

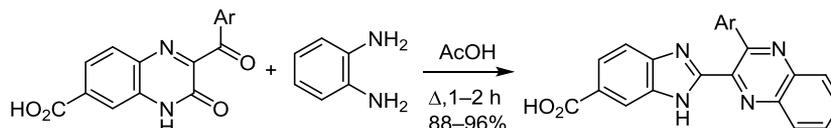
Новый метод синтеза 2-замещенных бензимидазол-5(6)-карбоновых кислот

Вахид А. Мамедов^{1,2*}, Наталья А. Жукова^{1,2}, Виктор В. Сякаев¹,
Миляуша С. Кадырова^{1,2}, Татьяна Н. Бесчастнова^{1,2},
Ильдар Х. Ризванов¹, Шамиль К. Латыпов¹

¹ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН,
ул. Академика Арбузова, 8, Казань 420088, Республика Татарстан, Россия; e-mail: mamedov@iopc.ru

² Казанский национальный исследовательский технологический университет,
ул. Карла Маркса, 68, Казань 420015, Республика Татарстан, Россия

Поступило 9.06.2017
Принято 29.06.2017



Предложен новый метод синтеза 2-замещенных бензимидазол-5(6)-карбоновых кислот. Показано, что кислотнo-катализируемая перегруппировка 2(3)-ароил-3(2)-оксо-3,4(1,2)-дигидрохиноксалин-6-карбоновых кислот под действием *орто*-фенилендиамин протекает с образованием 2-(3-арилхиноксалин-2-ил)-1*H*-бензимидазол-5(6)-карбоновых кислот. Проведены исследования спектроскопией ЯМР продукта перегруппировки – 2-(3-фенилхиноксалин-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновой кислоты, указывающие на существование его в условиях записи спектров в виде смеси двух таутомерных форм благодаря бензимидазольной таутомерии. Карбоксильная группа синтезированных бензимидазолов использована для получения новых производных.

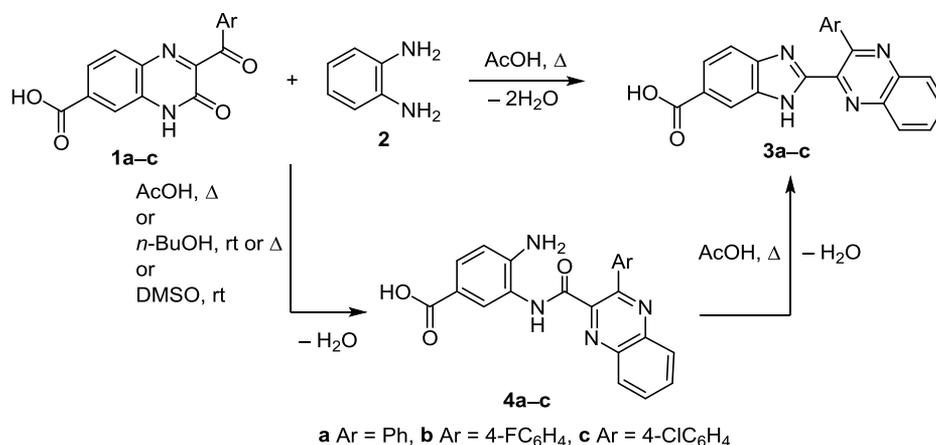
Ключевые слова: бензимидазол-5(6)-карбоновые кислоты, 2,5'-бизбензимидазолы, *орто*-фенилендиамин, 2-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-карбоновые кислоты, производные 4-аминобензойной кислоты, перегруппировка Мамедова.

Функционализированные бензимидазолы представляют собой привилегированный класс азотистых гетероциклических соединений и в последнее время привлекают значительное внимание исследователей благодаря комплексу фармацевтических свойств.¹ Замещенные бензимидазолы являются важными интермедиатами во многих органических реакциях,² а также могут выступать в качестве лигандов в металлокомплексах, что может использоваться при моделировании биологических систем.³ Среди соединений этого типа в последнее время широко исследуются бензимидазол-5(6)-карбоновые кислоты в качестве противораковых агентов⁴ и ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B вируса гепатита С (HCV NS5B RdRp).⁵ Кроме того, бензимидазол-5(6)-карбоновые кислоты являются прекурсорами в синтезе бензимидазол-5(6)-карбоксамидов – ингибиторов HCV NS5B,⁶ hKSP⁷ и непептидных антагонистов рецептора ангиотензина II AT1;⁸ бензимидазол-5-карбогидразидов – антималярийных, цитотоксических и противотуберкулезных агентов;⁹ и бибензимидазолов, например антигипертензивного лекарственного средства телмисартана (telmisartan).¹⁰

2-Арилбензимидазол-5-карбоновые кислоты были использованы для синтеза C-4'' бигидразидных боковых цепей производных 4''-*O*-бензимидазолил-кларитромицина, обладающих антибактериальной активностью.¹¹ Металлокомплексы карбогидразидов бензимидазол-5-карбоновых кислот проявляют противораковую активность,¹² бензимидазол-5-карбоксамидины – антистафилококковое действие,¹³ бензимидазол-5-карбоксамиды являются потенциальными селективными ингибиторами JAK1,¹⁴ бензимидазол-5-карбоксилаты проявляют антимикобактериальную активность,¹⁵ являются потенциальными хемотерапевтическими агентами¹⁶ и ингибиторами SIRT1 и SIRT2.¹⁷

Несмотря на широкий спектр биологической активности этих соединений и интереса к ним синтетиков, существует всего два синтетических подхода к бензимидазол-5(6)-карбоновым кислотам. Они базируются на реакциях вицинальных диаминобензойных кислот с альдегидами и кетонами (реакция Вайденахагена),^{4b,9,18} в одном случае, и с карбоновыми кислотами и их производными (реакция Филлипса–Ладенбурга)¹⁹ – в другом. Обе эти реакции зачастую требуют высоких температур, длительного реакционного

Схема 1



времени и жестких дегидратирующих реагентов, таких как сильные минеральные кислоты, которые ограничивают использование источника одноуглеродного фрагмента для построения бензимидазольного цикла. Синтез же 2-оксохиноксалинкарбоновых кислот реакцией вицинальных диаминобензойных кислот с производными пировиноградной кислоты (реакция Хинсберга–Кёрнера) осуществляется в мягких условиях и с количественными выходами. Учитывая этот факт и принимая во внимание то, что производные хиноксалин-2(1*H*)-онов под действием нуклеофильных реагентов с высокими выходами перегруппировываются в бензимидазолы (перегруппировка Мамедова),²⁰ в настоящей работе мы описываем новый эффективный метод синтеза бензимидазолкарбоновых кислот из легкодоступных 2-ароил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-карбоновых кислот **1**.

Реакции оксохиноксалинкарбоновых кислот **1a,b** с орто-фенилендиамином (OPDA) (**2**) в кипящей AcOH в течение 1 ч идут с образованием с высокими выходами соответствующих продуктов перегруппировки – 2-(3-арилхиноксалин-2-ил)-1*H*-бензимидазол-5(6)-карбоновых кислот **3a,b** (схема 1, табл. 1). Проведение реакции оксохиноксалинкарбоновой кислоты **1c** с OPDA (**2**) в аналогичных условиях, по данным спектроскопии ЯМР ¹H, приводит к образованию смеси конечного и промежуточного продуктов перегруппировки **3c/4c** в приблизительно равных соотношениях. В этом случае для полного завершения реакции необходимо 2 ч. Образование промежуточного соединения – производного 4-аминобензойной кислоты **4a** – из оксохиноксалинкарбоновой кислоты **1a** и OPDA (**2**) протекает также в ДМСО при комнатной температуре в течение 3 сут и в *n*-BuOH как при комнатной температуре в течение 4 сут, так и при кипячении в течение 15 мин (схема 1, табл. 1). Однако с большим выходом (69%) и за короткое время (1 мин) соединение **4a** было получено при кипячении оксохиноксалинкарбоновой кислоты **1a** с OPDA (**2**) в AcOH (схема 1, табл. 1). При проведении реакции оксохиноксалинкарбоновых кислот **1b,c** с OPDA (**2**) в кипящей AcOH соответствующие промежуточные соединения **4b,c** образуются в течение 5 мин. Кипячение промежуточных продуктов **4a–c** в

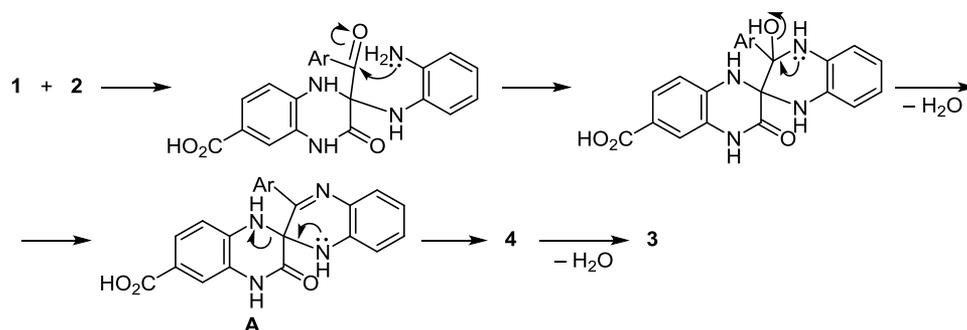
Таблица 1. Выходы 2-(3-арилхиноксалин-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоновых кислот **3a–c** и 4-амино-3-(3-арилхиноксалин-2-карбоксамидо)бензойных кислот **4a–c**

Реагенты	Условия	Продукт	Выход, %
1a + 2	AcOH, Δ, 1 ч	3a	96
1b + 2	AcOH, Δ, 1 ч	3b	88
1c + 2	AcOH, Δ, 2 ч	3c	91
1a + 2	AcOH, Δ, 1 мин	4a	69
1a + 2	<i>n</i> -BuOH, 20 °C, 4 сут	4a	61
1a + 2	<i>n</i> -BuOH, Δ, 15 мин	4a	53
1a + 2	ДМСО, 20 °C, 3 сут	4a	62
1b + 2	AcOH, Δ, 5 мин	4b	46
1c + 2	AcOH, Δ, 5 мин	4c	60
4a	AcOH, Δ, 1 ч	3a	99
4b	AcOH, Δ, 1 ч	3b	95
4c	AcOH, Δ, 2 ч	3c	98

AcOH в течение 1–2 ч приводит к конечным продуктам перегруппировки **3a–c** с почти количественными выходами (схема 1, табл. 1).

Механизм образования бензимидазолкарбоновых кислот **3** на первоначальных стадиях процесса включает формирование спиропроизводных – 3'-арил-3-оксо-3,4-дигидро-1*H*,1'*H*-2,2'-спироби[хиноксалин]-6-карбоновых кислот **A** – в результате присоединения одной из аминогрупп OPDA (**2**) к атому С-3 хиноксалин-2(1*H*)-она и нуклеофильной атаки другой аминогруппы OPDA (**2**) по карбонильной группе бензоильного фрагмента у атома С-3 хиноксалин-2(1*H*)-она **1** с последующим отщеплением воды. Перегруппировка спиробихиноксалин-6-карбоновой кислоты **A** происходит в результате протекания каскадных процессов: а) кислотно-катализируемого раскрытия цикла с расщеплением связи С(3)–N(4) в спиросоединениях **A** с образованием 4-амино-3-(3-арилхиноксалин-2-карбоксамидо)бензойных кислот **4**; б) внутримолекулярной нуклеофильной атаки аминогруппы по карбонильной группе карбамоильного фрагмента в соединениях **4** с последующим

Схема 2



отщеплением второй молекулы воды и образованием конечных продуктов **3** (схема 2). Подтверждением этого механизма служит образование спиропроизводных, подобных спиросоединениям **A**, в реакциях хиноксалинонов с другими бинуклеофильными реагентами^{21a,b} и 2-аминоанилидов, подобных соединениям **4**, в реакциях азахиноксалинонов с OPDA.^{21c}

Исходные соединения – 2-ароил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-карбоновые кислоты **1a–c** – были получены в три стадии^{21c,22} из арилхлорпируватов **5a–c** и 3,4-диаминобензойной кислоты (**6**) через хлорпроизводные **7, 8** и азиды **9, 10** в виде смеси с региоизомерными им 3-ароил-2-оксо-1,2-дигидрохиноксалин-6-карбоновыми кислотами **1'a–c** с хорошими суммарными выходами (схема 3). В индивидуальном виде соединения **1a–c** были выделены перекристаллизацией смеси региоизомеров **1a–c/1'a–c** из AcOH с выходами 51, 42 и 44% соответственно (схема 3, n/i – соединения не выделены).

По данным спектров ЯМР ¹H, соединение **3a** в растворе ДМСО-*d*₆ существует в виде двух таутомерных форм **3aA** и **3aB** (45:55), отличающихся положением карбоксильной группы (схема 4), что является следствием бензимидазольной таутомерии. Следует отметить, что реакция смеси региоизомерных 2-бензоил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-карбоновой кислоты (**1a**) и 3-бензоил-2-оксо-1,2-дигидрохиноксалин-6-карбоновой кислоты (**1'a**) с OPDA (**2**) идет аналогично с образованием смеси таутомерных продуктов **3aA** и **3aB** в таком же соотношении.

В соединении **3a** обмен таутомерных форм медленный в шкале ЯМР. В пользу обмена **3aA**↔**3aB** свидетельствует "перекрестный" обмен химических сдвигов ядер H-4, H-7 и C-3a, C-7a. Пики протонов H-4(7)

Схема 3

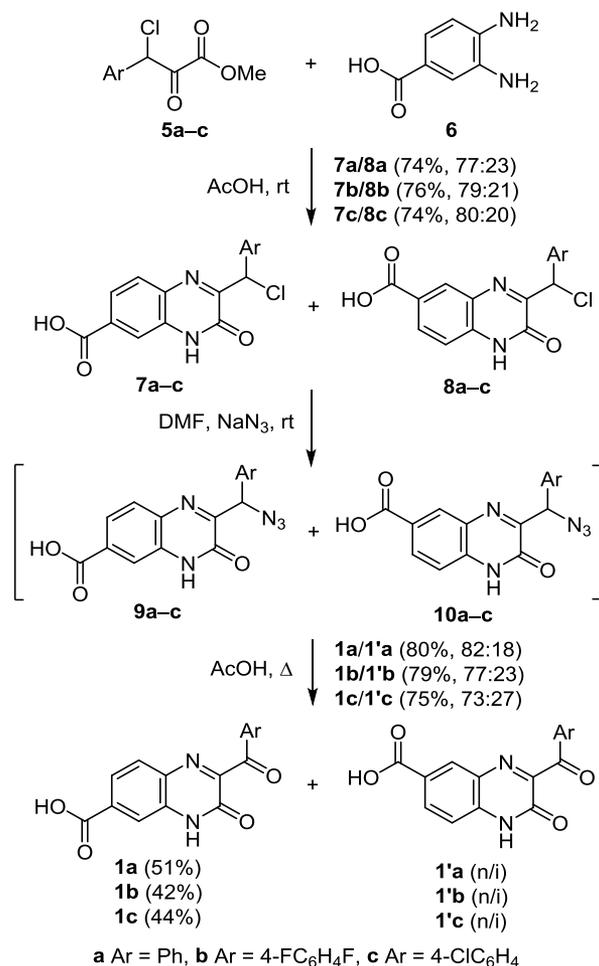
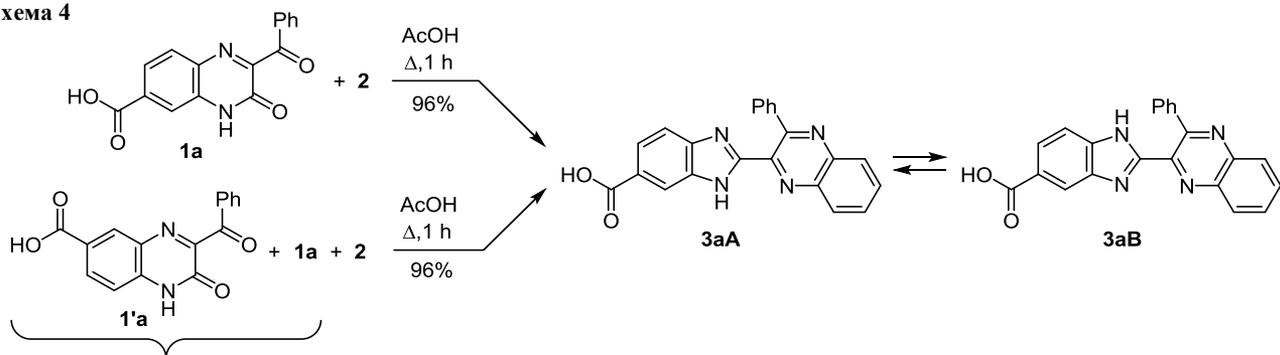


Схема 4



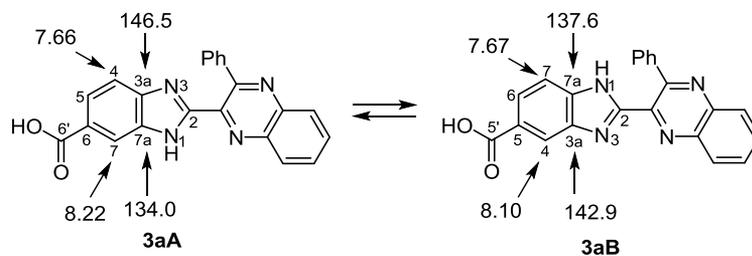


Рисунок 1. Таутомеры **3aA** и **3aB** с указанием химических сдвигов (м. д.) отдельных атомов.

(дублет, $J = 8.1$ Гц) и Н-7(4) (уширенный синглет) идентифицируются достаточно точно и легко, они же дают кросс-пики в спектре ^1H - ^{13}C НМВС, что делает возможным отнесение сигналов других атомов. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C таутомера **3aA** сигналы Н-4, Н-7 и С-3а, С-7а резонируют при 7.66, 8.22 и 146.5, 134.0 м. д., а в спектрах таутомера **3aB** – при 8.10, 7.67 и 142.9, 137.6 м. д. соответственно, что подтверждает существование "перекрестного" обмена химических сдвигов (рис. 1, табл. 2).

В спектрах ЯМР ^1H продуктов **3b,c** реакций хиноксалинкарбоновых кислот **1b,c** с OPDA (**2**) сигналы протонов бензольного цикла хиноксалиновой системы и 4-хлор- и 4-фторфенильных фрагментов двух таутомерных форм полностью накладываются друг на друга (также как соответствующие группы сигналов в спектре соединения **3a**), а сигналы протонов бензимидазольной системы проявляются в виде трех мультиплетов в интервалах 7.63–7.66, 7.83–7.86 и 8.14–8.17 м. д. для протонов Н-4 + Н-7, Н-5 + Н-6 и Н-7 + Н-4 соответственно. Более детальному исследованию влияния растворителей, рН среды, температуры, концентрации образца и заместителей на таутомерное равновесие соединений **3a–c** и других производных бензимидазола будет посвящена отдельная работа.

Реакция 2-бензоил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-карбоновой кислоты (**1a**) с OPDA (**2**) в кипящем *n*-BuOH в присутствии каталитического количества H_2SO_4 в результате протекания одновременно перегруппировки и этерификации идет с образованием эфира **11** (схема 5), кипячение которого с гидразингидратом в EtOH приводит к образованию легко разделяемой смеси желаемого гидразида **12** и бензимидазол-6-карбоновой кислоты **3a** (схема 5).

Наличие карбоксильной группы в бензимидазольном фрагменте соединений **3** делает возможным введение еще одного бензимидазольного фрагмента по классической реакции Филлипса–Ладенбурга,²³ что показано на примере синтеза производного 2,5'-бисбензимидазола **13** реакцией бензимидазол-6-карбоновой кислоты **3a** с

Таблица 2. Экспериментальные и расчетные значения химических сдвигов ядер ^1H и ^{13}C для таутомеров **3aA** и **3aB**

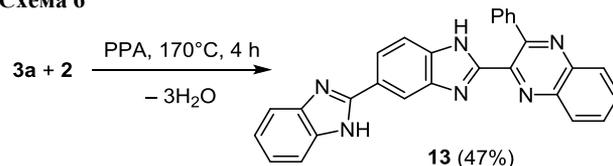
Атом	Таутомер 3aA		Таутомер 3aB	
	δ , м. д.	δ^* , м. д.	δ , м. д.	δ^* , м. д.
Н-4**	7.66	7.65	8.10	8.68
Н-5(6)	7.80	8.22	7.91	8.31
Н-7**	8.22	8.51	7.67	7.47
С-2	152.1	157.4	151.3	156.1
С-3a**	146.5	154.6	142.9	151.0
С-4	119.4	125.6	121.5	132.0
С-5	123.1	129.9	124.7	128.2
С-6	125.8	129.7	124.7	132.4
С-7	113.9	118.2	111.9	112.2
С-7a**	134.0	138.8	137.6	142.0
С-6(5')	167.7	171.6	167.7	171.1

* Расчетные значения.

** Выделенные жирным шрифтом значения химических сдвигов атомов показаны на рис. 1

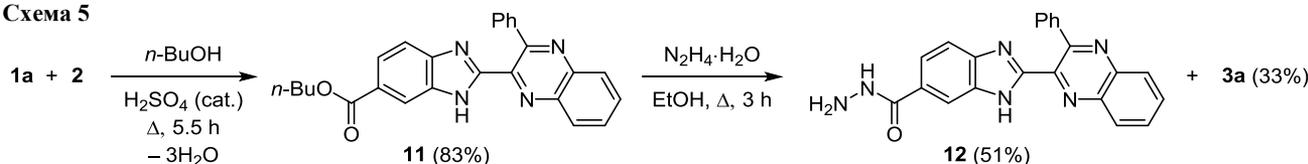
OPDA (**2**) в полифосфорной кислоте (PPA) (схема 6). При этом следует отметить, что в спектрах ЯМР ^1H производных бензимидазолов **11**, **13** сигналы протонов группы NH из-за реализации имино-аминной таутомерии отсутствуют.

Схема 6



Из-за сильного уширения сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C соединения **13** часть из них полностью исчезает, а в спектрах HSQC/НМВС отсутствует несколько кросс-пиков. Причиной уширения сигналов могут быть различные меж- и внутримолекулярные процессы, включающие самоассоциацию молекул, протонный обмен, конформационные и/или таутомерные обмены

Схема 5



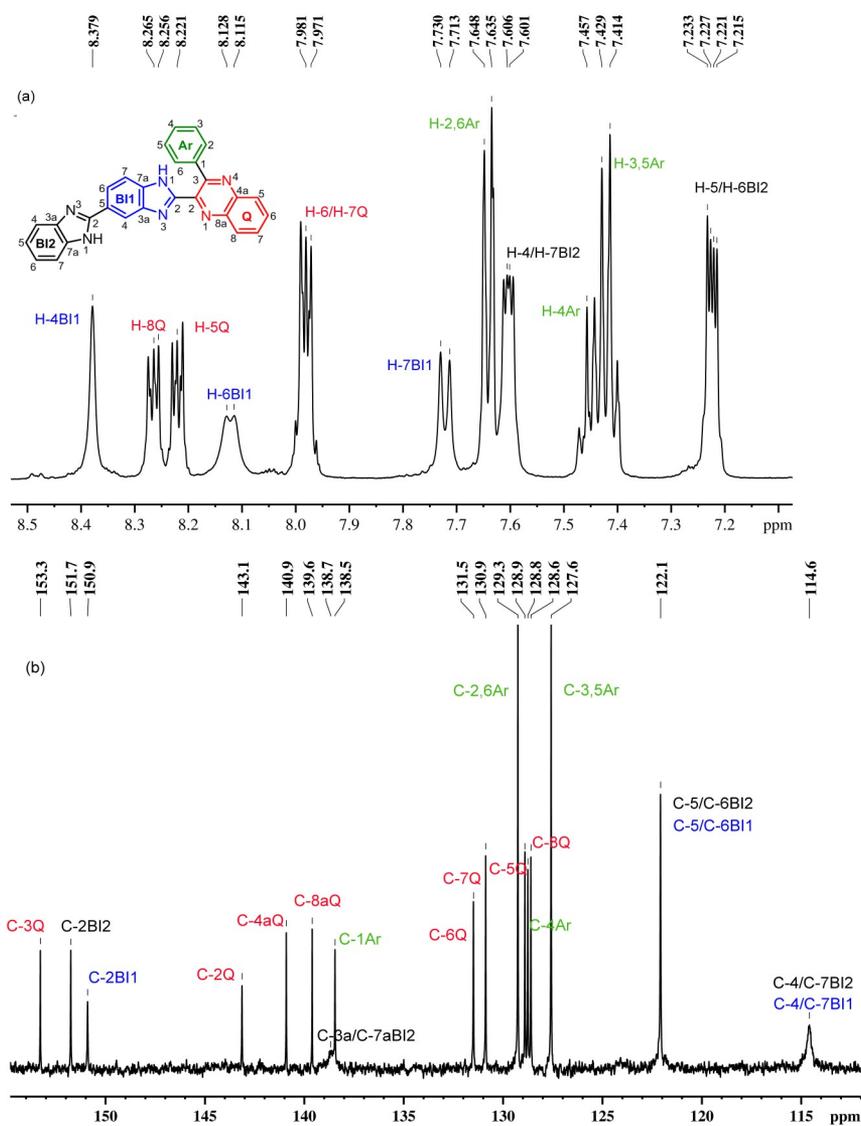


Рисунок 2. Ароматическая область спектров ЯМР ^1H (500 МГц) (а) и ^{13}C (126 МГц) (б) соединения **13** в $\text{DMSO}-d_6$ при 323 К.

между несколькими формами. Таутомерия азотсодержащих гетероциклов через перенос протонов была предметом ряда публикаций.²⁴ Скорость переноса в некоторой степени зависит от растворителя, но в основном от структуры азотсодержащего гетероцикла.²⁵ Соединение **13** в этом отношении интересно тем, что оно, включая в себя сразу два бензимидазольных фрагмента (BI1 и BI2), демонстрирует несколько обменных процессов для разных фрагментов на разных ядрах. Так как при температуре 303 К в протонном спектре пики уширены и не дают кросс-пиков, в дальнейшем спектры для этого соединения были записаны при 323 К, что позволило подтвердить структуру **13** (рис. 2). Симметричный фрагмент BI2 легко подсоединяется к фрагменту BI1 на основе корреляции в спектре $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ НМВС между протоном Н-6 в фрагменте BI1 (8.12 м. д.) и атомом С-2 в фрагменте BI2 (151.7 м. д.), последний из которых резонирует единственным узким пиком для этого

фрагмента в углеродном спектре, так как его химический сдвиг не меняется при таутомерном обмене. Для остальных сигналов в спектре ЯМР ^1H обмен оказывается быстрым, и наблюдаются узкие полностью слившиеся усредненные пики для протонов Н-4/Н-7 фрагмента BI2 и протонов Н-5/Н-6 фрагмента BI2. Для сигналов углеродных атомов фрагмента BI2 скорость обмена средняя, и можно видеть очень уширенные, но уже слившиеся пики атомов углерода С-3а/С-7а, С-4/С-7 и более узкий пик атомов С-5/С-6; последнее обусловлено, скорее всего, меньшей разницей химических сдвигов этих атомов в таутомерных формах. Для несимметричного фрагмента BI1 ситуация несколько более сложная. Несимметричность структуры приводит к большей разнице в химических сдвигах сигналов для разных таутомерных форм. Как результат, в спектре ЯМР ^1H видны уширенные пики, но тем не менее через кросс-пики от них в их спектре $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC (а для атома С-5 в спектре $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ НМВС) можно установить

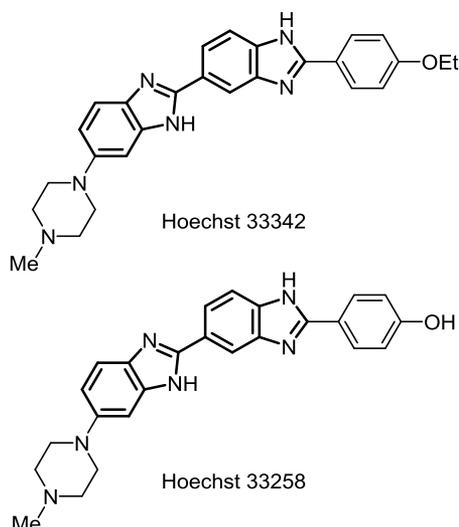


Рисунок 3. Биологически активных соединений с 2,5'-бибензимидазольной системой.

химические сдвиги непосредственно связанных с ними углеродных атомов, сигналы которых в результате уширения не фиксируются в углеродном спектре. Таким способом не удается установить химические сдвиги для атомов C-3а и C-7а фрагмента В11, поэтому мы приводим, наряду со спектрами ЯМР соединения **13** (рис. 2), масс-спектр МАЛДИ (см. файл сопроводительной информации), полученный в режиме рефлектрона, в котором наблюдается пик протонированных молекулярных ионов $[M+H]^+$ с m/z 439.1675, отвечающий соединению **13**.

Отметим, что среди соединений с 2,5'-бибензимидазольной системой найдены антигипертензивные,²⁶ антибактериальные,²⁷ противогрибковые²⁸ и противораковые агенты,²⁹ а также флуоресцентные красители, используемые для окрашивания ДНК – Хехст 33342 и Хехст 33258 (рис. 3).³⁰ Кроме того, была обнаружена противоопухолевая активность Хехст 33258, обусловленная способностью этого соединения связываться с малой бороздкой ДНК.³¹

Ключевые стадии синтеза соединений с 2,5'-бибензимидазольной системой включают двойное использование модифицированной реакции либо Филлипса–Ладенбурга,^{26,29b,32} либо Вайденхагена³³ или реакций Филлипса–Ладенбурга и Вайденхагена совместно.³⁴ При этом процессы многостадийны и требуют использования экологически небезопасных реагентов как для замыкания бензимидазольного цикла в промежуточных анилидах соответствующих карбоновых кислот по Филлипсу–Ладенбургу, так и для окисления промежуточных бензимидазолидинов по Вайденхагену. Суммарные выходы желаемых продуктов в этих методах редко превышают 20%.

Таким образом, установлено, что образование 2-(3-арилхиноксалин-2-ил)-1*H*-бензимидазол-5(6)-карбоновых кислот реакцией 2(3)-ароил-3(2)-оксо-3,4(1,2)-дигидрохиноксалин-6-карбоновых кислот с *o*-фенилендиамином происходит по схеме Мамедова, вклю-

чающей промежуточное образование соответствующих анилидов – 4-амино-3-(3-арилхиноксалин-2-карбоксоамино)бензойных кислот. В отличие от существующих ранее методов синтеза 2-замещенных бензимидазол-5(6)-карбоновых кислот с использованием реакций Филлипса–Ладенбурга и Вайденхагена, перегруппировка Мамедова позволяет в одну стадию ввести гетероциклический фрагмент в состав бензимидазол-5(6)-карбоновых кислот и сформировать бензимидазольную систему. Предложенный метод открывает легкий путь к получению соединений с 2,6'(5')-бибензимидазольной системой, синтезируемых до настоящего времени многостадийными способами.

Экспериментальная часть

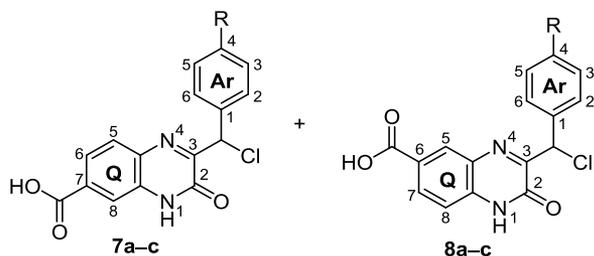
ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Tensor-27 в таблетках КВг. Спектры ЯМР 1H , ^{13}C и ^{15}N (500, 126 и 51 МГц соответственно), а также 2D спектры ЯМР соединений **1a**, **3a**, **4a**, **11** и **13** записаны на спектрометре Bruker Avance 500 при температуре 303 К, если не указана иная. Спектрометр оснащен 5 мм двухканальным градиентным датчиком с импульсным градиентом магнитного поля в *z*-направлении 53.5 Г/см. Химические сдвиги приведены в шкале δ относительно внутреннего стандарта – остаточных сигналов растворителя $DMCO-d_6$ (2.50 м. д. для ядер 1H и 39.5 м. д. для ядер ^{13}C) и внешнего стандарта: CD_3NO_2 (380.2 м. д. для ядер ^{15}N). Типичные параметры для спектров ЯМР 1H : спектральная ширина 12020 Гц, длительность импульса ($\pi/3$) 3.7 мкс, время регистрации 2 с и релаксационная задержка 2 с. Для спектров ЯМР ^{13}C : спектральная ширина 27 кГц, длительность импульса ($\pi/3$) 3.2 мкс, время регистрации 1 с и релаксационная задержка 4 с; для широкополосной развязки от протонов использована последовательность импульсов WALTZ-16. 2D спектры ЯМР записаны и обработаны с использованием стандартного программного обеспечения фирмы Bruker для спектрометров ЯМР. Основные параметры для спектров (1H - ^{13}C) gs-HSQC и gs-HMBC: спектральная ширина 8000 Гц для ядер 1H и 25 кГц для ядер ^{13}C , количество сканов 8 для спектров gs-HMQC и 16 для спектров gs-HMBC, релаксационная задержка 3 с. Спектры 1H - ^{13}C HSQC оптимизированы на $^1J_{CH} = 145$ Гц, спектры 1H - ^{13}C HMBC – на $^1J_{CH} = 145$ и $^nJ_{CH} = 8$ Гц. Для 2D спектров (1H - ^{15}N) спектральная ширина 8000 Гц для ядер 1H , 10.5 кГц для gs-HSQC (^{15}N), 28 кГц для gs-HMBC (^{15}N) с количеством сканов 8 (gs-HMQC) или 32 (gs-HMBC), релаксационная задержка 23 с. Спектры 1H - ^{15}N HMBC оптимизированы на $^1J_{NH} = 96$ Гц и $^nJ_{NH} = 6$ Гц. В экспериментах gs-HSQC для развязки от X-ядра использована модуляция GARP. Перед фурье-преобразованием использовано дополнение ССИ нулями по обеим осям до матрицы данных 4024×2048 , взвешивающая функция с квадратом синуса по обеим осям. Остальные спектры ЯМР 1H зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance с рабочей частотой 400, 500 или 600 МГц, химические сдвиги приведены в шкале δ относительно остаточных сигналов растворителя 2.50 м. д. ($DMCO-d_6$). Масс-

спектр высокого разрешения соединения **13** записан на масс-спектрометре Bruker UltraFlex III MALDI TOF/TOF; точное значение массы соединения **13** измерено в режиме рефлектрона; лазер Nd:YAG, λ 266 нм; раствор образца нанесен на металлическую мишень MTP AnchorChip™ методом высушенной капли; в качестве матрицы использован *para*-нитроанилин; данные получены с помощью программы Flex Control и обработаны с помощью программы FlexAnalysis 3.0. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе EuroVector EA3000. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius.

Соединения **5** синтезированы по разработанной нами методике.³⁵

Квантово-химические расчеты химических сдвигов выполнены с использованием программного пакета Gaussian 03.³⁶ Полная оптимизация геометрии выполнена в рамках метода DFT (B3LYP) с использованием базисных наборов 6-31G (d). Химические сдвиги рассчитаны методом GIAO на том же уровне теории. Расчетные химические сдвиги реферированы к химическим сдвигам TMC (¹H и ¹³C) и NH₃ (¹⁵N), которые рассчитаны при тех же условиях.

Синтез соединений 7a–c/8a–c (общая методика). К суспензии 3.04 г (20 ммоль) 3,4-диаминобензойной кислоты **6** в 15 мл AcOH добавляют раствор 20 ммоль соединения **5a–c** в 10 мл AcOH. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, выдерживают в течение ночи. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают *i*-PrOH.



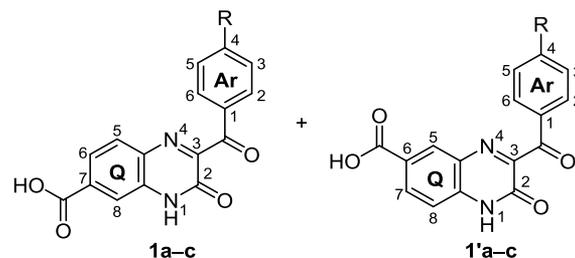
3-Оксо-2-[фенил(хлор)метил]-3,4-дигидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (7a) и 2-оксо-3-[фенил(хлор)метил]-1,2-дигидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (8a)* (смесь региоизомеров **7a/8a** в соотношении 77:23). Выход 4.67 г (74%), светло-коричневый порошок, т. пл. 226–228 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3062, 2973, 2601, 1693, 1614, 1592, 1429, 1279, 1231, 1113, 899, 847, 768, 736, 695, 566. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.64 (1H, с, CH*); 6.67 (1H, с, CH); 7.32–7.41 (8H, м, H-3,4,5 Ar, H-2,3,4,5,6 Ar*); 7.56–7.60 (3H, м, H-2,6 Ar, H-8 Q*); 7.82 (1H, д, д, *J* = 8.4, *J* = 1.8, H-6 Q); 7.90 (1H, д, *J* = 8.2, H-5 Q); 7.91 (1H, д, *J* = 1.8, H-8 Q); 8.08 (1H, д, д, *J* = 8.5, 1.8, H-7 Q*); 8.28 (1H, д, *J* = 1.8, H-5 Q*); 12.78 (1H, с, NH); 12.89 (1H, с, NH*). Найдено, %: С 60.90; Н 3.39; N 9.09. C₁₆H₁₁ClN₂O₃. Вычислено, %: С 61.06; Н 3.52; N 8.90.

3-Оксо-2-[(4-фторфенил)хлорметил]-3,4-дигидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (7b) и 2-оксо-3-[(4-фторфенил)хлорметил]-1,2-дигидрохиноксалин-

6-карбоновая кислота (8b)* (смесь региоизомеров **7b/8b** в соотношении 79:21). Выход 5.08 г (76%), светло-коричневый порошок, т. пл. 228–230 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3069, 2968, 2856, 2586, 1693, 1604, 1508, 1280, 1225, 842, 589. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.67 (1H, с, CH*); 6.70 (1H, с, CH); 7.21 (4H, д, д, ³*J*_{HH} = 8.1, ³*J*_{HF} = 7.6, H-3,5 Ar, H-3,5 Ar*); 7.61–7.68 (5H, м, H-2,6 Ar, H-2,6 Ar*, H-8 Q*); 7.82 (1H, д, д, *J* = 8.1, *J* = 1.7, H-6 Q); 7.88 (1H, д, *J* = 8.1, H-5 Q); 7.93 (1H, д, *J* = 1.6, H-8 Q); 8.08 (1H, д, д, *J* = 8.5, *J* = 1.9, H-7 Q*); 8.27 (1H, д, *J* = 1.8, H-5 Q*); 12.81 (1H, уш. с, NH); 12.92 (1H, уш. с, NH*). Найдено, %: С 58.07; Н 3.14; N 8.25. C₁₆H₁₀ClFN₂O₃. Вычислено, %: С 57.76; Н 3.03; N 8.42.

3-Оксо-2-[хлор(4-хлорфенил)метил]-3,4-дигидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (7c) и 2-оксо-3-[хлор(4-хлорфенил)метил]-1,2-дигидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (8c)* (смесь региоизомеров **7c/8c** в соотношении 80:20). Выход 5.12 г (74%), светло-коричневый порошок, т. пл. 237–239 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3100–2607, 1692, 1663, 1611, 1592, 1489, 1431, 1408, 1280, 1232, 1089, 853, 832, 768, 584. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.67 (1H, с, CH*); 6.69 (1H, с, CH); 7.45 (4H, д, *J* = 8.6, H-3,5 Ar, H-3,5 Ar*); 7.61 (4H, д, *J* = 8.4, H-2,6 Ar, H-2,6 Ar*); 7.63 (1H, д, *J* = 8.5, H-8 Q*); 7.81 (1H, д, д, *J* = 8.4, *J* = 1.8, H-6 Q); 7.88 (1H, д, *J* = 8.4, H-5 Q); 7.92 (1H, д, *J* = 1.5, H-8 Q); 8.08 (1H, д, д, *J* = 8.5, *J* = 1.8, H-7 Q*); 8.26 (1H, д, *J* = 1.8, H-5 Q*); 12.81 (1H, уш. с, NH); 12.92 (1H, уш. с, NH*). Найдено, %: С 55.29; Н 2.80; N 7.89. C₁₆H₁₀Cl₂N₂O₃. Вычислено, %: С 55.04; Н 2.89; N 8.02.

Синтез соединений 1a–c/1'a–c (общая методика). Смесь 10 ммоль изомеров **7/8** и 0.68 г (11 ммоль) NaN₃ в 12 мл ДМФА перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, выдерживают в течение ночи. К реакционной смеси добавляют воду, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе. Полученную неочищенную смесь региоизомерных 3-[азидо(фенил)метил]хиноксалин-2(1*H*)-он-7-карбоновой кислоты (**9**) и 3-[азидо(фенил)метил]хиноксалин-2(1*H*)-он-6-карбоновой кислоты (**10**) кипятят в 12 мл водн. AcOH в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.



2-Бензоил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (1a) и 3-бензоил-2-оксо-1,2-дигидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (1'a)* (смесь региоизомеров **1a/1'a** в процентном соотношении 82:18). Выход 2.35 г (80%), бежевый порошок, т. пл. 310–312 °С.

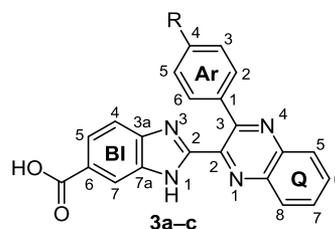
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3060–2853, 1683, 1660, 1617, 1595, 1418, 1297, 1266, 1247, 1216, 921. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 7.47 (1H, д, $J = 8.5$, H-8 Q*); 7.58 (4H, д, д, $J = 7.9$, $J = 7.7$, H-3,5 Ar, H-3,5 Ar*); 7.75 (2H, д, д, $J = 7.4$, $J = 7.3$, H-4 Ar, H-4 Ar*); 7.85 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 1.6$, H-6 Q); 7.91 (1H, д, $J = 8.4$, H-5 Q); 7.97–8.02 (5H, м, H-8 Q, H-2,6 Ar, H-2,6 Ar*); 8.16 (1H, д, $J = 8.5$, H-7 Q*); 8.29 (1H, уш. с, H-5 Q*). Перекристаллизацией смеси региоизомеров **1a/1'a** из АсОН выделяют 1.20 г (51%) соединения **1a**, желто-зеленый порошок, т. пл. 342–344 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3003, 2925, 1682, 1659, 1594, 1417, 1295, 1262, 1213, 1142, 922, 894, 763, 745, 705, 684, 512. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 7.58 (2H, д, д, $J = 7.9$, $J = 7.7$, H-3,5 Ar); 7.75 (1H, д, д, $J = 7.4$, 7.3, H-4 Ar); 7.85 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 1.6$, H-6 Q); 7.91 (1H, д, $J = 8.4$, H-5 Q); 7.98 (1H, д, $J = 1.6$, H-8 Q); 7.99 (2H, д, $J = 7.9$, H-2,6 Ar); 12.99 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 117.0 (C-8 Q); 123.8 (C-6 Q); 129.0 (C-3,5 Ar); 129.2 (C-5 Q); 129.8 (C-2,6 Ar); 132.5 (C-8a Q); 133.0 (C-7 Q); 133.5 (C-4a Q); 134.2 (C-1 Ar); 134.8 (C-4 Ar); 153.1 (C-2 Q); 158.2 (C-3 Q); 166.1 (C(O)OH); 192.1 (C(O)Ar). Найдено, %: С 65.17; Н 3.34; N 9.38. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.31; Н 3.43; N 9.52.

3-Оксо-2-(4-фторбензоил)-3,4-дигидроинноксалин-6-карбоновая кислота (1b) и 2-оксо-3-(4-фторбензоил)-1,2-дигидроинноксалин-6-карбоновая кислота (1'b)* (смесь региоизомеров **1b/1'b** в соотношении 77:23). Выход 2.46 г (79%), оливковый порошок, т. пл. 320–322 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3239, 3075, 3052, 1687, 1657, 1600, 1426, 1300, 1251, 854, 788, 768, 579. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 7.40 (4H, д, д, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, $^3J_{\text{HF}} = 8.8$, H-3,5 Ar, H-3,5 Ar*); 7.47 (1H, д, $J = 8.6$, H-8 Q*); 7.84 (1H, д, $J = 8.4$, H-6 Q); 7.86 (1H, д, $J = 8.4$, H-5 Q); 7.99 (1H, уш. с, H-8 Q); 8.10 (4H, д, д, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$, $^4J_{\text{HF}} = 5.5$, H-2,6 Ar, H-2,6 Ar*); 8.16 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 1.8$, H-7 Q*); 8.28 (1H, д, $J = 1.8$, H-5 Q*). Перекристаллизацией смеси региоизомеров **1b/1'b** из АсОН выделяют 1.03 г (42%) соединения **1b**, желтый порошок, т. пл. 348–350 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3195, 1690, 1597, 1561, 1407, 1243, 1206, 1158, 917, 779. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 7.39 (2H, д, д, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$, H-3,5 Ar); 7.74 (1H, д, $J = 8.3$, H-6 Q); 7.83 (1H, д, $J = 8.9$, H-5 Q); 7.94 (1H, уш. с, H-8 Q); 8.07 (2H, д, д, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$, $^4J_{\text{HF}} = 5.5$, H-2,6 Ar); 12.95 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 61.35; Н 2.81; N 9.08. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61.54; Н 2.91; N 8.97.

3-Оксо-2-(4-хлорбензоил)-3,4-дигидроинноксалин-6-карбоновая кислота (1c) и 2-оксо-3-(4-хлорбензоил)-1,2-дигидроинноксалин-6-карбоновая кислота (1'c)* (смесь региоизомеров **1c/1'c** в соотношении 73:27). Выход 2.47 г (75%), желтый порошок, т. пл. 321–323 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3236, 3045, 1686, 1657, 1618, 1588, 1424, 1404, 1295, 1218, 1094, 950, 788. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 7.46 (1H, д, $J = 8.6$, H-8 Q*); 7.65 (4H, д, $J = 8.5$, H-3,5 Ar, H-3,5 Ar*); 7.85 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 1.8$, H-6 Q); 7.91 (1H, д, $J = 8.3$, H-5 Q); 7.98 (1H, д, $J = 1.6$, H-8 Q); 8.04 (4H, д, $J = 8.5$, H-2,6 Ar, H-2,6 Ar*); 8.16 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 1.8$, H-7 Q*); 8.29 (1H,

д, $J = 1.6$, H-5 Q*). Перекристаллизацией смеси региоизомеров **1c/1'c** из АсОН выделяют 1.09 г (44%) соединения **1c**, желтый порошок, т. пл. 340–342 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3235, 3043, 1685, 1620, 1588, 1423, 1405, 1293, 1218, 1094, 950, 788. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 7.65 (2H, д, $J = 8.2$, H-3,5 Ar); 7.85 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 1.7$, H-6 Q); 7.91 (1H, д, $J = 8.2$, H-5 Q); 7.99 (1H, д, $J = 1.7$, H-8 Q); 8.04 (2H, д, $J = 8.8$, H-2,6 Ar); 12.99 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 58.57; Н 2.81; N 8.59. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.46; Н 2.76; N 8.52.

Синтез соединений 3a–c (общая методика). Смесь 1 ммоль соединения **1a–c** и 0.11 г (1 ммоль) соединения **2** в 5 мл АсОН кипятят при перемешивании в течение 1–2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают минимальным количеством диэтилового эфира и сушат на воздухе.



2-(3-Фенилхиноксалин-2-ил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота (3a). Выход 0.36 г (96%), бежевый порошок, т. пл. 312–314 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3437, 3054, 2814, 2521, 1677, 1625, 1482, 1419, 1280, 1231, 1192, 778, 751, 704, 578. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): таутомер **3aA** (45%): 7.39 (2H, д, д, $J = 7.7$, $J = 7.2$, H-3,5 Ar); 7.42 (1H, д, д, $J = 7.2$, $J = 7.1$, H-4 Ar); 7.61 (2H, д, $J = 7.2$, H-2,6 Ar); 7.66 (1H, д, $J = 8.1$, H-4 BI); 7.80 (1H, д, $J = 8.1$, H-5 BI); 7.96–7.98 (2H, м, H-6 Q, H-7 Q); 8.20–8.23 (1H, м, H-5 Q); 8.22 (1H, уш. с, H-7 BI); 8.24–8.27 (1H, м, H-8 Q); 12.31 (1H, уш. с, C(O)OH); 13.51 (1H, с, NH); таутомер **3aB** (55%): 7.39 (2H, д, д, $J = 7.7$, $J = 7.2$, H-3,5 Ar); 7.42 (1H, д, д, $J = 7.2$, $J = 7.1$, H-4 Ar); 7.61 (2H, д, $J = 7.2$, H-2,6 Ar); 7.67 (1H, д, $J = 8.1$, H-7 BI); 7.91 (1H, д, $J = 8.1$, H-6 BI); 7.96–7.98 (2H, м, H-6 Q, H-7 Q); 8.10 (1H, уш. с, H-4 BI); 8.20–8.23 (1H, м, H-5 Q); 8.24–8.27 (1H, м, H-8 Q); 12.31 (1H, уш. с, C(O)OH); 13.48 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: таутомер **3aA** (45%): 113.9 (C-7 BI); 119.4 (C-4 BI); 123.1 (C-5 BI); 125.8 (C-6 BI); 127.8 (C-3,5 Ar); 128.8 (C-8 Q); 128.9 (C-4 Ar); 129.0 (C-5 Q); 129.4 (C-2,6 Ar); 131.1 (C-7 Q); 131.8 (C-6 Q); 134.0 (C-7a BI); 138.4 (C-1 Ar); 139.7 (C-8a Q); 141.1 (C-4a Q); 143.2 (C-2 Q); 146.5 (C-3a BI); 152.1 (C-2 BI); 153.3 (C-3 Q); 167.7 (C(O)OH); таутомер **3aB** (55%): 121.5 (C-4 BI); 111.9 (C-7 BI); 124.7 (C-5,6 BI); 127.8 (C-3,5 Ar); 128.8 (C-8 Q); 128.9 (C-4 Ar); 129.0 (C-5 Q); 129.4 (C-2,6 Ar); 131.1 (C-7 Q); 131.8 (C-6 Q); 142.9 (C-3a BI); 138.4 (C-1 Ar); 139.7 (C-8a Q); 141.1 (C-4a Q); 137.6 (C-7a BI); 143.2 (C-2 Q); 151.3 (C-2 BI); 153.3 (C-3 Q); 167.7 (C(O)OH). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: таутомеры **3aA** и **3aB**: 153.8 (N-3(1) BI); 317.8 (N-1(3) BI); 329.5 (N-1 Q); 330.6 (N-4 Q). Найдено, %:

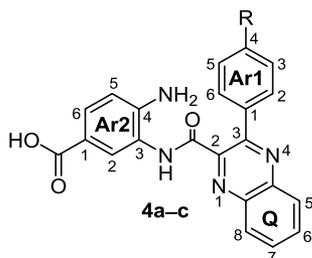
C 72.23; H 3.81; N 15.35. C₂₂H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: C 72.12; H 3.85; N 15.29.

Кипячением 0.3 г (1 ммоль) смеси региоизомерных 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-он-7-карбоновой кислоты (**1a**) и 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-он-6-карбоновой кислоты (**1'a**) с 0.11 г (1 ммоль) соединения **2** в 5 мл АсОН получают 0.36 г (96%) соединения **3a** в виде смеси двух таутомеров **3aA** и **3aB** в процентном соотношении 45:55, характеристики которого не отличаются от характеристик соединения **3a**, полученного в тех же условиях из хиноксалинкарбоновой кислоты **1a** и OPDA (**2**) по описанной выше методике.

2-[3-(4-Фторфенил)хиноксалин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота (3b). Выход 0.35 г (88%), бежевый порошок, т. пл. 313–315 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3449, 3064, 1686, 1513, 1421, 1342, 1273, 1228, 761. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): таутомеры **3bA** (50%) и **3bB** (50%): 7.25 (4H, д. д, ³J_{NH} = 8.8, ³J_{NH} = 8.2, H-3,5 Ar); 7.63–7.65 (2H, м, H-4(7) BI); 7.68 (4H, д. д, ³J_{NH} = 7.7, ⁴J_{NH} = 5.5, H-2,6 Ar); 7.84–7.86 (2H, м, H-5(6) BI); 7.96–7.99 (4H, м, H Q); 8.14–8.16 (2H, м, H-7(4) BI); 8.20–8.22 (2H, м, H Q); 8.24–8.26 (2H, м, H Q); 12.30 (2H, уш. с, C(O)OH); 13.51 (2H, уш. с, NH). Найдено, %: C 68.89; H 3.45; N 14.63. C₂₂H₁₃FN₄O₂. Вычислено, %: 68.75; H 3.41; N 14.58.

2-[3-(4-Хлорфенил)хиноксалин-2-ил]-1*H*-бензимидазол-6-карбоновая кислота (3c). Выход 0.36 г (91%), желтый порошок, т. пл. 333–335 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3391, 3065, 1685, 1624, 1478, 1422, 1323, 1195, 1091, 762. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): таутомеры **3cA** (50%) и **3cB** (50%): 7.48 (4H, д, *J* = 8.2, H-3,5 Ar); 7.63–7.66 (2H, м, H-4(7) BI); 7.65 (4H, д, *J* = 8.8, H-2,6 Ar); 7.83–7.86 (2H, м, H-5(6) BI); 7.97–8.00 (4H, м, H Q); 8.14–8.17 (2H, м, H-7(4) BI); 8.20–8.23 (2H, м, H Q); 8.24–8.27 (2H, м, H Q); 12.51 (2H, уш. с, C(O)OH); 13.50 (2H, уш. с, NH). Найдено, %: C 65.85; H 3.19; N 14.15. C₂₂H₁₃ClN₄O₂. Вычислено, %: C 65.93; H 3.27; N 13.98.

Синтез соединений 4a–с (общая методика). Смесь 1 ммоль соединения **1a–с** и 0.11 г (1 ммоль) соединения **2** в 5 мл АсОН кипятят при перемешивании в течение 1–5 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают минимальным количеством *i*-PrOH и сушат на воздухе.

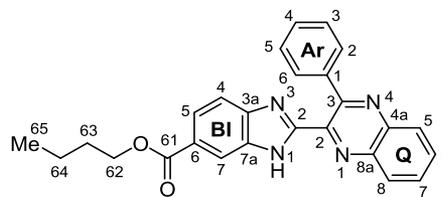


4-Амино-3-(3-фенилхиноксалин-2-карбоксамидо)-бензойная кислота (4a). Выход 0.27 г (69%), бежевый порошок, т. пл. 244–246 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3352, 3247, 1685, 1662, 1638, 1605, 1581, 1536, 1502, 1426, 1314, 1220, 1154, 766, 701. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 5.61 (2H, уш. с, NH₂); 6.78 (1H, д, *J* = 8.5,

H-5 Ar₂); 7.52–7.54 (3H, м, H-3,4,5 Ar₁); 7.57 (1H, д. д, *J* = 8.5, *J* = 1.9, H-6 Ar₂); 7.80–7.86 (2H, м, H-2,6 Ar₁); 7.98–8.00 (2H, м, H-6,7 Q); 7.96–7.99 (1H, м, H-2 Ar₂); 8.23 (1H, д. д, *J* = 7.9, *J* = 2.0, H-5 Q); 8.27 (1H, д. д, *J* = 7.9, *J* = 2.0, H-8 Q); 10.08 (1H, с, NHC(O)); 12.22 (1H, уш. с, C(O)OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д.: 114.6 (C-5 Ar₂); 117.7 (C-1 Ar₂); 121.0 (C-3 Ar₂); 126.8 (C-2 Ar₂); 128.3 (C-6 Ar₂); 128.4 (C-3,5 Ar₁); 128.6 (C-2,6 Ar₁); 128.8 (C-8 Q); 129.0 (C-5 Q); 129.5 (C-4 Ar₁); 130.9 (C-7 Q); 131.6 (C-6 Q); 137.4 (C-1 Ar₁); 139.0 (C-8a Q); 141.4 (C-4a Q); 146.1 (C-4 Ar₂); 148.9 (C-2 Q); 151.5 (C-3 Q); 165.3 (NHC(O)); 167.1 (C(O)OH). Спектр ЯМР ¹⁵N (51 МГц), δ , м. д.: 64.5 (NH₂); 127.8 (NHC(O)); 325.9 (N-1 Q); 329.5 (N-4 Q). Найдено, %: C 68.66; H 4.26; N 14.64. C₂₂H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: C 68.74; H 4.20; N 14.58.

4-Амино-3-[3-(4-фторфенил)хиноксалин-2-карбоксамидо]бензойная кислота (4b). Выход 0.19 г (46%), бежевый порошок, т. пл. 261–263 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3349, 3249, 1690, 1658, 1605, 1583, 1536, 1513, 1424, 1313, 1224, 1154, 848, 766. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 5.62 (2H, уш. с, NH₂); 6.78 (1H, д, *J* = 8.8, H-5 Ar₂); 7.36 (2H, д. д, ³J_{NH} = 8.8, ³J_{NH} = 8.8, H-3,5 Ar₁); 7.57 (1H, д, *J* = 8.8, H-6 Ar₂); 7.91 (2H, д. д, ³J_{NH} = 8.8, ⁴J_{NH} = 5.5, H-2,6 Ar₁); 7.95–8.02 (3H, м, H-6,7 Q, H-2 Ar₂); 8.22 (1H, д, *J* = 8.1, H-5 Q); 8.26 (1H, д, *J* = 8.3, H-8 Q); 10.07 (1H, с, NHC(O)). Найдено, %: C 65.73; H 3.83; N 13.80. C₂₂H₁₅FN₄O₃. Вычислено, %: C 65.67; H 3.76; N 13.92.

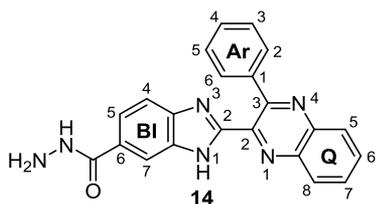
4-Амино-3-[3-(4-хлорфенил)хиноксалин-2-карбоксамидо]бензойная кислота (4c). Выход 0.25 г (60%), бежевый порошок, т. пл. 309–311 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3354, 3247, 1687, 1658, 1605, 1537, 1494, 1420, 1310, 1220, 1094, 839, 767. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 5.65 (2H, уш. с, NH₂); 6.78 (1H, д, *J* = 8.4, H-5 Ar₂); 7.57 (1H, д. д, *J* = 8.4, *J* = 1.9, H-6 Ar₂); 7.59 (2H, д, *J* = 8.5, H-3,5 Ar₁); 7.87 (2H, д, *J* = 8.5, H-2,6 Ar₁); 7.95–8.04 (3H, м, H-6,7 Q, H-2 Ar₂); 8.22–8.25 (1H, м, H-5 Q); 8.26–8.29 (1H, м, H-8 Q); 10.08 (1H, с, NHC(O)). Найдено, %: C 62.94; H 3.52; N 13.53. C₂₂H₁₅ClN₄O₃. Вычислено, %: C 63.09; H 3.61; N 13.38.



11

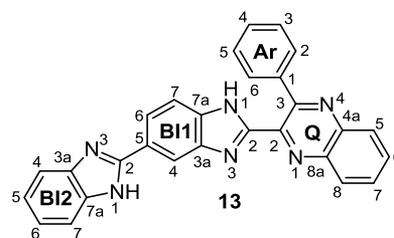
Бутил-2-(3-фенилхиноксалин-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-карбоксилат (11). К суспензии 0.24 г (0.82 ммоль) соединения **1a** и 88 мг (0.82 ммоль) соединения **2** в 30 мл *n*-BuOH добавляют 40 мг (0.41 ммоль) H₂SO₄. Реакционную смесь кипятят в течение 5.5 ч. Растворитель из реакционной смеси отгоняют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают водой и 5% раствором NaHCO₃. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе. Выход 0.28 г (83%), бежевый порошок, т. пл. >350 °С (*i*-PrOH–H₂O,

1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3060, 2957, 2869, 1706, 1423, 1342, 1285, 1264, 1214, 1094, 959, 766, 748, 696. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (3H, т, $J = 7.5$, H-65); 1.41–1.44 (2H, м, H-64); 1.69–1.72 (2H, м, H-63); 4.28 (2H, т, $J = 6.6$, H-62); 7.39 (2H, д. д, $J = 7.6$, $J = 7.0$, H-3,5 Ar); 7.44 (1H, д. д, $J = 7.6$, $J = 7.0$, H-4 Ar); 7.61 (2H, д, $J = 6.9$, H-2,6 Ar); 7.66 (1H, д, $J = 8.5$, H-4 BI); 7.87 (1H, д. д, $J = 8.5$, $J = 1.5$, H-5 BI); 7.97–7.99 (2H, м, H-6 Q, H-7 Q); 8.16 (1H, д, $J = 1.5$, H-7 BI); 8.21–8.23 (1H, м, H-5 Q); 8.23–8.25 (1H, м, H-8 Q). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 13.6 (C-65); 18.8 (C-64); 30.3 (C-63); 64.3 (C62); 115.4 (C-4 BI); 117.9 (C-7 BI); 123.8 (C-5 BI); 124.4 (C-6 BI); 127.8 (C-3,5 Ar); 128.8 (C-8 Q); 129.0 (C-4 Ar); 129.1 (C-5 Q); 129.4 (C-2,6 Ar); 131.1 (C-7 Q); 131.9 (C-6 Q); 138.3 (C-1 Ar); 138.8 (C-7a BI); 139.6 (C-8a Q); 141.1 (C-4a Q); 141.6 (C-3a BI); 142.9 (C-3 Q); 151.8 (C-2 Q); 153.3 (C-2 BI); 166.1 (C-61). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 330.1 (N-1 Q); 332.2 (N-4 Q). Найдено, %: C 73.87; H 5.13; N 13.33. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.92; H 5.25; N 13.26.



2-(3-Фенилхиноксалин-2-ил)-1H-бензимидазол-6-карбогидразид (12). К суспензии 70 мг (0.17 ммоль) соединения **11** в 1 мл EtOH добавляют 0.2 мл (4.2 ммоль) гидразингидрата. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 3 ч, затем охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают, промывают 2 мл EtOH. Выход 32 мг (51%), желтоватый порошок, т. пл. 294–296 °С. Из фильтрата отгоняют растворитель при пониженном давлении, остаток обрабатывают водой. Осадок отфильтровывают, сушат на воздухе. Получают 20 мг (33%) соединения **3a**, характеристики которого не отличаются от характеристик соединения **3a**, полученного из хиноксалинкарбоновой кислоты **1a** и соединения **2** по описанной выше методике. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3315, 3270, 1633, 1516, 1478, 1415, 1335, 1222, 765, 692. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 4.46 (2H, уш. с, C(O)NHNH $_2$); 7.39 (2H, д. д, $J = 7.6$, $J = 6.5$, H-3,5 Ar); 7.44 (1H, д. д, $J = 7.6$, $J = 6.5$, H-4 Ar); 7.58–7.62 (1H, м, H-4 BI); 7.61 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ar); 7.75–7.79 (1H, м, H-5 BI); 7.94–8.01 (2H, м, H-6,7 Q); 8.05 (1H, уш. с, H-7 BI); 8.21–8.23 (1H, м, H-5 Q); 8.23–8.26 (1H, м, H-8 Q); 9.70 (1H, уш. с, C(O)NHNH $_2$); 13.13 (1H, уш. с, NH BI). Найдено, %: C 69.54; H 4.36; N 22.21. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 69.46; H 4.24; N 22.09.

2'-(3-Фенилхиноксалин-2-ил)-1H,1'H-2,5'-бибензимидазол (13). Смесь 0.30 г (0.82 ммоль) соединения **3a** и 0.18 г (1.64 ммоль) соединения **2** в 4.2 г полифосфорной кислоты перемешивают при 170 °С в течение 4 ч, охлаждают до комнатной температуры и выдерживают в течение ночи. Реакционную смесь обра-



батывают ледяной водой, осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и сушат на воздухе. Полученный порошок промывают кипящим *i*-PrOH, сушат на воздухе. Выход 0.17 г (47%), коричневый порошок, т. пл. >350 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3060, 1631, 1224, 1085, 1007, 951, 891, 749, 698, 513. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 7.21–7.24 (2H, м, H-5,6 BI2); 7.42 (2H, д. д, $J = 7.1$, $J = 6.6$, H-3,5 Ar); 7.46 (1H, д. д, $J = 7.1$, $J = 6.6$, H-4 Ar); 7.59–7.62 (2H, м, H-4,7 BI2); 7.65 (2H, д, $J = 6.9$, H-2,6 Ar); 7.72 (1H, д, $J = 8.5$, H-7 BI1); 7.97–8.00 (2H, м, H-6,7 Q); 8.12 (1H, д. д, $J = 8.5$, $J = 1.5$, H-6 BI1); 8.20–8.23 (1H, м, H-5 Q); 8.25–8.28 (1H, м, H-8 Q); 8.38 (1H, с, H-4 BI1). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 114.1 (C-7 BI1); 114.6 (C-4,7 BI2); 115.2 (C-4 BI1); 122.1 (C-5,6 BI2); 122.4 (C-6 BI1); 123.8 (C-5 BI1); 127.6 (C-3,5 Ar); 128.6 (C-8 Q); 128.8 (C-4 Ar); 128.9 (C-5 Q); 129.3 (C-2,6 Ar); 130.9 (C-7 Q); 131.5 (C-6 Q); 138.5 (C-1 Ar); 138.7 (C-3a,7a BI2); 139.6 (C-8a Q); 140.9 (C-4a Q); 143.1 (C-2 Q); 150.9 (C-2 BI1); 151.7 (C-2 BI2); 153.3 (C-3 Q) (сигналы C-3a,7a BI1 обнаружить не удалось). Найдено, m/z : 439.1675 [M+H] $^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_6$. Вычислено, m/z : 439.1666.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и 2D ^1H – ^{13}C HSQC, ^1H – ^{13}C HMBC соединений **3a** и **13**, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-23-00073-н).

Список литературы

- (a) Barot, K. P.; Nikolova, S.; Ivanov, I.; Ghate, M. D. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1421. (b) Gaba, M.; Singh, S.; Mohan, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 494. (c) Song, D.; Ma, S. *ChemMedChem* **2016**, *11*, 646. (d) Singla, P.; Luxami, V.; Paul, K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12422. (e) Yadav, G.; Ganguly, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 419.
- Bai, Y.; Lu, J.; Shi, Z.; Yang, B. *Synlett* **2001**, 544.
- (a) Bouwman, E.; Driessen, W. L.; Reedijk, J. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *104*, 143. (b) Pujar, M. A.; Bharamgoudar, T. D.; Sathyanarayana, D. N. *Transition Met. Chem. (Dordrecht, Neth.)* **1988**, *13*, 423.
- (a) Refaat, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2949. (b) Sontakke, V. A.; Kate, A. N.; Ghosh, S.; More, P.; Gonnade, R.; Kumbhar, N. M.; Kumbhar, A. A.; Chopade, B. A.; Shinde, V. S. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 4882.
- (a) Hirashima, S.; Suzuki, T.; Ishida, T.; Noji, S.; Yata, S.; Ando, I.; Komatsu, M.; Ikeda, S.; Hashimoto, H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4721. (b) Delang, L.; Froeyen, M.; Herdewijn, P.; Neyts, J. *Antiviral Res.* **2012**, *93*, 30.
- (a) Beaulieu, P. L.; Bös, M.; Bousquet, Y.; Fazal, G.; Gauthier, J.; Gillard, J.; Goulet, S.; LaPlante, S.; Poupard, M.-A.; Lefebvre, S.; McKercher, G.; Pellerin, C.; Austel, V.; Kukolj, G.

- Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 119. (b) Zhao, F.; Liu, N.; Zhan, P.; Jiang, X.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 94, 218.
7. Lahue, B. R.; Ma, Y.; Shipps, G. W., Jr.; Seghezzi, W.; Herbst, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3405.
 8. (a) Zhang, J.; Wang, J.-L.; Zhou, Z.-M.; Li, Z.-H.; Xue, W.-Z.; Xu, D.; Hao, L.-P.; Han, X.-F.; Fei, F.; Liu, T.; Liang, A.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 4208. (b) Zhang, J.; Wang, J.-L.; Yu, W.-F.; Zhou, Z.-M.; Tao, W.-C.; Wang, Y.-C.; Xue, W.-Z.; Xu, D.; Hao, L.-P.; Han, X.-F.; Fei, F.; Liu, T.; Liang, A.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 44.
 9. Camacho, J.; Barazarte, A.; Gamboa, N.; Rodrigues, J.; Rojas, R.; Vaisberg, A.; Gilman, R.; Charris, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 2023.
 10. Kumar, A. S.; Ghosh, S.; Soundararajan, R.; Mehta, G. N. *ARKIVOC* **2009**, (x), 247.
 11. Cong, C.; Wang, H.; Hu, Y.; Liu, C.; Ma, S.; Li, X.; Cao, J.; Ma, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3105.
 12. Galal, S. A.; Hegab, K. H.; Kassab, A. S.; Rodriguez, M. L.; Kerwin, S. M.; El-Khamry, A.-M. A.; El Diwani, H. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 1500.
 13. Püsküllü, M. O.; Yildiz, S.; Duydu, Y.; Üstündağ, A.; Göker, H. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, 30, 173.
 14. Kim, M. K.; Shin, H.; Park, K.; Kim, H.; Park, J.; Kim, K.; Nam, J.; Choo, H.; Chong, Y. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 7596.
 15. Yoon, Y. K.; Ali, M. A.; Wei, A. C.; Choon, T. S.; Ismail, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 93, 614.
 16. Thimme Gowda, N. R.; Kavitha, C. V.; Chiruvella, K. K.; Joy, O.; Rangappa, K. S.; Raghavan, S. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4594.
 17. Yoon, Y. K.; Ali, M. A.; Wei, A. C.; Shirazi, A. N.; Parang, K.; Choon, T. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 83, 448.
 18. (a) Sharghi, H.; Asemiani, O.; Khalifeh, R. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1128. (b) Manoharan, S.; Wu, J. J.; Anandan, S. *Dyes Pigm.* **2016**, 133, 222.
 19. Galal, S. A.; Hegab, K. H.; Hashem, A. M.; Youssef, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5685.
 20. (a) Hassner, A.; Namboothiri, I. *Organic Syntheses Based on Name Reactions*; Elsevier: Amsterdam, 2012, 3rd ed., p. 299. (b) Mamedov, V. A.; Murtazina, A. M. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, 80, 397. [*Успехи химии* **2011**, 80, 419.] (c) Mamedov, V. A. *RSC Adv.* **2016**, 6, 42132. (d) Mamedov, V. A. *Quinoxalines. Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure*; Springer International Publishing, 2016.
 21. (a) Mamedov, V. A.; Saifina, D. F.; Gubaidullin, A. T.; Saifina, A. F.; Rizvanov, I. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6231. (b) Mamedov, V. A.; Murtazina, A. M.; Gubaidullin, A. T.; Hafizova, E. A.; Rizvanov, I. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5186. (c) Mamedov, V. A.; Zhukova, N. A.; Beschastnova, T. N.; Gubaidullin, A. T.; Balandina, A. A.; Latypov, S. K. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9745.
 22. (a) Mamedov, V. A.; Kalinin, A. A.; Gubaidullin, A. T.; Litvinov, I. A.; Levin, Y. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, 38, 1504. [Химия гетероцикл. соединений **2002**, 1704.] (b) Mamedov, V. A.; Saifina, D. F.; Berdnikov, E. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 470. [Химия гетероцикл. соединений **2007**, 574.]
 23. (a) Ladenburg, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1875**, 8, 677. (b) Ladenburg, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, 10, 1123. (c) Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 172. (d) Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1929**, 2820.
 24. (a) Elguero, J.; Marzin, C.; Katritzky, A. R.; Linda, P. *The Tautomerism of Heterocycles*; Academic Press: New York, 1976. (b) Minkin, V. I.; Garnovskii, A. D.; Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, 76, 157.
 25. (a) de la Hoz, A.; Almena, I.; Foces-Foces, C.; Yáñez, M.; Mó, O.; Alcamí, M.; Jagerovic, N.; Elguero, J. *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 12759; (b) Claramunt, R. M.; Lopez, C.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Yang, R.; Schulman, S. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, 42, 712.
 26. Zhu, W.; Bao, X.; Ren, H.; Da, Y.; Wu, D.; Li, F.; Yan, Y.; Wang, L.; Chen, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 115, 161.
 27. Nimesh, H.; Sur, S.; Sinha, D.; Yadav, P.; Anand, P.; Bajaj, P.; Virdi, J. S.; Tandon, V. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5238.
 28. (a) Alp, M.; Göker, H.; Brun, R.; Yildiz, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2002. (b) Chandrika, N. T.; Shrestha, S. K.; Ngo, H. X.; Garneau-Tsodikova, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 3680.
 29. (a) Wang, X.-J.; Chu, N.-Y.; Wang, Q.-H.; Liu, C.; Jiang, C.; Wang, X.-Y.; Ikejima, T.; Cheng, M.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6297. (b) Roopashree, R.; Mohan, C. D.; Swaroop, T. R.; Jagadish, S.; Raghava, B.; Balaji, K. S.; Jayarama, S.; Basappa, Rangappa, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 2589.
 30. (a) Latt, S. A.; Stetten, G.; Juergens, L. A.; Willard, H. F.; Scher, C. D. *J. Histochem. Cytochem.* **1975**, 23, 493. (b) Latt, S. A.; Stetten, G. *J. Histochem. Cytochem.* **1976**, 24, 24.
 31. Reddy, B. S.; Sondhi, S. M.; Lown, J. W. *Pharmacol. Ther.* **1999**, 84, 1.
 32. Wu, C.-H.; Sun, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2601.
 33. Singh, M.; Tandon, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 659.
 34. Jain, A. K.; Awasthi, S. K.; Tandon, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6444.
 35. (a) Mamedov, V. A.; Nuretdinov, I. A.; Sibgatullina, F. G. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1989**, 38, 1292. [*Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1989**, 1412.] (b) Saifina, D. F.; Ganieva, V. R.; Mamedov, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 1244. [*Журн. орган. химии* **2009**, 45, 1252.]
 36. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03, Revision A.6*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, 2003.