

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Казанский национальный исследовательский технологический университет»

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова –
обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»

На правах рукописи



Мамедова Севиль Вахид кызы

**(2-(*орто*-НИТРОАРИЛ)ОКСИРАН-1-ИЛ)КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В
СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, доцент Гаврилова Е.Л.

Казань – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. <i>орто</i> -ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ НИТРОАРЕНЫ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ	11
1.1 <i>орто</i> -Нитроанилины в синтезе бензимидазолов и бензимидазолонов	12
1.2 <i>орто</i> -Динитробензолы в синтезе бензимидазолов	18
1.3 <i>орто</i> -Нитрофенолы и <i>орто</i> -нитротифенолы в синтезе бензоксазолов и бензотиазолов	19
1.4 <i>орто</i> -Галонитроарены в синтезе бензотиазолов и бензоселеназолов	21
1.5 <i>орто</i> -Нитробензальдегиды и различные <i>орто</i> -нитробензильные производные в синтезе индазолов и индазолонов	23
1.6 Различно <i>орто</i> -функционализированные нитроарены в синтезе индолов и карбазолов	28
1.7 <i>орто</i> -Нитроанилины и <i>орто</i> -динитробензолы в синтезе хиноксалинов	35
1.8 <i>орто</i> -Нитроацетофеноны и <i>орто</i> -нитробензиловые спирты в синтезе хиназолинов	37
1.9 <i>орто</i> -Нитробензамиды, <i>орто</i> -нитробензонитрилы, <i>орто</i> -нитробензальдегиды и <i>орто</i> -нитробензиловые спирты в синтезе хиназолин-4-онов.....	39
1.10 <i>орто</i> -Нитробензальдегиды, <i>орто</i> -нитроацетофеноны, <i>орто</i> -нитробензиловые спирты и <i>орто</i> -нитробромбензолы в синтезе хинолинов и хинолинонов	43
1.11 (2-(<i>орто</i> -Нитроарил)оксиран-1-ил)(арил(или метил))кетоны и 1-(<i>орто</i> -нитроарил)- 3-арилпроп-2-ин-1-оны в синтезе хинолинов.....	48
1.12 Другие случаи формирования гетероциклов и других структур из функционализированных в <i>орто</i> -положение нитроаренов	49
ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. (2-(<i>орто</i> -НИТРОАРИЛ)ОКСИРАН-1- ИЛ)КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ	57
2.1 (2-(<i>орто</i> -Нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны в синтезе гетероциклов	57
2.1.1 Синтез (2-(<i>орто</i> -нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов.....	57
2.1.2 Синтез 3-гидрокси-2-арилхинолинов из (2-(<i>орто</i> -нитроарил)оксиран-1- ил)(арил)кетонов	60
2.1.3 Синтез 2-бром-3-гидрокси-3-(<i>орто</i> -нитроарил)-1-арилпропан-1-онов из (2- (<i>орто</i> -нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов в качестве по-новому <i>орто</i> - функционализированных нитроаренов	62

2.1.4 Синтез 2-арилхинолинов из 2-бром-3-гидрокси-3-(<i>орто</i> -нитроарил)-1-арилпропан-1-онов	64
2.1.5 Действие соляной кислоты на (2-(<i>орто</i> -нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны	66
2.1.5.1 Действие соляной кислоты на (2-(<i>орто</i> -нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны с заместителями в <i>орто</i> -нитроарильном фрагменте	66
2.1.5.2 Действие соляной кислоты на (2-(<i>орто</i> -нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны без заместителей в <i>орто</i> -нитроарильном фрагменте (синтез 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов)	68
2.1.6 Различное поведение <i>цис</i> и <i>транс</i> изомеров (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений	70
2.1.6.1 Различное поведение <i>цис</i> и <i>транс</i> изомеров (2-(<i>орто</i> -нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона под действием бромистоводородной кислоты	70
2.1.6.2 Различное поведение <i>цис</i> и <i>транс</i> изомеров (2-(<i>орто</i> -нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона под действием серной кислоты	73
2.1.6.3 Другие случаи различного поведения <i>цис</i> и <i>транс</i> изомеров (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений	74
2.2 Амиды 3-(<i>орто</i> -нитроарил)глицидных кислот в синтезе гетероциклов	76
2.2.1 Синтез 2-(индол-2-ил)бензимидазолов	76
2.2.2 Синтез 3-(<i>орто</i> -нитробензил)пиридо[2,3- <i>b</i>]пирозин-2-она и превращение его в бис(2-(имидазо[4,5- <i>b</i>]пирidin-2-ил)индол-3-ил)метан	78
2.2.3 Синтез 3-(<i>орто</i> -нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]-оксадиазоло[3,4- <i>b</i>]пирозин-2-она и превращение его в 4,11-дигидро[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3- <i>b</i>]хинолин	81
2.3 Поиски практического применения синтезированных соединений	82
2.3.1 Микробиологические исследования 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов	82
2.3.2 Микробиологические исследования 2-(индол-2-ил)бензимидазолов	84
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	86
3.1 Синтез (3-(2-нитроарил)оксиран-2-ил)(арил)метанолов	86
3.2 Синтез 2-бром-3-гидрокси-3-(2-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов	90
3.3 Синтез 2-хлор-3-гидрокси-3-(2-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов	93
3.4 Синтез 2-хлор-3-гидрокси-3-(2-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов	96
3.5 Синтез 2-арилхинолинов	99
3.6 Синтез 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов	102
3.7 Синтез 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов	103

3.8 Исследование различного поведения <i>транс</i> и <i>цис</i> изомеров некоторых (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений	104
3.8.1 Действие бромистоводородной кислоты на <i>транс</i> и <i>цис</i> изомеры (2-(2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона	104
3.8.2 Превращения <i>транс</i> и <i>цис</i> изомеров (2-(2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона под действием смеси $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$	105
3.8.3 <i>цис</i> и <i>транс</i> Изомеры L-ментил-3-арилглицидатов в реакциях с <i>орто</i> -фенилендиамином в кипящей уксусной кислоте	106
3.8.3.1 Синтез L-ментил- α -хлорацетата.....	106
3.8.3.2 Синтез L-ментил-3-арилхлорацетатов.....	106
3.8.3.3 Синтез 3-гидрокси-4-арил-4,5-дигидроксибензо[<i>b</i>][1,4]дiazепин-2-онов ..	109
3.8.3.4 Синтез L-ментил-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-гидрокси-3-(2-метилбензимидазол-1-ил)-3-арилпропионатов	110
3.9 Синтез 2-(индол-2-ил)бензимидазолов	112
3.9.1 Синтез амидов 3-(2-нитроарил)глицидных кислот.....	112
3.9.2 Синтез 5-(α -бром-2-нитробензил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-онов.....	112
3.9.3 Синтез 5-(2-нитробензилиден)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-онов	113
3.9.4 Синтез 3-(<i>орто</i> -нитроарил)пировиноградных кислот	113
3.9.5 Синтез 3-(<i>орто</i> -нитробензил)хиноксалин-2-онов	113
3.9.6 Синтез 2-(индол-2-ил)бензимидазолов	114
3.9.7 Синтез 2-(3-формилиндол-2-ил)бензимидазолов.....	115
3.10 Синтез бис(2-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метана.....	116
3.10.1 Синтез 3-(<i>орто</i> -нитробензил)пиридо[2,3- <i>b</i>]пиазин-2-она	116
3.10.2 Синтез бис(2-(имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метана	116
3.11 Синтез 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиазино[2,3- <i>b</i>]хинолина	117
3.11.1 Синтез 3-(<i>орто</i> -нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4- <i>b</i>]пиазин-2-она	117
3.11.2 Синтез 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиазино[2,3- <i>b</i>]хинолина ...	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
СПИСОК ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124
ПРИЛОЖЕНИЕ. ПРИМЕРЫ СПЕКТРОВ ЯМР СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Одним из наиболее актуальных направлений органической химии является разработка удобных методов синтеза гетероциклических соединений, имеющих большое значение в поиске фармакологически значимых веществ и в других сферах человеческой деятельности. Две функциональные группы в аренах, занимающие соседние положения бензольного кольца, способны обеспечить создание конденсированного бицикла. Если хотя бы одна из двух *орто*-расположенных функциональных групп содержит атом азота, в процессе циклизации образуется азотистый гетероцикл. Для формирования гетероциклических систем в качестве азотсодержащей группы в *орто*-замещенных аренах часто выбирают нитрогруппу в силу доступности *орто*-функционализированных нитроаренов, а также способности этой группы к различным трансформациям и избирательности её реагирования. Данная работа базируется на (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильных соединениях, легко получаемых в условиях реакции Дарзана, которые в сериях превращений дают по-новому *орто*-функционализированные нитроарены, используемые наряду с (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильными соединениями в создании гетероциклов и сложных гетероциклических систем.

Степень разработанности темы исследования. Ароматические нитросоединения привлекали внимание химиков с давних времён, и особенно со времени открытия Зининым в 1842 году реакции превращения нитробензола в анилин под действием сульфида аммония. Классические работы по получению оксииндолов из *орто*-нитрофенилуксусных кислот (реакция Байера, 1878), хинолинов из метил-*орто*-нитростирилкетонов (реакция Байера-Древсена, 1882), индола из *орто*-нитрокоричной кислоты (реакция Байера, 1869), индиго действием водного раствора щёлочи на продукты конденсации *орто*-нитробензальдегидов с ацетоном (реакция Байера-Древсена, 1882) положили начало синтезу гетероциклических соединений из *орто*-функционализированных нитроаренов. Особо бурное развитие это направление получило в последние десятилетия в связи с широкой востребованностью гетероциклических соединений в создании лекарственных препаратов и функциональных материалов. (2-Арилоксиран-1-ил)карбонильные соединения в качестве субстратов для создания гетероциклов в последнее десятилетие активно исследовались в лаборатории химии гетероциклических соединений (ХГС) института органической и физической химии (ИОФХ) имени А. Е. Арбузова, в которой выполнялась данная работа, однако недостаточно внимания было уделено роли

нитрогруппы в арильном фрагменте, занимающей *орто*-положение по отношению к оксиранилкарбонильной части молекулы, в конструировании известных и новых гетероциклических систем.

Цель работы. Синтез и исследование поведения *орто*-функционализированных нитроаренов и разработка на этой основе методов получения гетероциклических соединений.

Реализация поставленной цели достигалась путём решения следующих **задач**:

- анализ литературы по химии оксирановых производных и синтезу гетероциклов из *орто*-функционализированных нитроаренов;
- синтез широкого набора (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов;
- исследование действия бромистоводородной и соляной кислот на (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны;
- исследование действия дитионита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) на продукты раскрытия оксиранового кольца в (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонах бромистоводородной и соляной кислотами;
- выявление различий в реакционной способности *цис* и *транс* изомеров (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений;
- введение 3-(*орто*-нитроарил)пировиноградных кислот, получаемых из амидов 3-(*орто*-нитроарил)глицидных кислот, в реакции с различными бинуклеофильными реагентами (*орто*-фенилендиаминами, 2,3-диаминопиридином, 1,2,5-оксадиазоло-3,4-диамином);
- синтез и исследование поведения 3-(*орто*-нитробензил)хиноксалин-2-онов, 3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиазин-2-она и 3-(*орто*-нитробензил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиазин-2-она в *one-pot* процессах, включающих действие дитионита натрия и последующее подкисление реакционной среды соляной кислотой;
- поиск полезных свойств в рядах синтезированных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость работы:

- **впервые** обобщены литературные данные последнего десятилетия по вовлечению в создание гетероциклических структур *орто*-функционализированных нитроаренов;
- в ходе синтеза разнообразных (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов в условиях реакции Дарзана с использованием в качестве основания метилата или этилата натрия и в качестве растворителя соответствующих спиртов **впервые** обнаружен процесс нуклеофильного ароматического замещения атома фтора в *пара*-положении к нитрогруппе на алкоксильную группу и предложены условия селективного получения (2-(5-фтор-*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона и (2-(5-метокси(или этокси)-*орто*-

нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона из 5-фтор-*орто*-нитробензальдегида и α -хлорацетофенона;

- **впервые** в условиях восстановительной циклизации продуктов региоселективного раскрытия оксиранового кольца в (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонах бромистоводородной или соляной кислотами – 2-бром(или хлор)-3-гидрокси-3-(*орто*-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов – получены 2-арилхинолины;
- в ходе изучения действия соляной кислоты на (2-(*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны **впервые** получена серия 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов;
- в ходе исследования различной реакционной способности *цис* и *транс* изомеров (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений **впервые** при действии бромистоводородной кислоты на *цис*-(2-(*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетон получен и охарактеризован методом рентгеноструктурного анализа (РСА) двухкомпонентный твёрдый раствор 6-бром-1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-она в 1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-оне в концентрации первого компонента ~5 мольных %;
- получены **новые** представители 3-(*орто*-нитроарил)хиноксалин-2-онов и осуществлено их превращение в **новые** 2-(индол-2-ил)бензимидазолы в *one-pot* процессе, включающем в себя восстановление нитрогруппы дитионитом натрия и перегруппировку Мамедова промежуточно образующихся 3-(*орто*-аминоарил)хиноксалин-2-онов под действием соляной кислоты;
- **впервые** получен 3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-он и осуществлено его превращение в **новое** бис-соединение, а именно в бис(2-(имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-индол-3-ил)метан, в *one-pot* процессе, включающем в себя восстановление нитрогруппы на первой стадии и тандемный процесс на второй, в котором происходит перегруппировка Мамедова, формилирование по типу реакции Вильсмейера-Хаака с привлечением диметилформамида (ДМФА), используемого в качестве растворителя, восстановление формильной группы, взаимодействие образующегося промежуточного продукта со второй молекулой 2-(индол-2-ил)бензимидазола;
- **впервые** получен 3-(*орто*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-он и осуществлено его превращение в **новую** гетероциклическую систему – 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолин.

Практическая значимость работы.

Разработаны новые, простые в исполнении, базирующиеся на доступных реагентах методы синтеза различных фармакологически значимых гетероциклических соединений, а именно 3-гидрокси-2-арилхинолинов, 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов, 6-

хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов, 1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-она, 2-(индол-2-ил)бензимидазолов, 3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она, 3-(*орто*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-она, бис(2-(имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-индол-3-ил)метана, 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолина.

В рядах синтезированных 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов и 2-(индол-2-ил)бензимидазолов обнаружены соединения с выраженной цитотоксической активностью в отношении многих линий раковых клеток человека, наиболее перспективным из которых оказался 5,6-дифтор-2-(5-хлориндол-2-ил)бензимидазол, обнаруживший значительную цитотоксическую активность ($IC_{50} = 2.9 \text{ } \mu\text{M}$) в отношении клеток глиобластомы, превышающую аналогичную активность эталонного препарата *сорафениб* ($IC_{50} = 12.9 \text{ } \mu\text{M}$), имея при этом сравнимую с *сорафенибом* цитотоксичность в отношении клеток фибропластов лёгкого эмбриона человека.

Методология исследования базируется на фрагментарном подходе конструирования целевых гетероциклических систем с привлечением современных литературных данных из баз SciFinder, Reaxys, Web of Science и Scopus, реализуется классическими и современными синтетическими **методами** с использованием физико-химических **методов** исследования для установления состава и структуры продуктов реакций.

Положения, выносимые на защиту:

- синтез 2-(*орто*-нитроарил)оксиранил(арил)кетонов и превращения их под действием дитионита натрия, соляной и бромистоводородной кислот;
- синтез 3-(*орто*-нитроарил)хиноксалин-2-онов, 3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она, 3-(*орто*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-она и превращения их в процессах с участием $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, соляной кислоты и ДМФА;
- результаты микробиологических исследований цитотоксического действия синтезированных соединений на линии раковых клеток человека.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современного оборудования и методик обработки результатов экспериментов, воспроизводимостью экспериментальных данных. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся набором физико-химических методов исследования (ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, PCA) в коллективном спектро-аналитическом центре изучения строения, состава и свойств веществ и материалов (ЦКП САЦ) федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской

академии наук». Микробиологические исследования на линиях раковых клеток и клетках фибробластов лёгкого эмбриона проводились в лаборатории микробиологии ИОФХ им. А. Е. Арбузова и повторялись трижды для каждой линии клеток.

Результаты диссертационной работы **апробированы** на пяти научных конференциях с российским и международным участием, докладывались на ежегодных итоговых конференциях Казанского национального исследовательского технологического университета (КНИТУ) и ИОФХ им. А. Е. Арбузова в 2023-2025 годах.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в трёх статьях и двух обзорных работах, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных РИНЦ, Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК для публикаций материалов диссертаций, а также в семи тезисах докладов на конференциях всероссийского и международного уровней.

Объём и структура работы. Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения, списка литературы и приложения. Первая глава представляет собой обзор современной литературы (начиная с 2015 года) по синтезу гетероциклов из *орто*-функционализированных нитроаренов. Во второй главе обсуждаются собственные результаты, касающиеся методов превращения (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильных соединений в различные гетероциклические соединения. Третья глава – это описание проведённых экспериментов с представлением физико-химических характеристик синтезированных соединений. В заключении обобщены результаты работы, сформулированы выводы, даны рекомендации по дальнейшей разработке темы. Список литературы содержит 167 библиографических наименований. В приложении представлены ЯМР спектры некоторых из синтезированных соединений. Работа изложена на 155 страницах, включает в себя 10 таблиц (3 в литературном обзоре и 7 в обсуждении результатов), 4 изображения кристаллической структуры соединений, полученных методом РСА. В ходе выполнения работы синтезировано и подробно охарактеризовано современными физико-химическими методами 107 соединений.

Работа выполнена на кафедре органической химии имени академика А. Е. Арбузова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и в лаборатории химии гетероциклических соединений института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Личный вклад автора. Цель работы и задачи определены научным руководителем, д. х. н., доцентом Е. Л. Гавриловой. Экспериментальная часть работы выполнена автором. Автор непосредственно участвовал в поиске и систематизации литературных данных, в анализе и интерпретации полученных результатов, в подготовке материалов работы к публикациям.

Благодарности. Автор благодарит научного руководителя Елену Леонидовну Гаврилову, заведующего лабораторией ХГС ИОФХ им. А. Е. Арбузова, д.х.н., профессора Вахида Абдулла оглы Мамедова, с.н.с. лаборатории ХГС ИОФХ им. А. Е. Арбузова, к.х.н. Веру Леонидовну Мамедову за неоценимую помощь при выполнении этой работы, ценные советы и консультации. Автор благодарит руководителя ЦКП САЦ к.х.н., в.н.с. И. Х. Ризванова, сотрудников ИОФХ им. А. Е. Арбузова к.х.н., с.н.с. В. В. Сякаева и д.х.н., в.н.с. А. Т. Губайдуллина за проведение масс-спектрометрических, ЯМР-спектроскопических и дифракционных исследований. Автор благодарен коллективам кафедры органической химии КНИТУ и лаборатории ХГС ИОФХ им. А. Е. Арбузова за доброжелательное отношение и поддержку в течение всего периода выполнения этой работы.

Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 14-23-00073-п).

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

орто-ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ НИТРОАРЕНЫ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

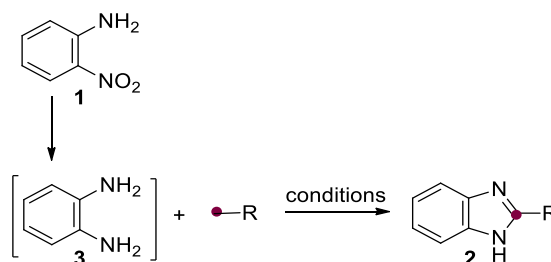
В 2001 году издательством Wiley-VCH была опубликована монография N. Оно “The nitro group in organic synthesis” [1], в которой подробно рассмотрены всевозможные трансформации нитрогруппы, и лишь незначительное место уделено процессам с участием наряду с нитрогруппой других функциональных групп в нитроаренах, приводящим к гетероциклам. Все приведённые в монографии N. Оно превращения такого рода проходят стадии восстановления нитрогруппы до аминогруппы и циклизации; таким образом получены индолы и хинолиновые производные. С тех пор в связи со значительным развитием химии гетероциклических соединений, имеющей большое значение в поиске фармакологически значимых веществ и в других сферах деятельности человека, и с учётом принципов «зелёной» химии по уменьшению стадийности синтезов, интерес к такого рода процессам возрос, вследствие чего появилось много работ по конструированию самых разнообразных гетероциклических структур из по-разному *орто*-функционализированных нитроаренов. Если в монографии N. Оно представлены работы с небольшим разнообразием функциональных групп в *орто*-положении нитроаренов (в основном винильные заместители), то в современной литературе обнаружено множество *орто*-функционализированных нитроаренов, ведущих в tandemных и one-pot процессах к гетероциклам [2]. Разнообразие гетероциклов не ограничивается индолами и хинолинами, а как можно видеть из оглавления к этому обзору, весьма обширно. В монографии N. Оно практически не представлены работы по модификации *орто*-заместителя в нитроаренах, если не считать метильного заместителя в производных *орто*-нитротолуолов; в этом обзоре широко представлены двух и трёхкомпонентные реакции, позволяющие модифицировать уже имеющийся в *орто*-положении нитроаренов заместитель. И наконец, в современной литературе появились работы, в которых описаны синтезы гетероциклов из *орто*-функционализированных нитроаренов без промежуточного превращения нитрогруппы в аминогруппу, и на них будет обращено внимание по ходу изложения материала.

Материал обзора, касающийся превращения *орто*-функционализированных нитроаренов в гетероциклы в tandemных и one-pot процессах, позволяет выявить основные тенденции в развитии этого направления в химической науке и предоставляет современные методологические подходы к конструированию гетероциклических систем.

1.1 *орто*-Нитроанилины в синтезе бензимидазолов и бензимидазолонов

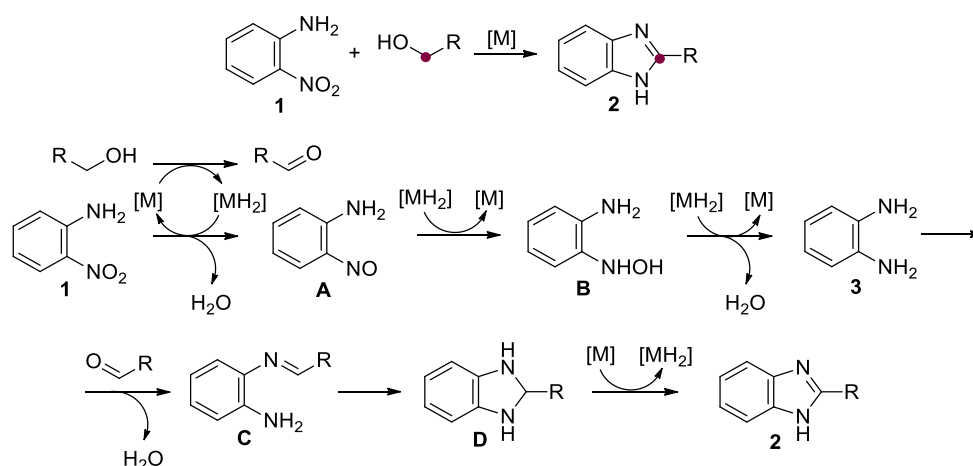
Можно легко спрогнозировать, что для конструирования из *орто*-нитроанилинов **1** бензимидазолов **2** нужно достроить имидазольный фрагмент, вовлекая в его конструкцию кроме двух атомов азота в *орто*-нитроанилинах **1** внешний источник атома С. В схемах этого раздела атом углерода, участвующий в достраивании имидазольного фрагмента, в реагенте и в продукте будет отмечен красным кружочком (в последующих пунктах красным кружочком будут отмечаться атомы углерода, участвующие в достраивании других гетероциклов). Реакции образования бензимидазолов из *орто*-нитроанилинов **1** проходят через промежуточное образование *орто*-диаминобензолов **3**, а поэтому в системах необходим восстановитель или катализатор на основе переходных металлов ([M]) и источник атомов водорода. Ниже представляем схематичное изображение превращения *орто*-нитроанилинов **1** в бензимидазолы **2** (схема 1.1). Использование *орто*-нитроанилинов **1** в данных случаях предпочтительнее, чем *орто*-диаминобензолов **3** ввиду того, что последние в промышленности получают из соединений **1**.

Схема 1.1

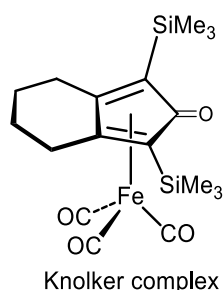


В синтезе бензимидазолов **2** из *орто*-нитроанилинов **1** чаще всего в качестве источников атома углерода используют спирты как доступные экологичные реагенты. Катализаторы на основе переходных металлов инициируют процесс генерации водорода из спиртов, превращая их в альдегиды, при этом водород восстанавливает нитрогруппу последовательно до нитрозо-, гидроксиламино- и amino- групп (см. на схеме 1.2 промежуточные соединения **A**, **B** и **3** соответственно), а альдегид конденсируется с аминогруппой с образованием иминного фрагмента в промежуточном соединении **C**. Внутримолекулярное нуклеофильное присоединение аминогруппы по иминной группе обеспечивает формирование бензимидазольного цикла **D**, восстановление которого водородом приводит к бензимидазолам **2** [3, 4]. В качестве [M] используют железо и его соли [5], комплекс Кнёлера (см. структуру после схемы 1.2) [6, 7], соединения палладия [8], кобальта [9-11], меди [12], мультифункциональные системы Cu-Pd/ γ -Al₂O₃ [13, 14] и Ir/TiO₂ [15, 16].

Схема 1.2

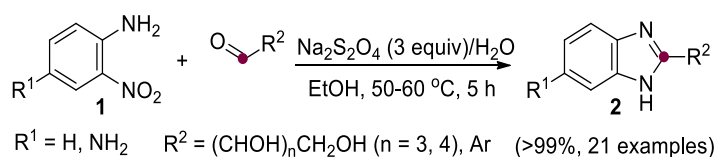


Структура комплекса Кнёлкера



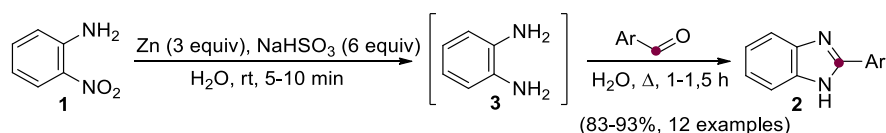
В синтезах бензимидазолов **2** из *орто*-нитроанилинов **1** и альдегидов используют, например, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ в водной среде, избирательно восстанавливающий нитрогруппу (схема 1.3) [17], или водород, активированный кобальтовыми наночастицами (Ps), инкапсулированными в допированные азотом углеродные нанотрубки (выходы 68-99%) [18].

Схема 1.3



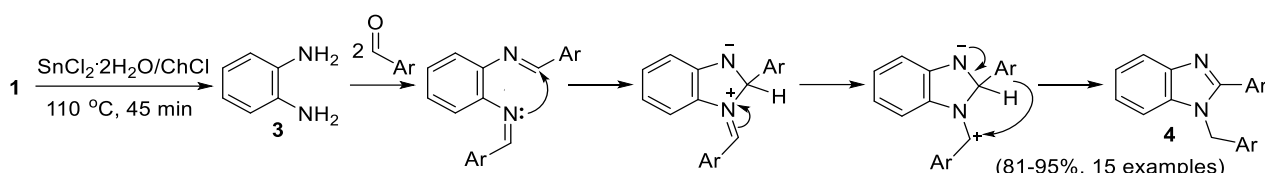
В группе Ghosh [19] 2-арилбензимидазолы были получены в one-pot-процессе с первоначальным воздействием Zn и NaHSO_3 на *орто*-нитроанилин в водной среде при комнатной температуре и последующим добавлением в реакционную смесь альдегида (схема 1.4).

Схема 1.4



При введении в реакцию с соединением **1** двойного или тройного избытка ароматического альдегида при использовании системы $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{ChCl}$ (Ch – холин) в качестве катализатора и глубокого эвтектического растворителя (DES) (растворителя, получаемого смешением двух и более компонентов для улучшения свойств, таких как летучесть, токсичность, стабильность) в группе Ochoa-Puentes [20] получены 2-арил-1-бензилбензимидазолы **4**, путь образования которых показан на схеме 1.5.

Схема 1.5



Незамещённые во второе положение бензимидазолы получены при использовании в реакциях с *орто*-нитроанилинами муравьиной кислоты в азеотропной смеси с триэтиламином в присутствии каталитических количеств Pd/C при микроволновом облучении (MW). Когда авторы использовали в этих реакциях замещённые по азоту анилины, получали замещённые по азоту бензимидазолы (схема 1.6) [21]. В этих процессах муравьиная кислота под действием катализатора распадается на углекислый газ и водород, последний восстанавливает нитрогруппу в нитроанилине **1**, после чего промежуточно образующийся диаминобензол **3** реагирует с муравьиной кислотой с образованием промежуточного иминосоединения **A** (см. схему 1.7). Внутримолекулярное нуклеофильное присоединение аминогруппы по иминной связи в **A** формирует бензимидазольный цикл **B**, а выделяющийся при распаде муравьиной кислоты водород восстанавливает его до бензимидазола **2** (схема 1.7). Муравьиная кислота в этих реакциях выполняет функцию восстановителя и предоставляет атом углерода в формирование имидазольного фрагмента.

Схема 1.6

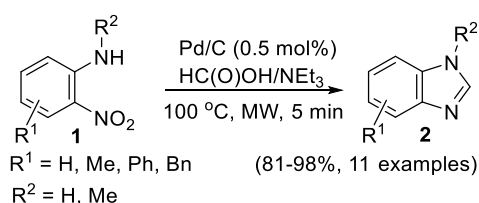
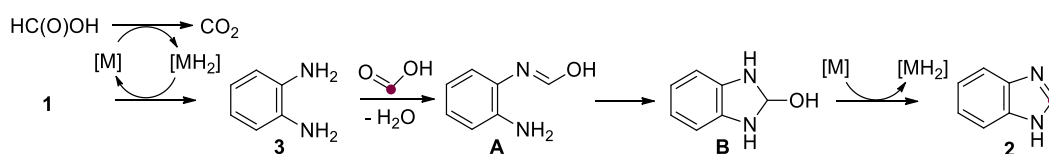


Схема 1.7



В инициируемых хлорным железом реакциях *N*-фенил-2-орто-нитроанилинов с арильными производными глицина получены бензимидазолы с фенильным заместителем при первом атоме азота и арильным фрагментом во втором положении (схема 1.8) [22]. В этом процессе под действием катализатора аминокислота выделяет аммиак и CO₂ и окисляется до альдегида. Аммиак под действием катализатора способствует превращению нитроанилинов **1** в диаминобензолы **3**, а взаимодействие последних с альдегидами приводит к бензимидазолам **2** (схема 1.9).

Схема 1.8

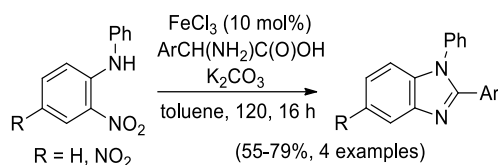
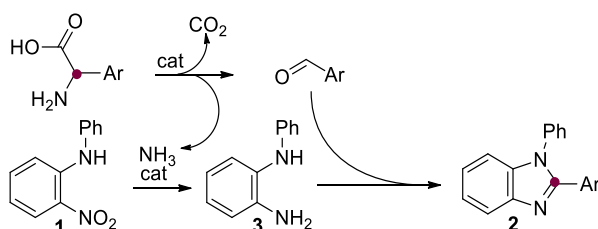


Схема 1.9



В группе Porcheddy [23] бензимидазолы получены из орто-нитроанилинов **1** и диоксида тиомочевина, выполняющего роль источника углерода и восстановителя, в отсутствии растворителей с использованием механохимической активации реагентов в шаровой мельнице (ball-milling) (схема 1.10). На схеме 1.11 изображён возможный путь превращения промежуточного соединения **3** в бензимидазол **2** под действием формимидамида, генерируемого диоксидом тиомочевина.

Схема 1.10

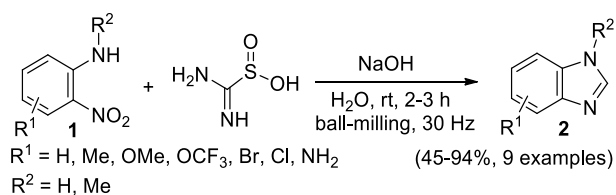
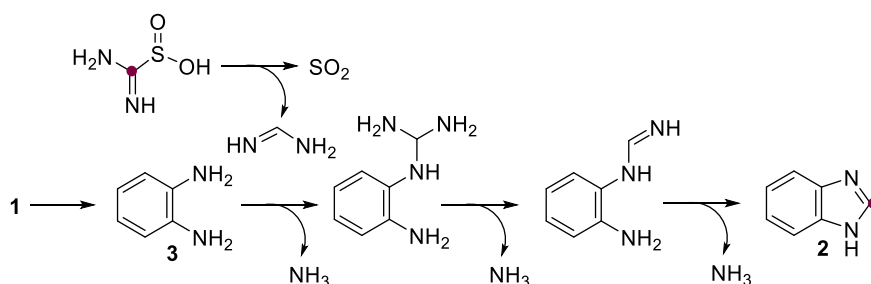


Схема 1.11



Незамещённые во второе положение бензимидазолы получены в реакциях нитроанилинов **1** с CO₂ при использовании в качестве катализатора Pd/C, в качестве восстановителя PhSiH₃, в качестве основания 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ена (TBD) (схема 1.12) [24]. В этом процессе фенилсилан, взаимодействуя с CO₂, превращается в фенилсилилформиат, а последний в реакции с диаминобензолом **3** образует *N*-(орто-аминофенил)формаимид, который циклизуется в бензимидазол **2** (схема 1.13). В группе Bhanage в реакциях нитроанилинов **1** с CO₂ в качестве катализатора использовали рутениевые наночастицы на полимерных ионных жидкостях (IL) и диметиламиноборан в качестве восстановителя (выходы 75-90%) [25].

Схема 1.12

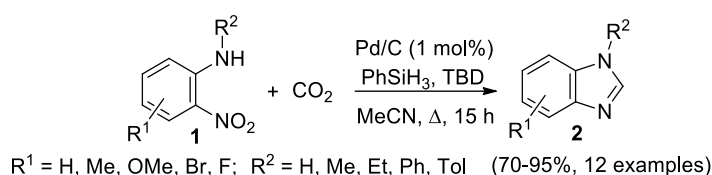
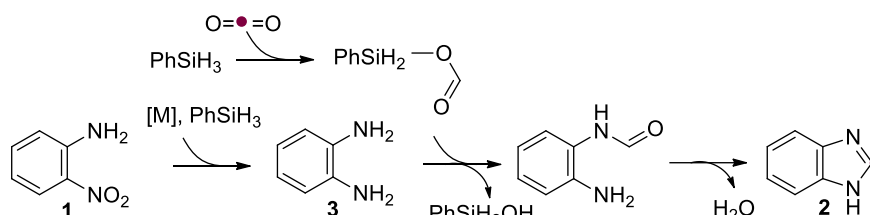
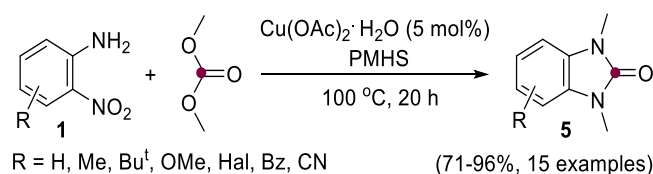


Схема 1.13



В реакциях нитроанилинов **1** с диметилкарбонатом при использовании Cu(OAc)₂·H₂O в качестве катализатора и полиметилгидросилоксана (PMHS) в качестве восстановителя получены бензимидазол-2-оны **5** (схема 1.14) [26].

Схема 1.14



Бензимидазолы **5** получены в реакциях нитроанилинов **1**, адсорбированных на допированных азотом углеродных нанотрубках, с CO с применением NEt₃ в качестве основания (схема 1.15) [27]. Путь образования бензимидазолонов **5** в этом процессе изображён на схеме 1.16.

Схема 1.15

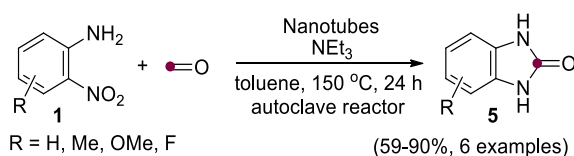
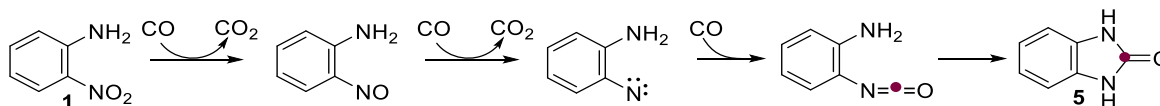
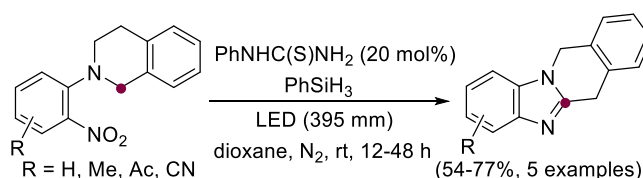


Схема 1.16



Когда в реакциях использовали 2-(2-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (см. схему 1.17), получали конденсированные бензимидазо-изохинолиновые структуры [28]. Эту внутримолекулярную реакцию с бирадикальным механизмом протекания инициируют фенилтиомочевина и видимый свет от светоиспускающего диода (LED), в качестве восстановителя выступает фенилсилан, а ближайшая к азоту метиленовая группа пиперидинового фрагмента участвует в образовании имидазольного цикла (в данном случае внешний источник атома углерода для достраивания имидазольной системы не нужен, он находится в составе молекулы и отмечен красным кружочком).

Схема 1.17

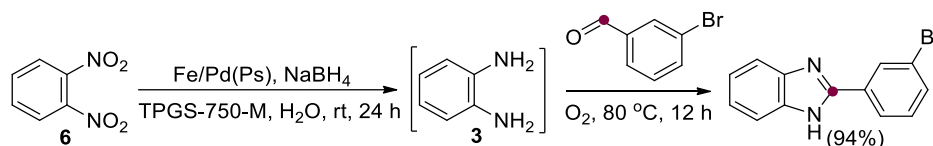


Подводя итог вышесказанному отметим, что при конструировании бензимидазольной системы из *орто*-нитроанилинов в качестве источников атома углерода используются чаще всего спирты, как доступные экологичные реагенты, при этом для реализации процессов требуются катализаторы на основе переходных металлов, которые запускают процесс, восстанавливая спирты до альдегидов и высвобождая при этом водород, необходимый для восстановления нитрогруппы до аминогруппы (см. схему 1.2). При использовании в качестве источников атома углерода альдегидов необходимость в катализаторе отпадает, достаточным является присутствие в системе восстановителя нитрогруппы (схемы 1.3-1.5). Синтезы незамещённых во второе положение бензимидазолов с участием CO₂ и бензимидазолонов с участием CO отвечают принципам «зелёной химии», связанным с перспективами утилизации производственных и бытовых отходов. Схема 1.17 демонстрирует случай, когда необходимый для формирования имидазольного фрагмента атом углерода находится в исходной молекуле и процесс приобретает внутримолекулярный характер.

1.2 *орто*-Динитробензолы в синтезе бензимидазолов

В синтезе бензимидазолов применяют и *орто*-динитробензолы **6**. Например, 2-(3-бромфенил)бензимидазол был получен в *опе-рот*-процессе, включающем восстановление динитробензола **6** до диаминобензола **3** боргидридом натрия в водной среде с сукцинатом метоксиполиэтиленгликоля DL- α -токоферола (TPGS-750-M на схеме 1.18) в качестве поверхностно-активного вещества, катализируемом наночастицами железного катализатора, легированного палладием, с дальнейшим взаимодействием диаминобензола с 3-бромбензальдегидом (схема 1.18) [29]. Для восстановления успешно используют водород в присутствии сульфида молибдена в качестве катализатора (выходы 50-98%) [30] или водород, активированный наночастицами кобальта (выходы 69-98%) [18].

Схема 1.18



Под воздействием каталитической системы «Fe/водный раствор лимонной кислоты/монтмориллонит K10» *орто*-динитробензол **6** в реакциях с двойными количествами ароматических альдегидов был превращён в 2-арил-1-бензилбензимидазолы **4** (схема 1.19) [31]. Схема 1.20 демонстрирует путь протекания процесса.

Схема 1.19

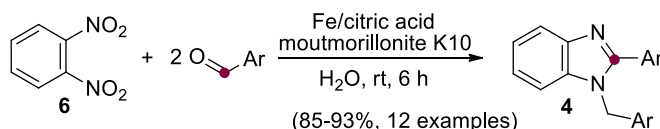
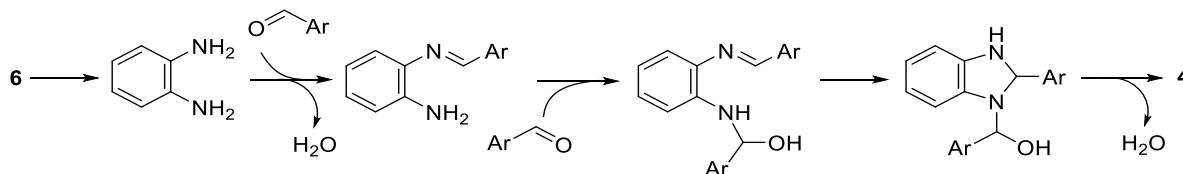
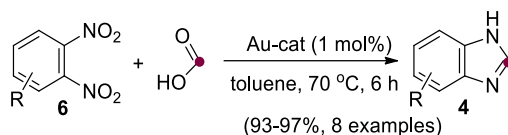


Схема 1.20



В каталитических процессах *орто*-динитробензол в реакциях с EtOH превращается в 2-метилбензимидазол [32], с муравьиной кислотой – в незамещённый во второе положение бензимидазол [33, 34]. Ряд незамещённых во второе положение бензимидазолов получен в реакциях динитробензолов **6** с муравьиной кислотой в присутствии катализатора (cat) на основе золота (схема 1.21) [34].

Схема 1.21



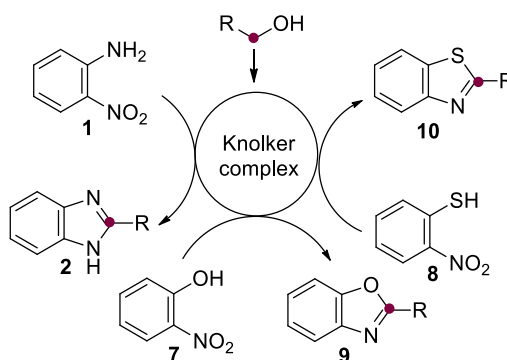
Фотокаталитическое восстановление динитробензола в присутствии полигептазинимида калия в смеси формиата аммония и гликолевой кислоты в качестве реагента и DES привело к бензимидазолу с выходом 85% [35]. Эта реакция сводится к взаимодействию диаминобензола **3** с муравьиной кислотой, которая образуется при взаимодействии формиата аммония с гликолевой кислотой.

Таким образом, *орто*-динитробензолы примерно в тех же условиях, что и *орто*-нитроанилины, могут быть использованы в синтезе бензимидазолов.

1.3 *орто*-Нитрофенолы и *орто*-нитротииофенолы в синтезе бензоксазолов и бензотиазолов

Аналогично тому, как *орто*-нитроанилины **1** превращаются в бензимидазолы, *орто*-нитрофенолы **7** и *орто*-нитротииофенолы **8** превращаются в бензоксазолы **9** и бензотиазолы **10** соответственно. Это могут быть реакции со спиртами [7, 13, 36, 37], альдегидами [38-40], CO₂ [25], бензиламинами [41], арилизоцианатами [42]. Схематично реакции соединений **1**, **7** и **8** со спиртами в присутствии комплекса Кнёлкера изображены на схеме 1.22 [7].

Схема 1.22



Реакции *орто*-нитрофенолов **7** с бензиламинами проводили в *N*-метилпирролидин-2-оне (NMP) при 130 °C с каталитическими количествами наночастиц феррита меди (схема 1.23) [41]. В этой системе под действием катализатора происходит окисление бензиламина до бензальдегида, в процессе которого выделяется аммиак, восстановление нитрогруппы в нитрофеноле **7** до аминогруппы, конденсация образующихся бензальдегида с *орто*-

гидроксианилином и циклизация продукта конденсации с образованием 2-арилбензоксазолов **9** (схема 1.24).

Схема 1.23

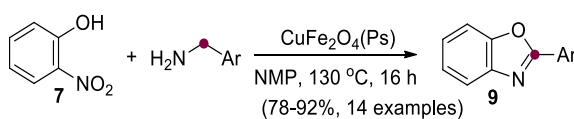
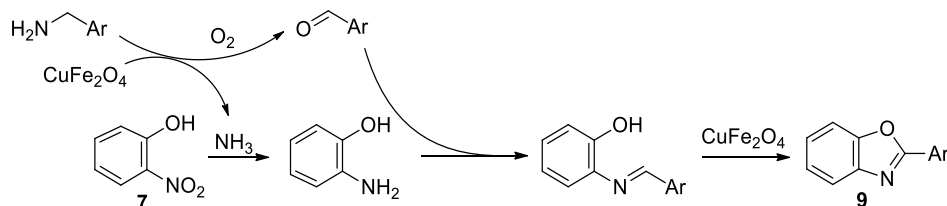


Схема 1.24



Реакции *орто*-нитрофенолов **7** с арилизиотиоцианатами проводили в присутствии ацетилацетоната (асас) железа и серы в растворе NaOH в ДМСО (схема 1.25) [42]. В этом процессе промежуточно образующиеся под действием основания и катализатора частицы **A** и **B** соединяются между собой, образуя промежуточное соединение **C**, в котором имеются все необходимые элементы для циклизации в **D** с дальнейшим переходом в бензоксазол с ариламиным фрагментом во втором положении (схема 1.26).

Схема 1.25

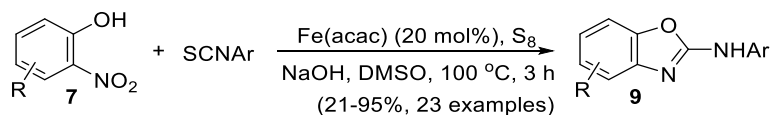
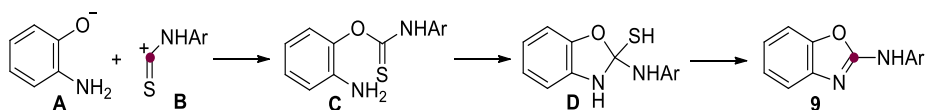


Схема 1.26



Таким образом, для создания бензоксазолов и бензотиазолов из *орто*-нитрофенолов и *орто*-нитротииофенолов необходимы источники атома углерода и условия, обеспечивающие восстановление нитрогруппы подобно тому, как это было при образовании бензимидазолов из *орто*-нитроанилинов и *орто*-динитробензолов.

1.4 *орто*-Галонитроарены в синтезе бензотиазолов и бензоселеназолов

Разные научные группы изучали трёхкомпонентные процессы между *орто*-галонитробензолами **11**, серой или селеном и источниками атома углерода, в качестве которых выступали бензальдегиды [43], бензиловые спирты [43], ацетофеноны [44], арилуксусные кислоты [45, 46], бензилхлориды [47, 48], ведущие к образованию бензотиазолов и бензоселеназолов. Все реакции были проведены в присутствии *N*-метилморфолина (NMM). Роль NMM объясняют [43, 44] первоначальным реагированием с серой с образованием цвиттер-иона **A**, который далее взаимодействует, например, с *орто*-хлорнитробензолом, приводя к **B**, и дальше процесс развивается как показано на схеме 1.27 (на примере реакции с ацетофеноном в качестве источника углерода) [44]. Восстановление нитрона **C** до 2-бензоилбензтиазола происходит с участием цвиттер-иона **A**. Механизм этой реакции, однако, до конца не изучен. Табл. 1 суммирует данные по такого типа реакциям.

Схема 1.27

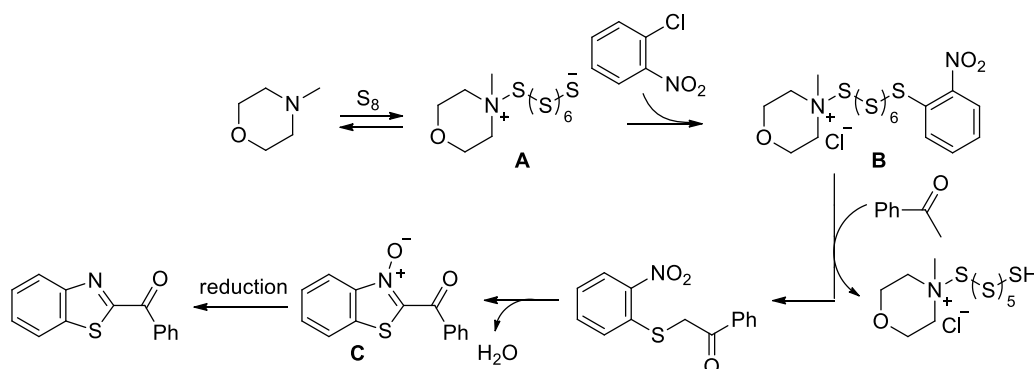
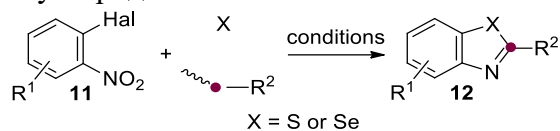


Таблица 1 – Данные по синтезу бензотиазолов и бензоселеназолов из галонитроаренов, S или Se и источников атома углерода



№	R ¹	Hal в 11	Источник C	X	Условия	Кол-во прим.	Выход, %	R ² или формула 12	Ссылка
1	H, Me, OMe, OH, Cl, F, CF ₃ , CN, NO ₂	Cl	ArC(O)H HetC(O)H	S	NMM, 130 °C, 16 ч	26	61-80	Ar, Het	43
2	H	Cl		S	NMM, 130 °C, 16 ч	1	67		44
3	OMe, Br, F, CF ₃	Cl	ArCH ₂ OH	S	NMM, 130 °C, 16 ч	4	31-85	Ar	43
4	H	Cl		S	NMM, 130 °C, 16 ч	1	68		43
5	H, Me, OMe, Br, Cl, F, CF ₃	I, Br, Cl, F,	ArC(O)Me HetC(O)Me	S	NMM, 120 °C, 16 ч	25	41-92	C(O)Ar, C(O)Het	44
6	H, Me, Cl, C(O)OH, NHC(S)Ph	Cl	ArCH ₂ C(O)OH	S	NMM, 110 °C, 15 ч	23	50-75	Ar, Het	45
7	H, Me, OMe, Br, Cl, F, CF ₃	Cl, Br	ArCH ₂ C(O)OH	Se	NMM, 130 °C, 24 ч	30	41-82	Ar	46
8	H, Me, OMe, Br, Cl, F	Cl	ArCH ₂ Cl	S	NMM, 110 °C, 24 ч	30	47-95	Ar	47
9	H, Me, OMe, Br, Cl, F, CF ₃	Cl	ArCH ₂ Cl	Se	NMM, 160 °C, 18 ч	28	39-89	Ar, Het	48

Данные таблицы 1 указывают на то, что самые разнообразные заместители можно ввести во второе положение бензотиазолов и бензоселеназолов с помощью описанных в этом разделе реакций. Если в источнике атома углерода сосредоточено две функции, способные предоставить атом углерода в образование тиазольного фрагмента, как в изофталальдегиде (см. строку 2 табл. 1) или в пиридин-2,6-диилдиметаноле (см. строку 4 табл. 1), то формируются *бис*-соединения с двумя бензотиазольными фрагментами.

Из механизма, приведённого на схеме 1.27, видно, что приведённые в этом разделе реакции идут без превращения нитрогруппы в аминогруппу.

1.5 *орто*-Нитробензальдегиды и различные *орто*-нитробензильные производные в синтезе индазолов и индазолонов

В группе Nazare [49] в реакциях *орто*-нитробензальдегидов **13** с первичными аминами при использовании восстановительной системы из коммерчески доступного 3-метил-1-фенил-2-фосфолен-1-оксида **14** и дифенилсилана получены индазолы **15** (схема 1.28; здесь и на последующих схемах атом углерода в нитроарене, участвующий в образовании связи C-N будем отмечать синим кружочком). В этом процессе взаимодействие бензальдегида **13** с амином приводит к иминосоединению **16** (см. схему 1.29). Генерируемый из фосфоленоксида **14** под воздействием дифенилсилана фосфин **17** присоединяется к нитрогруппе в **16** с образованием промежуточного соединения **A**, которое стабилизируется отщеплением фосфоленоксида **14** с превращением в **B**. К нитрозогруппе в **B** снова присоединяется фосфин **17**, что ведёт к образованию промежуточного соединения **C**. Из последнего в процессах внутримолекулярного нуклеофильного присоединения и отщепления фосфоленоксида **14** формируется индазол **15**. Ряд индазолов был получен непосредственно из иминосоединений (схема 1.30) [49].

Схема 1.28

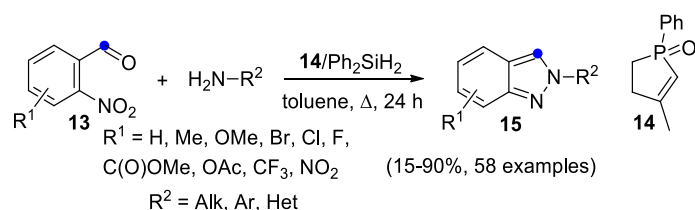


Схема 1.29

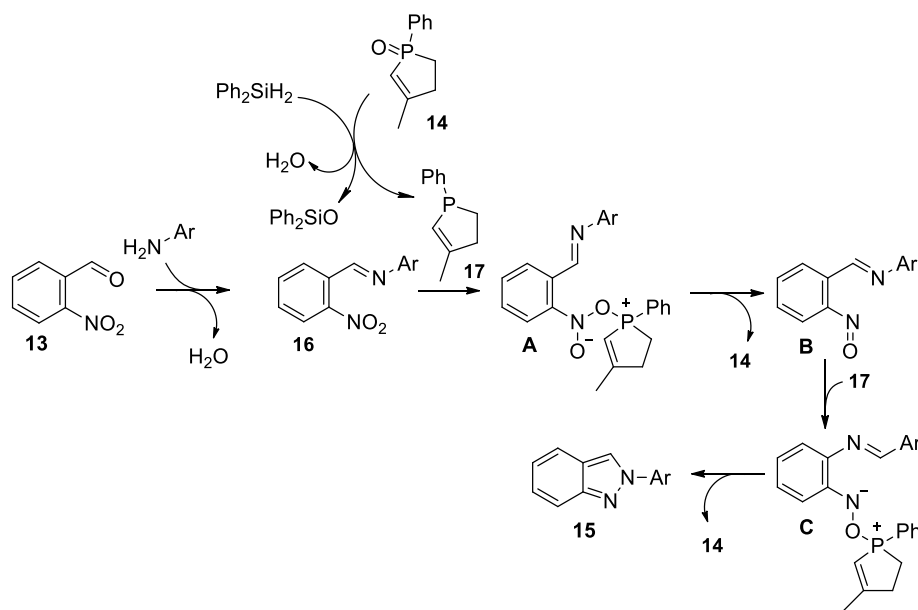
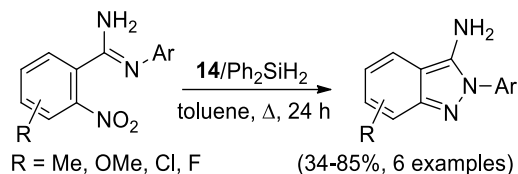
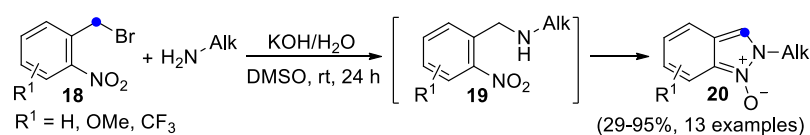


Схема 1.30



Взаимодействие *орто*-нитробензилбромидов **18** с первичными аминами в присутствии KOH в ДМСО идёт через промежуточные *орто*-нитробензиламины **19** с образованием индазол-*N*-оксидов **20** (схема 1.31) [50]. Индазол-*N*-оксиды **20** в этих же условиях были получены и непосредственно внутримолекулярной циклизацией соединений **19** (выходы 33-72%) [50].

Схема 1.31



орто-Нитробензилловые спирты **21** в реакциях с первичными аминами под действием УФ-облучения [51-53] или при нагревании в среде KOH/H₂O/PrⁱOH [54] превращаются в индазол-3-оны **22** по общей схеме 1.32. Авторы [51] предлагают путь протекания этого процесса по схеме 1.33. На первоначальном этапе под воздействием облучения происходит перераспределение электронной плотности в **22** с формированием промежуточного продукта **A**, который циклизуется в бензизоксазол **B**. Далее через стадии раскрытия оксазольного цикла с превращением в промежуточное соединение **C**, дегидратации с превращением в *орто*-нитрозобензальдегид **B**, присоединения амина либо по карбонильной группе с образованием **E**, либо по нитрогруппе с образованием **F** и дегидратации последних происходит формирование индазолонов **22**. Амины в этих процессах играют роль поставщиков атома азота в образующуюся индазолоновую систему. Когда в реакциях *орто*-нитробензилowego спирта **21a** (см. схему 1.34) в среде KOH/H₂O/PrⁱOH при 100 °C использовали в качестве реагентов бензил-, аллил- и пропаргил-амины, индазолы **22** выделить из реакционных смесей не удалось в отличие от случаев с алкиламинами и анилинами. В случае с бензиламином с небольшими выходами были выделены 2-фенилхиназолин **23a** и 3-фенилциннолин **24a**, пути образования которых из промежуточных соединений **D** и **E** (обозначения как на схеме 1.33) показаны в левой и правой частях схемы 1.34 [54]. Бензиламин в данном случае играет роль не только источника атома азота, но и источника атома углерода в образующиеся пиримидиновый и пиридазиновый циклы.

Схема 1.32

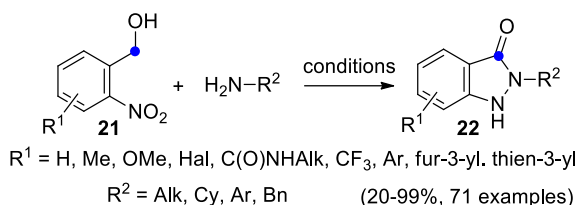


Схема 1.33

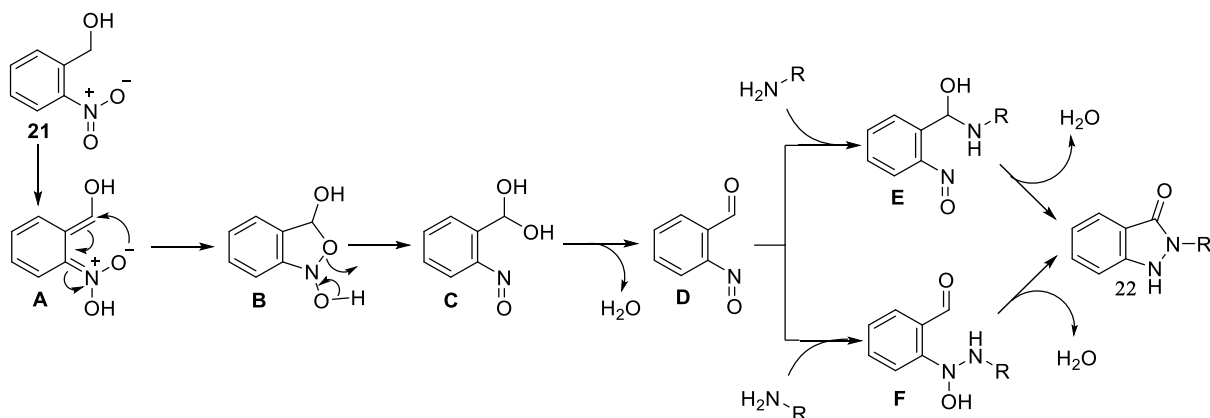
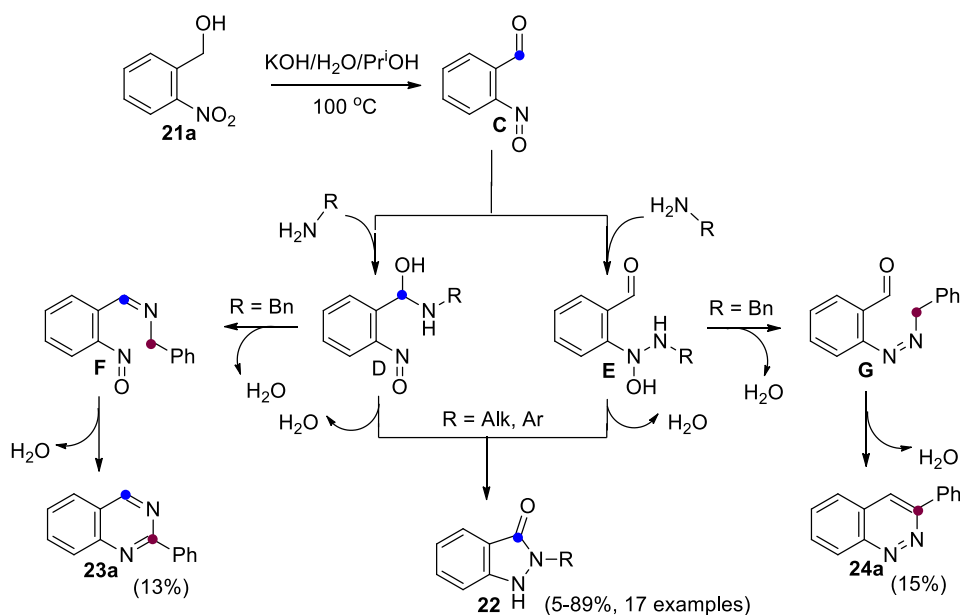


Схема 1.34



В реакциях *орто*-нитробензиловых спиртов **21** с анилинами в условиях, показанных на схеме 1.35, были получены продукты реакции Дэвиса-Бейрута – 3-алкоксииндазолы **25** [55]. Реакции идут с участием спиртов, используемых в качестве растворителей, по пути, изображённому на схеме 1.36. Однако варьирование спиртов показало, что не каждый спирт участвует в образовании продукта: в случае, например, использования Bu^tOH были получены индазолы **22** по схеме 1.32 ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (64%); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ (71%)). По схеме 1.32 протекала и реакция *орто*-нитробензинового спирта с бутиламино

в Pr^iOH ; 2-бутилиндазол-3-он был получен с выходом 63%. В случаях, когда в реакциях *орто*-нитробензилового спирта **21a** в условиях, указанных на схеме 1.35, были использованы анилины с гидроксильной группой в составе (см. структуры **A-E**), тетрациклы **26A-E** были получены (в скобках указаны выходы при проведении реакций в Pr^iOH и ДМСО). В случае использования анилина **A** из реакционной среды в Pr^iOH наряду с **26A** был выделен продукт **25** с $\text{R} = \text{H}$, $\text{Alk} = \text{Pr}^i$, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{OH}-2$ (структура **25A**), а при использовании **B** наряду с **26B** выделен индазоло[2,1-*a*]индазол-6-он (**27**).

Схема 1.35

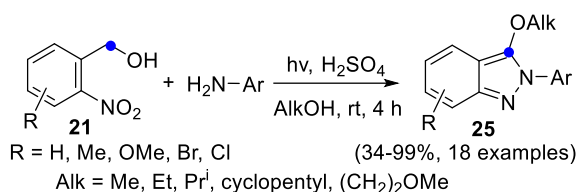
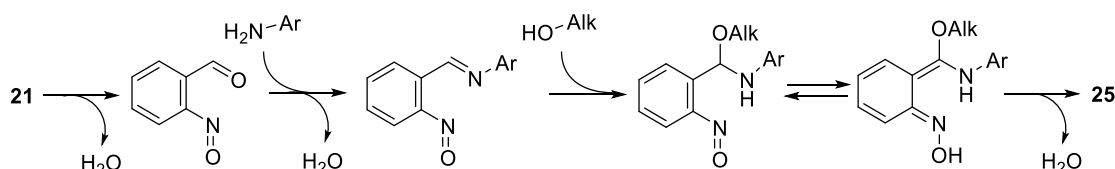
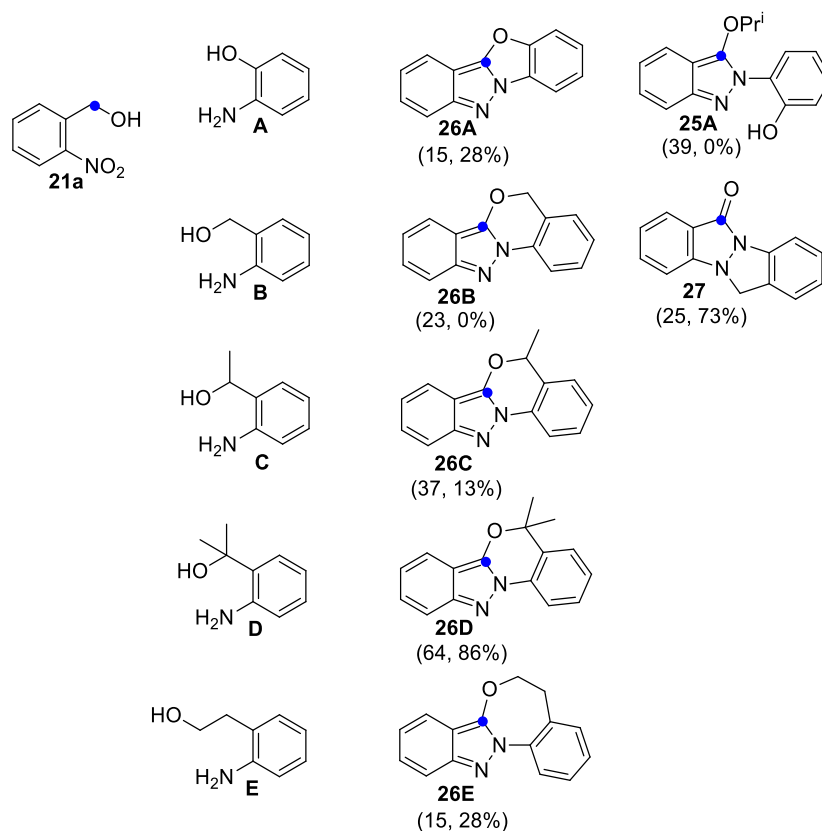
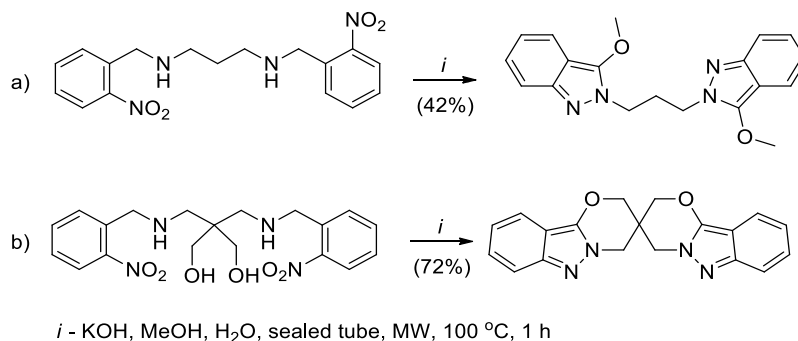


Схема 1.36

Структуры **A-E**, **26A-E**, **25A** и **27**

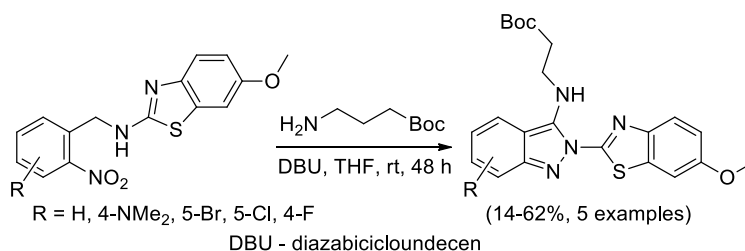
В группе Kurth [56] осуществлены двойные реакции Дэвиса-Бейрута, ведущие к *бис*-3-алкоксииндазолам, при использовании в качестве реагентов соединений с двумя концевыми *орто*-нитробензиламиными группами. Примеры этих реакций (а и б) приведены на схеме 1.37.

Схема 1.37



В реакциях *N*-(*орто*-нитробензил)бензотиазол-2-амин с *трет*-бутил-4-аминобутаноатом (NH₂CH₂CH₂NHBoc, Boc – *трет*-бутилоксикарбонил) последний в качестве амина замещает водород в третьем положении образующегося индазольного фрагмента (схема 1.38) [57].

Схема 1.38



Таким образом, при определённых условиях в реакциях замещённых в *орто*-положение нитрогруппой бензальдегидов, бензилбромидов и бензиловых спиртов с первичными аминами получают индазолы (см. схему 1.28), индазолосиды (см. схему 1.31) и индазолы (см. схему 1.32). Реакции *орто*-нитробензиловых спиртов с первичными аминами в спиртовых средах приводят к 3-алкоксииндазолам (реакции Дэвиса-Бейрута; см. схему 1.35). Внутримолекулярные реакции Дэвиса-Бейрута становятся возможными при использовании в качестве реагентов *орто*-нитробензиламинов в спиртовых средах, при этом при использовании соединений с двумя концевыми *орто*-нитробензиламиными группами получают *бис*-3-алкоксииндазолы (см. схему 1.37). Реакции, представленные в этом разделе, как правило, не требуют наличия в системе восстановителя (за исключением реакций на схеме 1.28), и протекают через промежуточное образование нитрозосоединений.

1.6 Различно *орто*-функционализированные нитроарены в синтезе индолов и карбазолов

В этом разделе рассмотрим многочисленные способы конструирования индольной и карбазольной систем из различно функционализированных в *орто*-положение нитроаренов с участием второго реагента или без него.

Индолы получают, например, из *орто*-алкинилнитроаренов **28** в катализируемом процессе восстановления нитрогруппы бис(катехолато)дибороном (B_2ctch_2) и внутримолекулярного замыкания с участием тройной связи и аминогруппы (схема 1.39) [58]. Межмолекулярный процесс между ацетиленовыми производными и *орто*-галонитроаренами **11** с цинком в качестве восстановителя нитрогруппы также приводит к индолам **29** (схема 1.40) [59].

Схема 1.39

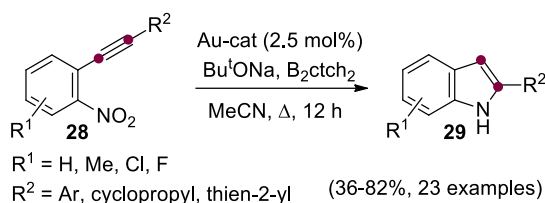
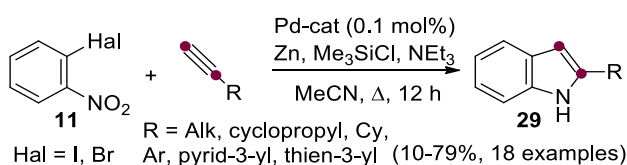
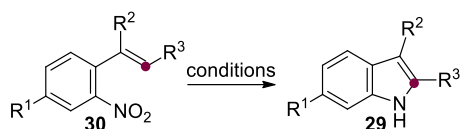


Схема 1.40



Индольным синтезом Кадогана-Сандберга названо превращение в индолы *орто*-нитростирольных производных **30** [60-62]. Условия проведения таких реакций собраны в табл. 2.

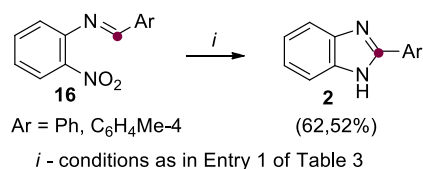
Таблица 2 – Данные по синтезу индолов из *орто*-нитростирольных производных

№	R ¹ / R ² / R ³	[M]	Восст-ль	Осн-ие	Раств-ль	t, °C	τ, ч	Кол-во прим.	Выход, %	Ссылка
1	H / H, Me, Et, Ph / H, Pr, Ar	Pd(OAc) ₂ (5 мол%), tmphen ^a (10 мол%)	HO(CO) ₆	—	ДМФА	100	10	10	40-95	60
2	H / H, Me, C(O)OEt, CN, Ph, Bn / H, Ar, Bz, тиен-2-ил	—	B ₂ pin ₂ ^b	KF	EtOH	Δ	12	25	25-95	61
3	H, Me, Br, Cl, CF ₃ / H, Cl, C(O)OMe, CN / H, C(O)H, C(O)OMe, Ar, Bz	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ (1 мол%), phen ^c (2.5 мол%)	HC(O)OPh	NEt ₃	MeCN	140	3-12	21	45-98	62

^a tmphen – 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин^b pin – пинаколат^c phen – фенантролин

В группе Driver [60] в условиях, описанных в строке 1 табл. 2, кроме *орто*-нитростирольных производных **30** использовали *N*-бензилиден-*орто*-нитроанилины **16**, при этом получали бензимидазолы **2** (схема 1.41).

Схема 1.41



В группе Ragaini [62] в условиях, описанных в строке 3 таблицы 3, из *орто*-нитро-1,1'-бифенила (**31**) получили карбазол **32** (схема 1.42), из халконового производного **33a** – хинолин-4-он **34a** (схема 1.43).

Схема 1.42

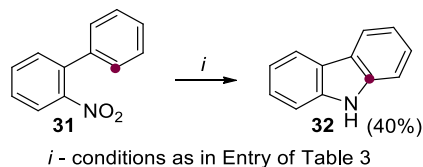
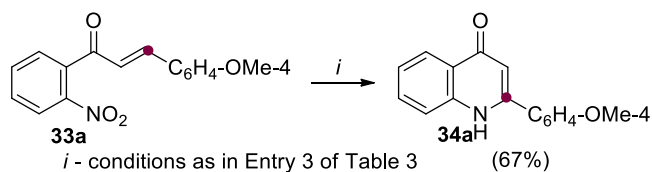


Схема 1.43



В научной группе В. А. Мамедова [63-65] из (*орто*-нитрофенил)пировиноградной кислоты (**35a**), её эфиров **35b-d** и амида **35e** (схема 1.44a) и метил-3-(*орто*-нитрофенил)глицидата (**36**) (схема 1.44b) под действием дитионита натрия в водно-диоксановой среде были получены индол-2-карбоновая кислота (**37a**), её эфиры **37b-d** и амид **37e**. В процессе превращения глицидата **36** в индолкарбоновую кислоту **37b** происходит восстановление нитрогруппы, перегруппировка Мейнвальда с перемещением атома водорода от первого атома эпоксидного кольца ко второму и разрывом связи C2-O, внутримолекулярная циклизация с участием амино- и карбонильной групп и ароматизация системы, сопровождаемая выделением воды (схема 1.45).

Схема 1.44

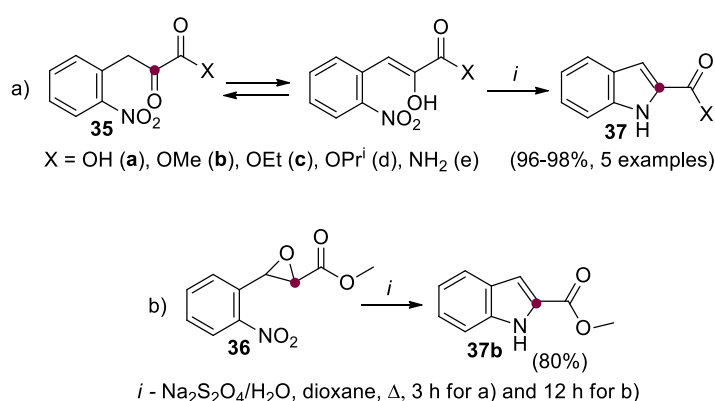
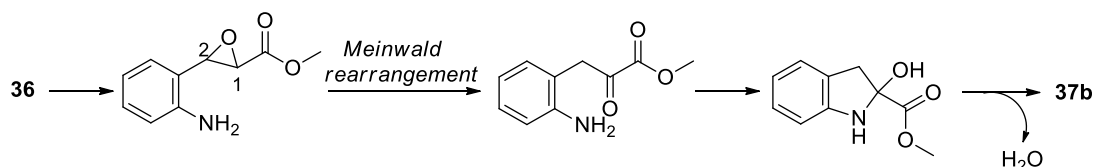
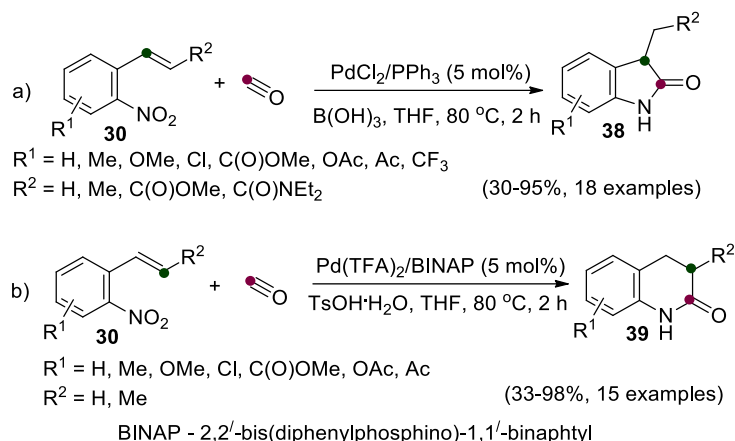


Схема 1.45



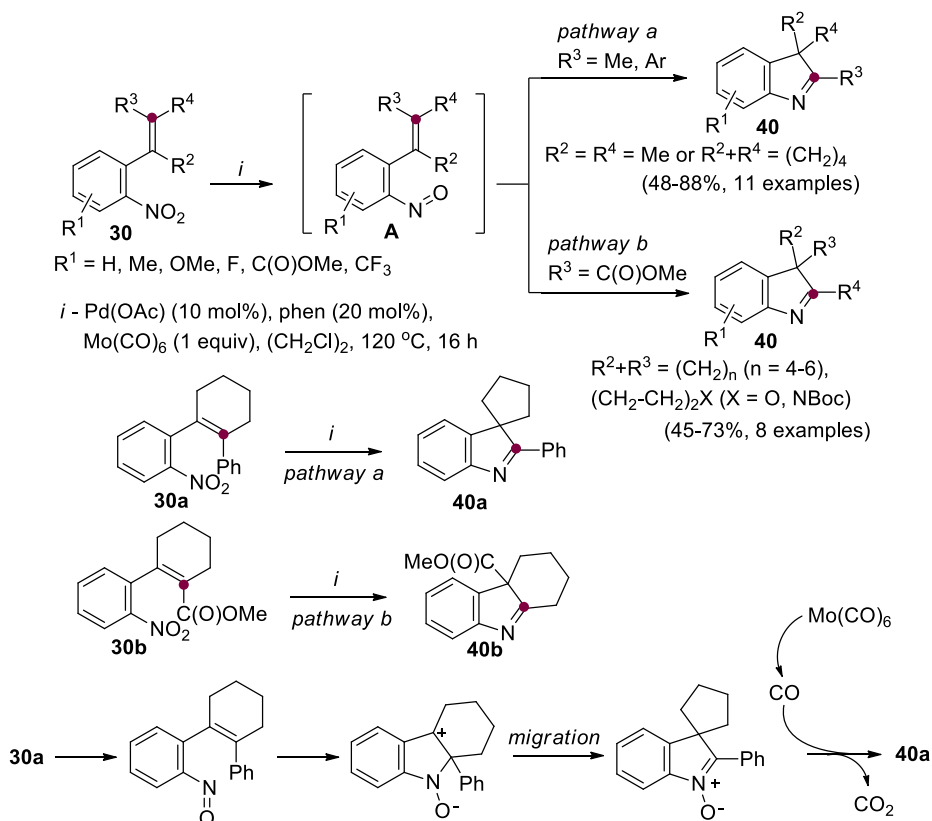
В группе Li [66] подобраны условия для образования пирролидинового и пиперидинового колец в реакциях *орто*-нитростиролов **30** с CO в качестве источника атома углерода в Pd-катализируемых процессах с участием В(ОН)₃ и TsOH·H₂O в качестве кислых агентов (схемы 1.46a и 1.46b соответственно). В зависимости от того, с каким из атомов углерода двойной связи в стиролах **30** будет связываться атом углерода в CO, образуются индолин-2-оны **38** (схема 1.46a) или 3,4-дигидрохинолин-2-оны **39** (схема 1.46b) (атом углерода в стиролах, участвующий в образовании C-C связи, окрашен в зелёный цвет).

Схема 1.46



В группе Driver [67] показано, что полностью замещённые по двойной связи *орто*-нитростирола **30** в присутствии палладиевого катализатора и $\text{Mo}(\text{CO})_6$ в качестве восстановителя через промежуточное *орто*-нитрозостирольное производное **A** претерпевают циклизацию в индолы **40** (см. схему 1.47) с одновременной миграцией одного из терминальных заместителей. На схеме 1.47 представлены два частных случая путей *a* и *b*, и приведён путь трансформации соединения **30a** в **40a**. В этих превращениях не происходит полного восстановления нитрогруппы до аминогруппы; нитрогруппа восстанавливается до нитрозогруппы и дальше происходят процессы циклизации и миграции заместителей.

Схема 1.47



2-Арилиндолы получены в катализируемом *one-pot* процессе между *орто*-нитробензилбромидами и *N*-тозиларилгидразонами с добавлением на второй стадии трифенилфосфина, обеспечивающего восстановление нитрогруппы в промежуточно образующихся *орто*-нитростиролах (схема 1.48) [68]. В этих же реакционных условиях при использовании *N*-тозилдиарилгидразонов были получены 2,3-диарилиндолы (схема 1.49а), путь образования которых из промежуточных стирольных производных, сопровождаемый миграцией арильного фрагмента показан на схеме 1.49б [68].

Схема 1.48

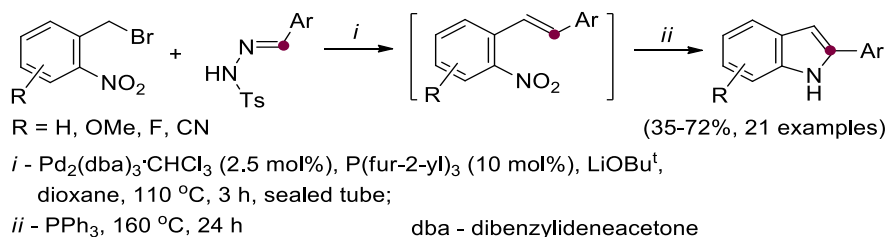
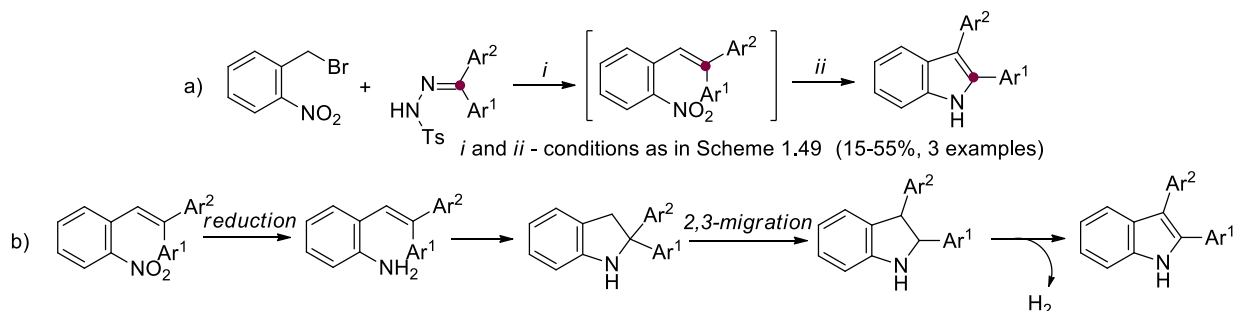
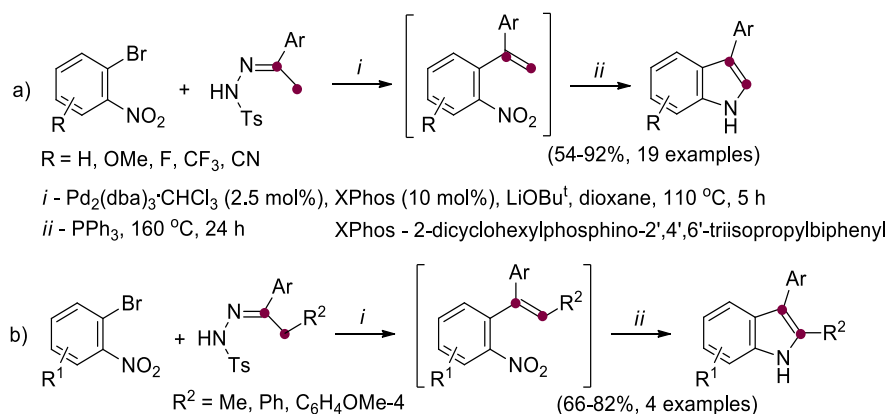


Схема 1.49



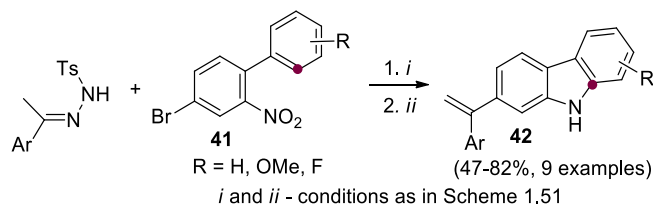
3-Арилиндолы в сходных реакционных условиях были получены из *орто*-нитробромбензолов и *N*-тозиларил(метил)гидразонов (схема 1.50а) [69]. Если метильная группа в гидразоне имела дополнительный метильный (то есть вместо метильной группы этильная) или арильный заместители, то они становились заместителями во втором положении индолов (схема 1.50б). В данных случаях *N*-тозиларил(метил)гидразон поставляет два атома углерода в образование индольной системы.

Схема 1.50



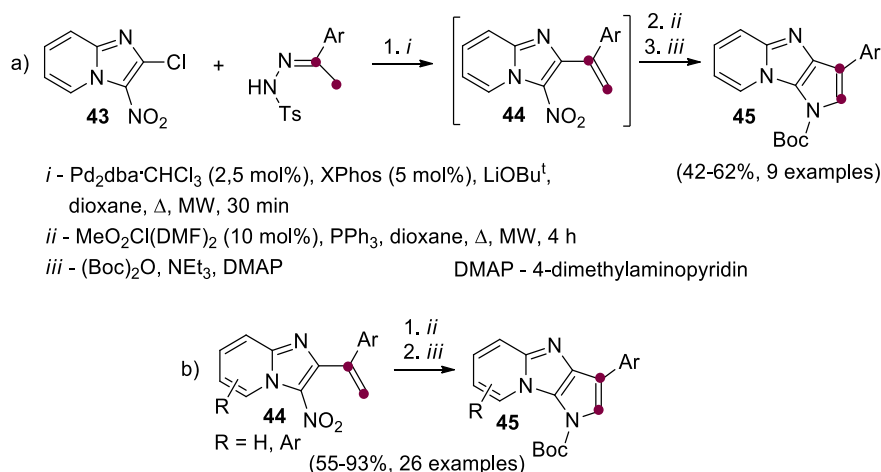
При взаимодействии 4(или 5)-бром-орто-нитроарилбензолов **41** с *N*-тозиларил(метил)гидразонами были получены 4(или 5)-(1-арилвинил)карбазолы **42** (схема 1.51) [69].

Схема 1.51



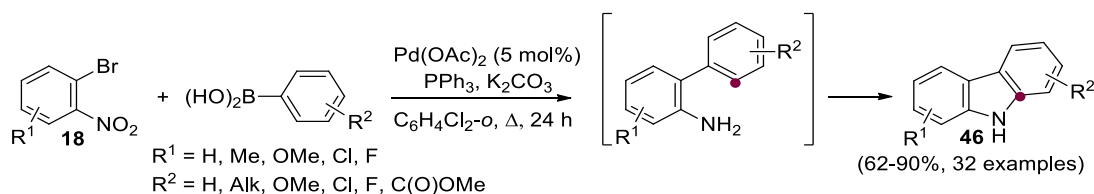
Аналогично тому, как орто-нитробромбензолы в реакциях с *N*-тозиларил(метил)гидразонами были превращены в 3-ариллиндолы (см. схему 1.50a), 2-хлор-3-нитроимидазо[1,2-*a*]пиридин (**43**) в реакциях с *N*-тозиларил(метил)гидразонами через промежуточные 3-нитро-2-(1-арилвинил)имидазо[1,2-*a*]пиридины **44** был превращён в 3-арилпирролоимидазо[1,2-*a*]пиридины **45** (схема 1.52a) [70]. Соединения **45** были получены и непосредственно из соединений **44** (схема 1.52b) [70].

Схема 1.52



Карбазолы **46** были получены в реакциях орто-нитробромбензолов **18** с арилбороновыми кислотами (схема 1.53) [71].

Схема 1.53



Poudel и Lee [72] в синтезе карбазолов использовали в качестве реагентов с одной стороны орто-нитрокоричный альдегид или орто-нитрохалконы, с другой – эфиры β-кетокислот или дибензилкетоны (выходы 68-88%). Схема 1.54a демонстрирует

синтез карбазолов **47** из *орто*-нитрокоричного альдегида **48** и эфиров β -кетокарбоновых кислот **49** с эквимолярным количеством Cs_2CO_3 в реакционной среде, схема 1.54b – синтез карбазолов из *орто*-нитрохалконовых производных и этиловых эфиров β -кетокарбоновых кислот с удвоенным количеством основания, что привело к декарбэтоксилированным продуктам. На схеме 1.55 показан путь протекания реакций, изображённых на схеме 1.54a. Из представленных схем видно, что в образовании индольного фрагмента задействованы атомы лишь первого реагента (соединения **48** или *орто*-нитрохалконов), второй реагент принимает участие в достраивании индола до карбазола.

Схема 1.54

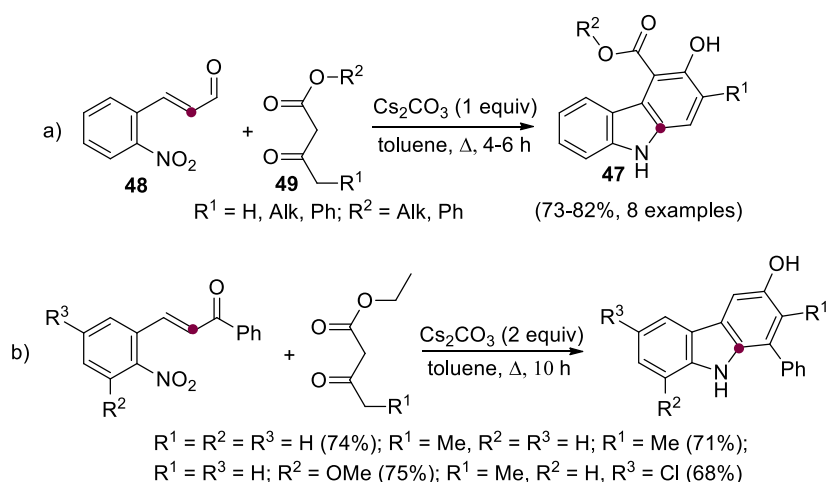
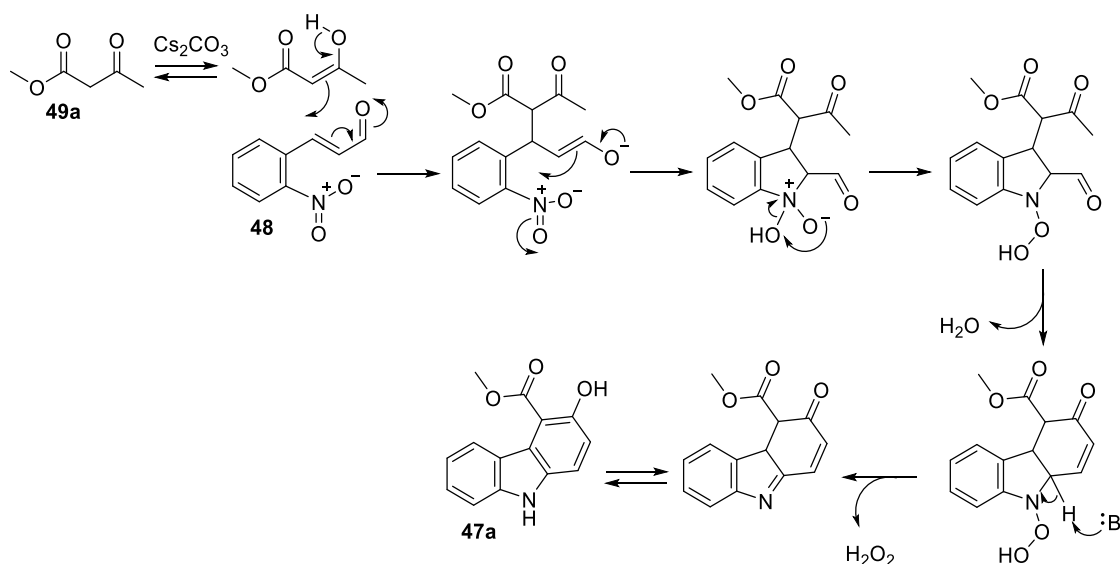


Схема 1.55



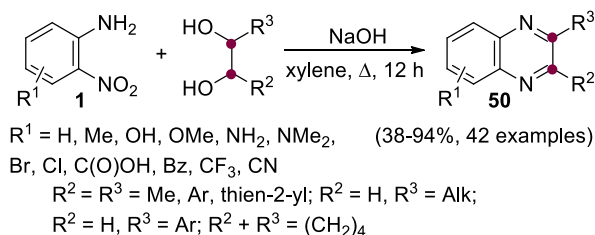
Таким образом, индольная система в основном образуется в результате восстановительной циклизации *орто*-нитростирольных производных (см. схему табл. 2, схемы 1.41, 1.44a, 1.47). Даже когда используются другие функционализированные *орто*-нитроарены в сочетании с другими реагентами для создания индольной системы,

промежуточными соединениями становятся *орто*-нитростирольные производные (см. схемы 1.48, 1.49, 1.50). Карбазолы образуются в реакциях восстановительной циклизации *орто*-арилзамещённых нитроаренов (см. схемы 1.41, 1.51, 1.53) или при достраивании индольной системы другим фрагментом в составе молекулы, как это представлено на схеме 1.55. Когда в реакциях с *орто*-нитростирольными производными используется в качестве реагента CO, образуются индолин-2-оны (схема 1.46). В создании индольной системы используются и ацетиленовые производные *орто*-нитроаренов (схемы 1.39, 1.40). Отметим процессы, которые идут без полного восстановления нитрогруппы, через промежуточные нитрозосоединения: это образование полностью замещённых в гетероциклический фрагмент индолов из полностью замещённых по двойной связи *орто*-нитростиролов (схема 1.47) и образование карбазолов в реакциях *орто*-нитрокоричного альдегида или *орто*-нитрохалконов с эфирами β -кетокислот или дибензилкетонами (схемы 1.54, 1.55).

1.7 *орто*-Нитроанилины и *орто*-динитробензолы в синтезе хиноксалинов

Реакции *орто*-нитроанилинов **1** или *орто*-динитробензолов **6** с вицинальными диолами под действием катализаторов на основе переходных металлов в присутствии восстановителей или без них приводят к хиноксалинам **50**. В качестве катализаторов переходных металлов в реакциях с вицинальными диолами используют комплекс Кнёлькера [6, 73] и другие соединения железа [5], соединения кобальта [74-76], меди [77], иридия [78], рутения [79] и никеля [80]. Есть примеры превращения нитроанилинов **1** в хиноксалины **50** в реакциях с вицинальными диолами без участия металлокатализаторов под воздействием NaOH в кипящем ксилоле (схема 1.56) [81] или толуоле (выходы 46-98%) [82]. В этих условиях к хиноксалинам **50** приводят и *орто*-динитробензолы **6** (выходы 33-54%). В качестве источников углерода в реакциях с нитроанилинами **1** используются также и α -кетоспирты (выходы 46-98%) [82].

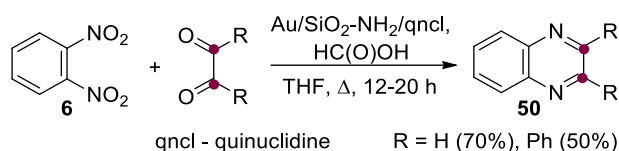
Схема 1.56



Когда в реакциях с нитроанилинами **1** или динитробензолами **6** применяют α -дикетоны поставляющие два атома углерода в образование хиноксалиновой системы **50**,

присутствие восстановителя становится необходимым. В качестве восстановителя нитрогруппы используют муравьиную кислоту (схема 1.57) [83], гидразингидрат [84], H_2 [85, 86].

Схема 1.57



В водных средах с дибороновой кислотой (схема 1.58) [87] или с B_2ctch_2 [88] реакции нитроанилинов **1** или динитробензолов **6** с α -дикетонами идут с образованием 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинов **51**. Предполагаемая роль борсодержащих соединений в этих процессах заключается в координировании первоначально образующихся хиноксалинов **50** и молекул воды с образованием переходных состояний типа **A**, в которых молекула воды играет роль источника атомов водорода на пути к тетрагидрохиноксалинам **51** (схема 1.59) [87]. Роль воды как источника атомов водорода в этих процессах доказана контрольными опытами с дейтерированной водой в качестве растворителя (схема 1.60) [87]. Когда в реакцию с **1** брали α -кетоефиры, получали 3,4-дигидрохиноксалин-2-оны **52** (схема 1.61) [88].

Схема 1.58

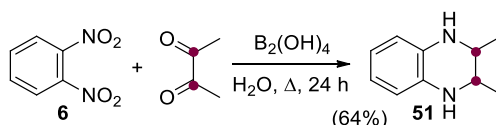


Схема 1.59

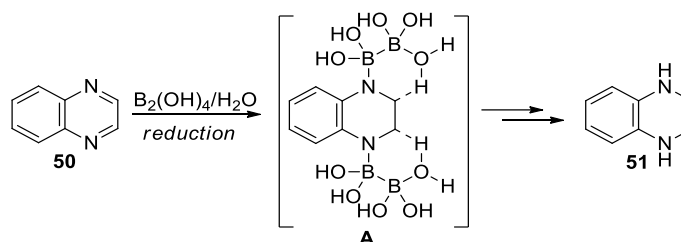


Схема 1.60

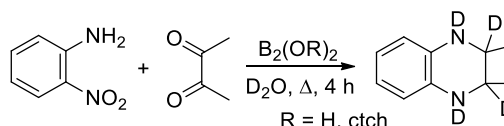


Схема 1.61



Таким образом, реакциями *орто*-нитроанилинов и *орто*-динитробензолов с вицинальными диолами, α -кетоспиртами и α -дикарбонильными соединениями в различных реакционных условиях получены хиноксалины, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалины и 3,4-дигидрохиноксалин-2-оны.

1.8 *орто*-Нитроацетофеноны и *орто*-нитробензиловые спирты в синтезе хиназолинов

В построении хиназолиновой системы из *орто*-нитроацетофенонов и *орто*-нитробензиловых спиртов должны участвовать соединения, предоставляющие атом азота и атом углерода. Атом углерода, как и в предыдущих случаях конструирования гетероциклических структур, может быть предоставлен спиртами, если в системе присутствует катализатор на основе переходных металлов или альдегидом в системе с восстановителем. Недостающий атом азота может быть предоставлен аммиаком или другой азотсодержащей компонентой. При таком подходе к построению хиназолиновой системы реакции должны быть трёхкомпонентными, что чаще всего и реализуется на практике.

Хиназолины **23** были получены в катализируемых содержащим наночастицы золота гетерогенным катализатором трёхкомпонентных реакциях между *орто*-нитроацетофенонами **53**, аммиаком и спиртами (схема 1.62) [89]. В этом процессе под действием частиц золота спирт превращается в альдегид, а под действием аммиака ацетофеноны **53** – в соответствующие иминные производные **A**. Освободившийся при восстановлении спирта водород соединяется с частицами золота и восстанавливает нитрогруппу в **A** до аминогруппы в **B**. Промежуточное соединение **B** взаимодействует с альдегидом, переходя в **C**, а последнее при контакте с катализатором циклизуется с образованием хиназолина **23** (схема 1.63).

Схема 1.62

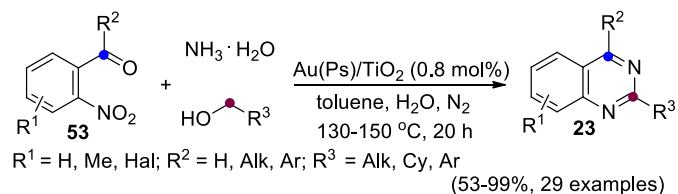
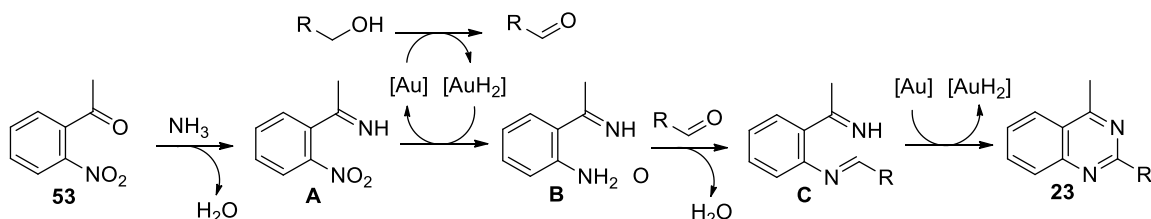
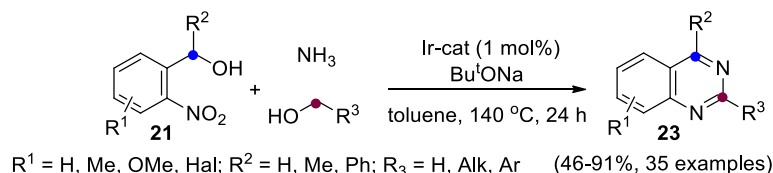


Схема 1.63



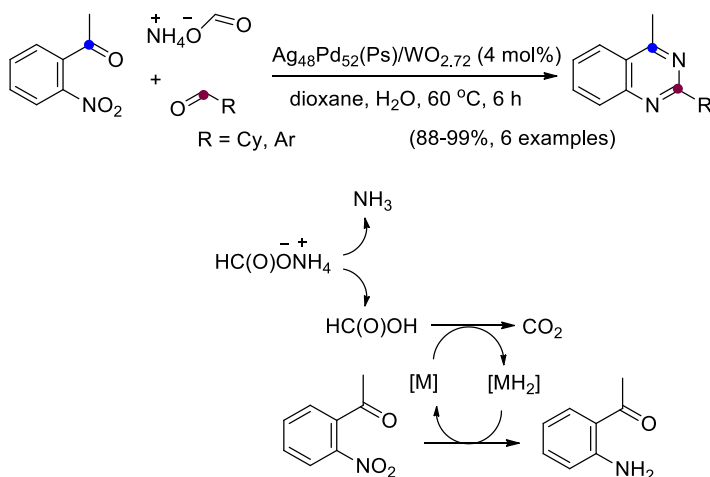
В трёхкомпонентных реакциях между *орто*-нитробензиловыми спиртами **21**, другими спиртами и аммиаком (схема 1.64) иридиевый катализатор запускает процессы превращения бензиловых спиртов в ацетофеноновые производные, других спиртов в альдегиды, высвобождая при этом водород, необходимый для восстановления нитрогруппы и протекания последующих превращений на пути к хиназолинам **23** [90].

Схема 1.64



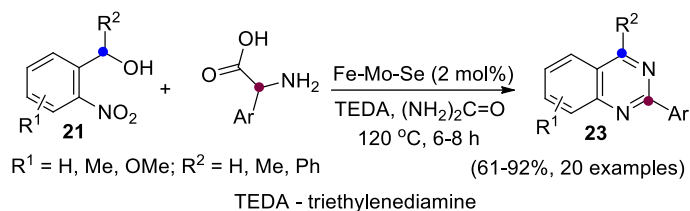
Хиназолины получены в катализируемом процессе из *орто*-нитроацетофенона, формиата аммония и альдегидов (схема 1.65), в котором формиат аммония выполняет роль источника аммиака и восстановителя нитрогруппы (см. в нижней части схемы 1.66) [40].

Схема 1.65



Производные глицина использованы в реакциях с *орто*-нитробензиловыми спиртами **21** как соединения, поставляющие одновременно атомы С и N в образование хиназолинов **23** (схема 1.66) [91]. Подобно тому, как это изображено на схеме 1.9, под действием катализатора аминокислота превращается в альдегид, выделяя при этом CO_2 и NH_3 , катализатор превращает бензиловый спирт **21** в ацетофенон, высвобождая при этом водород, необходимый для восстановления нитрогруппы. Далее процесс сводится к взаимодействию ацетофенона, аммиака и альдегида, как и для многих описанных выше случаев.

Схема 1.66

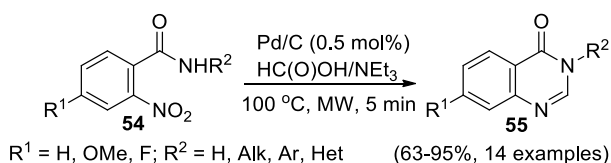


Таким образом, в катализируемых процессах в присутствии источников атома углерода, какими выступают обычно спирты и альдегиды, и источников атома азота, каким может быть аммиак или соединения, его генерирующие, *орто*-нитроацетофеноны и *орто*-нитробензиловые спирты превращены в хиназолины.

1.9 *орто*-Нитробензамиды, *орто*-нитробензонитрилы, *орто*-нитробензальдегиды и *орто*-нитробензиловые спирты в синтезе хиназолин-4-онов

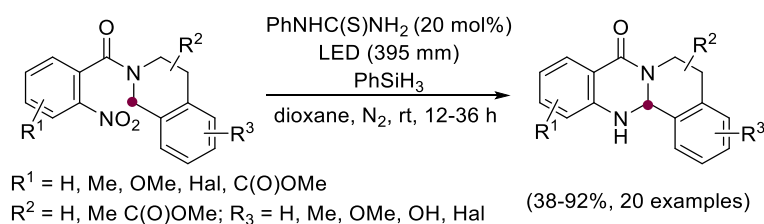
На схеме 1.6 изображено превращение *орто*-нитроанилинов **1** в бензимидазолы **2** под действием муравьиной кислоты в присутствии палладиевого катализатора. В этих же условиях *орто*-нитробензамиды **54** превращаются в хиназолин-4-оны **55** (схема 1.67) [21]. Муравьиная кислота играет роль восстановителя и реагента, поставляющего атом углерода в образующуюся хиназолиновую систему.

Схема 1.67



По аналогии с процессом, изображённым на схеме 1.17, из *орто*-нитробензамидов с 1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновым фрагментом в качестве амидной составляющей в процессе восстановления и внутримолекулярной циклизации получены 1,2,3,4-тетрагидроизохино-1,2-дигидрохиназолиновые конденсированные системы (схема 1.68) [28]. Аналогичные процессы идут и в соединениях с пирролидиновым кольцом вместо пиперидинового (выходы 75-94%) [28].

Схема 1.68



В качестве исходных соединений в синтезе хиназолин-4-онов **54** часто выступают *орто*-нитробензонитрилы **56**. Нитрильная группа склонна к превращению в амидную в процессе гидролиза, и это является обязательной стадией на пути от *орто*-нитробензонитрилов **56** к хиназолинонам **54** в реакциях с соединениями, поставляющими атом углерода, какими могут быть спирты [92], альдегиды или кетоны [93-95], арильные производные глицина [22]. Спирты, восстанавливаясь до альдегидов под действием катализаторов на основе переходных металлов, высвобождают водород, который расходуется на восстановление нитрогруппы (этот процесс продемонстрирован, например, на схеме 1.2). Когда в реакциях используются альдегиды или кетоны в качестве источников атома углерода, в системе необходимо присутствие восстановителя наряду с катализатором [93, 94] или без него [95]. В реакции образования 2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-она **57**, изображённой на схеме 1.69, в качестве восстановителя выступает α -D-глюкоза, которая в основной среде генерирует водород, необходимый для восстановления нитрогруппы (см. схему 1.70) [95].

Схема 1.69

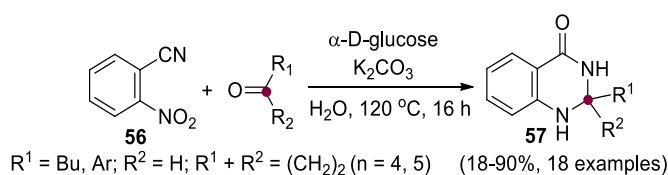
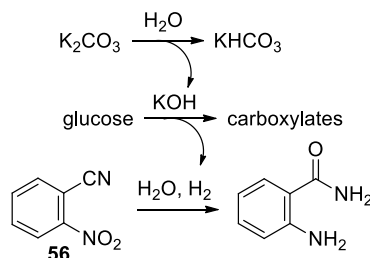
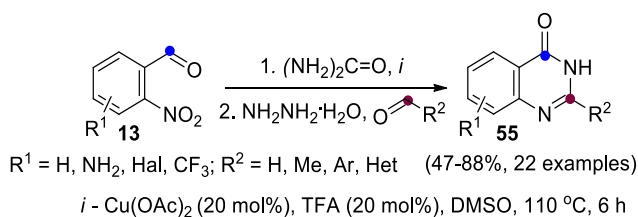


Схема 1.70



Sahoo and Pal [96] разработали one-pot способ получения хиназолин-4-онов **55** из *орто*-нитробензальдегидов **13**, мочевины, других альдегидов, гидразингидрата и каталитической системы $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /трифторуксусная кислота (TFA) (схема 1.71).

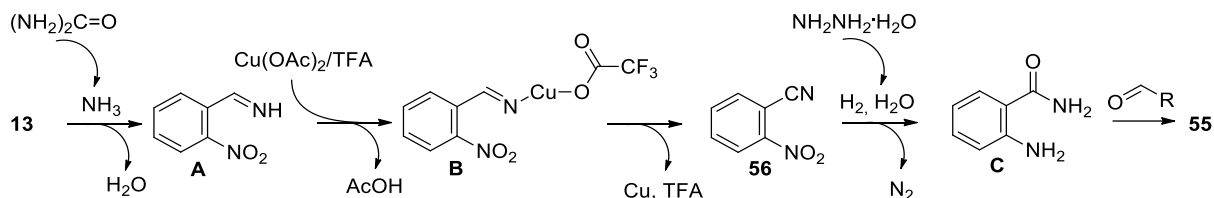
Схема 1.71



В этом процессе мочевины генерирует аммиак, при взаимодействии с которым альдегид **13** переходит в имин **A**. Из последнего под действием ацетата меди и

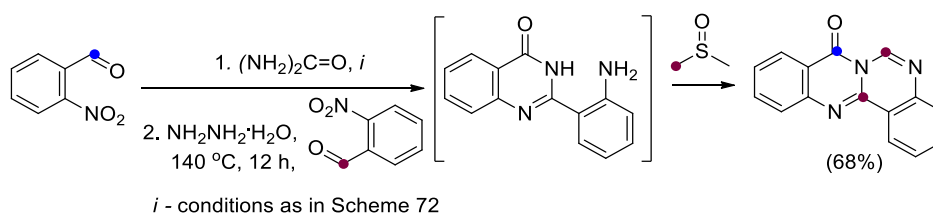
трифторуксусной кислоты образуется соль **B**, переходящая в *орто*-нитробензонитрил **56**. Гидразин в этом процессе играет роль восстановителя нитрогруппы, генерируя водород, и с участием воды превращает **56** в *орто*-аминобензамид **C**, который в реакциях с альдегидами образует продукт **55** (схема 1.72) [96].

Схема 1.72



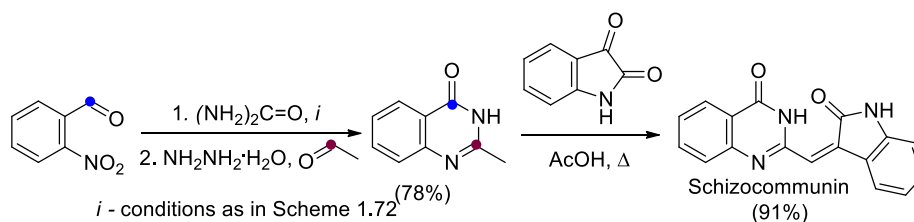
Когда в реакции *орто*-нитробензальдегида в этих же условиях на второй стадии в качестве альдегидной составляющей использовали тот же *орто*-нитробензальдегид, получили хиназолино[4,3-*b*]хиназолин-8-он, в процессе образования которого ДМСО играет роль не только растворителя, но и реагента, предоставляющего атом углерода в построение конденсированного с хиназолином гетероцикла (схема 1.73) [96].

Схема 1.73



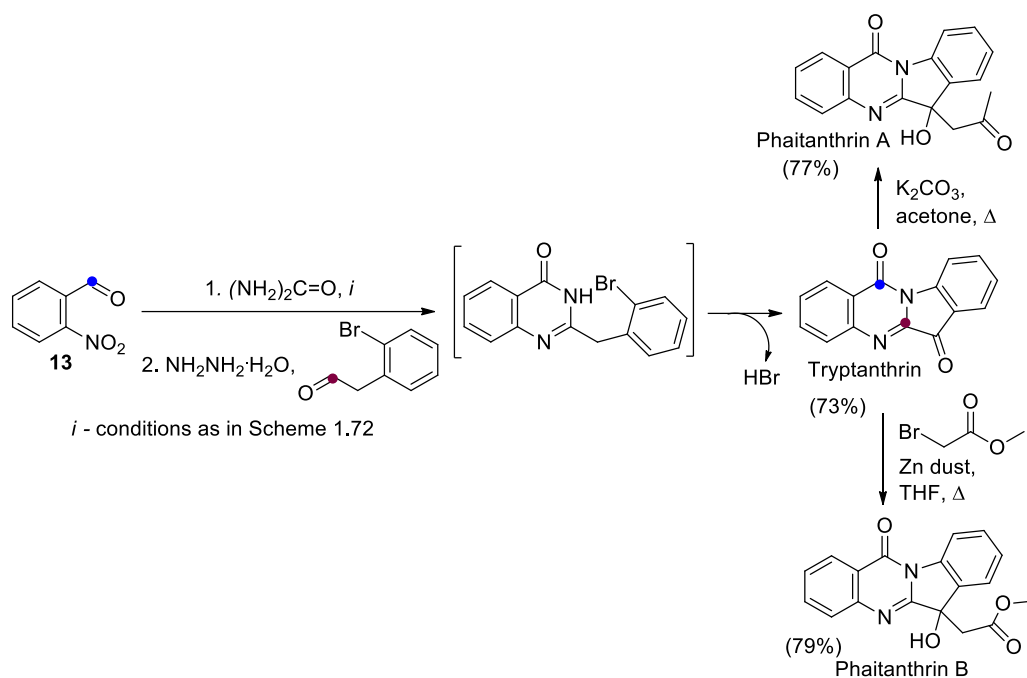
При использовании ацетальдегида в этой реакции, получали 2-метилхиназолин-4-он, который при взаимодействии с изатинном в кипящей уксусной кислоте ведёт к грибовому природному алкалоиду шизокоммунину (схема 1.74) [96].

Схема 1.74



Применение 2-(2-бромфенил)ацетальдегида в качестве альдегидной составляющей привело к образованию природного соединения триптантрина, которое при перемешивании с K₂CO₃ образовывало природное соединение файтантрин А, а в реакции Реформатского с 2-бромацетатом – файтантрин В (схема 1.75) [96].

Схема 1.75



В группе Phan [97] 1,2,3,4-тетрагидроизохино[1,2-*b*]хиназолин-4-оны **58** получены реакциями *орто*-нитробензиловых спиртов **21** с 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами (схема 1.76). Механизм этого превращения приведён на схеме 1.77. Добавление в реакционную среду элементарной серы, TEDA и мочевины приводит к образованию конденсированного с тетрагидрохинолиновой системой хиназолин-4-тиона **59** (схема 1.78) [97].

Схема 1.76

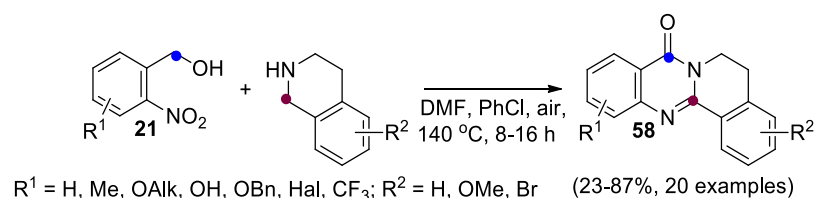


Схема 1.77

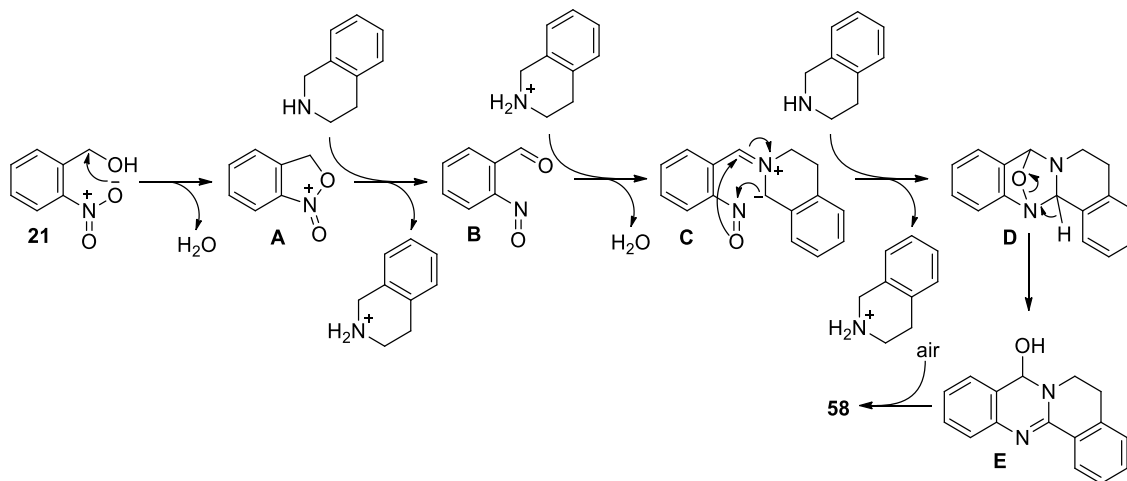
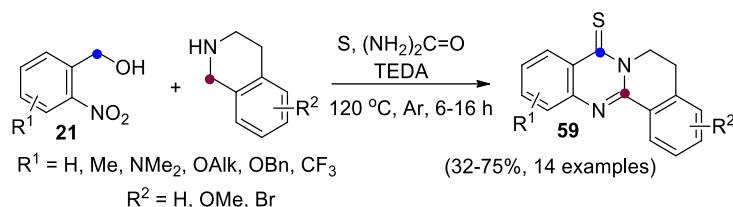


Схема 1.78



Таким образом, для формирования хиназолиновой системы из *орто*-нитробензамидов и *орто*-нитробензонитрилов помимо восстановителя необходим источник атома углерода, а для получения хиназолинов из *орто*-нитробензальдегидов и *орто*-нитробензиловых спиртов нужны источники как углерода, так и азота. Примечательно, что взаимодействие *орто*-нитробензиловых спиртов с 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами, ведущее к образованию 1,2,3,4-тетрагидроизохино[1,2-*b*]хиназолин-4-онов (схема 1.76), идёт без добавления в реакционную среду катализаторов и восстановителей, через промежуточные нитрозосоединения (см. схему 1.77).

1.10 *орто*-Нитробензальдегиды, *орто*-нитроацетофеноны, *орто*-нитробензиловые спирты и *орто*-нитробромбензолы в синтезе хинолинов и хинолинонов

Классическим методом синтеза хинолинов является реакция Фридлендера между *орто*-аминобензальдегидами и альдегидами или кетонами с метиленовой или метильной группой рядом с карбонильной, протекающая в присутствии оснований. Во избежание побочных эффектов, связанных, например, с самоконденсацией *орто*-аминобензальдегидов, проводят реакции *орто*-нитробензальдегидов с альдегидами [98] или спиртами [13, 99, 100], способными предоставить два атома углерода в образование пиридинового кольца в хинолине. В катализируемых переходными металлами процессах спирт становится источником водорода, который восстанавливает нитрогруппу, сам при этом превращается в альдегид (см. схему 1.2), что обеспечивает дальнейшее протекание процесса по схеме реакции Фридлендера.

В качестве спиртовой составляющей при получении хинолинов **60** в катализируемых реакциях с *орто*-нитробензальдегидами **13** и *орто*-нитроацетофенонами **53** Li с соотрудниками используют замещённые в первое положение арильными фрагментами этиловые или пропиловые спирты, при этом арильный фрагмент становится заместителем во втором положении хинолинов (схема 1.79) [99]. Путь протекания процесса изображён на схеме 1.80.

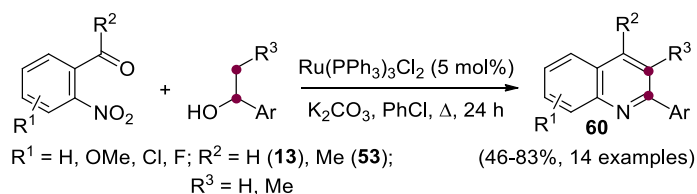
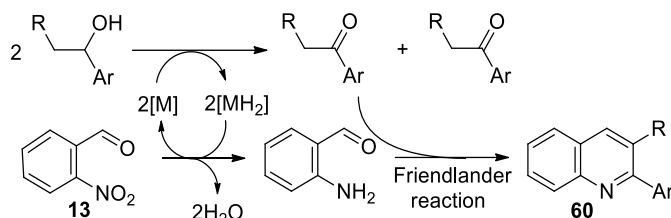


Схема 1.80



В группе Sanz [100] в качестве спиртовой компоненты в аналогичных процессах использованы бутан-2,3-диольные производные (схема 1.81), путь взаимодействия которых с бензальдегидом показан на схеме 1.82.

Схема 1.81

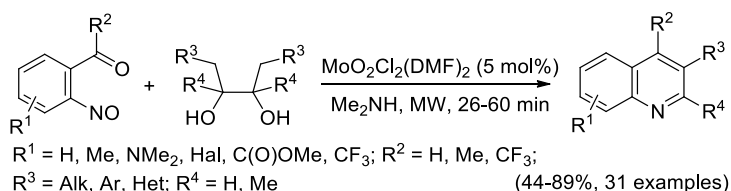
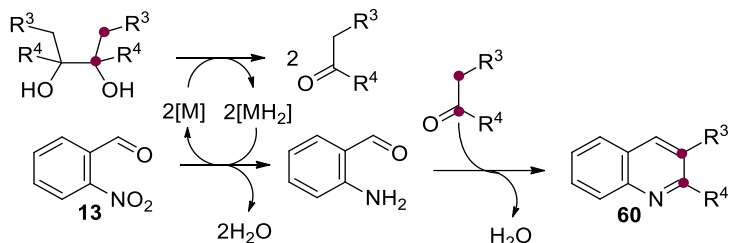


Схема 1.82



Когда в реакциях со спиртами, поставляющими атомы углерода в построение хинолиновой системы, используют *орто*-нитробензиловые спирты, под действием катализатора происходит восстановление гидроксильных групп в обоих реагентах (реагенты окрашены в красный цвет на схеме 1.84) и восстановление нитрогруппы, после чего процесс сводится к реакции Фридлендера между образующимися альдегидом или кетоном и *орто*-аминобензальдегидом или *орто*-аминоацетофеноном (окрашены в синий цвет на схеме 1.83) [101-106]. Проводимые в этом направлении работы связаны, прежде всего, с подбором катализаторов, улучшающих качество процессов. Иногда и восстановители используются в этих реакциях. Табл. 3 суммирует условия протекания данного рода процессов.

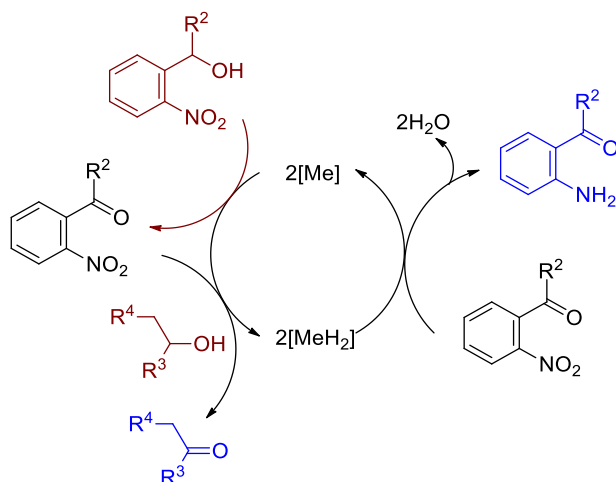
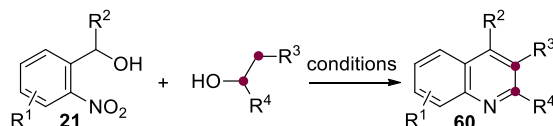


Таблица 3 – Данные по синтезу хинолинов из *орто*-нитробензиловых спиртов и других спиртов



№	R ¹ / R ² / R ³ / R ⁴	[Me]	Восст-ль	Осн-ис	Раств-ль	t, °C	τ, ч	Кол-во прим.	Выход, %	Ссылка
1	H, OMe, Cl/ H / H, Alk, Ph / H, Ar	Ru ₃ (CO) ₂ / dppf ^a	–	Bu ^t OK	ТАА ^b	150	18-20	25	40-79	101
2	H, OMe, Cl, F / H, Me, CF ₃ / H, Me, Ph / H, Pr, Ar	dppf ^a	HC(O)OH	NPr ₃	толуол	150	24	18	39-79	102
3	H / H / H, Alk / Ar, pyrid-2-yl	Ir-кат.	–	KOH	H ₂ O	100-120	24	7	69-92	103
4	H / H / Alk, Ar / H	NiCl ₂ /ДМФА/ phen	–	Bu ^t OK	<i>n</i> -ксилол	130	20	6	30-82	104
5	H, OMe / H / H / Ar, Het	Pd(Ps)/ZnO	–	–	–	130-150	24	28	63-89	105
6	H, Me, OMe, Hal / H, Me, Et, Cl, F, Ar / H, Alk / Ar, Het	Комплекс Кнёлкера/ Me ₃ NO	–	–	толуол	160	24-48	39	22-90	106

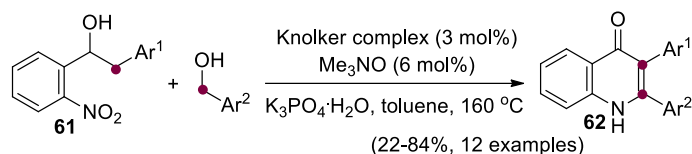
^a dppf – бис(дифенилфосфино)ферроцен

^b ТАА – *трет*-амиловый спирт

орто-Нитробензиловые спирты структуры **61**, содержащие метиленовую группу по соседству с СНОН фрагментом, в катализируемых комплексом Кнёлкера реакциях с

бензиловыми спиртами, в присутствии основания превращаются в хинолин-4-оны **62** (схема 1.84) [106].

Схема 1.84



Замещённые во второе положение хинолин-4-оны получены в катализируемых палладием трёхкомпонентных реакциях между *орто*-нитробромбензолами, ацетиленовыми производными и Mo(CO)₆ (схема 1.85) [107]. Высвобождаемая из Mo(CO)₆ молекула CO создаёт фрагмент C=O в хинолиноне, а ацетиленовое производное служит источником ещё двух недостающих атомов углерода. Путь этого превращения с участием палладиевого катализатора, CO, воды, вместе с катализатором и Mo(CO)₆ принимающей участие в восстановлении нитрогруппы, показан на схеме 1.86.

Схема 1.85

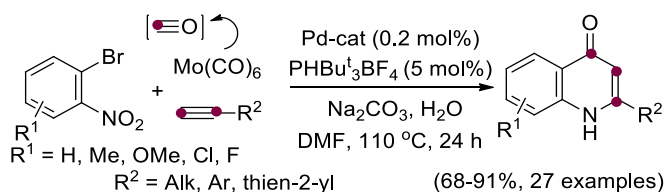
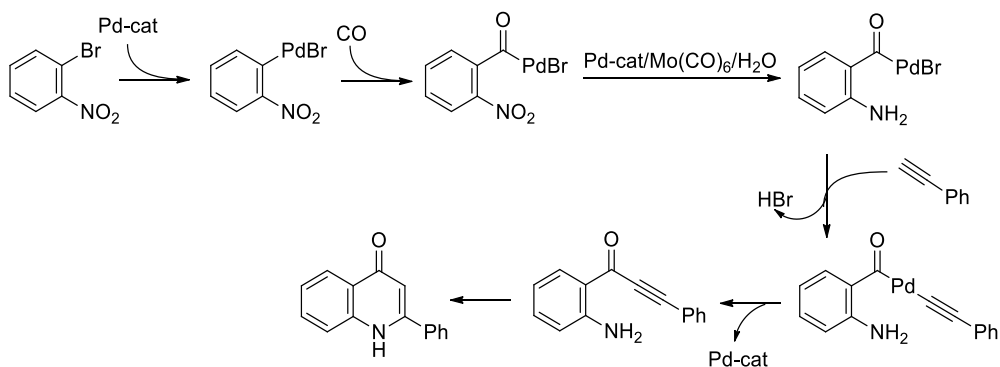


Схема 1.86



2-Арил[*d*][1,3]оксазин-4-оны получены в катализируемых палладием трёхкомпонентных реакциях между *орто*-нитробромбензолами, арилгалогенидами или арилтрифторметансульфонатами (ArOTf) и Mo(CO)₆ (схема 1.87) [108]. В построении оксазинонового фрагмента участвуют две молекулы CO. Механизмы этого превращения приведён на схеме 1.88.

Схема 1.87

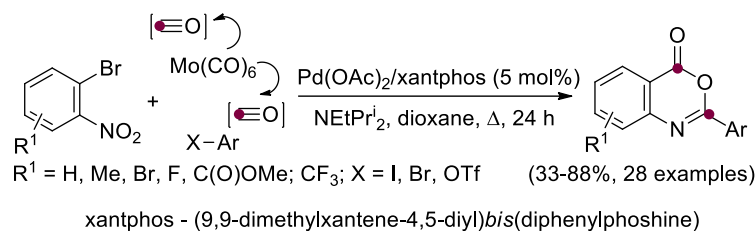
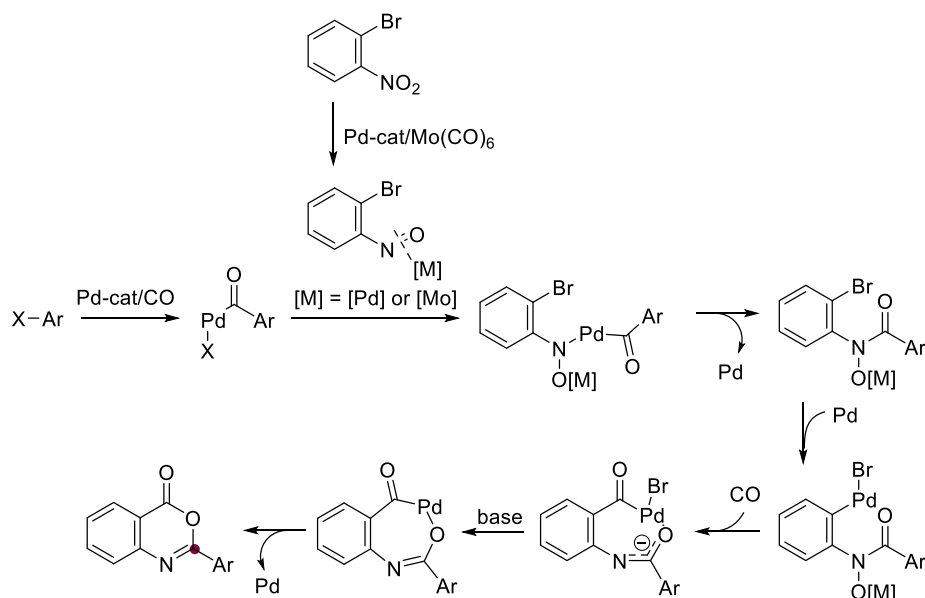
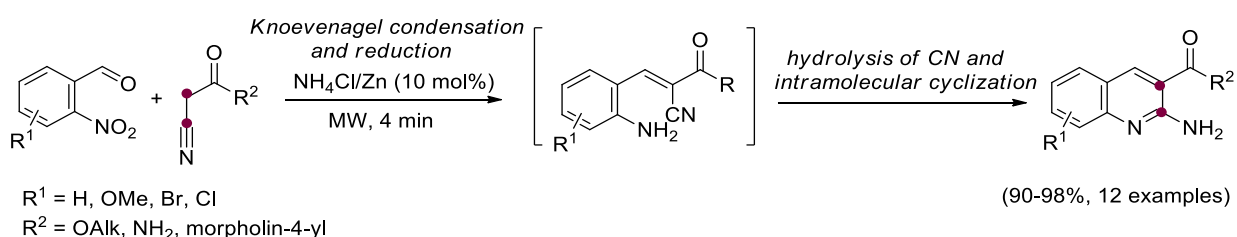


Схема 1.88



В тандемном процессе между *орто*-нитробензальдегидами и эфирами или амидами 2-цианоксусной кислоты, включающем в себя конденсацию Кновенагеля, восстановление нитрогруппы, гидролиз цианогруппы и циклизацию, получены хинолины со сложноэфирной или амидной группой в третьем положении и аминогруппой во втором (схема 1.89) [109].

Схема 1.89



В группе Wu получены хинолин-2-оновые производные **63** в Pd-катализируемых трёхкомпонентных процессах, изображённых на схемах 1.90 [110] и 1.91 [111]. В первом случае (схема 1.90) бензилхлориды поставляют атом углерода и арильный заместитель в образующуюся хинолиновую систему, а Mo(CO)_6 формирует фрагмент C=O , во втором случае (схема 1.91) третьим атомом углерода хинолиновой системы становится атом углерода метиленовой группы в 1-(аллилокси)-2-йодбензолах.

Схема 1.90

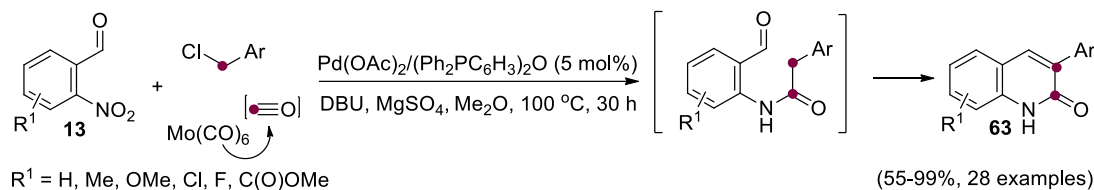
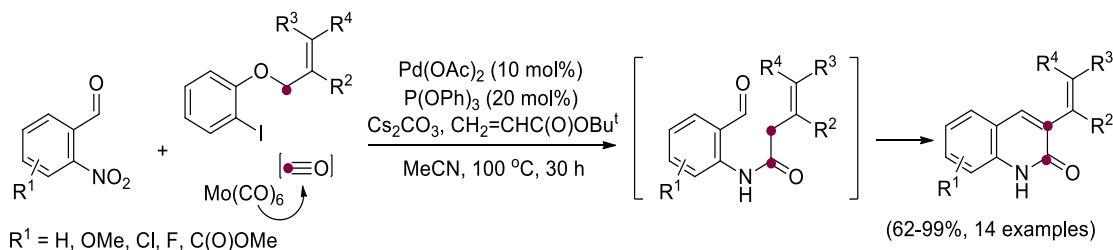


Схема 1.91



Таким образом, для построения хинолиновой или хинолиноновой систем из *орто*-нитробезальдегидов, *орто*-нитроацетофенонов и *орто*-нитробензиловых спиртов в реакционных средах помимо восстановителей и катализаторов должны находиться источники двух атомов углерода. Описан случай (см. схему 1.84) использования вторичных бензиловых спиртов с метиленовой группой в составе, которая участвует в построении пиридинового фрагмента в хинолине, и в этом случае внешний источник только одного атома углерода необходим. Когда *орто*-нитробромбензолы используются в реакциях (см. схему 1.85), три атома углерода необходимы для достраивания хинолиновой системы.

1.11 (2-(*орто*-Нитроарил)оксиран-1-ил)(арил(или метил))кетоны и 1-(*орто*-нитроарил)-3-арилпроп-2-ин-1-оны в синтезе хинолинов

В этом разделе рассмотрим случаи, когда все необходимые для построения хинолиновой системы атомы сосредоточены в одной молекуле.

В группе В. А. Мамедова было осуществлено превращение (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил(или метил))кетонов **64** под действием дитионита натрия в водно-диоксановой среде в 3-гидрокси-2-арил(или метил)хинолины **65** (схема 1.92) [60, 61, 112-114]. Схема 1.93 демонстрирует путь протекания этого процесса.

Схема 1.92

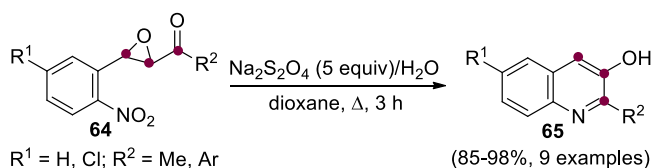
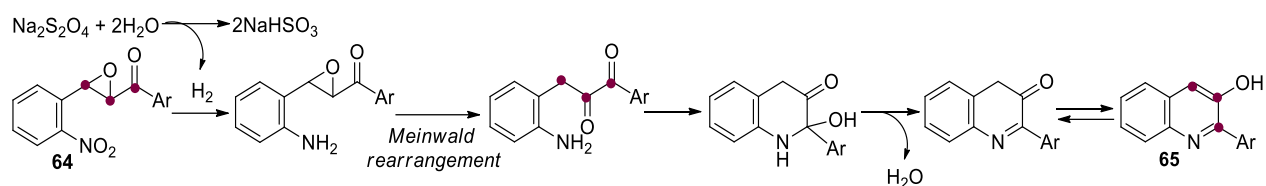


Схема 1.93



Dudda и Ramasastry [115] превратили 1-(*орто*-нитроарил)-3-арилпроп-2-ин-1-оны **66** под воздействием трифенилфосфина в 3-гидрокси-2-арилхинолин-4-оны **67** (схема 1.94). Путь этого превращения продемонстрирован на схеме 1.95.

Схема 1.94

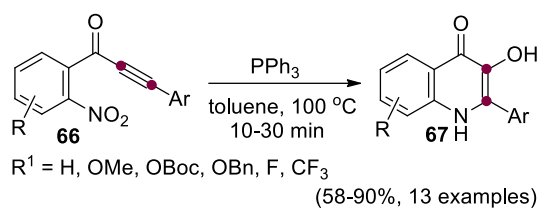
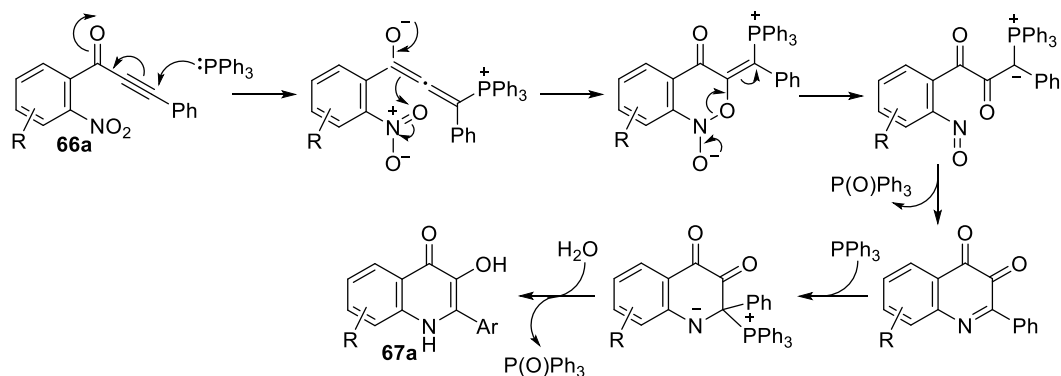


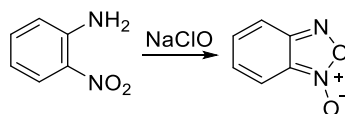
Схема 1.95



1.12 Другие случаи формирования гетероциклов и других структур из функционализированных в *орто*-положение нитроаренов

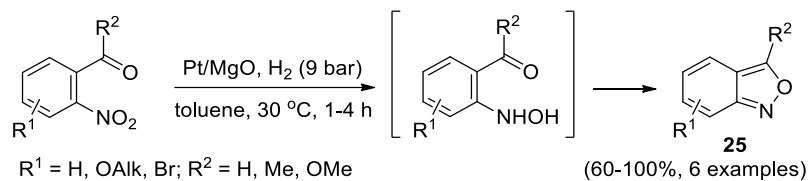
Под действием гипохлорита натрия *орто*-нитроанилин превращается в оксид бензофуразана (схема 1.96) [116].

Схема 1.96



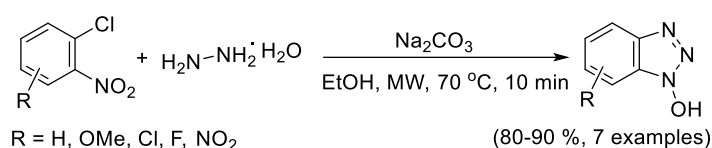
орто-Нитробензальдегиды, *орто*-нитроацетофеноны и *орто*-нитробензоаты под действием H₂ в присутствии платинового катализатора превращаются в бензизоксазолы (схема 1.97) [117].

Схема 1.97



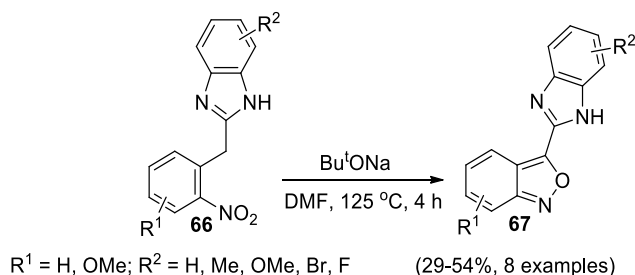
орто-Нитрохлорбензолы в реакциях с гидразингидратом образуют 1-гидроксibenзотриазолы (схема 1.98) [118].

Схема 1.98



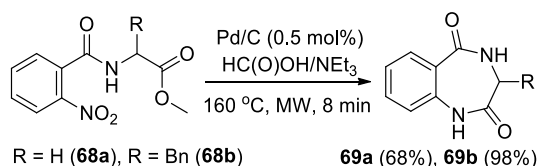
Внутримолекулярные процессы в 2-(*орто*-нитробензил)бензимидазоле **66** в среде Bu^tONa/ДМФА приводят к образованию 3-(бензимидазол-2-ил)бензизоксазолов **67** (схема 1.99) [119].

Схема 1.99



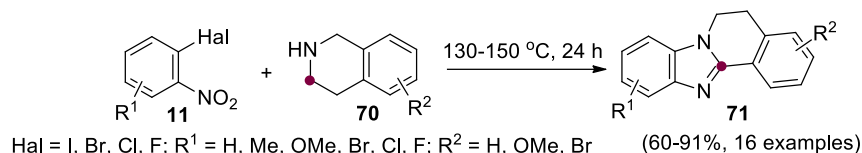
В катализируемом палладием процессе из метил-2-(*орто*-нитробензамидо)ацетата **68a** и его производного **68b** получены бензодиазепин-2,5-дионы **69a,b** (схема 1.100) [21].

Схема 1.100



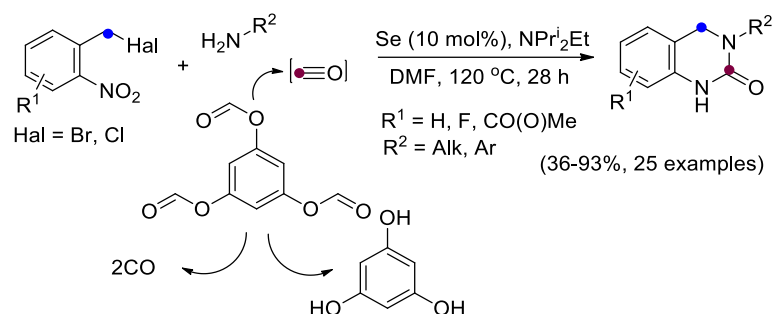
В реакциях *орто*-нитрогалобензолов **11** с 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами **70** получены конденсированные бензимидазольные производные **71** (схема 1.101) [120].

Схема 1.101



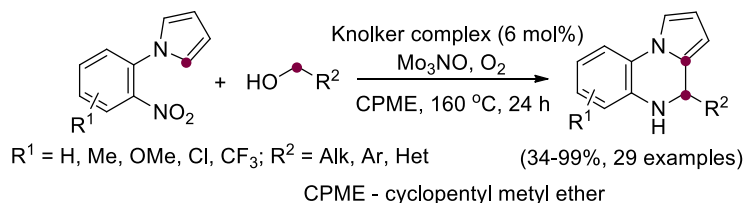
орто-Нитробензилхлориды(или бромиды) в катализируемых селеном трёхкомпонентных реакциях с аминами и бензол-1,3,5-триилтриформатом, играющим роль источника CO, превращаются в 3,4-дигидрохиназолин-2-оны (схема 1.102) [121].

Схема 1.102



N-(*орто*-нитроарил)пирролы в катализируемых комплексом Кнёлкера реакциях со спиртами превращаются в пирроло[1,2-*a*]хиноксалины (схема 1.103) [122].

Схема 1.103



В катализируемом ацетатом меди трёхкомпонентном процессе из *орто*-нитрохалконов **33**, *орто*-галобензальдегида и этилксантогената калия получены тioxромен[4,3-*b*]хинолиноны **72** (схема 1.104) [123]. Предполагаемый путь этого превращения показан на схеме 1.105.

Схема 1.104

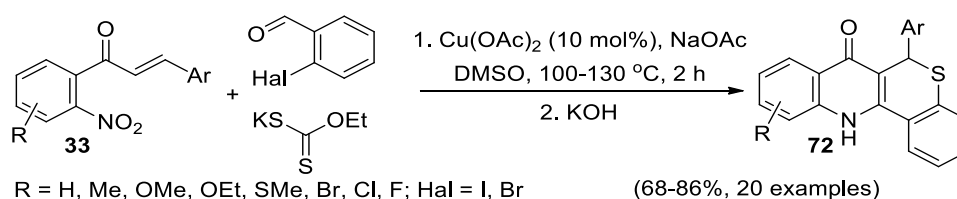
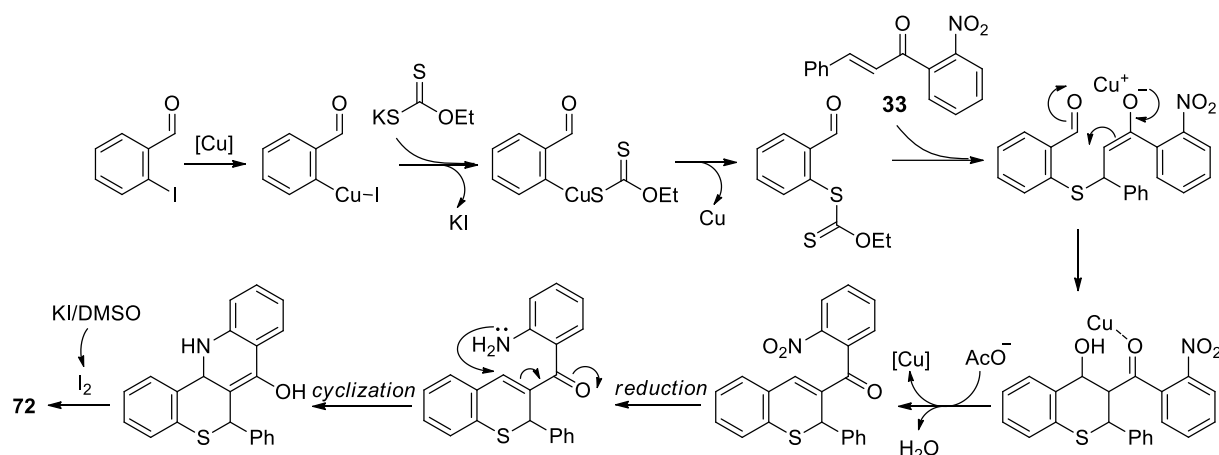


Схема 1.105



В группе В. А. Мамедова [124] 3-(*орто*-нитробензил)хиноксалин-2-оны **73** в *one-pot* процессе превращены в 2-(индол-2-ил)бензимидазолы **74** (схема 1.106). Это превращение включает в себя восстановление нитрогруппы с образованием промежуточного продукта **A** (см. схему 1.107) и внутримолекулярную перегруппировку Мамедова, идущую через спиросоединение **B** (спироатомом становится третий атом хиноксалиновой системы, участвующий вместе с атомом углерода метиленовой группы и аминогруппой в формировании индольного спирофрагмента), в котором разрывается связь C3-N4 пиперазинового кольца и образуется промежуточное соединение **C**, аминогруппа в котором присоединяется по C=O связи, формируя имидазольный цикл в продукте **74**.

Схема 1.106

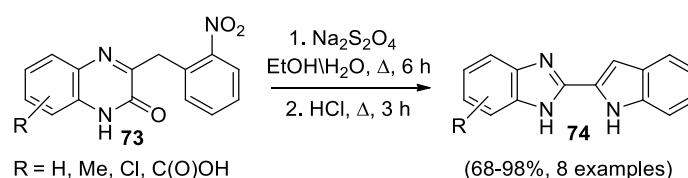
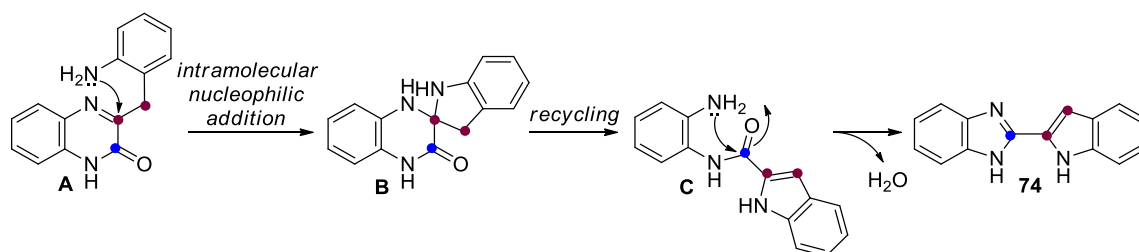


Схема 1.107



В этой же научной группе [125] осуществлено превращение 3-(2-(*орто*-нитрофенил)-2-оксоэтил)хиноксалин-2-онов **75** в 2-(бензимидазол-2-ил)-хинолин-4-оны **76** (схема 1.108). Путь превращения восстановленного продукта **A** (см. схему 1.109) аналогичен показанному на схеме 1.107 с той лишь разницей, что на первой стадии образуется не индольный, а хинолиновый спирофрагмент.

Схема 1.108

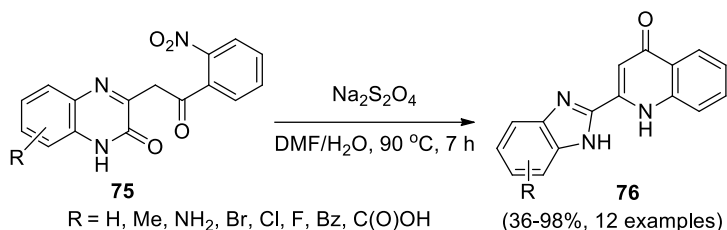
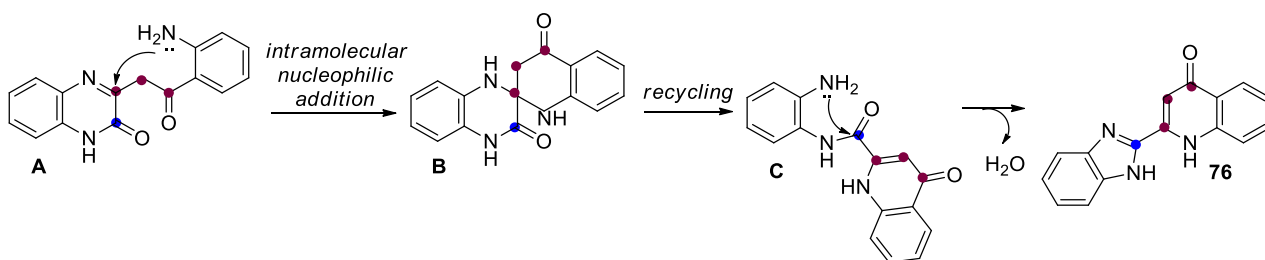
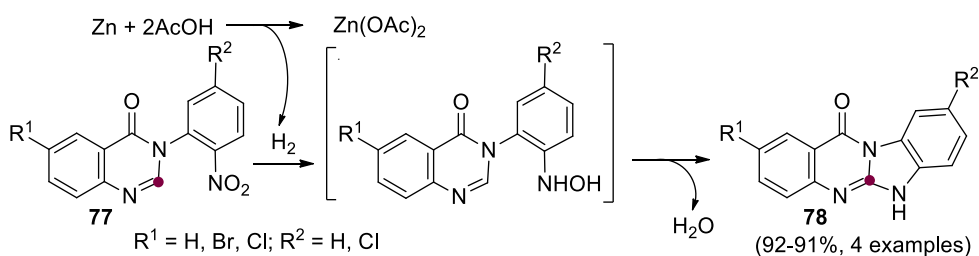


Схема 1.109



Процесс неполного восстановления нитрогруппы в 3-(*орто*-нитроарил)хиназолин-4-онах **77** и циклизация с образованием бензимидазо[2,1-*b*]хиназолинона **78** происходит в среде Zn/AcOH (схема 1.110) [126, 127].

Схема 1.110



В группе В. А. Мамедова открыта перегруппировка амидов 3-(*орто*-нитроарил)глицидных кислот **79** в *N*-(2-карбоксиарил)оксаламиды **80** (схема 1.111; атом углерода, участвующий в образовании N-C связи, в исходной молекуле и в продукте отмечен коричневым кружочком), протекающая под действием серной кислоты в кипящей уксусной кислоте [127-131]. В ходе этой перегруппировки происходит внутримолекулярное раскрытие эпоксидного кольца нитрогруппой с образованием пятичленного цикла в структуре **A**, раскрытие пятичленного цикла с переходом к структуре **B**, образование нового пятичленного цикла в структуре **C** с участием кислорода нитрозогруппы, стабилизация **C**, сопровождаемая раскрытием пятичленного кольца и миграцией фрагмента C(O)C(O)NH_2 к атому азота в *орто*-положении (схема 1.112) [131]. Описанная перегруппировка не ведёт непосредственно к гетероциклам, но полученные в результате её оксаламидные производные **80**, которые можно рассматривать и как производные антраниловой кислоты, успешно были использованы в синтезе разнообразных

хиназолиновых производных [126, 127, 129] по модифицированной реакции Ниментовского. Перегруппировка позволяет получать из (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов **81** 2-(2-оксо-2-арилацетамидо)бензойные кислоты **82** (схема 1.113а) [128, 132]. В случае использования оксиранового производного **81а** с R = H и Ar = Ph из реакционной среды наряду с продуктом перегруппировки **82а** был выделен 3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-он (**83а**) (см. схему 1.113б), механизм образования которого пока непонятен [132].

Схема 1.111

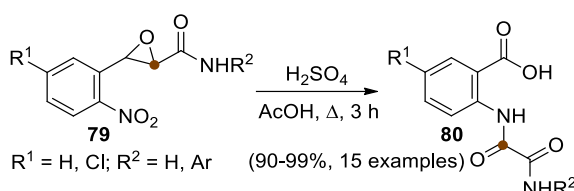


Схема 1.112

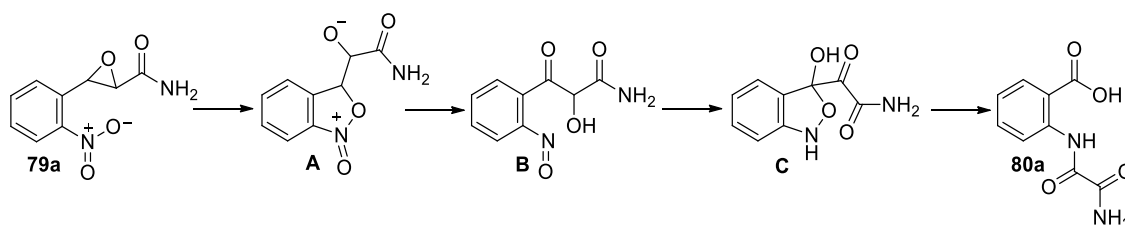
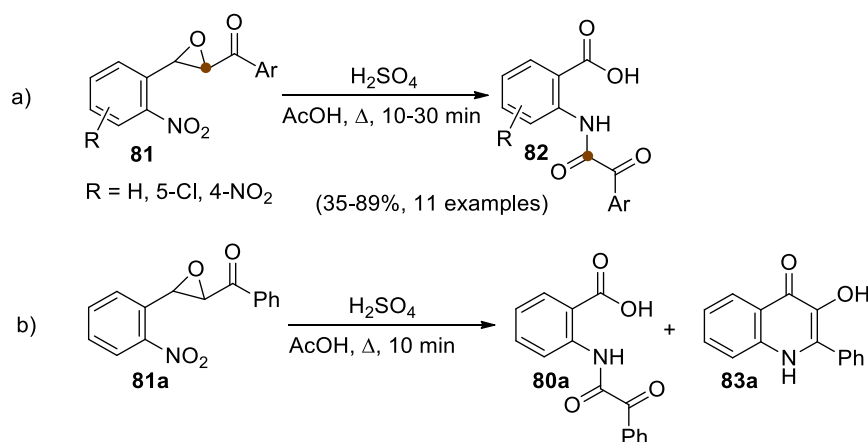


Схема 1.113



Оксид бензофуразана (схема 1.96), бензизоксазолы (схемы 1.97, 1.99), бензотриазолы (схема 1.98) дополняют список конденсированных с бензольным кольцом пятичленных гетероциклических структур, описанных в разделах 1.1-1.7. Разделы 1.1 и 1.2 суммируют синтезы бензимидазолов из *орто*-нитроанилинов и *орто*-нитробензолов, требующие участия реагента, поставляющего атом углерода в образование имидазольного цикла. В этом разделе описаны синтезы бензимидазольных производных из *орто*-галонитробензолов, требующие участия источников не только атома углерода, но и азота; эти две функции в данном случае совмещены в одном реагенте (см. схему 1.101; аналогичный подход использован в синтезе хиназолинов из *орто*-нитробензиловых

спиртов (см. схему 1.68 раздела 1.9)). Пиррольный фрагмент в *N*-(*орто*-нитроарил)пирролах становится внутренним источником атома углерода, наряду с внешним источником, выстраивающим хиноксалиновую систему (схема 1.103). В дополнение к методам синтеза хиназолинов и хиназолин-4-онов, описанным в разделах 1.9 и 1.10, здесь представлен трёхкомпонентный метод синтеза хиназолин-2-онов (схема 1.102). В процессе восстановления и внутримолекулярной циклизации метил-2-(*орто*-нитробензамидо)ацетата получен бензодиазепин-2,5-дион (схема 1.100). Когда в качестве функциональной составляющей в *орто*-положении нитроаренов находится хиноксалин-2-оновый фрагмент, соединённый с ареном через CH_2 или $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ группы (см. схемы 1.106 и 1.108), то в *one-pot* или tandem процессах восстановления и перегруппировки Мамедова образуются соответственно 2-(индол-2-ил)бензимидазолы (схема 1.107) и 2-(бензимидазол-2-ил)-хинолин-4-оны (схема 1.109). Нитроарены с хиназолин-4-он-3-ильным фрагментом в *орто*-положении в процессах восстановления и циклизации образуют бензимидазо-хиназолиновую конденсированную систему (схема 1.110). Схемы 1.96-1.99 демонстрируют случаи без восстановления или неполного восстановления нитрогруппы в процессе образования гетероциклов. Необычный случай внутримолекулярной окислительно-восстановительной перегруппировки нитроаренов с 2-карбоксоксиран-1-ильным фрагментом в *орто*-положении в производные антраниловой кислоты представлен на схемах 1.111 и 1.112.

Таким образом, анализ современной литературы, касающейся поведения *орто*-функционализированных нитроаренов в различных реакционных условиях, обнаружил широкие возможности такого рода структур в синтезе гетероциклических соединений. Среди всего многообразия представленного материала отметим реакции, в которых субстраты изначально содержат все необходимые атомы для формирования гетероцикла: это *орто*-алкинилнитроарены (см. схему 1.39), *орто*-нитростирольные производные (см. таблицу 2 и схему 1.41), (*орто*-нитрофенил)пировиноградная кислота, её эфиры и амид и метил-3-(*орто*-нитрофенил)глицидат в синтезе индолов (см. схемы 1.44), *N*-бензилиден-*орто*-нитроанилины в синтезе бензимидазолов (схема 1.41), *орто*-нитро-1,1'-бифенил в синтезе карбазола (схема 1.42), (*орто*-нитрофенил)(винил)кетоны и 2-(*орто*-нитроарил)оксиранил(арил)кетоны в синтезе хинолинов (схемы 1.43 и 1.92), 3-(*орто*-нитроарил)хиназолиноны в образовании конденсированных гетероциклов (схема 1.110) и др. Выделим также реакции, в которых не происходит восстановления нитрогруппы до аминогруппы: это синтезы бензотиазолов и бензоселеназолов из галонитроаренов (см.

раздел 1.5), индазол-3-онов и индазолов из *орто*-нитробензальдегидов и *орто*-нитробензильных производных (см. раздел 1.6), оксаламидных производных из амидов 3-(*орто*-нитроарил)глицидных кислот (см. схему 1.111) и др. Обратим внимание на преобразования внутримолекулярного характера в 3-(*орто*-нитробензил)хиноксалинонах и в 3-(2-(*орто*-нитрофенил)-2-оксоэтил)хиноксалин-2-онах, в результате которых формируются бигетероциклические системы из связанных С-С связью бензимидазольного и, соответственно, индольного и хинолин-4-онового колец (схема 106).

По материалам этого обзора в 2025 году опубликована обзорная статья в журнале Успехи химии [2].

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

(2-(*орто*-НИТРОАРИЛ)ОКСИРАН-1-ИЛ)КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

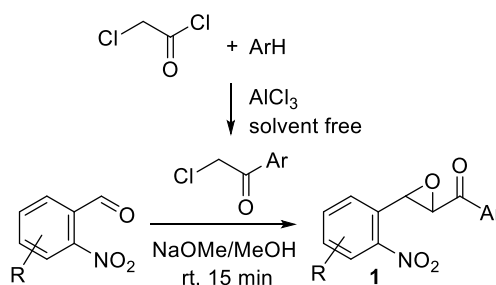
Анализ литературы показал, что *орто*-функционализированные нитроарены широко используются в синтезах разнообразных гетероциклов. (2-(*орто*-Нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильные соединения – функционализированные в *орто*-положение оксиранилкарбонильным фрагментом нитроарены, как сами, так и продукты их преобразований – по-новому функционализированные *орто*-нитроарены, стали субстратами в синтезах многих гетероциклических структур в данной работе, о чём подробно будет сказано в этой главе.

2.1 (2-(*орто*-Нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны в синтезе гетероциклов

2.1.1 Синтез (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов

(2-(*орто*-Нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны были получены в условиях реакции Дарзана из *орто*-нитробензальдегидов и α -хлорацетофенонов в присутствии метилата натрия в качестве основания и с использованием метилового спирта в качестве растворителя по ранее разработанной методике (см. схему 2.1) [113]. α -Хлорацетофеноны, в свою очередь, получали по реакции Фриделя-Крафтса ацилированием бензола и его производных хлорацетилхлоридом.

Схема 2.1



Разнообразие синтезированных оксирановых производных, обусловленное варьированием заместителей в исходных *орто*-нитробензальдегидах и α -хлорацетофенонах, отражено в таблице 2.1. Оксирановые производные **1** осаждались в реакционной среде и были выделены фильтрованием с последующим промыванием водой. Соединения **1b-j**, **1-o** получены в виде *транс*-изомеров, соединения **1a** и **1k** в виде смеси *цис*

и *транс* изомеров в соотношениях 1:3.3 и 1:2.3 соответственно. Изомеры **1a** были разделены на хроматографической колонке с выходами 17% для *цис* и 49% для *транс* [133, 134]. Отнесение сигналов в спектрах ПМР арилглицидатов **1** к *цис* и *транс* изомерам выполнено на основании литературных данных, согласно которым константа спин-спинового расщепления (J) между протонами эпоксидного кольца в *транс* изомерах меньше (около 2.5 Гц), чем в *цис* (около 4 Гц) [135]. В приложении приведены спектры ПМР смеси *цис* и *транс* изомеров **1a**, выделенной из реакционной среды (рис. П1), а также спектр *цис* изомера **1a** (рис. П2) и *транс* изомера **1e** (рис. П3). Соединения **1i** и **1j** были получены в смеси с соотношением 2:1 в реакции 5-фтор-*орто*-нитробензальдегида с α -хлорацетофеноном (см. схему 2.2) и разделены на хроматографической колонке [133]. В ходе реакции происходит частичное нуклеофильное замещение атома фтора в *пара* положении к нитрогруппе на метоксильную группу. Спектры ПМР смеси соединений **1i** и **1j** и этих соединений после разделения показаны на рисунках П4-П6 соответственно. Соотношение продуктов **1i** и **1j** меняется в пользу **1j**, когда реакция проводится в более разбавленных растворах, при этом увеличивается и время, в течение которого продукты осаждаются в реакционной среде. Десятикратное разбавление смеси 5-фтор-*орто*-нитробензальдегида и α -хлорацетофенона перед добавлением NaOMe и увеличение времени протекания реакции до 24 часов позволило выделить продукт **1j** с выходом 85%. Аналогичным образом была проведена реакция между 5-фтор-*орто*-нитробензальдегидом и α -хлорацетофеноном с NaOEt в этиловом спирте, при этом был получен 5-этокси-*орто*-нитробензальдегид **1k** с выходом 86% (схема 2.3) [136]. Когда реакцию между 5-фтор-*орто*-нитробензальдегидом и α -хлорацетофеноном проводили в тетрагидрофуране с использованием *трет*-бутилата калия в качестве основания оксирановое производное **1i** получали с выходом 91% (схема 2.4) [133].

Таблица 2.1 – Синтез (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов по схемам 2.1 (случаи 1-8, 10, 11-14), 2.2 (случаи 9, 10^b), 2.3 (случай 11)

№	R	Ar	1	Выход, %
1	H	Ph	1a^a	94
2	H	4-MeC ₆ H ₄	1b	96
3	H	4-MeOC ₆ H ₄	1c	97
4	H	4-ClC ₆ H ₄	1d	96
5	4-Cl	Ph	1e	94
6	4-F	Ph	1f	92
7	4-Br	4-MeC ₆ H ₄	1g	93
8	4-Cl	4-MeC ₆ H ₄	1h	95
9	5-F	Ph	1i^b	49
10	5-MeO	Ph	1j	93, 25 ^b
11	5-EtO	Ph	1k^c	86
12	5-Br	4-MeC ₆ H ₄	1l	93
13	5-Cl	4-MeC ₆ H ₄	1m	92
14	5-Br	4-MeOC ₆ H ₄	1n	96
15	5-Cl	4-ClC ₆ H ₄	1o	97

^a Смесь *цис* и *транс* изомеров **1a** в соотношении 1:3.3 была получена в реакции.

^b Смесь соединений **1i** и **1j** в соотношении 2:1 была получена в реакции 5-фтор-2-нитробензальдегида с α-хлорацетофеноном; соединения **1i** и **1j** разделены на хроматографической колонке.

^c Соединение **1k** было синтезировано в виде смеси *цис* и *транс* изомеров в соотношении 1:2.3 в реакции 5-фтор-2-нитробензальдегида с α-хлорацетофеноном с использованием NaOEt в качестве основания в EtOH при десятикратном разбавлении реакционной смеси.

Схема 2.2

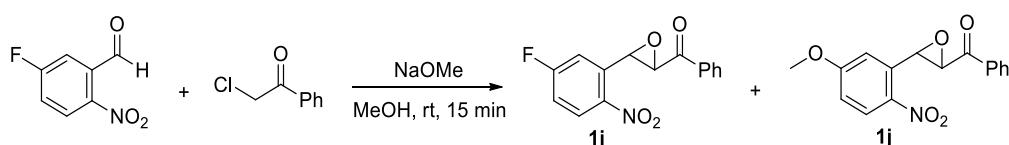


Схема 2.3

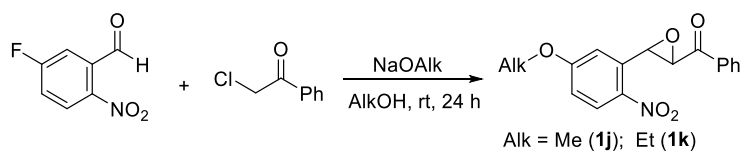
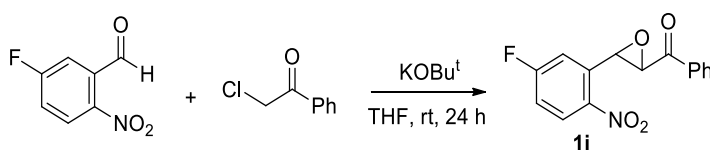


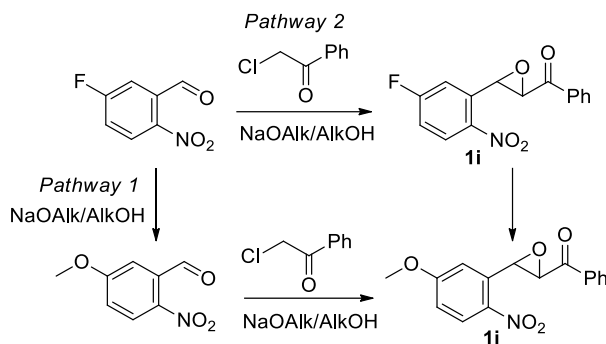
Схема 2.4



Образование продуктов **1j** и **1k** (см. схему 2.3) не было ожидаемым. По-видимому, в этих случаях наряду с конденсацией Дарзана происходит процесс нуклеофильного замещения фтора алкоксианионом либо в 5-фтор-2-нитробензальдегиде, ведущий к

образованию 5-алкокси-2-нитробензальдегидов, которые далее конденсируются с хлорацетофеноном, образуя продукты **1j** и **1k** (путь 1 на схеме 2.5), либо в оксиране **1i** (путь 2 на схеме 2.5).

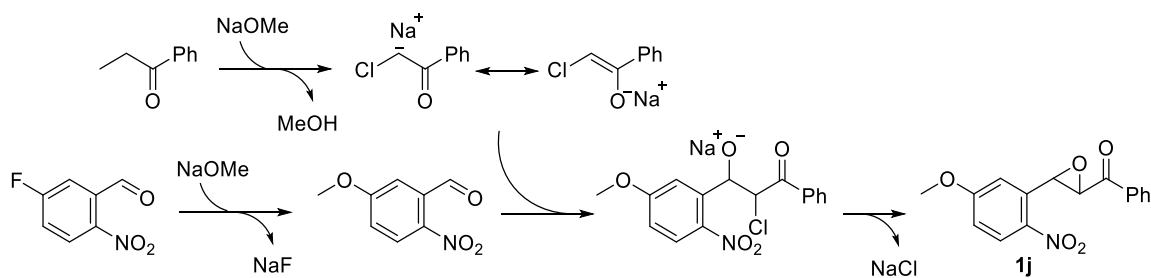
Схема 2.5



Проведение контрольных опытов по замещению атома фтора метоксианионом в 5-фтор-*орто*-нитробензальдегиде и (2-(5-фтор-*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(фенил)кетоне (**1i**) при выдерживании их в метанольном растворе с эквимольным количеством NaOMe в течение 24 часов обнаружило полное замещение фтора в случае **1i** и частичное (примерно на 30%) в случае бензальдегида.

Путь образования оксиранового производного **1j** из 5-фтор-2-нитробензальдегида, α -хлорацетофенона и метилата натрия с замещением атома фтора на первой стадии и механизмом конденсации Дарзана показан на схеме 2.6, при этом надо учитывать, что замещение фтора в бензальдегиде длительный процесс, и оно продолжается и в частично образующемся оксирановом производном **1i**.

Схема 2.6



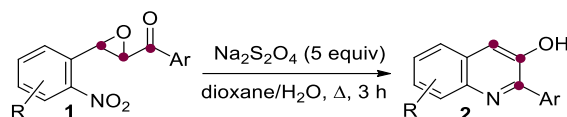
Полученные оксирановые производные **1a-o** использовались в синтезе гетероциклов.

2.1.2 Синтез 3-гидрокси-2-арилхинолинов из (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетон

В лаборатории ХГС ИОФХ им. Арбузова ранее [113] было показано, что при действии дитионита натрия (Na₂S₂O₄) на (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетон **1a-d,m,o** в

кипящей водно-диоксановой среде происходит превращение их в соответствующие 3-гидрокси-2-арилхинолины (см. схему 1.92 в разделе 1.11 литературного обзора). В указанной работе [113] в основном варьировались заместители в бензольном кольце, примыкающем к карбонильной группе (в Ar на схеме таблицы 2.2). В своей работе мы значительно расширили список 3-гидрокси-2-арилхинолинов, используя для их получения оксирановые производные **1e-h,j-l,n** с различными заместителями в четвёртом или пятом положениях *орто*-нитрофенильного фрагмента (таблица 2.2) [136]. Как было уже отмечено в разделе 1.11, оксиранилкарбонильный фрагмент в нитроаренах **1** содержит все необходимые для образования хинолиновой системы атомы углерода (также как в литературном обзоре такие атомы в схемах главы 2 мы будем отмечать красными кружочками).

Таблица 2.2 – Синтез 3-гидрокси-2-арихинолинов



№	R	Ar	1	R	Ar	2	Выход, %
2	4-Cl	Ph	1e	7-Cl	Ph	2e	76%
3	4-F	Ph	1f	7-F	Ph	2f	77%
4	4-Br	4-MeC ₆ H ₄	1g	7-Br	4-MeC ₆ H ₄	2g	79%
5	4-Cl	4-MeC ₆ H ₄	1h	7-Cl	4-MeC ₆ H ₄	2h	78%
7	5-MeO	Ph	1j	6-MeO	Ph	2j	78%
8	5-EtO	Ph	1k	6-EtO	Ph	2k	77%
9	5-Br	4-MeC ₆ H ₄	1l	6-Br	4-MeC ₆ H ₄	2l	79%
10	5-Br	4-MeOC ₆ H ₄	1n	6-Br	4-MeOC ₆ H ₄	2n	76%

Спектры ПМР и ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ для хинолина **2l** приведены на рисунках П7 и П8.

В данной работе методом РСА определена геометрия одного из представителей этого класса соединений, а именно 3-гидрокси-2-толилхинолина (рисунок 1) [136]. Хинолиновый фрагмент молекулы плоский, плоскость толильного фрагмента отклонена от плоскости хинолиновой системы на 42.30°.

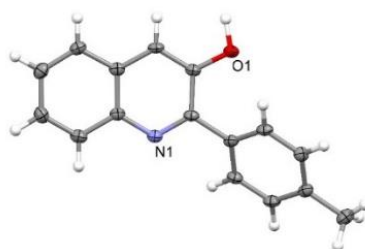


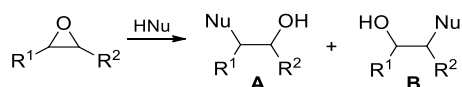
Рисунок 1 – Геометрия молекулы 3-гидрокси-2-толилхинолина в кристалле (эллипсоиды тепловых колебаний неводородных атомов приведены с вероятностью 50%, водородные атомы представлены сферами произвольного радиуса).

Механизм превращения оксирановых производных **1** в 3-гидрокси-2-арилхинолины изображён на схеме 1.93 в разделе 1.11 литературного обзора, и он включает в себя восстановление нитрогруппы до аминогруппы, перегруппировку Мейнвальда [112] с переходом оксиранового производного в 1,2-дикарбонильное производное, внутримолекулярное присоединение аминогруппы по карбонильной группе с образованием хинолиновой системы, отщепление воды от которой приводит к хинолинам **2**.

2.1.3 Синтез 2-бром-3-гидрокси-3-(*орто*-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов из (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов в качестве по-новому *орто*-функционализированных нитроаренов

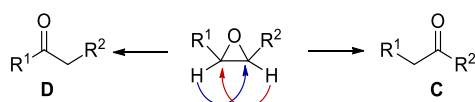
Известно [64], что оксирановое кольцо раскрывается под действием нуклеофильных реагентов, при этом в несимметрично замещённых оксирановых производных может образоваться два региоизомерных продукта (**A** и **B** на схеме 2.7). В каком направлении будет идти реакция, зависит во многом от заместителей при оксирановом кольце.

Схема 2.7



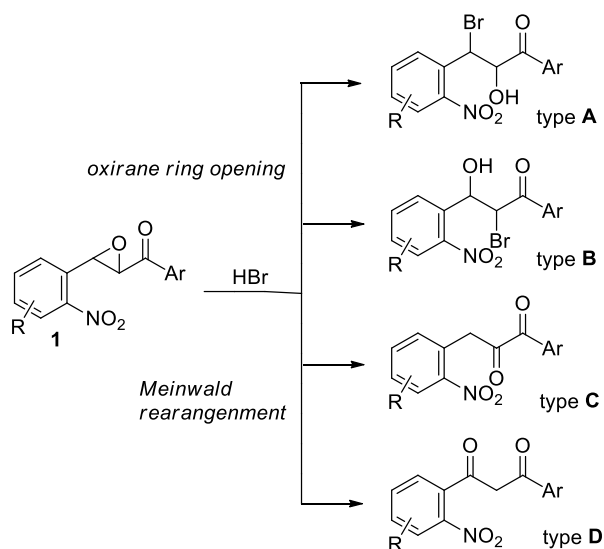
Планируя раскрытие оксиранового кольца в соединениях **1** бромистоводородной кислотой, мы предполагали, что анион брома будет играть роль нуклеофила, и ожидали образования одного из двух региоизомерных продуктов типа **A** или **B**, или образование их смеси. Кроме того, мы не исключали и возможность образования продуктов перегруппировки Мейнвальда [64, 112], заключающейся в перемещении атома водорода или заместителя от одного положения оксиранового кольца в другое, сопровождаемом разрывом C–O связи и образованием карбонильного соединения (см. схему 2.8; перемещение H, указанное красной стрелкой, приводит к продукту **C**, синей стрелкой – к продукту **D**).

Схема 2.8



Обобщая схемы 2.5 и 2.6 применительно к нашим соединениям, можно предположить образование четырёх продуктов типов **A-D**, изображённых на схеме 2.9.

Схема 2.9



Проведение реакции **1** с HBr в ацетоне при комнатной температуре региоселективно привело к образованию продуктов раскрытия оксиранового кольца **3** (тип В) (схема 2.10) [133]. Соединения **3** были выделены после обработки реакционной смеси водой в твёрдом виде или в виде густых маслянистых масс и не требовали дополнительной очистки. Выходы указаны в таблице 2.3. Соединения **3a,b,d** были получены в лаборатории ХГС ИОФХ им. А.Е. Арбузова ранее [137] и для их основного диастереомера методом РСА была определена *анти* структура, то есть структура с противоположным расположением атома Br и OH группы по отношению к плоскости углеродного скелета. Сопоставление спектров ПМР впервые синтезированных соединений **3** с полученными ранее позволило приписать для большинства из них структуру *анти*, и лишь в некоторых случаях небольшое количество *син* диастереомера образовывалось в небольшом количестве наряду с *анти*. Спектры ПМР и ЯМР ¹³C{¹H} для соединения **3i** приведены на рисунках П9 и П10.

Схема 2.10

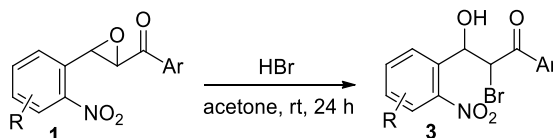


Таблица 2.3 – Синтез 2-бром-3-гидрокси-3-(*орто*-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов по схеме 2.10

№	R	Ar	1	3	Выход, %
1	H	Ph	1a	3a^a	96
2	H	4-MeC ₆ H ₄	1b	3b^a	97
3	H	4-MeOC ₆ H ₄	1c	3c^a	97
4	H	4-ClC ₆ H ₄	1d	3d^a	98
5	4-Cl	Ph	1e	3e	87
6	4-F	Ph	1f	3f	86
7	4-Br	4-MeC ₆ H ₄	1g	3g	92
8	4-Cl	4-MeC ₆ H ₄	1h	3h	85
9	5-F	Ph	1i	3i	85
10	5-MeO	Ph	1j	3j	86
11	5-Br	4-MeC ₆ H ₄	1l	3l	93
12	5-Cl	4-MeC ₆ H ₄	3m	3m	96
13	5-Br	4-MeOC ₆ H ₄	3n	3n	91
14	5-Cl	4-ClC ₆ H ₄	3o	3o	91

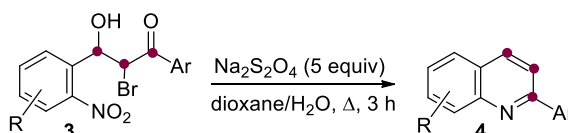
^a Смеси *син* и *анти* диастереомеров **3a** в соотношении 1:5, **3b** в соотношении 1:6, **3c** в соотношении 1:6, **3d** в соотношении 1:10 были получены в реакциях.

Соединения **2** можно рассматривать в качестве *орто*-функционализированных нитроаренов и использовать их потенциал в синтезе гетероциклов.

2.1.4 Синтез 2-арилхинолинов из 2-бром-3-гидрокси-3-(*орто*-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов

При действии пятимолярного количеством Na₂S₂O₄ в кипящей водно-диоксановой среде 2-бром-3-гидрокси-3-(2-нитроарил)-1-арилпропан-1-оны **3** были превращены в 2-арилхинолины **4** (схема 2.11) [133]. Красные кружочки на схеме 2.11 показывают, что для достраивания хинолиновой системы из *орто*-функционализированных нитроаренов **3** достаточно атомов углерода, сосредоточенных в функциональной группе.

Схема 2.11



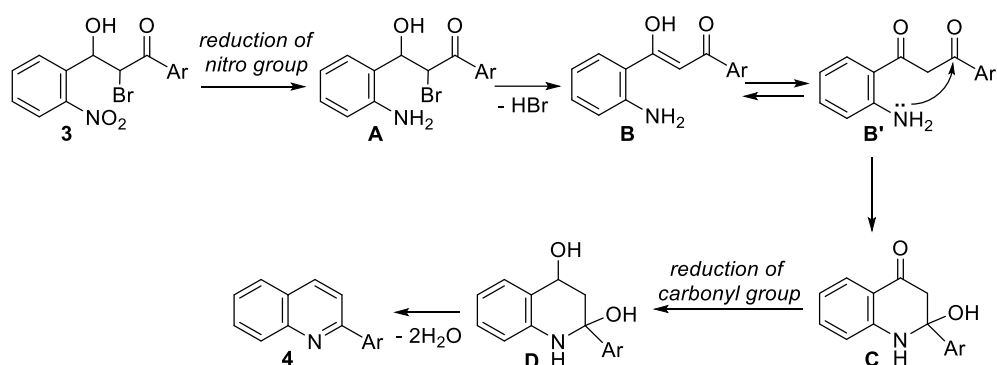
Выходы соединений **4** указаны в таблице 2.4. Спектры ПМР и ЯМР ¹³C{¹H} для соединения **4l** приведены на рисунках П11 и П12.

Таблица 2.4 – Синтез 2-арилхинолинов **4** по схеме 2.11

№	R	Ar	3	R	Ar	4	Выход, %
1	H	Ph	3a	H	Ph	4a	71
2	H	4-MeC ₆ H ₄	3b	H	4-MeC ₆ H ₄	4b	72
3	H	4-MeOC ₆ H ₄	3c	H	4-MeOC ₆ H ₄	4c	85
4	H	4-ClC ₆ H ₄	3d	H	4-ClC ₆ H ₄	4d	81
5	4-Cl	Ph	3e	7-Cl	Ph	4e	71
6	4-F	Ph	3f	7-F	Ph	4f	82
7	4-Br	4-MeC ₆ H ₄	3g	7-Br	4-MeC ₆ H ₄	4g	75
8	4-Cl	4-MeC ₆ H ₄	3h	7-Cl	4-MeC ₆ H ₄	4h	76
9	5-F	Ph	3i	6-F	Ph	4i	92
10	5-MeO	Ph	3j	6-MeO	Ph	4j	92
11	5-Br	4-MeC ₆ H ₄	3l	6-Br	4-MeC ₆ H ₄	4l	73
12	5-Cl	4-MeC ₆ H ₄	3m	6-Cl	4-MeC ₆ H ₄	4m	70
13	5-Br	4-MeOC ₆ H ₄	3n	6-Br	4-MeOC ₆ H ₄	4n	72
14	5-Cl	4-ClC ₆ H ₄	3o	6-Cl	4-ClC ₆ H ₄	4o	75

Предполагаемый механизм этого превращения (см. схему 2.12) включает на первых стадиях восстановление нитрогруппы в **3** с образованием анилинового производного **A** и отщепление HBr с переходом **A** в производное 2-аминохалкона **B**. Известно, что 2-аминохалконы подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием 2-арилхинолинов лишь при условиях, обеспечивающих трансформацию *транс*-формы в *цис* [138-142]. Присутствие гидроксильной группы в производном халкона **B** делает возможным существование его в таутомерной форме **B'**, в которой отсутствуют какие-либо препятствия для циклизации в 2,3-дигидрохинолин-4-он **C**. Последний в процессе восстановления переходит в тетрагидрохинолин-2,4-диол **D**, отщепление двух молекул воды от которого ведёт к **4**. В данном процессе в отличие от процесса превращения оксирановых производных **2** в хинолины **3** (см. раздел 2.2) под действием дитионита натрия происходит восстановление не только нитрогруппы, но и карбонильной группы в промежуточном соединении **C**. В промежуточном соединении, аналогичном **C**, но с другим расположением карбонильной группы, образующемся при переходе от оксирановых производных **1** к хинолинам **2** (см. схему 1.93), такое восстановление, по-видимому, затруднительно. Справедливости ради заметим, что небольшие количества (до 15%) хинолинов **4** образовывалось в процессе восстановительной циклизации оксиранов **1**, также как небольшие количества хинолинов **2** обнаруживались в продуктах до их очистки, полученных при действии дитионита натрия на соединения **3**.

Схема 2.12



Таким образом, исходя из (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетон ов можно получить с хорошими выходами хинолины двух типов – 3-гидрокси-2-арилхинолины непосредственно из оксирановых производных (см. п. 2.1.2) и 2-арилхинолины без заместителя в третьем положении из продуктов раскрытия оксиранового кольца бромистоводородной кислотой (см. п. 2.1.4).

2.1.5 Действие соляной кислоты на (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетон ы

В п. 2.1.3 показано, что под действием бромистоводородной кислоты на оксирановые производные **1** происходит региоселективное раскрытие оксиранового кольца с образованием продуктов **3**. Ниже обсуждается действие соляной кислоты на (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетон ы **1**, которое ведёт к различным продуктам в зависимости от наличия, или отсутствия заместителей в *орто*-нитроарильном фрагменте.

2.1.5.1 Действие соляной кислоты на (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетон ы с заместителями в *орто*-нитроарильном фрагменте

При действии соляной кислоты на замещённые в четвёртое или пятое положение *орто*-нитроарильного фрагмента оксирановые производные **1e-j,l-o** регио- и диастереоселективно были получены продукты раскрытия оксиранового кольца – 2-хлор-3-гидрокси-3-(*орто*-нитроарил)-1-арилпропан-1-оны **5e-j,l-o** (см. схему 2.13 и таблицу 2.5) [132]. Спектры ПМР и ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ для соединения **5m** приведены на рисунках П13 и П14.

Схема 2.13

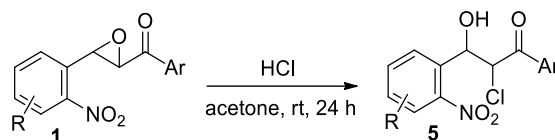


Таблица 2.5 – Синтез 2-хлор-3-гидрокси-3-(*орто*-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов **5** по схеме 2.13

№	R	Ar	5	Выход, %
5	4-Cl	Ph	5e	92
6	4-F	Ph	5f	94
7	4-Br	4-MeC ₆ H ₄	5g	91
8	4-Cl	4-MeC ₆ H ₄	5h	89
9	5-F	Ph	5i	89
10	5-MeO	Ph	5j	91
11	5-Br	4-MeC ₆ H ₄	5l	92
12	5-Cl	4-MeC ₆ H ₄	5m	90
13	5-Br	4-MeOC ₆ H ₄	5n	91
14	5-Cl	4-ClC ₆ H ₄	5o	89

В условиях восстановительной циклизации под действием дитионита натрия в водно-диоксановой среде продукты раскрытия оксиранового кольца соляной кислотой **5** образовывали 2-арилхинолины **4** (см. схему 2.14 и таблицу 2.6) подобно продуктам раскрытия оксиранового кольца бромистоводородной кислотой **3** [143].

Схема 2.14

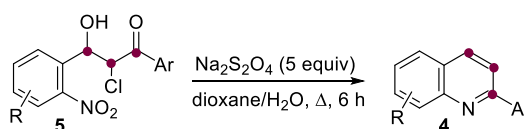


Таблица 2.8 – Синтез 2-арилхинолинов **3** по схеме 2.14

№	R	Ar	5	R	Ar	4	Выход, %
1	4-Cl	Ph	5e	7-Cl	Ph	4e	75
2	4-F	Ph	5f	7-F	Ph	4f	86
3	4-Br	4-MeC ₆ H ₄	5g	7-Br	4-MeC ₆ H ₄	4g	77
4	4-Cl	4-MeC ₆ H ₄	5h	7-Cl	4-MeC ₆ H ₄	4h	78
5	5-F	Ph	5i	6-F	Ph	4i	83
6	5-MeO	Ph	5j	6-MeO	Ph	4j	79
7	5-Br	4-MeC ₆ H ₄	5l	6-Br	4-MeC ₆ H ₄	4l	71
8	5-Cl	4-MeC ₆ H ₄	5m	6-Cl	4-MeC ₆ H ₄	4m	71
9	5-Br	4-MeOC ₆ H ₄	5n	6-Br	4-MeOC ₆ H ₄	4n	73
10	5-Cl	4-ClC ₆ H ₄	5o	6-Cl	4-ClC ₆ H ₄	4o	74

Таким образом, при действии соляной кислоты на (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны с заместителями в *орто*-нитроарильном фрагменте образуются продукты раскрытия эпоксидного кольца, аналогичные тем, которые образуются при действии бромистоводородной кислоты на (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны как с заместителями, так и без заместителей в *орто*-нитроарильном фрагменте.

2.1.5.2 Действие соляной кислоты на (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны без заместителей в *орто*-нитроарильном фрагменте (синтез 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов)

При действии концентрированной соляной кислоты на ацетоновые растворы (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов **1a-d** были получены 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-оны **6** (схема 2.15) [134, 143]. Выходы **6** представлены в таблице 2.9. Единственное соединение такого рода, а именно **6a**, было получено ранее [144] действием хлористого водорода на эфирный раствор **1a**. На рисунках П15 и П16 изображены спектры ПМР и ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ соединения **6c**, подтверждающие его структуру.

Схема 2.15

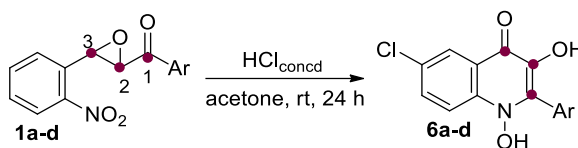


Таблица 2.5 – Синтез 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов **5** по схеме 2.15

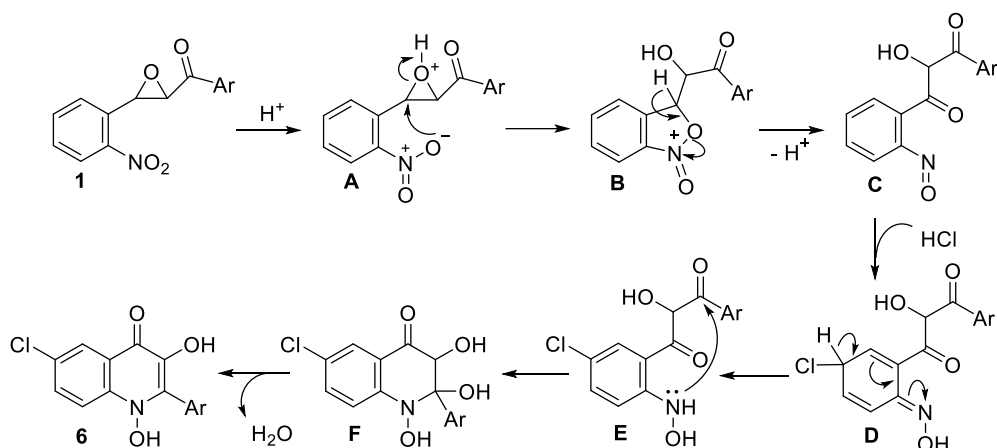
№	Ar	6	Выход, %
1	Ph	6a	64 (82) ^a
2	4-MeC ₆ H ₄	6b	72
3	4-MeOC ₆ H ₄	6c	68
4	4-ClC ₆ H ₄	6d	69

^a В скобках указан выход для случая с использованием *цис* изомера **1a**

Из схемы 2.15 видно, что в процессе образования хинолинонов **6** кроме циклизации происходит замещение атома водорода в *пара* положении к нитрогруппе на атом хлора, восстановление нитрогруппы до гидроксиламинной без участия внешнего восстановителя, при этом нитрогруппа выполняет роль окислителя, перенося один из своих атомов кислорода на C3 в оксиранилкарбонильной цепочке. Механизм этого сложного превращения изображён на схеме 2.16. Он включает в себя внутримолекулярное раскрытие оксиранового кольца в протонированной форме **A** нитрогруппой с образованием

пятичленного цикла в структуре **B**, рециклизацию пятичленного цикла, ведущую к промежуточному соединению **C** с нитрогруппой вместо нитрогруппы, нуклеофильное замещение водорода в *para* положении к нитрогруппе на хлор с одновременным гидрированием нитрогруппы до гидроксилламинной при переходе от структуры **C** через **D** к **E**, внутримолекулярное присоединение гидроксилламинной группы по C1=O с образованием хинолиновой системы **F** и дегидратацию, ведущую к продукту **6**.

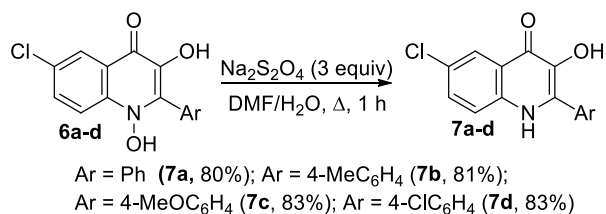
Схема 2.16



Конкурирующий процесс раскрытия оксиранового кольца соляной кислотой в **1a-d** также имеет место, о чём свидетельствуют сигналы в спектрах ПМР продуктов до очистки.

Хинолины **6a-d** под действием дитионита натрия были превращены в хинолины **7a-d** (схема 2.17) [136]. Спектры ПМР и ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ хинолинона **7a** помещены на рисунках П17 и П18.

Схема 2.17



Было сказано уже о том, что оксирановые производные **1** получены нами в виде *транс* изомеров, за исключением случая с **1a**, для которого *цис* изомер также был выделен. Из данных таблицы 2.5 видно, что в реакции с HCl *цис-1a* даёт лучший выход, чем *транс-1a*. По-видимому, конкурирующий процесс раскрытия оксиранового кольца становится затруднительным для *цис* изомера из-за блокировки доступа внешнего нуклеофила, т. е. иона хлора, к оксирановому кольцу.

Таким образом, простым способом (2-(*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны превращены в 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-оны.

2.1.6. Различное поведение *цис* и *транс* изомеров (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений

2.1.6.1 Различное поведение *цис* и *транс* изомеров (2-(*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона под действием бромистоводородной кислоты

Мы уже отмечали, что для одного представителя (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов, а именно для соединения **1a**, был выделен не только *транс* изомер, но и *цис* изомер с выходом 17% (см. раздел 2.1.1). Если *транс* изомер **1a** под действием HBr образует продукт раскрытия оксиранового кольца, как и другие соединения **1** (см. раздел 2.1.3), то *цис* изомер ведёт себя иначе. Из реакционной среды была выделена смесь хинолин-4-онов **8**, **9** и **10** (схема 2.18) [133, 134, 136]. Молярное отношение хинолинонов **8** и **9** по данным ПМР спектров было 6:1, хинолинон **10** находился в смеси в следовых количествах. Интересно отметить, что несмотря на значительное преобладание в смеси хинолинона **8**, выделить его абсолютно в чистом виде не удалось – около 5 мольных% хинолинона **9** (по данным ПМР спектров) всегда сопутствовало ему. Методом РСА было обнаружено, что хинолиноны **8** и **9** кристаллизуются вместе, образуя двухкомпонентный твёрдый раствор с отношением молекулярных форм 0.95:0.05. Рисунки П19 и П20 демонстрируют спектры ПМР и ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ двухкомпонентного твёрдого раствора **9** в **8** (будем обозначать его **8(9)**), рисунок 2 представляет геометрию молекул **8** и **9** в кристалле **8(9)**.

Схема 2.18

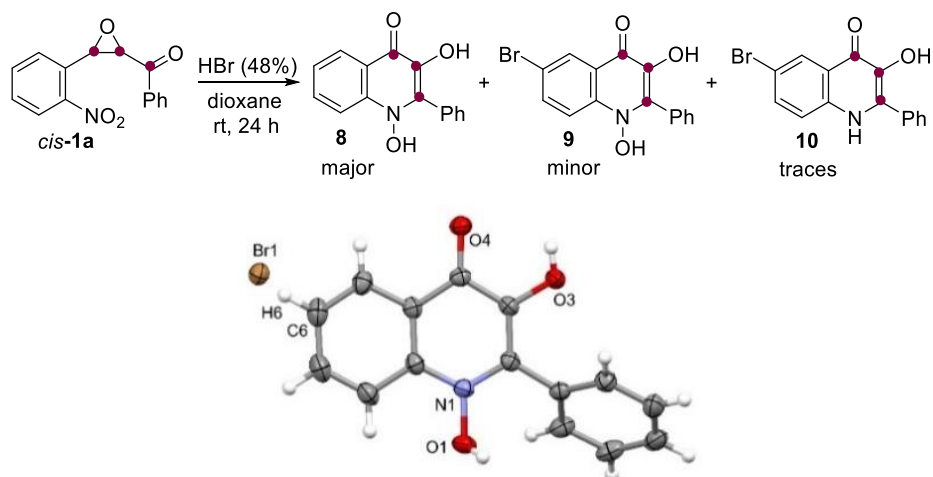


Рисунок 2 – Геометрия молекул 1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-она (**8**) и 6-бром-1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-она (**9**) в двухкомпонентном твёрдом растворе **8(9)** (эллипсоиды тепловых колебаний неводородных атомов приведены с вероятностью 50%, водородные атомы представлены сферами произвольного радиуса; отношение водородных и бромных атомов при C6 = 0.95:0.05).

Из рисунка 2 видно, что все атомы, кроме Н и Вг, в молекулах **8** и **9** накладываются друг на друга, что свидетельствует об идентичности молекулярных структур соединений, и это становится определяющим при их сокристаллизации. Хинолиновый фрагмент в молекулах плоский и образует двугранный угол 57.49° с плоскостью фенильного заместителя.

На рисунке 3 мы поместили фрагменты спектров ПМР, в которых проявляются сигналы всех протонов хинолинового и фенильного колец, для смесей двух веществ **8** и **9** с преобладанием **8** (вверху, **8:9** = 9:1) и **9** (внизу, **8:9** = 0.6:1). Полное приписание сигналов к каждому из веществ дано в экспериментальной части.

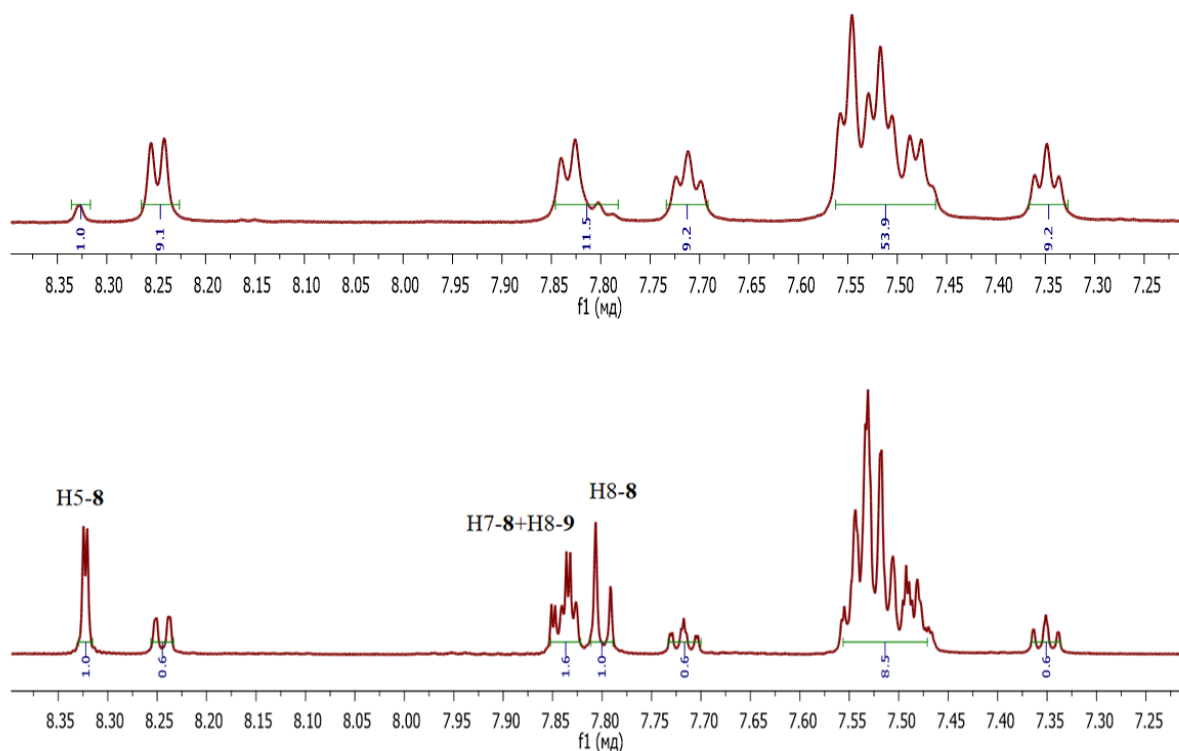


Рисунок 3 – Фрагменты спектров ПМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) смесей хинолинонов **8** и **9** (1:9) (вверху), **8** и **9** (1:0.6) (внизу).

Состав двухкомпонентного твёрдого раствора **8(9)** подтверждён масс-спектром электроспрей ионизации, в котором присутствовал сигнал высокой интенсивности от ионизированной формы **8** и два сигнала малой интенсивности от двух ионизированных молекул **9**, различающихся изотопным составом (⁷⁹Br или ⁸¹Br) (рисунок 4).

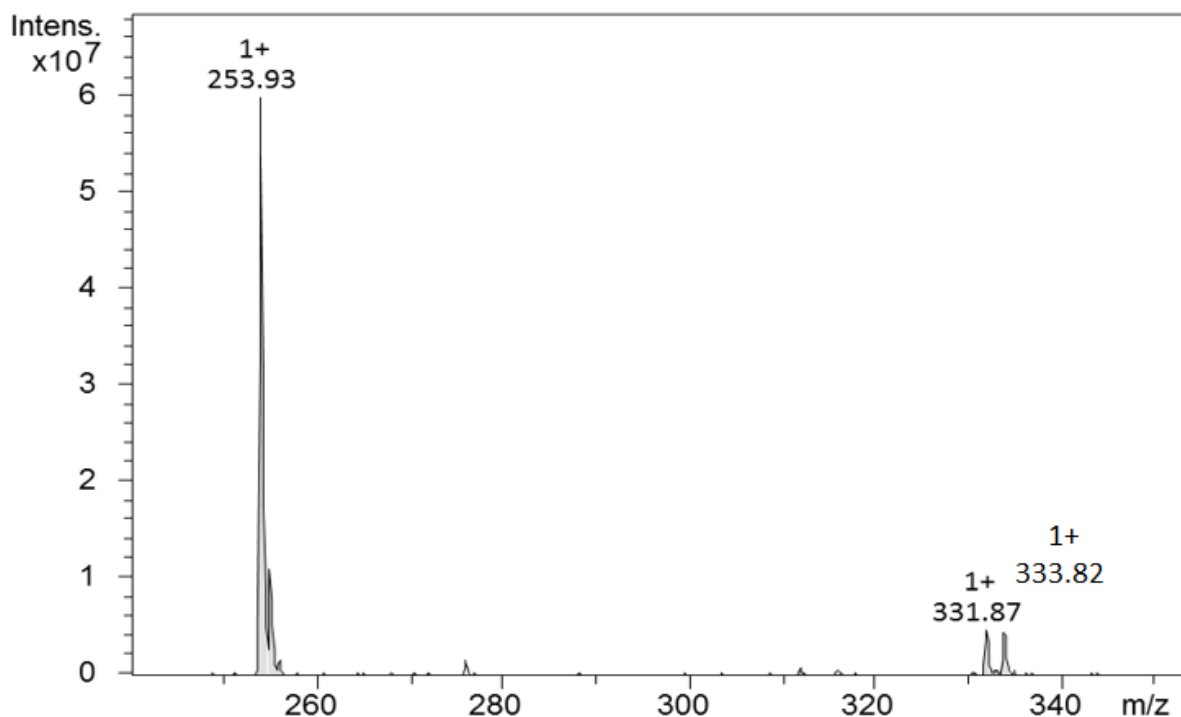


Рисунок 4 – Масс-спектр электроспрей ионизации (ESI MS) двухкомпонентного твёрдого раствора **8(9)**: m/z **8**: $[M+H]^+$ calcd for $C_{15}H_{12}NO_3$ 254.1, found 253.9; m/z **9**: $[M+H]^+$ calcd for $C_{15}H_{11}^{79}BrNO_3$ 331.9, found 331.9; $[M+H]^+$ calcd for $C_{15}H_{11}^{81}BrNO_3$ 333.9, found 333.8.

В спектре ПМР одной из фракций после колоночной хроматографии продукта реакции *цис*-**1a** с HBr обнаруживались сигналы хинолинона **19**. Получаемый в следовых количествах, он был, однако, обнаружен в кристаллической массе с помощью метода PCA. Геометрия этой молекулы представлена на рисунке 5.

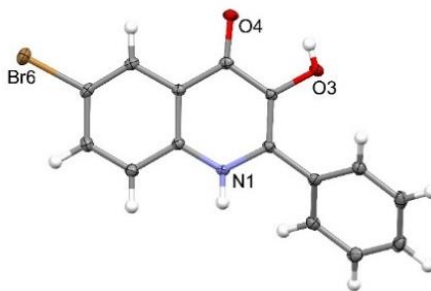
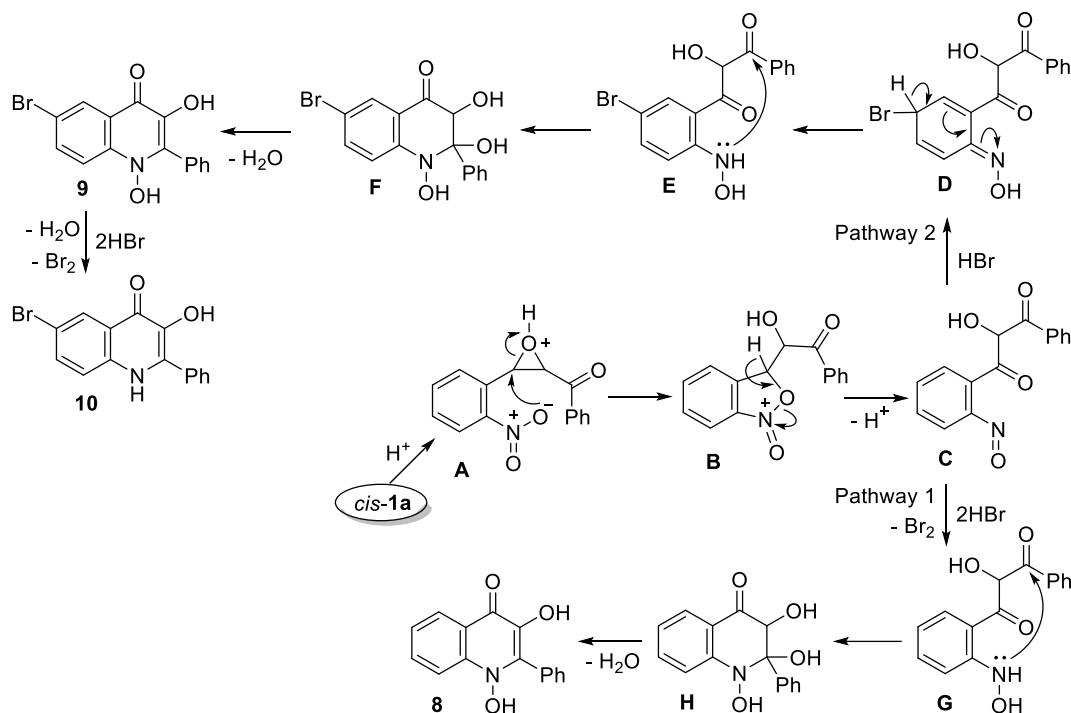


Рисунок 5 – Геометрия молекулы 6-бром-3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-она (**10**) в кристалле (эллипсоиды тепловых колебаний неводородных атомов приведены с вероятностью 50%, водородные атомы представлены сферами произвольного радиуса).

Механизм образования соединения **9** аналогичен написанному для соединений **6** (см. схему 2.16) с той лишь разницей, что в данном случае он реализуется только для *цис*-изомера **1a** и не является основным путём реакции (он отмечен как путь 2 на схеме 2.19; для промежуточных соединений на этом пути сохранены те же буквенные обозначения, что и на схеме 2.16). Основной путь ведёт к хинолинону **8** (путь 1 на схеме 2.19), и в нём отсутствует стадия бромирования в *пара* положение к нитрогруппе в промежуточном

соединении **С**, а происходит гидрирование нитрозогруппы двумя молекулами HBr до гидроксиламинной с переходом в промежуточное соединение **Г**. При внутримолекулярном процессе присоединения гидроксиламинной группы по карбонильной в **Г** образуется хинолиновый цикл **Н**, дегидратация которого даёт продукт **8**. Образование следовых количеств **10** можно объяснить действием HBr на **9** (см. переход **9** в **10** на схеме 2.19).

Схема 2.19



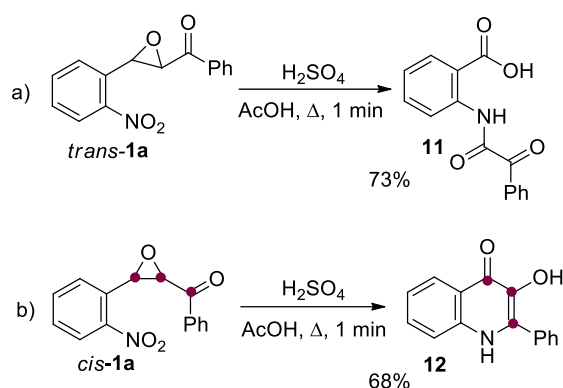
Таким образом, обнаружено различное поведение *цис* и *транс* изомеров 2-(*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона под действием бромистоводородной кислоты.

2.1.6.2 Различное поведение *цис* и *транс* изомеров 2-(*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона под действием серной кислоты

В литературном обзоре на схеме 1.113а приведена перегруппировка 2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов **1** под действием серной кислоты в 2-(2-оксо-2-арилацетамидо)бензойные кислоты, которая была открыта в лаборатории ХГС ИОФХ им. А. Е. Арбузова [128, 132]. Однако соединение **1а** наряду с продуктом этой перегруппировки давало и 3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-он. Мы предположили, что отличное от других соединений **1** поведение **1а** связано с присутствием в его составе *цис* и *транс* изомеров. Имея эти изомеры в чистом виде, мы проверили это предположение. Действительно, *транс* изомер **1а** при нагревании в смеси серной кислоты с уксусной кислотой (1:40 по объёму)

давал производное антраниловой кислоты **11** (схема 2.20a), а *цис* изомер **1a** превращался в 3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-он **12** (схема 2.20b) [134].

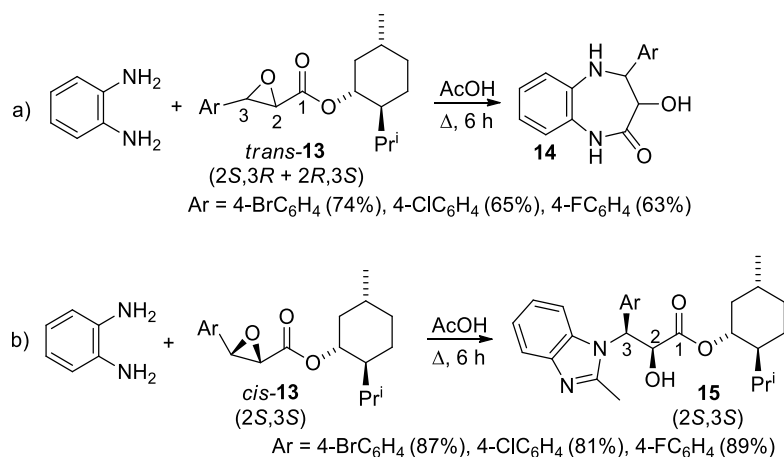
Схема 2.20



2.1.6.3 Другие случаи различного поведения *цис* и *транс* изомеров (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений

В работах [134, 145-147] мы показали, что *цис* и *транс* изомеры L-ментил-3-арилглицидатов **13** по-разному ведут себя в реакциях с *орто*-фенилендиамином в кипящей уксусной кислоте: *транс* изомеры образуют 3-гидрокси-4-арил-4,5-дигидроксибензо[*b*][1,4]дiazепин-2-оны **14** (схема 2.21a), *цис* изомеры, выделенные из продукта конденсации Дарзана в энантиоочистой 2*S*,3*S*-форме, в реакции с участием не только *орто*-фенилендиамина, но и уксусной кислоты, энантиоселективно превращаются в L-ментил-(2*S*,3*S*)-2-гидрокси-3-(2-метилбензо[*d*]имидазол-1-ил)-3-арилпропионаты **15** (схема 2.21b). Рисунок 6 демонстрирует геометрию молекулы **15a**, установленную методом PCA.

Схема 2.21



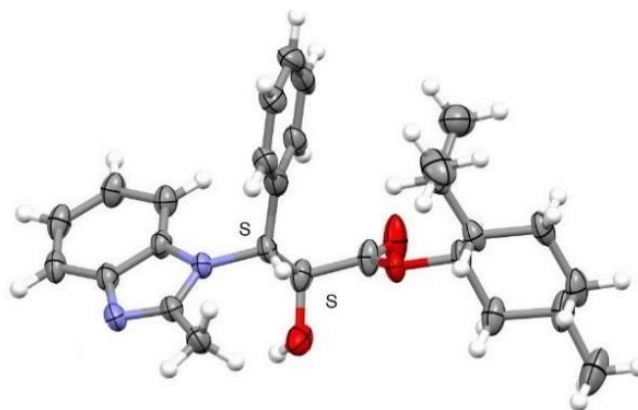
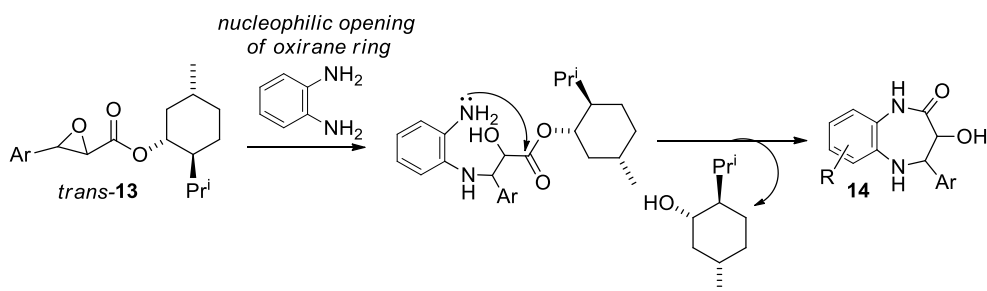
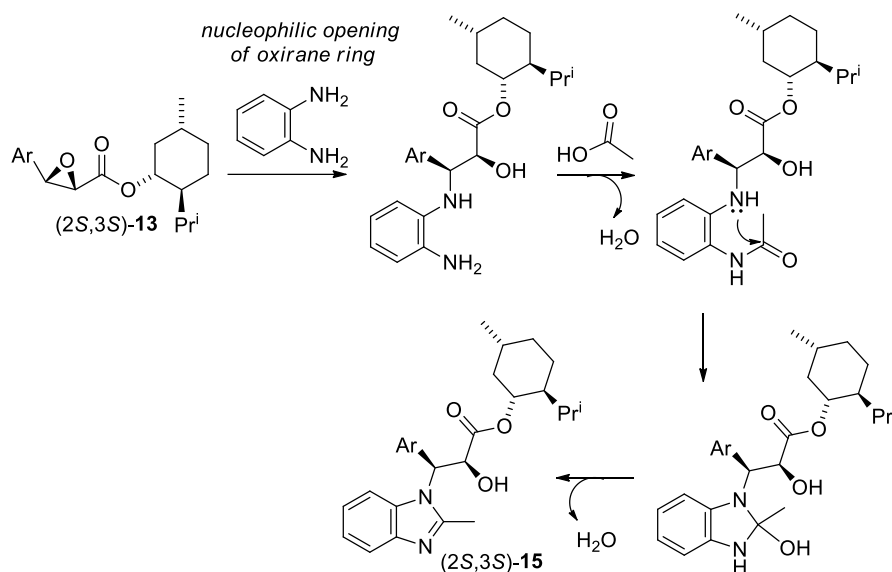


Рисунок 6 – Геометрия молекулы L-ментил-(2*S*,3*S*)-2-гидрокси-3-(2-метилбензо[*d*]имидазол-1-ил)-3-фенилпропионата (**15a**) в кристалле (эллипсоиды тепловых колебаний неводородных атомов приведены с вероятностью 30%, водородные атомы представлены сферами произвольного радиуса).

Механизмы процессов образования соединений **14** и **15** в реакциях L-ментил-3-арилглицидатов **13** с *орто*-фенилендиамином приведены соответственно на схемах 2.22 и 2.23. В обеих реакциях первоначально происходит раскрытие оксиранового кольца *орто*-фенилендиамином, разница дальнейшего протекания процессов, по-видимому, определена конфигурационными различиями C2 и C3 в продуктах раскрытия оксиранового кольца. Мы не останавливаемся здесь подробно на синтезе и выделении энантиомеров и диастереомерных смесей L-ментил-3-арилглицидатов, а также не обсуждаем подробно схемы 2.22 и 2.23, потому что это выходит за рамки темы диссертационной работы, поскольку в превращениях оксиранилкарбонильных соединений в гетероциклы в данном случае не рассматривается участие *орто*-нитрогруппы.

Схема 2.22





2.2 Амиды 3-(*орто*-нитроарил)глицидных кислот в синтезе гетероциклов

В данном разделе будут рассмотрены многостадийные превращения, ведущие к би-, бис- и конденсированным гетероциклическим системам, на начальных этапах в которых лежат амиды 3-(*орто*-нитроарил)глицидных кислот.

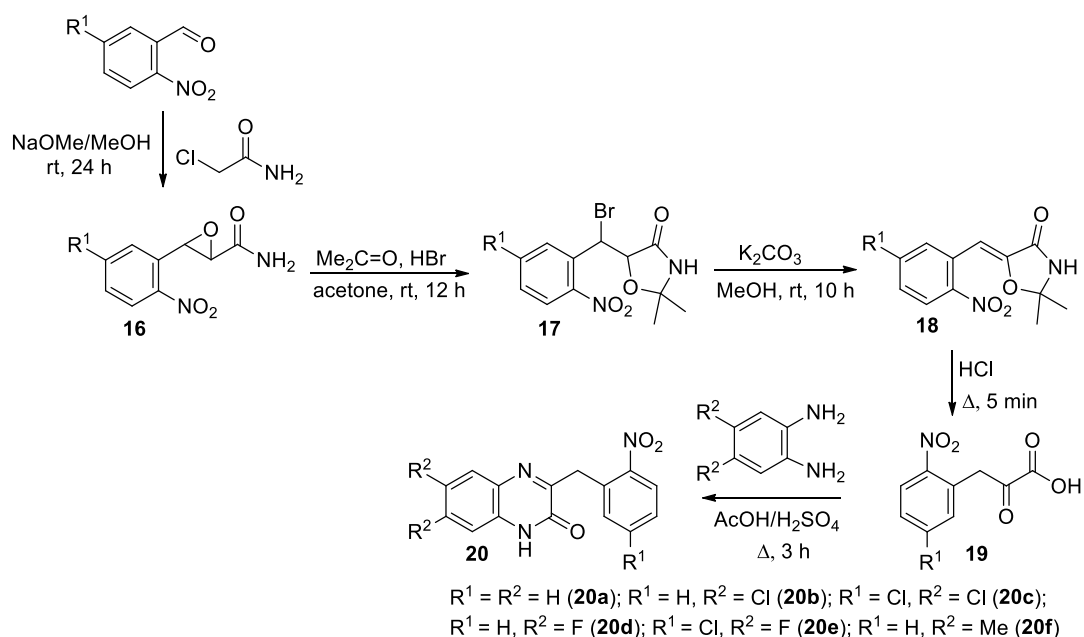
2.2.1 Синтез 2-(индол-2-ил)бензимидазолов

В группе Мамедова ряд 2-(индол-2-ил)бензимидазолов был синтезирован из 3-(*орто*-нитробензил)хиноксалин-2-онов в *one-pot* процессе, включающем в себя восстановление нитрогруппы дитионитом натрия до аминогруппы и кислотнокатализируемую внутримолекулярную перегруппировку Мамедова (см. схемы 1.106 и 1.107 в разделе 1.12 литературного обзора) [124]. В указанной работе [124] используемые в процессе 3-(*орто*-нитроарил)хиноксалин-2-оны получали методом Райссерта взаимодействием *орто*-фенилендиаминов с этиловым эфиром 3-(*орто*-нитрофенил)пировиноградной кислоты, который с невысокими выходами получали из *орто*-нитротолуола и диэтилоксалата.

Позднее [148] в лаборатории ХГС ИОФХ им. А. Е. Арбузова разработали способ получения 3-(*орто*-нитробензил)хиноксалин-2-онов из амидов 3-арилглицидных кислоты **16**, легко получаемых в условиях конденсации Дарзана из *орто*-нитробензальдегидов и хлорацетамида (схема 2.24). В этом способе оксирановые производные **16** при взаимодействии с бромистоводородной кислотой и ацетоном превращаются в оксазолидиноны **17**, дегидробромирование которых приводит к оксазолидинонам **18**.

Кратковременное кипячение последних в соляной кислоте ведёт к 3-(*орто*-нитроарил)пировиноградным кислотам **19**, а последние в реакциях с *орто*-фенилендиаминами дают хиноксалиноны **20**. Именно таким способом мы получили 3-(*орто*-нитробензил)хиноксалин-2-оны **20a-f** (схема 2.24). Процессы, изображённые на схеме 2.24, на каждой стадии идут с хорошими выходами и легко осуществимы, что обеспечивает хорошие общие выходы продуктов **20** и делает их доступными.

Схема 2.24



Хиноксалиноны **20** были превращены в индолилбензимидазолы **21** по схеме 2.25 [149]. Выходы синтезированных продуктов **21** приведены в таблице 2.6. Спектр ПМР соединения **21c** приведён на рисунке П21.

Схема 2.25

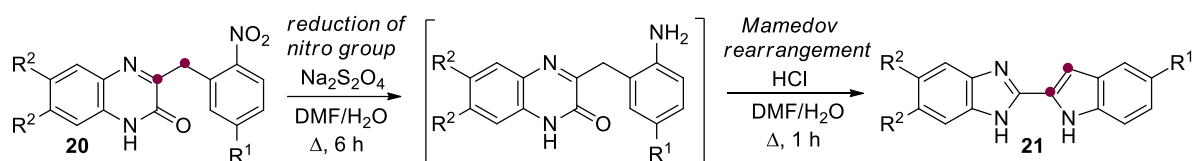


Таблица 2.6 – Синтез 2-(индол-2-ил)бензимидазолов по схеме 2.25

№	R ¹	R ²	21	Выход, %
1	H	H	21a	59
2	H	Cl	21b	66
3	Cl	Cl	21c	63
4	H	F	21d	65
5	Cl	F	21e	63
6	H	Me	21f	57

Хиноксалин-2-он-3-метиленильный фрагмент в соединениях **20** можно рассматривать как функциональную группу в *орто*-положении нитроаренов, поставляющую 2 атома углерода (отмечены на схеме 2.25 красными кружочками) в образование индольного фрагмента в **21**, при этом хиноксалиновая система в **20** преобразуется в бензимидазольную через образование C-N связи и разрыв C-C связи.

В условиях реакции Вильсмейера-Хаака при действии хлорокиси фосфора в диметилформамиде на индолилбензимидазолы **21** происходит формилирование третьего положения индольного кольца с образованием соединений **22** (схема 2.26) [150]. Спектр ПМР соединения **22d** представлен на рисунке П22. Механизм перехода индолилбензимидазолов **21** в формилированные по индольному кольцу продукты **22** показан на схеме 2.27.

Схема 2.26

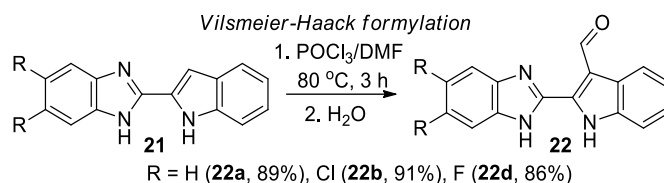
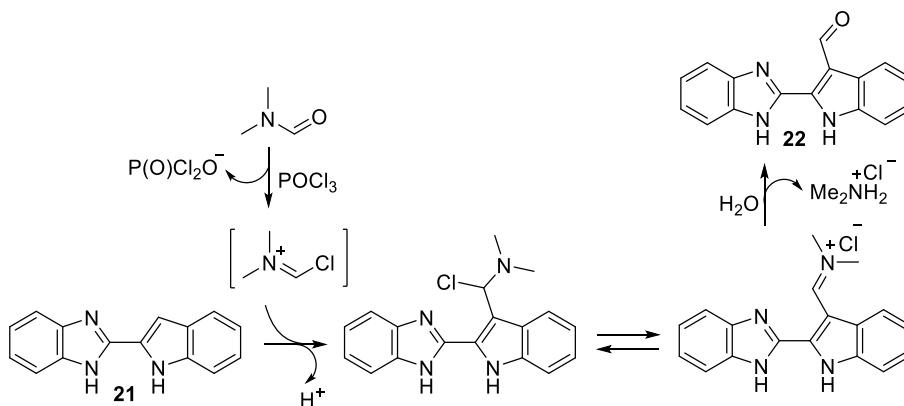


Схема 2.27



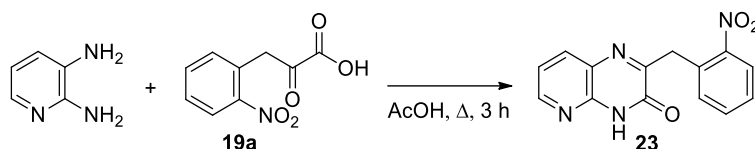
Таким образом, исходя из амидов 3-(*орто*-нитроарил)глицидных кислот серией превращений были получены бигетероциклические индолилбензимидазольные системы.

2.2.2 Синтез 3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пирозин-2-она и превращение его в бис(2-(имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метан

Когда в реакции с 3-(*орто*-нитрофенил)-2-оксипропионовой кислотой (**19a**) использовали 2,3-диаминопиридин вместо *орто*-фенилендиамина, получали 3-(*орто*-

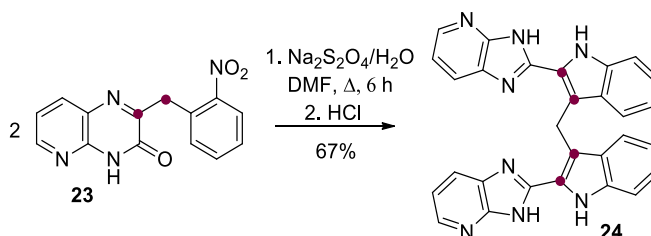
нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиазин-2-он (**23**) (схема 2.28) [149]. Спектр ПМР соединения **23** приведён на рисунке П23.

Схема 2.28



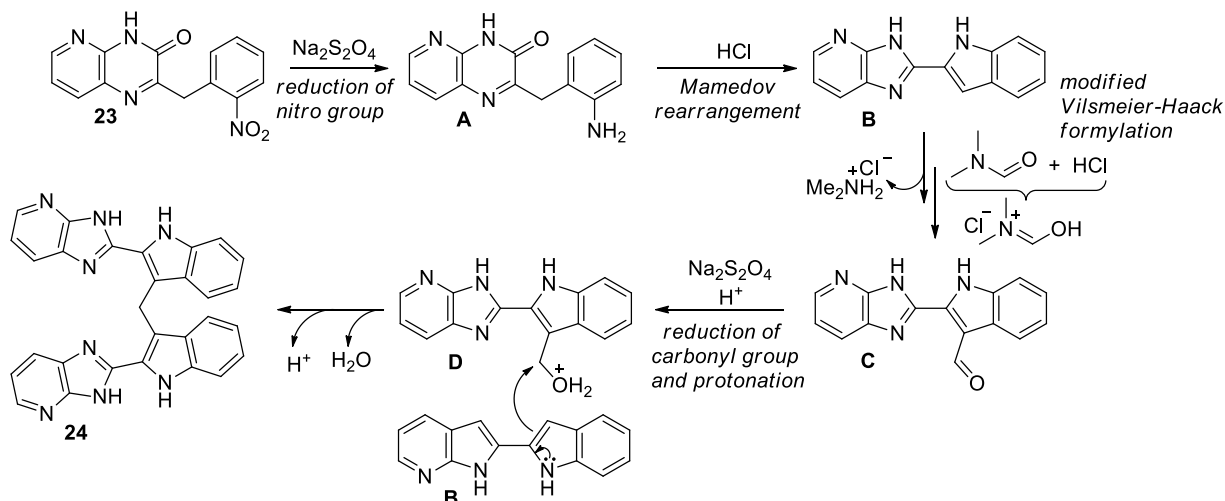
В результате действия дитионита натрия на кипящий водно-диметилформамидный раствор пиридопиазинона **23** в течении шести часов и последующего подкисления реакционной среды соляной кислотой был получен бис-продукт **24** с индолилпиридоимидазольными фрагментами, соединёнными метиленовой группой через третьи положения индольных колец (схема 2.29) [149].

Схема 2.29



В этом процессе происходит восстановление нитрогруппы в пиридопиазиноне **23**, перегруппировка Мамедова восстановленного продукта **A** в 2-(индол-2-ил)имидазо[4,5-*b*]пиридин **B**, формилирование по типу реакции Вильсмейера-Хаака с переходом **B** в **C**, восстановление карбонильной группы до гидроксильной и её протонирование, взаимодействие индолилимидазопиридина **B** с протонированной формой **D**, сопровождаемое дегидратацией и депротонированием с образованием бис-продукта **24** (схема 2.30).

Схема 2.30



Расшифровка структуры бис-соединения **24** потребовала подробных исследований методом ЯМР и масс-спектрометрии. Определённая масс-спектрометрическим методом матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI) с времяпролётным (TOF) анализатором точная масса соответствовала соединению **24** (рисунок 7). Спектр ПМР не противоречил структуре **24** (см. рисунок П24). Спектр ЯМР ^{13}C высокого разрешения DEPT (distortionless Enhancement by Polarization Transfer – неискажённое усиление с переносом поляризации) обнаружил сигнал метиленовой группы в противофазе с сигналом этой группы в спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (рисунок 8) (отметим, что в спектрах DEPT проявляются сигналы только тех атомов углерода, которые связаны с атомами водорода, при этом сигналы метиленовых групп имеют отрицательную интенсивность).

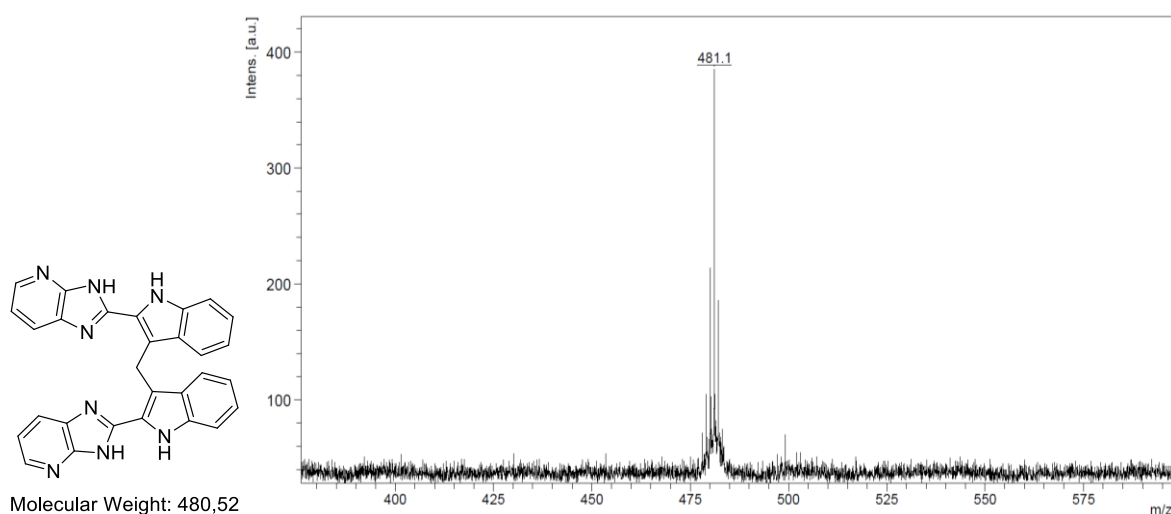


Рисунок 7 – Масс-спектр MALDI-TOF бис(2-(имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метана (**24**), m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 481.

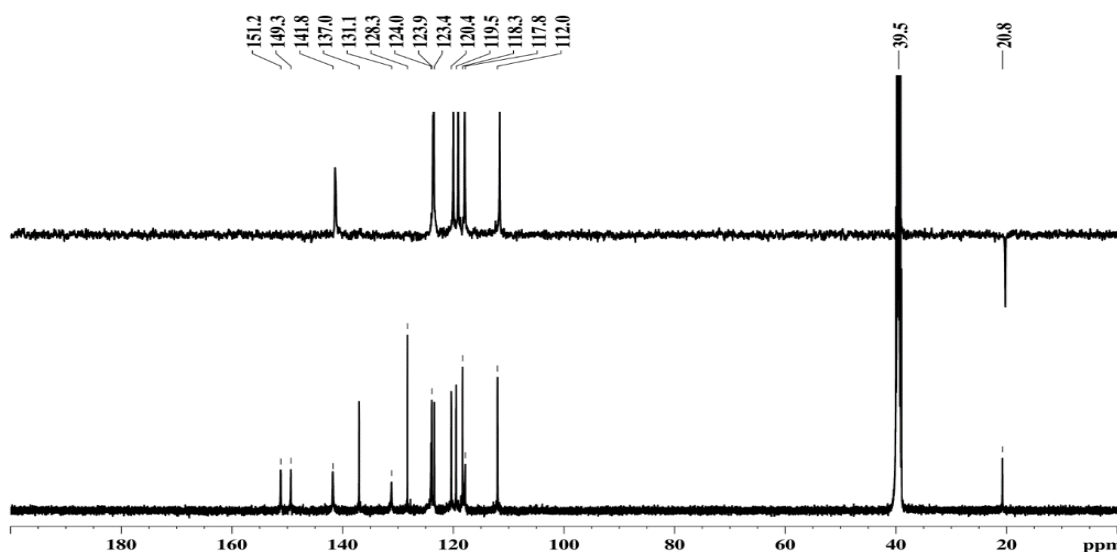


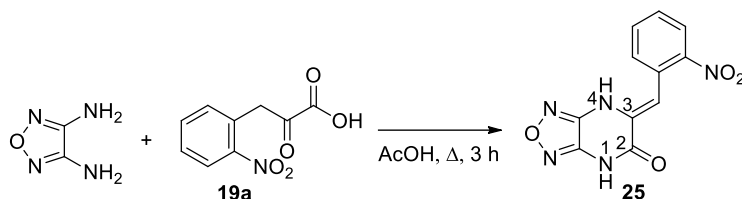
Рисунок 8 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (внизу) и спектр ЯМР ^{13}C -DEPT (вверху) (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) бис(2-(имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метана (**24**).

Таким образом, замена 3-(*орто*-нитрофенил)хиноксалин-2-она **20a** (см. раздел 2.2.1) на его азааналог, а именно 3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиазин-2-он **23**, позволила под действием дитионита натрия с последующим подкислением среды получить бис-продукт **24**, состоящий из двух фрагментов продукта перегруппировки Мамедова, соединённых метиленовым мостиком, формирование которого обеспечила молекула ДМФА.

2.2.3 Синтез 3-(*орто*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиазин-2-она и превращение его в 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиазино[2,3-*b*]хинолин

Когда в реакции с 3-(*орто*-нитрофенил)-2-оксопропионовой кислотой (**19a**) использовали 1,2,5-оксадиазоло-3,4-диамин вместо *орто*-фенилендиамина, получали 3-(*орто*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиазин-2-он (**25**) (схема 2.31) [149]. Спектры ПМР и ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ соединения **25** приведены на рисунках П25 и П26.

Схема 2.31



На схемах 2.24, 2.28 и 2.31 нарисованы те таутомерные формы структур **20**, **23** и **25**, которые мы наблюдаем в спектрах ЯМР, зарегистрированных в ДМСО- d_6 . Если спектры ЯМР соединений **20** и **23** указывают на структуры с иминной $\text{C3}=\text{N4}$ связью в пиазиноновом фрагменте, то для соединения **25** реализуется таутомерная форма с енаминным $\text{N4}-\text{C3}=\text{CH}$ фрагментом, при этом расширенные ЯМР исследования указали на *Z*-форму, в которой арильный фрагмент направлен в противоположную от гетероцикла сторону, как это показано на схеме 2.31.

В условиях восстановления дитионитом натрия оксадиазолопиазинон **25** был превращён в конденсированный продукт неизвестной ранее структуры, а именно в 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиазино[2,3-*b*]хинолин (**26**) (схема 2.32) [149]. Для этого процесса не требовалось подкисления реакционной среды, и если оно применялось, как это описано в условиях на схеме 2.25, то не изменяло результата реакции. Спектры ПМР и ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ соединения **26** показаны на рисунках П27 и П28. На пути образования продукта **26** из оксадиазолопиазинона **25** происходит восстановление нитрогруппы до

аминогруппы, после чего происходят внутримолекулярное присоединение аминогруппы по C=O связи и дегидратация (верхняя часть схемы 2.33), а не перегруппировка Мамедова, как можно было ожидать по аналогии со схемой 1.107 (см. также нижнюю часть схемы 17).

Схема 2.32

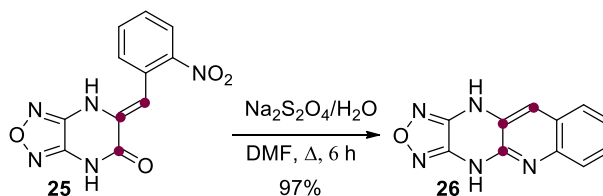
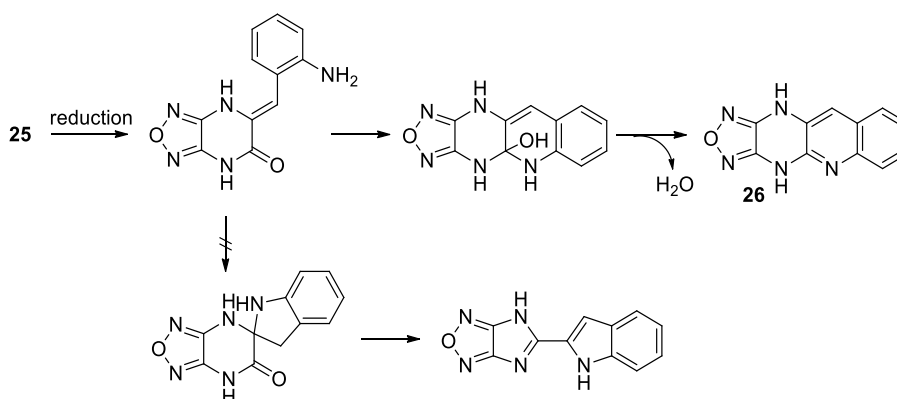


Схема 2.33



Таким образом, нитроарены, функционализированные в *орто*-положение связанными через метиленовую группу различными гетероциклами (хиноксалинон, пиридопиразином, оксадиазолопиразином), образуют би-, бис- и конденсированные гетероциклические системы.

В целом в работе показано, что (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильные соединения – удобные объекты в синтезе различных гетероциклов.

2.3 Поиски практического применения синтезированных соединений

2.3.1 Микробиологические исследования 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов

Хинолин-4-оновый остов входит в состав широко используемых в медицине антибиотиков хинолонового ряда (см. рисунок 9) [151]. Некоторые из синтезированных нами хинолин-4-оновых производных, а именно 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-оны **6b-d** и 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-оны **7a,d** (см. п. 2.1.5.2), были протестированы на цитологическую активность в отношении линий опухолевых клеток

человека и клеток фибробластов лёгкого эмбриона человека [145]. Результаты микробиологических исследований, выполненных в лаборатории микробиологии ИОФХ им. А. Е. Арбузова, представлены в таблице 2.7.

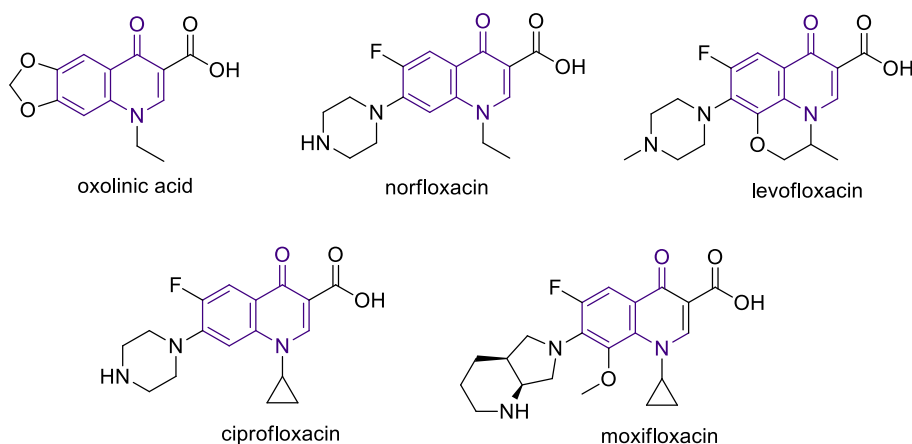
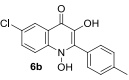
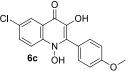
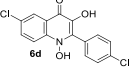
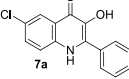
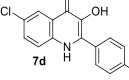


Рисунок 9 – Синтетические антибиотики хинолонового ряда.

Таблица 2.7 – Результаты микробиологических исследований некоторых из синтезированных хинолин-4-онов

Соединение	Концентрация полумаксимального ингибирования роста клеток (IC ₅₀ (μM)), мкмоль/л							
	M-HeLa ^a	MCF7 ^b	HuTu80 ^c	Panc-1 ^d	A549 ^e	PC3 ^f	T98G ^g	Wi38 ^h
 6b	58.8±5.6	13.9±2.0	11.0±0.2 SI ⁱ = 4.6	42.7±4.7	56.5±0.5	38.2±4.5	61.6±7.8	51.0±6.1
 6c	62.6±1.6	18.2±0.6	9.0±0.9 SI ⁱ = 3.3	41.2±6.9	60.0±4.8	41.4±4.2	66.8±6.4	30.0±1.0
 6d	42.3±5.1	63.5±6.7	62.5±4.1	75.4±7.5	77.2±5.1	50.0±5.2	60.3±1.5	35.3±4.6
 7a	61.3±4.9	79.8±0.5	70.8±0.3	92.7±1.2	98.1±9.7	84.7±8.4	76.6±8.5	74.2±9.1
 7d	62.4±4.6	52.7±1.5	34.0±0.5	72.5±5.9	88.1±6.8	55.4±0.7	70.4±6.7	42.6±0.1
<i>сорафениб</i>	35.6±2.5	14.3±1.2	5.0±0.4 SI ⁱ = 3.4	35.0±2.3	12.5±1.1	11.3±0.9	12.9±1.1	17.1±1.4

^a Клетки карциномы шейки матки.

^b Клетки аденокарциномы молочной железы.

^c Клетки аденокарциномы двенадцатипёрстной кишки.

^d Клетки карциномы поджелудочной железы.

^e Клетки аденокарциномы лёгкого.

^f Клетки аденокарциномы предстательной железы.

^g Клетки глиобластомы.

^h Клетки фибробластов лёгкого эмбриона.

ⁱ SI – индекс селективности (отношение IC₅₀ для нормальной линии клеток к IC₅₀ для паталогической линии клеток).

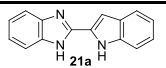
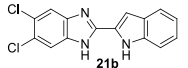
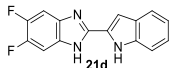
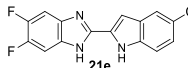
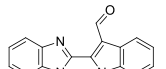
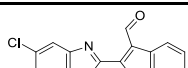
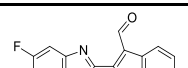
Каждое из исследованных веществ оказалось менее токсичным по сравнению с эталонным препаратом *сорафенибом* по действию на клетки фибропластов лёгкого эмбриона человека (см. последнюю колонку в таблице). Соединения **6b** и **6c** показали сравнимое с эталоном действие на клетки карциномы молочной железы, двенадцатипёрстной кишки, поджелудочной железы человека, а соединение **6d** – близкое к эталону действие на карциному шейки матки. Эти первичные исследования указывают на перспективность поиска веществ с противоопухолевой активностью среди такого рода хинолинонов, и работа в этом направлении будет продолжаться.

2.3.2 Микробиологические исследования 2-(индол-2-ил)бензимидазолов

Индолилбензимидазолы содержат в своём составе два гетероциклических фрагмента – индольный и бензимидазольный, входящих в состав многих лекарственных соединений. В работе, опубликованной в *J. Med. Chem.* в 2014 году [152], проведёно распределение циклов, в том числе гетероциклов, по частоте, с которой они встречаются в лекарственных средствах, зарегистрированных в Оранжевой книге американского управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA). В списке из более чем 350 циклических систем индольная и бензимидазольная заняли высокие 13 и 21 места, то есть оба гетероциклических фрагмента, входящие в состав индолилбензимидазолов, очень часто можно встретить в формулах лекарственных средств. Это делает индолилбензимидазолы перспективными соединениями для исследования их биологической активности [153].

Некоторые из синтезированных 2-(индол-2-ил)бенз[*d*]имидазолов, а именно **21a,b,d,e** и **22a,b,d** (см. п. 2.2.1), были исследованы на цитологическую активность в лаборатории микробиологии ИОФХ им. А. Е. Арбузова (таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Результаты микробиологических исследований некоторых из синтезированных 2-(индол-2-ил)бензимидазолов

Соединение	IC ₅₀ (μM)							
	M-HeLa	MCF7	HuTu80	Panc-1	A549	PC3	T98G	Wi38
 21a	48.8±5.8	44.1±6.1	30.7±4.1	44.1±8.8	56.9±4.6	62.4±4.3	64.9±5.1	51.4±4.0
 21b	44.0±6.2	27.1±1.1	10.0±2.9 SI = 4.1	47.7±6.3	64.1±6.5	34.8±4.5	60.5±7.6	41.1±5.6
 21d	15.6±0.9	47.5±2.9	9.7±1.0 SI = 4.2	47.5±2.9	45.1±3.6	53.0±3.8	27.6±2.2	41.0±4.2
 21e	11.0	25.3	5.4 SI = 3.7	22.0	25.1	24.5	2.9 SI = 7	20
 22a	25.8±2.9	21.8±1.5	14.4±1.1	20.2±1.8	62.2±4.9	53.6±2.6	71.8±7.0	50.0±3.5
 22b	34.5±1.0	32.1±1.5	10.3±0.2	61.1±5.1	91.3±6.2	25.3±2.3	57.8±6.1	17.1±3.3
 22d	42.1±3.2	39.1±5.5	10.8±0.9 SI = 4.8	39.1±4.4	85.6±5.6	63.9±5.4	68.1±5.4	52.1±4.2
<i>сорафениб</i>	35.6±2.5	14.3±1.2	5.0±0.4 SI = 3.4	35.0±2.3	12.5±1.1	11.3±0.9	12.9±1.1	17.1±1.4

Испытанные соединения в основном показали меньшую токсичность по сравнению с эталонным препаратом *сорафенибом* по действию на клетки фибропластов лёгкого эмбриона человека (см. последнюю колонку в таблице). Соединения **21d,e** и **22a** превосходили эталон по действию на клетки карциномы шейки матки (голубое окрашивание), соединения **21b,d,e** и **22d** имели лучший индекс селективности в действии на клетки аденокарциномы двенадцатипёрстной кишки (серое окрашивание), соединения **21a,b,d,e** и **22a,d** были эффективнее эталона по действию на клетки карциномы поджелудочной железы (зелёное окрашивание) и, наконец, соединение **21e** оказалось весьма эффективным по действию на клетки глиобластомы (жёлтое окрашивание). Полученные результаты делают исследования в этой части работы весьма перспективными.

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления были определены на приборе *Stuart SMP-10*. Инфракрасные спектры были сняты на ИК-спектрометре *Tensor-27* фирмы *Bruker* в таблетках KBr. Эксперименты ЯМР выполнены на спектрометрах *Bruker AVANCE (III)*-600, 500 и 400 МГц (400, 500, 600 МГц для ^1H ЯМР, 126 МГц для ^{13}C ЯМР) при температуре 303 К. Химические сдвиги (δ в м.д.) определены по отношению к внутреннему растворителю $\text{DMSO}-d_6$ ($\delta = 2.49$ м.д. для ^1H ЯМР и 39.5 м.д. для ^{13}C ЯМР). Масс-спектр электроспрей ионизации для двухкомпонентного твёрдого раствора **8(9)** зарегистрирован на масс-спектрометре с ионной ловушкой *AmazonX* фирмы *Bruker Daltonic GmbH* в положительном режиме в диапазоне масс 70-2800. Масс-спектр матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации для бис-соединения **24** получен на масс-спектрометре *UltraFlex III TOF-TOF* в положительном режиме в диапазоне масс 200-2000. Масс-спектр высокого разрешения для соединения **26** получен на масс-спектрометре *Impact II ESI-QTOF* в диапазоне масс 50-1900. Элементный анализ для C, H, N выполнен на *EVROVECTOR-3000* анализаторе, общее содержание галогенов определено гравиметрическим методом сжиганием в токе O_2 . Рентгеноструктурные исследования для 3-гидрокси-2-толилхинолина проведены на дифрактометре *Bruker KAPPA APEX-II CCD* при температуре 293 К, для двухкомпонентного твёрдого раствора **8(9)** и хинолинона **10** – на дифрактометре *Bruker D8 Quest* при температурах 296 и 101 К соответственно, для хирального соединения **15a** – на дифрактометре *Rigaku Synergy S* при температуре 100 К.

3.1 Синтез (2-(2-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов

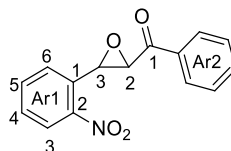
транс-(2-(2-Нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны **1b-h,j,l,n** синтезированы из эквимольных количеств (30 ммоль) соответствующих 2-нитробензальдегидов и α -хлорацетофенонов по описанной ранее методике [113].

(3-(2-Нитроарил)оксиран-2-ил)(арил)метанон **1a** был получен в тех же условиях из 2-нитробензальдегида и α -хлорацетофенона в виде смеси *цис*- и *транс*- изомеров в соотношении 1:3.3, которые были разделены с помощью хроматографической колонки (силикагель 40 Å, гексан:диэтиловый эфир, 3:1).

Смесь (3-(5-фтор-2-нитроарил)оксиран-2-ил)(арил)метанона **1i** и (3-(5-метокси-2-нитроарил)оксиран-2-ил)(арил)метанона **1j** в соотношении 2:1 была получена в тех же условиях из 5-фтор-2-нитробензальдегида и α -хлорацетофенона (соединения **1i** и **1j** были

выделены в чистом виде хроматографированием на колонке (силикагель 40 Å, гексан:диэтиловый эфир, 3:1)). Десятикратное разбавление реакционной смеси метиловым спиртом до добавления NaOMe увеличило выход **1j** до 85%. Проведение реакции 5-фтор-2-нитробензальдегида с α -хлорацетофеноном в тетрагидрофуране (ТГФ) с KOBu^t в качестве основания привело к образованию только соединения **1i** (методика будет приведена при описании характеристик соединения **1i**). Проведение реакции в этиловом спирте при десятикратном разбавлении в присутствии NaOEt в качестве основания привело к образованию смеси *цис* и *транс* изомеров **1** в отношении 1:2.3.

Физико-химические характеристики *транс* изомеров **1a-d,m,o** соответствовали представленным ранее [113]. Физико-химические характеристики вновь полученных *транс* изомеров **1e-l,n** и *цис-1a* представлены ниже.



транс-(2-(4-Хлор-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетон (**1e**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 133 °C); выход 94% (8.57 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1687, 1524, 1343 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 4.57 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H3), 4.77 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H2), 7.57 (дд, $J = 8.5$, 7.4 Hz, 2H, H3,5-Ar2), 7.64 (д, $J = 8.4$ Hz, 1H, H6-Ar1), 7.72 (ддд, $J = 7.4$, 7.4, 1.3 Hz, 1H, H4-Ar2), 7.95 (дд, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H, H5-Ar1), 8.09 (дд, $J = 8.5$, 1.3 Hz, 2H, H2,6-Ar2), 8.27 (д, $J = 2.2$ Hz, 1H, H3-Ar1); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 192.9 (C1), 148.5 (C2-Ar1), 135.4 (C1-Ar2), 134.7 (C5-Ar1), 134.5 (C4-Ar2), 133.8 (C1-Ar1), 131.8 (C4-Ar1), 129.2 (C3,5-Ar2), 129.1 (C6-Ar1), 128.8 (C2,6-Ar2), 124.8 (C3-Ar1), 58.8 (C2), 57.2 (C3); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4$: C, 59.32; H, 3.32; Cl, 11.67; N, 4.61 %; найдено: C, 59.21; H, 3.30; Cl, 11.60; N, 4.69 %.

транс-(2-(4-Фтор-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетон (**1f**). Белый порошок (т. пл. 117 °C); выход 92% (7.93 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1683, 1531, 1351 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 4.56 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H3), 4.76 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H2), 7.57 (дд, $J = 8.4$, 7.8 Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.68 (дд, $J = 8.6$, 5.7 Гц, 1H, H6-Ar1), 7.72 (ддд, $J = 7.8$, 7.8, 1.3 Гц, 1H, H4-Ar2), 7.77 (ддд, $J = 8.6$, 8.2, 2.7 Гц, H5-Ar1), 8.09 (дд, $J = 8.4$, 1.3 Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.12 (дд, $J = 8.8$, 2.7 Гц, 1H, H3-Ar1); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 193.0 (C1), 161.5 (д, $J_{\text{CF}} = 249.8$ Гц, C4-Ar1), 148.6 (д, $J_{\text{CF}} = 9.0$ Гц, C2-Ar1), 135.4 (C1-Ar2), 134.5 (C4-Ar2), 129.6 (д, $J_{\text{CF}} = 8.8$ Гц, C6-Ar1), 129.2 (C3,5-Ar2), 129.1 (д, $J_{\text{CF}} = 3.4$ Гц, C1-Ar1), 128.7 (C2,6-Ar2), 122.0 (д, $J_{\text{CF}} = 21.5$ Гц, C5-Ar1), 112.6 (д, $J_{\text{CF}} = 27.3$ Гц, C3-Ar1), 58.7 (C2), 57.2 (C3); вычислено

для $C_{15}H_{10}FNO_4$: С, 62.72; Н, 3.51; F, 6.61; N, 4.88 %; найдено: С, 62.63; Н, 3.50; F, 6.53; N, 4.90 %.

транс-(2-(4-Бром-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(4-толил)кетон (**1g**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 169-170 °С); выход 93% (10.10 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1678, 1529, 1347 cm^{-1} ; ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.40 (с, 3H, Me), 4.53 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H3), 4.73 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H2), 7.36 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.6 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H6-Ar1), 8.0 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.1 (дд, $J = 8.3, 2.0$ Гц, 1H, H5-Ar1), 8.36 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H3-Ar1); ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 192.3 (C1), 148.5 (C2-Ar1), 145.2 (C4-Ar2), 137.5 (C5-Ar1), 133.0 (C1-Ar2), 132.2 (C1-Ar1), 129.7 (C3,5-Ar2), 129.3 (C6-Ar1), 128.9 (C2,6-Ar2), 127.5 (C3-Ar1), 121.7 (C4-Ar1), 58.6 (C2), 57.2 (C3), 21.5 (Me); вычислено для $C_{16}H_{12}BrNO_4$: С, 53.06; Н, 3.34; Br, 22.06; N, 3.87 %; найдено: С, 52.91; Н, 3.32; Br, 22.36; N, 3.91 %.

транс-(2-(4-Хлор-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(4-толил)кетон (**1h**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 162-163 °С); выход 95% (9.06 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1678, 1527, 1349 cm^{-1} ; ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.40 (с, 3H, Me), 4.54 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H3), 4.73 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H2), 7.37 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.63 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.95 (дд, $J = 8.4, 2.1$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.99 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.27 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H3-Ar1); ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 192.3 (C1), 148.4 (C2-Ar1), 145.2 (C4-Ar2), 134.7 (C5-Ar1), 133.8 (C1-Ar1), 133.0 (C1-Ar2), 131.8 (C4-Ar1), 129.7 (C3,5-Ar2), 129.2 (C6-Ar1), 128.9 (C2,6-Ar2), 124.8 (C3-Ar1), 58.6 (C2), 57.1 (C3), 21.5 (Me); вычислено для $C_{16}H_{12}ClNO_4$: С, 60.49; Н, 3.81; Cl, 11.16; N, 4.41 %; найдено: С, 60.33; Н, 3.80; Cl, 11.27; N, 4.45 %.

транс-(2-(5-Фтор-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетон (**1i**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 127-129 °С); выход 49% (4.12 г) при проведении реакции в стандартных условиях. ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1686, 1523, 1345 cm^{-1} ; ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 4.63 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H3), 4.82 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H2), 7.38 (дд, $J = 9.3, 2.9$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.52 (ддд, $J = 9.0, 9.0, 2.9$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.57 (дд, $J = 8.2, 7.4$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.72 (ддд, $J = 7.4, 7.4, 1.3$ Гц, 1H, H4-Ar2), 8.09 (дд, $J = 8.2, 1.3$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.33 (дд, $J = 9.1, 5.0$ Гц, 1H, H3-Ar1); ЯМР $^{13}C\{^1H\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 192.8 (C1), 165.3 (д, $J_{CF} = 255.3$ Гц, C5-Ar1), 144.3 (C2-Ar1), 136.7 (д, $J_{CF} = 9.3$ Гц, C1-Ar1), 135.9 (C1-Ar2), 134.5 (C4-Ar2), 129.2 (C3,5-Ar2), 128.8 (C2,6-Ar2), 128.6 (д, $J_{CF} = 10.4$ Гц, C3-Ar1), 116.8 (д, $J_{CF} = 23.7$ Гц, C4-Ar1), 114.3 (д, $J_{CF} = 25.9$ Гц, C6-Ar1), 58.8 (C2), 57.2 (C3); вычислено для $C_{15}H_{10}FNO_4$: С, 62.72; Н, 3.51; F, 6.61 %; N, 4.88; найдено: С, 62.57; Н, 3.54; F, 6.68; N, 4.81 %.

Соединение **1i** с теми же характеристиками, но с высоким выходом, было получено в ТГФ с $KOBu^t$ в качестве основания. К раствору 5.07 г (30 ммоль) 5-фтор-2-нитробензальдегида и 4.64 г (30 ммоль) α -хлорацетофенона в ТГФ при 0-5 °С (охлаждение

на ледяной бане) небольшими порциями при перемешивании добавили 3.37 г (30 ммоль) порошкообразного KOBu^t . Реакционную смесь продолжили перемешивать без дальнейшего охлаждения в течение восьми часов, после чего оставили на ночь. Реакционную смесь вылили в воду (100 мл). Кристаллическую часть через 2 часа отделили фильтрованием, промыли водой (2×25 мл) и небольшим количеством эфира (10 мл). Выход 91% (7.84 г).

транс-(2-(5-Метокси-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетон (**1j**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 148-149 °С (лит. 149-150 [154])); выход 93% (8.41 г) из 5-метокси-2-нитробензальдегида, 25% (2.26 г) из 5-фтор-2-нитробензальдегида в стандартных условиях и 85% (7.68 г) из 5-фтор-2-нитробензальдегида при десятикратном разбавлении реакционной смеси; ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1685, 1582, 1509, 1336, 1296, 1232 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 3.94 (с, 3H, MeO), 4.62 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H3), 4.75 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H2), 7.06 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.18 (дд, $J = 9.3, 3.0$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.57 (дд, $J = 8.5, 7.5$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.72 (ддд, $J = 7.5, 7.5, 1.3$ Гц, 1H, H4-Ar2), 8.07 (дд, $J = 8.5, 1.3$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.24 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, H3-Ar1); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMCO-}d_6$, 126 МГц) δ 193.1 (C1), 164.2 (C5-Ar1), 140.7 (C2-Ar1), 135.9 (C1-Ar1), 135.4 (C1-Ar2), 134.4 (C4-Ar2), 129.1 (C3,5-Ar2), 128.7 (C2,6-Ar2), 128.0 (C3-Ar1), 114.5 (C4-Ar1), 112.1 (C6-Ar1), 58.8 (C2), 57.9 (C3), 56.6 (MeO); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5$: C, 64.21; H, 4.38; N, 4.68 %; найдено: C, 64.83; H, 4.31; N, 4.63 %.

(2-(5-Этоксид-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетон (**1k**) получен в виде смеси *цис* и *транс* изомеров в отношении 1:2.3. Порошок бежевого цвета; выход 4.04 г (86%); ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ для *транс* изомера 1.38 (т, 3H, Me, $J = 7.1$), 4.21 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7.1$), 4.60, 4.75 (оба д, по 1H, H(3), H(2), $J = 1.9, J = 1.9$), 7.03 (д, 1H, H(6), Ar, $J = 2.7$), 7.16 (дд, 1H, H(4), Ar, $J = 9.1, J = 2.7$), 7.57 (дд, 2H, H(3), H(5), Ph, $J = 7.9, J = 7.7$), 7.72 (дд, 1H, H(4), Ph, $J = 7.7, J = 7.7$), 8.07 (д, 2H, H(2), H(6), Ph, $J = 7.9$), 8.24 (д, 1H, H(3), Ar, $J = 9.1$); для *цис* изомера 1.37 (т, 3H, Me, $J = 7.4$), 4.21 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7.1$), 5.10, 5.20 (оба д, по 1H, H(3), H(2), $J = 5.2, J = 5.2$), 7.01 (дд, 1H, H(4), Ar, $J = 9.1, J = 2.7$), 7.06 (д, 1H, H(6), Ar, $J = 2.7$), 7.48 (дд, 2H, H(3), H(5), Ph, $J = 7.7, J = 7.6$), 7.62 (дд, 1H, H(4), Ph, $J = 7.7, J = 7.7$), 7.88 (д, 2H, H(2), H(6), Ph, $J = 7.6$), 8.04 (д, 1H, H(3), Ar, $J = 9.1$); вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: C, 65.17; H, 4.83; N, 4.47 %; найдено: C, 64.98; H, 4.79; N, 4.50 %.

транс-(2-(5-Бром-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(4-толил)кетон (**1l**). Белый порошок (т. пл. 167-168 °С); выход 93% (10.10 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1680, 1518, 1344 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 2.40 (с, 3H, Me), 4.58 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H3), 4.80 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H2), 7.37 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.72 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.88 (дд, $J = 8.8$ Гц, 2.2 Гц, 1H, H4-Ar1), 7.99 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.14 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H3-Ar1); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMCO-

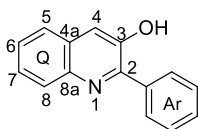
d_6 , 126 МГц) δ 192.2 (C1), 146.9 (C2-Ar1), 145.2 (C4-Ar2), 135.1 (C1-Ar1), 133.0 (C1-Ar2), 132.7 (C4-Ar1), 129.9 (C6-Ar1), 129.8 (C3,5-Ar2), 128.9 (C2,6-Ar2), 128.8 (C5-Ar1), 127.1 (C3-Ar1), 58.6 (C2), 56.9 (C3), 21.5 (Me); вычислено для $C_{16}H_{13}BrNO_4$: C, 53.06; H, 3.34; Br, 22.06; N, 3.87 %; найдено: C, 52.89; H, 3.35; Br, 21.83; N, 3.64 %.

транс-(2-(5-Бром-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(4-метоксифенил)кетон (**1n**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 165 °C); выход 96% (10.89 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1678, 1601, 1514, 1345, 1242, 1171 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 3.87 (с, 3H, MeO), 4.58 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H3), 4.79 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H2), 7.08 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.73 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.89 (дд, $J = 8.7, 2.2$ Гц, 1H, H4-Ar1), 8.09 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.14 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H3-Ar1); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 190.9 (C1), 164.3 (C4-Ar2), 146.9 (C2-Ar1), 135.2 (C1-Ar1), 132.7 (C4-Ar1), 131.3 (C2,6-Ar2), 130.0 (C6-Ar1), 128.5 (C1-Ar2), 128.5 (C5-Ar1), 127.1 (C3-Ar1), 114.5 (C3,5-Ar2), 58.4 (C2), 56.8 (C3), 56.0 (MeO); вычислено для $C_{16}H_{12}BrNO_5$: C, 50.82; H, 3.20; Br, 21.13; N, 3.70 %; найдено: C, 50.69; H, 3.21; Br, 21.10; N, 3.67 %.

цис-(2-(2-Нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетон (*цис*-**1a**). Белый порошок (т. пл. 181 °C); выход 17% (1.55 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1686, 1522, 1346 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 5.07 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H, H3), 5.20 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H, H2), 7.48 (дд, $J = 8.3, 7.9$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.53 (ддд, $J = 7.9, 7.9, 1.3$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.62 (дд, $J = 7.5, 7.5$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.65 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.75 (ддд, $J = 7.5, 7.5, 0.9$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.89 (дд, $J = 8.3, 1.3$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.02 (дд, $J = 7.5, 0.9$ Гц, 1H, H3-Ar1); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 191.4 (C1), 147.1 (C2-Ar1), 134.8 (C1-Ar2), 134.0 (C5-Ar1), 133.9 (C4-Ar2), 129.5 (C1-Ar1), 129.4 (C6-Ar1), 129.3 (C4-Ar1), 128.7 (C2,5-Ar2), 127.9 (C3,6-Ar2), 124.4 (C3-Ar1), 59.7 (C2), 57.0 (C3); вычислено для $C_{15}H_{11}NO_4$: C, 66.91; H, 4.12; N, 5.20 %; найдено: C, 66.63; H, 4.15; N, 5.18 %.

3.2 Синтез 3-гидрокси-2-арилхинолинов

Хинолины **2e-h,j-l,n** были получены впервые из оксиранов **1e-h,j-l,n** (3 ммоль) по методике, используемой ранее для получения хинолинов **2a-d,i,m,o** [113].



7-Хлор-3-гидрокси-2-фенилхинолин (**2e**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 207-208 °C); выход 76% (0.58 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3423, 1597, 1351, 1189 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.45-7.52 (м, 4H, H6-Q, H3,4,5-Ar), 7.68 (с, 1H, H4-Q), 7.87 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H5-Q), 7.96

(д, $J = 2.1$ Гц, 1Н, Н8-Q), 8.05 (дд, $J = 8.5, 1.6$ Гц, 2Н, Н2,6-Ar), 10.70 (с, 1Н, ОН); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 151.5 (C2-Q), 150.1 (C3-Q), 142.7 (C8a-Q), 137.7 (C1-Q), 130.8 (C7-Q), 129.8 (C2,6-Ar), 129.1 (C4-Ar), 128.2 (C5-Q), 128.1 (C3,5-Ar), 127.6 (C4a-Q), 127.5 (C8-Q), 127.3 (C6-Q), 117.2 (C4-Q); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}$: С, 70.46; Н, 3.94; Cl, 13.86; N, 5.48 %; найдено: С, 70.28; Н, 3.96; Cl, 13.92; N, 5.50 %.

7-Фтор-3-гидрокси-2-фенилхинолин (**2f**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 202-203 °С); выход 77% (0.55 г); ИК (KBr) ν_{max} 3423, 1595, 1355, 1210 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.42 (ддд, $J = 8.9, 8.7, 2.5$ Гц, 1Н, Н6-Q), 7.46 (дд, $J = 7.0, 7.0$ Гц, 1Н, Н4-Ar), 7.49 (ддд, $J = 8.2, 7.0, 1.6$ Гц, 2Н, Н3,5-Ar), 7.66 (дд, $J = 10.3, 2.5$ Гц, 1Н, Н8-Q), 7.70 (с, 1Н, Н4-Q), 7.90 (дд, $J = 8.9, 6.3$ Гц, 1Н, Н5-Q), 8.05 (дд, $J = 8.2, 1.6$ Гц, 2Н, Н2,6-Ar), 10.53 (с, 1Н, ОН); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 160.7 (д, $J_{\text{CF}} = 243.2$ Гц, C7-Q), 151.3 (C3-Q), 149.4 (C2-Q), 142.8 (д, $J_{\text{CF}} = 12.2$ Гц, C8a-Q), 137.8 (C1-Ar), 129.8 (C2,6-Ar), 129.0 (C4-Ar), 128.5 (д, $J_{\text{CF}} = 9.7$ Гц, C5-Q), 128.1 (C3,5-Ar), 126.1 (C4a-Q), 117.5 (C4-Q), 117.0 (д, $J_{\text{CF}} = 25.4$ Гц, C6-Q), 112.2 (д, $J_{\text{CF}} = 19.9$ Гц, C8-Q); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}$: С, 75.30; Н, 4.21; F, 7.94; N, 5.85 %; найдено: С, 75.13; Н, 4.22; F, 8.00; N, 5.81 %.

7-Бром-3-гидрокси-2-(4-толил)хинолин (**2g**). Белый порошок (т. пл. 251-252 °С); выход 79% (0.74 г); ИК (KBr) ν_{max} 3428, 1597, 1349, 1190, 885 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.38 (с, 3Н, Me), 7.29 (д, $J = 8.0$ Гц, 2Н, Н3,5-Ar), 7.59 (дд, $J = 8.8, 2.0$ Гц, 1Н, Н6-Q), 7.64 (с, 1Н, Н4-Q), 7.78 (д, $J = 8.8$ Гц, 1Н, Н5-Q), 7.99 (д, $J = 8.0$ Гц, 2Н, Н2,6-Ar), 8.11 (д, $J = 2.0$ Гц, 1Н, Н8-Q), 10.68 (с, 1Н, ОН); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 151.3 (C2-Q), 150.3 (C3-Q), 143.0 (C8a-Q), 138.7 (C4-Ar), 134.9 (C1-Ar), 130.7 (C8-Q), 129.8 (C2,6-Ar), 129.6 (C6-Q), 128.7 (C3,5-Ar), 128.2 (C5-Q), 127.7 (C4a-Q), 119.0 (C7-Q), 117.1 (C4-Q), 21.2 (Me); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}$: С, 61.17; Н, 3.85; Br, 25.43; N, 4.46 %; найдено: С, 60.98; Н, 3.86; Br, 25.62; N, 4.47 %.

7-Хлор-3-гидрокси-2-(4-толил)хинолин (**2h**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 210-211 °С); выход 78% (0.63 г); ИК (KBr) ν_{max} 3455, 1601, 1350, 1183 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.39 (с, 3Н, Me), 7.31 (д, $J = 7.9$ Гц, 2Н, Н3,5-Ar), 7.51 (дд, $J = 9.0, 2.0$ Гц, 1Н, Н6-Q), 7.71 (с, 1Н, Н4-Q), 7.88 (д, $J = 9.0$ Гц, 1Н, Н5-Q), 7.96 (д, $J = 2.0$ Гц, 1Н, Н8-Q), 7.99 (д, $J = 7.9$ Гц, 2Н, Н2, 6-Ar), 10.77 (уш. с, 1Н, ОН); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 151.1 (C2-Q), 150.2 (C3-Q), 142.0 (C8a-Q), 139.0 (C4-Ar), 134.3 (C1-Ar), 131.0 (C7-Q), 129.8 (C2,6-Ar), 128.8 (C3,5-Ar), 128.2 (C5-Q), 127.5 (C6-Q), 127.4 (C8-Q), 126.9 (C4a-Q), 117.8 (C4-Q), 21.2 (Me); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}$: С, 71.25; Н, 4.48; Cl, 13.14; N, 5.19 %; найдено: С, 71.12; Н, 4.49; Cl, 13.12; N, 5.21 %.

6-Метокси-3-гидрокси-2-фенилхинолин (**2j**). Белый порошок (т. пл. 225-226 °C); выход 78% (0.59 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3447, 1363, 1234, 1182 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 3.88 (с, 3H, OMe), 7.15 (дд, $J = 9.0, 2.7$ Гц, 1H, H7-Q), 7.20 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H, H5-Q), 7.41 (дд, $J = 7.3, 7.3$ Гц, 1H, H4-Ar), 7.47 (дд, $J = 7.6, 7.3$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.58 (с, 1H, H4-Q), 7.82 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H8-Q), 8.05 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 10.45 (с, 1H, OH); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 157.9 (C6-Q), 150.2 (C3-Q), 147.3 (C2-Q), 138.5 (C8a-Q), 138.3 (C1-Ar), 130.4 (C8-Q), 130.3 (C4a-Q), 129.6 (C2,6-Ar), 128.4 (C4-Ar), 128.0 (C3,5-Ar), 118.9 (C7-Q), 116.5 (C4-Q), 104.2 (C5-Q), 55.7 (OMe); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57 %; найдено: C, 76.59; H, 5.19; N, 5.62 %.

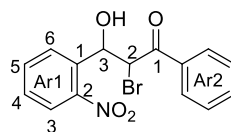
6-Этокси-3-гидрокси-2-фенилхинолин (**2k**). Порошок светло-жёлтого цвета (т. пл. 234-235 °C); выход 77% (0.61 г); ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6): 1.39 (т, 3H, Me, $J = 7.0$ Гц), 4.14 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7.0$ Гц), 7.13 (д, 1H, H(7), Q, $J = 9.0$ Гц), 7.20 (с, 1H, H(5), Q), 7.40 (дд, 1H, H(4), Ph, $J = 7.2$ Гц, $J = 7.2$ Гц), 7.46 (дд, 2H, H(3), H(5), Ph, $J = 7.6$ Гц, $J = 7.2$ Гц), 7.54 (с, 1H, H(4), Q), 7.81 (д, 1H, H(8), Q, $J = 9.0$ Гц), 8.02 (д, 2H, H(2), H(6), Ph, $J = 7.6$ Гц), 10.46 (уш. с, 1H, OH); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28 %; найдено: C, 77.18; H, 5.77; N, 5.14 %.

6-Бром-3-гидрокси-2-(4-толил)хинолин (**2l**). Белый порошок (т. пл. 242-243 °C); выход 79% (0.74 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3450, 1595, 1349, 1188 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.37 (с, 3H, Me), 7.28 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.60 (дд, $J = 8.7, 2.3$ Гц, 1H, H7-Q), 7.60 (с, 1H, H4-Q), 7.84 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H8-Q), 8.04 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 8.07 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H5-Q), 10.78 (с, 1H, OH); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 150.9 (C2-Q), 150.5 (C3-Q), 140.0 (C8a-Q), 138.6 (C4-Ar), 134.9 (C1-Ar), 131.0 (C8-Q), 130.3 (C4a-Q), 129.7 (C2,6-Ar), 129.4 (C7-Q), 128.7 (C3,5-Ar), 128.0 (C5-Q), 119.7 (C6-Q), 116.1 (C4-Q), 21.2 (Me); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}$: C, 61.17; H, 3.85; Br, 25.43; N, 4.46 %; найдено: C, 61.21; H, 3.85; Br, 25.48; N, 4.42 %.

6-Бром-3-гидрокси-2-(4-метоксифенил)хинолин (**2n**). Белый порошок (т. пл. 248 °C); выход 76% (0.75 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3448, 1605, 1353, 1256, 1176 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 3.83 (с, 3H, OMe), 7.04 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.59 (дд, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H, H7-Q), 7.59 (с, 1H, H4-Q), 7.83 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H8-Q), 8.08 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H5-Q), 8.10 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 10.76 (уш. с, 1H, OH); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 160.2 (C4-Ar), 151.5 (C3-Q), 150.4 (C2-Q), 141.0 (C8a-Q), 131.3 (C2,6-Ar), 130.9 (C9-Q), 130.2 (C1-Ar), 130.2 (C4a-Q), 129.3 (C7-Q), 128.0 (C5-Q), 119.5 (C6-Q), 116.0 (C4-Q), 113.6 (C3,5-Ar), 55.5 (OMe); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$: C, 58.20; H, 3.66; Br, 24.20; N, 4.24 %; найдено: C, 58.38; H, 3.58; Br, 24.42; N, 4.29 %.

3.3 Синтез 2-бром-3-гидрокси-3-(2-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов

К раствору оксиранового производного **1** (5 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавили 48%-ный водный раствор HBr (20 мл, ~35 ммоль). Смесь выдержали при комнатной температуре 24 часа, после чего вылили в стакан с водой (100 мл). Через 24 часа слили воду от осевшей на дне стакана маслянистой или полукристаллической массы, которую декантировали водой (2×20 мл), просушили на воздухе. Физико-химические характеристики соединений **3a,b,d** совпали с представленными ранее [136]. Остальные соединения **3** получены впервые и охарактеризованы ниже.



2-Бром-3-гидрокси-3-(2-нитрофенил)-1-(4-метоксифенил)пропан-1-он (**3c**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 114-115 °С); выход 97% (1.84 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3419, 1654, 1601, 1572, 1526, 1361, 1261, 1228, 1179 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3.85 (с, 3H, MeO), 5.63 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H2), 5.79 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, H3), 7.09 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.57 (ддд, $J = 7.8, 7.8, 1.1$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.76 (ддд, $J = 7.6, 7.6, 1.1$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.86 (дд, $J = 8.2, 1.1$ Гц, 1H, H3-Ar1), 7.98 (дд, $J = 7.9, 1.1$ Гц, 1H, H6-Ar1), 8.09 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H2,6-Ar2); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_5$: C, 50.55; H, 3.71; Br, 21.02; N, 3.68 %; найдено: C, 50.42; H, 3.69; Br, 20.92; N, 3.69 %.

2-Бром-3-гидрокси-3-(4-хлор-2-нитрофенил)-1-фенилпропан-1-он (**3e**). Серый порошок (т. пл. 119-120 °С); выход 87% (1.67 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3454, 1672, 1529, 1345, 1270 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.76 (с, 2H, H2,3), 7.60 (дд, $J = 8.5, 7.4$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.73 (дд, $J = 7.4, 7.4$ Гц, ^1H , H4-Ar2), 7.89 (дд, $J = 8.5, 2.2$ Гц, H5-Ar1), 8.06 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H6-Ar1), 8.07 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.13 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H2,6-Ar2); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrClNO}_4$: C, 46.84; H, 2.88; Br, 20.78; Cl, 9.22 (Br+Cl, 30.00); N, 3.64 %; найдено: C, 47.01; H, 2.92; Br+Cl, 30.47; N, 3.66 %.

2-Бром-3-гидрокси-3-(4-фтор-2-нитрофенил)-1-фенилпропан-1-он (**3f**). Серый порошок (т. пл. 120-121 °С); выход 86% (1.58 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3462, 1672, 1530, 1355, 1269 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.75 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, H2), 5.78 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H, H3), 7.60 (дд, $J = 7.6, 7.6$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.70 (ддд, $J = 8.4, 5.7, 2.6$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.72 (дд, $J = 7.6, 7.6$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.89 (дд, $J = 8.6, 2.6$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.10 (дд, $J = 5.7, 5.6$ Гц, 1H, H6-Ar1), 8.140 (дд, $J = 7.6$ Гц, 2H, H2,6-Ar2); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrFNO}_4$: C, 48.94; H, 3.01; Br, 21.70; F, 5.16 (Br+F, 26.86); N, 3.80 %; найдено: C, 48.65; H, 3.00; Br+F, 26.33; N, 3.78 %.

2-Бром-3-гидрокси-3-(4-бром-2-нитрофенил)-1-(4-толил)-пропан-1-он (**3g**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 91-93 °C); выход 92% (2.04 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3423, 1665, 1605, 1529, 1347 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 2.40 (с, 3H, Me), 5.70 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, H2), 5.74 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, H3), 7.39 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.98 (br s, 2H, H5,6-Ar1), 8.03 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.15 (с, 1H, H3-Ar1); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_4$: C, 43.37; H, 2.96; Br, 36.07; N, 3.16 %; найдено: C, 43.77; H, 2.89; Br, 36.34; N, 3.19 %.

2-Бром-3-гидрокси-3-(4-хлор-2-нитрофенил)-1-(4-толил)пропан-1-он (**3h**). Густая коричневая масса; выход 85% (1.69 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3434, 1668, 1606, 1532, 1353 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 2.41 (с, 3H, Me), 5.71 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H2), 5.76 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H3), 7.40 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.86 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H5-Ar1), 8.02-8.10 (m, 4H, H2,6-Ar2, H6-Ar1, H3-Ar1); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР ($\text{DMCO-}d_6$, 126 МГц) δ 192.4 (C1), 150.1 (C2-Ar1), 145.2 (C4-Ar2), 134.6 (C4-Ar1), 133.5 (C5-Ar1), 133.0 (C6-Ar1), 132.3 (C1-Ar2), 132.2 (C1-Ar1), 129.8 (C3,5-Ar2), 129.3 (C2,6-Ar2), 123.6 (C3-Ar1), 67.4 (C3), 47.8 (C2), 21.5 (Me); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrClNO}_4$: C, 48.21; H, 3.29; Br, 20.04; Cl, 8.89 (Br+Cl = 28.93); N, 3.51 %; найдено: C, 47.98; H, 3.23; Br+Cl = 28.33; N, 3.57 %.

2-Бром-3-гидрокси-3-(5-фтор-2-нитрофенил)-1-фенилпропан-1-он (**3i**). Белый порошок (т. пл. 117-118 °C); выход 85% (1.56 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3436, 1685, 1523, 1353 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 5.79 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H2), 5.93 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H3), 6.71 (уш. с, 1H, OH), 7.45 (ддд, $J = 9.1, 8.9, 2.8$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.60 (дд, $J = 8.2, 7.7$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.73 (дд, $J = 7.7, 7.7$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.91 (дд, $J = 9.8, 2.8$ Гц, 1H, H6-Ar1), 8.06 (дд, $J = 8.9, 5.1$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.16 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H2,6-Ar2); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMCO-}d_6$, 126 МГц) δ 192.9 (C1), 164.2 (д, $J_{\text{CF}} = 252.4$ Гц, C5-Ar1), 145.9 (C2-Ar1), 139.8 (C1-Ar1), 134.8 (C1-Ar2), 134.5 (C4-Ar2), 129.3 (C3,5-Ar2), 129.2 (C2,6-Ar2), 127.2 (д, $J_{\text{CF}} = 9.8$ Гц, C3-Ar1), 117.0 (д, $J_{\text{CF}} = 24.8$ Гц, C6-Ar1), 116.6 (д, $J_{\text{CF}} = 23.8$ Гц, C4-Ar1), 67.2 (C3), 47.7 (C2); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrFNO}_4$: C, 48.94; H, 3.01; Br, 21.70; F, 5.16 (Br+F, 26.86); N, 3.80 %; найдено: C, 48.52; H, 3.00; Br+F, 27.06; N, 3.84 %.

2-Бром-3-гидрокси-3-(5-метокси-2-нитрофенил)-1-фенилпропан-1-он (**3j**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 88-90 °C); выход 86% (1.63 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3445, 1680, 1580, 1514, 1340, 1288, 1231 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 3.93 (с, 3H, MeO), 5.72 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H, H2), 6.12 (д, $J = 9.4$ Гц, H3), 7.09 (дд, $J = 9.1, 2.9$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.493 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.58 (дд, $J = 8.4, 8.2$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.71 (ддд, $J = 8.4, 8.4, 1.3$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.98 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.13 (дд, $J = 8.2, 1.3$ Гц, 2H, H2,6-Ar2); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_5$: C, 50.55; H, 3.71; Br, 21.02; N, 3.68 %; найдено: C, 50.33; H, 3.75; Br, 20.83; N, 3.64 %.

2-Бром-3-гидрокси-3-(5-бром-2-нитрофенил)-1-(4-толил)-пропан-1-он (**3l**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 121-122 °С); выход 93% (2.06 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3425, 1676, 1606, 1523, 1351, 1280, 1186 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.41 (с, 3H, Me), 5.80 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H2), 5.87 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H3), 7.39 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.80 (дд, $J = 8.7, 2.1$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.88 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.06 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.27 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H6-Ar1); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_4$: C, 43.37; H, 2.96; Br, 36.07; N, 3.16 %; найдено: C, 43.21; H, 2.99; Br, 36.33; N, 3.14 %.

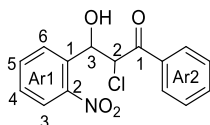
2-Бром-3-гидрокси-3-(5-хлор-2-нитрофенил)-1-(4-толил)-пропан-1-он (**3m**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 138-139 °С); выход 96% (1.91 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3462, 1672, 1606, 1523, 1346, 1273, 1186 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.41 (с, 3H, Me), 5.79 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H2), 5.87 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H3), 7.39 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.6 (дд, $J = 8.7, 2.3$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.97 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H5-Ar1), 8.06 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.13 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H2-Ar1); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrClNO}_4$: C, 48.21; H, 3.29; Br, 20.04; Cl, 8.89 (Br+Cl, 28.93); N, 3.51 %; найдено: C, 48.33; H, 3.27; Br+Cl, 28.77; N, 3.46 %.

2-Бром-3-гидрокси-3-(5-бром-2-нитрофенил)-1-(4-метоксифенил)-пропан-1-он (**3n**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 118-120 °С); выход 91% (2.09 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3434, 1671, 1599, 1525, 1352, 1264, 1173 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 3.88 (с, 3H, H7-Ar2), 5.78 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H2), 5.86 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, H3), 7.10 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.80 (дд, $J = 8.9, 2.1$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.87 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.15 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.26 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H6-Ar1); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 191.2 (C1), 164.3 (C4-Ar2), 148.6 (C2-Ar1), 138.3 (C1-Ar1), 133.1 (C6-Ar1), 132.4 (C4-Ar1), 131.8 (C2,6-Ar2), 127.6 (C1-Ar2), 126.9 (C5-Ar1), 125.9 (C3-Ar1), 114.5 (C3,5-Ar2), 67.1 (C3), 56.0 (MeO), 47.7 (C2); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_5$: C, 41.86; H, 2.85; Br, 34.81; N, 3.05 %; найдено: C, 41.91; H, 2.81; Br, 34.97; N, 3.02 %.

2-Бром-3-гидрокси-3-(5-хлор-2-нитрофенил)-1-(4-хлорфенил)-пропан-1-он (**3o**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 141-142 °С); выход 91% (1.91 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3476, 1679, 1590, 1500, 1403, 1347, 1269 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 5.84 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, H2), 5.87 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H, H3), 7.67 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.68 (дд, $J = 8.7, 2.3$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.98 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H5-Ar1), 8.12 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H2-Ar1), 8.18 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H2,6-Ar2); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrCl}_2\text{NO}_4$: C, 42.99; H, 2.41; Br, 19.07; Cl, 16.92 (Br+Cl, 35.99); N, 3.34 %; найдено: C, 42.81; H, 2.39; Br+Cl, 36.47; N, 3.31 %.

3.4 Синтез 2-хлор-3-гидрокси-3-(2-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов

К раствору оксиранового производного **1e-j,l-o** (5 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавили концентрированную соляную кислоту (17 мл, ~35 ммоль). Смесь выдержали при комнатной температуре 24 часа, после чего вылили в стакан с водой (100 мл). Через 24 часа слили воду от осевшей на дне стакана маслянистой или полукристаллической массы, которую декантировали водой (2×20 мл), просушили на воздухе. Соединения **5e-j,l-o** получены впервые.



2-Хлор-3-гидрокси-3-(4-хлор-2-нитрофенил)-1-фенилпропан-1-он (**5e**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 114-115 °С); выход 92% (1.56 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3446, 1673, 1534, 1345, 683 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.70 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, H2), 5.72 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, H3), 6.68 (br c, 1H, OH), 7.59 (дд, $J = 8.2, 7.5$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.72 (дд, $J = 7.5$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.86 (дд, $J = 8.5, 1.4$ Гц, 1H, H5-Ar1), 8.03 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H6-Ar1), 8.06 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.12 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H2,6-Ar2); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 52.97; H, 3.26; Cl, 20.84; N, 4.12 %; найдено: C, 53.33; H, 3.21; Cl, 20.99; N, 4.11 %.

2-Хлор-3-гидрокси-3-(4-фтор-2-нитрофенил)-1-фенилпропан-1-он (**5f**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 133 °С); выход 94% (1.52 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3474, 1677, 1533, 1354, 1277, 684 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.71 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, H2), 5.74 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, H3), 7.60 (дд, $J = 7.7, 7.7$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.68 (ддд, $J = 8.8, 8.4, 2.6$ Hz, 1H, H5-Ar1), 7.73 (дд, $J = 7.7, 7.7$ Гц, H4-Ar2), 7.90 (дд, $J = 8.6, 2.6$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.069 (дд, $J = 8.8$ Гц, 5.4 Гц, 1H, H6-Ar1), 8.14 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, H2,6-Ar2); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_4$: C, 55.66; H, 3.43; Cl, 10.95; F, 5.87 (Cl+F, 16.82); N, 4.33 %; найдено: C, 55.32; H, 3.40; Cl+F, 16.33; N, 4.35 %.

2-Хлор-3-гидрокси-3-(4-бром-2-нитрофенил)-1-(4-толил)пропан-1-он (**5g**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 122-123 °С); выход 91% (1.81 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3431, 1667, 1531, 1348 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.41 (с, 3H, Me), 5.65 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, H2), 5.68 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, H3), 6.64 (уш. с, 1H, OH), 7.39 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.94 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.98 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H5-Ar1), 8.02 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.16 (д, 1H, H3-Ar1); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrClNO}_4$: C, 48.21; H, 3.29; Br, 20.04; Cl, 8.89 (Br+Cl, 28.93); N, 3.51 %; найдено: C, 48.33; H, 3.24; Br+Cl, 29.24; N, 3.47 %.

2-Хлор-3-гидрокси-3-(4-хлор-2-нитрофенил)-1-(4-толил)пропан-1-он (**5h**). Белый порошок (т. пл. 120-121 °C); выход 89% (1.58 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3426, 1667, 1531, 1350 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.40 (с, 3H, Me), 5.65 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H2), 5.69 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H3), 6.64 (расш. с, 1H, OH), 7.39 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.86 (дд, $J = 8.6, 2.0$ Гц, 1H, H5-Ar1), 8.01 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H6-Ar1), 8.02 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.05 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H3-Ar1); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 192.7 (C1), 150.1 (C2-Ar1), 145.3 (C4-Ar2), 134.2 (C1-Ar1), 133.5 (C1-Ar2), 132.9 (C5-Ar1), 132.6 (C4-Ar1), 132.1 (C6-Ar1), 129.8 (C3,5-Ar2), 129.4 (C2,6-Ar2), 123.7 (C3-Ar1), 68.0 (C3), 57.1 (C2), 21.5 (Me); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: C, 54.26; H, 3.70; Cl, 20.02; N, 3.95 %; найдено: C, 54.56; H, 3.72; Cl, 20.23; N, 3.98 %.

2-Хлор-3-гидрокси-3-(5-фтор-2-нитрофенил)-1-фенилпропан-1-он (**5i**). Серый порошок (т. пл. 116-117 °C); выход 89% (1.44 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3471, 1677, 1525, 1348 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 5.75 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H2), 5.89 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H3), 7.44 (ддд, $J = 8.5, 8.2, 2.6$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.59 (дд, $J = 8.1, 7.7$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.71 (дд, $J = 7.7, 7.7$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.85 (дд, $J = 9.8, 2.6$ Гц, 1H, H6-Ar1), 8.06 (дд, $J = 8.5, 5.0$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.14 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H2,6-Ar2); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_4$: C, 55.66; H, 3.43; Cl, 10.95; F, 5.87 (Cl+F, 16.82); N, 4.33 %; найдено: C, 55.89; H, 3.41; Cl+F, 17.01; N, 4.29 %.

2-Хлор-3-гидрокси-3-(4-метокси-2-нитрофенил)-1-фенилпропан-1-он (**5j**). Густая тёмно-коричневая масса; выход 91% (1.53 г); ИК (вазелиновое масло) $\nu_{\max}$ 3473, 1694, 1561, 1515, 1338, 1283 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 3.91 (с, 3H, MeO), 5.69 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H2), 6.04 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H3), 7.09 (дд, $J = 9.2, 2.8$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.44 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.57 (дд, $J = 7.7, 7.6$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.70 (дд, $J = 7.6, 7.6$ Гц, 1H, H4-Ar2), 8.00 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.10 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, H2,6-Ar2); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 193.3 (C1), 163.0 (C5-Ar1), 142.3 (C2), 139.1 (C1-Ar1), 135.3 (C1-Ar2), 134.4 (C4-Ar2), 129.2 (C2,6-Ar2), 129.2 (C3,5-Ar2), 127.0 (C3-Ar1), 114.9 (C6-Ar1), 114.2 (C4-Ar1), 67.9 (C3), 57.4 (C2), 56.3 (MeO); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_5$: C, 57.24; H, 4.20; Cl, 10.56; N, 4.17 %; найдено: C, 57.28; H, 4.18; Cl, 10.59; N, 4.12 %.

2-Хлор-3-гидрокси-3-(5-бром-2-нитрофенил)-1-(4-толил)пропан-1-он (**5l**). Серый порошок (т. пл. 118 °C); выход 92% (1.83 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3483, 1680, 1523, 1354 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.40 (с, 3H, Me), 5.73 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H2), 5.78 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H3), 6.65 (уш. с, OH), 7.38 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.79 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.88 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.02 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.19 (с, 1H, H6-Ar1); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 192.6 (C1), 148.5 (C2-Ar1), 145.3 (C4-Ar2), 137.9 (C1-Ar1), 133.0 (C6-Ar1), 132.6 (C1-Ar2), 132.5 (C4-Ar1), 129.8 (C3,5-Ar2), 129.4 (C2,6-Ar2), 127.0 (C5-

Ar1), 126.1 (C3-Ar1), 67.7 (C3), 57.2 (C2), 21.5 (Me); вычислено для $C_{16}H_{13}BrClNO_4$: C, 48.21; H, 3.29; Br, 20.04; Cl, 8.89 (Br+Cl, 28.93); N, 3.51 %; найдено: C, 48.49; H, 3.23; Br+Cl, 29.30; N, 3.28 %.

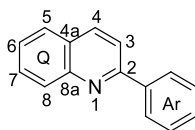
2-Хлор-3-гидрокси-3-(5-хлор-2-нитрофенил)-1-(4-толил)пропан-1-он (**5m**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 119 °C); выход 90% (1.59 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3483, 1680, 1523, 1354 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 2.41 (с, 3H, Me), 5.73 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H2), 5.81 (дд, $J = 9.0, 5.3$ Гц, 1H, H3), 6.68 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H, OH), 7.39 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.67 (дд, $J = 8.8, 2.4$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.98 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.04 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, H2,6-Ar2), 8.07 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H6-Ar1); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMCO-}d_6$, 126 МГц) δ 192.6 (C1), 148.1 (C2-Ar1), 145.3 (C4-Ar2), 138.1 (C5-Ar1), 137.9 (C1-Ar1), 132.6 (C1-Ar2), 130.1 (C6-Ar1), 129.8 (C3,5-Ar2), 129.5 (C4-Ar1), 129.4 (C2,6-Ar2), 126.1 (C3-Ar1), 67.7 (C3), 57.2 (C2), 21.5 (Me); вычислено для $C_{16}H_{13}Cl_2NO_4$: C, 54.26; H, 3.70; Cl, 20.02; N, 3.95; найдено: C, 54.28; H, 3.73; Cl, 19.92; N, 3.91 %.

2-Хлор-3-гидрокси-3-(5-бром-2-нитрофенил)-1-(4-метоксифенил)пропан-1-он (**5n**). Серый порошок (т. пл. 112-113 °C); выход 91% (1.88 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3444, 1679, 1597, 1521, 1355, 1264, 1169, 849 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 3.88 (с, 4H, MeO), 5.71 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H, H2), 5.78 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H, H3), 6.62 (уш. с, 1H, OH), 7.09 (д, 2H, $J = 8.9$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.80 (дд, $J = 8.7, 2.0$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.88 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.12 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.20 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H6-Ar1); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMCO-}d_6$, 126 МГц) δ 191.4 (C1), 164.3 (C4-Ar2), 148.5 (C2-Ar1), 137.9 (C1-Ar1), 133.0 (C6-Ar1), 132.4 (C4-Ar1), 131.9 (C2,6-Ar2), 127.9 (C1-Ar2), 127.0 (C5-Ar1), 126.0 (C3-Ar1), 114.5 (C3,5-Ar2), 67.7 (C3), 57.0 (C2), 56.0 (MeO); вычислено для $C_{16}H_{13}BrClNO_5$: C, 46.35; H, 3.16; Br, 19.27; Cl, 8.55 (Br+Cl, 27.82); N, 3.38 %; найдено: C, 46.65; H, 3.18; Br+Cl, 27.63; N, 3.34 %.

2-Хлор-3-гидрокси-3-(5-хлор-2-нитрофенил)-1-(4-хлорфенил)пропан-1-он (**5o**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 129-130 °C); выход 89% (1.67 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3493, 1687, 1523, 854 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 5.78-5.82 (м, 2H, H2,3), 7.66 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.68 (дд, $J = 8.7, 1.8$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.99 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.04 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H6-Ar1), 8.14 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H2,6); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMCO-}d_6$, 126 МГц) δ 192.3 (C1), 147.9 (C2-Ar1), 139.7 (C4-Ar2), 138.2 (C5-Ar1), 137.8 (C1-Ar1), 133.8 (C1-Ar2), 131.1 (C2,6-Ar2), 130.0 (C6-Ar1), 129.5 (C4-Ar1), 129.4 (C3,5-Ar2), 126.2 (C3-Ar1), 67.9 (C3), 57.6 (C2); вычислено для $C_{15}H_{10}Cl_3NO_4$: C, 48.10; H, 2.69; Cl, 28.39; N, 3.74 %; найдено: C, 47.93; H, 2.67; Cl, 28.55; N, 3.68 %.

3.5 Синтез 2-арилхинолинов

Раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (2.61 г, 15 ммоль) в H_2O (200 мл) добавили к раствору пропанонов **3** или **5** (3 ммоль) в диоксане (200 мл). Реакционную смесь кипятили в течение трёх часов, после чего вылили в воду (500 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (2×50 мл), высушили на воздухе. Чистые соединения **4** были выделены хроматографированием на колонке (силикагель, элюент – гексан:этилацетат (5:1)). Физико-химические характеристики хинолинов **4a-d** совпали с описанными ранее [153]. The quinolines **4e-j,l-o** охарактеризованы ниже.



7-Хлор-2-фенилхинолин (**4e**). Серый порошок (т. пл. 109-110 °С (108-109 °С [154, 155] 113-114 °С [158]); выход 71% (0.51 г) из **3e** и 75% (0.54 г) из **5e**; ИК (KBr) ν_{max} 1597, 842, 757, 694 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (ддд, $J = 7.4, 7.4, 1.6$ Гц, H4-Ar), 7.56 (дд, $J = 8.5, 7.4$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.62 (дд, $J = 8.7, 2.1$ Гц, 1H, H6-Q), 8.05 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H5-Q), 8.12 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H8-Q), 8.17 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H3-Q), 8.26 (дд, $J = 8.53, 1.6$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 8.5 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H4-Q); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 126 МГц) δ 157.6 (C2-Q), 148.2 (C8a-Q), 138.5 (C1-Q), 137.6 (C4-Q), 134.7 (C7-Q), 130.2 (C4-Ar), 130.1 (C5-Q), 129.2 (C3,5-Ar), 127.9 (C8-Q), 127.6 (C2,6-Ar), 127.3 (C6-Q), 125.9 (C4a-Q), 119.5 (C3-Q); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}$: C, 75.16; H, 4.21; Cl, 14.79; N, 5.84 %; найдено: C, 74.93; H, 4.20; Cl, 14.82; N, 5.79 %.

7-Фтор-2-фенилхинолин (**4f**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 96 °С (88-89 °С [158, 159]); выход 71% (0.48 g) from **3f** and 75% (0.5 г) from **5f**; ИК (KBr) ν_{max} 1598, 1162, 759 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.51-7.62 (m, 4H, H4-Ar, H6-Q, H3,5-Ar), 7.79 (дд, $J = 10.6, 2.4$ Гц, 1H, H8-Q), 8.10 (дд, $J = 8.8, 7.1$ Гц, 1H, H5-Q), 8.13 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H3), 8.27 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, H2, 6-Ar), 8.49 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H4); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 126 МГц) δ 163.0 (д, $J_{\text{CF}} = 247.5$ Гц, C7-Q), 157.5 (C2-Q), 148.7 (д, $J_{\text{CF}} = 12.9$ Гц, C8a-Q), 138.6 (C1-Q), 137.6 (C4-Q), 130.7 (д, $J_{\text{CF}} = 9.9$ Гц, C5-Q), 130.1 (C4-Ar), 129.1 (C3,5-Ar), 127.6 (C2,6-Ar), 124.5 (C4-Q), 118.5 (C3-Q), 116.9 (д, $J_{\text{CF}} = 25.3$ Гц, C6-Q), 112.7 (д, $J_{\text{CF}} = 19.9$ Гц, C8-Q); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}$: C, 80.70; H, 4.52; F, 8.51; N, 6.27 %; найдено: C, 81.08; H, 4.57; F, 8.48; N, 6.32 %.

7-Бром-2-(4-толил)хинолин (**4g**). Белый порошок (т. пл. 179-180 °С); выход 75% (0.67 g) из **3g** и 77% (0.69 г) из **5g**; ИК (KBr) ν_{max} 1594, 888, 827, 779 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.39 (с, 3H, Me), 7.36 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.71 (дд, $J = 8.7, 1.8$ Гц, 1H,

H6-Q), 7.96 (д, $J = 8.72$ Гц, 1H, H5-Q), 8.16 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H3-Q), 8.17 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 8.25 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, H8-Q), 8.46 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H4-Q); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 157.4 (C2-Q), 148.5 (C8a-Q), 140.0 (C4-Ar), 137.5 (C4-Q), 135.7 (C1-Ar), 131.1 (C8-Q), 130.1 (C5-Q), 129.8 (C3,5-Ar), 129.6 (C6-Q), 127.5 (C2,6-Ar), 126.0 (C4a-Q), 123.3 (C7-Q), 119.4 (C3-Q), 21.2 (Me); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}$: C, 64.45; H, 4.06; Br, 26.80 %; N, 4.70; найдено: C, 64.77; H, 4.02; Br, 26.99; N, 4.67 %.

7-Хлор-2-толил(4-)хинолин (**4h**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 161-162 °C); выход 76% (0.59 г) из **3h** и 78% (0.59 г) из **5h**; ИК (KBr) ν_{max} 1598, 1493, 829 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.39 (с, 3H, Me), 7.36 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.59 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H6-Q), 8.02 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H5-Q), 8.08 (с, 1H, H8-Q), 8.14 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H3-Q), 8.17 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 8.46 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H4-Q); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 157.5 (C2-Q), 148.2 (C8a-Q), 140.0 (C4-Ar), 137.4 (C4-Q), 135.7 (C1-Ar), 134.6 (C7-Q), 130.0 (C5-Q), 129.8 (C3,5-Ar), 127.9 (C8-Q), 127.5 (C2,6-Ar), 127.1 (C6-Q), 125.8 (C4a-Q), 119.2 (C3-Q), 21.2 (Me); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}$: C, 75.74; H, 4.77; Cl, 13.97; N, 5.52 %; найдено: C, 75.89; H, 4.70; Cl, 14.25; N, 5.48 %.

6-Фтор-2-фенилхинолин (**4i**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 95-96 °C (94-95 °C [158, 159])); выход 92% (0.62 г) из **3i** и 83% (0.56 г) из **5i**; ИК (KBr) ν_{max} 1553, 1493, 1237, 758, 694 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.50 (дд, $J = 7.1, 7.1$ Гц, 1H, H4-Ar), 7.56 (дд, $J = 7.7, 7.1$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.68 (ддд, $J = 9.0, 8.9, 2.5$ Гц, 1H, H7-Q), 7.80 (дд, $J = 9.3, 2.5$ Гц, 1H, H5-Q), 8.13 (дд, $J = 9.0, 3.7$ Гц, 1H, H8-Q), 8.18 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H3-Q), 8.25 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 8.44 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H4-Q); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 159.9 (д, $J_{\text{CF}} = 245.4$ Гц, C6-Q), 156.0 (C2-Q), 145.0 (C8a-Q), 138.7 (C1-Ar, C4-Q), 137.0 (д, $J_{\text{CF}} = 5.2$ Гц, C4a-Q), 132.2 (д, $J_{\text{CF}} = 9.3$ Гц, C8-Q), 129.9 (C4-Ar), 129.1 (C3,5-Ar), 127.4 (C2,6-Ar), 120.2 (д, $J_{\text{CF}} = 25.9$ Гц, C7-Q), 119.8 (C3-Q), 111.1 (д, $J_{\text{CF}} = 21.8$ Гц, C5-Q); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}$: C, 80.70; H, 4.52; F, 8.51; N, 6.27 %; найдено: C, 80.93; H, 4.49; F, 8.67; N, 6.23 %.

6-Метокси-2-фенилхинолин (**4j**). Белый порошок (т. пл. 120-121 °C (121-122 °C [160])); выход 92% (0.65 г) из **3j** и 79% (0.56 г) из **5j**; ИК (KBr) ν_{max} 1598, 1492, 1229, 833, 763, 699 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 3.92 (с, 3H, MeO), 7.39 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H, H5-Q), 7.41 (дд, $J = 9.0, 2.7$ Гц, 1H, H7-Q), 7.47 (дд, $J = 7.3, 7.3$ Гц, 1H, H4-Ar), 7.53 (дд, $J = 7.8, 7.3$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.98 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H8-Q), 8.08 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H3-Q), 8.23 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 8.34 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H4-Q); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 157.6 (C6-Q), 153.9 (C2-Q), 143.8 (C8a-Q), 139.1 (C1-Ar), 136.2 (C4-Q), 130.8 (C8-Q), 129.4 (C4-Ar), 129.1 (C3,5-Ar), 128.4 (C4a-Q), 127.1 (C2,6-Ar), 122.6 (C7-Q), 119.2 (C3-Q), 105.9 (C5-Q),

55.8 (MeO); вычислено для $C_{16}H_{13}NO$: С, 81.68; Н, 5.57; N, 5.95 %; найдено: С, 81.91; Н, 5.52; N, 6.02 %.

6-Бром-2-(4-толил)хинолин (**3l**). Белый порошок (т. пл. 177-178 °С (171-173 °С [158])); выход 73% (0.65 г) из **3l** и 71% (0.64 г) из **5l**; ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1594, 1485, 828, 812 cm^{-1} ; ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.39 (с, 3H, Me), 7.36 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.87 (дд, $J = 9.0$, 1.9 Гц, 1H, H7-Q), 7.9 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H8-Q), 8.16 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H3-Q), 8.17 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 8.27 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H5-Q), 8.40 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H4-Q); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 156.9 (C2-Q), 146.4 (C8a-Q), 139.9 (C4-Ar), 136.6 (C4-Q), 135.8 (C1-Ar), 133.1 (C6-Q), 131.4 (C8-Q), 130.0 (C5-Q), 129.8 (C3,5-Ar), 128.5 (C4a-Q), 127.5 (C2,6-Ar), 119.8 (C3-Q), 119.3 (C7-Q), 21.2 (Me); вычислено для $C_{16}H_{12}BrN$: С, 64.45; Н, 4.06; Br, 26.80; N, 4.70 %; найдено: С, 64.67; Н, 4.01; Br, 26.99; N, 4.72 %.

6-Хлор-2-(4-толил)хинолин (**4m**). Порошок бежевого цвета (т. пл. 160-161 °С (160-162 °С [161], 160-161 °С [156])); выход 70% (0.53 г) из **3m** и 71% (0.54 г) из **5m**; ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1597, 1489, 829, 813 cm^{-1} ; ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.39 (с, 3H, Me), 7.36 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.76 (дд, $J = 8.9$, 2.2 Гц, 1H, H7-Q), 8.06 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H8-Q), 8.11 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H5-Q), 8.17 (д, $J = 8.3$ Гц, 3H, H3-Q, H2,6-Ar), 8.41 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H4-Q); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 156.8 (C2-Q), 146.3 (C8a-Q), 139.9 (C4-Ar), 136.7 (C4-Q), 135.8 (C1-Ar), 131.3 (C8-Q), 130.8 (C6-Q), 130.6 (C7-Q), 129.8 (C3,5-Ar), 127.9 (C4a-Q), 127.4 (C2,6-Ar), 126.7 (C5-Q), 119.8 (C3-Q), 21.2 (Me); вычислено для $C_{16}H_{12}ClN$: С, 75.74; Н, 4.77; Cl, 13.97; N, 5.52 %; найдено: С, 75.59; Н, 4.73; Cl, 14.22; N, 5.48 %.

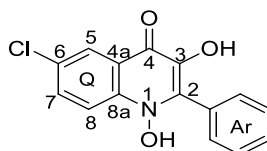
6-Бром-2-(4-метоксифенил)хинолин (**4n**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 192-193 °С); выход 72% (0.69 г) из **3n** и 73% (0.69 г) из **5n**; ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1594, 1485, 1253, 1177, 827 cm^{-1} ; ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 3.85 (с, 3H, MeO), 7.11 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.86 (дд, $J = 9.0$, 2.3 Гц, 1H, H7-Q), 7.97 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H8-Q), 8.16 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H3-Q), 8.25 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 8.26 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, H5-Q), 8.39 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H4-Q); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 161.1 (C4-Ar), 156.6 (C8a-Q), 146.5 (C2-Q), 136.5 (C4-Q), 133.1 (C7-Q), 131.3 (C8-Q), 131.0 (C1-Ar), 130.0 (C5-Q), 129.0 (C2,6-Ar), 128.2 (C4a-Q), 119.5 (C3-Q), 119.0 (C6-Q), 114.6 (C3,5-Ar), 55.6 (MeO); вычислено для $C_{16}H_{12}BrNO$: С, 61.17; Н, 3.85; Br, 25.43; N, 4.46 %; найдено: С, 61.34; Н, 3.82; Br, 25.66; N, 4.42 %.

6-Хлор-2-(4-хлорфенил)хинолин (**4o**). Белый порошок (т. пл. 161-162 °С (162-168 °С [162], 162-164 °С [163])); выход 75% (0.62 г) из **3o** и 74% (0.61 г) из **5o**; ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1597, 1484, 823, 804 cm^{-1} ; ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.61 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.79 (дд, $J = 9.0$, 2.4 Гц, 1H, H7-Q), 8.08 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H8-Q), 8.14 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H5-Q), 8.21 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H3-Q), 8.29 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 8.46 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H4-Q);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 155.3 (C2-Q), 145.9 (C8a-Q), 137.0 (C4-Ar), 136.8 (C4-Q), 134.8 (C1-Ar), 131.2 (C8-Q), 130.9 (C6-Q), 130.6 (C7-Q), 129.0 (C3,5-Ar), 128.9 (C2,6-Ar), 127.8 (C4a-Q), 126.5 (C5-Q), 119.6 (C3-Q); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$: С, 65.72; Н, 3.31; Cl, 25.86; N, 5.11 %; найдено: С, 65.59; Н, 3.28; Cl, 26.00; N, 5.09 %.

3.6 Синтез 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов

К раствору оксиранового производного **1a-d** (5 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавили концентрированную соляную кислоту (17 мл, ~35 ммоль). Смесь выдержали при комнатной температуре 24 часа, после чего вылили в стакан с водой (100 мл) и снова выдержали 24 час. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (25 мл), высушили на воздухе. Смесь хинолинона **6** и пропанона **5** в соотношении ~5:1 обнаруживалась в продукте по данным спектров ПМР. Остаток после промывки реакционного продукта эфиром (2×5 мл) соответствовал хинолинонам **6**.



6-Хлор-1,3-дигидрокси-2-(4-фенил)хинолин (**6a**). Жёлтый порошок (т. пл. 213-214 °С); выход 64% (0.92 г) из *trans*-**1a** и 82% (1.18 г) из *cis*-**1a** (при использовании *цис* изомера **1a** ацетон в качестве растворителя заменяли на диоксан ввиду плохой растворимости *цис*-**1a** в ацетоне); ИК (KBr) ν_{max} 3434, 3073, 2689, 1582, 1386 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.47-7.56 (м, 5H, Ph), 7.72 (дд, $J = 9.0, 2.1$ Гц, 1H, H7-Q), 7.86 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H8-Q), 8.17 (с, 1H, H5-Q); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$: С, 62.62; Н, 3.50; Cl, 12.32; N, 4.87 %; найдено: С, 62.53; Н, 3.41; Cl, 12.13; N, 4.75 %.

6-Хлор-1,3-дигидрокси-2-(4-толил)хинолин (**6b**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 202-203 °С); выход 72% (1.09 г); ИК (KBr) ν_{max} 3429, 3077, 2662, 1587, 1389 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.38 (с, 3H, Me), 7.33 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.47 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 7.77 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H7-Q), 7.97 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H8-Q), 8.24 (с, 1H, H5-Q); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 163.7 (C4-Q), 139.3 (C4-Ar), 139.0 (C3-Q), 138.1 (C2-Q), 135.9 (C8a-Q), 131.8 (C7-Q), 130.6 (C2,6-Ar), 128.8 (C4a-Q), 128.7 (C3,5-Q), 126.2 (C1-Ar), 123.1 (C5-Q), 121.7 (C6-Q), 118.6 (C8-Q), 21.3 (Me); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$: С, 63.69; Н, 4.01; Cl, 11.75; N, 4.64 %; найдено: С, 63.58; Н, 4.05; Cl, 11.84; N, 4.61 %.

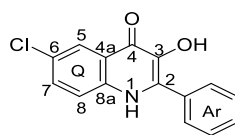
6-Хлор-1,3-дигидрокси-2-(4-метоксифенил)хинолин (**6c**). Серый порошок (т. пл. 199-200 °С); выход 68% (1.08 г); ИК (KBr) ν_{max} 3408, 2937, 2838, 1599, 1255, 1015 cm^{-1} ; ЯМР ^1H

(600 МГц, ДМСО- d_6) δ 3.84 (с, 3H, MeO), 7.07 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.51 (д, $J = 8.3$ Hz, 2H, H2,6-Ar), 7.72 (д, $J = 8.8$ Hz, 1H, H7-Q), 7.88 (д, $J = 8.8$ Hz, 1H, H8-Q), 8.18 (с, 1H, H5-Q); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 166.7 (C4-Q), 160.0 (C4-Ar), 138.4 (C3-Q), 136.4 (C2-Q), 136.2 (C8a-Q), 132.3 (C2,6-Ar), 131.5 (C7-Q), 127.5 (C4a-Q), 123.5 (C5-Q), 122.0 (C6-Q), 121.5 (C1-Ar), 117.9 (C8-Q), 113.6 (C3,5-Ar), 55.5 (MeO); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$: C, 60.49; H, 3.81; Cl, 11.16; N, 4.41 %; найдено: C, 60.32; H, 3.88; Cl, 11.01; N, 4.48 %.

6-Хлор-1,3-дигидрокси-2-(4-хлорфенил)хинолин (**6d**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 200-201 °C); выход 69% (1.11 г); ИК (KBr) ν_{max} 3424, 2921, 2626, 1590, 1264, 1015 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.58 (уш. с, 4H, Ar), 7.73 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H7-Q), 7.87 (д, $J = 8.4$ Hz, 1H, H8-Q), 8.17 (с, 1H, H5-Q); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 166.4 (C4-Q), 138.2 (C3-Q), 136.2 (C8a-Q), 135.0 (C2-Q), 133.9 (C4-Ar), 132.4 (C2,6-Ar), 131.5 (C7-Q), 128.2 (C1-Ar), 128.0 (C3,5-Ar), 127.5 (C4a-Q), 123.3 (C5-Q), 121.8 (C6-Q), 117.8 (C8-Q); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_3$: C, 55.93; H, 2.82; Cl, 22.01; N, 4.35 %; найдено: C, 56.22; H, 2.83; Cl, 22.32; N, 4.31 %.

3.7 Синтез 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов

Раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1.57 г, 9 ммоль) в H_2O (200 мл) добавили к раствору хинолинона **6** (3 ммоль) в ДМФА (200 мл). Реакционную смесь кипятили 1 час, после остывания вылили в воду (500 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (2×50 мл), высушили на воздухе. Продукт очищали хроматографированием на колонке (силикагель, элюент – гексан:этилацетат (5:1)).



6-Хлор-3-гидрокси-2-фенилхинолин (**7a**). Порошок оранжевого цвета (т. пл. 294-295 °C); выход 80% (0.65 г); ИК (KBr) ν_{max} 3368, 1546, 1475, 1414, 1373, 1266 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.52 (дд, $J = 7.5, 7.2$ Гц, 1H, H4-Ar), 7.57 (дд, $J = 7.5$ Гц, 7.0 Гц, 2H, H3,5-Ar), 7.60 (дд, $J = 9.0, 2.4$ Гц, 1H, H7-Q), 7.75 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H8-Q), 7.79 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, H2,6-Ar), 8.09 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H, H5-Q); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 168.9 (C4-Q), 138.2 (C3-Q), 136.4 (C8a-Q), 132.1 (C4-Ar), 132.0 (C6-Ar), 130.6 (C7-Q), 129.4 (C1-Ar), 129.2 (C2,6-Ar), 128.3 (C3,5-Ar), 126.5 (C5-Q), 123.1 (C2-Q), 122.7 (C4a-Q), 120.9 (C8-Q); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$: C, 66.31; H, 3.71; Cl, 13.05; N, 5.16 %; найдено: C, 66.70; H, 3.75; Cl, 12.92; N, 5.17 %.

6-Хлор-3-гидрокси-2-(4-толил)хинолин (**7b**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 298-299 °C); выход 81% (0.69 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3415, 1549, 1486, 1414, 1262 см^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.41 (с, 3H, Me), 7.39 (уш. с, 2H, H3,5-Ar), 7.61 (уш. с, 1H, H7-Q), 7.65-7.82 (м, 3H, H8-Q, H2,6-Ar), 8.08 (с, 1H, H5-Q); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 126 МГц) δ 169.1 (C4-Q), 139.4 (C4-Ar), 138.5 (C3-Q), 136.7 (C8a-Q), 132.5 (C6-Q), 130.9 (C7-Q), 129.4 (C2,4,6-Ar), 129.1 (C3,5-Ar), 126.8 (C5-Q), 123.4 (C2-Q), 122.9 (C4a-Q), 121.2 (C8-Q), 21.2 (Me); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$: C, 67.26; H, 4.23; Cl, 12.41; N, 4.90 %; найдено: C, 67.02; H, 4.20; Cl, 12.49; N, 4.93 %.

6-Хлор-3-гидрокси-2-(4-метоксифенил)хинолин (**7c**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 295-296 °C); выход 83% (0.75 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3380, 1551, 1519, 1417, 1371, 1305, 1255 см^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3.85 (с, 3H, MeO), 7.13 (уш. с, 2H, H3,5-Ar), 7.60 (уш. с, 1H, H7-Q), 7.60-7.80 (м, 3H, H8-Q, H2,6-Ar), 8.07 (с, 1H, H5-Q); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 126 MHz) δ 169.0 (C4-Q), 160.4 (C4-Ar), 138.7 (C3-Q), 136.7 (C8a-Q), 132.3 (C6-Q), 131.0 (C7-Q), 130.8 (C1-Ar), 126.7 (C5-Q), 124.5 (C2-Q), 123.4 (C2,6-Ar), 122.9 (C8-Q), 121.1 (C4a-Q), 114.1 (C3,5-Ar), 55.6 (MeO); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$: C, 63.69; H, 4.01; Cl, 11.75; N, 4.64 %; найдено: C, 63.38; H, 4.04; Cl, 11.64; N, 4.66 %.

6-Хлор-3-гидрокси-2-(4-хлорфенил)хинолин (**7d**). Серый порошок (т. пл. 302-303 °C); выход 83% (0.76 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3352, 1549, 1505, 1430, 1272 см^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.49-7.80 (м, 3H, H7-Q, H3,5-Ar), 7.80-8.00 (м, 3H, H8-Q, H2,6-Ar), 8.08 (с, 1H, H5-Q); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 126 МГц) δ 169.0 (C4-Q), 138.3 (C3-Q), 136.5 (C8a-Q), 134.1 (C2-Q), 131.1 (C2,6-Ar), 130.8 (C4-Ar, C7-Q), 128.3 (C1,3,6-Ar), 126.6 (C6-Q), 123.1 (C5-Q), 122.7 (C4a-Q), 120.9 (C8-Q); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$: C, 58.85; H, 2.96; Cl, 23.16; N, 4.58 %; найдено: C, 58.63; H, 2.98; Cl, 23.44; N, 4.59 %.

3.8 Исследование различного поведения *транс* и *цис* изомеров некоторых (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений

3.8.1 Действие бромистоводородной кислоты на *транс* и *цис* изомеры (2-(2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона

К раствору *транс*-**1a** (1.35 г, 5 ммоль) или *цис*-**1a** (1.35 г, 5 ммоль) в диоксане (30 мл) добавили 48%-ный водный раствор HBr (20 мл, ~35 ммоль). Смесь выдержали при комнатной температуре 24 часа, после чего вылили в стакан с водой (100 мл).

В случае, когда субстратом был *транс* изомер **1a**, на дне стакана оседала маслянистая масса, которая при стоянии в течении суток кристаллизовалась. Кристаллы отфильтровали, промыли водой (2×20 мл), высушили на воздухе. Они соответствовали соединению **3a** – продукту региоселективного раскрытия оксиранового кольца бромистоводородной кислотой. Выход 95% (1.66 г).

В случае, когда субстратом был *цис* изомер **1a**, водную реакцию смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, высушили на воздухе. По данным спектров ЯМР продукт содержал три соединения, а именно **8**, **9** и **10**, в отношении 6:1:следы. Эта смесь была промыта ацетоном (3×30 mL). В кристаллическом остатке обнаружен двухкомпонентный твёрдый раствор **8(9)**.

Двухкомпонентный твёрдый раствор **8(9)** (1,3-дигидрокси-2-фенилхиолин-4-он (**8**) и 6-бром-1,3-дигидрокси-2-фенилхиолин-4-он (**9**) (0.95:0.05)). Жёлтый порошок (т.пл. 188–189 °C); выход 79% (0.97 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3283, 1530, 1434, 1360, 1298, 756 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) для **8** δ 7.36 (дд, $J = 7.5, 7.4$ Гц, 1H, H6-Q), 7.45–7.58 (м, 5H, Ph), 7.72 (дд, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H, H7-Q), 7.84 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H8-Q), 8.25 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H5-Q), 11.56 (уш. с, 1H, OH); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) для **8**: δ 168.6 (C4-Q), 138.1 (C3-Q), 137.8 (C8a-Q), 135.1 (C2-Q), 131.5 (C7-Q), 130.8 (C2,6-Ar), 130.1 (C1-Ar), 129.0 (C4-Ar), 128.0 (C3,5-Ar), 125.0 (C5-Q), 122.5 (C6-Q), 121.3 (C4a-Q), 115.1 (C8-Q); ESI MS для **8(9)**, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для **8** $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ 254.1, найдено 253.9, $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для **9** $\text{C}_{15}\text{H}_{11}^{79}\text{BrNO}_3$ 331.9, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}^{81}\text{BrNO}_3$ 333.9, найдено 331.9, 333.8.

В фильтрате после испарения ацетона обнаружены соединения **8** и **9** в отношении 2:1. Колоночной хроматографией (силикагель, элюент – гексан:этилацетат (5:2)) удалось выделить фракцию, в которой преобладало соединение **9** (0.08 г, **8**:**9** = 0.6:1). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) для **9** δ 7.46–7.56 (м, 5H, Ph), 7.80 (д, $J = 9.1$ Hz, 1H, H8-Q), 7.85 (дд, $J = 6.4, 2.2$ Гц, 1H, H7-Q), 8.32 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H5-Q), 11.77 (уш. с, 1H, OH).

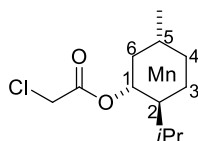
3.8.2 Превращения *транс* и *цис* изомеров (2-(2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона под действием смеси $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$

К *транс*-**1a** (1.35 г, 5 ммоль) или *цис*-**1a** (1.35 г, 5 ммоль) добавили смесь серной растворения соединения **1a**, при этом реакционная смесь закипала. Кипячение продолжали одну минуту. После остывания реакционную смесь вылили в воду (50 мл). Образующуюся маслянистую массу отделили от воды, высушили на воздухе. После очистки колоночной

хроматографией ((силикагель, элюент – гексан:этилацетат (5:2)) получили соединение **11** (0.98 г, 73%) в случае с *транс*-**1a** в качестве субстрата и соединение **12** (0.81 г, 68%) в случае с *цис*-**1a** в качестве субстрата. Физико-химические характеристики соединений **11** и **12** совпали с описанными ранее [132].

3.8.3 *цис* и *транс* Изомеры L-ментил-3-арилглицидатов в реакциях с *орто*-фенилендиамином в кипящей уксусной кислоте

3.8.3.1 Синтез L-ментил- α -хлорацетата

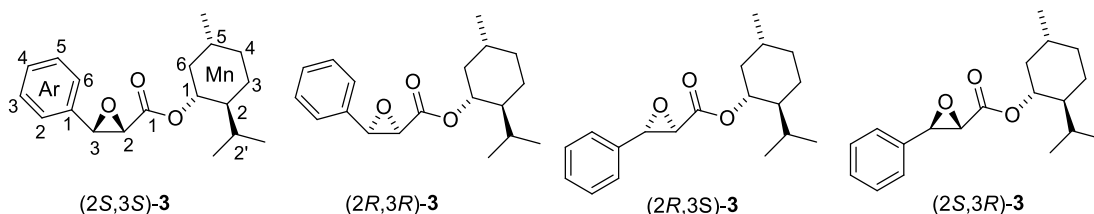


L-Ментил- α -хлорацетат синтезировали по известной методике [164]. К раствору L-ментола (35.6 г, 0.25 моля) в эфире (100 мл) добавили $N(Et)_3$ (32 мл, ~ 0.25 моля) и при перемешивании при 0-10 °C (охлаждение на ледяной бане) по каплям добавили хлорацетилхлорид (20 мл, ~ 0.25 моля). Смесь перемешивали 3 часа при комнатной температуре и затем кипятили 3 часа, после чего вылили в воду. Органический слой отделили, высушили над Na_2SO_4 . Продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, элюент гексан:эфир (6:1)). Белое кристаллическое вещество (т. пл. 38-39 °C); выход 49.5 г (85%); $[\alpha]_D^{26} = -74$ ($c = 0.48$, acetone); ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 0.70-2.52 (18H, Me, Pr^i , H2,2H3,2H4,H5,2H6-Mn), 4.28 и 4.33 (оба д, $J = 11.0$ Гц, $J = 2.1$ Гц, CH_2Cl), 4.66 (дтр, $J = 9.0$ Гц, $J = 11$ Гц, H1-Mn).

3.8.3.2 Синтез L-ментил-3-арилхлорацетатов

К охлаждённому на ледяной бане до 0 °C раствору L-ментил- α -хлорацетата (3.49 г, 15 ммоль) и ароматического альдегида (15 ммоль) в ТГФ (30 мл) при перемешивании небольшими порциями добавили порошкообразный $KOBu^t$ (1.68 г, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 8 часов при комнатной температуре, оставили на ночь. Реакционную смесь вылили в стакан с водой (500 мл). Образующуюся на дне стакана маслянистую массу отделили от воды, высушили на воздухе. Получили смесь четырёх энантиомеров в примерно равных количествах. Смесь выдержали при комнатной температуре в течение недели. За это время в смеси образовывались кристаллы. Разбавление смеси гексаном (5 мл) и фильтрование позволило выделить один энантиомер *цис* изомера, а именно (2S,3S)-**13**. Из фильтрата колоночной хроматографией (силикагель,

элюент – гексан) был выделен *транс* изомер **13** в виде смеси двух энантиомеров (смесь (2*S*,3*R*)-**13** и (2*R*,3*S*)-**13** (~1:1).



(2*S*,3*S*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил-3-(4-бромфенил)оксиран-2-карбоксилат ((2*S*,3*S*)-**13a**). Белые кристаллы (т. пл. 124-125 °С (124-125 °С [165])); выход 21% (1.21 г); $[\alpha]_D^{26} = -75$ (с = 0.34, ацетон) ($[\alpha]_D^{22} = -72$ (с = 0.50, CHCl₃) [165]); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 2952, 2920, 1744, 1204 см⁻¹; ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0.55 (дд, $J = 23.2, 11.0$ Гц, 1H, H_{ax}6-Mn), 0.60 и 0.77 (2д, $J = 6.9$ и 7.0 Гц, 6H, 2Me2'-Mn), 0.74 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H, Me5-Mn), 0.68-0.82 (м, 1H, H_{ax}4-Mn), 0.82-0.98 (м, 1H, H_{ax}3-Mn), 1.15-1.32 (м, 3H, H_{eq}6, H2, H5-Mn), 1.44-1.52 (м, 1H, H2'-Mn), 1.52-1.58 (м, 2H, H_{eq}3, H_{eq}4 -Mn), 4.04 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H, H2), 4.38 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H, H3), 4.45 (ддд, $J = 11.0, 11.0, 4.4$ Гц, 1H, H1-Mn), 7.30 (д, $J = 8.5$ Hz, 2H, H3, H5-Ar), 7.52 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H2, H6-Ar); ЯМР ¹³C{¹H} (ДМСО-*d*₆, 126 МГц) δ 165.5 (C1), 132.7 (C1-Ar), 130.6 (C3, C5-Ar), 128.3 (C2, C6-Ar), 121.3 (C4-Ar), 74.4 (C1-Mn), 55.5 (C3), 55.4 (C2), 45.8 (C2-Mn), 39.8 (C6-Mn), 33.3 (C4-Mn), 30.3 (C5-Mn), 25.2 (C2'-Mn), 22.6 (C3-Mn), 21.4 (Me5-Mn), 20.3 и 15.7 (2Me2'-Mn); вычислено для C₁₉H₂₅BrO₃: С, 59.85; Н, 6.61; Br, 20.96 %; найдено: С, 59.79; Н, 6.61; N, 20.87 %.

(2*S*,3*S*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил-3-(4-хлорфенил)оксиран-2-карбоксилат ((2*S*,3*S*)-**13b**). Белые кристаллы (т. пл. 121-122 °С); выход 17% (0.86 г); $[\alpha]_D^{23} = -79$ (с = 0.38, ацетон); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 2951, 2919, 1745, 1206 см⁻¹; ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0.56 (дд, $J = 23.8, 11.0$ Гц, 1H, H_{ax}6-Mn), 0.59 и 0.76 (2д, $J = 6.9$ и 7.0 Гц, 6H, 2Me2'-Mn), 0.73 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H, Me5-Mn), 0.68-0.79 (м, 1H, H_{ax}4-Mn), 0.85-0.98 (м, 1H, H_{ax}3-Mn), 1.16-1.32 (м, 3H, H_{eq}6, H2, H5-Mn), 1.42-1.52 (м, 1H, H2'-Mn), 1.52-1.60 (м, 2H, H_{eq}3, H_{eq}4 -Mn), 4.04 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H, H2), 4.39 (д, $J = 4.8$ Hz, 1H, H3), 4.45 (ддд, $J = 10.9, 10.9, 4.3$ Гц, 1H, H1-Mn), 7.35 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H3, H5-Ar), 7.38 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H2, H6-Ar); ЯМР ¹³C{¹H} (ДМСО-*d*₆, 126 МГц) δ 165.6 (C1), 132.8 (C4-Ar), 132.3 (C1-Ar), 128.1 (C2, C6-Ar), 127.8 (C3, C5-Ar), 74.5 (C1-Mn), 55.6 (C3), 55.5 (C2), 45.9 (C2-Mn), 40.0 (C6-Mn), 33.3 (C4-Mn), 30.4 (C5-Mn), 25.2 (C2'-Mn), 22.6 (C3-Mn), 21.4 (Me5-Mn), 20.3 и 15.8 (2Me2'-Mn); вычислено для C₁₉H₂₅ClO₃: С, 67.75; Н, 7.48; Cl, 10.52 %; найдено: С, 67.89; Н, 7.52; Cl, 10.59 %.

(2*S*,3*S*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексил-3-(4-фторфенил)оксиран-2-карбоксилат ((2*S*,3*S*)-**13c**). Белые кристаллы (т. пл. 80-81 °С); выход 17% (0.81 г); $[\alpha]_D^{22} = -$

66 ($c = 0.23$, ацетон); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 2957, 2919, 1746, 1513, 1207 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.54 (дд, $J = 23.3, 11.2$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}6\text{-Mn}$), 0.60 и 0.76 (2д, $J = 6.8$ и 7.0 Гц, 6H, $2\text{Me}2'\text{-Mn}$), 0.71 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H, $\text{Me}5\text{-Mn}$), 0.68-0.78 (м, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}4\text{-Mn}$), 0.84-0.96 (м, 1H, $\text{H}_{3\text{ax}}\text{-Mn}$), 1.12-1.33 (м, 3H, $\text{H}_{\text{eq}}3, \text{H}2, \text{H}5\text{-Mn}$), 1.45-1.59 (м, 3H, $\text{H}2'$, $\text{H}_{\text{eq}}3, \text{H}_{\text{eq}}4\text{-Mn}$), 4.00 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H, $\text{H}2$), 4.46 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H, $\text{H}3$), 4.46 (ддд, $J = 11.1, 11.1, 4.4$ Hz, 1H, $\text{H}1\text{-Mn}$), 7.17 (дд, $J = 8.9, 8.9$ Гц, 2H, $\text{H}3, \text{H}5\text{-Ar}$), 7.38 (дд, $J = 8.9, 5.8$ Hz, 2H, $\text{H}2, \text{H}6\text{-Ar}$); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 165.8 (C1), 162.0 (д, $J_{\text{CF}} = 244.1$ Hz, C4-Ar), 129.6 (C1-Ar), 128.5 (д, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Гц, C2, C6-Ar), 114.7 (д, $J_{\text{CF}} = 21.8$ Hz, C3, C5-Ar), 74.4 (C1-Mn), 55.7 (C2, C3), 45.9 (C2-Mn), 40.0 (C6-Mn), 33.4 (C4-Mn), 30.5 (C5-Mn), 25.3 (C2'-Mn), 22.6 (C3-Mn), 21.6 ($\text{Me}5\text{-Mn}$), 20.4 и 15.9 ($2\text{Me}2'\text{-Mn}$); вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FO}_3$: C, 77.22; H, 7.86; F, 5.93 %; найдено: C, 77.38; H, 7.82; F, 5.60 %.

(2S,3R)- и (2R,3S)-(1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексил 3-(4-бромфенил)оксиран-2-карбоксилат ((2S,3R)-**13a** и (2R,3S)-**13a**) (1:1)). Жёлтое масло; выход 32% (1.84 g); ИК (плёнка) $\nu_{\max}$ 2955, 2926, 2870, 1744, 1727, 1290, 1205 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.65-2.00 (м, 18 H, $2\text{Me}2', \text{Me}5, \text{H}_{\text{ax}}3, \text{H}_{\text{ax}}4, \text{H}_{\text{ax}}6, \text{H}2, \text{H}5, \text{H}2', \text{H}_{\text{eq}}3, \text{H}_{\text{eq}}4, \text{H}_{\text{eq}}6\text{-Mn}$), 3.79 (д, $J = 1.8$ Гц, 0.5H, $\text{H}2$ в (2R,3S)-**13a**), 3.82 (д, $J = 1.8$ Гц, 0.5H, $\text{H}2$ в (2S,3R)-**13a**), 4.14 (д, $J = 1.8$ Гц, 0.5H, $\text{H}3$ в (2S,3R)-**13a**), 4.17 (д, $J = 1.8$ Гц, 0.5H, $\text{H}3$ в (2R,3S)-**13a**), 4.66-4.75 (м, 1H, $\text{H}1\text{-Mn}$), 7.33 и 7.34 (2д, $J = 8.3, 8.3$ Гц, 2H, $\text{H}3, \text{H}5\text{-Ar}$), 7.57 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, $\text{H}2, \text{H}6\text{-Ar}$); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 167.1 (C1 в (2R,3S)-**13a**), 167.0 (C1 в 2S,3R-**13a**), 134.5 (C1-Ar в (2R,3S)-**13a**), 134.5 (C1-Ar в (2S,3R)-**13a**), 131.4 (C3, C5-Ar in (2S,3R)-**13a**), 131.4 (C3, C5-Ar в (2R,3S)-**13a**), 128.5 (C2, C6-Ar в (2S,3R)-**13a**), 128.5 (C2, C6-Ar в (2R,3S)-**13a**), 122.1 (C4-Ar в (2R,3S)-**13a** и (2S,3R)-**13a**), 74.9 (C1-Mn в (2R,3S)-**13a** и (2S,3R)-**13a**), 56.3 (C3 в (2S,3R)-**13a**), 56.2 (C3 в (2R,3S)-**13a**), 55.8 (C2 в (2R,3S)-**13a**), 55.7 (C2 в (2S,3R)-**13a**), 46.3 (C2-Mn в (2R,3S)-**13a** и (2S,3R)-**13a**), 40.2 (C6-Mn in (2R,3S)-**13a**), 40.2 (C6-Mn в (2S,3R)-**13a**), 33.5 (C4-Mn в (2R,3S)-**13a** и (2S,3R)-**13a**), 30.7 (C5-Mn в (2R,3S)-**13a** и (2S,3R)-**13a**), 25.9 (C2'-Mn в (2R,3S)-**13a**), 25.7 (C2'-Mn в (2S,3R)-**13a**), 23.1 (C3-Mn in (2R,3S)-**13a**), 22.8 (C3-Mn в (2S,3R)-**13a**), 21.7 ($\text{Me}5\text{-Mn}$ в (2R,3S)-**13a** и (2S,3R)-**13a**), 20.4 и 16.1 ($2\text{Me}2'\text{-Mn}$ в (2S,3R)-**13a**), 20.3 и 16.4 ($2\text{Me}2'\text{-Mn}$ в (2R,3S)-**13a**).

(2S,3R)- и (2R,3S)-(1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексил-3-(4-хлорфенил)оксиран-2-карбоксилат ((2S,3R)-**13b** и (2R,3S)-**13b**) (1:0.9)). Жёлтое масло; выход 36% (1.80 г); ИК (плёнка) $\nu_{\max}$ 2960, 2923, 2870, 1747, 1729, 1290, 1204 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.68-1.98 (м, 18 H, $2\text{Me}2', \text{Me}5, \text{H}_{\text{ax}}3, \text{H}_{\text{ax}}4, \text{H}_{\text{ax}}6, \text{H}2, \text{H}5, \text{H}2', \text{H}_{\text{eq}}3, \text{H}_{\text{eq}}4, \text{H}_{\text{eq}}6\text{-Mn}$), 3.78 (д, $J = 1.7$ Гц, 0.5H, $\text{H}2$ в (2R,3S)-**13b**), 3.81 (д, $J = 1.7$ Гц, 0.5H, $\text{H}2$ в (2S,3R)-**13b**), 4.15 (д, $J = 1.7$ Гц, 0.5H, $\text{H}3$ в (2S,3R)-**13b**), 4.17 (д, $J = 1.7$ Гц, 0.5H, $\text{H}3$ в

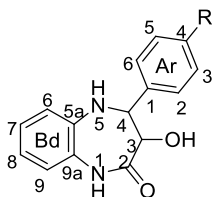
(2*R*,3*S*)-**13b**), 4.66-4.75 (м, 1H, H1-Mn), 7.37-7.45 (м, 4H, H2,H3,H5,H6-Ar); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 167.1 (C1 в (2*R*,3*S*)-**13b**), 167.0 (C1 в (2*S*,3*R*)-**13b**), 134.0 (C1-Ar в (2*R*,3*S*)-**13b**), 134.0 (C1-Ar в (2*S*,3*R*)-**13b**), 133.5 (C4-Ar in (2*R*,3*S*)-**13b** и (2*S*,3*R*)-**13b**), 128.5 (C3,C5-Ar в (2*S*,3*R*)-**13b**), 128.4 (C3,C5-Ar в (2*R*,3*S*)-**13b**), 128.2 (C2,C6-Ar в (2*S*,3*R*)-**13b**), 128.1 (C2,C6-Ar в (2*R*,3*S*)-**13b**), 74.9 (C1-Mn в (2*R*,3*S*)-**13b** и (2*S*,3*R*)-**13b**), 56.3 (C3 в (2*S*,3*R*)-**13b**), 56.1 (C3 в (2*R*,3*S*)-**13b**), 55.9 (C2 в (2*R*,3*S*)-**13b**), 55.8 (C2 в (2*S*,3*R*)-**13b**), 46.3 (C2-Mn в (2*R*,3*S*)-**13b** и (2*S*,3*R*)-**13b**), 40.2 (C6-Mn в (2*R*,3*S*)-**13b**), 40.2 (C6-Mn в (2*S*,3*R*)-**13b**), 33.5 (C4-Mn в (2*R*,3*S*)-**13b** и (2*S*,3*R*)-**13b**), 30.7 (C5-Mn в (2*R*,3*S*)-**13b** и (2*S*,3*R*)-**13b**), 25.9 (C2'-Mn в (2*R*,3*S*)-**13b**), 25.7 (C2'-Mn в (2*S*,3*R*)-**13b**), 23.1 (C3-Mn в (2*R*,3*S*)-**13b**), 22.8 (C3-Mn в (2*S*,3*R*)-**13b**), 21.7 (Me5-Mn в (2*R*,3*S*)-**13b** and (2*S*,3*R*)-**13b**), 20.4 и 16.1 (2Me2'-Mn в (2*S*,3*R*)-**13b**), 20.3 и 16.3 (2Me2'-Mn в (2*R*,3*S*)-**13b**).

(2*S*,3*R*)- и (2*R*,3*S*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил 3-(4-фторфенил)оксиран-2-карбоксилат ((2*S*,3*R*)-**13c** и (2*R*,3*S*)-**13c** (0.8:1)). Жёлтое масло; выход 36% (1.73 г); ИК (плёнка) ν_{max} 2955, 2918, 2871, 1744, 1722, 1514, 1289, 1206 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.68-2.00 (м, 18H, 2Me2',Me5,H_{ax}3,H_{ax}4,H_{ax}6,H2,H5,H2',Heq3,Heq4,Heq6-Mn), 3.76 (д, $J = 1.8$ Гц, 0.5H, H2 в (2*R*,3*S*)-**13c**), 3.79 (д, $J = 1.8$ Гц, 0.5H, H2 в (2*S*,3*R*)-**13c**), 4.14 (д, $J = 1.8$ Гц, 0.5H, H3 в (2*S*,3*R*)-**13c**), 4.16 (д, $J = 1.8$ Гц, 0.5H, H3 в (2*R*,3*S*)-**13c**), 4.66-4.74 (м, 1H, H1-Mn), 7.17 и 7.19 (2d, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 2H, H2,H6-Ar), 7.38-7.43 (м, 2H, H3,H5-Ar); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 167.2 (C1 в (2*R*,3*S*)-**13e**), 167.1 (C1 в (2*S*,3*R*)-**13c**), 162.4 (д, $J_{\text{CF}} = 245.3$ Hz, C4-Ar в (2*R*,3*S*)-**13c** и (2*S*,3*R*)-**13c**), 131.2 (д, $J_{\text{CF}} = 2.7$ Гц, C1-Ar в (2*R*,3*S*)-**13c**), 131.1 (д, $J_{\text{CF}} = 2.7$ Гц, C1-Ar в (2*S*,3*R*)-**13c**), 128.5 (д, $J_{\text{CF}} = 6.5$ Гц, C2,C6-Ar в (2*S*,3*R*)-**13c**), 128.4 (д, $J_{\text{CF}} = 8.2$ Гц, C2,C6-Ar в (2*R*,3*S*)-**13c**), 115.4 (д, $J_{\text{CF}} = 21.9$ Гц, C3,C5-Ar в (2*R*,3*S*)-**13c**), 115.3 (д, $J_{\text{CF}} = 21.8$ Гц, C3,C5-Ar в (2*S*,3*R*)-**13c**), 74.9 (C1-Mn в (2*R*,3*S*)-**13c** и (2*S*,3*R*)-**13c**), 56.3 (C3 в (2*S*,3*R*)-**13c**), 56.2 (C3 в (2*R*,3*S*)-**13c**), 55.9 (C2 в (2*R*,3*S*)-**13c**), 55.8 (C2 в (2*S*,3*R*)-**13c**), 46.3 (C2-Mn в (2*R*,3*S*)-**13c** и (2*S*,3*R*)-**13c**), 40.2 (C6-Mn в (2*R*,3*S*)-**13c**), 40.2 (C6-Mn в (2*S*,3*R*)-**13c**), 33.5 (C4-Mn в (2*R*,3*S*)-**13c** и (2*S*,3*R*)-**13c**), 30.7 (C5-Mn в (2*R*,3*S*)-**13c** и (2*S*,3*R*)-**13c**), 25.9 (C2'-Mn в (2*R*,3*S*)-**13c**), 25.7 (C2'-Mn в (2*S*,3*R*)-**13c**), 23.1 (C3-Mn в (2*R*,3*S*)-**13c**), 22.8 (C3-Mn в (2*S*,3*R*)-**13c**), 21.7 (Me5-Mn в (2*R*,3*S*)-**13c** и (2*S*,3*R*)-**13c**), 20.4 и 16.0 (2Me2'-Mn в (2*S*,3*R*)-**13c**), 20.3 и 16.3 (2Me2'-Mn в (2*R*,3*S*)-**13c**).

3.8.3.3 Синтез 3-гидрокси-4-арил-4,5-дигидроксибензо[*b*][1,4]дiazепин-2-онов

Смесь *o*-фенилендиаминa (0.54 г, 5 ммоль) и *транс*-**13** (смесь (2*S*,3*R*)-**13** and (2*R*,3*S*)-**13**) (5 ммоль) в АсОН (15 мл) кипятили 6 часов. После остывания реакционную смесь

вылили в воду (150 мл). Образующееся масло декантировали водой (3×30 мл), высушили на воздухе. Продукт выделяли колоночной хроматографией (силикагель, элюент – гексан:ацетон (5:1)).



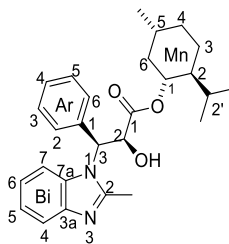
3-Гидрокси-4-(4-бромфенил)-4,5-дигидробензил[b][1,4]дiazепин-2-он (**14a**). Выход 1.23 г (74%). Физико-химические характеристики совпали с описанными ранее [166].

3-Гидрокси-4-(4-хлорфенил)-4,5-дигидробензил[b][1,4]дiazепин-2-он (**14b**). Выход 0.94 г (65%). Физико-химические характеристики совпали с описанными ранее [166].

3-Гидрокси-4-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-1*H*-бензил[b][1,4]дiazепин-2-он (**14c**). Жёлтые кристаллы (т. пл. 177-178 °C); выход 63% (0.86 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 1694, 1509 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4.10 (дд, $J = 9.1, 6.2$ Гц, 1H, H3-Bd), 4.48 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H, H4-Bd), 4.93 (д, $J = 6.2$ Hz, 1H, OH), 5.54 (с, 1H, NH5-Bd), 6.83 (ддд, $J = 7.4, 7.3, 1.6$ Гц, 1H, H7-Bd), 6.92-6.97 (м, 3H, H6, H8, H9-Bd), 7.15 (дд, $J = 8.9, 8.9$ Гц, 2H, H3, H5-Ar), 7.33 (дд, $J = 8.9, 5.6$ Гц, 2H, H2, H6-Ar), 9.90 (с, 1H, NH1-Bd); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 126 МГц) δ 172.2 (C2-Bd), 161.4 (д, $J_{\text{CF}} = 242.6$ Гц, C4-Ar), 140.1 (C1-Ar), 139.2 (C5a-Bd), 129.0 (д, $J_{\text{CF}} = 8.1$ Гц, C2, C6-Ar), 128.0 (C5a-Bd), 125.0 (C8-Bd), 121.9 (C6-Bd), 121.0 (C9-Bd), 120.3 (C7-Bd), 114.7 (д, $J_{\text{CF}} = 21.2$ Hz, C3, C5-Ar), 71.7 (C3-Bd), 68.0 (C4-Bd); вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 70.85; H, 5.55; N, 11.02 %; найдено: C, 70.71; H, 5.32; N, 11.52 %.

3.8.3.4 Синтез L-ментил-(2*S*,3*S*)-2-гидрокси-3-(2-метилбензимидазол-1-ил)-3-арилпропионатов

Смесь *o*-фенилендиамина (0.22 г, 2 ммоль) и (2*S*,3*S*)-**13** (энантиомер *цис*-изомера) (2 ммоль) в AcOH (7 мл) кипятили 6 часов. После остывания реакционную смесь вылили в воду (70 мл). Образующееся масло декантировали водой (3×10 мл), высушили на воздухе. Продукт выделяли колоночной хроматографией (силикагель, элюент – гексан:ацетон (5:1)).



(2*S*,3*S*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил-2-гидрокси-3-(2-метилбензимидазол-1-ил)-3-(4-бромфенил)пропионат (**15c**). Кристаллы бежевого цвета (т. пл. 202-203 °C); выход 87% (0.89 г); $[\alpha]_D^{22} = -86$ ($c = 0.17$, ацетон); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 2956, 1727, 1395, 747 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 MHz, $\text{DMCO-}d_6$) δ 0.46 и 0.67 (2д, $J = 6.9$ и 6.9 Гц, 6H, 2Me2'-Mn), 0.72-0.83 (м, 2H, H_{ax}4, H_{ax}6-Mn), 0.80 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H, Me5-Mn), 0.86-0.98 (м, 1H, H_{ax}3-Mn), 1.19-1.28 (м, 1H, H2-Mn), 1.28-1.39 (м, 2H, H5, H2'-Mn), 1.45-1.63 (м, 3H, H_{eq}3, H_{eq}4, H_{eq}6-Mn), 2.61 (с, 3H, Me2-Bi), 4.49 (ддд, $J = 10.9, 10.8, 4.3$ Гц, 1H, H1-Mn), 5.27 (дд, $J = 7.7, 6.1$ Гц, 1H, H2), 5.86 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H3), 6.45 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, OH), 7.06 (дд, $J = 7.9, 7.5$ Гц, 1H, H6-Bi), 7.09 (дд, $J = 7.8, 7.5$ Гц, 1H, H5-Bi), 7.30 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H2, H6-Ar), 7.48 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H4-Bi), 7.53 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H3, H5-Ar), 7.56 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H7-Bi); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMCO-}d_6$, 126 МГц) δ 170.8 (C1), 152.7 (C2-Bi), 142.4 (C3a-Bi), 135.3 (C1-Ar), 131.4 (C2, C4, C6-Ar), 130.0 (C3, C5-Ar), 121.4 (C7a-Bi), 121.2 (C6-Bi), 121.2 (C5-Bi), 118.1 (C4-Bi), 112.4 (C7-Bi), 74.3 (C1-Mn), 70.5 (C2), 60.1 (C3), 46.1 (C2-Mn), 39.9 (C6-Mn), 33.5 (C4-Mn), 30.6 (C5-Mn), 25.0 (C2'-Mn), 22.5 (C3-Mn), 21.7 (Me5-Mn), 20.4 и 15.6 (2Me2'-Mn), 14.6 (Me2-Bi); вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}_3$: C, 63.16; H, 6.48; Br, 15.56, N, 5.46 %; найдено: C, 63.63; H, 6.42; Br, 15.31, N, 5.32 %.

(2*S*,3*S*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил-2-гидрокси-3-(2-метилбензимидазол-1-ил)-3-(4-хлорфенил)пропионат (**15b**). Кристаллы бежевого цвета (т. пл. 211-212 °C); выход 81% (0.76 г); $[\alpha]_D^{23} = -161$ ($c = 0.06$, acetone); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 2956, 1728, 1396, 747 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 0.48 и 0.68 (2д, $J = 6.9$ и 7.0 Гц, 6H, 2Me2'-Mn), 0.72-0.83 (м, 2H, H_{ax}4, H_{ax}6-Mn), 0.80 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H, Me5-Mn), 0.89-0.99 (м, 1H, H_{ax}3-Mn), 1.21-1.29 (м, 1H, H2-Mn), 1.29-1.42 (м, 2H, H5, H2'-Mn), 1.48-1.62 (м, 3H, H_{eq}3, H_{eq}4, H_{eq}6-Mn), 2.61 (с, 3H, Me2-Bi), 4.50 (ддд, $J = 10.9, 10.9, 4.4$ Гц, 1H, H1-Mn), 5.26 (дд, $J = 7.7, 6.1$ Гц, 1H, H2), 5.88 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H3), 6.33 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H, OH), 7.04 (дд, $J = 7.7, 7.3$ Гц, 1H, H6-Bi), 7.08 (дд, $J = 7.8, 7.3$ Гц, 1H, H5-Bi), 7.36 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H2, H6-Ar), 7.39 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H3, H5-Ar), 7.48 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H4-Bi), 7.55 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H7-Bi); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMCO-}d_6$, 126 МГц) δ 170.7 (C1), 152.6 (C2-Bi), 142.5 (C3a-Bi), 134.9 (C1-Ar), 134.1 (C7a-Bi), 132.6 (C4-Ar), 129.6 (C2, C6-Ar), 128.3 (C3, C5-Ar), 121.2 (C6-Bi), 121.0 (C5-Bi), 118.1 (C4-Bi), 112.2 (C7-Bi), 74.3 (C1-Mn), 70.5 (C2), 60.0 (C3), 46.1 (C2-Mn), 39.8 (C6-Mn), 33.4 (C4-Mn), 30.5 (C5-Mn), 25.0 (C2'-Mn), 22.6 (C3-Mn), 21.6 (Me5-Mn), 20.3 и 15.6 (2Me2'-Mn), 14.6 (Me2-Bi); вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 69.14; H, 7.09; Cl, 7.56, N, 5.97 %; найдено: C, 69.57; H, 7.12; Cl, 7.33, N, 5.99 %.

(2*S*,3*S*)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил-2-гидрокси-3-(2-метилбензимидазол-1-ил)-3-(4-фторфенил)пропионат (**15c**). Белые кристаллы (mp 219-220

°C); выход 89% (0.81 г); $[\alpha]_D^{20} = -112$ ($c = 0.22$, ацетон); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 2956, 1730, 1514, 1225, 747 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.47 и 0.68 (2д, $J = 6.9$ и 7.0 Гц, 6H, 2Me2'-Mn), 0.70-0.85 (м, 2H, H_{ax4}, H_{ax6} -Mn), 0.80 (д, $J = 6.5$ Hz, 3H, Me5-Mn), 0.88-0.99 (м, 1H, H_{ax3} -Mn), 1.22-1.28 (м, 1H, H2-Mn), 1.28-1.41 (м, 2H, H5, H2'-Mn), 1.41-1.60 (м, 3H, $H_{eq3}, H_{eq4}, H_{eq6}$ -Mn), 2.62 (с, 3H, Me2-Bi), 4.50 (ддд, $J = 10.9, 10.9, 4.3$ Гц, 1H, H1-Mn), 5.27 (дд, $J = 7.9, 6.2$ Гц, 1H, H2), 5.86 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H3), 6.40 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H, OH), 7.03 (дд, $J = 7.7, 7.3$ Гц, 1H, H6-Bi), 7.08 (дд, $J = 7.6, 7.3$ Гц, 1H, H5-Bi), 7.17 (дд, $J = 8.9, 8.7$ Hz, 2H, H2, H6-Ar), 7.41 (дд, $J = 8.7, 5.4$ Гц, 2H, H3, H5-Ar), 7.47 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H4-Bi), 7.56 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H7-Bi); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 170.9 (C1), 161.6 (д, $J_{\text{CF}} = 245.0$ Hz, C4-Ar), 152.7 (C2-Bi), 142.6 (C3a-Bi), 132.2 (C1-Ar, C7a-Bi), 130.0 (д, $J_{\text{CF}} = 8.2$ Hz, C2, C6-Ar), 121.3 (C6-Bi), 121.0 (C5-Bi), 118.2 (C4-Bi), 115.2 (д, $J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz, C3, C5-Ar), 112.3 (C7-Bi), 74.2 (C1-Mn), 70.6 (C2), 60.0 (C3), 46.1 (C2-Mn), 39.7 (C6-Mn), 33.5 (C4-Mn), 30.6 (C5-Mn), 25.0 (C2'-Mn), 22.5 (C3-Mn), 21.7 (Me5-Mn), 20.5 и 15.6 (2Me2'-Mn), 14.7 (Me2-Bi); вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_3$: C, 71.66; H, 7.35; F, 4.20, N, 6.19 %; найдено: C, 71.33; H, 7.18; F, 4.28, N, 6.28 %; anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_3$: C, 71.66; H, 7.35; F, 4.20; N, 6.19 %; найдено: C, 71.76; H, 7.21; F, 4.17; N, 6.22 %.

3.9 Синтез 2-(индол-2-ил)бензимидазолов

3.9.1 Синтез амидов 3-(2-нитроарил)глицидных кислот

Амиды 3-(2-нитроарил)глицидных кислот **16** синтезированы по методике, описанной ранее [148]. Физико-химические характеристики амида 3-(2-нитроарил)глицидной кислоты (**16a**) совпали с приведёнными в [128]. Физико-химические характеристики амида 3-(5-хлор-2-нитроарил)глицидной кислоты (**16b**) совпали с приведёнными в [146].

3.9.2 Синтез 5-(α -бром-2-нитробензил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-онов

5-(α -бром-2-нитробензил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-оны **17** синтезированы по методике, описанной ранее [148]. Физико-химические характеристики 5-(α -бром-2-нитробензил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-она **17a** совпали с приведёнными в [167]. 5-(α -бром-5-хлор-2-нитробензил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-она **17b** выделяли из водной среды, сушили на воздухе и использовали в дальнейших синтезах без очистки, аналогично тому, как это было сделано ранее [148].

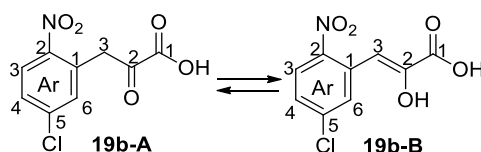
3.9.3 Синтез 5-(2-нитробензилиден)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-онов

5-(2-Нитробензилиден)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-оны синтезированы по методике, описанной ранее [148]. Физико-химические характеристики 5-(2-нитробензилиден)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-она **18a** совпали с приведёнными в [167]. Физико-химические характеристики 5-(5-хлор-2-нитробензилиден)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-она **18b** совпали с приведёнными в [148].

3.9.4 Синтез 3-(*орто*-нитроарил)пировиноградных кислот

Оксазолидины **18** (4 ммоль) кипятили в концентрированной соляной кислоте (10 мл) 5 минут. Образующийся после остывания реакционной смеси осадок отфильтровали, промыли водой (2×20 мл), высушили на воздухе. Физико-химические характеристики 3-(*орто*-нитрофенил)пировиноградной кислоты **19a** совпали с приведёнными в [63].

3-(5-хлор-*орто*-нитрофенил)пировиноградная кислота **19b**.



Порошок коричневого цвета (т. пл. 147-149 °C); выход 0.87 г (89%); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3117, 1721, 1676, 1520, 1336, 1297, 1240 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) для **19b-A** (45%) δ 4.58 (с, 2H, CH_2), 7.66 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H4-Ar), 7.67 (с, 1H, H6-Ar), 8.14 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H3-Ar), 10.26 (с, 1H, OH); для **19b-B** (55%) δ 6.59 (с, 1H, CH), 7.52 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H4-Ar), 7.97 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H3-Ar), 8.26 (с, 1H, H6-Ar); ЯМР ^{13}C {1H} (ДМСО- d_6 , 126 МГц) для **19b-A** (45%) δ 191.5 (C2=O), 161.6 (COOH), 147.0 (C2-Ar), 138.4 (C5-Ar), 133.4 (C6-Ar), 132.1 (C1-Ar), 128.7 (C4-Ar), 126.8 (C3-Ar), 43.2 (CH_2); для **19b-B** (55%) δ 165.2 (COOH), 146.4 (C2-Ar), 145.9 (C2-OH), 137.3 (C5-Ar), 130.5 (C1-Ar), 130.0 (C6-Ar), 127.5 (C4-Ar), 126.2 (C3-Ar), 100.5 ($\text{CH}=\text{C}$); вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}_5$: C, 44.37; H, 2.48; Cl, 14.55; N, 5.75 %; найдено: C, 44.29; H, 2.51; Cl, 14.79; N, 5.63 %.

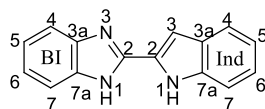
3.9.5 Синтез 3-(*орто*-нитробензил)хиноксалин-2-онов

Эквимольную смесь кислоты **19** (2.47 г, 10 ммоль) и *орто*-фенилендиамина (10 ммоль) кипятили в АсОН шесть часов и оставляли при комнатной температуре на ночь. Реакционную смесь вылили в стакан с водой (100 мл) и добавили 2%-ный раствор NaHCO_2

(50 мл). Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой (3×20 мл), затем промыли ацетоном (10 мл). Физико-химические характеристики и выходы 3-(*орто*-нитробензил)хиноксалин-2-онов **20a-e** соответствовали приведённым в [148].

3.9.6 Синтез 2-(индол-2-ил)бензимидазолов

Раствор Na₂S₂O₄ (5.22 г, 30 ммоль) в H₂O (120 мл) добавили к раствору хиноксалин-2-она **20** (6 ммоль) в ДМФА (120 мл). Реакционную смесь кипятили 6 часов, после чего добавили концентрированную соляную кислоту (5.7 мл, ~60 ммоль) и кипячение продолжили в течение ещё одного часа. Образующийся осадок отфильтровали, промыли водой (2×70 мл), высушили на воздухе. Очистку проводили колоночной хроматографией (силикагель, элюент – этилацетат).



2-(Индол-2-ил)бензимидазол (**21a**). Выход 59% (0.82 г); Физико-химические характеристики совпали с описанными ранее [124].

5,6-Дихлор-2-(индол-2-ил)бензимидазол (**21b**). Выход 61% (1.11 г); Физико-химические характеристики совпали с описанными ранее [124].

5,6-Дихлор-2-(5-хлориндол-2-ил)бензимидазол (**21c**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 214-215 °C); выход 63% (1.27 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3154, 1632, 1451 см⁻¹; ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.19 (дд, J = 8.7, 2.0 Гц, 1H, H6-Ind), 7.24 (с, 1H, H3-Ind), 7.47 (д, J = 8.7 Hz, 1H, H7-Ind), 7.72 (д, J = 2.0 Гц, 1H, H4-Ind), 7.85 (с, 2H, H4,7-BI), 12.19 (с, 1H, NH-Ind); ЯМР ¹³C{¹H} (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 148.1 (C2-BI), 138.7 (C3a,7a-BI), 135.9 (C7a-Ind), 129.1 (C2-Ind), 128.8 (C3a-Ind), 124.9 (C5,6-BI), 124.6 (C5-Ind), 123.4 (C6-Ind), 120.2 (C4-Ind), 116.2 (C4,7-BI), 113.7 (C7-Ind), 102.5 (C3-Ind); вычислено для C₁₅H₈Cl₃N₃: C, 53.52; H, 2.40; Cl, 31.60; N, 21.48 %; найдено: C, 53.29; H, 2.44; Cl, 31.72; N, 21.31 %.

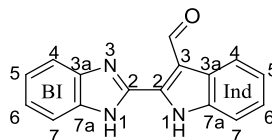
5,6-Дифтор-(индол-2-ил)бензимидазол (**21d**). Порошок чёрного цвета (т. пл. 310-312 °C); выход 65% (1.05 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 2923, 1643, 1486, 1173 см⁻¹; ¹H NMR (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.08 (дд, J = 7.8, 7.6 Гц, 1H, H6-Ind), 7.23 (дд, J = 7.8, 7.6 Гц, 1H, H5-Ind), 7.32 (с, 1H, H3-Ind), 7.51 (д, J = 7.8 Гц, 1H, H4-Ind), 7.66 (д, J = 7.8 Гц, 1H, H7-Ind), 7.72 и 7.74 (2d, J = 8.5 и 8.6 Гц, 2H, H4,7-BI), 11.84 (с, 1H, NH-Ind); ЯМР ¹³C{¹H} (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 147.8 (д, J_{CF} = 242.7 Гц, C5-BI), 147.6 (д, J_{CF} = 242.5 Гц, C6-BI), 147.1 (C2-BI), 137.8 (C7a-Ind), 132.3 (C3a,7a-BI), 127.7 (C3a-Ind), 125.5 (C2-Ind), 124.3 (C5-Ind), 121.5 (C4-Ind), 120.6 (C6-Ind), 112.5 (C7-Ind), 104.7 (C3-Ind), 102.8 (д, J_{CF} = 14.9, C4-BI), 102.7 (д, J_{CF} = 14.9, C7-

BI); вычислено для $C_{15}H_9F_2N_3$: C, 66.91; H, 3.37; F, 14.11; N, 15.61 %; найдено: C, 66.31; H, 3.39; F, 14.28; N, 15.32 %.

5,6-Дифтор-2-(5-хлориндол-2-ил)бензимидазол (**21e**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 309-311 °C); выход 1.15 г (63%); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3074, 1642, 1513, 1488 cm^{-1} ; NMR (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7.20 (дд, $J = 8.6, 1.8$ Гц, 1H, H6-Ind), 7.29 (с, 1H, H3-Ind), 7.49 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H7-Ind), 7.69 и 7.71 (2d, $J = 8.8$ и 8.7 Гц, 2H, H4,7-BI), 7.73 (д, 1H, $J = 1.7$ Гц, H4-Ind), 12.21 (с, 1H, NH-Ind); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 147.5 (д, $J_{\text{CF}} = 242.6$ Гц, C5-BI), 147.1 (д, $J_{\text{CF}} = 242.5$ Гц, C6-BI), 146.9 (C2-BI), 135.9 (C7a-Ind), 133.2 (C3a,7a-BI), 128.8 (C3a-Ind), 128.2 (C2-Ind), 124.7 (C5-Ind), 123.7 (C6-Ind), 120.3 (C4-Ind), 113.8 (C7-Ind), 103.1 (C3-Ind), 102.7 (C4,7-BI); вычислено для $C_{15}H_8\text{ClF}_2\text{N}_3$: C, 59.32; H, 2.66; Cl, 11.67; F, 12.51 (Cl+F, 24.18); N, 13.84 %; найдено: C, 59.67; H, 2.62; Cl+F, 24.33; N, 13.61 %.

3.9.7 Синтез 2-(3-формилиндол-2-ил)бензимидазолов

К раствору индолилбензимидазола **21** (2.5 ммоль) в ДМФА (10 мл) при перемешивании по каплям добавили POCl_3 (1.16 г, 7.5 ммоль), после чего реакционную смесь нагрели до 80 °C и выдержали при этой температуре 1 час. После остывания реакционную смесь вылили в воду, осадок отфильтровали, промыли водой (2×5 мл). Очистку проводили колоночной хроматографией (силикагель, элюент – этилацетат).



2-(3-Формилиндол-2-ил)бензимидазол (**22a**). Порошок оранжевого цвета (т. пл. 176-178 °C); выход 89% (0.58 г); ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7.30 (дд, $J = 7.7, 7.6$ Гц, 1H, H6-Ind), 7.32-7.38 (м, 3H, H5,6-BI, H5-Ind), 7.62 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H7-Ind), 7.75-7.79 (м, 2H, H4,7-BI), 8.25 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, H4-Ind), 10.58 (с, C(O)H), 13.08 (с, 1H, NH-Ind); вычислено для $C_{16}H_{11}N_3\text{O}$: C, 73.55; H, 4.24; N, 16.08 %; найдено: C, 73.31; H, 4.35; N, 15.99 %.

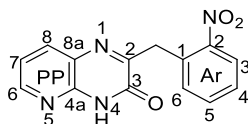
5,6-Дихлор-2-(3-формилиндол-2-ил)бензимидазол (**22b**). Порошок оранжевого цвета (т. пл. 280-281 °C); выход 91% (0.75 г); ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7.31 (дд, $J = 7.9, 7.8$ Гц, 1H, H6-Ind), 7.36 (дд, $J = 7.8, 7.8$ Гц, 1H, H5-Ind), 7.61 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H7-Ind), 8.06 (с, 2H, H4,7-BI), 8.24 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H4-Ind), 10.55 (с, C(O)H), 13.09 (с, 1H, NH-Ind); вычислено для $C_{16}H_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$: C, 58.20; H, 2.75; N, 12.73 %; найдено: C, 58.47; H, 3.39; N, 12.62 %.

5,6-Дифтор-2-(3-формилиндол-2-ил)бензимидазол (**22d**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 230-231 °C); выход 86% (0.64 г); ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.25 (дд, $J = 7.9, 7.7$ Гц, 1H, H6-Ind), 7.32 (дд, $J = 7.9, 7.8$ Гц, 1H, H5-Ind), 7.56 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H7-Ind), 7.73 и 7.75 (2д, $J = 8.7$ и 9.0 Гц, 2H, H4,7-BI), 8.15 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H4-Ind), 10.44 (с, C(O)H), 12.97 (с, 1H, NH-Ind); вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$: C, 64.65; H, 3.05; N, 14.14 %; найдено: C, 64.39; H, 3.16; N, 14.21 %.

3.10 Синтез бис(2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метана

3.10.1 Синтез 3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиазин-2-она

Пиридопиазинон **23** был синтезирован по методике, аналогичной описанной в п. 3.9.5, из эквимольных количеств (10 ммоль) кислоты **19** и 1,2-диаминопиридина вместо *орто*-фенилендиамина.

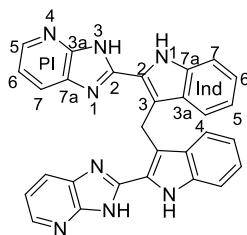


3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиазин-2-он (**23**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 233-235 °C); выход 68% (1.75 г); ИК (KBr) ν_{max} 2879, 2776, 1672, 1532 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 4.54 (с, 2H, CH_2), 7.27 (дд, $J = 7.7, 4.7$ Гц, 1H, H7-PP), 7.56 (ддд, $J = 8.1, 7.6, 1.4$ Hz, 1H, H4-Ar), 7.58 (дд, $J = 7.5, 1.4$ Гц, 1H, H6-Ar), 7.71 (ддд, $J = 7.6, 7.5, 1.3$ Гц, 1H, H5-Ar), 7.88 (д, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H, H8-PP), 8.06 (дд, $J = 8.1, 1.2$ Гц, 1H, H3-Ar), 8.46 (дд, $J = 4.7, 1.6$ Гц, 1H, H6-PP), 12.92 (с, 1H, NH); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 160.3 (C3-PP), 155.6 (C2-PP), 149.6 (C6-PP), 149.2 (C2-Ar), 143.7 (C4a-PP), 136.1 (C8-PP), 133.6 (C5-Ar), 133.5 (C6-Ar), 131.8 (C1-Ar), 128.3 (C4-Ar), 126.4 (C8a-PP), 124.7 (C3-Ar), 119.7 (C7-PP), 36.7 (CH_2); вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 59.57; H, 3.57; N, 19.85 %; найдено: C, 59.67; H, 3.59; N, 19.81 %.

3.10.2 Синтез бис(2-(имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метана

Раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (5.22 г, 30 ммоль) в H_2O (120 мл) добавили к раствору пиридопиазинона **23** (1.69 г, 6 ммоль) в ДМФА (120 мл). Реакционную смесь кипятили 6 часов, после чего добавили концентрированную соляную кислоту (5.7 мл, ~60 ммоль) и кипячение продолжили в течение ещё одного часа. Образующийся осадок отфильтровали,

промыли водой (2×70 мл), высушили на воздухе. Очистку проводили колоночной хроматографией (силикагель, элюент – этилацетат).

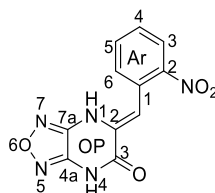


бис(2-(Имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метан (**24**). Порошок коричневого цвета (т. пл. 286-287 °C); выход 67% (0.96 g); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3182, 1568, 1342 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5.40 (с, 2H, CH_2), 6.79 (дд, $J = 8.0, 7.8$ Гц, 2H, 2H6-Ind), 7.12 (дд, $J = 8.0, 7.8$ Hz, 2H, 2H5-Ind), 7.31 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, 2H4-Ind), 7.41 (дд, $J = 7.9$ Гц, $J = 4.7$ Гц, 2H, 2H6-PI), 7.45 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, 2H7-Ind), 8.16 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, 2H5-PI), 8.45 (д, $J = 4.6$ Гц, 2H, 2H4-PI), 11.62 (с, 2H, 2NH-Ind); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 126 MHz) δ 151.1 (C3a-PI), 149.6 (C2-PI), 141.6 (C5-PI), 137.2 (C7a-Ind), 131.2 (C7a-PI), 128.3 (C3a-Ind), 124.3 (C7-PI), 124.1 (C5-Ind), 123.4 (C2-Ind), 120.4 (C4-Ind), 119.8 (C6-Ind), 118.5 (C6-PI), 118.1 (C3-Ind), 112.2 (C7-Ind), 20.8 (с, CH_2); MALDI-TOF MS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_8$ 481.5, найдено 481.1; вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_8$: C, 72.49; H, 4.20; N, 23.32 %; найдено: C, 72.02; H, 4.23; N, 23.47 %.

3.11 Синтез 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолина

3.11.1 Синтез 3-(*орто*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-она

Оксадиазолопиразинон **25** был синтезирован по методике, аналогичной описанной в п. 3.9.5, из эквимольных количеств (10 ммоль) кислоты **19** и 3,4-диамино-1,2,5-оксадиазола вместо *орто*-фенилендиамина.

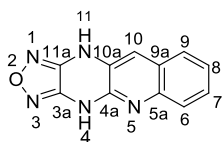


3-(*орто*-Нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-он (**25**). Жёлтый порошок (т. пл. 257 °C); выход 95% (1.04 г); ИК (KBr) $\nu_{\max}$ 3232, 3154, 1710, 1630, 1522, 1339 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.841 (с, 1H, CH=), 7.57 (ддд, $J = 7.8, 7.5, 1.3$ Гц, 1H, H4-Ar), 7.73 (дд, $J = 7.1, 1.2$ Гц, 1H, H6-Ar), 7.78 (дд, $J = 7.7, 7.2$ Гц, 1H, H5-Ar),

8.11 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H3-Ar), 10.53 (с, 1H, NH4-OP), 12.37 (с, 1H, NH1-OP); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 158.2 (C3-OP), 147.8 (C2-Ar), 144.5 (C7a-OP), 143.9 (C4a-OP), 133.9 (C5-Ar), 131.2 (C6-Ar), 129.1 (C1-Ar), 128.7 (C4-Ar), 128.6 (C2-OP), 124.7 (C3-Ar), 106.7 (C=); вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_4$: С, 48.36; Н, 2.58; N, 25.63 %; найдено: С, 48.44; Н, 2.59; N, 25.68 %.

3.11.2 Синтез 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолина

Раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (2.61 г, 15 ммоль) in H_2O (60 мл) добавили к раствору оксадиазолопиразинона **25** (0.82 г, 3 ммоль) в ДМФА (60 мл). Реакционную смесь кипятили 3 часа. Образующийся при остывании осадок отфильтровали, промыли водой (2×70 мл), высушили на воздухе.



4,11-Дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолин (**26**). Жёлтый порошок (т. пл. 287-289 °С); выход 97% (0.66 г) из реакции в водно-диоксановой смеси, 95% (0.65 г) из реакции в водно-диметилформамидной смеси; ИК (KBr) ν_{max} 3431, 3063, 2924, 1664, 1563 cm^{-1} ; ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 6.95 (с, 1H, H10), 7.17 (дд, $J = 7.6, 7.5$ Гц, 1H, H8), 7.31 (дд, $J = 7.6, 7.5$ Гц, 1H, H7), 7.37 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H6), 7.49 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H9), 10.63 (с, 1H, H11), 11.59 (с, 1H, H4); ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 126 МГц) δ 149.6 (C3a), 147.5 (C4a), 145.7 (C11a), 139.0 (C5a), 127.1 (C6,7), 126.3 (C10a), 125.8 (C9), 124.5 (C9a), 124.0 (C8), 112.9 (C10); ESI-QTOF MS, m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_5\text{O}$ 226.0724, найдено 226.0720; вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$: С, 58.67; Н, 3.13; N, 31.10 %; найдено: С, 58.94; Н, 3.56; N, 30.98 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе показана роль нитрогруппы в *орто*-положении к другой функциональной группе в аценах в создании гетероциклических соединений. Этому посвящён литературный обзор и далее эта тема обсуждается во второй главе при изложении собственных результатов.

Во второй главе раскрыты возможности (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетон в синтезе хинолинов и хинолин-4-онов и предложены простые способы их получения, что важно в связи с большой практической значимостью этого класса соединений. Исходя из амидов 3-(*орто*-нитроарил)глицидных кислот получены функционализированные гетероциклическими фрагментами *орто*-нитроарены и показаны их возможности в конструировании би-, бис- и конденсированных гетероциклических структур.

Основные результаты и выводы работы:

Предложен новый простой способ получения практически значимых 3-арилхинолинов восстановительной циклизацией 2-бром-3-гидрокси-3-(*орто*-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов – продуктов раскрытия оксиранового кольца в (2-(*орто*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонах бромистоводородной или соляной кислотой.

Разработан простой в исполнении метод синтеза 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов, заключающийся в действии соляной кислоты на (2-(*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(арил)кетон. В тандемном процессе происходит внутримолекулярное раскрытие оксиранового кольца нитрогруппой, промежуточное образование *орто*-функционализированного нитрозоарена, нуклеофильное замещение *пара*-положения в нитрозоарене хлором с переходом нитрозогруппы в гидросиламинную и замыкание хинолиновой системы с участием гидросиламинной группы и функционального заместителя в *орто*-положении.

Обнаружено различное поведение *транс* и *цис* изомеров (2-(*орто*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона под действием бромистоводородной кислоты: *транс* изомер приводит к продукту раскрытия оксиранового кольца – 2-бром-3-гидрокси-3-(*орто*-нитрофенил)-1-арилпропан-1-ону, *цис* изомер даёт продукты замыкания в хинолиновые системы, а именно 1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-он в качестве основного продукта, 6-бром-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-он в качестве побочного продукта и 6-бром-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-он в следовых количествах. Показано, что 1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-он и 6-бром-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-он

образуют двухкомпонентный твёрдый раствор с соотношением молекулярных форм 0.95:0.05 (по данным РСА).

Синтезированы представители фармакологически значимых 2-(индол-2-ил)бензимидазолов и осуществлено их превращение в условиях реакции Вильсмейера-Хаака в 2-(3-формилиндол-2-ил)бензимидазолы.

Разработан метод синтеза 3-(*орто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пирозин-2-она и осуществлено его превращение в *one-pot* процессе в бис(2-(имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метан; этот процесс включает в себя восстановление нитрогруппы на первой стадии и серию превращений на второй, а именно внутримолекулярную перегруппировку Мамедова с образованием 2-(индол-2-ил)бензимидазола, формилирование последнего по типу реакции Вильсмейера-Хаака, восстановление формильной группы до гидроксильной, протонирование, взаимодействие со второй молекулой 2-(индол-2-ил)бензимидазола, сопровождаемое дегидратацией и депротонированием.

Показано, что (Z)-3-(*орто*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пирозин-2-он под действием дитионита натрия образует новую гетероциклическую систему – 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолин.

В рядах синтезированных 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов и 2-(индол-2-ил)бензимидазолов обнаружены соединения с выраженной цитотоксической активностью в отношении линий раковых клеток человека, наиболее перспективным из которых оказался 5,6-дифтор-2-(5-хлориндол-2-ил)бензимидазол со значительной цитотоксической активностью ($IC_{50} = 2.9 \text{ } \mu\text{M}$) в отношении клеток глиобластомы, превышающей аналогичную активность эталонного препарата *сорафениб* ($IC_{50} = 12.9 \text{ } \mu\text{M}$), имея при этом сравнимую с *сорафенибом* цитотоксичность в отношении клеток фибропластов лёгкого эмбриона человека.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Представленная работа открывает широкие возможности в синтезе гетероциклов из *орто*-функционализированных нитроаренов. Перспективы её развития видятся в дальнейшей функционализации нитроаренов, причём не только в *орто*-положение, но и в другие, например в *пара*-положение, как это предлагается в работе, что позволит увеличить разнообразие синтезируемых гетероциклов, а также откроет пути к созданию новых гетероциклических систем. Среди синтезированных соединений хинолинонового и 2-(индол-2-ил)бензимидазольного рядов выявлена выраженная цитотоксическая активность по отношению к раковым клеткам человека, что требует расширения библиотеки этих соединений и выявления соединений-лидеров по противоопухолевой активности.

СПИСОК ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ

Термины

Тандемный процесс – реакции, протекающие в одной ёмкости без добавления дополнительных реагентов.

One-pot процесс – реакции, протекающие в одной ёмкости с добавлением дополнительных реагентов.

Глубокий эвтектический растворитель – растворитель, получаемый термическим смешиванием двух и более компонентов, имеющий т.пл. ниже, чем у каждого из компонентов, характеризующийся низкой летучестью, высокой стабильностью, отсутствием токсичности и т.д.

Механохимическая активация – ускорение или повышение эффективности химических процессов при механическом воздействии.

Спектры ЯМР DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) – в этих спектрах проявляются сигналы только тех атомов углерода, которые связаны с атомами водорода, при этом сигналы метиленовых групп имеют отрицательную интенсивность.

Сокращения

асас – ацетилацетонат

B₂ctch₂ – бис(катехолато)диборон

BINAP – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

Вос – *трет*-бутилоксикарбонил

cat – катализатор

Ch – холин

CPME – циклопентилметилловый эфир

ctch – катехол

Cy – циклогексил

dba – дибензолиденацетон

DBU – диазабициклоундецен

DES – глубокий эвтектический растворитель;

DMAP – 4-диметиламинопиридин

DMF (ДМФА) – диметилформамид

dppf – бис(дифенилфосфино)ферроцен

ESI MS – масс-спектр электроспрей ионизации

ESI-QTOF MS – масс-спектр электроспрей ионизации с квадрупольным времяпролётным анализом ионов

Het – гетарил

IC₅₀ (μM) – концентрация полумаксимального ингибирования роста клеток в мкмоль/л

IL – ионная жидкость

LED – светоиспускающий диод

[M] – катализаторы на основе переходных металлов

MALDI-TOF MS – масс-спектр матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с времяпролётным анализатором

MW – микроволновое облучение

NMM – *N*-метилморфолин

NMP – *N*-метилпирролидин-2-он

DEPT (distortionless Enhancement by Polarization Transfer) – неискажённое усиление с переносом поляризации

phen – фенантролин

pin – пинаколат

PMHS – полиметиленигидросилоксан

Ps – наночастицы

qncl – хинуклидин

SI – индекс селективности, отношение IC₅₀ для нормальной линии клеток к IC₅₀ для паталогической линии клеток

TAA – *трет*-амиловый спирт

TBD – 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дек-5-ена

TEDA – триэтилендиамин

Tf – трифторметансульфонил (трифлил)

TFA – трифторуксусная кислота

THF (ТГФ) – тетрагидрофуран

tmphen – 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин

TPGS-750-M – DL-α-токоферол метоксиполиэтиленгликоль сукцинат

Ts – *n*-толуолсульфонил (тозил)

Xantphos – (9,9-диметилксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин)

XPhos – 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Сокращения названий клеток в микробиологии

M-HeLa – клетки карциномы шейки матки

MCF7 – клетки аденокарциномы молочной железы

HuTu80 – клетки аденокарциномы двенадцатипёрстной кишки

Panc-1 – клетки карциномы поджелудочной железы

A549 – клетки аденокарциномы лёгкого

PC3 – клетки аденокарциномы предстательной железы

T98G – клетки глиобластомы

Wi38 – клетки фибробластов лёгкого эмбриона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ono N. The nitro group in organic synthesis / N. Ono (Ed. H. Fener) // Wiley-VCH. – 2001. – 372 с.
2. Мамедова В. Л. *орто*-Функционализированные нитроарены в синтезе гетероциклов / В. Л. Мамедова, С. В. Мамедова, Д. Э. Коршин, Е. Л. Гаврилова, В. А. Мамедов // Успехи химии. – 2025. – Т. 94. – № 4. – Обзор RCR5167.
3. Maji M. Recent advances in sustainable synthesis of N-heterocycles following acceptorless dehydrogenative coupling protocol using alcohols / M. Maji, D. Panja, I. Borthakur, S. Kundu // Org. Chem. – 2021. – V. 8. – P. 2673-2709.
4. Li H. Methanol as the C₁ source: redox coupling of nitrobenzenes and alcohols for the synthesis of benzimidazoles / H. Li, Y. Zhang, Z. Yan, Z. Lai, R. Yang, M. Peng, Y. Sun, J. An // Green Chem. – 2022. – V. 24. – P. 748-753.
5. Nguyen T. B. Sodium sulfide: a sustainable solution for unbalanced redox condensation reaction between *o*-nitroanilines and alcohols catalyzed by an iron-sulfur system / T. B. Nguyen, L. Ermolenko, A. Al-Mourabit // Synthesis – 2015. – V. 47. – P. 1741-1748.
6. Wu J. Iron-catalyzed hydrogen transfer reduction of nitroarenes with alcohols: synthesis of imines and aza heterocycles / J. Wu, Ch. Darcel // J. Org. Chem. – 2013. – V. 86. – P. 1023-1036.
7. Putta R. R. Iron(0)-catalyzed transfer hydrogenative condensation of nitroarenes with alcohols: a straightforward approach to bezoxazoles, benzothiazoles, and benzimidazoles / R. R. Putta, S. Chun, S. H. Choi, S. B. Lee, D.-Ch. Oh, S. Hong // J. Org. Chem. – 2020. – V. 85. – P. 15396-15405.
8. Li X. An efficient route for the synthesis of benzimidazoles via a hydrogen-transfer strategy between *o*-nitroanilines and alcohols / X. Li, R. Hu, Y. Tong, Q. Pan, D. Miao, Sh. Han // Tetrahedron Lett. – 2016. – 57. – P. 4645-4649.
9. Das S. Cobalt-catalyzed sustainable synthesis of benzimidazoles by redox-economical coupling of *o*-nitroanilines and alcohols / S. Das, S. Mallick, S. D. Sarkar // J. Org. Chem. – 2019. – 84. – P. 12111-12119.
10. Nguyen V. D. Zeolite imidazolate frameworks in catalysis: synthesis of benzimidazoles via cascade redox condensation using Co-ZIF-67 as an efficient heterogeneous catalyst / V. D. Nguyen, Ch. K. Nguyen, K. N. Tran, T. N. Tu, T. T. Nguyen, H. V. Dang, T. Truong, N. T. S. Phan // Appl. Catal. A. – 2018. – V. 555. – P. 20-26.

11. Wang B. Synergistic effect between Co single atoms and nanoparticles enables selective synthesis of bio-based benzimidazoles / B. Wang, M. Li, S. Zhang, H. Wu, Y. Liao, H. Li. *Appl. Catalysis B.* – 2023. – V. 327. – P. 122454-122469.
12. Sun Zh. Supercritical methanol as solvent and carbon source in the catalytic conversion of 1,2-diaminobenzenes and 2-nitroanilines to benzimidazoles / Zh. Sun, G. Bottari, K. Barta // *Green Chem.* – 2015. – V. 17. – P. 5172-5181.
13. Feng F. Cu-Pd/ γ -Al₂O₃ Catalyzed the coupling of multi-sept reaction – direct synthesis of benzimidazole derivatives / F. Feng, J. Ye, Zh. Cheng, X. Xu, Q. Zhang, L. Ma, Ch. Lu, X. Li // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – P. 72750-72755.
14. Feng F. Heterogeneous catalytic synthesis of 2-methylbenzimidazole from 2-nitroaniline and ethanol over Mg modified Cu-Pd/ γ -Al₂O₃ / F. Feng, Y. Deng, Zh. Cheng, X. Xu, Q. Zhang, Ch. Lu, L. Ma, X. Li // *Catal.* – 2019. – V. 9. – P. 8-19.
15. Fukutake T. Development of titania-supported iridium catalysts with excellent low-temperature activities for the synthesis of benzimidazoles via hydrogen transfer / T. Fukutake, K. Wada, H. Yu, S. Hosokawa, Q. Feng // *Mol. Catal.* – 2019. – V. 477. – P. 110550-110557.
16. Yu H. Effect of phosphorus-modification of titania supports on the iridium-catalyzed synthesis of benzimidazoles / H. Yu, K. Wada, T. Fukutake, Q. Feng, Sh. Uemura, K. Isoda, T. Hirai, Sh. Iwamoto // *Catal. Today.* – 2021. – V. 375. – P. 410-417.
17. Harer S. Synthesis, antimicrobial evaluation and molecular docking of some potential 2,6-disubstituted 1*H*-benzimidazoles: non-classical antifolates / S. Harer, M. Bhatia, V. Kawade // *Med. Chem.* – 2019. – V. 15. – P. 813-832.
18. Lin Ch. H₂ Activation with Co nanoparticles encapsulated in N-doped carbon nanotubes for green synthesis of benzimidazoles / Ch. Lin, W. Wan, X. Wei, J. Chen // *ChemSusChem.* – 2021. – V. 14. – P. 709-720.
19. Dasgupta H. R. One pot reductive synthesis of benzimidazole derivatives from 2-nitroaniline and aromatic aldehydes using Zn/NaHSO₃ in water medium / H. R. Dasgupta, S. Mukherjee, P. Ghosh // *Progress Chem. Biochem.* – 2021. – V. 4. – P. 57-67.
20. Rodriguez-Huerto P. A. Nitroarenes as versatile building blocks for the synthesis of unsymmetrical urea derivatives and N-arylmethyl-2-substituted benzimidazoles / P. A. Rodriguez-Huerto, D. Pena-Solorzano, C. Ochoa-Puentes // *Chem. Papers.* – 2021. – V. 75. – P. 6275-6283.
21. Zhu K. Diversified facile synthesis of benzimidazoles, quinazolin-4(3*H*)-ones and 1,4-benzodiazepine-2,5-diones via palladium-catalyzed transfer

- hydrogenation/condensation cascade of nitro arenes under microwave irradiation / K. Zhu, J.-H. Hao, Ch.-P. Zhang, J. Zhang, Y. Feng, H.-L. Qin // RSC Adv. – 2015. – V. 5. – P. 11132-11135.
22. Kumar M. Iron(III) chloride-catalyzed decarboxylative-deaminative functionalization of phenylglycine: a tandem synthesis of quinazolinones and benzimidazoles / M. Kumar, Richa, S. Sharma, V. Bhatt, N. Kumar // Adv. Synth. Catal. – 2015. – V. 357. – P. 2862-2868.
 23. Basoccu F. Mechanochemistry frees thiourea dioxide (TDO) from the ‘veils’ of solvent. Exposing all its reactivity / F. Basoccu, F. Cuccu, P. Caboni, L. D. Luca, A. Porcheddu // Molecules. – 2023. – V. 28. – P. 2239-2267.
 24. Phatake V. V. Highly efficient one pot synthesis of benzimidazoles from 2-nitroaniline and PhSiH₃ as reducing agent catalyzed by Pd/C as a heterogeneous catalyst / V. V. Phatake, B. M. Bhanage // Tetrahedron Lett. – 2021. – V. 68. – P. 152940-152945.
 25. Saptal V. B. Ru@PslL-Catalyzed synthesis of *N*-formamides and benzimidazole by using carbon dioxide and dimethylamine borane / V. B. Saptal, T. Sasaki, B. M. Bhanage // ChemCatChem. – 2018. – V. 10. – P. 2593-2600.
 26. Nale D. B. Copper catalyzed efficient synthesis of 2-benzimidazolone scaffold from 2-nitroaniline and dimethyl carbonate via hydrosilylation reaction / D. B. Nale, B. M. Bhanage // Green Chem. – 2015. – V. 17. – P. 2480-2487.
 27. Wu Q. CO activation using nitrogen-doped carbon nanotubes for reductive carbonylation of nitromatics to benzimidazolinone and phenyl urea / Q. Wu, J. Chen, Zh. Liu, Y. Xu // ACS Appl. Matter. Interfaces – 2020. – V. 12. – P. 48700-48711.
 28. Lu C. Intramolecular reductive cyclization of *o*-nitroarenes via biradical recombination / C. Lu, Zh. Su, D. Jing, S. Jin, L. Xie, L. Li, K. Zheng. Org. Lett. – 2019. – V. 21. – P. 1438-1443.
 29. Feng J. Safe and selective nitro group reductions catalyzed by sustainable and recyclable Fe/ppm Pd nanoparticles in water at room temperature / J. Feng, S. Handa, F. Gallou, B. H. Lipshutz // Angew. Chem. – 2016. – V. 55. – P. 8979-8983.
 30. Rodenes M. Molecularly engineering defective basal planes in molybdenum sulfide for the direct synthesis of benzimidazoles by reductive coupling of dinitroarenes with aldehydes M. Rodenes, F. Gonell, S. Martin, A. Corma, I. Sorribes // JACS Au – 2022. – V. 2. – P. 601-612.
 31. Reddy K. S. N. Green approach for the domino reduction/reductive amination of nitroarenes and chemoselective reduction of aldehydes using Fe/aq. Citric

- acid/montmorillonite K10 / K. S. N. Reddy, K. P. Reddy, G. Sabitha // *Chem. Select.* – 2018. – V. 3. – P.13670-13674.
32. Montini T. Sustainable photocatalytic synthesis of benzimidazoles / T. Montini, V. Gombac, J. J. Delgado, A. M. Vanezia, G. Adami, P. Fornasiero // *Inorg. Chim. Acta* – 2021. – V. 520. – P. 120289-120299.
 33. Qureshi Z. Effective and selective direct aminoformylation of nitroarenes utilizing palladium nanoparticles assisted by fibrous-structured silica nanospheres / Z. S. Qureshi, E. A. Jaseer // *Res. Chem. Int.* – 2020. – V. 46. – P 4279-4295.
 34. Yu L. Gold-catalyzed reductive transformation of nitro compounds using formic acid: mild, efficient, and versatile / L. Yu, Q. Zhang, Sh.-Sh. Li, J. Huang, Y.-M. Liu, H.-Y. He, Y. Cao // *Chem. Sus. Chem.* – 2015. – V. 8. – P. 3029-3035.
 35. Markushyna Y. One-pot photocatalytic reductive formylation of nitroarenes via multielectron transfer by carbon nitride in functional eutectic medium / Y. Markushyna, A. Volker, A. Savateev, M. Antonietti, S. Filonenko // *J. Catal.* – 2019. – V. 380. – P. 186-194.
 36. Sen Ch. Synthesis of 2-arylbenzoxazoles by heterogeneous γ -MnO₂ catalyzed redox reaction of o-nitrophenol with benzyl alcohols or benzyl amines / Ch. Sen, T. Sahoo, S. M. Galani, A. B. Panda, S. C. Ghosh // *ChemistrySelect* – 2016. – V. 1. – P. – 2542-2547.
 37. Chaurasia Sh. R. CuNiFe a magnetic nano-catalyst: an efficient catalyst for the selective synthesis of benzoxazoles / Sh. R. Chaurasia, B. M. Bhanage // *ChemistrySelect* – 2018. – V. 3. – P. 7963-7969.
 38. Yu Ch. One-pot formic acid dehydrogenation and synthesis of benzene-fused heterocycles over reusable AgPd/WO_{2.72} nanocatalyst / Ch. Yu, X. Guo, B. Shen, Zh. Xi, Q. Li, Zh. Yin, H. Liu, M. Muzzio, M. Shen, J. Li, Ch.T. Seto, Sh. Sun // *J. Mater. Chem. A* – 2018. – V. 6. – P. 23766-23772.
 39. Dang M.-H. D. Sulfur/DABCO promoted reductive coupling/annulation cascade reaction between o-hydroxy/amino nitrobenzenes and benzaldehydes / M.-H. D. Dang, L. H. T. Nguyen, P. H. Tran // *Synthesis* – 2020. – V. 52. – P. 1687-1694.
 40. Yu Ch. AgPd nanoparticles deposited on WO_{2.72} nanorods as an efficient catalyst for one-pot conversion of nitrophenol/nitroacetophenone into benzoxazole/quinazoline / Ch. Yu, X. Guo, Zh. Xi, M. Muzzio, Zh. Yin, B. Shen, J. Li, Ch.T. Seto, Sh. Sun // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – V. 139. – P. 5712-5715.

41. Sarode S. A. An efficient magnetic copper ferrite nanoparticle: for one pot synthesis of 2-substituted benzoxazole via redox reactions / S. A. Sarode, J. M. Bhojane, J. M. Nagarkar // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – P. 206-210.
42. Nguyen T. D. Utilization of 2-nitrophenols in annulations with aryl isothiocyanates towards the synthesis of 2-aminobenzoxazoles / T. D. Nguyen, D. T. Tran, T. N. Huynh, T. M. Ly, T.T. Nguyen // *RSC Adv.* – 2023. – V. 13. – P. 18156-18159.
43. Nguyen L.-A. Elemental sulfur as polyvalent reagent in redox condensation with *o*-chloronitrobenzenes and benzaldehydes: three-component access to 2-arylbenzothiazoles / L.-A. Nguyen, Q.-A. Ngo, P. Retailleau, T.-B. Nguyen // *Green. Chem.* – 2017. – V. 19. – P. 4289-4293.
44. Nguyen T.B. Concise access to 2-arylbenzothiazoles by redox condensation reaction between *o*-halonitrobenzenes, acetophenones, and elemental sulfur / T. B. Nguyen, K. Pasturaud, L. Ermolenko, A. Al-Mourabit // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 2562-2565.
45. Guntreddi T. Elemental sulfur mediated decarboxylative redox cyclization reaction of *o*-chloronitroarenes and arylacetic acid / T. Guntreddi, R. Vanjari, K. N. Singh // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 967-978.
46. Gan H. Facile preparation of 2-arylbenzoselenazoles from three components reactions: 2-chloronitrobenzene, Se, and arylacetic acids / H. Gan, D.R. Macfarlane. // *Tetrahedron Lett.* – 2020. – V. 61. – P. 151393-151397.
47. Wang X. Elemental sulfur mediated cyclization via redox strategy: synthesis of benzothiazoles from *o*-chloronitrobenzenes and benzyl chlorides / X. Wang, D. Miao, X. Li, R. Hu, Zh. Yang, R. Gu. // *Tetrahedron.* – 2017. – V. 73. – P. 5194-5199.
48. Gan H. Synthesis of 2-arylbenzoselenazoles from Se-mediated redox condensation of 2-chloronitrobenzene and arylmethyl chloride / H. Gan, M. Kao, H. Wu. // *ChemistrySelect.* – 2020. – V. 5. – P. 4548-4551.
49. Schoene J. A general one-pot synthesis of 2*H*-Indazoles using an organophosphorus-silane system / J. Schoene, H. B. Abed, P. Schmieder, M. Nazare // *Chem.Eur.J.* – 2018. – V. 24. – P. 9090-9100.
50. Zhu J. S. Accessing multiple classes of 2*H*-indazoles: mechanistic implications for the Cadogan and Davis-Beirut reactions / J. S. Zhu, C. J. Li, K. Y. Tsui, N. Kraemer, J.-H. Son, M. J. Haddadin, D. J. Tantillo, M. J. Kurth // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141. – P. 6247-6253.

51. Zhu J. S. Photochemical preparation of 1,2-dihydro-3*H*-indazol-3-ones in aqueous solvent at room temperature // J. S. Zhu, N. Kraemer, C. J. Li, M. J. Haddadin, M. J. Kurth // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – P. 15493-15498.
52. Nie H.-J. Rapid and halide compatible synthesis of 2-*N*-substituted indazolone derivatives *via* photochemical cyclization in aqueous media // H.-J. Nie, A.-D. Guo, H.-X. Lin, X.-H. Chen // *RSC Adv.* – 2019. – V. 9. – P. 13249-13253.
53. Yang T. Photocatalyst-free synthesis of indazolones under CO₂ atmosphere / T. Yang, H. Lu, R. Qiu, L. Hong, Sh.-F. Yin, N. Kambe // *Chem. Asian. J.* – 2019. – V. 14. – P. 1436-1442.
54. Zhu J. S. N-N bond formation between primary amines and nitrosos: direct synthesis of 2-substituted indazolones with mechanistic insights / J. S. Zhu, N. Kraemer, M. E. Shatskikh, C. J. Li, J.-H. Son, M. L. Haddadin, D. J. Tantillo, M. J. Kurth // *Org. Lett.* – 2020. – V. 20. – P. 4736-4739.
55. Kraemer N. Davis-Beirut reaction: a photochemical bronsted acid catalyzed route to *N*-aryl 2*H*-indazoles / N. Kraemer, C. J. Li, J. S. Zhu, J. M. Larach, K. Y. Tsui, D. J. Tantillo, M. J. Haddadin, M. J. Kurth // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – P. 6058-6062.
56. Zhu J. S. Davis-Beirut reaction: alkoxide versus hydroxide addition to the key *o*-nitrosoimine intermediate / J. S. Zhu, M. R. Duong, A. P. Teuhorn, J. E. Lu, J.-H. Son, M. J. Haddadin, M. J. Kurth // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – P. 1308-1311.
57. El-Dakdouki M. H. Synthesis of novel 2*H*-indazole analogues via the Davis-Beirut reaction and conjugation onto magnetic nanoparticles / M. H. El-Dakdouki, A. Hussein, H. Abdallah, R. Shatila. *Tetrahedron.* – 2017. – V. 73. – P. 5769-5777.
58. Fu W. Gold(I)-catalyzed synthesis of 2-substituted indoles from 2-alkynylnitroarenes with diboron as reductant / W. Fu, K. Yang, J. Chen, Q. Song // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 73. – P. 8354-8360.
59. Lokolkar M. S. Synthesis of 2-substituted indoles by Pd-catalyzed reductive cyclization of 1-halo-2-nitrobenzene with alkynes / M. S. Lokolkar, P. A. Mane, S. Dey, B. M. Bhanage // *Eur. J. Org. Chem.* – 2022. – Article e202101505.
60. Zhou F. Palladium-catalyzed formation of N-heteroarenes using molybdenum hexacarbonyl as the source of carbon monoxide / F. Zhou, D.-Sh. Wang, T. G. Driver // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – V. 357. – P. 3463-3468.
61. Yang K. Diborane-mediated deoxygenation of *o*-nitrostyrenes to form indoles / K. Yang, F. Zhou, Zh. Kuang, G. Gao, T. G. Driver, Q. Song // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – P. 4088-4091.

62. Formenti D. Synthesis of N-heterocycles by reductive cyclization of nitro compounds using formate esters as carbon monoxide surrogates / D. Formenti, F. Ferretti, F. Ragaini // *ChemCatChem*. – 2018. – V. 10. – P. 148-152.
63. Mamedov V. A. A new and efficient method for the synthesis of 3-(2-nitrophenyl)pyruvic acid derivatives and indoles based on the Reissert reaction / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, G. Z. Khikmatova, D. E. Korshin, T. A. Kushatov, S. K. Latypov // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – P. 3923-3925.
64. Мамедова В. Л. Эпоксиды: методы получения, реакционная способность, практическое значение / В. Л. Мамедова, Г. З. Хикматова, Д. Э. Коршин, С. В. Мамедова, Е. Л. Гаврилова, В. А. Мамедов // *Успехи химии*. – 2022. – Т. 91. – Обзор RCR5049.
65. Чарушин В. Н. Успехи в химии гетероциклических соединений в 21 веке / В. Н. Чарушин, Е. В. Вербицкий, О. Н. Чупахин, Д. В. Воробьева, П. С. Грибанов, С. Н. Осипов, А. В. Иванов, С. В. Мартыновская, Е. Ф. Сагитова, В. Д. Дяченко, И. В. Дяченко, С. Г. Кривоколыско, В. В. Доценко, А. В. Аксенов, Д. А. Аксенов, Н. А. Аксенов, А. А. Ларин, Л. Л. Ферштат, В. М. Музалевский, В. Г. Ненайденко, А. В. Гулевская, А. Ф. Пожарский, Е. А. Филатова, К. В. Беляева, Б. А. Трофимов, И. А. Балова, Н. А. Данилкина, А. И. Говди, А. С. Тихомиров, А. Е. Щекотихин, М. С. Новиков, Н. В. Ростовский, А. Ф. Хлебников, Ю. Н. Климочкин, В. А. Мамедов, В. Л. Мамедова, Н. А. Жукова, В. Э. Семёнов, О. Г. Синяшин, О. В. Борщев, Ю. Н. Лупоносов, С. А. Пономаренко, А. С. Фисюк, А. С. Костюченко, В. Г. Илькин, Т. В. Березкина, В. А. Бакулев, А. С. Газизов, А. А. Загидуллин, А. А. Карасик, М. Е. Кукушкин, Е. К. Белоглазкина, Н. Е. Голанцов, А. А. Феста, Л. Г. Воскресенский, В. С. Мошкин, Е. М. Був, В. Я. Сосновских, И. А. Миронова, П. С. Постников, В. В. Жданкин, М. С. Юсубов, И. А. Ярёмченко, В. А. Виль, И. Б. Крылов, А. О. Терентьев, П. А. Стужин, С. С. Иванова, О. И. Койфман, Ю. Г. Горбунова, А. Г. Мартынов, А. Ю. Цивадзе, О. Н. Буров, М. Е. Клецкий, С. В. Курбатов, О. И. Яровая, К. П. Волчо, Н. Ф. Салахутдинов, М. А. Панова, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, А. Р. Ситдикова, Е. С. Щегравина, А. Ю. Федоров // *Успехи химии*. – 2024. – Т. 93. – Обзор RCR5125.
66. Yang L. Enabling CO insertion into o-nitrostyrenes beyond reduction for selective access to indolin-2-one and dihydroquinolin-2-one derivatives / L. Yang, L. Shi, Q. Xing, K.-W. Huang, Ch. Xia, F. Li // *ACS Catal.* – 2018. – V. 8. – P. 10340-10348.

67. Jana N. Promoting reductive tandem reactions of nitrostyrenes with $\text{Mo}(\text{CO})_6$ and a palladium catalyst to produce 3H-indoles // N. Jana, F. Zhou, T.G. Driver // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – V. 137. – P. 6738-6741.
68. Bzeih T. One-pot reaction between N-tosylhydrazones and 2-nitrobenzyl bromide: route to NH-free C2-arylindoles / T. Bzeih, K. Zhang, A. Khalaf, A. Hachem, M. Alami, A. Hamze // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 228-238.
69. Bzeih T. A general synthesis of arylindoles and (1-arylvinyl)carbazoles *via* a one-pot reaction from N-tosylhydrazones and 2-nitro-haloarenes and their potential application to colon cancer / T. Bzeih, T. Naret, A. Hachem, N. Jaber, A. Khalaf, J. Bignon, J.-D. Brion, M. Alami, A. Hamze // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – P. 13027-13030.
70. Zhang K. Pyrrolo-imidazo[1,2- α]pyridine scaffolds through a sequential coupling of N-tosylhydrazones with imidazopyridines and reductive cadogan annulation, synthetic scope, and application / K. Zhang, A. E. Bouakher, H. Levaique, J. Bignon, P. Retailleau, M. Alami, A. Hamze // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 13807-13823.
71. Goo D.-Y. One-pot synthesis of carbazoles via tandem C-C cross-coupling and reductive amination / D.-Y. Goo, S. K. Woo // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – P. 122-130.
72. Poudel T.-N. Construction of highly functionalized carbazoles *via* condensation of an enolate to a nitro group / T.-N. Poudel, Yo. R. Lee // *Chem. Sci.* – 2015. – V. 6. – P. 7028-7033.
73. Putta R. R. Iron-catalyzed one-pot synthesis of quinoxalines: transfer hydrogenative condensation of 2-nitroanilines with vicinal diols / R. R. Putta, S. Chun, S. B. Lee, J. Hong, D.-Ch. Oh, S. Hong // *RSC Adv.* – 2021. – V. 11. – P. 18225-18230.
74. Shee S. Cobalt complex catalyzed atom-economical synthesis of quinoxaline, quinolone and 2-alkylaminoquinoline derivatives / S. Shee, K. Ganguli, K. Jana, S. Kundu // *Chem. Commun.* – 2018. – V. 54. – P. 6883-6886.
75. Panja D. Application of a reusable Co-based nanocatalyst in alcohol dehydrogenative coupling strategy: synthesis of quinoxaline and imine scaffolds / D. Panja, B. Paul, B. Balasubramaniam, R. K. Gupta, S. Kundu // *Catal. Commun.* – 2020. – V. 137. – P. 105927-105934.
76. Sun K. Hydrogen autotransfer synthesis of quinoxalines from o-nitroanilines and biomass-based diols catalyzed by MOF-derived N,P Co-doped catalysts / K. Sun, D. Li, G.-P. Lu, Ch. Cai // *ChemCatChem.* – 2021. – V. 13. – P. 373-381.

77. Li J. Porous cross-linked polymer copper and iridium catalyzed the synthesis of quinoxalines and functionalized keones under solvent-free conditions / J. Li, M. Yu, Zh.-Ch. Duan, H. Zhu, W. Yao, D. Wang // *Mater. Chem. Front.* – 2020. – V. 5. – P. 7861-7872.
78. Chakrabarti K. Cooperative iridium complex-catalyzed synthesis of quinoxalines, benzimidazoles and quinazolines in water / K. Chakrabarti, M. Maji, S. Kundu // *Green Chem.* – 2019. – V. 21. – P. 1999-2004.
79. Xie F. Efficient synthesis of quinoxalines from 2-nitroanilines and vicinal diols *via* a ruthenium-catalyzed hydrogen transfer strategy / F. Xie, M. Zhang, H. Jiang, M. Chen, W. Lv, A. Zheng, X. Jian // *Green Chem.* – 2015. – V. 17. – P. 279-284.
80. Shee S. Nickel-catalyzed direct synthesis of quinoxalines from 2-nitroanilines and vicinal diols: identifying nature of the active catalyst / S. Shee, D. Panja, S. Kundu // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85. – P. 2775-2784.
81. Wang Q. Direct construction of quinoxaline derivatives from vicinal diols and *o*-nitroanilines *via* NaOH-mediated intermolecular cascade redox and annulation reactions / Q. Wang, B. Zhu, X. Zhang, G. Shi, J. Liu, Q. Xu // *Asian J. Org. Chem.* – 2022. – V. 11. – Article e202200056.
82. Wang Y.-B. NaOH-Mediated direct synthesis of quinoxalines from *o*-nitroanilines and alcohols *via* a hydrogen-transfer strategy / Y. B. Wang, L. Shi, X. Zhang, L.-R. Fu, W. Hu, W. Zhang, X. Zhu, X.-Q. Hao, M.-P. Song // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86. – P. 947-958.
83. Fiorio J. L. Gold-amine cooperative catalysis for reductions and reductive aminations using formic acid as hydrogen source / J. L. Fiorio, Th. P. Araujo, E. C. M. Barbosa, J. Quiroz, P. H. C. Camargo, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, L. M. Rossi // *Appl. Catal. B.* – 2020. – V. 267. – P. 118728-118735.
84. Roy B. Graphene oxide (GO) or reduced graphene oxide (rGO): efficient catalysts for one-pot metal-free synthesis of quinoxalines from 2-nitroaniline / B. Roy, S. Ghosh, P. Ghosh, B. Basu // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – P. 6762-6767.
85. Chandan Ch. One-pot synthesis of cyclohexylamine and *N*-aryl pyrroles *via* hydrogenation of nitroarenes over the Pd_{0.5}Ru_{0.5}-PVP catalyst / Ch. Chaudhari, K. Sato, Ya. Ikeda, K. Terada, N. Abe, K. Nagaoka // *New J. Chem.* – 2021. – V. 45. – P. 9743-9746.

86. Go A. One-pot synthesis of quinoxalines from reductive coupling of 2-nitroanilines and 1,2-diketones using indium / A. Go, G. Lee, J. Kim, S. Bae, B. M. Lee, B. H. Kim // *Tetrahedron*. – 2015. – V. 71. – P. 1215-1226.
87. Liu S. B₂(OH)₄-Mediated one-pot synthesis of tetrahydroquinoxalines from 2-amino(nitro)anilines and 1,2-dicarbonyl compounds in water / S. Liu, Y. Zhou, Y. Sui, H. Liu, H. Zhou // *Org. Chem. Front.* – 2017. – V. 4. – P. 2175-2178.
88. Chen Y. Metal-free cascade reactions for one-pot tetrahydroquinoxaline construction through nitroarene reduction and imine hydrogenation with water / Y. Chen, S. Hao, L. Yin, X. Song, Zh. Liu, M. Li, L. Dang // *New J. Chem.* – 2024. – V. 48. – P. 6103-6108.
89. Tang L. Supported gold-catalyzed and ammonia-promoted selective synthesis of quinazolines in aqueous media / L. Tang, Y. Yang, L. Wen, Sh. Zhang, Zh. Zha, Zh. Wang // *Org. Chem. Front.* – 2015. – V. 2. – P. 114-118.
90. Tan Zh. Hydrogen transfer-mediated multicomponent reaction for direct synthesis of quinazolines by a naphthyridine-based iridium catalyst / Zh. Tan, Zh. Fu, J. Yang, Y. Wu, L. Cao, H. Jiang, J. Li, M. Jhang // *iScience*. – 2020. – V. 23. – P. 101003-101015.
91. Nguyen K. X. Ready and selective access to 2-arylquinazolines from α -amino acids via a new silvent-free domino transformation under synergistic nano Fe-Mo-Se catalyst / K. X. Nguyen, Ph. H. Pham, A. C. D. Nguyen, Ch. T. Nguyen, T. T. Nguyen, Ph. D. Tran, N. T. S. Phan // *J. Industr. Engineer. Chem.* – 2020. – V. 92. – P. 96-100.
92. Tang L. Heterogeneous gold-catalyzed cascade hydrogen-transfer strategy for selective synthesis of quinazolinones in water / L. Tang, X. Chao, G. Zou, Y. Zhou, X. Yang // *Asian J. Org. Chem.* – 2016. – V. 5. – P. 335-339.
93. Liu Q. Copper-catalyzed one-pot synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones from 2-nitrobenzonitriles and carbonyl compounds mediated by diboronic acid in methanol-water / Q. Liu, Y. Sui, Y. Chang, K. Zhang, Y. Chen, H. Zhou // *Sinlett*. – 2020. – V. 31. – P. 275-279.
94. Sahoo S. Access to dihydroquinazolinones, spiro-Quinazolinones and their bioactive molecular scaffolds by exploring the unique reactivity of 2-nitrobenzonitrile towards Cu-hydrazine hydrate / S. Sahoo, Sh. Pal // *ChemistrySelect*. – 2023. – V. 8. – Article e202300290.
95. Santos Th. Glucose as an eco-friendly reductant in a one-pot synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones / Th. Santos, C. Grundke, T. Lucas, L. Grobmann, G. C. Clososki, T. Opatz // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – P. 6429-6432.

96. Sahoo S. Copper-catalyzed one-pot synthesis of quinazolinones from 2-nitrobenzaldehydes with aldehydes\ application toward the synthesis of natural products / S. Sahoo, Sh. Pal // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86. – P. 18067-18080.
97. Ly D. Metal-free annulation of 2-nitrobenzyl alcohols and tetrahydroisoquinolines toward the divergent synthesis of quinazolinones and quinazolinethiones / D. Ly, Th.T. Nguyen, C.T.H. Tran, V.P.T. Nguyen, K.X. Nguyen, Ph.H. Pham, N.T.H. Le, T.T. Nguyen, N.T.S. Phan // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 87. – P. 103-113.
98. Fobi K. Domino nitro reduction-friedlander heterocyclization for the preparation of quinolones / K. Fobi, R. A. Bunce // *Molecules.* – 2022. – V. 27. – P. 4123-4142.
99. Li H.-J. Ruthenium(II)-catalyzed hydrogen transfer\annulation cascade processes between alcohols and 2-nitrobenzaldehydes / H.-J. Li, Ch.-Ch. Wang, Sh. Zhu, Ch.-Y. Dai, Y.-Ch. Wu // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – V. 257. – P. 583-588.
100. Rubio-Presa R. Molybdenum-catalyzed sustainable Friedlander synthesis of quinolones / R. Rubio-Presa, S. Suarez-Pantiga, M. R. Pedrosa, R. Sanz // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – V. 360. – P. 2216-2220.
101. Xie F. Convenient synthesis of quinolones from α -2-nitroaryl alcohols and alcohols via a ruthenium-catalyzed hydrogen transfer strategy / F. Xie, M. Zhang, M. Chen, W. Lv, H. Jiang // *ChemCatChem.* – 2015. – V. 7. – P. 349-353.
102. Wang Q. Synthesis of quinolones via iron-catalyzed redox condensation of alcohols with 2-nitrobenzyl methyl ether/2-nitrobenzyl alcohols / Q. Wang, M. Wang, H.-J. Li, Sh. Zhu, Y. Liu, Y.-Ch. Wu // *Synthesis.* – 2016. – V. 48. – P. 3985-3995.
103. Maji M. Sustainable synthesis of N-heterocycles in water using alcohols following the double dehydrogenation strategy / M. Maji, K. Chakrabarti, D. Panja, S. Kundu // *J. Catal.* – 2020. – V. 373. – P. 93-102.
104. Sk M. Nickel-catalyzed sequential dehydrogenation and cyclization of 2-amino(nitro)-benzyl alcohols with alkyl alcohols: synthesis of C-3-substituted quinolones / M. Sk, A. Bera, D. Banerjee // *ChemCatChem.* – 2023. – V. 15. – Article e202300412.
105. Vageesh M. Accessing 2-aryl quinolones via acceptorless dehydrogenation and transfer hydrogenation under base and solvent-free reaction conditions / M. Vageesh, P. Hima, R. Prasanna, D. Raju // *ChemistrySelect.* – 2023. – V. 8. – Article e222304147.
106. Chun S. Iron-catalyzed transfer hydrogenation: divergent synthesis of quinolones and quinolones from ortho-nitrobenzyl alcohols / S. Chun, R. R. Putta, J. Hong, S. H. Choi, D.-Ch. Oh, S. Hong // *Adv. Synth. Catal.* – 2023. – V. 365. – P. 3367-3374.

107. Wang J.-Sh. Supported palladium-catalyzed carbonylative cyclization of 2-bromonitrobenzenes and alkynes to access quinolin-4(1H)-ones / J.-Sh. Wang, Ch. Li, J. Ying, T. Xu, W. Lu, Ch.-Yi. Li, X.-F. Wu // J. Catal. – 2022. – V. 408. – P. 81-87.
108. Liu X. Palladium-catalyzed reductive double carbonylation of nitroarenes with aryl halides using Mo(CO)₆ as a reductant and carbonyl source / X. Liu, T. An, Zh. Yin, W. Zhang // Chem. Eur. J. – 2023. – V. 29. – Article e202202880.
109. Tasqeeruddin S. NH₄Cl/Zn Powder: an efficient, chemoselective reducing catalyst for the microwave-assisted synthesis of 2,3-disubstituted quinolones via tandem knoevenagel condensation / S. Tasqeeruddin, Y.I. Asiri, S. Shaheen // J. Heterocyclic Chem. – 2021. – V. 58. – P. 630-635.
110. Liu J.-L. Palladium-catalyzed carbonylative synthesis of 3-arylquinolin-2(1H)-ones from benzyl chlorides and o-nitrobenzaldehydes / J.-L. Liu, Ch.-Y. Hou, X. Qi, X.-F. Wu // Mol. Catal. – 2021. – V. 514. – P. 111842-111846.
111. Liu J.-L. Palladium-catalyzed reductive aminocarbonylation of o-iodophenol-derived allyl ethers with o-nitrobenzaldehydes to 3-alkenylquinolin-2(1H)-ones / J.-L. Liu, W. Wang, X. Qi, X.-F. Wu // Org. Lett. – 2022. – V. 24. – P. 2248-2252.
112. Мамедова В. Л. Перегруппировка Мейнвальда в тандемных процессах (микрообзор) / В. Л. Мамедова, Г. З. Хикматова // Химия гетероциклических соединений. – 2017. – Т. 53. – С. 976-978.
113. Mamedov V. A. Simple synthesis of 3-hydroxyquinolines via Na₂S₂O₄-mediated reductive cyclization of (2-(2-nitrophenyl)oxiran-1-yl)(aryl)methanones(o-nitrobenzalacetophenone oxides) / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, D. E. Korshin, G. Z. Khikmatova, E. V. Mironova, O. B. Bazanova, I. Kh. Rizvanov, Sh. K. Latypov // Tetrahedron. – 2017. – V. 73. – P. 5082-5090.
114. Mamedov V. A. [2-(-Nitrophenyl)oxiran-1-yl](aryl(methyl))ketones in the synthesis of 3-hydroxyquinolin-4(1H)-ones and 2-arylquinolines / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, G. Z. Khikmatova, E. M. Mahrous, D. E. Korshin, V. V. Syakaev, R. R. Fayzullin, E. V. Mironova, Sh. K. Latypov, O. G. Sinyashin // Russ. Chem. Bull. – 2019. – V. 68. – P. 1020-1024.
115. Dutta L. Phosphine-mediated redox cyclization of 1-(2-nitroaryl)prop-2-ynones to 3-hydroxyquinolin-4-ones: formal intramolecular oxyamination of α,β -ynones / L. Dutta, S. S. V. Ramasastry // Org. Lett. – 2022. – V. 24. – P. 7665-7670.
116. Li Y. Improved synthesis of quinocetone and its two deoxy metabolites / Yu. Li, M. Qiu, Yu. Bai, Sh. Hao // J. Serb. Chem. Soc. – 2018. – V. 83. – P. 265-270.

117. Marti L. Chemoselective reductive heterocyclization by controlling the binomial architecture of metal particles and acid-base properties of the support / L. Marti, L.M. Sanchez, M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, G.P. Romanelli, P. Conception // *ACS Catal.* – 2017. – V. 7. – P. 8255-8262.
118. Singh N. Design, synthesis, molecular docking, and in vitro antibacterial evaluation of benzotriazole-based β -amino alcohols and their corresponding 1,3-oxazolidines / N. Singh, V. Abrol, S. Parihar, S. Kumar, Gh. Khanum, J. M. Mir, A. A. Dar, S. Jaglan, M. Sillanpaa, S. Al-Farraj // *ACS Omega.* – 2023. – V. 8. – P. 41960-41968.
119. Zhu J. S. Diverting reactive intermediates toward unusual chemistry: unexpected anthranil products from Davis-Beirut reaction / J. S. Zhu, J.-H. Son, A. P. Teuthorn, M. J. Haddadin, M. J. Kurth, D. J. Tantillo // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – P. 10875-10882.
120. Nguyen T. B. Redox condensation of *o*-halonitrobenzene with 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline: involvement of an unexpected auto-catalyzed redox cascade / T. B. Nguyen, L. Ermolenko, A. Al-Mourabit // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – P. 4914-4917.
121. Zhou R. Selenium-catalyzed carbonylative synthesis of 3,4-dihydroquinazolin-2(1*H*)-one derivatives with TFBen as the CO Source / R. Zhou, X. Qi, X.-F. Wu // *ACS Comb. Sci.* – 2019. – V. 21. – P. 573-577.
122. Chun S. Direct synthesis of pyrrolo[1,2- α]quinoxalines via iron-catalyzed transfer hydrogenation between 1-(2-nitriphenyl)pyrroles and alcohols / S. Chun, J. Ahn, R.R. Putta, S.B. Lee, D.-Ch. Oh, S. Hong // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85. – P. 15314-15324.
123. Sundaravelu N. Cu-Catalyzed one-pot synthesis of thiochromenoquinolinone and thiochromeno-thioflavone *via* oxidative double hetero Michael addition using *in situ* generated nucleophiles / N. Sundaravelu, G. Sekar // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – P. 8826-8829.
124. Мамедов В. А. Восстановительная кислотно-катализируемая перегруппировка 3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1*H*)-онов в присутствии Na₂S₂O₄ – эффективный метод синтеза 2-(индол-2-ил)бензимидазолов / В. А. Мамедов, Е. А. Хафизова, В. В. Сякаев, О. Б. Базанова, А. И. Замалетдинова, И. Х. Ризванов, Ш. К. Латыпов, О. Г. Синяшин // *Хим. гетер. соед.* – 2017. – Т. 53. – С. 1033-1044.
125. Mamedov V. A. Direct transition-metal-free synthesis of 2-heteroaryl-4-quinolones via ANRORC type rearrangement of 3-(2-(2-nitrophenyl)-2-oxoethyl)quinoxaline-2(1*H*)-ones / *Org. Biomol. Chem.* – 2025. – V. 23. – P. 9388-9399.

126. Mamedov V. A. New and efficient synthesis of 3-arylquinazolin-4(1*H*)-ones and biologically important *N*-fused tetracycles based on *N*-(2-carboxyphenyl)oxalamide / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, A. T. Gubaidullin, J. K. Voronina, T. A. Kushatov, D. E. Korshin, A. I. Samigullina, E. G. Tanysheva, I. Kh. Rizvanov, Sh. K. Latypov // *Tetrahedron Lett.* – 2021. – V. 82. – Article 153327.
127. Мамедова В. Л. *N*-(2-Карбоксифенил)оксаламиды в синтезе депрессанта центральной нервной системы хиназолинового ряда метаквалона и конденсированных бигетероциклических систем / В. Л. Мамедова, Т. А. Кушатов, Н. А. Тихомирова, О. Г. Синяшин, В. А. Мамедов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2024. – Т. 73. – № 7. – С. 1996-2003.
128. Mamedov V. A. A novel acid-catalyzed rearrangement of 2-substituted-3-(2-nitrophenyl)oxiranes for the synthesis of di- and mono-oxalamides / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, G. Z. Khikmatova, E. V. Mironova, D. B. Krivolapov, O. B. Bazanova, D. V. Chachkov, S. A. Katsyuba, I. Kh. Rizvanov, Sh. K. Latypov // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – P. 27885-27895.
129. Mamedov V. A. New and efficient synthesis of 3-arylquinazolin-4(1*H*)-ones and biologically important *N*-fused tetracycles based on *N*-(2-carboxyphenyl)oxalamide / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, A. T. Gubaidullin, J. K. Voronina, T. A. Kushatov, D. E. Korshin, A. I. Samigullina, E. G. Tanysheva, I. Kh. Rizvanov, Sh. K. Latypov // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – V. 82. – Article 153327.
130. Mamedov V. A. Synthesis and crystal structure of the new copper(II) coordination polymer with *N*¹-(2-carboxyphenyl)-*N*²-(4-ethylcarboxyphenyl)oxalamide ligand / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, T. A. Kushatov, D. E. Korshin, I. Kh. Rizvanov, A. T. Gubaidullin // *Tetrahedron* – 2024. – V. 150. – Article 133751.
131. Qu Zh.-W. Acid-catalyzed rearrangements of 3-aryloxirane-2-carboxamides: novel DFT mechanistic insights / Zh.-W. Qu, H. Zhu, S. A. Katsyuba, V. L. Mamedova, V. A. Mamedov, S. Grimme // *Chemistry Open* – 2020. – V. 9. – P. 743-747.
132. Мамедов В. А. Кислотно-катализируемые перегруппировки в ряду (арил)[3-(2-нитроарил)оксиран-2-ил]кетонов / В. А. Мамедов, В. Л. Мамедова, А. Т. Губайдуллин, Д. Б. Криволапов, Г. З. Хикматова, Е. М. Махрус, Д. Э. Коршин, О. Г. Синяшин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2020. – № 3. – С. 510-516.
133. Mamedova V. L. *o*-Nitrarilaryl ketones as versatile reagents for the facile synthesis of 2-arylquinolines and quinolone-4-ones / V. L. Mamedova, S. V. Mamedova, D. E. Korshin, A. T. Gubaidullin, E. S. Bashirova, V. V. Syakaev, O. B. Babaeva, I. Kh.

- Rizvanov, E. L. Gavrilova, V. A. Mamedov // *Synthesis*. – 2025. Doi: 10.1055/a-2704-6842.
134. Мамедова В. Л. Различная реакционная способность *цис* и *транс* изомеров 3-арилоксиранилкарбонильных соединений / В. Л. Мамедова, С. В. Мамедова, А. Т. Губайдуллин, Е. Л. Гаврилова, О. Г. Синяшин, В. А. Мамедов // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений. – Владикавказ, 15-19.09.2025. – Сборник тезисов. – С. 191.
 135. Silverstein R. M. Spectrometric identification of organic compounds / R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle // John Wiley Sons. – 2005. – Ch. 3. – P. 198-201.
 136. Мамедова С. В. (3-(2-Нитрофенил)оксиран-2-ил)(арил)метаноны в синтезе 2-арилхинолинов и 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов / С. В. Мамедова, В. Л. Мамедова, Д. Э. Коршин, Е. С. Кобелева, В. В. Сякаев, А. Т. Губайдуллин, Е. Л. Гаврилова, О. Г. Синяшин, В. А. Мамедов // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений. – Владикавказ, 15-19.09.2025 – Сборник тезисов. – С. 113.
 137. Fayzullin R. R. Intermolecular *head-to-head* interaction of carbonyl groups in bicyclic hydrogen-bonded synthon based on β -hydroxy ketones / R. R. Fayzullin, S. A. Shteingolts, O. A. Lodochnikova, V. L. Mamedova, D. E. Korshin, V. A. Mamedov // *CrystEngComm*. – 2019. – V. 21. – P.1587-1599.
 138. Okuma K. Synthesis of indoles, 3,1-benzoxazines, and quinolones from 2-alkenylanilides and active seleniums / K. Okuma, J. Seto // *Phosph. Sulfur. Silicon*. – 2010. – V. 185. – P. 1014-1020.
 139. Okuma K. Novel formation of 2-arylquinolines and 1,3-benzoxazines from 2-(1-alkenyl)acylanilides and active halogens / K. Okuma, T. Yasuda, K. Shioji, Y. Yokomori // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2007. – V. 80. – P. 1824-1827.
 140. Lee S. Y. On-water synthesiss of 2-substituted quinolones from 2-aminochalcones using benzylamine as the nucleophilic catalyst / S. Y. Lee, Ch.-H. Chen // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – P. 13036-13044.
 141. Lee S. Y. Synthesis of 2-substituted quinolones from 2-aminostyryl ketones using iodide as a catalyst / S. Y. Lee, J. Jeon, Ch.-H. Cheon // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – P. 5177-5186.
 142. Chen X. Blue-light-promoted carbon-carbon double bond isomerization and its application in the syntheses of quinolones / X. Chen, Sh. Qiu, S. Wang, H. Wang, H. Zhai // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – P. 6349-6352.

143. Мамедова С. В. (2-(2-Нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)метаноны в синтезе 2-арилхинолинов и 6-хлор-1,2-дигидрокси-3-арилхинолин-2-онов / С. В. Мамедова, В. Л. Мамедова, Д. Э. Коршин, А. Т. Губайдуллин, Е. Л. Гаврилова, В. А. Мамедов // VI Всероссийская конференция по органической химии. – Москва, 23-27.09.2024. – Сборник тезисов. – С. 243.
144. Sword I. P. Reaction of 2,3-epoxy-3-(2-nitrophenyl)propiophenone (2-nitrochalcone epoxide) with hydrogen chloride / I. P. Sword // J. Chem. Soc. C. – 1971. – P. 820-823.
145. Mamedov V. A. Synthesis, enantiomeric composition, separation of (L)-menthyl 3-arylglycidates and their reactions with benzene-1,2-diamine / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, T. A. Kushatov, S. V. Mamedova, D. E. Korshin, A. I. Samigullina, J. K. Voronina, E. S. Kobeleva, A. T. Gubaidullin, E. L. Gavrilova, O. G. Sinyashin // Tetrahedron. – 2024. – V. 167. – Article 134244.
146. Мамедова В. Л. Синтез, энантиомерный состав и превращения L-ментил 3-арилглицидатов / В. Л. Мамедова, Т. Ф. Кушатов, А. Т. Губайдуллин, А. И. Самигуллина, В. В. Сякаев, С. В. Мамедова, Д. Э. Коршин, Е. Л. Гаврилова, В. А. Мамедов // VI Всероссийская конференция по органической химии. – Москва, 23-27.09.2024. – Сборник тезисов. – С. 242.
147. Kushatov T. A. Darzens condensation in the synthesis of (–)-menthyl-3-arylglycidates / T. A. Kushatov, A. T. Gubaidullin, D. E. Korshin, S. V. Mamedova, E. L. Gavrilova, V. L. Mamedova // VI North Caucasus organic chemistry symposium. –Stavropol, 18-24.04.2022. – Book of abstracts. – P. 243.
148. Mamedov V. A. Synthesis of 3-benzylquinoxalin-2(1*H*)-ones and 4-formyl-3-benzyl-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-ones from 3-aryloxirane-2-carboxamides via 5-arylidene-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-4ones // V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, J. K. Voronina, E. M. Mahrous, G. Z. Khikmatova, D. E. Korshin, L. R. Shamsutdinova, I. Kh. Rizvanov // Tetrahedron. – 2022. – V. 124. – Article 132963.
149. Mamedova V. L. 3-(2-Nitrobenzyl)quinoxalin-2-ones, and pyrido- and 1,2,5-oxadiazolo-fused 2-(2-nitrobenzyl)pyrazine-3-ones in the synthesis of bi-, bis- and condensed heterocyclic systems // V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, I. Kh. Rizvanov, E. M. Mahrous, G. Z. Khikmatiova, S. V. Mamedova, L. R. Shamsutdinova, E. L. Gavrilova, V. A. Mamedov // Arkivoc. – 2023. – V. 4. – P. 38-50.
150. Мамедова С. В. Реакция Вильсмейера-Хаака в синтезе 2-(бензоимидазол-2-ил)индол-3-карбальдегидов / С. В. Мамедова, Е. Л. Гаврилова, В. Л. Мамедова //

- XXVII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) – Нижний Новгород, 16-18.04.2024. – Сборник тезисов. – С. 156.
151. Cheng G. Antibacterial action of quinolones: from target to network / G. Cheng, H. Hao, M. Dai, Z. Liu, Z. Yuan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 66. – P. 555-562.
 152. Taylor R. D. Rings in drugs / R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – P. 5845-5859.
 153. Мамедов В. А. Перегруппировки эпоксидов в синтезе карбо- и гетероциклических систем фармацевтического назначения / В. А. Мамедов, В. Л. Мамедова, С. Ф. Кадырова, В. Р. Галимуллина, Г. З. Хикматова, С. В. Мамедова, Д. Э. Коршин, Т. А. Кушатов, Е. Л. Гаврилова, Л. Я. Захарова, О. Г. Синяшин // Научная конференция грантодержателей РНФ Современные тенденции в химии, биологии, медицине. От молекулы к лекарству. – Казань, 26-28.11.2018. – Сборник тезисов. – С. 10.
 154. Venturella P. The synthesis of Japonine / P. Venturella, A. Bellino, F. Piozzi, M.L. Narino // *Heterocycles*. – 1976. – V. 4. – P. 1089-1094.
 155. Мамедов В. А. 2-[(2-Нитрофенил)оксиран-1-ил](арил(метил))кетоны в синтезе 3-гидроксихинолин-4(1*H*)-онов и 2-арилхинолинов / В. А. Мамедов, В. Л. Мамедова, Г. З. Хикматова, Е. М. Махрус, Д. Е. Коршин, В. В. Сякаев, Р. Р. Файзуллин, Е. В. Миронова, Ш. К. Латыпов, О. Г. Синяшин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2019. – № 5. – С. 1020-1024.
 156. Das S. Selective C-H activation/C-C coupling of 2-(heteroaryl)acetic acids with 2-substituted anilines catalyzed by palladium: a novel approach to the synthesis of 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)acetic acids / S. Das, S. Sinha, D. Samanta, R. Mondal, G. Chakraborty, P. Brandao, N. D. Paul // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 10160-10171.
 157. Mondal S. A Phosphine-free air-stable Mn(II)-catalyst for sustainable synthesis of quinazolin-4(3*H*)-ones, quinolines, and quinoxalines in water / S. Mondal, S. Chakraborty, S. Khanra, S. Chakraborty, Sh. Pal, P. Brandao, N. D. Paul // *J. Org. Chem.* – 2024 – V. 89 – P. 5250-5265.
 158. Xu T. / T. Xu, Y. Shao, L. Dai, Sh. Yu, T. Cheng, J. Chen // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 89. – P. 13604-13614.
 159. Xie J. The synthesis of quinolones via denitrogenative palladium-catalyzed cascade reaction of *o*-aminocinnamionitriles with arylgidrazines / J. Xie, H. Huang, Y. Xu, R. Li, J. Chen, X. Ye // *RSC Adv.* – 2020. – V. 10. – P. 8586-8593.

160. Xu J.-X. Visible-light-mediated oxidative cyclization of 2-aminobenzyl alcohols and secondary alcohols enabled by an organic photocatalist / J.-X. Xu, N.-L. Pan, J.-X. Chen, J.-W. Zhao // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86. – P. 10747-10754.
161. Hao Zh. Tandem [4+2] and [3+2] cycloaddition reactions of nitroalkenes and cyclopentenones: synthesis of spirocyclic compounds / Zh. Hao, X. Zhou, Z. Ma, C. Zhang, Zh. Han, J. Lin, G.-L. Lu // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 87. – P. 12596-12607.
162. Li X. Synthesis of highly stablebenzothieno[3,2-*b*]benzofuran and its application in organic electronics / X. Li, Q. Xing, P. Li, J. Zhao, F. Li // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017 – P. 618-625.
163. Shi D. / D. Shi, L. Rong, Ch. Shi, Q. Zhuang, X. Wang, Sh. Tu, H. Hu // *Synthesis.* – 2005. – P. 0717-0724.
164. Takagi J. Crystal structure of tris(pentafluorophenyl)phosphine oxide / R. Takagi, J. Kimura, Y. Shinohara, Y. Ohba, K. Takezono, Y. Hiraga, S. Kojima, K. Ohkata // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1998. – V. 1. – P. 689-698.
165. Er M. Substituent effect on the asymmetric induction with (1*R*,2*S*,5*R*)-and (1*S*,2*R*,5*S*)-menthol auxiliaries / M. Er, N. Coskun // *J. Chem. Soc. Pak.* – 2010. – V. 32. – P. 198-208.
166. Mamedov V. A. Regioselective sintheses of 3-hydroxy-4-aryl-3,4,5-trihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2(1*H*)-ones and 3-benzylquinoxalin-2(1*H*)-ones from arilglycidates when exposed to 1,2-diaminobenzenes / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, J. K. Voronina, E. M. Mahrous, D. E. Korshin, Sh. K. Latypov, O. G. Sinyashin // *Tetrahedron.* – 2020. – V. 76. – Article 131478.
167. Мамедов В. А. Синтез 5-(α -бромбензил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-4-онов / В. А. Мамедов, В. Л. Мамедова, Г. З. Хикматова, Д. Б. Криволапов, И. А. Литвинов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2016. – № 5. – С. 1260-1267.

ПРИМЕРЫ СПЕКТРОВ ЯМР СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

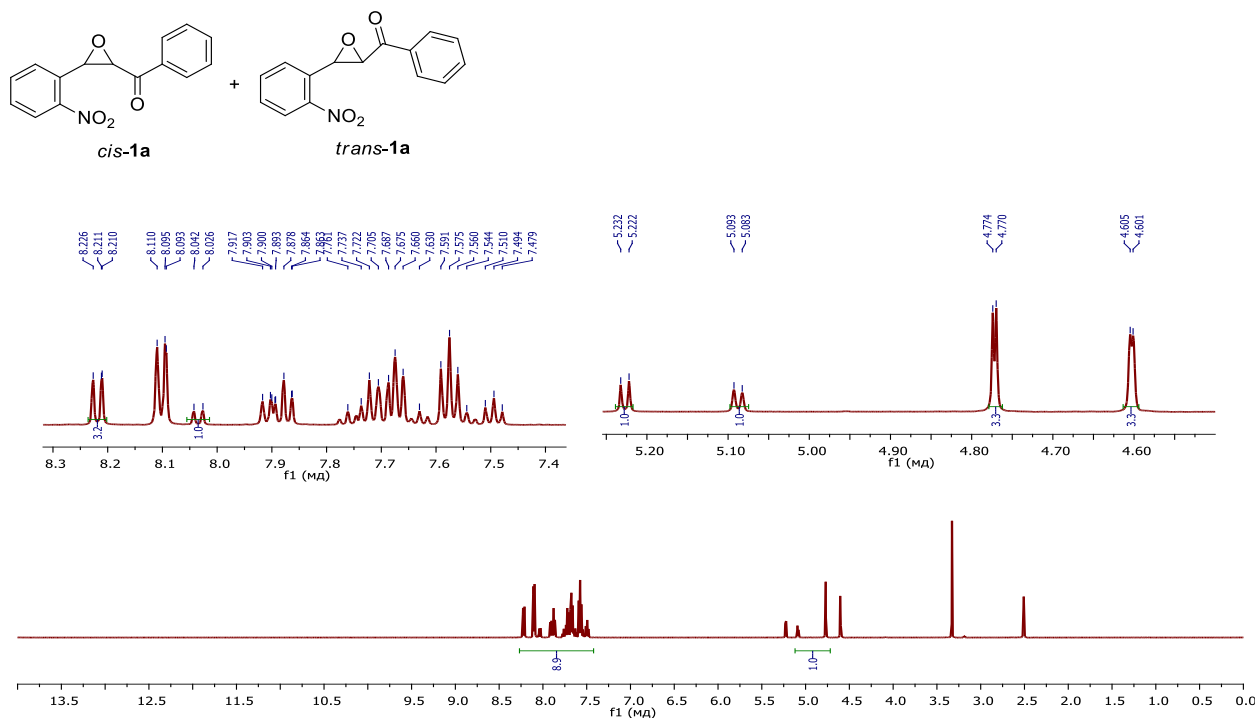


Рисунок П1 – Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) смеси *цис* и *транс* изомеров (2-(2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона **1a** (*цис:транс* = 1:3.3, осадок, выделенный из реакционной смеси).

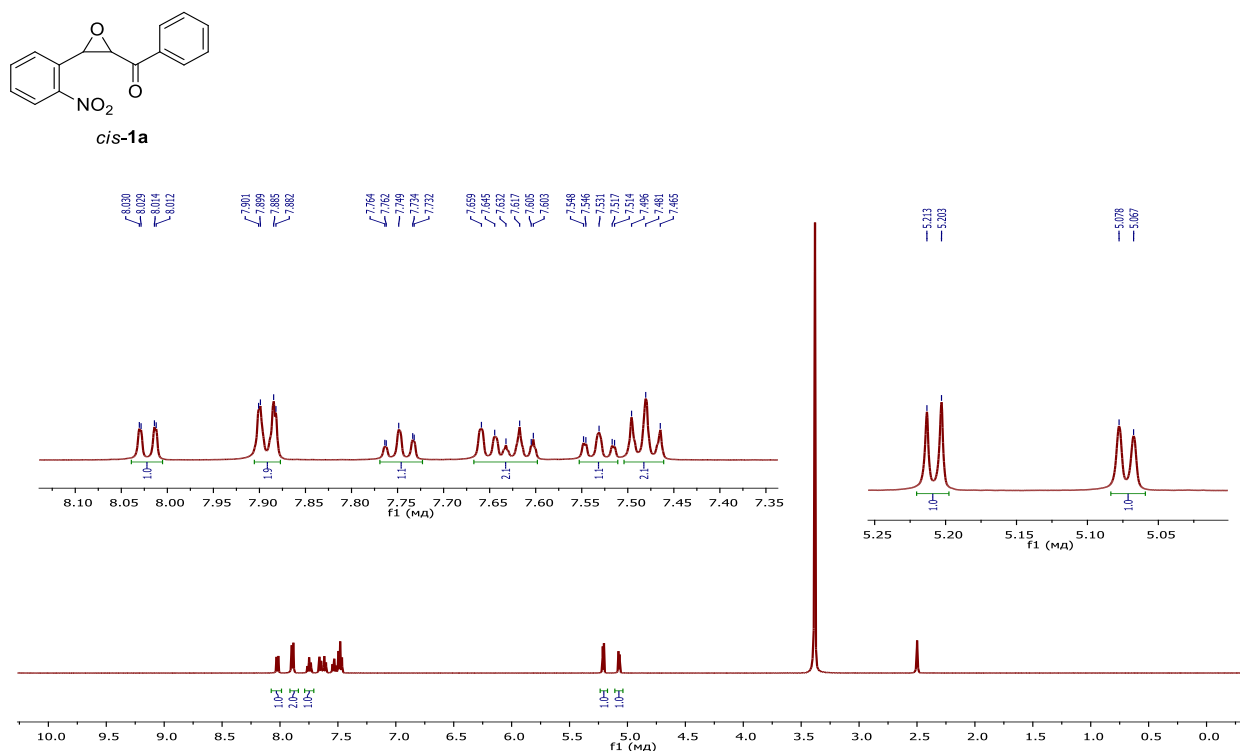


Рисунок П2 – Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) *цис*-(2-(2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона (**1a**).

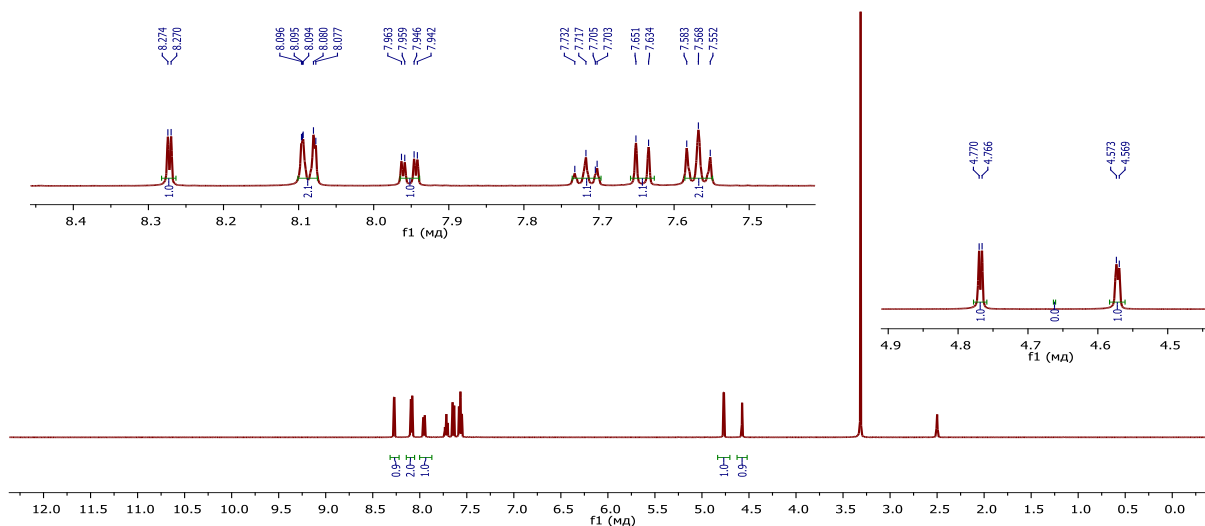
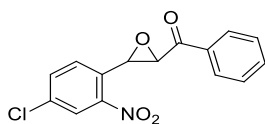


Рисунок ПЗ – Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) *транс*-(2-(4-хлоро-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона (**1e**).

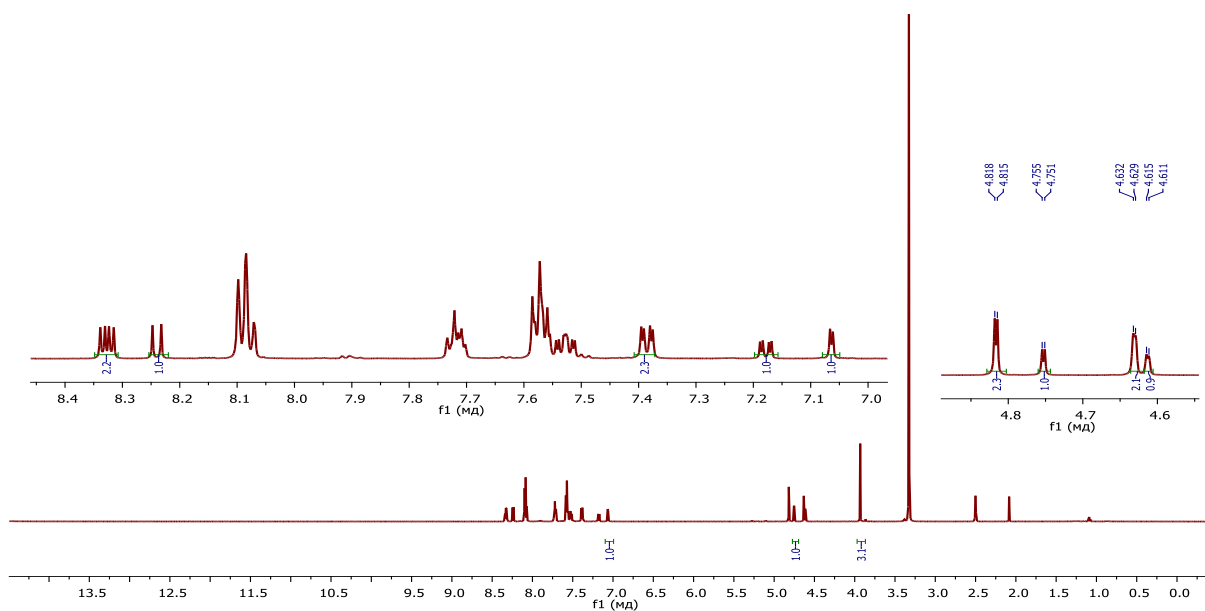
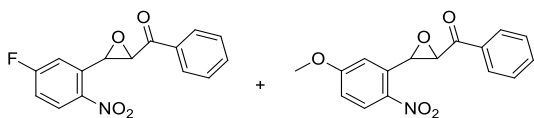


Рисунок П4 – Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) смеси *транс*-(2-(5-фтор-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона (**1i**) и *транс*-(2-(5-метокси-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона (**1j**) (**1i**:**1j** = 2:1) из реакции 5-фтор-2-нитробензальдегида с α -хлорацетофеноном.

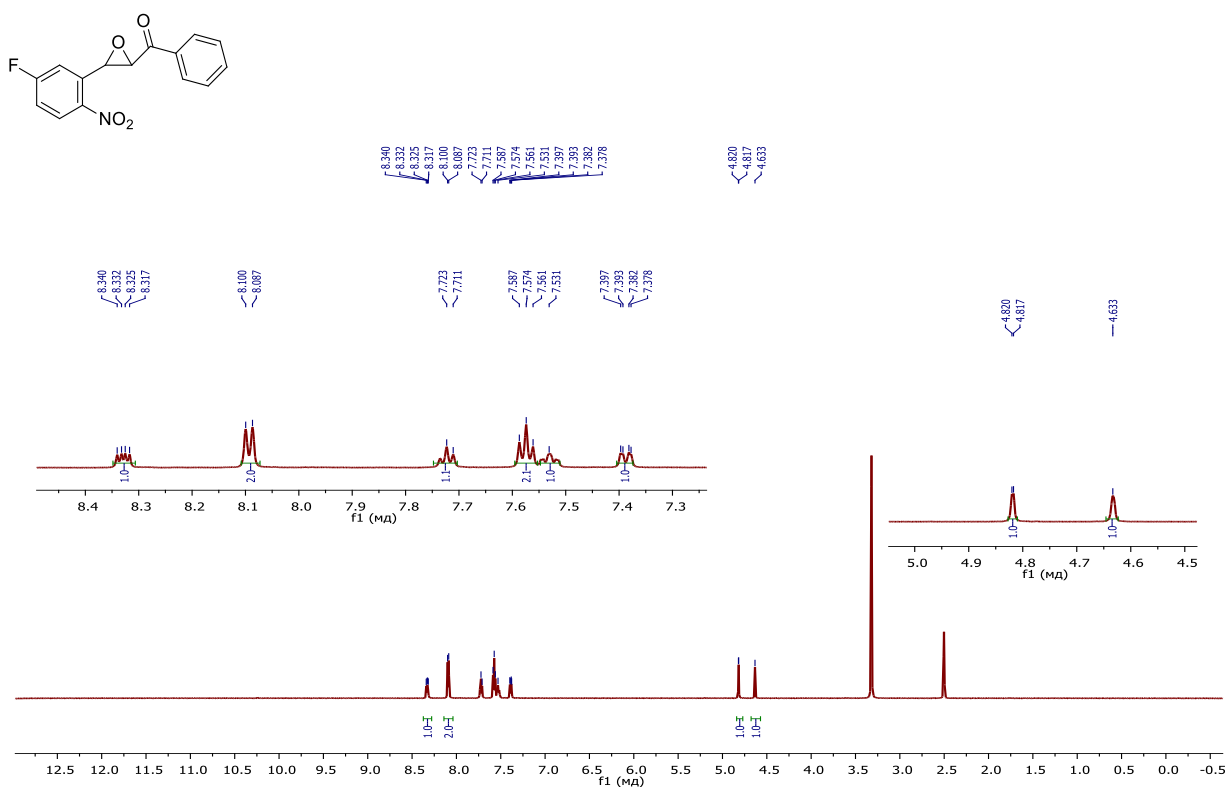


Рисунок П5 – Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆) *транс*-(2-(5-фтор-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона (**1i**).

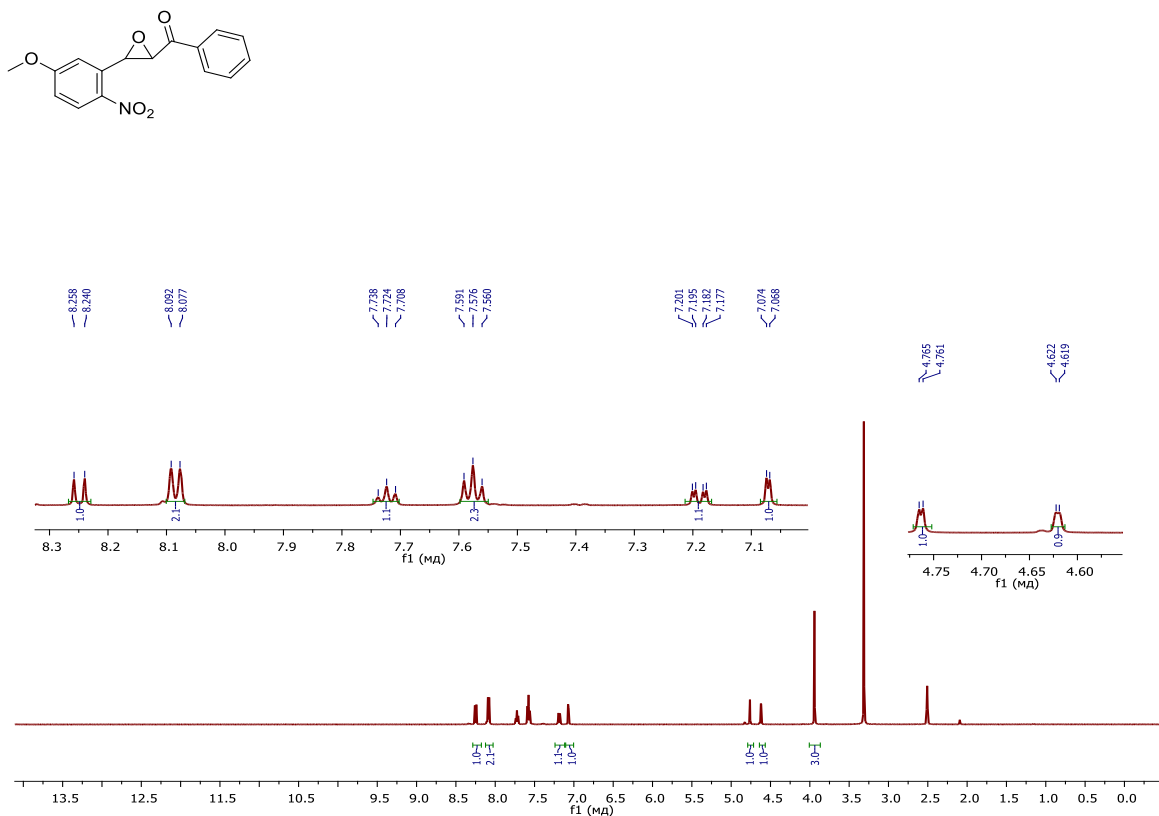


Рисунок П6 – Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-d₆) *транс*-(2-(5-метокси-2-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона (**1j**).

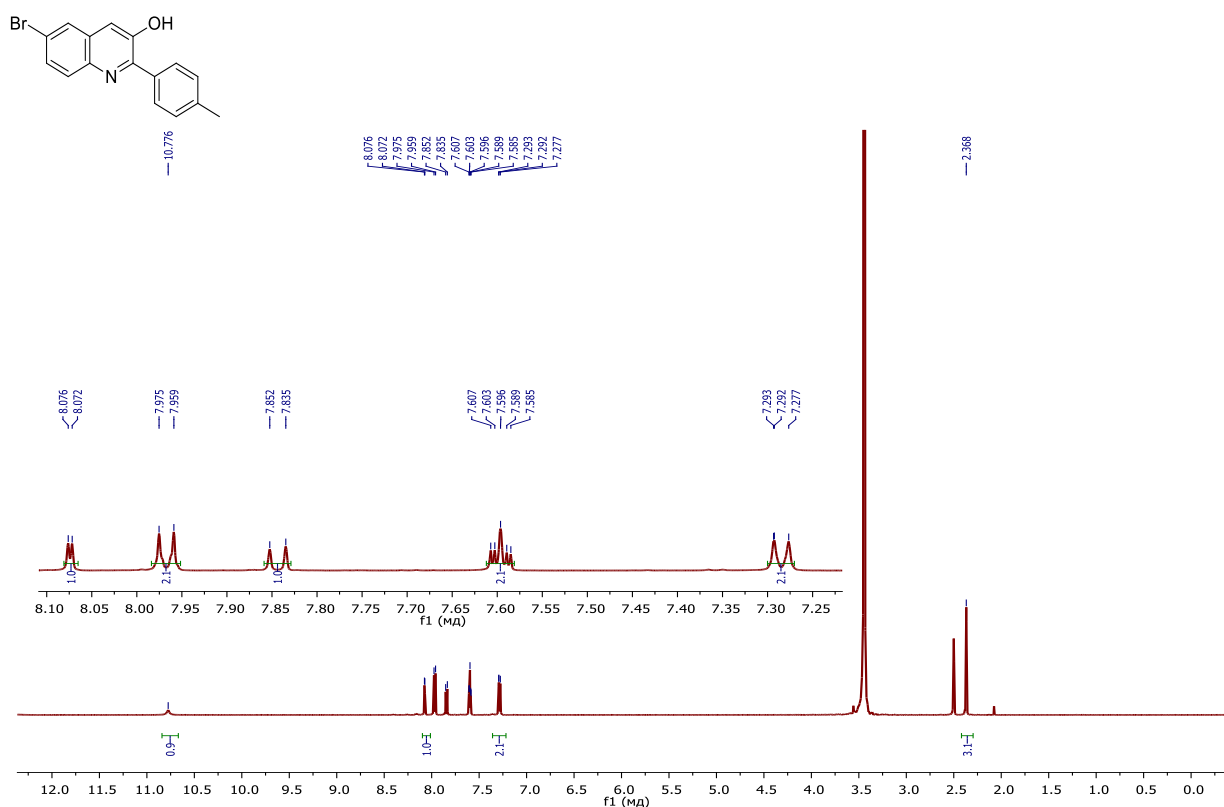


Рисунок П7 – Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 6-бром-3-гидрокси-2-(4-толил)хинолина (2I).

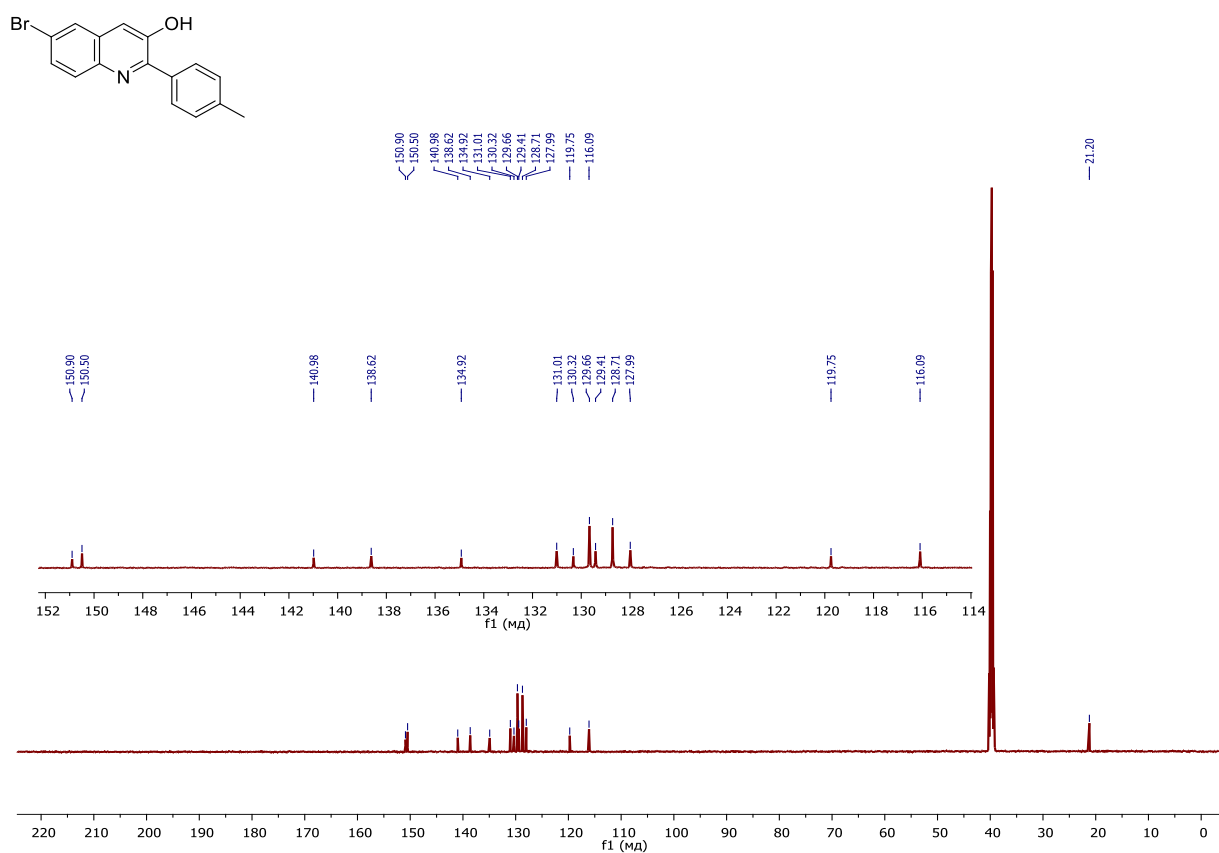


Рисунок П8 – Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 6-бром-3-гидрокси-2-(4-толил)хинолина (2I).

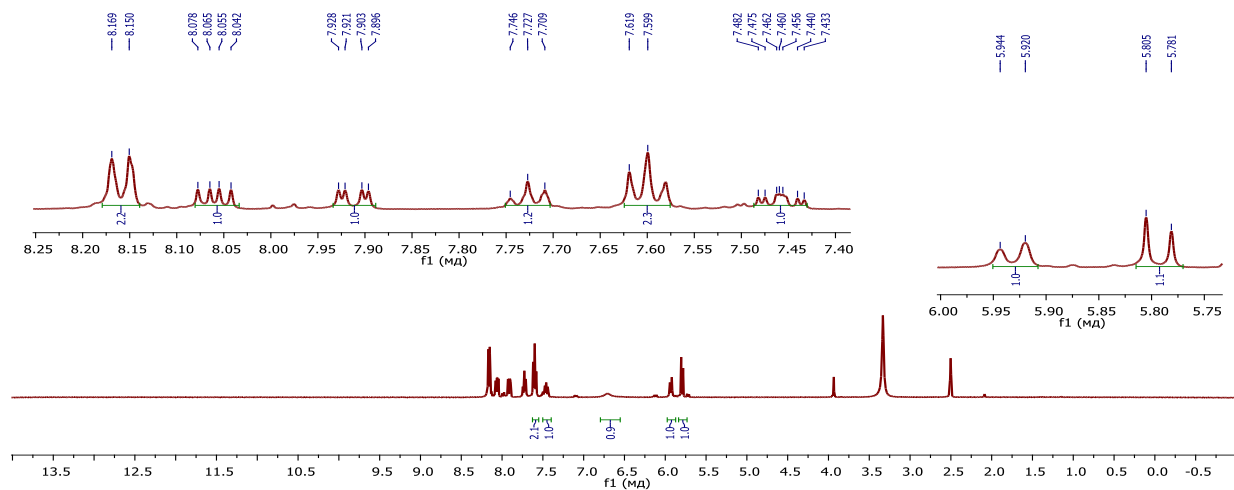
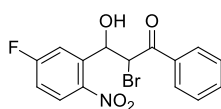


Рисунок П9 – Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 2-бром-3-гидрокси-3-(5-фтор-2-нитрофенил)-1-фенилпропан-1-она (3i).

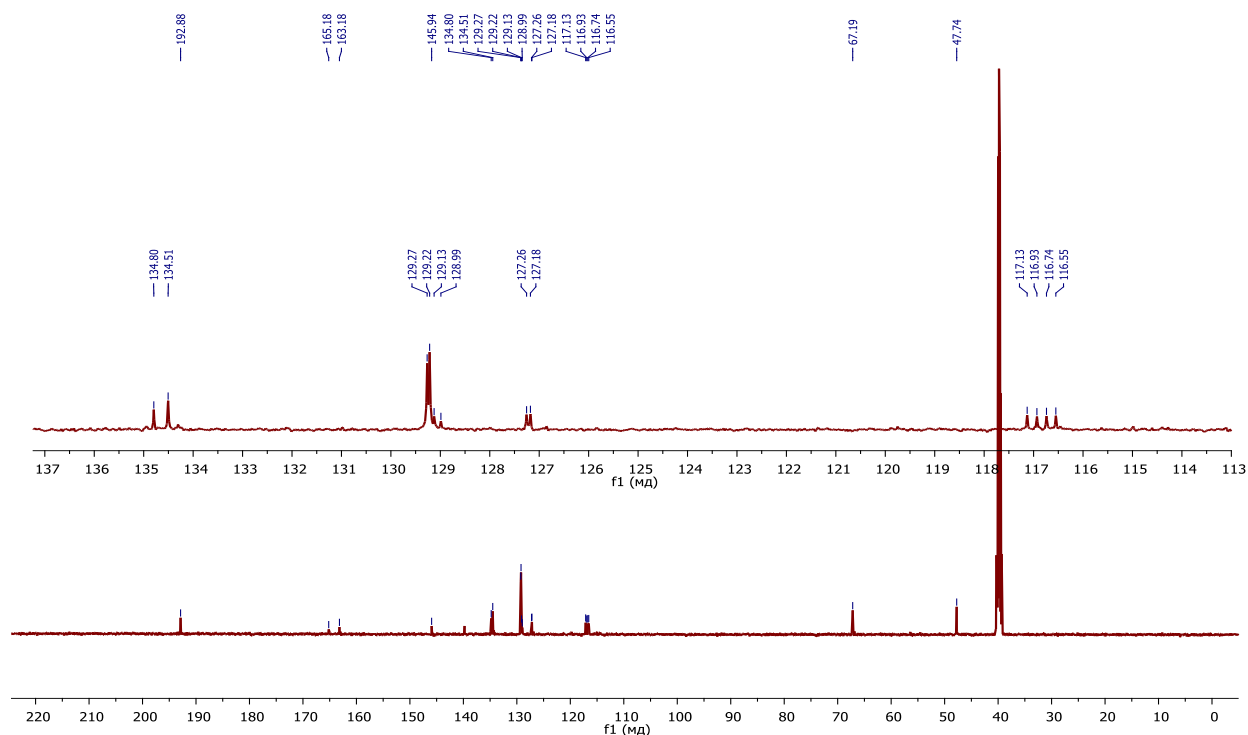
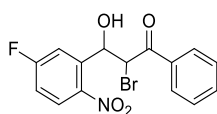


Рисунок П10 – Спектр ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆) 2-бром-3-гидрокси-3-(5-фтор-2-нитрофенил)-1-фенилпропан-1-она (3i).

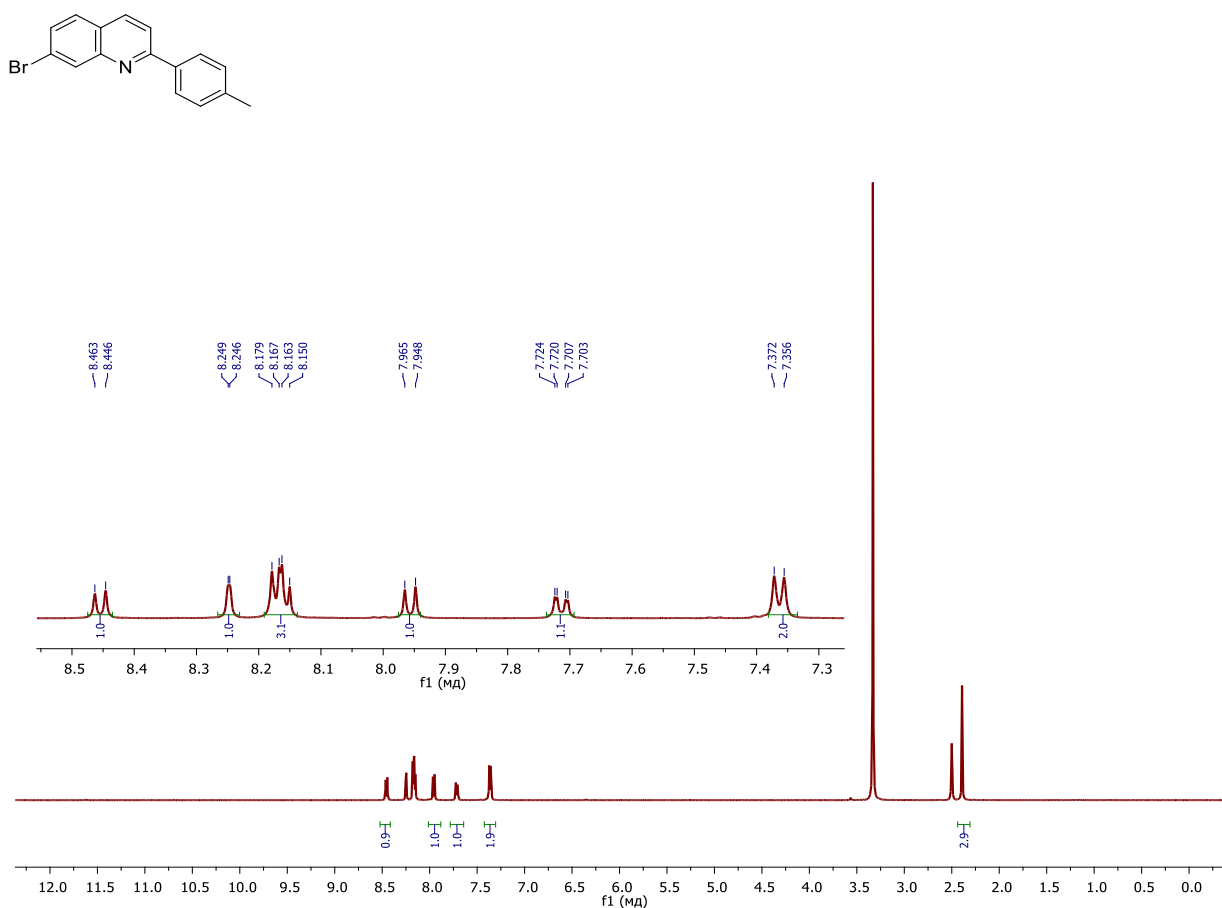


Рисунок П11 – Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 7-бром-2-(4-толил)хинолина (**4g**).

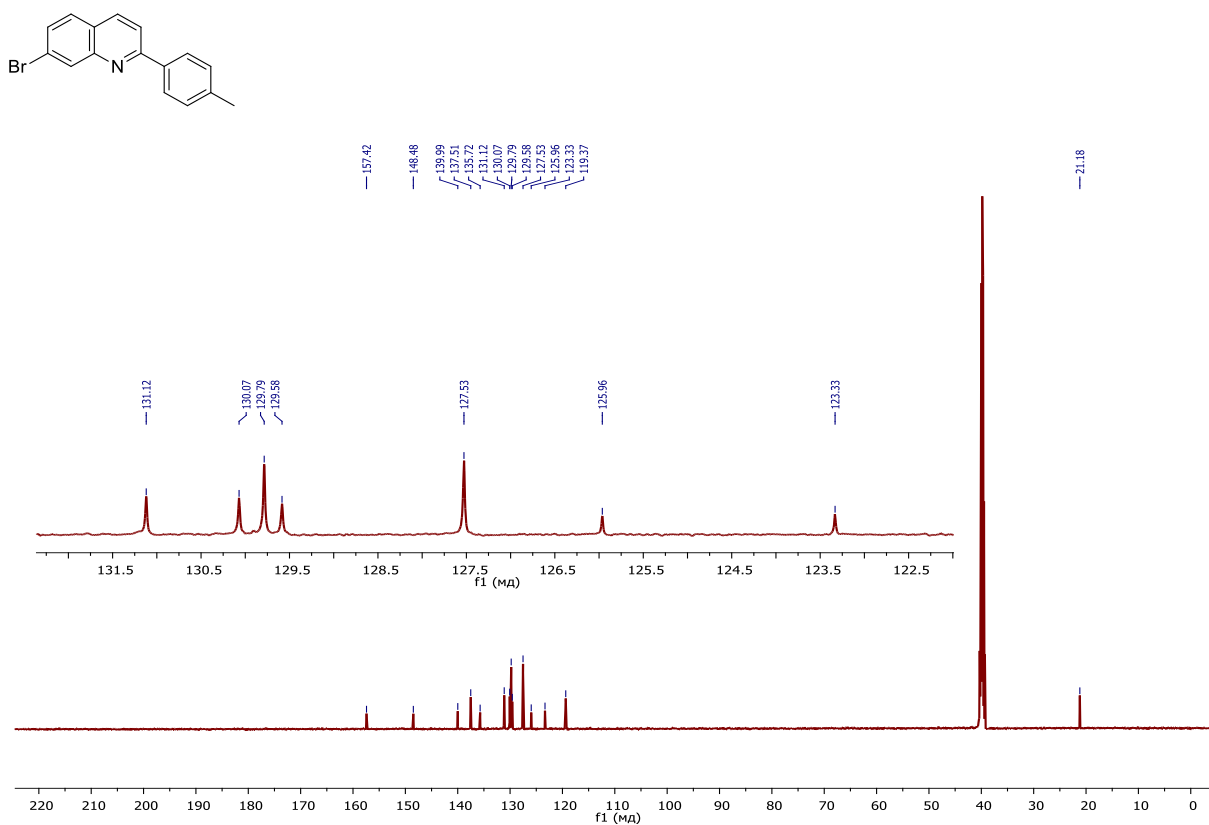
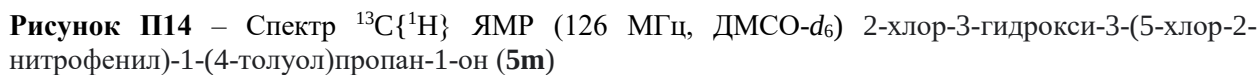
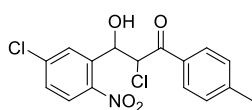
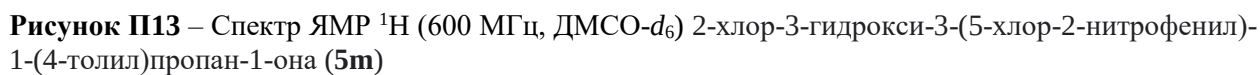


Рисунок П12 – Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 7-бром-2-(4-толил)хинолина (**4g**).



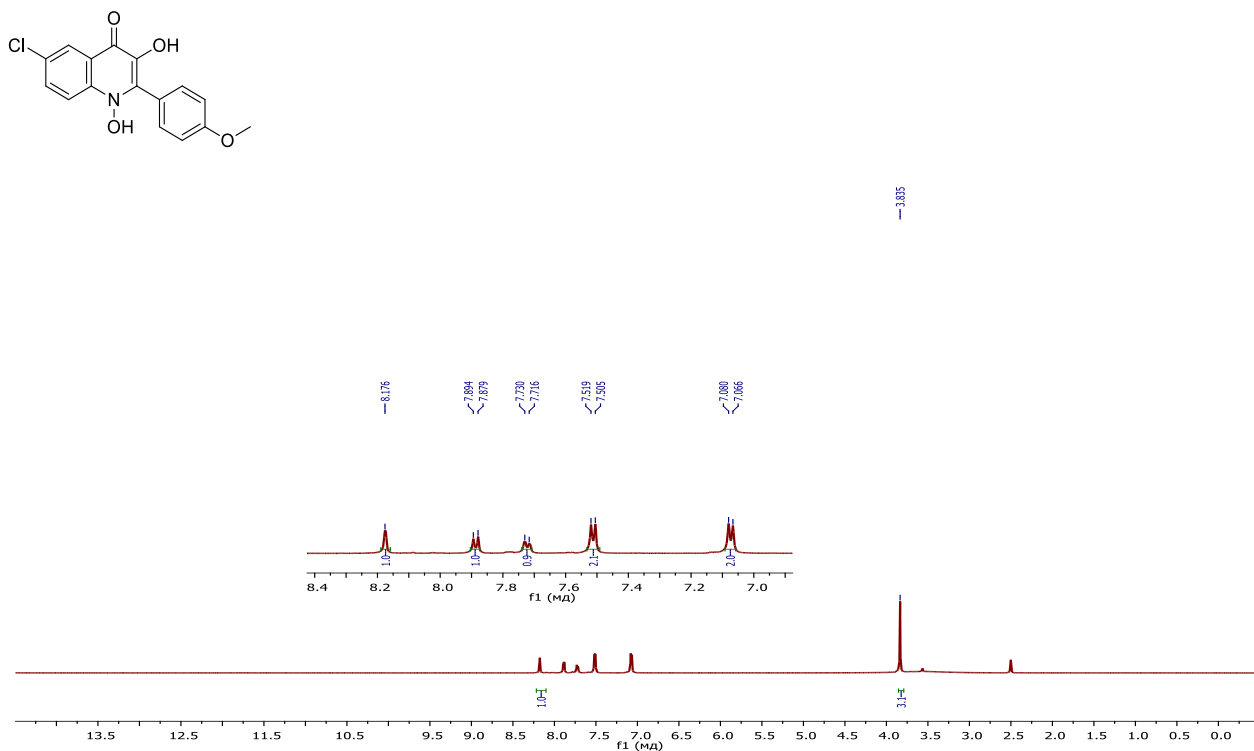


Рисунок П15 – Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-(4-метоксифенил)хинолоина (6с).

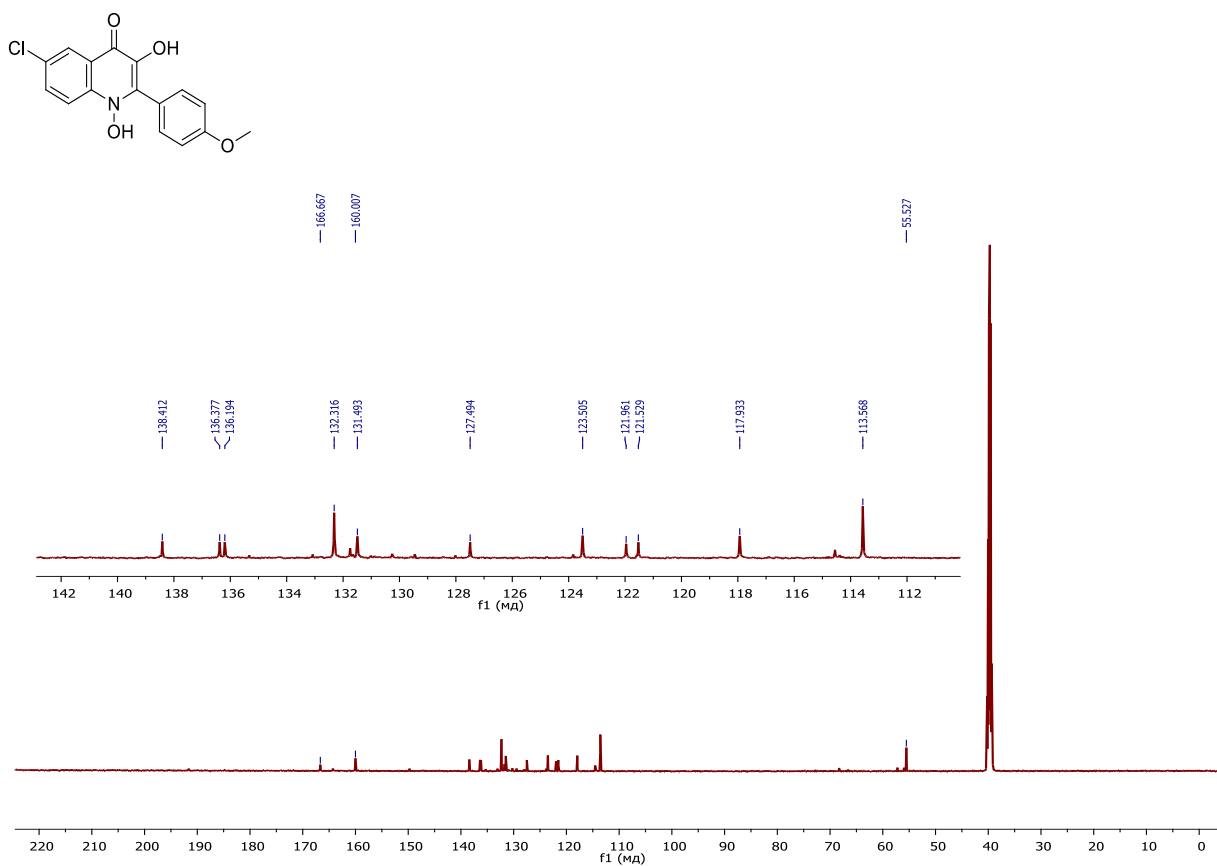


Рисунок П16 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-(4-метоксифенил)хинолоина (6с).

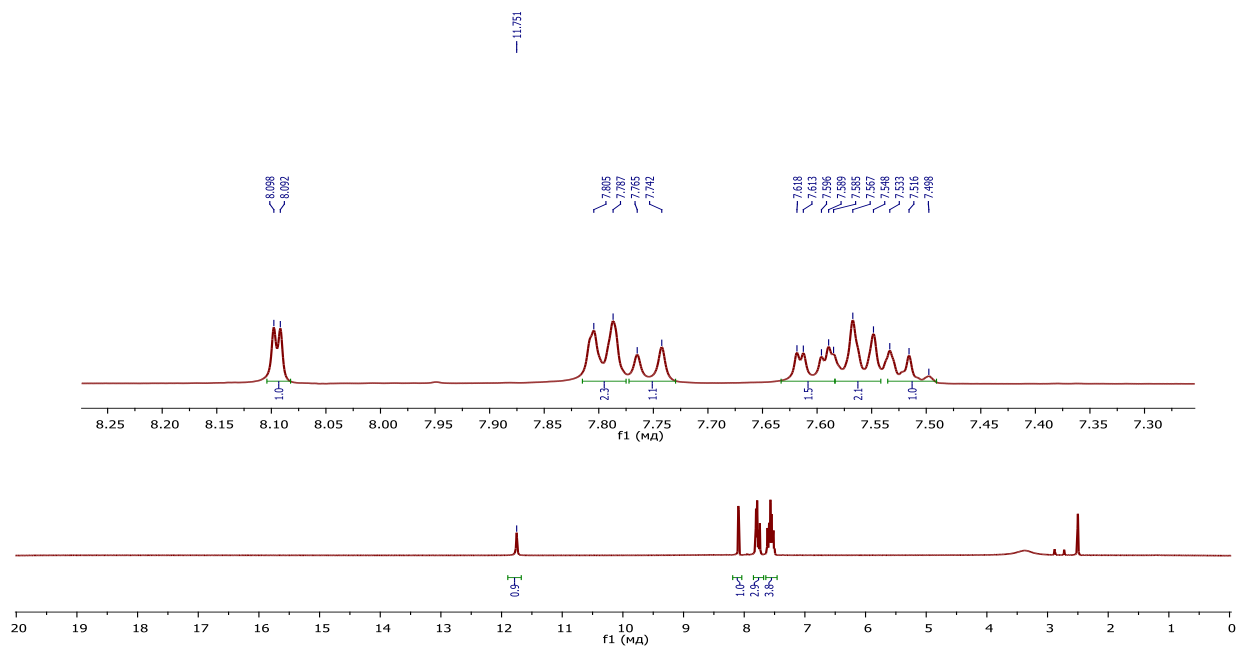
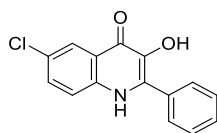


Рисунок П17 – Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆) 6-хлор-3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-она (7a).

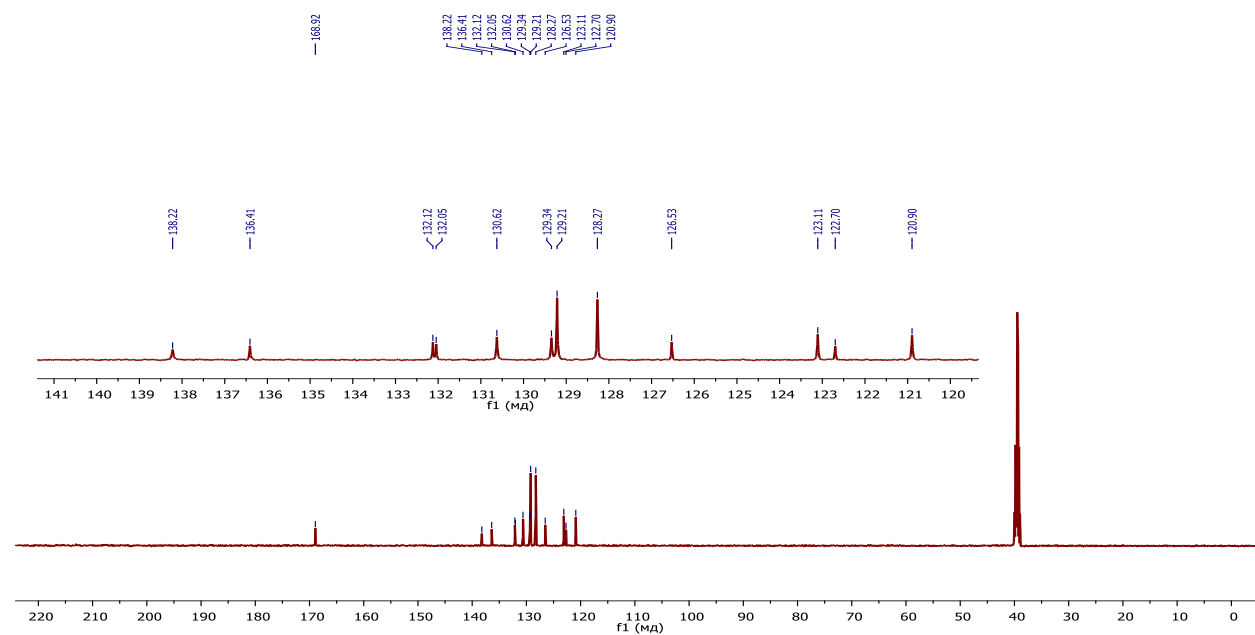
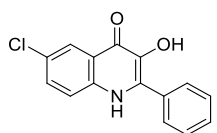


Рисунок П18 – Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (126 МГц, DMSO-*d*₆) 6-хлор-3-гидрокси-2-фенилхинолин-4-она (7a).

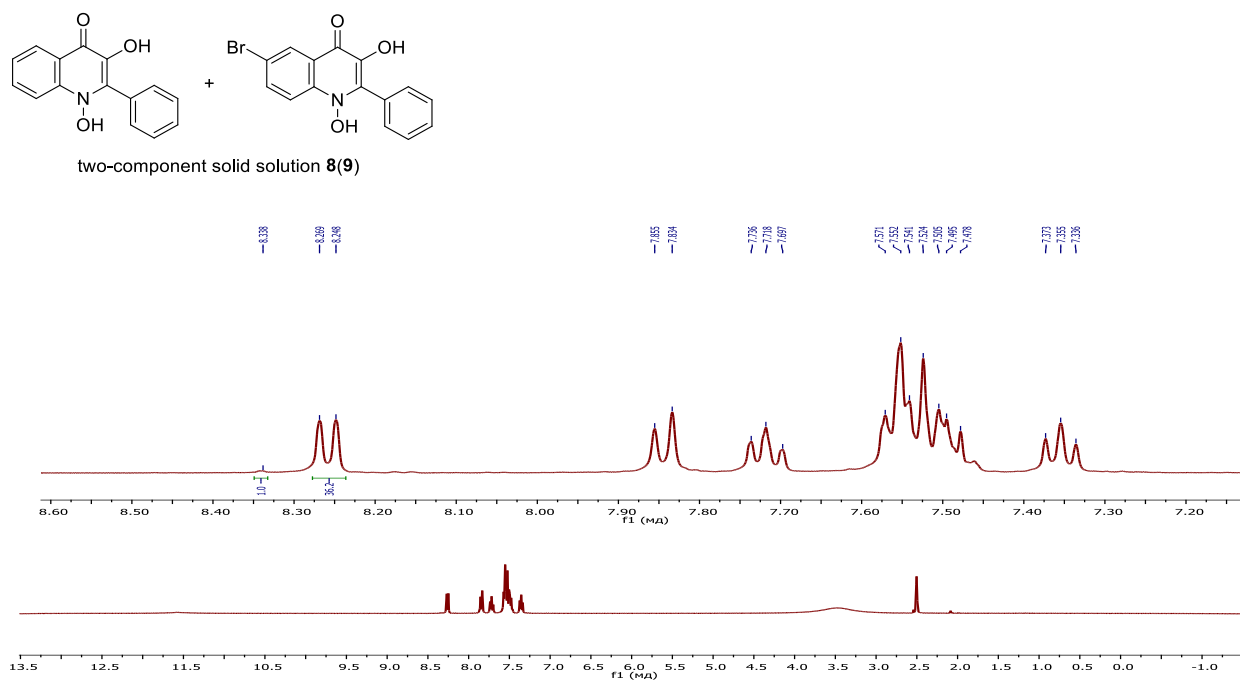


Рисунок П19 – Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) для двухкомпонентного твёрдого раствора **8**(**9**) (1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-он (**8**) (~95%) and 6-бром-1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-она (**9**) (~5%)).

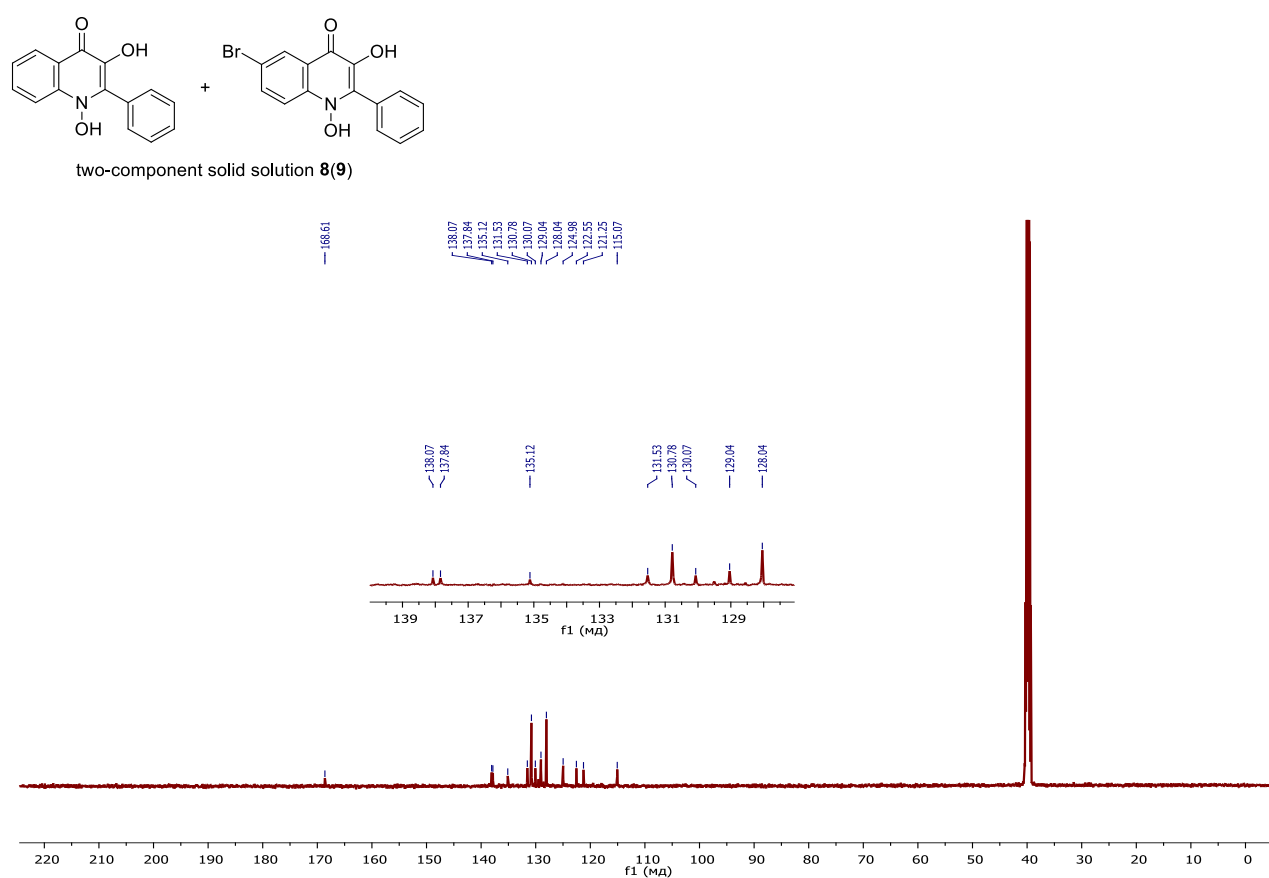


Рисунок П20 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) для двухкомпонентного твёрдого раствора **8**(**9**).

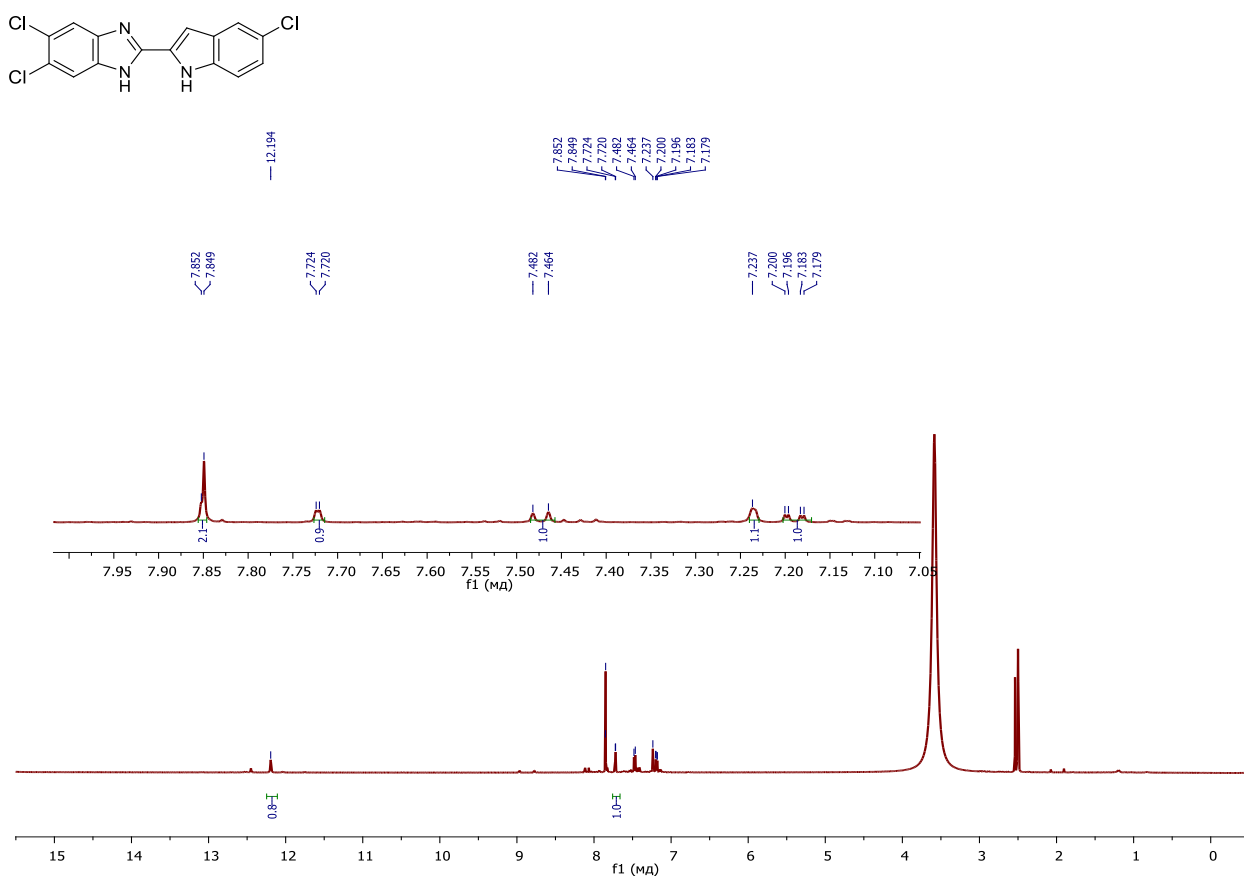


Рисунок П21 – Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) 5,6-дихлор-2-(5-хлориндол-2-ил)бенз[d]имидазола (21c).

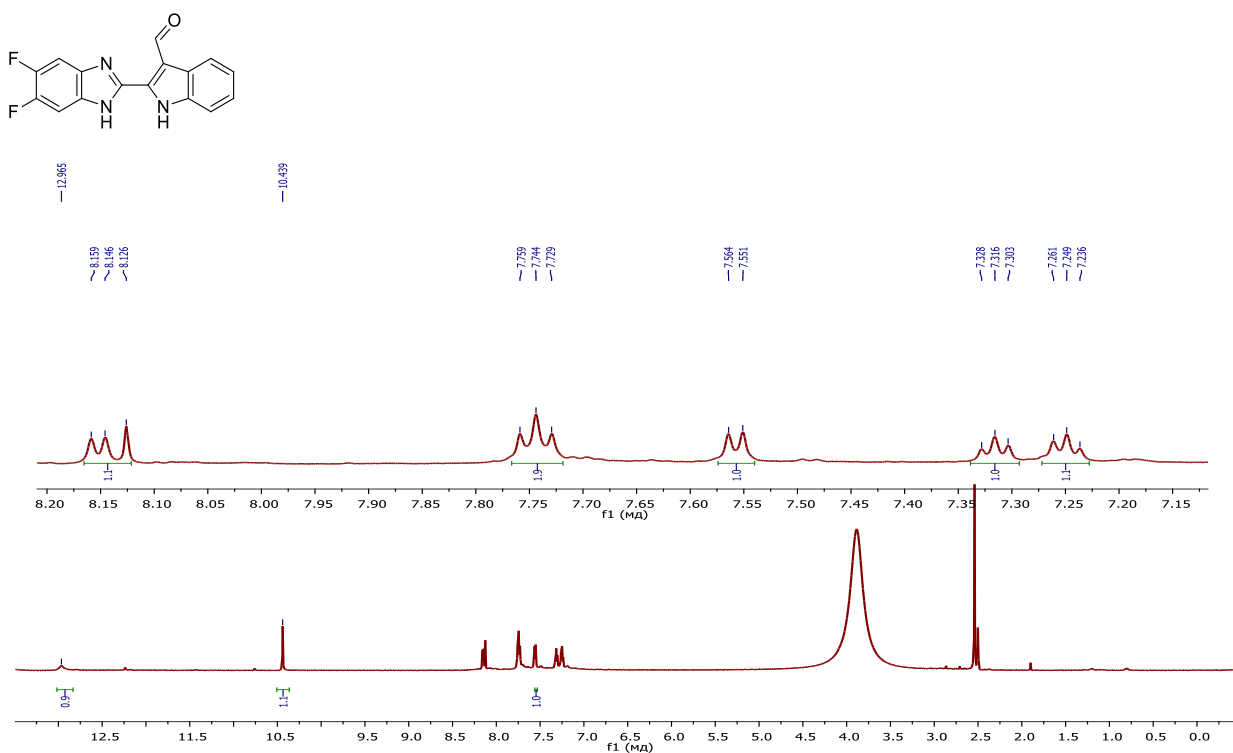


Рисунок П22 – Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) 5,6-дифтор-2-(3-формилиндол-2-ил)бенз[d]имидазола (22d).

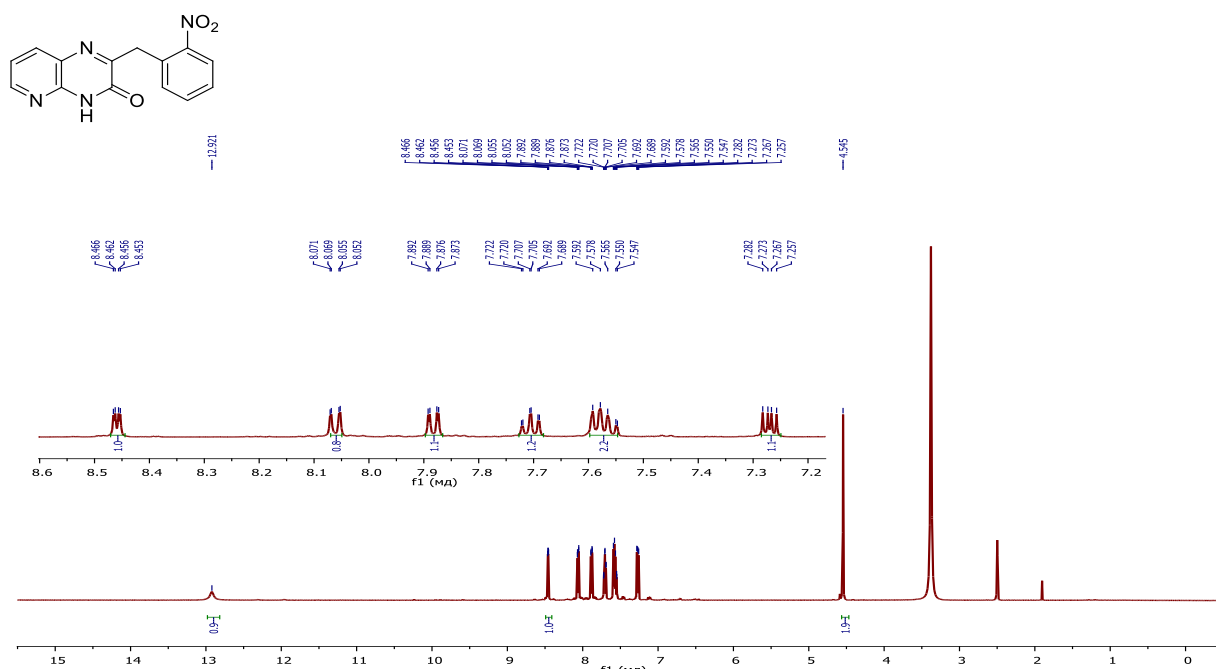


Рисунок П23 – Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆) 3-(*ortho*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пирозин-2-она (23).

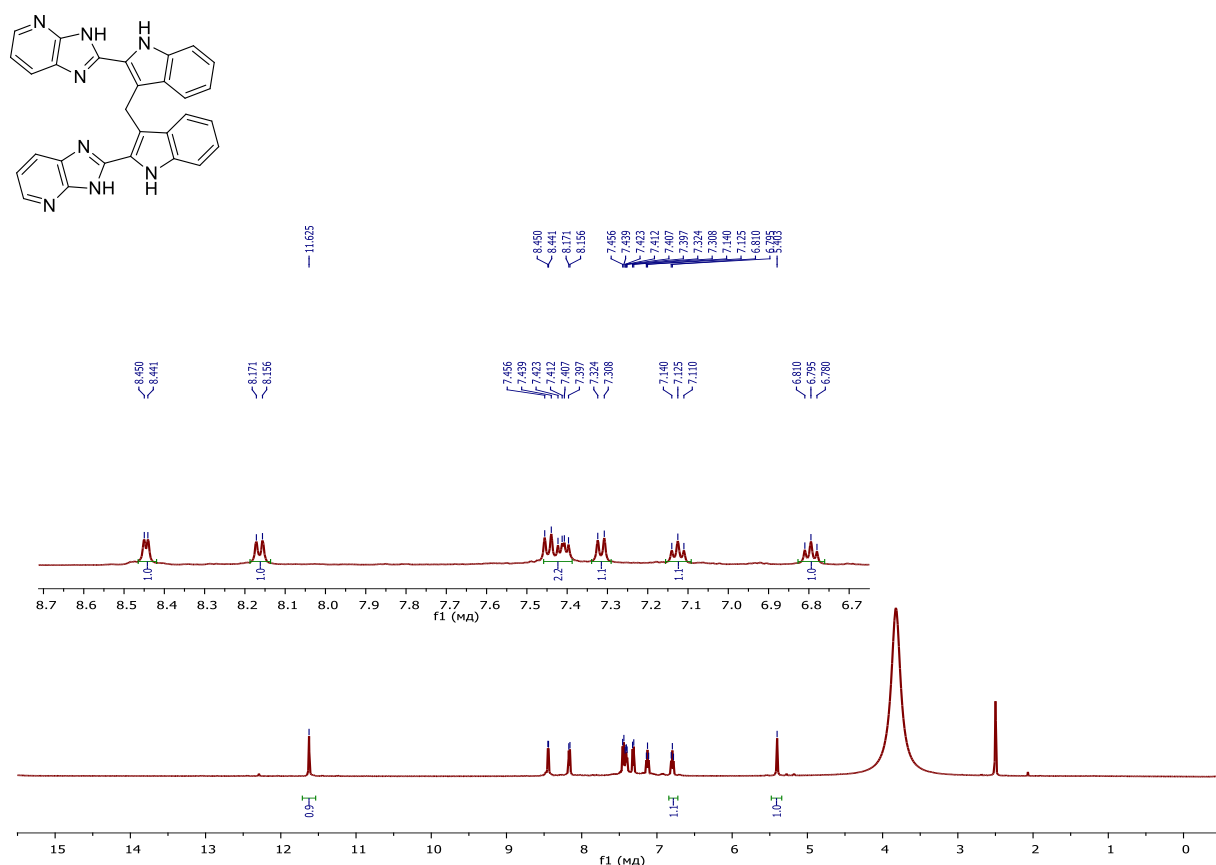


Рисунок П24 – Спектр ПМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) бис(2-(имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метана (24).

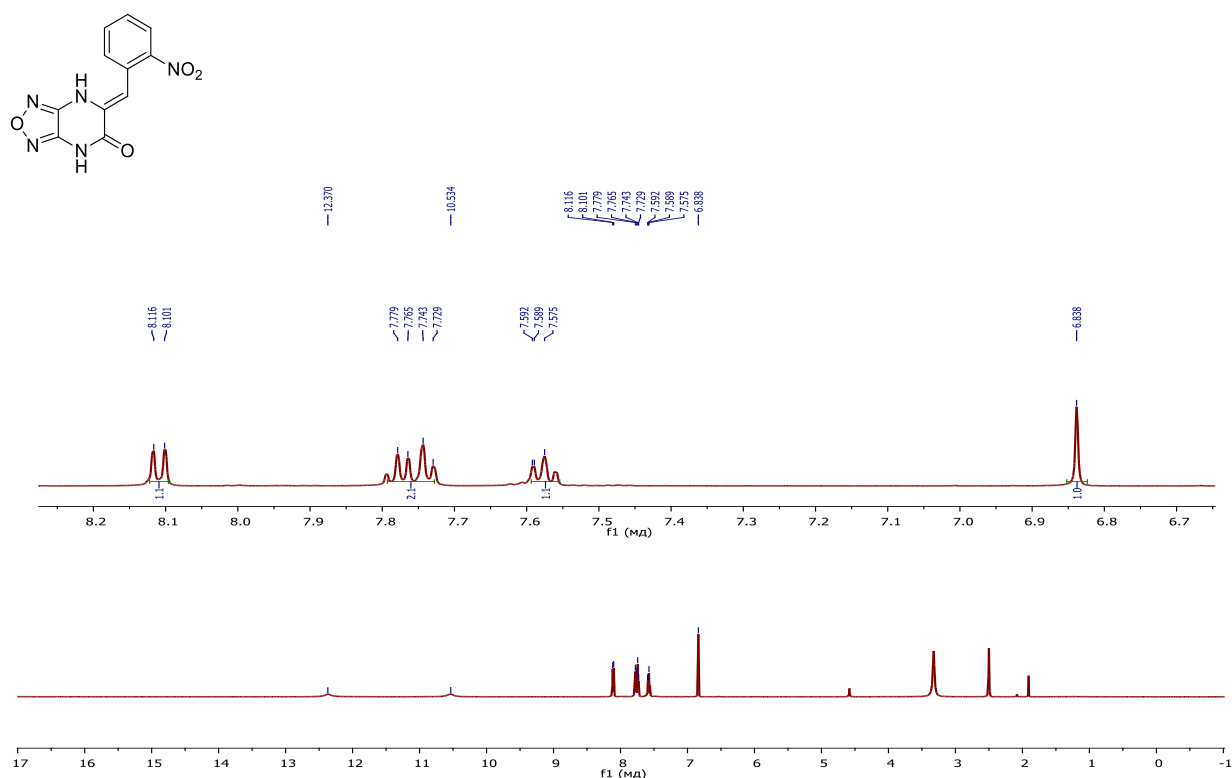


Рисунок П25 – Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) (Z)-3-(2-нитробензолиден)-3,4-дигидро-1,2,5-оксадиазол[3,4-*b*]пирозин-2-она (25).

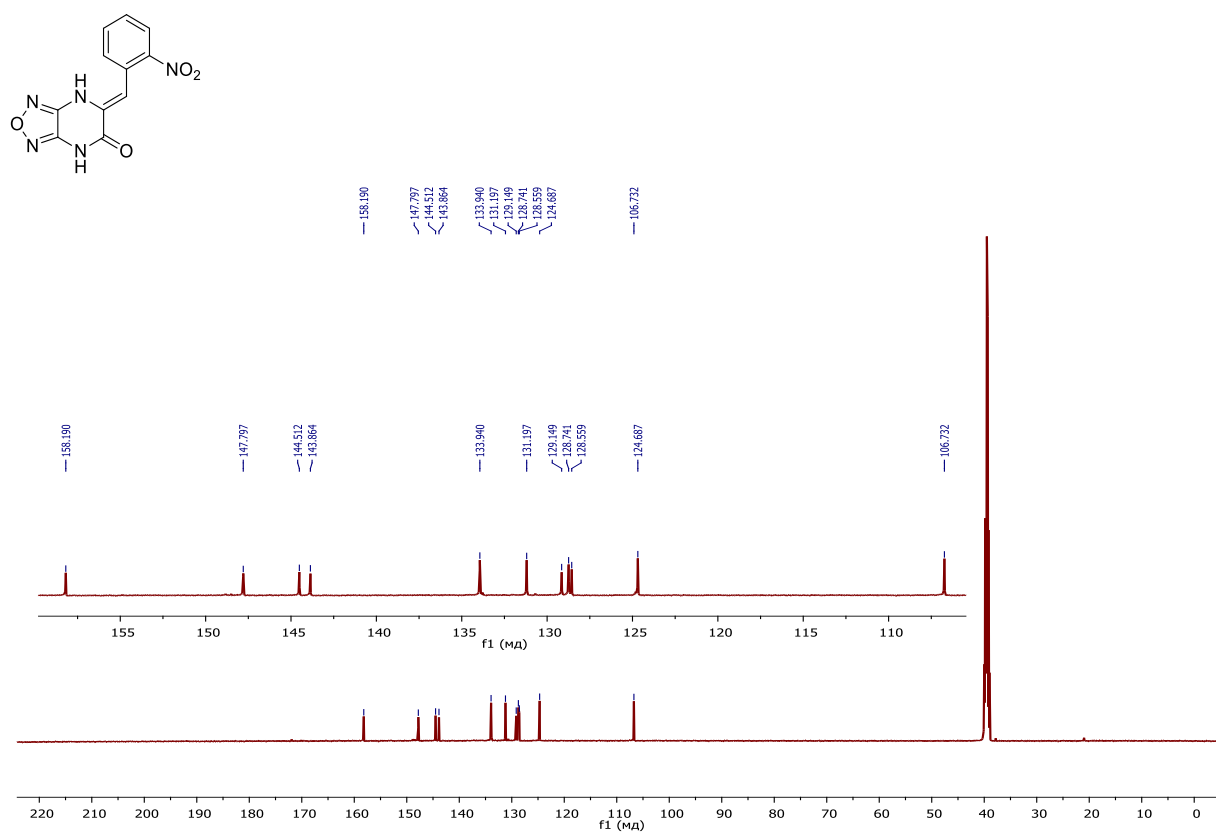


Рисунок П26 – Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) (Z)-3-(2-нитробензолиден)-3,4-дигидро-1,2,5-оксадиазол[3,4-*b*]пирозин-2-она (25).

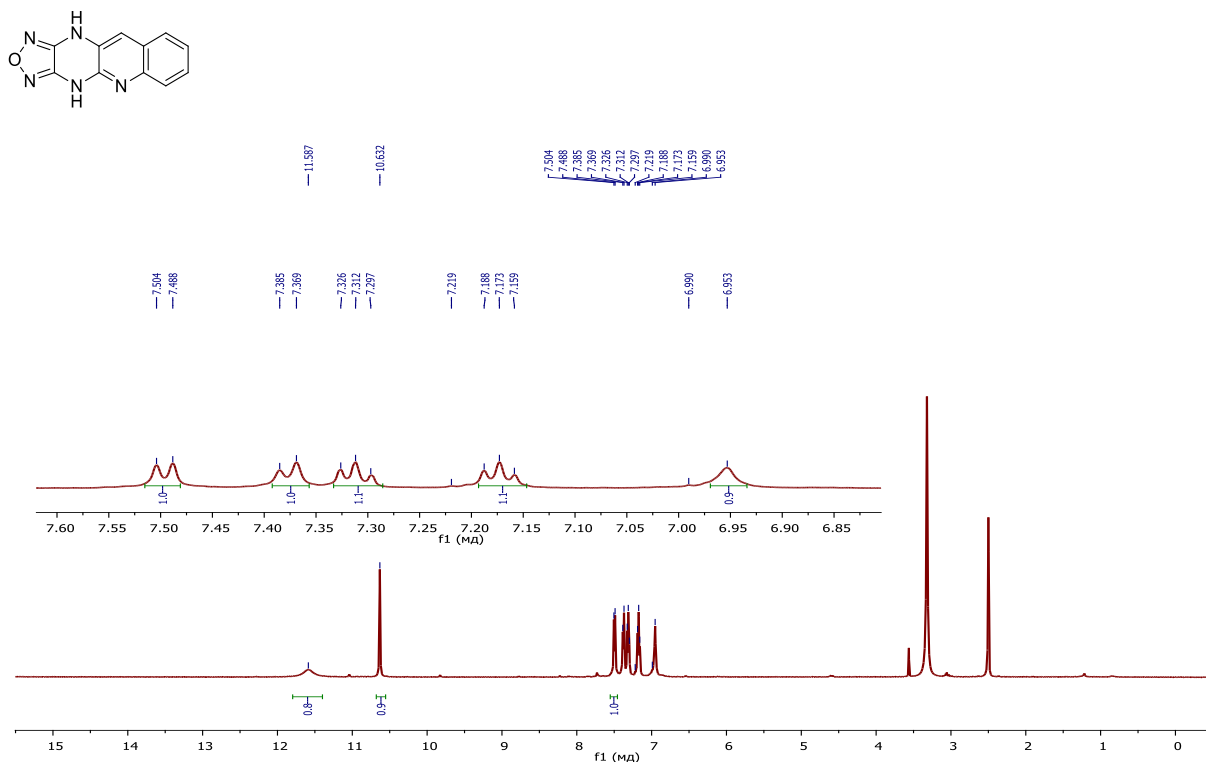


Рисунок П27 — Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиаоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолина (26).

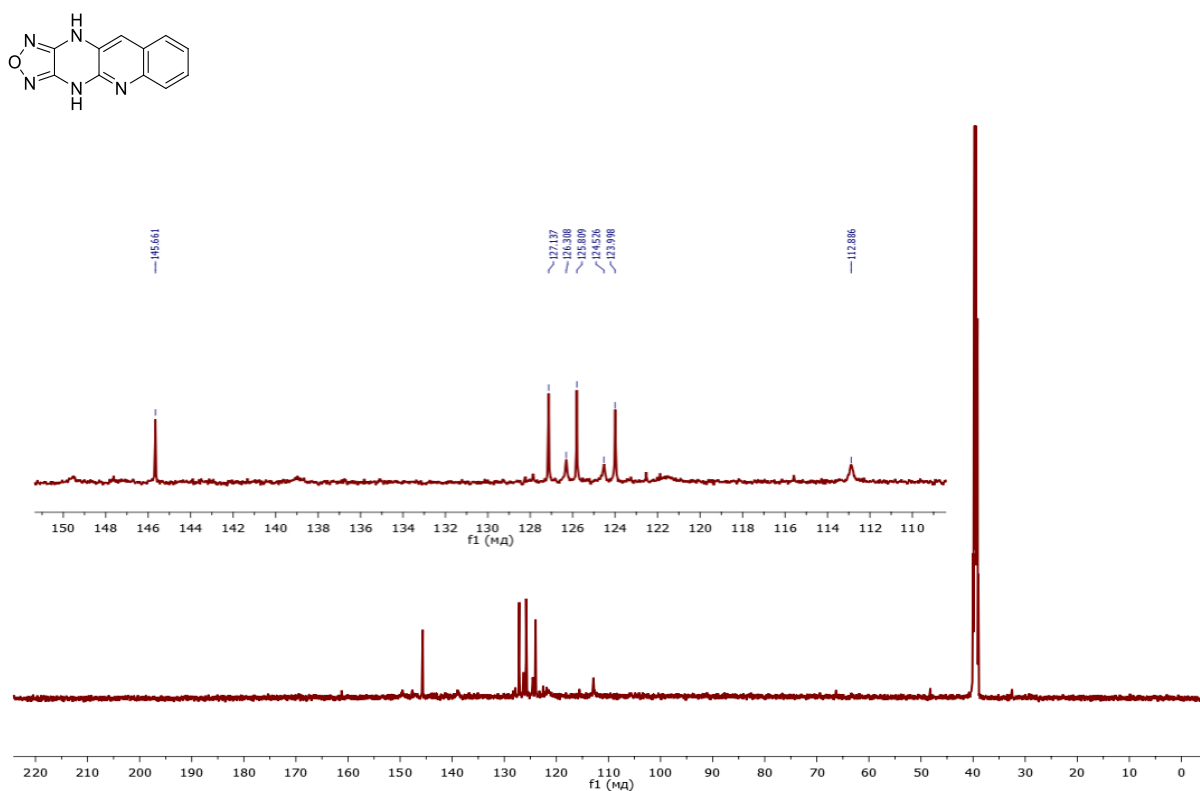


Рисунок П28 — Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиаоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолина (26)