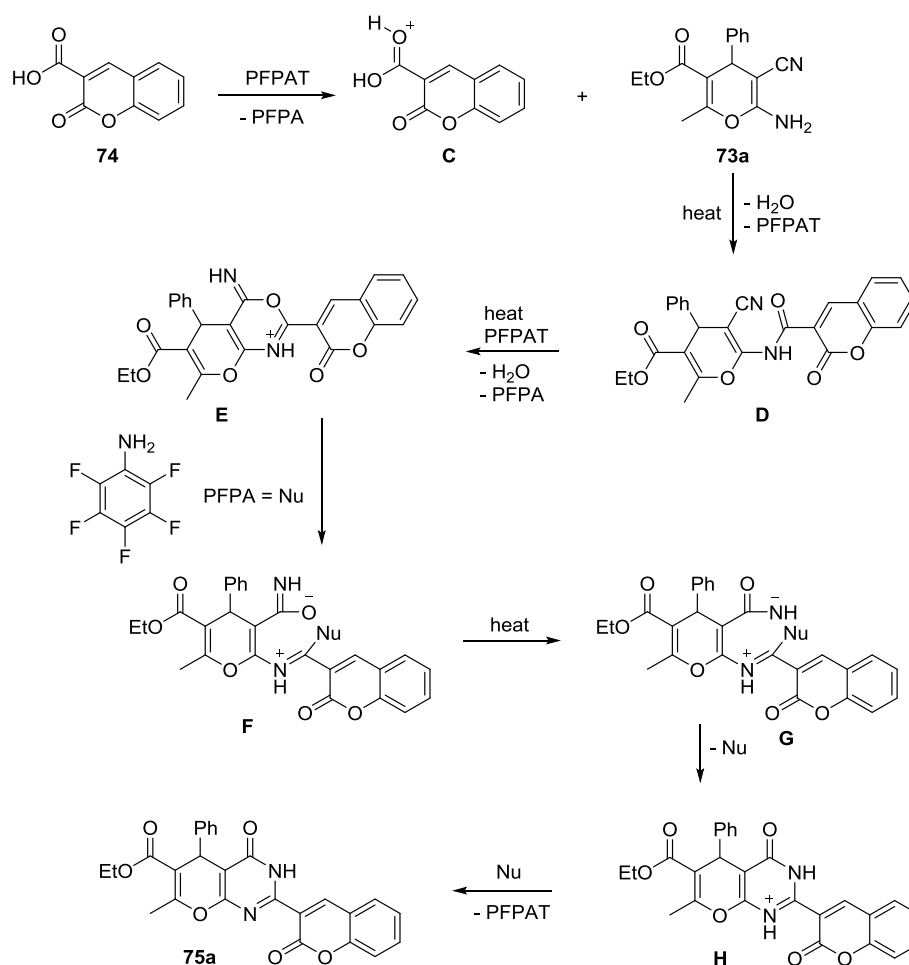
В группе Мансура (Mansoor) [79] разработан новый простой, эффективный и без применения растворителей метод синтеза производных ряда этиловых эфиров 4,5-дигидро-7-метил-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-4-оксо-5-арил-3*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **75**, который базируется на конденсации этиловых эфиров 2-амино-3-циано-6-метил-4-арил-4*H*-пиран-5-карбоновой кислоты **73** с кумарин-3-карбоновой кислотой **74** в присутствии пентафторфениламмоний трифлата (PF₆AT) в качестве недорогого органокатализатора (схема 18). Этот метод отличают высокие выходы, экологичность, простота исполнения, короткое время реакции, легкость выделения продукта.

Схема 18



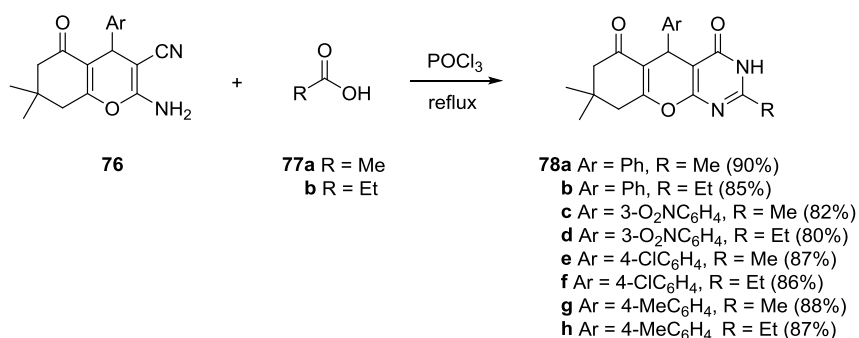
Чтобы объяснить образование соединения **75a** через реакцию конденсации, был предложен механизм процесса (схема 19), который включает в себя, во-первых, протонирование кумарин-3-карбоновой кислоты **74** пентафторфениламмоний трифлатом (PFAT) в качестве кислоты Бренстеда с образованием катионного промежуточного продукта **C**. Далее в результате амидирования **C** посредством производного 2-амино-4*H*-пирана **73a** образуется **D**. На следующей стадии происходит протонирование нитрильной группы промежуточного продукта **D** с последующей реакцией циклоприсоединения с образованием промежуточного продукта **E**. В дальнейшем реакция присоединения PFPA с раскрытием кольца до промежуточных соединений **F** и **G** и последующим замыканием кольца промежуточного соединения **G** приводит к образованию промежуточного соединения **H**, которое превращается в **75a** в результате реакции депротонирования. Интересно, что образование соединения **75a**, полученного в результате конденсации кумарин-3-карбоновой кислоты **74** с производным 2-амино-4*H*-пирана **73a**, подтверждает механизм реакции, который изредка описывается в литературе как перегруппировка Димрота [2, 80].

Схема 19



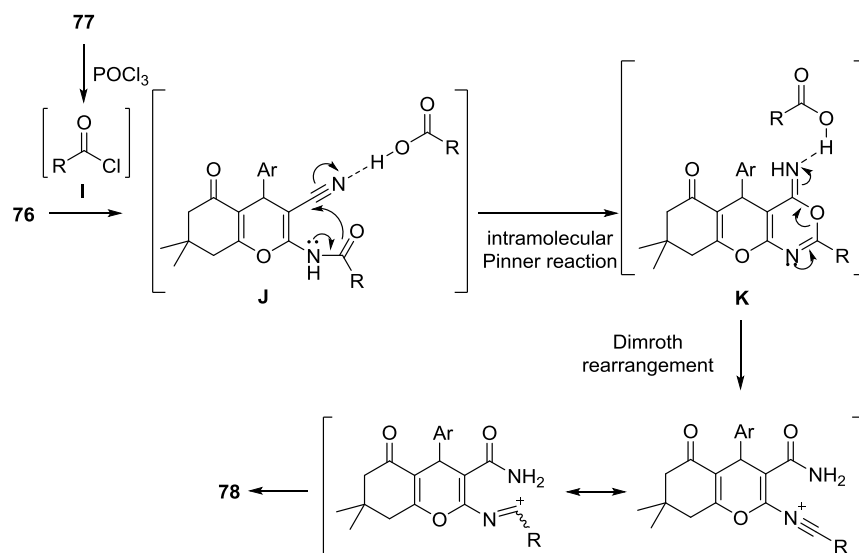
В группе Давудниа (Davoodnia) показано [81], что реакция 2-амино-4-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрилов **76** с избытком алифатических карбоновых кислот (**77a** или **77b**) в присутствии хлорокиси фосфора (POCl₃) дает новые 2-алкил-5-арил-8,8-диметил-8,9-дигидро-3H-хромено[2,3-d]пиримидин-4,6(5H,7H)-дионы **78a-h** с высокими выходами (схема 20). Оптимальными условиями для проведения реакции является кипячение 2-амино-4-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрилов **76** в избытке уксусной кислоты (**77a**) в присутствии POCl₃ в качестве хлорирующего агента в течение 150 минут. Снижение температуры реакции до 100 °C приводило к снижению выхода продукта с 90 до 78% при прочих равных условиях. Для сравнения синтез соединения **78a** также был проведен с использованием тионилхлорида (SOCl₂). В этих условиях продукт **78a** был получен с выходом 82%. Поэтому все последующие реакции синтеза соединений **78b-h** проводили в присутствии POCl₃ при кипячении в уксусной (**77a**) или пропановой (**77b**) кислоте.

Схема 20



Предполагаемый механизм образования соединений **78** включает в себя тандемные внутримолекулярную реакцию Пиннера и перегруппировку Димрота, как представлено на схеме 21. Хлорирование карбоновой кислоты **77a** или **77b** посредством POCl₃ дает ацилхлорид **I**, который вступает в реакцию с исходными соединениями **76** с формированием промежуточного продукта **J**. Это соединение подвергается внутримолекулярной реакции Пиннера и последующей перегруппировке Димрота с получением конечных продуктов **78** через оксазиновый интермедиат **K** (схема 21).

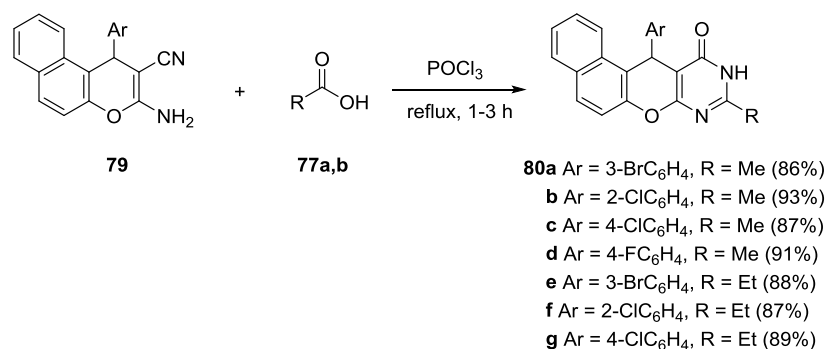
Схема 21



В группе Давудниа (Davoodnia) [82] также осуществлён синтез некоторых 9-алкил-12-арил-10,12-дигидро-11*H*-бензо[*f*]хромено[2,3-*d*]пиримидин-11-онов **80** посредством внутримолекулярной реакции Пиннера 3-амино-1-арил-1*H*-бензо[*f*]хромен-2-

карбонитрилов **79** с алифатическими карбоновыми кислотами **77a** и **77b** в присутствии POCl_3 (схема 22) с последующей перегруппировкой Димрота.

Схема 22

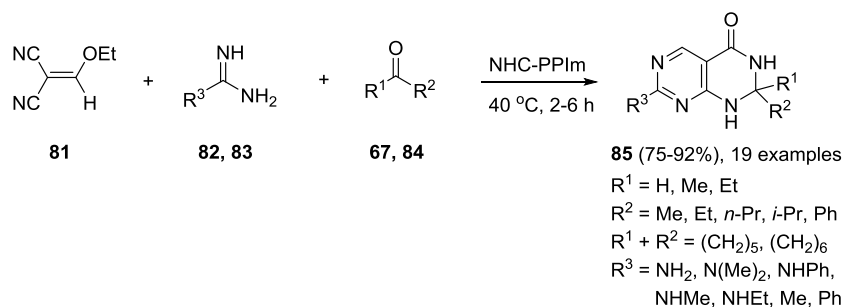


По последовательности стадий механизм образования тетрациклических соединений **80a-g** идентичен механизму образования соединений **78a-h** [81], приведённому выше (схема 21). Были проанализированы антибактериальная активность синтезированных соединений против *B. cereus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. enterica subsp. Enterica*, и бактерии *E. Coli* [82]. Все соединения ингибировали рост тестируемых бактерий в концентрации 5 мг/мл. Соединение **80e** с самым низким MIC и MBC против *B. cereus* было сопоставимо с действующими стандартами против этой бактерии – тетрациклином и ампициллином.

В группе Ши (Shi) разработан катализируемый *N*-гетероциклическим карбеном (NHC-PPIm – в данном случае генерируемый концентрированием водного раствора 1,3-дипропилимидазолийгидроксида) [83] метод синтеза 2,3-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиримидин-4(1*H*)-онов **85**, основанный на трёхкомпонентной реакции 2-(этоксиметил)малонитрила **81**, гуанидинов **82** (или амидинов **83**) и кетонов **84** (или альдегидов **67**) (схема 23) [84]. Этот высокоэффективный метод включает каскад превращений, таких как реакция Михаэля, циклизация, изомеризация, ароматизация, затем нуклеофильная атака и перегруппировка Димрота. Метод позволяет избежать использования дорогостоящих реагентов и многостадийных процессов. Были исследованы серии кетонов **84** (или бензальдегидов **67**) и гуанидинов **82** (или амидинов **83**); результаты суммированы в схеме 23. Теоретически различные карбонильные соединения могли бы влиять отрицательно на эту реакцию из-за стерического затруднения и загруженности кольца, но все карбонильные соединения, прореагировавшие с гуанидином **82a** ($\text{R}^3 = \text{NH}_2$), давали хорошие и высокие выходы **85** (75-92%), *N,N*-диметилгуанидин **82b** ($\text{R}^3 = \text{N}(\text{Me})_2$) также давал соответствующие

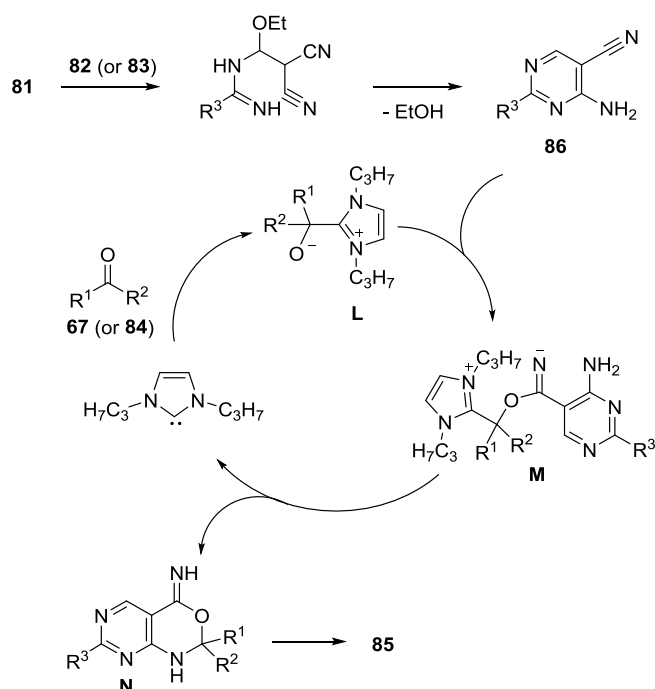
соединения **85** с хорошими выходами (79-86%). Чтобы расширить сферу применения этой *one-pot* методологии, был выбран определённый ряд гуанидинов **82** ($R^3 = \text{NHPh}$ (**c**), NHMe (**d**), NHEt (**e**)) и амидинов **83** ($R^3 = \text{Me}$ (**a**), Ph (**b**)), и соответствующие соединения **85** были получены с хорошим или высоким выходом (75-91%). Эти результаты иллюстрируют универсальность NHC-PPIIm и преимущества данного *one-pot* метода.

Схема 23



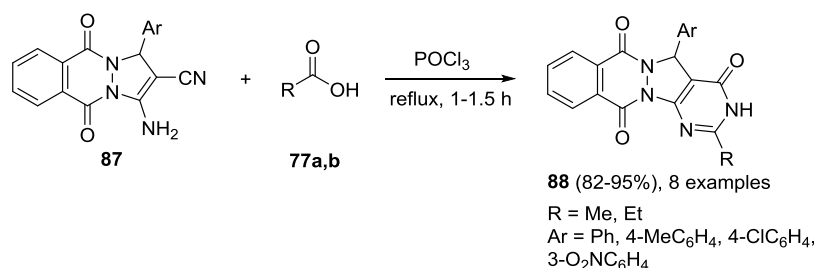
Что касается механизма протекания реакции, как показано на схеме 24, на первоначальной стадии 2-(этоксиметил)малонитрил **81** подвергается реакции присоединения по Михаэлю с гуанидинами **82** (или амидинами **83**), после чего следует циклизация, изомеризация и ароматизация до промежуточного соединения – 4-аминопиримидин-5-карбонитрила **86**. Нуклеофильная атака промежуточного соединения Бреслоу (Breslow) **L** цианом **86** приводит к соединению **M**. Затем **M** высвобождает NHC-PPIIm и образуется 3,1-оксазин **N**, который впоследствии претерпевает перегруппировку Димрота с формированием конечного продукта **85**.

Схема 24



В группе Давудниа (Davoodnia) получены производные пиримидо[4,5:3,4]пиразоло[1,2-*b*]фталазин-4,7,12-трионовой кольцевой системы **88** реакцией 3-амино-1-арил-5,10-диоксо-5,10-дигидро-1*H*-пиразоло[1,2-*b*]фталазин-2-карбонитрилов **87** с алифатическими карбоновыми кислотами **77a,b** в присутствии POCl_3 (схема 25) [85].

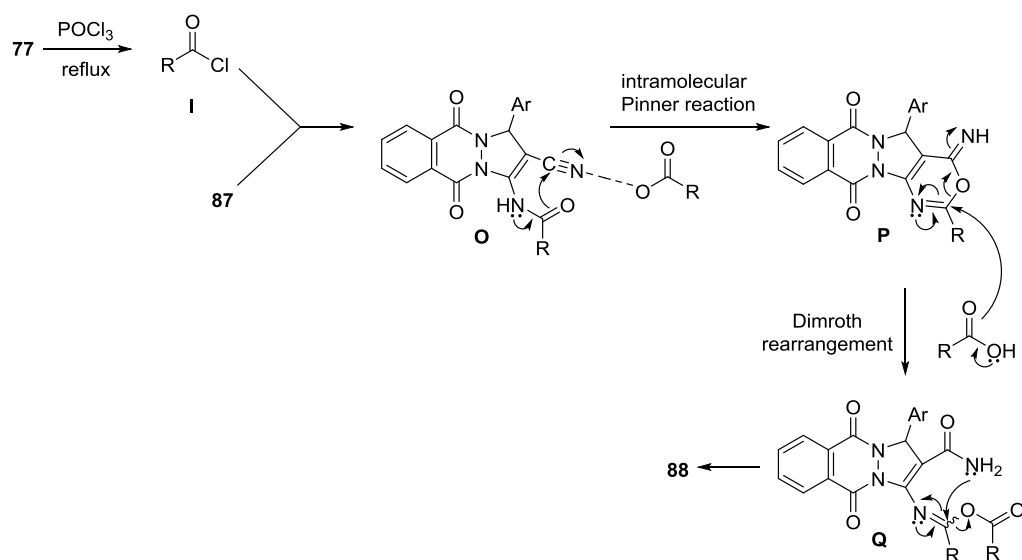
Схема 25



Механизм реакции включает в себя каскадный процесс, аналогичный случаям синтеза **78a-h** (схема 21) [81] и **80a-g** [82], которые инициируются POCl_3 с образованием ацилхлорида **I** из соответствующей карбоновой кислоты. Далее нуклеофильная атака аминогруппы в соединениях **87** на активированную карбонильную группу ацилхлорида **I** приводит к образованию промежуточного соединения **O**, которое затем

внутримолекулярно циклизуется по реакции Пиннера с образованием оксаинового промежуточного соединения **P**. Промежуточное соединение **P** впоследствии подвергается перегруппировке Димрота с образованием конечных тетрациклических продуктов **88** через промежуточное соединение **Q** (схема 26). В этих условиях, попытки выделить промежуточные соединения не увенчались успехом даже после тщательного мониторинга реакций.

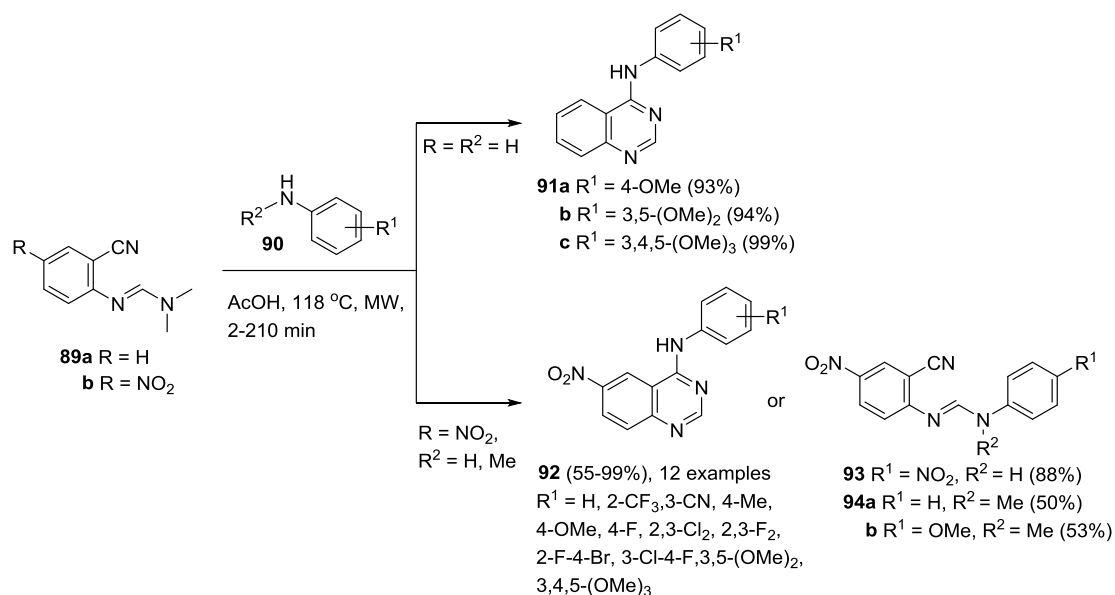
Схема 26



1.4. Перегруппировка конденсированных гетероциклических систем, содержащих 6-членные кольца с двумя атомами азота

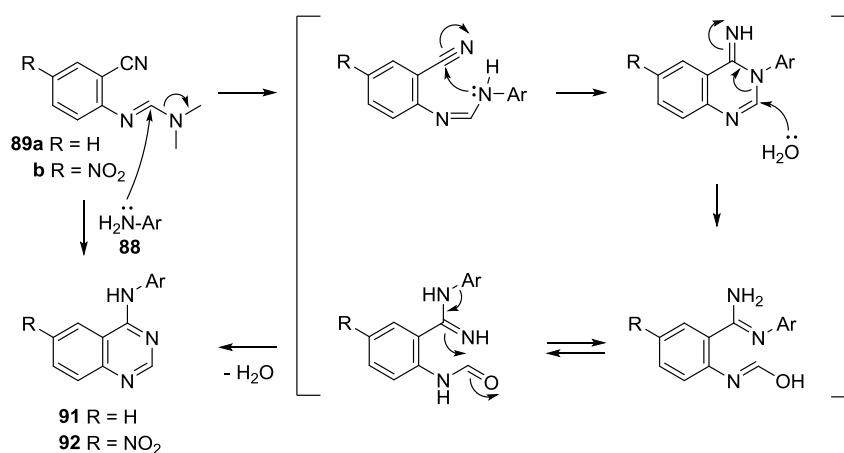
В группе Бессона (Besson) разработан полезный и быстрый подход к 4-анилино-6-нитрохиназолинам **91** и **92**, в основе которого лежит инициируемая микроволновым облучением конденсация *N*-(2-циано-4-арил)-*N,N*-диметилформамидинов **89a,b** с анилинами **90** (схема 27) [80]. В случае реакции **89b** с ароматическим амином **90a** ($\text{R}^2 = \text{H}$) с сильной электрооакцепторной 4- NO_2 -группой процесс останавливается на стадии образования амидина **93** (схема 27).

Схема 27



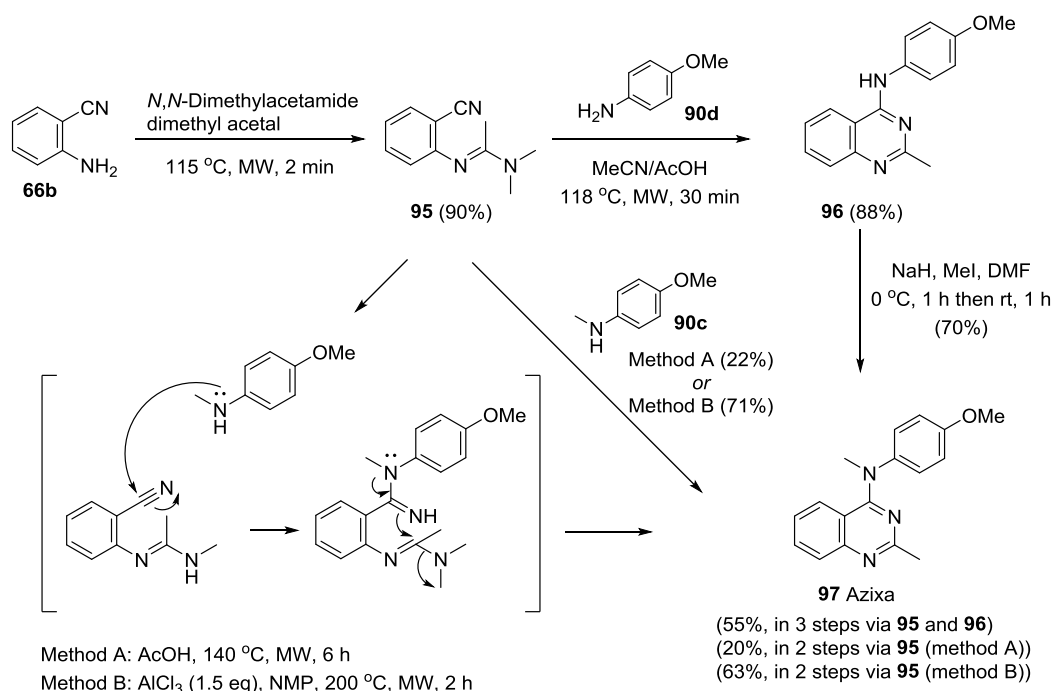
Образование соединений **94a,b** при конденсации *N*-метиланилинов **90b** (R¹ = H, R² = Me) и **90c** (R¹ = 4-OMe, R² = Me) с имином **89b** подтверждает механизм реакции, который до сих пор редко описывался в литературе [86]. Авторы [80] предполагают, что ароматический амин **90** атакует углеродный атом *N,N*-диметиламида **89**, что приводит к выбросу диметиламина. Промежуточный ароматический амидин может затем циклизироваться в хиназолиновую структуру, в которой эндоциклический и экзоциклический атомы азота меняются местами в результате перегруппировки Димрота, что приводит к 4-анилинохиназолинам **91** и **92** (схема 28).

Схема 28



В группе Бессона (Besson) был предложен короткий и эффективный путь к *N*-(4-метоксифениламино)-*N*,2-диметилхиназолину **97** – Азиксу [AzixaTM (EPi28495, МРС-6827)], представляющему собой низкомолекулярный ингибитор образования микротрубочек и идентифицированный как мощный индуктор апоптоза [87-89]. Более того, Азикса способна преодолевать гематоэнцефалический барьер и накапливаться в головном мозге [89]. Это свойство делает Азиксу хорошим кандидатом для лечения первичных и метастатических опухолей головного мозга, лечение которых фактически ограничено. Синтез 4-анилинохиназолина **97** начинается с антранилонитрила **66b** и *N,N*-диметилацетамида диметилацетала (схема 29). По сравнению с синтезированными ранее соединениями **89a,b**, для синтеза амидина **95** требуется больше энергии из-за стерических затруднений, связанных с метильными группами при атоме азота. Однако он был получен с высоким выходом (90%) после 2 мин облучения при 115 °С. Конденсация 4-метоксианилина **90d** с амидином **95** в условиях, описанных для продуктов **91** и **92**, требовала более длительного времени реакции (30 мин) для получения хиназолина **96** с выходом 56% вместе со значительным количеством побочных продуктов. Однако нагревание амидина **95** в смеси ацетонитрил/уксусная кислота (объемное соотношение 7:3) дает высокий выход (88%) *N*-(4-метоксифениламино)-2-метилхиназолина **96**, который после *N*-метилирования превращается в Азиксу **97** с выходом 55% в расчёте от исходного антранилонитрила **66b**.

Схема 29



С использованием перегруппировки Димрота Смитом (Smith) с группой исследователей был предложен альтернативный путь (схемы 30-32) [90] к синтезу Вандетаниба (Vandetanib) **107**, открытому AstraZeneca, являющемуся перорально доступным ингибитором тирозинкиназы с активностью против VEGFR / EGFR / RET, и в настоящее время используемому для лечения медуллярного рака щитовидной железы.⁹⁰ 9-Стадийный метод (схемы 30-32) [90] позволил синтезировать Вандетаниб с выходом 7% по сравнению с ранее описанными 12-14-тистадийными методами (схема 33), обеспечивающими образование Вандетаниба с 4-20%-ным выходом [92-94]. Этот метод легко осуществим, хроматографическая очистка требуется только на четвёртой стадии (схема 30, **101** → **102**).

Схема 30

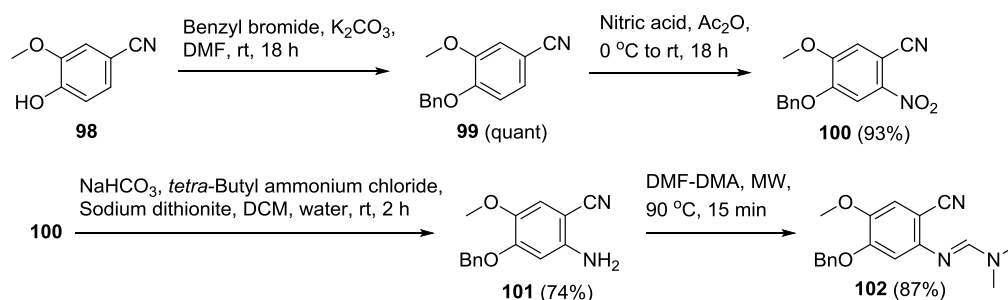


Схема 31

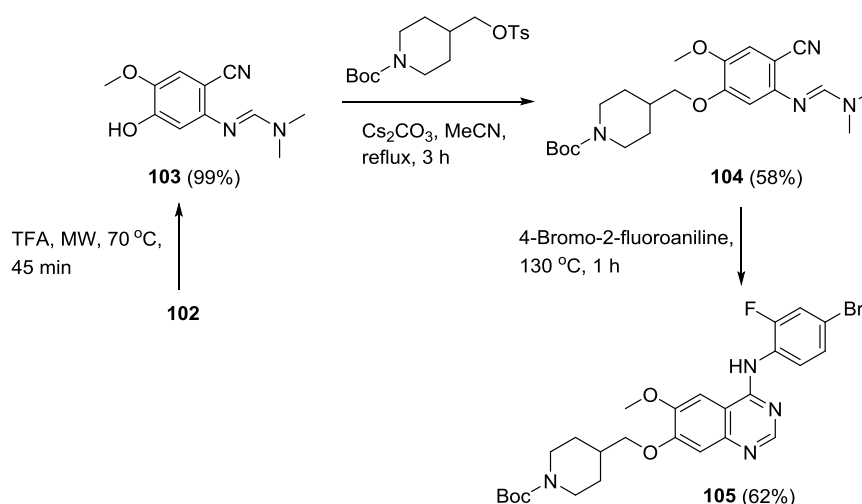


Схема 32

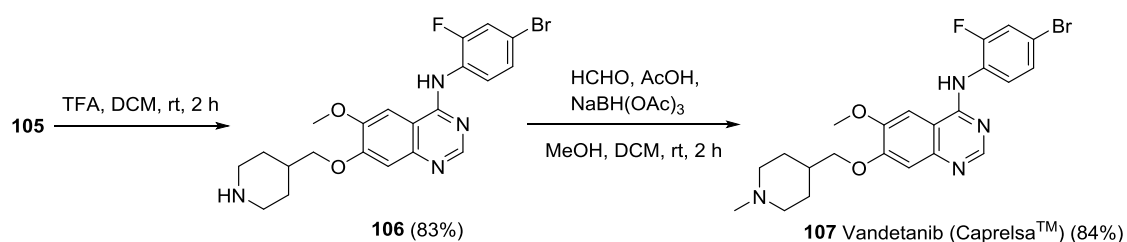
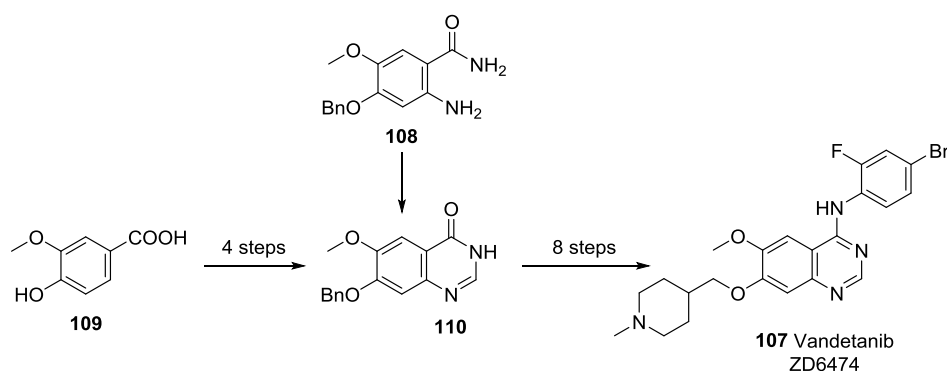
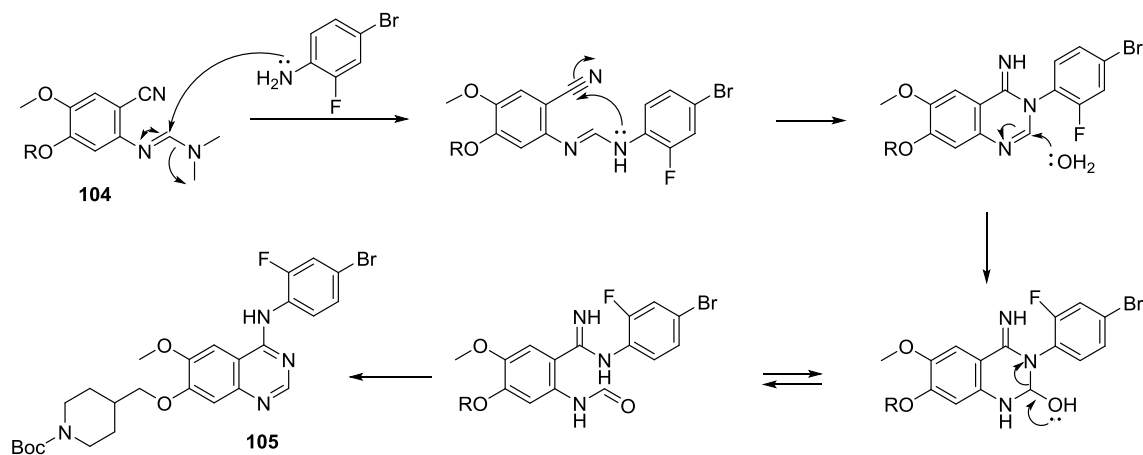


Схема 33



Предложенный механизм перегруппировки Димрота приведён на схеме 34 [90].

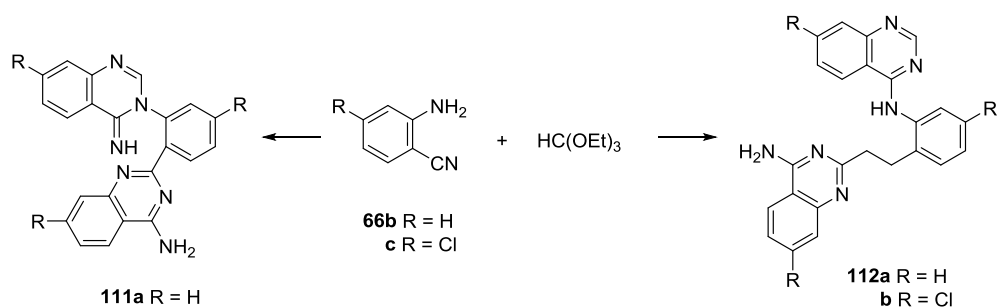
Схема 34



В группе Проэнса (Proença) показано [95], что реакции антранилонитрила и триэтилортоформиата (TEOF) в зависимости от условий проведения эксперимента приводят к различным производным хиназолина с высокими и низкими выходами, как в виде индивидуальных соединений, так и в виде смесей. Например, соединение **111a** выделяли, когда смесь антранилонитрила **66b** и TEOF (1:1) перемешивали при

комнатной температуре в течение 5 дней в присутствии уксусной кислоты (табл. 1, строка 1). Использование петролейного эфира в качестве растворителя приводило к образованию соединения **112a** либо при выдерживании при комнатной температуре в течение 5 дней (табл. 1, строка 2), либо при кипячении в течение 30 минут (табл. 1, строка 3). Образование соединения **112a** происходит в результате перегруппировки Димрота соединения **111a** (схема 35), что было подтверждено с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии. Реакция 2-амино-4-хлорбензонитрила **66c** с TEOF в кипящем этаноле в присутствии уксусной кислоты в качестве катализатора (табл. 1, строка 6) протекает с образованием **112b** в течение трёх дней с выходом 4%. При этом 88% исходного соединения остается незатронутым. Реакции же антранилонитрила **66b** и TEOF в присутствии уксусной кислоты в этаноле и в ацетонитриле при 40 °С в течение длительного времени (11 дней) завершаются образованием смесей соединений **111a** и **112a** в молярном соотношении 1:2.4 с суммарным выходом 14% (из этанола, табл. 1, строка 4) и 1:1 с суммарным выходом 11% (из ацетонитрила, табл. 1, строка 5), образуя в обоих случаях сложную для идентификации смесь продуктов.

Таблица 1

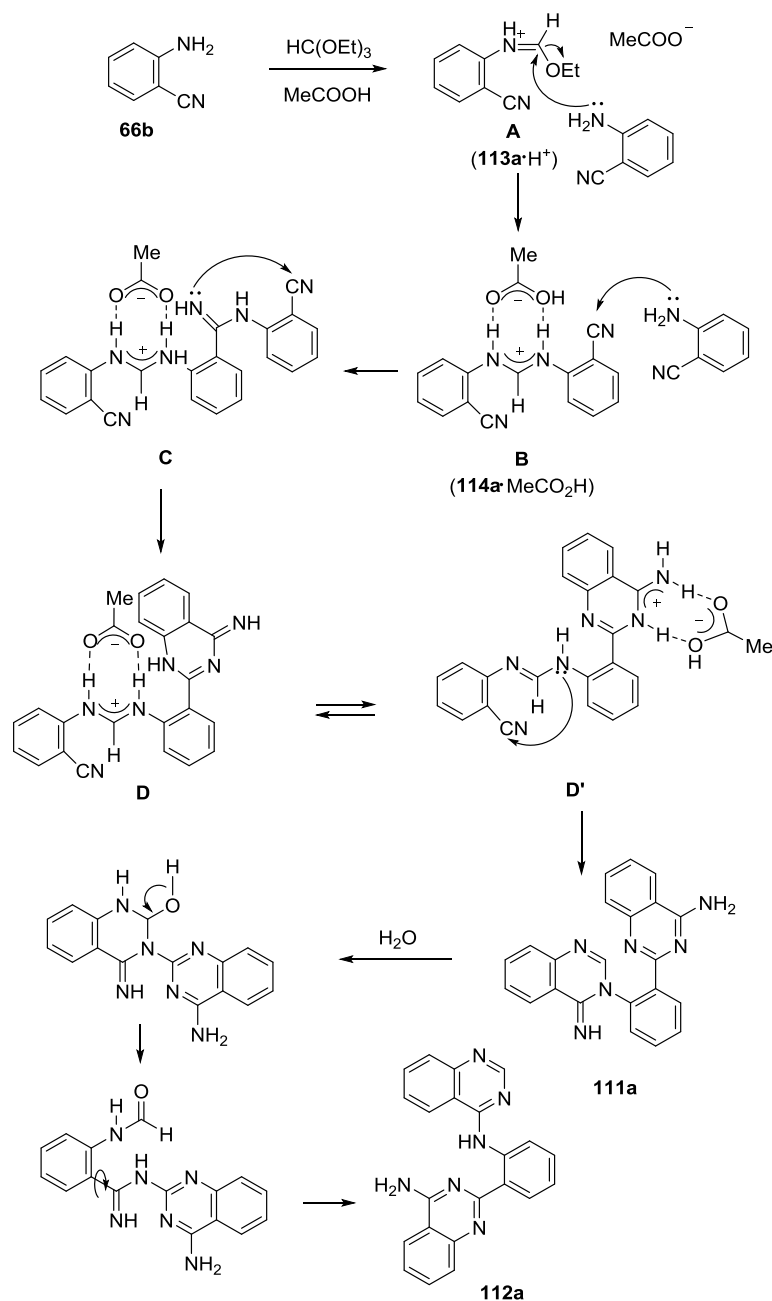


Условия реакции		Продукт
№		
1	66b + TEOF (1:1), AcOH (13 мл/ммоль 66b), комн. темп., 5 дней	111a (75%)
2	66b + TEOF (1:1), петролейный эфир (1 мл/0.6 ммоль 66b), AcOH (13 мл/ммоль 66b), комн. темп., 5 дней	112a (90%)
3	66b + TEOF (1:1), петролейный эфир (1 мл/0.2 ммоль 66b), AcOH (13 мл/ммоль 66b), кипячение, 30 мин	112a (52%)
4	66b + TEOF (1:1), EtOH (1 мл/ммоль 66b), AcOH (13 мл/ммоль 66b), 40 °С, 11 дней	111a + 112a (14%, 1:2.4)
5	66b + TEOF (1:1), MeCN (1 мл/ммоль 66b), AcOH (13 мл/ммоль 66b), 40 °С, 11 дней	111a + 112a (11%, 1:1)
6	66c + TEOF (1:2), EtOH (1 мл/0.2 ммоль 66c), AcOH (13 мл/ммоль 66c), кипячение, 3 дня	111b (4%)

Образование соединения **111a** под действием AcOH можно объяснить, если предположить, что внутримолекулярной циклизации в интермедиате **B** препятствует тесное ионное взаимодействие между амидиниевым и ацетатным ионами (схема 35) [95]. Тогда цианогруппа становится доступна для нуклеофильной атаки другой молекулой антранилонитрила **66b**, ведущей к интермедиату **C**. Внутримолекулярное образование связи между азотом иминогруппы и цианогруппой приводит к промежуточному соединению **D** с новым, более основным, аминопиримидиновым фрагментом. Ацетат-ион теперь будет предпочтительно стабилизироваться посредством ионного взаимодействия с амидиновым фрагментом в промежуточном соединении **D'**, что приведёт к внутримолекулярной циклизации с образованием **111a**. Неполярный растворитель будет способствовать образованию плотной ионной пары, в конечном

итоге ответственной за основной путь. Этим можно объяснить высокий выход продукта перегруппировки Димрота **112a**, полученного при кипячении или при длительном перемешивании при комнатной температуре в петролейном эфире соединения **111a** в присутствии каталитического количества кислоты.

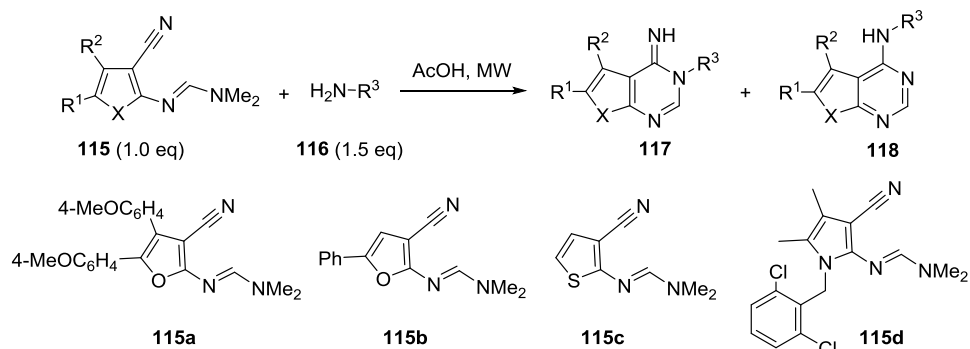
Схема 35

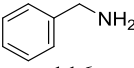
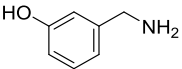
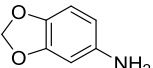
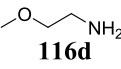
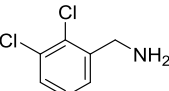
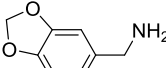


В группе Хана (Han) разработан новый дивергентный, эффективный и селективный синтез 3*H*-фуоро- (**117a**) и 3*H*-пирроло- (**117b-e**) [2,3-*d*]пиримидин-4(7*H*)-иминопроизводных и фуоро- (**118a-j**) и тиено- (**118k-n**) [2,3-*d*]пиримидин-4-аминов, с применением микроволнового облучения. В реакции использовались легкодоступные

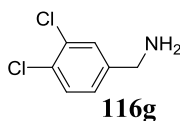
амины **116** и замещенные *N,N*-диметилформаминамины **115a-d** (табл. 2) [96]. Оптимальные условия реакции для синтеза фууро-, тиено-, и пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-иминопроизводных **117**: 110 или 140 °С, 25-35 мин, а для получения структурно различных фууро- и тиено[2,3-*d*]пиримидинов **118**: 180 °С, 35 мин.

Таблица 2



№	115	116	Продукт (выход) ^a
1	115a	 116a	118a (88%)
2	115a	116a	117a (69%) ^b
3	115a	 116b	118b (87%)
4	115a	 116c	118c (53%)
5	115a	 116d	118d (91%)
6	115a	 116e	118e (62%)
7	115b	116a	118f (72%)
8	115b	116b	118g (60%)
9	115b	116c	118h (51%)
10	115b	116e	118i (80%)
11	115b	 116f	118j (68%)

12	115c	116b	118k (86%)
13	115c	116f	118l (68%)
14	115c	116e	118m (77%)
15	115c		118n (81%)



16	115d	116a	117b (79%) ^c
17	115d	116b	117c (81%) ^c
18	115d	116c	117d (69%) ^c
19	115d	116f	117e (54%) ^c

^aВыход выделенных и охарактеризованных продуктов.

^bРеакцию проводили при 110 °С.

^cРеакцию проводили при 140 °С.

Предполагаемый механизм реакции, как показано на схеме 36 [96], включает в себя перегруппировку Димрота. Сначала аминогруппа соединения **116** атакует углеродный атом формамида **115** с образованием промежуточного соединения **E**. Затем происходит внутримолекулярное замыкание кольца с образованием интермедиата **F** с последующим удалением HNMe_2 группы и с получением продукта **117** (иминопродукт **117** является кинетическим продуктом). После этого вода в качестве нуклеофила атакует пиримидиновое кольцо и раскрывает его с формированием соединения **G**, в котором амидиновый фрагмент повернут на 180° по сравнению с таутомерной формой **G'**. Последующая электроциклизация в **H** и элиминирование воды приводит к термодинамически стабильному продукту **118** (предпочтителен при высокой температуре). Даже когда в качестве исходного реагента использовали *N*-2,6-дихлорбензильное производное пиррола **115d**, наблюдалась такая же тенденция (схема 37).

Схема 36

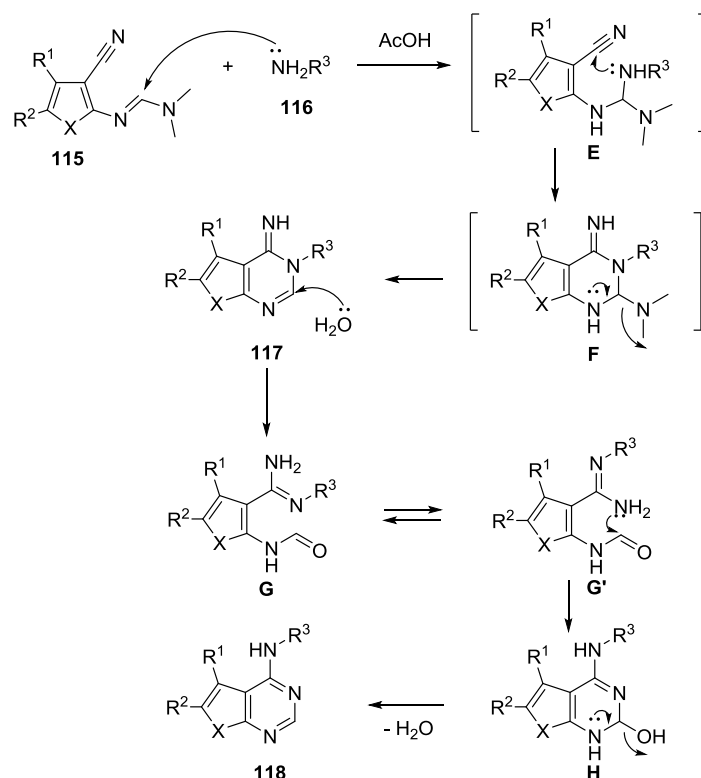
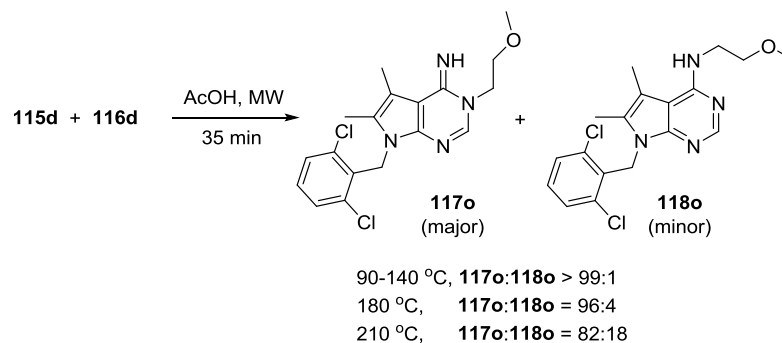
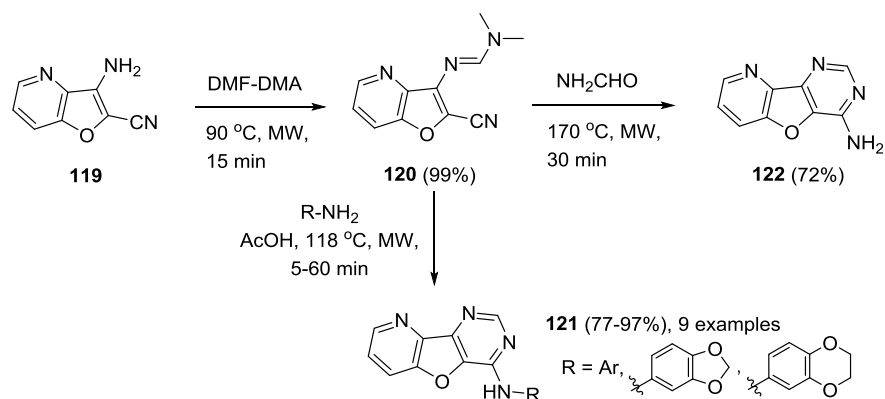


Схема 37



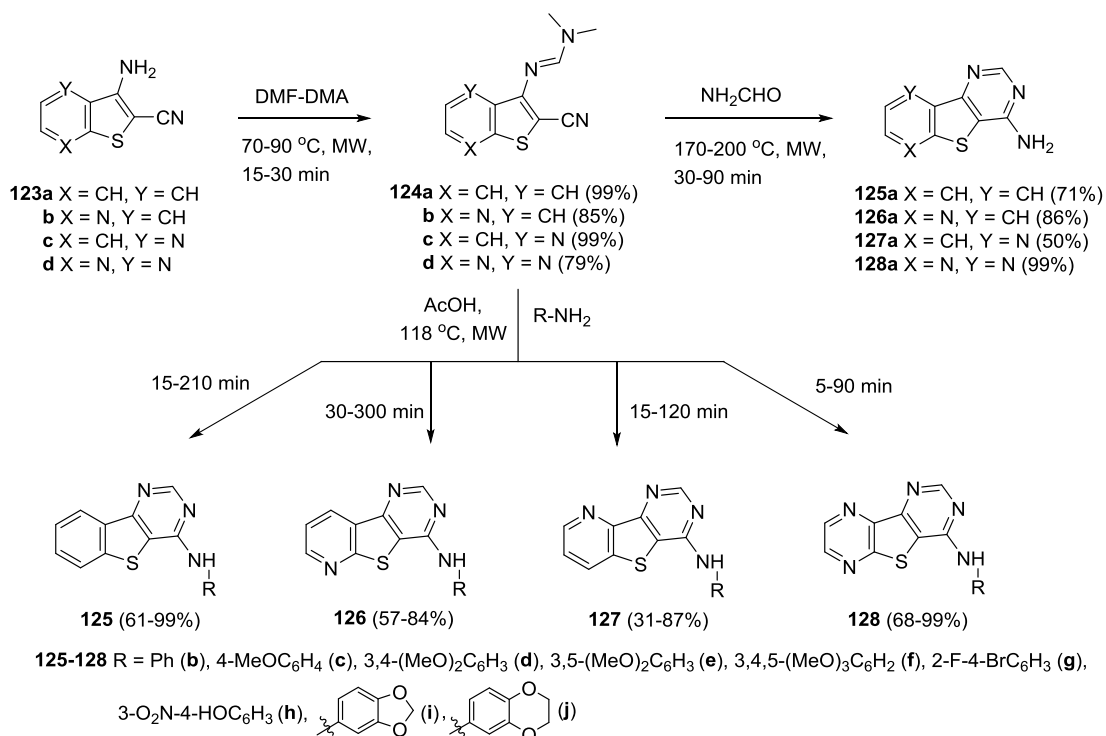
Аналогичной реакции подвергаются не только *N,N*-диметилформамидины **115**, но и их различно конденсированные аналоги. Например, в группе Бессона (Besson) показано [97], что реакция *N,N*-диметилформамида **120**, легко получаемого из 3-аминофуро[3,2-*b*]пиридин-2-карбонитрила **119** под действием диметилформамид-диметилацетала (DMF-DMA) с различными ароматическими аминами и формамидом (который играл двойную роль растворителя и реагента) под действием микроволнового облучения приводит к пиридо[2',3':4,5]фуоро[3,2-*d*]пиримидинам **121** и **122** соответственно (схема 38).

Схема 38



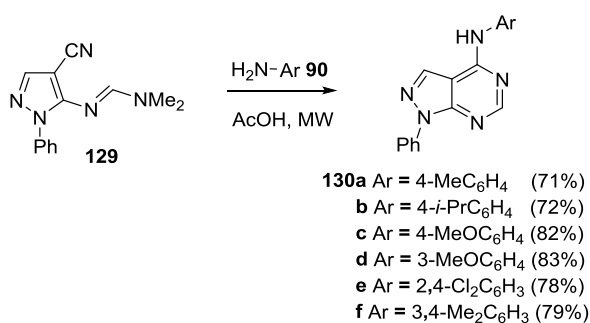
В группе Бессона (Besson) также впервые разработан и оптимизирован эффективный метод синтеза *N*-арилбензо[*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-аминов **125** и их пиридо- (**126**, **127**) и пиазино- (**128**) аналогов (схема 39) [98]. Соединения **125b-j**, **126b-j**, **127b-j** и **128b-j** были получены путем ускоренной микроволновым облучением конденсации ароматических аминов с *N'*-(2-цианоарил)-*N,N*-диметилформамидами **124a-d**. Последние были синтезированы реакцией соответствующего производного тиофена **123** с диметилформамид-диметилацеталем (DMF-DMA). Была оценена ингибирующая активность конечных продуктов против пяти протеинкиназ (CDK5/p25, CK1δ/ε, GSK3α/β, DYRK1A и CLK1). Серия соединений *N*-арилпиридо[3,2:4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амин **126a-j** оказалась особенно перспективной для разработки новых фармакологических ингибиторов CK1 и CLK1 киназ [98].

Схема 39



В группе Шихалиева показано, что реакция *N'*-(4-циано-2-фенил-2*H*-пиразол-3-ил)-*N,N*-диметилформамида **129** с анилинами **90** в AcOH под действием микроволнового облучения идет с образованием *N*-замещенных 1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-аминов **130** (схема 40) [99].

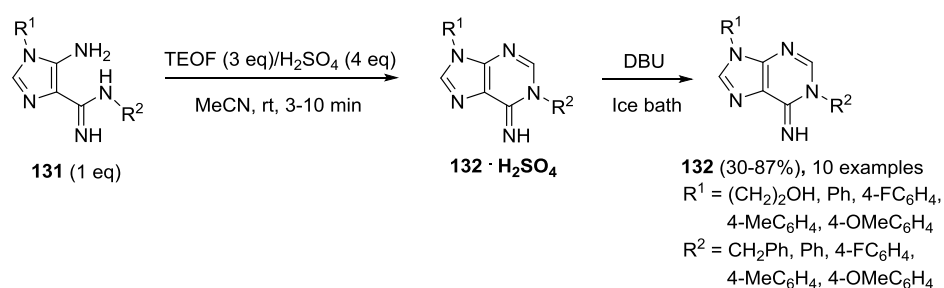
Схема 40



В группе Диас (Dias) разработаны новые и эффективные методы синтеза *N*1- и *S*6-замещенных аденинов из легкодоступных 5-аминоимидазол-4-карбоксамидинов **131** [100]. Конденсация этих соединений с триэтилортоформиатом (ТЕОФ) в присутствии H₂SO₄ привела к селективному синтезу *N*1-замещенных аденинов (схема 41). При этом реакцию с нейтральными амидинами **131** предварительно проводили при комнатной

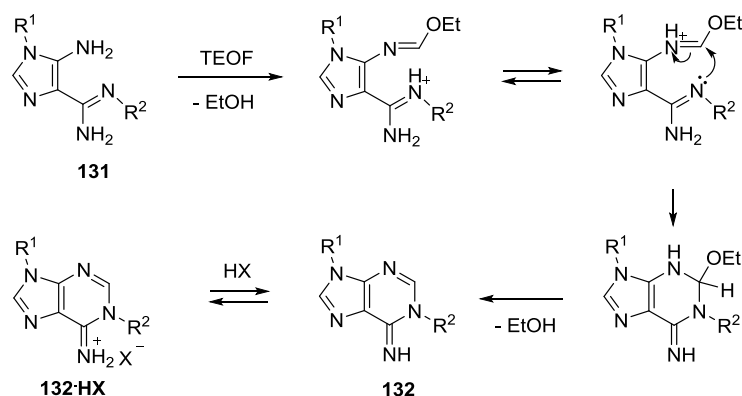
температуре в присутствии 1-4 экв. TEOF и каталитического количества серной кислоты, но реакция протекала очень медленно. При добавлении избытка H_2SO_4 (4 экв.) происходила быстрая реакция (5-10 мин) с образованием белых продуктов, которые легко выделялись фильтрацией и были идентифицированы как соли серной кислоты **132a**· H_2SO_4 ($\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, выход 64%) и **132b**· H_2SO_4 ($\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, выход 76%). Свободные основания – аденины **132** – были получены обработкой *in situ* соответствующих солей **132**· H_2SO_4 DBU.

Схема 41



Образование аденинов **132** вместо аденинов **133** объясняется региоселективной конденсацией TEOF с 5-аминогруппой имидазолов **131**, как показано на схеме 42. Альтернативная конденсация с 4-карбоксамидиновой группой из-за образования соли амидиния в присутствии серной кислоты является неблагоприятной.

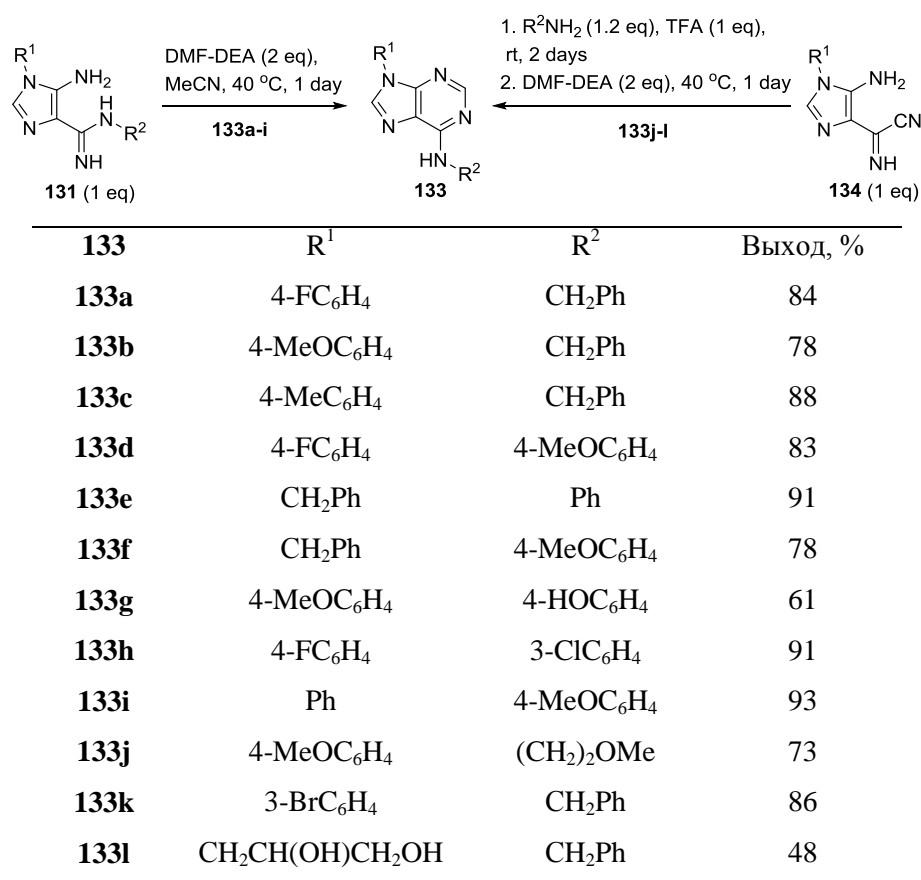
Схема 42



Региоселективный синтез 6-замещенных аденинов **133** осуществляется, когда те же самые предшественники реагируют с диметилформамид-диэтилацеталем (DMF-DEA) в ацетонитриле при 40 °C (схема 43) [100]. При проведении реакции в течение

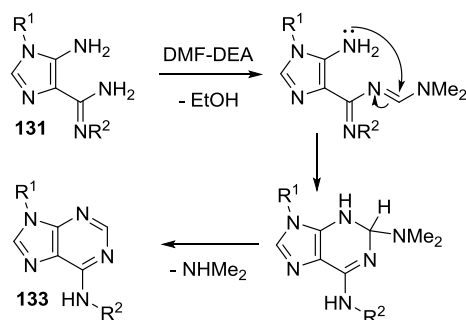
суток в этих условиях продукты **133a-i** были выделены с хорошими и высокими выходами (61-93%). Синтез С6-алкиладенинов **133j-l** был достигнут с помощью *one-pot* двухстадийной реакции из имидазолов **134** и бензиламина или 2-метоксиэтиламина. На первой стадии имидазол **134** сочетали с амином и 1 экв. TFA при комнатной температуре. Затем в реакционную смесь добавили DMF-DEA и продолжили реакцию в течение ночи, что привело к образованию аденинов **133j-l** с выходом 48-86%.

Схема 43



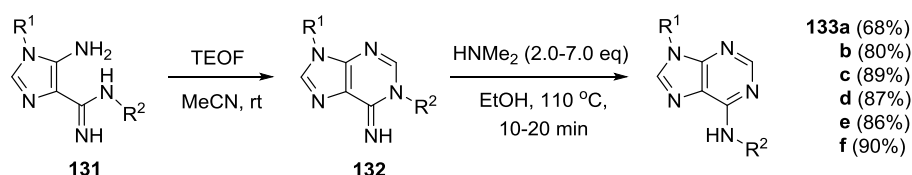
Образование исключительно С6-изомера этим путем свидетельствует о региоселективной конденсации DMF-DEA со свободной группой NH₂ 4-карбоксамидинового заместителя, как показано в механизме, изображённом на схеме 44.

Схема 44



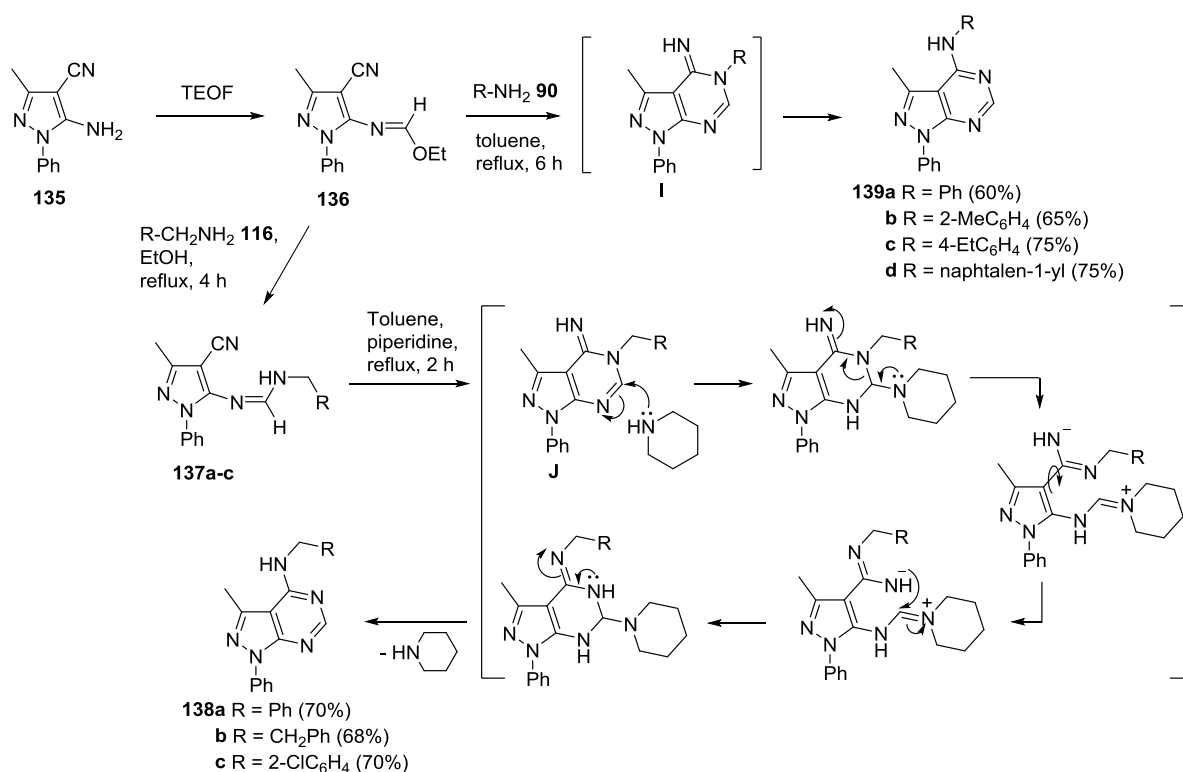
С6-Замещенные аденины **133a-f** также могут быть получены из N1-замещенных аденинов путем перегруппировки Димрота в присутствии диметиламина (схема 45).

Схема 45



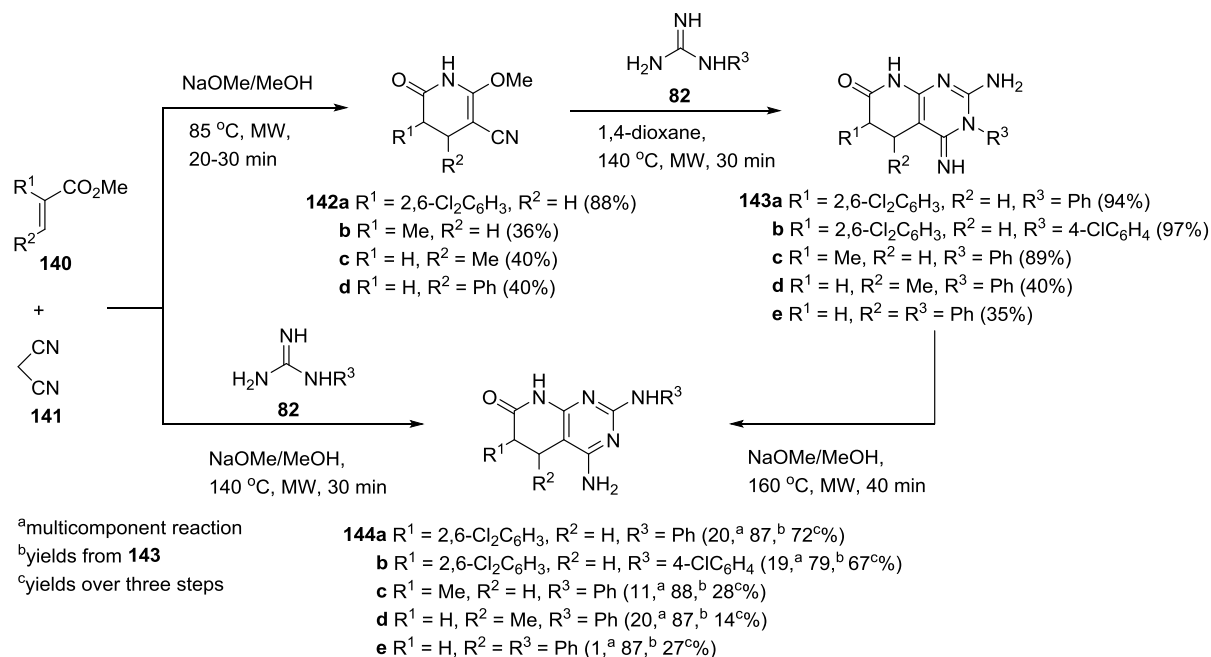
В группе Бен Джаннета (Ben Jannet) [101] взаимодействием 5-аминопиразол-4-карбонитрила **135** с TEOF было получено соответствующее этоксиметиленаминопроизводное **136** [102] и показано, что имидат **136** реагировал с алифатическими аминами **116** по двум своим электрофильным центрам с образованием в две стадии пиразолопиримидинов **138a-c** (схема 46). На первой стадии конденсация имидата **136** с аминами **116** в этаноле в присутствии каталитического количества уксусной кислоты приводит к промежуточным соединениям **137a-c** за счет нуклеофильной атаки NH₂-группы на имидный атом углерода. На второй стадии выделяемые амидины **137a-c** подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием *in situ* интермедиатов **J**, которые изомеризуются в термодинамически более стабильные производные пиразолопиримидинов **138a-c** через тандемное раскрытие и замыкание кольца пиримидина, катализируемое основанием (схема 46). Эта перегруппировка соответствует обсуждаемым в более ранних работах [103-105]. Реакция соединений **136** с ароматическими аминами **90** приводит к *N*-арил-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-аминам **139a-d** через перегруппировку Димрота промежуточно образующихся соединений **I** (схема 46) [101].

Схема 46



В группе Галве (Galve) разработаны два метода синтеза 2-ариламино-5,6-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-онов **144** (схема 47): один из них включает в себя многокомпонентную реакцию между α,β -ненасыщенным эфиром **140**, малонитрилом **141** и арилгуанидином **82** (предварительно полученного из карбонатной соли) в присутствии NaOMe в MeOH, а другой – перегруппировку Димрота 3-арилзамещенного пиридопиримидина **143**, образующегося при обработке пиридонов **142** с фенилгуанидином **82** в 1,4-диоксане, в 2-ариламинопиридопиримидин **144** при нагревании в MeOH в присутствии NaOMe [106]. Выходы (для каждой стадии и общий выход) ряда 2-ариламинозамещенных пиридопиримидинов **144** с использованием обеих методик показаны для сравнения на схеме 46.

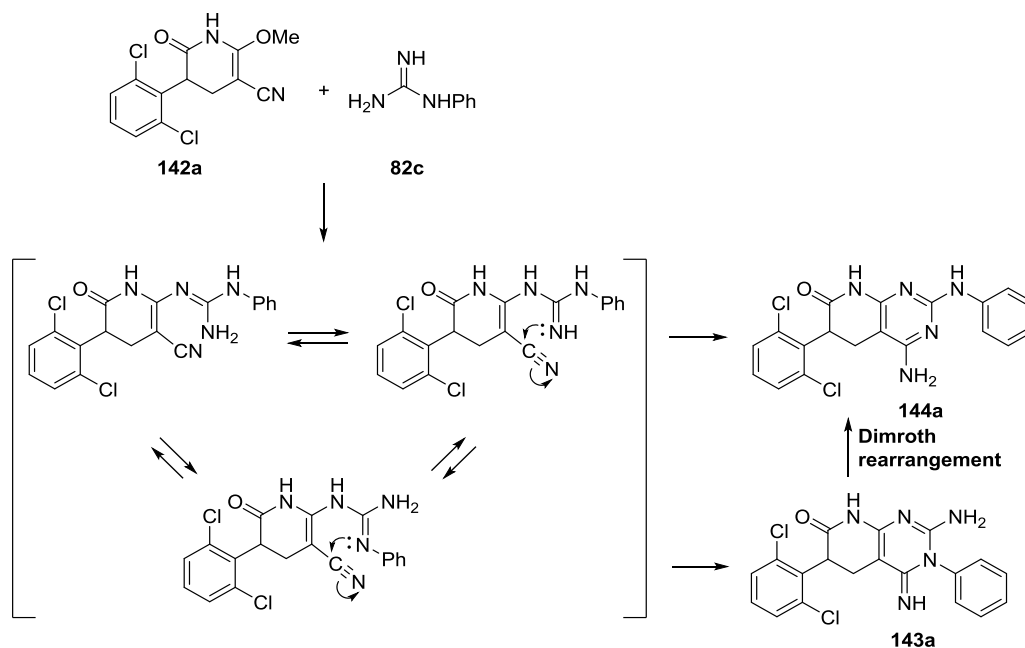
Схема 47



Как видно из данных схемы 47, (а) общие выходы образования 4-амино-5,6-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-онов **144** через 3-фенилзамещенные пиридопиримидины **143**, как правило, выше, чем полученные в результате многокомпонентной реакции; (б) когда α,β -ненасыщенный сложный эфир **140** имеет заместитель в β -положении (R^2), выходы обычно ниже, чем когда он присутствует в α -положении (R^1); и (с) хотя многокомпонентная реакция дает более низкие выходы, чем трехстадийная процедура, в некоторых случаях она может быть хорошей альтернативой, поскольку позволяет получить желаемый пиридопиримидин **144** в одну стадию.

Предполагаемый механизм образования соединений **143a** и **144a** приведен на схеме 48 [106].

Схема 48

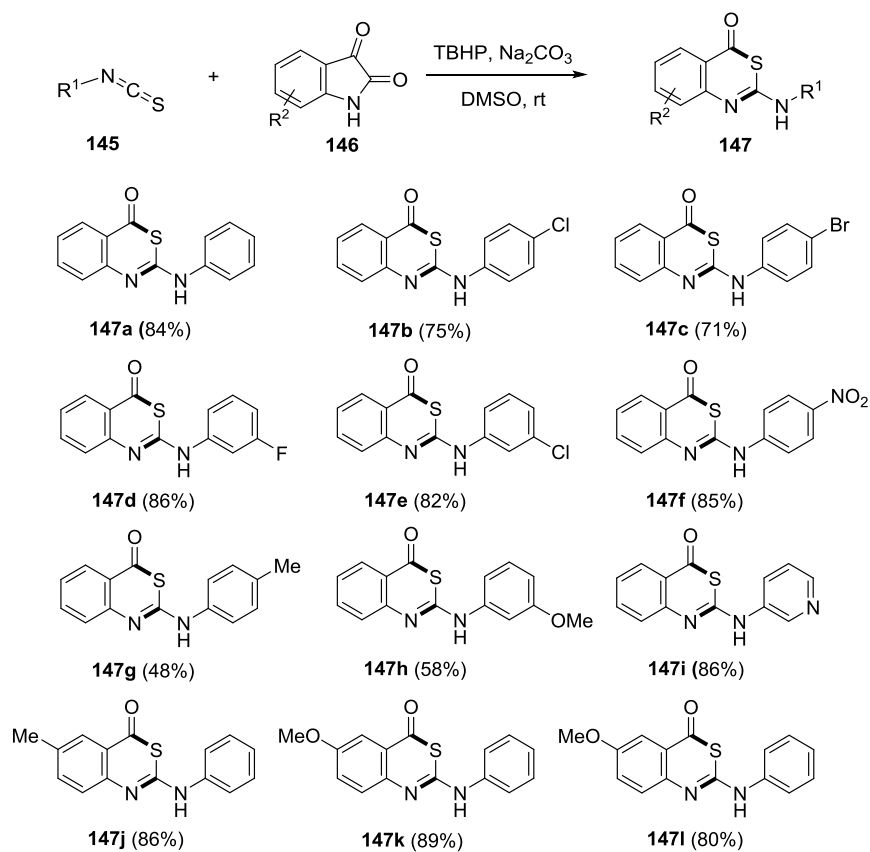


1.5. Перегруппировка конденсированных гетероциклических систем, содержащих 6-тичленные кольца с атомами азота и серы

В группе Чжоу (Zhou) разработан высокоселективный и эффективный, температурно зависимый хемодивергентный метод синтеза 4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-онов и 2-тиоксо-2,3-дигидрохинолазолин-4(1*H*)-онов из изотиоцианатов и изатинов [106]. Метод включает в себя каскад процессов окисления и декарбоксилирования с последующей циклизацией, при этом проведение реакции при комнатной температуре обеспечивает образование производных 2-амино-4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-онов **147** (схема 49), а при 80 °С – производных 2-тиоксо-4(3*H*)хинозалинонов **148** (схема 50).

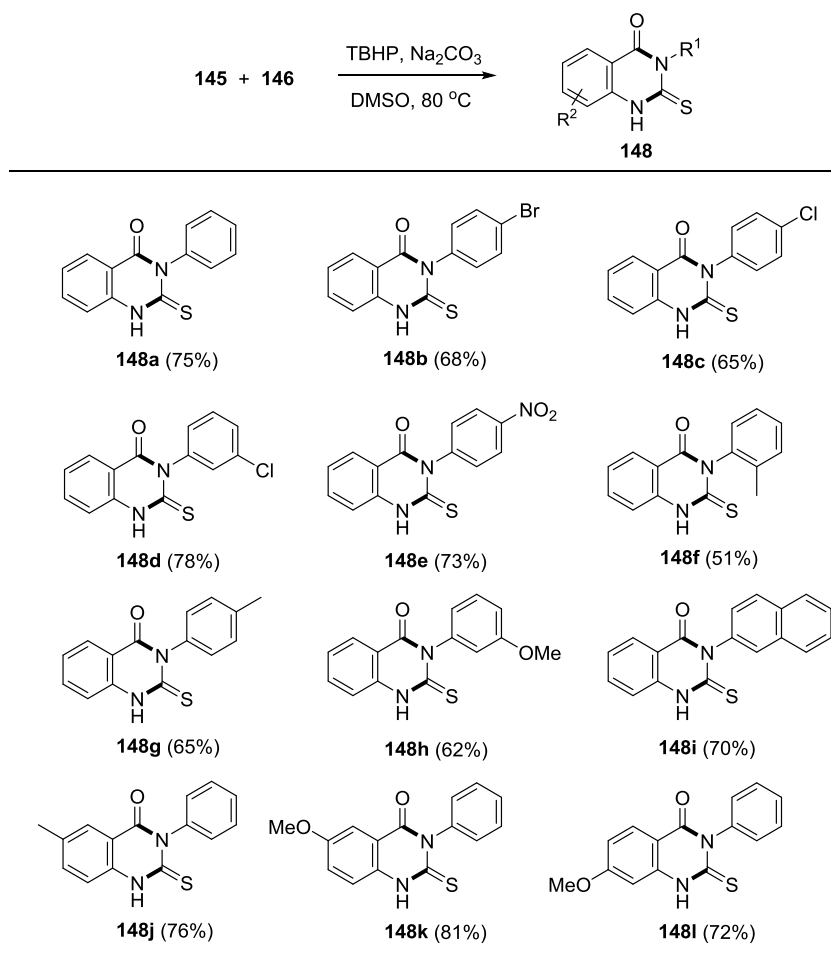
В случае синтеза 4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-онов **147**, как показано на схеме 49, галогенированные (3-F, 3-Cl, 4-Cl и 4-Br) изотиоцианатобензолы дают целевые продукты с хорошими выходами (**147b-e**, 71-86%). Электроноакцепторная группа (4-NO₂) оказала положительное влияние на реакцию, при этом желаемый продукт был получен с хорошим выходом (**147f**, 85%). Электронодонорные группы (4-Me, 3-OMe) также давали соответствующие соединения со средним выходом (**147g** и **147h**, 48% и 58% соответственно). Более того, 3-изотиоцианопиридин вступал в реакцию, образуя продукт с хорошим выходом (**147i**, 86%). Что касается заместителей в изатиновом фрагменте, электронейтральные и электронодонорные группы не влияют на ход реакции, так как при любых вариациях были получены продукты с хорошими выходами (**147j-l**, 80-89%).

Схема 49



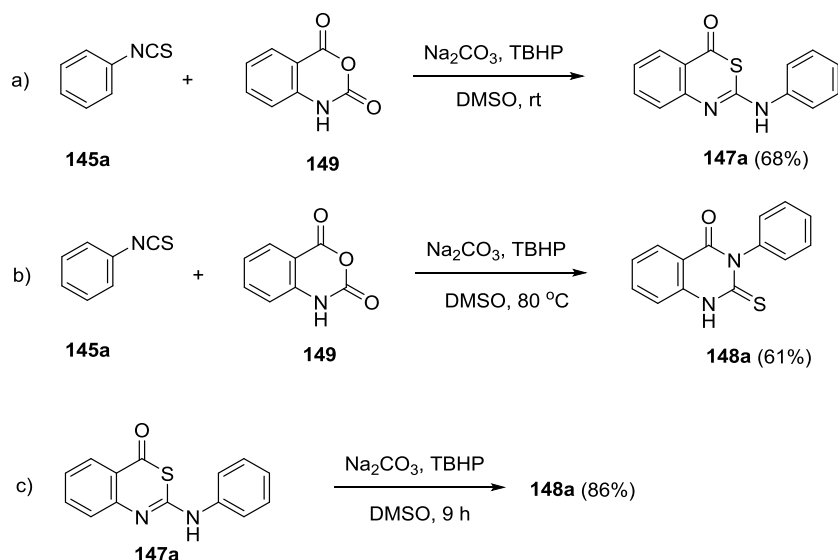
В случае синтеза производных 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-она **148** (схема 50), реакции изотиоцианатобензолов, содержащих атомы галогена и электроноакцепторные группы в бензольном кольце, протекали с образованием целевого продукта с высоким выходом (**148b-e**, 65-78%). Электрононейтральные и электронодонорные группы в разных положениях оказывали небольшое влияние на выход реакции (**148f-h**, 51-65%). Стерически затрудненный 2-изотиоцианатонафталин также вступал в реакцию с образованием целевого продукта **148i** с 70%-ным выходом. Кроме того, производные изатина с электрононейтральными и электронодонорными группами показали хорошую реакционную способность (**148j-l**, 72-81%).

Схема 50



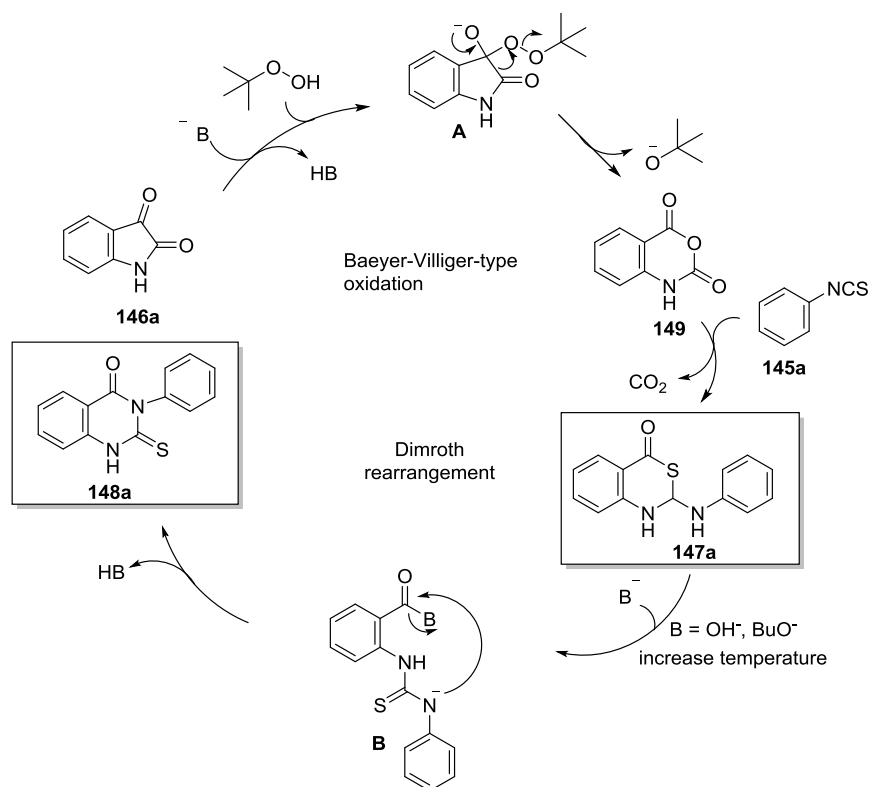
На основе результатов нижеприведённых реакций фенилизотиоцианата **145a** с ангидридом **149** при разных температурных условиях с образованием соединений **147a** и **148a** (схемы 51a, 51b) и обработки 2-(фениламино)-4H-бензо[d][1,3]тиазин-4-она **147a** Na_2CO_3 в ДМСО при 100 °С, в результате чего происходит перегруппировка Димрота с образованием **148a** (схема 51c), предложен механизм протекания процессов для реакции фенилизотиоцианатов с изатинами.

Схема 51



На начальной стадии процесса инициируемой нуклеофильной атакой $t\text{-BuOO}^-$ на изатин **146a** образуется промежуточное соединение **A**, которое затем превращается в ангидрид **149** по механизму, подобному окислению по Байеру-Виллигеру. Затем циклизация **145a** с **149** с одновременным декарбоксилированием приводит к 2-(фениламино)-4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-ону **147a**, который в присутствии Na_2CO_3 при высокой температуре подвергается перегруппировке Димрота, давая стабильный 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-он **148a** (схема 52).

Схема 52



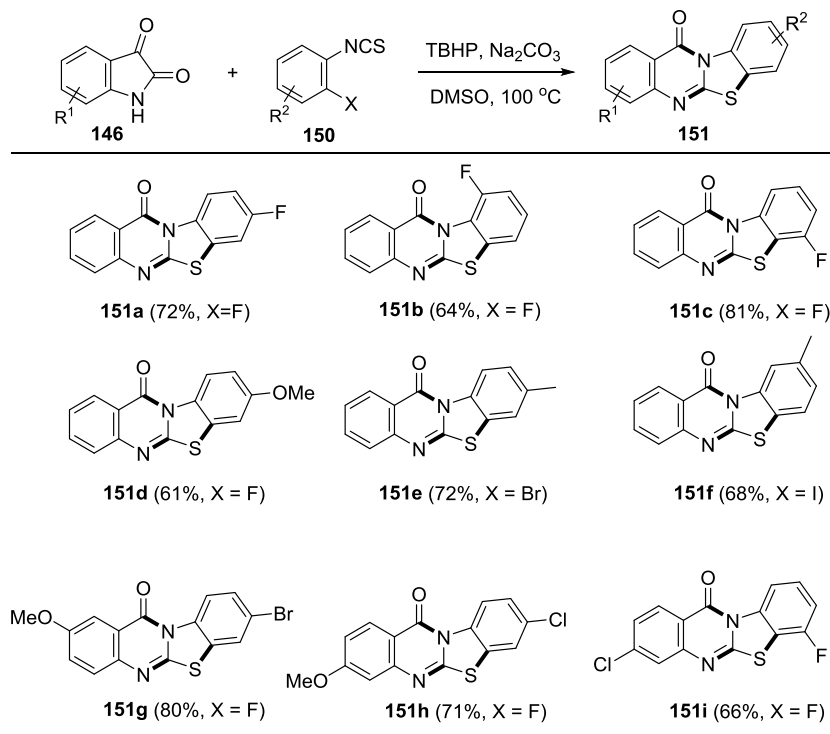
Таким образом, был разработан высокоселективный, катализируемый основанием, контролируемый температурой, метод синтеза 4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-онов и 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов [107]. Метод включает в себя кинетически контролируемый тандемный процесс “окисление – циклизация с декарбоксилированием” в реакциях изотиоцианатов с изатинами. Проведение реакции при комнатной температуре обеспечивает образование 4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-онов, а при повышении температуры до 80 °С – 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов.

В группе Чжоу (Zhou) использование 2-галогенарилзотиоцианатов вместо изотиоцианобензолов в реакции с коммерчески доступными изатинами позволило разработать эффективный метод синтеза производных 12*H*-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолина без использования переходных металлов [108]. Ключевой шаг к синтезу этих соединений – перегруппировка Димрота.

Как показано на схеме 53, электронные свойства и положение заместителя в фенильном кольце производного 2-галогенарилзотиоцианата **150** практически не влияют на ход реакции. Соединения с атомами фтора в положениях 3, 4 и 6 хорошо вступают в реакцию, образуя целевые продукты с хорошими выходами (**151a-c**, 64–81%). Заместители в положении 6 фенильного кольца приводят к небольшому снижению выхода, что, вероятно, связано со стерическими затруднениями. Наличие электронодонорных групп (4-OMe, 4-Me и 5-Me) снижает выход реакции (**151d-f**, 61–

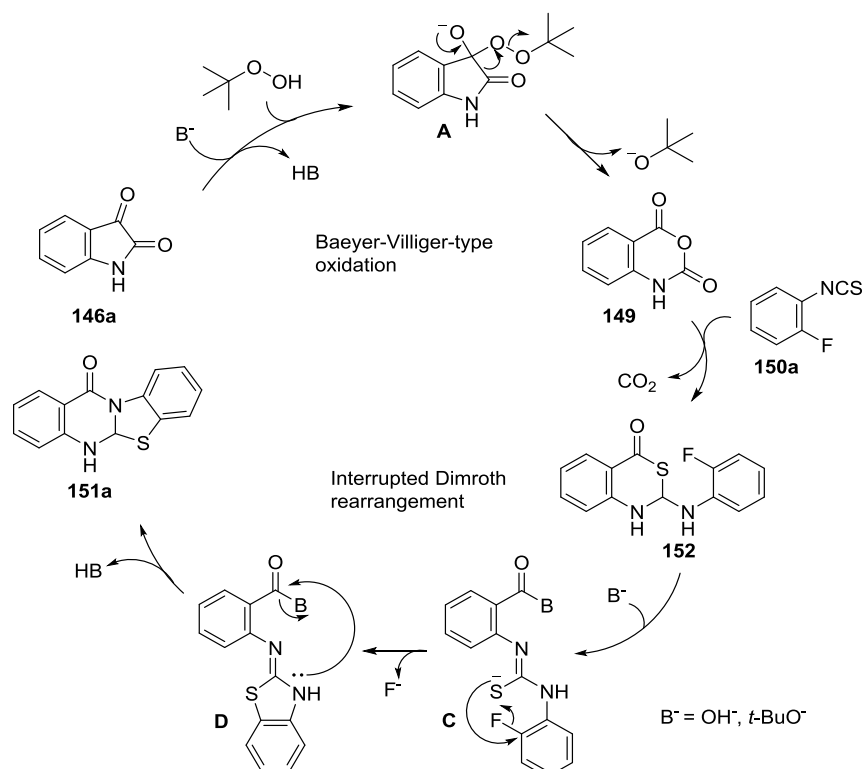
75%). Использование других галогенов в качестве заместителя исходного соединения не влияет на ход реакции и не снижает выход продукта (**151g-i**, 66-80%).

Схема 53



На основании приведенных результатов и литературных данных был предложен возможный механизм реакции с использованием изатина **146a** и 1-фтор-2-изотиоцианатобензола **150a** в качестве примера (схема 54). Первоначально изатин **146a** трансформируется в промежуточное соединение **A** в результате нуклеофильной атаки *t*-BuOO[•] с последующей внутримолекулярной перегруппировкой с образованием ангидрида **149** – продукта окисления типа Байера-Виллигера. Циклизация с декарбоксилированием ангидрида **149** с 1-фтор-2-изотиоцианатобензолом **150a** даёт промежуточное соединение – бензотиазинон **152**. Затем протекает перегруппировка Димрота соединения **152**, которая прерывается внутримолекулярным ароматическим нуклеофильным замещением, давая промежуточное соединение **C**. Наконец, внутримолекулярное амидирование **D** приводит к продукту **151a**.

Схема 54



Таким образом, анализ литературных данных позволил сделать вывод о важности пиримидинов и их конденсированных аналогов и в этой связи о необходимости разработки новых методов их получения, а также о перспективности исследований в области поиска направлений их практического использования. Перегруппировка Димрота является простым и эффективным способом конструирования конденсированных пиримидинов часто в рамках одnoreакторного синтеза из доступных исходных реагентов. Важным положительным моментом перегруппировки Димрота является вариабельность исходных реагентов, что позволяет получать различные конденсированные системы с пиримидиновым кольцом с разнообразными заместителями. Вместе с тем, зависимость регионаправленности и селективности реакций от множества факторов делает исследования в этом направлении интересными и непредсказуемыми. Еще не раскрытый в полной мере потенциал конденсированных аналогов пиримидинов, как веществ с практически важными свойствами, гарантирует в будущем постоянный интерес химиков-синтетиков как к классу соединений в целом, так и к методам построения пиримидинового кольца в комбинации с другими карбо- и гетероциклическими ядрами с использованием перегруппировки Димрота. Мы надеемся, что систематизация литературных данных по синтезу различных конденсированных аналогов пиримидинов может быть отправной точкой для

разработки подходов к синтезу как природных соединений, так и их модифицированных аналогов с прогнозируемой биологической активностью.

ГЛАВА 2

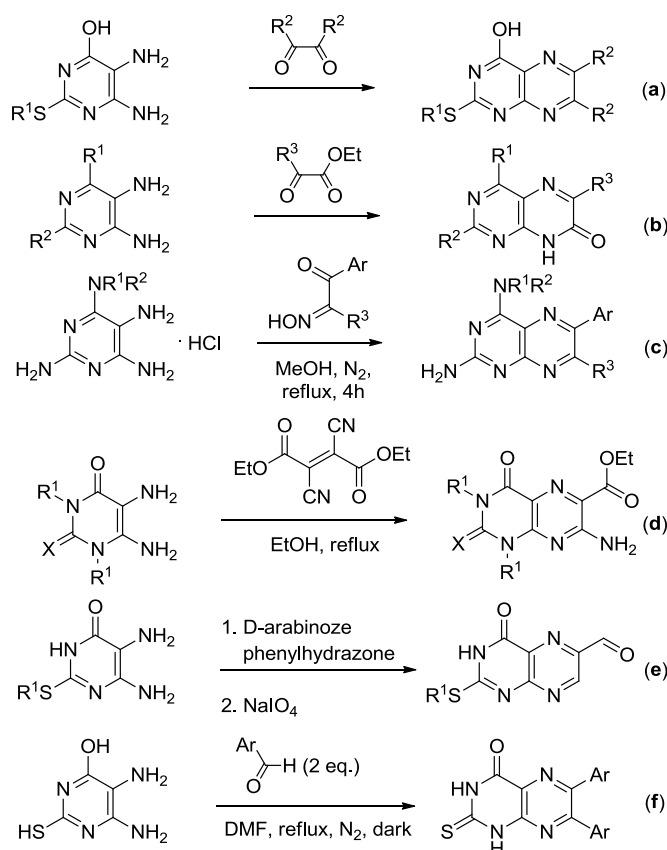
H₂SO₄-Катализируемая перегруппировка хиноксалинонов под действием 5,6-диамино-2-меркапто- и 2,5,6-триаминопиримидин-4-олов в синтезе производных 7-(бензимидазол-2-ил)тиоксолюмазина и люмазина

Птеридины широко распространены в природе, играют важную роль в жизненно важных процессах, включая метаболизм одноуглеродных звеньев [109], и используются в медицине как противоопухолевые, противовирусные, антибактериальные и мочегонные препараты [110-111]. Хорошо известно, что птеридины встречаются в светочувствительных органах как позвоночных, так и беспозвоночных [112], и некоторые из менее известных биологических функций птеридинов зависят от их фотохимических свойств. Например, птеридины играют роль в фоторецепции и метаболизме растений [113-116], и было показано, что они участвуют в светосборном хромофоре ДНК-фотолиазы [117-119].

Ряд методов позволяет синтезировать птеридины на основе предшественников пиримидина или пиазина, однако только три известных пути начинаются с пиримидина.

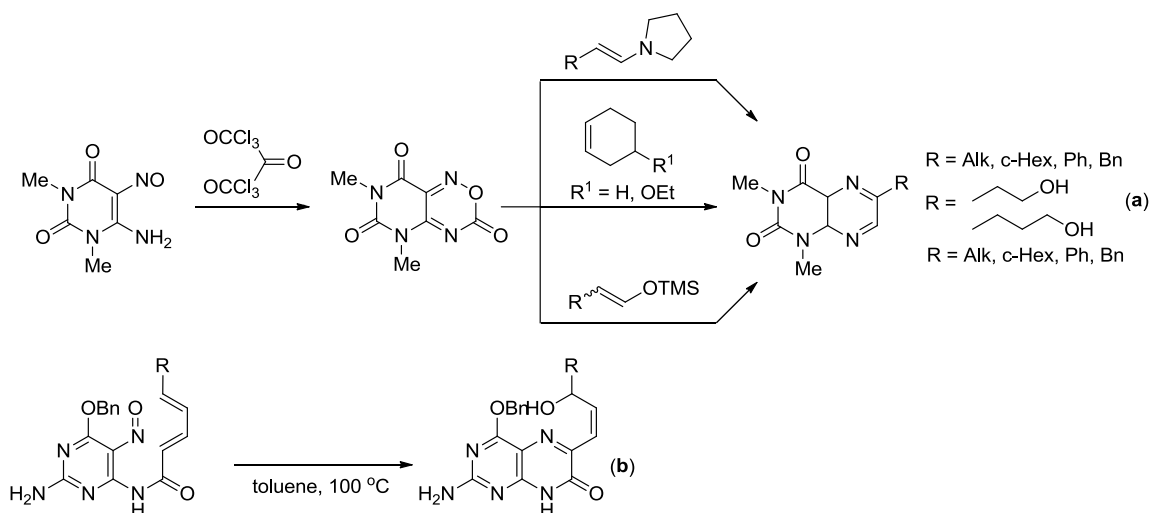
Первый из них, это конденсация 4,5-диаминопиримидинов с различными двухуглеродными источниками, такими как α -дионы (схема 55a) [120-126], этилпируват (схема 55b) [127-128], замещенные фенилглиоксальмоноксимы (схема 55c) [129, 130], диалкил(*E*)-2,3-дицианобутендиоаты (схема 55d) [131] и фенилгидразоны D-арабинозы (схема 55e) [132], или с двумя эквивалентами ароматических альдегидов (схема 55f) [133], приводящая к образованию птеридинов.

Схема 55



Согласно второму подходу, в одном случае, как в реакции Траубе (*Traube*) [120, 134, 135] и связанных с ней реакциях Пфлейдерера (*Pfleiderer*) [136], Габриэля–Изае (*Gabriel–Isay*) [137, 138] и Висконтини (*Viscontini*) [139], 4-амино-5-нитрозопиримидины были восстановлены с получением 4,5-диаминопиримидинов, которые впоследствии превращались в люмазины реакцией с поставщиками двухуглеродных фрагментов. В другом - 4-амино-5-нитрозопиримидины трансформируются в пиримидооксадиазиноны, которые впоследствии превращались в люмазины реакцией с енамими или енольными эфирами (схема 56а) [140-142]. 4-Амино-5-нитрозопиримидины могут использоваться непосредственно (схема 56b) [143], как и в конденсации Тиммиса (*Timmis*) с карбонильными соединениями [144], приводя региоселективно к замещенным птеридинам. Птеридиновые соединения, имеющие гидроксильную группу в боковой цепи в положении С(6) и/или С(7), были синтезированы из 5-нитрозопиримидин-2,4,6-триамина посредством *N*-амидирования с помощью *E*-пента-2,4-диеноилхлорида с последующим внутримолекулярным гетеро-циклоприсоединением Дильса-Альдера, сопровождающимся разрывом связи NO [144].

Схема 56

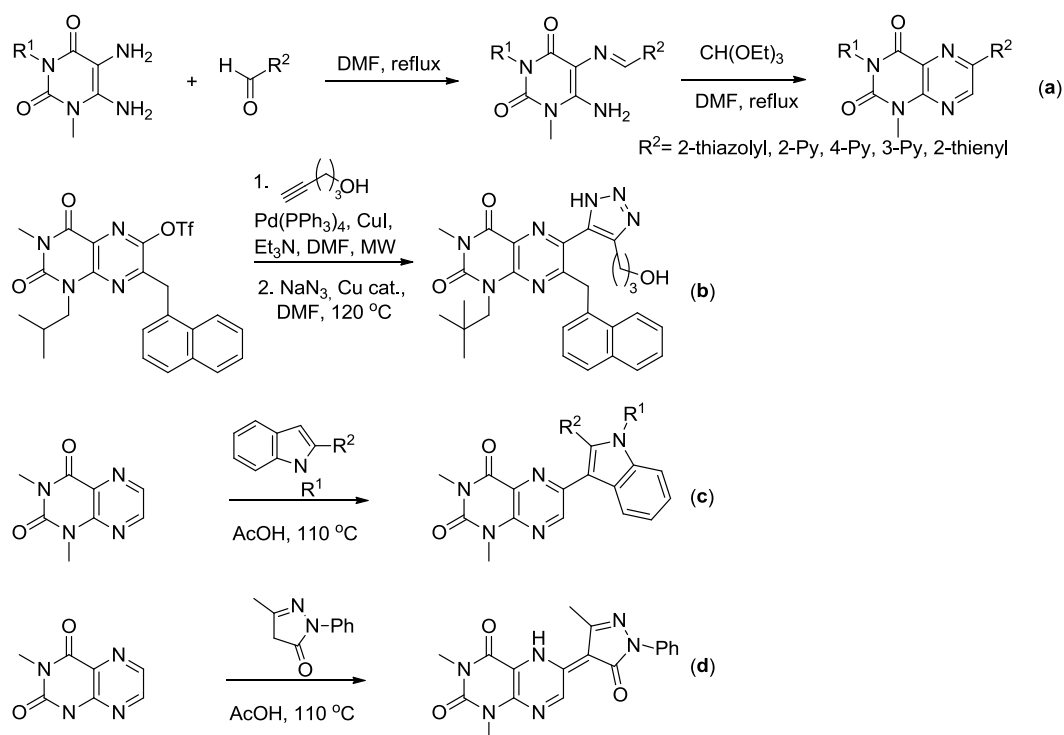


Третий подход основан на обработке 6-амино-5-бензилдиаминопиримидинов, легко получаемых конденсацией 5,6-диаминопиримидинов с ароматическими альдегидами, избытком триэтилортоформата в диметилформамиде и соответствующими 6-этоксиметиленаминопроизводными, которые подвергались термической циклизации через валентную изомеризацию и последующую ароматизацию путем элиминирования этанола с получением 6-арилптеридинов [145, 146]. Использование гетероароматических альдегидов, таких как пиколинальдегид [146, 147], никотинальдегид [146] изоникотинальдегид [147], тиенил-2-карбальдегид [146] и тиазолил-2-карбальдегид [148] (схема 57а), вместо ароматических альдегидов, позволяет синтезировать 6-гетероариллюмазины. Это единственный метод получения гетероарилзамещенных птеридинов, который требует использования гетерокарбальдегидов.

Есть еще два способа получения гетероарилзамещенных птеридинов, но они начинаются с птеридина. Первый представляет собой двухстадийный процесс, включающий введение боковой цепи С6 посредством сочетания по Соногаширу (*Sonogashira*) [149] производного птеридина с алкильными спиртами, приводящего к алкил-птеридинам, которые превращаются в триазолы с помощью 1,3-диполярного циклоприсоединения Хьюзгена-Шарплеса (*Huisgen-Sharpless*) [150] (схема 57b). Второй включает прямое нуклеофильное замещение водорода в С(7) незамещенном 1,3-диметиллюмазине С-нуклеофилами (индолами, 3-метил-1-фенилпиразолон-5-ом) в присутствии кислот с получением индол-3-ильного (схема 57с) и пиразол-5-он-4-ильного (схема 57d) производного люмазина [151]. Таким образом, не существует общего способа синтеза соединений, содержащих гетероциклическую кольцевую

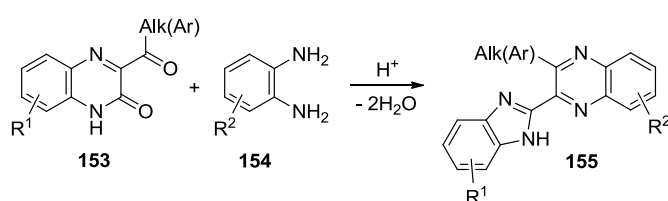
систему, непосредственно связанную с птеридином. В контексте нашего интереса к хиноксалин(он)ам в этой главе мы рассматриваем новый подход к их диазааналогам, а именно птеридинам (тиоксолумазинам и люмазинам).

Схема 57



Ранее в лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ РАН было продемонстрировано использование алканоил(ароил)хиноксалин-2(1*H*)-онов **153** в качестве гетероаналогов α -дикетонов [152-158], которые выступают предшественниками бензимидазолов в кислотно-катализируемой перегруппировке [159-163] с участием 1,2-БДА **154** с образованием бензимидазолзамещенных хиноксалинов **155** (схема 58).

Схема 58



Отметим, что в этом превращении хиноксалин-2(1*H*)-оны **153** ответственны за образование бензимидазольной системы в результате перегруппировки промежуточных

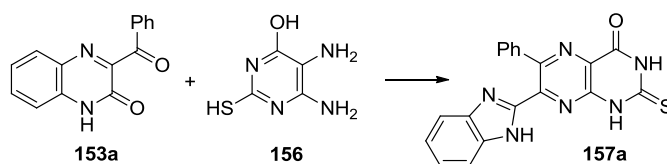
производных спирохиноксалин-2(1*H*)-она, тогда как 1,2-БДА **154** являются ответственными за построение хиноксалиновой системы. Мы предположили, что если вместо 1,2-БДА **154** использовать 5,6-диамино-2-меркапто- или 2,5,6-триамино-пиримидин-4-олы в реакции с 3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-онами **153**, то это откроет новый простой путь для синтеза диазо-аналогов хиноксалинов, т.е. птеридинов (тиоксолюмазинов и люмазинов). В этой главе мы приведём данные о первых примерах таких превращений, ведущих к птеридинам с бензимидазольными заместителями. Этот процесс оказывается эффективным, без образования побочных продуктов, не требует катализа переходными металлами и опирается на высокую полифункциональность исходных соединений [164].

2.1 Синтез

6-арил(метил)-7-(бензимидазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-онов

Условия реакции сначала подробно изучали с использованием 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она (3-BQ) **153a** и 4,5-диамино-6-гидрокси-2-меркаптопиримидина (ДАНМР) **156** в качестве субстратов. Мы исследовали влияние растворителя, температуры, соотношения реагентов и времени реакции; эти результаты суммированы в таблице 3. Когда эквимольные количества **153a** и **156** нагревали при 120 °С в ДМФА в течение 14 часов, образование соединения **157a** наблюдали только в следовых количествах (реакция 1, таблица 3). Когда эквимольные количества реагентов **153a** и **156** кипятили в течение 20 часов в том же растворителе, процентное соотношение соединения **157a** в сыром продукте увеличивалось до 35% (реакция 2, таблица 3). При соотношении **153a/156** = 1/1,5 в тех же условиях процентное соотношение **157a** увеличивалось до 91% через 6 часов (реакция 3, таблица 3) и до 98% через 20 часов (реакция 4, таблица 3). Когда реакцию эквимольных количеств **153a** и **156** проводили при кипячении в 1,4-диоксане в присутствии H₂SO₄ в качестве катализатора, **157a** получали с 50%-ным выходом (реакция 5, таблица 3) через 20 часов в качестве единственного продукта (реакция 6, таблица 3). Замена 1,4-диоксана на *n*-BuOH привела к аналогичному результату, но за более короткое время – 6 часов (реакция 7, таблица 3). Таким образом, оптимальными условиями реакции для синтеза **157a** являются кипячение эквимольных количеств реагентов в *n*-BuOH в присутствии H₂SO₄ в качестве катализатора в течение 6 часов.

Таблица 3



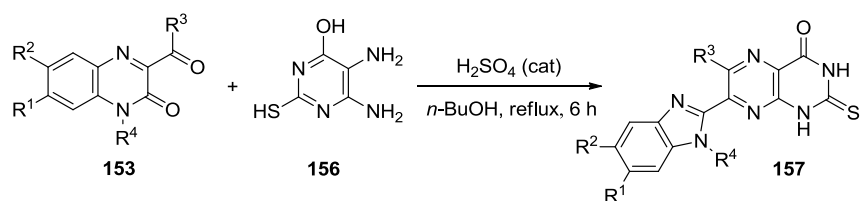
№	Условия реакции	156 (соотношение)	153a:157^b
1	ДМФА, 120 °С, 14 ч.	1	100:trace
2	ДМФА, кипячение, 20 ч.	1	65:35
3	ДМФА, кипячение, 6 ч.	1.5	9:91
4	ДМФА, кипячение, 20 ч.	1.5	2:98
5	1,4-диоксан/Н ₂ SO ₄ (кат.) ^a , кипячение, 6 ч.	1	50:50
6	1,4-диоксан/Н ₂ SO ₄ (кат.) ^a , кипячение, 20 ч.	1	0:100
7	<i>n</i> -BuOH/Н ₂ SO ₄ (кат.) ^a , кипячение, 6 ч.	1	0:100

^aИспользовали две капли 98% Н₂SO₄.

^bПроцентное соотношение **153a: 157a** было определено из ¹Н ЯМР спектров сырых реакционных смесей.

Имея в своем распоряжении оптимизированные условия, мы приступили к изучению сферы применения и ограничений вышеупомянутого метода, и результаты были обобщены в таблице 4. Хиноксалин-2-оны, содержащие бензоильную (реакции 1-7, таблица 4) или различные ароильные группы в положении С3 хиноксалиновой системы с моно- (реакции 12-14, таблица 4) и ди- (реакции 8-10, таблица 4) замещенными бензольными кольцами, в этом превращении в оптимизированных условиях давали продукты с умеренными и высокими выходами. В реакциях 7,8-диметил-3-ВQ **153k** и *N*-метил-3-ВQ **153o** при оптимизированных условиях продукты **157k** и **157o** образовывались только в следовых количествах, что определено по спектрам ЯМР ¹Н сырых продуктов реакции. Высокие выходы продуктов **157k** и **157o** были достигнуты за счет увеличения времени реакции до 12 часов в первом случае (реакция 11, таблица 4) и молярного соотношения реагентов **153o/156** = 1/1.2 во втором случае (реакция 15, таблица 4). Отметим, что данный способ применим для синтеза 7-(бензимидазол-2-ил)-6-метил-2-тиоксоптеридин-4(1*H*)-она **157p** с использованием ацетильного производного хиноксалина-2(1*H*)-она **153p** (реакция 16, таблица 4).

Таблица 4



№	153	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	157	Выход, % ^a
1	153a	H	H	Ph	H	157a	88
2	153b	H	H	4-FC ₆ H ₄	H	157b	77
3	153c	H	H	2-FC ₆ H ₄	H	157c	75
4	153d	H	H	4-ClC ₆ H ₄	H	157d	89
5	153e	H	H	4-BrC ₆ H ₄	H	157e	78
6	153f	H	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	157f	89
7	153g	H	H	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	H	157g ^d	71
8	153h	Cl	Cl	Ph	H	157h	88
9	153i	Cl	Cl	4-ClC ₆ H ₄	H	157i	77
10	153j	Cl	Cl	2-FC ₆ H ₄	H	157j	83
11 ^b	153k	Me	Me	Ph	H	157k	98
12	153l	Cl	H	Ph	H	157l	80
13	153m	Cl	H	2-FC ₆ H ₄	H	157m	62
14	153n	COPh	H	Ph	H	157n	71
15 ^c	153o	H	H	Ph	Me	157o	80
16	153p	H	H	Me	H	157p	66

^aВыходы выделенных продуктов.

^bВремя реакции 12 ч.

^cСоотношение **153o/156** = 1/1.2.

^dСоединение охарактеризовано данными PCA (рис. 8).

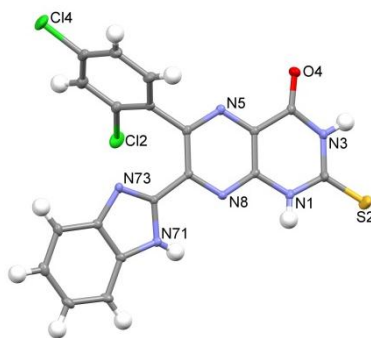
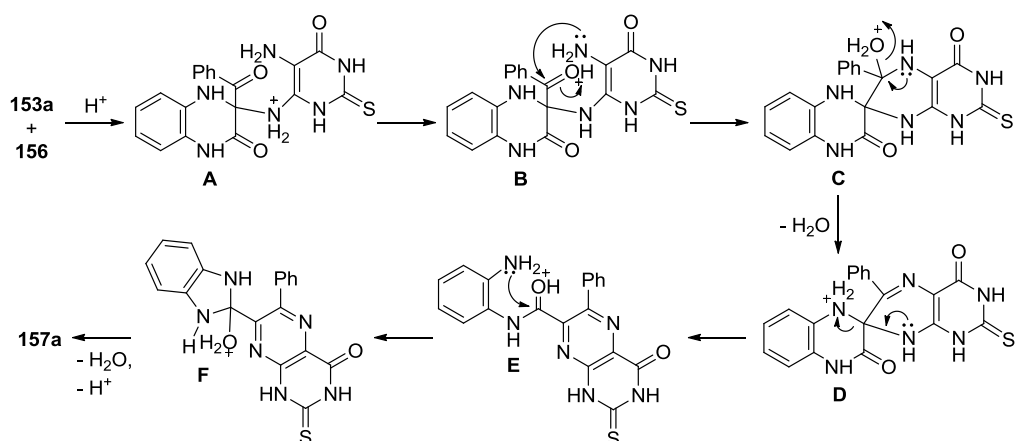


Рисунок 8. Молекулярная структура соединения **157g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью. Атомы водорода представлены сферами произвольного радиуса. Сольватные молекулы ДМФА и воды не показаны.

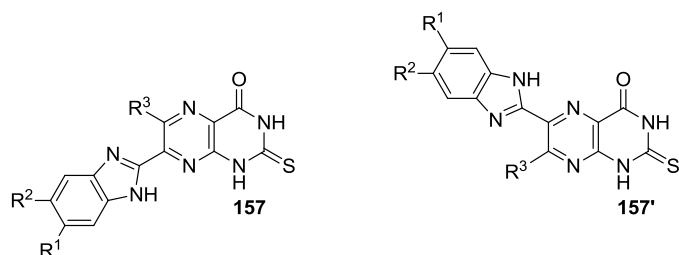
Основываясь на свойствах хиноксалинонов [165], 1,2-БДА [166] и результатах [152-158], полученных в лаборатории ХГС ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ РАН, мы

предположили, что образование 7-(бензимидазол-2-ил)-2-тиоксоптеридин-4(1*H*)-она **157a** из 3-BQ **153a** и ДАНМП **156** протекает по механизму типа ANRORC (ANRORC – от английского Addition of Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure) с присоединением нуклеофила, раскрытием цикла и циклизацией, протекающими последовательно друг за другом [167], через промежуточно образующиеся производные хиноксалин-2(1*H*)-она **A** и **B**, спиро[птеридин-7,2'-хиноксалин]-3',4(6*H*)-дионов **C** и **D** и производных птеридина **E** и **F** (схема 59). Индивидуально выделенные в реакциях хиноксалин-2-онов с другими бинуклеофилами спиропроизводные, аналогичные структурам **C** и **D**, и 2-аминоанилиды хиноксалин-3-арил-2-карбоновой кислоты, аналогичные структуре **E**, свидетельствуют в пользу вышеописанного механизма [152-158, 167].

Схема 59



В принципе, начальная стадия этих реакций может вовлекать в процесс либо карбонильный углеродный атом бензоильной группы (см. схему 59), либо иминный углеродный атом хиноксалин-2(1*H*)-оновой системы с образованием региоизомерных продуктов **157** и **157'** в случае несимметричного ДАНМП **156** (рис. 9). При этом спектральные данные и рентгеноструктурный анализ указывают на образование только соединения **157** (подробности см. ниже), а не его региоизомера **157'**.

Рисунок 9. Ожидаемые региоизомеры перегруппировки **157** и **157'**.

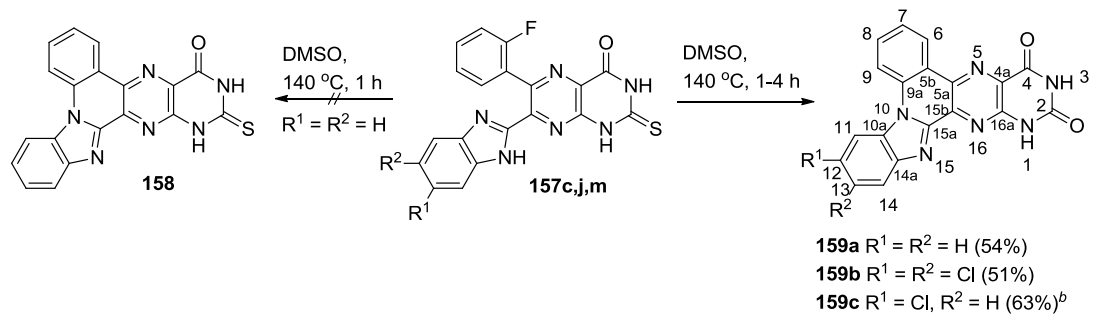
2.2 Синтез бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-g]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов

При исследовании спектра ЯМР ^1H соединения **157с**, имеющего *орто*-фторфенильный заместитель в положении 7, образец которого был приготовлен в нагретом ДМСО- d_6 , помимо ожидаемых сигналов протонов бензимидазольного кольца и *орто*-фторфенильного фрагмента в области 7.13-7.61 м.д., наблюдались сигналы протонов другого соединения в области 7.62-8.86 м.д. Мы отнесли их к 2-тиоксо-2,3-дигидробензимидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-g]птеридин-4(1*H*)-ону **158**, образующемуся в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома фтора [164].

Чтобы подтвердить это предположение, мы нагревали раствор соединения **157с** в ДМСО при 140 °С в течение 30 мин. В спектре ЯМР ^1H сырого продукта реакции наблюдались сигналы двух соединений – непрореагировавшего соединения **157с** и бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолин[4,3-g]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **159а** в процентном соотношении 8 : 92. Последний образуется вместо ожидаемого соединения **158** из-за одновременного протекания внутримолекулярной циклизации и гидролиза тиоксогруппы (схема 60). На его образование указывает исчезновение двух сигналов протонов бензимидазольного фрагмента при δ 7.23 м.д. (уш.с, Н5/Н6-ВІ) и 7.47-7.53 м.д. (м, Н4/Н7-ВІ) и появление четырех новых сигналов протонов бензимидазольного фрагмента вновь образованной полициклической системы: два дублета дублетов при δ 7.59 м.д. ($J = 7.9, 7.8$ Гц, Н13-ВІ) и 7.62 м.д. ($J = 7.9, 7.8$ Гц, Н12-ВІ) и два дублета при 8.02 м.д. ($J = 7.9$ Гц, Н14-ВІ) и 8.68 м.д. ($J = 7.9$ Гц, Н11-ВІ).

В этом случае сигналы протона NH-групп в спектре ЯМР ^1H соединения **159а** при δ 11.86 м.д. (с, NH3-Pt) и 12.37 м.д. (с, NH 1-Pt) сдвигаются в более высокие поля по сравнению с теми же сигналами соединения **157с** при δ 12.90 и 13.47 м.д. соответственно. Для завершения реакции необходим 1 час: в этом случае в спектре ЯМР ^1H неочищенного продукта реакции наблюдаются сигналы протонов только соединения **159а**. Полная конверсия 7-(5,6-дихлорбензимидазол-2-ил)- (**157j**) и 7-(6-хлорбензимидазол-2-ил)- (**157m**) 6-(2-фторфенил)-2-тиоксоптеридин-4(1*H*)-онон в соответствующие бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-g]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **159b** и **159с/159'с** требует более длительного времени реакции – 4 часа. Следует подчеркнуть, что гексациклы **159а-с** явились новыми гетероциклическими системами.

Схема 60



^aВыход выделенных продуктов.

^bВ этом случае реакция протекает с образованием смеси региоизомеров **159c** и **159'c** в соотношении 1:1 ($R^1 = H, R^2 = Cl$).

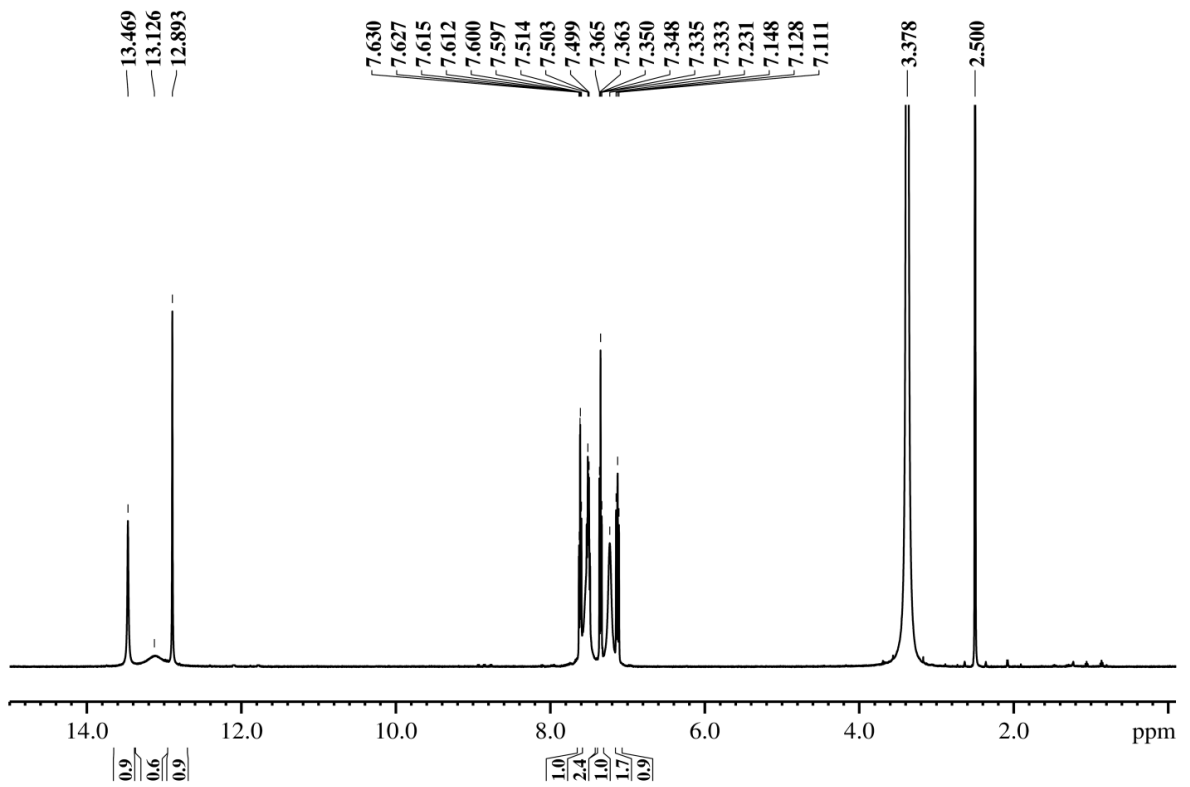


Рисунок 10. ЯМР ¹H спектр соединения **157c** (ДМСО-*d*₆).

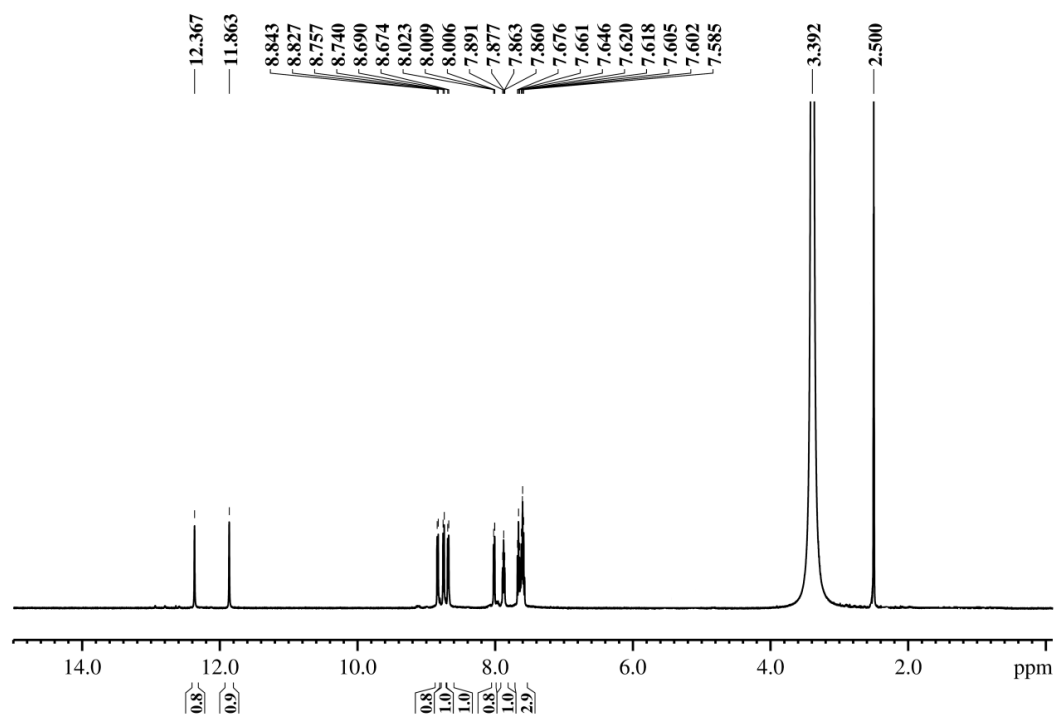


Рисунок 11. ЯМР ^1H спектр соединения **159a** ($\text{DMSO-}d_6$).

2.3 Синтез 7-(1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-она

Реакцию азааналога 3-BQ **153a** – 3-бензоилпиридо[2,3-*b*]пиазин-2(1*H*)-она **160** с 4,5-диамино-6-гидрокси-2-меркаптопиримидином (ДАНМР) **156** проводили в тех же условиях, что и реакцию №11 в таблице 2, то есть время проведения процесса составило 12 ч.) В этом случае 7-(1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-2-тиоксоптеридин-4(1*H*)-он **161** был получен с выходом 88% (схема 61). Интересно отметить, что при нагревании соединения **161** в воде происходило раскрытие имидазольного кольца имидазопиридиновой системы с образованием *N*-(2-аминопиридин-3-ил)-4-оксо-2-тиоксоптеридин-7-карбоксамид **162**. Последний при нагревании в AcOH в течение 1 часа количественно превращался в **161** (схема 61). Образование карбоксамидного ядра было однозначно доказано монокристаллическим рентгеновским исследованием монокристалла соединения **162** (рис. 12) [164].

Схема 61

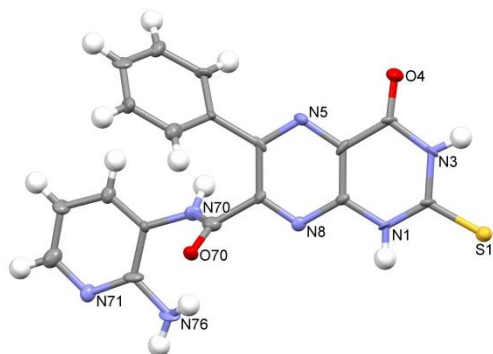
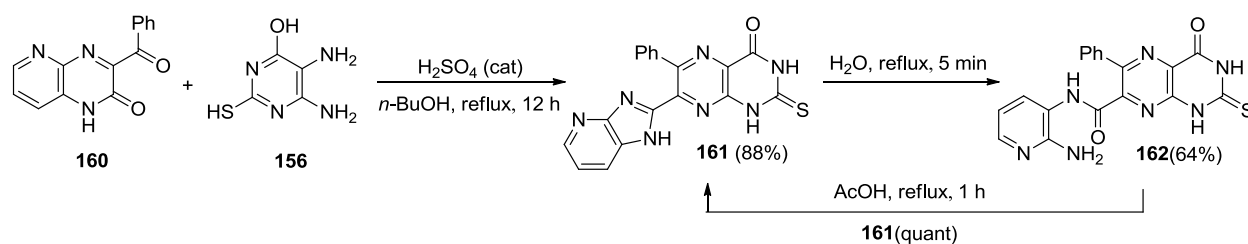
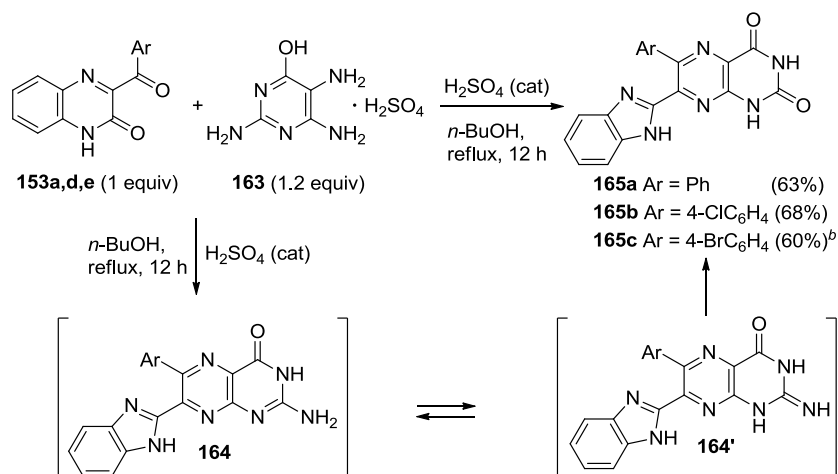


Рисунок 12. Молекулярная структура соединения **162** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью. Атомы водорода представлены сферами произвольного радиуса. Четыре независимые сольватные молекулы воды не показаны.

2.4 Синтез 6-арил-7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-2,4(1H,3H)-дионов

Были также проведены реакции 3-арилхиноксалин-2(1H)-она **153a,d,e** с 2,4,5-триамино-6-оксипиримидинсульфатом **163** при кипячении в течение 12 часов в *n*-BuOH в присутствии H_2SO_4 в качестве катализатора с соотношением реагентов **153/163** = 1/1.2. Реакции протекали с образованием с умеренными выходами соответствующих 7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-2,4(1H,3H)-дионов **165a-c**, а не ожидаемых 2-амино-7-(бензимидазол-2-ил)птеридин-4(3H)-онов **164**, в результате гидролиза последних через имино-таутомерную форму **164'** (схема 62).

Схема 62



^aВыходы выделенных продуктов.

^bСоединение **165c** было охарактеризовано с использованием рентгеноструктурного анализа (рис. 13).

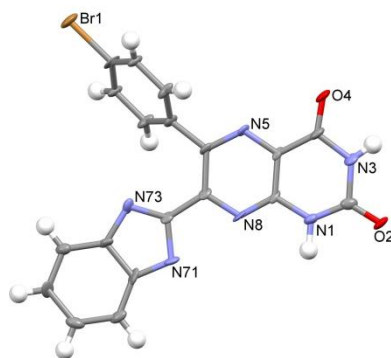


Рисунок 13. Молекулярная структура соединения **165c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью. Атомы водорода представлены сферами произвольного радиуса. Три независимые сольватные молекулы ДМСО не показаны.

ГЛАВА 3

**Экологически чистый и эффективный метод синтеза
новых α,α' -дииминолигандов с бензимидазольным фрагментом**

Известно, что конденсированные и бигетероциклические соединения с α,α' -дииминовыми связями в качестве лигандов являются потенциальными прототипами для целого ряда практического применения, включая использование их в оптических устройствах [169, 170], в интеркалировании ДНК [171, 172], в качестве лекарств [173] и катализаторов [174], в супрамолекулярной химии [175, 176]. Практическая значимость этих соединений основана на фотофизических и электрохимических свойствах лигандов и их металлокомплексов [177]. Соединения, подобные производным дипиридо[3,2- $a:2',3'-c$]феназина [178] и дипиридо[3,2- $f:2',3'-h$]хиноксалина [178], обладают интересными свойствами, такими как бидентатная координационная способность, негибкость и плоскостная структура сильно сопряженной ароматической системы. Таким образом, создание новых конденсированных гетероароматических соединений с α,α' -дииминовыми связями, является одной из чрезвычайно важных задач в органическом синтезе.

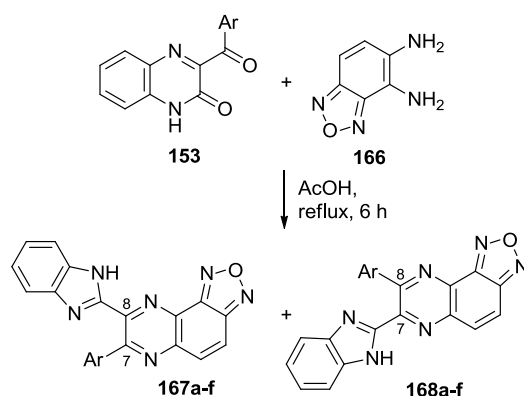
Молекулярные перегруппировки (МП) являются многообещающими и превосходными инструментами в органическом синтезе из-за их атомэкономности и экологичности [180]. МП-ки являются удобными методами для легкого синтеза сложных гетероциклических соединений из легкодоступных исходных соединений. В последнее десятилетие перегруппировка Мамедова [159-163] была использована для построения бигетероциклических систем с α,α' -дииминовыми связями [152-158, 168].

В литературе есть несколько работ о молекулах, которые объединяют фенантролиновые или бипиридиновые фрагменты с феназиновыми, хиноксалиновыми и тетраазанафтаценовыми единицами, но ни одна из них не содержит бензимидазольного фрагмента. В свете проводимых работ в лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ РАН по синтезу конденсированных и бигетероциклических систем [152-158, 181-182] мы приводим здесь синтез и полную характеристику новых полигетероциклических соединений, а именно первых примеров окса(тия)диазоло[3,4- f]- и пиазино[2,3- f]хиноксалинов с бензимидазольным фрагментом и двух новых гетероциклических систем – бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[3,4- b]- и [4,3- b][1,2,5]оксадиазоло[3,4- f]хиноксалинов.

3.1 Синтез (бензимидазол-2-ил)оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов

Подход к синтезу новых соединений, также как и в предыдущей главе, основан на перегруппировке 3-арилхиноксалин-2(1*H*)-онов **153** под действием, в данном случае, 1,4-динуклеофильных реагентов, а именно 4,5-диамино-2,1,3-бензоксадиазола **166a**, 4,5-диамино-2,1,3-бензотиадиазола **166b** и 5,6-диаминохиноксалина **174**. Кипячение 3-арилхиноксалин-2(1*H*)-она **153** с 4,5-диамино-2,1,3-бензоксадиазолом **166a** в AcOH в течение 6 часов приводит к смеси соответствующих региоизомеров – 8-(бензимидазол-2-ил)- (**167**) и 7-(бензимидазол-2-ил)- (**168**) оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов (ODQ) в различном процентном соотношении с общими выходами 79-91% (схема 63). Региоизомеры **167a** и **168a** разделены колоночной хроматографией на силикагеле и охарактеризованы индивидуально [186].

Схема 63



№	Хиноксалин-2-он	Ar	Продукт (выход, %) ^a	соотношение 167/168 ^b	Суммарный выход 167/168 , %
1	153a	Ph	167a (51)/ 168a (34)	60:40	91
2	153b	4-FC ₆ H ₄	167b/168b	70:30	80
3	153c	4-ClC ₆ H ₄	167c/168c	60:40	85
4	153d	4-BrC ₆ H ₄	167d/168d	60:40	80
5	153e	4-IC ₆ H ₄	167e/168e	55:45	88
6	153f	4-O ₂ NC ₆ H ₄	167f/168f	80:20	79

^aВыходы отдельных выделенных региоизомеров.

^bСоотношение **167/168** определяли из спектров ЯМР ¹H.

Предполагаемый механизм образования региоизомерных (бензимидазол-2-ил)оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов **167** (схема 64, путь *a*) и **168** (схема 65, путь *b*), как показано ранее для аналогичных реакций [153], включает образование спиропроизводных **A**, **B** и **D**, **E** соответственно, которые в условиях реакции превращаются в соответствующие анилиды **C** и **F** в результате разрыва связи C2-N1 и

дальнейшей внутримолекулярной циклизации последних с образованием бензимидазольной системы с элиминированием воды. Этот механизм подтверждается выделенными спиропроизводными, аналогичными структурам **A**, **B** и **D**, **E**, и 2-аминоанилидами хиноксалин-3-арил-2-карбоновой кислоты, аналогичными структурам **C** и **F**, в реакциях хиноксалин-2-онов с другими бинуклеофилами [153, 155]. Как видно из данных в таблице, во всех случаях преобладающими продуктами являются С8-В1-изомеры **167a-f**, что, по-видимому, связано с вовлечением в реакционный процесс на начальной стадии менее пространственно загруженные функциональные группы, а именно аминогруппу в положении 5 в соединении **166a** и ароилкарбонильные группы в положении 3 в производных хиноксалинонов **153a-f**.

Схема 64

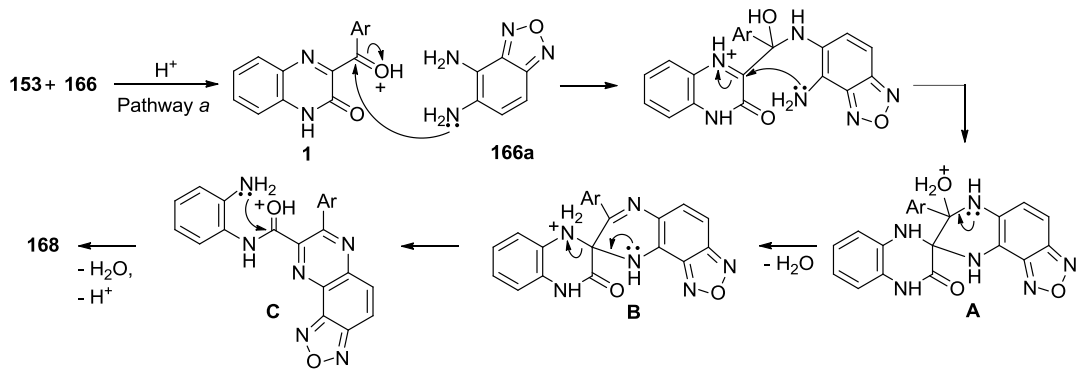
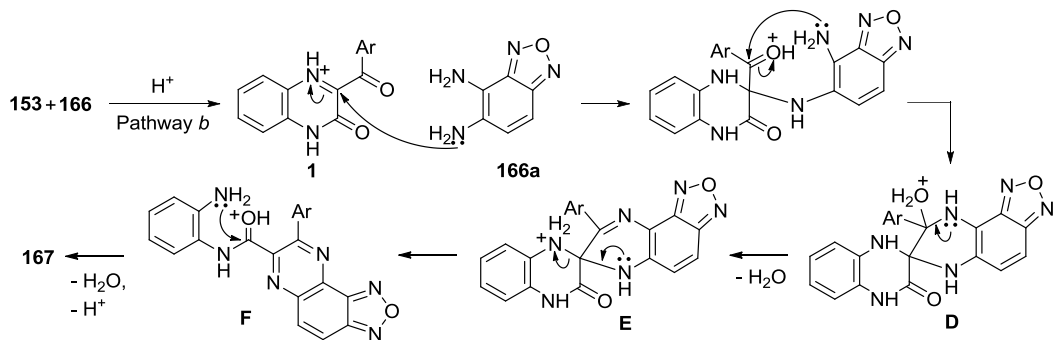


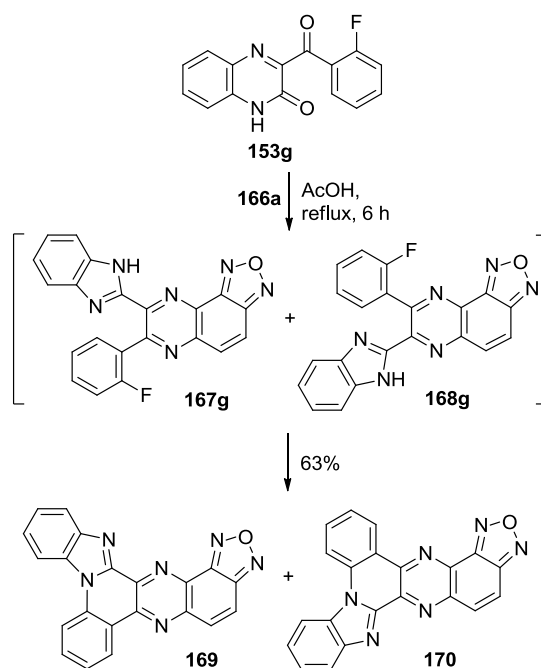
Схема 65



3.2 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

В случае реакции 3-(2-фторбензоил)хиноксалин-2(1*H*)-она **153g** с **166a** в тех же условиях вместо ожидаемой смеси региоизомеров **167g/168g** 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 **169** и бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[3,4-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин **170** (схема 66). 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*]хиноксалине **167g** и 7-(бензимидазол-2-ил)-8-(2-фторфенил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалине **168g** [186].

Схема 66

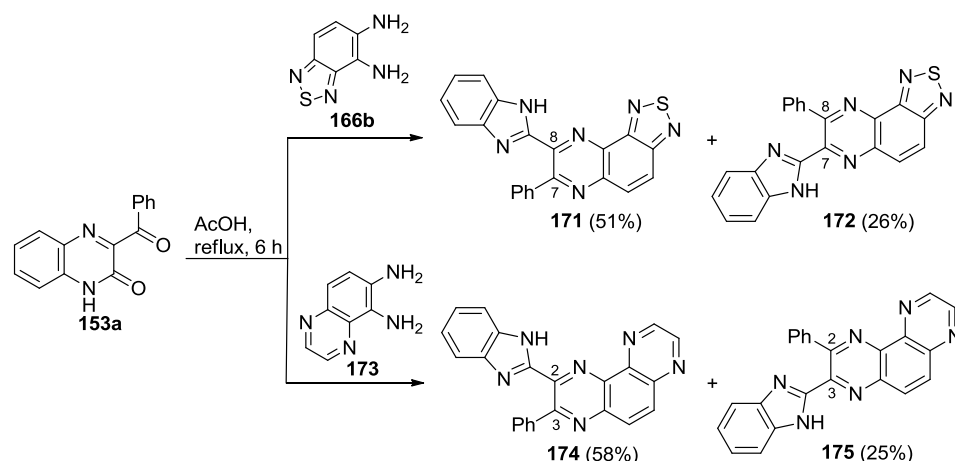


3.3 Синтез (бензимидазол-2-ил)гиадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов и (бензимидазол-2-ил)пиразино [2,3-*f*] хиноксалинов

Реакции 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она **153a** с 4,5-диамино-2,1,3-бензотиадиазолом **166b** и 5,6-диаминохиноксалином **173** при кипячении в AcOH протекают, как и ожидалось, с образованием двух пар региоизомеров – (бензимидазол-

2-ил)тиадиазоло[3,4-*f*]хиноксалинов (TDQ) **171/172** и (бензимидазол-2-ил)пиразино[2,3-*f*]хиноксалинов (PQ) **174/175** соответственно (схема 67). При этом в обоих случаях один из региоизомеров (с низкой температурой плавления) выпадает в осадок из реакционной смеси в индивидуальной форме (**171**, **174**), тогда как фильтрат содержит смесь региоизомеров **171/172** (в соотношении ~ 1:1) или **174/175** (в соотношении ~ 1:10). В последнем случае преобладающий региоизомер **175** также был выделен и охарактеризован индивидуально. Отметим, что как и в случае 4,5-диамино-2,1,3-бензоксадиазола **166a**, реакции 4,5-диамино-2,1,3-бензотиадиазола **166b** и 5,6-диаминохиноксалина **173** с хиноксалином-2(1*H*)-оном **153a** на начальной стадии предпочтительно протекают с участием менее объемных аминогрупп в положениях 5 и 6 соответственно с образованием изомеров “С8-ВІ” и “С2-ВІ” в качестве преобладающих продуктов.

Схема 67



ЯМР-спектроскопические особенности (бензимидазол-2-ил)окса(тиа)диазоло-[3,4-*f*] - и пиразино[2,3-*f*]хиноксалинов. Установление структуры соединений этого типа, обладающих тремя гетероциклическими системами, представляет некоторые проблемы из-за узкой области химических сдвигов углеродов и наличие только небольшого числа протонов. Однако совместное использование экспериментов по ЯМР-корреляции [182, 183] и квантово-химических расчетов химических сдвигов (CS) ^{13}C (и в некоторых случаях ^{15}N) позволяет нам различить все ядра в этих соединениях, а также установить изомерную структуру. Стоит отметить, что в большинстве образцов в растворе присутствуют два изомера в различных соотношениях. Более того, в некоторых случаях сигналы фрагментов ВІ в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C уширяются или

даже коллапсируют из-за того, что скорость обмена между двумя конформерами/таутомерами является промежуточной в шкале времени ЯМР.

Во-первых, в случае производных ODQ (TDQ) имеются простые спектры ЯМР ^1H : система АВ для протонов H4/H5, характерные мультиплеты для протонов бензольного кольца ODQ (TDQ) и сигналы протонов фрагмента BI (например, для **167a** см. рис. 14). Ядро H4/C4 и ядро H5/C5 можно однозначно отличить на основании результатов DFT-расчетов CS, а именно, согласно расчетам, C4 должен резонировать в более высоком поле на прим. 15 м.д., чем C5. Кроме того, согласно расчетам углерод C9a (C5a) также должен резонировать при более высоком поле, чем C9b (C3a). Тогда ^1H - ^{13}C корреляции НМВС от H5 до C9a и C3a, от H4 до C9b и C5a позволяют однозначно отнести эти атомы углерода. Наконец, корреляции ^1H - ^{13}C НМВС от *орто*-Ar и NH-BI протонов позволяет отнести углероды C7/C8.

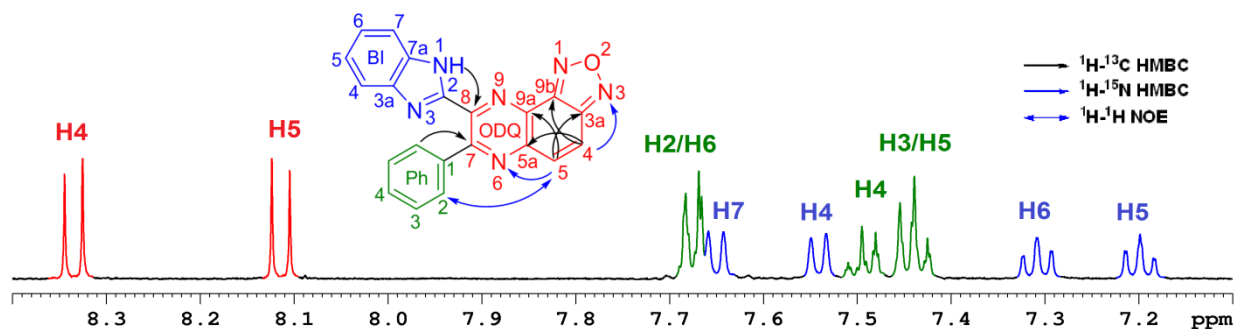


Рисунок 14. Структура **167a** с ключевыми ЯМР-корреляциями и фрагмент его ^1H ЯМР-спектра (ДМСО- d_6 , T = 303 K).

В случае производных PQ, с одной стороны, из-за сходства двух половин PQ-фрагмента их ЯМР-параметры близки и, например, протоны H5/H6 резонируют как очень сильно связанная АВ-система (вспомогательная информация). С другой стороны, корреляции ^1H - ^{13}C НМВС с протонами H8/H9 помогают уверенно различать две половины в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . Например, существуют корреляции от этих протонов к C10a (C6a), а не к C10b (C4a). Наконец, C4a по сравнению с C10b и C6a по сравнению с C10a дифференцируются корреляциями ^1H - ^{13}C НМВС от протонов H5 / H6.

Следует отметить, что в целом рассчитанные химические сдвиги (CS) ^{13}C хорошо коррелируют с экспериментальными (например, для **167a** подробнее см. таблицу 5).

Таблица 5. Некоторые ключевые расчетные ^{13}C и ^{15}N химические сдвиги для **167a** and **168a**

Изомер	167a	168a
C7	157.6 Ph	142.8
C8	141.7 Bi	157.7 Ph
C5a	144.5	141.5
C9a	133.2	136.8
C3a	149.5	149.4
C9b	148.1	148.5
C4	121.2	121.7
C5	136.6	134.7
N6	320.9	294.4
N3	396.7	397.4
C2-BI	146.9	146.6
N3-BI	240.7	241.7

Кроме того, расчеты предсказывают некоторые конкретные различия ЯМР для изомеров. Поэтому для установления изомерной структуры этих соединений мы использовали подход, аналогичный тому, который применялся для определения структуры хиноксалина [186]. Сравнительный анализ рассчитанных и экспериментальных CS ^{13}C позволяет сделать вывод, что: 1) в большинстве случаев изомеры со связью Ar с C7 (BI с C8) являются преобладающими (кроме **168a** и **175**); 2) для производных ODQ (TDQ) C5a и C9a могут использоваться в качестве диагностических: в преобладающих изомерах C9a резонирует в более высоком поле, чем в минорной форме, в то время как для CS C5a наблюдается обратное; 3) для производных PQ аналогичным образом можно надёжно использовать CS C10b и C4a.

Приведенные выше выводы также полностью подтверждаются данными NOE. А именно, несмотря на большое расстояние между протонами H5 и Ar, в "C7-Ar"-изомерах присутствуют небольшие, но ценные NOE, а во-вторых формах ("C7-BI") таких NOE нет. Эти данные NOE также дополнительно подтверждают наш ключевой вывод о дифференциации H4/C4 по сравнению с H5/C5, которая была отправной точкой для отнесение неоднозначного гетероциклического ядра. В случае производной PQ аналогичное NOE наблюдается также между протонами *орто*-Ph и H5 в изомере "C3-Ph".

Что касается смеси региоизомеров **167a/167b** из-за ее очень низкой растворимости в обычных органических растворителях, эксперименты по ЯМР проводились в растворе TFA-*d*. Взаимосвязь между ЯМР-экспериментов и расчетов ХС позволяет нам отнести все ^1H , ^{13}C и некоторые ядра ^{15}N . Следует отметить, что некоторые ХС ^{13}C и ^{15}N , в частности фрагменты "BI" и "Ph", заметно отличаются от соответствующих данных в **167a/168a** и расчетных. Наиболее показательным является значительное высокое

смещение поля N3-BI (N3'-BI) (~ 140 по сравнению с 240 м.д.), вероятно, из-за воздействия протонированных на эти формы азота. Действительно, расчеты для протонированных в N3-BI (N3'-BI) предсказывают сильный высокий сдвиг поля для этого азота. Наконец, согласно данным ЯМР в растворе TFA-*d*, **169** изомер (53%) немного более заселен, чем изомер **170** (47%) (рис. 15). Структура **167a** была дополнительно подтверждена рентгеноструктурным анализом монокристаллов.

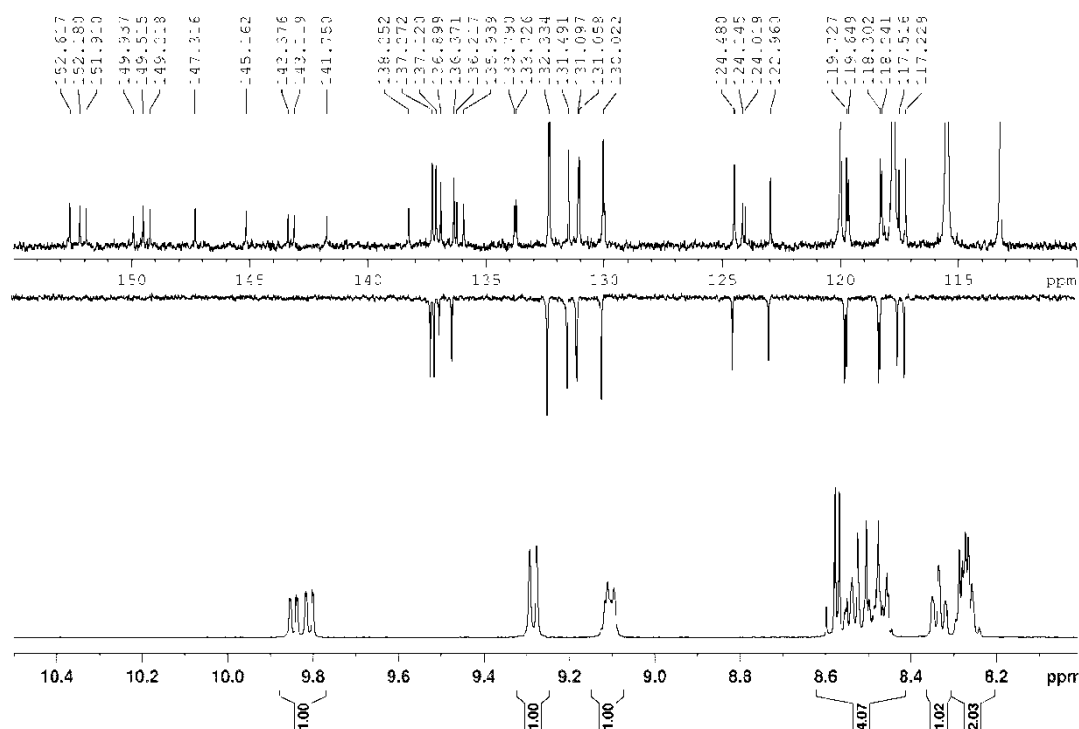


Рисунок 15. 1D ^1H , ^{13}C DEPT и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр смеси **169** (53%)/**170** (47%) в TFA-*d* при T = 303 K.

Рентгенокристаллический анализ структуры 8-(бензимидазол-2-ил)-7-фенил-[1,2,5] оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалина **167a.** Согласно полученным данным, соединение **167a** кристаллизуется в форме сольвата с AcOH в соотношении 1:1, молекулы **167a** и AcOH расположены в общем положении моноклинной элементарной ячейки. Трициклические и бициклические фрагменты молекулы плоские в пределах погрешностей эксперимента 0,052(5)Å и 0,018(3)Å (рис. 16), валентные связи в молекуле **167a** находятся в диапазоне стандартных значений длин связей и не имеют значительных отклонений от них не наблюдается. Плоскости фенильного заместителя и бензимидазольного фрагмента молекулы **167a** повернуты относительно

среднеквадратичной плоскости фрагмента ODQ на углы $31,9(1)^\circ$ и $45,1(1)^\circ$ соответственно.

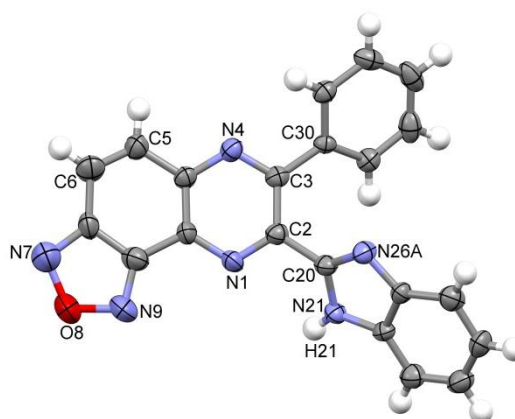


Рисунок 16. Геометрия молекулы **167a** в кристалле с частичной схемой нумерации атомов.

Основными взаимодействиями, определяющими супрамолекулярную структуру в кристалле **167a**, являются классические водородные связи $N - H \cdots O$ и $O - H \cdots N$. Участие каждой молекулы соединения **167a** в двух Н-связях в качестве донора и акцептора с двумя молекулами уксусной кислоты приводит к образованию 1D-супрамолекулярных структур – спиралей Н-связанных молекул вдоль оси $0b$ (что соответствует самому короткому параметру элементарная ячейка) (рисунок 17). Параметры водородных связей представлены в таблице 6.

Таблица 6. Параметры водородных связей в кристалле **167a**

Контакт, D–H...A	d(D–H), Å	d(H...A) Å	d(D...A), Å	$\angle(D-H \cdots A)$, °	Симметрия
N21–H21..O41*	0.87(3)	2.15(3)	2.887(4)	143(3)	$1/2+x, 1/2-y, -1/2+z$
O40–H40..N26A**	0.82	1.92	2.692(4)	158	$1-x, 1-y, 1-z$

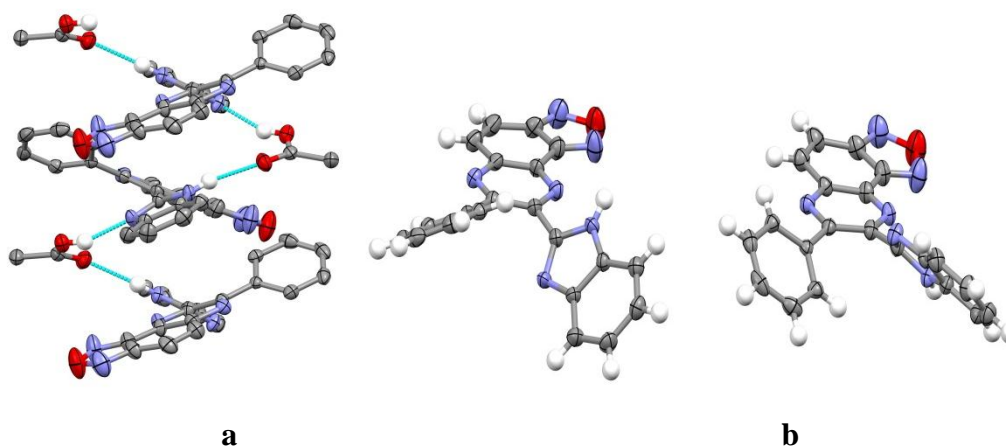


Рисунок 17. а) фрагмент 1D-цепи Н-связанных (синие пунктирные линии) молекул соединения **167a** и молекул уксусной кислоты. Показаны только атомы Н, участвующие в водородных связях; б) две молекулы **167a** в элементарной ячейке с различной ориентацией фенильного заместителя и бензимидазольного фрагмента относительно плоскости оксадиазолохиноксалинового фрагмента.

Из-за особенностей формирования винтовых осей в его формировании принимают участие только молекулы одной конфигурации (что в данном случае определяется вращением плоскостей ароматических фрагментов молекулы относительно ее центрального трициклического фрагмента, по типу левых или правых вращающихся лопастей вентилятора) (рисунок 17b). Таким образом, гомохиральные 1D-структуры образуются в кристалле **167a** в виде спиралей Н-связанных молекул. Соседние 1D-структуры образованы молекулами противоположных конфигураций и создают правую и левую спираль Н-связанных молекул (рис. 18). Взаимная упаковка таких 1D-структур происходит по гексагональному типу с ван-дер-ваальсовыми контактами и взаимодействиями $C - H \cdots O$ и $C - H \cdots N$ между стопками, совокупный эффект которых приводит к образованию трех супрамолекулярной структуры. Однако такое взаимное расположение молекул не приводит к наиболее плотной упаковке молекул в кристалле **167a** – рассчитанный коэффициент упаковки молекул в кристалле составляет 67,8%, что ближе к нижней границе пределов, характерных для кристаллов органических соединения (65-75%).

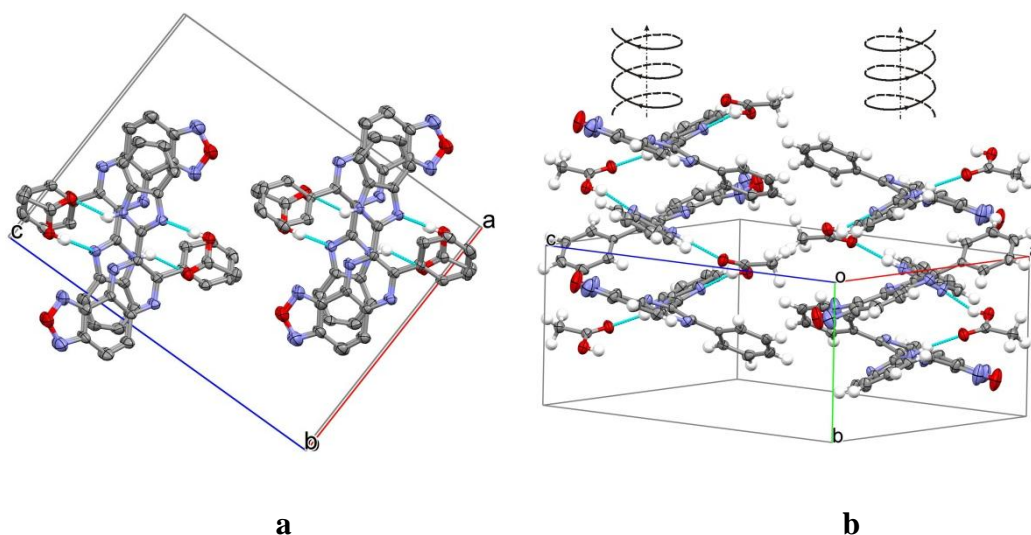


Рисунок 18. Две проекции гомохиральных Н-спиралей молекул **167a** с противоположной ориентацией фенильного заместителя и бензимидазольного фрагмента относительно плоскости оксадиазолохиноксалинового фрагмента и противоположным направлением Н-связи. В (а) показаны только атомы Н, участвующие в водородных связях (синие пунктирные линии).

Характерной особенностью супрамолекулярной структуры кристаллов **167a** является образование гомохиральных спиральных 1D-структур вместо centrosymmetric Н-димеров молекул. Возможно, что в этом случае участие сольватных молекул в сильных классических водородных связях с молекулами **167a** предотвращает образование centrosymmetric Н-димеров **167a** и, таким образом, способствует образованию гомохиральных структур. Эти гомохиральные 1D-структуры могут быть использованы для селективного комплексообразования этих соединений с хиральными компонентами и для сокристаллизации.

3.4 Электрохимические свойства синтезированных соединений

Все исследуемые соединения в среде ДМФА/0.1 М Bu_4NBF_4 на СУ электроде в доступной области потенциалов до +1.0 В не окисляются, а катодное восстановление протекает многоступенчато. В случае МК-8 первый пик восстановления является одноэлектронным и идеально обратимым (**169/170**), что свидетельствует о высокой стабильности образующегося при одноэлектронном переносе анион-радикала. В случае остальных соединений анион-радикалы вступают в последующие химические реакции. Для галогенпроизводных (**167b-e/168b-e**) скорость реакции одного порядка, о чем свидетельствует примерно одинаковая высота анодного пика окисления анион-

радикалов (рис. 23-25, см. приложение 2). Для **167a/168a**, **167f/168f**, **171/172**, **174** и **175** скорость последующих реакций выше и поэтому пики окисления анион-радикалов этих соединений не регистрируются (рис. 19, 24-28, см. приложение 2). Для **167f/168f** первый пик восстановления сдвоенный, что связано с дополнительным восстановлением при этих потенциалах электрохимически активного нитрофенильного фрагмента. Необходимо также отметить, что для всех соединений, за исключением **169/170**, регистрируется второй обратимый пик восстановления C_2 , причем интенсивность этого пика возрастает с увеличением скорости последующей химической реакции анион-радикалов. Для **169/170** подобный пик в ожидаемой области потенциалов отсутствует. Из совокупности полученных данных можно предположить, что гибель анион-радикалов **167a/168a**, **167f/168f**, **171/172**, **174** и **175** связана с процессами их автопротонизации с участием N-H протона имидазольного цикла, а образующиеся при депротонировании соединений анионы $[(167a/168a, 167f/168f, 171/172, 174 \text{ и } 175)\text{-N}^+]$ восстанавливаются при потенциалах второй ступени C_2 с образованием радикал-дианионов. Эти анионы, как и **169/171**, не содержат N-H протона, поэтому продукты их одноэлектронного восстановления стабильны во временной шкале записи вольтамперных кривых (секунды).

В целом можно констатировать, что скорость химических реакций анион-радикалов невысока и поэтому потенциалы первых пиков восстановления соединений **167a-f/168a-f**, **171/172**, **169/171**, **174** и **175** равны или очень близки к потенциалам их обратимого восстановления. Для однотипных соединений потенциалы обратимого восстановления (стандартные потенциалы E_0 , формальные потенциалы E_0' , потенциалы полуволн $E_{1/2}$ или потенциалы пиков E_C) коррелируют с адиабатическим сродством к электрону [140-144]. Поэтому для оценки относительного сродства к электрону в серии однотипных соединений очень часто используют электрохимические потенциалы восстановления. Из полученных потенциалов первых пиков восстановления E_{C1} , представленных в таблице 5, следует ряд интересных качественных выводов.

- Сродство к электрону двух региоизомеров **174** и **175** одинаково. Следовательно, оно одинаково для региоизомеров и других исследованных соединений. Поэтому с точки зрения оценки сродства к электрону неважно, каким региоизомером (**174** или **175**) или смесью региоизомеров (**167a-f/168a-f**, **171/172**) были представлены соединения.

- Потенциалы восстановления, а значит и адиабатическое сродство к электрону мультигетероциклического остова исследованных соединений того же порядка, что и нитробензола.

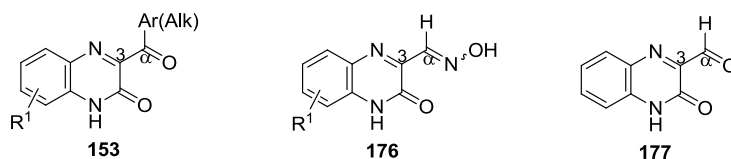
- Введение электроноакцепторных заместителей (F, Cl, Br, I, NO₂) (**167a-f/168a-f**) в пара-положение бензольного кольца увеличивает сродство к электрону в соответствии с Гамметовскими константами заместителей.
- Аннелирование в **167a/168a** бензольного цикла с имидазольным (**169/171**) приводит не только к стабилизации анион-радикала, но и к заметному возрастанию сродства к электрону.
- Замена атома кислорода в оксадиазольном фрагменте (**167a/168a**) на атом серы (**171/172**) сопровождается некоторым снижением сродства к электрону. В большей степени сродство к электрону уменьшается при замене кислорода на –CH=CH– группу (**171/172**).

Таблица 7. Потенциалы пиков восстановления (vs.Fc/Fc⁺) соединений **167a-f/168a-f**, **171/172**, **169/171**, **174** и **175** в среде ДМФА/0.1 М Bu₄NBF₄

Соединение	E _{c1} , V	E _{c2} , V	E _{c3} , V	E _{c4} , V	E _{c5} , V	E _{c6} , V
167a/168a	-1.63	-1.85	-2.09	-2.64		
167b/168b	-1.61	-1.84	-2.10	-2.63		
167c/168c	-1.60	-1.83	-2.08	-2.53		
167d/168d	-1.60	-1.82	-2.08	-2.61		
167e/168e	-1.60	-1.88	-2.08	-2.18	-2.88	
167f/168f	-1.38, -1.48	-1.76	-2.08	-2.00	-2.80	
171/172	-1.68	-2.11	-2.58	-3.01		
169/171	-1.46	-1.87	-2.18	-2.37	-2.72	-3.06
175	-1.73	-2.08	-2.27	-2.53	-3.20	
175	-1.73	-2.08	-2.26	-2.56	-3.25	

Во всех обсуждаемых выше процессах перегруппировки 3-ароил(алканоил)хиноксалин-2(1*H*)-онов **153** в реакциях с 1,2-БДА и их аза- и гетероконденсированными аналогами протекали с участием С-3 и С-α электрофильными центрами с образованием в результате разнообразных бигетероциклических систем. При этом не было важно, какой именно электрофильный центр С-3 или С-α подвергается первоначальной атаке, так как следующая нуклеофильная атака второй аминогруппой 1,4-динуклеофила приводит к спиросоединению, ответственному за образование конечного продукта.

Возникал вопрос, как будут вести себя в обсуждаемых реакциях 3-гидроксииминометилхиноксалин-2(1*H*)-оны (хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбальдоксимы) **176**, являясь синтетическими эквивалентами 3-формилхиноксалин-2(1*H*)-онов **177**, как 3-ароил(алканоил)хиноксалин-2(1*H*)-оны (хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбальдегиды) **153** или по-другому, благодаря более реакционноспособной в кислой среде гидроксиминогруппе с пространственно более доступным С-α электрофильным центром? Следующая глава посвящена выяснению этого вопроса.



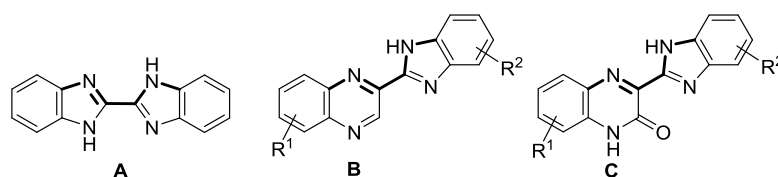
ГЛАВА 4

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

Бензимидазолы [187, 188] и хиноксалины [189, 190] являются привилегированными азотными гетероциклами, известными широким спектром биологической активности, которые были обнаружены в клинически применяемых препаратах. Сообщалось, что хиноксалины являются антагонистами диазепиновых рецепторов [191] и антитромботическими агентами [192-194]. Широко известны их противовирусная [195] и антибактериальная [196-200] активности. Они также являются сильными противоопухолевыми агентами [201]. Хиноксалиноны проявляют себя и в качестве ингибиторов фактора свертывания крови Ха [202, 203] и гликогенфосфорилазы [204]. Бензимидазол является важным фармакофором и имеет привилегированную

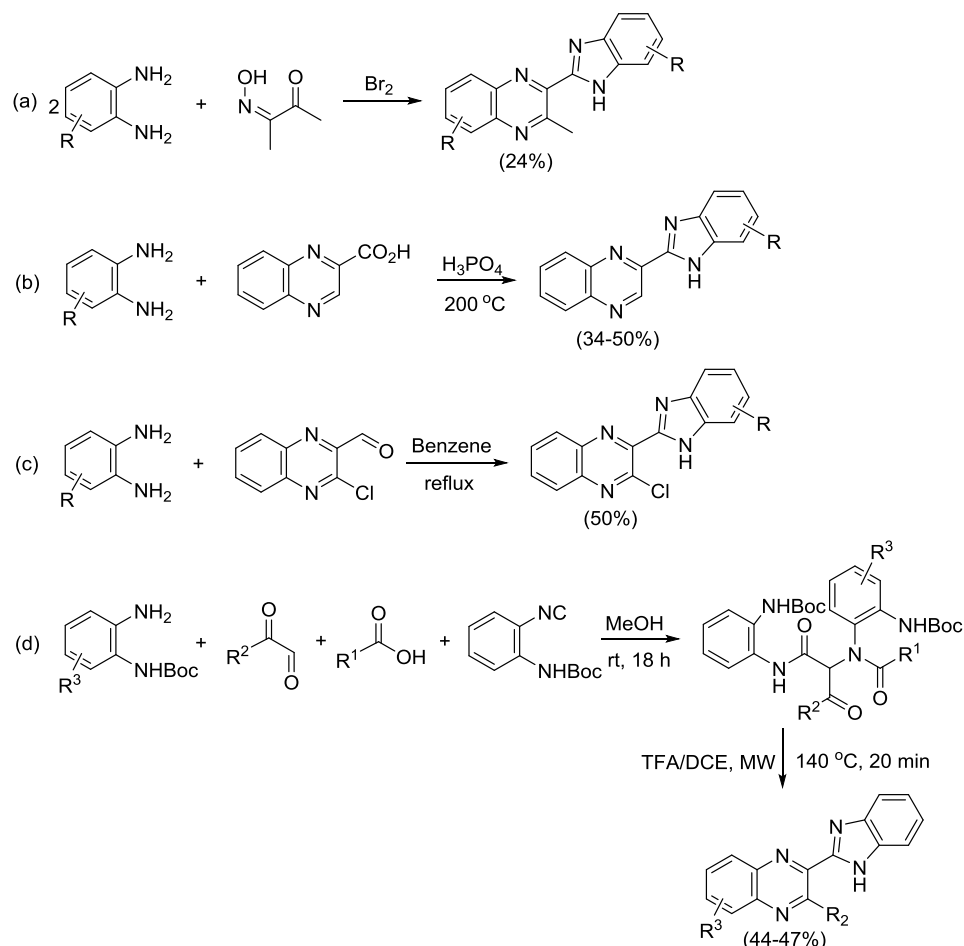
структуру, присутствующую во многих натуральных продуктах [205, 206]. Он широко используется в медицинской химии благодаря противоязвенной [207], антигельминтной [208], антигипертензивной [209], антикоагулянтной [210], противоаллергической [211], анальгетической [212], противовоспалительной [213], противомикробной [214], противовирусной [215-217], противопаразитарной [218] и противораковым [219-221] активностям, а также принимает участие во многих биологических процессах [222]. Соединения с бензимидазольным звеном входят в составы топливных элементов, используются в материаловедении [223], ионных жидкостях [224] и в фармацевтической промышленности [225-228], например, в качестве ингибиторов протонного насоса эзомепразоле, который также является противоязвенным и противовирусным препаратом. Производные бензимидазола также являются важными промежуточными соединениями во многих органических реакциях [229], а также могут выступать в качестве лигандов для комплексообразования с переходными металлами, которые используются для моделирования биологических систем [230, 231].

Получение бигетероциклических соединений с желаемыми фармакологическими свойствами является интересным аспектом гетероциклической химии. В этом контексте две кольцевые системы – бензимидазольная и хиноксалиновая могут привести к ряду региоизомеров бибензимидазолилхиноксалинов, 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. 2,2'-Бибензимидазол **A** представляет собой связывающий агент с малой бороздкой ДНК, обладающий противоопухолевой активностью [232]. 2-(Бензимидазол-2-ил)хиноксалиновые соединения типа **B** показали свойства нового класса селективных антагонистов аденозиновых рецепторов A1 и A3 человека [233]. Синтезирован ряд арильных комплексов рутения(II) с 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-оном типа **C**, несущим фармакофорные группы известных ингибиторов протеинкиназы, и с родственными производными бензоксазола и бензотиазола [234].



Способы синтеза 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов типа **B** ограничены. Один вариант включает *one-pot* реакцию соответствующего производного 1,2-БДА с 3-гидроксиимино-2-бутаном и бромом (схема 68a) [235]. Другая возможность включает в себя взаимодействие производного 1,2-БДА с хиноксалин-2-карбоновой кислотой, но этот путь синтеза должен быть выполнен в среде полифосфорной кислоты при 200 °С (схема 68b) [233]. Третий путь заключается в реакции производного 1,2-БДА с хиноксалин-2-карбальдегидом с уксусной кислотой в этаноле при кипячении (схема 68c) [236]. Четвертый метод основан на реакции Уги (*Ugi*), которая протекала гладко при микроволновом облучении с 20% TFA/DCE, в результате чего были получены 2-бензимидазолилхиноксалины (схема 68d) [237]. Во всех четырех методах выход целевого продукта низкий.

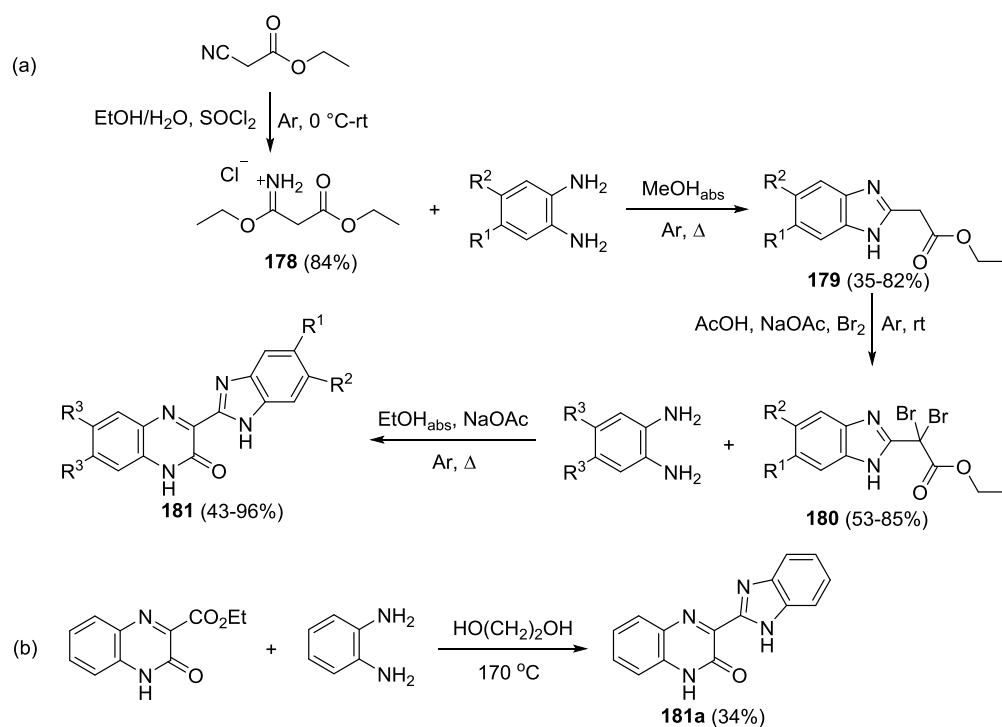
Схема 68



Что касается способа получения 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов типа **C**, то они не очень надежны с точки зрения воспроизводимости и выходов [234]. Первый вариант предусматривает образование производных этил 2-(бензимидазол-2-

ил)ацетата **179** путем реакции гидрохлорида этил 2-(этоксикарбонил)ацетимидата **178** с подходящими 1,2-БДА, бромирование α -метиленовой группы **179** в уксусной кислоте с образованием этил 2-(бензимидазол-2-ил)-2,2-дибромацетатов **180** и последующую циклизацию с подходящими 1,2-БДА, что приводит к получению желаемых соединений (схема 69а). На последней и предпоследней стадиях процесса требуется ацетат натрия и ледяная уксусная кислота соответственно. Эти стадии сопровождаются образованием побочных продуктов, частично загрязняющих продукты **180** и **181**. Соединение **181** синтезировали альтернативным путем, а именно конденсацией этилхиноксалин-2(1*H*)-он-2-карбоксилата и 1,2-БДА в этиленгликоле под аргоном при 170 °С (схема 69б) [234]. Однако этот путь мог быть успешно применен только к незамещенному соединению и **181** был выделен с гораздо более низким выходом, чем в предыдущем методе.

Схема 69

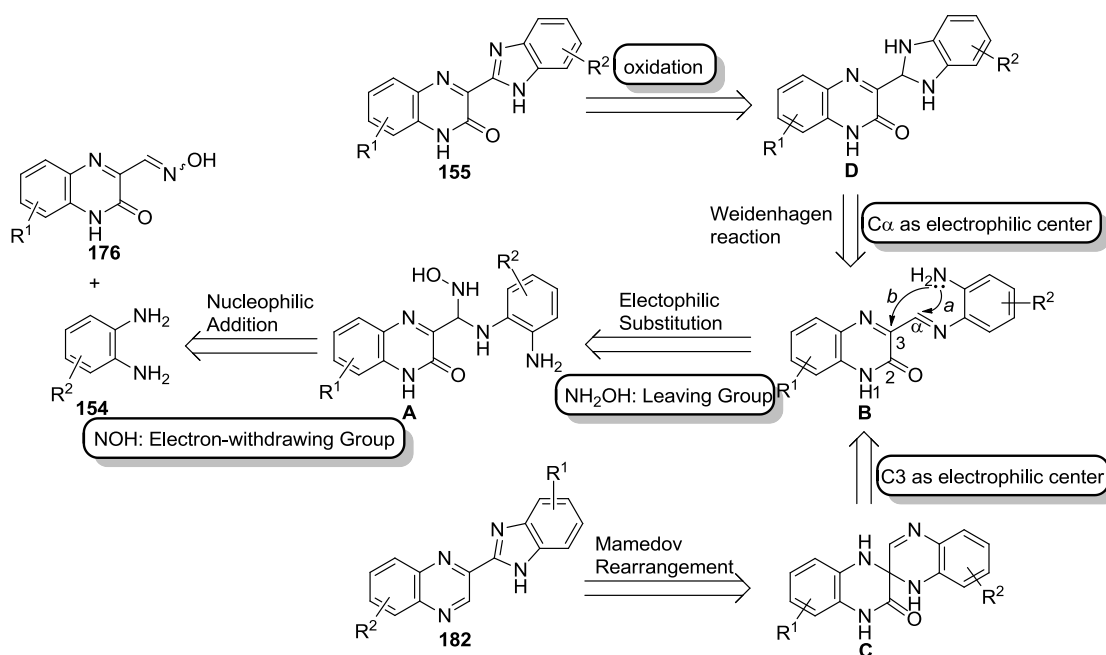


Основными недостатками этих методов являются неудовлетворительные выходы, жесткие условия реакции [232-235], длительное время реакции [233, 234], высокая стоимость субстратов [233, 236, 237], а также необходимость использования многостадийных процессов [207] для синтеза исходных соединений. Поэтому простая, гибкая и однозначная стратегия построения бензимидазол-2-илхиноксалина и

бензимидазол-2-илхиноксалинона и их различно замещенных производных из легкодоступных исходных материалов остается критически важной задачей.

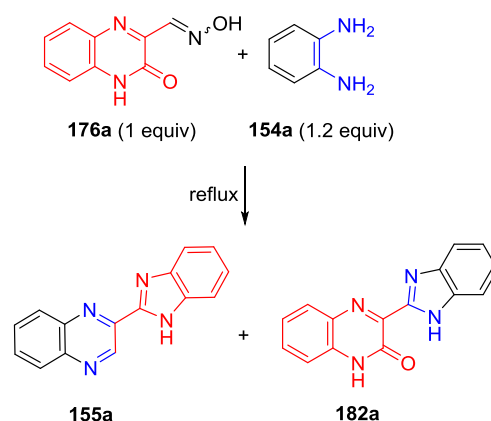
Следуя логике предыдущих работ [152-158, 168] лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ РАН о перегруппировке производных хиноксалин-2(1*H*)-она [181-182] мы предположили, что, благодаря гидроксиминной группе, хиноксалин-2(1*H*)-он-3-карбальдоксим **176** будет функционировать не только как гетероаналог активированного альдегида, способный предоставить одноуглеродный фрагмент в реакцию Вайденхайгена [240] ($\mathbf{B}_{path\ a} \rightarrow \mathbf{D} \rightarrow \mathbf{155}$) с производным 1,2-БДА при конструировании бензимидазольной системы, но и как гетероаналог α -дикетона, способный предоставить двухуглеродный фрагмент в реакцию Хинсберга-Кернера [241] ($\mathbf{B}_{path\ b} \rightarrow \mathbf{C} \rightarrow \mathbf{182}$) с производным 1,2-БДА при конструировании хиноксалиновой системы. Далее мы предположили, что наличие хиноксалинового фрагмента, по крайней мере, с одним подвижным атомом водорода в положении 3 хиноксалиновой системы 2,2'-спиро[хиноксалин]-3'-она, определяющее кислотно-катализируемую перегруппировку [152-158, 181, 182] позволит синтезировать 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин. Здесь мы сообщаем о легком *one-pot* синтезе 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов и 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов, конденсацией хиноксалин-2(1*H*)-он-3-карбальдоксимов **176** с производными 1,2-БДА [239].

Схема 70



Первоначально хиноксалин-2(1*H*)-он-3-карбальдоксим **176a** (оксим) и 1,2-БДА **154a** были выбраны в качестве модельных субстратов для исследования процесса конденсации в уксусной кислоте как катализатора, так и реакционной среды (таблица 8). Реакция оксима **176a** с 1,2-БДА **154a** в кипящем AcOH в течение 11 часов протекает с образованием смеси соединений **155a** и **182a** с общим выходом 44% в процентном соотношении 22:22 вместе с непрореагировавшими исходными соединениями **176a** и **154a** (реакция 1, таблица 8). Чтобы улучшить общий выход **155a** и **182a**, было сделано несколько подходов из наших описанных методов [152-158]. В начале модификации мы использовали H₂SO₄ в качестве катализатора в AcOH вместо только AcOH для синтеза **155a** и **182a**. В этих условиях реакции желаемые продукты **155a** и **182a** выделяли с общим выходом 81% в течение 5 часов (реакция 2, таблица 8). Интересно, что, когда мы увеличили время реакции до 7 часов, целевые бигетероциклические соединения **155a** и **182a** были получены с почти количественным общим выходом (реакция 3, таблица 8). Во время наших исследований по оптимизации вместо AcOH/H₂SO₄(кат.) также тестировали *n*-BuOH/H₂SO₄ (кат.) в качестве реакционной среды в соответствии с нашими предыдущими работами [152-158], однако эта система была менее эффективной по сравнению с AcOH/H₂SO₄(кат.) Неполная реакция наблюдалась в *n*-BuOH/H₂SO₄ (кат.) в течение 7 часов (реакция 4, таблица 8). Для полного завершения реакции в этом случае требуется 14 часов (реакция 5, таблица 8) [239].

Таблица 8



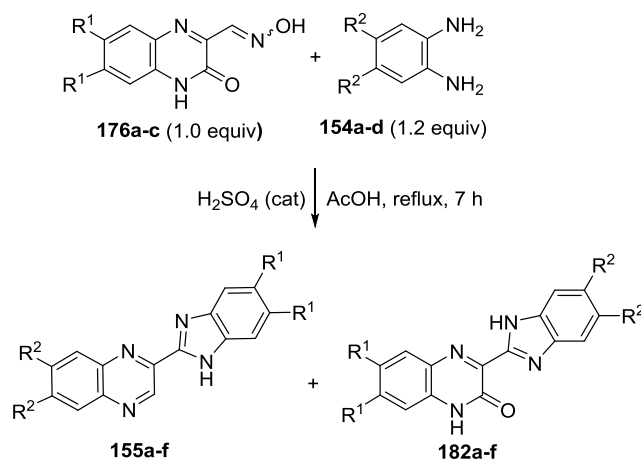
№	Растворитель	Время, ч	Соотношение ^c 155a:182a:176a:154a
1	AcOH	11	24:24:26:26
2	AcOH/H ₂ SO ₄ (cat) ^a	5	42:28:17:13
3	AcOH/H ₂ SO ₄ (cat) ^a	7	65:35:0:0
4	<i>n</i> -BuOH/H ₂ SO ₄ (cat) ^b	7	40:45:7:8
5	<i>n</i> -BuOH/H ₂ SO ₄ (cat) ^b	14	44:56:0:0

Использовали две^a или три^b капли 98% H₂SO₄.

^cПроцентное соотношение **155a: 182a: 176a: 154a** было определено из ¹H ЯМР-спектров неочищенных реакционных смесей.

После того, как мы оптимизировали условия реакции исследуемого конкурентного процесса, мы изучили возможности субстрата для синтеза структурно разнообразных бигетероциклических соединений, а именно 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов **155** и 3-(бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1*H*)-онов **4** (таблица 9). Как можно видеть, реакции оксима **176a** с 1,2-БДА **154a-d** независимо от природы заместителя в последнем протекают с образованием ожидаемой смеси продуктов **155a-d** и **182a-d** в соотношении примерно 6:4, в этом случае общий выход продуктов для смесей **155a-c** и **182a-c** составляет 73-82% (реакции 1-3, таблица 10), а для смеси **155d** и **182d** составляет 71% (реакция 4, таблица 9). В случае реакции 6,7-диметил- (**176b**) и 6,7-дихлор- (**176c**) хиноксалин-2(1*H*)-он-3-карбальдоксимов с 1,2-БДА **154a**, продукты **155e**, **182e** и **155f**, **182f** были выделены с суммарным выходом 60% и 28% соответственно, в то время как соотношение изменяется в пользу продуктов реакции Вайденхайгена и составляет приблизительно 4:6 (реакция 5, таблица 9) и 3:7 (реакция 6, таблица 9). Образование желаемых продуктов в этих случаях с низким выходом объясняется протеканием в обоих случаях побочного процесса, приводящим к 2-метилбензимидазолу **183**, о чем свидетельствует наличие характерных сигналов [244] бензольного кольца бензимидазольной системы и метильной группы в спектрах ЯМР ¹H неочищенных продуктов.

Таблица 9



№	176	2	продукты	выходы ^a (%) (соотношение ^b 182:155)	соотношение ^d (%) 182:155
1	176a, R ¹ = H	154a, R ² = H	182a/155a	82 (35:65)	35:65
2	176a	154b, R ² = F	182b/155b	97 (35:65)	38:62
3	176a	154c, R ² = Cl	182c/155c	92 (33:67)	33:67
4	176a	154d, R ² = Me	182d/155d	71 (45:55)	40:60
5	176b, R ¹ = Me	154a	182e/155e	60 ^c , 30 (182e), 22 (155e)	57:43
6	176c, R ¹ = Cl	154a ^e	182f/155f	28 (70:30)	70:30

^aОбщие выходы смеси соединений **182a-d,f/155a-d,f** и **182e/155e** после колоночной хроматографии на силикагеле (общая процедура А).

^bПроцентное соотношение в скобках относится к выделенным продуктам.

^cСмесь соединений **182e** и **155e** получали согласно общей методике А, за исключением стадии обработки выпаренной досуха реакционной смеси водой; Выход определяли методом ¹H ЯМР по интегральным интенсивностям сигналов неочищенной реакционной смеси после удаления из нее растворителя.

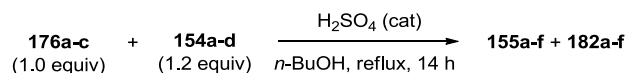
^dПроцентное соотношение соединений **182a-f** и **155a-f**, определенное из спектров ЯМР ¹H неочищенной реакционной смеси, полученной после удаления из нее растворителя.

^eРеакцию проводили с 1,4 экв. **154a**.

Когда реакции оксима **176a** с 1,2-БДА **154a-c** проводили в кипящем *n*-BuOH в присутствии серной кислоты, выход продуктов реакции Вайденхайгена **182a**, **182b** и **182c** в неочищенной реакционной смеси увеличивается на 17, 11 и 42% соответственно (реакции 1-3, таблица 10). Для реакций оксима **176a** с 4,5-диметил-1,2-БДА **154d** и 6,7-дизамещенных оксимов **154a,b** с 1,2-БДА **154a** в этих условиях соотношение продуктов **155d-f** и **182d-f** примерно такой же (реакции 4-6, таблица 10), как при условиях, приведенных в таблице 2 (реакции 4-6). Преимуществом реакций оксимов **176a,b** с 1,2-БДА **154a,c** в кипящем *n*-BuOH в присутствии серной кислоты является удобство стадии выделения продуктов, поскольку в этих случаях ряд соединений, а именно **182a**, **182c**, **155e** и **155f**, были выделены из реакционной смеси в аналитически чистой форме простой фильтрацией с выходами **45**, **45**, **13** и **52%** соответственно (см. экспериментальную часть). В случае реакций оксимов **176b** и **176c** с 1,2-БДА **154a**, наряду с желаемыми продуктами реакций **155e,f** и **182e,f**, образование 2-

метилбензимидазола в качестве побочного продукта также происходит в следовых количествах и в 5%-ным выходом соответственно [239].

Таблица 10



№	176	154	продукты	Выходы ^a (%) (соотношение ^b 155:182)	соотношение ^c 155:182
1	176a , R ¹ = H	154a , R ² = H	155a/182a	88 (56:44), 48 (155a), 33 (182a)	56:44
2	176a	154b , R ² = F	155b/182b	90 (46:54), 38 (155b), 44 (182b)	48:52
3	176a	154c , R ² = Cl	155c/182c	73 (67:33), 54 (155c) ^d , 28 (182c)	70:30
4	176a	154d , R ² = Me	155d/182d	92 (30:70), 22 (155d), 61 (182d)	35:65
5	176b , R ¹ = Me	154a	155e/182e	71 (59:41), 52 (155e) ^d , 23 (182e)	62:38
6	176c , R ¹ = Cl	154a	155f/182f	54 (67:33)	67:33

^aОбщие выходы смеси соединений **155a-f/182a-f** (общая процедура В) и выходы соединений **155b,d** и **182b,d** (общая процедура В), **155a,c,e** и **182a,c,e** (общая процедура С).

^bПроцентное соотношение в скобках относится к выделенным соединениям.

^cПроцентное соотношение соединений **155a-f** и **182a-f**, определенное из спектров ЯМР ¹H неочищенной реакционной смеси, полученной после удаления из нее растворителя.

^dСтруктура **155c** и **155e** была дополнительно подтверждена данными РСА (рис. 29, 30).

Структура 2-(бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорхиноксалина **155c** и 2-(5,6-диметилбензимидазол-2-ил)хиноксалина **155e** установлена методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов. Согласно данным РСА, первое соединение – 2-(бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорхиноксалин **155c** – кристаллизуется с участием сольватной молекулы (рис. 29а), которая фактически блокирует существующую донорно-акцепторную группу за счет образования устойчивой водородной связи SO⋯HN. Напротив, образование H-димера происходит из-за пары CH⋯N взаимодействий. Дальнейшая супрамолекулярная организация также в значительной степени определяется наличием множества π-электронных контактов. Качество и размер кристаллов **155c** не позволили получить данные, необходимые для детального анализа распределения длин связей в молекуле, но этих данных вполне достаточно для описания конформации молекул, общей природы их взаимодействий и состав кристаллов.

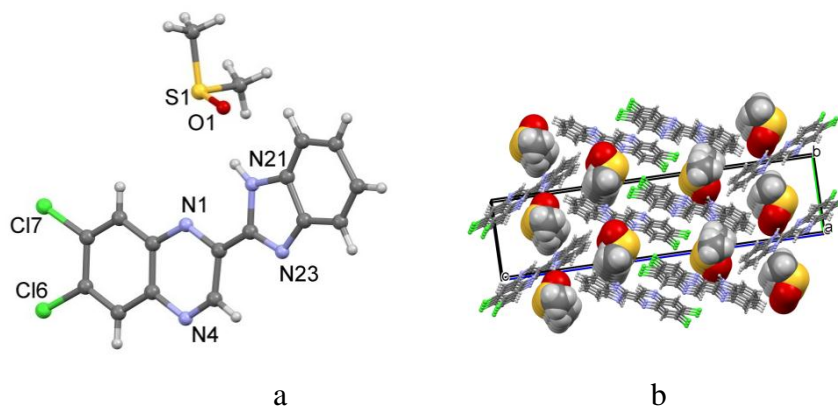


Рисунок 29. Вид молекул в кристаллах (а) **155с** с частичной схемой нумерации и (b) фрагмент кристаллической упаковки. Вид вдоль оси 0a сольватные молекулы ДМСО показаны в радиусах Ван-дер-Ваальса.

Осуществление π -электронных контактов приводит к образованию одномерных столбиков молекул соединения **155с**, также соединенных между собой через π -контакты, а в пустотах между столбиками находятся каналы, заполненные сольватными молекулами ДМСО (рис. 29b). Однако даже такая упаковка не приводит к самой плотной – расчетный коэффициент упаковки составляет 70.9% и не превышает среднего значения из диапазона значений, характерных для кристаллов органических соединений (65-75%).

В отличие от первого, второе соединение – 2-(5,6-диметилбензимидазол-2-ил)хиноксалин **155е** образует моноклинные кристаллы с двумя независимыми молекулами в асимметричной части элементарной ячейки (рис. 30a). Бензимидазольный и хиноксалиновый фрагменты двух независимых молекул являются плоскими, и плоскость бензимидазольного фрагмента молекул слегка повернута относительно плоскости хиноксалиновой системы – двугранный угол между двумя плоскостями равен $10,97(5)^\circ$ в молекуле **A** и $5.02(4)^\circ$ в молекуле **B**. Распределение длин связей в двух молекулах близко в пределах ошибок эксперимента. По-видимому, наличие двух независимых молекул в элементарной ячейке объясняется не только геометрией молекул, но и характером их межмолекулярных взаимодействий в кристалле. Анализ показывает, что каждая из молекул формирует свой собственный надмолекулярный мотив благодаря реализации классических водородных связей $N-H \cdots N$. В то время как молекулы **B** участвуют в таких взаимодействиях как донор и акцептор и образуют бесконечную зигзагообразную цепь N -связанных молекул вдоль кристаллографического направления 0с, молекулы **A** образуют одну водородную связь этого типа, образуя

димеры **AB** молекул. В целом в кристалле образуются столбчатые 1D супрамолекулярные структуры, показанные на рис. 30b. Многие наблюдаемые в кристалле π - π -контакты не только стабилизируют эти взаимодействия, но и объединяют 1d-мотивы в трехмерную сеть. Для соединения **155e** коэффициент упаковки меньше, чем для соединения **155c**, и равен 69.1%.

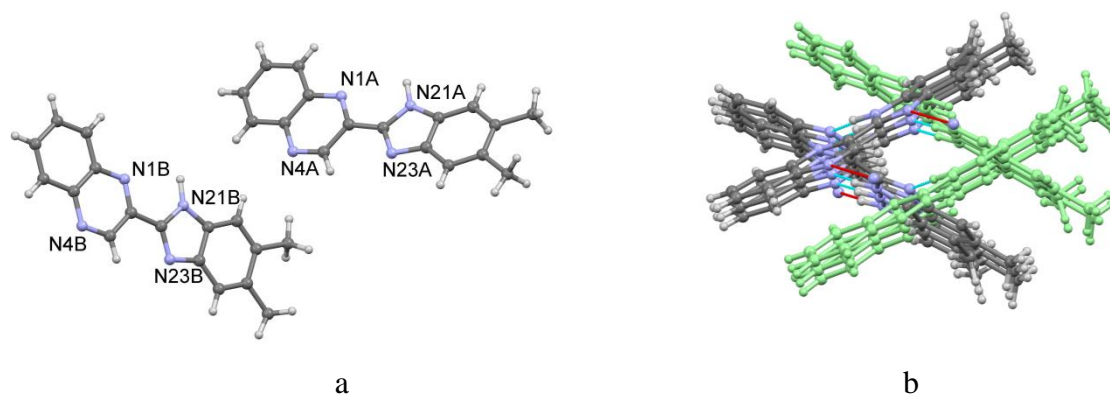
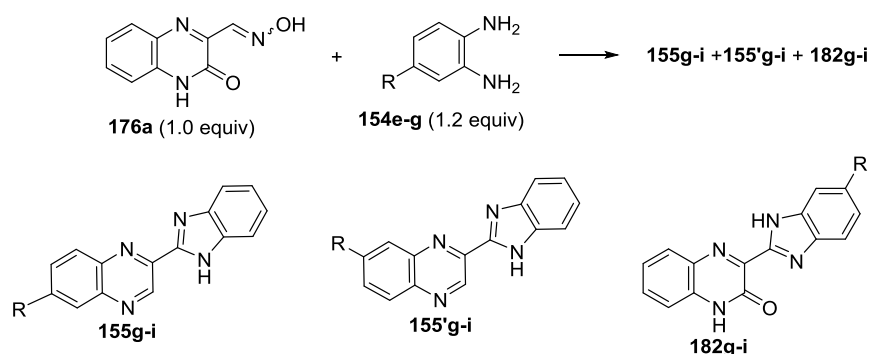


Рисунок 30. (a) Вид молекул в кристаллах **155e** и (b) столбчатая 1D-супрамолекулярная структура в кристалле **155e**, молекулы **A** показаны зеленым цветом.

Далее мы обратились к рассмотрению границы (масштаба) применимости реакции оксима **176a** с монозамещенными производными 1,2-БДА **154e-g** при кипячении в $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (кат.) и $n\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (кат.) (таблица 11). Как видно из таблицы 11, реакции **176a** с 4-хлор-1,2-БДА **154e** и 3,4-БДА **154f** в присутствии H_2SO_4 в качестве катализатора как в AcOH , так и в $n\text{-BuOH}$ приводят к образованию ожидаемые смеси региоизомерных продуктов перегруппировки **155g,h/155'g,h** и продуктов реакции Вайденхайгена **182g,h**. В то же время изменение соотношения продуктов **155g/155'g** и **182g** (реакции 1,4, таблица 11) в зависимости от используемого растворителя сохраняет ту же тенденцию, что и в случае реакции 4,5-дихлор-1,2-БДА **154c** с **176a** (реакция 3, таблицы 9, 10). Как и в реакциях **176a** с 4,5-диметил-1,2-БДА **154d** (реакция 4, таблицы 9, 10), соотношение продуктов **155h/155'h** и **182h** существенно не изменяется в зависимости от используемого растворителя (реакции 2,5, таблица 10). В то же время реакции **176a** с 4-нитро-1,2-БДА **154g**, независимо от используемого растворителя, дают исключительно продукт реакции Вайденхайгена **182i** с высоким выходом (реакции 3, 6, таблица 11) [239].

Таблица 11



№	Условия	154	продукты	Выходы ^a (%) (соотношение ^b 182:155:155')	Соотношение 182:155:155'
1	AcOH/H ₂ SO ₄ (кат), кипячение, 7 ч	154e, R = Cl	182g/155g/155'g	98 (44:28:28)	42:35:23
2		154f, R = Me	182h/155h/155'h	70 ^c , 21 (182h), 46 (155h/155'h)	34:38:28
3		154g, R = NO ₂	182i	88	100:0:0
4	<i>n</i> -BuOH/H ₂ SO ₄ (кат), кипячение, 14 ч	154e	182g/155g/155'g	97 (80:11:9) 71 (182g), 17 (155g/155'g)	85:9:6
5		154f	182h/155h/155'h	81 (36:32:32)	36:32:32
6		154g	182i	89	100:0:0

^aОбщие выходы смеси соединений **182g/155g/155'g** (общие процедуры А, В), **182h/155h/155'h** (общая процедура В), выходы соединения **182i** (общие процедуры А, В), **182h** и **155h/155'h** после колоночной хроматографии на силикагеле (общая процедура А) и продуктов **182g** и **155g/155'g** (метод С).

^bПроцентное соотношение в скобках относится к выделенным продуктам.

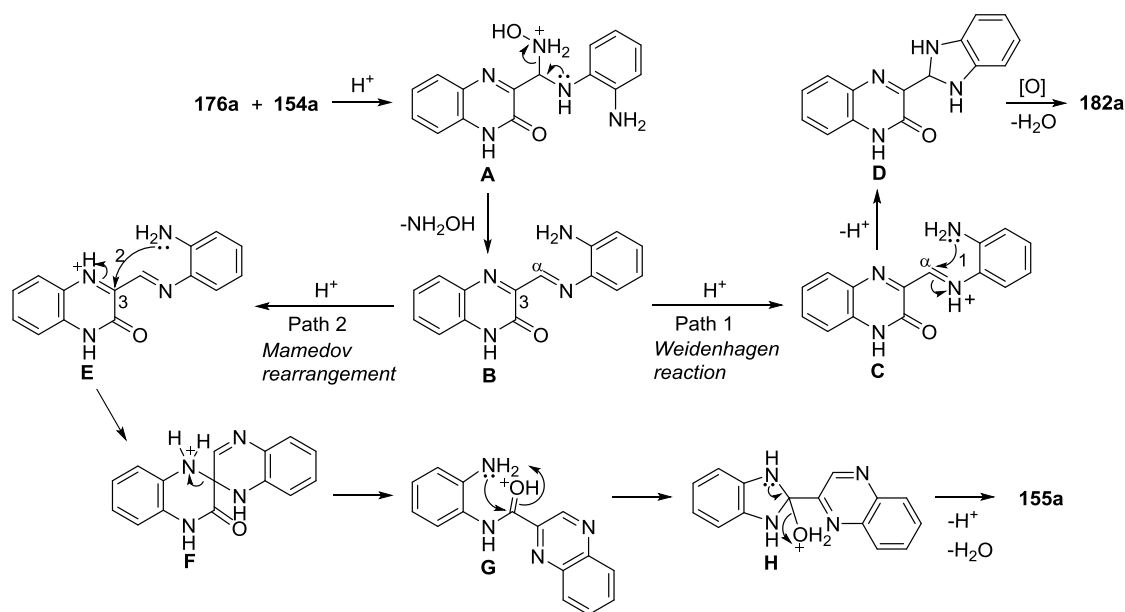
^cСмесь соединений **182h**, **155h** и **155'h** получали согласно общей методике А, за исключением стадии обработки выпаренной досуха реакционной смеси водой; Выход определяли методом ЯМР ¹H неочищенной реакционной смеси после удаления из нее растворителя.

^dПроцентное соотношение соединений **182g-I**, **155g-i** и **155'g-i**, определенное из спектров ЯМР ¹H неочищенной реакционной смеси, полученной после выпаривания растворителя.

На основании приведенных выше экспериментальных результатов и связанных с ними публикаций [152-158, 168, 181, 182] сотрудников лаборатории Химии гетероциклических соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ РАН о перегруппировке производных хиноксалин-2(1*H*)-онов, были предложены механизмы для этих конкурентных кислотно-катализируемых реакций, которые приводят к различным производным хиноксалина и хиноксалин-2(1*H*)-она (на примере образования продуктов **155a** и **182a**). Первоначально кислотно-(H₂SO₄)-катализируемая конденсация **176a** и **154** дает нестабильный гидросиламмониевый промежуточный продукт **A**, который элиминированием гидросиламина образует ключевое промежуточное соединение **B** – основание Шиффа. Дальнейшее течение реакции зависит от того, какой иминный атом углерода подвергся атаке аминогруппой при замыкании кольца, атом углерода С3

хиноксалииновой системы (путь 1) или атому углерода C α фрагмента экзоциклической иминной группы (путь 2) в промежуточном соединении **B**. Путь 1 представляет собой каскадную перегруппировку Мамедова [159, 238], включающую (а) кислотно-катализируемое замыкание кольца в **E** с образованием промежуточного соединения **F** и (b) кислотно-катализируемое раскрытие кольца с расщеплением N(1)-C(2) связи в спиросоединении **F** с промежуточным образованием производного хиноксалина **G**, (c) внутримолекулярную нуклеофильную атаку аминогруппы на карбонильную группу с промежуточным образованием гидрокси-производного **H** и (d) элиминирование воды, ведущее к образованию конечного продукта **155a**. Что касается пути 2, процесс протекает через промежуточное соединение **C** в соответствии с реакцией Вайденахгейна [238], включающей внутримолекулярное нуклеофильное присоединение аминного атома азота к C α -углероду в иминном фрагменте, приводящее к замыканию в бензимидазольное кольцо, связанное с хиноксалина-2(1*H*)-оной системой через C-3 атом, с образованием **D** (**C** \rightarrow **D**), последующая ароматизация которой приводит к конечному производному хиноксалин-2(1*H*)-ону **182a** [239].

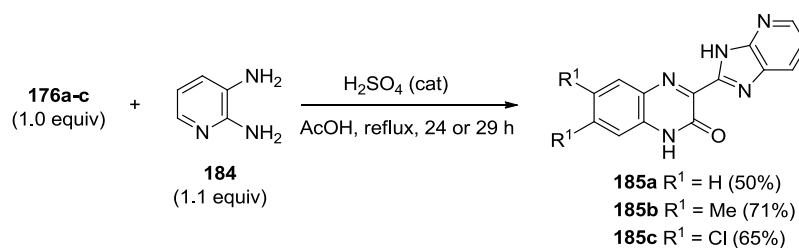
Схема 71



С целью расширения возможностей этого метода были проведены реакции оксимов **176a-c** с другим нуклеофилом, а именно с 2,3-диаминопиридином **184** (схема 72). Мы нашли, что реакции оксимов **176a-c** с **184** дают исключительно продукты реакции Вайденахгейна **185a-c**, которые были выделены с хорошими выходами фильтрованием реакционных смесей (схема 72). Время полного завершения реакций в

этом случае составляет 24 ч (для **185a,b**) и 29 ч (для **185c**). В качестве побочных продуктов в ходе протекания этих реакций образуются 3-циано-2-оксо-1,2-дигидрохиноксалин и 2-метилимидазо[4,5-*b*]пиридин, о чем свидетельствует наличие характерных для этих соединений пиков [243] в спектрах ЯМР ^1H упаренных досуха остатков реакционных смесей.

Схема 72

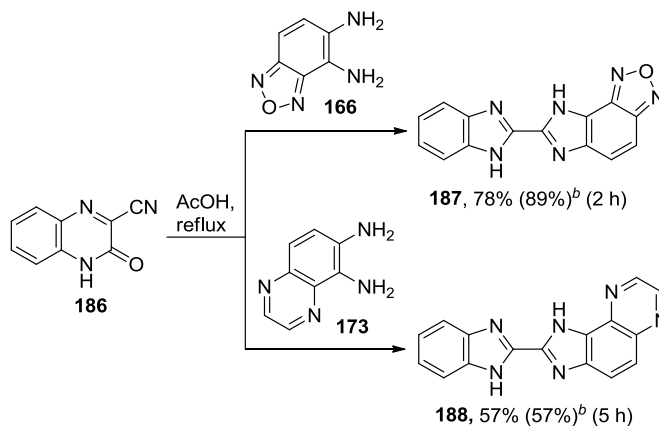


С точки зрения синтетической органической химии близким “родственником” 3-гидроксииминометилхиноксалин-2(1*H*)-она (хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбальдоксима) является хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбонитрил, легко получаемый из первого в условиях перегруппировки Бекмана. Возникал очередной вопрос, как будет 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) **153**, являясь синтетическими эквивалентами 3-формилхиноксалин-2(1*H*)-онов **177**, или как 3-ароил(алканоил)хиноксалин-2(1*H*)-оны (хиноксалин-3(4*H*)-он-2-карбальдегиды) **176**, или по другому, благодаря циано-группе, являющейся одновременно синтетическим эквивалентом одноуглеродного поставщика, сильной электроноакцепторной группой, сильным $\text{C}\alpha$ электрофильным центром и хорошо уходящей группой? Далее мы поставили своей задачей выяснение этого вопроса.

В связи с поставленной задачей были исследованы реакции 3-цианохиноксалин-2(1*H*)-она **186** с конденсированными 1,2-БДА, а именно бензо[*c*]фуразан-4,5-диамином **166**, хиноксалин-5,6-диамином **173** (схема 73) и 2,3-диаминопиридином **184** (схема 74) в кипящей AcOH . Когда реакции проводили в присутствии *p*-TsOH (20 мол %) имело место увеличение выходов целевых продуктов **187** и **190** на 11% в обоих случаях. В случае реакции **186** с **173** в присутствии *p*-TsOH (20 мол %) выход продукта **188** оставался прежним – 57%. С целью увеличения выхода соединения **190** реакцию 3-цианопиридо[3,2-*b*]пиазин-2(1*H*)-она **189** с 1,2-БДА **154a** (1.3 экв.) проводили в кипящем AcOH . В этом случае также не удалось достичь высоких выходов соединения **190** (схема 74). Низкие выходы соединений **188** и **190** в реакциях хиноксалин-5,6-

диамина **173** и 2,3-диаминопиридина **184**, по-видимому, связаны с пониженной нуклеофильностью аминогрупп, вызванной протонированием кольцевых атомов азота пиразинового и пиридинового колец [245].

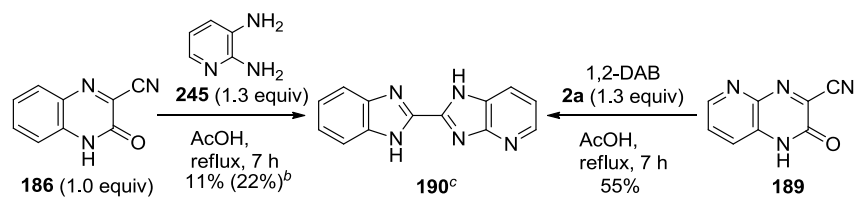
Схема 73



^aВыход выделенных продуктов.

^bВыход продукта с использованием *p*-TsOH (20 мол %).

Схема 74



^aВыход выделенных продуктов.

^bВыход продукта с использованием *p*-TsOH (20 мол %).

^cСоединение **190** было получено из смеси региоизомеров **189/189'** (метод С, подробности см. в экспериментальную часть).

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*]пиазин-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 пиазино[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 *AcOH* или *n-BuOH* в присутствии H_2SO_4 в качестве катализатора протекает по двум конкурирующим направлениям одновременно: по перегруппировке Мамедова и по реакции Вайденхайгена, 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[*c*]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 гидроксиминометилпроизводных хиноксалинонов, которые в аналогичных условиях претерпевают перегруппировки с участием функциональных групп.

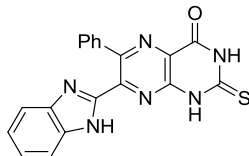
ГЛАВА 5

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на столике *Boetius*. ИК спектры для всех соединений регистрировали на FT-IR-спектрометре *Tenor 27 (Bruker)* в таблетках KBr. Масс-спектры высокого разрешения (*HRMS*) получали на масс-спектрометре *Bruker Ultraflex III MALDI-TOF/TOF* в режиме рефлектрона. Спектры ЯМР соединений записывали при 303 К на спектрометре *Bruker AVANCE(III)-400, 500, 600* с рабочей частотой 400.1, 500.1, 600.1 МГц (^1H), 100.6, 125.7, 125.8, 150.9 МГц (^{13}C) и 50.6 МГц (^{15}N), оснащенный градиентным обратным широкополосным зондом диаметром 5 мм и импульсным градиентным блоком, способным создавать градиенты импульсов магнитного поля в z-направлении $53,5 \text{ G cm}^{-1}$. Химические сдвиги (δ в м.д.) определены относительно внутреннего растворителя ДМСО- d_6 (δ 2.49 м.д. для ^1H и 39,5 м.д. для ^{13}C) и внешнего CD_3NO_2 (δ 380.2 м.д. ^{15}N). Квантово-химические расчеты проводились с использованием программного комплекса *Gaussian 98w*. Масс-спектры высокого разрешения были получены на масс-спектрометре *Bruker Ultraflex III MALDI-TOF/TOF* в режиме рефлектрона. Прибор оснащен твердотельным лазером *Nd: YAG laser* ($\lambda = 355$ нм, частота повторения 66,7 Гц). Измерения проводились в диапазоне m/z от 200 до 1000. Для определения точных значений массы была приготовлена смесь образца (2 мг/мл, ДМФ) и калибратора ПЭГ-300, ПЭГ-400 (1 мг/мл, МэКн), в качестве матрицы использовали пара-нитроанилин (10 мг/мл, MeCN). Порции (0,5 мкл) матричного раствора и анализируемой смеси последовательно наносили на мишень и выпаривали. Была использована металлическая мишень *MTP AnchorChipTM*. Указанный состав позволил обеспечить относительную погрешность определения массы не более 5,0 м.д. В описаниях приведены значения m/z моноизотопных ионов. Коммерчески доступные DMF (“*Acros Organics*”), Bu_4NBF_4 (“*Aldrich*”) использовались без дополнительной очистки. Циклические вольтамперограммы (ЦВ) регистрировали в атмосфере аргона с использованием потенциостата Р-30С (без ИК-компенсации). В качестве рабочего электрода использовался дисковый электрод *GC* (диаметр 2 мм), запаянный в стеклянную трубку. Перед каждым измерением электрод очищался механической полировкой. В качестве контрэлектрода использовалась платиновая проволока. Водный SCE был соединен мостиком, заполненным поддерживающим раствором. Потенциалы были измерены относительно E'' (Fc/Fc^+) (внутренний стандарт). Потенциальная скорость сканирования – 100 мВ/с, температура – 295 К, растворитель – ДМФА, поддерживающий электролит – 0,1 м Bu_4NBF_4 , концентрация исследуемых соединений –

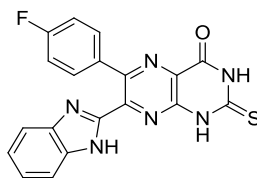
2×10^{-3} М. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (0,060-0,200 Нм, 40 а) (“Акрос Органикс”).

7-(Бензимидазол-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157a)



К раствору 4,5-диамино-6-гидрокси-2-меркаптопиримидина (ДАНМП) **156** (0.13 г, 0.82 ммоль) и 3-бензоилхиноксалин-2(1H)-она (0.2 г, 0.82 ммоль) **153a** в *n*-BuOH (10 мл) прикапывали 98% H₂SO₄ (2 капли) и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 6 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли на ночь. Образовавшийся осадок отфильтровали и промыли кипящей водой. Получили 0.27 г (88%), соединения **157a**, кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3472, 3068, 2863, 1706, 1602, 1518, 1417, 1339, 1209, 1159, 931, 744, 698, 611, 488. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.25–7.29 (м, 2H, H5/H6-BI), 7.36 (дд, $J = 7.5, 7.5$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.38–7.42 (м, 1H, H4-Ar), 7.47 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.54–7.60 (м, 2H, H4/H7-BI), 12.90 (с, 1H, NH₃-Pt), 13.47 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 116.0 (C4/C7-BI), 123.6 (C5/C6-BI), 128.1 (C3/C5-Ar), 129.0 (C4-Ar), 129.2 (C4a-Pt), 129.3 (C2/C6-Ar), 137.3 (C1-Ar), 138.4 (C3a/C7a-BI), 145.1 (C7-Pt), 146.5 (C2-BI), 147.8 (C8a-Pt), 149.6 (C6-Pt), 158.3 (C4-Pt), 176.0 (C2-Pt). Спектр ЯМР ¹⁵N (51 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 152.8 (N1-Pt), 179.1 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : [M + H]⁺ вычислено для C₁₉H₁₃N₆OS 373.0866, найдено 373.0864.

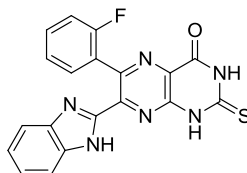
7-(Бензимидазол-2-ил)-6-(4-фторфенил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157b)



Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 3-(4-фторбензоил)хиноксалин-2(1H)-он **153b**. Выход 0.25 г (77%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3385, 2958, 1722, 1587, 1479, 1343, 1198, 1142, 1015, 946, 856, 772, 628,

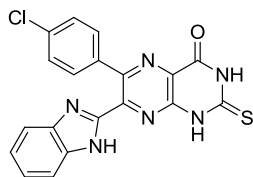
582, 488. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.20 (дд, $J_{\text{HF}} = 8.9$ Гц, $J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.23–7.27 (м, 2H, H5/H6-BI), 7.50 (дд, $J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $J_{\text{HF}} = 5.3$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.57–7.61 (м, 2H, H4/H7-BI), 12.89 (с, 1H, NH₃-Pt), 13.47 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 114.8 (C4/C7-BI), 114.8 (д, $J_{\text{CF}} = 21.8$ Гц, C3/C5-Ar), 123.2 (C5/C6-BI), 128.8 (C4a-Pt), 131.4 (д, $J_{\text{CF}} = 8.6$ Гц, C2/C6-Ar), 133.7 (C1-Ar), 145.0 (C7-Pt), 146.5 (C8a-Pt), 147.7 (C2-BI), 148.4 (C6-Pt), 158.1 (C4-Pt), 162.5 (д, $J_{\text{CF}} = 246.5$ Гц, C4-Ar), 175.9 (C2-Pt). Сигналы C3a-BI и C7a-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 152.0 (N1-Pt), 179.1 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt, и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₁₉H₁₂FN₆OS 391.0772, найдено 391.0780.

7-(Бензимидазол-2-ил)-6-(2-фторфенил)-2-тиоксо-2,3-дигидропиридин-4(1H)-он (157c)



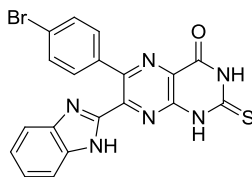
Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 3-(2-фторбензоил)хиноксалин-2(1H)-он **153c**. Выход 0.24 г (75%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3488, 3064, 2865, 1705, 1601, 1521, 1418, 1339, 1205, 1156, 759, 745. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.13 (дд, $J_{\text{HF}} = 11.1$ Гц, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, 1H, H3-Ar), 7.23 (уш.с, 2H, H5/H6-BI), 7.35 (ддд, $J_{\text{HH}} = 7.6, 7.5$ Гц, $J_{\text{HF}} = 0.7$ Гц, 1H, H5-Ar), 7.47–7.53 (м, 3H, H6-Ar, H4/H7-BI), 7.61 (ддд, $J_{\text{HH}} = 7.7, 7.5$ Гц, $J_{\text{HF}} = 1.7$ Гц, 1H, H4-Ar), 12.89 (с, 1H, NH₃-Pt), 13.13 (с, 1H, NH-BI), 13.47 (с, 1H, NH1-Pt). ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 115.0 ($J_{\text{CF}} = 21.7$ Гц, C3-Ar), 124.4 ($J_{\text{CF}} = 3.0$ Гц, C5-Ar), 126.3 ($J_{\text{CF}} = 14.7$ Гц, C1-Ar), 129.0 (C4a-Pt), 131.0 ($J_{\text{CF}} = 8.4$ Гц, C6-Ar), 131.5 ($J_{\text{CF}} = 2.5$ Гц, C4-Ar), 144.2 (C6-Pt), 146.0 (C7-Pt), 147.0 (C2-BI), 147.6 (C8a-Pt), 158.0 (C4-Pt), 159.6 ($J_{\text{CF}} = 245.9$ Гц, C2-Ar), 176.1 (C2-Pt). Сигналы C3-BI, C7a-BI, C7-BI, C5-BI и C6-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 152.3 (N1-Pt), 179.0 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₁₉H₁₂FN₆OS 391.0772, найдено 391.0785.

7-(Бензимидазол-2-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157d)



Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 3-(4-хлорбензоил)хиноксалин-2(1H)-он **153d**. Выход 0.3 г (89%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3436, 2960, 2871, 1716, 1586, 1477, 1340, 1195, 1090, 1015, 965, 841, 770, 624, 538. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.24–7.28 (м, 2H, H5/H6-BI), 7.43 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.49 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.57–7.61 (м, 2H, H4/H7-BI), 12.90 (с, 1H, NH3-Pt), 13.46 (с, 1H, NH1-Pt). ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 115.7 (C4/C7-BI), 123.3 (C5/C6-BI), 128.0 (C3/C5-Ar), 128.8 (C4a-Pt), 131.1 (C2/C6-Ar), 133.8 (C4-Ar), 136.3 (C1-Ar), 145.3 (C7-Pt), 146.6 (C8a-Pt), 147.6 (C2-BI), 148.2 (C6-Pt), 158.1 (C4-Pt), 176.0 (C2-Pt). Сигналы C3a-BI и C7a-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 152.1 (N1-Pt), 178.7 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_6\text{OS}$ 407.0476, найдено 407.0479.

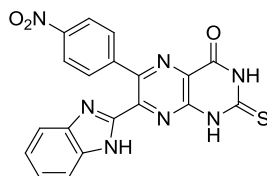
7-(Бензимидазол-2-ил)-6-(4-бромфенил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157e)



Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 3-(4-бромбензоил)хиноксалин-2(1H)-он **153e**. Выход 0.29 г (78%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. 303-305 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3436, 3058, 2960, 1711, 1589, 1476, 1340, 1196, 1141, 1012, 964, 839, 771, 623, 538. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.25–7.29 (м, 2H, H5/H6-BI), 7.43 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.58 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.57–7.61 (м, 2H, H4/H7-BI), 12.91 (с, 1H, NH3-Pt), 13.49 (с, 1H, NH1-Pt). ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 116.1 (C7-BI), 122.6 (C4-Ar), 123.5 (C5/C6-BI), 128.9 (C4a-Pt), 130.9 (C3/C5-Ar), 131.4 (C2/C6-Ar), 132.0 (C7a-BI), 136.3 (C1-Ar), 138.7 (C4-BI), 142.5 (C3a-BI), 145.1 (C7-Pt), 146.7 (C8a-Pt), 147.5 (C2-BI), 148.3 (C6-Pt), 158.1 (C4-Pt), 176.0 (C2-Pt). Спектр ЯМР ^{15}N (51

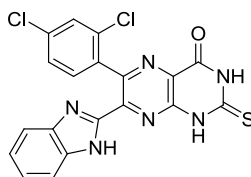
МГц, ДМСО- d_6): δ 151.3 (N1-Pt), 177.8 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{12}BrN_6OS$ 450.9971, 452.9952, найдено 450.9959, 452.9938.

7-(Бензимидазол-2-ил)-6-(4-нитрофенил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157f)



Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 3-(4-нитробензоил)хиноксалин-2(1H)-он **153f**. Выход 0.31 г (89%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3435, 2958, 1716, 1587, 1479, 1344, 1196, 1046, 949, 853, 754, 691, 623, 580, 478. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.23–7.27 (м, 2H, H5/H6-BI), 7.55–7.59 (м, 2H, H4/H7-BI), 7.76 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 8.24 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 12.95 (с, 1H, NH3-Pt), 13.53 (с, 1H, NH1-Pt). ЯМР $^{13}C\{1H\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 116.2 (C7-BI), 123.0 (C3/C5-Ar), 123.5 (C5/C6-BI), 128.8 (C4a-Pt), 130.8 (C2/C6-Ar), 138.9 (C4-BI), 144.3 (C1-Ar), 145.4 (C7-Pt), 147.1 (C2-BI), 147.2 (C8a-Pt), 147.3 (C6-Pt), 147.4 (C4-Ar), 158.0 (C4-Pt), 176.1 (C2-Pt). Сигналы C3a-BI и C7a-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 153.0 (N1-Pt), 178.9 (N3-Pt), 370.7 (NO₂-Ar). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{12}N_7O_3S$ 418.0717, найдено 418.0721.

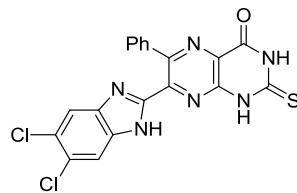
7-(Бензимидазол-2-ил)-6-(2,4-дихлорфенил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157g)



Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 3-(2,4-дихлорбензоил)хиноксалин-2(1H)-он **153g**. Выход 0.26 г (71%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3468, 3195, 3066, 2923, 1709, 1591, 1544, 1432, 1339, 1261, 1229, 1208, 1153, 1143, 1099. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.23 (уш.с, 2H, H5/H6-BI), 7.53 (уш.с, 2H, H4/H7-BI), 7.56–7.60 (м, 1H, H6-Ar), 7.58 (уш.с, 1H, H3-Ar),

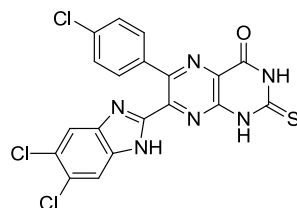
7.62–7.66 (м, 1H, H5-Ar), 12.93 (с, 1H, NH3-Pt), 13.51 (с, 1H, NH1-Pt). ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 123.4 (C5/C6-BI), 127.4 (C3-Ar), 128.3 (C5-Ar), 128.5 (C4a-Pt), 132.7 (C6-Ar), 133.2 (C2-Ar), 133.9 (C4-Ar), 136.7 (C1-Ar), 145.7 (C7-Pt), 146.0 (C6-Pt), 147.2 (C2-BI), 147.3 (C8a-Pt), 157.9 (C4-Pt), 176.2 (C2-Pt). Сигналы C4/C7-BI, C3a-BI и C7a-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 152.3 (N1-Pt), 179.2 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$ 441.0087, 443.0060, найдено 441.0077, 443.0065.

7-(5,6-Дихлорбензимидазол-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157h)



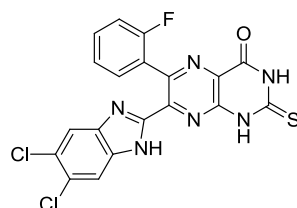
Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 3-бензоил-6,7-дихлорхиноксалин-2(1H)-он **153h**. Выход 0.31 г (88%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. 335-337 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3358, 2938, 1737, 1584, 1449, 1340, 1224, 1132, 1046, 949, 890, 758, 697, 526, 440. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.33–7.37 (м, 2H, H3/H5-Ar), 7.37–7.41 (м, 1H, H4-Ar), 7.42–7.44 (м, 2H, H2/H6-Ar), 7.87 (уш.с, 2H, H4/H7-BI), 12.90 (с, 1H, NH3-Pt), 13.48 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 125.6 (C5/C6-BI), 128.0 (C3/C5-Ar), 129.0 (C2/C6-Ar), 129.1 (C4-Ar), 129.4 (C4a-Pt), 136.8 (C1-Ar), 144.8 (C7-Pt), 146.5 (C2-BI), 149.4 (C6-Pt), 150.4 (C8a-Pt), 158.1 (C4-Pt), 175.9 (C2-Pt). Сигналы C4/C7-BI, C3a-BI и C7a-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 152.3 (N1-Pt), 179.4 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$ 441.0087, 443.0060, найдено 441.0076, 443.0047.

6-(4-Хлорфенил)-7-(5,6-дихлорбензимидазол-2-ил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157i)



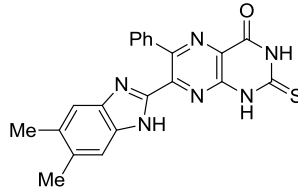
Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 6,7-дихлор-3-(4-хлорбензоил)хиноксалин-2(1*H*)-он **153i**. Выход 0.3 г (77%), кристаллы оранжевого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3572, 3077, 2855, 1718, 1597, 1559, 1517, 1454, 1444, 1409, 1340, 1317, 1201, 1156, 1095, 835, 535. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.43 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.46 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.89 (уш.с, 2H, H4/H7-BI), 12.92 (с, 1H, NH3-Pt), 13.35 (с, 1H, NH-BI), 13.50 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 125.8 (C5/C6-BI), 128.1 (C3/C5-Ar), 129.3 (C4a-Pt), 130.9 (C2/C6-Ar), 133.9 (C4-Ar), 135.8 (C1-Ar), 144.7 (C7-Pt), 146.6 (C2-BI), 148.1 (C6-Pt), 150.1 (C8a-Pt), 158.0 (C4-Pt), 176.0 (C2-Pt). Сигналы C4/C7-BI, C3a-BI и C7a-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 153.6 (N1-Pt), 180.5 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{OS}$ 474.9697, 476.9669, найдено 474.9709, 476.9680.

7-(5,6-Дихлорбензимидазол-2-ил)-6-(2-фторфенил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-он (157j)



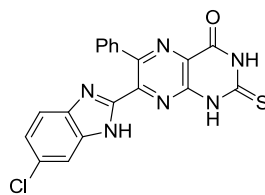
Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 6,7-дихлор-3-(2-фторбензоил)хиноксалин-2(1*H*)-он **153j**. Выход 0.31 г (83%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3422, 3174, 3027, 1706, 1581, 1561, 1344, 1198, 760. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.12 (дд, $J_{\text{HF}} = 10.3$ Гц, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, 1H, H3-Ar), 7.34 (ддд, $J_{\text{HH}} = 7.6, 7.5$ Гц, $J_{\text{HF}} = 0.7$ Гц, 1H, H5-Ar), 7.47–7.53 (м, 1H, H6-Ar), 7.61 (ддд, $J_{\text{HH}} = 7.7, 7.5$ Гц, $J_{\text{HF}} = 1.4$ Гц, 1H, H4-Ar), 7.80 (уш.с, 1H, H4/H7-BI), 12.83 (с, 1H, NH3-Pt), 13.19 (с, 1H, NH-BI), 13.42 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 114.8 ($J_{\text{CF}} = 21.5$ Гц, C3-Ar), 124.3 ($J_{\text{CF}} = 3.3$ Гц, C5-Ar), 125.6 ($J_{\text{CF}} = 14.7$ Гц, C1-Ar), 129.4 (C4a-Pt), 131.0 ($J_{\text{CF}} = 8.1$ Гц, C6-Ar), 131.3 ($J_{\text{CF}} = 2.6$ Гц, C4-Ar), 144.1 (C6-Pt), 145.1 (C7-Pt), 146.9 (C2-BI), 149.9 (C8a-Pt), 157.6 (C4-Pt), 158.4 ($J_{\text{CF}} = 246.3$ Гц, C2-Ar), 176.0 (C2-Pt). Сигналы C3a-BI, C7a-BI, C4-BI, C7-BI, C5-BI и C6-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 153.0 (N1-Pt), 180.7 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{OS}$ 458.9992, 460.9965, найдено 458.9989, 460.9968.

7-(5,6-Диметилбензимидазол-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157k)



Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 6-бензоил-6,7-диметилхиноксалин-2(1H)-он **153k**. Выход 0.32 г (98%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. 319-321 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3402, 2954, 2721, 1706, 1585, 1452, 1344, 1258, 1193, 1046, 950, 814, 699, 610, 535. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.31 (с, 6H, CH₃-BI), 7.34 (уш. с, 2H, H4/H7-BI), 7.35 (дд, $J = 7.5, 7.5$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.38 (дд, $J = 7.5, 7.5$ Гц, 1H, H4-Ar), 7.42 (дд, $J = 7.5, 1.1$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 12.86 (с, 1H, NH3-Pt), 13.45 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 19.9 (с, 1H, CH₃-BI), 127.9 (C3-Ar), 128.7 (C4a-Pt), 128.8 (C4-Ar), 129.0 (C2-Ar), 131.9 (C5/C6-BI), 137.1 (C1-Ar), 145.9 (C7-Pt), 146.5 (C2-BI), 146.8 (C8a-Pt), 149.3 (C6-Pt), 158.1 (C4-Pt), 175.8 (C2-Pt). Сигналы C4/C7-BI, C3a-BI и C7a-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 152.9 (N1-Pt), 179.0 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₂₁H₁₇N₆OS 401.1179, найдено 401.1191.

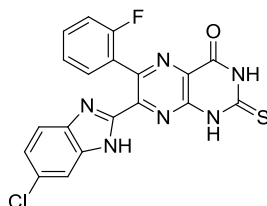
7-(6-Хлорбензимидазол-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157l)



Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 3-бензоил-7-хлорхиноксалин-2(1H)-он **153l**. Выход 0.27 г (80%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. 308-310 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3547, 3399, 3071, 2859, 1709, 1606, 1562, 1420, 1333, 1322, 1280, 1202, 1156, 808, 698. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.27 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 2.0$ Гц, 1H, H5-BI), 7.35 (дд, $J = 7.2, 7.1$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.36–7.40 (м, 1H, H4-Ar), 7.44 (дд, $J = 7.1, 1.7$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.59 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H4-BI), 7.64 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H7-BI), 12.90 (с, 1H, NH3-Pt), 13.46 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 123.3 (C5-BI), 123.4 (C4-BI), 127.5 (C6-BI), 128.0 (C3/C5-Ar), 129.0 (C4-Ar), 129.1

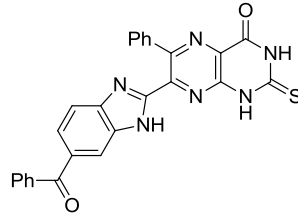
(C2/C6-Ar), 129.2 (C4a-Pt), 129.6 (C7-BI), 137.0 (C1-Ar), 139.8 (C7a-BI), 145.2 (C7-Pt), 146.5 (C2-BI), 149.2 (C8a-Pt), 149.4 (C6-Pt), 158.1 (C4-Pt), 175.9 (C2-Pt). Сигнал C3a-BI не наблюдался. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 150.0 (N1-Pt), 177.8 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_6\text{OS}$ 407.0476, найдено 407.0465.

7-(6-Хлорбензимидазол-2-ил)-6-(2-фторфенил)-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157m)



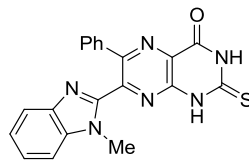
Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 7-хлор-3-(2-фторбензоил)хиноксалин-2(1H)-он **153m**. Выход 0.22 г (62%), кристаллы ярко-зеленого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3462, 3087, 2875, 1695, 1579, 1562, 1340, 1214, 1200, 1148, 936, 756, 488. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.13 (дд, $J_{\text{HF}} = 9.8$ Гц, $J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, 1H, H3-Ar), 7.21 (уш.с, 1H, H5-BI), 7.35 (ддд, $J_{\text{HH}} = 7.6, 7.5$ Гц, $J_{\text{HF}} = 1.0$ Гц, 1H, H5-Ar), 7.48–7.54 (м, 1H, H4-Ar), 7.56 (уш.с, 1H, H4-BI), 7.61 (дд, $J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, $J_{\text{HF}} = 1.3$ Гц, 1H, H6-Ar), 7.64 (уш.с, 1H, H7-BI), 12.91 (с, 1H, NH3-Pt), 13.25 (с, 1H, NH-BI), 13.49 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 111.8 (C4-BI), 115.0 ($J_{\text{CF}} = 21.5$ Гц, C3-Ar), 120.0 (C7-BI), 123.4 (C6-BI), 124.5 ($J_{\text{CF}} = 2.9$ Гц, C5-Ar), 126.1 ($J_{\text{CF}} = 13.7$ Гц, C1-Ar), 129.3 (C4a-Pt), 131.2 ($J_{\text{CF}} = 8.4$ Гц, C4-Ar), 131.5 ($J_{\text{CF}} = 2.1$ Гц, C6-Ar), 144.1 (C6-Pt), 145.6 (C7-Pt), 147.0 (C8a-Pt), 149.0 (C2-BI), 158.0 (C4-Pt), 159.5 ($J_{\text{CF}} = 246.1$ Гц, C2-Ar), 176.1 (C2-Pt). Сигналы C3a-BI, C7a-BI и C5-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 152.4 (N1-Pt), 179.8 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{ClFN}_6\text{OS}$ 425.0382, найдено 425.0393.

7-(6-Бензоилбензимидазол-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157n)



Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на (3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2,6-диил)бис(фенилметанон) **153n**. Выход 0.28 г (71%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. 308-310 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3423, 3063, 1697, 1651, 1560, 1444, 1338, 1202, 1142, 929, 893, 702, 613, 540, 486. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.36 (дд, $J = 7.6, 7.6$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.39 (дд, $J = 7.6, 7.5$ Гц, 1H, H4-Ar), 7.46 (дд, $J = 7.6, 1.1$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.56 (дд, $J = 7.4, 7.4$ Гц, 2H, H3/H5-C(O)Ph), 7.66 (дд, $J = 7.4, 7.4$ Гц, 2H, H4-C(O)Ph), 7.71 (уш.с, 2H, H4/H5-BI), 7.73 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, H2/H6-C(O)Ph), 7.93 (уш.с, 1H, H7-BI), 12.92 (с, 1H, NH3-Pt), 13.47 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 124.9 (C4/C5-BI), 128.0 (C3/C5-Ar), 128.5 (C3/C5-Ph), 129.1 (C4-Ar, C4a-Pt), 129.2 (C2/C6-Ar), 129.5 (C2/C6-Ph), 132.3 (C4-Ph), 137.1 (C1-Ar), 137.9 (C1-Ph), 144.9 (C7-Pt), 146.5 (C2-BI), 149.6 (C6-Pt), 150.6 (C8a-Pt), 158.2 (C4-Pt), 176.0 (C2-Pt), 195.6 (C(O)Ph). Сигналы C3a-BI, C7a-BI, C6-BI и C7-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 152.4 (N1-Pt), 179.51 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 477.1128, найдено 477.1134.

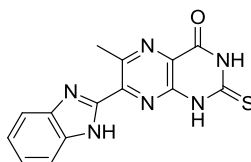
7-(1-Метилбензимидазол-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157o)



Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 3-бензоил-1-метилхиноксалин-2(1H)-он **153o**. Выход 0.25 г (80%), кристаллы ярко-желтого цвета, т.пл. 307-309 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3567, 3189, 3066, 2942, 2850, 1714, 1558, 1506, 1470, 1402, 1347, 1267, 1195, 1143, 737. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.74 (с, 3H, CH₃), 7.26 (ддд, $J = 7.9, 7.7, 1.1$ Гц, 1H, H5-BI), 7.31 (дд, $J = 7.5, 7.5$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.35 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H,

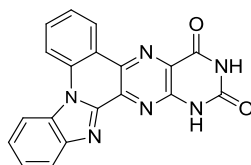
H4-Ar), 7.33–7.39 (м, 3H, H6-BI, H2/H6-Ar), 7.61 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H4-BI), 7.63 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H7-BI), 12.93 (с, 1H, NH3-Pt), 13.55 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 30.9 (CH₃), 110.9 (C7-BI), 119.8 (C4-BI), 122.6 (C5-BI), 123.6 (C6-BI), 128.2 (C2-Ar), 128.7 (C3-Ar), 129.1 (C4-Ar), 129.3 (C4a-Pt), 135.5 (C7a-BI), 136.6 (C1-Ar), 142.0 (C3a-BI), 145.6 (C7-Pt), 146.5 (C8a-Pt), 148.3 (C2-BI), 149.9 (C6-Pt), 158.2 (C4-Pt), 175.8 (C2-Pt). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 145.1 (N1-BI), 153.1 (N1-Pt), 179.7 (N3-Pt). Сигналы N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₂₀H₁₅N₆OS 387.1023, найдено 387.1013.

7-(Бензимидазол-2-ил)-6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1H)-он (157p)



Получали аналогично **157a** с заменой **153a** на 3-ацетилхиноксалин-2(1H)-он **153p**. Выход 0.17 г (66%), кристаллы желтого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3435, 3076, 2962, 2875, 1699, 1583, 1534, 1338, 1219, 1144, 766. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 3.07 (с, 3H, CH₃), 7.30–7.34 (м, 2H, H5/H6-BI), 7.71–7.75 (м, 1H, H4/H7-BI), 12.80 (с, 1H, NH3-Pt), 13.22 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 23.8 (CH₃), 116.0 (C4/C7-BI), 123.6 (C5/C6-BI), 127.8 (C4a-Pt), 144.7 (C7-Pt), 146.3 (C2-BI), 148.1 (C8a-Pt), 149.4 (C6-Pt), 158.1 (C4-Pt), 175.7 (C2-Pt). Сигналы C3a-BI и C7a-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 151.8 (N1-Pt), 179.0 (N3-Pt), 337.0 (N5-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₁₄H₁₁N₆OS 311.0710, найдено 311.0714.

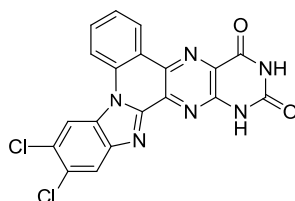
Бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-g]птеридин-2,4(1H,3H)-дион (159a)



Раствор соединения **157c** (0.26 ммоль) в ДМСО (4 мл) нагревали при 140 °С в течение 1 ч. Растворитель упаривали в вакууме, а осадок, который осаждался при

добавлении воды (3 мл), фильтровали, промывали водой. Получили 49.7 мг (54%), соединения **159a**, кристаллы оранжевого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3432, 3175, 3049, 2806, 1707, 1572, 1541, 1505, 1469, 1374, 1355, 1340, 1263, 1201, 747, 505. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.59 (дд, $J = 7.9, 7.8$ Гц, 1H, H13-BI), 7.62 (дд, $J = 7.9, 7.8$ Гц, 1H, H12-BI), 7.66 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H7-Q), 7.88 (дд, $J = 8.1, 8.0$ Гц, 1H, H8-Q), 8.02 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H14-BI), 8.51 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H9-Q), 8.68 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H11-BI), 8.84 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H6-Q), 11.86 (с, 1H, NH3-Pt), 12.37 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 114.9 (C11-BI), 116.2 (C9-Q), 120.7 (C5b-Q), 121.0 (C14-BI), 124.8 (C13-BI), 125.1 (C12-BI), 125.2 (C7-Q), 125.4 (C6-Q), 129.8 (C4a-Pt), 131.4 (C10a-BI), 131.5 (C8-Q), 134.2 (C9a-Q), 137.0 (C15b-Pt), 137.4 (C5a-Pt), 144.2 (C14a-Pt), 144.3 (C15a-BI), 148.9 (C16a-BI), 149.8 (C2-Pt), 160.3 (C4-Pt). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 129.5(N1-Pt), 157.4 (N3-Pt), 167.2 (N10-BI). Сигналы N15-BI, N5-Pt и N16-Pt не наблюдались. Вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2$: С, 64.41; Н, 2.84; N, 23.72. Найдено: С, 64.29; Н, 2.87; N, 23.66.

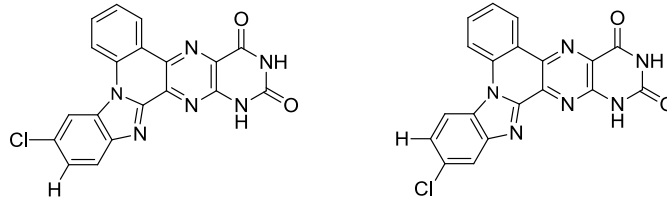
12,13-Дихлорбензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-g]-птеридин-2,4(1H,3H)-дион (159b)



Раствор соединения **157j** (0.26 ммоль) в ДМСО (4 мл) нагревали при 140 °С в течение 4 ч. Растворитель упарили в вакууме, а осадок, который осаждался при добавлении воды (3 мл), фильтровали, промывали водой. Получили 56.1 мг (51%), соединения **159b**, кристаллы оранжевого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3414, 3153, 3013, 2801, 1714, 1566, 1471, 1438, 1372, 1306, 1206, 1019, 755, 534. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.68 (дд, $J = 7.6, 7.6$ Гц, 1H, H7-Q), 7.85 (ддд, $J = 7.6, 7.6, 1.3$ Гц, 1H, H8-Q), 8.23 (с, 1H, H14-BI), 8.68 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H9-Q), 8.80 (дд, $J = 7.6, 1.3$ Гц, 1H, H6-Q), 8.94 (с, 1H, H11-BI), 11.89 (с, 1H, NH3-Pt), 12.40 (д, $J = 1.5, 1\text{H}$, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 116.2 (C11-BI), 116.5 (C9-Ar), 120.7 (C5b-Ar), 121.7 (C14-BI), 125.0 (C6-Ar), 125.8 (C7-Ar), 127.3 (C12-BI), 127.5 (C13-BI), 130.2 (C4a-Pt), 130.4 (C10a-BI), 131.6 (C8-Ar), 133.4 (C9a-Ar), 136.4 (C15b-Pt), 137.5 (C5a-Pt), 143.6 (C14a-BI), 146.3 (C15a-BI), 148.9 (C16a-Pt), 149.7 (C2-Pt), 160.1 (C4-Pt). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 131.5 (N1-Pt), 159.3.7 (N3-Pt). Сигналы N10-BI, N15-BI,

N5-Pt и N16-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ вычислено для $C_{19}H_9Cl_2N_6O_2$ 423.0160, 425.0133; найдено 423.0172, 425.0147.

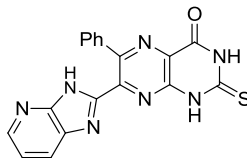
12-Хлорбензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-g]-птеридин-2,4(1H,3H)-дион (159с) и 13-Хлорбензо[4',5']-имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-g]птеридин-2,4(1H,3H)-дион (159с') (смесь региоизомеров 50:50)



Раствор соединения **157m** (0.26 ммоль) в ДМСО (4 мл) нагревали при 140 °С в течение 4 ч. Растворитель упарили в вакууме, а осадок, который осаждался при добавлении воды (3 мл), фильтровали, промывали водой. Получили 69.3 мг (63%), соединений **159с** и **159с'**, кристаллы оранжевого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (КВг), ν/cm^{-1} : 3414, 3183, 3074, 2922, 2850, 1715, 1568, 1471, 1374, 1201, 751, 527. Спектр ЯМР 1H и ^{13}C и ^{15}N для **159с**: Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.56 (дд, $J = 8.6, 1.8$ Гц, 1H, H13-BI), 7.62 (ддд, $J = 7.7, 7.6, 1.2$ Гц, 1H, H7-Q), 7.80 (ддд, $J = 7.7, 7.6, 1.2$ Гц, 1H, H8-Q), 7.93 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H14-BI), 8.59 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H9-Q), 8.67 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H11-BI), 8.74 (дд, $J = 7.7, 1.2$ Гц, 1H, H6-Q), 11.87 (с, 1H, NH3-Pt), 12.36 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 114.4 (C11-BI), 116.4 (C9-Q), 120.6 (C5b-Q), 122.1 (C14-BI), 125.0 (C13-BI, C6-Q), 125.5 (C7-Q), 129.9 (C12-BI), 130.0 (C4a-Pt), 131.5 (C8-Q), 131.6 (C10a-BI), 133.6 (C5a-Pt), 136.7 (C9a-Q), 137.3 (C15b-Pt), 142.9 (C14a-BI), 145.1 (C15a-BI), 148.9 (C16a-Pt), 149.8 (C2-Pt), 160.1 (C4-Pt). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 130.0 (N1-Pt), 158.1 (N3-Pt). Сигналы N10-BI, N15-BI, N5-Pt и N16-Pt не наблюдались. Спектр ЯМР 1H и ^{13}C и ^{15}N для **159с'**: Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.53 (дд, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H, H12-BI), 7.61 (ддд, $J = 7.7, 7.6, 1.2$ Гц, 1H, H7-Q), 7.80 (ддд, $J = 7.7, 7.6, 1.2$ Гц, 1H, H8-Q), 7.97 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H14-BI), 8.53 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H11-BI), 8.59 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H9-Q), 8.76 (дд, $J = 7.7, 1.2$ Гц, 1H, H6-Q), 11.87 (с, 1H, NH3-Pt), 12.36 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 116.1 (C9-Q), 116.2 (C11-BI), 120.1 (C14-BI), 120.6 (C5b-Q), 160.1 (C4-Pt), 149.8 (C2-Pt), 148.9 (C16a-Pt), 145.4 (C15a-BI), 145.1 (C14a-BI), 124.7 (C12-BI), 125.1 (C6-Q), 125.5 (C7-Q), 129.1 (C10a-BI), 129.4 (C13-BI), 130.0 (C4a-Pt), 131.4 (C8-Q), 133.6 (C5a-Pt), 136.5 (C9a-Q), 137.3 (C15b-Pt). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 130.0 (N1-Pt), 158.1

(N3-Pt). Сигналы N10-BI, N15-BI, N5-Pt и N16-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{10}ClN_6O_2$ 389.0548, найдено 389.0536.

7-(1*H*-Имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6-фенил-2-тиоксо-2,3-дигидроптеридин-4(1*H*)-он (161)

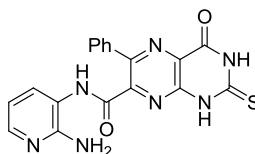


Метод А. К суспензии 3-бензоилпиридо[3,2-*b*]пиазин-2(1*H*)-она **160** (0.20 г, 0.80 ммоль) и ДАП (**156**) (0.13 г, 0.80 ммоль) в *n*-BuOH (10 мл) добавляли H_2SO_4 (2 капли). Полученную смесь кипятили в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровывали.

Метод В. Раствор *N*-(2-аминопиридин-3-ил)-4-оксо-2-тиоксоптеридин-7-карбоксамиды **162** (0.10 г, 0.26 ммоль) в AcOH (3 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель упаривали в вакууме и остаток обрабатывали эфиром. Полученный осадок отфильтровывали.

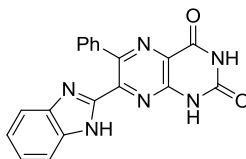
Выход по методу А, 0.32 г (88%), по методу В, 95.4 мг (количественный), кристаллы желтого цвета, т.пл. 328-333 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3523, 3184, 2958, 1665, 1582, 1464, 1350, 1273, 1197, 1047, 944, 883, 785, 702, 526. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 6.97 (дд, $J = 7.7, 6.0$ Гц, 1H, H6-IP), 7.49 (дд, $J = 7.5, 7.4$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.46–7.51 (м, 1H, H4-Ar), 7.72 (дд, $J = 7.5, 1.8$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.89 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, H5-IP), 8.20 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H7-IP), 10.50 (с, 1H, NH-IP), 12.95 (с, 1H, NH3-Pt), 13.52 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (126 МГц, $DMCO-d_6$): δ 112.7 (C6-IP), 121.6 (C7a-IP), 128.3 (C4a-Pt), 128.6 (C2/C6-Ar), 128.7 (C3/C5-Ar), 129.5 (C4-Ar), 134.0 (C5-IP), 136.4 (C1-Ar), 137.6 (C7-IP), 146.4 (C7-Pt), 147.0 (C6-Pt), 148.3 (C8a-Pt), 149.4 (C3a-IP), 158.2 (C4-Pt), 164.4 (C2-IP), 176.0 (C2-Pt). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, $DMCO-d_6$): δ 123.3 (N1-IP), 156.8 (N1-Pt), 167.9 (N4-IP), 178.2 (N3-Pt). Сигналы N3-IP, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. Вычислено $C_{18}H_{11}N_7OS$: C, 57.90; H, 2.97; N, 26.26. Найдено: C, 58.05; H, 2.90; N, 26.31.

***N*-(2-Аминопиридин-3-ил)-4-оксо-6-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидроптеридин-7-карбоксамид (162)**



7-(1*H*-Имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-2-тиоксоптеридин-4(1*H*)-он **161** (0.10 г, 0.27 ммоль) кипятили в воде (4 мл) в течение 5 мин. Полученный осадок отфильтровывали. Выход 64 мг (64%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 283-285 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3414, 3105, 1711, 1661, 1510, 1463, 1340, 1278, 1171, 1013, 885, 768, 702, 529, 462. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 5.68 (с, 2H, NH2-Py), 6.63 (дд, $J = 7.7, 4.9$ Гц, 1H, H5-Py), 7.47–7.53 (м, 3H, H3/H5-Ar, H4-Ar), 7.68 (дд, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H, H4-Py), 7.77 (дд, $J = 7.6, 1.2$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.84 (дд, $J = 4.9, 1.6$ Гц, 1H, H6-Py), 10.05 (с, 1H, NH72), 12.93 (с, 1H, NH3-Pt), 13.54 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 112.4 (C5-Py), 117.2 (C3-Py), 128.4 (C2/C6-Ar), 128.6 (C3/C5-Ar), 129.4 (C4-Ar), 129.6 (C4a-Pt), 131.3 (C4-Py), 135.9 (C1-Ar), 144.8 (C7-Pt), 146.4 (C6-Py), 147.2 (C6-Pt), 150.4 (C8a-Pt), 152.6 (C2-Py), 158.0 (C4-Pt), 164.2 (C71-Py), 175.8 (C2-Pt). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 71.2 (NH2-Py), 128.3 (NH7-Py), 153.3 (N1-Pt), 179.4 (N3-Pt), 271.2 (N1-Py). Сигналы N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ 392.0924, найдено 392.0936.

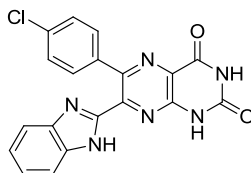
7-(Бензимидазол-2-ил)-6-фенилптеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (165а)



К суспензии 2,4,5-триамино-6-оксипиридина сульфата **163** (0.15 г, 0.63 ммоль) и 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она **153а** (0.63 ммоль) в *n*-BuOH (10 мл) добавляли 98% H_2SO_4 (2 капли). Смесь кипятили в течение 12 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали горячей водой. Получили 0.14 г (63%) соединения **165а**, кристаллы тёмно-желтого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3436, 3061, 1715, 1520, 1417, 1364, 1223, 1140, 1086, 936, 818, 744, 698, 564, 420. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.24 (уш.с, 2H, H5/H6-BI), 7.34 (дд, $J = 7.5, 7.5$ Гц, 2H, H3/H5-

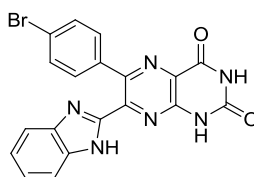
Ar), 7.36 (дд, $J = 7.5, 7.5$, 1H, H4-Ar), 7.43 (уш.д, $J = 7.5$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.54–7.58 (м, 1H, H4/H7-BI), 11.77 (с, 1H, NH3-Pt), 12.09 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 122.8 (C5/C6-BI), 127.2 (C4a-Pt), 127.9 (C3/C5-Ar), 128.7 (C4-Ar), 129.0 (C2/C6-Ar), 137.3 (C1-Ar), 145.3 (C7-Pt), 147.1 (C2-BI), 148.1 (C6-Pt), 148.2 (C8a-Pt), 150.0 (C2-Pt), 160.6 (C4-Pt). Сигналы C4-BI, C7-BI, C3a-BI и C7aB не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 128.5 (N1-Pt), 158.8 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2$ 357.1095, найдено 357.1099.

7-(Бензимидазол-2-ил)-6-(4-хлорфенил)птеридин-2,4(1H,3H)-дион (165b)



Получали аналогично **165a** с заменой **153a** на 3-(4-хлорбензоил)хиноксалин-2(1H)-он **153d**. Выход 0.17 г (68%), кристаллы оранжевого цвета, т.пл. > 350 °C. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3416, 3051, 1719, 1694, 1568, 1520, 1416, 1338, 1218, 752, 588, 491. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.25 (уш.с, 2H, H5/H6-BI), 7.42 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.46 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.56–7.60 (м, 2H, H4/H7-BI), 11.79 (с, 1H, NH3-Pt), 12.11 (с, 1H, NH1-Pt), 12.95 (уш.с, 1H, NH-BI). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 112.3 (C7-BI), 119.7 (C4-BI), 123.2 (C5/C6-BI), 127.2 (C4a-Pt), 127.9 (C3/C5-Ar), 130.9 (C2/C6-Ar), 133.5 (C4-Ar), 134.3 (C7a-BI), 136.3 (C1-Ar), 143.2 (C3a-BI), 145.1 (C2-BI), 146.8 (C7-Pt), 147.2 (C7-Pt), 147.8 (C8a-Pt), 149.9 (C4-Pt), 160.4 (C2-Pt). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 128.6 (N1-Pt), 158.0 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_6\text{O}_2$ 391.0705, найдено 391.0710.

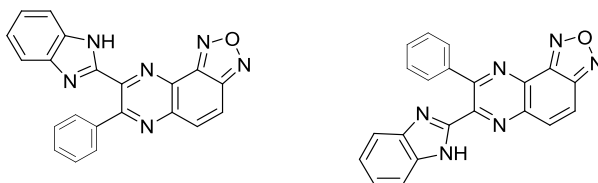
7-(Бензимидазол-2-ил)-6-(4-бромфенил)птеридин-2,4(1H,3H)-дион (165c)



Получали аналогично **165a** с заменой **153a** на 3-(4-бромбензоил)хиноксалин-2(1*H*)-он **153e**. Выход 0.16 г (60%), кристаллы желтого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3461, 3064, 2856, 1733, 1706, 1567, 1522, 1420, 1337, 1200, 1142, 768, 750, 624, 505. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.21–7.25 (м, 2H, H5/H6-BI), 7.39 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.56 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.57–7.61 (м, 2H, H4/H7-BI), 11.79 (с, 1H, NH3-Pt), 12.12 (с, 1H, NH1-Pt). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 115.5 (C7-BI), 122.3 (C4-Ar), 123.1 (C5/C6-BI), 127.2 (C4a-Pt), 130.8 (C3/C5-Ar), 131.2 (C2/C6-Ar), 136.7 (C1-Ar), 144.9 (C7-Pt), 146.9 (C6-Pt), 147.2 (C2-BI), 147.8 (C8a-Pt), 150.0 (C4-Pt), 160.4 (C2-Pt). Сигналы C4BI, C3a-BI и C7a-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 128.9 (N1-Pt), 158.5 (N3-Pt). Сигналы N1-BI, N3-BI, N5-Pt и N8-Pt не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrN}_6\text{O}_2$ 435.0200, 437.0181, найдено 435.0212, 437.0191.

8-(Бензимидазол-2-ил)-7-фенил-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*f*]хиноксалин (**167a**) и

7-(Бензимидазол-2-ил)-8-фенил-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*f*]хиноксалин (**168a**)

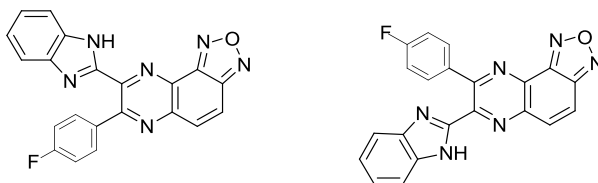


Смесь 4,5-диамино-2,1,3-бензоксадиазола **166a** (0.10 г, 0.67 ммоль) и 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она **153a** (0.67 ммоль) в AcOH (6 мл) кипятили в течение 6 часов. Региоизомерную смесь **167a/168a** отфильтровывали, затем сушили 4 часа при 200 °С. Получили смесь региоизомеров в процентном соотношении 60:40 соответственно, 0.22 г (91%), т.пл. 248-250 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3059, 2769, 1620, 1557, 1411, 1338, 1198, 1014, 930, 878, 810, 750, 696, 536, 433. Спектр ЯМР ^1H (600.1 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.20 (дд, $J = 7.9$, 7.2 Гц, 2H, H5-BI, H5'-BI), 7.30 (дд, $J = 7.9$, 7.2 Гц, 2H, H6-BI, H6'-BI), 7.40 - 7.47 (м, 4H, H3/H5-Ar, H3'/H5'-Ar), 7.48 (дд, $J = 7.2$, 7.2 Гц, 2H, H4-Ar, H4'-Ar), 7.51-7.56 (м, 2H, H4-BI, H4'-BI), 7.59-7.70 (м, 6H, H7-BI, H7'-BI, H2/H6-Ar, H2'/H6'-Ar), 8.09 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, H5'-ODQ), 8.10 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H, H5-ODQ), 8.319 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, H40-ODQ), 8.322 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H, H4-ODQ), 13.26 (с, 1H, NH'-BI), 13.28 (с, 1H, NH-BI). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (150.9 МГц, ДМСО- d_6): δ 112.04 (C7'-BI), 112.17 (C7-BI), 118.84 (C4'-ODQ), 119.18 (C4-ODQ), 119.77 (C4-BI), 119.85 (C4'-BI), 122.10 (C5-BI, C50-BI), 123.78 (C6-BI), 123.86 (C6'-BI), 127.88 (C3/C5-Ar), 129.49 (C2/C6-Ar), 129.55 (C4-Ar,

C4'-Ar, C20/C60-Ar), 132.34 (C9a-ODQ), 133.74 (C9a'-ODQ), 134.37 (C5'-ODQ), 134.47 (C7a'-BI), 134.59 (C7a-BI), 134.91 (C5-ODQ), 137.50 (C1'-Ar), 137.71 (C1-Ar), 142.85 (C8-ODQ), 143.11 (C5a'-ODQ), 143.48 (C3a-BI, C3a'-BI), 144.51 (C5a-ODQ), 144.86 (C7'-ODQ), 147.86 (C9b-ODQ), 148.06 (C9b'-ODQ), 148.33 (C2-BI), 148.48 (C2'-BI), 149.82 (C3a-ODQ, C3a'-ODQ), 153.17 (C8'-ODQ), 155.35(C7-ODQ). Региоизомеры **167a** и **168a** разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-C₆H₁₄:EtOAc = 3:1). Данные для **167a**: кристаллы бледно-желтого цвета, 0.12 г (51%), т.пл. 260-262 °C, R_f = 0.56 (петролейный эфир:EtOAc = 1:1). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3587, 3079, 1639, 1557, 1492, 1420, 1337, 1208, 1104, 1046, 1015, 933, 880, 839, 749, 702, 437. Спектр ЯМР ¹H (500.1 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.19 (ддд, *J* = 7.6, 7.6, 1.0 Гц, 1H, H5-BI), 7.30 (ддд, *J* = 7.6, 7.6, 0.9 Гц, 1H, H6-BI), 7.43 (ддд, *J* = 7.6, 7.1, 1.1 Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.49 (ддд, *J* = 7.4, 7.3, 1.1 Гц, 1H, H4-Ar), 7.53 (уш.д, *J* = 8.1 Гц, 1H, H4-BI), 7.64 (уш.д, *J* = 8.0 Гц, 1H, H7-BI), 7.67 (дд, *J* = 7.7, 1.5 Гц, 2H, H2/H6-Ar), 8.11 (д, *J* = 9.5 Гц, 1H, H5-ODQ), 8.33 (д, *J* = 9.5 Гц, 1H, H4-ODQ), 13.29 (с, 1H, NH-BI). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (100.6 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 112.16 (C7-BI), 119.17 (C4-ODQ), 119.76 (C4-BI), 122.07 (C5-BI), 123.77 (C6-BI), 127.87 (C3/C5-Ar), 129.48 (C2/C6-Ar, C4-Ar), 132.33 (C9a-ODQ), 134.59 (C7a-BI), 134.90 (C5-ODQ), 137.71 (C1-Ar), 142.82 (C8-ODQ), 143.47 (C3a-BI), 144.50 (C5a-ODQ), 147.85 (C9b-ODQ), 148.32 (C2-BI), 149.81 (C3a-ODQ), 155.32 (C7-ODQ). HRMS (MALDI-TOF), *m/z*: [M + H]⁺ вычислено C₂₁H₁₃N₆O 365.1145, найдено 365.1147; [M + Na]⁺ вычислено для C₂₁H₁₂N₆ONa 387.0965, найдено 387.0957. Данные для **168a**: кристаллы бледно-желтого цвета, 81.6 мг (34%), т.пл. 324 °C-326 °C, R_f = 0.40 (петролейный эфир:EtOAc, 1:1). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3058, 2769, 1620, 1557, 1487, 1398, 1340, 1230, 1143, 1004, 881, 812, 758, 710, 695, 536, 441. Спектр ЯМР ¹H (500.1 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.23-7.27 (м, 2H, H5'-BI, H6'-BI), 7.43 (ддд, *J* = 7.6, 6.9, 1.1 Гц, 2H, H3'/H50-Ar), 7.49 (уш.дд, *J* = 7.3, 7.2 Гц, 1H, H4'-Ar), 7.56-7.60 (м, 2H, H7'-BI, H4'-BI), 7.68 (дд, *J* = 7.1, 1.5 Гц, 2H, H2'/H6'-Ar), 8.09 (д, *J* = 9.5 Гц, 1H, H5'-ODQ), 8.32 (д, *J* = 9.5 Гц, 1H, H4'-ODQ). Сигнал NH-BI не наблюдался. Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (125.7 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 118.87 (C4'-ODQ), 123.05 (C5'-BI, C60-BI), 127.93 (C3'/C5'-Ar), 129.52 (C4'-Ar), 129.57(C2'/C6'-Ar), 133.76 (C9a'-ODQ), 134.37 (C5'-ODQ), 137.47(C1'-Ar), 143.11 (C5a'-ODQ), 144.77 (C7'-ODQ), 148.06(C9b'-ODQ), 148.45 (C2'-BI), 149.85 (C3a'-ODQ), 153.17(C8'-ODQ). HRMS (MALDI-TOF), *m/z*: [M + H]⁺ вычислено для C₂₁H₁₃N₆O 365.1145, найдено 365.1131; [M + Na]⁺ вычислено для C₂₁H₁₂N₆ONa 387.0965, найдено 387.0950.

8-(Бензимидазол-2-ил)-7-(4-фторфенил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (167b) и

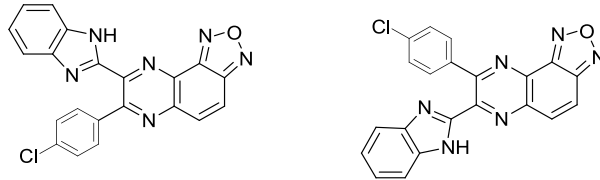
7-(Бензимидазол-2-ил)-8-(4-фторфенил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (168b)



Получали аналогично **167a/168a** с заменой **153a** на 3-(4-фторбензоил)хиноксалин-2(1*H*)-он **153b**. Выход смеси региоизомеров в процентном соотношении 70:30 соответственно, 0.20 г (80%), т.пл. 272-274 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3449, 3064, 1600, 1558, 1492, 1419, 1338, 1228, 1207, 1158, 1096, 1001, 874, 840, 829, 811, 748, 534, 438. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.19 (уш.д, $J = 7.1, 6.1$ Гц, 2H, H5-BI, H6-BI), 7.24-7.33 (м, 6H, H5'-BI, H6'-BI, H3/H5-Ar, H3'/H5'-Ar), 7.54 (уш.д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H4-BI), 7.55 (уш.д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H4'-BI), 7.62 (уш.д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H7'-BI), 7.65 (уш.д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H7-BI), 7.70-7.79 (м, 4H, H2/H6-Ar, H2'/H6'-Ar), 8.08 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, H5'-ODQ), 8.09 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, H5-ODQ), 8.32 (д, $J = 9.5$ Гц, 2H, H4-ODQ, H4'-ODQ), 13.28 (с, 1H, NH'-BI), 13.30 (с, 1H, NH-BI). Спектр ЯМР ^{13}C {1H} (100.6 МГц, ДМСО- d_6): δ 112.06 (C7'-BI), 112.21 (C7-BI), 114.82 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.0$ Гц, C3/C5-Ar, C3'/C5'-Ar), 118.89 (C4'-ODQ), 119.15 (C4-ODQ), 119.81 (C4-BI), 119.91 (C4'-BI), 122.13 (C5-BI, C5'-BI), 123.87 (C6-BI), 123.96 (C6'-BI), 131.94 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Гц, C2/C6-Ar, C2'/C6'-Ar), 132.38 (C9a-ODQ), 133.55 (C9a'-ODQ), 134.03 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.9$ Гц, C1'-Ar), 134.26 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.9$ Гц, C1-Ar), 134.30 (C5'-ODQ), 134.48 (C7a'-BI), 134.61 (C7a-BI), 134.84 (C5-ODQ), 142.6 (C8-QDQ), 143.13 (C5a'-ODQ), 143.47 (C3a-BI, C3a'-BI), 144.36 (C5a-ODQ), 144.59 (C7'-ODQ), 147.80 (C9b-ODQ), 147.98 (C9b'-ODQ), 148.18 (C2-BI), 148.34 (C20-BI), 149.80 (C3a-ODQ, C3a'-ODQ), 152.15 (C8'-ODQ), 154.31 (C7-ODQ), 162.93 (д, $^1J_{\text{CF}} = 247.5$ Гц, C4-Ar, C4'-Ar). HRMS (MALDI-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{FN}_6\text{O}$ 383.1051, найдено 383.1055.

8-(Бензимидазол-2-ил)-7-(4-хлорфенил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (167с) и

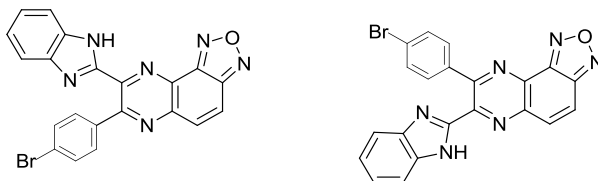
7-(Бензимидазол-2-ил)-8-(4-хлорфенил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (168с)



Получали аналогично **167а/168а** с заменой **153а** на 3-(4-хлорбензоил)хиноксалин-2(1*H*)-он **153с**. Выход смеси региоизомеров в процентном соотношении 60:40 соответственно, 0.23 г (85%), т.пл. 286-288 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3432, 3054, 1619, 1595, 1523, 1486, 1418, 1336, 1201, 1096, 1012, 999, 835, 743, 592, 517, 441. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.16-7.33 (м, 4H, H6-BI, H6'-BI, H5-BI, H5'-BI), 7.52 (ддд, $J = 8.8, 8.8$ Гц, 4H, H3/H5-Ar, H3'/H5'-Ar), 7.55-7.68 (м, 4H, H7-BI, H7'-BI, H4-BI, H4'-BI), 7.71 (ддд, $J = 8.8, 2.5, 2.0$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.73 (ддд, $J = 8.8, 2.5, 2.0$ Гц, 2H, H2'/H6'-Ar), 8.09 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H5'-ODQ), 8.10 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H5-ODQ), 8.33 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H4-ODQ), 8.34 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H4'-ODQ), 13.32 (уш.с, 2H, NH-BI, NH'-BI). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (100.6 МГц, ДМСО- d_6): δ 112.09 (C7'-BI), 112.24 (C7-BI), 119.06 (C4'-ODQ), 119.21 (C4-ODQ), 119.86 (C4-BI, C4'-BI), 122.17 (C5-BI, C5'-BI), 123.93 (C6-BI, C6'-BI), 127.91 (C3/C5-Ar), 127.94 (C3'/C5'-Ar), 131.43 (C2/C6-Ar), 131.50 (C2'/C6'-Ar), 132.57 (C9a-ODQ), 133.59 (C9a'-ODQ), 134.30 (C5'-ODQ), 134.36 (C4'-Ar), 134.38 (C4-Ar), 134.64 (C7a-BI, C7a'-BI), 134.83 (C5-ODQ), 136.53 (C1'-Ar), 136.75 (C1-Ar), 142.57 (C8-ODQ), 143.30 (C5a'-ODQ), 143.48 (C3a-BI, C3a'-BI), 144.39 (C5a-ODQ), 144.57 (C7'-ODQ), 147.81 (C9b-ODQ), 147.98 (C9b'-ODQ), 148.09 (C2-BI), 148.25 (C2'-BI), 149.83 (C3a-ODQ, C3a'-ODQ), 151.94 (C8'-ODQ), 154.13 (C7-ODQ). HRMS (MALDI-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClN}_6\text{O}$ 399.0756, найдено 399.0739.

8-(Бензимидазол-2-ил)-7-(4-бромфенил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (167d) и

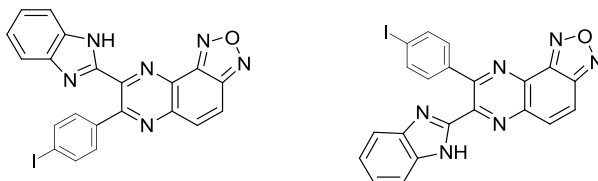
7 -(Бензимидазол-2-ил)-8-(4-бромфенил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*] хиноксалин (169d)



Получали аналогично **167a/168a** с заменой **153a** на 3-(4-бромбензоил)хиноксалин-2(1*H*)-он **153d**. Выход смеси региоизомеров в процентном соотношении 60:40 соответственно, 0.24 г (80%), т.пл. 302-304 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3434, 3062, 1619, 1589, 1523, 1420, 1337, 1218, 1145, 1011, 997, 835, 742, 590, 517, 422. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.23-7.29 (м, 4H, H5-BI, H5'-BI, H6-BI, H6'-BI), 7.58-7.63 (м, 4H, H7-BI, H7'-BI, H4-BI, H4'-BI), 7.63-7.68 (м, 8H, H2/H6-Ar, H2'/H6'-Ar, H3/H5-Ar, H3'/H5'-Ar), 8.08 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H, H5'-ODQ), 8.09 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H, H5-ODQ), 8.32 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H, H4-ODQ), 8.33 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H, H4'-ODQ), 13.32 (уш.с, 2H, NH-BI, NH'-BI). Спектр ЯМР ^{13}C { ^1H } (150.9 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 112.17 (уш, C7-BI, C7'-BI), 119.05 (C4'-ODQ), 119.21 (C4-ODQ), 119.84 (уш, C4-BI, C4'-BI), 122.35 (уш., C5-BI, C50-BI), 123.18 (C4'-Ar), 123.21 (C4-Ar), 123.78 (уш, C6-BI, C60-BI), 130.83 (C3/C5-Ar, C3'/C5'-Ar), 131.65 (C2/C6-Ar), 131.73 (C2'/C6'-Ar), 132.57 (C9a-ODQ), 133.61 (C9a'-ODQ), 134.30 (C5'-ODQ), 134.57 (уш, C7a-BI, C7a'-BI), 134.81 (C5-ODQ), 136.90 (C1'-Ar), 137.12 (C1-Ar), 142.54 (C8-ODQ), 143.30 (C5a'-ODQ), 143.73 (уш, C3a-BI, C3a0-BI), 144.40 (C5a-ODQ), 144.53 (C7'-ODQ), 147.81 (C9b-ODQ), 147.97 (C9b'-ODQ), 148.08 (C2-BI), 148.24 (C2'-BI), 149.82 (C3a-ODQ, C3a'-ODQ), 152.00 (C8'-ODQ), 154.19(C7-ODQ). HRMS (MALDI-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}^{79}\text{BrN}_6\text{O}$ 443.0250, найдено 443.0238; $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}^{81}\text{BrN}_6\text{O}$ 445.0232, найдено 445.0243.

8-(Бензимидазол-2-ил)-7-(4-йодфенил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (167e) и

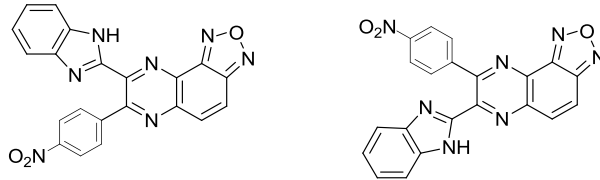
7-(Бензимидазол-2-ил)-8-(4-йодфенил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (168e)



Получали аналогично **167a/168a** с заменой **153a** на 3-(4-йодбензоил)хиноксалин-2(1*H*)-он **153e**. Выход смеси региоизомеров в процентном соотношении 55:45 соответственно, 0.29 г (88%), т.пл. 288-290 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3434, 1651, 1586, 1523, 1416, 1335, 1199, 1095, 1005, 880, 822, 739, 583, 528. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.23-7.29 (м, 4H, H5-BI, H5'-BI, H6-BI, H6'-BI), 7.48 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.50 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H2'/H6'-Ar), 7.58-7.63 (м, 4H, H4-BI, H4'-BI, H7-BI, H7'-BI), 7.80 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H3/H5-Ar), 7.81 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H3'/H5'-Ar), 8.077 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H5'-ODQ), 8.082 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H5-ODQ), 8.31 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H4-ODQ), 8.32 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H4'-ODQ), 13.32 (уш, 2H, NH-BI, NH'-BI). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, ДМСО- d_6): δ 96.74 (C4'-Ar), 96.79 (C4-Ar), 112.26 (уш., C7-BI, C7'-BI), 119.05 (C4'-ODQ), 119.26 (C4-ODQ), 119.93 (уш., C4-BI, C4'-BI), 122.24 (уш., C5-BI, C5'-BI), 123.97 (уш, C6-BI, C6'-BI), 131.61 (C2/C6-Ar), 131.68 (C2'/C6'-Ar), 132.55 (C9a-ODQ), 133.68 (C9a'-ODQ), 134.36 (C5'-ODQ), 134.59 (уш, C7a-BI, C7a'-BI), 134.85 (C5-ODQ), 136.75 (C3/C5-Ar, C3'/C5'-Ar), 137.21 (C1'-Ar), 137.42 (C1-Ar), 142.54 (C8-ODQ), 143.29 (C5a'-ODQ), 143.52 (уш, C3a-BI, C3a'-BI), 144.48 (C5a-ODQ), 144.53 (C7'-ODQ), 147.85 (C9b-ODQ), 148.00 (C9b'-ODQ), 148.15 (C2-BI), 148.31 (C2'-BI), 149.85 (C3a-ODQ, C3a'-ODQ), 152.21 (C8'-ODQ), 154.40 (C7-ODQ). HRMS (MALDI-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{IN}_6\text{O}$ 491.0112, найдено 491.0134.

8-(Бензимидазол-2-ил)-7-(4-нитрофенил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (167f) и

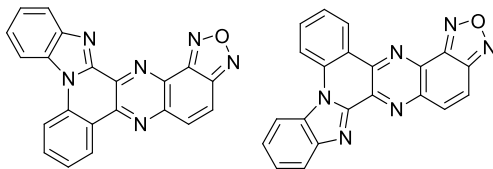
7-(Бензимидазол-2-ил)-8-(4-нитрофенил)[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (168f)



Получали аналогично **167a/168a** с заменой **153a** на 3-(4-нитробензоил)хиноксалин-2(1*H*)-он **153f**. Выход смеси региоизомеров в процентном соотношении 80:20 соответственно, 0.22 г (79%), т.пл. > 350 °С. ИК спектр (КВг), ν/cm^{-1} : 3349, 1598, 1557, 1509, 1419, 1344, 1214, 1094, 1012, 1000, 856, 749, 715, 439. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.16-7.31 (м, 4H, H5-BI, H5'-BI, H6-BI, H6'-BI), 7.45-7.60 (м, 4H, H4-BI, H4'-BI, H7-BI, H7'-BI), 7.97 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H2/H6-Ar), 7.99 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H2'/H6'-Ar), 8.11 (д, $J = 9.5$ Гц, 2H, H5-ODQ, H5'-ODQ), 8.32 (д, $J = 9.1$ Гц, 4H, H3/H5-Ar, H3'/H5'-Ar), 8.35 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, H4-ODQ), 8.36 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, H4'-ODQ), 13.42 (уш.с, 2H, NH-BI, NH'-BI). Спектр ЯМР ^{13}C {1H} (125.7 МГц, ДМСО- d_6): δ 112.34 (уш, C7-BI, C7'-BI), 119.34 (C4-ODQ), 119.60 (C4'-ODQ), 119.96 (уш., C4-BI, C4'-BI), 122.30 (уш., C5-BI, C5'-BI), 122.91 (C3/C5-Ar, C3'/C5'-Ar), 124.14 (уш., C6-BI, C6'-BI), 131.04 (C2/C6-Ar), 131.14 (C2'/C6'-Ar), 133.25 (C9a-ODQ), 133.48 (C5'-ODQ), 134.28 (C9a'-ODQ), 134.75 (C5-ODQ), 142.51 (C8-ODQ), 143.88 (C5a'-ODQ), 144.29 (C5a-ODQ), 144.53 (C7'-ODQ), 144.77 (C1-Ar, C1'-Ar), 147.74 (C9b-ODQ, C9b'-ODQ), 147.79 (C4-Ar, C4'-Ar), 147.81 (C2-BI, C2'-BI), 149.90 (C3a-ODQ, C3a'-ODQ), 151.16 (C8'-ODQ), 153.41 (C7-ODQ). HRMS (MALDI-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_7\text{O}_3$ 410.0996, найдено 410.0989.

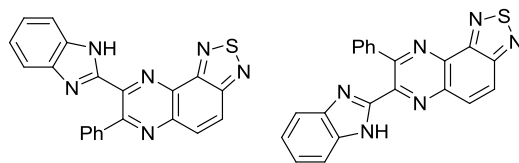
Бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[4,3-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (169) и

Бензо[4',5']имидазо[1',2':1,2]хинолино[3,4-*b*][1,2,5]оксадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (170)



Смесь 3-бензоилхиноксалина-2(1*H*)-она **153g** (0.17 г, 0.67 ммоль) и 4,5-диамино-2,1,3-бензоксадиазола **166a** (0.10 г, 0.67 ммоль) в AcOH (6 мл) кипятили в течение 6 часов. Осадок отфильтровывали, затем сушили 4 часа при 200 °C. Получили смесь региоизомеров **169/170** в процентном соотношении 53:47 соответственно, 0.15 г (63%), т.пл. > 350 °C. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3052, 1604, 1557, 1536, 1458, 1353, 1330, 1262, 1117, 874, 756, 731, 704, 483. Спектр ЯМР ^1H (500.1 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.27-8.32 (м, 4H, H5-BI, H5'-BI, H6-BI, H6-BI'), 8.36 (дд, $J = 7.3, 7.2$ Гц, 2H, H3-Ph, H3'-Ph), 8.49-8.56 (м, 4H, H4-BI, H4'-BI, H4-Ph, H4'-Ph), 8.56 (д, $J = 9.5$ Гц, 2H, H5-ODQ, H5'-ODQ), 8.58 (д, $J = 9.5$ Гц, 2H, H4-ODQ, H4'-ODQ), 9.07-9.11 (м, 2H, H7-BI, H7'-BI), 9.28 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H5-Ph, H5'-Ph), 9.80 (дд, $J = 7.8, 1.2$ Гц, 1H, H2-Ph), 9.84 (дд, $J = 7.8, 1.2$ Гц, 1H, H2'-Ph). Спектр ЯМР ^{13}C {1H} (125.7 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 117.23 (C4-BI), 117.52 (C4'-BI), 118.24 (C7'-BI), 118.30 (C7-BI), 119.65 (C4'-Ph), 119.73 (C4-Ph), 122.96 (C4'-ODQ), 124.02 (C6'-Ph), 124.15 (C6-Ph), 124.48 (C4-ODQ), 130.02 (C1-Ph, C1'-Ph, C8-ODQ, C7'-ODQ), 131.06 (C6-BI), 131.10 (C6'-BI), 131.49 (C2-Ph, C2'-Ph), 132.33 (C5-BI, C5'-BI, C7a-BI, C7a'-BI), 133.73 (C3a-BI), 133.79 (C3a'-BI), 135.94 (C5-Ph), 136.22 (C5'-Ph), 136.37 (C5'-ODQ), 136.90 (C3'-Ph), 137.12 (C3-Ph), 137.27 (C5-ODQ), 138.25 (C9a-ODQ), 141.75 (C9a'-ODQ), 143.12 (C2-BI), 143.38 (C2'-BI), 145.16 (C8'-ODQ), 149.22 (C5a'-ODQ), 147.32 (C7-ODQ), 149.51 (C5a-ODQ), 149.94 (C9b'-ODQ), 151.91 (C3a-ODQ), 152.18 (C3a'-ODQ), 152.62 (C9b-ODQ). Спектр ЯМР ^{15}N (50.6 МГц, ТГФ-*d*): δ 140.3 (N3-BI, N3'-BI), 169.5 (N1-BI, N1'-BI), 319 (N6'-ODQ), 321.8 (N6-ODQ), 412.6 (N9-ODQ, N9'-ODQ). HRMS (MALDI-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для C₂₁H₁₁N₆O 363.0989, найдено 363.0988.

**8-(Бензимидазол-2-ил)-7-фенил-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (171) и
7-(Бензимидазол-2-ил)-8-фенил-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*f*]хиноксалин (172)**

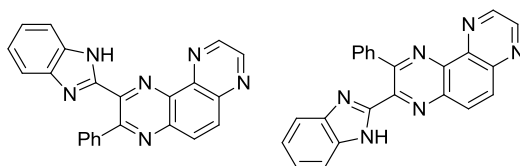


Смесь 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она **153a** (0.15 г, 0.60 ммоль) и 4,5-диамино-2,1,3-бензотиадиазола **166b** (0.10 г, 0.60 ммоль) кипятили в течение 6 часов. Выпавший осадок в реакционной смеси, чистый региоизомер **171**, отфильтровывали, затем сушили 4 часа при 120 °С. Фильтрат упарили, обработали эфиром (5 мл), отфильтровали, получили чистую смесь региоизомеров **171/172** в процентном соотношении 48:52. Данные для **171**: 61.6 мг (27%), кристаллы бледно-желтого цвета, т.пл. 232-234 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3199, 3056, 2592, 1538, 1423, 1342, 1284, 1224, 1107, 943, 818, 738, 696, 498. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.19 (уш.дд, $J = 6.9, 6.6$ Гц, 1H, H5-BI), 7.30 (уш.дд, $J = 6.8, 6.5$ Гц, 1H, H6-BI), 7.41 (ддд, $J = 7.6, 6.8, 1.2$ Гц, 2H, H3/H5-Ph), 7.46 (ддд, $J = 7.4, 7.3, 1.2$ Гц, 1H, H4-Ph), 7.51-7.56 (м, 1H, H4-BI), 7.59-7.70 (м, 3H, H7-BI, H2/H6-Ph), 8.22 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, H5-TDQ), 8.37 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, H4-TDQ), 13.27 (уш.с, 1H, NH-BI). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, ДМСО- d_6): δ 112.16 (уш, C7-BI), 119.70 (уш, C4-BI), 122.01 (уш, C5-BI), 123.61 (уш, C6-BI), 124.86 (C4-TDQ), 127.88 (C3/C5-Ph), 129.29 (C4-Ph), 129.49 (C2/C6-Ph), 131.40 (C5-TDQ), 134.58 (уш, C7a-BI), 134.71 (C9a-TDQ), 138.00 (C1-Ph), 143.31 (C8-TDQ), 142.76 (C5a-TDQ), 143.48 (уш, C3a-BI), 148.89 (C2-BI), 151.93 (C9b-TDQ), 154.05 (C7-TDQ), 155.59 (C3a-TDQ). HRMS (MALDI-TOF), m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{S}$ 381.0917, найдено 381.0923. Данные для **171/172**: 0.12 г (51%), кристаллы бледно-желтого цвета, т.пл. 254-256 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3227, 3058, 1539, 1490, 1424, 1343, 1278, 1223, 1105, 942, 834, 817, 739, 696, 499. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.17-7.32 (м, 4H, H5/H6-BI, H5'/H6'-BI), 7.37-7.49 (м, 6H, H3/H5-Ph, H3'/H5'-Ph, H4-Ph, H4'-Ph), 7.53-7.68 (м, 4H, H4-BI, H4'-BI, H7-BI, H7'-BI), 7.66 (уш.дд, $J = 6.8, 1.5$ Гц, 2H, H2/H6-Ph), 7.71 (уш.дд, $J = 6.8, 1.5$ Гц, 2H, H2'/H6'-Ph), 8.23 (д, $J = 9.4$ Гц, 2H, H5-TDQ, H5'-TDQ), 8.372 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, H4-TDQ), 8.375 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, H4'-TDQ), 13.26 (уш.с, 2H, NH-BI, NH'-BI). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125.7 МГц, ДМСО- d_6): δ 111.98 (уш, C7'-BI), 112.13 (уш, C7-BI), 119.67 (уш, C4-BI, C4'-BI), 121.96 (уш, C5-BI, C5'-BI), 123.56 (уш, C6-BI, C6'-BI), 124.42 (C4'-TDQ), 124.80 (C4-TDQ), 127.82 (C3/C5-Ph, C3'/C5'-Ph), 129.22 (C4-Ph, C4'-Ph),

129.46 (C2/C6-Ph), 129.58 (C2'/C6'-Ph), 130.82 (C5'-TDQ), 131.35 (C5-TDQ), 134.53 (уш, C7a-BI, C7a'-BI), 134.67 (C9a-TDQ), 135.91 (C9a'-TDQ), 137.98 (C1-Ph, C1'-Ph), 141.78 (C5a'-TDQ), 142.72 (C5a-TDQ), 143.26 (C8-TDQ), 143.46 (уш, C3a-BI, C3a'-BI), 143.66 (C7'-TDQ), 148.86 (C2-BI, C2'-BI), 151.89 (C9b-TDQ), 152.05 (C9b'-TDQ), 152.73 (C8'-TDQ), 154.00 (C7-TDQ), 155.55 (C3a-TDQ), 155.70 (C3a'-TDQ). MS (MALDI-TOF), m/z : $[M + H]^+$ вычислено для $C_{21}H_{13}N_6S$ 381.0917, найдено 380.8; $[M + Na]^+$ вычислено для $C_{21}H_{12}N_6SNa$ 403.0736, найдено 402.9.

2-(Бензимидазол-2-ил)-3-фенилпиразино[2,3-*f*]хиноксалин (174) и

3-(Бензимидазол-2-ил)-2-фенилпиразино[2,3-*f*]хиноксалин (175)

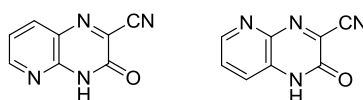


Смесь 3-бензоилхиноксалина-2(1*H*)-она **153a** (0.16 г, 0.62 ммоль) и 5,6-диаминохиноксалина **173** (0.1 г, 0.62 ммоль) в AcOH (6 мл) кипятили в течение 6 часов. Выпавший осадок в реакционной смеси, чистый региоизомер **174**, отфильтровывали, затем сушили 4 часа при 200 °С. Фильтрат упарили, обработали эфиром (5 мл), отфильтровали, получили чистый региоизомер **174**, эфирный слой упарили, остаток очищали колоночной хроматографией ($CHCl_3$:MeOH = 50:1) с получением чистого региоизомера **175**. Данные для **174**: 0.13 г (58%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 291-293 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3402, 3053, 1532, 1475, 1413, 1335, 1259, 1199, 1094, 928, 866, 755, 698, 614, 523, 439. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7.22-7.26 (м, 2H, H5-BI, H6-BI), 7.41 (ддд, $J = 7.5, 7.0, 1.4$ Гц, 2H, H3/H5-Ph), 7.46 (ддд, $J = 7.3, 7.3, 1.4$ Гц, 1H, H4-Ph), 7.58-7.62 (м, 2H, H7-BI, H4-BI), 7.68 (ддд, $J = 6.9, 1.5, 1.3$ Гц, 2H, H2/H6-Ph), 8.38 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, H6-PQ), 8.40 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, H5-PQ), 9.20 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H8-PQ), 9.23 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H9-PQ). Сигнал NH-BI не наблюдается. Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (125.7 МГц, $DMCO-d_6$): δ 122.81 (уш, C5/C6-BI), 127.88 (C3/C5-Ph), 129.28 (C4-Ph), 129.50 (C2/C6-Ph), 131.23 (C5-PQ), 132.61 (C6-PQ), 137.43 (C10b-PQ), 138.09 (C1-Ph), 139.86 (C10a-PQ), 142.19 (C4a-PQ), 143.29 (C2-PQ), 143.94 (C6a-PQ), 145.59 (C9-PQ), 146.99 (C8-PQ), 149.21 (C2-BI), 154.40 (C3-PQ). HRMS (MALDI-TOF), m/z : $[M + H]^+$ вычислено для $C_{23}H_{15}N_6$ 375.1353, найдено 375.1346. Данные для **175**: 58 мг (25%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 320-322 °С. $R_f = 0.45$ ($CHCl_3$: *n*- C_6H_{14} : MeOH = 6:3:1). ИК

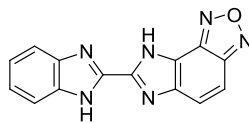
спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3429, 2981, 1562, 1475, 1401, 1340, 1251, 1214, 1100, 873, 755, 743, 700, 599, 503, 436. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.17-7.31 (м, 2H, H5-VI, H6-VI), 7.45 (ддд, $J = 7.4, 7.4, 1.7$ Гц, 2H, H3/H5-Ph), 7.49 (ддд, $J = 7.3, 6.9, 1.3$ Гц, 1H, H4-Ph), 7.58-7.65 (м, 2H, H4-VI, H7-VI), 7.72 (дд, $J = 6.6, 1.6$ Гц, 2H, H2/H6-Ph), 8.42 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, H6-PQ), 8.45 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, H5-PQ), 9.22 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H8-PQ), 9.25 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H9-PQ), 13.27 (с, 1H, NH-VI). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125.7 МГц, ДМСО- d_6): δ 111.99 (уш, C7-VI), 119.77 (уш, C4-VI), 121.96 (уш, C5-VI), 123.66 (уш, C6-VI), 127.76 (C3/C5-Ph), 129.10 (C4-Ph), 129.65 (C2/C6-Ph), 130.69 (C5-PQ), 132.15 (C6-PQ), 134.46 (уш, C7a-VI), 138.40 (C1-Ph), 138.71 (C10b-PQ), 140.06 (C10a-PQ), 140.77 (C4a-PQ), 143.53 (уш, C3a-VI), 144.15 (C3-PQ, C6a-PQ), 145.75 (C9-PQ), 146.98 (C8-PQ), 149.02 (C2-VI), 153.09 (C2-PQ).

3-Цианопиридо[3,2-*b*]пиазин-2(1H)-он (189) и

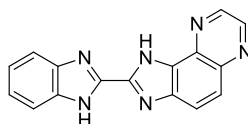
3-Цианопиридо-[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-он (189')



3-Цианопиридо[3,2-*b*]пиазин-2(1H)-он **189** и 3-цианопиридо-[2,3-*b*]пиазин-2(1H)-он **189'** были получены в виде региоизомерной смеси в соотношении 99:1 с использованием региоизомерной смеси 2-оксо-1,2-дигидропиридо[3,2-*b*]пиазин-3-карбальдоксима и 3-оксо-3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-2-карбальдоксима (0.30 г, 1.58 ммоль) в соотношении 88:12%. Получили 0.23 г (85%), кристаллы чёрного цвета, т.пл. 293-295 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 016, 2808, 2663, 1785, 1692, 1582, 1456, 1333, 1260, 1195, 935, 826, 737, 668, 475. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.71 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 4.3$ Гц, 1H, H7), 7.80 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H8), 8.66 (дд, $J = 4.3$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H6). Сигнал NH не наблюдался. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 114.6 (CN), 125.6 (C8), 128.2 (C7), 130.3 (C8a), 138.5 (C3), 142.0 (C4a), 146.8 (C6), 153.1 (C2). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 156.4 (N1), 315.8 (N5). Сигнал N4 не наблюдался. Приведены сигналы региоизомера **189**. Вычислено $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_4\text{O}$: C, 55.82; H, 2.34; N, 32.55. Найдено: C, 56.19; H, 2.38; N, 32.33%.

7-(Бензимидазол-2-ил)-8*H*-имидазо[4',5':3,4]бензо[1,2-с][1,2,5]оксадиазол (187)

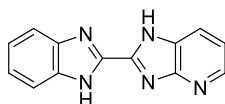
Смесь 3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-карбонитрила **186a** (0.20 г, 1.17 ммоль) и 4,5-диаминобензофуразана **166** (0.18 г, 1.17 ммоль) кипятили в AcOH (6 мл) 2 часа (**метод А**), с добавлением *p*-TsOH (20 моль %) (**метод В**), отфильтровывали, промывали *i*-PrOH (3×2 мл), а затем сушили 4 ч при 200 °С. Получили 0.25 г (78%), (**метод А**); 0.29 г (89%), (**метод В**); соединения **187**, кристаллы светло-коричневого цвета, т.пл. > 374-376 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3420, 3049–2606, 1639, 1528, 1461, 1434, 1379, 1360, 1003, 957, 880, 798, 748, 736. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.30 (уш, 2H, H5 и H6-BI), 7.67 (уш, 2H, H4 и H7-BI), 7.851 (уш, 1H, H4-BOD), 7.853 (уш, 1H, H5-BOD). Сигналы NH-BI и NH-BOD не наблюдались. Спектр ЯМР ^{13}C {1H} (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 111.7 (C4-BOD), 122.9 (C5-BOD), 123.7 (C5 и C6-BI), 135.5 (C8b-BOD), 142.8 (C2-BI), 143.3 (C7-BOD), 144.0 (C5a-BOD), 149.4 (C3a-BOD). Сигналы C3a-BI, C4-BI, C7-BI, C7a-BI, C8a-BOD не наблюдались. HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_6\text{O}$, 277.0832, найдено, 277.0825.

2-(Бензимидазол-2-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*f*]хиноксалин (188)

Получали аналогично **187** с заменой **166** на хиноксалин-5,6-диамин **173** (0.19 г, 1.17 ммоль). Время проведения реакции продлили до 5 часов. Получили 0.18 г (57%), (**метод А**, **В**); кристаллы бежевого цвета, т.пл. 324-326 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3451, 3143–2972, 1524, 1456, 1419, 1406, 1396, 1364, 1067, 936, 859, 797, 738, 722, 640, 475, 435. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.30 (уш, 2H, H5 и H6-BI), 7.64 (уш, 1H, H4-BI), 7.73 (уш, 1H, H7-BI), 7.95 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H5-IQ), 8.09 (уш.д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H4-IQ), 8.94 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H, H7-IQ), 9.00 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H, H8-IQ), 13.69 (уш, 2H, NH-BI, NH-IQ). Спектр ЯМР ^{13}C {1H} (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 112.8 (C4-BI), 119.1 (C7-BI), 123.4 (C5 и C6-BI), 123.5 (C4-IQ), 125.0 (C5-IQ), 125.3 (C9b-IQ), 135.5 (C7a-BI), 137.5 (C9a-IQ), 140.6 (C2-BI), 140.6 (C2-IQ), 143.4 (C7-IQ), 143.8 (C5a-IQ), 143.8 (C3a-IQ), 144.3 (C3a-

VI), 144.4 (C8-IQ). HRMS (MALDI-TOF) m/z : $[M + Cs]^+$ вычислено для $C_{16}H_{10}N_6Cs$, 419.0016, найдено, 419.0013.

2-(Бензимидазол-2-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]-пиридин (190)

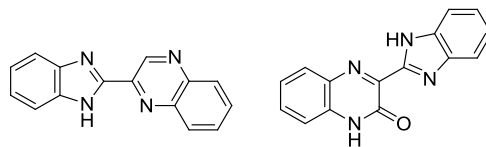


Метод А. Смесь 3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-карбонитрила **186** (0.20 г, 1.17 ммоль) и 2,3-диаминопиридина **184** (0.38 г, 3.51 ммоль) в AcOH (5 мл) кипятили в течение 7 часов. Полученный осадок отфильтровали, промывали *i*-PrOH (3 x 2 мл), а затем сушили 4 ч при 200 °С. Получили 29.7 мг (11%) соединения **190**, кристаллы серого цвета, т.пл. > 378-380 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3446, 3130–2803, 1616, 1598, 1590, 1423, 1400, 1351, 1279, 938, 758, 725, 661, 449, 430. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7.30–7.34 (м, 3H, H5 и H6-VI, H6-IP), 7.60 (уш, 1H, H4-VI), 7.76 (уш, 1H, H7-VI), 7.96 и 8.13 (уш, 1H, H7-IP), 8.45 (уш, 1H, H5-IP), 13.68 (уш, 2H, NH-VI, NH-IP). Спектр ЯМР $^{13}C\{1H\}$ (126 МГц, $DMCO-d_6$): δ 112.2 (C4-VI), 119.2 (C6-IP), 120.1 (C7-VI), 122.5 и 124.0 (C5 и C6-VI), 126.9 (C7-IP), 134.7 (C3a-VI), 134.9 (C7a-IP), 143.2 (C2-IP), 143.5 (C7a-VI), 144.9 (C2-VI), 145.3 (C5-IP), 155.8 (C3a-IP). Вычислено $C_{13}H_9N_5$: C, 66.37; H, 3.86; N, 29.77. Найдено: C, 66.51; H, 3.89; N, 29.68%.

Метод В. Смесь 3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-карбонитрила **186** (0.20 г, 1.17 ммоль), 2,3-ДАП **184** (0.38 г, 3.51 ммоль) и *p*-TsOH (20 моль %) в AcOH (5 мл) кипятили в течение 7 часов. Полученный осадок отфильтровали, промывали *i*-PrOH (3 x 2 мл), а затем сушили 4 ч при 200 °С. Получили 59.4 мг (22%) соединения **180**, кристаллы серого цвета.

Метод С. Смесь региоизомерной смеси пиридо[2,3-*b*]пирозин-2(1*H*)-она **189** и пиридо[3,2-*b*]пирозин-2(1*H*)-она **189'** (0.20 г, 1.16 ммоль) и 1,2-БДА **154a** (0.38 г, 3.48 ммоль) в AcOH (5 мл) кипятили в течение 7 ч. Полученный осадок отфильтровали, промывали *i*-PrOH (3 x 2 мл), а затем сушили 4 ч при 200 °С. Получили 0.11 г (55%) соединения **190**, кристаллы серого цвета.

2-(Бензимидазол-2-ил)хиноксалин (155a) и
3-(Бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1H)-он (182a)



Метод А. К суспензии хиноксалина-2(1H)-он-3-карбальдоксима **176a** (0.20 г, 1.06 ммоль) и 1,2-БДА **154a** (0.14 г, 1.27 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли 2 капли H₂SO₄. Реакционную смесь кипятили в течение 7 ч. Затем растворитель упаривали, остаток растирали водой (3 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, получили чистую смесь **155a/182a** с общим выходом (0.22 г, 82%).

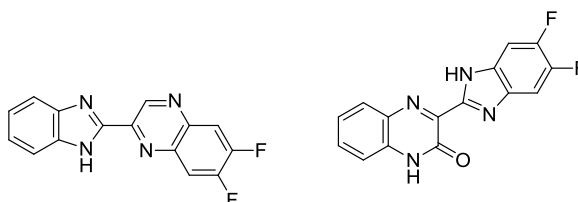
Метод В. К суспензии хиноксалина-2(1H)-он-3-карбальдоксима **176a** (0.30 г, 1.59 ммоль) и 1,2-БДА **154a** (0.21 г, 1.90 ммоль) в *n*-BuOH (15 мл) добавляли 3 капли H₂SO₄. Реакционную смесь кипятили в течение 14 ч. Затем растворитель упаривали, остаток растирали водой (3 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, получили аналитически чистую смесь **155a/182a** с общим выходом (0.36 г, 88%), в соотношении 56:44.

Метод С. К суспензии хиноксалина-2(1H)-он-3-карбальдоксима **176a** (0.30 г, 1.59 ммоль) и 1,2-БДА **154a** (0.21 г, 1.90 ммоль) в *n*-BuOH (15 мл) добавляли 3 капли H₂SO₄. Реакционную смесь кипятили в течение 14 ч, после остывания отфильтровывали и промывали эфиром (3×5 мл), получили соединений **182a** с выходом (0.19 г, 45%). Фильтрат упарили, остаток растёрли водой, отфильтровали. Получили смесь **155a/182a** с общим выходом 35%. Полученную смесь **155a/182a** разделяли методом колоночной-хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc, 1.2:1.0 → *i*-PrOH), с получением аналитически чистых соединений **155a** (12.5 мг, 3%) и **182a** (0.13 г, 33%).

Соединение **155a**: желтые кристаллы, т.пл. > 350 °C, R_f = 0.18 (CHCl₃:*n*-C₆H₁₄:MeOH, 6:3:1). ИК спектр (KBr), ν/cm⁻¹: 3066, 1661, 1614, 1412, 1172, 1141, 1125, 1090, 742, 634, 584. Спектр ЯМР ¹H (500 Гц, DMSO-*d*₆): δ 7.26-7.30 (м, 2H, H5/H6-BI), 7.42 (ддд, *J* = 8.0 Гц, *J* = 7.9, *J* = 1.3 Гц, 1H, H6-Q), 7.43 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, H8-Q), 7.63 (ддд, *J* = 8.0 Гц, *J* = 7.9 Гц, *J* = 1.3 Гц, 1H, H7-Q), 7.74-7.78 (м, 2H, H4/H7-BI), 7.95 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, H5-Q), 12.99 (уш. с, 1H, NH-Q). Сигнаты NH-BI не были найдены. Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (126 МГц, DMSO-*d*₆): δ 115.6 (C8-Q), 116.6 (C4/C7-BI), 123.1 (C5/C6-BI), 124.0 (C6-Q), 129.2 (C5-Q), 131.4 (C7-Q), 132.1 (C8a-Q), 132.3 (C4a-Q), 145.0 (C3-Q), 146.8 (C2-BI), 154.4 (C2-Q). Сигналы C3a-BI и C7a-BI не были найдены. Спектр ЯМР

^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 155.3 (N1-Q), 334.4 (N4-Q). Сигналы N1-ВІ и N3-ВІ не были найдены. Найдено: С, 68.84; Н, 3.76; N, 21.41%. Соединение **182a**: бледно-желтые кристаллы, т.пл. 250-252 °С, $R_f = 0.54$ ($\text{CHCl}_3:n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{MeOH}$, 6:3:1). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3098, 3064, 1557, 1496, 1441, 1316, 1098, 948, 766, 736, 411. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.28 (ддд, $J = 7.9$ Гц, $J = 7.9$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H5-ВІ), 7.34 (ддд, $J = 7.9$ Гц, $J = 7.9$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H6-ВІ), 7.63 (дд, $J = 7.9$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H7-ВІ), 7.82 (дд, $J = 7.9$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H4-ВІ), 7.93 (ддд, $J = 8.1$ Гц, $J = 8.0$ Гц, $J = 1.7$ Гц, 1H, H6-Q), 7.97 (ддд, $J = 8.1$ Гц, $J = 8.0$ Гц, $J = 1.7$ Гц, 1H, H7-Q), 8.19 (дд, $J = 8.1$ Гц, $J = 1.7$ Гц, 1H, H8-Q), 8.21 (ддд, $J = 8.1$ Гц, $J = 1.7$ Гц, $J = 0.5$ Гц, 1H, H5-Q), 9.82 (с, 1H, H3-Q), 13.45 (с, 1H, NH-ВІ). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 112.4 (C7-ВІ), 119.8 (C4-ВІ), 122.4 (C5-ВІ), 124.1 (C6-ВІ), 128.9 (C5-Q), 129.2 (C8-Q), 130.7 (C6-Q), 131.1 (C7-Q), 135.1 (C7a-ВІ), 141.0 (C8a-Q), 141.9 (C4a-Q), 143.5 (C2-ВІ), 143.9 (C3a-ВІ), 144.0 (C3-Q), 148.7 (C2-Q). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 146.7 (N1-ВІ), 313.6 (N1-Q), 333.6 (N4-Q). Сигналы N3-ВІ не наблюдались. Вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4$: С, 73.16; Н, 4.09; N, 22.75. Найдено: С, 73.08; Н, 4.05; N, 22.82%.

2-(Бензимидазол-2-ил)-6,7-дифторхиноксалин (155b) и
3-(5,6-Дифторбензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1H)-он (182b)



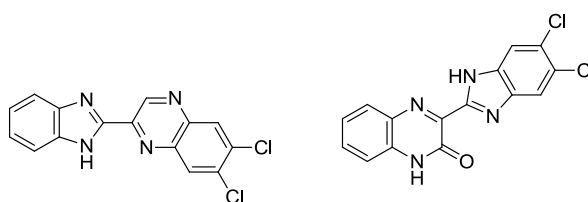
Метод А. Смесь **155b/182b** была получена из **176a** (0.20 г, 1.06 ммоль) и **154b** (0.18 г, 1.27 ммоль) в виде темно-коричневых кристаллов (0.30 г, 97%) в процентном соотношении 38:62. Метод В. Смесь **155b/182b** была получена из **176a** (0.30 г, 1.59 ммоль) и **154b** (0.27 г, 1.90 ммоль) в виде темно-коричневых кристаллов (0.41 г, 90%) в процентном соотношении 46:54, разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc, 1.2:1.0 \rightarrow *i*-PrOH) с получением аналитически чистых **155b** (0.17 г, 38%) и **182b** (0.20 г, 44%).

Соединение **155b**: темно-зеленые кристаллы, т.пл. > 350 °С, $R_f = 0.13$ ($\text{CHCl}_3:n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{MeOH}$, 6:3:1). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3065, 2899, 1663, 1634, 1478, 1271, 1248, 1189, 749, 586, 484 Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.41 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H8-Q), 7.40-7.43 (м, 1H, H6-Q), 7.63 (ддд, $J = 8.0$ Гц, $J = 8.0$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H7-Q), 7.75 (дд,

$J(\text{HF}) = 10.3$ Гц, $J(\text{HF}) = 9.5$ Гц, 2H, H4/H7-BI), 7.93 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H5-Q), 13.03 (с, 1H, NH-Q). Сигнал NH-BI не наблюдался. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 103.5 (C4/C7-BI), 115.6 (C8-Q), 124.1 (C6-Q), 129.2 (C5-Q), 131.6 (C7-Q), 132.0 (C4a-Q), 132.0 (C8a-Q), 133.7 (C3a/C7a-BI), 144.2 (C2-BI), 147.5 ($J(\text{CF}) = 230.5$ Гц, C5/C6-BI), 148.6 (C3-Q), 154.4 (C2-Q). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 156.8 (N4-Q), 335.3 (N1-Q). Сигналы N1-BI и N3-BI не наблюдались. Вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: С, 60.41; Н, 2.70; N, 18.79. Найдено: С, 60.21; Н, 2.80; N, 18.91%. Соединение **182b**: кристаллы зеленого цвета, т.пл. 288-289 °С, $R_f = 0.45$ ($\text{CHCl}_3:n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{MeOH}$, 6:3:1). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3046, 1635, 1557, 1508, 1408, 1434, 1316, 1240, 941, 880, 858, 743. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.30-7.34 (м, 2H, H5/H6-BI), 7.70-7.74 (м, 2H, H4/H7-BI), 8.10 (дд, $J(\text{HF}) = 10.4$ Гц, $J(\text{HF}) = 9.2$ Гц, 1H, H5-Q), 8.23 (дд, $J(\text{HF}) = 10.3$ Гц, $J(\text{HF}) = 9.2$ Гц, 1H, H8-Q), 9.75 (с, 1H, H3-Q). Сигнал NH-BI не наблюдался. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 114.7 (д, $J(\text{CF}) = 17.7$ Гц, C5-Q), 115.4 (д, $J(\text{CF}) = 16.9$ Гц, C8-Q), 115.9 (C4/C7-BI), 124.0 (C5/C6-BI), 138.2 (C3a/C7a-BI), 138.5 (д, $J(\text{CF}) = 11.2$ Гц, C8a-Q), 139.6 (д, $J(\text{CF}) = 9.8$ Гц, C4a-Q), 142.9 (C2-BI), 144.2 (C3-Q), 147.7 (C2-Q), 151.8 (д, $J(\text{CF}) = 259.8$ Гц, C6-Q), 152.1 (д, $J(\text{CF}) = 259.5$ Гц, C7-Q). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 311.5 (N1-Q), 332.0 (N4-Q). Сигналы N1-BI и N3-BI не наблюдались. Вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4$: С, 63.83; Н, 2.86; N, 19.85. Найдено: С, 63.74; Н, 2.81; N, 19.93%.

2-(Бензимидазол-2-ил) -6,7-дихлорхиноксалин (155с) и

3-(5,6-дихлорбензимидазол-2-ил) хиноксалин-2(1H) -он (182с)



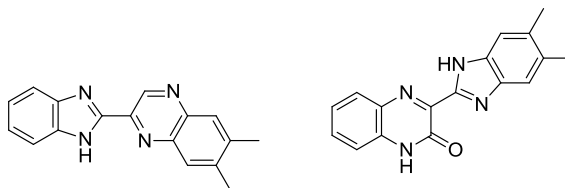
Метод А. Смесь **155с/182с** получали из **176а** (0.20 г, 1.06 ммоль) и **154с** (0.20 г, 1.27 ммоль) по общей методике в виде темно-желтого твердого вещества (0.31 г, 92%) в процентном соотношении 33:67. Метод В. Смесь **155с/182с** получали из **176а** (0.30 г, 1.59 ммоль) и **215с** (0.31 г, 1.90 ммоль) по общей методике в виде темно-желтого твердого вещества (0.38 г, 73%) в процентном соотношении 67:33. Метод С. Продукт **155с** был получен в виде индивидуального светло-зеленого твердого вещества (0.24 г, 45%), а смесь **155с/182с** – в виде темно-желтого твердого вещества (0.17 г, 33%) в процентном соотношении 12:88 из **176а** (0.30 г, 1.59 ммоль) и **154с** (0.31 г, 1.90 ммоль)

по общей методике. Полученную смесь **215c/182c** разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/EtOAc, 1.2:1.0 → *i*-PrOH) на силикагеле с получением аналитически чистых **155c** (15.0 мг, 3%) и **182c** (0.14 г, 28%). Таким образом, общий выход **155c** составил 0.255 г (54%).

Соединение **155c**: светло-желтые кристаллы, т.пл. > 350 °С, $R_f = 0.18$ (CHCl₃:*n*-C₆H₁₄:MeOH, 6:3:1). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3060, 2925, 2585, 1672, 1614, 1425, 1339, 1305, 1267, 1238, 1074, 758. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.43 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H8-Q), 7.44 (дд, $J = 8.0$ Гц, $J = 7.9$ Гц, 1H, H6-Q), 7.67 (ддд, $J = 8.0$ Гц, $J = 7.9$ Гц, $J = 1.3$ Гц, 1H, H7-Q), 7.96 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H5-Q), 8.01 (с, 2H, H4/H7-BI), 13.08 (уш, 1H, NH-Q). Сигнал NH-BI не наблюдался. Спектр ЯМР ¹³C {1H} (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 115.8 (C8-Q), 117.6 (C4/C7-BI), 124.4 (C6-Q), 126.1 (C5/C6-BI), 129.6 (C5-Q), 132.2 (C4a-Q), 132.3 (C8a-Q), 132.4 (C7-Q), 137.5 (C3a/C7a-BI), 143.9 (C3-Q), 148.9 (C2-BI), 154.5 (C2-Q). Спектр ЯМР ¹⁵N (51 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 156.2 (N1-Q), 337.0 (N4-Q). Сигналы N1-BI и N3-BI не наблюдались. Вычислено C₁₅H₈Cl₂N₄O: С, 54.40; Н, 2.43; N, 16.92. Найдено: С, 54.32; Н, 2.48; N, 16.96%. Соединение **182c**: желтые кристаллы, т.пл. 284-286 °С. $R_f = 0.40$ (CHCl₃:*n*-C₆H₁₄:MeOH, 6:3:1). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3218, 3081, 3043, 1599, 1569, 1545, 1465, 1320, 1178, 1116, 934, 733, 428. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.34-7.38 (м, 2H, H5/H6-BI), 7.73-7.77 (м, 2H, H4/H7-BI), 8.39 (с, 1H, H5-Q), 8.53 (с, 1H, H8-Q), 9.83 (с, 1H, H3-Q). Сигнал NH-BI не наблюдался. Спектр ЯМР ¹³C {1H} (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 116.1 (C4/C7-BI), 124.0 (C6/C5-BI), 129.5 (C5-Q), 130.2 (C8-Q), 133.5 (C6-Q), 134.0 (C7-Q), 138.6 (C3a/C7a-BI), 140.0 (C4a-Q), 140.9 (C8a-Q), 144.1 (C2-BI), 145.4 (C3-Q), 147.8 (C2-Q). Спектр ЯМР ¹⁵N (51 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 309.8 (N4-Q), 330.4 (N1-Q). Сигналы N1-BI и N3-BI не наблюдались. Вычислено C₁₅H₈Cl₂N₄: С, 57.17; Н, 2.56; N, 17.78. Найдено: С, 57.28; Н, 2.61; N, 17.73%.

2-(Бензимидазол-2-ил)-6,7-диметилхиноксалин (**155d**) и

3-(5,6-Диметилбензимидазол-2-ил) хиноксалин-2(1H) -он (**182d**)



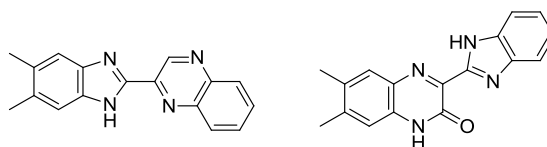
Метод А. Смесь **155d/182d** была получена из **176a** (0.20 г, 1.06 ммоль) и **154d** (0.17 г, 1.27 ммоль) по общей методике в виде темно-оранжевого твердого вещества (0.21 г,

71%) в процентном соотношении 45:55. Метод В. Смесь **155d/182d** получали из **176a** (0.30 г, 1.59 ммоль) и **215d** (0.26 г, 1.90 ммоль) по общей методике в виде темно-оранжевого твердого вещества (0.41 г, 92%) в процентном соотношении 30:70, которое кипятили в EtOH, не растворившуюся часть отфильтровывали и сушили на воздухе, выделяли 0.10 г (22%) соединения **155d**. Осадок, выпавший из фильтрата, отфильтровывали и получили 0.27 г (61%) соединения **182d**.

Соединение **155d**: желто-зеленые кристаллы, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3050, 2916, 2852, 1668, 1608, 1242, 1223, 1195, 1164, 1009, 850, 591, 564. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.41 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 7.49 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H8-Q), 7.48-7.51 (м, 1H, H6-Q), 7.65 (с, 2H, H4/H7-BI), 7.75 (ддд, $J = 8.4$ Гц, $J = 8.4$ Гц, $J = 1.2$ Гц, 1H, H7-Q), 8.00 (дд, $J = 8.4$ Гц, $J = 1.2$ Гц, 1H, H5-Q), 13.33 (уш, 1H, NH-Q). Сигнал NH-BI не был обнаружен. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 20.1 ($2 \times \text{CH}_3$), 114.6 (C4/C7-BI), 116.1 (C8-Q), 124.7 (C6-Q), 129.3 (C5-Q), 131.7 (C3a/C7a-BI), 132.0 (C4a-Q), 132.7 (C8a-Q), 133.0 (C7-Q), 135.9 (C5/C6-BI), 142.2 (C2-BI), 143.0 (C3-Q), 153.8 (C2-Q). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 156.4 (N4-Q), 333.8 (N1-Q). Сигналы N1-BI и N3-BI не наблюдались. Вычислено: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: С, 70.33; Н, 4.86; N, 19.30. Найдено: С, 70.54; Н, 4.75; N, 19.47 %. Соединение **182d**: желтые кристаллы, т.пл. 268-270 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3169, 3061, 1628, 1553, 1492, 1440, 1421, 1314, 1280, 1216, 939, 736, 427. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.51 (с, 3H, CH3-7'), 2.53 (с, 3H, CH3-6'), 7.28 (уш. дд, $J = \sim 7.5$ Гц, $J = \sim 7.5$ Гц, 1H, H5-BI), 7.32 (уш. дд, $J = \sim 7.5$ Гц, $J = \sim 7.5$ Гц, 1H, H6-BI), 7.62 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H7-BI), 7.79 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H4-BI), 7.94 (с, 2H, H5/H8-Q), 9.69 (с, 1H, H3-Q), 13.34 (с, 1H, NH-BI). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 19.8 (CH3-7'), 19.9 (CH3-6), 112.2 (C7-BI), 119.7 (C4-BI), 122.3 (C5-BI), 123.9 (C6-BI), 127.6 (C8-Q), 128.1 (C5-Q), 135.1 (C7a-BI), 139.9 (C8a-Q), 140.9 (C4a-Q), 141.5 (C7-Q), 141.6 (C6-Q), 142.6 (C2-Q), 142.9 (C3-Q), 149.0 (C2-BI), 143.9 (C3a-BI). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 146.7 (N1-BI), 310.9 (N4-Q), 330.2 (N1-Q). Сигнал N3-BI не наблюдался. Вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4$: С, 74.43; Н, 5.14; N, 20.42. Найдено: С, 74.36; Н, 5.22; N, 20.37%.

2-(5,6-Диметилбензимидазол-2-ил)хиноксалин (155e) и

3-(Бензимидазол-2-ил)-6,7-диметилхиноксалин-2(1H)-он (182e)



Метод А. Смесь **155e/182e** была получена из **176b** (0.20 г, 0.92 ммоль) и **154a** (0.12 г, 1.10 ммоль). Полученную темно-красную реакционную смесь упаривали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (элюент: *n*-C₆H₁₄/EtOAc, 2.3:1.0 → *i*-PrOH) на силикагеле с получением аналитически чистых **155e** (81.0 мг, 30%) и **182e** (55.0 мг, 22%).

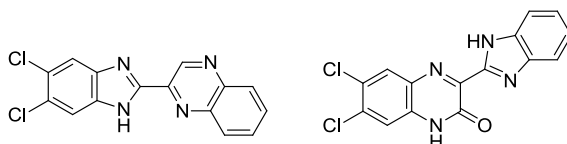
Соединение **155e**: желто-коричневые кристаллы, т.пл. > 350 °С, R_f = 0.60 (MeOH/CHCl₃, 1:1). ИК спектр (KBr), ν/cm⁻¹: 3063, 2918, 2856, 1671, 1651, 1630, 1390, 1329, 1245, 1075, 735, 589. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.35 (с, 3H, CH₃-6'), 2.36 (с, 3H, CH₃-C7'), 7.18 (с, 1H, H8-Q), 7.27-7.30 (м, 2H, H5/H6-BI), 7.70 (с, 1H, H5-Q), 7.73-7.76 (м, 2H, H4/H7-BI), 12.87 (уш, 1H, NH-Q). Сигнал NH-BI не был обнаружен. Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 19.9 (2 × CH₃), 115.6 (C8-Q), 116.2 (C4/C7-BI), 123.0 (C5/C6-BI), 128.8 (C5-Q), 130.3 (C8a-Q), 131.0 (C4a-Q), 133.1 (C6-Q), 138.8 (C3a/C7a-BI), 141.7 (C7-Q), 143.5 (C3-Q), 147.0 (C2-BI), 154.5 (C2-Q). Спектр ЯМР ¹⁵N (51 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 155.0 (N1-Q), 333.3 (N4-Q). Сигналы N1-BI и N3-BI не наблюдались. Вычислено C₁₇H₁₄N₄O: C, 70.33; H, 4.86; N, 19.30. Найдено: C, 70.18; H, 4.93; N, 19.24%. Соединение **182e**: желто-коричневые кристаллы, т.пл. 293-295 °С (278-279 °С, R_f = 0.78 (MeOH / CHCl₃, 1:1). ИК спектр (KBr), ν/cm⁻¹: 3037, 2916, 2852, 1613, 1578, 1556, 1438, 1316, 1269, 1092, 950, 756, 413. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.33 (с, 3H, CH₃-5'), 2.35 (с, 3H, CH₃-6'), 7.38 (с, 1H, H7-BI), 7.55 (с, 1H, H4-BI), 7.89 (дд, *J* = 8.2 Гц, *J* = 6.6 Гц, 1H, H7-Q), 7.93 (дд, *J* = 7.7 Гц, *J* = 7.1 Гц, 1H, H6-Q), 8.16 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, H8-Q), 8.17 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, H5-Q), 9.76 (с, 1H, H3-Q), 13.19 (с, 1H, NH-BI). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 20.0 (CH₃-5'), 20.1 (CH₃-6'), 112.1 (C7-BI), 119.6 (C4-BI), 128.7 (C5-Q), 129.1 (C8-Q), 130.4 (C7-Q), 131.0 (C6-Q), 131.0 (C5-BI), 133.3 (C6-BI), 133.7 (C7a-BI), 141.0 (C4a-Q), 141.7 (C8a-Q), 142.7 (C3a-BI), 143.7 (C2-BI), 144.0 (C3-Q), 147.8 (C2-Q). Спектр ЯМР ¹⁵N (51 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 144.8 (N1-BI), 312.3 (N4-Q), 332.6 (N1-Q). Сигнал N3-BI не наблюдался. Вычислено C₁₇H₁₄N₄: C, 74.43; H, 5.14; N, 20.42. Найдено: C, 74.49; H, 5.20; N, 20.38%.

Метод В. Смесь **155e/182e** была получена из **176b** (0.30 г, 1.38 ммоль) и **154a** (0.18 г, 1.66 ммоль) по общей методике в виде темно-оранжевого твердого вещества (0.28 г, 71%) в процентном соотношении 59:41. Метод С. Продукт **155e** был получен в виде индивидуального ярко-желтого твердого вещества (0.21 г, 52%), а смесь **155e/182e** - в виде темно-желтого твердого вещества (0.11 г, 28%) в процентном соотношении 95:5 из **176b** (0.30 г, 1.38 ммоль) и **154a** (0.18 г, 1.66 ммоль) по общей методике. Полученную

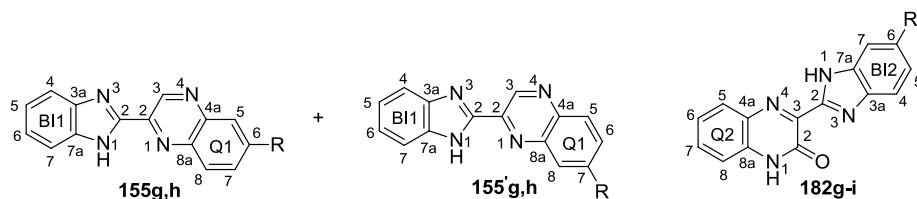
смесь **155e/182e** разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: *n*-C₆H₁₄/EtOAc, 2.3:1.0) на силикагеле с получением аналитически чистого **182e** (87.4 мг, 23%).

2-(5,6-Дихлорбензимидазол-2-ил)хиноксалин (155f) и

3-(Бензимидазол-2-ил)-6,7-дихлорхиноксалин-2(1H)-он (182f)



Метод А. Смесь **155f/182f** была получена из **176c** (0.20 г, 0.78 ммоль) и **154a** (0.10 г, 0.93 ммоль) по общей методике в виде желтого твердого вещества (70.0 мг, 28%) в процентном соотношении 70:30. **Метод В.** Смесь **155f/182f** была получена из **176c** (0.30 г, 1.16 ммоль) и **154a** (0.15 г, 1.40 ммоль) по общей методике в виде ярко-желтого твердого вещества (0.21 г, 54%) в процентном соотношении 67:33, т.пл > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3064, 2854, 1674, 1463, 1378, 1325, 1227, 1113, 1076, 741, 573, 457, 427. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7.32-7.36 (м, 2H, H5/H6-BI*), 7.58 (с, 1H, H8-Q*), 7.76-7.80 (м, 2H, H4/H7-BI*), 7.94-8.02 (м, 4H, H6-Q, H7-Q, H4/H7-BI), 8.19 (с, 1H, H5-Q*), 8.18-8.24 (м, 2H, H5-Q, H8-Q), 9.78 (с, 1H, H3-Q), 13.07 (уш, 1H, NH-BI), 13.77 (уш, 1H, NH-Q*). Сигнал NH-BI* не наблюдался. Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 116.0 (C7/C4-BI*), 116.6 (C8-Q*), 123.7 (C5/C6-BI*), 125.9 (C4/C7-BI), 128.9 (C8-Q, C3a-BI*), 129.2 (C5-Q), 129.9 (C5-Q*), 131.2 (C6-Q), 131.3 (C7-Q), 131.7 (C7-Q*), 133.4 (C6-Q*), 133.6 (C4a-Q*), 140.9 (C8a-Q), 141.1 (C2-BI*), 142.1 (C4a-Q), 142.2 (C2-Q), 142.8 (C2-BI), 143.9 (C 3-Q), 145.8 (C8a-Q*), 151.1 (C3-Q*), 154.0 (C2-Q*). Сигналы C3a/C7a-BI, C5/C6-BI и C7a-BI* не наблюдались. Спектр ЯМР ¹⁵N (51 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 333.4 (N1-Q). Сигналы N4-Q, N1-BI, N3-BI, N1-Q*, N4-Q*, N1-BI*, и N3-BI* не наблюдались. Вычислено C₁₅H₈Cl₂N₄O_{0.67}: С, 55.28; Н, 2.45; N, 17.18. Найдено: С, 55.39; Н, 2.50; N, 17.11%.



Метод А. К суспензии оксима **176a** (0.20 г, 1.06 ммоль) и соответствующего 1,2-БДА **154e,g** (1.27 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли 2 капли 98% H₂SO₄, смесь

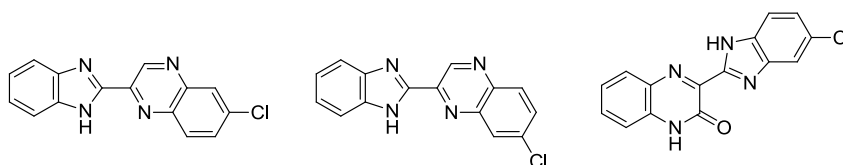
перемешивали в течение 7 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растирали с водой (3 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе, получая аналитически чистую смесь **182g/155g/155'g** с общим выходом 98% и соединение **182i** с выходом 88%.

Метод В. К суспензии оксима **176a** (0.30 г, 1.59 ммоль) и соответствующего 1,2-БДА **154e-g** (1.90 ммоль) в *n*-BuOH (15 мл) добавляли 3 капли 98% H₂SO₄, смесь перемешивали в течение 14 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растирали с водой (3 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе, получая аналитически чистую смесь **182g/155g/155'g** и **182h/155h/155'h** с общим выходом 97 и 81% соответственно и соединение **182i** с выходом 89%.

2-(Бензимидазол-2-ил)-6-хлорохиноксалин (155g),

2-(Бензимидазол-2-ил)-7-хлорохиноксалин (155'g) и

3-(5-Хлорбензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1H)-он (182g)



Метод А. Смесь **182g/155g/155'g** выделяли в виде желтого твердого вещества (0.30 г, 98%) в процентном соотношении 44:28:28. **Метод В.** Смесь **182g/155g/155'g** выделяли в виде желтого твердого вещества (0.45 г, 97%) в процентном соотношении 85:9:6. **Метод С.** К суспензии оксима **176a** (0.30 г, 1.58 ммоль) и 1,2-БДА **154e** (0.27 г, 1.90 ммоль) в *n*-BuOH (15 мл) добавляли 3 капли 98% H₂SO₄, Реакционную смесь кипятили в течение 14 ч, медленно довели до комнатной температуры и перемешивали еще 1 ч. Осадок фильтровали и промывали эфиром (3 × 5 мл), сушили на воздухе с получением аналитически чистого соединения **182g** с выходом 61% (0.29 г). Фильтрат выпаривали до полного высыхания в вакууме. Остаток растирали с водой. Образовавшийся осадок отфильтровывали и высушили на воздухе. Смесь **182g/155g/155'g** была получена с общим выходом 30% (0.14 г). Полученную смесь **182g/155g/155'g** разделяли колоночной хроматографией (элюент: *n*-C₆H₁₄/EtOAc, 1.2:1.0 → *i*-PrOH) на силикагеле, с получением аналитически чистого соединения **182g** (46.4 мг, 10%) и смеси региоизомеров **155g/155'g** (76.5 мг, 17%). Общий выход **182g** составил 0.336 г (71%).

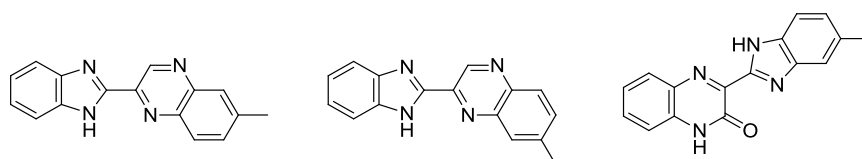
Соединение **182g**: желто-зеленые кристаллы, т.пл. > 350 °C, R_f = 0.10 (CHCl₃:*n*-C₆H₁₄:MeOH, 6:3:1). ИК спектр (KBr), ν/cm⁻¹: 3153, 3068, 2814, 1673, 1616, 1416, 1326,

1074, 1055, 800, 754, 743, 585, 474. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.30 (дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 2.0$ Гц, 1H, H5-BI), 7.40-7.45 (м, 2H, H6-Q, H8-Q), 7.64 (ддд, $J = 8.0$ Гц, $J = 7.8$ Гц, $J = 1.2$ Гц, 1H, H7-Q), 7.77 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H4-BI), 7.80 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H7-BI), 7.95 (дд, $J = 8.0$ Гц, $J = 1.2$ Гц, 1H, H5-Q). Сигналы NH-Q и NH-BI не наблюдались. Спектр ЯМР ^{13}C {1H} (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 115.7 (C8-Q), 123.3 (C5-BI), 124.1 (C6-Q), 127.3 (C6- BI), 129.3 (C5-Q), 129.7 (C7a-BI), 131.1 (C3a-BI), 131.6 (C7-Q), 132.3 (C4a-Q), 132.3 (C8a-Q), 144.5 (C3-Q), 148.1 (C2-BI), 154.5 (C2-Q). Сигналы C4/C7-BI не наблюдались. Вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$: C, 60.72; H, 3.06; N, 18.88. Найдено: C, 60.61; H, 3.09; N, 18.95%. Смесь региоизомеров **155g/155'g** (50:50): желтые кристаллы, т.пл. 271-273 °C, $R_f = 0.70$ (CHCl_3 : n - C_6H_{14} :MeOH, 6:3:1). ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3161, 3051, 1607, 1556, 1490, 1397, 1318, 1108, 950, 827, 740, 421. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.286 (дд, $J = 7.8$ Гц, $J = 7.8$ Гц, 1H, H5-BI*), 7.288 (дд, $J = 7.8$ Гц, $J = 7.8$ Гц, 1H, H5-BI), 7.32-7.36 (м, 2H, H6-BI*, H6-BI), 7.63 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H7-BI*), 7.64 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H7-BI), 7.809 (уш.д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H4-BI*), 7.812 (уш.д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H4-BI), 7.94 (дд, $J = 8.9$ Гц, $J = 2.3$ Гц, 1H, H7-Q), 7.97 (дд, $J = 8.9$ Гц, $J = 2.4$ Гц, 1H, H6-Q*), 8.18 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H5-Q), 8.20 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H8-Q), 8.21 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H5-Q*), 8.26 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H8-Q*), 9.80 (с, 1H, H3-Q), 9.81 (с, 1H, H3-Q)*, 13.48 (с, 2H, NH-BI, NH-BI*). Спектр ЯМР ^{13}C {1H} (126 МГц, ДМСО- d_6): 112.3 (C7-BI*), 112.4 (C7-BI), 119.9 (C4-BI), 119.8 (C4-BI*), 122.5 (C5-BI*), 122.6 (C5-BI), 124.3 (C6-BI*), 124.4 (C6-BI), 127.4 (C5-Q), 127.9 (C8-Q*), 130.7 (C5-Q*), 131.0 (C8-Q), 131.2 (C7-Q), 131.7 (C6-Q*), 135.0 (C7-Q*), 135.1 (C7a-BI, C7a-BI*), 135.4 (C6-Q), 139.7 (C4a-Q*), 140.5 (C8a-Q), 141.4 (C4a-Q), 142.1 (C8a-Q*), 143.8 (C2-BI), 143.9 (C3a-BI, C3a-BI*), 144.3 (C3-Q), 144.4 (C2-Q), 145.0 (C3-Q*), 148.3 (C2-BI*), 148.4 (C2-Q*). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 312.1 (N4-Q*), 313.2 (N4-Q), 331.2 (N1-Q*), 332.8 (N1-Q). Сигналы N1-BI, N3-BI, N1-BI* и N3-BI* не наблюдались. Вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_4$: C, 64.18; H, 3.23; N, 19.96. Найдено: C, 64.10; H, 3.27; N, 20.01%.

2-(Бензимидазол-2-ил)-6-метилхиноксалин (155h),

2-(Бензимидазол-2-ил)-7-метилхиноксалин (155'h) и

3-(5-Метилбензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1H)-он (182h)

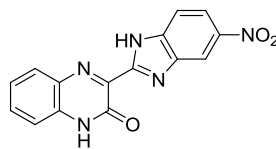


Метод А. Смесь **182h/155h/155'h** была получена из **176a** (0.20 г, 1.06 ммоль) и **154f** (0.15 г, 1.27 ммоль) по общей методике, очищали колоночной хроматографией (элюент: *n*-C₆H₁₄:EtOAc, 2.3:1.0 → *i*-PrOH) на силикагеле с получением аналитически чистого соединения **182h** (60.9 мг, 21%) и смеси региоизомеров **155h/155'h** (0.13 г, 46%).

Соединение **182h**: желтые кристаллы, т.пл. 331-333 °С, R_f = 0.29 (CHCl₃:*n*-C₆H₁₄:MeOH, 6:3:1). ИК спектр (KBr), v/cm⁻¹: 3045, 2913, 1676, 1645, 609, 1154, 1129, 1008, 854, 587, 568, 491. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.50 (с, 3H, CH₃), 7.36 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, H6-VI), 7.46-7.51 (м, 2H, H8-Q, H6-Q), 7.64 (с, 1H, H4-VI), 7.72 (дд, *J* = 7.8 Гц, *J* = 7.8 Гц, 1H, H7-Q), 7.76 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, H7-VI), 7.98 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H5-Q). Сигналы NH-Q и NH-VI не наблюдались. Спектр ЯМР ¹³C {1H} (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 21.4 (CH₃), 114.3 (C4-VI), 115.0 (C7-VI), 116.1 (C8-Q), 124.7 (C6-Q), 127.7 (C6-VI), 129.4 (C5-Q), 131.7 (C7a-VI), 132.0 (C4a-Q), 132.8 (C8a-Q), 133.1 (C7-Q), 133.4 (C3a-VI), 136.0 (C5-VI), 141.2 (C2-VI), 143.8 (C3-Q), 153.8 (C2-Q). Спектр ЯМР ¹⁵N NMR (51 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 157.8 (N1-Q), 334.0 (N4-Q). Сигналы N1-VI и N3-VI не наблюдались. Вычислено C₁₆H₁₂N₄O: C, 69.55; H, 4.38; N, 20.28. Найдено: C, 69.67; H, 4.44; N, 20.18%. Смесь региоизомеров **155h/155'h** (60:40): желтые кристаллы, т.пл. 237-239 °С, R_f = 0.64 (CHCl₃:*n*-C₆H₁₄:MeOH, 6:3:1). ИК спектр (KBr), v/cm⁻¹: 3057, 2922, 2849, 1620, 1555, 1501, 1397, 1315, 1277, 1098, 958, 823, 742, 424. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 2.59 (с, 3H, CH₃*), 2.60 (с, 3H, CH₃), 7.28-7.32 (м, 4H, H5/H6-VI, H5/H6-VI*), 7.71-7.75 (м, 4H, H4/H7-VI, H4/H7-VI*), 7.74 (дд, *J* = 8.9 Гц, *J* = 1.7 Гц, 1H, H7-Q), 7.77 (дд, *J* = 8.9 Гц, *J* = 1.7 Гц, 1H, H6-Q*), 7.94 (уш.с, 2H, H5-Q, H8-Q*), 8.04 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H, H8-Q), 8.08 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H, H5-Q*), 9.72 (с, 1H, H3-Q), 9.74 (с, 1H, H3-Q*). Сигналы NH-VI и NH-VI* не наблюдались. Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 21.2 (CH₃*), 21.3 (CH₃), 116.1 (C4/C7-VI, C4/C7-VI*), 123.2 (C5/C6-VI, C5/C6-VI*), 127.5 (C5-Q), 127.9 (C8-Q*), 128.4 (C5-Q*), 128.7 (C8-Q), 132.9 (C7-Q), 133.2 (C6-Q*), 139.4 (C4a-Q*), 140.4 (C4a-Q), 141.0 (C2-Q), 141.2 (C7-Q*), 141.4 (C6-Q), 141.9 (C8a-Q), 142.6 (C8a-Q*), 143.0 (C3-Q), 143.3 (C3-Q*), 143.8 (C2-VI), 148.8 (C2-Q*, C2-VI*). Сигналы C3a/C7a-VI и C3a/C7a-VI* не наблюдались. Спектр ЯМР ¹⁵N (51 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 312.8 (N4-Q*), 313.4 (N4-Q), 331.5 (N1-Q*), 332.4 (N1-Q). Сигналы N1-VI, N3-VI, N1-VI* и N3-VI* не наблюдались. Вычислено C₁₆H₁₂N₄: C, 73.83; H, 4.65; N, 21.52. Найдено: C, 73.78; H, 4.69; N, 21.60%.

Метод В. Смесь **182h/155h/155'h** выделяли в виде желтого твердого вещества (0.34 г, 81%) в процентном соотношении 36:32:32.

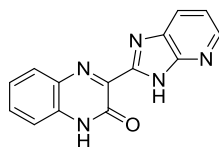
3-(5-Нитробензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1H)-он (182i)



Получили соединение **182i**, кристаллы коричневого цвета, 0.28 г (88%) (**Метод А**). 0.44 г (92%) (**Метод В**), т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3103, 2836, 1668, 1613, 1518, 1343, 1237, 1169, 1061, 765, 738, 589. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.425 (дд, $J = 8.3$ Гц, $J = 1.3$ Гц, 1H, H8-Q), 7.432 (дд, $J = 8.3$ Гц, $J = 8.3$ Гц, 1H, H6-Q), 7.66 (ддд, $J = 8.5$ Гц, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.3$ Гц, 1H, H7-Q), 7.91 (дд, $J = 9.0$ Гц, 1H, H4-BI), 7.96 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.3$ Гц, 1H, H5-Q), 8.17 (дд, $J = 9.0$ Гц, $J = 2.2$ Гц, 1H, H5-BI), 8.65 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H7-BI), 13.08 (уш.с, 1H, NH-Q). Сигнал NH-BI не найден. Спектр ЯМР ^{13}C {1H} (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 113.3 (C7-BI), 115.6 (C8-Q), 116.3 (C4-BI), 118.5 (C5-BI), 124.2 (C6-Q), 129.5 (C5-Q), 132.1 (C7-Q), 132.2 (C4a-Q), 132.2 (C8a-Q), 138.2 (C7a-BI), 143.2 (C3a-BI), 143.3 (C3-Q), 144.1 (C2-BI), 151.0 (C6-BI), 154.4 (C2-Q). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 158.4 (N1-Q), 339.6 (N4-Q), 373.4 (NO₂-BI). Сигналы N1-BI и N3-BI не найдены. Вычислено C₁₅H₉N₅O₃: С, 58.63; Н, 2.95; N, 22.79. Найдено С, 58.84; Н, 3.05; N, 22.67%.

К суспензии 2,3-ДАП **184** (0.14 г, 1.28 ммоль) и соответствующего оксима **176a-c** (1.07 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли 3 капли 98%-ной H₂SO₄, смесь кипятили в течение 24 ч (в случаях **185a,b**) или 29 ч (в случае **185c**), доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Осадок отфильтровали и промыли эфиром (3 × 5 мл), высушили на воздухе и получили аналитически чистые соединения **185a-c**.

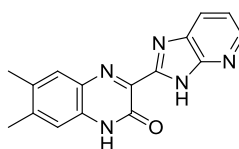
3-(3H-Имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)хиноксалин-2(1H)-он (185a)



Выход 0.14 г (50%), кристаллы зеленого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3067, 2915, 1690, 1613, 1487, 1256, 1232, 1206, 1168, 1014, 856, 767, 591, 571. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.48 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H8-Q), 7.49 (дд, $J = 8.0$ Гц, $J = 8.0$ Гц, 1H, H6-Q), 7.69 (дд, $J = 8.1$ Гц, $J = 5.6$ Гц, 1H, H6-IP), 7.75 (ддд, $J = 8.0$ Гц,

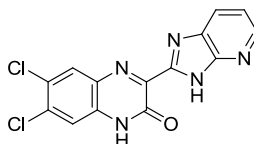
$J = 8.0$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H7-Q), 8.02 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H5-Q), 8.49 (дд, $J = 8.1$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H7-IP), 8.73 (дд, $J = 5.6$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H5-IP). Сигналы NH-Q и NH-IP не наблюдались. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 116.1 (C8-Q), 120.8 (C6-IP), 124.7 (C6-Q), 126.7 (C7-IP), 128.1 (C7a-IP), 129.8 (C5-Q), 132.2 (C4a-Q), 132.9 (C8a-Q), 133.4 (C7-Q), 142.1 (C3-Q), 144.1 (C5-IP), 147.3 (C3a-IP), 148.7 (C2-IP), 154.2 (C2-Q). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 157.7 (N1-Q), 247.1 (N4-IP), 342.2 (N4-Q). Сигналы N1-IP и N3-IP не наблюдались. Вычислено $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$. С, 63.87; Н, 3.45; N, 26.60. Найдено: С, 63.71; Н, 3.54; N, 26.52%.

3-(Имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-6,7-диметилхиноксалин-(1H)-он (185b)



Выход 0.22 г (71%), кристаллы зеленого цвета, т.пл. 325-327 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3040, 2924, 2854, 1663, 1629, 1525, 1328, 1239, 1152, 1033, 854, 593. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.36 (с, 3H, CH3-6'), 2.39 (с, 3H, CH3-7), 7.24 (с, 1H, H8-Q), 7.70 (дд, $J = 8.2$ Гц, $J = 5.1$ Гц, 1H, H6-IP), 7.75 (с, 1H, H5-Q), 8.49 (дд, $J = 8.2$ Гц, $J = 1.2$ Гц, 1H, H7-IP), 8.74 (дд, $J = 5.1$ Гц, $J = 1.2$ Гц, 1H, H5-IP). Сигналы NH-Q и NH-IP не наблюдались. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 19.0 (CH3-6'), 20.2 (CH3-7'), 115.8 (C8-Q), 120.8 (C6-IP), 126.6 (C7-IP), 127.6 (C7a-IP), 129.1 (C5-Q), 130.9 (C4a-Q), 131.2 (C8a-Q), 134.0 (C6-Q), 139.9 (C3-Q), 144.0 (C5-IP), 144.5 (C7-Q), 146.5 (C3a-IP), 148.0 (C2-IP), 154.2 (C2-Q). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 158.2 (N1-Q), 245.8 (N4-IP), 341.0 (N4-Q). Сигналы N1-IP и N3-IP не наблюдались. Вычислено $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$: С, 65.97; Н, 4.50; N, 24.04. Найдено: С, 65.75; Н, 4.38; N, 24.19%.

6,7-Дихлор-3-(имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)хиноксалин-2(1H)-он (185c)



Выход 0.23 г (65%), кристаллы темно-коричневого цвета, т.пл. > 350 °С. ИК спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3044, 2810, 1682, 1607, 1461, 1206, 1118, 800, 763, 574. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.54 (дд, $J = 8.2$ Гц, $J = 4.9$ Гц, 1H, H6-IP), 7.58 (с, 1H, H8-Q),

8.18 (с, 1H, H5-Q), 8.36 (дд, $J = 8.2$ Гц, $J = 1.1$ Гц, 1H, H7-IP), 8.64 (дд, $J = 4.9$ Гц, $J = 1.1$ Гц, 1H, H5-IP). Сигналы NH-Q и NH-IP не наблюдались. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$ (126 МГц, ДМСО- d_6): δ 116.9 (C8-Q), 119.9 (C6-IP), 125.9 (C6-Q), 126.2 (C7-IP), 129.2 (C7a-IP), 130.2 (C5-Q), 131.5 (C4a-Q), 132.3 (C8a-Q), 134.5 (C7-Q), 144.0 (C5-IP), 145.0 (C3-Q), 148.4 (C2-IP), 149.7 (C3a-IP), 153.8 (C2-Q). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6): δ 156.6 (N1-Q), 258.5 (N4-IP), 334.6 (N4-Q). Сигналы N1-IP и N3-IP не наблюдались. Вычислено $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$: С, 50.63; Н, 2.12; N, 21.09. Найдено: С, 50.76; Н, 2.03; N, 20.97%.

Параметры кристаллов, условия экспериментов и уточнения структур.

Соединение 167a. Кристаллы $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$, получены из ДМСО, бесцветные, призматические, моноклинные. Размер $0.07 \times 0.31 \times 0.37$ мм³, $M = 424.42$. При 22.85 °С $a = 14.194$ (9), $b = 7.839$ (5), $c = 18.169$ (11), $\beta = 92.103$ (10), $V = 2020$ (2) Å³, $Z = 4$, пространственная группа P_{21}/n . Параметр ячейки и интенсивности 1512 отражений из которых с $I > 2\sigma I$. Окончательные значения факторов расходимости $R_1 = 0.0641$, $wR_2 = 0.1558$; $R_1 = 0.1964$, $wR_2 = 0.1921$ по 1512 отражений.

Соединение 155e: Кристаллы $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3$, получены из ДМСО, бесцветные, моноклинные. Размер $0.12 \times 0.21 \times 0.48$ мм³, $M = 274.32$. При $173(2)$ К $a = 25.022$ (3), $b = 8.1695$ (11), $c = 13.40408$ (16), $\beta = 91.676$ (5), $V = 2739.0$ (6) Å³, пространственная группа Cs , $Z = 8$, μ (Mo K_α) = 0.083 мм⁻¹, $P_{\text{calc}} = 1.330$ г · см⁻³, $F(000) = 1152$, тета-диапазон для сбора данных 3.26 – 28.32 °, 10741 измеренных отражений, 5173 независимых отражений ($R_{\text{int}} = 0.0539$), 391 параметр, 2 ограничения. Конечные показатели: $R_1 = 0.0528$, $wR_2 = 0.0812$ (2788 отражений с $I > 2\sigma I$), $\text{GoF} = 0.943$, наибольшая разница в пике и дырке (0.167 и -0.201 эА – 3).

Соединение 155c: Кристаллы $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4\text{Cl}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{SO}$, получены из ДМСО, желтая игла, моноклинная. Размер $0.04 \times 0.06 \times 0.21$ мм³, $M = 393.28$. При $296(2)$ К $a = 6.058$ (5), $b = 8.229$ (6), $c = 33.95$ (2), $\beta = 90.36$ (3), $V = 1693$ (2) Å³, пространственная группа P_{21}/c , $Z = 4$, μ (Mo K_α) = 0.521 мм⁻¹, $P_{\text{calc}} = 1.554$ г · см⁻³, $F(000) = 808$, тета-диапазон для сбора данных от 3.36 до 28.62 °, измерено 14882 отражений, 4004 независимых отражений ($R_{\text{int}} = 0.2559$), 186 параметров, 0 ограничений. Конечные показатели: $R_1 = 0.1510$, $wR_2 = 0.3054$ (725 отражений с $I > 2\sigma I$), $\text{GoF} = 0.888$, наибольшая разница в пике и дырке (0.939 и -1.444 эА – 3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rathke B. Ueber monophenylisocyanursäure; über ein viertes triphenylmelamin und seine umwandlung in das normale [Text] / B. Rathke // Ber. Dtsch. Chem. Ges. - 1888. – Vol. 21. – P. 867-873.
2. Dimroth O. Ueber intramolekulare umlagerungen. Umlagerungen in der reihe des 1,2,3-Triazols. Justus Liebigs [Text] / O. Dimroth // Ann. Chem. – 1909. – Vol. 364. – P. 183-226.
3. Brown D.J. Simple pyrimidines. Part III. The methylation and structure of the aminopyrimidines [Text] / D.J. Brown, E. Hoerger, S.F. Mason // J. Chem. Soc. – 1955. – P. 4035-4040.
4. Carrington H.C. The synthesis of trypanocides. Part V. A rearrangement of some 6-amino-1-methylpyrimidinium salts, and the synthesis of 4-amino-1 : 2-dimethyl-6-(1 : 2-dimethyl-6-methylaminopyrimidinium-4-amino)-quinolinium diiodide [Text] / H.C. Carrington, F.H.S. Curd, D.N. Richardson // J. Chem. Soc. – 1955. – P. 1858-1862.
5. El Ashry E.S.H. Dimroth Rearrangement: Translocation of heteroatoms in heterocyclic rings and its role in ring transformations of heterocycles [Text] / E.S.H. El Ashry, Y. El Kilany, N. Rashed, H. Assafir // Adv. Heterocycl. Chem. – 1999. – Vol. 75. – P. 79-165.
6. Brown D.J. The Dimroth rearrangement. Part I. Some alkylated 2-iminopyrimidines [Text] / D.J. Brown, J.S. Harper // J. Chem. Soc. – 1963. – P. 1276-1284.
7. L'abbé G. Dimroth rearrangement of 5-hydrazino-1,2,3-thiadiazoles [Text] / G. L'abbé, E. Vanderstede // J. Heterocyclic Chem. – 1989. – Vol. 26. – P. 1811-1814.
8. Nagamatsu T. The First Reliable, General Synthesis of the 5-Oxo Derivatives of 5,6-Dihydro-1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pyrimidine and the Rates of Isomerization of the [4,3-*c*] Compounds into Their [1,5-*c*] Isomers [Text] / T. Nagamatsu, T. Fujita // Heterocycles - 2002. – Vol. 57. – P. 631-636.
9. Loakes D. CCDC 192848: Experimental Crystal Structure Determination [Text] / D. Loakes, D.M. Brown, S.A. Salisbury // Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol. 39. – P. 3865-3868.
10. Loakes D. Dimroth rearrangement of pyrimidine nucleosides [Text] / D. Loakes, D.M. Brown, S.A. Salisbury // J. Chem. Soc., Perkin Trans. - 1999. – P. 1333-1377.
11. Ogata Y. [Text] / Y. Ogata, K. Takagi, E. Hayashi // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1977. – Vol. 50. – P. 2505.
12. Fanghaenel E. [Text] / E. Fanghaenel, D. Kordts, A.M. Richter, K. Dutschmann // J. Prakt. Chem. – 1990. – Vol. 332. – P. 387.

13. Guerret P. An investigation of the minimal structural conditions for the Dimroth-type rearrangement in the polyazaindolizine series [Text] / P. Guerret, R. Jacquier, G. Maury // *J. Heterocyclic Chem.* – 1971. - Vol. 8. - P. 643-650.
14. Brown D.J. Synthesis of New Fluorine Containing Triazolo- and Tetrazolopyrimidines [Text] / D.J. Brown, T. Nagamatsu // *Aust. J. Chem.* – 1977. – Vol. 30. – P. 2515-2525.
15. El Ashry E.S.H. 5 – Recent advances in the Dimroth Rearrangement: A valuable tool for the synthesis of heterocycles [Text] /. E.S.H. El Ashry, S. Nadeem, M.R. Shah, Y .El Kilany // *Adv. Heterocycl. Chem.* - 2010 – Vol. 101. – P. 161-228.
16. Liu K.C. Condensed 1,3-benzothiazinones 3. Synthesis of 3-substituted 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3]benzothiazin-5-ones[1,2] [Text] / K.C. Liu, B.J. Shih, J.W. Chern // *J. Heterocyclic Chem.* – 1990. – Vol. 27. - P. 391-395.
17. Vaughan K. Reactivity of 3-alkyl-4-arylazomethylene-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazines in protic solvents: 1,4-addition reactions and Dimroth rearrangement [Text] / K.Vaughan, R.J. LaFrance,. Y. Tang, D.L. Hooper // *J. Heterocyclic Chem.* – 1991. – Vol. 28. – P. 1709-1713.
18. Stevens M.F.G. Introduction of a triflate group into sterically-hindered positions in 1-aryl-4,6-diamino-1,3,5-triazines and their Dimroth rearrangement products [Text] / M.F.G. Stevens, W.K. Chui, M.A.Castro // *J. Heterocyclic Chem.* – 1993. - Vol. 30. - P. 849-853.
19. Wang Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Wiley and Sons, Inc., Hoboken, New Jersey; Vol. 1. - P. 905-909.
20. Kurti L. *Strategic Applicatons of Named Reactions in Organic Synthesis* [Text] / L. Kurti, B. Czako // Academic Press. - 2005.
21. Hassner A. *Organic Syntheses Based on Name Reactions* [Text] / A. Hassner, I. Namboothiri // I Elsevier Ltd. - 2012.
22. Fujii T. The Dimroth rearrangement in the adenine series: A review updated [Text] / T. Fujii, T. Itaya // *Heterocycles.* – 1998. – Vol. 48. - P. 359-390.
23. Brown D.J. Ease of rearrangement of aminopteridines and aminopyrimidines alkylated on the ring nitrogen. Pteridine [Text] / D.J Brown, J.S. Harper // *Chem. Proc. Intern. Symp.* 3rd, Stuttgart. – 1964. – Vol. 1962. – P. 219-231.
24. Brown D.J. Amidine rearrangements (the Dimroth rearrangements) [Text] / D.J. Brown // *Mech. Mol. Migr.* – 1968. – Vol. 1. – P. 209-245.
25. Brown D.J. *The Pyrimidines. Suppl. 1*; John Wiley & Sons, Inc. [Text] / D.J. Brown // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* - 1970.
26. L'abbé G. Dimroth reaction [Text] / G. L'abbé // *Ind. Chim. Belge.* – 1971. – Vol. 36. – P. 3-10.

27. Fujii T. Base-catalyzed ring opening and reclosure of the adenine ring: Mechanism, substituent effects, and synthetic utility [Text] / T. Fujii, T. Itaya, T. Saito // Symp. Heterocycl. – 1977. – P. 129-134.

28. L'abbé, G. Molecular rearrangements of five-membered ring heteromonocycles [Text] / G. L'abbé // J. Heterocyclic Chem. – 1984. - Vol. 21. - P. 627-638.

29. Maiboroda D.A. Ring cleavage reactions in the series of azoloazines with a bridging nitrogen atom (review) [Text] / D.A. Maiboroda, E.V. Babaev // Chem. Heterocyclic Comps. -1995. – Vol. 31. – P. 1251-1279.

30. Krajczyk A. Dimroth Rearrangement-Old but not Outdated [Text] / A. Krajczyk, A. Boryski // J. Current Organic Chemistry. – 2017. - Vol. 21. – P. 2515-2529.

31. Steenackers H. Microwave-assisted one-pot synthesis and anti-biofilm activity of 2-amino-1*H*-imidazole/triazole conjugates [Text] / H. Steenackers, D. Ermolatev, T.T.T. Trang, B. Savalia, U.K. Sharma, A.D. Weerd, A. Shah, J. Vanderleyden, E.V. Van der Eycken // Org. Biomol. Chem. - 2014. – Vol. 12. – P. 3671-3678.

32. Koltun D.O. Discovery of triazolopyridine GS-458967, a late sodium current inhibitor (Late I_{NaI}) of the cardiac Na_V 1.5 channel with improved efficacy and potency relative to ranolazine [Text] / D.O. Koltun, E.Q. Parkhill, E. Elzein, T. Kobayashi, G.T. Notte, R. Kalla, R.H. Jiang, X. Li, Th.D. Perry, B. Avila, W.-Q. Wang, C. Smith-Maxwell, A.K. Dhalla, S. Rajamani, B. Stafford, J. Tang, N. Mollova, L. Belardinelli, J.A. Zablocki // Bioorganic Med. Chem. Lett. – 2016. – Vol. 26. – P. 3202-3206.

33. Sirakanyan S.N. New heterocyclic systems based on 1-hydrazino-5,6,7,8-tetrahydro [2,7]naphthydine: 7,8,9,10-tetra-hydro[1,2,4]triazilo[3,4-*a*]- and 7,8,9,10-tetra-hydro [1,2,4]triazolo [5,1-*a*][2,7]naphthyridines [Text] / S.N. Sirakanyan, N.G. Avetisyan, A.S. Naravyan // Chem. Heterocyclic Compd. – 2012. – Vol. 3. – P. 470-475.

34. Krinochkin A.P. One-Pot Preparation Method of 5-Alkyl-3-(benzo)pyridyl-1,2,4-triazines [Text] / A.P. Krinochkin, D.S. Kopchuk, K. Giri, Y.K. Shtaitz, E.S. Starnovskaya, I.A. Khalymbadzha, R.A. Drokin, E.N. Ulomsky, S. Santra, G.V. Zyryanov, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // Chemistry Select. – 2018. – Vol. 3. – P. 8202-8206.

35. Li Zh. Preparation of 4-Diazoisoquinolin-3-ones via Dimroth Rearrangement and Their Extension to 4-Aryltetrahydroisoquinolin-3-ones [Text] / Zh. Li, J. Chen, L. Wu, A. Ren, P. Lu, Y. Wang // Org. Lett. – 2020. – Vol. 22. – P. 26-30.

36. Ali T.E. Facile synthesis of novel 6-methyl-5-phenyl-2-sulfido-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*[1,2] oxazolo[4',5':5,6]pyrano[2,3-*d*][1,3,2]diazaphosphinines [Text] / T.E. Ali, M.A. Assiri, S.M. Abdel-Kariem, I.S. Yahia // J. Sulfur Chem. – 2018. – Vol. 5. – P. 472-482.

37. Khalladi Kh. Synthesis of novel fused thienodiazaphosphorine derivatives from 2-amino-3 cyanothiophenes and Lawesson's reagent [Text] / Kh. Khalladi, S. Touil // J. Sulfur Chem. – 2012. – Vol. 1. – P. 27-32.
38. Mamedov V.A. The Dimroth rearrangement in the synthesis of condensed pyrimidines – structural analogs of antiviral compounds [Text] / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova, M.S. Kadyrova // Chem. Heterocycl. Compd. – 2021. – Vol. 57(4). – P. 342–368.
39. Wan Zh. Synthesis, Antiviral Bioactivity of Novel 4-Thioquinazoline Derivatives Containing Chalcone Moiety [Text] / Zh. Wan, D. Hu, P. Li, D. Xie, X. Gan // Molecules – 2015. – Vol. 20. – P. 11861-11874.
40. Wang M. Design, synthesis and anti-influenza A virus activity of novel 2,4-disubstituted quinazoline derivatives [Text] / M. Wang, G. Zhang, Y. Wang, J. Wang, M. Zhu, Sh. Cen, Y. Wang // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2020. – Vol. 30. – P. 127143-127143.
41. Capuzzi S.J. Computer-Aided Discovery and Characterization of Novel Ebola Virus Inhibitors [Text] / S.J. Capuzzi, W. Sun, E.N. Muratov, C. Martínez-Romero, Sh. He, W. Zhu, H. Li, G. Tawa, E.G. Fisher, M. Xu, P. Shinn, X. Qiu, A. García-Sastre, W. Zheng, A. Tropsha // J. Med. Chem. – 2018. – Vol. 61. – P. 3582-3594.
42. Sroor F.M. Novel pyrrolo [2,3-*d*] pyrimidine derivatives: Design, synthesis, structure elucidation and in vitro anti-BVDV activity [Text] / F.M. Sroor, W.M. Basyouni, W.M. Tohamy, T.H. Abdelhafez, M.K. El-awady // Tetrahedron – 2019. – Vol. 75. – P. 1-10.
43. Mohamed M.S. Evaluation of novel pyrrolopyrimidine derivatives as antiviral against gastroenteric viral infections [Text] / M.S. Mohamed, A.I. Sayed, M.A. Khedr, Sh. Nofal, S.H. Soror // Eur. J. Pharm. Sci. - 2019. – Vol. 127. – P. 102-114.
44. Balaraman S. Synthesis and antiviral study of novel 4-(2-(6-amino-4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-3-yl)ethyl)benzamide derivatives [Text] / S. Balaraman, N. Nayak, M. Subbiah, K.P. Elango // Med. Chem. Res. – 2018. – Vol. 27. – P. 2538-2546.
45. Bassetto M. Computer-aided identification, synthesis and evaluation of substituted thienopyrimidines as novel inhibitors of HCV replication [Text] / M. Bassetto, P. Leyssen, J. Neyts, M.M. Yerukhimovich, D.N. Frick, A. Brancale // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – Vol. 123. – P. 31-47.
46. Venkatesham A. Aminopurine and aminoquinazoline scaffolds for development of potential dengue virus inhibitors [Text] / A. Venkatesham, M. Saudi, S. Kaptein, J. Neyts, J. Rozenski, M. Froeyen, A. Van Aerschot // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 126. – P. 101-109.

47. Kelley J.L. ChemInform Abstract: 6-(3-Fluoroanilino)-9-(substituted-benzyl)-2-trifluoromethyl-9*H*-purines with Antirhinovirus Activity [Text] / J.L. Kelley, J.A. Linnl, R.G. Davisl, J.W.T. Selway // Eur. J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 25. – P. 623-628.

48. Shin Y.S. Identification of 6'- β -fluoro-homoaristeromycin as a potent inhibitor of chikungunya virus replication [Text] / Y.S. Shin, D.B. Jarhad, M.H. Jang, K.G. Kovacikova, Yoon, J.-s. Kim, H.-R. Kim, Y. E. Hyun, A.S. Tipnis, T.-S. Chang, M.J. van Hemert, L.S. Jeong // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – Vol. 187. – P. 1-10.

49. Yoon J.-s. Design, Synthesis, and Anti-RNA Virus Activity of 6'-Fluorinated-Aristeromycin Analogues [Text] / J.-s. Yoon, G. Kim, D.B. Jarhad, H.-R. Kim, Y.-S. Shin, S. Qu, P.K. Sahu, H.O. Kim, H.W. Lee, S.B. Wang, Y.J. Kong, T.-S. Chang, N.S. Ogando, K. Kovacikova, E.J. Snijder, C.C. Posthuma, M.J. van Hemert, L.S. Jeong // J. Med. Chem. – 2019. – Vol. 62. – P. 6346-6362.

50. Ходак Л.А. Современные подходы к диагностике и лечению больных герпес-вирусными инфекциями [Текст] / Л.А. Ходак, Л.В. Мушенко, О.А. Ржевская // Международн. мед. журн. – 2005. – Т. 2. – С. 124.

51. Yu W. Design, synthesis, and biological evaluation of triazolo-pyrimidine derivatives as novel inhibitors of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) secretion [Text] / W. Yu, C. Goddard, E. Clearfield, C. Mills, T. Xiao, H. Guo, J.D. Morrey, N.E. Motter, K. Zhao, T.M. Block, A. Cuconati, X. Xu // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P. 5660-5670.

52. Rashad A.E. Synthesis and antiviral evaluation of some new pyrazole and fused pyrazolopyrimidine derivatives [Text] / A.E. Rashad, M.I. Hegab, R.E. Abdel-Megeid, J.A. Micky, F.M.E. Abdel-Megeid // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – P. 7102-7106.

53. Chern J.-H. Design, synthesis, and structure-activity relationships of pyrazolo[3,4-d]pyrimidines: A novel class of potent enterovirus inhibitors [Text] / J.-H. Chern, K.-S. Shia, T.-A. Hsu, C.-L. Tai, C.-C. Lee, Y.-C. Lee, C.-S. Chang, S.-N. Tseng, S.-R. Shih // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 4. – P. 2519-2525.

54. Chen T.-C. Novel antiviral agent DTriP-22 targets RNA-dependent RNA polymerase of enterovirus 71 [Text] / T.-C. Chen, H.-Y. Chang, P.-F. Lin, J.-H. Chern, J. T.-A. Hsu, C.-Y. Chang, S.-R. Shih // Antimicrob. Agents Chemot. – 2009. – P. 2740-2747.

55. Gueiffier A. Synthesis of acyclo-C-nucleosides in the imidazo[1,2-*a*]pyridine and pyrimidine series as antiviral agents [Text] / A. Gueiffier, M. Lhassani, A. Elhakmaoui, R. Snoeck, G. Andrei, O. Chavignon, J.-C. Teulade, A. Kerbal, E.M. Essassi, J.-C. Debouzy, M. Witvrouw, Y. Blache, J. Balzarini, E. De Clercq, J.-P. Chapat // J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 39. – P. 2856-2859.

56. Micewicz E.D. Identification of novel small-molecule inhibitors of Zika virus infection [Text] / E.D. Micewicz, R. Khachatoorian, S.W. French, P. Ruchala // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – Vol. 28. – P. 452-458.
57. Jacquier R. Intermediaires dans le rearrangement de dimroth d'imidazo[1,2-*a*]pyridines [Text] / R. Jacquier, H. Lopez, G. Maury // *J. Heterocycl. Chem.* – 1973. – Vol. 10. – P. 755-762.
58. Chavignon O. Pyrrolization processes of vinyl substituted imidazo[1,2-*a*]pyridine, pyrimidine and 1,8-naphthyridine [Text] / O. Chavignon, J.C. Teulade, M. Madesclaire // *J. Heterocycl. Chem.* – 1992. – Vol. 29. – P. 691-697.
59. Abignente E. Research on heterocyclic compounds XXVII. Synthesis and Cyclooxygenase-independent anti-inflammatory and analgesic activity of imidazo-[1,2-*a*]pyrimidine derivatives [Text] / E. Abignente, A. Sacchi, S. Laneri // *Eur. J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 29. – P. 279-286.
60. Anafloos A. Armed Imidazo[1,2-*a*]Pyrimidines (Pyridines): Evaluation of Antibacterial Activity [Text] / A. Anafloos, N. Benchat, M. Mimouni // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2004. – Vol. 1. – P. 224-229.
61. Borisov A.V. Armed imidazo[1,2-*a*]pyrimidines(pyridines):evaluation of antibacterial activity. [Text] / A.V. Borisov, A.A. Tolmachev, O.A. Zavada, I.A. Zhuravel, S.N. Kovalenko // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2013. – P. 704-711.
62. Chatzopoulou M. The Dimroth rearrangement as a probable cause for structural misassignments in imidazo[1,2-*a*]pyrimidines: A ¹⁵N-labelling study and an easy method for the determination of regiochemistry [Text] / M. Chatzopoulou, R.F. Martinize, N.J. Willis, T.D.W. Claridge, F.X. Wilson, G.M. Wynne, S.G. Davies, A.J. Russell // *Tetrahedron.* – 2018. – Vol. 74. – P. 5280-5288.
63. Rozentsveig I.B. New approach to the preparation of *p*-(1-cyanoethyl)arenesulfonamides by reaction of arylsulfonyl imines of polychloroacetaldehydes with acetone cyanohydrin [Text] / I.B. Rozentsveig, V.Y. Serykh, G.N. Chernysheva, E.V. Kondrashov, A.I. Fedotova, I.A. Ushakov, E.V. Tretykov, G.V. Romanenko // *Eur. J. Chem.* – 2014. – Vol. 29. – P. 6547-6557.
64. Carballares S. Regioselective two-step synthesis of 3-substituted 2-aminoimidazo 1,2-*a*.pyrimidines. [Text] / S. Carballares, M.M. Cifuentes, G.A. Stephenson // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. - P. 2041-2045.
65. Tang C. IBD-mediated oxidative cyclization of pyrimidinylhydrazones and concurrent Dimroth rearrangement: Synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives [Text] / C. Tang, Zh. Li, Q. Wang, F. Beilstein // *J. Org. Chem.* – 2013. - Vol. 9. – P. 2629-2634.

66. Astakhov A.V. Synthesis and rearrangement of 3-amino-2-benzyl [1,2,4]TRIAZOLO[4,3-*a*]pyrimidinium salts [Text] / A.V. Astakhov, V.M. Chernyshev. // Chem. Het. Comp. (Rus.). – 2012. – Vol. 9. – P. 1417-1419.
67. Son H.Y. A convenient synthesis of new 2-phenylthieno[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives by Dimroth rearrangement [Text] / H.Y. Son, Y.H. Song // J. Korean Chem. Soc. – 2010. – Vol. 3. – P. 350-353.
68. Okamura T. Structure-activity relationships of adenosine A3 receptor ligands: new potential therapy for the treatment of glaucoma [Text] / T. Okamura, Y. Kurogi, K. Hashimoto, H. Nishikawa, Y. Nagao // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14. - P. 2443-2446.
69. Lovelette C.A. [1,2,4] Triazines. 4. Regiospecific ring closure reactions involving 6-amino-5-hydrazino[1,2,4]triazin-3(2*H*)-ones and orthoesters [Text] / C.A. Lovelette, K. Geagan // J. Heterocycl. Chem. – 1982. – Vol. 19. – P. 1345-1349.
70. Nagamatsu T. Synthesis of Thieno[3,2-*e*][1,2,4]Triazolo[1,5-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-ones via Their [1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidine Compounds as New Ring Systems by Dimroth-Type Rearrangement [Text] / T. Nagamatsu, S. Ahmed, A.M.L. Hossion, S. Ohno // Heterocycles. – 2007. – Vol. 73. – P. 777-793.
71. Shawali A.S. A convenient synthesis of novel series of 4-cyclohexyl-2-substituted [1,2,4] triazolo [1,5-*a*] quinazolin-5(4*H*)-ones: novel isomers of H₁ antihistaminic activite agents [Text] / A.S. Shawali; H.M. Hassaneen, N. Kh. Shurrab // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. - P. 10339-10343.
72. Shawalli A.S. A convenient synthesis of novel series of 4-cyclohexyl-2-substituted [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ones. Novel isomers of H₁ antihistaminic activite agents [Text] / A.S. Shawalli, H.M. Hassaneen, N.K. Shurrab // Heterocycles – 2008. – Vol. 75. – P. 1479-1488.
73. Lauria A. An Unexpected Dimroth Rearrangement Leading to Annelated thieno[3,2-*d*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines With Potent Antitumor Activity [Text] / A. Lauria, Ch. Patella, I. Abbate, A. Martorana, A.M. Almerico // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 65. – P. 381-388.
74. Lauria A. New annelated thieno [2,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, with potent anticancer activity, designed through VLAK protocol [Text] / A. Lauria, I. Abbate, Ch. Patella, A. Martorana, G. Dattolo, A.M. Almerico // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 62. – P. 416-424.
75. Lauria A. New annelated thieno [2,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, with potent anticancer activity, designed through VLAK protocol [Text] / A. Lauria, P. Diana, P. Barraja,

A. Montalbano, G. Cirrincione, G. Dattolo, A.M. Almerico // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58. – P. 9723-9727.

76. Lauria A. Synthesis of a new heterocyclic system – pyrido[3',2':4,5]thieno-[2,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine [Text] / A. Lauria, Ch. Patella, P. Diana, P. Barraja, A. Montalbano, G. Cirrincione, G. Dattolo, A. M. Almerico // *Heterocycles*. – 2003. – Vol. 60. – P. 2669-2775.

77. Tang J.-H. Facile and One-Pot Synthesis of 1,2-Dihydroquinazolin-4(3*H*)-ones via Tandem Intramolecular Pinner/Dimroth Rearrangement [Text] / J.-H. Tang, D.-X. Shi, L.-J. Zhang, Q. Zhang, J.-R. Li // *Synthetic Commun.* – 2010. – Vol. 40. – P. 632-641.

78. Roger R. The chemistry of imidates [Text] / R. Roger, D. Neilson // *Chem. Rev.* – 1961. – Vol. 61. – P. 179–211.

79. Ghashang M. Pentafluorophenylammonium triflate (PFPAT) catalyzed facile construction of substituted chromeno[2,3-*d*]pyrimidinone derivatives and their antimicrobial activity [Text] / M. Ghashang, S.Sh. Mansoor, K. Aswin // *J. Adv. Res.* – 2014. – Vol. 5. – P. 209-218.

80. Foucourt A. Microwave-accelerated Dimroth rearrangement for the synthesis of 4-anilino-6-nitroquinazolines. Application to an efficient synthesis of a microtubule destabilizing agent [Text] / A. Foucourt, C. Dubouilh-Benard, E. Chosson, C. Corbière, C. Buquet, M. Iannelli, B. Leblond, F. Marsais, T. Besson // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66. – P. 4495-4502.

81. Karimi N. Synthesis of new 3*H*-chromeno[2,3-*d*]pyrimidine-4,6(5*H*,7*H*)-diones via the tandem intramolecular Pinner/Dimroth rearrangement [Text] / N. Karimi, A. Davoodnia, M. Pordel // *Heterocycl. Commun.* – 2018. – Vol. 24. – P. 31-35.

82. Ebrahimi Z. Synthesis of Benzo[*f*]chromeno[2,3-*d*]pyrimidines via the Tandem Intramolecular Pinner/Dimroth Rearrangement and their Antibacterial and Antioxidant Evaluation [Text] / Z. Ebrahimi, A. Davoodnia, A. Motavalizadehkakhky, J. Mehrzad // *Organic Preparations and Procedures International*. – 2019. – Vol. 51. – P. 357-367.

83. Zhen B. Fast condensation of cyclohexanone with 2-aminobenzonitrile at room temperature catalysed by an *N*-heterocyclic carbene [Text] / B. Zhen, Q. Jiao, Y. Zhang, Q. Wu, H. Li, D. Shi, J. Li // *Catal. Commun.* – 2013. – Vol. 32. – P. 1-4.

84. Liu M. One-pot NHC-assisted access to 2,3-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4(1*H*)-ones [Text] / M. Liu, J. Li, Sh. Chen, D. Huang, H. Chai, Q. Zhang, D. Shi // *RSC Adv.* – 2014. – Vol. 4. – P. 35629-35634.

85. Hosseinasab N. Synthesis of New Pyrimido[4',5':3,4]pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-4,7,12-triones: Derivatives of a New Heterocyclic Ring System [Text] / N. Hosseinasab, A.

Davoodnia, F. Rostami-Charati, N. Tavakoli-Hoseini, A. Khojastehnezhad // *J. Heterocyclic Chem.* – 2018. – Vol. 55. – P. 161-165.

86. Chandregowda V.C. Improved synthesis of Gefitinib and Erlotinib hydrochloride – anticancer agents [Text] / V.C. Chandregowda, C.G. Rao, G.C. Reddy // *Org. Process Res. Dev.* – 2007. – Vol. 11. – P. 813-816.

87. Besson T. Microwave-assisted synthesis of bioactive quinazolines and quinazolinones [Text] / T. Besson, E. Chosson // *Comb. Chem. High Throughput. Screening* – 2007. – Vol. 10. – P. 903-917.

88. Sirisoma N. Discovery of *N*-(4-methoxyphenyl)-*N*,2-dimethylquinazolin-4-amine, a potent apoptosis inducer and efficacious anticancer agent with high blood brain barrier penetration [Text] / N. Sirisoma, A. Pervin, H. Zhang, S. Jiang, J.A. Willardsen, M.B. Anderson, G.G. Mather, C.M. Pleiman, S. Kasibhatla, B. Tseng, J. Drewe, S.X. Cai // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52. – P. 2341-2351.

89. Kasibhatla S. MPC-6827: A small-molecule inhibitor of microtubule formation that is not a substrate for multidrug resistance pumps [Text] / S. Kasibhatla, V. Baichwal, S.X. Cai, B. Roth, I. Skvortsova, S. Skvortsov, P. Lukas, N.M. English, N. Sirisoma, J. Drewe, A. Pervin, B. Tseng, R.O. Carlson, C.M. Pleiman // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67. – P. 5865-5871.

90. Brocklesby K.L. An alternative synthesis of Vandetanib (Caprelsa™) via a microwave accelerated Dimroth rearrangement [Text] / J.S. Brocklesby, Ch. Waby, G. Cawthorne, G. Smith // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – Vol. 58. – P. 1467-1459.

91. Chau N.G. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid cancer [Text] / N.G. Chau, R.J. Haddad // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 524-529.

92. Hennequin L.F. Novel 4-anilinoquinazolines with C-7 basic side chains: design and structure activity relationship of a series of potent, orally active, VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors. [Text] / L.F. Hennequin, E.S.E. Stokes, A.P. Thomas, C. Johnstone, P.A. Plé, D.J. Ogilvie, M. Dukes, S.R. Wedge, J. Kendrew, J.O. Curwen // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 1300-1312.

93. Hennequin L.F. Novel 4-Anilinoquinazolines with C-7 Basic Side Chains: Design and Structure Activity Relationship of a Series of Potent, Orally Active, VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors [Text] / L.F. Hennequin, A.P. Thomas, C. Johnstone, E.S.E. Stokes, P.A. Plé, J.-J.M. Lohmann, D.J. Ogilvie, M. Dukes, S.R. Wedge, J.O. Curwen, J. Kendrew, Ch. Lambert-van der Brempt // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42. – P. 5369-5389.

94. Gold H. [Text] / H. Gold // *Angew. Chem.* – 1960. – Vol. 72. – P. 956.

95. Marinho E. The reaction of anthranilonitrile and triethylorthoformate revisited: formation of dimeric and trimeric species [Text] / E. Marinho, R. Araujo, F. Proença // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66. – P. 8681-8689.
96. Han Y. Efficient and library-friendly synthesis of furo- and thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine derivatives by microwave irradiation [Text] / Y. Han, K. Ebinger, L.E. Vandevier, J.W. Maloney, D.S. Nirschl // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51. – P. 629-632.
97. Loidreau Y. First synthesis of 4-aminopyrido[2',3':4,5]furo[3,2-*d*]pyrimidines [Text] / Y. Loidreau, P. Marchand, C. Dubouilh-Benard, M.-R. Nourrisson, M. Duflos, Th. Besson // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 944-947.
98. Loidreau Y. Synthesis and biological evaluation of N-arylbenzo[*b*]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amines and their pyrido and pyrazino analogues as Ser/Thr kinase inhibitors [Text] / Y. Loidreau, P. Marchand, C. Dubouilh-Benard, M.-R. Nourrisson, M. Duflos, O. Lozach, N. Loac, L. Meijer, Th. Besson // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 171-183.
99. Кошелева Е.А. [Текст] / Е.А. Кошелева, Х.С. Шихалиев, Л.Ф. Пономарева // *Вестник ВГУ, Сер.: Хим. Биол. Фарм.* – 2016. – Т. - 7.
100. Senhorães N. N1- and C6-substituted adenines: A regioselective and efficient synthesis [Text] / N. Senhorães, A.L. Costa, D.I. Silva, M.F. Proença, A.M. Dias // *Tetrahedron* – 2013. – Vol. 69. – P. 10014-10021.
101. Rahmouni A. Synthesis of new pyrazole and antibacterial pyrazolopyrimidine derivatives [Text] / A. Rahmouni, A. Romdhane, A. Ben Said, K. Majouli, H. Ben Jannet // *Turk. J. Chem.* – 2014. – Vol. 38. – P. 210-221.
102. Eljazi I.A. Heterocyclic o-Aminonitriles: Preparation of Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines with Modification of the Substituents at the 1-Position [Text] / I.A. Eljazi, A.A. Samar // *Molecules*. – 2001. – Vol. 6. – P. 621-638.
103. Ducray R. Novel 3-Alkoxy-1*H*-Pyrazolo[3,4-*d*]Pyrimidines as EGFR and erbB2 Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors [Text] / R. Ducray, P. Ballard, B.C. Barlaam, M.D. Hickinson, J.G. Kettle, D.J. Ogilvie, C.B. Trigwell // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18. – P. 959-962.
104. Shawali A.S. A convenient synthesis of novel series of 4-cyclohexyl-2-substituted [1,2,4] triazolo [1,5-*a*] quinazolin-5(4*H*)-ones: novel isomers of H₁ antihistaminic active agents [Text] / A.S. Shawali; H.M. Hassaneen, N. Kh. Shurrab // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64. - P. 10339-10343.

105. Oliveira-Campos A.M.F. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives [Text] / A.M.F. Oliveira-Campos, A.M. Salaheldin, L.M. Rodrigues // ARKIVOC. – 2007. – Vol. 16. – P. 92-100.
106. Galve I. Synthesis of 2-arylamino substituted 5,6-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-7(8*H*)-ones from arylguanidines [Text] / I. Galve, R.P. de la Bellacasa, D. Sánchez-García, X. Batllori, J. Teixidó, J.I. Borrell // Mol Divers. – 2012. – Vol. 16. – P. 639-649.
107. Zhou Zh.-W. Temperature-Controlled Base-Promoted Cyclization for the Synthesis of 2-Amino-4*H*-benzo[*d*][1,3]thiazin-4-ones and 2-Thioxo-4(3*H*)-quinazolinones [Text] / Zh.-W. Zhou, F.-Ch. Jia, Ch. Xu, Sh.-F. Jiang, Y.-D. Wu, A.-X. Wu // Asian J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 6. – P. 1773-1777.
108. Zhou Zh.-W. A concise construction of 12*H*-benzo[4,5]thiazolo[2,3-*b*]quinazolin-12-ones via an unusual TBHP/Na₂CO₃ promoted cascade oxidative cyclization and interrupted Dimroth rearrangement [Text] / Zh.-W. Zhou, F.-Ch. Jia, Ch. Xu, Sh.-F. Jiang, Y.-D. Wu, A.-X. Wu // Chem. Commun. – 2017. – Vol. 53. – P. 1056-1059.
109. Pfeleiderer W. Bicyclic 6–6 Systems: Pteridines. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II / [Text] W. Pfeleiderer, A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven // Eds.; Elsevier: Amsterdam. – 1996. – Vol. 7. – P. 679–736.
110. Pfeleiderer W. Pteridines. Properties, Reactivities and Biological Significance [Text] / W. Pfeleiderer // J. Heterocycl. Chem. – 1992. – Vol. 29. – P. 583–605.
111. Brown D.J. Fused Pyrimidines [Text] / D. Brown // Part Three. Pteridines // Wiley: New York. – 1988.
112. Chahidi C. Photophysical and photosensitizing properties of 2-amino-4 pteridinone: a natural pigment [Text] / C. Chahidi, M. Aubailly, A. Momzikoff, M. Bazin, R. Santus // Photochem. Photobiol. – 1981. – Vol. 33 – P. 641–649.
113. Galland P. The role of pterins in the photoreception and metabolism of plants. Photochem. [Text] / P. Galland, H. Senger, // Photobiol. – 1988. – Vol. 48. – P. 811–820.
114. Galland P. Forty years of blue-light research and no anniversary [Text] / P. Galland // Photochem. Photobiol. – 1992. – Vol. 56. – P. 847–853.
115. Maier J. Inhibition of pteridine biosynthesis eliminates blue-light dependent stimulation of red-light saturated photosynthesis in *Laminaria saccharina* (L.) Lamouroux [Text] / J. Maier, R.J. Schmid // J. Photochem. Photobiol. – 1997. – Vol. 38. – P. 274–278.
116. Portwich A. A Novel Prokaryotic UVB Photoreceptor in the Cyanobacterium *Chlorogloeopsis* PCC 6912 [Text] / A. Portwich, F. Garcia-Pichel // Photochem. Photobiol. – 2000. – Vol. 71. – P. 493–498.

117. Lipman, R.S.A. An Unnatural Folate Stereoisomer Is Catalytically Competent in DNA Photolyase [Text] / R.S.A. Lipman, M.S. Jorns // *Biochemistry*. – 1996. – Vol. 35. – P. 7968–7973.

118. Lipman R.S.A. Direct evidence for singlet-singlet energy transfer in *Escherichia coli* DNA photolyase [Text] / R.S.A Lipman, M.S. Jorns // *Biochemistry*. – 1992. – Vol. 31. – P. 786–791.

119. Jorns M.S. Chromophore function and interaction in *Escherichia coli* DNA photolyase: reconstitution of the apoenzyme with pterin and/or flavin derivatives [Text] / M.S. Jorns, B. Wang, S.P. Jordan, L.P. Chanderkar // *Biochemistry*. – 1990. – Vol. 29. – P. 552–561.

120. Chauhan P.M.S. Syntheses of novel heterocycles as anticancer agents [Text] / P.M.S. Chauhan, C.J.A. Martins, D.C. Horwell // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13. – P. 3513–3518.

121. Mullice L.A. Gold(I) Complexes Incorporating Emissive Mercapto-Pteridine Ligands: Syntheses, X-ray Structure, Luminescence and Preliminary Cytotoxic Evaluation [Text] / L.A. Mullice, H.J. Mottram, A.J. Hallett, S.J.A. Pope // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2012. – P. 3054–3060.

122. Gibson C.L. A traceless solid-phase synthesis of pteridines [Text] / C.L. Gibson, S. La Rosa, C.J. Suckling // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1267–1270.

123. Adcock J. Diversity oriented synthesis : substitution at C5 in unreactive pyrimidines by Claisen rearrangement and reactivity in nucleophilic substitution at C2 and C4 in pteridines and pyrido[2,3-*d*]pyrimidines [Text] / J. Adcock, C.L. Gibson, J.K. Huggan, C.J. Suckling // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – P. 3226–3237.

124. Crean C.W. Synthesis of N3- and 2-NH₂-substituted 6,7-diphenylpterins and their use as intermediates for the preparation of oligonucleotide conjugates designed to target photooxidative damage on single-stranded DNA representing the bcrabl chimeric gene [Text] / C.W. Crean, R. Camier, M. Lawler, C.R.S. Stevenson, R.J.H. Davies, P.H. Boyle, J.M. Kelly // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2. – P. 3588–3601.

125. Reynolds R. C. A new 2-carbamoyl pteridine that inhibits mycobacterial Fts Z [Text] / R.C. Reynolds, S. Srivastava, L.J. Ross, W.J. Suling, E.L. White // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 3161–3164.

126. Giorgi I. Synthesis of New 2-Phenyladenines and 2-Phenylpteridines and Biological Evaluation as Adenosine Receptor Ligands [Text] / I. Giorgi, G. Biagi, O. Livi, M. Leonardi, V. Scartoni, D. Pietra // *Arch. Pharm.* – 2007. – Vol. 340. – P. 81–87.

127. Hawkins M.E. Synthesis and Fluorescence Characterization of Pteridine Adenosine Nucleoside Analogs for DNA Incorporation. Hawkins [Text] / M. E. Pfeleiderer, W. Jungmann, O. Balis // *Anal. Biochem.* – 2001. – Vol. 298. - P. 231–240.
128. Matarazzo A. Fluorescent adenosine analogs: a comprehensive survey [Text] / A. Matarazzo, R.H.E. Hudson // *Tetrahedron.* – 2015. – Vol. 71. – P. 1627–1657.
129. Fröhlich L.G. Inhibition of Neuronal Nitric Oxide Synthase by 4-Amino Pteridine Derivatives: Structure-Activity Relationship of Antagonists of (6R)-5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin Cofactor [Text] / L.G. Fröhlich, P. Kotsonis, H. Traub, S. Taghavi-Moghadam, N. Al-Masoudi, H. Hofmann, H. Strobel, H. Matter, W. Pfeleiderer, H.H.H.W. Schmidt // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42. – P. 4108–4121.
130. Ma F. Synthesis and Biological Activities of 2,4-Diaminopteridine Derivatives [Text] / F. Ma, G. Lü, W.-F. Zhou, Q.-J. Wang, Y.-H. Zhang, Q.-Z. Yao // *Arch. Pharm.* – 2009. – Vol. 342. – P. 274–280.
131. Yamada J. A New Selective Preparation of Ethyl 7-Aminopteridine-6-carboxylate Derivatives and Related Compound [Text] / J. Yamada, H. Yasuda, Y. Yoshihara, K. Yoshizawa // *J. Heterocycl. Chem.* – 1999. – Vol. 36. – P. 1317–1321.
132. Guiney D. Syntheses of highly functionalised 6-substituted pteridines [Text] / D. Guiney, C.L.Gibson, C. Suckling // *J. Org. Biomol. Chem.* – 2003. – Vol. 1. – P. 664–675.
133. Greco G.E. Synthesis and structure determination of SCR7, a DNA ligase Inhibitor [Text] / G.E. Greco, Z.A. Conrad, A.M. Johnston, Q. Li, A.E. Tomkinson // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57. – P. 3204–3207.
134. Traube W. Ueber eine neue Synthese des Guanins und Xanthins [Text] / W. Traube // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1900. – Vol. 33. – P. 1371–1383.
135. Traube W. Der synthetische Aufbau der Harnsäure, des Xanthins, Theobromins, Theophyllins und Caffeïns aus der Cyanessigsäure [Text] / W. Traube // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1900. – Vol. 33. - P. 3035–3056.
136. Fuchs H. Über die Cyclisierung von 4-Alkylamino-5-nitrosouracilen und die Synthese von 8-substituierten Xanthinen und Bis(theophyllin-8-y1)-alkan-Derivaten [Text] / H. Fuchs, M. Gottlieb, W. Pfeleiderer // *Chem. Ber.* – 1978. – Vol. 111. – P. 982–995.
137. Gabriel S. Synthesen in der Purinreihe [Text] / S. Gabriel, J. Colman // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1901. – Vol. 34. – P. 1234–1257.
138. Isay O. Eine Synthese des Purins [Text] / O. Isay // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1906. – Vol. 39. – P. 250–265.

139. Viscontini M. Über Pterinchemie. Synthese des natürlichen D-Neopterin und L-Monapterin [Text] / M. Viscontini, R. Provenzale, S. Ohlgart, J. Mallevalle // *Helv. Chim. Acta.* – 1970. – Vol. 53. – P. 1202–1207.
140. Igarashi M. Regiospecific Synthesis of 6-Alkylated Lumazine Derivatives Using Sylylenol Ethers [Text] / M. Igarashi, M. Tada // *Synthesis.* – 1996. – Vol. 465–466.
141. Igarashi M. Regioselective Synthesis of 6-Alkylated Lumazine Derivatives [Text] / M. Igarashi, M. Tada // *J. Heterocycl. Chem.* – 1995. – Vol. 32. – P. 807–810.
142. Sato N. Studies on Pyrazines. A Novel Synthesis of 6-(2-Hydroxyethyl)-1,3-dimethylumazine [Text] / N. Sato, M. Ono // *J. Heterocyclic Chem.* – 2000. – Vol. 37. – P. 419–420.
143. Xu M. An improved procedure for the preparation of 8-substituted guanines [Text] / M. Xu, F. De Giacomo, T.G. George, D.E. Paterson, A. Vasella // *Chem. Commun.* – 2003. – P. 1452–1453.
144. Timmis G.M.A. New Synthesis of Pteridines [Text] / G.M.A. Timmis // *Nature.* – 1949. – Vol. 164. – P. 139.
145. Xu M. A New Synthesis of Pteridines [Text] / M. Xu, A. Vasella // *Helv. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 89. – P. 1140–1146.
146. Yoneda F. Unequivocal Synthesis of 6-Arylpteridines by Intramolecular Cycloaddition of Aza hexatrienes [Text] / F. Yoneda, M. Higuchi // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* - 1977. – P. 1336–1339.
147. El-Sabbagh O.I. Synthesis, DNA Binding and Antiviral Activity of New Uracil, Xanthine, and Pteridine Derivatives [Text] / O.I. El-Sabbagh, M.E. El-Sadek, S.I. El-Kalyoubi // *I. Arch. Pharm.* – 2007. – Vol. 340. – P. 26–31.
148. Saleh N. Pteridine-based fluorescent pH sensors designed for physiological applications [Text] / N. Saleh, J. Graham, A. Afaneh, Y.A. Al-Soud, G. Schreckenbach, F.T. Esmadi // *J. Photochem. Photobiol.* – 2012. – Vol. 247. – P. 63–73.
149. Tamao K. Introduction to cross-coupling reactions [Text] / K. Tamao, N. Miyaura // *Top. Curr. Chem.* – 2002. – Vol. 219. – P. 1–9.
150. Kolb H.C. The growing impact of clickchemistry on drug discovery [Text] / H.C. Kolb, K.B. Sharpless // *Drug Discovery Today.* – 2003. – Vol. 8. – P. 1128–1137.
151. Azev Yu.A. New synthetic potential of pteridine derivatives: direct substitution of H in 1,3-dimethylumazine during reaction with C-nucleophiles [Text] / Yu.A. Azev, O.S. Ermakova, A.M. Gibor, M.A. Ezhikova; M.I. Kodess, O.N. Chupakhin // *Chem. Nat. Compd.* – 2016. – Vol. 52. – P. 373–375.

152. Mamedov V.A. A versatile one-step method for the synthesis of benzimidazoles from quinoxalinones and arylenediamines via a novel rearrangement [Text] / V.A. Mamedov, D.F. Saifina, I.Kh. Rizvanov, A.T. Gubaidullin // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 4644–4647.

153. Mamedov V.A. A reaction for the synthesis of benzimidazoles and 1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridines via a novel rearrangement of quinoxalinones and their aza-analogues when exposed to 1,2-arylenediamines [Text] / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova, T.N. Beschastnova, A.T. Gubaidullin, A.A. Balandina, Sh.K. Latypov // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66. – P. 9745–9753.

154. Mamedov V.A. Quinoxaline-Benzimidazole Rearrangement in the Synthesis of Benzimidazole-Based Podands.Russ [Text] / V.A. Mamedov, A.A. Kalinin, A.T. Gubaidullin, E.A. Gorbunova, I.A. Litvinov // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 42. – P. 1532–1543.

155. Mamedov V.A. An efficient metal-free synthesis of 2-(pyrazin-2-yl)benzimidazoles from quinoxalinones and diaminoma-leonitrile via a novel rearrangement [Text] / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova, T.N. Beschastnova, E.I. Zakirova, S.F. Kadyrova, E.V. Mironova, A.G. Nikonova, Sh.K. Latypov, I.A. Litvinov // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 292–296.

156. Mamedov V.A. A simple and efficient method for the synthesis of highly substituted imidazole susing of 3-aroylquinoxalin-2(1*H*)-ones [Text] / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova, T.N. Beschastnova, A.T. Gubaidullin, D.V. Rakov, I.Kh. Rizvanov // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 4280–4284.

157. Mamedov V.A. Rearrangement of Quinoxalin-2-ones. When Exposed to Enamines Generated in Situ from Ketones and Ammonium Acetate: Method for the Synthesis of 1-(Pyrrolyl)-benzimidazolones [Text] / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova, T.N. Beschastnova, V.V. Syakaev, D.B. Krivolapov, E.V. Mironova, A.I. Zamaletdinova, I.Kh. Rizvanov, Sh.K. Latypov // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – P. 1375–1386.

158. 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 [Text] / V.A. Mamedov, E.A. Khafizova, V.V. Syakaev, A.T. Gubaidullin, A.I. Samigullina, N.E. Algaeva, Sh.K. Latypov // *Tetrahedron.* – 2018. – Vol. 74. – P. 6544–6557.

159. Mamedov V.A. Quinoxalines. Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure [Text] / V.A. Mamedov // Springer. - 2016.

160. Mamedov V.A. Progress in Quinoxaline Synthesis (Part 2). In Progress in Heterocyclic Chemistry [Text] / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova // Eds.; Elsevier: Amsterdam. – 2013. - Vol. 25. – P. 1–45.
161. Mamedov V.A. Recent advances in the synthesis of benzimidazol(on)es via rearrangements of quinoxalin(on)es [Text] / V.A. Mamedov // RSC Adv. – 2016. – Vol. 6 – P. 42132–42172.
162. Mamedov V.A. Recyclization reactions leading to benzimidazoles [Text] / V.A. Mamedov, A.M. Murtazina // Russ. Chem. Rev. – 2011. – Vol. 80. – P. 397–420.
163. Zhukova N.A. Advances in the synthesis of benzimidazol-2-ones [Text] / N.A. Zhukova, V.A. Mamedov // Russ. Chem. Rev. – 2017. – Vol. 86. – P. 968–997.
164. Mamedov V.A. One-pot Synthesis of 7-(Benzimidazol-2-yl)- thioxolumazine and lumazine Derivatives via H₂SO₄-Catalysed Rearrangement of Quinoxalinones When Exposed to 5,6-Diamino-2-mercapto- and 2,5,6-Triaminopyrimidin-4-oles / [Text] 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. – Vol. 83. – P. 14942–14953.
165. Cheeseman G.W.H. Condensed Pyrazines; Weissberger [Text] / G.W.H. Cheeseman, R.F.A. Cookson, E.C. Taylor // Eds.; Wiley-Interscience: New York. - 1979.
166. Lindsay R.J. Aromatic Amines. In Comprehensive Organic Chemistry. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds [Text] / R.J. Lindsay, D. Barton, W.D. Ollis, I.O. Sutherland // Eds.; Pergamon Press: Oxford. – 1979. - Vol. 2. – P. 154–213.
167. Wermann K. Formation of Triazinium-Imidothioate Zwitterions and Their Role as Key Intermediates for Novel SN(ANRORC) Reaction Pathways [Text] / K. Wermann, M. Walther, W. Günther, H. Görls, E. Anders // Eur. J. Org. Chem. – 2003. – P. 1389–1403.
168. Mamedov V.A. Efficient synthesis of 2-(pyrazol-3-yl)benzimidazoles from 3-arylacylidene-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-ones and hydrazine hydrate via a novel rearrangement [Text] / V.A. Mamedov, A.M. Murtazina, A.T. Gubaidullin, E.A. Hafizova, I.Kh. Rizvanov // Tetrahedron Lett. – 2009. - Vol. 50. – P. 5186–5189.
169. Yam W.-W. Chemistry and Biology of Diazonamide A: Second Total Synthesis and Biological Investigations [Text] / W.-W. Yam, C.-C. Ko, N. Zhu // J. Am. Chem. Soc. – 2004. - Vol. 126. – P. 12734-12735.
170. Kopelman R.A. Tunable photochromism of spirooxazines via metal coordination [Text] / R.A. Kopelman, S.M. Snyder, N.L. Frank // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – Vol. 125. – P. 13684-13685.

171. Erkkila K.E. Recognition and reaction of metallointercalators with DNA [Text] / K.E. Erkkila, D.T. Odom, J.K. Barton // Chem. Rev. – 1999. – Vol. 99. – P. 2777-2795.
172. Thomas A.M. Different modes of DNA cleavage activity of dihydroxo-bridged dicopper(II) complexes having phenanthroline bases [Text] / A.M. Thomas, M. Nethaji, A.R. Chakravarty // J. Inorg. Biochem. – 2004. – Vol. 98. – P. 1087-1094.
173. Roy M. Ternary iron(III) complex showing photocleavage of DNA in the photodynamic therapy window [Text] / M. Roy, S. Saha, A.K. Patra, M. Nethaji, A.R. Chakravarty // Inorg. Chem. – 2007. – Vol. 46. – P. 4368-4370.
174. Roelfs G. DNA-Based Asymmetric Catalysis [Text] / G. Roelfs, B.L. Feringa // Angew. Chem., Int. Ed. – 2005. – Vol. 44. – P. 3230-3232.
175. Kwan P.H. Rotaxanated Conjugated Sensory Polymers [Text] / P.H. Kwan, M.J. MacLachlan, T.M. Swager // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – Vol. 126. – P. 8638.
176. Pabst G.R. The new and simple 'LEGO' system: Its application for the synthesis of 6-oligopyridyl-1,5,12-triazatriphenylenes [Text] / G.R. Pabst, O.C. Pfüller, J. Sauer // Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol. 39. – P. 8825-8828.
177. Fees J. Electronic structure of the molecular light switch (dipyrido[3,2-*a*:2',3'-*c*]phenazine). Cyclic voltammetric, UV/Vis, and EPR/ENDOR study of multiply reduced complexes and ligands [Text] / J. Fees, W. Kaim, M. Moscherosch, W. Matheis, J. Klima, M. Krejčík, S. Zalis // Inorg. Chem. – 1993. – Vol. 32. – P. 166-174.
178. Dickeson J.E. Derivatives of 1,10-Phenanthroline-5,6-quinone [Text] / J.E. Dickeson, L.A. Summers // Austr. J. Chem. – 1970. – Vol. 23. – P. 1023-1027.
179. Amouyal E. Synthesis and study of a mixed-ligand ruthenium(II) complex in its ground and excited states: bis(2,2'-bipyridine)(dipyrido[3,2-*a*:2',3'-*c*]phenazine-N⁴N⁵)ruthenium(II) [Text] / E. Amouyal, A. Homsí, J.-C. Chambron, J.-P. Sauvage // J. Chem. Soc. Dalton Trans. – 1990. – P. 1841-1845.
180. Rojas C.M. [Text] / C.M. Rojas // Molecular Rearrangements in Organic Synthesis, Wiley, Hoboken, NJ. - 2016.
181. Mamedov V.A. ChemInform Abstract: Sequential Substitution/Ring Cleavage/Addition Reaction of 1-(Cyclohex-1-enyl)-piperidine and -pyrrolidine with Chloropyruvates for the Efficient Synthesis of Substituted 4,5,6,7-Tetrahydro-1*H*-indole Derivatives. [Text] / V.A. Mamedov, E.A. Khafizova, A.I. Zamaletdinova, J.K. Voronina, S.F. Kadyrova, E.V. Mironova, D.B. Krivolapov, I.K. Rizvanov, O.G. Sinyashin // Chem. Heterocyclic Compds. – 2017. – Vol. 53. – P. 560-567.
182. Mamedov V.A. Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines on a basis of quinoxalines [Text] / V.A. Mamedov, A.A. Kalinin // Chem. Heterocyclic Compds. – 2010. – Vol. 46. – P. 641-664.

183. Derome A.E. [Text] / A.E. Derome // Modern NMR Techniques for Chemistry Research, Cambridge, Pergamon Press. - 1988.

184. Attaur R. One and Two Dimensional NMR Spectroscopy [Text] / R. Attaur // Elsevier, Amsterdam. - 1989.

185. Balandina A. Application of quantum chemical calculations of ^{13}C NMR chemical shifts to quinoxaline structure determination [Text] / A. Balandina, V. Mamedov, X. Franck, B. Figadere, S. Latypov // Tetrahedron Lett. – 2004. – Vol. 45. – P. 4003-4007.

186. Mamedov V.A. Environmentally friendly and efficient method for the synthesis of the new α,α' -diimine ligands with benzimidazole moiety [Text] / 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. – Vol. 57. – P. 2466–2479.

187. Akhtar W. Therapeutic evolution of benzimidazole derivatives in the last quinquennial period [Text] / W. Akhtar, M.F. Khan, G. Verma, M. Shaquiquzzaman, M.A. Rizvi, Syed Hassan Mehdi, M. Akhter, M. Mumtaz Alam // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 126. – P. 705-753.

188. Gaba M. Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions [Text] / M. Gaba, C. Mohan // Med. Chem. Res. – 2016. – Vol. 25. – P. 173-210.

189. Tariq S. Quinoxaline: An insight into the recent pharmacological advances [Text] / S. Tariq, K. Somakala, Mohd. Amir // Eur. J. Med. Chem. – 2018. – Vol. 143. – P. 542-557.

190. Pereira J.A. Quinoxaline, its derivatives and applications: A State of the Art review [Text] / J.A. Pereira, A.M. Pessoa, M.N.D.S. Cordeiro, R. Fernandes, C. Prudêncio, J.P. Noronha, M. Vieira // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 97. – P. 664-672.

191. Biagi G. New 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]quinoxalines: synthesis and binding to benzodiazepine and adenosine receptors. II [Text] / G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi, V. Scartoni, L. Betti, G. Giannaccini, M.L. Trincavelli // Eur. J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 37. – P. 565-571.

192. Ries U.J. Heterocyclic thrombin inhibitors. Part 2: quinoxalinone derivatives as novel, potent antithrombotic agents [Text] / U.J. Ries, H.W.M. Pripke, N.H. Huel, S. Handschuh, G. Mihm, J.M. Stassen, W. Wienen, H. Nar // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 13. – P. 2297-2302.

193. Ramli Y. Pharmacological profile of quinoxalinone [Text] / Y. Ramli, A. Moussaif, K. Karrouchi, E.M. Essassi // J. Med. Chem. – 2014. - P. 1-21.

194. Willardsen J.A. Design, synthesis, and biological activity of potent and selective inhibitors of blood coagulation factor Xa [Text] / J.A. Willardsen, D.A. Dudley, W.L. Cody, L.

Chi, T.B. McClanahan, T.E. Mertz, R.E. Potoczak, L.S. Narasimhan, D.R. Holland, S.T. Rapundalo, J.J. Edmunds // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47. – P. 4089-4099.

195. Carta A. Quinoxaline derivatives as new inhibitors of coxsackievirus B⁵ [Text] / A. Carta, G. Sanna, I. Briguglio, S. Madeddu, G. Vitale, S. Piras, P. Corona, A. T. Peana, E. Laurini, M. Fermeglia, S. Pricl, A. Serra, E. Carta, R. Loddo, G. Giliberti // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 145. – P. 559-569.

196. Dirlam J.P. Synthesis and antibacterial activity of some 3(alkylthio)methyl]quinoxaline-1-oxide derivatives [Text] / J.P. Dirlam, J.E. Presslitz, B.J. Williams // *J. Med. Chem.* – 1983. – Vol. 26. – P. 1122-1126.

197. Seitz L.E. Discovery of quinazolinone and quinoxaline derivatives as potent and selective poly(ADP-ribose) polymerase-1/2 inhibitors [Text] / L.E. Seitz, W.J. Suling, R.C. Reynolds // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 5604-5606.

198. Kim Y.B. Synthesis and biological activity of new quinoxaline antibiotics of echinomycin analogues [Text] / Y.B. Kim, Y.H. Kim, J.Y. Park, S.K. Kim // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 541-544.

199. Jaso A. Synthesis of new quinoxaline-2-carboxylate 1,4-dioxide derivatives as anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents [Text] / A. Jaso, B. Zarranz, I. Aldana, A. Mongs // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48. – P. 2019-2025.

200. El-Attar M.A.Z. Design, synthesis, antibacterial evaluation and molecular docking studies of some new quinoxaline derivatives targeting dihydropteroate synthase enzyme [Text] / M.A.Z. El-Attar, R.Y. Elbayaa, O.G. Shaaban, N.S. Habib, A.E. Abdel Wahab, I.A. Abdelwahab, S.A.M. El-Hawash // *Bioorg. Chem.* – 2018. – Vol. 76. – P. 437-448.

201. Yang Y. An Efficient Synthesis of Quinoxalinone Derivatives as Potent Inhibitors of Aldose Reductase [Text] / Y. Yang, S. Zhang, B. Wu, M. Ma, X. Chen, X. Qin, M. He, S. Hussain, C. Jing, B. Ma, C. Zhu // *Chem. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 7. – P. 823-835.

202. Montana M. Antitumoral activity of quinoxaline derivatives: A systematic review [Text] / M. Montana, F. Mathias, T. Terme, P. Vanelle // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 163. – P. 136-147.

203. Ajani O.O. Chemistry and pharmacological diversity of quinoxaline motifs as anticancer agents [Text] / O.O. Ajani, M.T. Nlebemu, J.A. Adekoya, K.O. Ogunniran, T.O. Siyanbola, C.O. Ajanaku // *Acta Pharm.* – 2019. – Vol. 69. – P. 177-196.

204. Dudash J.J. Synthesis and evaluation of 3-anilino-quinoxalinones as glycogen phosphorylase inhibitors [Text] / J.J. Dudash, Y. Zhang, J.B. Moore, R. Look, Y. Liang, M.P. Beavers, B.R. Conway, P.J. Rybczynski, K.T. Demarest // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15. – P. 4790-4793.

205. Preston N. Synthesis, reactions, and spectroscopic properties of benzimidazoles [Text] / N. Preston // Chem. Rev. – 1974. – Vol. 74. - P. – 279-314.

206. Sundberg R.J. Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems [Text] / R.J. Sundberg, R.B. Martin // Chem. Rev. – 1974. – Vol. 74. – P. 471-517.

207. Kühler T.C. Structure-activity relationship of 2-[[2-(2-pyridyl)methyl]thio]-1*H*-benzimidazoles as anti *Helicobacter pylori* agents in vitro and evaluation of their in vivo efficacy [Text] / T.C. Kühler, M. Swanson, V. Shcherbuchin, H. Larsson, B. Mellgård, J.E. Sjöström // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41. - P. 1777-1788.

208. Mavrova A. Antihelminthic activity of some newly synthesized 5(6)-(un)substituted-1*H*-benzimidazol-2-ylthioacetylpiperazine derivatives [Text] / A. Mavrova, K.K. Anichina, D.I. Vuchev, J.A. Tsenov, P.S. Denkova, M.S. Kondeva, M.K. Micheva // Eur. J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 41. - P. 1412-1420.

209. Kohara Y. Synthesis and Angiotensin II Receptor Antagonistic Activities of Benzimidazole Derivatives Bearing Acidic Heterocycles as Novel Tetrazole Bioisosteres [Text] / Y. Kohara, K. Kubo, E. Imamiya, T. Wada, Y. Inada, T. Naka // J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 39. – P. 5228-5235.

210. Mederski W.W. Halothiophene benzimidazoles as P1 surrogates of inhibitors of blood coagulation factor Xa [Text] / W.W. Mederski, D. Dorsch, S. Anzali, J. Gleitz, B. Cezanne, C. Tsaklakidis // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14. – P. 3763-3769.

211. Richards M.L. Novel 2-(substituted phenyl)benzimidazole derivatives with potent activity against IgE, cytokines, and CD23 for the treatment of allergy and asthma [Text] / M.L. Richards, S.C. Lio, A. Sinha, K.K. Tieu, J.C. Sircar // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47. – P. 6451–6454.

212. Elmer G.I. Opioid operant self-administration, analgesia, stimulation and respiratory depression in μ -deficient mice [Text] / G.I. Elmer, J.O. Pieper, S.R. Goldberg, F.R. George // Psychopharmacology (Berl.). – 1995. – Vol. 117. – P. 23–31.

213. Mader M. Imidazolyl benzimidazoles and imidazo[4,5-*b*]pyridines as potent p38 α MAP kinase inhibitors with excellent in vivo antiinflammatory properties [Text] / M. Mader, A. de Dios, S. Shih, B.D. Anderson // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18. – P. 179–183.

214. Arjmand F. Synthesis, antibacterial, antifungal activity and interaction of CT-DNA with a new benzimidazole derived Cu (II) complex [Text] / F. Arjmand, B. Mohani, S. Ahmad // Eur. J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 40. – P. 1103–1110.

215. Chien T.C. Synthesis and Antiviral Evaluation of Polyhalogenated Imidazole Nucleosides: Dimensional Analogues of 2,5,6-Trichloro-1-(β -*D*-ribofuranosyl)benzimidazole [Text] / T.C. Chien, S.S. Saluja, J.C. Drach, L.B. Townsend // J. Med. Chem. - 2004. – Vol. 47. – P. 5743–5752.

216. Hirashima S. Benzimidazole Derivatives Bearing Substituted Biphenyls as Hepatitis C Virus NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase Inhibitors: Structure–Activity Relationship Studies and Identification of a Potent and Highly Selective Inhibitor JTK-109 [Text] / S. Hirashima, T. Suzuki, T. Ishida, S. Noji, I. Ando, M. Komatsu, S. Ikede, H. Hashimoto // J. Med. Chem. 2006. – Vol. 49. – P. 4721-4736.

217. Li Y.F. Synthesis and anti-hepatitis B virus activity of novel benzimidazole derivatives [Text] / Y.F. Li, G.F. Wang, L.P. He, W.G. Huang, H.Y. Gao, W. Tang, Y. Luo, C.L. Feng, L.P. Shi, Y.D. Ren, W. Lu, J.P. Zuo // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49. – P. 4790-4794.

218. Valdez J. Synthesis and antiparasitic activity of 1*H*-benzimidazole derivatives [Text] / J. Valdez, R. Cedillo, A. Hernandez-Campos, L. Yopez, F. Hernandez-Luis, G. Navarrete-Vazquez, A. Tapia, R. Cortes, M. Hernandez, R. Castillo // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – Vol. 12. – P. 2221–2224.

219. Kuş C. Synthesis and antioxidant properties of novel *N*-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione derivatives of benzimidazole class [Text] / C. Kuş, G. Ayhan-Kilcigil, S. Özbey, F.B. Kaynak, M. Kaya, T. Çoban, B. Can-Eke // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – P. 4294-4303.

220. Singh I. Effective synthesis of benzimidazoles-imidazo[1,2-*a*]pyrazine conjugates: A comparative study of mono- and bis-benzimidazoles for antitumor activity [Text] / I. Singh, V. Luxami, K. Paul // Eur. J. Med. Chem. – 2019. – Vol. 180. – P. 546-561.

221. Abdel-Mohsen H.T. Novelbenzimidazole–pyrimidine conjugates as potent antitumor agents [Text] / H.T. Abdel-Mohsen, F.A.F. Ragab, M.M. Ramla, H.I.El Diwani // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 2336-2344.

222. Sabri S.S. Synthesis and Antibacterial Activity of Some New *N*-(3-Methyl-2-quinoxaloyl) Amino Alcohols and Amine 1,4-Dioxades [Text] / S.S. Sabri, M.M. El-Abadelah, H.A. Yasin // J. Heterocycl. Chem. – 1987. – Vol. 24. – P. 165-169.

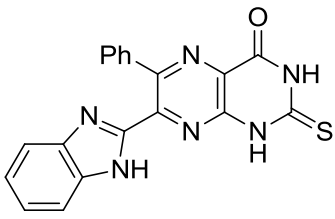
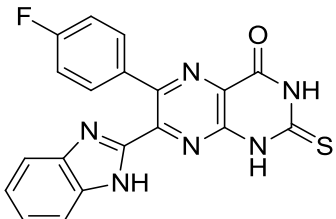
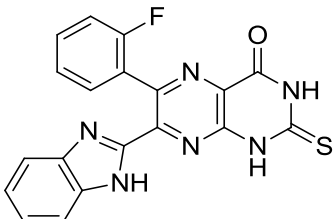
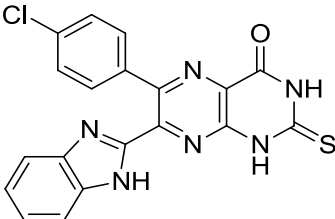
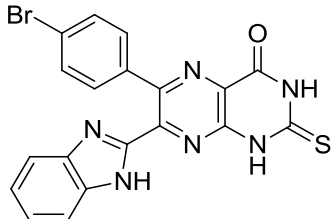
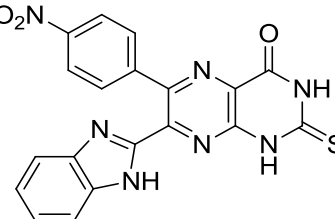
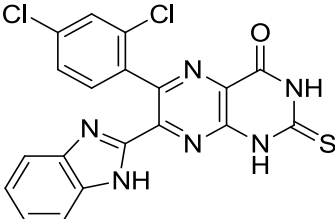
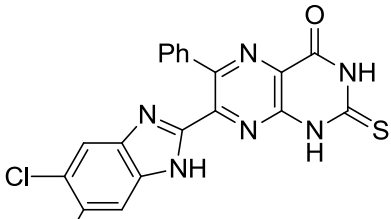
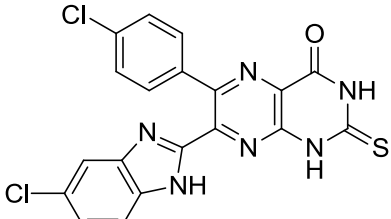
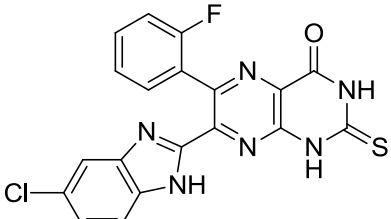
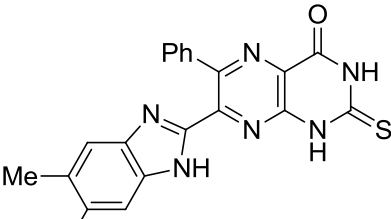
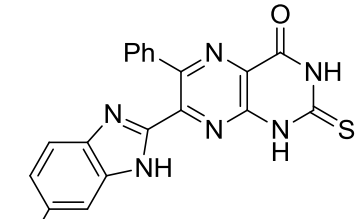
223. Asensio J.A. Proton-conducting membranes based on benzimidazolepolymers for high-temperature PEMfuelcells. A chemical quest [Text] / J.A. Asensio, E.M. Sánchez, P. Gómez-Romero // Chem. Soc. Rev. – 2010. – Vol. 39. – P. 3210-3239.

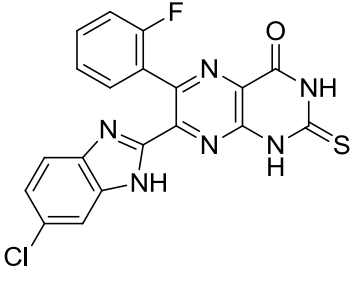
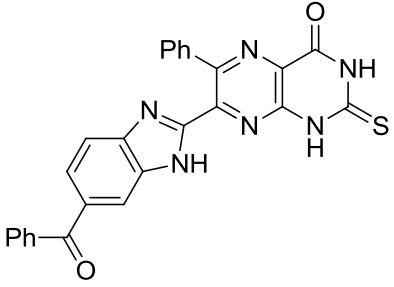
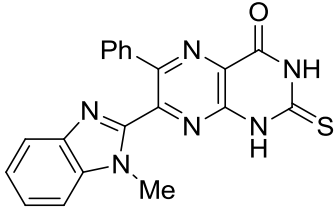
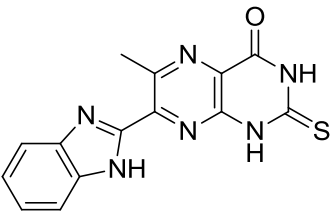
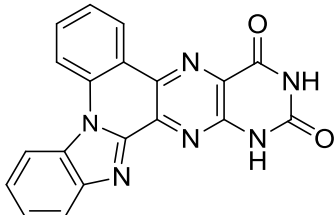
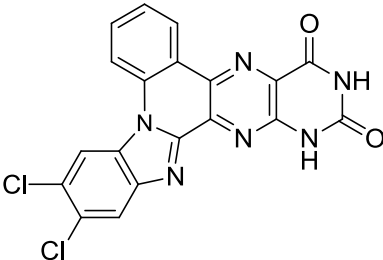
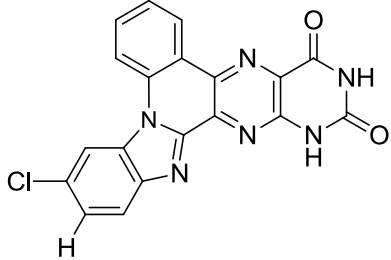
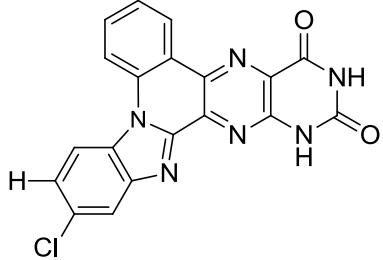
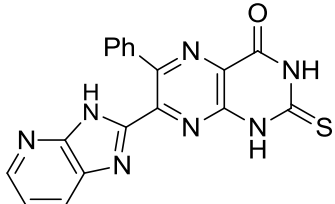
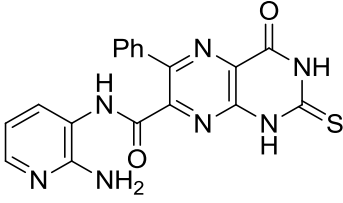
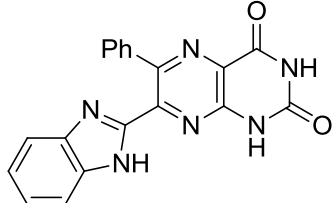
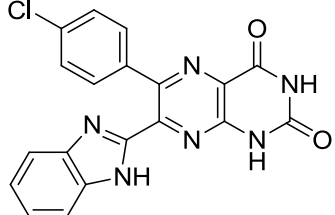
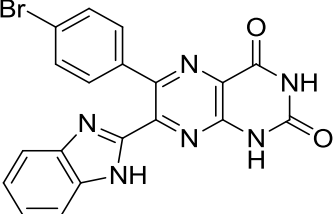
224. Wasserscheid P. Outlook Ionic Liquids in Synthesis [Text] / P. Wasserscheid, T. Welton, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim. - 2007.

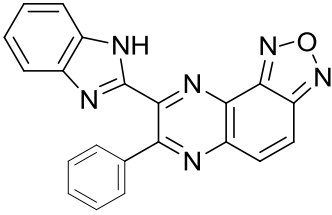
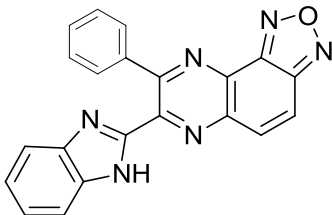
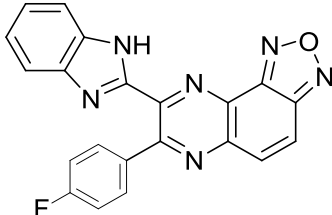
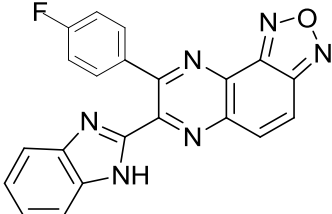
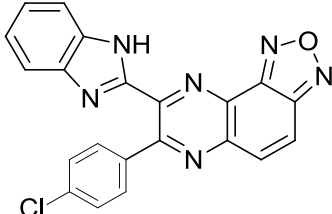
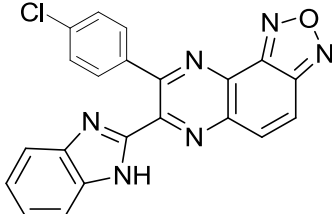
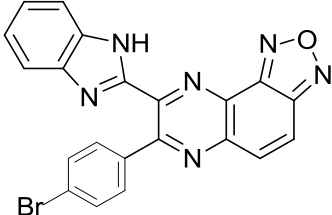
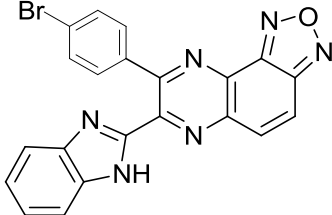
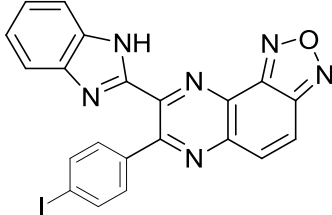
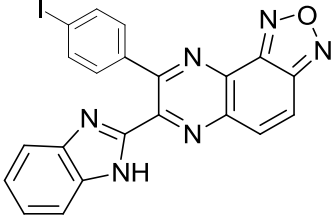
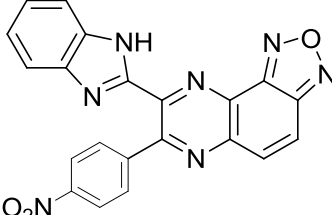
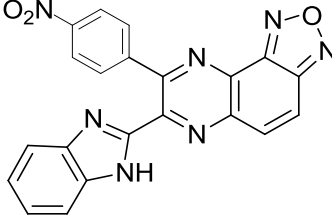
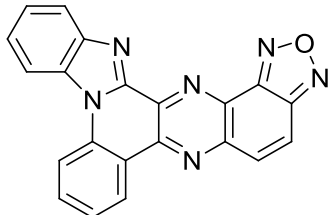
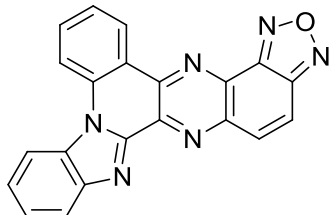
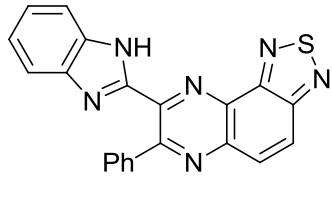
225. Rastogi R. 2-Aminobenzimidazoles in Organic Syntheses [Text] / R. Rastogi, S. Sharma // Synthesis. – 1983. – P. 861-882.
226. Horton D.A. The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures [Text] / D.A. Horton, G.T. Bourne, M.L. Smythe // Chem. Rev. – 2003. – Vol. 103. – P. 893-930.
227. Boiani M. Imidazole and benzimidazole derivatives as chemotherapeutic agents [Text] / M. Boiani, M. Gonzalez // Mini-Rev. Med. Chem. – 2005. – Vol. 5. – P. 409-424.
228. Dounay A.B. Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery [Text] / A.B. Dounay, T.T. Curran // Ed.; Wiley: Hoboken. – 2013. – P. 333.
229. Bai Y. Synthesis of 2,15-Hexadecanedione as a Precursor of Muscone [Text] / Y. Bai, J. Lu, Z. Shi, B. Yang // Synlett. – 2001. – P. 544–546.
230. Bouwman E. Model systems for type I copper proteins: structures of copper coordination compounds with thioether and azole-containing ligands [Text] / E. Bouwman, W.L. Driessen, J. Reedjik // Coord. Chem. Rev. - 1990. – Vol. 104. – P. 143–172.
231. Pujar M.A. Cobalt(II), nickel(II) and copper(II) complexes of bidentate bibenzimidazoles [Text] / M.A. Pujar, T.D. Bharamgoudar // Transition Met. Chem. – 1988. – Vol. 13. – P. 423–425.
232. Mann J. A New Class of Symmetric Bisbenzimidazole-Based DNA Minor Groove-Binding Agents Showing Antitumor Activity [Text] / J. Mann, A. Baron, Y. Opoku-Boahen, E. Johansson, G. Parkinson, L.R. Kelland, S. Neidle // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 44. – P. 138–144.
233. Novellino E. 2-(Benzimidazol-2-yl)quinoxalines: a novel class of selective antagonists at human A(1) and A(3) adenosine receptors designed by 3D database searching. [Text] / E. Novellino, B. Cosimelli, M. Ehlaro, G. Greco, M. Iadanza, A. Lavecchia, M.G. Rimoli, A. Sala, A. Da Settimo, G. Primofiore, F. Da Settimo, S. Taliani, C. La Motta, K.N. Klotz, D. Tuscano, M.L. Trincavelli, C. Martini // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48. – P. 8253–8260.
234. Ginzinger W. A SAR Study of Novel Antiproliferative Ruthenium and Osmium Complexes with Quinoxalinone Ligands in Human Cancer Cell Lines [Text] / W. Ginzinger, G. Mühlgassner, V.B. Arion, M.A. Jakupec, A. Roller, M. Galanski, M. Reithofer, W. Berger, B.K. Keppler // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55. – P. 3398–3413.
235. Sarodnick G. Reactions of 3-acetyltropolone and its methyl ethers with hydroxylamine. Formation of 8*H*-cyclohept[*d*]isoxazol-8-one and 8*H*-cyclohept[*c*]isoxazol-8-one [Text] / G. Sarodnick, G. Kempter // Z. Chem. – 1982. – Vol. 22. – P. 300-301.

236. Lippmann E. Reaktionen mit 3-Chlorochinoxalin-2-carbaldehyd [Text] / E. Lippmann, W. Shilov // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1984. – Vol. 49. – P. 1304-1310.
237. Ayaz M. Novel succinct routes to quinoxalines and 2-benzimidazolylquinoxalines via the Ugi reaction [Text] / M. Ayaz, Zh. Xu, Ch. Hulme // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55. – P. 3406–3409.
238. Mamedov V.A. Recent advances in the synthesis of benzimidazol(on)es via rearrangements of quinoxalin(on)es [Text] / V.A. Mamedov // RSC Adv. – 2016. – Vol. 6. – P. 42132-42172.
239. 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 [Text] / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova, V.V. Syakaev, A.T. Gubaidullin, M.S. Kadyrova, T.N. Beschastnova, D.N. Buzyurova, I.Kh. Rizvanov, Sh.K. Latypov, O.G. Sinyashin // Tetrahedron – 2020. – Vol. 76. – P. 131721.
240. Weidenhagen R. Eine neue Synthese von Benzimidazol-Derivaten [Text] / R. Weidenhagen // Ber. – 1936. – Vol. 69. – P. 2263.
241. Hinsberg O. Ueber quinoxaline [Text] / O. Hinsberg // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1884. – Vol. 17. – P. 318-323.
242. Körner G. Ein Apparat zur schnellen Darstellung grosserer [Text] / G. Körner // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1884. – Vol. 17. – P. 572-573.
243. Kato J.-Y. [Text] / J.-Y. Kato, Y. Ito, R. Ijuin, H. Aoyama, T. Yokomatsu // Org. Lett. – 2013. - Vol. 15. – P. 3795.
244. Gozelle A.K. [Text] / A.K. Gozelle, G. Süloğlu, N. Selmanoğlu, L. Ramazanoğlu, F. Açık Gümüş // Polyhedron. - 2019. – Vol. 161. – P. 298-308.
245. Mamedov V.A. Acid-Catalyzed Rearrangement of 3-Cyanoquinoxalin-2(1*H*)-ones When Exposed to 1,2-Diaminobenzenes: Synthesis of 2,2'- Bibenzimidazoles [Text] / 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. – Vol. 84. – P. 13572–13581.

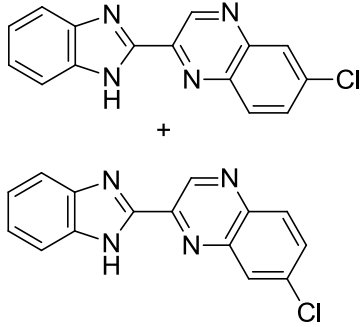
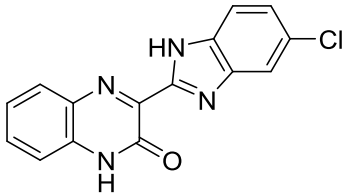
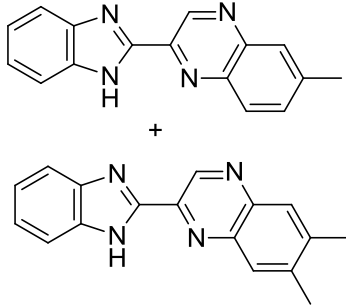
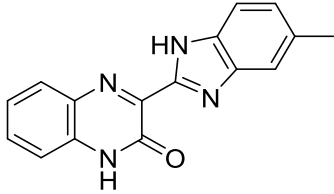
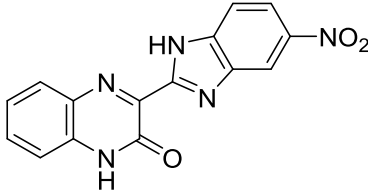
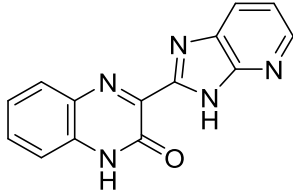
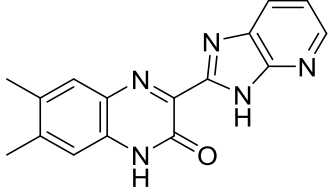
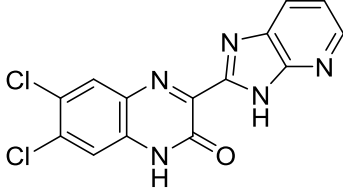
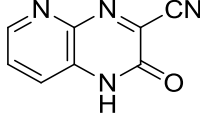
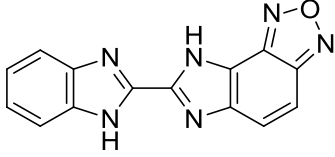
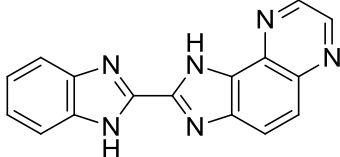
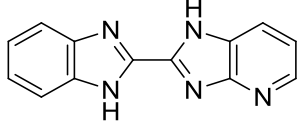
СПИСОК СИНТЕЗИРОВАННЫХ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Структурная формула	
№ соединения (номера соединений соответствуют номерам в диссертации)	страницы в диссертации
Птеридины	
	
157a	59, 60 - 62
	
157b	61
157c	61, 63 - 65
	
157d	61
157e	61
157f	61
	
157g	61, 62
157h	61
	
157i	61
	
157j	61, 63
157k	60
157l	61

					
157m	61, 63, 64	157n	61	157o	60, 61
					
157p	61	159a	63 - 65	159b	64
					
159c	64	159c'	64	161	66
					
162	66	165a	67	165b	67
					
165c	67				
α,α'-Дииминолиганды с бензимидазольным фрагментом					

					
167a	69, 70, 72-80	168a	69, 70, 73, 74, 78 - 81	167b	69, 70, 74, 79 - 81
					
168b	69, 70, 78 - 80	167c	69, 70, 78 - 81	168c	69, 70, 78 - 81
					
167d	69, 70, 78 - 80, 82	168d	69, 70, 78 - 80, 82	167e	69, 70, 78 - 80, 82
					
168e	69, 70, 79, 80, 82	167f	69, 70, 78 - 80, 83	168f	69, 70, 78 - 80, 83
					
169	71, 75, 78 - 80, 84	170	71, 77, 74, 75, 78, 84	171	72, 78 - 80, 83

172	72, 78, 83	174	69, 71, 72, 78, 79, 84	175	71, 72, 74, 78 – 80, 85
2-(Бензимидазол-2-ил)хиноксалины и 3-(Бензимидазол-2-ил)хиноксалин-2(1H)-оны					
155a	90 – 93, 97	182a	90 – 93, 97	155b	91 - 93
182b	91-93	155c	91 - 95	182c	91 - 93
155d	91 - 93	182d	91 - 93	155e	91 - 95
182e	91 - 93	155f	91 - 93	182f	91 - 93

					
155g/155'g	95 - 97	182g	95 - 97	155h/155'h	95 - 97
					
182h	95 - 97	182i	96	185a	98
					
185b	98	185c	98	189	99
					
187	99	188	99	190	99

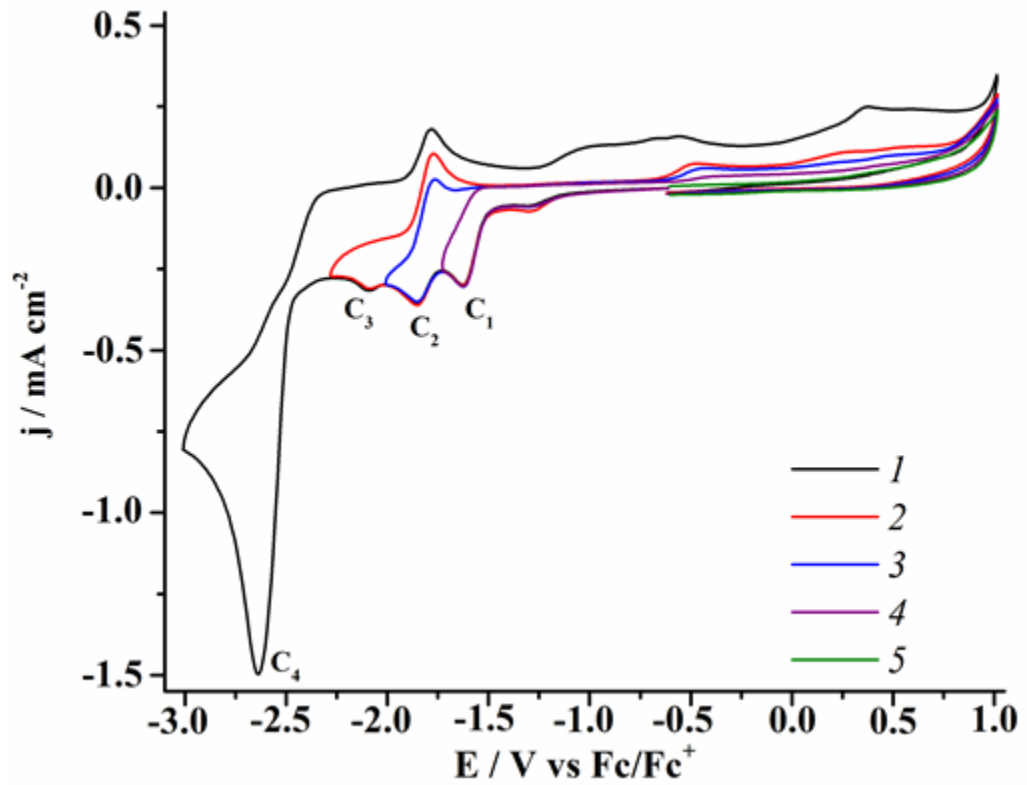


Рисунок 19. ЦВА смеси региоизомеров **167a/168a** (2 мМ) в ДМФА/0.1 М Bu_4NBF_4 в катодной (1, 2, 3, 4) и анодной (5) области. $\nu = 100$ мВ/с.

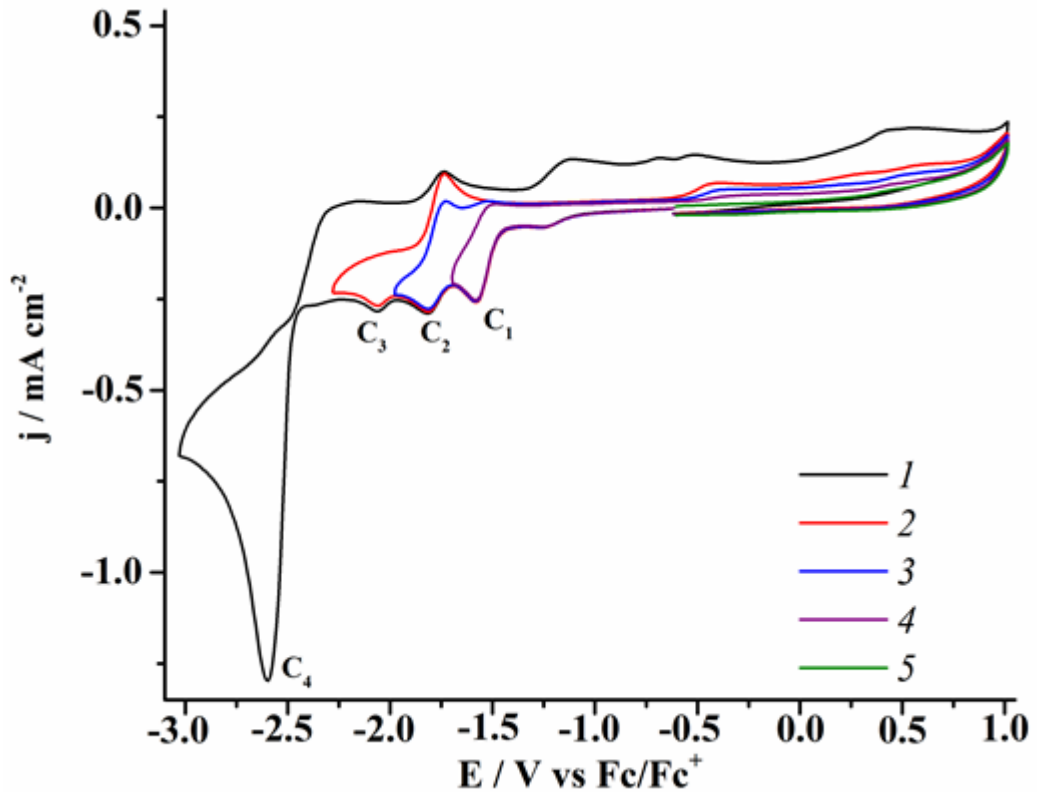


Рисунок 20. ЦВА смеси региоизомеров **167b/168b** (2 мМ) в ДМФА/0.1 М Bu₄NBF₄ в катодной (1, 2, 3, 4) и анодной (5) области. $\nu = 100$ мВ/с.

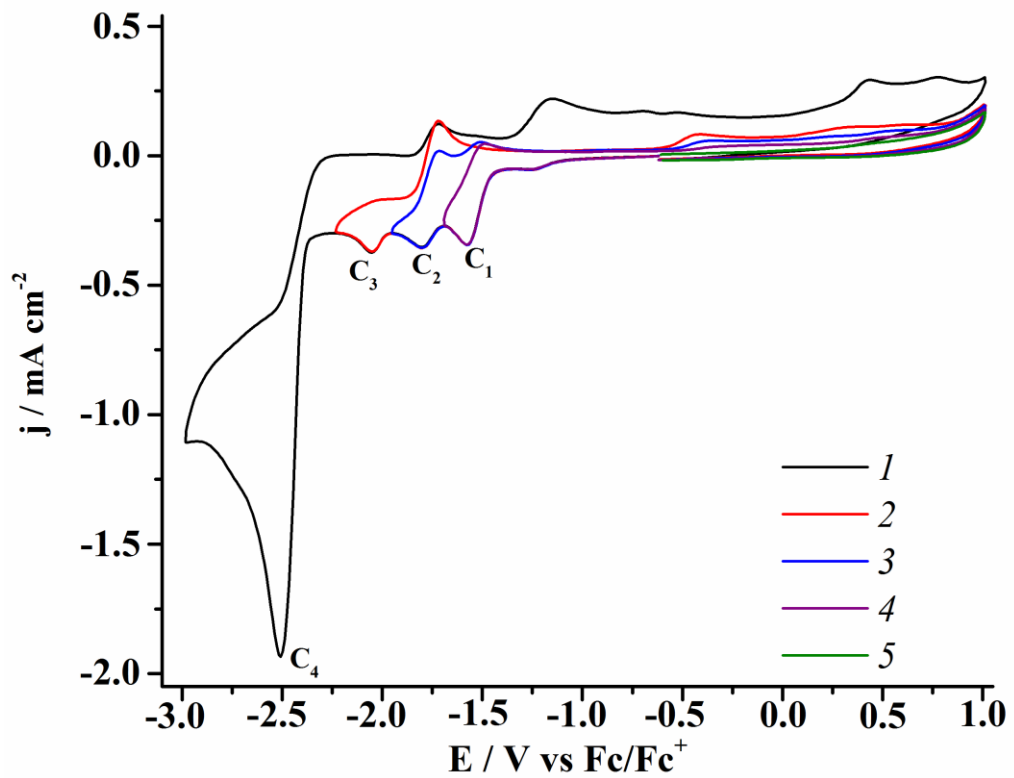


Рисунок 21. ЦВА смеси региоизомеров **167c/168c** (2 мМ) в ДМФА/0.1 М Bu₄NBF₄ в катодной (1, 2, 3, 4) и анодной (5) области. $\nu = 100$ мВ/с.

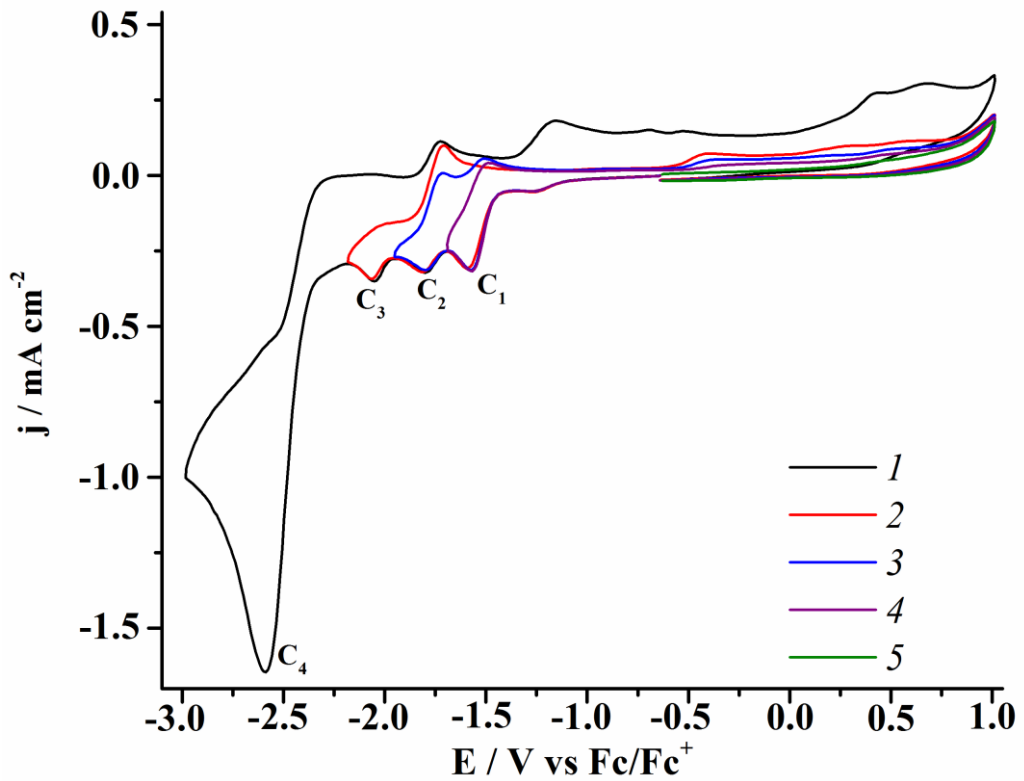


Рисунок 22. ЦВА смеси региоизомеров **167d/168d** (2 мМ) в ДМФА/0.1 М Bu₄NBF₄ в катодной (1, 2, 3, 4) и анодной (5) области. $\nu = 100$ мВ/с.

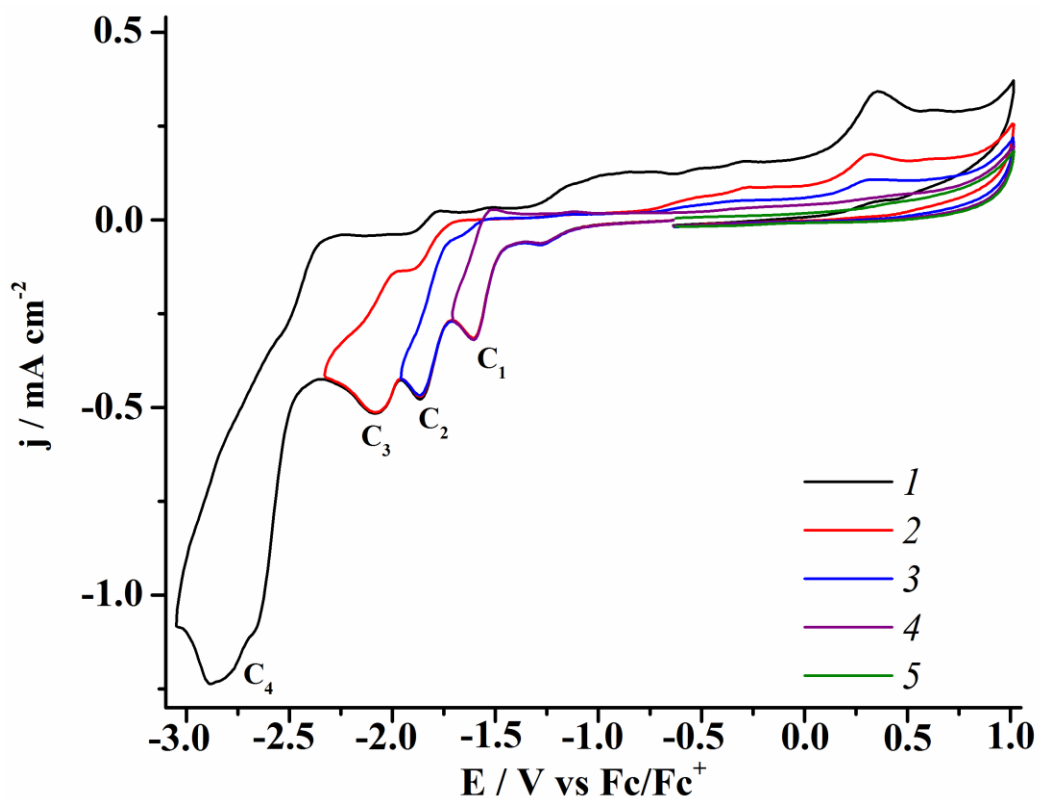


Рисунок 23. ЦВА смеси региоизомеров **167e/168e** (2 мМ) в ДМФА/0.1 М Bu₄NBF₄ в катодной (1, 2, 3, 4) и анодной (5) области. $\nu = 100$ мВ/с.

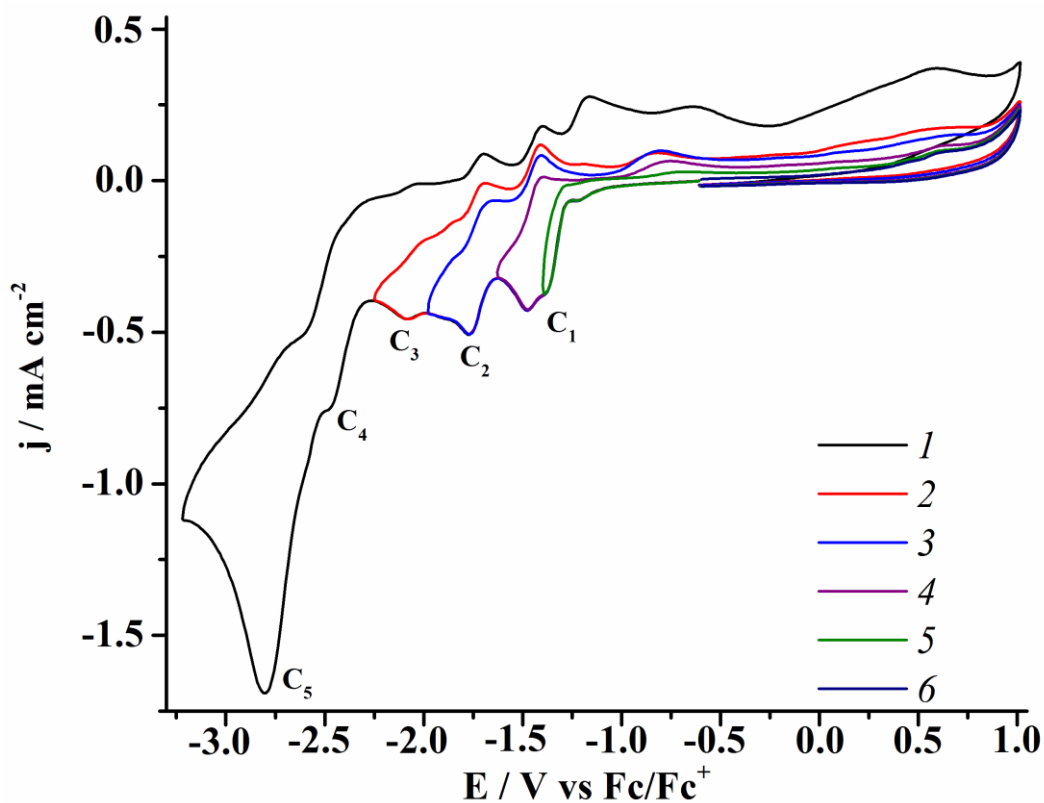


Рисунок 24. ЦВА смеси региоизомеров **167f/168f** (2 мМ) в ДМФА/0.1 М Bu_4NBF_4 в катодной (1, 2, 3, 4) и анодной (5) области. $\nu = 100$ мВ/с.

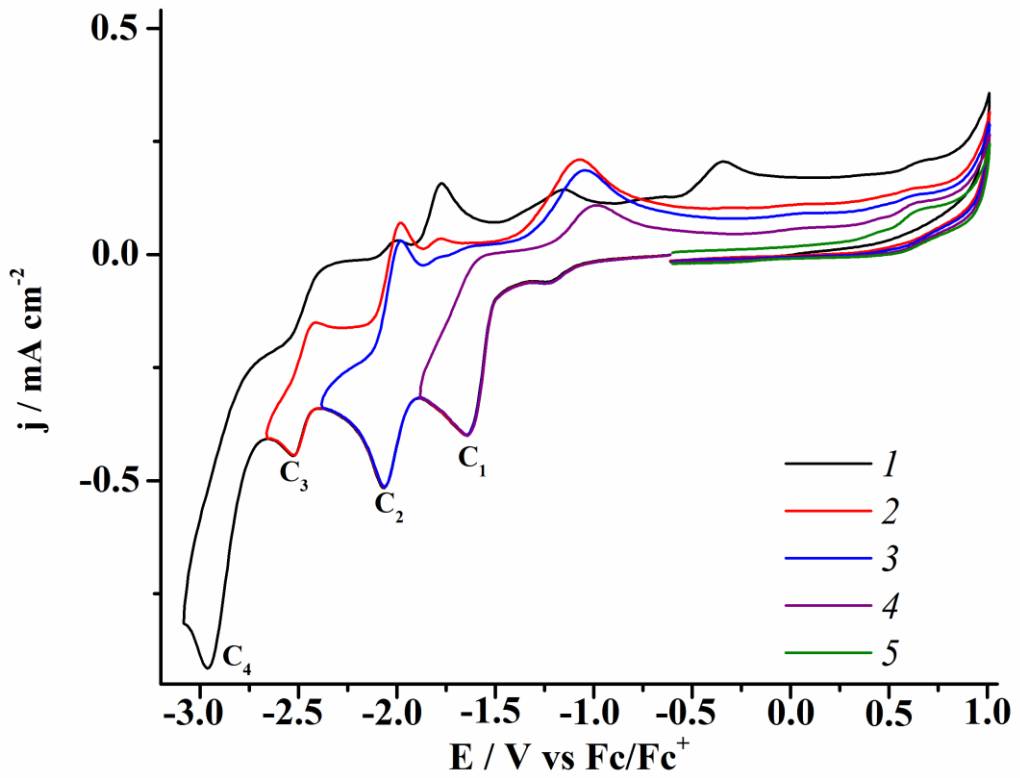


Рисунок 25. ЦВА смеси региоизомеров **171/172** (2 мМ) в ДМФА/0.1 М Bu_4NBF_4 в катодной (1, 2, 3, 4) и анодной (5) области. $\nu = 100$ мВ/с.

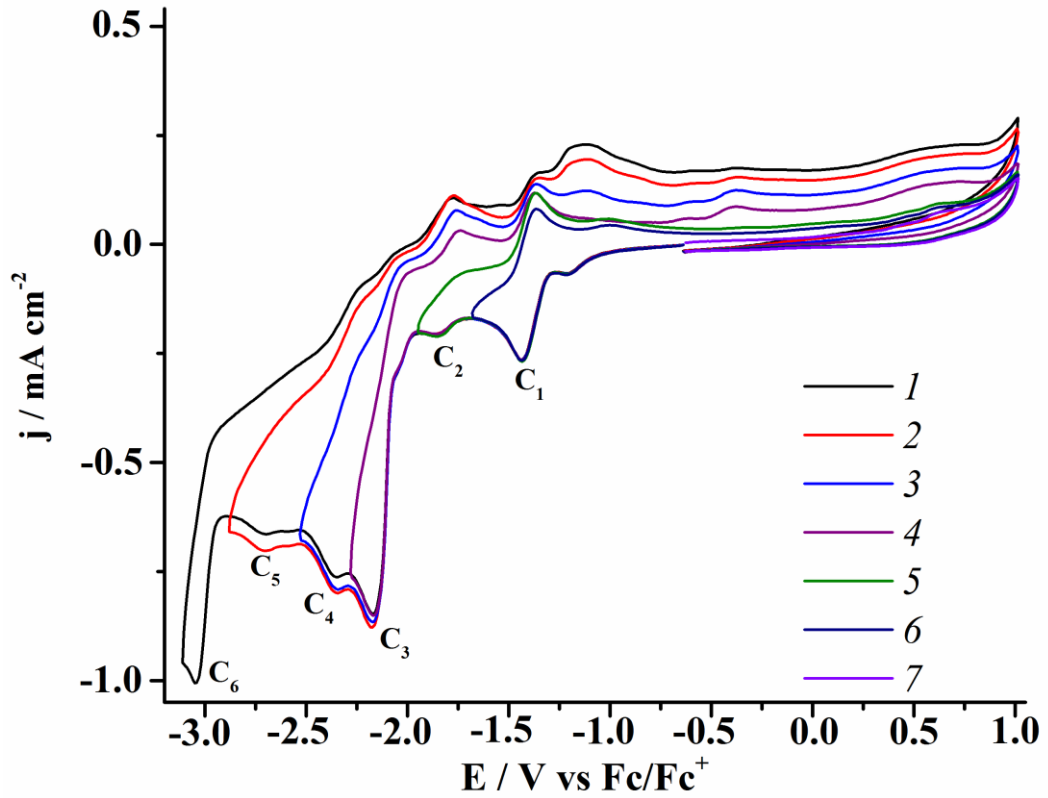


Рисунок 26. ЦВА смеси региоизомеров **169/170** ($< 2\text{ mM}$) в ДМФА/0.1 М Bu_4NBF_4 в катодной (1, 2, 3, 4, 5, 6) и анодной (7) области. $\nu = 100\text{ мВ/с}$.

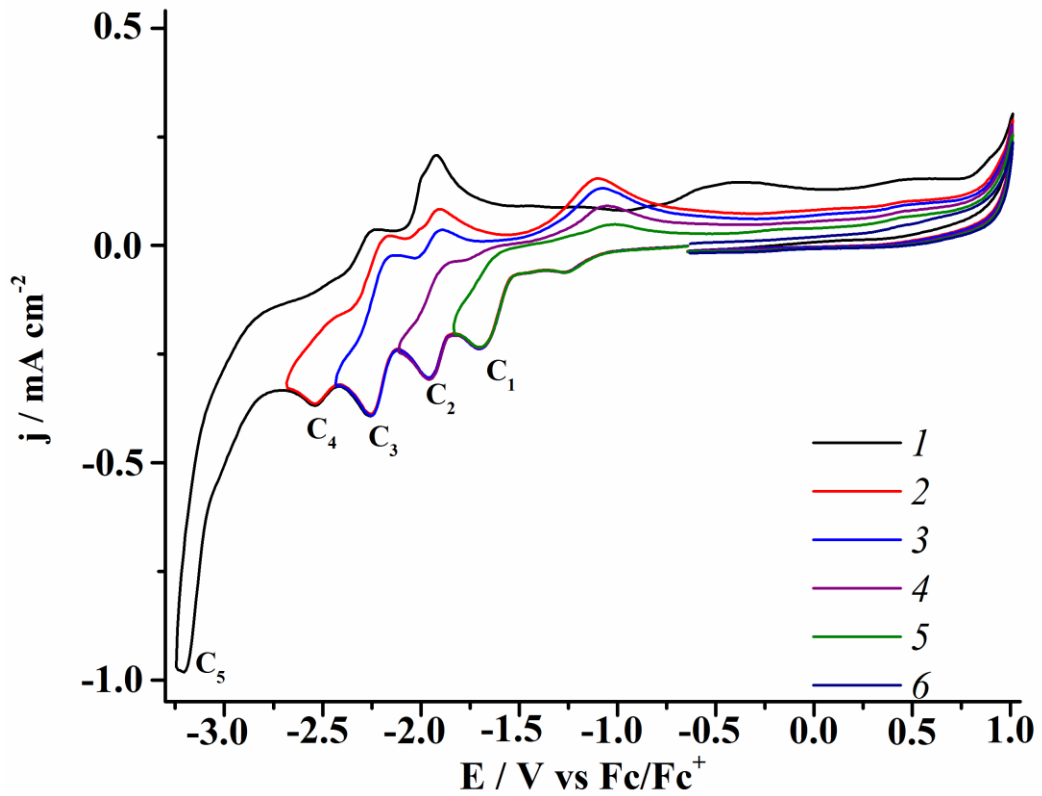


Рисунок 27. ЦВА соединения **174** (2 mM) в ДМФА/0.1 М Bu_4NBF_4 в катодной (1, 2, 3, 4, 5) и анодной (6) области. $\nu = 100\text{ мВ/с}$.

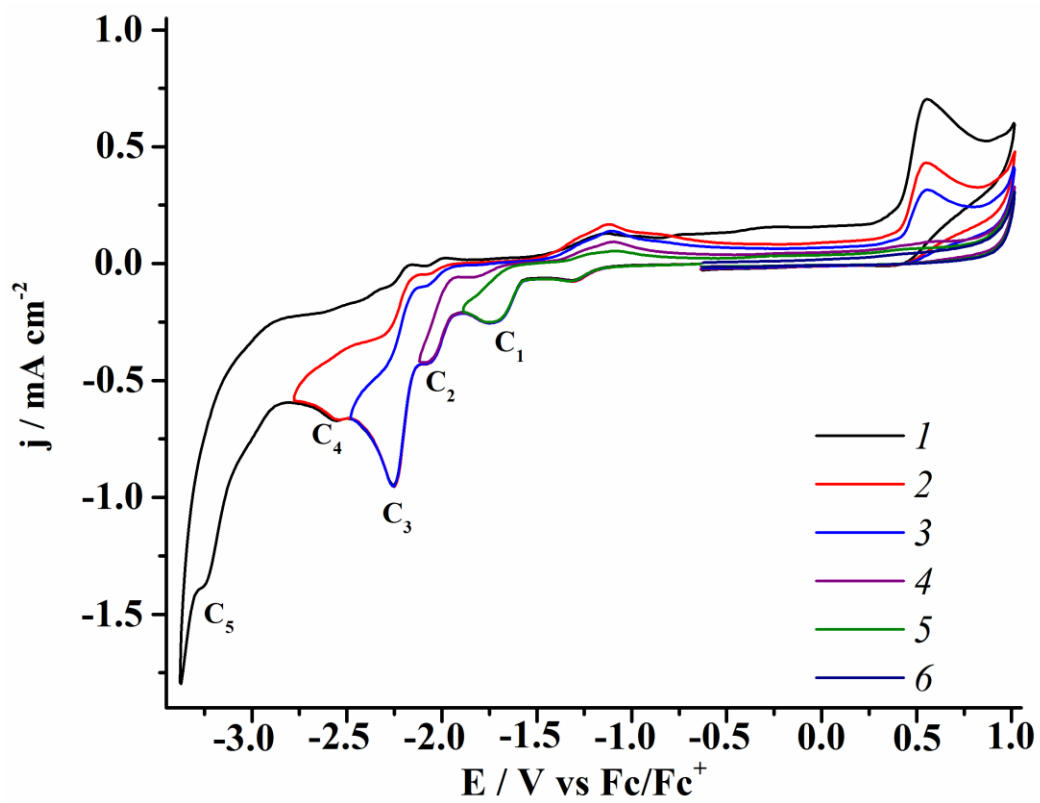


Рисунок 28. ЦВА соединения **175** (2 мМ) в ДМФА/0.1 М Bu_4NBF_4 в катодной (1, 2, 3, 4, 5) и анодной (6) области. $\nu = 100$ мВ/с.