Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи

КОПТЯЕВА Ольга Сергеевна

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРАЗИНОВ С НУКЛЕОФИЛАМИ

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Бакулев Василий Алексеевич

Екатеринбург – 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. Изучение взаимодействия конденсированных пиразинов с нуклеофилами (литературный обзор) 10

1.1. Нуклеофильное замещение галогенов в ароматическом и гетероароматическом ядрах 10

1.1.1. Общие закономерности, механизмы и принципы 10

1.1.2. Особенности замещения фтора в ароматическом ядре хиноксалинов 22

1.2. Нуклеофильное замещение водорода 24

1.2.1. Общие закономерности, механизмы и принципы 24

1.2.2. Нуклеофильное замещение водорода в конденсированных диазинах 30

ГЛАВА 2. Обсуждение результатов 39

2.1. Выбор исходных конденсированных пиразинов и нуклеофилов 39

2.2. Особенности реакций хиноксалинов с 3-метил-1-фенилметилпиразол-5-оном в присутствии основания 41

2.3. Сопоставление реакционной способности исходных конденсированных пиразинов и их протонированных форм 44

2.4. Реакции хиноксалинов с С-нуклеофилами 50

2.4.1. Взаимодействие хиноксалинов с С-нуклеофилами в присутствии кислоты 50

2.4.2. Особенности реакций хиноксалинов с индолами 58

2.5. Реакции хиноксалин-2-онов с С-нуклеофилами 61

2.5.1. Взаимодействие хиноксалин-2-онов с С-нуклеофилами в присутствии кислоты 62

2.5.2. Особенности взаимодействия хиноксалин-2-онов с β-дикарбонильными соединениями 63

2.5.3. Особенности реакций хиноксалин-2-онов с альдегидами 66

2.6. Реакции птеридин-2,4-дионов с С-нуклеофилами 70
2.7. Особенности замещения фтора в 6,7-дифторхиноксалинах 73
2.7.1. Изучение подвижности атомов фтора в хиноксалинах 74
2.7.2. Реакции хиноксалинов со спиртами 76
2.7.3. Реакции хиноксалинов и хиноксалонов с аминами 77
2.8. Квантово-химические расчеты распределения электронной плотности во фторированных хиноксалинах и хиноксалонах 81
2.9. Исследование противомикробной и противогрибковой активности полученных соединений 83
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть 89
3.1. Синтез исходных соединений 90
3.2. Реакции хиноксалинов с С-нуклеофилами 91
3.3. Реакции хиноксалонов с С-нуклеофилами 99
3.4. Реакции птеридин-2,4-дионов с нуклеофилами 109
3.5. Реакции хиноксалинов со спиртами 112
3.6. Реакции хиноксалинов с аминами 114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 120
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ 122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

1,4-Диазины, конденсированные с ароматическим или гетероароматическим ядрами, проявляют широкий спектр биологической активности, в связи с чем сформировался устойчивый интерес к получению и исследованию новых представителей этой группы соединений. Так, среди бензоаннелированных пиразинов - хиноксалинов - найдены соединения, проявляющие противораковую, противовоспалительную, антидепрессантную, противовирусную, антидиабетическую и др. типы активности. Также известно, что производные хиноксалина проявляют высокую противомикробную активность. В связи с развитием резистентности бактерий к применяемым антибиотикам поиск новых эффективных противомикробных препаратов в ряду вышеупомянутых соединений не теряет своей актуальности.

Среди конденсированных пиразинов – хиноксалин является достаточно удобным и перспективным объектом для функционализации как по гетероароматическому, так и по ароматическому ядрам молекулы, что может позволить вводить фармакофорные фрагменты и заместители для варьирования биологических и физико-химических свойств целевого продукта.

Пиразиновый цикл также является составной частью птеридинов, играющих важную роль в клеточном метаболизме и в ряду которых находится большое число значимых природных и синтетических биологически активных соединений.

Несмотря на перспективность поиска новых биологически активных соединений среди конденсированных пиразинов, методы синтеза веществ данного ряда, содержащих фармакофорные группы, разработаны недостаточно. Так, модификации органических гетероароматических соединений обычно осуществляют посредством нуклеофильного замещения анионно-стабилизированных групп (-Hal, $-SO_3R$, $-NO_2$ и др.). В том числе

широкое распространение в последнее время получили методы кросс-сочетания, применение которых может осуществляться без использования галогенированных исходных соединений, но в тоже время связано с применением переходных металлов и дополнительных лигандов.

Современные тенденции развития органической химии определяют направления по разработке методов, которые наряду с атомной экономией должны учитывать еще и требования экологической безопасности процессов («зеленая химия»). Поэтому ключевое значение в синтезе приобретают методы прямого образования С-С-связей в гетероароматических соединениях, которые позволяют получать целевые продукты, исключающие при этом дополнительные синтетические стадии введения легко уходящих групп и использование металлических катализаторов.

Некоторые главы работы были выполнены при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант 18-33-00727 мол_а) и Российского Научного Фонда (грант № 18-13-00161).

Цель работы: Разработка способов функционализации конденсированных 1,4-диазинов посредством реакций нуклеофильного замещения атомов водорода в гетероциклическом фрагменте и фтора в ароматической части молекулы для получения новых биологически активных соединений.

Для достижения заданной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать реакционную способность конденсированных 1,4-диазинов по отношению к С-нуклеофилам в условиях основного или кислотного катализов.

2. Оценить реакционную способность конденсированных 1,4-диазинов по отношению к С-нуклеофилам методом вольтамперометрии в условиях кислотной активации субстратов.

3. Синтезировать новые производные хиноксалина, хиноксалин-2-она и лумазина путем замещения атома водорода в диазиновом фрагменте молекул в реакциях с различными типами С-нуклеофилов.

4. Изучить регионаправленность нуклеофильного замещения атомов фтора в 6,7-дифторхиноксалинах в реакциях с различными нуклеофилами, оценить влияние на неё заместителей в положениях 2 и 3 соответствующих соединений.

5. Исследовать противомикробную и противогрибковую активность полученных конденсированных диазинов.

Научная новизна и теоретическая значимость работы:

- Показано, что потенциалы электрохимического восстановления протонированных форм конденсированных азинов могут служить диагностическими критериями качественной оценки их реакционной способности по отношению к нуклеофилам.
- Установлено, что гидрохлориды хиноксалина и 6,7-дифторхиноксалина в присутствии нуклеофилов дают катион-радикалы, которые могут участвовать как в процессах нуклеофильного замещения водорода, так и в побочных реакциях димеризации исходных соединений.
- Получены ряды новых производных хиноксалина, хиноксалин-2-она и лумазина.
- При взаимодействии хиноксалин-2-она с β-дикарбонильными соединениями получены производные новой гетероциклической системы, 6a,7-дигидро-5*H*-пиридо[1,2-*a*]хиноксалин-6,8-диона.
- В реакции с конденсированными пиразинами введены новые С-нуклеофильные реагенты. Обнаружены примеры домино-превращений при взаимодействии хиноксалин-2-она с алифатическими альдегидами.

Практическая значимость работы:

- Предложена эффективная стратегия синтеза производных конденсированных 1,4-диазинов, которая позволяет получать целевые соединения в условиях кислотного катализа без предварительных стадий функционализации субстрата, использования металлических катализаторов и применения специальных окислителей.

- В результате исследования нуклеофильного замещения атомов фтора в ароматической части хиноксалинов разработаны эффективные методы получения алкиламинопроизводных фторхиноксалинов.
- Разработан удобный метод синтеза неизвестных ранее производных 1-метилптеридин-2,4-диона и 1,3-диметилптеридин-2,4-диона.
- Синтезированы производные конденсированных пиразинов, обладающие высокой противомикробной и умеренной фунгистатической активностью, что обуславливает перспективность поиска в этих рядах соединений для создания препаратов в области лечения микробных и грибковых инфекций.

Методология и методы исследования:

При проведении исследования использован широкий набор традиционных методов синтеза, выделения и очистки органических соединений. Контроль протекания реакций проводился визуально и с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Структура и состав синтезированных соединений установлены с помощью современных методов анализа: масс-спектрометрии, спектроскопии ИК, ЯМР ^{1}H, ЯМР ^{13}C, вольтамперометрии, элементного анализа, рентгеноструктурного анализа (РСА).

Положения, выносимые на защиту:

1. Исследование реакционной способности конденсированных пиразинов по отношению к С-нуклеофилам в условиях основного и кислотного катализа.
2. Изучение реакционной способности конденсированных пиразинов по отношению к С-нуклеофилам методом вольтамперометрии в условиях кислотной активации субстратов.
3. Изучение регионаправленности нуклеофильного замещения атомов фтора в 6,7-дифторхиноксалинах в реакциях с нуклеофилами, оценка влияния заместителей в гетероядре хиноксалинов.
4. Первичные исследования противомикробной и противогрибковой активности полученных соединений.

Достоверность полученных данных подтверждается использованием

современных методов определения структуры, состава и чистоты органических соединений. Измерения физико-химических характеристик проводились на сертифицированном оборудовании в центрах коллективного пользования Уральского Федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, а также Института органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Постовского.

Личный вклад автора состоит в сборе и анализе литературных данных, участии в планировании целей и задач исследования, проведении химических экспериментов и интерпретации полученных данных, в подготовке публикаций по результатам исследований.

Апробация. Результаты работы доложены (с опубликованием тезисов) на XXIII, XXV, XXVI, XXVII и XXVIII Всероссийских конференциях «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2013, 2015, 2016, 2017 и 2018 гг.), II Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии», (Екатеринбург, 2014 г.), II конференции «Химия в федеральных университетах» (Екатеринбург, 2014 г.), международной конференции «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» (Санкт-Петербург, 2015 г.), IV Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2015 г.), Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016 г.), «Байкальских чтениях по органической химии» (Иркутск, 2017 г.), международной конференции в Германии (Регенсбург, 2017 г.), Всероссийской конференции с международный участием по органической химии (Владикавказ, 2018 г.), международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2018 г.).

Публикации. Содержание работы было опубликовано в 26 научных работах, в том числе в 10 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, и 16 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 144 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной химической и биологической части, выводов. Работа содержит 70 схем, 13 рисунков и 10 таблиц. Библиографический список включает 165 ссылок на литературные источники.

ГЛАВА 1. Изучение взаимодействия конденсированных пиразинов с нуклеофилами (литературный обзор)

В связи с темой диссертационного исследования в обзоре рассматриваются методы проведения реакций бензо-1,4-диазинов (хиноксалинов) и пиримидо-1,4-диазинов (лумазинов)[1] с нуклеофилами. Описаны основные механизмы реакций и особенности протекания процессов в зависимости от структуры реагентов и условий проведения синтеза.

1.1. Нуклеофильное замещение галогенов в ароматическом и гетероароматическом ядрах

1.1.1. Общие закономерности, механизмы и принципы

Классический метод получения производных конденсированных 1,4-диазинов включает предварительную функционализацию исходного соединения, которая заключается в замещении атома водорода на электрофильный фрагмент (чаще всего галоген). При этом субстрат предоставляет пару электронов, а электрофил - вакантную орбиталь для взаимодействия с электрофилом. Далее проводят реакцию нуклеофильного замещения с соответствующим нуклеофилом для получения целевого продукта, но на этот раз субстрат и реагент меняются ролями, и исходное соединение предоставляет вакантную орбиталь с последующим отщеплением вспомогательной группы и ароматизацией молекулы. Реакцию осуществляют с электроно-избыточными соединениями, реакционный центр которых может быть расположен на различных элементах (например: N, O, C, S). Возможность протекания процесса связана с активацией связи углерод – нуклеофуг, которая обусловлена поляризацией связи, а также достигается с

[1] Далее производные хиноксалинов и птеридин-2,4-дионов мы будем называть конденсированными 1,4-диазинами или пиразинами.

помощью изменения структурных особенностей соединения или применением каталитических методов.

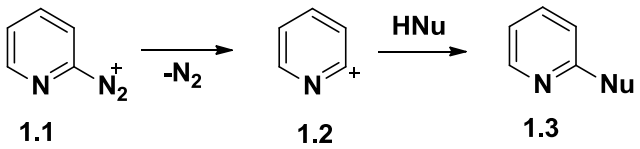
Основные закономерности протекания реакций нуклеофильного ароматического замещения описаны в работах Дж. Миллера, Ф. Террье, Х. Ван дер Пласа, Дж. Беннета, Р. Росси, М. Макоши, О. Н. Чупахина, В. Н. Чарушина, А. Ф. Пожарского и др. [1-13], но несмотря на это интенсивно развиваются новые подходы и методы реализации данного типа реакций, что обуславливается многообразием синтетических возможностей, которые они открывают.

Реакции нуклеофильного замещения в ароматическом кольце могут осуществляться по различным механизмам, среди которых выделяют четыре основных:

1. *Мономолекулярный механизм.* S_N1

Механизм данного типа встречается редко и реализуется в ароматическом ряду главным образом за счет разложения солей диазония в кислых средах в отсутствии света и восстановителей. Например, диазониевая группа в катионе пиридил-2-диазония **1.1** очень быстро замещается при действии таких нуклеофилов как вода или фторид-ион, причем скорость реакции почти не зависит от природы нуклеофила. На этом основывается вывод, что лимитирующей стадией процесса является образование гетарильного катиона **1.2**, взаимодействие которого с нуклеофилами приводит к продуктам замещения по типу **1.3** (схема 1.1) [14].

Схема 1.1

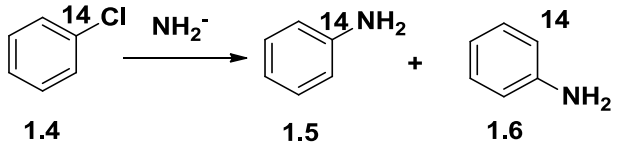


2. *Ариновый механизм.*

В некоторых случаях реакции нуклеофильного замещения идут через промежуточные продукты - арины, которые образуются при отщеплении атомов или групп атомов, находящихся в *о*-положении друг к другу.

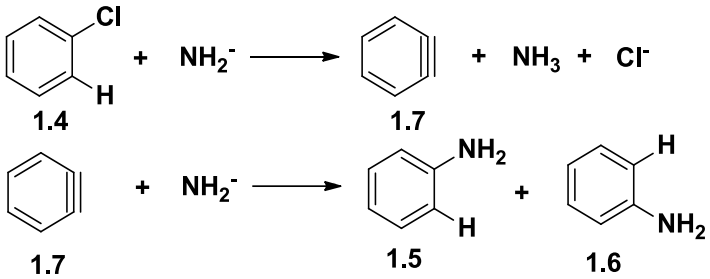
Взаимодействия по данному механизму характерны для галогенидов (**1.4**), которые не имеют активирующих групп и требуют проведения реакций в сильноосновных средах. Стоит отметить, что в данном случае нуклеофил не всегда занимает место уходящей группы. Так в литературе показано, что в реакции хлорбензола, меченного изотопом углерода ^{14}C, с амидами щелочных металлов происходит практически равное образование анилинов по первому (с меткой) (**1.5**) и по второму (**1.6**) положениям (схема 1.2) [15].

Схема 1.2



Установлено, что ключевым интермедиатом в этих реакциях является высокоактивный арин **1.7**, присоединяющий нуклеофил по любому из концов тройной связи (схема 1.3).

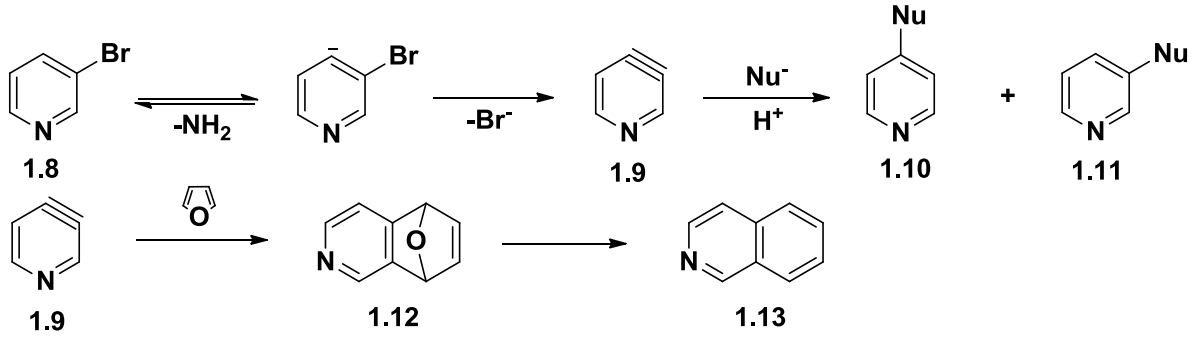
Схема 1.3



Стоит отметить, что порядок активности замещения галогенов в ходе реализации аринового механизма следующий: Br > I > Cl > F (при проведении реакции с KNH_2 в жидком NH_3). Ряд активности замещения галогенов является одним из показателей того, что реакция проходит именно по ариновому, а не по механизму ароматического нуклеофильного замещения [15]. Кроме того одним из важных доказательств образования арина является возможность его улавливания с помощью реагентов-ловушек [16]. Так, в реакции 3-бромопиридина **1.8** с избытком амида калия в жидком аммиаке образуются 4- и 3-аминопиридины **1.10**, **1.11**, а при проведении

синтеза в присутствии фурана выделен аддукт **1.12**, восстановление которого дает изохинолин **1.13** (схема 1.4).

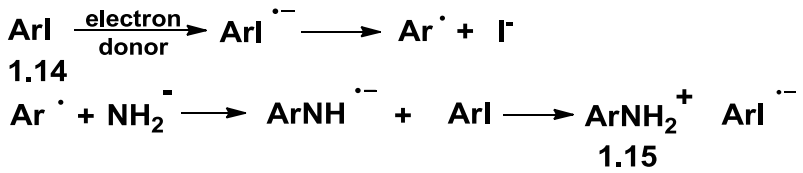
Схема 1.4



3. $S_{RN}1$ (радикально-нуклеофильное) замещение.

Данный механизм был описан Беннетом и Кимом в 1970 г. для неактивированных арилгалогенидов в присутствии жестких оснований [17]. По существу, $S_{RN}1$ является цепным механизмом: первая стадия представляет собой зарождение цепи, за которой следует ряд возобновляемых превращений (схема 1.5.).

Схема 1.5

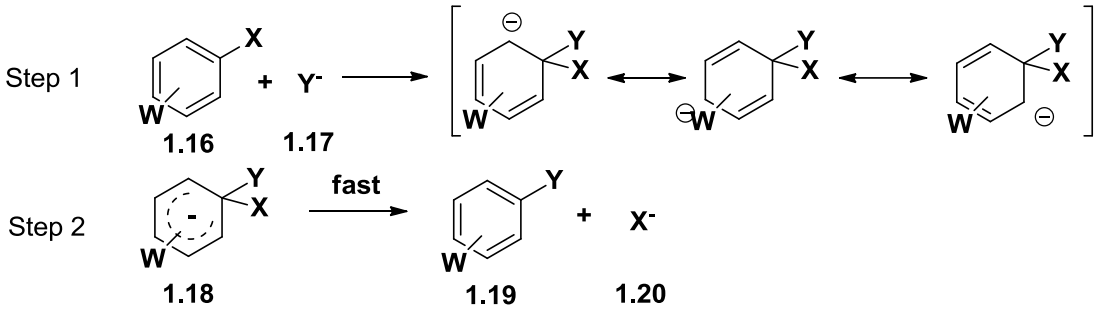


Для осуществления реакции по механизму $S_{RN}1$ требуется донор электронов, которым выступает основание (например, KNH_2 в NH_3), также возможна и фотохимическая генерация радикалов. Одним из главных доказательств протекания реакции по $S_{RN}1$-механизму считают торможение процесса в присутствии ингибиторов радикальных процессов [18, 19].

4. *Механизм присоединения-отщепления (бимолекулярный, S_NAr)* является наиболее распространенным в нуклеофильном ароматическом замещении и характерен для большинства реакций конденсированных пиразинов с нуклеофильными реагентами.

S_NAr протекает как двухстадийный процесс: первая стадия включает атаку нуклеофилом **1.17** атома углерода соединения **1.16**, несущего уходящую группу, при этом возникает промежуточное соединение - анионный σ-комплекс **1.18**; за ней следует вторая стадия – элиминирование уходящей группы **1.20** с регенерацией ароматического кольца в соединении **1.19** (схема 1.6.).

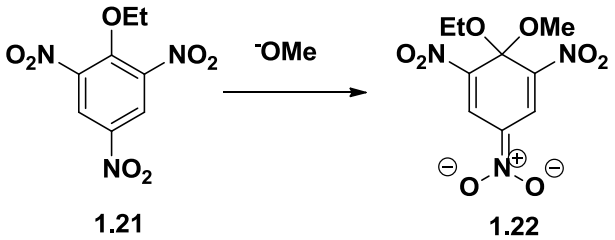
Схема 1.6



W – электроно-акцепторная группа
X – уходящая группа
Y - нуклеофил

В литературе представлены подробные обзоры реакций, проходящих по бимолекулярному механизму [1,10]. Наиболее убедительным фактом, подтверждающим протекание реакции по механизму S_NAr, является выделение стабильных σ-аддуктов. Так, в 1902 г. в реакции между 2,4,6-тринитрофенолом и метоксид-ионом были получены стабильные соли, названные солями Мейзенгеймера (схема 1.7.) [20]. В настоящее время описан широкий ряд примеров выделения стабильных σ-аддуктов в реакциях присоединения - отщепления [21].

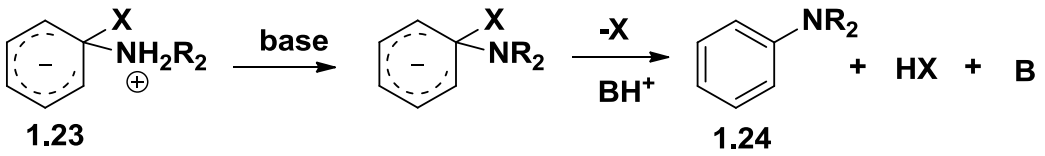
Схема 1.7



Отличительной особенностью бимолекулярного механизма S_NAr является то, что на первом этапе протекания процесса связь Ar-X не разрывается (если первая стадия является скорость-определяющей). Это позволило предположить, что в ходе реакции между молекулами осуществляется электронный перенос [22]. Из этого следует, что изменение типа уходящей группы не должно оказывать значительного эффекта на протекание реакции. Было установлено, что при изменении радикала (F, Cl, Br, I, SOPh, SO_2Ph) скорость реакции меняется незначительно. Таким образом, в ряду галогенов, которые наиболее часто используются в качестве нуклеофугов, скорость отщепления будет определяться полярностью, а не поляризуемостью связи. В ряду F>Cl>Br величина частичного положительного заряда на атоме углерода полярной связи $C^{\sigma+}$-$X^{\sigma-}$ уменьшается, и в данных реакциях наилучшей уходящей группой является атом фтора [23, 24].

При протекании реакции по бимолекулярному механизму возможно применение основного катализа. В этом случае используются соединения, содержащие вторичные аминогруппы, которые являются относительно слабоуходящими. Аминогруппа не участвует в первой стадии механизма реакции, но катализирует вторую стадию, повышая скорость стадии депротонирования, что является важным доказательством в пользу протекания реакции по двухстадийному механизму (схема 1.8) [25].

Схема 1.8

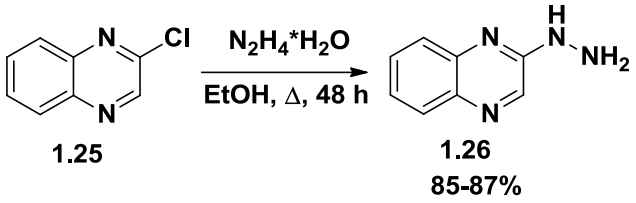


Осуществление описываемого типа взаимодействий во многом зависит от активации реакционного центра – атома углерода, при котором находится нуклеофуг. Активация может быть осуществлена при введении акцепторных заместителей в ароматическое кольцо субстрата или при наличии в кольце гетероатомов (структурная активация), при непосредственном воздействии

на связь Ar-Hal (катализ соединениями меди) либо при внедрении металла в связь Ar-Hal (катализ комплексами никеля и палладия). Рассмотрим типы активации более подробно.

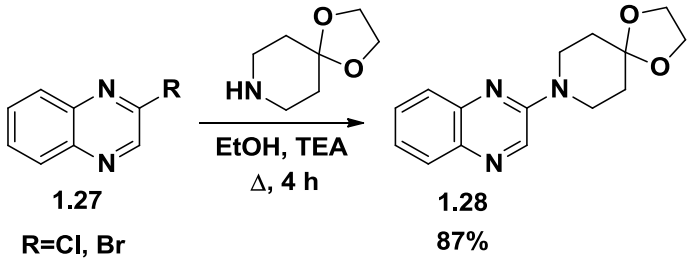
Наличие двух атомов азота в структуре хиноксалина облегчает протекание реакций нуклеофильного замещения галогенов. Так, учеными из Японии, Бразилии и Англии было получено гидразинопроизводное хиноксалина **1.26** при взаимодействии 1-хлорхиноксалина **1.25** с гидразином в условиях нагревания или выдерживания при комнатной температуре в спирте (схема 1.9). Далее полученные соединения модифицировались уже по гидразиновому фрагменту в ходе получения препаратов для лечения раковых заболеваний [26, 27].

Схема 1.9



В работе исследователей Фуджимото и Томата галогенозамещенные хиноксалины **1.27** вступали в реакции с вторичным амином при нагревании в спиртовом растворе в течение 4 ч. в присутствии триэтиламина (TEA) (схема 1.10). Примечательно, что синтез соединения **1.28** является первой стадией в рамках получения антагонистов рецептора орексина, которые используются для лечения бессонницы и панических состояний [28].

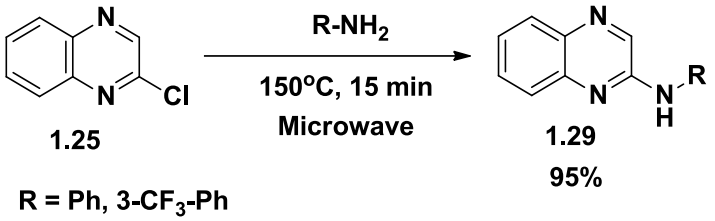
Схема 1.10



Для увеличения выходов и уменьшения времени протекания реакции исследователями применялся метод микроволнового облучения реакционной

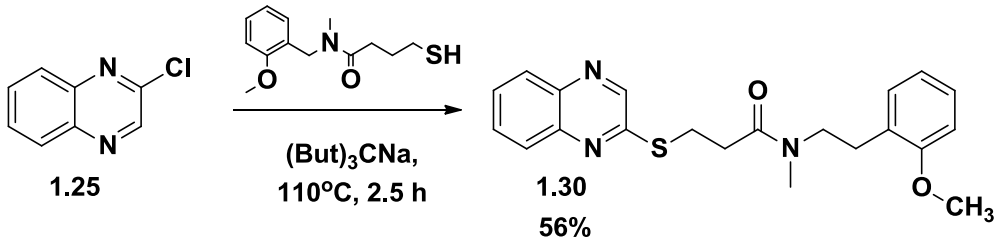
массы; в данных условиях реакции успешно протекали только с N-нуклеофилами (схема 1.11) [29].

Схема 1.11



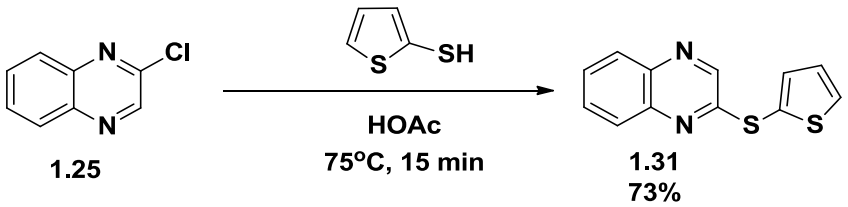
Запатентованы результаты работы ученых Бенароуз и Барбей-Трив, которые проводили реакции галогенозамещенного хиноксалина **1.25** с меркаптопроизводным. При этом соединение **1.30** было получено при нагревании реакционной смеси в диметилсульфоксиде (ДМСО) при добавлении бутилата натрия и гидроксида натрия (схема 1.12) [30].

Схема 1.12



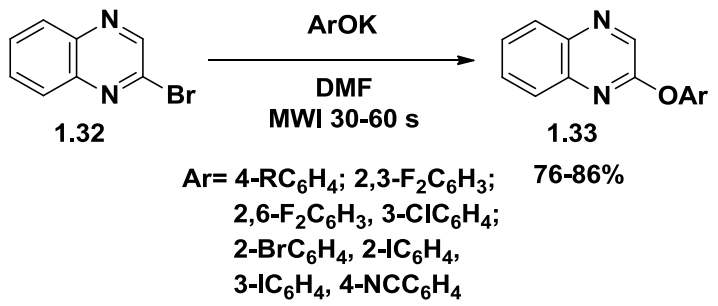
Метод получения тиенилсульфида из предварительно активированного с помощью кислотного катализа 2-хлорхиноксалина (**1.25**) обнаружили К. Баррет и сотрудники. Продукт ароматического нуклеофильного замещения **1.31** был получен при нагревании реагентов в уксусной кислоте в течение 15 мин (схема 1.13) [31].

Схема 1.13



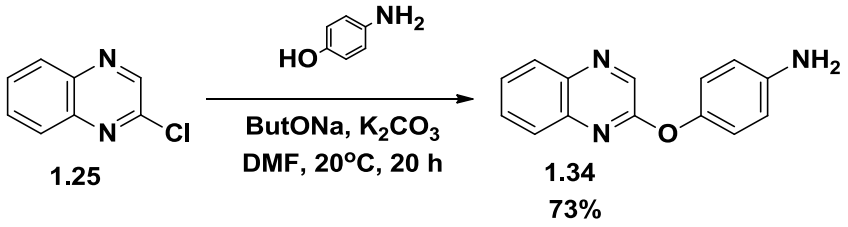
Серия 2-замещенных О-нуклеофилами производных хиноксалина **1.33** была успешно синтезирована из 2-бромхиноксалина **1.32** при использовании микроволнового облучения. При этом авторами отмечено, что в условиях нагревания нуклеофильное гетероароматическое замещение требует присутствия металлического катализатора, что связано с низкой нуклеофильностью электронодефицитных феноксид-ионов [32].

Схема 1.14



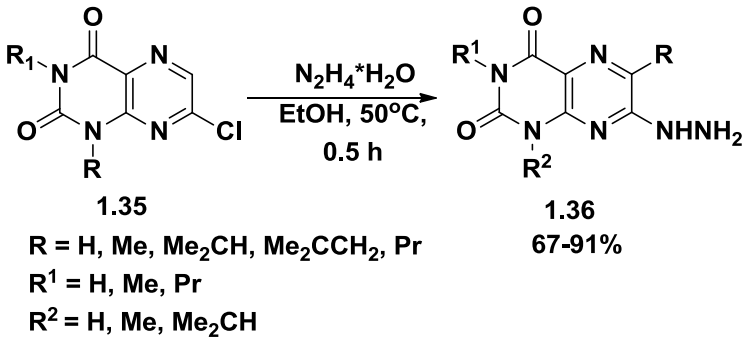
В 2016 г. метод получения 4-(хиноксалин-2-илокси)анилина **1.34** был запатентован китайскими исследователями. Синтез проводился при комнатной температуре с добавлением трет-бутоксида натрия и карбоната калия (схема 1.15) [33].

Схема 1.15



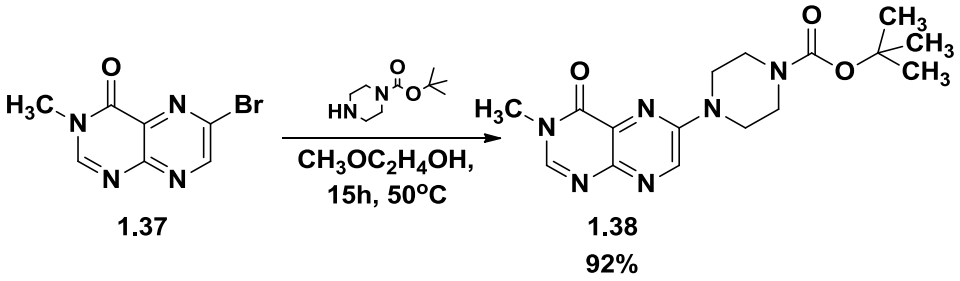
Обработка 7-хлорлумазинов **1.35** гидразингидратом приводит к нуклеофильному замещению атома хлора с образованием гидразинопроизводных **1.36** (схема 1.16) [34].

Схема 1.16



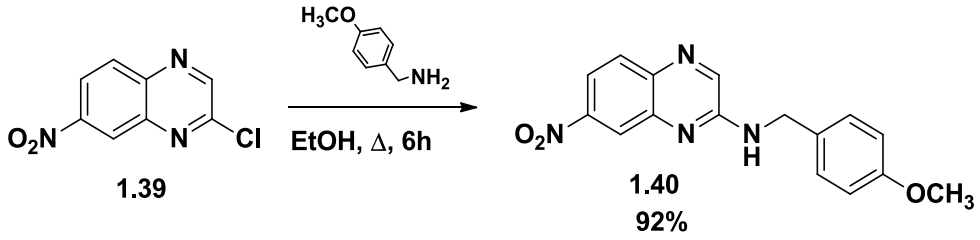
Японскими учеными было показано, что бромпроизводное птеридина **1.37** реагирует с N-нуклеофилом при нагревании в 2-метоксиэтаноле с образованием соответствующего продукта замещения брома **1.38** (схема 1.17) [35]. Данное соединение является промежуточной ступенью в ходе получения препаратов - антагонистов аденозиновых рецепторов.

Схема 1.17



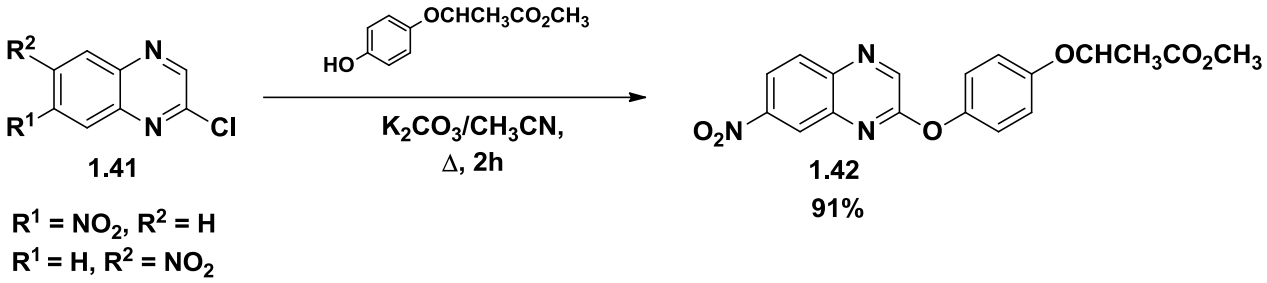
Активация процессов нуклеофильного замещения в конденсированных пиразинах также достигается введением электроноакцепторных заместителей, которые значительно облегчают взаимодействие с нуклеофилами благодаря перераспределению электронной плотности в молекуле. Наиболее распространенной активирующей группой в реакциях нуклеофильного замещения является нитрогруппа [36]. Введение данного заместителя в ароматическое ядро хиноксалина облегчает протекание реакции хиноксалина с *п*-метоксибензиламином. Так, синтез соединения **1.40** проходит с высоким выходом при нагревании **1.39** в этиловом спирте (схема 1.18) [37].

Схема 1.18



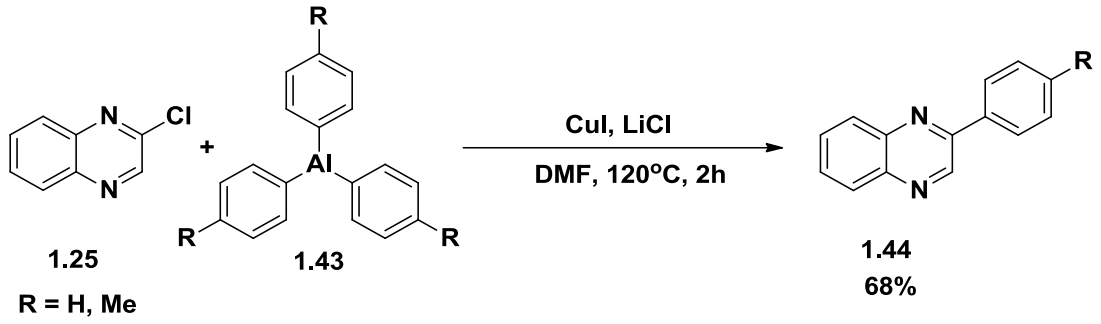
Американскими учеными в реакции с 2-метил(4-гидроксифенокси)пропионатом было получено производное хиноксалина **1.42** (схема 1.19) [38].

Схема 1.19



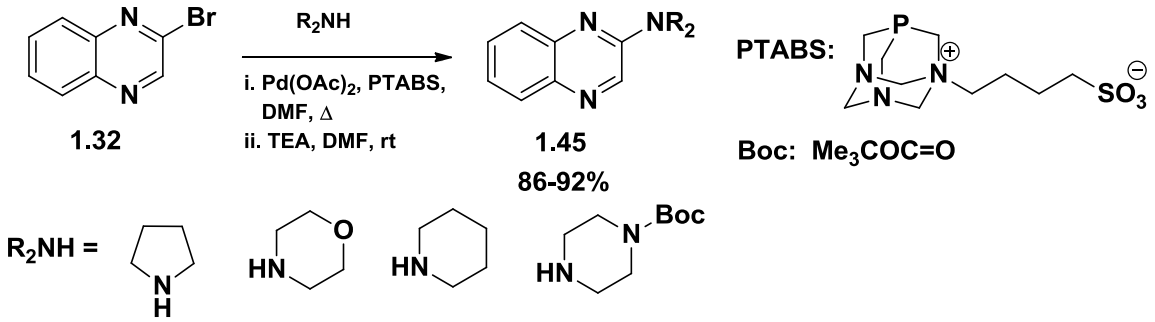
Активация галогенгетероаренов может также достигаться при непосредственном влиянии на связь галоген-гетероарен с внешней стороны (ослабляя связь) или путем внедрения. Первый вариант может осуществляться при использовании соединений меди. При этом ион меди координируется по неподеленной паре электронов атома галогена, облегчая как присоединение нуклеофила по связанному с ним атому углерода, так и отщепление аниона галогена в виде лиганда, координированного с ионом меди [39]. Учеными из Мексики недавно был опубликован метод катализируемого медью кросс-сочетания алюминийсодержащих реагентов **1.43** с 2-хлорхиноксалином **1.25** (схема 1.20) [40].

Схема 1.20



Процессы нуклеофильного ароматического замещения могут активизироваться при непосредственном введении металла в связь C-Hal. При этом металл присоединяется по соответствующей связи, затем следует лигандный обмен, в ходе которого нуклеофил вытесняет из сферы металла анион галогена. Процесс завершается при восстановительном отщеплении металла с формированием связи углерод – нуклеофил [41]. Так, в присутствии ацетата палладия исследователям удалось получить производные хиноксалина **1.45** с вторичными аминами (схема 1.21) [42].

Схема 1.21

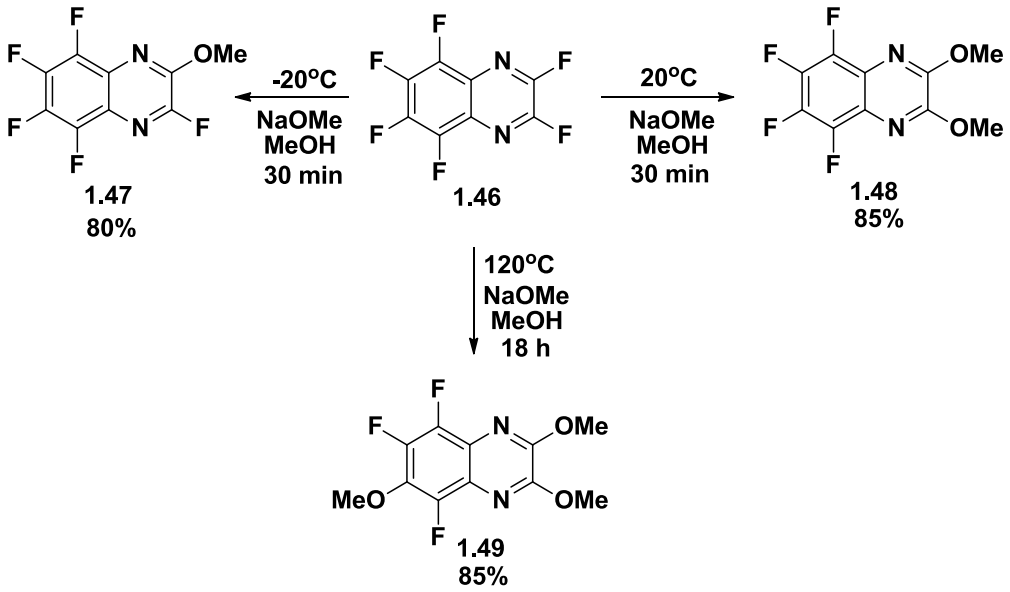


Реакции ароматического замещения открывают широкие возможности модификации конденсированных пиразинов для получения новых производных, но в тоже время анализ литературных данных показал, что реакции проводились в основном для N-, O- и S-нуклеофилов, тогда как примеры с C-нуклеофилами практически отсутствуют.

1.1.2. Особенности замещения фтора в ароматическом ядре хиноксалинов

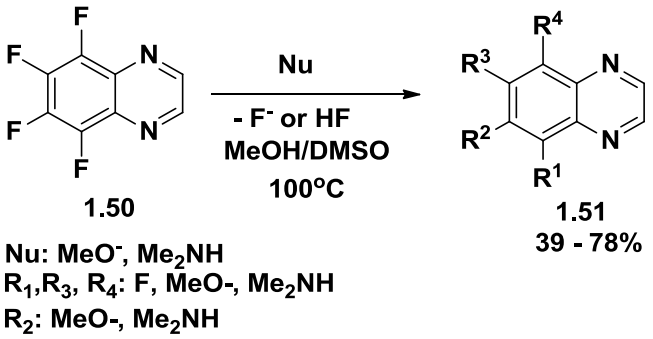
Если в молекуле соединения содержится более одного атома галогена, то может наблюдаться ступенчатое замещение атомов в зависимости от условий проведения процесса. Так, было обнаружено, что атака 2,3,5,6,7,8-гексафторхиноксалина **1.46** метилатом натрия протекает легко по положениям 2 и 3 с образованием соединений **1.47** и **1.48**, а при более жестких условиях - также и по положению 6 с образованием соединения **1.49** (схема 1.22) [43].

Схема 1.22



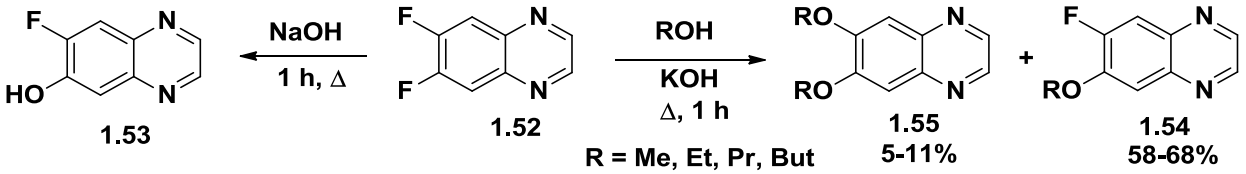
Обработка 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина **1.50** NaOMe в MeOH или в ДМСО приводит к образованию смеси моно-, ди- и три-замещенных хиноксалинов **1.51**. При этом авторы отмечают, что тетразамещенные хиноксалины выделить не удалось, их следовые количества были обнаружены только в масс-спектрах смеси продуктов реакции (схема 1.23) [44].

Схема 1.23



Научной группой академика Чарушина В.Н. были показаны возможности замещения атомов фтора в 6,7-дифторхиноксалинах **1.52**. Установлено, что атом фтора легко замещается на гидроксигруппу при нагревании в водном растворе гидроксида натрия с образованием продукта **1.53**, а линейные спирты (метанол, этанол, н-пропанол и н-бутанол) вызывают замещение двух атомов фтора, приводя к образованию 6,7-диалкоксипроизводных **1.54** как основных продуктов реакции и 6-фтор-7-алкоксихиноксалинов **1.55** - как побочных (5-11%) (схема 1.24) [45].

Схема 1.24



Сведения о ступенчатом замещении атомов фтора в хиноксалинах присутствуют в литературе в ограниченном количестве публикаций, поэтому определенный интерес представляют дополнительные исследования в данной области. Следует подчеркнуть, что наличие атомов фтора в органических соединениях нередко оказывает положительный эффект на фармакокинетические показатели соединений – абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрекцию, а в некоторых случаях играет решающую роль в наличии биоактивности. Таким образом, фторированным производным уделяется особый интерес как потенциальным фармацевтическим препаратам, а также агрохимикатам [46].

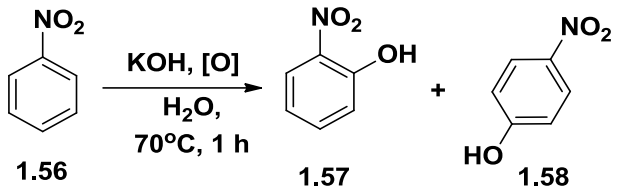
1.2. Нуклеофильное замещение водорода

Нуклеофильное замещение водорода является одним из передовых направлений современного органического синтеза, которое позволяет напрямую проводить функционализацию С-Н связи в π-дефицитных ароматических и гетероароматических соединениях при действии нуклеофильных агентов [3].

1.2.1. Общие закономерности, механизмы и принципы

Первые примеры реакций нуклеофильного замещения водорода появились в научной литературе более ста лет назад и были представлены реакциями нитроароматических соединений **1.56** с гидроксид-анионом в присутствии окислителя с получением продуктов орто- и пара-замещения **1.57** и **1.58** соответственно (схема 1.25) [47,48].

Схема 1.25

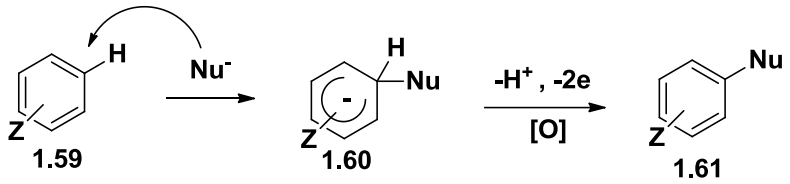


Результаты исследований по синтезу продуктов замещения водорода в ароматических и гетероароматических соединениях долгое время были разрозненными и воспринимались как исключения, так как считалось, что водород в ароматическом кольце не замещается нуклеофилами из-за высокой основности гидрид-иона. Первый обзор по нуклеофильному замещению водорода, собравший воедино имеющиеся данные, был опубликован Чупахиным и Постовским в 1976 г. [49]. В настоящее время уже накоплен значительный объем данных по условиям проведения реакций S_N^H, кинетике, структуре интермедиатов, а также возможным механизмам и квантово-химическим расчетам соответствующих процессов [3, 8, 50-52]. Несмотря на это, методы прямой функционализации С-Н связи продолжают привлекать

особое внимание исследователей. В 2017 г. целый выпуск журнала «Chemical Reviews» был посвящен реакциям данного типа [53].

Механизм нуклеофильного замещения водорода осуществляется в два этапа: первый включает прямую нуклеофильную атаку незамещенного углерода электрон-дефицитной системы **1.59**, которая ведет к образованию σ^{H}-аддукта **1.60**, а второй заключается в окислительном или элиминативном удалении протона из системы с получением соединения **1.61** (схема 1.26) [1, 5, 8].

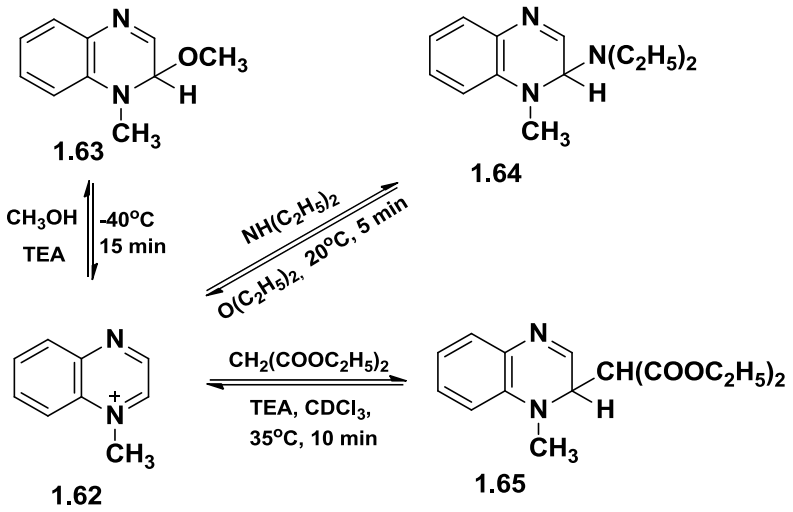
Схема 1.26



Z – электроно-акцепторная группа

При эффективной делокализации отрицательного заряда положение σ-комплекса на энергетическом профиле реакции достаточно низкое, и реакция может остановиться на этой стадии, что является одним из признаков реакций нуклеофильного замещения [54]. На стабильность образующихся аддуктов оказывает влияние тип используемого нуклеофила. Так, для серии 1,4-диазиниевых солей было установлено, что в мягких условиях реакция N-метилхиноксалиниевого иона **1.62** с диэтилмалонатом в метаноле в присутствии диэтиламина протекает с образованием кинетически-предпочтительных O-аддуктов **1.63** и N-аддуктов **1.64**, которые затем при действии диэтилмалоната превращаются в термодинамически более стабильные C-аддукты **1.65** (схема 1.27) [55].

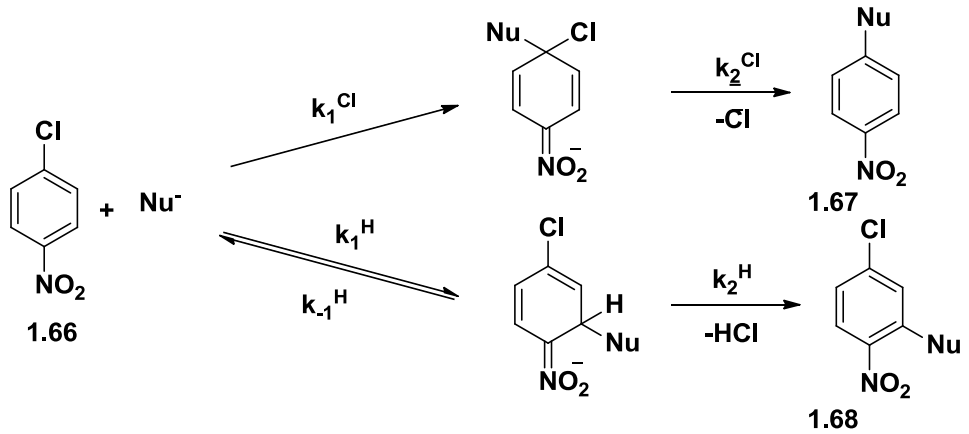
Схема 1.27



Ключевым требованием для осуществления реакции является π-дефицитность исходного соединения, которая достигается введением электронакцепторных групп, а также атомов азота или других гетероатомов в структуру молекулы [3].

Стоит отметить, что связь С-Н более склонна к нуклеофильной атаке, чем атом углерода, связанный с другими радикалами. Эта отличительная особенность позволяет повысить функциональность молекулы при сохранении других функциональных групп (схема 1.28) [56].

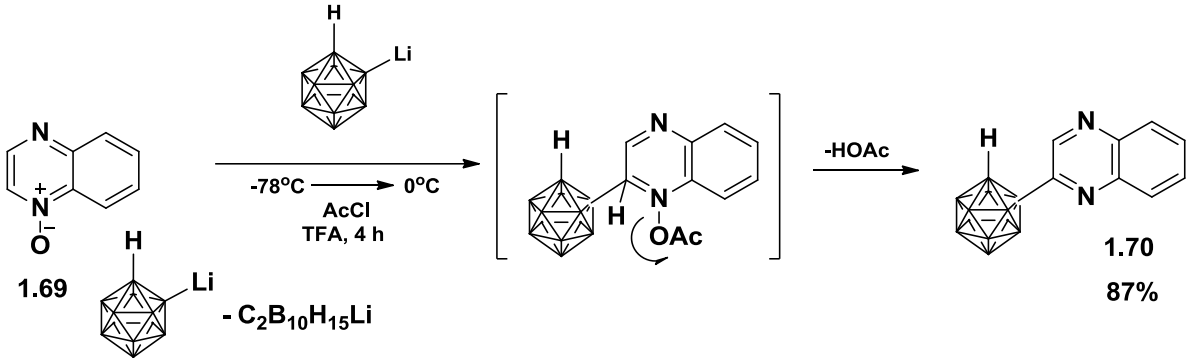
Схема 1.28



Теория нуклеофильного замещения водорода также находит объяснение считавшимся ранее необычными процессам кине- и теле-замещения, в которых уходящая группа, если она присутствует в субстрате,

покидает вицинальное положение относительно места присоединения нуклеофила. В данном случае уходящая группа выступает в качестве вспомогательной «викариозной», связывая протон и реализуя элиминативный путь протекания реакции (схема 1.29) [57].

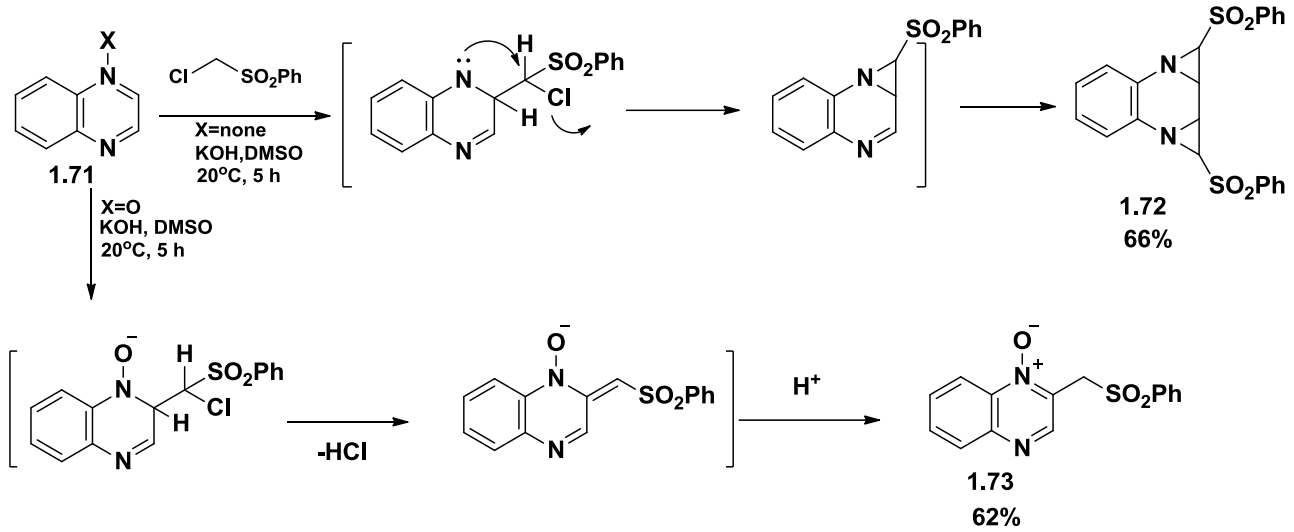
Схема 1.29



Еще один метод элиминативного связывания протона – викариозное нуклеофильное замещение водорода рассмотрен профессором М. Макоша и сотрудниками [52]. Этот подход включает, по мнению авторов, наиболее понятный и предсказуемый способ трансформации σ^H-аддуктов в продукты нуклеофильного замещения водорода, когда реагирующие соединения уже содержат уходящую группу при нуклеофильном центре. σ^H-Аддукты, формирующиеся при добавлении таких нуклеофилов к исходным соединениям, затем претерпевают β-элиминирование HX и после ароматизации дают соответствующие продукты замещения водорода в нуклеофильном фрагменте [58-61].

В отношении хиноксалинов авторами было показано, что структурные модификации электроно-дефицитных аренов, которые приводят к более эффективной делокализации отрицательной энергии в σ^H-аддуктах (введение акцепторных заместителей, N-окисление и т.п.), делают возможным протекание β-элиминирования, индуцированного основанием, и викариозного нуклеофильного замещения водорода (схема 1.30) [62].

Схема 1.30

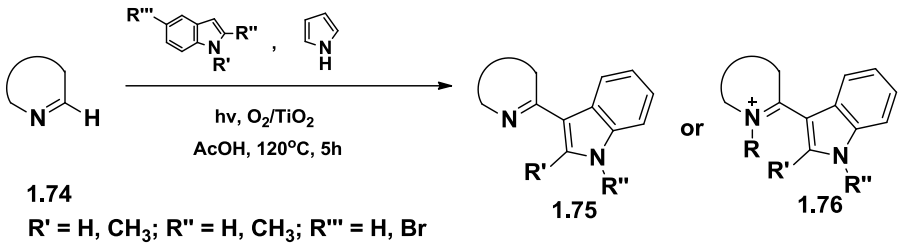


Другой, более распространенный, путь элиминирования протона с двумя электронами из σ-аддукта - использование окислителя. Потенциалы окисления σ-аддуктов, измеренные вольт-амперометрическим методом, имеют высокие значения [63]. Это означает, что для отрыва гидрид-иона из интермедиата требуется использование окислителя с высоким окислительно-восстановительным потенциалом. Исследователи применяют окислители как неорганической (галогены, перманганаты, сера, кислород) так и органической (катионы тропиллия и трифенилметильный, хлоранил, N-бромсукцинимид, 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) и т.д.) природы. Правильный подбор окислителя является ключевой проблемой для проведения реакций нуклеофильного замещения водорода. В некоторых случаях исходные субстраты могут выступать окислителями процесса, превращаясь при этом в бипродукты. Данный тип окисления называют спонтанной ароматизацией [8].

В последние годы исследователи обращают свое внимание на более мягкие способы окисления аддуктов. Так, окисление кислородом воздуха при комнатной температуре было успешно проведено Утеповой И.А. и сотрудниками в присутствии TiO_2 как фотокатализатора. Было обнаружено, что при пропускании УФ-света система O_2/TiO_2 продуцирует пару электрон/дырка (e-/h+), и кислород, растворенный в реакционной массе, может связываться с возбужденными электронами, образуя очень активный

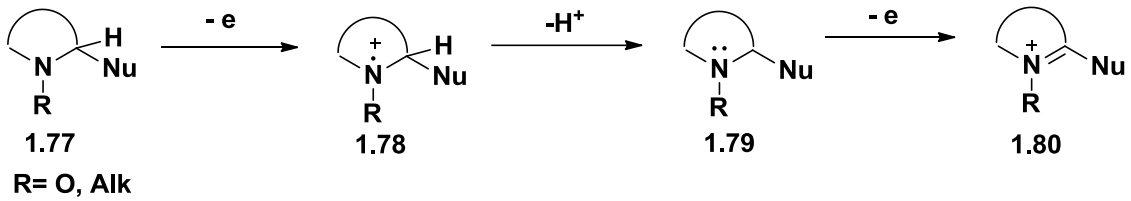
окислитель O_2^-. Установлено, что азааромaтические соединения **1.74** способны претерпевать С-С-связывание с индолами и пирролами в аэробных условиях в присутствии наночастиц TiO_2 при облучении ксеноновой лампой. При этом были получены продукты замещения атома водорода **1.75** и **1.76** в реакциях с метильными солями хиноксалина или хиноксалин-2-оном и описан механизм протекания процессов (схема 1.31) [126].

Схема 1.31



Ароматизация дигидроазиниевых интермедиатов под действием внешних окислителей в большинстве случаев протекает ступенчато и заканчивается высвобождением протона (схема 1.32).

Схема 1.32



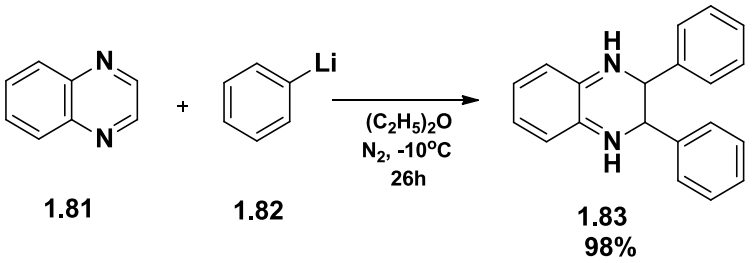
Идея ступенчатого механизма при дегидрогенировании органических соединений принадлежит ученым Хабер и Вильстеттер [64]. Дискуссия, связанная с трудностями понимания механизма дегидроароматизации дигидроазинов, продолжается уже многие годы, так как данные процессы являются самыми важными в метаболизме с участием коэнзимов NAD, NADF и FAD [65, 66]. Расчетными методами было показано, что отщепление гидрид-аниона от σ-аддукта в результате реакций является следствием двухступенчатого процесса: на первой стадии происходит перенос электронной плотности с ВЗМО σ-аддукта на НСМО окислителя, а на второй - отрыв водорода за счет образования водородной связи с атомом кислорода окислителя [67].

1.2.2. Нуклеофильное замещение водорода в конденсированных диазинах

Нуклеофильное замещение водорода в реакциях конденсированных пиразинов с нуклеофилами проходит при предварительной активации одного из реагентов.

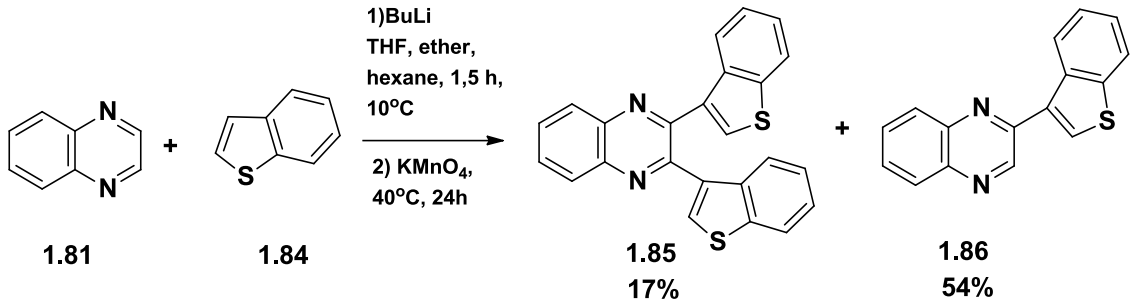
Данный процесс может осуществляться путем образования металлоорганического соединения [68]. Первые работы по синтезу производных конденсированных пиразинов с использованием нуклеофилов, активированных с помощью металлов, появились в 50-ых гг. XX века. Было описано взаимодействие хиноксалина **1.81** с фениллитием **1.82** [69]. Реакция проводилась в безводном эфире при -10°С в атмосфере азота (схема 1.33). При этом был получен продукт диприсоединения двух фенильных остатков к молекуле хиноксалина **1.83** (1,2,3,4-тетрагидро-2,3-дифенилхиноксалин синтезирован с практически количественным выходом - 98%, продукт моноприсоединения в данных условиях выделить не удалось).

Схема 1.33



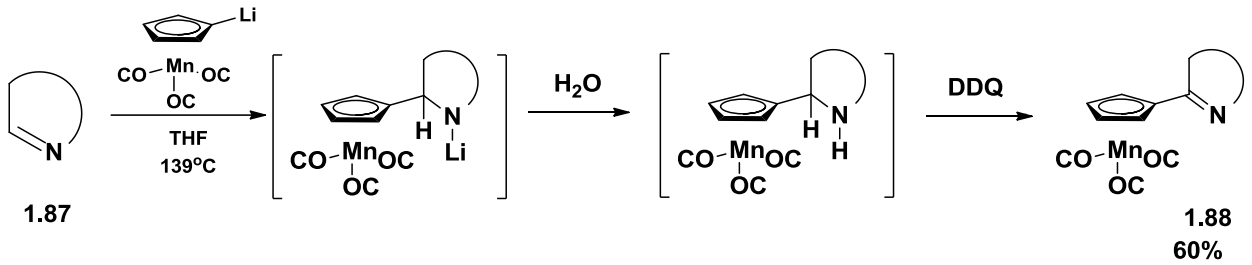
Научной группой Т. Кауфман было обнаружено, что бензотиофен **1.84** в присутствии бутилата лития образует 3-литийбензотиофен, который в свою очередь взаимодействует с хиноксалином **1.81** с образованием смеси моно- и дипродукта замещения **1.85** и **1.86** соответственно, после дополнительной стадии окисления перманганатом калия (схема 1.34) [70].

Схема 1.34



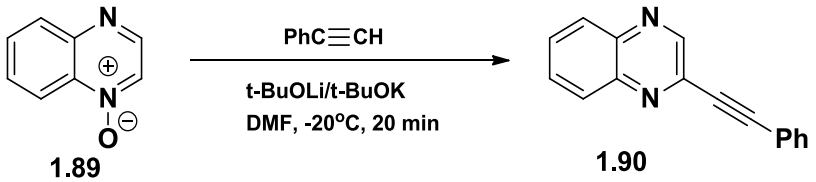
Были опубликованы данные, описывающие синтез гетарилцимантренов **1.88** при использовании соответствующих литиевых производных цимантрена. При этом повышение электрофильности субстрата при введении электроноакцепторных групп в структуру исходной молекулы приводило к повышению стабильности σ^{H}-аддукта реакции (схема 1.35) [71].

Схема 1.35



Прямое введение ацетиленового остатка осуществляли при взаимодействии N-оксихиноксалина **1.89** с литий- или калийацетилидами с образованием соединения **1.90** (схема 1.36) [72].

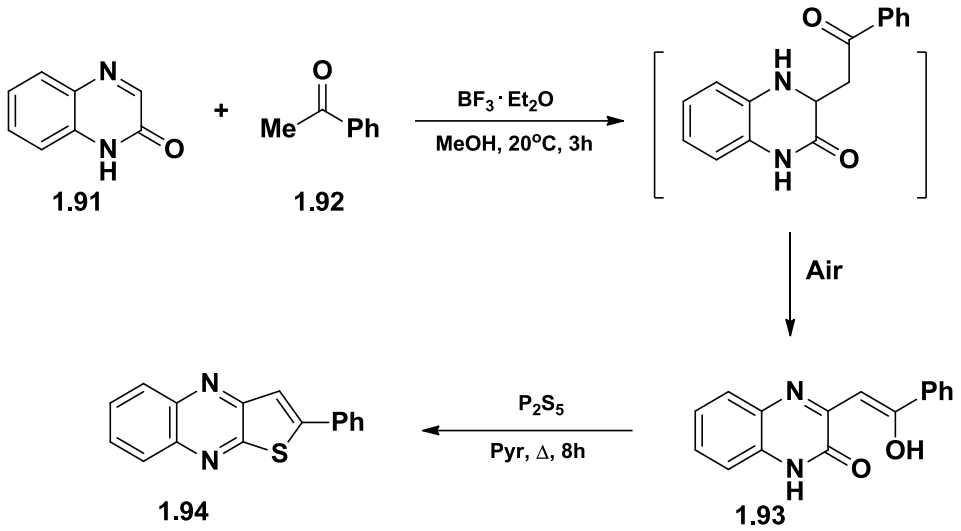
Схема 1.36



А. Пономаревой и соавторами изучались процессы образования C-C-связи между реагентами на примере реакции хиноксалин-2-она **1.91** с ацетофеноном **1.92** в присутствии трифторида бора с образованием 3-(2-гидрокси-2-R-винил)-хиноксалин-2-она **1.93** (выходы 44–65%), который

затем превращали в (2,3-b)тиенохиноксалин **1.94** при взаимодействии с P_4S_{10} (схема 1.37) [73].

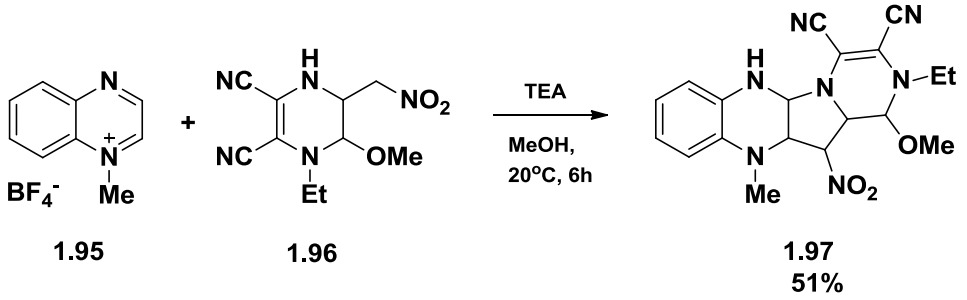
Схема 1.37



Использование N-алкильных солей конденсированных 1,4–диазинов облегчает проведение реакций нуклеофильного замещения водорода, так как введение алкильного остатка к атому азота представляет собой предварительную активацию молекулы к взаимодействию с нуклеофилами и приводит к смещению электронной плотности и образованию электрофильного центра на атомах углерода.

Было установлено, что N-алкильные соли хиноксалинов без введения дополнительных заместителей могут применяться для синтеза конденсированных пиразинов и хиноксалинов. Аннелирование новых циклов происходит в результате диприсоединения 1,3-биснуклеофилов и приводит к гидрогенированным аналогам соответствующих соединений (выходы 51–75%) (рис. 1.1) Так например, тетраборат 1-метилхиноксалина **1.95** взаимодействует с 1-этил-6-метокси-5-(нитрометил)-1,4,5,6–тетрагидропиразин-2,3-дикарбонитрилом **1.96**. с образованием конденсированного продукта **1.97** (схема 1.38) [74].

Схема 1.38



Склонность конденсированных пиразинов присоединять моно- и бифункциональные нуклеофильные реагенты к двум соседним атомам углерода были использована Г. Л. Русиновым и соавторами для получения различных конденсированных систем на основе хиноксалинов (**1.98–1.103**) (рис. 1.) [75].

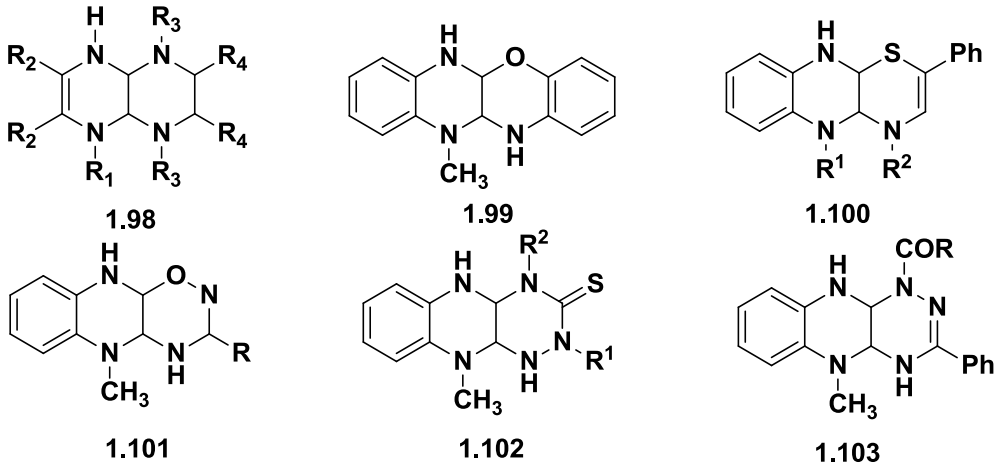
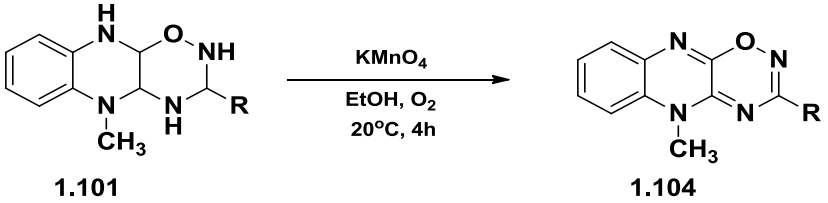


Рис. 1. Примеры производных хиноксалина, полученных в результате реакций хиноксалинов с 1,3-биснуклеофилами

Полученные циклоаддукты, например **1.101**, в ацетоне окисляются перманганатом калия до ароматических продуктов замещения водорода по типу соединения **1.104** (схема 1.39).

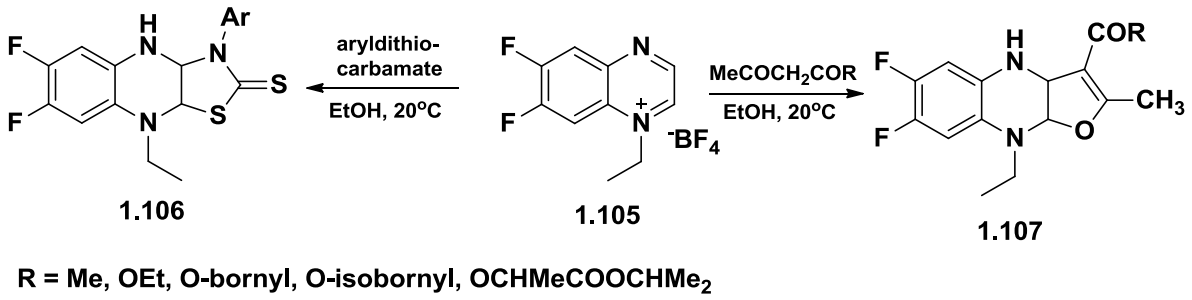
Схема 1.39



Методы синтеза фуро[2,3-b]- и тиазоло[4,5-b]-аннелированных тетрагидрохиноксалинов в ходе взаимодействия бифункциональных

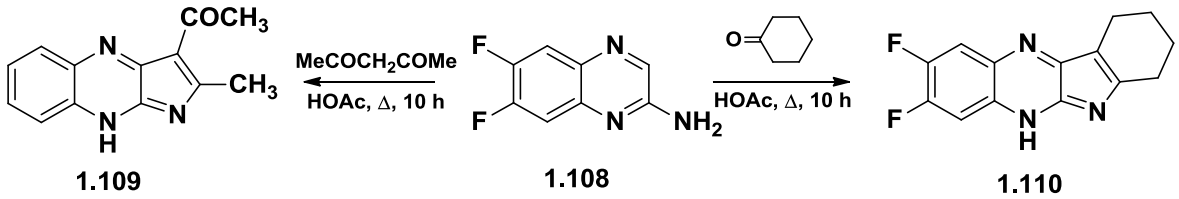
нуклеофилов с четвертичными солями хиноксалина опубликованы в работе [162] (схема 1.40).

Схема 1.40



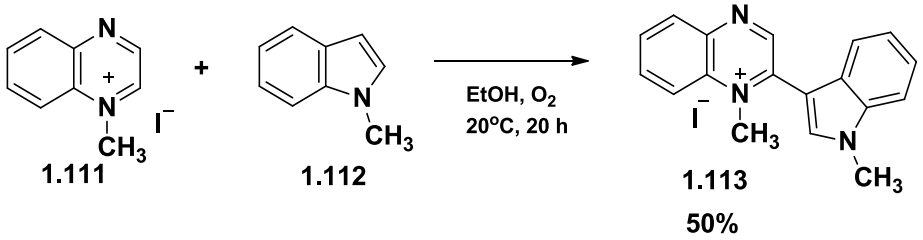
Синтез производных пирроло[2,3-b]- и индоло[2,3-b]хиноксалинов (**1.109** и **1.110** соответственно) из 2-аминохиноксалинов **1.108** был осуществлен авторами работы [163] при использовании методологии S_N^H (схема 1.41).

Схема 1.41



Атом водорода положении 2 N-алкильной соли хиноксалина **1.111** легко замещается на индольный фрагмент **1.112** с образованием продукта **1.113**. Реакцию проводили при комнатной температуре при барботировании воздуха через этанольный раствор (схема 1.42) [76].

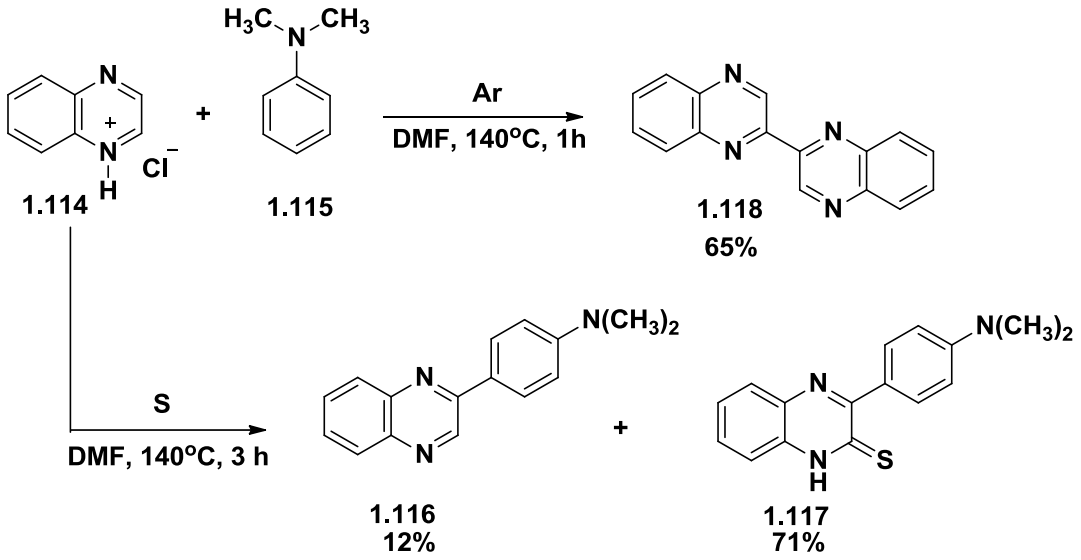
Схема 1.42



Применение кислотного катализа приводит к образованию протонной соли хиноксалина **1.114** и формированию электрофильных центров на атомах углерода гетерокольца, облегчая атаку нуклеофилов по данным положениям. Ранее исследователями было установлено, что при сплавлении гидрохлорида

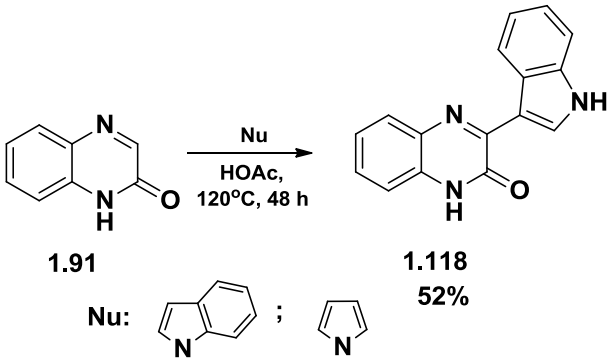
хиноксалина **1.114** и диметиланилина **1.115** с серой образуется продукт замещения **1.116** наряду с тиокарбонильным соединением **1.117**, в то время так в растворе ДМФА в инертной атмосфере образуется только бисхиноксалин **1.118** (схема 1.43) [77].

Схема 1.43



Научной группой О. Н. Чупахина было найдено, что хиноксалин-2-он **1.91** реагирует с π-избыточными соединениями (индолами и пирролами) при нагревании в уксусной кислоте, давая продукты замещения **1.118**. Незамещенные пиррол, фуран и тиофен в данных условиях полимеризовались, и продукты замещения не были выделены (схема 1.44) [76].

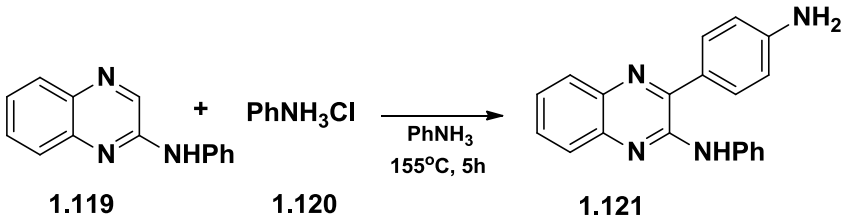
Схема 1.44



С. Д. Картер и Г. В. Х. Чизман в 1978 г. обнаружили, что нагревание N-фенилхиноксалин-2-амина **1.119** и хлорида фениламмония **1.120** в условиях

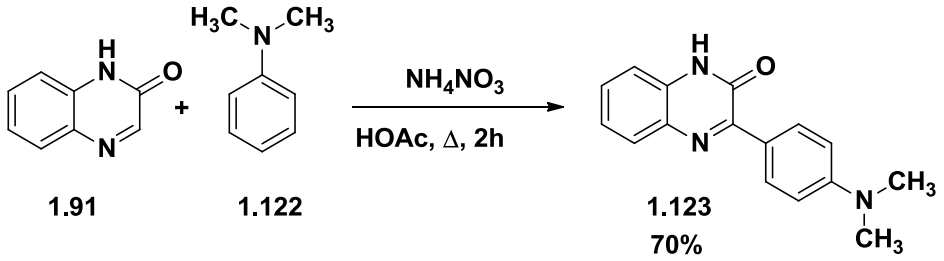
кислотного катализа приводит к пара-аминофенильное соединение **1.121**, причем легкость протекания реакции возрастает с увеличением нуклеофильности производного анилина (схема 1.45).

Схема 1.45



Ранее было описано взаимодействие хиноксалин-2-она **1.91** с диметиланилином **1.122** в присутствии эквимолярного количества нитрата аммония в качестве окислителя. В результате реакции с хорошим выходом было получено соединение **1.123**. Следует отметить, что при проведении реакции без окислителя выход **1.123** не превышал 5-10% (схема 1.46) [78].

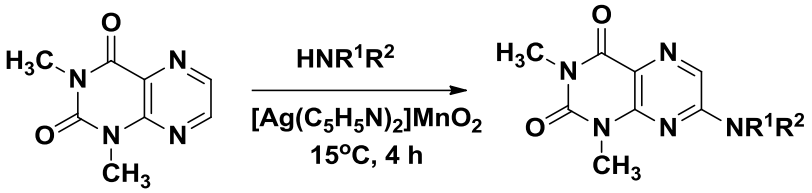
Схема 1.46



Реакции нуклеофильного замещения водорода при взаимодействии лумазинов с нуклеофильными реагентами известны в малой степени. В литературе присутствуют данные только о реакциях с N- и O-нуклеофилами.

Так, А.В. Гулевской и сотрудниками было проведено аминирование 1,3-диметиллумазина **1.124** по Чичибабину с выделением продуктов замещения водорода **1.125** (схема 1.47) [79].

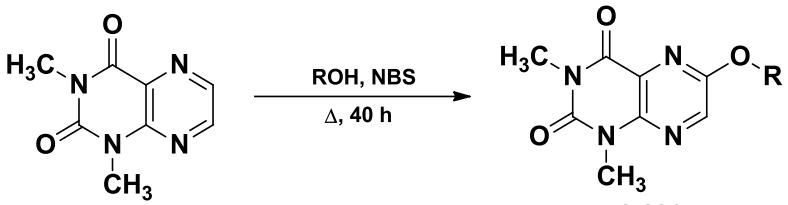
Схема 1.47



$R^1=R^2=H$; $R^1=H$, $R^2=C(CH_3)_3$; NR^1R^2=piperidinyl; NR^1R^2=N-morfolinyl

Т. Сугимото и В. Пфляйдерер установили, что реакция 1,3-диметиллумазина **1.87** со спиртами в присутствии N-бромсукцинимида или брома как окислителей приводит к образованию 6-алкокси-1,3-диметиллумазинов **1.89** (схема 1.48) [80].

Схема 1.48



R= Me, Et, Pr

1.3.Заключение

Анализ литературных данных показал, что наличие в молекуле 1,4-диазинового ядра делает возможным функционализацию конденсированных пиразинов посредством реакций нуклеофильного замещения. При этом наиболее перспективными с точки зрения «зеленой химии» являются реакции синтеза целевых соединений путем прямого замещения водорода. Однако, большинство данных по нуклеофильному замещению водорода получено для четвертичных алкильных солей конденсированных диазинов в присутствии специальных окисляющих реагентов, тогда как более эффективные реакции в условиях кислотного катализа изучены явно недостаточно.

Дополнительные синтетические возможности открывают атомы и функциональные группы, содержащиеся в ароматическом или гетероциклическом цикле, аннелированном к пиразиновому ядру. Так селективное замещение атомов фтора в бензоаннелированном ядре

хиноксалина может быть использовано для синтеза новых аналогов фторхинолоновых антибиотиков, а модификация аннелированного урацильного гетероцикла – к получению производных птеридинового ряда.

ГЛАВА 2. Обсуждение результатов

2.1. Выбор исходных конденсированных пиразинов и нуклеофилов

Разработку способов функционализации конденсированных 1,4-диазинов для получения новых биологически активных соединений предполагалось осуществить прежде всего посредством экологичных, атомно-экономичных реакций нуклеофильного замещения водорода в гетероциклическом фрагменте молекул.

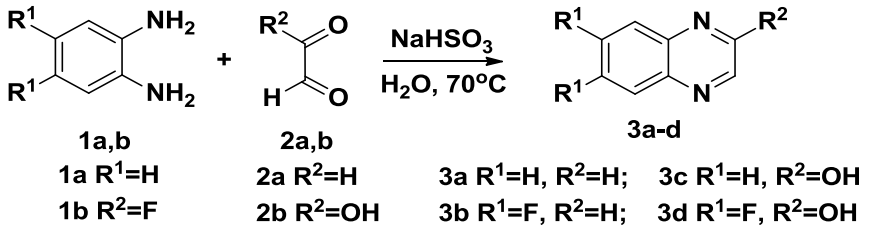
В качестве исходных соединений для исследования реакций нуклеофильного замещения водорода нами использовались хиноксалины, хиноксалин-2-оны и лумазины. Интерес к исследованиям данных соединений обусловлен разнообразной биологической активностью, которую проявляют их производные. Так, среди бензоаннелированных пиразинов - хиноксалинов найдены соединения, проявляющие противораковую [81, 82], противовоспалительную [83, 84], антидепрессантную [85], противовирусную [86, 87], антидиабетическую [88], гипотензивную [89] и антигистаминную [90] активности. Кроме того, хиноксалины зарекомендовали себя как противомикробные средства [91, 92, 93]. В настоящее время в медицинской практике нашли применение препараты Хиноксидин и Диоксидин, содержащие в своем составе структуру хиноксалина. Данные лекарственные средства используются при тяжелых инфекциях микробного характера [94]. Хиноксалиновый фрагмент также присутствует в таких антибиотиках как Эхиномицин и Актинолеутин, которые ингибируют рост грамположительных бактерий и активны против различных опухолей [95, 96].

Пиримидопиразиновое ядро является составляющей соединений птеридинового ряда, которые выполняют важные и разнообразные биологические функции, являясь кофакторами различных ферментов и участвуя в переносе кислорода между молекулами в организме [80, 100].

Основной составной частью исследуемых объектов является пиразиновый цикл. Наличие двух иминных атомов азота относит данный гетероцикл к π-дефицитным соединениям, а также обуславливает пониженную ароматичность (75% по сравнению с бензолом). Гетероатомы молекулы оттягивают электронную плотность от атомов углерода, включенных в цикл, вследствие чего данные соединения менее склонны к реакциям электрофильного замещения; в тоже время протекание реакций с нуклеофильными реагентами облегчается [97].

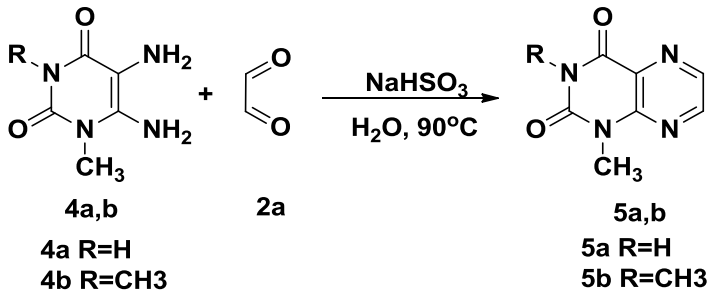
Пиразины с аннелированным бензольным кольцом **3a-d** были получены в результате конденсации ароматических *о*-диаминов **1a,b** с 1,2-дикарбонильными соединениями **2a,b** по известной методике. Аналогичным образом были синтезированы фторированные производные хиноксалинов [98] (схема 2.1).

Схема 2.1



Синтез производных птеридина – 1,3-диметиллумазинов **5a,b** – осуществлен в результате конденсации 5,6-диамино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **4a,b** с глиоксалем **2a** (схема 2.2) [99].

Схема 2.2



Строение полученных исходных соединений было подтверждено методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Физико-химические

константы полученных азинов соответствуют данным, представленным в литературе.

В работе использовался широкий ряд соединений различного типа, имеющих в структуре C-, N- или O- нуклеофильные центры: алифатические (спирты, альдегиды, дикарбонильные соединения, вторичные амины), ароматические (фенолы) и гетероароматические соединения (индолы, пиразолон, барбитуровая кислота и др.).

В зависимости от строения нуклеофилы обладают различной реакционной способностью, что осложняет подбор универсальных условий проведения реакции и выделения целевых продуктов и обуславливает необходимость определения особенностей процесса в каждом конкретном случае. С другой стороны, варьирование заместителей позволяет получать соединения, обладающие различными практически полезными свойствами, например, растворимостью (гидрофильностью или липофильностью), что может определять эффективность доставки препаратов к очагу заболевания. Перспективным является использование нуклеофилов, имеющих фармакофорные фрагменты, для придания полученным соединениям определенной биологической активности.

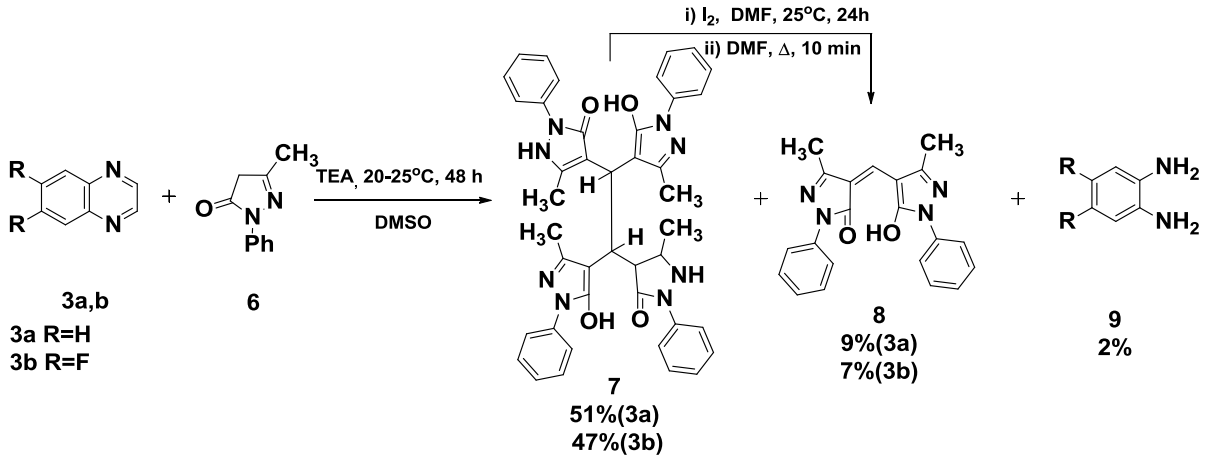
2.2. Особенности реакций хиноксалинов с 3-метил-1-фенилметилпиразол-5-оном в присутствии основания

Важнейшую роль в реакциях гетероциклических π-дефицитных соединений с нуклеофилами играет тип реагирующей частицы. Использование основания в качестве катализатора процесса теоретически должно приводить к активации нуклеофильного агента, так как при этом происходит отрыв протона от реагирующей CH-кислоты и перевод ее в анионную форму, активированную для взаимодействия с центром пониженной электронной плотности в исходном азине [41]. В литературе описаны примеры реакций гетероциклических азинов с анионными формами нуклеофилов, активированными основаниями. Процессы могут протекать по

типу реакции Чичибабина в сильноосновных средах с N-нуклеофилами [79, 100]. Реакции с С-нуклеофилами для электронодефицитных азинов могут осуществляться при использовании солей лития [69].

Нами было проведено исследование применения основного катализа в более мягких условиях (с использованием ТЕА) для получения продуктов нуклеофильного ароматического замещения в ряду хиноксалинов. В результате реакций хиноксалинов **3a,b** с нуклеофилами продуктов замещения водорода получено не было, но было обнаружено необычное взаимодействие исходных гетероциклов **3a,b** с 3-метил-1-фенилметилпиразол-5-оном (**6**) [101]. Реакция проводилась при комнатной температуре (20-25°С) в растворе ДМСО в присутствии ТЕА в течение 48 ч. В результате были получены тетрапиразолилэтан **7** и дипиразолилметан **8** (схема 2.3). Кроме того, из реакционной массы методом препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле был выделен *о*-фенилендиамин (**9**).

Схема 2.3



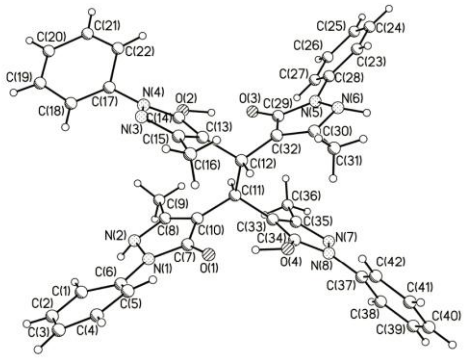
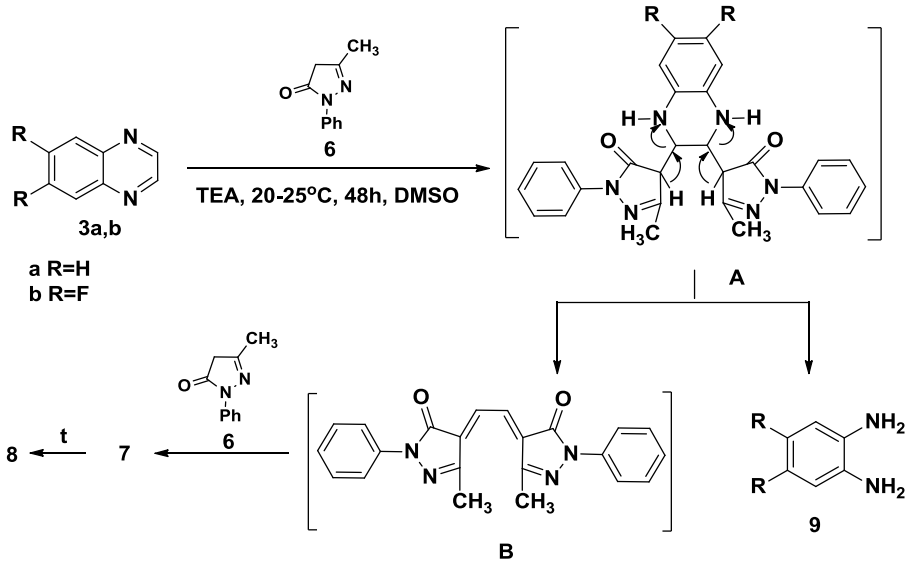


Рис. 2.1. Структура кристалла соединения **7**

Характеристичным для тетрапиразолилпроизводного **7** является синглет двух эквивалентных этановых протонов в спектре ЯМР ^{1}H при 4.74 м.д. Строение соединения **7** было однозначно установлено с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 2.1).

Предполагаемый механизм образования соединений **7** и **8** представлен на схеме 2.4.

Схема 2.4



При исследовании физико-химических свойств соединения **7** было установлено, что кратковременное нагревание тетрапиразолилпроизводного **7** в ДМФА, а также и нагревание кристаллов данного вещества до 255-260°С приводит к дипиразолилметану **8**. Указанное превращение также протекает в растворе ДМФА в присутствии йода при комнатной температуре.

Синтез соединений **7** и **8** проводили при взаимодействии 3-метил-1-фенилпиразол-5-она **6** как с незамещенным хиноксалином **3a,** так и с 6,7-дифторхиноксалином **3b** в аналогичных условиях. Это свидетельствует о том, что атомы фтора, находящиеся в положениях 6 и 7 хиноксалинового ядра, не оказывают значительного влияния на указанное превращение.

Осуществить реакции хиноксалинов **3a,b** с С-нуклеофилами в присутствии ТЕА не удалось. Таким образом, катализ основанием для активации С-нуклеофилов в рассматриваемых условиях оказался неэффективным.

2.3. Сопоставление реакционной способности исходных конденсированных пиразинов и их протонированных форм

Нуклеофильное замещение водорода в азинах может достигаться при активации исходных соединений зарядом путем образования катионных форм гетероциклических систем [102, 103]. Наиболее экономичным способом активации конденсированных пиразинов в реакциях с нуклеофилами являются их превращения в аммониевые четвертичные протонные соли азинов в присутствии кислот [49].

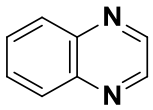
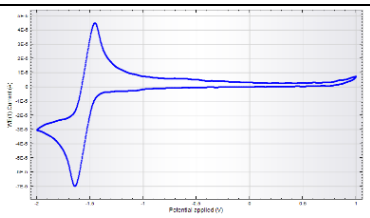
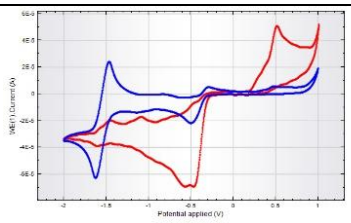
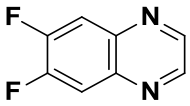
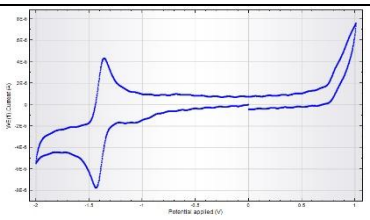
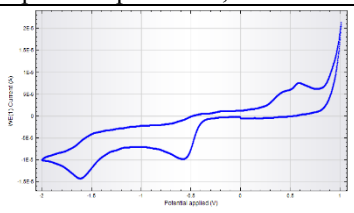
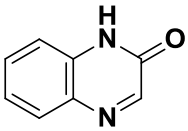
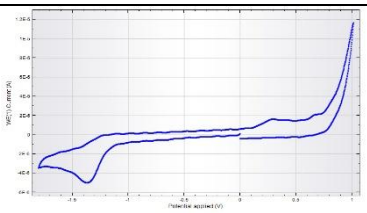
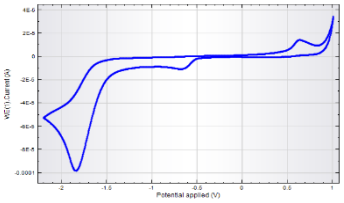
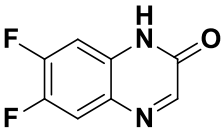
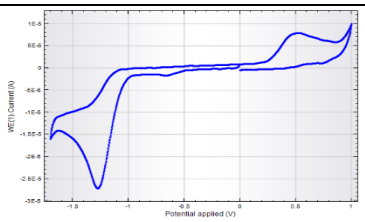
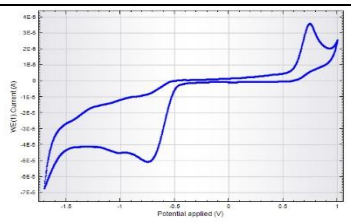
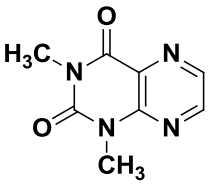
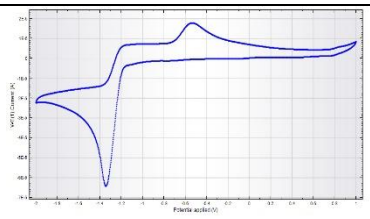
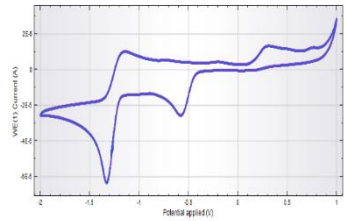
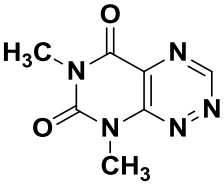
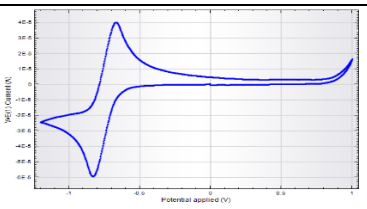
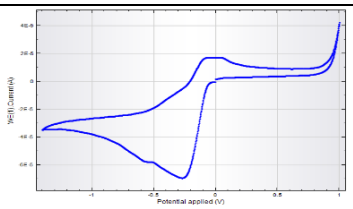
Электрохимическое восстановление азинов моделирует стадию их взаимодействия с нуклеофильными реагентами. Величины потенциалов восстановления (E_{Red}), которые характеризуют способность химического вещества присоединять электроны, могут быть использованы для первичной качественной оценки реакционной способности аммониевых катионов по отношению к С-нуклеофилам [104, 105].

В работе изучено электрохимическое восстановление бензоаннелированных 1,4-диазинов **3a-d** и их протонных четвертичных солей методом циклической вольтамперометрии (ЦВА). Также исследовались аналоги природных соединений птеридинового ряда [106], содержащие в молекуле пиразиновый фрагмент – лумазин **5b** и 6,8-диметилпиримидотриазин-5,7-дион **10** (по сравнению с лумазином **5b** содержит дополнительный атом азота (к диметилурацильному фрагменту аннелировано 1,2,4-триазиновое ядро). Для характеристики исходных азинов измеряли величину первой волны E_{Red} в интервале от -2.4 до -1.0 В. Полученные значения E_{Red} коррелируют с данными по электрохимическим свойствам солей хиноксалина, представленным в литературе [107]. Изменения потенциалов восстановления четвертичных протонных солей исследовали в интервале от -0.4 до -1.0 В (табл. 1).[2]

[2] Авторы выражают признательность сотрудникам кафедры Аналитической химии ХТИ, УрФУ Ивойловой А.В. и Цмокалюк А.Н. за помощь в проведении экспериментов.

Таблица 1

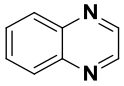
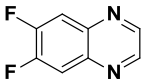
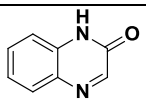
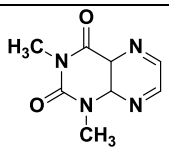
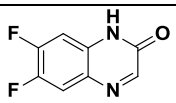
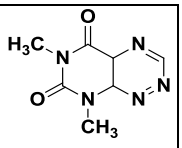
Вольтамперограммы конденсированных диазинов

Формула соединения	Вольтамперограмма без добавления кислоты	Вольтамперограмма с добавлением кислоты
 **3a**		 синяя кривая: $6{,}2\cdot10^{-3}$ M HCl, красная кривая: $24{,}8\cdot10^{-3}$ M HCl
 **3b**		 $6{,}2\cdot10^{-3}$ M HCl
 **3c**		 $18{,}6\cdot10^{-3}$ M HCl
 **3d**		 $18{,}6\cdot10^{-3}$ M HCl
 **5b**		 $6{,}2\cdot10^{-3}$M HCl
 **10**		 $24{,}8\cdot10^{-3}$ M HCl

Было установлено, что при восстановлении субстратов **3a-d, 5b, 10** в растворе ДМСО методом ЦВА E_{Red} исследуемых соединений уменьшаются в ряду: **3a** > **3b** > **3c** > **5b** > **3d** >> **10** (табл. 2).

Таблица 2

Потенциалы восстановления соединений **3a-d, 5b, 10**

Концентрация соединений в растворе: 10^{-4} моль/л	 **3a**	 **3b**	 **3c**	 **5b**	 **3d**	 **10**
E_{Red}	-1.64	-1.44	-1.40	-1.35	-1.30	-0.83

Уменьшение E_{Red} позволяет предположить увеличение электроноакцепторных свойства соединений в данной последовательности и, соответственно, снижение их электронодонорных свойств.

При добавлении соляной кислоты к раствору хиноксалина **3a** наряду с пиком восстановления фрагмента -C=N- в хиноксалине при -1.64 В появляется пик восстановления четвертичной протонной соли (-C=NH^+-) того же диазина в интервале потенциалов: от -0.50 до -0.38 В. С увеличением концентрации кислоты наблюдается рост интенсивности пика восстановления четвертичной протонной соли хиноксалина и снижение интенсивности пика восстановления исходного хиноксалина, который постепенно исчезает практически полностью. Также отметим, что с ростом кислотности пик восстановления протонной соли хиноксалина раздваивается. При этом интенсивность пика с меньшим потенциалом увеличивается, а с большим - уменьшается. Очевидно, что подобная картина изменения соотношения пиков соответствует относительному росту E_{Red} аммонийных групп дигидрохлорида хиноксалина по сравнению с моногидрохлоридом. Аналогичные пики восстановления аммонийных групп наблюдаются в интервале потенциалов от -0.50 до -0.60 В для соединений **3b-d** и **5b**. Пик

восстановления аммонийной группы 6,8-диметилпиримидотриазин-5,7-диона (**10**) наблюдается при существенно более низком потенциале: от -0.25 до -0.15 В.

Стоит отметить, что при увеличении концентрации соляной кислоты происходит уменьшение потенциалов восстановления аммонийных солей исследуемых соединений, что может свидетельствовать об увеличении концентрации соответствующих солей в растворе. При этом в определенном интервале кислотности наблюдается линейная зависимость снижения потенциала восстановления (рис. 2.2, табл. 3).

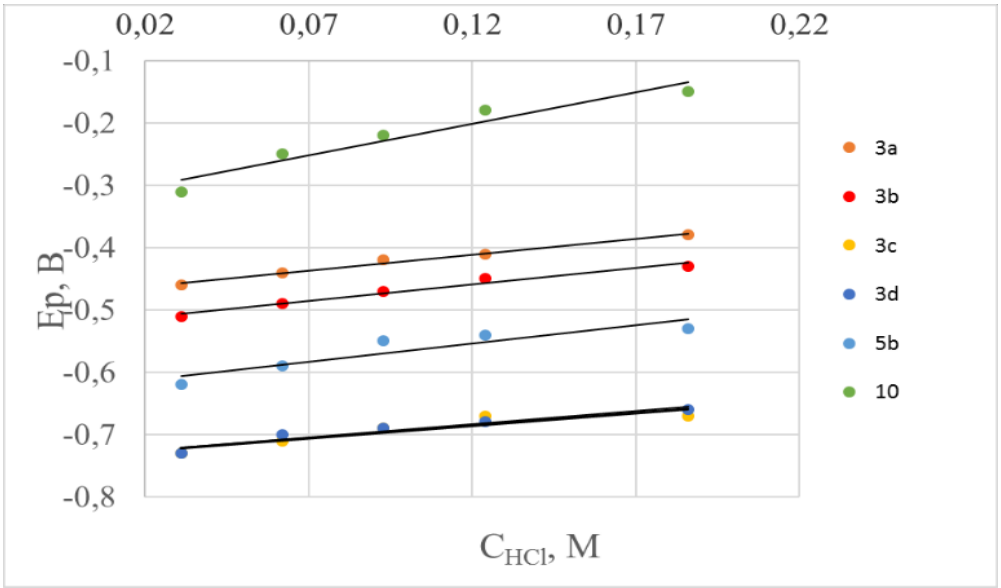


Рис. 2.2. Зависимость потенциалов восстановления соединений **3a-d**, **5b**, **10** от кислотности раствора

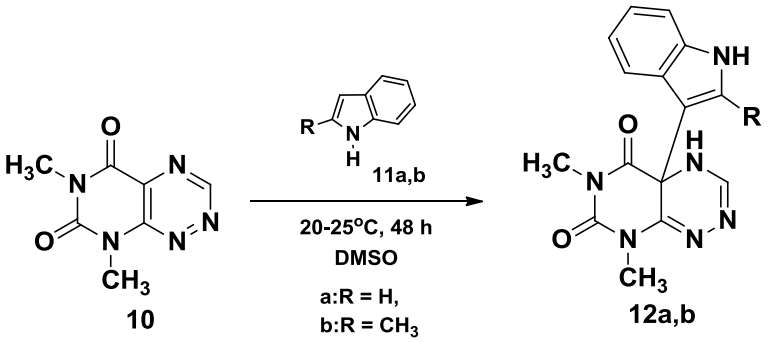
Таблица 3

E_{Red} соединений **3a-d**, **5b**, **10** при разных концентрациях HCl

Концентрация соединений **3a-d**, **5b**, **10**, моль/л	Концентрация HCl, моль/л	V_{HCl} (мкл)/10 мл DMSO	Ep, B					
			3a	**3b**	**3c**	**3d**	**5b**	**10**
10^{-4}	$6.2 \cdot 10^{-3}$	5	-0.50	-0.58	-0.71	-0.7	-0.58	-0.25
10^{-4}	$12.4 \cdot 10^{-3}$	10	-0.46	-0.54	-0.7	-0.7	-0.6	-0.28
10^{-4}	$18.6 \cdot 10^{-3}$	15	-0.48	-0.52	-0.7	-0.69	-0.62	-0.30
10^{-4}	$24.8 \cdot 10^{-3}$	20	-0.47	-0.51	-0.69	-0.68	-0.62	-0.33
10^{-4}	$31.0 \cdot 10^{-3}$	25	-0.46	-0.51	-0.67	-0.67	-0.62	-0.31
10^{-4}	$62.0 \cdot 10^{-3}$	50	-0.44	-0.49	-0.64	-0.66	-0.59	-0.25
10^{-4}	$92.9 \cdot 10^{-3}$	75	-0.42	-0.47	-0.62	-0.63	-0.55	-0.22
10^{-4}	$123.9 \cdot 10^{-3}$	100	-0.41	-0.45	-0.6	-0.61	-0.54	-0.18
10^{-4}	$185.8 \cdot 10^{-3}$	150	-0.38	-0.43	-0.59	-0.6	-0.53	-0.15

Из литературы известно, что пиримидотриазин **10** легко присоединяет индол или 2-метилиндол в присутствии каталитического количества HCl (схема 2.5) [108].

Схема 2.5



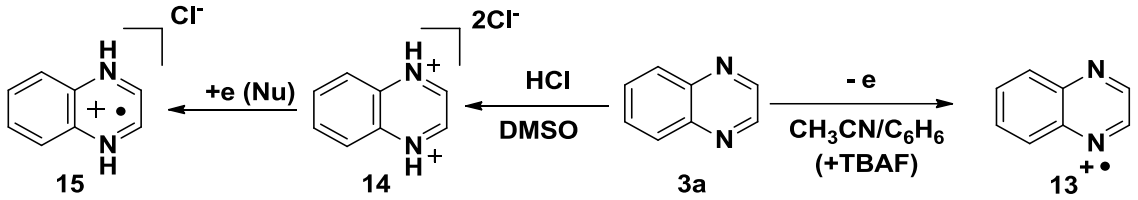
Потенциалы восстановления пиримидотриазина **10** и его аммонийной протонной соли существенно ниже, чем у соединений **3a-d** и **5**. Учитывая это, можно предполагать самую высокую активность соединений **10** по отношению к нуклеофилам в условиях кислотного катализа в ряду исследуемых субстратов. Тогда как от хиноксалина **3a** можно ожидать проявления наибольшей активности по отношению к электрофильным реагентам, а от хиноксалин-2-она **3c** и 1,3-диметилптеридин-2,4-диона **5b** -

наименьшей. Оценка потенциалов аммонийных протонных солей конденсированных пиразинов позволяет предположить высокую реакционную способность солей хиноксалина **3a** в реакциях с нуклеофилами.

Способность хиноксалинов образовывать катион-радикалы представлена в литературе отрывочно и в относительно небольшом количестве научных работ [77, 109]. При исследовании растворов хиноксалина **3a** в ацетонитриле или бензоле (схема 2.6.) в ячейке спектрометра ЭПР был обнаружен сигнал катион-радикала хиноксалина (рис. 2.3b). Образование катион-радикала, по-видимому, является следствием переноса заряда с хиноксалина на молекулу растворителя и образованием донорно-акцепторного парамагнитного комплекса. Интересно, что добавление к раствору хиноксалина более сильного акцептора - тетрабутиламмоний фторида (TBAF) приводит к увеличению концентрации парамагнитных частиц.

Приведенный на рисунке 2.3b триплетный спектр ЭПР с распределением интенсивности линий 1:1:1 является характерным для сверхтонкого расщепления на одном ядре ^{14}N, что подтверждает структуру катион-радикала **13**. Константа взаимодействия неспаренного электрона с ядром ^{14}N составляет α_N=1,58 *мТл.*

Схема 2.6



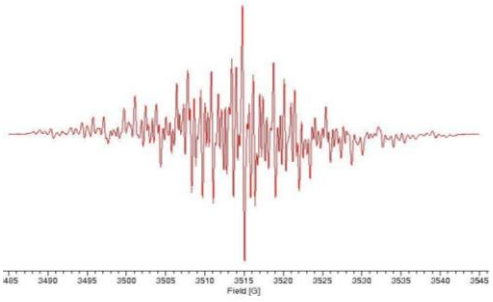


Рис. 2.3a. Спектр ЭПР соединения **3a** в растворе ДМСО при добавлении HCl

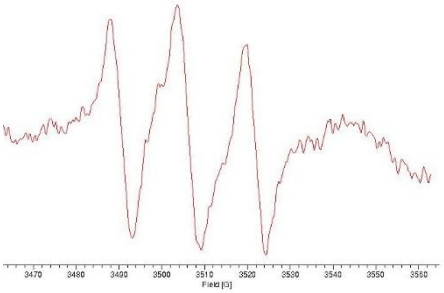


Рис. 2.3b. Спектр ЭПР катион-радикала хиноксалина **3a** в растворе ацетонитрила или бензола

В исследовании реакционной смеси соединения **3a** (или **3b)** с димедоном методом ЭПР при добавлении кислоты было зафиксировано образование устойчивых дикатион-радикалов протонных солей хиноксалина (рис. 2.3а). Сверхтонкая структура спектра соответствует взаимодействию неспаренного электрона с двумя эквивалентными ядрами атомов азота (α_N^{NH}= 0.68 *мТл*) и двумя связанными с ними протонами (α_H^{NH}= 0.62 *мТл*), а также с группами попарно эквивалентных протонов: $\alpha_H^{2,3}$= 0.39 *мТл*, $\alpha_H^{5,8}$= 0.14 *мТл*, $\alpha_H^{6,7}$ = 0.08 *мТл.*

Следует отметить, что спектр обнаруженного нами в реакционной смеси радикала полностью совпадает со спектром катион-радикала дипротонной соли хиноксалина, описанным в литературе [77].

2.4. Реакции хиноксалинов с С-нуклеофилами

Реакции хиноксалинов с С-нуклеофилами представлены в литературе в основном для алкильных и ацильных аммониевых солей исходных веществ с получением продуктов ди- или циклоприсоединения по C^2-C^3-связи гетероциклического фрагмента хиноксалина [75, 110]. До проведения настоящего исследования сведения о прямом введении остатков С-нуклеофилов в молекулу хиноксалина в научной литературе отсутствовали.

В работе нами использовались β-дикарбонильные соединения, полифенолы и гетероароматические соединения, содержащие С-нуклеофильные центры (индолы, 3-метил-1-фенилпиразолон-5 и 1,3-диметилбарбитуровая кислота).

2.4.1. Взаимодействие хиноксалинов с С-нуклеофилами в присутствии кислоты

Применение кислотного катализа для получения аммонийных протонных солей конденсированных 1,4-диазинов приводит к активации процессов связывания субстрата с нуклеофилом [76]. При этом исключается необходимость предварительной функционализации исходного вещества

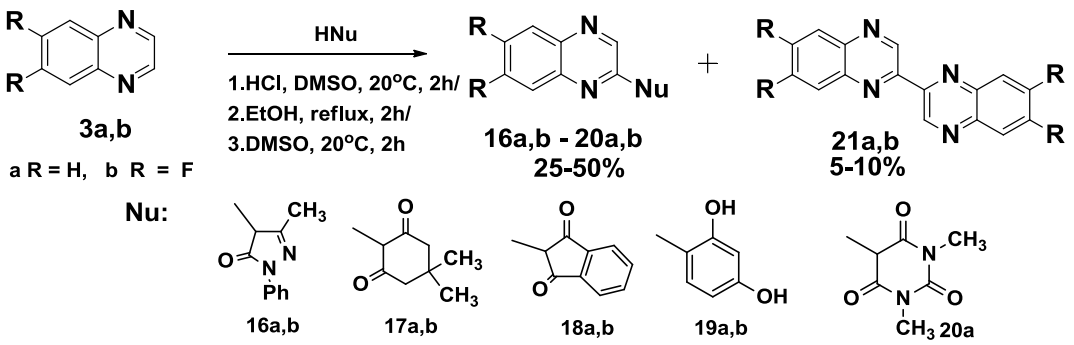
(путем образования металлоорганического соединений, получения алкильных солей или введения акцепторных групп [3, 111]).

Согласно вольт-амперометрическим характеристикам исходных соединений, хиноксалины активно взаимодействуют с кислотами с образованием аммонийных солей. Поэтому для этих соединений можно было ожидать наибольшей активности в реакциях с нуклеофилами.

Нами установлено [112], что хиноксалины **3a,b** при комнатной температуре взаимодействуют с 1,3-дикетонами: димедоном и индандионом в растворе ДМСО при добавлении кислоты, что приводит к образованию продуктов монозамещения атома водорода **17a,b-18a,b** (схема 2.7). В аналогичных условиях хиноксалины **3a,b** с 1-фенил-3-метилпиразол-5-оном реагируют, давая в результате продукты **16a,b**. В результате нагревания хиноксалинов с резорцином в кипящем этаноле в присутствии соляной кислоты были выделены соединения **19a,b**. Интересно, что хиноксалин **3a** взаимодействует с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой в водном ДМСО при комнатной температуре с образованием соединения **20a** без внешнего катализа.

Взаимодействие соединений **3a,b** с С-нуклеофилами в ряде случаев (реакции с димедоном, индандионом и 1-фенил-3-метилпиразолоном-5) приводит к образованию не только продуктов S_N^H, но и димеров хиноксалина **21a,b** с выходом 5%-10%.

Схема 2.7



Характеристичным диагностическим признаком полученных продуктов монозамещения в спектре ЯМР ^{1}H является наличие отдельно расположенного протона пиразинового цикла при 9.0-10.5 м.д. (рис. 2.4).

Структура полученных соединений также была доказана методами масс-спектрометрии и элементного анализа.

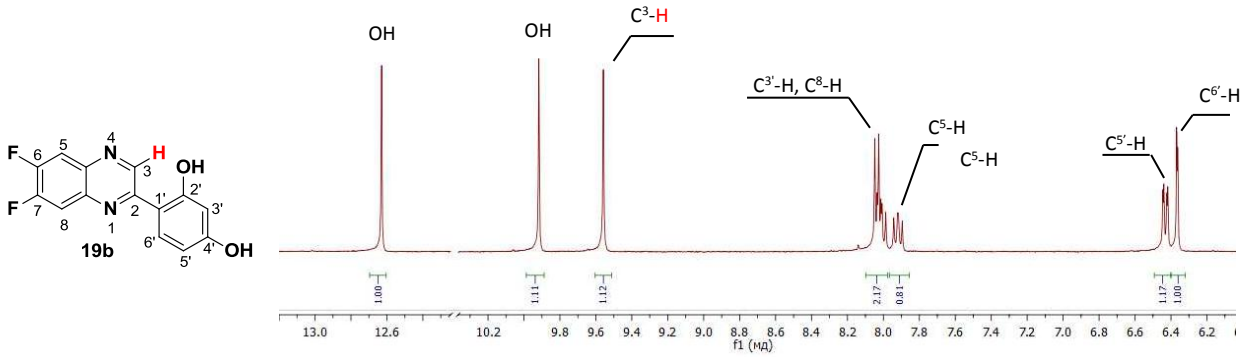
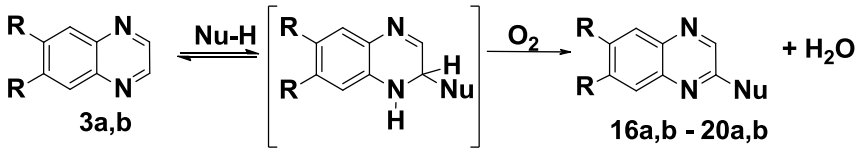


Рис.2.4. Спектр ЯМР ^{1}H соединения **19b**

Взаимодействие хиноксалина с нуклеофилами, по-видимому, протекает по классическому механизму нуклеофильного замещения водорода (S_N^H). При этом описываемые реакции хиноксалинов **3a,b** с С-нуклеофилами не останавливаются на стадии образования σ-аддуктов: происходит их окисление кислородом воздуха до ароматических продуктов замещения (схема 2.8).

Схема 2.8



R = H, F **Nu = см. схему 2.7**

Для определения зависимости времени полупревращения исходного хиноксалина в продукты реакции от концентрации добавленной кислоты нами были предприняты исследования растворов реакционной смеси хиноксалина и димедона методом спектроскопии ЯМР ^{1}H. Так как хиноксалин и его производное – продукт замещения атома водорода **17a** – имеют в спектре ЯМР ^{1}H хорошо различимые синглетные сигналы протонов гетероядра (рис. 2.5), они могут использоваться как критерии качественной оценки скорости накопления продукта реакции. Учитывая то, что в определенном интервале изменения концентрации кислоты в спектре ЯМР ^{1}H наблюдается уменьшение интенсивности характеристичных сигналов

только исходного хиноксалина **3a** и соответствующий рост интенсивности сигнала соединения **17a**, можно определить период полупревращения исходного реагента в продукт монозамещения атома водорода (табл. 4).

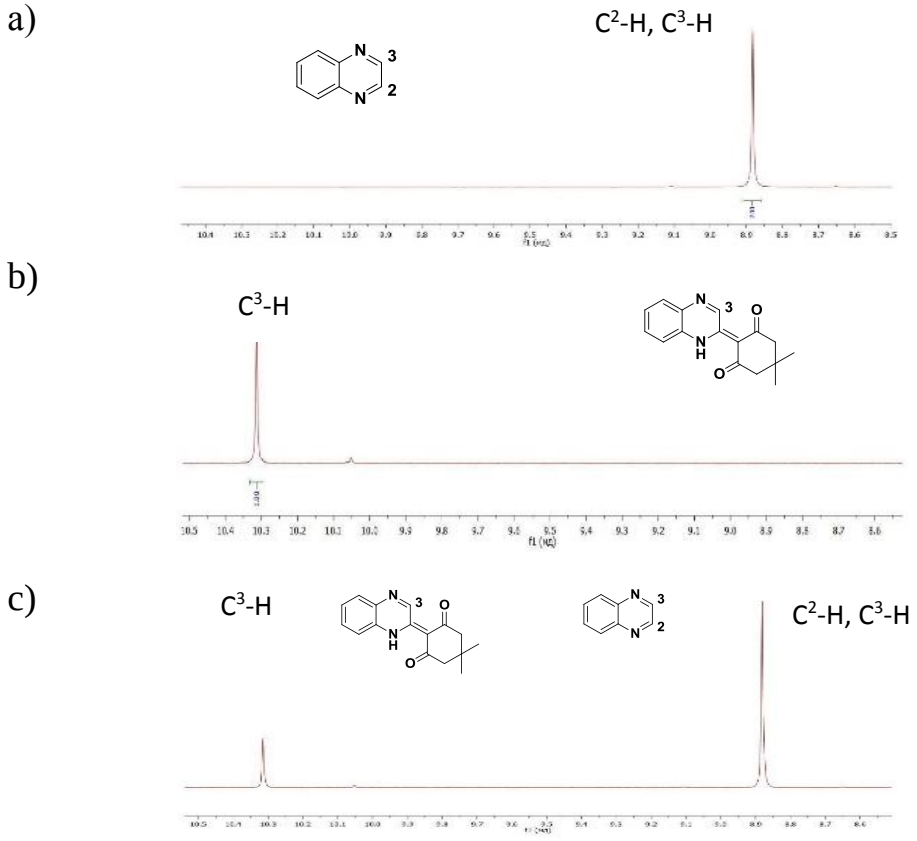


Рис.2.5. Характеристичные фрагменты спектров ЯМР ^{1}H: a) хиноксалина **3a**, b) соединения **17a**, c) смеси соединений **3a** и **17a**

Таблица 4

Зависимость времени полупревращения хиноксалина в соединение **17a** от концентрации соляной кислоты в реакционной смеси

Соотношение реагентов, хиноксалин (ммоль)/димедон, (ммоль)	Объем кислоты, мл	Концентрация HCl, моль/л	$t_{1/2}$, ч
0.05/0.05	0.02	$2.48 \cdot 10^{-4}$	16.0
0.05/0.075	0.02	$2.48 \cdot 10^{-4}$	13.0
0.05/0.075	0.05	$6.70 \cdot 10^{-4}$	4.0
0.05/0.075	**0.10**	$\mathbf{12.40 \cdot 10^{-4}}$	**1.5**
0.05/0.075	0.20	$24.8 \cdot 10^{-4}$	1.3

Оптимальная концентрация кислоты (с минимальным временем полупревращения, $t_{1/2}$, ч) составляет $12.4 \cdot 10^{-4}$ моль/л. При дальнейшем увеличении концентрации кислоты кроме продукта замещения **17а** в спектре ЯМР ^{1}Н наблюдается появление и рост концентрации неустановленных побочных продуктов.

С целью определения оптимальных условий проведения синтеза целевых продуктов монозамещения атома водорода были проведены эксперименты по оценке влияния на выход соединений соотношения реагентов, концентрации кислоты, а также продувки воздуха или азота через реакционную массу. Исследования проводились на примере взаимодействия хиноксалина **3а** с димедоном. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Влияние условий проведения реакции хиноксалина **3а** с димедоном на выход продуктов

№ п/п	Соотношение исходных реагентов (ммоль/ммоль): хиноксалин/димедон,	Объем кислоты, мл на 1,0 ммоль хиноксалина	Концентрация кислоты, моль/л на 1.0 ммоль хиноксалина	Продувка реакционной массы воздухом/азотом	Выход **17а**, %	Выход димера, %
1	1/1	0.05	$6.7 \cdot 10^{-4}$	Без продувки	14	2
2	1/1	0.07	$8.7 \cdot 10^{-4}$	Без продувки	19	4
3	1/1,5	0.07	$8.7 \cdot 10^{-4}$	Без продувки	32	5
4	1/1,5	0.10	$12.4 \cdot 10^{-4}$	Без продувки	45	8
5	1/1,5	0.20	$24.8 \cdot 10^{-4}$	Без продувки	47	10
6	1/1,5	0.10	$12.4 \cdot 10^{-4}$	Продувка воздухом	**58**	3
7	1/1,5	0.10	$12.4 \cdot 10^{-4}$	Продувка азотом	38	**15**

Обнаружено, что при барботировании воздуха через реакционную массу выход продуктов S_N^H увеличивается на 10-15%, а димеров уменьшается на 5-

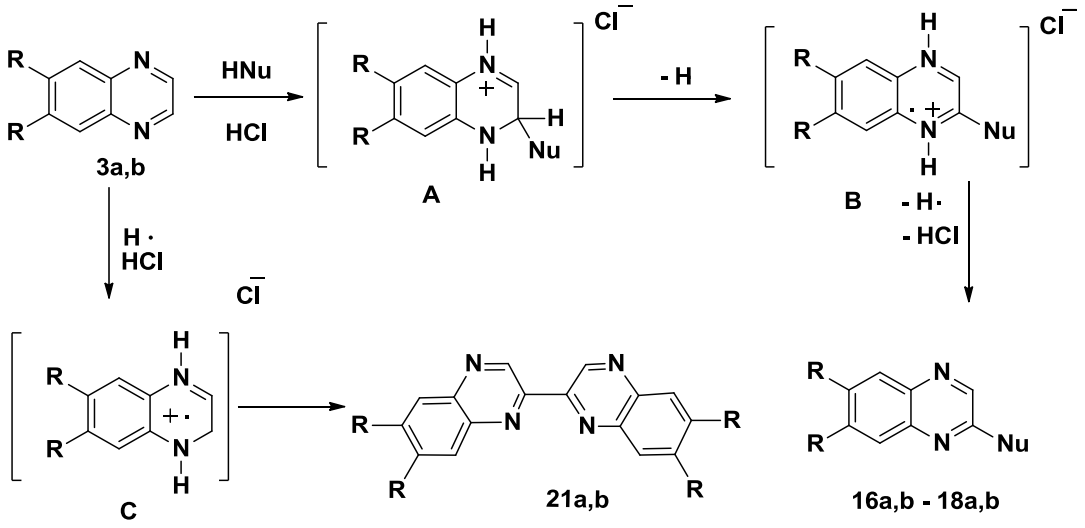
10%. Тогда как проведение реакции в атмосфере азота приводит к увеличению выхода димеров **21a,b** до 11-15% и снижению выхода целевого продукта на 7-10%.

Таким образом было установлено, что в исследуемом диапазоне лучшими условиями для проведения реакции хиноксалина с димедоном является использование избытка нуклеофила и концентрации соляной кислоты $12{,}4 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Стоит отметить, что дальнейшее увеличение количества кислоты в реакции приводило к протеканию побочных процессов и снижению выхода целевого продукта.

Результаты исследования методом спектроскопии ЯМР согласуются с вольт-амперометрическими испытаниями, где было показано, что с увеличением концентрации кислоты в растворе происходит падение потенциалов восстановления реакционной массы в связи с ростом концентрации протонной соли, которая напрямую связана со скоростью образования целевого продукта монозамещения.

По-видимому, образование в ходе реакции продуктов монозамещения **16a,b-18a,b** в атмосфере азота (или при недостатке кислорода) происходит в результате присоединения нуклеофилов по атому C^2 хиноксалина и окисления возникающих интермедиатов **A**, **B** исходными хиноксалинами **3a,b** или их протонными солями. В свою очередь интермедиаты **A**, **B**, окисляясь, восстанавливают исходные протонные соли хиноксалина до катион-радикалов дипротонной соли хиноксалина **C**. Взаимодействие катион-радикалов с исходными хиноксалинами представляет собой типичную реакцию гетарилирования с образованием димеров **21a,b** (схема 2.9).

Схема 2.9

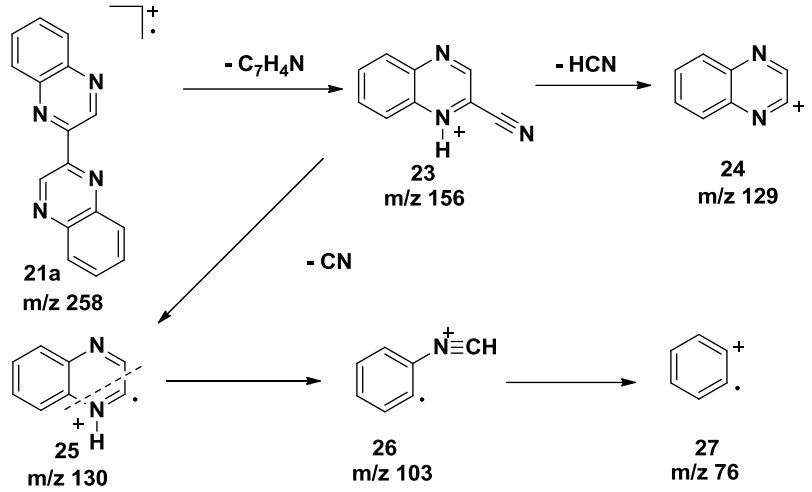


R = H, F **Nu** = см. схему 2.7

В масс-спектрах элекронного удара (ЭУ) димеров **21a,b** пики молекулярных ионов являются базовыми[3]. Фрагментация молекулярных ионов соединений **21a** и **21b** происходит однотипно. В обоих случаях зарегистрированы малоинтенсивные пики ионов $[M\text{-}28]^{+\bullet}$, образование которых, по-видимому, является результатом двух последовательно протекающих процессов и соответствует фрагментам $[M\text{-}H\text{-}HCN]^{+\bullet}$. Основным направлением фрагментации является образование интенсивного иона $[M\text{-}C_7H_4N]$ в случае димера **21a** или $[M\text{-}C_7H_2F_2N]$ в случае соединения **21b** (схема 2.10).

[3] Авторы благодарят Ковалева И.С. за помощь в проведении масс-спектральных исследований.

Схема 2.10



Масса иона, образующегося в результате этого акта распада, для соединения **21a** определена с помощью масс-спектров высокого разрешения (HRMS, ESI) и составляет 157.0631 и соответствует катиону цианохиноксалина **23**. Механизм образования катиона цианохиноксалина можно рационально объяснить последовательным расщеплением C-C-связи одного из гетероциклических ядер, перегруппировкой с миграцией водородного атома и последующим расщеплением C-N-связи.

Следует отметить, что описанные реакции хиноксалинов **3a,b** с C-нуклеофилами представляют собой простой способ получения монозамещенных хиноксалинов **16a,b-20a,b** с образованием воды в результате замещения водорода. В реакциях 6,7-дифторхиноксалина **3b** с C-нуклеофилами замещения атомов фтора в ароматическом кольце в услових кислотного катализа не наблюдалось.

Насколько нам известно, обнаруженные примеры протекания реакции замещения водорода, когда роль окислителя образующихся σ-аддуктов могут играть исходные хиноксалины или их протонные соли, которые в свою очередь превращаются в димеры хиноксалинов, наблюдаются впервые. В то же время случаи восстановления пиридинов и хиноксалинов активными металлами до анион-радикалов и использование последних в синтезах бисгетероциклических производных с помощью реакций гетарилирования

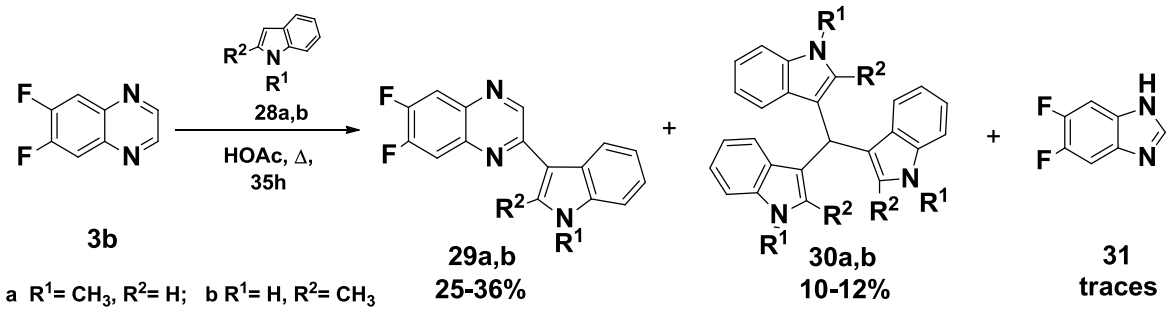
нуклеофильных ароматических соединений описаны в работах Шейкмана А.К. и сотрудников [113-115].

2.4.2. Особенности реакций хиноксалинов с индолами

Индолы являются составляющей частью большого количества биологически активных природных соединений в том числе: аминокислоты - триптофана, нейромедиатора - серотонина и антибиотика - Турбомицина А. Они широко используются в медицинской химии, фармацевтических и прикладных исследованиях [116-118]. В связи с таким обширным кругом применения, разработка способов прямого введения молекулы индола в целевое соединение с использованием методологии СН-функционализации представляет особый интерес.

В ходе работы нами было установлено, что 6,7-дифторхиноксалин **3b** реагирует с метилиндолами **28a,b** при нагревании в уксусной кислоте с образованием соответствующих продуктов замещения водорода **29a,b** с выходами 25-36% (схема 2.11) [119]. Наряду с продуктами замещения в обоих случаях из реакционной массы нами были выделены соответствующие производные трис(индол-3-ил)метана **30a,b** (10-12%). Кроме того, в реакционных смесях методами тонкослойной хроматографии и масс-спектрометрии идентифицирован 5,6-дифторбензимидазол **31**.

Схема 2.11

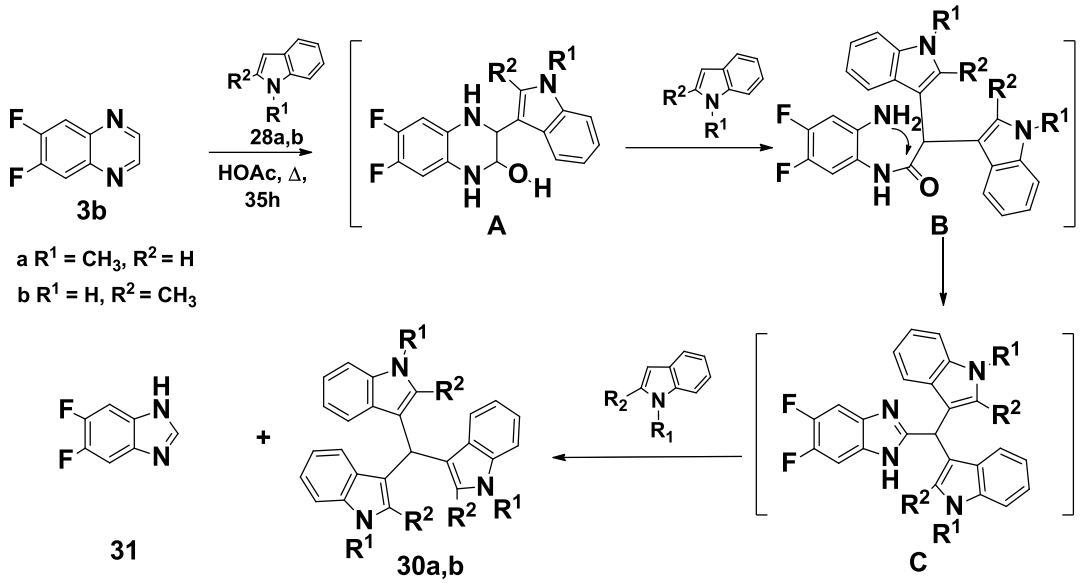


Полученные трис(индолилметаны) **30a,b** идентичны описанным в литературе: **30a** - трис(1-метилиндол-3-ил)метану, синтезированному конденсацией 1-метил-3-формилиндола с 1-метилиндолом [120] и **30b** -

трис(2-метилиндол-3-ил)метану, полученному из 4,6-дихлор-5-нитропиримидина при взаимодействии с 2-метилиндолом [121].

Можно предположить, что обнаруженная трансформация хиноксалинов в соединения **30a,b** происходит в результате конкурентного присоединения молекулы индола и гидроксила из воды к гетерокольцу хиноксалина, за которым следует расщепление C=N-связи и циклизация молекулы 5,6-дифторимидазола с отрывом молекулы трис(индолил)метана (схема 2.12).

Схема 2.12



В описанной трансформации производные хиноксалина играют, в итоге, роль доноров одноуглеродного фрагмента, который сшивает три молекулы индола. При этом оставшаяся часть молекулы хиноксалина превращается в производное бензимидазола, т.е. происходит сужение шестичленного гетероциклического фрагмента до пятичленного.

В спектрах ЯМР ^{1}H характеристичными сигналами для индолильных производных дифторхиноксалинов **29a,b** является синглет протона H^3 пиразинового фрагмента в области 9.2-9.4 м.д., а для производных трис(индол-3-ил)метанов **30a,b** - синглет метанового протона при 6.0-6.2 м.д. Следует отметить значительную разницу в химических сдвигах метильных протонов 2-метилиндолиновых фрагментов в соединениях **29b** (2.80 м.д.) и **30b** (1.92 м.д.). Различие, вероятно, обусловлено тем, что в случае

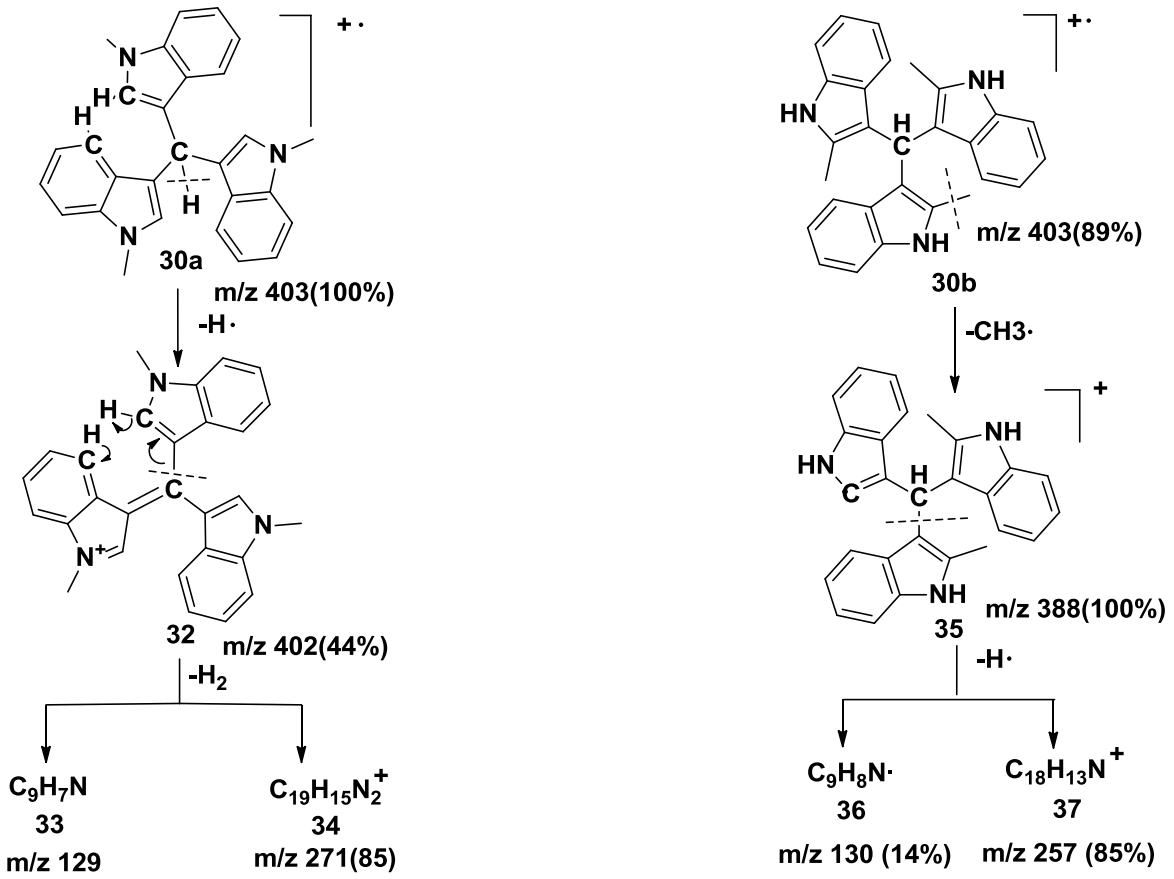
хиноксалина **29b** гетероциклическая часть молекулы оказывает значительное дезэкранирующее влияние.

Масс-спектры ЭУ[4] трис(индолил)метанов **30a** и **30b** существенно различаются. Так, для 1-метилиндолильного производного **30a** основной путь распада: 403 (100)→402 (44)→271 (85) + 129 + H_2, по-видимому, соответствует первоначальному отщеплению от молекулярного иона водородного радикала (схема 2.13). Затем следует распад иона с m/z 402 с выделением H_2 (дегидрирование) и образованием индолильного и дииндолилметанового осколков [122].

Для 2-метилиндолильного производного **30b** подобная перегруппировка с участием водородных атомов невозможна, поскольку положение 2 индолильного фрагмента заблокировано метильной группой. Основной путь масс-спектрометрической фрагментации в этом случае: 403 (89)→388 (100)→257 (85) + 130(14) + H, по-видимому, соответствует первоначальному отщеплению метильного радикала и последующему расщеплению иона с m/z 388 с образованием соответствующих индолильных и дииндолилметановых осколков.

[4] Авторы благодарят Ковалева И.С. за помощь в проведении масс-спектральных исследований

Схема 2.13



Описанные характеристичные масс-спектрометрические фрагментации различных метилпроизводных трис(индолил)метанов представляют интерес, поскольку являются удобными, практически полезными диагностическими признаками для соединений, являющихся гомологами антибиотика Турбомицина А [123].

2.5. Реакции хиноксалин-2-онов с С-нуклеофилами

Четвертичная протонная соль хиноксалин-2-она имеет существенно больший потенциал восстановления E_{red}, чем у аналогичных солей хиноксалина. Соответственно, реакции данных соединений с нуклеофилами протекают в более жестких условиях, но в то же время, вследствие большей устойчивости хиноксалин-2-онов, более однозначно и с высоким выходом.

Результаты реакций хиноксалин-2-она с некоторыми С-нуклеофилами (индолами) описаны в работах Е. О. Сидорова и сотрудников [124] несколько десятилетий назад. Тогда же были опубликованы примеры взаимодействия

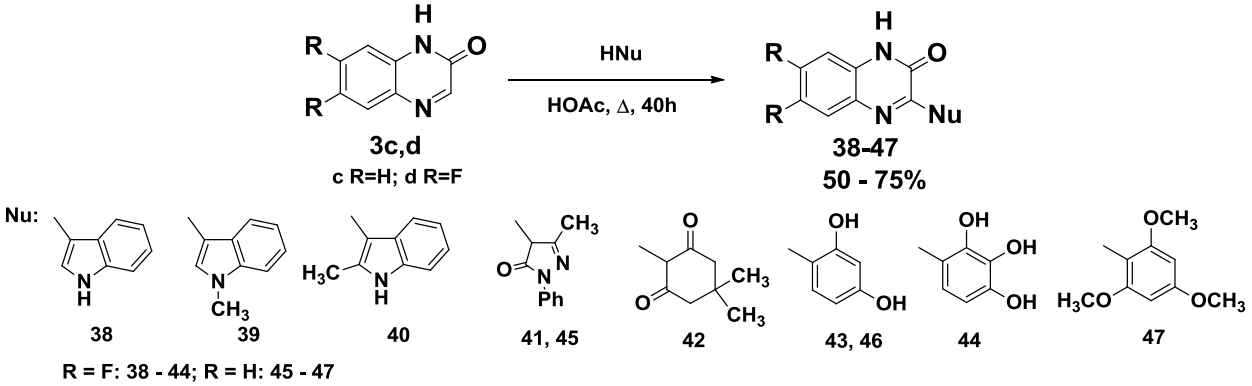
хиноксалин-2-она с ароматическими аминами в присутствии эквимолярных количеств окислителя с получением продуктов S_N^H [125]. В последние годы опубликовано несколько работ, посвященных нуклеофильному замещению водорода в хиноксалин-2-онах при взаимодействии с С-нуклеофилами в различных условиях [126-130]. В тоже время реакции хиноксалин-2-она с нуклеофилами в условиях кислотного катализа изучены явно недостаточно.

2.5.1. Взаимодействие хиноксалин-2-онов с С-нуклеофилами в присутствии кислоты

Выше нами было показано, что хиноксалин при взаимодействии с С-нуклеофилами склонен к превращениям с расщеплением гетероциклического ядра. Поэтому функционализация $C(sp^2)$-Н-связи может сопровождаться побочными деструктивными процессами и протекает с невысокими выходами. Хиноксалин-2-оны более химически устойчивы, чем хиноксалины и поэтому более перспективны для получения новых производных в реакциях с С-нуклеофильными реагентами.

Было установлено, что хиноксалин-2-оны **3c,d** не реагируют с С-нуклеофилами при комнатной температуре в присутствии HCl, но реакции протекают гладко при нагревании реагентов в уксусной кислоте с образованием продуктов S_N^H **38-47** с хорошими выходами (схема 2.14) [131].

Схема 2.14



Оптимальные условия проведения реакции подбирались на примере взаимодействия 6,7-дифторхиноксалона **3d** с индолом и представлены в табл. 6.

Таблица 6

Оптимизация условий проведения реакции 6,7-дифторхиноксалина **3d** с индолом

№	Растворитель, кислота	T, °C	Время проведения реакции, ч	Выход **38**, %
1	DMSO, HCl	20	20	0
2	DMSO, HCl	20	50	0
3	HOAc	110	20	47
4	HOAc	110	40	**65**
5	HOAc	110	60	68

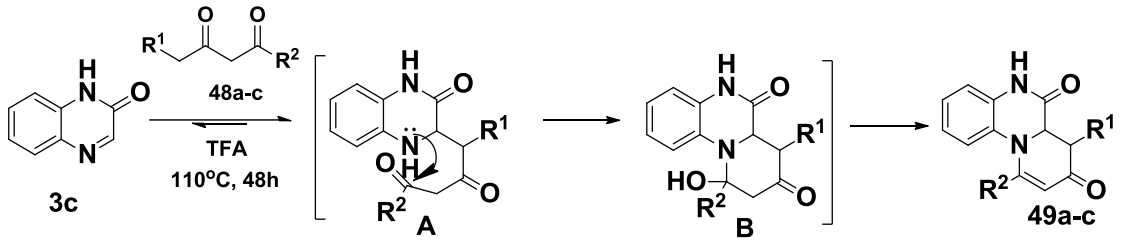
Таким образом было установлено, что оптимальными условиями для проведения реакций хиноксалин-2-она с С-нуклеофилами является нагревание в уксусной кислоте в течение 40 ч.

2.5.2. Особенности взаимодействия хиноксалин-2-онов с β-дикарбонильными соединениями

В литературе описаны реакции солей N-алкил(ацил)хиноксалина и β-дикетонов с образованием продуктов циклоконденсации [132, 133].

В ходе исследований нами было установлено, что хиноксалин-2-он **3c** реагирует с β-дикетонами при нагревании в TFA с образованием 6a,7-дигидропиридо[1,2-*a*]хиноксалин-6,8-дионов **49a-c** (схема 2.15) [134].

Схема 2.15



a R^1=H, R^2=CH_3; b R^1=H R^2=Ph; c R^1=CH_3, R^2=C_2H_5

Строение продуктов **49a-c** установлено на основании анализа данных спектров ЯМР ^{1}H и ^{13}C и подтверждено с помощью 2D экспериментов ^{1}H-^{13}C HSQC и HMBC, а также ^{1}H-^{15}N HMQC и HMBC[5]. В спектре ЯМР ^{1}H пиридохиноксалина **49a** помимо сигналов четырех ароматических протонов наблюдаются синглеты NH-протона при 10.74 м.д., протона H^9 при 5.05 м.д. (рис. 2.5), а также сигналы ABX-системы, образованной двумя неэквивалентными протонами при C^7 и узловым протоном H^{6a}.

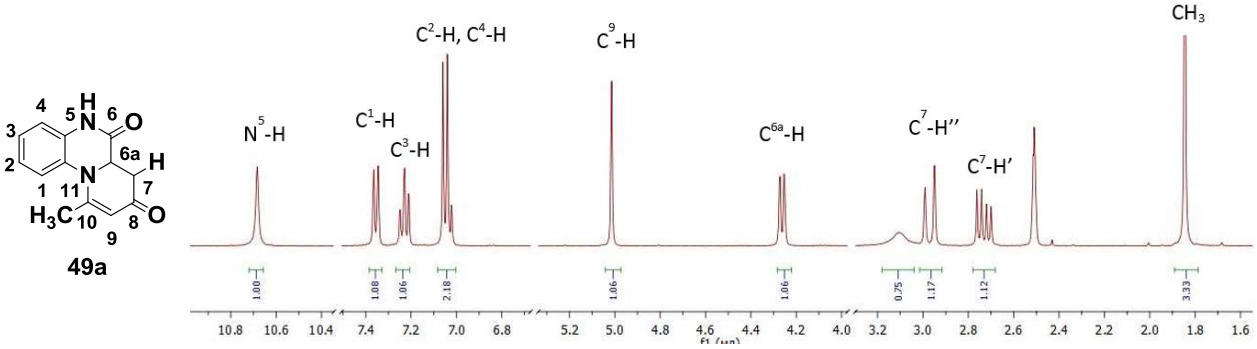
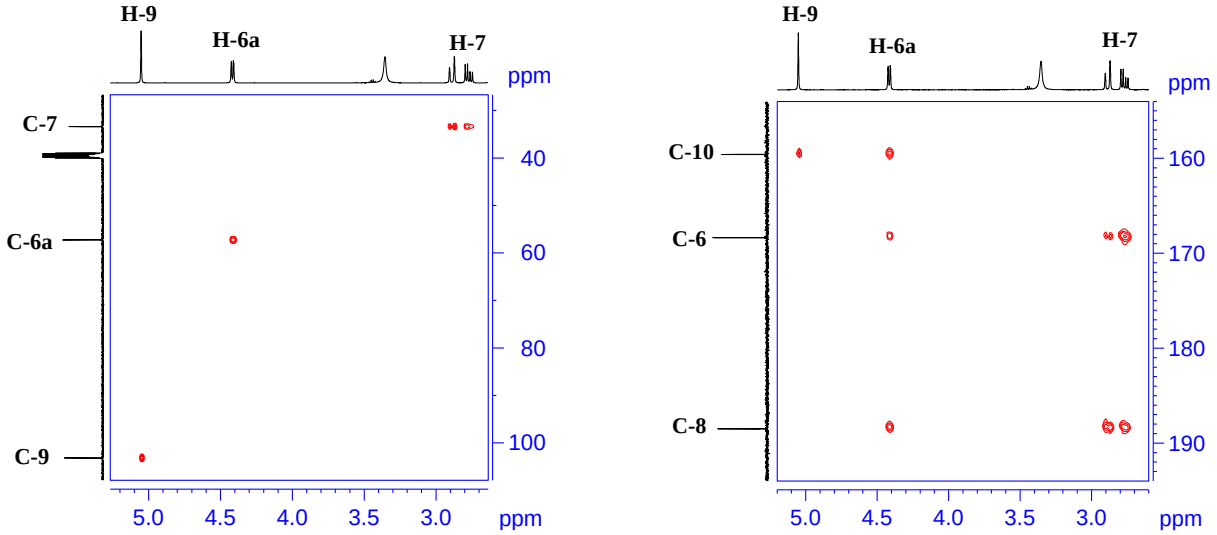


Рис. 2.5. Спектр ЯМР ^{1}H соединения **49a**

Отнесение этих сигналов согласуется с данными эксперимента 2D ^{1}H-^{13}C HSQC. Предложенная структура также подтверждается гетероядерными корреляциями, наблюдаемыми в спектре ^{1}H-^{13}C HMBC (рис. 2.6).

[5] Авторы благодарят сотрудников ИОС им. Постовского И.Я. - М.И. Кодесса и М.А. Ежикову за помощь в проведении спектральных исследований.



a) b)

Рис. 2.6. Фрагменты спектров ^{1}H-^{13}C HSQC (**a**) и ^{1}H-^{13}C HMBC (**b**) соединения **49a**

Дополнительные аргументы в пользу структуры пиридохиноксалина получены с помощью корреляционных экспериментов ^{1}H-^{15}N: в спектре HMQC наблюдается кросс-пик между NH-протоном и азотом N^{5} (δ_N 133.0 м.д.); а в спектре HMBC — между азотом N^{11} (δ_N 93.3 м.д.) и протонами H^{1}, H^{9}, H^{7a}, а также протонами метильной группы при C^{10}.

Условия проведения синтеза подбирались на примере взаимодействия хиноксалин-2-она **3c** с пентан-2,4-дионом **48a** и представлены в табл. 7. В ходе серии опытов было установлено, что оптимальным является проведение реакции в растворе TFA в течение 48 ч.

Таблица 7

Оптимизация условий проведения
реакции хиноксалин-2-она **3c** с пентан-2,4-дионом **48a**

№	Растворитель, кислота	T, °C	Время проведения реакции, ч	Выход **49a**, %
3	HOAc	110	20	0
4	HOAc	110	40	0
5	TFA	110	12	32
6	TFA	110	24	54
7	TFA	110	48	**65**
8	TFA	110	60	69

Образование производных трициклической системы 6a,7-дигидро-5*H*-пиридо[1,2-a]хиноксалин-6,8-диона, вероятно, протекает в результате первоначальной атаки C=N-связи хиноксалин-2-она α-углеродным атомом концевой алкильной группы β-дикетона за которым следует внутримолекулярное присоединение-циклизация по C=O-группе интермедиата **A** с превращением его в интермедиат **B**. Последующая дегидратация интермедиата **B** приводит к образованию конечных трициклических продуктов **49a-c** (схема 2.15).

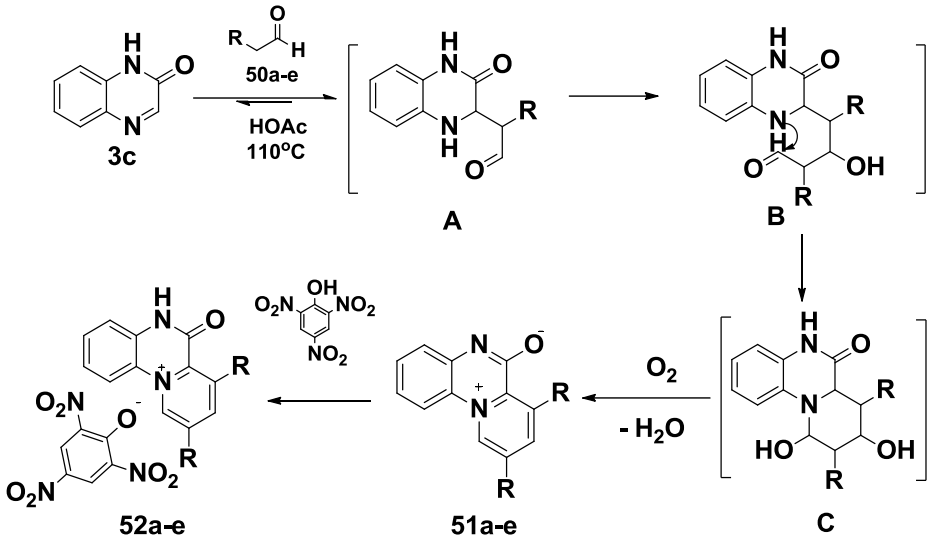
Обнаруженная циклизация хиноксалин-2-онов с β-дикетонами представляет собой простой и оригинальный путь синтеза нового типа соединений, имеющих в своей основе структуру 6a,7-дигидро-5*H*-пиридо[1,2-*a*]хиноксалин-6,8-диона.

2.5.3. Особенности реакций хиноксалин-2-онов с альдегидами

В научной литературе отсутствуют сведения об использовании алифатических альдегидов в реакциях нуклеофильного замещения водорода в хиноксалинах.

Нами было установлено, что хиноксалин-2-он **3c** реагирует с альдегидами: пропаналем **50a**, бутаналем **50b** и пентаналем **50c** в присутствии уксусной кислоты с образованием производных пиридо[1,2-*a*]хиноксалиния **51a-c** (схема 2.16) [135]. Реакция хиноксалин-2-она **3c** с 3-фенилпропаналем **50d** и фенилацетальдегидом **50e** протекает аналогично. Однако чистые индивидуальные производные пиридо[1,2-*a*]хиноксалиния **51d,e** в этих случаях были получены из неочищенных полупродуктов только в виде солей с пикриновой кислотой **52d,e**. Для установления спектральных структурных различий цвиттер-ионов и соответствующих пикратов был синтезирован пикрат **52a**.

Схема 2.16



50-52: a R=CH_3; b R=C_2H_5; c R=C_3H_7; d R=Ph; e R=CH_2Ph

Спектральными методами установлено, что соединения **51a-e** являются цвиттер-ионами, а **52a-e** – органическими солями. Характеристичными сигналами в спектрах ЯМР ^{1}H цвиттер-ионов **51a-e** являются сигналы протонов H^8 и H^{10} пиридинового ядра, которые наблюдаются в области 8.1-8.3 и 9.7-9.8 м.д., соответственно. Сигналы NH- или OH-протонов в спектрах цвиттер-ионов **51a-e** отсутствуют. Сигналы протонов NH-групп в спектрах ЯМР ^{1}H солей **52a-e** наблюдаются в области 12.7-12.9 м.д. Соотношение интегральных интенсивностей протонов катионов пиридохиноксалиния и анионов пикриновой кислоты указывает на их эквимолярное соотношение в солях **52a-e**.

При сравнении спектров двух типов соединений (цвиттер-иона **51a** и пикрата **52a**) обращают на себя внимание существенные различия химических сдвигов атомов пиридохиноксалиния в цвиттер-ионах и пикратах. Так, сигналы углеродов C^6, C^4 и C^{4a} в пикрате **52a** существенно смещены в сильное поле по сравнению с цвиттер-ионом **51a** ($\Delta\delta_C$ 6.18, 8.37 и 13.88 м.д., соответственно), тогда как сигналы остальных углеродных атомов смещены в слабое поле. При этом наибольшее смещение наблюдается для атомов C^2, C^8, C^9, C^{10} ($\Delta\delta_C$ 4.36, 4.02, 3.90, 4.52 м.д.). На наш взгляд, это объясняется перераспределением электронной плотности и смещением таутомерного равновесия в сторону кето-формы, преобладающей в пикратах **52a-e**. Это предположение подтверждается значениями химических сдвигов ^{15}N, измеренных с помощью экспериментов 2D ^1H-^{15}N HMBC для соединений **51a** и **52a** (рис. 2.7). Химические сдвиги азота N^{11} зафиксированы в диапазоне 208-210 м.д. как для цвиттер-ионов **51a**, так и для пикратов **52a**, тогда как сдвиги N^5 изменяются почти на 100 м.д.: с 238.0 м.д. в структуре **51a** до 144.0 м.д. в **52a**.[6]

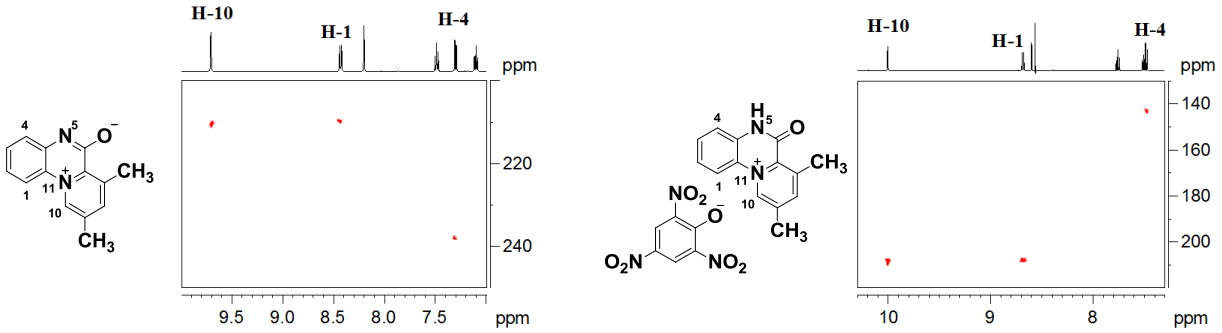


Рис. 2.7. Фрагменты спектров 2D ^1H-^{15}N HMBC (500 МГц, DMSO-d_6) соединений **51a** (слева) и **52a** (справа).

Кето-форма кристаллов солей **52a,d,e** подтверждается также наличием в ИК-спектрах этих соединений полос поглощения C=O-группы при 1704, 1696 и 1694 см$^{-1}$, соответственно. В ИК-спектрах продуктов **51a,d,e** подобная полоса поглощения отсутствует.

---

[6] Авторы благодарят сотрудников ИОС УрО РАН им. Постовского И.Я. - М.И. Кодесса и М.А. Ежикову за помощь в проведении исследований.

Масс-спектры высокого разрешения соединений **51a**, **52a** записаны для соответствующих растворов в метаноле при ионизации электрораспылением и химической ионизации при атмосферном давлении. В масс-спектрах (ESI) цвиттер-ионов **51a** регистрируются пики, соответствующие протонированным молекулам $[M+H]^+$. В масс-спектре ESI в режиме регистрации отрицательных ионов для цвиттер-ионного соединения **51a** отчётливо виден пик умеренной интенсивности, отвечающий депротонированной молекуле $[M-H]^-$. Для соли **52a** аналогичный масс-спектр (регистрация отрицательных ионов) ожидаемо представлен единственным интенсивным пиком пикрат-аниона.

Поиск оптимальных условий проведения реакции проводился на примере взаимодействия хиноксалин-2-она **3c** с пропаналем, результаты представлены в табл. 8. В ходе серии опытов было показано, что наиболее высокий выход наряду с наименьшим временем проведения реакции можно получить при нагревании реакционной смеси при 110°С в растворе уксусной кислоты в течение 80 ч.

Таблица 8

Оптимизация условий проведения реакции хиноксалин-2-она **3c** с пропаналем в растворе уксусной кислоты

№	T, °C	t, ч	Выход **49a**, %
1	50	20	0
2	110	40	17
3	110	60	32
4	110	80	**55**
5	110	100	59

Образование производных трициклической системы пиридо[1,2-а]хиноксалин-6-она можно представить как результат последовательно протекающих стадий (см. схему 2.16):

- атака C=N-связи хиноксалин-2-она α-углеродным атомом алкильной группы альдегида с образованием интермедиата **A**;
- присоединение второй молекулы альдегида CH-активным центром по C=O-группе интермедиата **A** с превращением его в интермедиат **B**;
- внутримолекулярное присоединение-циклизация в интермедиате **B** с образованием интермедиата **C**;
- дегидратация и окисление интермедиата **C** кислородом воздуха до конечного трициклического продукта **51**.

Следует отметить, что некоторые производные гетероциклической системы пиридо[1,2-а]хиноксалиния ранее получали при взаимодействии перхлоратов 2-карбокси-4,5-дифенилпирилия с *о*-фенилендиамином [136, 137].

Обнаруженное в настоящей работе аннелирование шестичленного цикла к хиноксалин-2-ону при взаимодействии с двумя эквивалентами альдегидов представляет собой, насколько нам известно, первый пример домино-реакции [138] в ряду хиноксалонов.

2.6. Реакции птеридин-2,4-дионов с С-нуклеофилами

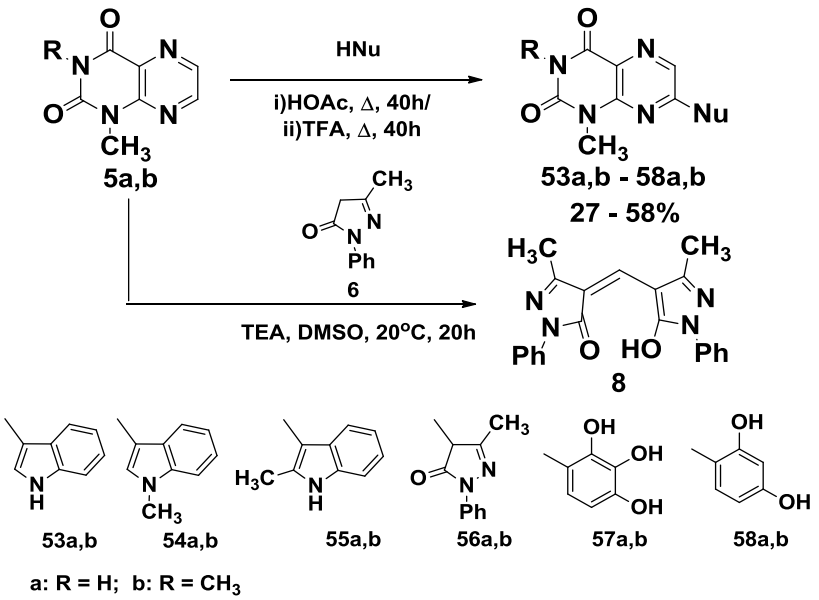
Птеридиновый цикл входит в большое число природных соединений [139], включая витамин B_2 и пуриновые основания, которые принимают участие в клеточном метаболизме, поэтому соединения данного типа представляют перспективную основу для синтеза биологически активных соединений. Производные птеридина выполняют биологические роли ингибиторов [140], сенсибилизаторов [141], энзимов [142], коэнзимов [143] и сенсоров [144]. Они выводятся с мочой из организма человека и могут быть потенциально интересны в качестве биомаркеров в клинической диагностике. Известно, что уровень птеридина значительно повышается,

когда клеточная иммунная система активируется некоторыми заболеваниями, такими как рак, вирусные инфекции и почечная болезнь [145].

В литературе описаны реакции замещения водорода по Чичибабину при взаимодействии 1,3-диметилптеридин-2,4-дионов с алкиламинами в присутствии окисляющих агентов с образованием 7-замещенных производных 1,3-диметил-2,4-диоксопиримидо-[4,5-b]-пиразина [79]. Региоселективное алкоксилирование по C^6 атому 1,3-диметиллумазина при взаимодействии с N-бромсукцинимидом в спиртах осуществили авторы работы [80]. Примеры прямой фунционализации C-H-связей пиразинового кольца лумазинов с помощью C-нуклеофилов ранее не были известны. Найденные нами и описанные выше способы проведения реакций хиноксалинов с C-нуклефилами были использованы для синтеза производных птеридина.

В ходе работы [146] нами установлено, что производные птеридин-2,4-диона **5a,b** взаимодействуют с C-нуклеофилами при нагревании и в присутствии кислот с образованием продуктов нуклеофильного замещения водорода при C^7 атоме **53a,b-58a,b** (схема 2.17).

Схема 2.17



При нагревании реагентов в уксусной кислоте продукты замещения в реакциях **5a,b** с полифенолами образовывались лишь в следовых количествах. В то же время при проведении данной реакции в

трифторуксусной кислоте удалось получить продукты замещения **53a,b-58a,b** с выходом 45-50%.

Доказательство замещения H^7 атома в 1,3-диметилптеридин-2,4-дионе **5a** при взаимодействии с С-нуклеофилами получено в результате анализа данных двумерных экспериментов ^1H-^{13}C HSQC и HMBC. В спектре HMBC соединения **55** присутствует кросс-пик, соответствующий спин-спиновому взаимодействию протона H^6 и четвертичного углерода C^{4a} (рис. 2.8)[7].

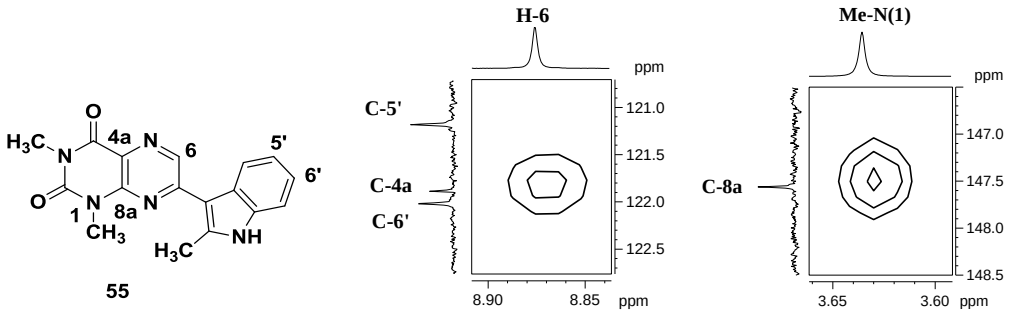


Рис. 2.8. Фрагменты спектра ЯМР 2D ^1H-^{13}C HMBC (500 МГц, ДМСО-d_6) соединения **55**

В случае реализации альтернативного направления реакции (замещение H^6 атома) наблюдалось бы другое аналогичное взаимодействие — между атомами H^7 и C^{8a}, но соответствующий этому кросс-пик в спектре отсутствует. В свою очередь сигналы узловых атомов углерода C^{4a} и C^{8a} легко различить по химическим сдвигам (сигнал C^{4a} проявляется в более сильном поле, чем C^{8a}). Кроме того, углерод C^{8a} однозначно идентифицируется по кросс-пику с протонами метильной группы при N^1 атоме в спектре HMBC.

В ходе работы показано, что кислотный катализ имеет решающее значение для реализации нуклеофильного замещения водорода в пиразиновом фрагменте молекулы лумазинов **5a,b**, так как в отсутствие кислот подобных превращений не происходит. При этом аннелированный урацильный гетероцикл направляет нуклеофильное замещение водорода по C^7 атому пиразинового ядра.

---

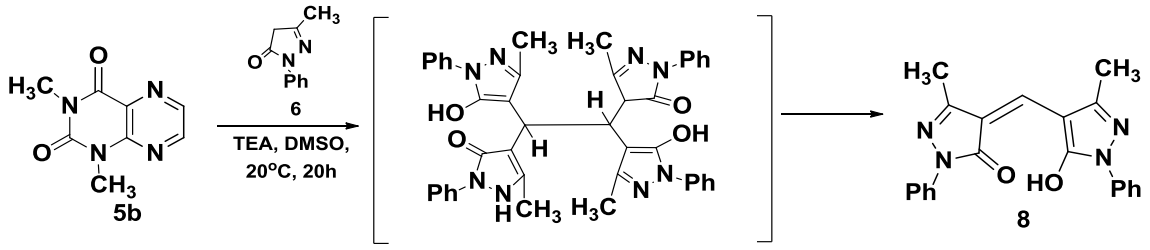
[7] Авторы благодарят сотрудников ИОС им. Постовского И.Я. - М.И. Кодесса и М.А. Ежикову за помощь в проведении исследований.

Следует отметить, что при взаимодействии 1,3-диметилптеридин-2,4-диона **5b** с пиразолоном **6** в растворе ДМСО и в присутствии ТЕА образования продукта S_N^H **56** не наблюдается, а в смеси продуктов реакции с помощью тонкослойной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии зафиксирован дипиразолилметан **8** [147].

Ранее нами было показано, что при взаимодействии хиноксалина (или 3-фенил-1,2,4-триазина) с 3-метил-1-фенилпиразолоном-5 в присутствии ТЕА происходит элиминирование С-С-фрагмента из пиразинового (или триазинового) ядра и образуется производное тетрапиразолилэтана, которое легко превращается в дипиразолилметан [148].

Можно предположить, что в условиях основного катализа, как и в аналогической реакции с хиноксалинами происходит элиминирование фрагмента C^2-C^3 из пиразинового ядра молекулы **5b** с образованием производного тетрапиразолилэтана, которое превращается в ходе реакции в дипиразолилметан **8** (схема 2.18).

Схема 2.18



2.7. Особенности замещения атомов фтора в 6,7-дифторхиноксалинах

Наличие атомов фтора в молекуле оказывает существенное влияние на свойства органических соединений, что связано с высокой электроотрицательностью, небольшим размером и липофильностью фтора. Таким образом, присутствие данного атома в молекуле целевого соединения может увеличить метаболическую стабильность, модулировать физико-химические свойства вещества, а также облегчить транспорт через клеточные мембраны. Кроме того, наличие в молекуле атомов фтора препятствует

процессам метаболического окисления, повышая эффективность используемого лекарственного средства [164, 165].

Присутствие атомов фтора в ароматическом фрагменте хиноксалинов открывает дополнительные возможности структурной модификации молекулы. Поэтому следующей стадией наших исследований стало изучение закономерностей замещения атомов фтора в полученных производных хиноксалина.

2.7.1. Изучение подвижности атомов фтора в хиноксалинах

Нуклеофильное замещение нескольких однотипных атомов (или групп) в ароматических (гетероароматических) соединениях протекает ступенчато: каждая последующая группа замещается в более жестких условиях, чем предыдущая. В частности, установлено, что ступенчато происходит замещение атомов фтора в полифторированных производных хиноксалинового ряда в реакциях с метилатом натрия и диметиламином [149, 150].

Для изучения влияния заместителей в пиразиновом фрагменте молекулы на подвижность атомов фтора в реакциях нуклеофильного замещения в ароматическом ядре хиноксалин-2-онов нами был проведен сравнительный анализ химических сдвигов δ_F в спектрах ЯМР ^{19}F полученных соединений (рис. 2.9) [131].

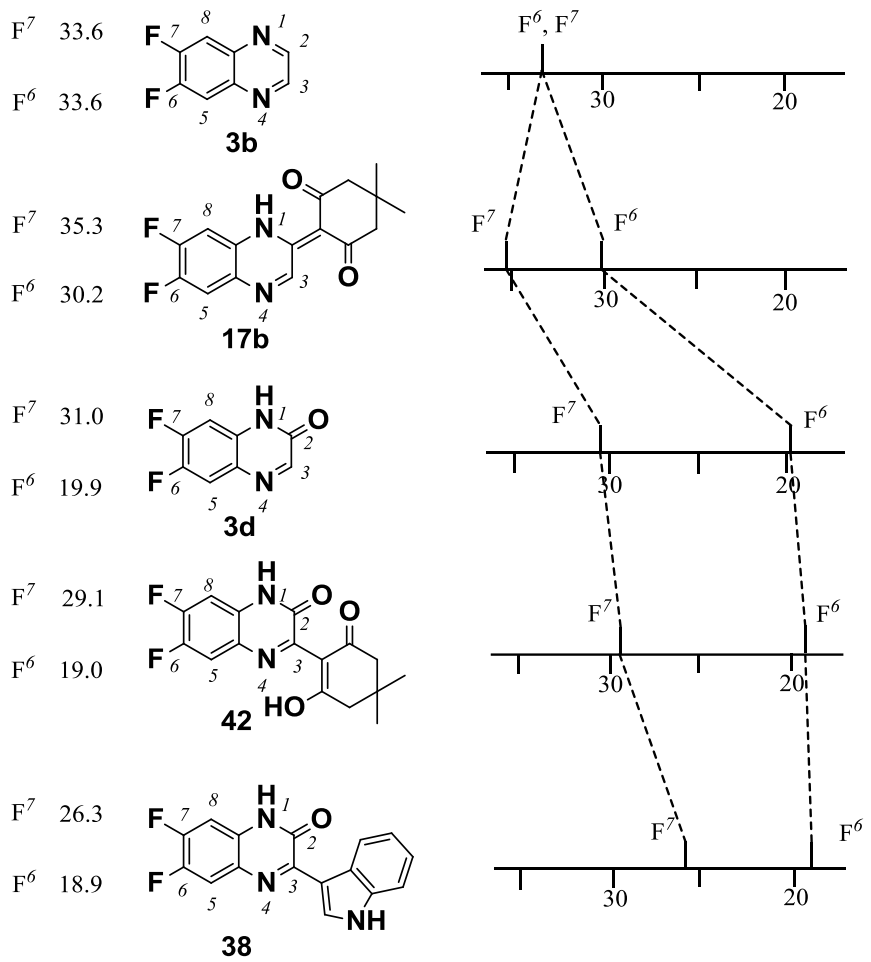


Рис. 2.9. Химические сдвиги δ_F 6,7-дифторхиноксалинов в спектрах ЯМР ^{19}F

Для однозначного отнесения сигналов F^6 и F^7 в 6,7-дифторхиноксалинах был использован следующий алгоритм: первоначально идентифицировались протоны H^5 и H^8 либо с помощью эксперимента 2D NOESY по кросс-пику между NH и H^8, либо с помощью эксперимента 2D ^1H-^{15}N HMBC. Затем с помощью экспериментов по селективной развязке $^{19}F\{^1H\}$ или $^1H\{^{19}F\}$ были отнесены сигналы F^6 и F^7. [8]

Введение заместителей в гетероциклическое ядро хиноксалина приводит к дифференциации химических сигналов атомов фтора (δ_Δ 5.0-11.0 м.д.) в ароматическом ядре. При наличии карбонильной функции в положении 2 хиноксалина наблюдается более значительная разница в химических сдвигах сигналов атомов фтора, тогда как дифференциация,

[8] Авторы благодарят сотрудников ИОС им. Постовского И.Я. - М.И. Кодесса и М.А. Ежикову за помощь в проведении спектральных исследований.

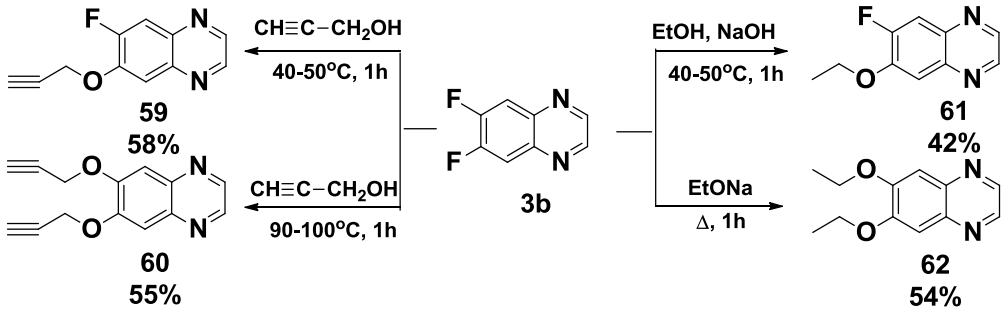
возникающая под влиянием С-нуклеофильного заместителя, менее значительна. Для всех полученных производных хиноксалин-2-она сигнал атома F^7 наблюдается в более слабом поле.

Полученные результаты полезны для предварительной оценки направления реакций по замещению атомов фтора в производных 6,7-дифторхиноксалина. Можно предполагать, что атом, сигнал которого находится в более слабом поле, будет замещаться легче атома, сигнал которого проявляется в сильном поле.

2.7.2. Реакции хиноксалинов со спиртами

Нами обнаружено, что при взаимодействии 6,7-дифторхиноксалина (**3b**) с пропаргиловым спиртом реакция замещения атомов фтора происходит ступенчато: при 40-50°С - замещение одного атома фтора с образованием соединения **59**, а при 90-100°С - обоих атомов с получением дизамещенного производного **60** (схема 2.19).

Схема 2.19

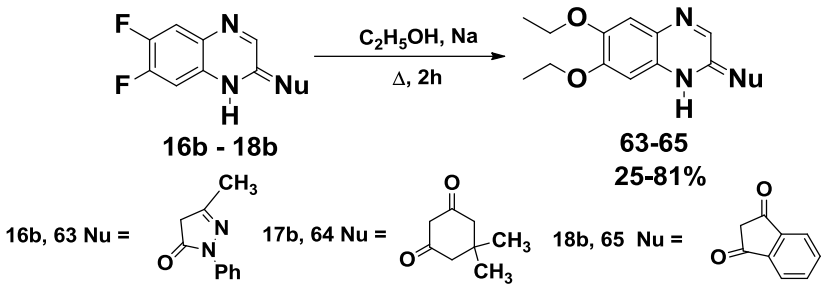


При нагревании (40-50°С) соединения **3b** в этаноле в присутствии щелочи был получен продукт монозамещения атома фтора **61**. В кипящем растворе этанола хиноксалин **3b** реагирует с этилатом натрия, образуя продукт дизамещения атомов фтора **62**. Строение полученных соединений **59-62** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^{1}Н и масс-спектрометрии.

Нами было обнаружено, что при нагревании соединений **16b-18b** с этилатом натрия в кипящем этаноле образуются диэтоксипроизводные **63-65**

(схема 2.20). Для данных соединений зафиксировать ступенчатый характер замещения атомов фтора при взаимодействии со спиртами нам не удалось.

Схема 2.20

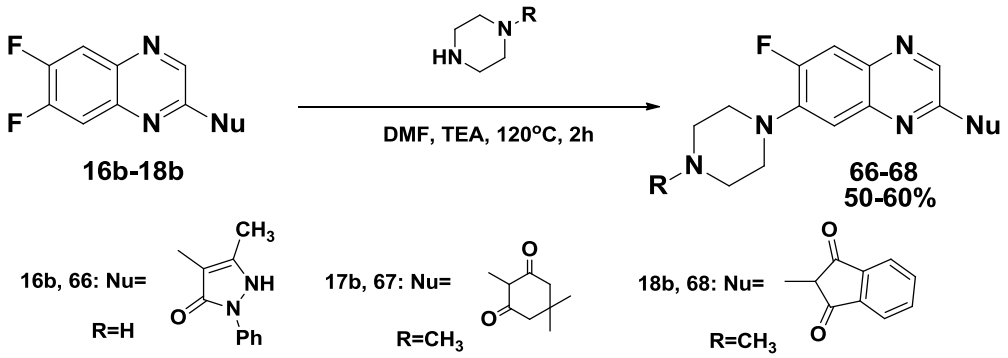


2.7.3. Реакции хиноксалинов и хиноксалонов с аминами

Нуклеофильное ароматическое замещение анионно-стабилизированных групп широко используется для получения целевых соединений [41]. С этой точки зрения селективное замещение одного атома фтора в производных 6,7-дифторхиноксалина аминами имеет особое значение, так как позволяет получить фармакофорные фрагменты в структуре молекулы, аналогичные таковым в антибиотиках фторхинолонового ряда [151].

В ходе работы [101] нами было установлено, что хиноксалины **16b-18b** гладко реагируют с пиперазинами при нагревании (115-120°С) в ДМФА с образованием соответствующих соединений **66-68** с выходом 50-60% (схема 2.21).

Схема 2.21



Доказательства замещения F^7 атома получены нами при исследовании спектров ЯМР ^{1}H, ^{19}F и ^{13}C соединений **18b** и **68**. В спектре ЯМР ^{13}C

соединения **18b** сигналы узловых атомов C^{4a} и C^{8a} представляют собой дублеты дублетов вследствие взаимодействия с двумя атомами фтора через три и четыре связи: δ_C 136.32 м.д. (J_{CF} = 10.3, 1.9 Гц) и δ_C 129.31 м.д. (J_{CF} = 10.5, 1.5 Гц). При замещении одного из атомов фтора мультиплетность сигналов узловых углеродов C^{4a} и C^{8a} изменяется до дублетов, и только для одного из них (C^{4a}) сохраняется исходная константа спин-спинового взаимодействия $^3J_{CF} \geq 10.0$ Гц. Так, в спектре ЯМР ^{13}C соединения **68** наблюдаются дублет δ_C 134.97 м.д. (J_{CF} = 12.9 Гц) и неразрешенный синглет δ_C 127.90 м.д. Слабопольный дублет δ_C 134.97 м.д. отнесен к углероду C^{4a} на основании данных эксперимента 2D ^1H-^{13}C HMBC (рис. 4). Действительно, именно этот углерод дает в спектре 2D ^1H - ^{13}C HMBC кросс-пик с протоном H^3 (δ_H 10.09 м.д.), что возможно только для соединения **68** (см. рис. 2.10).[9]

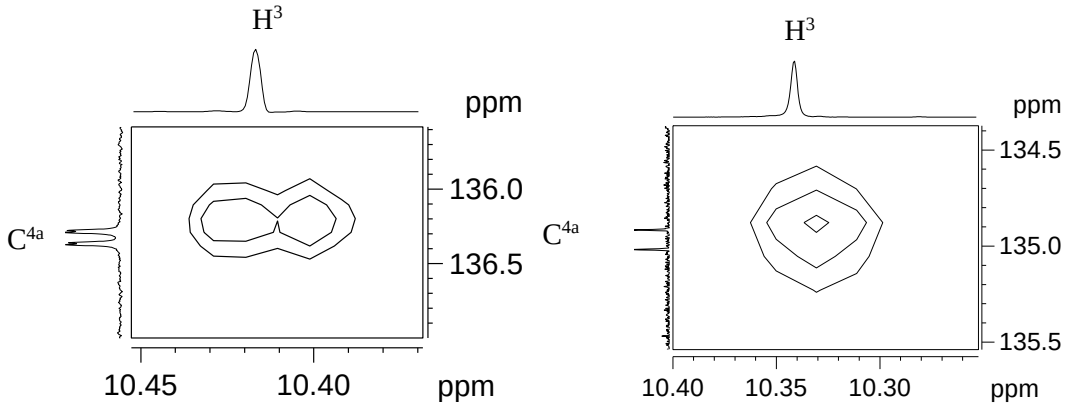


Рис. 2.10. Кросс-пики между протоном H^3 и узловым углеродом C^{4a}, наблюдаемые в спектрах 2D ^1H-^{13}C HMBC соединений **18b** (слева) и **68** (справа).

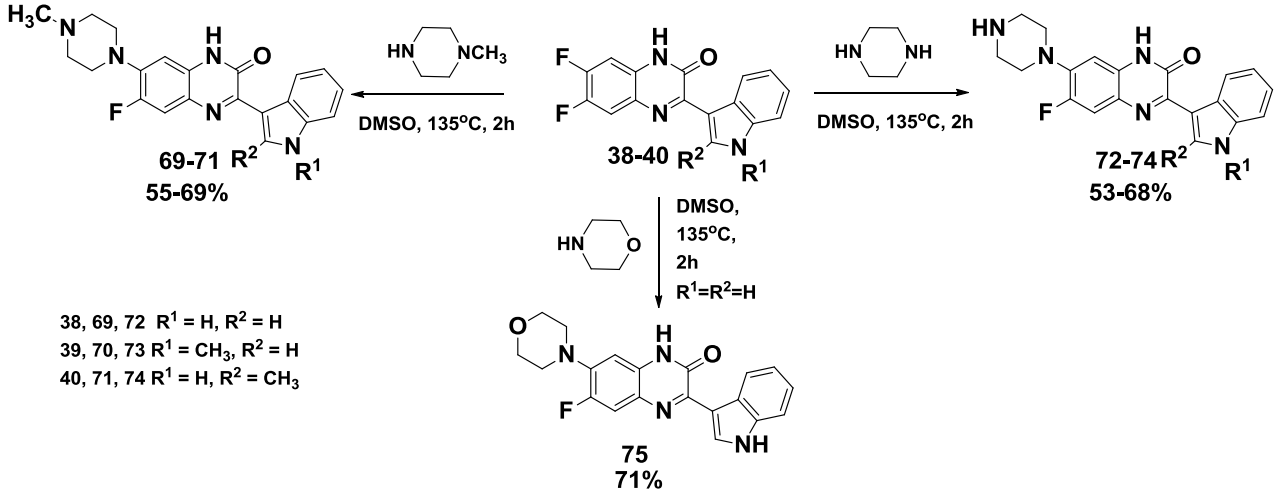
Поскольку соединения **66-68** являются основными продуктами замещения в реакции с пиперазинами, можно полагать, что СН-кислотная функциональная группа во положении 2 соединений **16b-18b** в большей степени активирует по отношению к аминам F^7 атом ароматического ядра хиноксалина, что согласуется с данными исследования подвижности атомов фтора спектрометрическим методом [131].

---

[9] Авторы благодарят сотрудников ИОС им. Постовского И.Я. - М.И. Кодесса и М.А. Ежикову за помощь в проведении исследований.

При проведении реакций 6,7-дифторхиноксалин-2-онов с алкиламинами в ДМФА протекала побочная реакция с содержащимся в нем диметиламином. Было обнаружено, что синтез проходит более селективно, по сравнению с аналогичным взаимодействием для хиноксалинов, при использовании в качестве растворителя ДМСО, а также повышении температуры проведения реакции на 10-15°С. В ходе работы нами было установлено, что соединения **38-40** гладко реагируют с пиперазинами, образуя соответствующие 7-пиперазинопроизводные хиноксалинов **69-71** с выходом 55-69% (схема 2.22).

Схема 2.22



Строение соединений **69-71** подтверждено спектрами ЯМР на ядрах ^{1}H, ^{19}F, ^{13}C и ^{15}N, отнесение сигналов основано на данных экспериментов двойного резонанса $^{19}F\{^{1}H\}$ и двумерных ЯМР спектрах ^{1}H-^{1}H NOESY, ^{1}H-^{13}C HSQC/HMBC и ^{1}H-^{15}N HMBC. Региоселективное замещение атома F^{7} хиноксалин-2-онового цикла доказано сравнением спектральных данных исходного соединения **39** и продукта **70**.

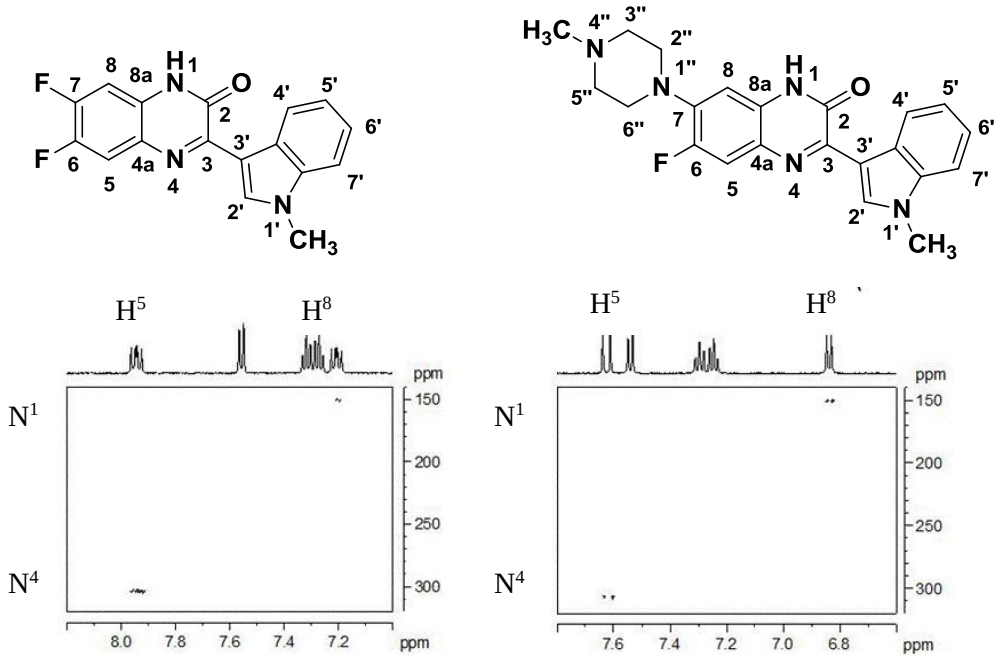


Рис. 2.11. Фрагменты спектров ^{1}H-^{15}N HMBC (500 МГц, ДМСО-d_6) соединений **39** и **70**

В спектре ЯМР ^{1}H соединения **39** сигналы протонов H^{5} и H^{8} имеют мультиплетность дублет дублетов за счет спин-спинового взаимодействия с двумя атомами фтора: H^{5} (7.94 м.д.; $^{3}J_{HF}$ = 11.3, $^{4}J_{HF}$ = 8.4 Гц) и H^{8} (7.21 м.д.; $^{3}J_{HF}$ = 11.0, $^{4}J_{HF}$ = 7.7 Гц). Спектр 2D ^{1}H-^{15}N HMBC (рис. 2.11) подтверждает, что в более слабом поле наблюдается сигнал протона H^{5}, от которого проявляется корреляция с азотом N^{4} при 304 м.д., тогда как протон H^{8} дает кросс-пик на азот N^{1} при 150.5 м.д. Селективное подавление протонов H^{5} или H^{8} в экспериментах по двойному резонансу ^{19}F{^{1}H} приводит к соответствующему упрощению мультиплетности сигналов фторов, что позволяет провести их однозначное отнесение: 25.90 м.д. (F^{7}), 18.65 м.д. (F^{6}).

При взаимодействии производных хиноксалин-2-нов **38-40** с пиперазином в условиях, аналогичных реакции с N-метилпиперазином, были получены соединения **72-74**, а в реакции соединения **38** с морфолином – продукт **75**. Структура всех полученных соединений доказана методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии.

2.8. Квантово-химические расчеты распределения электронной плотности во фторированных хиноксалинах и хиноксалонах

Для прояснения механизмов реакций хиноксалинов и хиноксалонов с нуклеофилами были проведены квантово-химические расчеты взаимодействий с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP и базисных наборов def2-TZVP при помощи пакета программ ORCA 3.0.3.[10] Достижение локального минимума при оптимизации геометрий рассчитанных молекул было подтверждено расчетом колебаний, среди которых не обнаружено колебаний с мнимыми частотами. Хиноксалин **3b** и хиноксалин-2-он **3d** реагируют с С-нуклеофилами по гетероциклическому фрагменту молекулы с замещением водорода при добавлении кислоты, поэтому также были рассчитаны их протонированные производные. Для хиноксалина **3b** расчеты показали значительный вклад неконденсированных атомов углерода пиразинового цикла в образование НСМО, которая при протонировании стягивается к C^2 у протонированного атома азота, что увеличивает его электрофильность (рис. 2.12). В случае хиноксалин-2-она **3d** рассматривали две протонированные формы, которые согласно расчетам в газовой фазе, различаются по энергии стабилизации всего на 4.65 кДж/моль и в растворе будут находиться в динамичном равновесии. Согласно расчетам, значительная локализация НСМО приходится на C^3, особенно у протонированной по атому N^1 формы, что также объясняет его высокую электрофильность.

Значения расчетных зарядов по Малликену в непротонированном хиноксалине **3b** составляют: 0.287 для атомов C^6 и C^7, а также -0.027 - для C^2 и C^3. Для протонированного соединения **3b** картина соотношения зарядов кардинально не меняется: заряд атома C^2, становится равным 0.048, что остается на порядок ниже зарядов на фторированных атомах C^6 (0.259) и C^7 (0.285).

---

[10] Авторы благодарят сотрудника кафедры Технологии органического синтеза УрФУ Шафикова М.З. за проведение квантово-химических расчетов.

Расчетное распределение зарядов в хиноксалин-2-оне **3b** как в непротонированной, так и в протонированных формах показывает значительно превосходящие значения зарядов атомов C^2, C^6 и C^7 по сравнению с зарядом у атома C^3.

Полученные данные анализа локализации НСМО и зарядов показывают, что данная реакция контролируется прежде всего орбитальным взаимодействием реагирующих молекул.

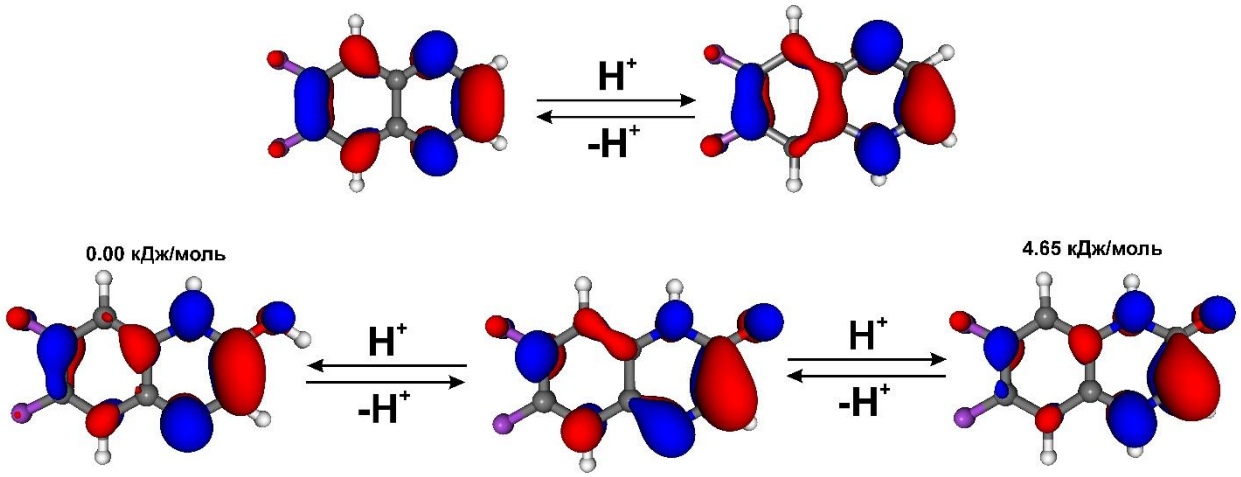


Рис. 2.12. Контуры расчетных НСМО, хиноксалина **3b** (сверху) и хиноксалин-2-она **3d** (снизу) и их протонированных форм.

Экспериментально доказано, что после реакции 6,7-дифторхиноксалина с С-нуклеофилом дальнейшее взаимодействие полученного продукта замещения водорода с избытком N-метилпиперазина приводит к нуклеофильному замещению атома фтора, а положение замещаемого фтора различно для двух типов соединений.

Для расчетов были взяты продукты взаимодействия хиноксалина с димедоном – соединение **17b** - и хиноксалин-2-она с димедоном - соединение **42**. Визуализация расчетных данных показала, что в случае 6,7-дифторхиноксалин-2-она **42** атом C^7 (рис. 2.13) вносит значительно больший вклад в образование НСМО по сравнению с атомом C^6, что согласуется с протеканием реакции по данному положению.

Расчетные данные, полученные для соединения **17b**, показывают равный вклад обоих рассматриваемых атомов C^6 и C^7 в НСМО. Однако, расчеты

показывают больший положительный заряд на атоме C^7 (рис. 2.13), что, вероятно, является причиной его большей электрофильности и приводит к протеканию реакции по данному положению.

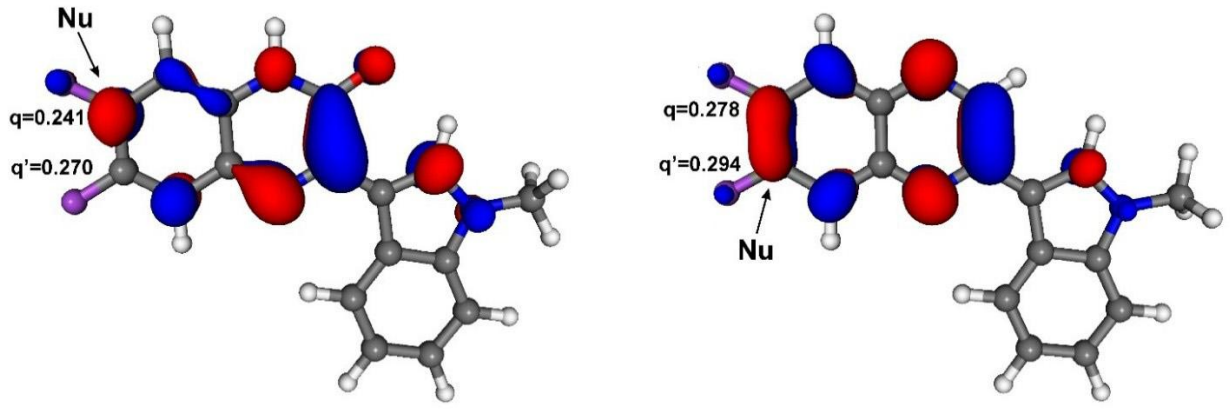


Рис. 2.13. Контуры расчетных НСМО соединений **17b** (справа) и **42** (слева).

Таким образом, можно предполагать, что данная реакция также контролируется орбитальным взаимодействием реагентов, а величины зарядов имеют определяющее значение только при близких вкладах конкурирующих электрофильных центров C^6 и C^7 в НСМО.

2.9. Исследование противомикробной и противогрибковой активности полученных соединений

Разработанные в настоящей работе методы синтеза позволили получить производные хиноксалинов, замещенные как в гетероциклической, так и в ароматической частях молекулы. При этом из полученных соединений особый интерес представляют продукты замещения одного из атомов фтора аминами, которые фактически содержат фармакофорные фрагменты, присутствующие в составе фторхинолоновых антибиотиков [151]. Взаимосвязь структуры и антибактериальной активности в ряду фторхинолонов рассмотрена в обзоре [152].

Биологическое действие фторхинолонов было ранее проанализировано методами SAR и QSAR и предложена модель взаимодействия ДНК-гиразы с хинолон-3-карбоксамидом. Установлено, что ключевым и определяющим биологическое действие фторхинолонов является π-стэкинговое

взаимодействие гетероциклических ядер и рецепторов именно с атомами азота амидной группы в ароматическом фрагменте фторхинолонов [153].

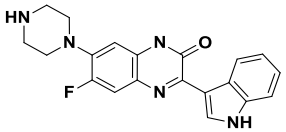
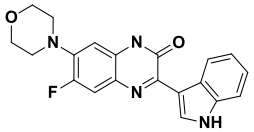
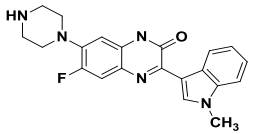
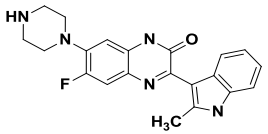
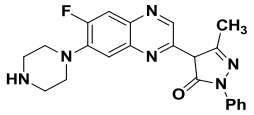
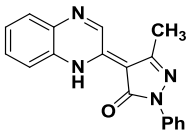
В ходе работы[11] была проведена первичная оценка (*in vitro*) противомикробной активности полученных соединений в отношении следующих штаммов бактерий: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter braakii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus piogenes* и *Staphylococcus aureus*. В качестве контроля использовался препарат Спектиномицин.

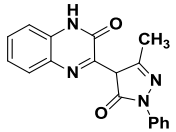
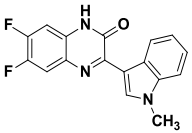
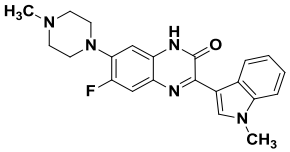
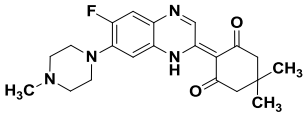
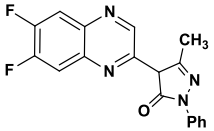
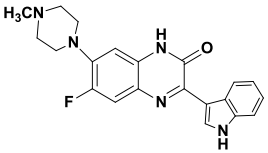
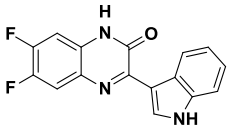
Результаты биологических испытаний представлены в табл. 9.

[11] Авторы благодарят сотрудников Института дерматовенерологии и иммунопатологии Евстигнееву Н. П. и Герасимову Н. А., а также сотрудника Пермского государственного национального исследовательского университета Баландину С.Ю. за проведение биологических исследований.

Таблица 9

Антимикробная активность полученных соединений

№	Формула	МИК (мкг/мл)										
		Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Citrobacter braakii	Proteus vulgaris	Serratia marcescens	Shigella flexneri	Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus aureus	Streptococcus piogenes	Staphylococcus aureus MRSA	Neisseria gonorrhoeae
72		15.6	>250	>250	>250	>250	15.6	>250	7.8	3.9	7.8	31,2
75		>250	-	-	-	-	-	-	125	-	62.5	250
73		31.2	>250	>250	>250	>250	>250	>250	7.8	3.9	7.8	15.6
74		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	31.2	62.5
66		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	125	62.5	31.2	62.5
16a		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	31.2	>250	15.6	31.2

45		>250	-	-	-	-	-	-	31.2	-	>250	>250
39		>250	-	-	-	-	-	-	31.2	-	>250	>250
70		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	31.2	15.6	31.2	62.5
67		>250	-	-	-	-	-	-	62.5	-	15.6	>250
16b		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	62.5	>250	31.2	125
69		125	250	>250	250	250	>250	>250	31,2	125	31,2	15,6
38		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	31,2
	Спектиномицин	15.6-31.2	15.6	15.6	31.2	125-250	15.6	250	31.2-62.5	15.6	>250	15.6-31.2

Соединения **72**, **75**, **73**, **69** и **70** показали выраженную активность по отношению к микроорганизмам: *Escherichia coli, Shigella flexneri, Staphylococcus aureus и Streptococcus piogenes* (МИК 3,9-7,8 мкг/мл).

Умеренную активность по отношению микроорганизмам *Staphylococcus aureus* проявило соединение **4а**, которое не имеет в составе фторсодержащего фрагмента.

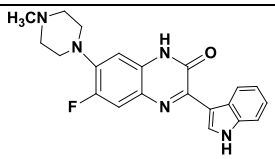
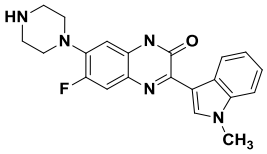
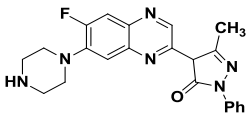
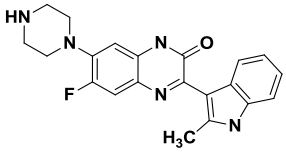
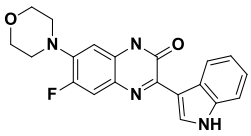
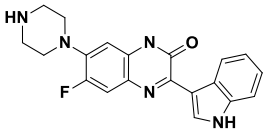
Поскольку повсеместно нарастает проблема устойчивости микроорганизма *Neisseria gonorrhoeae* к цефалоспоринам, антибиотикам последней линии [154], актуальной является задача разработки новых противомикробных средств для борьбы с этим штаммом. Среди исследованных производных хиноксалина выявлены соединения: **4а**, **38**, **69**, **72** и **73**, обладающие активностью по отношению к *Neisseria gonorrhoeae*, которая сравнима с применяемым для лечения антибиотиком Спектиномицином. Наибольшую активность проявили соединения, содержащие в гетероциклической части молекулы индольный, а в ароматической - пиперазиновый заместители. Замена пиперазинового заместителя на морфолиновый (**75**) приводит к падению активности. Уменьшение активности к гонококкам наблюдается также при замене индолильного заместителя на 2-метилиндолильный (соединение **74**, МИК 62.5 мкг/мл).

Исследования противогрибковой активности полученных соединений были проведены в отношении восьми штаммов грибов: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes var. gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophiton violaceum*, *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* и *Candida albicans*. В качестве эталона использовался противогрибковый препарат Флуконазол. Среди полученных производных хиноксалина выявлены соединения, обладающие фунгицидной активностью (табл. 10): **69**, **72**, **73** и **74**. Выраженную активность проявили соединения, содержащие в гетероциклической части молекулы индольный, а в ароматической - пиперазиновый заместители. При

этом соединения **69** и **72** показали активность по отношению к *Trichophyton violaceum* и *Trichophyton mentagrophytes var. Interdigitale*, превышающую таковую у препарата Флуконазол.

Таблица 10

Противогрибковая активность полученных соединений

№	Формула	МИК (мкг/мл)							
		Trichophyton rubrum	Trichophyton mentagrophytes var. gypseum	Trichophyton tonsurans	Trichophyton violaceum	Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale	Epidermophyton floccosum	Microsporum canis	Candida albicans
69		25	100	100	25	50	50	50	>100
73		100	>100	>100	50	100	>100	100	>100
66		100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
74		>100	>100	>100	50	>100	>100	100	>100
75		50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
72		50	>100	>100	25	50	100	100	>100
	Флуконазол	6.25	12.5	>100	100	>100	3.12	100	>100

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ^{19}F соединений записаны на спектрометре Bruker AVANCE-500 (500 МГц) и AVANCE-400 (400 МГц) в DMSO-d_6 и $CDCl_3$. Химические сдвиги для ^{1}H и ^{13}C приведены в δ-шкале относительно внутреннего стандарта - тетраметилсилана, а для ^{19}F ЯМР-спектров - гексафторбензола. Сигналы в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C были отнесены на основе комбинации двумерных гетероядерных экспериментов ^{1}H-^{13}C HSQC и ^{1}H-^{13}C HMBC.

ИК-спектры кристаллов соединений были записаны на спектрометре Bruker Alpha (NPVO, ZnSe) IR-Fur.

Масс-спектры ESI, HRMS зарегистрированы с помощью масс-спектрометра Micro TOF-QII фирмы Bruker Daltonics, оснащенного источником ионизации в виде электроспрея, шестипортовым краном и устройством прямого ввода kd Scientific. Масс-спектры ЭИ получены на спектрометре Varian MAT 311A, при 200°C, энергия ионизирующих электронов 70 эВ с прямым вводом образца в ионный источник. Масс-спектры высокого разрешения также были записаны на квадрупольно-времяпролетном масс-спектрометре сверхвысокого разрешения maXis impact HD фирмы Bruker Daltonik GmbH, оснащённом стандартными источниками ESI и APCI. Растворы образцов в метаноле вводились в масс-спектрометр при скорости потока 240 мкл/ч (ESI) или 420 мкл/ч (APCI) с помощью шприцевого насоса модели 100 (KD Scientific Inc., Holliston, MA). Ионы регистрировали в диапазоне масс 50-2200 Da с параметрами на основе предустановленного метода Direct_Infusion. Калибровка масс - HPC или квадратичная улучшенная, по сигналам калибровочных смесей G1969-85000 и G2432A (Agilent Technologies). Обработку масс-спектров проводили в

программном пакете Compass for oTOF series 1.7 (oTOF Control 3.4; Bruker Compass Data Analysis 4.2).

Элементный анализ был проведен при использовании CHNS/O анализатора Perkin-Elmer 2400 Series II.

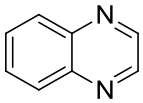
Спектр ЭПР соединений записан на приборе ELEXSYS E500 в режиме CW в диапазоне 9.5 ГГц.

Для определения температуры плавления использован прибор SMP-3.

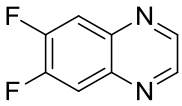
Рентгеноструктурные исследования мнокристаллов проведены по стандартной процедуре на дифрактометре «Xcalibur 3», оборудованном CCD детектором (λMo, графитовый монохроматор λ = 0,7). Структуры расшифрованы прямым методом с использованием программы SHELXS-97 и уточнены с помощью программы SHELXL-97.

Измерения E_{red} проводили методом ЦВА с использованием потенциостата/гальваностата μAutolab Type III (Metrohm, Швейцария) в стандартной трехэлектродной ячейке в растворе ДМСО на фоне 0,1 н раствора тетрабутиламмоний борфторида. Рабочим электродом служил стеклоуглеродный диск, впрессованный во фторопласт (диаметр 2,5 мм, производство «Metrohm», Швейцария). В качестве вспомогательного электрода использовали стержень из стеклоуглерода («Metrohm», Швейцария). Электродом сравнения служил двухключевой хлоридсеребряный («Metrohm», Швейцария). Для продувки растворов использовали аргон чистотой 99,99%.

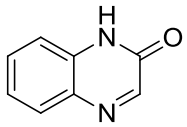
3.1. Синтез исходных соединений



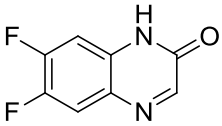
Хиноксалин (**3a**) синтезирован по известной методике [155].



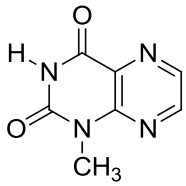
6,7-Дифторхиноксалин (**3b**) синтезирован по известной методике [155].



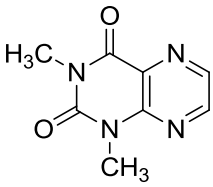
Хиноксалин-2-он (**3c**) синтезирован по известной методике [156].



6,7-Дифторхиноксалин-2-он (**3d**) синтезирован по известной методике [157].



1-Метилптеридин-2,4-дион (**5a**) синтезирован по известной методике [99].

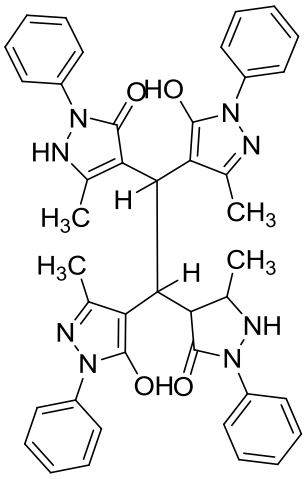


1,3-Диметилптеридин-2,4-дион (**5b**) синтезирован по известной методике [99].

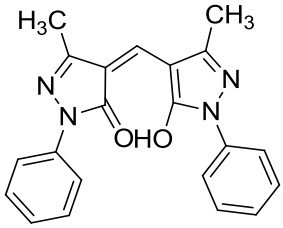
3.2. Реакции хиноксалинов с С-нуклеофилами

Реакция хиноксалина (**3a**) **с 3-метил-1-фенилпиразол-5-оном** (**6**) проводилась с модификацией метода, описанного в статье [147]. Раствор хиноксалина (**3a**) (0.130 г, 1.0 моль), 3-метил-1-фенил-пиразол-5-она (**6**) (0.684 г, 4.0 ммоль) и ТЕА (0.3 мл) в ДМСО (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (1:1) и подкисляют до pH 5-6 15% HCl. Осадок отфильтровывают, промывают горячим EtOH (10.0 мл) и получают дигидрат **4,4-[1,2-бис(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)этан-1,2-диил]бис(5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-она**) (**7**). При охлаждении из фильтрата выпадает **4-[(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)метилиден]-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он** (**8**), который отфильтровывают**.** Оставшийся фильтрат нейтрализуют до pH 7-8 и экстрагируют $CHCl_3$. Экстракт упаривают под вакуумом. ***o*-Фенилендиамин**

(**9**) (R_f = 0.33) извлекают из твердого остатка методом препаративной хроматографии на силикагеле, элюент $CHCl_3$-EtOH (9:1). Спектральные характеристики соединения соответствуют представленным в литературе [158], выход 23%.



4,4-[1,2-Бис(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1,2-диил]бис(5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-он) (**7**). Выход 59%, бесцветный кристаллический порошок. Т.пл. >250°C (т.пл. >250°C, спектральные характеристики аналогичны описанным в литературе [147]). Масс-спектр (ЭИ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 370 (11), 358 (30), 174 (34), 91 (55), 77 (100). Найдено, %: C, 67.18; H, 5.32; N, 15.19. $C_{42}H_{38}N_8O_4 \cdot 2H_2O$. Вычислено, %: C, 66.83; H, 5.61; N, 14.84.



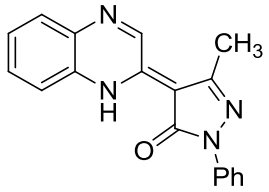
4-[(5-Гидрокси-3-метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил) метилиден]-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3Н-пира-зол-3-он (8). Выход 7%, оранжевые кристаллы, Т.пл. 180-182°C (т.пл. 181-182°C, спектральные характеристики соответствуют описанным в литературе [147]).

4-[(5-Гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)метилиден]-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3Н-пиразол-3-он (**8**) также получают нагреванием **4,4-[1,2-Бис(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1,2-диил]бис(5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-она**) (**7**) (0.020 г, 0.03 ммоль) при 240-250°C в течение 10-15 мин. Твердый остаток охлаждают, обрабатывают EtOH (1.5-2.0 мл). Осадок отфильтровывают. Выход продукта – 50%. Т.пл. и спектральные характеристики аналогичны представленным выше.

Общая методика синтеза хиноксалина 3a или 3b с нуклеофилами: смесь 1.0 ммоль соединения **3a** или **3b** и 1.5 ммоль соответствующего нуклеофила выдерживают 24-48 ч. при 20-25°C в 1.0 мл DMSO, в присутствии 0.1 мл HCl

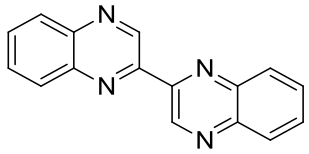
конц[12]. Выпадающий из реакционной массы осадок отфильтровывают и промывают при перемешивании хлороформом (3 раза по 3.0 мл). Не растворимый в хлороформе полупродукт отфильтровывают, перекристаллизовывают из ДФМА и получают димер **21a** или **21b**. Хлороформные растворы от промывки твердых полупродуктов реакции упаривают в вакууме, получают соответствующий продукт монозамещения водорода.

Реакция хиноксалина 3a с 3-метил-1-фенил-1-пиразол-5-оном



2-(1-Фенил-3-метил-5-оксипиразол-4-илиден)-1*H*-1,2-дигидрохиноксалин (16a).

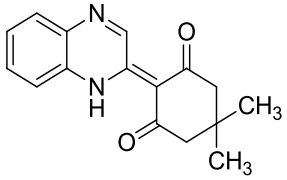
Выход 0.110 г (36%). Т. пл. 158-160°С. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.60 (с, 3H, CH_3), 7.12-7.17 (м, 1H, CH), 7.36-7.41 (с, 2H, CH), 7.54-7.60 (м, 1H, CH), 7.71-7.76 (м, 1H, CH), 7.84-7.87 (м, 1H, CH), 7.91-7.94 (м, 1H, CH) 8.01-8.04 (м, 2H, CH), 9.14 (уш. с., 1H, CH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 302 [M^+] (100). Найдено, %: C 71.4; H 4.8; N 18.4. $C_{18}H_{14}N_4O_2$. Вычислено, %: C 71.5; H 4.7; N 18.5.



2,2´-Бисхиноксалин (21a). Выход 4%. т. пл. 273-274°С (т. пл.$_{лит}$ [113] 272-274°С). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): 7.80-7.92 (м, 4H, CH); 8.20-8.25 (м, 2H, CH); 8.22-8.32 (м, 2H, CH_{Ar}); 10.15 (с, 2H, CH_{Ar}). Масс-спектр (ЭИ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 258 (98), 257(4), 230 (8), 156 (100), 130 (35), 103 (45), 76 (45).

При продувке реакционной массы воздухом: выход **16a** – 45%, выход **21a** – 2%. При продувке азотом: выход **17a** – 28%, выход **21a** – 10%.

Реакция хиноксалина 3a с 5-метилциклогексан-1,3-дионом



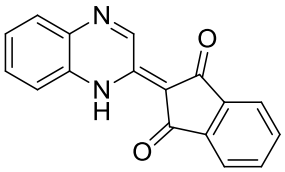
2(1,3-Диоксо-5,5-диметилциклогексан-2-илиден)-1*H*-1,2-дигидрохиноксалин (17a). Выход 0.120 г (45%). Т. пл. 173-174°С. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц):

[12] При продувке реакционной массы воздухом выход продукта замещения атома водорода увеличивается, а выход димера уменьшается. При продувке реакционной массы азотом наблюдается обратная зависимость

1.07 (с, 6H, 2CH_3); 7.67 (т, 1H, J = 8.3, CH); 7.80 (т, 1H, J = 8.3, CH); 7.91 (д, 1H, J = 8.3, CH); 8.00 (д, 1H, J = 8.3, CH); 10.29 (с, 1H, CH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 263 [M^+] (73). Найдено, %: C 71.4; H 6.2; N 10.2. $C_{17}H_{10}N_2O_4$. Вычислено, %: C 71.6; H 6.0; N 10.4.

Спектральные характеристики **2,2´-бисхиноксалина** (**21a**) описаны выше. Выход 8%. При продувке реакционной массы воздухом: выход **17a** – 58%, выход **21a** – 3%. При продувке азотом: выход **17a** – 38%, выход **21a** – 12%.

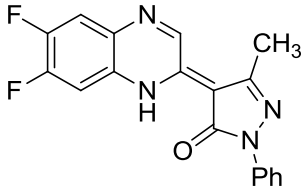
Реакция хиноксалина 3a с 1-индан-1,3-дионом



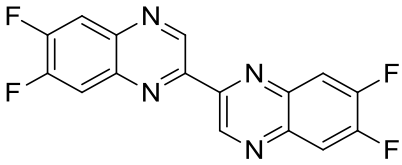
2(1,3-Диоксоиндан-2-илиден)-1*H*-1,2-дигидрохиноксалин (**18a**). Выход 0.055 г (40%). Т. пл. >250°C. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 7.58 (т, 1H, J = 8.0, CH); 7.70 (с, 4H, CH); 7.74 (т, 1H, J = 8.0, CH); 7.93(с, 1H, CH); 8.04(д, 1H, J = 8.0, CH); 9.94(с, 1H, CH); 13.51 (уш. с., 1H, OH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 274 [M^+] (100). Найдено, %: C 74.2; H 3.6; N 10.2. $C_{17}H_{10}N_2O_4$. Вычислено, %: C 74.4; H 3.7; N 10.2.

Спектральные характеристики **2,2´-бисхиноксалина** (**21a**) описаны выше. Выход 5%. При продувке реакционной массы воздухом: выход **18a** – 52%, выход **21a** – 2%. При продувке азотом: выход **17a** – 36%, выход **21a** – 9%.

Реакция 6,7-дифторхиноксалина (3b) с 3-метил-1-фенил-1-пиразол-5-оном



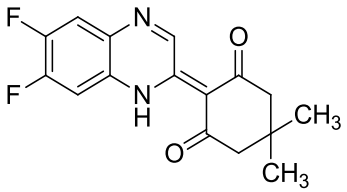
4-(6,7-Дифторхиноксалин-2(1*H*)-илиден)-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5(4*H*)-он (**16b**). Выход 0.160 г (47%). Т. пл. 230-232°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.64 (с, 3H, CH_3); 7.20-7.30 (м, 1H, CH); 7.40-7.50 (м, 2H, CH); 7.80-7.90 (м, 2H, CH); 7.90-8.00 (м, 1H, CH); 8.00-8.20 (м, 1H, CH); 9.38 (уш. с., 1H, CH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 338 [M^+] (100). Найдено, %: C 67.43; H 3.95; N 12.24. $C_{18}H_{12}N_4F_2O_2$. Вычислено, %: C 67.65; H 3.88; N 12.46.



6,6´,7,7´-Тетрафтор-2,2´-бисхиноксалин (21b) Выход 4.0 %. Т. пл. > 250°С. Спектр ЯМР ^{1}H (DMF-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 8.20-8.34 (м, 4H, CH_{Ar}); 10.00 (с, 2H, CH_{Ar}). Масс-спектр (ЭИ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 330 (94), 329 (3), 302 (4), 192(100), 166 (31), 165 (27), 139 (52), 112 (53), 88 (16). Найдено, *%*: С 58.09; Н 1.93; N 16.88. $C_{16}H_6F_4N_4$. Вычислено, %: С 58.19; Н 1.83; N 16.97.

При продувке реакционной массы воздухом: выход **16b** – 56%, выход **21b** – 2%. При продувке азотом: выход **16b** – 39%, выход **21b** – 11%.

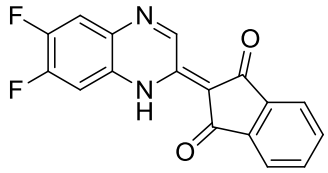
Реакция 6,7-дифторхиноксалина (3b) с 5-метилциклогексан-1,3-дионом



2-(6,7-дифторхиноксалин-2(1*H*)-илиден)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (17b). Выход 0.148 г (50%). Т. пл. 228-230°С. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): 18.27 (с, 1H, NH); 10.42 (с, 1H, H^3); 7.85 (дд, 1H, $^3J_{H,F}$ = 10.1, $^4J_{H,F}$ = 8.0, H^5); 7.53 (дд, 1H, $^3J_{H,F}$ = 9.7, $^4J_{H,F}$ = 7.5, H^8); 2.64 (м, 2H, CH_2); 2.50 (с, 2H, CH_2); 1.15 (с, 6H, $2CH_3$). ^{19}F ЯМР (470.5 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д. *J*/Гц): 35.31 (ддд, $^3J_{F,F}$ = 21.3, $^3J_{H,F}$ = 9.7, $^4J_{H,F}$ = 8.0, F^7); 30.25 (ддд, $^3J_{F,F}$ = 21.3, $^3J_{H,F}$ = 10.1, $^4J_{H,F}$ = 7.5, F^6). ^{13}C ЯМР (125.7 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д. *J*/Гц): 196.18, 194.35 ($C^{1'}$, $C^{3'}$); 152.87 (дд, $^1J_{C,F}$ = 251.4, $^2J_{C,F}$ = 15.8, C^6/C^7); 150.81 (дд, $^1J_{C,F}$ = 255.1, $^2J_{C,F}$ = 15.2, C^6/C^7); 149.19 (д, $^6J_{C,F}$ = 2.1, C^2); 148.04 (д, $^6J_{C,F}$ = 3.4, C^3); 136.32 (дд, $^3J_{C,F}$ = 10.3, $^4J_{C,F}$ = 1.9, C^{4a}); 129.31 (дд, $^3J_{C,F}$ = 10.5, $^4J_{C,F}$ = 1.5, C^{8a}); 116.18 (дд, $^2J_{C,F}$ = 22.3, $^3J_{C,F}$ = 2.1, C^5); 108.97 (дд, $^2J_{C,F}$ = 20.0, $^3J_{C,F}$ = 1.3, C^8); 104.85 ($C^{2'}$); 52.82 (CH_2); 48.65 (CH_2); 30.91 ($C^{5'}$); 28.26 ($2CH_3$). ^{15}N ЯМР (50.7 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д. *J*/Гц): 336 (N^4); 206 (N^1). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 304 [M^+] (73). Найдено, %: С 63.00; Н 4.70; N 9.11. $C_{16}H_{14}F_2N_2O_2$. Вычислено, %: С 63.15; Н 4.64; N 9.21.

Спектральные характеристики **6,6´,7,7´-тетрафтор-2,2´-бисхиноксалина (21b)** описаны выше. Выход 8%. При продувке реакционной массы воздухом: выход **17b** – 61%, выход **21b** – 5%. При продувке азотом: выход **17b** – 44%, выход **21b** – 15%.

Реакция 6,7-дифторхиноксалина (3b) с 1-индан-1,3-дионом

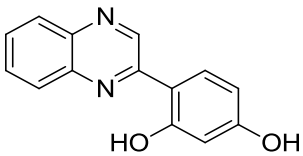


2-(6,7-Дифторхиноксалин-2(1*H*)-илиден)-2*H*-инден-1,3-дион (18b). Выход 0.066 г (44%). Т. пл. >300°C [159]. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 7.73 (с, 4H, CH); 8.00-8.10 (м, 1H, CH); 8.30-8.36 (м, 1H, CH); 9.97 (с, 1H, CH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 310 [M$^+$] (100). Найдено, %: C 65.60; H 2.71; N 9.01. $C_{17}H_8N_2F_2O_2$. Вычислено, %: C 65.81; H 2.60; N 9.03.

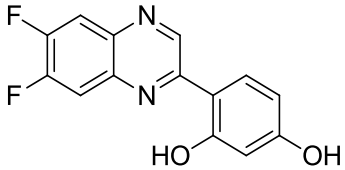
Спектральные характеристики **6,6´,7,7´-тетрафтор-2,2´-бисхиноксалина (21b)** описаны выше. Выход 5%. При продувке реакционной массы воздухом: выход **18b** – 57%, выход **21b** – 2%. При продувке азотом: выход **18b** – 38%, выход **21b** – 10%.

Реакция хиноксалинов 3a и 3b с резорцином

1.0 ммоль Хиноксалина **3a** или **3b** и 1.2 ммоль резорцина кипятят в течение 5 ч. в присутствии 0.2 мл конц. HCl. Реакционную массу разбавляют 1:1 водой, охлаждают до температуры 15-20°C. Образующийся осадок отфильтровывают, получают чистый продукт без дальнейшей очистки.

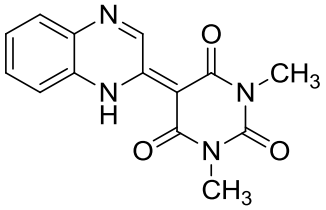


2-(2,4-диоксифенил)хиноксалин (19a). Выход 0.075 г (32%). Т. пл >250°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 6.35 (д, 1H, J = 2.8, CH); 6.42 (дд, 1H, J = 8.8, J = 2.8, CH); 7.68-7.74 (м, 1H, CH); 7.76-7.82 (м, 1H, CH); 7.97-7.99 (м, 1H, CH); 8.00-8.03 (м, 1H, CH); 8.07 (д, 1H, J = 8.8, CH); 9.55 (с, 1H, CH); 9.88 (с, 1H, OH), 13.36 (уш. с., 1H, OH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 238 [M$^+$] (100). Найдено, %: C 70.4; H, 4.4; N, 11.6. $C_{14}H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: C 70.6; H 4.2, N 11.8.



4-(6,7-Дифторхиноксалин-2-ил)-бензол-1,3-диол (19b). Выход 0.097 г (35%). Т. пл. >250°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 6.37 (д, 1H, J = 2,3, CH); 6.4 (дд, 1H, J = 8.7, J = 2.3, CH); 7.80-7.96 (м, 1H, CH); 7.97-8.03 (м, 1H, CH); 8.03 (д, 1H, J = 8.7, $CH_{аром}$); 9.56 (с, 1H, CH); 9.87 (с, 1H, OH), 13.36 (с,

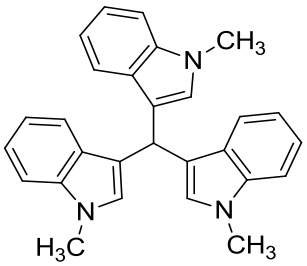
1H, OH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 274 [M^+] (100). Найдено, %: C 61.20; H, 3.00; N, 10.11. $C_{14}H_8N_2F_2O_2$. Вычислено, %: C 61.32; H 2.94, N 10.22.



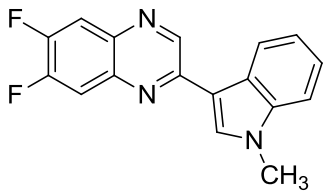
2-(1,3-Диметил-2,4,6-триоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидро-пиримидил-5-илиден)-1*H*-1,2-дигидрохиноксалин (**20a**). 0.130 г (1.0 ммоль) Хиноксалина **3a** и 0.156 г (1.0 ммоль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты выдерживают в 1.0 мл ДМСО в течение 95-100 ч. при 20-25°C. Осадок отфильтровывают, промывают 5.0 мл H_2O, сушат. Выход 0.085 г (30%). Т. пл. >250°C. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 3.33 (с, 6H, 2CH_3); 7.65-7.70 (м, 1H, CH); 7.78-7.85 (м, 1H, CH); 7.95-7.97 (м, 1H, CH); 8.02-8.06 (м, 1H, CH); 10.57 (с, 1H, CH); 16.27 (уш. с., 1H, NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 284 [M^+] (100). Найдено, %: C 59.2; H 4.4; N 19.6. $C_{14}H_{12}N_4O_3$. Вычислено, %: C 59.2; H 4.3; N 19.7.

Реакция 6,7-дифторхиноксалина (3b) с 1-метилиндолом.

Соединение **3b** (0.225 г, 1.35 ммоль) нагревают с 0.5 г (3.8 ммоль) 1-метилиндола **28a** в 3.0 мл уксусной кислоты при 110°C в течение 35 ч. Реакционную массу охлаждают и выдерживают при температуре 20-25°C в течение 12 ч. Выпавший из реакционной массы осадок трис(1-метилиндол-3-ил)метана (**30a**) отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. Маточник от кристаллизации разбавляют водой 1:1, осадок 6,7-дифтор-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)хиноксалина (**29a**) отфильтровывают.



Трис(1-метилиндол-3-ил)метан (**30a**) 0.060 г (12 %). Т.пл. 241-243°C [160]. Спектр ЯМР ^{1}H соответствует данным приведенным в литературе [160]. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 404 (29), 403 (M^+, 100), 402 (44), 272 (75), 271 (85), 257 (15).



6,7-Дифтор-2-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)хиноксалин (**29a**). Выход 0.140 г (36%). Т. пл. 155-157°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 3.93 (с, 3H,

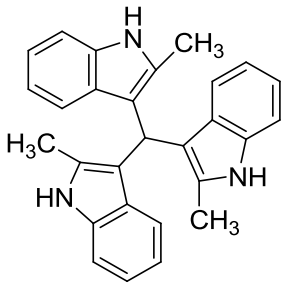
NCH_3); 7.25 (ддд, 1H, *J* = 7.7, 7.0, 1.0, $H^{5'}$); 7.30 (ддд, 1H, *J* = 8.1, 7.0, 1.2, $H^{6'}$); 7.54 (уш. д, 1H, *J* = 8.1, $H^{7'}$); 7.95 (дд, 1H, *J* = 10.9, 8.6, H^5); 8.01 (дд, 1H, *J* = 11.4, 8.4, H^8); 8.57 (с, 1H, $H^{2'}$); 8.73 (уш.с, 1H, *J* = 7.7, $H^{4'}$); 9.38 (с, 1H, H^3). ^{19}F ЯМР (470.5 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 26.97 (ддд, 1F, *J* = 22.3, 10.9, 8.4, F^6); 29.85 (ддд, 1F, *J* = 22.3, 11.4, 8.6, F^7). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 33.00 (NCH_3); 110.10 ($C^{7'}$); 111.51 ($C^{3'}$); 114.15 (д, $^2J_{CF}$ = 17.3, C^8); 114.69 (дд, $^2J_{CF}$ = 17.2, $^3J_{CF}$ = 1.3, C^5); 121.01 ($C^{5'}$); 122.32 ($C^{4'}$); 122.62 ($C^{6'}$); 125.74 ($C^{3'a}$); 132.81 ($C^{2'}$); 136.19 (д, $^3J_{CF}$ = 9.6, C^{4a}); 137.54 ($C^{7'a}$); 139.28 (д, $^3J_{CF}$ = 10.1, C^{8a}); 144.38 (д, $^5J_{CF}$ = 2.7, C^3); 149.53 (дд, $^1J_{CF}$ = 250.1, $^2J_{CF}$ = 16.0, CF); 150.64 (д, $^5J_{CF}$ = 2.8, C^2); 151.17 (дд, $^1J_{CF}$ = 251.5, $^2J_{CF}$ = 15.5, CF). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 295 (M^+, 100), 267 (16), 155 (11). Найдено (%): C, 69,02; H, 3.69; N 14.28. $C_{17}H_{11}F_2N_3$. Вычислено (%): C, 69.15; H, 3.75; N, 14.23.

Реакцию 6,7-дифторхиноксалина (1) с 2-метилиндолом проводят аналогично реакции с 1-метилиндолом. Реакционную массу упаривают под вакуумом. Твердый остаток обрабатывают 3-4 мл этанола, осадок **трис(2-метилиндол-3-ил)метана** (**30b**) отфильтровывают, промывают этанолом. Спиртовый маточник упаривают под вакуумом. Твердый остаток хроматографируют методом препаративной хроматографии, сорбент - силикагель (0.040-0.063 мм) фирмы Alfa Aesar. Элюент – CH_3Cl-C_2H_5OH (30:1). Из зоны с R_f = 0.53 этанолом извлекли **6,7-дифтор-2(2-метил-1H-индол-3-ил)хиноксалин** (**29b**).

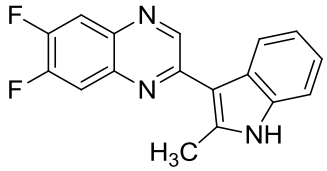
При исследовании материала, извлеченного из зоны с R_f = 0.0, методом масс-спектрометрии ЭУ обнаружены ионы с массой 154, 127, 100 в соотношении интенсивностей 5:2:1. Аналогичный набор ионов наблюдается в масс-спектре ЭУ 5,6-дифторбензимидазола (70 эВ, *m/z* ($I_{отн}$, %): 154 (M^+, (100), 127 (45), 100 (21)). [161]

Присутствие 5,6-дифторбензимидазола (**31**) в продуктах реакции также подтверждено методом тонкослойной хроматографии, сорбент - силикагель

(0.040-0.063 мм) фирмы Alfa Aesar в присутствии свидетеля. Элюент хлороформ - спирт (6:1), R_f = 0.39.



Трис(2-метилиндол-3-ил)метан (**30b**). Выход 9.0%. Т.пл. > 300°С (лит. [121].Т. пл. > 300°С). Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1.92 (с, 9H, CH_3); 6.09 (с, 1H, CH); 6.60 (ддд, 3H, *J* = 7.9, 7.2, 1.0, H^5); 6.84-6.90 (м, 6H, H^6, H^7); 7.16 (дд, 3H, *J* = 7.9, 1.2, H^4); 10.37 (с, 3H, NH). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 404 (33), 403 (M^+, 89), 402 (22), 272 (75), 271 (15), 257 (86), 256 (32).



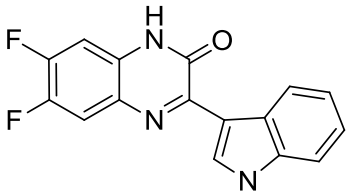
6,7-Дифтор-2(2-метил-1*H*-индол-3-ил)хиноксалин (**29b**). Выход 25 %. Т. пл. 147-148 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 2.80 (с, 3H, CH_3); 7.07-7.14 (м, 2H, $H^{5'}$, $H^{6'}$); 7.35-7.39 (м, 1H, $H^{7'}$); 7.88-7.93 (м, 2H, H^5, H^8); 8.12-8.16 (м, 1H, $H^{4'}$); 9.21 (с, 1H, H^3); 11.57 (с, 1H, NH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 28.42 (ддд, 1F, *J* = 21.9, 10.8, 8.6, F^6); 30.87 (ддд, 1F, *J* = 21.9, 11.2, 8.5, F^7). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 295 (M^+, 100), 155 (41), 130 (30). Найдено (%): C 69.08; H 3.71; N 14.16. $C_{17}H_{11}F_2N_3$. Вычислено (%): C 69.15; H 3.75; N 14.23.

3.3. Реакции хиноксалонов с С-нуклеофилами

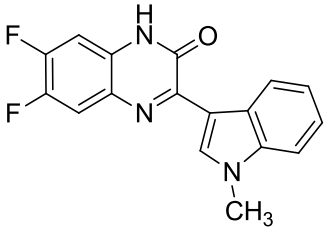
Общая методика синтеза соединений **38-47**: 0.2 ммоль исходного хиноксалин-2-она (**3c** или **3d**) нагревают с 0.3 ммоль соответствующего индола, полифенола или 3-метил-1-фенилпиразол-5-она в 1.0 мл НОАс в течение 35-40 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством охлажденного этанола.

Реакцию 6,7-дифторхиноксалин-2-она (**3d)** с димедоном проводят аналогично в 1.0 мл TFA. Растворитель упаривают в вакууме. Остаток

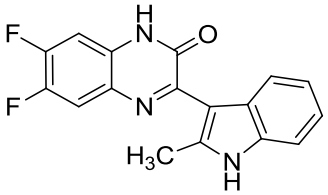
обрабатывают 2-3 мл этанола. Осадок продукта отфильтровывают и промывают холодным этанолом.



6,7-Дифтор-3-(1*H*-индол-3-ил)хиноксалин-2(1H)-он (**38**). Выход 60-65%. Т.пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 7.14-7.21 (м, 3H, H$^{5'}$, H$^{6'}$, H^8); 7.45 (м, 1H, H$^{7'}$); 7.74 (д.д., 1H, *J* = 11.1, 8.4 Гц, H^5); 8.76 (м, 1H, H$^{4'}$); 8.89 (д, 1H, *J* = 3.0 Гц, H$^{2'}$); 11.65 (с, 1H, N$^{1'}$H); 12.40 (с, 1H, N^{1}H). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 18.95 (д.д.д., 1F, *J* = 22.7, 11.1, 7.7, F^6); 26.34 (д.д.д., 1F, *J* = 22.7, 11.0, 8.4, F^7). Масс-спектр (ЭИ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 297 (100) [M$^+$], 269 (75), 241 (15). Найдено, %: C 65.18; H 2.94; N 13.79. $C_{16}H_9F_2N_3O$. Вычислено, %: C 64.65; H 3.03; N 14.14.

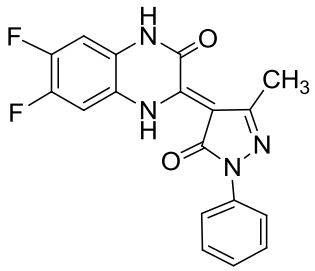


6,7-Дифтор-3-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)хиноксалин-2(1*H*)-он (**39**). Выход 70-75%. Т.пл. > 300 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 3.92 (с, 3H, NCH_3); 7.21 (д.д., 1H, *J* = 11.0, 7.7, H^8); 7.27 (д.д.д., 1H, *J* = 7.7, 7.0, 1.0, H$^{5'}$); 7.32 (д.д.д., 1H, *J* = 7.9, 7.0, 1.1, H$^{6'}$); 7.56 (д, 1H, *J* = 7.9, H$^{7'}$); 7.94 (д.д., 1H, *J* = 11.3, 8.4, H^5); 8.84 (д, 1H, *J* = 7.7, H$^{4'}$); 8.92 (с, 1H, H$^{2'}$); 12.52 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 33.02 (NMe); 102.56 д ($^2J_{CF}$ = 22.0, C^8); 110.00 (C$^{3'}$); 110.20 (C$^{7'}$); 114.98 д ($^2J_{CF}$ 18.1, C^5); 121.40 (C$^{5'}$); 122.71 (C$^{6'}$); 123.13 (C$^{4'}$); 126.50 (C$^{3'a}$); 127.16 (д, $^3J_{CF}$ = 9.9, C^{8a}); 129.13 (д.д., $^3J_{CF}$ = 10.0, $^4J_{CF}$ = 2.2 Гц, C^{4a}); 136.84 (C$^{7'a}$); 137.16 (C$^{2'}$); 145.82 (д.д., $^1J_{CF}$ = 241.5, $^2J_{CF}$ = 14.1, C^7/C^6); 148.88 (д.д., $^1J_{CF}$ = 247.4, $^2J_{CF}$ = 4.9, C^6/C^7); 151.87 (д., $^5J_{CF}$ = 2.5 , C^3); 153.92 (C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (470.5 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 18.65 (д.д.д., 1F, *J* = 23.5, 11.3, 7.7, F^6); 25.90 (д.д.д., 1F, *J* = 23.5, 11.0, 8.4, F^7). Масс-спектр (ЭИ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 311 (100) [M$^+$], 283 (48), 131 (15). Найдено, %: C, 65.28; H, 3.72; N, 13.29. $C_{17}H_{11}F_2N_3O$. Вычислено, %: C 65.59; H 3.55; N 13.50.

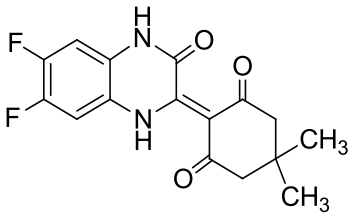


6,7-Дифтор-3-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)хиноксалин-2(1*H*)-он (**40**). Выход 65-70%. Т.пл. > 300°С. Спектр

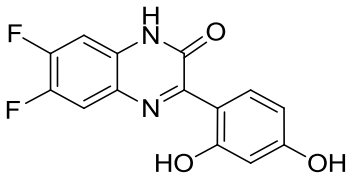
ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.58 (с, 3H, CH_3); 6.95-7.05 (м, 2H, $H^{5'}$, $H^{6'}$); 7.19 (д.д., 1H, *J* = 11.0, 7.7, H^8); 7.29 (д., 1H, *J* = 7.8, $H^{7'}$); 7.63 (д.д., 1H, *J* = 10.9, 8.2, H^5); 7.77 (д, 1H, *J* = 7.8, $H^{4'}$); 11.35 (с, 1H, NH); 12.33 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 18.93 (д.д.д., 1F, *J* = 22.7, 10.9, 7.7, F^6); 27.42 (д.д.д., 1F, *J* = 22.7, 11.0, 8.2, F^7). Масс-спектр (ЭИ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 311 [M^+] (100), 283 (55), 130 (33). Найдено, %: C 65.73; H 3.35; N 13.19. $C_{17}H_{11}F_2N_3O$. Вычислено, %: C 65.59; H 3.55; N 13.50.



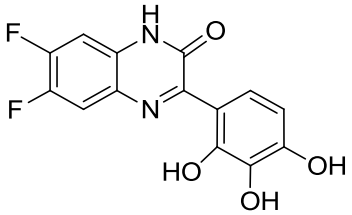
6,7-Дифтор-3-(3-метил-5-оксо-1-фенил-1,5-дигидро-4*H*-пиразол-4-илиден)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он (41). Выход 55-60%. Т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.52 (с, 3H, CH_3); 7.21 (т.т., 1H, *J* = 7.4, 1.2, H_p); 7.24 (д.д., 1H, *J* = 10.5, 7.6, H^8); 7.41 (д.д., 2H, *J* = 8.5, 7.4, H_m); 7.60 (д.д., 1H, *J* = 10.8, 8.1, H^5); 7.82 (д.д., 2H, *J* = 8.5, 1.2, H_o); 13.35 (с, 1H, NH); 15.13 (с, 1H, NH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 22.20 (д.д.д., 1F, *J* = 22.7, 10.8, 7.6, F^6); 28.06 (д.д.д., 1F, *J* = 22.7, 10.5, 8.1, F^7). Масс-спектр (ЭИ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 354 (100) [M^+], 262 (47), 77 (35). Найдено, %: C 60.83; H 3.68; N 16.11. $C_{18}H_{12}F_2N_4O_2$. Вычислено, %: C 61.02; H 3.41; N 15.81.



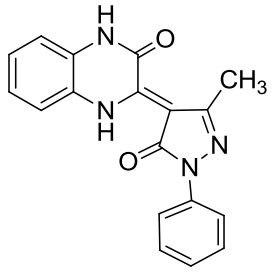
2-(6,7-Дифтор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-илиден)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (42). Выход 20-25%. Т.пл. 244°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 1.14 (с, 6H, $2CH_3$); 2.31 (с, 4H, $2CH_2$); 7.17 (д.д., 1H, *J* = 10.8, 7.5, H^8); 7.68 (д.д., 1H, *J* = 10.7, 8.4, H^5); 10.76 (уш.с., 1H, OH); 12.25 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 18.97 (д.д.д., 1F, *J* = 22.8, 10.7, 7.5, F^6); 29.08 (д.д.д., 1F, *J* = 22.8, 10.8, 8.4, F^7). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 320 (100) [M^+], 236 (55), 208 (37). Найдено, %: C 60.52; H 4.26; N 8.93. $C_{16}H_{14}F_2N_2O_3$. Вычислено, %: C 60.00; H 4.41; N 8.75.



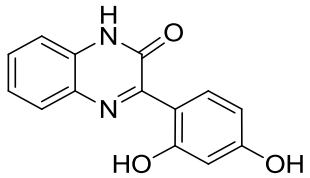
3-(2,4-Дигидроксифенил)-6,7-дифтохиноксалин-2(1*H*)-он (43). Выход 50-55%. Т.пл. > 300°С. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 6.26 (д, 1H, *J* = 2.5, H$^{3'}$); 6.31 (д.д., 1H, *J* = 9.0, 2.5, H$^{5'}$); 7.18 (д.д., 1H, *J* = 10.7, 7.6, H^8); 7.76 (д.д., 1H, *J* = 10.8, 8.1, H^5); 8.95 (д, 1H, *J* = 9.0, H$^{6'}$); 9.93 (с, 1H, OH); 12.69 (с, 1H, OH); 13.62 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 20.38 (д.д.д., 1F, *J* = 22.6, 10.8, 7.6, F^6); 28.90 (д.д.д., 1F, *J* = 22.6, 10.7, 8.1, F^7). Масс-спектр (ЭИ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 290 (100) [M$^+$], 262 (70), 205 (55). Найдено, %: C 57.62; H 2.53; N 9.82. $C_{14}H_8F_2N_2O_3$. Вычислено, %: C 57.94; H 2.78; N 9.65.



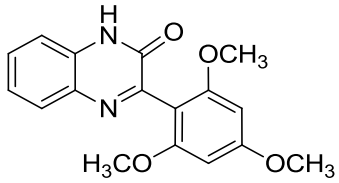
6,7-Дифтор-3-(2,3,4-тригидроксифенил)хиноксалин-2(1*H*)-он (44). Выход 45-50%. Т.пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 6.34 (д, 1H, *J* = 9.2, H$^{5'}$); 7.20 (д.д., 1H, *J* = 10.7, 7.7, H^8); 7.78 (д.д., 1H, *J* = 10.7, 8.1, H^5); 8.05 (с, 1H, OH); 8.46 (д, 1H, *J* = 9.2, H$^{6'}$); 9.6 (с, 1H, OH); 12.69 (с, 1H, OH); 13.64 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 20.41 (д.д.д., 1F, *J* = 22.7, 10.7, 7.7, F^6); 28.94 (д.д.д., 1F, *J* = 22.7, 10.7, 8.1, F^7). Масс-спектр (ЭИ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 306 (100) [M$^+$], 278 (37), 179 (15). Найдено, %: C 54.79; H 2.55; N 9.23. $C_{14}H_8F_2N_2O_4$. Вычислено, %: C 54.91; H 2.63; N 9.15.



3-(3-Метил-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)хиноксалин-2(1*H*)-он (45). Выход 54%, т.пл. >300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 2.60 (3H, с, CH_3), 7.22 (1H, т, *J* = 7.6, CH), 7.32-7.34 (1H, м, CH), 7.38-7.45 (4H, м, CH), 7.67 (1H, д, *J* = 7.6, CH), 7.91 (2H, д, *J* = 8, CH), 13.08 (1H, с, NH), 15.44 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 18.52, 98.29, 115.66, 119.90, 123.24, 124.56, 125.25, 127.67, 128.25, 128.84, 138.26, 147.69, 148.66, 155.80, 159.60. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн.}$, %): 318 (M$^+$, 100), 226 (45), 157 (29), 77 (28).

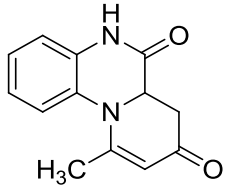


3-(2,4-Дигидроксифенил)хиноксалин-2(1*H*)-он (**46**). Выход 51%, т.пл. >300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 6.33 (1H, с., CH), 6.38 (1H, д, J = 10.0 Гц, CH), 7.27-7.34 (2H, м, CH), 7.50 (1H, т, *J* = 7.6, CH), 7.74 (1H, д, *J* = 7.6, CH), 9.01 (1H, д, *J* = 10.0, CH), 10.16 (1H, с, OH), 12.65 (1H, уш.с, OH), 14.16(1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 102.98, 106.16, 107.17, 110.53, 115.01, 123.67, 126.25, 129.23, 129.33, 131.08, 132.97, 153.53, 154.83, 161.89, 163.10. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн.}$, %): 254 (M^+, 100), 226 (57),169 (39).



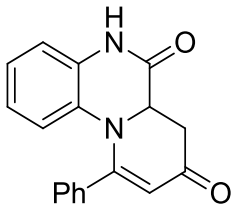
3-(2,4,6-Триметоксифенил)хиноксалин-2(1*H*)-он (**47**): Выход 43%, т.пл. >300°С Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 3.71 (6H, с, 2CH_3), 3.86 (3H, с, CH_3), 6.24 (2H, с, 2CH), 7.22 (1H, т, *J* = 8.0, CH), 7.31 (1H, д, *J* = 8.0, CH), 7.43 (1H, т, *J* = 8.0, CH), 7.69 (1H, д, *J* = 8.0, CH), 12.17 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 55.40, 55.69, 90.86, 107.10, 115.16, 123.01, 128.54, 130.09, 131.89, 132.01, 154.39, 156.11, 158.76, 161.57. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн.}$, %): 312 (M^+, 100), 283 (73), 269 (50).

Общая методика синтеза соединений 49a-c: Хиноксалин-2-он (**3c**) (0.5 ммоль) нагревают с 0.6 ммоль соответствующего дикетона **48a-c** в 2.0 мл TFA при 110 ºС в закрытой ампуле в течение 45-50 ч. Растворитель упариват в вакууме. Твердый остаток растворяют в 2-3 мл этанола. Спиртовый раствор обрабатывают 1-2 мл воды. Осадок соединения **49a-c** отфильтровывают и промывают 1,5-2 мл хлороформа.

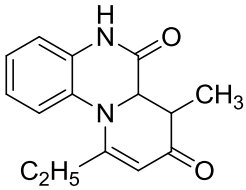


10-Метил-6a,7-дигидро-5*H*-пиридо[1,2-a]хиноксалин-6,8-дион (**49a**). Выход: 60-65%. Т. пл. 230-231ºС. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 1.81 (с, 3H, Me); 2.77 (д.д, 1H, *J* = 16.9, 8.1, H^{7b}); 2.89 (д.т, 1H, *J* = 16.9, 1.3, H^{7a}); 4.42 (д.д., 1H, *J* = 8.1, 1.6, H^{6a}); 5.05 (с, 1H, H^9); 7.03 (д.д., 1H, *J* = 7.9, 1.4, H^4); 7.08 (т.д., 1H, *J* = 7.7, 1.4, H^2); 7.27 (т.д., 1H, *J* = 7.7, 1.4, H^3); 7.47 (д.д., 1H, *J* = 7.9, 1.4, H^1); 10.74 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д.

J/Гц): 21.11 (CH_3); 33.41 (C^7); 57.28 (C^{6a}); 103.15 (C^9); 116.53 (C^4); 122.10 (C^2); 125.79 (C^1); 127.47 (C^3); 130.41 (C^{11a}); 133.27 (C^{4a}); 159.57 (C^{10}); 168.34 (C^6); 188.45 (C^8). Спектр ЯМР ^{15}N (50.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 93.3 (N^{11}); 133.0 (N^5). Масс-спектр (ЭИ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 228 [M^+] (100), 199 (32), 185 (16), 171 (26), 159 (21), 157 (39), 145 (11), 133 (24), 118 (36). Найдено (%): C 68.12; H 5.40; N 12.09. $C_{13}H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: C 68.41; H 5.30; N 12.27.

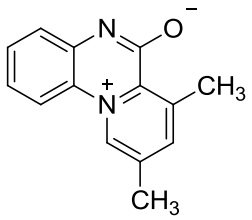


10-Фенил-6a,7-дигидро-5*H*-пиридо[1,2-a]хиноксалин-6,8-дион (**49b**). Выход: 70-75%. Т. пл. 180-181ºС. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.67 (д.д., 1H, *J* = 17.0, 5.6, H^{7b}); 2.91 (д.т., 1H, *J* = 17.0, 10.5, H^{7a}); 4.68 (д.д., 1H, *J* = 10.5, 5.6, H^{6a}); 5.57 (с, 1H, H^9); 6.26 (д.д., 1H, *J* = 8.2, 1.1, H^4); 6.57 (д.д.д., 1H, *J* = 8.0, 7.4, 1.3, H^2); 6.88 (т.д., 1H, *J* = 7.6, 1.4, H^3); 6.95 (д.д., 1H, *J* = 8.0, 1.4, H^1); 7.34-7.42 (м, 5H, C_6H_5); 10.83 (с, 1H, NH). Масс-спектр (ЭИ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 290 [M^+] (100), 261 (27), 234 (16), 234 (26), 131 (14), 118 (25), 115 (19), 102 (20). Найдено (%): C 74.23; H 4.90; N 9.35. $C_{18}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: C 74.47; H 4.86; N 9.65.

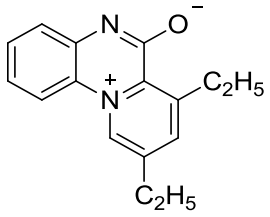


10-Этил-7-метил-6a,7-дигидро-5*H*-пиридо[1,2-a]хиноксалин-6,8-дион (**49c**). Выход: 50-55%. Т. пл. 160-161ºС. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, δ, м. д., *J*/Гц): 0.81 (т, 3H, *J* = 7.4, $H^{10''}$); 1.23 (д, 3H, *J* = 7.6, $H^{7'}$); 2.00 (д.к., 1H, *J* = 14.9, 7.4, $H^{10'b}$); 2.25 (д.к., *J* = 14.9, 7.4, 1H, $H^{10'a}$); 2.91 (уш. к, 1H, *J* = 7.6, H^7); 4.00 (д, 1H, *J* = 1.2, H^{6a}); 4.91 (с, 1H, H^9); 7.03 (д.д, 1H, *J* = 7.9, 1.2, H^4); 7.05 (т.д., 1H, *J* = 7.7, 1.2, H^2); 7.25 (т.д., 1H, *J* = 7.7, 1.1, H^3); 7.41 (д.д., 1H, *J* = 7.8, 1.1, H^1); 10.67 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.7 МГц, DMSO-d_6/CCl_4, δ, м.д. *J*/Гц): 11.39 ($C^{10''}$); 15.81 ($C^{7'}$); 25.68 ($C^{10'}$); 37.29 (C^7); 63.41 (C^{6a}); 99.66 (C^9); 116.44 (C^4); 121.86 (C^2); 125.54 (C^1); 127.34 (C^3); 130.48 (C^{11a}); 133.68 (C^{4a}); 162.89 (C^{10}); 168.14 (C^6); 192.70 (C^8). Масс-спектр (ЭИ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 256 [M^+] (100), 227 (23), 213 (16), 199 (21), 188(32), 171 (15), 159 (68). Найдено (%): C 70.33; H 6.31; N 10.73. $C_{18}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: C 70.29; H 6.29; N 10.93.

Общая методика синтеза соединений 51a-c: смесь 0.5 ммоль хиноксалин-2-она (**3c**) и 1.0 ммоль соответствующего альдегида **50a-e** нагревают при 110°С в 2 мл НОАс в закрытом сосуде в течение 75-80 ч. Растворитель упаривают в вакууме. Твердый остаток обрабатывают 5.0 мл 30% водного EtOH. Полученную суспензию фильтруют. Маточный раствор подщелачивают концентрированным раствором аммиака до pH 8-9 и оставляют при комнатной температуре на 2,5-3 ч. Осадок отфильтровывают, промывают 2.0 мл холодной воды.

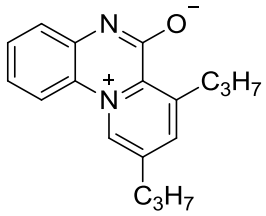


7,9-Диметилпиридо[1,2-a]хиноксалин-11-иум-6-олат (**51a**). Выход: 50-55%. Т. пл. 223-224ºС. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.56 (с, 3H, CH_3-C^9); 2.98 (с, 3H, CH_3-C^7); 7.10 (д.д.д., 1H, *J* = 8.6, 7.0, 1.6, H^2); 7.30 (д.д., 1H, *J* = 8.2, 1.6, H^4); 7.49 (д.д.д., 1H, *J* = 8.2, 7.0, 1.2, H^3); 8.20 (с, 1H, H^8); 8.43 (д, 1H, *J* = 8.6, H^1); 9.70 (с, 1H, H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C (125.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 17.79 (CH_3-C^9); 23.47 (CH_3-C^7); 117.44 (C^1); 119.77 (C^2); 121.61 (C^{11a}); 125.71 (C^4); 130.62 (C^3); 130.85 (C^{10}); 133.17 (C^{6a}); 136.02 (C^9); 139.34 (C^7); 144.99 (C^8); 145.24 (C^{4a}); 161.39 (C^6). Спектр ЯМР ^{15}N (50.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц):210.3 (N^{11}); 238.4 (N^5). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 225 $[M+1]^+$ (28), 224 $[M]^+$ (72), 197 (16), 196 (100), 195 (52), 181 (27), 180 (6). Найдено (%): C 74.95; H 5.36; N 12.51. $C_{14}H_{12}N_2O$. Вычислено, %: C 74,98; H 5.39; N 12.49.



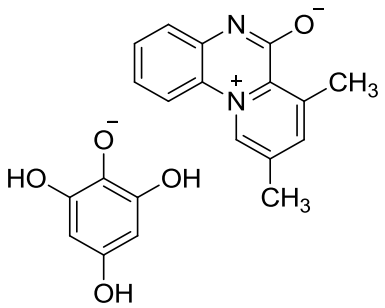
7,9-Диэтилпиридо[1,2-a]хиноксалин-11-иум-6-олат (**51b**). Выход: 30-35%. Т. пл. 128-129ºС. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 1.28 (т, 3H, *J* = 7.3, $H^{2'}$); 1.34 (т, 3H, *J* = 7.6, $H^{2''}$); 2.93 (к, 2H, *J* = 7.6, $H^{1''}$); 3.55 (к, 2H, *J* = 7.3, $H^{1'}$); 7.11 (д.д.д., 1 H, *J* = 8.7, 7.0, 1.5, H^2); 7.32 (д.д., 1H, *J* = 8.2, 1.5, H^4); 7.50 (т, 1H, *J* = 7.6, H^3); 8.31 (с, 1H, H^8); 8.48 (д, 1H, *J* = 8.7, H^1); 9.71 (с, 1H, H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C (125.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 14.78 ($C^{2''}$); 16.35 ($C^{2'}$); 25.16 ($C^{1''}$); 28.30 ($C^{1'}$); 117.61 (C^1); 119.75 (C^2); 121.72 (C^{11a}); 125.71 (C^4); 130.59 (C^3, C^{10}); 133.00 (C^{6a}); 141.87 (C^9); 143.04

(C^8); 145.10 (C^{4a}); 145.48 (C^7); 160.73 (C^6). Спектр ЯМР ^{15}N (50.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 210.4 (N^{11}); 238.9 (N^5). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (%): 253 $[M+1]^+$ (31), 252 $[M]^+$ (100), 251 (90), 236 (13), 235 (21), 224 (26), 223 (63), 208 (13), 196 (24), 195 (13), 181 (21). Найдено (%): C 76.13; H 6.42; N 11.07. $C_{16}H_{16}N_2O$ (%) Вычислено, %: C 76.16; H 6.39; N 11.10.



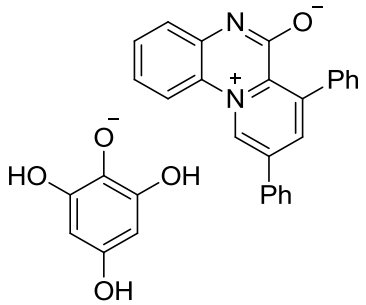
7,9-дипропилпиридо[1,2-a]хиноксалин-11-иум-6-олат (**51c**). Выход: 30-35%. Т. пл. 138-139ºС. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 1.01 (т, 6 H, *J* = 7.0, $H^{3'}$, $H^{3''}$); 1.66-1.83 (м, 4H, $H^{2'}$, $H^{2''}$); 2.90 и 3.52 (оба м, 2 H, $H^{2'}$, $H^{2''}$),; 7.08 (д.д.д., 1 H, *J* = 8.7, 7.0, 1.5, H^2); 7.32 (д.д., 1H, *J* = 8.3, 1.5, H^4); 7.47 (д.д., 1H, *J* = 8.3, 7.0, H^3); 8.16 (д, 1H, *J* = 1.3, H^8); 8.45 (д, 1H, *J* = 8.7, H^1); 9.71 (д, 1H, *J* = 1.3, H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 13.27, 13.79 ($C^{3'}$, $C^{3''}$); 23.35, 24.60 ($C^{2'}$, $C^{2''}$); 33.51, 36.68 ($C^{1'}$, $C^{1''}$); 117.41 (C^1); 119.67 (C^2); 121.58 (C^{11a}); 125.36 (C^4); 130.38 (C^3); 130.83 (C^{10}); 133.03 (C^{6a}); 140.16 (C^9); 143.71 (C^8); 143.87 (C^7); 144.66 (C^{4a}); 160.36 (C^6). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 281 $[M+1]^+$ (14), 280 $[M]^+$ (28), 265 (100), 263 (21), 252 (7), 236 (11), 235 (7), 224 (6)181 (9). Найдено, %: C 77.08; H 7.23; N 9.97. $C_{18}H_{20}N_2O$ Вычислено, %: C 77.11; H 7.19; N 9.99.

Получение пикратов 52a,d,e.



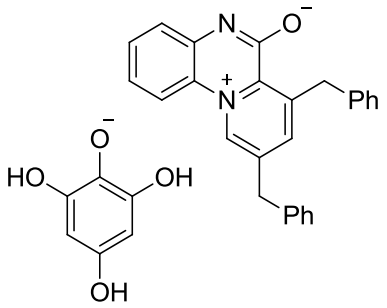
7,9-Диметил-6-оксо-5,6-дигидропиридо[1,2-a]хиноксалин-11-иум 2,4,6-тринитрофенолят (**52a**). Смесь 0.015 г (0.066 ммоль) соединения **3a** и 0.016 г (0.070 ммоль) пикриновой кислоты растворяют при нагревании в 8.0 мл абсолютного EtOH. Полученный раствор оставляют на 2.5-3 ч. при комнатной температуре. Осадок **4a** отфильтровывают, получают 0.015 г. (выход 50%). Т. пл. 248-249ºС. Спектр ^1H ЯМР (500.1 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.67 (с, 3H, CH_3-C^9); 2.97 (с, 3H, CH_3-C^7); 7.50 (д.д.д., 1H, *J* = 8.8, 7.3, 1.5, H^2); 7.48 (д.д.д., 1H, *J* = 8.2, 1.5, H^4); 7.76 (д.д.д., 1H, *J* = 8.2, 7.3, 0.7, H^3); 8.56 (с, 2H,

H^3_{pic}); 8.60 (уш. с, 1H, H^8); 8.68 (д, 1H, *J* = 8.0, H^1); 10.01 (уш. с, 1H, H^{10}); 12.76 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 18.03 (CH_3-C^9); 22.60 (CH_3-C^7); 117.34 (C^4); 118. 91 (C^1); 122.93 (C^{11a}); 124.08 (C^4*pic*); 124.13 (C^2); 125.15 (C^3*pic*); 131.36 (C^{4a}); 132.50 (C^3); 135.23 (C^{6a}); 135.37 (C^{10}); 139.92 (C^9); 141.48 (C^7); 141.79 (C^2_{pic}); 149.01 (C^8); 155.21 (C^6); 160.75 (C^1_{pic}). Спектр ЯМР ^{15}N (50.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 143.6 (N^5); 208.1 (N^{11}); 367.3 (NO_2-C^2); 371.2 (NO_2-C^4). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 229(70); 226 (23); 225 (45); 224 (16); 196 (55); 195 (54). Найдено, %: C 53.02; H 3.36; N 15.42. $C_{20}H_{15}N_5O_8$. Вычислено, %: C 52.99; H 3.33; N 15.45.



7,9-Дифенил-6-оксо-5,6-дигидропиридо[1,2-а]хиноксалин-11-иум 2,4,6-тринитрофенолят (**52d**). Смесь 0.073 г. (0.5 ммоль) соединения **3c** и 0.120 г. (1.0 ммоль) фенилацетальдегида нагревают при 110°C в 2 мл HOAc в течение 70 ч. в закрытом сосуде. Реакционную массу упаривают под вакуумом. Остаток суспендируют в 5 мл 70% EtOH и подщелачивают концентрированным водным раствором аммиака до pH 8-9. Осадок отфильтровают и промывают 4-5 мл $CHCl_3$. Полученный полупродукт растворяют в 50.0 мл EtOH и фильтруют. К полученному фильтрату добавляют 0.115 г. (0.5 ммоль) пикриновой кислоты, нагревают до растворения и охлаждают до комнатной температуры. Осадок **52d** отфильтровывают, получают 0.059 г. (Выход 24%). Т. пл. 137-138°C. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 7.48-7.51 (м, 3H, $H^{3'}$, $H^{4'}$); 7.52-7.57 (м, 2H, H^2, H^4); 7.58-7.61 (м, 2 H, $H^{2'}$); 7.65-7.69 (м, 3H, $H^{3''}$, $H^{4''}$); 7.82 (т, 1H, *J* = 7.7, H^3); 8.21 (д.д., 2 H, *J* = 7.7, 2.0, $H^{2''}$); 8.58 (с, 2H, H^3_{pic}); 8.91 (д, *J* = 1.7, H^8); 9.03 (д, 1H, *J* = 8.7, H^1); 10.25 (д, 1H, *J* = 1.7, H^{10}); 12.72 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 117.38 (C^4); 120.10 (C^1); 123.28 (C^{11a}); 123.98 (C^2); 124.06 (C^4_{pic}); 125.10 (C^3_{pic}); 127.70 ($C^{3'}$); 128.24 ($C^{4'}$); 128.68 ($C^{2'}$); 128.76 ($C^{2''}$); 129.33 ($C^{3''}$); 130.76 ($C^{4''}$); 131.74 (C^{4a}); 132.49 ($C^{1''}$); 132.73 (C^3); 134.50 (C^{10}); 135.61 (C^{6a}); 138.12 ($C^{1'}$); 140.01 (C^9); 141.81 (C^2_{pic}); 143.57 (C^7); 144.82 (C^8); 153.49 (C^6); 160.73 (C^1_{pic}). Масс-спектр (ЭУ, 70

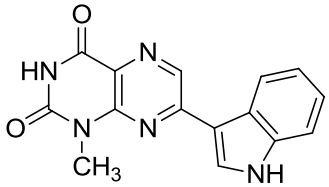
эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 350 (31), 349 (74), 348 (41), 347 (69), 321 (21), 320 (64), 319 (100), 318 (11), 317 (12), 304 (19), 229 (13). Найдено, %: C 62.36; H 3.34; N 12.15. $C_{30}H_{19}N_5O_8$. Вычислено, %: C 62.39; H 3.32; N 12.13.



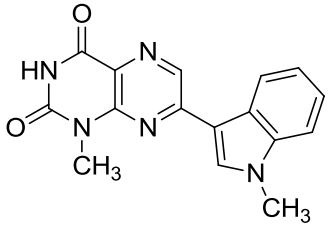
7,9-Дибензил-6-оксо-5,6-дигидропиридо[1,2-а]хиноксалин-11-иум 2,4,6-тринитрофенолят (52e). Смесь 0.073 г. (0.5 Ммоль) соединения **1** и 0.134 г. (1.0 ммоль) 3-фенилпропаналя нагревают при 110°C в 2.0 мл HOAc в течение 70 ч. в закрытом сосуде. Реакционную массу упаривают под вакуумом досуха. Остаток суспендируют в 7.0 мл 70% водного этанола и подщелачивали концентрированным раствором аммиака до pH 8-9. Осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Сухой полупродукт (0.125-0.130 г.) растворяют в 20.0 мл CH_2Cl_2 и фильтруют. К фильтрату добавляют 0.229 г. (1.0 ммоль) пикриновой кислоты и нагревают до полного растворения. Из полученного раствора диэтиловым эфиром осаждают соль **52e**. Осадок **52e** отфильтровывают, получают 0.080 г. (выход 26%). Т. пл. 159-160°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500.1 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 4.39 (с, 2H, CH_2-C^9); 4.92 (с, 2H, CH_2-C^7); 7.17-7.21 (м, 3H, $H^{2'}$, $H^{4'}$); 7.23-7.28 (м, 3H, $H^{3'}$, $H^{4''}$); 7.31-7.38 (м, 4H, $H^{2''}$, $H^{3''}$); 7.50 (д.д., 1H, *J* = 8.2, 1.4, H^4); 7.56 (д.д.д., 1H, *J* = 8.8, 7.2, 1.4, H^2); 7.79 (д.д.д., 1H, *J* = 8.2, 7.2, 0.8, H^3); 8.58 (с, 2H, H^3_{pic}); 8.60 (д, 1H, *J* = 1.4, H^8); 8.76 (д, 1H, *J* = 8.8, H^1); 10.24 (д, 1H, *J* = 1.4, H^{10}); 12.81 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 37.14 (CH_2-C^9); 38.52 (CH_2-C^7); 117.34 (C^4); 119.05 (C^1); 123.40 (C^{11a}); 124.10 (C^4_{pic}); 124.27 (C^2); 125.16 (C^3_{pic}); 126.27 ($C^{4'}$); 126.90 ($C^{4''}$); 128.31 ($C^{3'}$); 128.79 ($C^{3''}$); 128.85 ($C^{2''}$); 131.31 (C^{4a}); 132.62 (C^3); 136.01 (C^{6a}); 136.11 (C^{10}); 138.41 ($C^{1''}$); 138.99 ($C^{1'}$); 141.82 (C^2_{pic}); 142.93 (C^9); 143.94 (C^7); 148.78 (C^8); 154.71 (C^6); 160.77 (C^1_{pic}). Спектр ЯМР ^{15}N (50.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 143.9 (N^5); 209.4 (N^{11}); 367.1 (NO_2-C^2); 371.0 (NO_2-C^4). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 378 (24), 377 (37), 376 (4), 313 (12), 301 (10), 229 (74), 199 (91). Найдено, %: C 63.49; H 3.87; N 11.53. $C_{32}H_{23}N_5O_8$. Вычислено, %: C 63.47; H 3.83; N 11.56.

3.4. Реакции птеридин-2,4-дионов с нуклеофилами

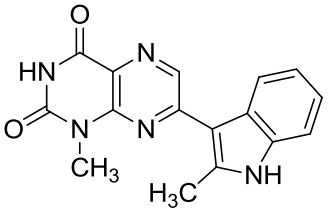
Общая методика синтеза соединений 53b-58b: смесь птеридин-2,4-диона (**5a** или **5b**) (0,5 ммоль) и 1,0 ммоль соответствующего нуклеофила выдерживают в растворе TFA при 110°С в течение 48-50 ч. Осадок отфильтровывают и промывают уксусной кислотой. Получают аналитически чистый продукт без необходимости дополнительной очистки.



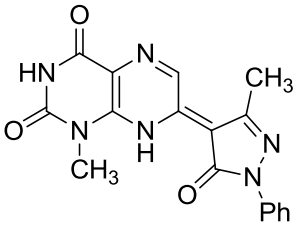
7-(1*H*-индол-3-ил)-1-метилптеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**53a**). Выход 56%. Т. пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 3.42 (с, 3H, NMe), 7.27-7.32 (м, 2H, CH), 7.49-7.51 (м, 1H, CH), 8.52 (1H, м, CH), 8.71 (1H, д, *J* = 4.0, CH), 9.07 (1H, с, CH), 11.82 (1H, уш.с, NH). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 293 ([M$^+$], 100), 186 (20), 140 (34).



1-Метил-7-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**54a**). Выход 53%. Т. пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 3.62 (с, 3H, CH_3), 3.93 (с, 3H, CH_3), 7.33 (м, 2H, CH), 7.61 (д, 1H, *J* = 7.6, CH), 8.68 (с, 1H, CH), 8.99 (с, 1H, CH), 11.61 (с, 1H, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 307 ([M$^+$], 100), 209 (24), 140(22).

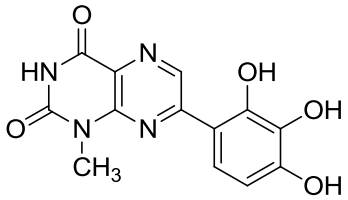


1-Метил-7-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**55a**). Выход 43%. Т. пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.83 (с, 3H, CH_3), 3.63 (с, 3H, CH_3), 7.13-7.15 (м, 2H, CH), 7.38-7.39 - 7.41 (м, 1H, CH), 8.11-8.13 (м, 1H, CH), 8.84 (с, 1H, CH), 11.66 (уш.с., 1H, NH), 11.81 (с, 1H, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 307 ([M$^+$], 100), 235 (15), 155(12).

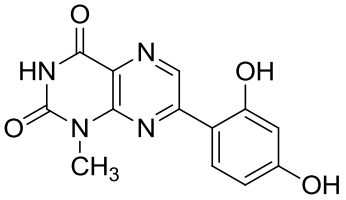


1-Метил-7-(3-метил-5-окси-1-фенил-1*H*-пиразол-4(5*H*)-илиден)-7,8-дигидроптеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион

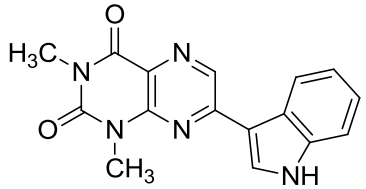
(**56a**). Выход 48%. Т. пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.66 (с, 3H, CH_3), 3.54 (с, 3H, CH_3), 7.23 (т, 1H, *J* = 7.2, CH), 7.46 (т, 2H, *J* = 7.6, CH), 7.82 (д, 2H, *J* = 8.0, CH), 8.18 (с, 1H, CH), 9,38 (уш.с, 1H, NH), 11,54 (с, 1H, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 350 ([M^+], 100), 223 (10), 91 (15).



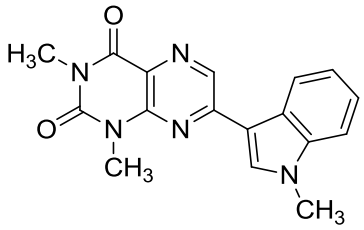
1-метил-7-(2,3,4-тригидрофенил)птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**57a**). Выход 38%. Т. пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 3.54(с, 3H, CH_3), 6.49 (д, 2H, *J* = 8.8, CH), 7.53 (д, 1H, *J* = 8.8, CH), 8.56 (с, 1H, CH), 9.19 (с, 1H, NH), 9.72 (с, 1H, OH), 10.95 (с, 1H, OH), 11.78 (с, 1H, OH). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 302 ([M^+], 100), 204 (25), 175 (10).



7-(2,4-Дигидроксифенил)-1-метилптеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**58a**). Выход 53%. Т. пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 3.54 (с, 3H, NMe), 2.20 (м, 2H, CH), 7.97 (д, 1H, *J* = 8.8, CH), 9.21 (с, 1H, CH), 9.96 (с, 1H, CH), 11.12 (с, 1H, OH), 11.73 (с, 1H, OH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 286 ([M^+], 100), 215 (20), 188 (48).

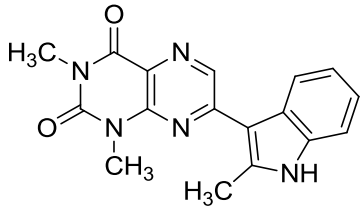


7-(1*H*-индол-3-ил)-1,3-диметилптеридин-2,4-(1*H*,3*H*)-дион (**53b**). Выход 20-25%. Т. пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 3.33 (3H, с, NMe), 3.70 (3H, с, NMe), 7.23-7.29 (2H, м, H-5', H-6'), 7.53 (1H, м, H-7'), 8.48 (1H, м, H-4'), 8.68 (1H, д, *J* = 3.2, H-2'), 9.10 (1H, с, H-6), 12.16 (1H, уш.с, NH). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 307 ([M^+], 100), 195 (23), 140 (30).

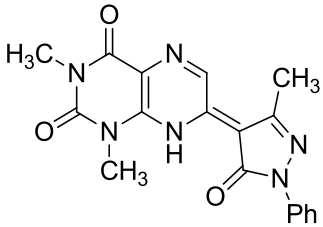


1,3-Диметил-7-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-птеридин-2,4-(1*H*,3*H*)-дион (**54b**). Выход 15-20%. Т. пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д.,

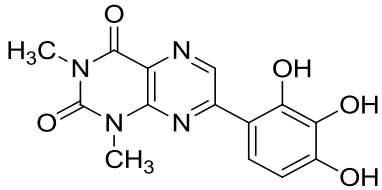
J/Гц): 3.34 (3H, с, NCH_3), 3.71 (3H, с, NCH_3), 3.94 (3H, с, CH_3-$N^{1'}$), 7.30–7.37 (2H, м, H-5', H-6'), 7.63 (1H, м, H-7'), 8.50 (1H, м, H-4'), 8.70 (1H, с, H-2'), 9.03 (1H, с, H-6). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 321 ([M^+], 100), 209 (20), 140 (17).



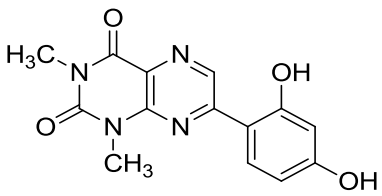
1,3-Диметил-7-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)-птеридин-2,4-(1*H*,3*H*)-дион (**55b**). Выход **3b** 30-35%. Т. пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (500.1 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.80 (3H, с, CH_3-$C^{2'}$), 3.33 (3H, с, CH_3-N^3), 3.64 (3H, с, CH_3-N^1), 7.16-7.21 (2H, м, H-5', H-6'), 7.43 (1H, м, H-7'), 8.20 (1H, м, H-4'), 8.88 (1H, с, H-6), 11.98 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.7 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 15.03 ($\underline{C}H_3$-$C^{2'}$), 28.22 (CH_3-N^3), 29.05 (CH_3-N^1), 108.35 (C-3'), 111.44 (C-7'), 119.85 (C-4'), 121.18 (C-5'), 121.88 (C-4a), 122.02 (C-6'), 126.29 (C-3'a), 135.49 (C-7'a), 137.39 (C-6), 141.51 (C-2'), 147.56 (C-8a), 150.72 (C-2), 153.79 (C-7), 159.64 (C-4). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 321 ([M^+], 100).



1,3-Диметил-7-(3-метил-5-оксо-1-фенил-1,5-дигидро-4-пиразол-4-илиден)-7,8-дигидроптеридин-2,4-(1*H*,3*H*)-дион (**56b**). Выход 25-30%. Т. пл. > 300°С. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.65 (3H, с, CH_3-$C^{3'}$), 3.25 (1H, уш.с, NH+H_2O), 3.31 (3H, с, NCH_3), 3.56 (3H, с, NCH_3), 7.28 (1H, т, *J* = 7.3, H_p), 7.48 (2H, т, *J* = 7.5, H_m), 7.74 (2H, д, *J* = 7.7, H_o), 9.40 (1H, с, H-6). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 364 ([M^+], 100).

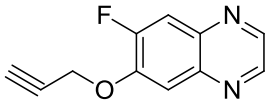


1,3-Диметил-7-(2,3,4-тригидроксифенил) птеридин -2,4(1*H*,3*H*)-дион (**57b**). Выход 40-45%. Т. пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 3.38 (3H, с, NCH_3), 3.63 (3H, с, NCH_3), 6.48 (1H, д, *J* = 8.8, H-5'), 7.50 (1H, д, *J* = 8.8, H-6'), 8.5 (1H, уш.с, OH), 9.20 (1H, с, H-6), 9.5 (1H, уш.с, OH), 10.7 (1H, уш.с, OH). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 316 ([M^+], 100).

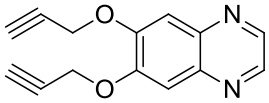


7-(2,4-Дигидрофенил)-1,3-диметилптеридин-2,4 (1*H*,3*H*)-дион (58b). Выход 45-50%. Т. пл. > 300°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 3.37 (3H, с, NCH_3), 3.62 (3H, с, NCH_3), 6.38-6.40 (2H, м, H-3', H-5'), 7.95 (1H, д, *J* = 9.2, H-6'), 9.23 (1H, с, H-6), 9.92 (1H, с, OH), 11.06 (1H, с, OH). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 300 ([M$^+$], 100).

3.5. Реакции хиноксалинов со спиртами

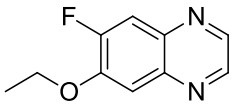


6-Фтор-7-(проп-2-ин-1-илокси)хиноксалин (59). 6,7-Дифторхиноксалин (**3b**) (0.166 г, 1.0 ммоль) выдерживают при 60-70°С в 3.0 мл пропаргилового спирта в присутствии 0.128 г (3.2 ммоль) NaOH в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют 2.0 мл воды. Осадок **59** отфильтровывают и промывают водой. Выход 0.090 г. (58%), т.пл. 128-130°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 3.43 (1H, т, *J* = 2.4, CH), 5.06 (2H, д, *J* = 2.4, CH_2), 7.70 (1H, д, *J* = 8.8, CH), 7.76 (1H, д, *J* = 11.2, CH), 8.76 (1H, д, *J* = 2.0, CH), 8.81 (1H, д, *J* = 2.0, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 56.95, 79.54, 110.88, 113.22, 138.19, 140.52, 144.15., 145.12, 148.00, 152.42, 154.94. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн.}$, %): 201 ([M$^+$], 50), 173 (88), 135 (69), 38 (100).

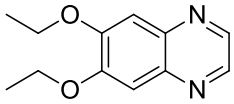


6,7-Бис(проп-2-ин-1-илокси)хиноксалин (60). 6,7-Дифторхиноксалин (**3b**) (0.166 г., 1.0 ммоль) выдерживают при 100-110°С в 3.0 мл пропаргилового спирта в присутствии 0.128 г. (3.2 ммоль) NaOH в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют 10.0 мл воды. Осадок соединения **60** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из водного спирта. Выход 0.070 г. (55%), т.пл. 144-145°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 3.41 (2H, т, *J* = 2.4, CH), 5.06 (4H, д, *J* = 2.4, CH_2), 7.51 (2H, с, CH), 8.68 (2H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 56.37, 79.12, 108.97, 139.25, 143.24, 150.02. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),

m/z ($I_{отн.}$, %): 238 ([M^+], 15), 199 (29), 171 (70), 143 (27), 38 (100). Найдено, %: C 70.58; H 4,32; N 11.85. $C_{14}H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: C 70.67; H 4.20; N 11.76.

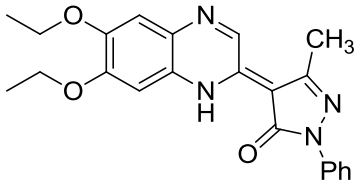


6-Этокси-7-фторхиноксалин (**61**). 6,7-Дифторхиноксалин (**3b**) (0.160 г., 0.96 ммоль) выдерживают при 45-50°C в 1.0 мл абсолютного спирта в присутствии 0,1 г (2.5 ммоль) NaOH в течение 1.0-1.5 ч. Растворитель упаривают, твердый остаток обрабатывают 8.0 мл воды. Осадок соединения **61** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из водного спирта. Выход 58%, т.пл. 108-110°C Спектральные характеристики аналогичны ранее описанным [45]. Найдено, %: C 62.35; H 4.46; N 14.48. $C_{10}H_9N_2OF$. Вычислено, %: C 62.50; H 4.69; N 14.58.

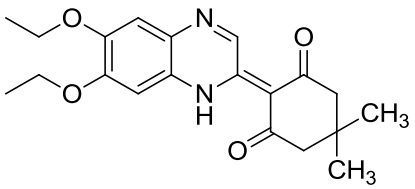


6,7-Диэтоксихиноксалин (**62**). 6,7-Дифторхиноксалин (**3b**) (0.083 г, 0.50 ммоль) выдерживают при кипении в растворе этилата натрия (0.05 г, 2.2 ммоль) в 5.0 мл абсолютного спирта в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, осадок соединения **62** отфильтровывают и промывают водой. Выход 0.045 г., (55%) т.пл. 130-131°C. Спектральные характеристики аналогичны ранее описанным [45].

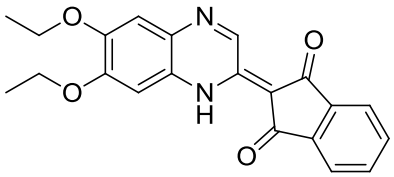
Общая методика синтеза соединений 63-65: Раствор производного хиноксалина (**16b**, **17b** или **18b**) (0,2 ммоль) и этилата натрия (0,1 г, 4.8 ммоль Na) в абсолютном спирте (5.0 мл) кипятят в течение 4-5 ч. Раствор упаривают, твердый остаток обрабатывают водой (5.0 мл) и отфильтровывают. Фильтрат доводят до pH 4–5 раствором 15% HCl. Осадок продукта отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.



4-(6,7-Диэтоксихиноксалин-2-ил)-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-он (**63**). Выход 26%, т. пл. 195-196°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 1.55-1.65 (м, 6H, $2CH_3$), 4.20-4.30 (м, 4H, $2CH_2$), 7.00 (с, 1H, CH), 7.20-7.27 (м, 1H, CH), 7.44 (с, 1H, CH), 8.05–8.06 (м, 2H, CH), 8,95 (с, 1H, CH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 346 ([M^+], 100). Найдено, %: C 67.53; H 5.44; N 14.38. $C_{22}H_{22}N_4O_3$. Вычислено, %: C 67.69; H 5.64; N 14.36.

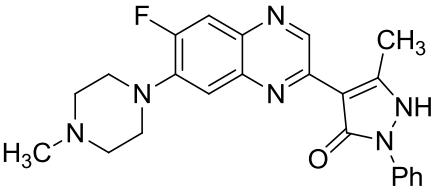


2-(6,7-Диэтоксихиноксалин-2-ил)-5,5-диметил циклогексан-1,3-дион (64): Выход 81%, т. пл. 212-213°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 1.16 (с, 6H, 2CH_3), 1.50-1.65 (м, 6H, 2CH_3), 2.55 (уш.с., 4H, 2CH_2), 4.20-4.30 (м, 4H, 2CH_2), 7.01 (с, 1H, CH), 7.41 (с, 1H, CH), 10.37 (с, 1H, CH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 356 ([M^+], 100). Найдено, %: C 67.65; H 6.51; N 7.73. $C_{20}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: C 67.42; H 6.74; N 7.87.



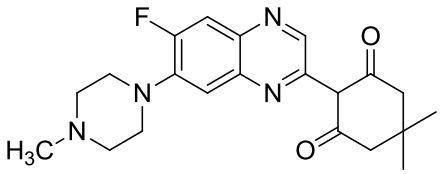
2-(6,7-Диэтоксихинкосалин-2-ил)-2*H*-индан-1,3-дион (65). Выход 25%, т. пл. 210-211°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 1.50-1.65 (м, 6H, 2CH_3), 4.20-4.30 (м, 4H, 2CH_2), 6.90 (с, 1H, CH), 7.38 (с, 1H, CH.), 7.50-7.85 (м, 4H, CH), 9.91 (с, 1H, CH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 362 ([M^+], 100). Найдено, %: C 69.85; H 4.77; N 7.48. $C_{21}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 69.61; H 4.97; N 7.73.

3.6. Реакции хиноксалинов с аминами

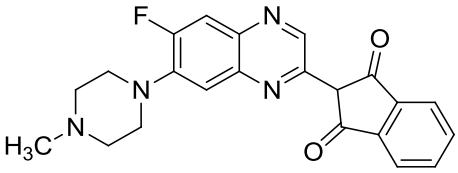


4-(6-Фтор-7-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-2-ил)-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-он (66). Смесь 0.2 ммоль соединения **19** и 1.5 ммоль пиперазина нагревают в 1.0 мл ДМСО при температуре 125-130°С в течение 24 ч. Смесь охлаждают и обрабатывают 15% HCl до pH 4-5. Полученный осадок соединения **66** отфильтровывают и промывают водой. Выход 51%, т. пл. 165-166°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 2.59 (3H, с, CH_3), 3.31 (4H, уш.с., 2CH_2), 3.50 (4H, уш.с., 2CH_2), 7.18 (1H, т, *J* = 8.0, CH), 7.43 (2H, т, *J* = 8.0, CH), 7.57 (1H, д, *J* = 8.0, CH), 7.74 (2H, д, *J* = 14.8, CH) 8.01 (2H, д, *J* = 8.0, CH), 8.16 (1H, с, CH), 9.22 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 16.45, 42.55 (2C), 46.72 (2C), 114.01, 114.23, 118.46 (2C), 124.06, 128.72 (2C), 133.31, 138.70, 142.43, 142.54, 143.52, 146.77, 152.35, 154.82, 163.65. Масс-спектр

(ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн.}$, %): 404 ([M^+], 80), 362(100). Найдено, %: C 65.37; H 5.28; N 20.79. $C_{22}H_{21}FN_6O$. Вычислено, %: C 65.33; H 5.23; N 20.78.



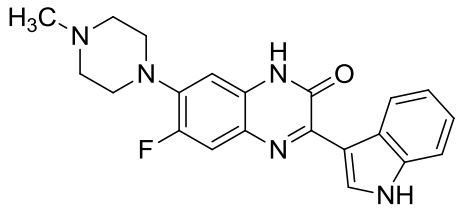
2-[6-Фтор-7-(4-метилпиперазин-1-ил)хиноксалин-2-(1*H*)-илиден]-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (**67**). Соединение **17b** (0.060 г, 0.02 ммоль) и N-метилпиперазин (0.10 г, 1.0 ммоль) нагревают в DMF (1.0 мл) при 120°C в течение 2.5-3 ч. Реакционную массу охлаждают и разбавляют водой до выпадения кристаллического осадка соединения **67**. Осадок отфитровывают и промывают водой. Выход 0.045 г (59%), т. пл. 173-174°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500.1 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 17.43 (с, 1H, NH), 10.34 (с, 1H, H^3), 7.64 (1H, д, *J* = 13.0, H^5), 6.98 (1H, д, *J* = 8.0, H^8), 3.33 (4H, м, H^2), 2.65 (4H, м, H^3), 2.59 (2H, с, H^4), 2.49 (2H, с, H^6), 2.39 (3H, с, NMe), 1.13 (6H, с, 2Me). Спектр ЯМР ^{19}F (470.5 МГц, $CDCl_3$, δ, м. д., *J*/Гц): 44.44 (дд, *J* = 13.0, *J* = 8.0, F^6). Спектр ЯМР ^{13}C (125.7 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д. *J*/Гц): 197.43 и 196.16 (C^1, C^3), 155.41 (д, *J* = 253.7, C^6), 147.24 (д, *J* = 1.9, C^2), 145.63 (C^3), 144.93 (д, *J* = 11.2, C^7), 134.97 (д, *J* = 12.9, C^{4a}), 127.90 (C^{8a}), 114.66 (д, *J* = 22.4, C^5) 106.46 (д, *J* = 4.4, C^8), 103.40 ($C^{2'}$), 54.73 ($C^{3'}$), 53.01 и 50.46 ($C^{4'}$,$C^{6'}$), 50.08 (д, *J* = 5.0, $C^{2''}$), 46.06 (NMe), 30.80 ($C^{5'}$), 28.33 (2Me). Спектр ЯМР ^{15}N (50.7 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д. *J*/Гц): 336 (N^4), 178 (N^1), 66 ($N^{1'}$), 37 ($N^{4'}$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 384 ([M^+], 36), 70 (100).



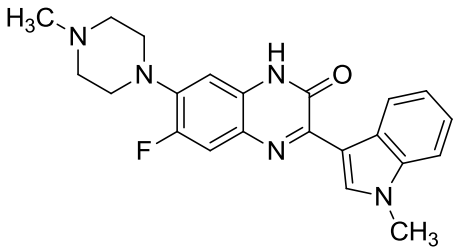
2-[6-Фтор-7-(4-метилпиперазин-1-ил)хиноксалин-2(1*H*)-илиден]-2*H*-инден-1,3-дион (**68**). Соединение **18b** (0.021 г, 0.07 ммоль) нагревают с *N*-метилпиперидином (0.10 г., 1.0 ммоль) в растворе DMF (1.0 мл) при 120°C в течение 2.5-3 ч. Реакционную массу профильтровывают, упаривают под вакуумом. Твердый остаток обрабатывают H_2O (1.5-2.0 мл). Осадок соединения **62** фильтруют и промывают водой (1.5-2 мл). Выход 0.16 г (61%), т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.33 (с, 3H, CH_3), 2.60-2.62 (м, 4H, $2CH_2$), 3.32-3.34 (м, 4H, $2CH_2$), 7.50-7.56 (м, 1H, CH), 7.63 (м, 4H, CH), 7.62-

7.65 (м, 1H, CH), 9.75 (с, 1H, CH), 13.50 (уш.с., 1H, NH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 384 ([M^+], 36), 70 (100).

Общая методика синтеза соединений 69-71: 0.2 ммоль соответствующего производного хиноксалин-2-она **38-40** нагревают с 4.0 ммоль N-метилпиперазина в 1.0 мл DMSO при 145-150°C в течение 5-6 ч. Реакционную массу разбавляют водой 1:3. Осадок отфильтровывают, промывают водой. Получают чистый продукт без необходимости дополнительной очистки.

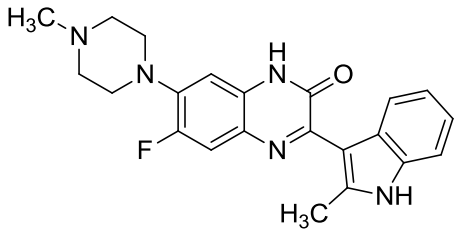


6-Фтор-3-(1*H*-индол-3-ил)-7-(4-метил-пиперазин-1-ил)хиноксалин-2(1*H*)-он (**69**). Выход 90-95%, т.пл. 176-177°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.30 (3H, с, CH_3-$N^{4''}$), 2.57 (4H, м, $H^{3''}$), 3.14 (4H, м, $H^{2''}$), 6.79 (1H, д, *J* = 8.5, H^8), 7.11-7.17 (2H, м, $H^{5'}$, $H^{6'}$), 7.43 (1H, м, H-7'), 7.47 (1H, д, *J* = 13.5, H^5), 8.76 (1H, м, $H^{4'}$), 8.83 (1H, д, *J* = 2.9, $H^{2'}$), 11.48 (1H, уш.с., $N^{1'}H$), 12.14 (1H, с, N^4H). Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 44.97, 49.15, 53.96, 103.37, 111.35, 111.40, 113.11 д ($^2J_{CF}$ =22.1), 120.34, 121.94, 122.88, 126.07, 127.39, 127.45 д ($^3J_{CF}$ = 12.2), 132.14, 136.10, 139.84 д ($^2J_{CF}$ = 10.3), 150.17, 151.18 д ($^1J_{CF}$ = 242.0), 154.26. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. *J*/Гц): 35.06 (д.д., *J* = 13.5, 8.5, F^6). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$, %): 391 ([M^+], 100), 306 (25), 71(30). Найдено, %: C 66.46; H 5.61; N 18.77. $C_{21}H_{20}FN_5O$. Вычислено, %: C 66.83; H 5.34; N 18.56.



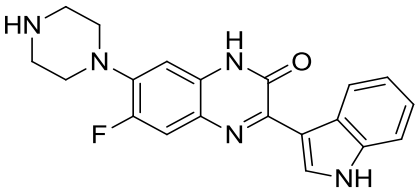
6-Фтор-3-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)хиноксалин-2(1*H*)-он (**70**). Выход 70-75%. Т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., *J*/Гц): 2.25 (3H, с, CH_3-$N^{4''}$), 2.52 (4H, м, $H^{3''}$), 3.10 (4H, м, $H^{2''}$), 3.90 (3H, с, CH_3-$N^{1'}$), 6.84 (1H, д, *J* 8.4 Гц, H^8), 7.25 (1H, д.д.д., *J* = 7.9, 7.0, 1.0, $H^{5'}$), 7.30 (1H, д.д.д. *J* = 8.0, 7.0, 1.1, $H^{6'}$), 7.54 (1H, д, *J* = 8.0, $H^{7'}$),

7.62 (1H, д, J = 13.5, H^5), 8.84 (1H, д, J = 7.9 Гц, $H^{4'}$), 8.86 (1H, с, $H^{2'}$), 12.28 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., J/Гц): 32.94 (CH_3-$N^{1'}$), 45.69 (CH_3-$N^{4''}$), 49.84 ($C^{2''}$), 54.45 ($C^{3''}$), 103.31 д ($^3J_{CF}$ = 3.5, C^8), 110.07 ($C^{7'}$), 110.33 ($C^{3'}$), 113.38 д ($^2J_{CF}$ = 22.1, C^5), 121.08 ($C^{5'}$), 122.50 ($C^{6'}$), 123.13 ($C^{4'}$), 126.52 ($C^{3'a}$), 127.24 д ($^3J_{CF}$ = 12.2, C^{4a}), 127.53 (C^{8a}), 136.13 ($C^{2'}$), 136.76 ($C^{7'a}$), 140.46 д ($^2J_{CF}$ =10.7, C^7), 149.74 (C^3), 151.31 д ($^1J_{CF}$ =241.6, C^6), 154.26 (C^2). Спектр ЯМР ^{19}F (470.5 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., J/Гц): 35.13 д.д. (J = 13.5, 8.4, F^6). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 391 ([M^+], 100), 306 (25), 71(30). Найдено, %: C 67.21; H 5.86; N 17.44. $C_{22}H_{22}FN_5O$. Вычислено, %: C 67.50; H 5.66; N 17.89.

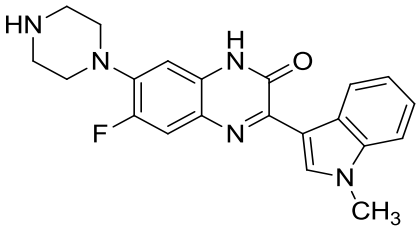


6-Фтор-3-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)хиноксалин-2(1*H*)-он (**71**). Выход 55-60%. Т.пл. 181-182°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м. д., J/Гц): 2.25 (3H, с, CH_3-$N^{4''}$), 2.53 (3H, с, CH_3-$C^{2'}$), 3.11 (4H, м, $H^{2''}$), 6.85 (1H, д, J = 8.5, H^8), 6.99 (1H, уш.т., J =7.8, $H^{5'}$/$H^{6'}$), 7.05 (1H, уш.т., J =7.8, $H^{6'}$/$H^{5'}$), 7.32 (1H, д, J = 7.8, $H^{7'}$), 7.48 (1H, д, J= 13.4, H^5), 7.74 (1H, д, J = 7.8, $H^{4'}$), 11.42 (1H, с, $N^{1'}H$), 11.9 (1H, уш.с.,N^4H). Сигнал $H^{3''}$ перекрыт DMSO. Спектр ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. J/Гц): 14.16, 45.67, 49.79 д ($^5J_{CF}$ =3.8), 54.40, 103.24 д ($^3J_{CF}$ = 3.1), 109.07, 110.45, 113.61 д ($^2J_{CF}$ =21.8), 119.33. 120.69, 127.06 д ($^3J_{CF}$ = 12.2), 127.86, 128.76, 135.05, 138.75, 141.04 (д, $^2J_{CF}$ = 10.7), 151.08 (д, $^1J_{CF}$ = 241.8), 152.41, 154.46. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д. J/Гц): 34.91 (д.д., J = 13.4, 8.5, F^6). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 391 ([M^+], 100), 307 (36), 195 (15), 71 (50), 43 (84). Найдено, %: C 67.32; H 5.74; N 17.69. $C_{22}H_{22}FN_5O$. Вычислено, %: C 67.50; H 5.66; N 17.89.

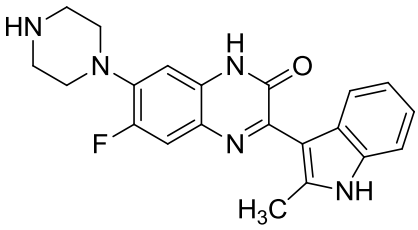
Общая методика синтеза соединений 72-74: Смесь 0.2 ммоль соединения **38**, **39** или **40** и 4.0 ммоль пиперазина или морфолина нагревают в 1 мл DMSO в течение 5–6 ч при 135–140°C. Смесь охлаждают и обрабатывают 3.0 мл воды. Осадок отфильтровывают и промывают водой.



6-Фтор-3-(1*H*-индол-3-ил)-7-(пиперазин-1-ил) хиноксалин-2(1*H*)-он (72). Выход 68%, т.пл. 258-259°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 2.95-3.17 (8H, м, 4CH_2), 6.79 (1H, д, *J* = 8.4, CH), 7.14-7.19 (4H, м, CH), 7.43-7,50 (2H, м, CH), 8,77-8,97 (1H, м, CH), 8,85 (1H, д, *J* = 2.8, CH), 11,49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 Мгц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 45.32 (2C), 51.03 (2C), 103.33, 111.34, 111.74, 113.27, 113.40, 120.77, 122.40, 122.98, 126.06, 127.27, 127.57, 132.35, 136.20, 140.58, 150.13, 152.56, 154.34. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн.}$, %): 363 ([M^+], 83), 321(100), 306(21). Найдено, %: C 66.15; H 4.93; N 19.31. $C_{20}H_{18}FN_5O$. Вычислено, %: C 66.10; H 4.99; N 19.27.

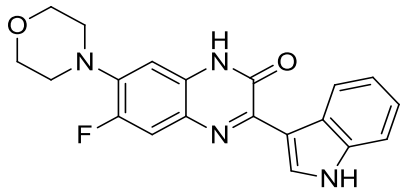


6-Фтор-3-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-7-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-2(1*H*)-он (73). Выход 53%, т.пл. 289-291°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 2.94-2.98 (4H, м, 2CH_2), 3.00-3.10 (4H, м, 2CH_2), 3.93 (3H, с, CH_3), 6.80 (1H, д, *J* = 8.0, CH), 7.21-7.27 (2H, м, CH), 7.47 (1H, м, CH), 7.50 (1H, д, *J* = 12.0, CH), 8.81 (1H, м, CH), 8.83 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 32.93, 45.48(2C), 51.32(2C), 103.24, 110.06, 113.35, 121.07, 122.50, 123.14, 126.54, 127.17, 127.57, 136.10, 136.77, 141.15, 149.67, 150.19, 152.59, 154.28. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн.}$, %): 377 ([M^+], 97), 335(100). Найдено, %: C 66.81; H 5.38; N 18.55. $C_{21}H_{20}FN_5O$. Вычислено, %: C 66.83; H 5.34; N 18.56.



6-Фтор-3-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)-7-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-2(1*H*)-он (74). Выход 69%, т.пл. 269-270°С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 2.53 (3H, с, CH_3), 3.27-3.32 (8H, м, 4CH_2), 6.92 (1H, д, *J* = 8.0, CH), 7.00 (1H, т, *J* = 8.0, CH), 7.03 (1H, т, *J* = 8.0, CH), 7.31 (1H, д, *J* = 8.0, CH), 7.50 (1H, д, *J* = 12.0, CH), 7.74 (1H, д, *J* = 8.0, CH), 9.37 (1H, уш.с, NH), 11.44 (1H, с, NH), 12.26 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 14.23, 42.69 (2C), 46.86

(2C), 103.86, 109.02, 110.53, 113.72, 113.94, 119.42, 120.77, 127.84, 128.71, 135.09, 139.09, 139.80, 149.79, 152.19, 153.16, 154.40. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн.}$, %): 377 ([M^+], 87), 335 (100). Найдено, %: C 66.79; H 5.37; N 18.58. $C_{21}H_{20}FN_5O$. Вычислено, %: C 66.83; H 5.34; N 18.56.



6-Фтор-3-(1*H*-индол-3-ил)-7-морфолинохиноксалин-2(1*H*)-он (75): Выход 82%, т.пл. 287-288 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 3.11-3.14 (4H, м, $2CH_2$), 3.81-3.85 (4H, м, $2CH_2$), 6.82 (1H, д, *J* = 8.4, CH), 7.14-7.20 (2H, м, CH), 7.45-7.47 (1H, м, CH), 7.53 (1H, д, *J* = 13.2, CH), 8.78-8.80 (1H, м, CH), 8.85 (1H, д, *J* = 4.0, CH), 11.57 (1H, с, NH), 12.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6, δ, м.д., J/Гц): 50.33 (2C), 66.01 (2C), 103.22, 111.32, 111.74, 113.37, 120.79, 122.41, 122.98, 126.05, 132.43, 136.20, 140.34, 150.26, 154.32. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн.}$, %): 364 ([M^+], 100), 306(37), 278(40).Найдено, %: C 65.95; H 4.73; N 15.41. $C_{21}H_{20}FN_5O$. Вычислено, %: C 65.93; H 4.70; N 15.38.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Исследована реакционная способность конденсированных пиразинов в условиях кислотного и основного катализов. Разработан метод проведения реакций конденсированных пиразинов с С-нуклеофилами в условиях кислотного катализа, исключающий добавление дорогостоящих катализаторов и окисляющих реагентов, в котором образуются целевые продукты S_N^H по положению 2 гетерокольца для хиноксалинов и положению 7 - для лумазинов.

2. Обнаружено, что гидрохлориды хиноксалина и 6,7-дифторхиноксалина в присутствии нуклеофильных реагентов дают катион-радикалы, которые участвуют в процессах нуклеофильного замещения водорода.

3. Установлено, что потенциалы электрохимического восстановления протонных солей конденсированных пиразинов находятся в интервале от -0,38 до -0,7 В и уменьшаются в ряду хиноксалин-2-он (**3c**) = 6,7-дифторхиноксалин-2-он (**3d**) > 1,3-диметиллумазин (**5b**) > 6,7-дифторхиноксалин (**3b**) > хиноксалин (**3a**). Полученная зависимость может служить диагностическим критерием для качественной оценки реакционной способности соединений по отношению к нуклеофилам, что было подтверждено в ходе экспериментов.

4. Получены ряды новых производных хиноксалина, хиноксалин-2-она и лумазина в реакциях конденсированных пиразинов с С-нуклеофилами. При взаимодействии хиноксалин-2-она с β-дикарбонильными соединениями образуются производные новой гетероциклической системы - 6а,7-дигидро-5*H*-пиридо[1,2-*a*]хиноксалин-6,8-диона.

5. Впервые в качестве нуклеофильных агентов в реакциях нуклеофильного замещения водорода в хиноксалинах использованы алифатические альдегиды. При этом обнаружены новые примеры домино-

превращений с образованием производных пиридо[1,2-*a*]хиноксалин-6,8-диона

6. Методом спектроскопии ЯМР изучена регионаправленность нуклеофильного замещения атомов фтора в 6,7-дифторхиноксалинах и 6,7-дифторхиноксалин-2-онах. Установлено, что заместители в гетероциклической части молекул хиноксалинов вызывают дифференциацию химических сдвигов фтора. Наибольшую дифференциацию химических сдвигов атомов фтора вызывает оксогруппа в гетероциклическом фрагменте. В согласии с этим нуклеофильному замещению в реакциях с аминами подвергается атом фтора, имеющий наибольший химический сдвиг.

7. Среди полученных соединений выявлены производные хиноксалинов, проявляющие противомикробную и противогрибковую активность. Показано, что наибольшую активность проявляют соединения, содержащие в гетероциклической части молекулы индольный, а в ароматической – пиперазиновый заместитель.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Полученные научные результаты открывают широкие практические возможности модификации производных конденсированных 1,4-диазинов. Используя различные типы нуклеофилов и варьируя условия протекания процесса, реакция может быть нацелена на введение новых радикалов в гетероароматическое пиразиновое кольцо или в ароматическое кольцо (для производных хиноксалина). Применение кислотной активации процесса с последующим окислением кислородом позволяет получать продукты нуклеофильного замещения водорода в экологичных условиях. Особый интерес для дальнейшей работы представляет синтез новых алкиламинопроизводных фторхиноксалинового ряда и их исследование на предмет выявления противомикробной активности. Моноалкильные производные птеридин-2,4-онов могут использоваться для синтеза новых производных птеридинов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Обозначение	*Наименование*
E_{red}	Потенциал волны восстановления
ЦВА	Циклическая вольтамперометрия
ДМСО	Диметилсульфоксид
TBAF	Тетрабутиламмония фторид
ЭПР	Электронный парамагнитный резонанс
ЯМР	Ядерный магнитнй резонанс
ЭУ	Электронный удар
TFA	Трифторуксусная кислота
TEA	Триэтиламин
ДМФА	Диметилформамид
НСМО	Низшая свободная молекулярная орбиталь
МИК	Минимальная ингибирующая концентрация
HOAc	Уксусная кислота
ТСХ	Тонкослойная хроматография
РСА	Рентгеноструктурный анализ
MW	Микроволновое излучение
S_N^H	Нуклеофильное замещение водорода
ЭИ	Электронная ионизация
м.д.	Миллионная доля
ТМС	Тетраметилсилан

ИК	Инфракрасный
Лумазин	1,3-Диметилптеридин-2,4-дион или 1-метилптеридин-2,4-дион
HRMS	High resolution mass spectrometry
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
ESI	Electrospray ionization
APCI	Atmospheric-pressure chemical ionization
CW	Continuous-wave
NBS	N-бромсукцинимид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miller, J. Aromatic nucleophilic substitution / J. Miller. – Amsterdam : Elsevier, 1968. – 941 p.
2. Terrier, F. Nucleophilic aromatic displacement: The influence of the nitro group in organic nitro chemistry series / F. Terrier ; ed. H. Feuer. – New York : VCH Publishers Inc., 1991. – 460 p.
3. Chupakhin, O. N. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas. – San Diego: Academic Press, 1994. – 367 p.
4. Bunnett, J. F. The remarkable reactivity of aryl halides with nucleophiles / J. F. Bunnett // Chem. Educ. – 1974. – V. 51. – I. 5. – P. 312-315. DOI: 10.1021/ed051p312.
5. Bunnett, J. F. Some novel concepts in aromatic reactivity / J. F. Bunnett // Tetrahedron. – 1993. – V. 49. – I. 21. – P. 4477-4484. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)81277-1.
6. Rossi, R. A. Aromatic substitution by the $S_{RN}1$ reaction in organic reactions / R. A. Rossi, A. B. Pierini ; ed. L. A. Paquette. – New York : John Wiley&Sons, 1999. – 271 p. DOI: 10.1002/0471264180.or054.01.
7. Mąkosza, M. Nucleophilic substitution of hydrogen in arenes and heteroarenes in metal free C-H functionalization of aromatics / M. Mąkosza, K. Wojciechowski ; eds. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin. – Heidelberg : Springer, 2014. – P. 51-105. DOI: 10.1007/7081_2013_115.
8. Chupakhin, O. N. Metall-free C-H functionalization of aromatic compounds through the action of nucleophilic reagents / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin ; eds. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin. Heidelberg : Springer, 2014. – P. 1-50. DOI: 10.1007/978-3-319-07019-3.

9. Gulevskaya, A. V. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen as a tool for heterocyclic ring annulation / A. V. Gulevskaya, A. F. Pozharskii // Adv. Het. Chem. – 2007. – V. 93. – P. 57-115. DOI: 10.1016/s0065-2725(06)93002-5.
10. Bernasconi, C. F. Nucleophilic aromatic substitution / C. F. Bernasconi // Chimia. – 1980. – V.34. – I. 1. – P. 1-11.
11. Buck, P. Reactions of aromatic nitro compounds with bases / P. Buck // Angew. Chem. Int. Ed. – 1969. – V.8. – I. 2. – P. 120-131 DOI: 10.1002/anie.196901201.
12. Buncel, E. The interaction of aromatic nitro-compounds with bases / E. Buncel, A. R. Norris, K. E. Russell // Q. Rev. Chem. Soc. – 1968. – V. 22. – P. 123-146. DOI: 10.1039/QR9682200123.
13. Zoltewicz, J.A. New directions in aromatic nucleophilic substitution / J. A. Zoltewicz // Curr. Chem. – 1975. – V. 59. – P. 33-64. DOI: 10.1007/BFb0046184.
14. Carpenter, R. D. Synthesis of a sensitive and selective potassium-sensing fluoroionophore / R. D. Carpenter, A. S. Verkman // Org. Lett. – 2010. – V. 12. – I. 6. – P. 1160-1163. DOI: 10.1021/ol902836c.
15. The mechanism of aminations of halobenzenes / H. E. Simmons, J. D. Roberts, D. A. Semenow, L. A. Carlsmith // J. Am. Chem. Soc. – 1956. – V. 78. – P. 601-611. DOI: 10.1021/ja01584a024.
16. Reinecke, M. G. Hetarynes / M. G. Reinecke // Tetrahedron. – 1982. – V. 38. – I. 4. – P. 427-498. DOI: 10.1016/0040-4020(82)80092-6.
17. Kim, J. K. Evidence for a radical mechanism of aromatic “nucleophilic” substitution / J. K. Kim, J. F. Bunnett // J. Am. Chem. Soc. – 1970. – V. 92. – P. 7463-7464. DOI: 10.1021/ja00728a037.
18. Theory and experimental illustration of preparative electrochemistry using redox catalysis of electron transfer initiated radical chain reactions. Application to the cross-coupling between aryl halides and phenoxide ions / N. Alam, C. Amatore, C. Combellas, A. Thiebault, J. N. Verpeaux // J. Org. Chem. – 1990. – V. 55. – P. 6347-6356. DOI: 10.1021/jo00313a02.

19. Effect of substitutient on the competition between several mechanisms of nucleophilic vinylic substitution / C. Amatore, C. Galli, P. Gentili, A. Guarnieri, E. Schottland, Z. Rappoport // J. Chem. Soc. Per. Trans. – 1995. – V. 2. – I. 12. – P. 2341-2350. DOI: 10.1039/P29950002341.
20. Meisenheimer, J. Ueber Reactionen aromatischer Nitrokörper / J. Meisenheimer // Liebigs Ann. Chem. – 1902. – V. 323. – P. 205-214. DOI: 10.1002/jlac.19023230205.
21. Electron Deficient aromatic- and heteroaromatic-base interactions / E. Buncel, M. R. Crampton, M. J. Strauss, F. Terrier. – New York : Elsevier, 1984. – 508 p.
22. Grossi, L. Nucleophilic aromatic substitution (S_NAr): evidence of an electron transfer process in the reaction between acyclic alkyl amines and both aromatic and heteroaromatic halides / L. Grossi // Tetrahedron Lett. – 1992. – V. 33. – P. 5642-5648. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)61169-3.
23. Bunnett, J. F. The element effect as a criterion of mechanism in activated aromatic nucleophilic substitution reactions / J. F. Bunnett, J. R. Garbisch, K. M. Pruitt // J. Am. Chem. Soc. – 1957. – V. 79. – P. 385-391.
24. Nucleophilic reactivity: nucleophilic aromatic substitution reactions of 2,4-dinitrochlorobenzene and picryl chloride in aqueous and methanol solutions / J. R. Gadler, I. U. Setiarahardjo, C. Tufon, C. Chen // J. Org. Chem. – 1992. – V. 57. – P. 4169-4173. DOI: 10.1021/jo00041a021.
25. Bernasconi, C. F. Changing view on the mechanism of base catalysis in nucleophilic aromatic substitution. Kinetic of reactions of nitroaryl ethers with piperidine and with n-butylamine in aqueous dioxane / C. F. Bernasconi, R. H. de Rossi, P. Schmid // J. Chem. Soc. – 1977. – V. 99. – P. 4090-4101. DOI: 10.1021/ja00454a030.
26. Makino, K. The synthesis of novel-2-(2-quinoxalinyl)pyridazine-3(2H)-ones / K. Makino, G. Sakata // Heterocycles. – 1985. – V. 23. – I. 10. – P. 2603-2611. DOI: 10.3987/R-1985-10-2603.
27. Design, synthesis and biological evaluation of 2-(2-arylhydrazinyl)quinoxalines, a promising and potent new class of anticancer

agents / F. A. R. Rodrigues, I. D. S. Bomfim, B. C. Cavalcanti, C. D. O. Pessoa, J. L. Wardell, S. M. S. V. Wardell, A. C. Pinheiro, L. R. Gomes, M. V. N De Souza // Bio. Med. Chem. Let. – 2014. – V. 24. – I. 3. – P. 934-939. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.12.074.

28. Fujimoto, T. Discovery of spiropiperidine-based potent and elective orexin-2 receptor antagonists / T. Fujimoto, Y. Tomata, J. Kunimoto, M. Hirozane, S. Marui // Bio. Med. Chem. Let. – 2011. – V. 21. – P. 6409-6413. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.08.094.
29. Saari, R. Microwave-assisted synthesis of quinoline, isoquinoline, quinoxaline and quinazoline derivatives as CB2 receptor agonists / R. Saari, J-C. Toermae // Bio. Med. Chem. – 2011. – V. 19. – P. 939-950. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.11.059.
30. Патент США WO 2010/66847. Novel substituted aryl derivatives, their process of preparation and their therapeutical uses as anti-hiv agents / Benarous, R., Barbey-Treve, S., Paris, J.-M., Berrut, S., Berlioz-Torrent, C., Emiliani, S – № US20120022054; опубл. 26.10.2012.
31. Barrett, K. Catalyst-free preparation of heterocyclic thienyl sulfides / K. Barrett, J. McKee, M. Zanger // Synt. Comm. – 2015. – V. 45. – I. 24. – P. 2857-2860. DOI: 10.1080/00397911.2015.1112917.
32. An efficient and expeditious microwave-assisted synthesis of quinoxaline derivatives via nucleophilic heteroaromatic substitution / A. Cuenca, S. Pérez, A. Yepez, L. L. Montecinos, L. Llovera, C. Rodríguez // J. Het. Chem. – 2008, V. 45, P. 1199 – 1201. DOI: 10.1002/jhet.5570450442.
33. Патент Китая CN105439945. Aryloxy anilino propionic ester compound and application thereof as herbicide / Junkai, L., Zhihong, X., Ran, C.; Li, L., Zhang, T., Shaokang W., Junfan, N. – № CN105439945-A; опубл. 30.03.2016.
34. Pfleiderer, W. Pteridines. Part CXIX. A New Pteridine-Purine Transformation / W. Pfleiderer // Helv. Chim. Acta. – 2008. – V. 91 – P. 338-353. DOI: 10.1002/hlca.200890039.

35. First synthesis of piperazine-derived [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazine as an adenosine A2A receptor antagonist / H. Peng, L. Sha, H. X. Chang, J. T. Vessels, S. Haque, P. R. Conlon, J. E. Dowling, J. Wang, T. M. Engber, G. Kumaravel, D. M. Scott, R. C. Petter // Heterocycles – 2005. – V. 65. – I. 10. – P. 2321-2327. DOI: 10.3987/COM-05-10493.
36. De Boer, T. J. The chemistry of the nitro and nitroso groups. Part. 1 / T. J. De Boer, I. P. Dirkx; [ed. H. Feuer]. – New York : Wiley, 1970. – P. 487-612.
37. Multi-gram preparation of 7-nitroquinoxalin-2-amine / D. N. do Amaral, F. R. de Sá Alves, E. J. Barreiro, S. A. Lauferc, L. M. Lima // J. Braz. Chem. Soc. – 2017. – V. 28. – I. 10. – P. 1874-1878. DOI: 10.21577/0103-5053.20170018.
38. Design, synthesis, and biological evaluation of analogues of the antitumor agent, 2-{4-[(7-chloro-2-quinoxalinyl)oxy]phenoxy}propionic acid (XK469) / S. T. Hazeldine, L. Polin, J. Kushner, J. Paluch, K. White, M. Edelstein, E. Palomino // J. Med. Chem. – 2001. – V. 44. – P. 1758-1776. DOI: 10.1021/jm0005149.
39. Штейнгарц, В.Д. Ароматическое нуклеофильное замещение / В.Д. Штейнгарц // Сор. Обр. Ж. – 1996. – № 8. – С. 51-61.
40. General copper-catalyzed coupling of alkyl−, aryl−, and alkynylaluminum reagents with organohalides / B. Shrestha, S. Thapa, S. K. Gurung, R. A. S. Pike, R. Giri // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81. – P. 787-802. DOI: 10.1021/acs.joc.5b02077.
41. Smith, M. B. March’s advanced organic chemistry / M. B. Smith – New Jersey: John Wiley & Sons, 2007. – 2357 p.
42. Pd/PTABS: Catalyst for room temperature amination of heteroarenes / S. S. M. Bandaru, S. Bhilare, N. Chrysochos, V. Gayakhe, I. Trentin, C. Schulzke, and A. R. Kapdi // Org. Lett. – 2018. – V. 20. – P. 473-476. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03854.
43. Polyfluoroheterocyclic compounds Part XX. Preparation and nucleophilic substitution of hexafluoroquinoxaline / C. G. Allison, R. D. Chambers, J. A. H.

MacBride, W. K. R. Musgrave //J. Fluor. Chem. – 1971. – V. 1. – I. 21. – P. 59-67. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)82534-8.

44. Carbocyclic functionalization of quinoxalines, their chalcogen congeners 2,1,3-benzothia/selenadiazoles, and related 1,2-diaminobenzenes based on nucleophilic substitution of fluorine / T. F. Mikhailovskaya, A. G. Makarov, N. Yu. Selikhova, A. Yu. Makarov, E. A. Pritchina, I. Yu. Bagryanskaya, E. V. Vorontsova, I. D. Ivanov, V. D. Tikhova, N. P. Gritsan, Yu. G. Slizhov, A. V. Zibarev // J. Fluor. Chem. – 2016. – V. 183. – P. 44-58. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.01.009.
45. Charushin, V. N. Nucleophilic substitutions in 6,7-difluoroquinoxalines / V. N. Charushin, G. A. Mokrushina, A. V. Tkachev // J. Fluor. Chem. – 2001. – V. 107 – P. 71-80. DOI: 10.1016/S0022-1139(00)00345-6.
46. Goueverneur, V. Fluorine in Pharmaceuticals and Medicinal Chemistry / V. Goueverneur, K. Mueller. – London : Imperial Collage Press, 2012. – 546 p.
47. Hepp, P. Ueber Trinitroderivate des Benzols und Toluols / P. Hepp // Liebig Ann. Chem. – 1882. – V. 215 – P. 344-375.
48. Wohl, A. Ueberfuehrung von Nitrobenzol in o-Nitrophenol durch Kalihydrat / A. Wohl // Chem. Ber. – 1899. – V. 32. – P. 3486-3488. DOI: 10.1002/cber.189903203122.
49. Чупахин, О. Н. Нуклеофильное замещение водорода в ароматических системах / О. Н. Чупахин, И. Я. Постовский // Успехи химии. – 1976. – №.5. – С. 908-937.
50. Chupakhin, O. N. Recent advances in the field of nucleophilic aromatic substitution of hydrogen / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // Tetr. Lett. – 2016. – V. 57. – I. 25. – P. 2665-2672. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.04.084.
51. Charushin, V. N. S_N^H methodology and new approaches to condensed heterocyclic systems / V. N. Charushin, O. N. Chupakhin // Pure Appl. Chem. – 2004. – V. 76. – I. 5. – P. 1621-1631. DOI: 10.1351/pac200476091621.

52. Mąkosza, M. Nucleophilic substitution of hydrogen in arenes and heteroarenes / M. Mąkosza, K. Wojeciechowski ; ed. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin. – Heidelberg : Springer, 2014. – P. 51-106. DOI: 10.1007/7081_2013_115.
53. Crabtree, R. H. Introduction: CH – activation / R. H. Crabtree, A. Lei // Chem. Rev. – 2017. – V. 13. – P. 8481-8482. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00307.
54. Miller, J. Aromatic Nucleophilic Substitution / J. Miller. – New York : Elsevier. – 1968. – 408 p.
55. Cyclization of N-alkylazinium cations with bifunctional nucleophiles. 16. σ-adducts of quinoxalinium salts with amines, alcohols, and enolates and their role in cyclizations with β-dicarbonyl compounds / V. N. Charushin, M. G. Ponizovskii, O. N. Chupakhin, E. O. Sidorov, I. M. Sosonkin // Chem. Het. Comp. – 1985. – V. 21. – I. 5. – P. 564-572.
56. Mąkosza, M. Nucleophilic substitution of hydrogen in heterocyclic chemistry / M. Mąkosza, K. Wojciechowski // Chem. Rev. – 2004. – V. 104. – P. 2631-2666. DOI: 10.1021/cr020086+.
57. Galliamova, L. A. Heterocyclic and open-chain carboranes via transition-metal-free C-H functionalization of mono- and diazine-N-oxides / L. A. Galliamova, M. V. Varaksin, O. N. Chupakhin, P. A. Slepukhin, V. N. Charushin // Organometallics. – 2015. – V. 34. – I. 21. – P. 5285-5290. DOI: 10.1021/acs.organomet.5b00736.
58. Mąkosza, M. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen / M. Mąkosza, J. Winiarski // Acc. Chem. Res. – 1987. – V. 20. – P. 282-289. DOI: 10.1021/ar00140a003.
59. Mąkosza, M. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen. Mechanism and orientation / M. Mąkosza, A. Kwast // J. Phys. Org. Chem. – 1998. – V. 67 – I.11. – P. 341-349. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1395(199805)11:5<341::AID-POC22>3.3.CO;2-K.
60. Golin´ski, J. “Vicarious” nucleophilic substitution of hydrogen in aromatic nitro compounds / J. Golin´ski, M. Mąkosza // Tetr. Lett. – 1978. – V. 19. – P. 3495-3498. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)70555-7.

61. Mąkosza, M. Specific ortho orientation in the vicarious substitution of hydrogen in aromatic nitro compounds with carbanion of chloromethyl phenil sulfone / M. Mąkosza, T. Glinka, A. Kinowski // J. Org. Chem. – 1983. – V. 48. – P. 1863-1868. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)91141-X.

62. Mąkosza, M. Reactions of organic anions, 177. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen, bisannulation and compentitive reactions of α-haloalkyl carbanions with bicyclic azaaromatic compounds / M. Mąkosza, J. Golin´ski, S. Ostrowski, A. Rykowski, A. B. Sahasrabudhe // Chem. Ber. – 1991. – V. 124. – I. 3. – P. 577-585. DOI: 10.1002/cber.19911240325.

63. Щепочкин А. В. Прямая нуклеофильная функционализация азинов. Электрохимическая версия : дис. канд. хим. наук : 02.00.03 / Щепочкин Александр Владимирович. – Екб., 2017. – 121 с.

64. Haber, F. Unpairedness and radical chains in the reaction mechanism of organic and enzymic process / F. Haber, R. Wilstaetter // Ber. Deutsch. Chem. Ges. – 1931. – V. 64. – P. 2844-2856.

65. Electrochemical S_N^H(An) functionalization of 1,2- and 1,4- dihydroxybenzenes / V. A. Kokorekin, Ya. A. Solomatin, M. L. Gening, V. A. Petrosyan // Mend. Comm. – 2016. – V. 26. – I. 6. – P. 540-542. DOI: 10.1016/j.mencom.2016.11.028.

66. Chupakhin O. N. Nucleophilic substitution of hydrogen in azines / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas // Tetrahedron. – 1988. – V. 44. – I. 1. – P. 1-34. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)85088-2.

67. Гришина, М. А. Теоретическое исследование реакций окисления акриданов / М. А. Гришина, В. А. Потемкин, А. И. Матерн // ЖСХ. – 2008. – Т. 49. – №. 1. – С. 13-18.

68. Rossi, R. Cross-Coupling of Heteroarenes by CH Functionalization: Recent progress towards direct arylation and heteroarylation reactions involving heteroarenes containing one heteroatom / R. Rossi, F. Bellina, M. Lessi, C. Manzinia // Adv. Synth. – V. 356. – I. 1. – P. 17-117. DOI: 10.1002/adsc.201300922.

69. Lane, E. S. The action of organo-lithium compounds on quinoxaline. Molecular compound formation involving the quinoxaline ring system / E. S. Lane, C. Williams // J. Chem. Soc. – 1954. – I. 1. – P. 4106-4108. DOI: 10.1039/JR9540004106.

70. Kauffman, T. Ringverknuepfende Synthese von Thienyl- und Benzo[b]thienylchinoxalinen / T. Kauffman, M. Ghanem, R. Otter // Chem. Ber. – 1982. – V. 115. – P. 459-466.

71. Utepova I. A. New approach to the synthesis of azinylcymantrenes / I. A. Utepova, A. A. Musikhina, O. N. Chupakhin // Organometallics. – 2011. – V. 30. – P. 3047-3053. DOI: 10.1021/om200159f.

72. Prokhorov, A. M. Direct introduction of acetylene moieties into azines by S_N^H methodology / A. M. Prokhorov, M. Mąkosza, O. N. Chupakhin // Tethr. Lett. – 2009. – V. 50. – I. 13. – P. 1444-1446. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.01.070.

73. Synthesis of [2,3-b]thieno- and furoquinoxalines by the S_N^H and S_N^{ipso} reactions of 2-substituted quinoxalines with acetophenones / A. Yu. Ponomareva, D. G. Beresnev, N. A. Itsikson, O. N. Chupakhin, G. L. Rusinov // Mend. Comm. – 2006. – V. 16. – I. 1. – P. 16-18. DOI: 10.1070/MC2006v016n01ABEH002208.

74. Direct annelation of six-membered heterocycles with a quinoxaline ring / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, M. G. Ponizovsky, L. M. Naumova // Chem. Het. Comp. – 1984. – V. 20. – I. 5. – P. 575-576. DOI: 10.1007/BF00514322.

75. Chemistry of O- and C-adducts derived from 1,4-diazinium salts: the use of tetrahydropyrazines in the synthesis of condenced systems / G. L. Rusinov, P. A. Slepukhin, V. N. Charushin, O. A. Dyachenko, O. N. Kazheva, A. N. Chekhlov, E. V. Verbitsky, M. I. Kodess, O. N. Chupakhin // Mend. comm. – 2006. – V. 16. – I. 1. – P. 26-29. DOI: 10.1070/MC2006v016n01ABEH002153.

76. Chupakhin, O. N. Replacement of hydrogen in quinoxalines by reaction with π-surplus heteroaromatic systems / O. N. Chupakhin, E. O. Sidorov, I. Ya. Postovskii // Chem. Het. Comp. – 1975. – V. 11. – I. 10. – P. 1224 – 1224.

77. Реакции замещения водорода и димеризации хиноксалинового цикла при действии диметиланилина / О. Н. Чупахин, Е. О. Сидоров, С. М. Шейн, И. И. Билькис // ЖОХ. – 1976. – Т. 12. – № 11. – С. 2464-2468.
78. Carter, S. D. Quinoxalines and related compounds – X: The formation of indolo[2,3-b]quinoxalines and 2-p-aminophenyl-3-anilinoquinoxalines and 2-p-aminophenyl-3-anilinoquinoxalines from 2-anilinoquinoxalines / S. D. Carter, G. W. H. Cheeseman // Tetrahedron. – 1978. – V. 34. – I. 7. – P. 981-988. DOI: 10.1016/0040-4020(78)88151-4.
79. Gulevskaya, A. V. Chichibabin amination of 1,3-dimethyllumazine / A. V. Gulevskaya, A. F. Pozharskii, L. V. Lomachenkova // Chem. Het. Comp. – 1991. – V. 11. – P. 1575-1576. DOI: 10.1007/BF00476996.
80. Sugimoto, T. Pteridines, CIV. Regioselective alkoxylation of pteridines at the 6-position by N-bromo-succinimide and alcohol / T. Sugimoto, W. Pfleiderer // Heterocycles. – 1995. – V. 41. – I. 4. – P. 781-788.
81. Molecular modeling studies and synthesis of novel quinoxaline derivatives with potential anticancer activity as inhibitors of c-Met kinase / H. -A. S. Abbas, A. R. Al-Marhabi, S. I. Eissa, Y. A. Ammar // Bioorg. Med. Chem. – 2015. – V. 23. – P. 6560-6572. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.09.023.4
82. Ingle, R. Sulphonamido-quinoxalines: search for anticancer agent / R. Ingle, R. Marathe, D. Magar, H. M. Patel, S. J. Surana // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – V. 65. – P. 168-186. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.04.028.
83. Synthesis and biological evaluation of 4-alkoxy-6,9-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalines as inhibitors of TNF-a and IL-6 / A. Guirado, J. I. López Sánchez, A. J. Ruiz-Alcaraz, D. Bautista, J. Gálvez // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – V.54. – P. 87-94. DOI: j.ejmech.2012.04.035.
84. Synthesis and biological evaluation of new quinoxaline derivatives as antioxidant and anti-inflammatory agents / A. Burguete, E. Pontiki, D. Hadjipavlou-Litina, S. Ancizu, R. Villar, B. Solano, E. Moreno, E. Torres, S. Pérez, I. Aldana, A. Monge // Chem. Biol. Drug Des. – 2011. – V. 77. – P. 255-267. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2011.01076.x.

85. Mahesh, R. Discovery of new anti-depressants from structurally novel 5-HT_3receptor antagonists: Design, synthesis and pharmacological evaluation of 3-ethoxyquinoxalin-2-carboxamides / R. Mahesh, T. Devadoss, D. K. Pandey, S. Bhatt // Med. Chem. Lett. – 2011. – V. 21. – I. 4. – P. 1253-1256. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.12.064.
86. [1,2,4]Triazolo[4,3-a]quinoxaline: synthesis, antiviral and antimicrobial activities / M. A. Henen, S. A. A. El Bialy, F. E. Goda, M. N. A. Nasr, H. M. Eisa // Med. Chem. Res. – 2012. – V. 21. – P. 2368-2378. DOI: 10.1007/s00044-011-9753-7.
87. El-Tombary, A.A. Synthesis, antioxidant, anticancer and antiviral activities of novel quinoxaline hydrazine derivatives and their acyclic C-nucleosides / A. A. El-Tombary, S. A. M. El-Hawash // Med. Chem. – 2014. – V. 10. – P. 521-532. DOI: 10.2174/15734064113096660069.
88. Kulkarni, N. V. Transition metal complexes of thiosemicarbazones with quinoxaline hub: an emphasis on antidiabetic property / N. V. Kulkarni, V. K. Revankar, B. N. Kirasur, M. H. Hugar // Med. Chem. Res. – 2012. – V. 21. – P. 663-671. DOI: 10.1007/s00044-011-9576-6.
89. Gupta, D. T. Axiliiary filarial swelling: A case study / D. T. Gupta, D. S. Bhatt, B. Gautam, A. Jindal, D. Pandey, R. Mahesh // Indian J. Exp. Biol. – 2011. – V. 49. – I. 8. – P. 619-626.
90. Sridevi, K. B. C. H. Synthesis of some phenylpyrazolo benzimidazolo quinoxaline derivatives as potent antihistaminic agents / K. B. C. H. Sridevi, A. Naidu, R. Sudhakaran // Eur. J. Chem. – 2010. – V. 7. – P. 234-238. DOI: 10.1155/2010/524124.
91. Attia, A. S. New diethoxo-bridged dinuclear Cr(III) complexes with derivatives of the quinoxaline-2,3-dione ligand and 2,2’-bipyridine as a co-ligand: synthesis, spectral characterizations, magnetic properties, antimicrobial inhibitory activities and interpretation of the electronic absorbtion spectra using the ZINDO/S-CI semi-empirical method / A. S. Attia, A. A. Aziz, K. A. Alfallous,

M. F. El-Shahat // Polyhedron – 2013. – V. 51. – P. 243-254. DOI: 10.1016/j.poly.2012.12.034.

92. Vieira, M. Antimicrobial activity of quinoxaline 1,4-dioxide with 2- and 3-substituted derivatives / M. Vieira, C. Pinheiro, R. Fernandes, J. P. Noronha, C. Prudêncio // Microbiol. Res. – 2014. – V. 169. – I. 4. – P. 287-293. DOI: 10.1016/j.micres.2013.06.015.
93. Teja, R. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: synthesis and antimicrobial activity of thiadiazolo[2’,3’:2,3]imidazo[4,5-B]quinoxaline / R. Teja, S. Kapu, S. Kadiyala, V. Dhanapal, A. N. Raman // J. Saudi. Chem. Soc. – 2016. – V. 20. – P. 387-392. DOI: 10.1016/j.jscs.2012.12.011.
94. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: Медицина, 1993. – 1216 с.
95. Structure revision of the antibiotic echinomycin / A. Dell, D. H. William, H. R. Morris, G. A. Smith, J. Feeney, G. C. K. Roberts // J. Am. Chem. Soc. – 1975. – V. 97. – I. 9. – P. 2497-2502. DOI: 10.1021/ja00842a029.
96. Synthesis and biological activity of new quinoxaline antibiotics of echinomycin analogues / Y. B. Kim, Y. H. Kim, J. Y. Park, S. K. Kim // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – V. 14. – P. 541-544. DOI: 10.1002/chin.20041920.
97. Пожарский, А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклических соединений / А. Ф. Пожарский. – М. : Наука, 1985. – 278 с.
98. Казанский, Б. А. Синтезы органических препаратов / Б. А. Казанский. – М. : Наука, 1953. – 595 с.
99. Blicke F. F., Godt H. C. Reactions of 1,3-dimethyl-5,6-diaminouracil / F. F. Blicke, H. C. Godt // J. Amer. Soc. – 1954. – V. 54. – P. 2708-2800.
100. Гулевская А. В. Первый пример нуклеофильного замещения водорода в 6 положении системы лумазина. Синтез 6-алкиламино-1,3-диметиллумазинов / А. В. Гулевская, А. Ф. Пожарский, В. В. Кузьменко // ХГС. – 1991. – Т. 6. – С. 853-859.
101. Новые возможности синтеза производных хиноксалина, замещенных в гетероциклическом и арильном циклах / Ю. А. Азев, М. И. Кодесс, М. А.

Ежикова, А. М. Гибор, В. И. Баранов, О. С. Ермакова, В. А. Бакулев // ХФЖ. – 2013. – Т. 49. – С. 498-502. DOI: 10.1007/s11094-013-0989-z.

102. Rusinov, G. L. Chemistry of O- and C-adducts derived from 1,4-diazinium salts: the use of tetrahydropyrazines in the synthesis of condensed systems / G. L. Rusinov, P. A. Slepukhin, V. N. Charushin, O. A. Dyachenko, O. N. Kazheva, A. N. Chekhlov, E. V. Verbitsky, M. I. Kodess, O. N. Chupakhin // Mend. Comm. – 2006. – V. 16. – I. 1. – P. 26-29. DOI: 10.1070/MC2006v016n01ABEH002153.
103. Synthesis of pyridine and dihydropyridine derivatives by regio- and stereo-selective addition to N-activated pyridines / J. A. Bull, J. J. Mousseeau, G. Pelletier, A. B. Charette // Chem. Rev. – 2012. – V. 112. – P. 2642-2713. DOI: 10.1021/cr200251d.
104. Hammerich, O. Organic Electrochemistry / O. Hammerich, B. Speiser. - 5th Ed. - Boca Raton : CRC Press, 2016. – 1736 p.
105. Lund, H. Organic Electrochemistry / H. Lund, O. Hammerich. - 4th Ed. – New York : Dekker, 2001. – 1406 p.
106. Determination of pteridines in biological samples with an emphasis on their stability / H. Tomsikova, P. Tomsik, P. Solich, L. Novakova // Bioanalysis. – 2013. – V. 18. – I. 5. – P. 2307-2326. DOI: 10.4155/bio.13.194.
107. Electrochemical properties and radical anions of carbocycle-fluorine quinoxalines and their substituted derivatives / L. A. Shundrin, I. G. Irtegova, N. V. Vasilieva, P. A. Avrorov, N. Yu. Selikhova, A. G. Makarov, A. Yu. Makarov, Yu. G. Slizhov, A. V. Zibarev // J. Phys. Org. Chem. – 2017. – V. 30 – e3667. DOI: 10.1002/poc.3667.
108. Особенности взаимодействия фервенулина и его 4-N-оксида с C-нуклеофилами: структурные и спектроскопические характеристики молекулярных комплексов и ковалентных аддуктов с индолами / Ю. А. Азев, Е. Лорк, П. Бракман, П. А. Горчаков // ХФЖ. – 2003. – Т. 41. – №. 2. – С. 49-53.

109. Prinson, J. Electrochemical reduction of compounds with a -N=C-C=N- group / J. Prinson, J. Armand // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1971. – V. 36. – P. 585-598.
110. Cyclization of N-alkylazinium cations with bisnucleophiles. 6. Cycloelimination of tetrahydro-endo-furo[2,3-b]quinoxalines leading to 2,3-disubstituted tetrahydroquinoxalines / M. G. Ponizovskii, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, G. G. Alexandrov // Chem. Het. Comp. – 1982. – V. 18. – I. 10. – P. 1410-1416. DOI: 10.1007/BF00503204.
111. C-H functionalization of azines / K. Murakami, S. Yamada, T. Kaneda, K. Itami // Chem. Rev. – 2017. – V. 117. – I. 13. – P. 9302-9332. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00021.
112. Особенности реакций хиноксалинов с С-нуклеофилами: Примеры димеризации гетероцикла в ходе замещения водорода / Ю. А. Азев, О. С. Ермакова, В. А. Бакулев, И. С. Ковалев, А. Н. Цмокалюк, А. Н. Козицина, М. Г. Первова, В. И. Филякова // ЖОХ. – 2015. – Т. 7. – с. 1111 – 1114. DOI: 10.1134/S1070363215070105.
113. Шейнкман А. К. Новая реакция хиноксалина с бензопиридинами в уксусном ангидриде в присутствии Zn-пыли / А. К. Шейнкман, Х. Я. Лопатинская, П. Б. Терентьев // ХГС. – 1985. – Т. 21. – № 7. – С. 967-973.
114. Шейнкман, А. К. Акридилирование диалкиланилинов и их аналогов / А. К. Шейнкман, С. Г. Поташникова, С. Н. Баранов // ЖОрХ. – 1972. – Т. 5. – № 3. – С.420-421. DOI: 10.1007/BF00471165.
115. Шейнкман, А. К. Новая реакция прямого гетарилирования органических соединений гетероароматическими анион-радикалами / А. К. Шейнкман, В. А. Иванов, Н. А. Клюев, Г. А. Мальцева // ЖОрХ. – 1973. – Т. 12. – С. 2550-2564.
116. Sundberg, R. J. Indoles / R. J. Sundberg; eds. A. Katrizky, O. Meth-Cohn, C.Rees. – London : Academic Press, 1996. – 175 p.
117. Movassaghi, M. Concise total synthesis of (-)-calycanthine, (+)-chimonanthine, and (+)-folicanthine / M. Movassaghi, M. A. Schmidt //

Angew. Chem. – 2007. – V. 46. – I. 20. – P. 3725-3728. DOI: 10.1002/anie.200700705.

118. Katrizky, A. R. Handbook of Heterocyclic Chemistry / A. R. Katrizky, A. F. Pozharskii. – Oxford : Pergamon Press, 2000. – 760 p.
119. Превращения 6,7-дифторхиноксалина с индолами: Синтез индол-замещенных 6,7-дифторхиноксалинов и производных трис(индол-3-ил)метана / Ю. А. Азев, О. С. Ермакова, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, В. С. Берсенева, И. С. Ковалев // ХПС. – 2017. – Т. 53. – № 3. – С. 519-522. DOI: 10.1007/s10600-017-2036-x.
120. Synthesis and cytotoxic potency of novel tris(1-alkylindol-3-yl)methylium salts: Role of N-alkyl substituents / S. N. Lavrenov, Yu. N. Luzikov, E. E. Bykov, M. I. Reznikova, E. V. Stepanova, V. A. Glazunova, Yu. L. Volodina, V. V. Tatarsky, A. A. Shtil, M. N. Preobrazhenskaya // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – V. 18. – I. 18. – P. 6905-6913. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.07.025.
121. Azev, Yu. A. Unusual reactions of 4,6-dichloro-5-nitropyrimidine with C-nucleophiles / Yu. A. Azev, T. Duelks, E. Lork, D. Gabel // Mend. Comm. – 2005. – V. 15. – I. 5. – P. 193-196. DOI: 10.1070/MC2005v015n05ABEH002156.
122. Тахистов В. В. Органическая масс-спектрометрия / В. В. Тахистов. – Москва : Наука, 1990. – 222 с.
123. Tris(1-alkylindol-3-yl)methylium salts as a novel class of antitumor agents / E. V. Stepanova, A. A. Shtil, S. N. Lavrenov, V. M. Bukhman, A. N. Inshakov, E. P. Mirchink, A. S. Trenin, O. A. Galatenko, E. B. Isakova, V. A. Glazunova, L. G. Dezhenkova, E. Sh. Solomko, E. E. Bykov, M. N. Preobrazhenskaya // Rus. Chem. Bull. – 2010. – V. 59. – P. 2259-2267. DOI: 10.1007/s11172-010-0386-7.
124. Чупахин О. Н. Нуклеофильное замещение водорода (3-H) в хиноксалоне ариламинами / О. Н. Чупахин, Е. О. Сидоров, И. Я. Постовский // ХГС. – 1976. – Т. 10. – №.7. – С. 867-870.

125. Чупахин О. Н. Механизм нуклеофильного замещения водорода в азинах III. Интермедиаты в аминоарилировании 2-хиноксалона / О. Н. Чупахин, Е. О. Сидоров, А. Л. Козерчук, Ю. И. Бейлис // ХГС. – 1976. – Т. 13. – №. 5. – С. 557-561.
126. Aerobic oxidative C–H/C–H coupling of azaaromatics with indoles and pyrroles in the presence of TiO_2 as a photocatalyst / I. A. Utepova, M. A. Trestsova, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, A. A. Rempel // Green Chem. – 2015. – V. 17. – P. 4401-4410. DOI:10.1039/C5GC00753D.
127. Transition-Metal-Free C-C Coupling of 5,7-Dihydroxybenzopyrones / I. A. Khalymbadzha, R. F. Fatykhov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // Synthesis. – 2018. – V. 50. – P. 2423-2431.
128. Assymmetric induction in the reactions of azinones with C-nucleophiles / O. N. Chupakhin, I. N. Egorov, V. L. Rusinov, P. A. Slepukhin // Rus. Chem. Bull. – 2010. – V. 59. – I. 5. – P. 991-1001. DOI: 10.1007/s11172-010-0195-z.
129. Convenient synthetic method for 3-(3-substituted indol-2-yl)quinoxalin-2-ones as VEGF Inhibitor / K. Aoki, J. Koseki, S. Takeda, M. Aburada, K. Miyamoto // Chem. Pharm. Bull. – 2007. – V. 55. – I. 2. – P. 922-925. DOI: 10.1002/chin.200748153.
130. Yuan, J. Transition metal-free direct C-3 arylation of quinoxalin-2-ones with arylamines under mild conditions / J. Yuan, S. Liu, K. Qu // Adv. Synth. Catal. – 2017. – V. 359. – P. 4197-4207. DOI: 10.1002/adsc.201701058.
131. Синтез производных фторхиноксалин-2-она, содержащих заместители в ароматическом и гетероароматическом фрагментах / Ю. А. Азев, О. С. Ермакова, В. С. Берсенева, В. А. Бакулев, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс // ЖОрХ. – 2017. – Т. 53. – С. 90-95. DOI: 10.1134/S107042801701016X.
132. Cyclization of N-alkylazinium cations with bisnucleophiles. 3-endo adducts in the reactions of quinoxalines salts with b-diketones and their x-ray diffraction analysis / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, N. A. Klyuev, A. I.

Rezvukhin, V. A. Semion // Chem. Het. Comp. – 1981. – V. 10. – P. 1392-1398.

133. Schmidt, A. Synthesis of 6-alkylidene-2,3-benzo-1,4-diaza-7-oxabicyclo-[4.3.0]non-2-enes by cyclization of 1,3-bis(silyl enol ethers) with quinoxalines / A. Schmidt, J. P. Guetlein, P. Langer // Tetr. Lett. – 2007. – V. 48. – P. 2067-2069. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.01.147.
134. Reactions of quinoxaline-2-one with β-diketones: a new approach to 6a,7-dihydro-5H-pyrido[1,2-a]quinoxaline-6,8-diones / Yu. A. Azev, M. I. Kodess, M. A. Ezhikova, O. S. Ermakova, V. S. Berseneva, V. A. Bakulev // Mend. Comm. – 2017. – V. 27. – P. 97 – 98. DOI: 10.1016/j.mencom.2017.01.032.
135. Synthesis of the 6-oxidopyrido[1,2-a]quinoxalinium derivatives from quinoxaline-2-one and aldehydes – new examples of domino reactions / Yu. A. Azev, O. S. Ermakova, V. S. Berseneva, M. I. Kodess, M. A. Ezhikova, I. N. Ganebnykh // Mend. Comm. – 2017. – V. 27. – P. 637-639. DOI: 10.1016/j.mencom.2017.11.034.
136. Андрейчиков, Ю. П. Новые гетероциклические системы - уридо[1,2-а]хиноксалиниум перхлораты / Ю. П. Андрейчиков, Н. В. Холодова, Г. Н. Дорофеенко // ХГС. – 1975. – Т. 11. – С. 1343-1344.
137. Синтез и противомикробная активность пиридо[1.2-а]хиноксалиниум перхлоратов / Л. Н. Чернявская, Н. В. Холодова, С. Г. Благородов, Н. А. Дмитриева // ХФЖ. – 1984. – Т. 6. – С. 413-416.
138. Tietze, L. F. Domino reactions: Concepts for efficient organic synthesis / L. F. Tietze. – New York : John Wiley & Sons, 2013. – 621 p.
139. Brown, D. J. Fused Pyrimidines. Part Three. Pteridines / D. J. Brown. – New York : John Wiley & Sons, 1988. – 730 p.
140. Structures of Leishmania major pteridine reductase complexes reveal the active site features important for ligand binding and to guide inhibitor design / A. W. Schuttelkopf, L. W. Hardy, L. W. Beverly, W. N. Hunter // J. Mol. Biol. – 2005. – V. 352. – P. 105-116. DOI: 10.1016/j.jmb.2005.06.076.

141. Ito, K. Photoinduced hydroxylation of deoxyguanosine in DNA by pteridins: sequence specificity and mechanism / K. Ito, S. Kawanishi // Biochemistry. – 1997. – V. 36. – P. 1774-1781.

142. Identification of the second chromophore of Escherichia coli and yeast DNA photolyases as 5,10-methenyltetrahydrofolate / J. L. Johnson, S. Hamm-Alvarez, G. Payne, G. B. Sancar, K. V. Rajagopalan, A. Sancar // PNAS. – 1988. – V. 85. – I. 7. – P. 2046-2050.

143. Hevel, J. M. Macrophage nitric oxide synthase: relationship between enzyme-bound tetrahydrobiopterin and synthase activity / J. M. Hevel, M. A. Marletta // Biochemistry. – 1992. – V. 31. – I. 31. – P. 7160-7165.

144. Smutna, M. Pterins as sensors of response to the application of Fe^{3+}-dextran in piglets / M. Smutna, M. Svoboda, K. Breinekova // Sensors. – 2010. – V. 10. – I. 1. – P. 890-900. DOI: 10.3390/s100100890.

145. Neopterin and beta-2-microglobulin as prognostic indexes in human-immunodeficiency-virus type-1 infection / D. Fuchs, A. Kramer, R. Reibnegger, E. R. Werner, M. P. Dierich, J. J. Goedert, H. Wachter // Infection. – 1991. – V. 19. – P. 98-102.

146. Новые возможности синтеза производных птеридина: прямое замещение водорода в 1,3-диметиллумазине при взаимодействии с С-нуклеофилами / Ю. А. Азев, О. С. Ермакова, А. М. Гибор, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, О. Н. Чупахин // ХПС. – № 2. – 2016. – P. 373-375. DOI: 10.1007/s10600-016-1650-3.

147. Reactions of quinoxaline with 3-methyl-1-phenylpyrazol-5-one / Yu. A. Azev, E. D. Oparina, I. S. Kovalev, P. A. Slepukhin, R. K. Novikova // Mend. Comm. – 2012. – V. 22. – I. 1. – P. 37-38. DOI: 10.1016/j.mencom.2012.01.014.

148. Reactions of 3-phenyl-1,2,4-triazine with some C-nucleophiles / Yu. A. Azev, O. S. Ermakova, M. I. Kodess, M. A. Ezhikova, I. S. Kovalev, V. A. Bakulev // Mend. Comm. – 2013. – V. 23. – P. 294-296. DOI: 10.1016/j.mencom.2013.09.020.

149. New fluorinated 1,2-diaminoarenes, quinoxalines, 2,1,3-arenothia(selena)diazoles and related compounds / A. G. Makarov, N. Yu. Selikhova, A. Yu. Makarov, V. S. Malkov, I. Yu. Bagryanskaya, Y. V. Gatilov, A. S. Knyazev, Yu. G. Slizhov, A. V. Zibarev // J. Fluor. Chem. – 2014. – V. 165. – P. 123-131. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2014.06.019.
150. Carbocyclic functionalization of quinoxalines, their chalcogen congeners 2,1,3-benzothia/selenadiazoles, and related 1,2-diaminobenzenes based on nucleophilic substitution of fluorine / T. F. Mikhailovskaya, A. G. Makarova, N. Yu. Selikhova, A. Yu. Makarova, E. A. Pritchina, I. Yu. Bagryanskaya, E. V. Vorontsova, I. D. Ivanov, V. D. Tikhova, N. P. Gritsan, Yu. G. Slizhov, A. V. Zibarev // J. Fluor. Chem. – 2016. – V. 183. – P. 44-58. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.01.009.
151. Чарушин, В. Н. Фторхинолоны. Синтез и применение. / В. Н. Чарушин, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, О. Н. Чупахин. – Москва : Физматлит, 2013. – 320 с.
152. Мокрушина, Г. А. Взаимосвязь структуры и антибактериальной активности в ряду фторхинолонов / Г. А. Мокрушина, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин // ХФЖ. – 1995. – №. 1. – С. 5-19.
153. Llorente B. Using SAR and QSAR analysis to model the activity and structure of the quinoline-DHA complex / B. Llorente, F. Leclerc, R. Cedergren // Bioorg. Med. Chem. – 1996. – V. 4. – I. 1. – P. 61-71.
154. Alirol, T. Antibiotic-resistant gonorrhea on the rise, new drugs needed [Электронный ресурс] / T. Alirol, E. Wi // World Health Organization. Media Centre. – 2017. – Режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/Antibiotic-resistant-gonorrhoea.
155. Казанский, Б. А. Синтезы органических препаратов / Б. А. Казанский. – Москва : Наука, 1953. – 326 с.
156. Bekerman, D. G. Comparative kinetic on the synthesis of quinoxalinone derivatives and pyrido[2,3-b]pyrazinone derivatives by the Hinsberg reaction

/ D. G. Bekerman, M. I. Abasolo, B. M. Fernandez. // J. Het. Chem. – 1992. – V. 29. – I. 1. – P. 129-133. DOI: 10.1002/jhet.5570290123.

157. Piras, S. Quinoxaline chemistry: Part XVII. Methyl [4-(substituted 2-quinoxalinyloxy)phenyl]acetates and ethyl N-{[4-(substituted 2-quinoxalinyloxy) phenyl]acetyl}glutamates analogs of methotrexate: synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity / S. Piras, M. Lorida, G. Paglietti // Farmaco. – 2004. – V. 59. – I. 3. – P. 185-194. DOI: 10.1016/j.farmac.2003.11.014.
158. Prathap, K. J. Catalytic reductions and tandem reactions of nitro compounds using in situ prepared nickel boride catalyst in nanocellulose solution / K. J. Prathap, Q. Wu, R. T. Olsson, P. Diner // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – I. 18. – P. 4746-4749. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02090.
159. Простой способ получения производных хиноксалина: прямое введение С-нуклеофилов в хиноксалиновое ядро путем замещения атомов водорода / Ю. А. Азев, Е. Д. Опарина, Б. В. Голомолзин, О. С. Ермакова, В. А. Бакулев // ХФЖ. – 2013. – Т. 47. – №. 3. – с. 48 – 51. DOI: 10.1007/s11094-013-0919-0.
160. Lavrenov, S. N. Synthesis and cytotoxic potency of novel tris(1-alkylindol-3-yl)methylium salts: role of N-alkyl substituents / S. N. Lavrenov, Yu. N. Luzikov, E. E. Bykov, M. I. Reznikova, E. V. Stepanova, V. A. Glazunova, Yu. L. Volodina, V. V. Tatarsky, A. A. Shtil, M. N. Preobrazhenskaya // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – V. 18. – I. 18. – P. 6905-6913. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.07.025.
161. Konstantinova I. D. Chemo-enzymatic synthesis and biological evaluation of 5,6-disubstituted benzimidazole ribo- and 2’-deoxyribonucleoides / I. D. Konstantinova, O. M. Selezneva, I. V. Fateev, T. A. Balashova, S. K. Kotovskaya, Z. M. Baskakova, V. N. Charushin, A. V. Baranovsky, A. I. Miroshnikov, J. Balzrini, I. A. Mikhailopulo // Synthesis. – 2013. – V. 45. – I. 2. – P. 272-280. DOI: 10.1055/s-0032-1317782.
162. Charushin V. N. One-step route to fluorinated furo[2,3-b]quinoxalines / V. N.

Charushin, G. A. Mokrushina, G. A. Petrova, G. G. Alexandrov, O. N. Chupakhin // Mend. Comm. – 1998. – V. 8. – I. 4. – P. 133-134. DOI: MC1998v008n04ABEH000973.

163. Kotovskaya S. K. Intramolecular nucleophilic substitution of hydrogen in (quinoxalinyl-2)aminovinyl derivatives as a new approach to pyrrolo- and indili[2,3-b]quinoxalines / S. K. Kotovskaya, V. N. Charushin, N. M. Perova, M. I. Kodess, O. N. Chupakhin // Synth. Comm. – 2004. – V. 34. – I. 14. – P. 2531-2537. DOI: 10.1080/SCC-200025595.

164. Hiyama, E. T. Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications / E. T. Hiyama. – Berlin : Springer, 2000. – 263 p.

165. Smart B. E. Fluorine substitutient effect (on bioactivity) / B. E. Smart // J. Fluor. Chem. – 2001. – V. 109. – I. 1. – P. 3-11. DOI: 10.1016/S0022-1139(01)00375-X.