



*На правах рукописи*

**САЙФИНА  
ДИНА ФУАДОВНА**

**3-( $\alpha$ -ХЛОРАЛКИЛ)- И  
3-( $\alpha$ -ХЛОРФЕНИЛАЛКИЛ)ХИНОКСАЛИН-2(1H)ОНЫ  
В СИНТЕЗЕ БИ- И ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ  
АЗОЛОАННЕЛИРОВАННЫХ СИСТЕМ**

**02.00.03 – Органическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

**30 ЯНВ 2009**

**Казань – 2009**

Работа выполнена в лаборатории Химии гетероциклических соединений Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук.

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

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук, профессор  
Краюшкин Михаил Михайлович

кандидат химических наук, доцент  
Соловьева Светлана Евгеньевна

**Ведущая организация:** Южный федеральный университет (г. Ростов-на-Дону)  
Химический факультет

Защита диссертации состоится 25 февраля 2009 года в 14.30 час. на заседании диссертационного совета Д 022.005.01. при Учреждении Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Автореферат разослан "15" января 2009 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук



Муратова Р.Г.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** 1,4-Диазины и конденсированные системы, содержащие пиразинный цикл, являются важнейшим типом гетероциклов, обладающих биологической активностью. Среди них большое значение имеют конденсированные гетероциклы, такие как фолиевая кислота, рибофлавин, тетрагидробиоптерин и ксантоптерин, играющие важную роль во многих процессах жизнедеятельности. Различные производные бензопиразинов, то есть хиноксалинов, обладают широким спектром биологической и фармакологической активности, включая антибактериальную, противоопухолевую и противовирусную, в том числе в отношении вируса иммунодефицита человека. Мощный толчок в развитии методов синтеза и химии ряда гетероциклических систем, в том числе хиноксалинов, дало применение подхода "гибридные структуры" после открытия налидиксовой кислоты (*Nalidixic acid*) – высокоэффективного антибактериального синтетического препарата, являющегося производным изомера хиноксалина – пиридо[2,3-*b*]пиридина. Интерес к хиноксалинам сохраняется высоким и в последние годы. Это связано главным образом с тем, что хиноксалиновая система и ее азоло[*a*]– и азино[*b*]аннелированные производные являются фрагментами многих биологически важных соединений и медицинских препаратов. Успех в синтезе новых гетероциклических систем во многом зависит от доступности подходящего функционального производного, планируемого для синтеза целевого гетероциклического соединения. В связи с этим, разработка эффективных методов синтеза функционализированных хиноксалинов, способных выступать в качестве исходных соединений для создания не только их различных производных с сохранением пиразинового кольца, но и других гетероциклических систем, является важной задачей органического синтеза.

**Цель работы.** Разработка простых и эффективных методов синтеза функционализированных по положению 3 производных хиноксалин-2(1*H*)онов, базирующихся на доступных исходных реагентах, и би- и трициклических азолоаннелированных систем на их основе.

**Научная новизна.** Разработан эффективный метод синтеза 3-( $\alpha$ -хлоралкил- и  $\alpha$ -хлорфенилалкил)хиноксалин-2(1*H*)онов, базирующийся на взаимодействии *o*-фенилендиамина с хлорпируватами, полученными из метилдихлорацетата и алкил- и фенилалкилальдегидов в условиях реакции Дарзана, и показана возможность использования полученных хиноксалинов в синтезе различных функциональнозамещенных по галогеналкильному фрагменту производных. Обнаружено, что 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилэтил)- и 3-( $\alpha$ -хлор- $\gamma$ -фенилпропил)хиноксалин-2(1*H*)оны под действием муравьиной кислоты в ее кипящем растворе, отщепляя молекулу HCl по схеме 1,2-элиминирования, подвергаются самоконденсации с образованием пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов, в то время как 3-( $\alpha$ -хлорбензил)хиноксалин-2(1*H*)он, не содержащий в заместителе при C<sup>3</sup> дополнительных метиленовых групп, количественно превращается в 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)он.

Найдено, что бромирование 3-фенилацетилхиноксалин-2(1*H*)она в системе AcOH/AcONa приводит к 3-бромфенилацетилхиноксалин-2(1*H*)ону в качестве основного и 2-фенил-3-гидроксифуоро[2,3-*b*]хиноксалину в качестве минорного продукта. Последний с высоким выходом получен при обработке 3-бромфенилацетил-хиноксалин-2(1*H*)она AcONa в диоксане. Гетероаннелирование цианато- и тиоцианатохиноксалин-2(1*H*)онов протекает с образованием соответствующих имидазо[3,4-*a*]– и тиазоло[3,4-*a*]хиноксалин-4(5*H*)онов, а гетероаннелирование их селеновых аналогов – с

образованием новой гетероциклической системы – селеназоло[3,4-*a*]хиноксалин-4(5*H*)она.

Обнаружены новые перегруппировки в системах: а) 3-( $\alpha$ -азидофеналкил)хиноксалин-2(1*H*)оны – уксусная кислота, б) 3-алканойлхиноксалин-2(1*H*)оны – 1,2-фенилендиамины, в) 3-( $\alpha$ -хлорарилметил)- и 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилэтил)хиноксалин-2(1*H*)оны –  $\alpha$ -пиколин, на основе которых впервые разработаны эффективные методы синтеза различных производных бензимидазола.

Синтезировано и охарактеризовано 68 новых соединений: функциональнозамещенные хиноксалин-2(1*H*)оны, аннелированные азоло[*a, b*]-, фуоро[*b*]- и пирроло[*a*]хиноксалины, бензимидазолонилхиноксалинонилпирролы, бензимидазоллилхиноксалины, спироиндолизинохиноксалины и индолизирилбензимидазолы.

**Практическая значимость** заключается в разработке простых в реализации и базирующихся на доступных исходных соединениях эффективных методов синтеза 3-хлоралкилхиноксалин-2(1*H*)онов и их функционально замещенных по галогеналкильному фрагменту производных и на их основе аннелированных азоло[*a, b*]-, фуоро[*b*]- и пирроло[*a*]хиноксалинов, а также различных бензимидазолсодержащих гетероциклических систем: бензимидазолонилхиноксалинонилпирролов, бензимидазоллилхиноксалинов и индолизирилбензимидазолов.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены и обсуждены на итоговых конференциях Казанского научного центра РАН (г. Казань, 2005-2008); VIII Научной школе-конференции по органической химии (Казань, 2005); XXII Европейском коллоквиуме по химии гетероциклических соединений (Бари (Италия), 2006); III Международной конференции “Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов” (Москва, 2006); Всероссийской научной конференции “Современные проблемы органической химии” (Новосибирск, 2007); XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 12 работ: 5 статей, в том числе 4 в реферируемых журналах, а также тезисы 7 докладов в материалах различных конференций.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 03-03-32865-а, 07-03-00613-а), Государственных контрактов федеральной целевой программы “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007-2012 годы”: № 02.512.11.2237 “Направленный поиск противовирусных соединений избирательного действия на основе модифицированных гетероциклических оснований нуклеиновых кислот и нуклеозидов” (шифр “2008-2-1.2-04-18-011”) и № 02.513.12.0018 “Самоорганизация наноразмерных контейнеров на принципах “снизу-вверх” с участием новых типов синтетически доступных гетероциклофанов” (шифр “2008-10-1.3-07-24-107”).

**Объем и структура работы.** Работа оформлена на 161 странице, содержит 47 рисунков и библиографию, включающую 221 наименование.

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, выводов, списка цитируемой литературы. В первой главе приведен литературный обзор по синтезу функционализированных производных хиноксалина на основе различных исходных реагентов: 1,2-арилендиаминов, производных анлина, производных различных азотсодержащих гетероциклических систем. Вторая глава включает разработку методов синтеза и функционализации 3-хлорфеналкилхиноксалин-2-(1*H*)онов. Третья глава посвящена изучению возможностей использования функционализированных производных хиноксалин-2-(1*H*)онов в синтезе азоло[*a, b*]аннелированных хиноксалинов. Четвертая глава включает в себя разработку методов синтеза производных

бензимидазолов на основе 3- $\alpha$ -азидо-, 3- феналканойл- и 3- $\alpha$ -хлорарилметил-хиноксалин-2(1*H*)онов. Пятая глава – экспериментальная часть.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

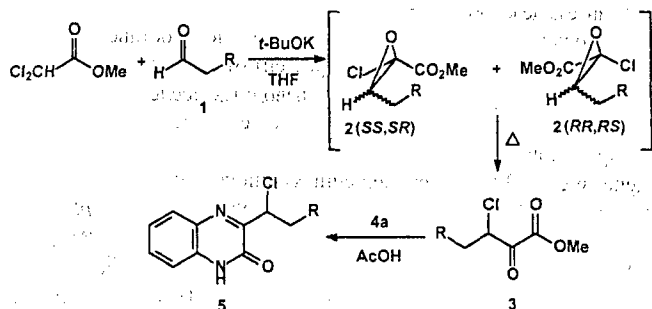
Среди многочисленных методов синтеза хиноксалиновой системы наиболее широко распространена конденсация *орто*-фенилендиамина (*о*-ФДА) с различными поставщиками двухуглеродных фрагментов, такими как дикарбонильные соединения,  $\alpha$ -галогенкарбонильные соединения, дигалогениды. Помимо этого для конструирования хиноксалинового цикла используют также различные металлокатализируемые реакции, что расширяет круг применяемых двухуглеродных синтонов. Так,  $\alpha$ -гидроксикетоны подвергаются окислительной циклизации с *о*-ФДА в присутствии переходных металлов (Mn, Pd, Ru, Cu) с образованием хиноксалинов, а кетоны с метиленовой группой вступают в реакцию с *о*-ФДА в присутствии PEG-400 (модифицированный полиэтиленгликоль). Эпоксиды также используются в качестве двухуглеродных синтонов в катализируемой висмутом реакции с *о*-ФДА. При этом следует отметить, что все же наиболее широко применяемыми являются дикарбонильные соединения. Реакции с ними, как правило, одностадийные, протекают с высокими выходами, не требуют дорогостоящих катализаторов и жестких условий.

Мы поставили целью разработать метод синтеза хиноксалинов, содержащих легко трансформируемые, в зависимости от поставленной задачи, фрагменты, отличный от известных ранее методов, позволяющих вводить только алкильные или арильные фрагменты, для функционализации которых требуются жесткие условия.

### Синтез изомерных хлоралкилглицидатов и хлоралкилпируватов и 3-замещенных хиноксалин-2(1*H*)онов на их основе

Для достижения поставленной цели был разработан метод синтеза галогеналкилзамещенных производных пировиноградной кислоты на основе метилдихлорацетата и различных альдегидов 1.

Варьирование используемого в реакции альдегида 1 позволило ввести в положение 3 хиноксалин-2(1*H*)она различные по длине и характеру заместители с атомом Cl в  $\alpha$ -положении.



4	(a)	(b)	(c)	(d)
R	Ph (5a); CH <sub>2</sub> Ph (5b); CH <sub>3</sub> (5c); CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (5d); (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (5e); (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> (5f); (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> (5g)	Ph (5h)	Ph (5i,j)	Ph (5k)

Взаимодействие метилдихлорацетата с альдегидами в присутствии *t*-BuOK в ТГФ протекает с образованием метилхлорглицидатов **2**, причем оптимальная температура реакции с альдегидами **1c-g** – –10 °С, а с альдегидами **1a,b** – –40 °С. При этом следует отметить, что реакции протекают стереоселективно, с образованием преимущественно одного диастереомера. Количество минорного диастереомера, исходя из данных ЯМР <sup>1</sup>H, не превышает 2-3%. Термическая изомеризация диастереомерных хлорглицидатов **2a-g** при 180 °С обеспечивает почти с количественными выходами образование желаемых хлорпируватов **3a-g**. Характерным признаком изомеризации хлорглицидатов **2a-g** в хлорпируваты **3a-g** является смещение сигнала метиновых протонов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H на ~1.5 м.д. в сторону слабых полей, в область, характерную для хлорпируватов с алифатическими заместителями (~5.0 м.д.).

Хлорпируваты **3a-g** без дополнительной очистки были использованы в реакции с 1,2-ФДА **4a-d**, которая при комнатной температуре в уксусной кислоте обеспечила образование 3- $\alpha$ -хлоралкилхиноксалин-2(1H)онов **5a-k** с выходами 70-85%.

Следует отметить, что хлорпируват **3a** в реакции с 3,4-диаминотолуолом **4c** приводит к образованию примерно в равных количествах изомерных хиноксалин-2(1H)онов **5i,j**, в то время как в реакции с 1,2-диамино-4-нитробензолом **4d**, в котором амино-группа в *п*-положении к нитро-группе дезактивирована, наблюдается образование преимущественно 6-нитрохиноксалин-2(1H)она **5k**.

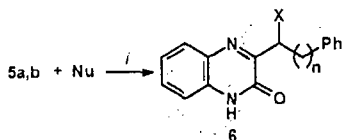
ИК спектры всех полученных хлорхиноксалинов **5a-k** характеризуются наличием полосы поглощения валентных колебаний C=O с частотой  $1666 \pm 5 \text{ см}^{-1}$  и валентных колебаний NH с частотами в области 2500-3200  $\text{см}^{-1}$ . Спектры ЯМР <sup>1</sup>H наряду с сигналами ароматических протонов в области 7.17 – 7.83 м.д., синглетным сигналом NH карбоамильной группы в области 12.47 – 12.65 м.д. имеют мультиплетные сигналы алифатических протонов в области 0.89-3.64 м.д. и 5.39 – 5.72 м.д. В соединении же **5a** протоны СНС1-СН<sub>2</sub>- группы в спектре ЯМР <sup>1</sup>H резонируют в виде сигналов АВХ-системы.

### Взаимодействие 3-( $\alpha$ -хлорбензил)-, 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилэтил)- и 3-( $\alpha$ -хлор- $\gamma$ -фенилпропил)хиноксалин-2(1H)онов с нуклеофильными реагентами

Успех в синтезе новых гетероциклических систем во многом зависит от доступности подходящего, в зависимости от поставленной цели, функционального производного исходного, планируемого для синтеза целевого гетероциклического соединения.

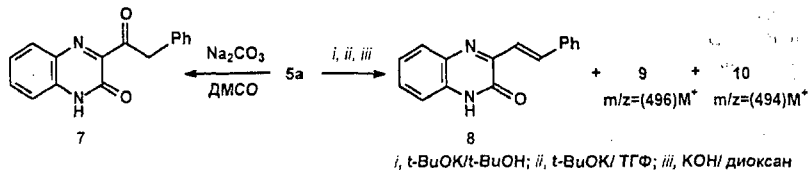
Наличие хлоралкилфенильного фрагмента в составе соединений **5a,b** предполагает в реакциях с нуклеофильными реагентами и основаниями образование не только новых 3- $\alpha$ -функционализированных производных исследуемых хиноксалинов, но и продуктов их дегидрогалогенирования как с участием алкильного, так и карбоамильного протонов.

Взаимодействие 3-( $\alpha$ -хлорзамещенных)хиноксалин-2(1H)онов со всеми изученными нуклеофилами протекает гладко и приводит к образованию исключительно 3-замещенных производных **6a-j**. Сигналы протонов феналкильного фрагмента в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах полученных соединений имеют мультиплетность, аналогичную сигналам протонов исходных хлорхиноксалинов, но резонируют в более сильных (**6a-d** и **6g-j**) или более слабых полях (**6e,f**) относительно таковых в исходных.



Nu	X	n	i	Выход, %
KOMe	OMe	1 (6a)	MeOH, Δ	73 (6a)
KOPr- <i>i</i>	OPr- <i>i</i>	1 (6b)	<i>i</i> -PrOH, Δ	69 (6b)
NaSCH <sub>2</sub> COOMe	SCH <sub>2</sub> COOMe	0 (6c), 2 (6d)	DMF	48 (6c), 55 (6d)
		1 (6e), 2 (6f)	CHCl <sub>3</sub> , Δ	78 (6e), 80 (6f)
		1 (6g), 2 (6h)	толуол, Δ	94 (6g), 86 (6h)
NaOH	OH	0 (6i), 1 (6j)	H <sub>2</sub> O, DMF	79 (6i), 70 (6j)

Наличие 3- $\alpha$ -хлорфенилэтильной группировки в составе хиноксалин-2(1H)она **5a** предполагает получение продукта дегидрохлорирования реакцией этого соединения с основаниями. Поэтому было изучено поведение соединения **5a** в таких системах, как *t*-BuOK/*t*-BuOH, *t*-BuOK/ТГФ, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMCO, КОН/диоксан, однако следует отметить, что во всех случаях в условиях реакций образуются трудноразделимые смеси продуктов. Так, при взаимодействии хлорхиноксалинона с карбонатом натрия в ДМСО в качестве основного продукта по данным масс-спектрального анализа образуется соединение с  $m/z=264(M^+)$ , что позволяет предположить протекание реакции Корнблума с образованием продукта оксо-дегидрозамещения **7**. В условиях же реакций с *t*-BuOK в *t*-BuOH, или *t*-BuOK в ТГФ или КОН в диоксане наряду с желаемым продуктом **8** получаются также соединения с  $m/z = 496$  (**9**) и  $m/z = 494$  (**10**), первый из которых, по-видимому, является димером образующегося гетеродиена, а второй — продуктом окисления соединения **9**.



Другим подходом к образованию продуктов элиминирования может служить взаимодействие 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилэтил)- и 3-( $\alpha$ -хлор- $\gamma$ -фенилпропил)хиноксалин-2(1H)онов **5a,b** с муравьиной кислотой, характеризующейся высокой ионизирующей способностью.

### Особенности превращений 3-( $\alpha$ -хлорбензил)-, 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилэтил)- и 3-( $\alpha$ -хлор- $\gamma$ -фенилпропил)хиноксалин-2(1H)онов в реакции с муравьиной кислотой

3-( $\alpha$ -Хлор- $\beta$ -фенилэтил)хиноксалин-2(1H)он **5a** в кипящей муравьиной кислоте подвергается самоконденсации с образованием пирроло[1,2-*a*]хиноксалина **11a** с  $m/z$  494. Аналогично в этой реакции ведет себя 3-( $\alpha$ -хлор- $\gamma$ -фенилпропил)хиноксалин-2(1H)он **5b**, давая также производное пирроло[1,2-*a*]хиноксалина **11b**. Структура пирроло[1,2-*a*]хиноксалина **11a** подтверждена рентгеноструктурным исследованием.

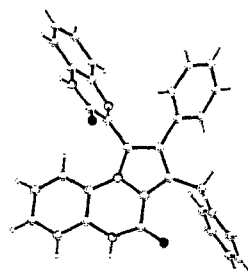
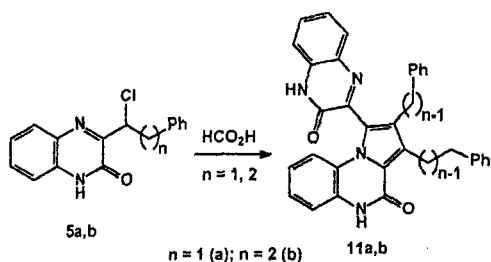
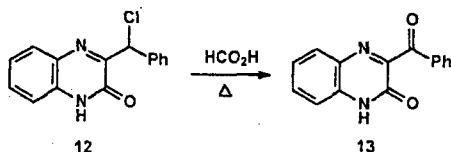


Рис. 1 Геометрия молекулы пирроло[1,2-а]хиноксалин-4(5H)она 11а в кристалле.

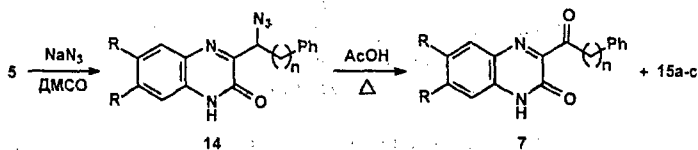
3-( $\alpha$ -Хлорбензил)хиноксалин-2(1H)он 12, который не имеет в своем составе активных метиленовых протонов, в растворе кипящей муравьиной кислоты количественно превращается в 3-бензоилхиноксалин-2(1H)он 13.



### Синтез и функционализация 3-фенилацетил- и 3-фенилпропаноилхиноксалин-2(1H)онов

Как видно из приведенной выше схемы, 3-фенилацетил- и 3-фенилпропаноилхиноксалин-2(1H)оны 7, в отличие от бензоилхиноксалин-2(1H)она, не могут быть получены непосредственно из соединений 5a,b кипячением в муравьиной кислоте. В связи с этим для получения соответствующих феналканоилпроизводных использовался разработанный ранее в лаборатории для получения бензоилхиноксалин-2(1H)она метод, основанный на оксо-де-гидро,азидо-бизамещении 3-( $\alpha$ -азидобензил)хиноксалин-2(1H)она под действием уксусной кислоты (ХГС – 2002 – С. 1704-1710).

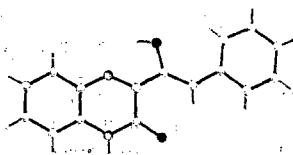
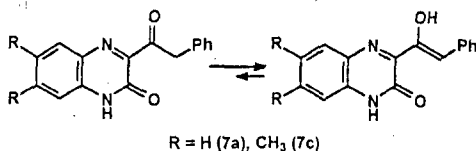
3-( $\alpha$ -Азидо- $\beta$ -фенилэтил)- и 3-( $\alpha$ -азидо- $\gamma$ -фенилпропил)хиноксалин-2(1H)оны 14a-c, полученные с количественными выходами взаимодействием соответствующих хлорхиноксалин-2(1H)онов 5a,b,h с азидом натрия в ДМСО, в кипящей уксусной кислоте подвергаются оксо-де-гидро,замещению с образованием кетонов 7a-c. При этом следует отметить, что кроме 3-феналканоилкетонов 7a-c, являющихся основными продуктами реакции, были выделены и минорные продукты 15a-c, которые будут подробно рассмотрены ниже (с. 13).



R = H, n = 1 (5a, 14a, 7a), 2 (5b, 14b, 7b); R = CH<sub>3</sub>, n = 1 (5h, 14c, 7c)

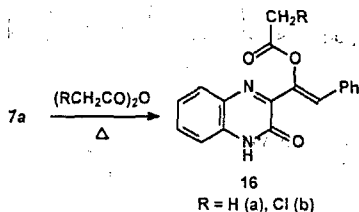


По данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектров соединения **7a,c** в растворе  $\text{DMSO-}d_6$  существуют в смеси двух таутомерных форм, причем, согласно интенсивностям сигналов метиленовых протонов (кетонная форма) с химическими сдвигами 4.37 м.д. для соединения **7a** и 4.38 м.д. для соединения **7c** и метиновых протонов (енольная форма) с химическими сдвигами 7.66 м.д. для соединения **7a** и 7.68 м.д. для соединения **7c**, енольная форма в этой смеси является преобладающей (соотношение енольной формы и кетонной составляет 9:1 для **7a** и 3.2:1 для **7c**). В кристаллическом же состоянии по данным РСА соединение **7a** существует в енольной форме, что подтверждается также отсутствием в ИК-спектрах **7a,c** полосы поглощения кетонной группы.



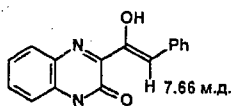
**Рис. 2** Геометрия молекулы 3-β-гидрокси-стирилхиноксалин-2(1H)она **7a** в кристалле

Соединение, содержащее только азидиновый фрагмент, было получено в результате О-ацилирования енола **7a** под действием ангидридов кислот.

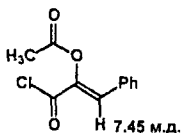


ИК-спектры О-ацильных производных **16** характеризуются наличием сигнала ацильной группы при  $1756 \text{ см}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается исчезновение сигналов протонов, характерных для keto-енольной таутомерной смеси исходного соединения. Сигнал винильного протона в соединениях **16** сдвигается в область слабых полей на 0.77 м.д. по сравнению с химическим сдвигом исходного енола **7a** и на 0.98 м.д. по сравнению с рассчитанным по уравнению Паскаля\* химическим сдвигом олефинового протона для модельного соединения **I** с ацетокси-группой в *транс*-положении к нему, геминальной фенильной группой и хлорформильной группой в *цис*-положении, параметр экранирования которой является наибольшим из известных [171], что вероятно обусловлено не только вкладом хиноксалинового фрагмента, но и вкладом водородного связывания при образовании шестичленной хелатной структуры.

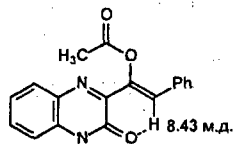
\* Уравнение Паскаля  $\delta_{\text{C}=\text{C},\text{H}} = 5.25 + Z_{\text{геом}} + Z_{\text{цис}} + Z_{\text{транс}}$ , где 5.25 – химический сдвиг (м.д.) протонов этилена,  $Z_{\text{геом}}$ ,  $Z_{\text{цис}}$ ,  $Z_{\text{транс}}$  – аддитивные параметры экранирования соответствующими заместителями.  $Z_{\text{геом}}(\text{Ph}) = 1.38$ ;  $Z_{\text{транс}}(\text{O}(\text{C})\text{R}) = 0.64$ ;  $Z_{\text{цис}}(\text{O}(\text{C})\text{Cl}) = 1.46$ .



7a

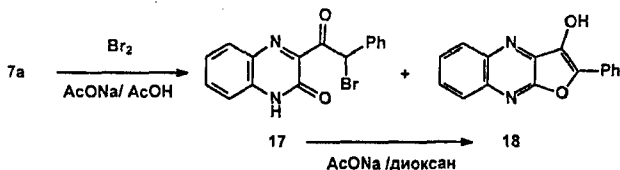


17

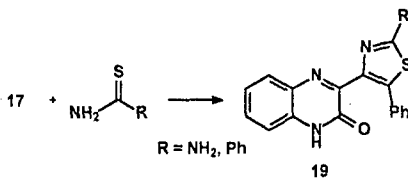


16a

Наличие активной метиленовой группировки в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе 3-фенилацетилхиноксалин-2(1H)она позволило получить его производное, содержащее высоко реакционноспособную  $\alpha$ -галогенкарбонильную функцию. Так, при бромировании соединения 7a в уксусной кислоте в присутствии эквивалентного количества ацетата натрия образуется в качестве основного продукта соединения 17, в ИК-спектре которого появляется новая полоса карбонильной группы в области  $1716\text{ см}^{-1}$ . Подтверждением получения 3-фенилбромометилхиноксалин-2(1H)она 17 является также исчезновение в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов протонов, характерных для keto-енольной таутомерной смеси исходного соединения, и появление синглетного сигнала протона  $\text{CHBr}$  при 6.93 м.д. В условиях данной реакции наряду с основным хиноксалин-2(1H)оном 17 нами выделен и побочный продукт - фуро[2,3-b]хиноксалин 18. Последний также был получен с высоким выходом взаимодействием бромкетона 17 с двукратным избытком ацетата натрия в диоксане.

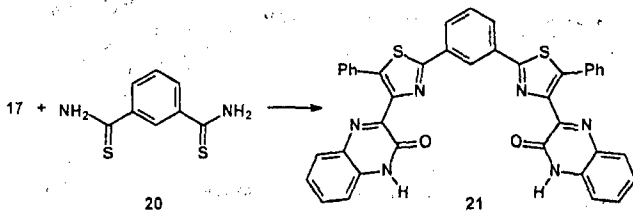


Наличие в соединении 17  $\alpha$ -бромкарбонильного фрагмента позволит использовать его в реакциях с бинуклеофильными реагентами для построения различных гетероциклических систем. Было изучено взаимодействие  $\alpha$ -бромкетона 17 с тиомочевинной и тиобензамидом в кипящем растворе метанола, при последующей обработке реакционной смеси раствором соды приводящее к триазолизамещенным хиноксалин-2(1H)омам 19.



19

Использование вместо тиобензамида изофталойлтиоамида 20 позволило синтезировать бис-аналог соединения 19 – бис-триазолилхиноксалинилбензол 21. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полученного соединения 21 характеризуется, наряду с сигналами двух хиноксалиновых и двух фенильных колец, уширенным синглетным сигналом протона Н(2) при 8.64 м.д., дублет дублетным сигналом протона Н(5) при 7.78 м.д и дублетным сигналом протонов Н(4) и Н(6) при 8.17 м.д. Структура полученного соединения подтверждена также масс-спектральными данными.



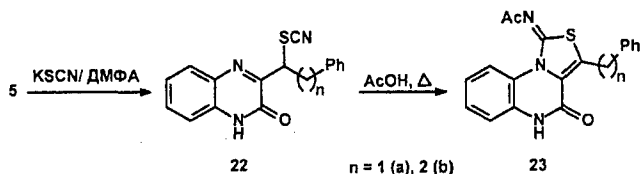
Наличие в полученном бистиазолиххиноксалин-2(1*H*)онилбензоле **21** различных типов атомов в эндо- и экзо-циклических функциональных группах позволит использовать его в качестве комплексообразующего реагента и структурного блока для построения макроциклических систем.

### Азолааннелирование 3-замещенных производных хиноксалин-2(1*H*)онов

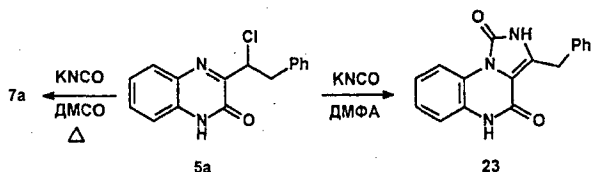
Наличие *эндо*- (карбамоильной) и *экзо*- ( $\alpha$ -фенилхлоралкильной) групп в комбинации с другими функциональными группировками в составе 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилэтил)- и 3-( $\alpha$ -хлор- $\gamma$ -фенилпропил)хиноксалин-2(1*H*)онов **5a, b** делает их перспективными ключевыми соединениями в синтезе разнообразных конденсированных гетероциклических систем аннелированием различных гетероциклов по *a* и *b* сторонам хиноксалина.

**[a]Аннелирование:** Ранее было показано, что существует относительно короткий и простой путь к 3-фенилпроизводным азола[*a*]аннелированных хиноксалинов через легкодоступный 3-( $\alpha$ -хлорбензил)хиноксалин-2(1*H*)он **12** (*ЖОрХ.* – 2003 – Т. 39 – С. 135-140). С использованием последнего в реакциях с изотиоанатом, тиоцианатом и алионами соединений, содержащих активную метиленовую группировку, в качестве синтетических эквивалентов соответствующих сиитонов  $N^-=C^+$ -,  $HN=C^+-S^-$ ,  $R-C^+=C-R_1$  были получены имидазо[1,5-*a*]-, тиазоло[3,4-*a*]- и пирролохиноксалины. Однако все они имеют только одну высоко реакционноспособную карбамоильную группу. Введение дополнительной легко трансформируемой группировки в состав этих молекул позволило бы существенно увеличить синтетический потенциал соединений, особенно если группировка была бы благоприятно расположена относительно карбамоильной группы для совместного участия в дальнейших процессах. В связи с этим было изучено поведение 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилэтил)- и 3-( $\alpha$ -хлор- $\gamma$ -фенилпропил)хиноксалин-2(1*H*)онов **5a, b** в реакциях с такими поставщиками двухатомного фрагмента, как тиоцианат и изотиоцианат калия.

Взаимодействие хиноксалин-2(1*H*)онов **5a, b** с KSCN в ДМФА при комнатной температуре в течение 7 дней приводит к образованию соответствующих тиоцианатзамещенных производных **22**, о чем свидетельствует появление в ИК-спектрах полученных соединений полосы поглощения SCN-группы в области 2156  $cm^{-1}$ . Соединения **22** содержат благоприятно расположенные относительно друг друга нуклеофильный (иминная группа хиноксалинового цикла) и электрофильный (атом углерода тиоцианатного фрагмента) центры, что в кислотнокатализируемых условиях, при активации иминогруппы в результате имино-аминной таутомерии, должно привести к замыканию по *a*-стороне хиноксалиновой системы. Действительно, кипячение тиоцианатзамещенных хиноксалин-2(1*H*)онов **22** в уксусной кислоте в течение 8 часов приводит к образованию тиазоло[3,4-*a*]хиноксалин-4(5*H*)онов **23** с активными метиленовыми группами, позволяющими использовать их в дальнейших синтесах.



Следует отметить, что проведение реакции хлоралкилхиноксалин-2(1*H*)он **5a** с  $\text{KNCO}$  в диметилформамиде приводит к образованию с хорошими выходами имидазо[1,5-*a*]хиноксалинона **24**, в то время как в ДМСО происходит окислительное дегидрогалогенирование с образованием кетона **7a**.



Несмотря на многообразие азохиноксалинов, их селеновые аналоги – селеназо[3,4-*a*]хиноксалины, представляющие определенный интерес в плане сравнения биологических и физико-химических свойств с другими представителями азо[*a*]хиноксалинов – до сих пор не получены.

Как следует из предложенных нами методов синтеза, другим синтетическим эквивалентом двухатомного фрагмента может быть селеновый аналог тиоцианата калия – селеноцианат калия, взаимодействие которого с 3-( $\alpha$ -хлорфенил)хиноксалин-2(1*H*)онами **5a,b** приведет к ключевым продуктам на пути к желаемым трициклическим системам.

Нуклеофильное замещение атома хлора в соединениях **5a,b** протекает в растворе ДМФА в присутствии избытка  $\text{KSeCN}$  в атмосфере аргона в течение двух суток при комнатной температуре для хлорфенилэтилхиноксалинона **5a** и при 40 °С для хлорфенилпропилхиноксалинона **5b**. Последующая водная обработка приводит к образованию светло-розовых кристаллов соединений **25a,b**. В ИК-спектрах полученных соединений **25a,b** присутствует характерная полоса поглощения  $\text{SeCN}$ -группы в области 2150-2155  $\text{cm}^{-1}$ , в спектрах же ЯМР  $^1\text{H}$  сигналы метиновых протонов сдвигаются на ~0.5 м.д. в область более сильных полей по сравнению с соответствующими сигналами в исходных соединениях **5a,b**, у которых метиновые протоны резонируют при 5.67 и 5.43 м.д. соответственно. Структура 3-( $\alpha$ -селеноцианато- $\gamma$ -фенилпропил)хиноксалин-2(1*H*)она **25b** подтверждена данными РСА.

Селеназоаннелирование хиноксалина **25a** проводилось в кипящей уксусной кислоте в течение 15 часов, в то время как для **25b** понадобилось 5 часов. В пользу образования селеназо[3,4-*a*]хиноксалиновой трициклической системы свидетельствует смещение в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  дублетного сигнала протона Н(9) соединений **26a,b** на 2.1 м.д. в более слабые поля ( $\delta=9.9$  м.д.) по сравнению с сигналом протона Н(5) в исходных **25a,b**, а также изменение химических сдвигов и мультиплетности сигналов протонов  $\text{sp}^3$ -гибридизованных углеродных атомов, а именно, в более слабых полях вместо сигналов АВХ-системы группы  $-\text{CH}-\text{CH}_2-$  в соединении **25a** и вместо сложных мультиплетных сигналов ABCDX-системы группы  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  в соединении **25b** появляются синглетный сигнал  $\text{CH}_2$  группы ( $\delta=4.8$  м.д.) соединения **26a** и два

триплетных сигнала  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  группы ( $\delta=3.0-3.7$  м.д.) соединения **26b**, что подтверждает исчезновение асимметрического центра в молекулах **26a, b**. В ИК спектрах исчезает полоса поглощения  $\text{SeCN}$ -группы.

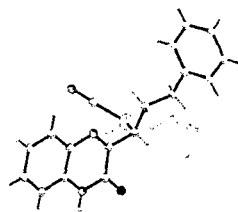
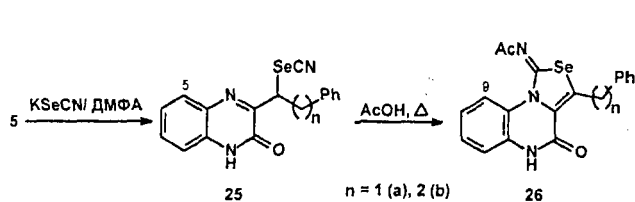
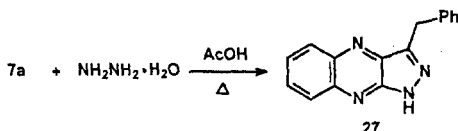


Рис. 3 Геометрия молекулы **25b** в кристалле

**[b]Аннелирование:** Наличие в составе хиноксалин-2(1H)она **7a**  $\beta$ -дикарбонильной группы, состоящей из экзо- и эндо-циклического фрагмента, предполагает проведение *b*-аннелирования этого соединения в реакциях с различными бинуклеофильными реагентами.

Взаимодействие соединения **7a** с гидразингидратом в кипящей уксусной кислоте приводит к образованию соответствующего пиразоло[4,5-*b*]хиноксалина **27**. Смещение синглетного сигнала протонов метиленовой группы в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  полученного соединения в слабые поля на 0.40 м.д. ( $\delta=4.53$  м.д.) относительно такового в исходном подтверждает, что метиленовая группа находится между двумя ароматическими системами.



Таким образом показано, что 3-замещенные хиноксалин-2(1H)оны могут быть использованы, в зависимости от поставленной цели, для синтеза конденсированных как по *a*-, так и по *b*-стороне производных хиноксалинов.

Однако синтетические возможности 3-замещенных хиноксалин-2(1H)онов не ограничиваются получением аннелированных систем. Исследуемые соединения также могут быть поставщиками бензимидазольного фрагмента.

### 3-Замещенные хиноксалин-2(1H)оны в качестве поставщиков бензимидазольной системы

**Самоконденсация 3-( $\alpha$ -азидозамещенных)хиноксалин-2(1H)онов под действием уксусной кислоты как эффективный одностадийный метод синтеза 3-(4-бензимидазолон-1-илпиррол-2-ил)хиноксалин-2(1H)онов**

Как было показано, 3-( $\alpha$ -азидофенэтил)хиноксалин-2(1H)он **14a** в кипящей уксусной кислоте подвергается гидролизу с образованием с высокими выходами кетона **7a** и примесных количеств соединения **15a**. Однако при использовании ледяной уксусной кислоты в качестве основного продукта было получено соединение **15a** – производное пиррола с хиноксалииновым и бензимидазольным фрагментами.

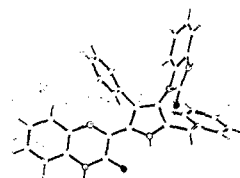
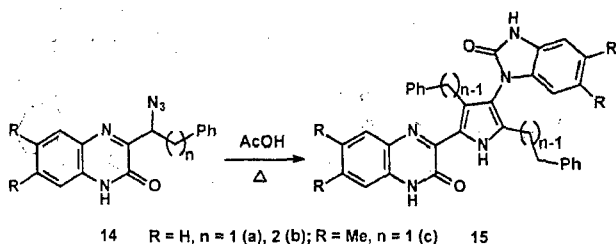


Рис. 4 Геометрия молекулы соединения 15а в кристалле

Установлено, что соотношение продуктов реакции меняется в зависимости от содержания воды в уксусной кислоте. Так, при использовании технической уксусной кислоты содержание соединений **7а** и **15а** составляет 87 и 13% от общей массы, в то время как в ледяной уксусной кислоте – 10 и 90%. Проведение реакции в 70%-ной уксусной кислоте приводит исключительно к образованию кетона.

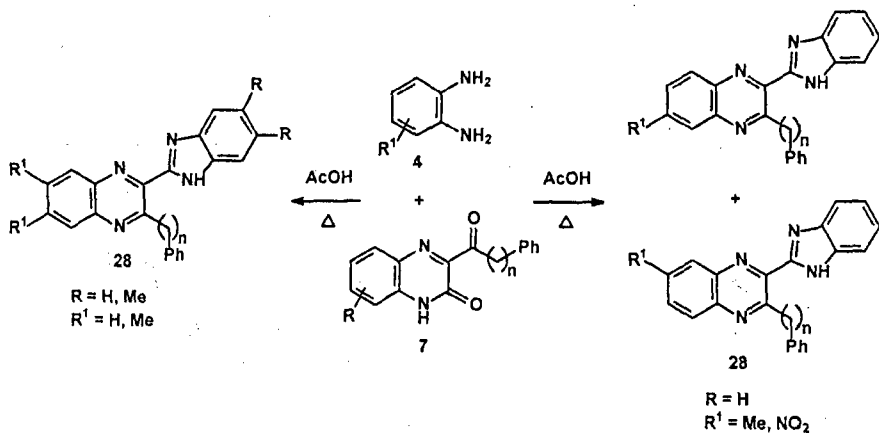
Аналогично в условиях реакции ведут себя и 3- $\alpha$ -азидозамещенные производные **14b,c**, подвергаясь самоконденсации с образованием соединений **15b,c**.

Как видно из структуры соединения **15а**, которая установлена методом РСА, для формирования пиррольного цикла молекула, претерпевающая перегруппировку, поставляет  $C^4-C^5$  фрагмент, а другая молекула –  $N^1-C^2-C^3$  фрагмент. Таким образом, при конструировании пиррольной системы одна молекула хиноксалинона выступает в качестве формального  $\alpha$ -дикарбонильного соединения, поставляя  $C^3-C^{\alpha}$  фрагмент, а другая – в качестве енамина, поставляя  $NH_2-C^{\alpha}-C^{\beta}$  фрагмент. Это является первым случаем использования реагентов, формально содержащих дикарбонильную и енаминную системы, для построения пиррольного цикла.

Другой особенностью этой реакции является перегруппировка хиноксалиновой системы в бензимидазолоновую. Надо отметить, что в отличие от приведенной выше реакции, где имеет место образование соединения с бензимидазолоновым фрагментом, образование соединения с бензимидазольным фрагментом было отмечено ранее в реакции бензоилхиноксалин-2(1H)она **13** и его производных с *o*-ФДА (Изв. АН, сер. хим. – 2004 – С. 159-169). Для того, чтобы выяснить, влияют ли дополнительные метиленовые группы в заместителе при атоме  $C^3$  хиноксалиновой системы на то, какой фрагмент образуется, бензимидазольной или бензимидазолоновым, было изучено взаимодействие 3-фенилацетил- и 3-фенилпропаноилхиноксалин-2(1H)онов **7a,b** и их производных с 1,2-диаминобензолами **4a-d**.

### Конденсация 3-алканонилхиноксалин-2(1H)онов с 1,2-диаминобензолами как эффективный одностадийный метод синтеза 2-бензимидазол-2-илхиноксалинов

3-Фенилацетил- и 3-фенилпропаноилхиноксалин-2(1H)оны **7a,b** и их производные в реакции с 1,2-диаминобензолами **4**, такими как *o*-ФДА **4a**, 1,2-диамино-4,5-диметилбензол **4b**, 3,4-диаминотолуол **4c** и 4-нитро-1,2-диаминобензол **4d**, в уксусной кислоте ведут себя аналогично бензоилхиноксалин-2(1H)ону, подвергаясь перегруппировке с образованием соответствующих 2-бензимидазол-2-илхиноксалинов **28**.



7	4	Выход 28, %
R = H, n = 1 (7a)	4a	28a 81%
R = H, n = 2 (7b)	4a	28b 87%
7a	4b	28c 90%
7b	4b	28d 83%
7a	4c	(28e + 28f) 78%*
7a	4d	(28g + 28h) 85%*
7b	4d	(28i + 28j) 79%*
R = 6-Me, 7-Me, n = 1 (7c)	4a	28k 80%

\*Суммарный выход изомерных бензимидазолилхиноксалинов

Следует отметить, что взаимодействие 3-фенилацетилхиноксалин-2(1H)она 7a с 3,4-диаминотолуолом 4c, также как и с 4-нитро-1,2-диаминобензолом 4d, приводит, согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектров сырых продуктов, к образованию смеси двух изомерных продуктов в примерно равных количествах. Это связано с тем, что вероятность первоначальной атаки аминогруппы по атому углерода  $\text{C}^3$  и по алканонильной группе в ходе перегруппировки примерно равна.

Об образовании бензимидазольной системы свидетельствует наличие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений уширенных синглетов протонов Н(5) и Н(6) и мультиплетов протонов Н(4) и Н(7) при 7.30-7.40 и 7.67-7.90 м.д. соответственно. Образование в условиях реакции бензимидазолилхиноксалинов подтверждено также данными РСА на примере соединения 28g.

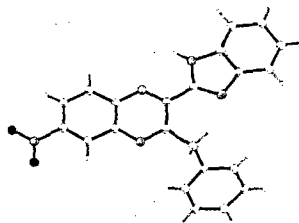
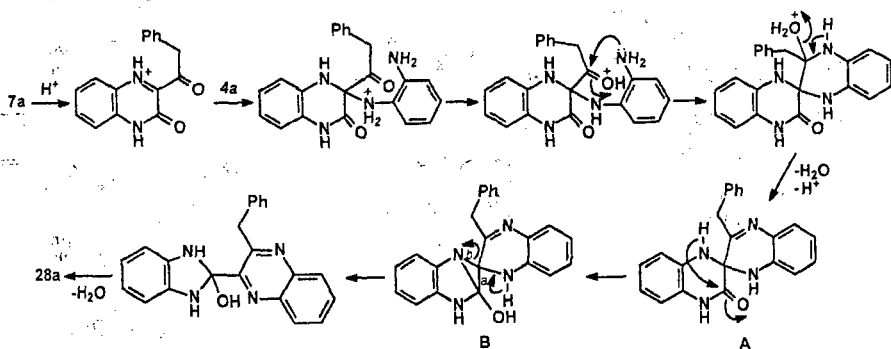


Рис. 5 Геометрия молекулы 2-бензимидазол-3-бензил-6-нитрохиноксалина 28g в кристалле

Образование продукта перегруппировки можно представить схемой, по которой на начальной стадии происходит атака амино-группы *o*-ФДА на атом  $\text{C}^3$ -хиноксалинового цикла, за чем следует каскадное превращение, включающее в себя а) атаку второй амино-группы на алканонильный атом углерода с образованием спирохиноксалина А, б) внутримолекулярное электрофильное присоединение аминного атома

азота по карбамойльной карбонильной группе с образованием спиросоединения типа **B**, в) сужение цикла с разрывом связи  $C^3-N^4$  в промежуточной циклической системе **B** и г) элиминирование воды.



В пользу предложенного механизма протекания реакции свидетельствует образование спиросоединений, подобных структуре **A**, в реакциях хиноксалининов с другими бинуклеофильными реагентами (*Изв. АН сер. хим.* – 2007– С. 2386–2394).

Возвращаясь к механизму образования бензимидазолоновой системы при кипячении 3-( $\alpha$ -азидозамещенных)хиноксалин-2(1H)онов **14a-c** в уксусной кислоте, можно сказать, что, по-видимому, разрыв связи в интермедиате **B** происходит в этом случае по *b*-, а не по *a*- стороне хиноксалинового фрагмента.

Понимание пути протекания реакции позволяет расширить возможности новой перегруппировки для синтеза других производных бензимидазола. Как видно из приведенной схемы, ключевым соединением, приводящим к образованию продуктов перегруппировки является спиросоединение **A**. Возникает вопрос, реализуется ли эта реакция и для других систем, содержащих спиро- $C^3$ -атом хиноксалиновой системы. В связи с этим мы поставили своей целью исследовать такие реакции, в которых возможно образование соединения, содержащего спиро- $C^3$ -атом хиноксалиновой системы.

#### Конденсация 3-( $\alpha$ -хлорарилметил)- и 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилэтил)хиноксалин-2(1H)онов с $\alpha$ -пиколином как эффективный метод синтеза индолизинилбензимидазолов

Реакция 3-( $\alpha$ -хлорарил)- **12** и 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилэтил)хиноксалин-2(1H)онов **5a** с  $\alpha$ -пиколином **29** в его кипящем растворе в течение 9 ч ведет к образованию с высоким выходом 2-(3'-индолизин-2'-ил)бензимидазолов **30**, состав которых установлен элементарным анализом и масс-спектрометрией, а структура спектральными (ИК,  $N^1$  ЯМР) методами, а для соединений **30a,b** и рентгеноструктурными исследованиями. Как видно из структуры соединения **30**, в конструировании двух новых, отличных от исходных, гетероциклических систем – имидазольной и индолизиновой, принимают участие  $C^2-C^3-C(Cl)Ph$  и  $N=CH-Me$  фрагменты хиноксалиновой **12,5a** и  $\alpha$ -пиколиновой **29** систем соответственно.



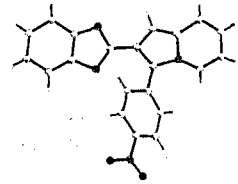
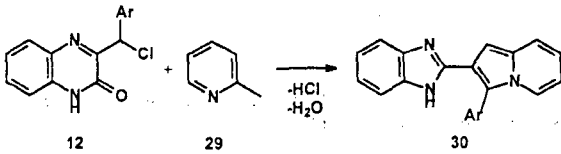
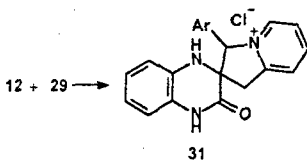


Рис. 6 Геометрия молекулы 30b в кристалле

	Ar	Продукт(выход)	Т. пл., °С
1	Ph	30a (78%)	246-248
2	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H	30b (72%)	>300
3	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	30c (76%)	160-162
4	3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	30d (65%)	170-172
5	CH <sub>2</sub> Ph	30e (70%)	155-157

Особенностью протекания исследуемой реакции является то, что в кипящем растворе  $\alpha$ -пиколина сначала наблюдается полное растворение соединений 12, после чего тут же происходит обильное выпадение кристаллов, которые в ходе реакции постепенно растворяются. Выход полученного после часового кипячения реакционной смеси кристаллического продукта, имеющего четкую температуру плавления, составляет 10-41% от массы исходных соединений. Спектр  $H^1$  ЯМР этих продуктов наряду с тремя группами сигналов пиридиниевого, фенильного и фениленового колец соответственно при 7.99-8.71, 7.17-7.58 и 6.23-6.74 м.д. содержит три синглетных сигнала при 6.53-6.74, 7.08-7.54 и 10.94-10.97 м.д. и квадруплетный сигнал протонов АВ – системы при 3.83-3.90 и 4.37-4.66 м.д. с константой  $^2J \approx 18.5$  Гц. При этом сигналы фениленовых протонов смещаются в сторону сильных полей по сравнению с химическими сдвигами сигналов протонов фениленового кольца (7.33-7.83 м.д.) исходного соединения, что свидетельствует об участии иминного атома углерода в реакции, в результате чего атом азота иминной группы превращается в электронодонорный аминный атом. Этих данных в совокупности с уже имеющимися достаточно для того, чтобы образующимся на первой стадии продуктам присписать структуру спиросоединений 31. Структура соединений 31a,c также подтверждена данными РСА (рис. 7, 8).



31	Ar	Выход	Т. пл., °С
a	Ph	37%	271-273
b	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10%	272-274
c	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	41%	263-265
d	3,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	16%	274-276

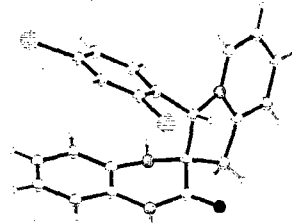
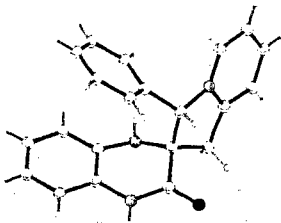
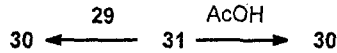


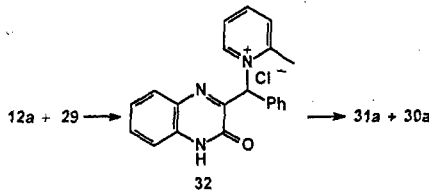
Рис. 7 Геометрия молекулы спиро-[хиноксалин-2,2'-индолизин]-3(4H)она 31a в кристалле

Рис. 8 Геометрия молекулы спиро-[хиноксалин-2,2'-индолизин]-3(4H)она 31c в кристалле

Надо отметить, что спиро- соединение **31** не только в кипящем растворе  $\alpha$ -пиколина, но и в уксусной кислоте, с высокими выходами превращается в 2-(индолизин-2'-ил)бензимидазол **30**.



Проведение реакции в более мягких условиях, чем образование спиросоединения или продуктов его перегруппировки – производных бензимидазола, позволило выделить и охарактеризовать продукт первой стадии реакции, который получается в результате нуклеофильного замещения атома хлора пиридиновым атомом азота  $\alpha$ -пиколина. Так, при перемешивании 3-( $\alpha$ -хлорбензил)хиноксалин-2(1H)она **12a** в  $\alpha$ -пиколине при 50 °С в течение 3 часов наблюдается выпадение кристаллов, спектр ЯМР  $^1\text{H}$  которых соответствует структуре **32**. Но даже в этих достаточно мягких условиях наблюдается образование спиросоединения, о чем свидетельствует наличие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси сигналов соединения **31a**, примерное содержание которого (3%) оценено по отношению интегральных интенсивностей сигналов соединений **31a** и **32**. Дальнейшее перемешивание соединения **32** в  $\alpha$ -пиколине при более высоких температурах завершается либо образованием спирохиноксалина **31a**, либо образованием производного бензимидазола **30a** в зависимости от температуры и продолжительности проведения реакции.



Выделенные и охарактеризованные в реакциях 3-( $\alpha$ -хлорарилметил)хиноксалин-2(1H)-онов **12** с  $\alpha$ -пиколином пиколиниевая соль **32** и спиро-соединения **31** являются убедительным доводом в пользу приведенного выше механизма перегруппировки хиноксалинового цикла в бензимидазольный.

Таким образом, найден и разработан эффективный метод синтеза производных бензимидазола, способный конкурировать с другими известными методами, которые требуют, как правило, жестких условий проведения реакции и не позволяют получать желаемые продукты с удовлетворительными выходами.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. В результате систематического исследования реакции метилдихлорацетата с алкил- и феналкилальдегидами разработан эффективный метод синтеза хлоралкилпируватов, взаимодействие которых с 1,2-диаминобензолами дает 3-( $\alpha$ -хлоралкил)- и 3-( $\alpha$ -хлорфеналкил)хиноксалин-2(1H)оны – ключевые соединения в синтезе функциональнозамещенных производных хиноксалин-2(1H)онов, таких как 3-( $\alpha$ -азидо- $\beta$ -фенилэтил)-, 3-( $\alpha$ -азидо- $\gamma$ -фенилпропил)-, 3-( $\alpha$ -метокси- $\beta$ -фенилэтил)-, 3-( $\alpha$ -изопропилокси- $\beta$ -фенилэтил)-, 3-( $\alpha$ -гидрокси- $\beta$ -фенилэтил)-, 3-( $\alpha$ -пиперидинил- $\beta$ -фенилэтил)-, 3-( $\alpha$ -пиперидинил- $\gamma$ -фенилпропил)-, 3-(фенилацетил)-, 3-(фенилпропаноил)-, 3-( $\alpha$ -тиоцианато- $\beta$ -фенилэтил)-, 3-( $\alpha$ -тиоцианато- $\gamma$ -фенилпропил)-, 3-( $\alpha$ -селена-

цианато- $\beta$ -фенилэтил)-, 3-( $\alpha$ -селенацианато- $\gamma$ - фенилпропил)хиноксалин-2(1H)оны, которые получаются взаимодействием с различными нуклеофильными реагентами.

2. Направление реакции 3-( $\alpha$ -хлорбензил)-, 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилэтил)- и 3-( $\alpha$ -хлор- $\gamma$ -фенилпропил)хиноксалин-2(1H)онов с муравьиной кислотой и структура образующихся продуктов зависят от числа метиленовых групп в заместителе при атоме C<sup>3</sup> хиноксалинового цикла: 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилэтил)- и 3-( $\alpha$ -хлор- $\gamma$ -фенилпропил)хиноксалин-2(1H)оны подвергаются самоконденсации с образованием пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов, в то время как 3-( $\alpha$ -хлорбензил)хиноксалин-2(1H)он количественно превращается в 3-бензоилхиноксалин-2(1H)он.

3. Бромирование 3-фенилацетилхиноксалин-2(1H)она в системе AcOH/AcONa приводит к 3-бромфенилацетилхиноксалин-2(1H)ону в качестве основного продукта и 2-фенил-3-гидроксифуоро[2,3-*b*]хиноксалину в качестве минорного. Высокие выходы образования 2-фенил-3-гидроксифуоро[2,3-*b*]хиноксалина достигаются при обработке 3-бромфенилацетилхиноксалин-2(1H)она AcONa в диоксане.

4. 3-( $\alpha$ -Тиоцианато- $\beta$ -фенилэтил)- и 3-( $\alpha$ -тиоцианато- $\gamma$ -фенилпропил)хиноксалин-2(1H)оны и их селеновые аналоги под действие уксусной кислоты претерпевают внутримолекулярную конденсацию с образованием тиазоло[3,4-*a*]хиноксалин-4(5H)онов и новой гетероциклической системы - селеназоло[3,4-*a*]хиноксалин-4(5H)она.

5. 3-( $\alpha$ -Азидофеналкил)хиноксалин-2(1H)оны в кипящей ледяной уксусной кислоте претерпевают самоконденсацию с образованием производного пиррола, содержащего хиноксалиноновый и бензимидазолоновый фрагменты, при этом для формирования пиррольного кольца молекула, претерпевающая хиноксалиноно-бензимидазолоновую перегруппировку, поставляет C<sup>4</sup>-C<sup>5</sup> фрагмент, выступая в качестве формального дикарбонильного соединения, а другая молекула - N<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup> фрагмент, выступая в качестве енамина.

6. 3-Алканонилхиноксалин-2(1H)оны под действием 1,2-фенилендиаминов при кратковременном нагревании в уксусной кислоте претерпевают хиноксалиноно-бензимидазольную перегруппировку с образованием 2-бензимидазоллилхиноксалинов, при этом фрагмент C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup>-C(O) исходного 3-алканонилхиноксалин-2(1H)она полностью переходит в бензимидазоллилхиноксалин, внедряясь в структуры как хиноксалинового, так и вновь построенного бензимидазольного циклов.

7. Взаимодействие 3-( $\alpha$ -хлорарилметил)- и 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta$ -фенилэтил)хиноксалин-2(1H)онов с  $\alpha$ -пиколином протекает с сужением пиразинового цикла в результате перегруппировки с участием C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup>-C(Cl)Ph и N=C-Me фрагментов хиноксалиновой и  $\alpha$ -пиколиновой систем соответственно с образованием 2-(3'-арилндолизин-2'-ил)бензимидазолов. Показано, что перегруппировка протекает через такие промежуточные соединения, как 1-(хиноксалин-2(1H)он-3-илфенилметил)- $\alpha$ -пиколинийхлорид и 3'-арил-1',2',3',1,2-пентагидроспиро[хиноксалин-2,2'-нидолизин]-3(4H)он.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:

**Статьи:**

1. Balandina A. Application of theoretically computed chemical shifts to structure determination of novel heterocyclic compounds [Text] / A. Balandina, D. Saifina, V. Mamedov, Sh. Latypov // J. of Molecular Structure – 2006 – P. 77-81.
2. Мамедов В.А. Поликонденсированные азотсодержащие гетероциклы XVI. Селенозоло[3,4-*a*]- и тиазоло[3,4-*a*]хиноксалин-4(5*H*)оны [Текст] / В.А. Мамедов, Д.Ф. Сайфина, Е.А. Бердников, И.Х. Ризванов // Изв. АН, сер. хим. – 2007. – С. 2055-2060.
3. Мамедов В.А. 3-( $\alpha$ -Азидоалкил)хиноксалин-2(1*H*)оны и алкилхиноксалинил-кетоны на их основе. [Текст] / В.А. Мамедов, Д.Ф. Сайфина, Е.А. Бердников // ХГС– 2007 – С. 574-577.
4. 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 –P. 4644-4647.
5. Mamedov V.A. An efficient one-step method for the synthesis of 2-(indolizin-2-yl)benzimidazoles from quinoxalinones and  $\alpha$ -picoline via a novel rearrangement [Text] / V.A. Mamedov, D. F. Saifina, A.T. Gubaidullin, A. F. Saifina, I.Kh. Rizvanov, // Tetrahedron Lett. – 2008 –P. 6231-6233.

**Тезисы докладов:**

1. Сайфина Д.Ф. Функциональные производные 3-( $\alpha$ -хлорфензил)- и 3-( $\alpha$ -хлорфенилпропил)хиноксалин-2(1*H*)онов. Синтез и свойства. [Текст] / Д.Ф. Сайфина, В.А. Мамедов, Е.А. Бердников // Тез. докл. VIII Молодежная научная школа-конференция по органической химии. – Казань. – 2005. – С. 24.
2. Mamedov V.A. Darzens condensation. An old reaction – new possibilities [Text] / V.A. Mamedov, H. Hamamoto, T. Komiyama, D.F. Saifina, E.A. Berdnikov, Ya.A. Levin, S. Tsuboi // XXII European Colloquium on Heterocyclic Chemistry. – Bari (Italy) – 2006 – P. 56.
3. Сайфина Д.Ф. Селенозоло[3,4-*a*]хиноксалин-2(1*H*)она на основе 3-( $\alpha$ -хлорбензил)-, 3-( $\alpha$ -хлорфензил)- и 3-( $\alpha$ -хлор- $\beta,\gamma$ -дигидроциннамил)хиноксалин-2(1*H*)онов [Текст] / Д.Ф. Сайфина, В.А. Мамедов, Е.А. Бердников // Тез. докл. III Международная конференция “Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов” посвященная памяти проф. А.Н. Коста. Азотсодержащие гетероциклы. – Москва. – 2006. – Т. 2. – С. 234.
4. Сайфина Д.Ф. 3-( $\alpha$ -Селеноцианатофензил)хиноксалин-2(1*H*)оны и 1-амино-3-бензилселенозоло[3,4-*a*]хиноксалин-4(5*H*)оны на их основе [Текст] / Д.Ф. Сайфина, В.А. Мамедов, Е.А. Бердников // Тез. докл. III Международная конференция “Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов” посвященная памяти проф. А.Н. Коста. Азотсодержащие гетероциклы. – Москва. – 2006. – Т. 2. – С. 418.
5. Сайфина Д.Ф. 3-Замещенные хиноксалин-2(1*H*)оны – перспективные ключевые соединения в синтезе конденсированных гетероциклических систем заданного строения / Д.Ф. Сайфина, В.А. Мамедов // Тез. докл. VII Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета – Казань – 2007 – С. 104.
6. Сайфина Д.Ф. Особенности превращений 3-( $\alpha$ -хлорбензил)-, 3-( $\alpha$ -хлорфензил)- и 3-( $\alpha$ -хлорфенилпропил)хиноксалин-2(1*H*)онов под действие муравьиной кислоты [Текст] /

Д.Ф. Сайфина, В.А. Мамедов // Тез. докл. Всероссийской научной конференции «Современный проблемы органической химии». – Новосибирск. – 2007 – С. 224.

7. Сайфина Д.Ф. Хиноксалиноно-бензоимидазольная и хиноксалиноно-бензоимидазолоновая перегруппировки [Текст] / Д.Ф. Сайфина, В.А. Мамедов, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов // Тез. докл. VIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии – Москва – 2007 – С. 219.

Handwritten signature of D.F. Saifina in black ink, consisting of the name 'Saif' in a cursive script with a horizontal line above the 'i' and a flourish at the end.

