

Восстановительная кислотнокатализируемая перегруппировка 3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1*H*)-онов в присутствии Na₂S₂O₄ – эффективный метод синтеза 2-(индол-2-ил)бензимидазолов

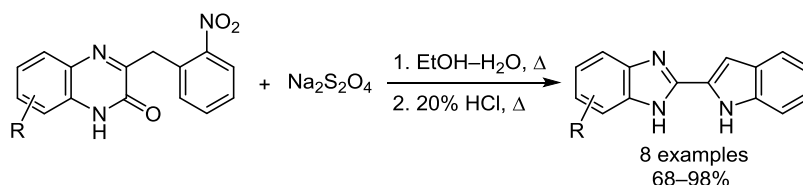
Вахид А. Мамедов^{1,2*}, Елена А. Хафизова^{1,2}, Виктор В. Сякаев¹,
Ольга Б. Базанова¹, Анастасия И. Замалетдинова^{1,2}, Ильдар Х. Ризванов¹,
Шамиль К. Латыпов¹, Олег Г. Сняшин^{1,2}

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

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

Поступило 7.07.2017

Принято 5.08.2017



Предложен эффективный одностадийный метод синтеза 2-(индол-2-ил)бензимидазолов из 3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1*H*)-онов без применения металлокатализаторов и реагентов. В основе метода лежит превращение 3-(2-аминобензил)хиноксалин-2(1*H*)-онов, образующихся *in situ* под действием Na₂S₂O₄, в 2-(индол-2-ил)бензимидазолы путем перегруппировки Мамедова.

Ключевые слова: 3-(2-аминобензил)хиноксалин-2(1*H*)-оны, 1',4'-дигидро-3'*H*-спиро(индолин-2,2'-хиноксалин)-3'-оны, 2-(индол-2-ил)бензимидазолы, 3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1*H*)-оны, перегруппировка Мамедова.

Бензоконденсированные азотсодержащие гетероциклические соединения имеют большое значение при создании новых лекарственных средств. Особый интерес представляют производные бензимидазола, наиболее известный из которых *N*-рибозилдиметилбензимидазол, аксиальный лиганд, координирующий кобальт в витамине В₁₂.¹ Некоторые авторы относят его к так называемым привилегированным молекулам,² соединениям, проявляющим несколько видов активности и широко используемым для поиска биологически активных веществ. Бензимидазол и его различные производные являются оптимальной базой для конструирования новых лекарственных веществ. Ряд гетероарилпроизводных бензимидазола обладает разнообразными фармацевтическими свойствами, такими как антимикроб-

ные,³ противоопухолевые,⁴ противовирусные,⁵ антигельминтные,⁶ антиоксидантные,⁷ противоязвенные,⁸ антигипертензивные⁹ и противотуберкулезные.¹⁰ Например, конъюгат бензимидазолахинолинона Довитиниб (рис. 1), мощный ингибитор EGFR-3, в настоящее время проходит III фазу клинических испытаний для лечения метастатического рака почек,¹¹ производное тиазолилбензимидазола Тиабендазол действует как антигельминтное средство,¹² производное пиридазинилбензимидазола Пимобендан используется в качестве сосудорасширяющего средства для лечения сердечной недостаточности у собак.^{13а-с} Пигмент Хехст, содержащий два бензимидазольных цикла, широко используется для окрашивания ДНК в флуоресцентной микроскопии, иммуногистохимии и проточной цитометрии^{13д} (рис. 1).

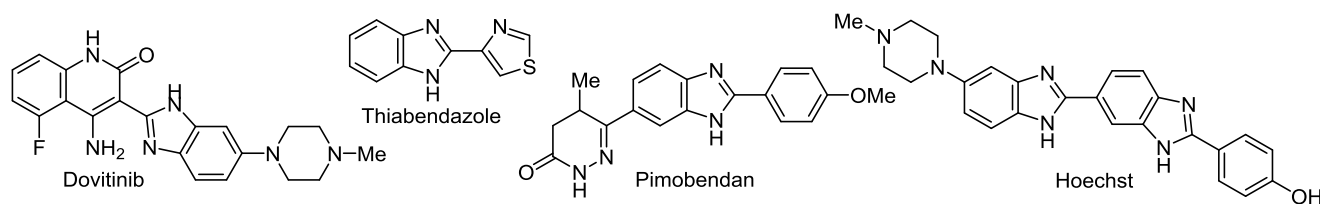


Рисунок 1. Примеры биоактивных молекул, содержащих бензимидазольную систему.

Благодаря огромной важности бензимидазолов в поиске лекарственных средств были предприняты значительные усилия для разработки малостадийных и простых методов синтеза новых производных бензимидазола.¹⁴ Обычно используют реакцию Вайденхагена – конденсацию *o*-фенилендиаминов с альдегидами или кетонами в присутствии кислоты, основания¹⁵ или металлического катализатора.¹⁶ Другим способом является реакция Филлипса–Ладенбурга – конденсация *o*-фенилендиаминов с карбоновыми кислотами, нитрилами и ортоэфирами в условиях дегидратации. Дегидратация *N*-ацилированных *o*-фенилендиаминов с использованием уксусной кислоты,^{17a-c} *p*-TSA^{17d} или Amberlyst-15^{17e} также дает бензимидазолы.

Хотя описанные методы являются эффективными и широко используются, они обладают рядом ограничений. Например, конденсация *o*-фенилендиамина и альдегида в присутствии кислоты или основания требует более длительного времени реакции и приводит к *N*-1 бензилированным бензимидазолам в качестве нежелательных побочных продуктов, которые часто очень трудно отделить от желаемых продуктов реакции.¹⁸ Катализируемые металлами конденсации требуют высоких температур, а остаточное загрязнение продукта металлом может вызвать токсичность препарата на стадии фармацевтического использования.¹⁹ Основным недостатком этих методов является невозможность использования их в синтезе бигетероциклических систем, для чего требуются многостадийные трудоемкие процессы, что, в свою очередь, снижает выходы конечных продуктов. Может быть, это является причиной того, что среди множества бигетероциклических систем с полезными свойствами мы не нашли производных индоллилбензимидазолов, хотя биарильные структуры, содержащие индольное ядро, присутствуют во многих фармацевтических препаратах, биологически активных соединениях и функциональных материалах, в связи с чем реакциям индол-аренового кросс-сочетания уделяется большое внимание химиками-синтетиками.²⁰ В частности, методы, базирующиеся на прямой C–H-функционализации,²¹ позволяют осуществить непосредственное перекрестное связывание неактивированных индолов и могли бы быть альтернативой обычным реакциям кросс-сочетания галогенидов или металлокатализируемым реакциям.²² Однако методы прямой C–H-функционализации обычно зависят от драгоценных палладиевых катализаторов в сочетании с необходимыми в этих реакциях окислителями на основе меди или серебра. Что касается реакций кросс-сочетания в синтезе бигетероциклических соединений, успех их, в первую очередь, зависит от доступности необходимого арилгалогенида и металлоорганического производного другого ароматического соединения, выступающих в качестве электрофильного и нуклеофильного реагентов соответственно.

Несмотря на определенные достижения в синтезе бигетероциклических систем с использованием

металлокатализаторов, мы нашли лишь несколько примеров синтеза подобных соединений с бензимидазольным ядром, выходы которых превышают 50%. Например, синтез 4-гетероарилхинолинов через Pd/Cu-катализируемую реакцию сочетания 1-метилбензимидазола с 2-оксохинолин-4-ил трифлатом, в отличие от эффективного сочетания с бензотиазолами, бензоксазолами, тиазолами и оксазолами, проходит с выходом всего 56%.²³ Катализируемая медью реакция кросс-сочетания индолов с 1,3-азолами с двойной C–H-активацией и хелатированием пиридиновой группы у атома азота индольного цикла тоже в целом протекает более-менее удачно с образованием желаемых продуктов, но с метилбензимидазолом выход составляет всего 28%.²⁴ Катализируемое Cu(I) или Pd(II) кросс-сочетание геминальных дигалогенолефинов с азолами через tandemный процесс сочетания C–гетероатом/C–H-активация для получения бензоконденсированных гетероарилазолов показало, что выходы 2-(5-хлорбензофуран-2-ил)метилбензимидазола и 2-(6-метилбензофуран-2-ил)метилбензимидазола составляют 64 и 66% соответственно.²⁵ Мы не нашли ни одного примера реакции, катализируемой металлами, для *N*-незамещенного производного бензимидазола.

Гетероарильные производные бензимидазола могут быть легко получены кислотно-катализируемой перегруппировкой производных хиноксалинонов под действием нуклеофильных реагентов (перегруппировка Мамедова).²⁶ Как видно из нижеприведенной общей схемы, "любое спиропроизводное 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-3-она, по крайней мере, с одним подвижным атомом водорода в его спирообразующей компоненте находится на пути к производным бензимидазола со спирообразующей компонентой в положении 2" (рис. 2),^{26b,c} – это один из вариантов перегруппировки Мамедова, используемой для введения гетероциклического фрагмента в положение 2 бензимидазола. Для его осуществления нужно в первую очередь синтезировать соответствующие функционально замещенные производные хиноксалинонов, позволяющие ввести заданное гетероциклическое ядро в положение 2 в виде спирообразующего фрагмента, кислотно-катализируемая перегруппировка которого даст желаемый продукт.

Для получения 2-(индол-2-ил)бензимидазолов 4 необходимо было синтезировать производное хин-

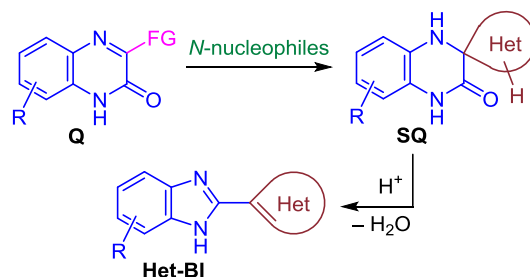
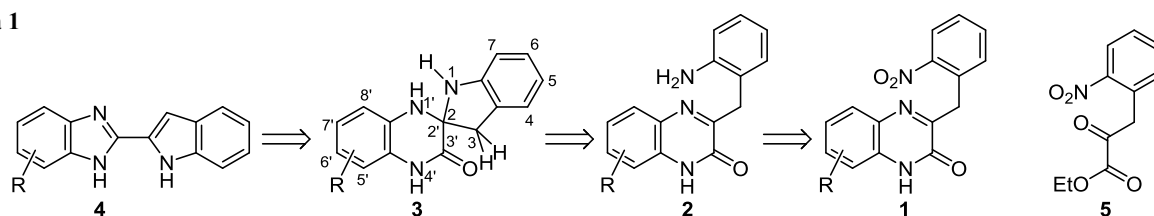


Рисунок 2. Общая схема одного из вариантов перегруппировки Мамедова.

Схема 1

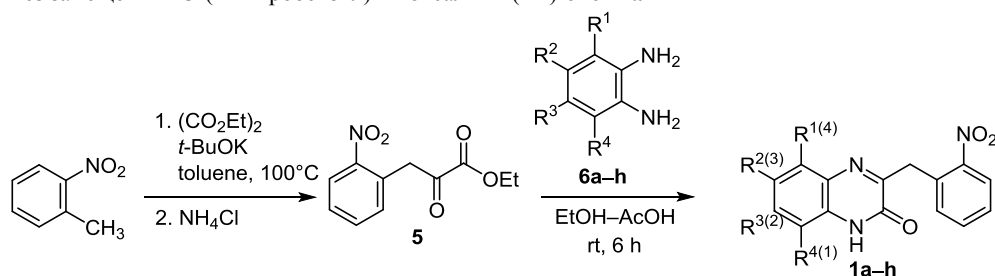


оксалинона с такой функциональной группой (например, соединение **2**), которая позволила бы *in situ* ввести индольный фрагмент в хиноксалинон, причем номер спиробразующегося атома углерода в этом случае для обоих гетероциклов должен быть 2 (соединение **3**, схема 1). Из множества способов синтеза индолов²⁷ в качестве метода введения спиробразующего фрагмента в положение 2 индольного ядра мы выбрали реакцию Райссера,²⁸ полагая, что производные 3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1*H*)-онов **1** являются гетероаналогами эфиров *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты **5** (схема 1)^{26b} и легко образуются взаимодействием последних с *o*-фенилендиамином и его замещенными в бензольном цикле производными по реакции Хинзберга и Кёрнера (табл. 1).²⁹

При этом следует отметить, что синтез этилового эфира *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты **5** осуществлен по слегка измененной методике взаимодействием *o*-нитротолуола с диэтилоксалатом в присутствии *t*-BuOK в толуоле, а не в Et₂O, как описано в литературе.^{30a} Реакция протекает гладко с хорошими выходами с образованием соединения **5**, пригодного для использования в синтезе хиноксалин-2(1*H*)-онов реакцией с 1,2-диаминобензолами без предварительной очистки (табл. 1).^{30b,c}

Реакции пирувата **5** с монозамещенными 1,2-диаминобензолами **6d–h**, в отличие от реакции 2-диаминобензола **6a** и его симметрично замещенных производных **6b,c**, протекают с образованием смеси региоизомеров **A** и **B** в случае исходных соединений **1d,f–h** (схема 2a) и смеси региоизомеров **E** и **F** в случае соединения **1e** (схема 2b) в различных соотношениях (схема 1). При этом в случае с монозамещенными 1,2-диаминобензолами **6g,h**, кроме иминных форм региоизомеров **A** и **B**, в растворе ДМСО-*d*₆ по данным спектров ЯМР ¹H существуют и соответствующие им енаминные формы этих региоизомеров **C** и **D** (схема 2).

Наличие *o*-нитробензильного фрагмента у иминного атома 3-С хиноксалин-2(1*H*)-оной системы позволяет ввести индольную систему в это положение в условиях восстановления нитрогруппы с помощью Na₂S₂O₄ по схеме реакции Райссера. Иминогруппа в этой реакции выступает гетероаналогом карбонильной группы в эфирах *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты **5**. Кипячение реакционной смеси в присутствии HCl приводит к перегруппировке с образованием 2-(индол-2-ил)бензимидазолов **4a–h**. В случае использования монозамещенных в бензольном цикле хиноксалин-2(1*H*)-оной системы производных **1d–h** вследствие бензимидазольной таутомерии образуется смесь нераз-

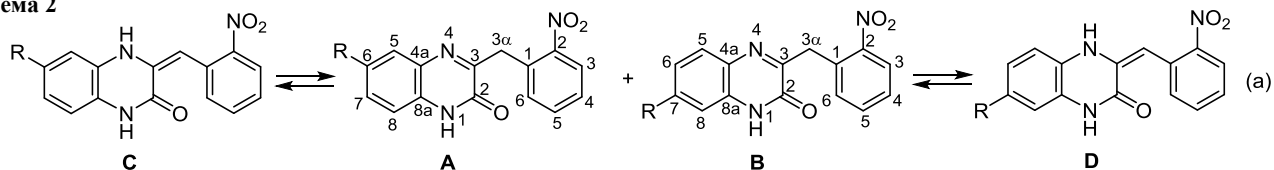
Таблица 1. Синтез замещенных 3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1*H*)-онов **1a–h**

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Продукт*	Выход**, %
6a	H	H	H	H	1a	96
6b	H	Me	Me	H	1b	92
6c	H	Cl	Cl	H	1c	96
6d	H	Me	H	H	1dA + 1dB	71 (53:47)
6e	Me	H	H	H	1eE + 1eF	51 (72:28)
6f	H	Cl	H	H	1fA + 1fB	88 (58:42)
6g	H	NO ₂	H	H	1gB + 1gA + 1gD + 1gC	82 (45:25:30:следы)
6h	H	CO ₂ H	H	H	1hB + 1hA + 1hD + 1hC	86 (58:37:5:следы)

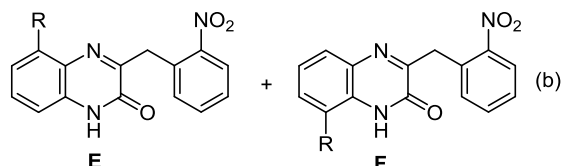
* Строчные буквы указывают на заместители в бензольном цикле хиноксалиноновой системы, заглавные буквы – на региоизомеры и их таутомерные формы (схема 2).

** Соотношение изомеров рассчитано по спектрам ЯМР ¹H.

Схема 2

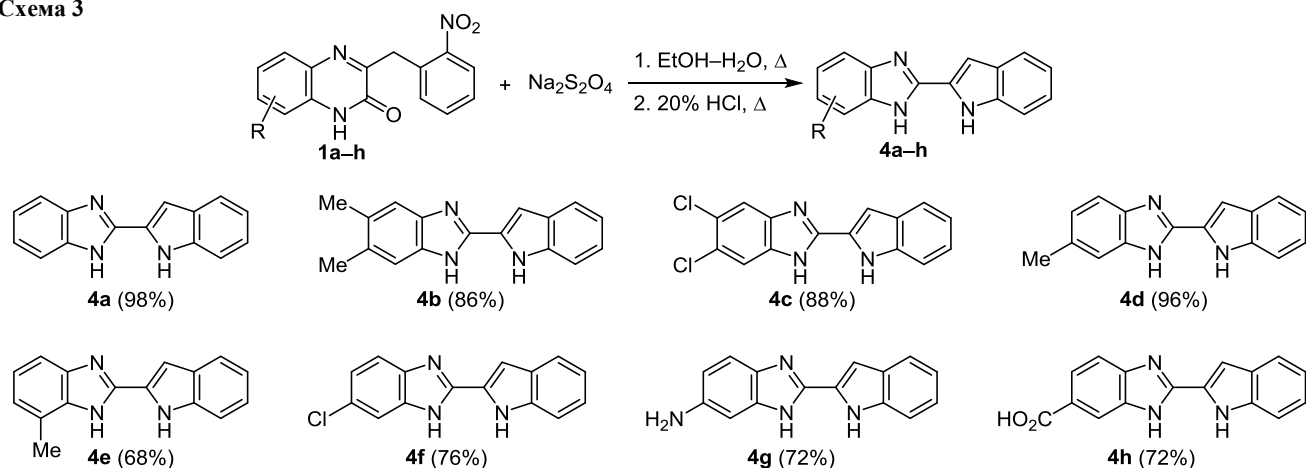


A, B for R = Me (**1d**), Cl (**1f**); A, B, C, D for R = NO₂ (**1g**), CO₂H (**1h**)



E, F for R = Me (**1e**)

Схема 3



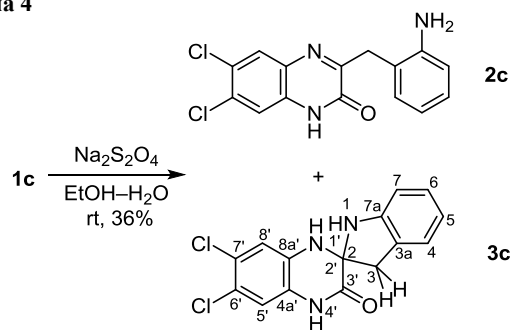
личимых по спектрам ЯМР ¹H региоизомеров соединений **4d–h**. Это происходит в независимости от соотношения региоизомеров **A** и **B** в исходных соединениях **1d,f–h**, а также их таутомernih форм **C** и **D** в растворах соединений **1g,h** или региоизомеров **E** и **F** в соединении **1e**. При этом следует отметить, что в случае использования динитропроизводного **1g** в результате восстановления обеих нитрогрупп в условиях реакции образуется 6-амино-2-(индол-2-ил) бензимидазол **4g**, а не его нитроаналог (схема 3).

Описанный процесс является кислотно-катализируемым. При этом, однако, используется большой избыток кислоты, что позволяет без дополнительных процедур, кроме обработки реакционной смеси водой, выделить продукты реакции. Таким образом, кислота в данном процессе выступает в качестве катализатора и способствует превращению избытка дитионита натрия в водорастворимые неорганические соединения.

Анализ спектра ЯМР ¹H реакционной смеси, образующейся при проведении реакции 3-(2-нитробензил)-6,7-дихлорхиноксалин-2(1H)-она (**1c**) с шестикратным избытком Na₂S₂O₄ (добавлен к реакционной смеси тремя порциями с интервалом в три часа) до кипячения в присутствии соляной кислоты, обнаружил наличие в реакционной смеси только соответствующего амина **2c** и спиросоединения **3c** без каких-либо

примесей других органических соединений (схема 4). В пользу образования соединения **2c** свидетельствует наличие, наряду с сигналами протонов бензольных циклов, синглетного сигнала метиленовой группы (3.97 м. д.), а в пользу образования соединения **3c** – наличие, наряду с сигналами протонов бензольных циклов хиноксалиновой и индольной систем, двух дублетных сигналов (2.92 и 3.89 м. д.) метиленовой группы пирролинового цикла с характерным для геминальной КССВ значением 16.3 Гц. Окончательно структура соединения **3c** установлена с использованием двумерных экспериментов – COSY, ¹³C–¹H HSQC, ¹³C–¹H HMBC, ¹⁵N–¹H HSQC и ¹⁵N–¹H HMBC. Отнесение спирофрагмента можно представить после-

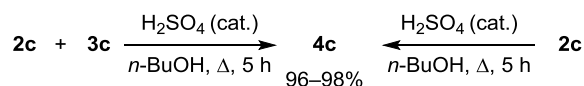
Схема 4



довательной цепочкой кросс-корреляций (кросс-пиков) от характеристичного пика 3-CH₂ на атом 3-С (38.9 м. д.). Связка спиро- и хиноксалинового фрагмента происходит по кросс-пикам от атома 3-CH₂ на атом 1'-N (88.9 м. д.) и атом 3'-С (164.4 м. д.). Дальнейшая цепочка от атома 1'-NH (7.52 (¹H) и 88.9 (¹⁵N) м. д.) на атом С-8' (115.0 м. д.) и далее по цепочке от синглета Н-8' (6.93 м. д.). Сделанное отнесение перекрещивается и подтверждается кросс-пиками от протона 4'-Н (10.76 м. д.) на атом 3'-С (164.4 м. д.) (слабый кросс-пик) и 2'-С (2-С) (75.7 м. д.) (интенсивный кросс-пик) и в "другую сторону" на атомы С-5' (115.4 м. д.) и С-8а' (132.5 м. д.), у последнего есть малоинтенсивный кросс-пик с протоном Н-8'.

Основное количество амина **2c**, в отличие от спиро-соединения **3c**, в чистом виде легко выделяется из смеси продуктов экстракцией EtOAc. Кипячение как чистого амина **2c**, так и смеси соединений **2c** и **3c** в бутаноле в присутствии каталитических количеств H₂SO₄ приводит к продукту перегруппировки **4c** с высоким выходом (схема 5).

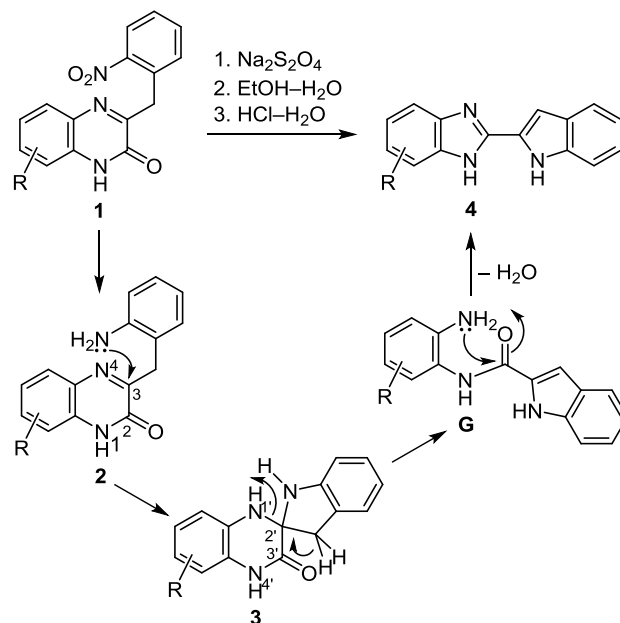
Схема 5



На основании известных данных из химии нитро-соединений,³¹ аминов,³² иминов,³³ хиноксалинов,^{29,34} в том числе и результатов, полученных нами ранее^{26b,c} и в этой работе, можно предположить следующую схему образования 2-(индол-2-ил)бензимидазолов. На первоначальной стадии происходит восстановление нитро-группы до аминогруппы с образованием соединения **2**, которое в результате внутримолекулярного нуклеофильного присоединения с участием аминного атома азота и иминного атома углерода С-3 хиноксалиноновой системы образует спиропроизводное – соединение **3**, подвергающееся ряду каскадных превращений: а) раскрытию цикла с разрывом связи N(1')–C(2') в спиро-соединении **3** с образованием производного индола **G**, б) внутримолекулярной нуклеофильной атаке аминогруппы по карбонильному атому углерода с последующим отщеплением воды и образованием конечного продукта **4** (схема 6).

Таким образом, предложен эффективный одностадийный метод синтеза 2-(индол-2-ил)бензимидазолов из 3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1H)-онов. В основе метода лежит превращение образующихся *in situ* под действием Na₂S₂O₄ 3-(2-аминобензил)хиноксалин-2(1H)-онов по схеме перегруппировки Мамедова, включающей формирование 1'H-спиро(индолино-2,2'-хиноксалин)-3'(4'H)-онов в результате внутримолекулярного нуклеофильного присоединения аминного атома азота к иминному атому углерода С-3 хиноксалиноновой системы. Ожидается, что предложенный метод может послужить синтетической базой для расширения библиотек бигетероциклических систем индольного и бензимидазольного рядов, используемых при конструи-

Схема 6



ровании новых лекарственных веществ. Синтетические подходы к таким системам в настоящее время разрабатываются в нашей лаборатории.

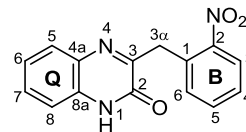
Экспериментальная часть

ИК спектры в области 4000–400 см⁻¹ записаны на спектрометре Bruker Tensor 27 с оптическим разрешением 4 см⁻¹ и накоплением 64 скана, образцы изготовлены в виде таблеток с КВг. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance II-400 (400 МГц), Avance III-500 (500 МГц) или Avance-600 (600 МГц), а спектры ЯМР ¹³C – на спектрометре Bruker Avance III-500 (125 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – сигнал растворителя (2.5 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Эксперименты ЯМР для соединений **1d–g**, **4a,c–h** и **3c** проведены на спектрометре Bruker Avance III-500 (ЯМР ¹⁵N 51 МГц) при температуре 303 К в ДМСО-*d*₆. 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 внешнего стандарта – CD₃NO₂ (380.2 м. д. для ядер ¹⁵N). Типичные параметры для спектров ЯМР ¹H – спектральная ширина 12020 Гц, длительность импульса (π/3) 3.7 мкс, время регистрации 2 с и релаксационная задержка 2 с. Для спектров ЯМР ¹³C – спектральная ширина 27 кГц, длительность импульса (π/3) 3.2 мкс, время регистрации 1 с и релаксационная задержка 4 с; для широкополосной развязки от протонов использовалась схема WALTZ-16. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР сделано с использованием набора двумерных спектров ЯМР – COSY, ¹H–¹³C gs-HSQC и gs-HMBC, и также ¹H–¹⁵N gs-HSQC и gs-HMBC. 2D спектры ЯМР получены и обработаны с использованием стандартного программного обеспечения фирмы Bruker для спектрометров ЯМР. Основные параметры для спектров ¹H–¹³C gs-HSQC и

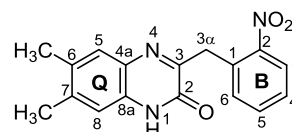
gs-HMBC: спектральная ширина 8000 Гц для ядер ^1H и 25 кГц для ядер ^{13}C , количество сканов 8 для спектров gs-HMQC и 16 для спектров gs-HMBC, релаксационная задержка 3 с. Спектры ^1H - ^{13}C HSQC оптимизированы на $^1J_{\text{CH}} = 145$ Гц, ^1H - ^{13}C HMBC – на $^1J_{\text{CH}} = 145$ и $^nJ_{\text{CH}} = 8$ Гц. Для 2D спектров ^1H - ^{15}N спектральная ширина 8000 Гц для ядер ^1H , 10.5 кГц для ядер ^{15}N gs-HSQC, 28 кГц для ядер ^{15}N gs-HMBC с количеством сканов 8 (gs-HMQC) или 32 (gs-HMBC), релаксационная задержка 23 с. Спектры ^1H - ^{15}N HMBC оптимизированы на $^1J_{\text{NH}} = 96$ Гц и $^nJ_{\text{NH}} = 6$ 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. Масс-спектры МАЛДИ зарегистрированы на масс-спектрометре UltraFlex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH). Для получения спектров в режиме высокого разрешения и определения точных значений масс молекулярных ионов масс-спектры зарегистрированы в режиме рефлектрона (разрешение 10000) с фиксированием положительно заряженных ионов и с использованием металлической мишени. Данные обработаны с помощью программы FlexAnalysis 3.0 (Bruker Daltonik GmbH). В качестве матрицы использована 2,5-дигидроксibenзойная кислота (DHB), либо *n*-нитроанилин (*p*-NA). Для получения масс-спектров с точным значением масс использована смесь, состоящая из образца в ДМФА (5 мг/мл) и реперного вещества в CH_3CN (1 мг/мл, ПЭГ-400) в соотношении 1:5, с последовательным нанесением на мишень и упариванием 0.5 мкл раствора матрицы (10 мг/мл) в CH_3CN и 0.5 мкл смеси. Указанная композиция позволяет обеспечить абсолютную ошибку определения масс не более 0.0030 а. е. м. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Electrothermal IA9200.

Синтез соединений 1a–h (общая методика). К раствору 0.96 г (7 ммоль) *o*-нитротолуола и 5.11 г (35 ммоль) диэтилоксалата в 20 мл толуола при перемешивании при 50 °C добавляют 0.78 г (7 ммоль) *t*-BuOK. Затем температуру повышают до 100 °C, перемешивают еще 2 ч. После завершения реакции (контроль за протеканием реакции осуществляют методом ТСХ (EtOAc–гексан, 1:1)) реакционную смесь обрабатывают 10 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагируют толуолом (3 \times 50 мл). Объединенный органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют, растворитель упаривают в вакууме водоструйного насоса, после чего получают 7.15 г сырого продукта, содержащего по спектру ЯМР ^1H 17.5% этилового эфира *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты, 58.0% диэтилоксалата и 24.5% толуола, что указывает на образование 1.25 г (75%) желаемого продукта **5**, который из указанной смеси не выделяют. Характерным для этилового эфира *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты **5** является синглетный сигнал группы CH_2 при 4.49 м. д., что соответствует литературным данным.^{30a} В смеси EtOH–AcOH, 10:1, растворяют 2.7 г реакционной смеси, содержащей 0.47 г (2 ммоль) соединения **5**, добавляют

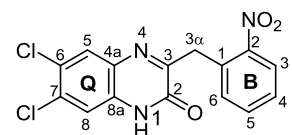
2 ммоль соответствующего 1,2-диаминобензола **6**, перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, получают соединения **1a–h**.



3-(2-Нитробензил)хиноксалин-2(1H)-он (1a) получают из 0.47 г (2 ммоль) этилового эфира *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты **5** и 0.22 г (2 ммоль) *o*-фенилендиамин (6a). Выход 0.54 г (96%), бежевый порошок, т. пл. 232–234 °C (т. пл. 232–234 °C^{30b}). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3105, 2966, 2841, 1657, 1611, 1568, 1516, 1350, 1142, 1108, 902, 861, 948, 756, 723, 703, 687, 595. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 4.53 (2H, с, 3 α -CH₂); 7.21 (1H, д. д. д, *J* = 7.7, *J* = 7.5, *J* = 1.1, H-6 Q); 7.29 (1H, д, *J* = 7.9, H-8 Q); 7.44–7.48 (2H, м, H-5,7 Q); 7.54–7.59 (2H, м, H-4,6 B); 7.70 (1H, д. д. д, *J* = 8.1, *J* = 5.7, *J* = 1.2, H-5 B); 8.05 (1H, д. д, *J* = 6.7, *J* = 1.0, H-3 B); 12.44 (1H, с, NH). Найдено, *m/z*: 413.9837 [M+Cs]⁺. C₁₅H₁₁CsN₃O₃. Вычислено, *m/z*: 413.9849.

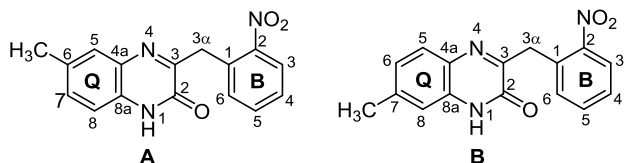


6,7-Диметил-3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1H)-он (1b) получают из 0.47 г (2 ммоль) этилового эфира *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты **5** и 0.27 г (2 ммоль) 4,5-диметил-*o*-фенилендиамин (6b). Выход 0.57 г (92%), розовый порошок, т. пл. 274–275 °C (т. пл. 215–217 °C^{30c}). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3445, 3154, 2918, 2866, 2792, 1655, 1630, 1556, 1520, 1496, 1444, 1358, 1208, 1003, 934, 859, 796, 737, 724, 594. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.20 (3H, с, CH₃); 2.27 (3H, с, CH₃); 4.50 (2H, с, 3 α -CH₂); 7.04 (1H, с, H-5 Q); 7.23 (1H, с, H-8 Q); 7.54–7.58 (2H, м, H-4,6 B); 7.70 (1H, д. д. д, *J* = 8.1, *J* = 7.0, *J* = 1.1, H-5 B); 8.05 (1H, д, *J* = 8.4, H-3 B); 12.29 (1H, с, NH). Найдено, *m/z*: 442.0161 [M+Cs]⁺. C₁₇H₁₅CsN₃O₃. Вычислено, *m/z*: 442.0162.



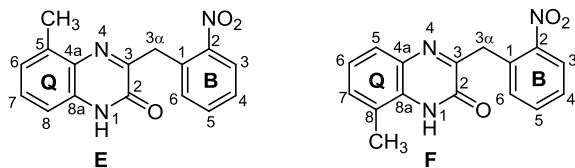
6,7-Дихлор-3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1H)-он (1c) получают из 0.47 г (2 ммоль) этилового эфира *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты **5** и 0.35 г (2 ммоль) 4,5-дихлор-*o*-фенилендиамин (6c). Выход 0.67 г (96%), бежевый порошок, т. пл. 271–272 °C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3144, 3044, 2977, 2888, 2809, 1665, 1607, 1562, 1526, 1467, 1384, 1361, 1274, 1203, 1117, 914, 886, 859, 789, 730. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 4.53 (2H, с, 3 α -CH₂); 7.44 (1H, уш. с, H-5(8) Q); 7.55–7.59 (2H, м, H-4,6 B); 7.68 (1H, уш. с, H-8(5)); 7.71

(1H, д, д, $J = 7.7$, $J = 7.4$, H-5 B); 8.07 (1H, уш. д, $J = 8.2$, H-3 B); 12.59 (1H, с, NH). Найдено, m/z : 371.9902 $[M(^{35}\text{Cl})+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NaO}_3$. Вычислено, m/z : 371.9913. Найдено, m/z : 373.9877 $[M(^{37}\text{Cl})+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NaO}_3$. Вычислено, m/z : 373.9886.



6-Метил-3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1H)-он (1dA) и 7-метил-3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1H)-он (1dB) (смесь изомеров 53:47) получают из 0.47 г (2 ммоль) этилового эфира *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты **5** и 0.24 г (2 ммоль) 3,4-диаминотолуола (**6d**). Суммарный выход 0.42 г (71%), светло-розовый порошок, т. пл. 225–226 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3307, 2922, 2861, 1660, 1624, 1556, 1524, 1400, 1338, 1318, 1271, 1164, 896, 862, 816, 796, 731, 671. Региоизомер **A** (53%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, с, CH_3); 4.53 (2H, с, $3\alpha\text{-CH}_2$); 7.18 (1H, д, $J = 8.1$, H-8 Q); 7.26 (1H, с, H-5 Q); 7.29 (1H, д, $J = 8.1$, $J = 1.3$, H-7 Q); 7.55–7.57 (1H, м, H-4 B); 7.56–7.58 (1H, м, H-6 B); 7.70–7.72 (1H, м, H-5 B); 8.04 (1H, д, $J = 7.5$, $J = 1.1$, H-3 B); 12.36 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. 158.6 (C-3 Q); 154.1 (C-2 Q); 149.3 (C-2 B); 133.4 (C-5 B); 133.4 (C-6 B); 132.6 (C-6 Q); 132.1 (C-1 B); 131.1 (C-4a Q); 130.8 (C-7 Q); 129.4 (C-8a Q); 128.1 (C-4 B); 127.7 (C-5 Q); 124.5 (C-3 B); 115.0 (C-8 Q); 36.6 ($3\alpha\text{-C}$); 20.1 (CH_3). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 149.8 (N-1 Q); 324.6 (N-4 Q); 376.5 (NO_2 B).

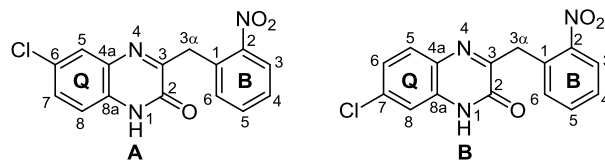
Региоизомер **B** (47%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, CH_3); 4.51 (2H, с, $3\alpha\text{-CH}_2$); 7.02 (1H, д, $J = 8.2$, $J = 1.3$, H-6 Q); 7.06 (1H, с, H-8 Q); 7.34 (1H, д, $J = 8.2$, H-5 Q); 7.54–7.56 (1H, м, H-4 B); 7.57–7.59 (1H, м, H-6 B); 7.70–7.72 (1H, м, H-5 B); 8.04 (1H, д, $J = 7.5$, $J = 1.1$, H-3 B); 12.36 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 157.4 (C-3 Q); 154.3 (C-2 Q); 149.4 (C-2 B); 139.8 (C-7 Q); 133.4 (C-5 B); 133.3 (C-6 B); 132.0 (C-1 B); 131.6 (C-8a Q); 129.4 (C-4a Q); 128.1 (C-4 B); 127.8 (C-5 Q); 124.5 (C-3 B); 124.4 (C-6 Q); 114.9 (C-8 Q); 36.4 ($3\alpha\text{-C}$); 21.1 (CH_3). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 149.2 (N-1 Q); 324.7 (N-4 Q); 376.5 (NO_2 B). Найдено, m/z : 428.0014 $[M+\text{Cs}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{CsN}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 428.0006.



5-Метил-3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1H)-он (1eE) и 8-метил-3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1H)-он (1eF) (смесь изомеров 72:28) получают из 0.47 г (2 ммоль) этилового эфира *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты **5** и 0.24 г (2 ммоль) 2,3-диамино-

толуола (**6e**). Суммарный выход 0.30 г (51%), светло-коричневый порошок, т. пл. 203–204 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3437, 3103, 2976, 2921, 2849, 1665, 1610, 1524, 1355, 1130, 866, 787, 778, 706, 666, 543. Региоизомер **E** (72%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.20 (3H, с, CH_3); 4.57 (2H, с, $3\alpha\text{-CH}_2$); 7.05 (1H, д, $J = 7.1$, H-6 Q); 7.11 (1H, д, $J = 7.1$, H-8 Q); 7.33 (1H, д, $J = 7.1$, H-7 Q); 7.55–7.57 (1H, м, H-6 B); 7.57–7.59 (1H, м, H-4 B); 7.69–7.71 (1H, м, H-5 B); 8.08 (1H, д, $J = 7.5$, $J = 1.1$, H-3 B); 12.38 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 156.5 (C-3 Q); 154.2 (C-2 Q); 149.7 (C-2 B); 136.2 (C-4a Q); 133.4 (C-4 B); 133.4 (C-5 B); 131.9 (C-1 B); 131.7 (C-8a Q); 129.6 (C-5 Q); 129.5 (C-7 Q); 128.1 (C-6 B); 124.4 (C-3 B); 124.0 (C-6 Q); 113.1 (C-8 Q); 37.0 ($3\alpha\text{-C}$); 16.1 (CH_3). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 149.3 (N-1 Q); 321.7 (N-4 Q); 376.6 (NO_2 B).

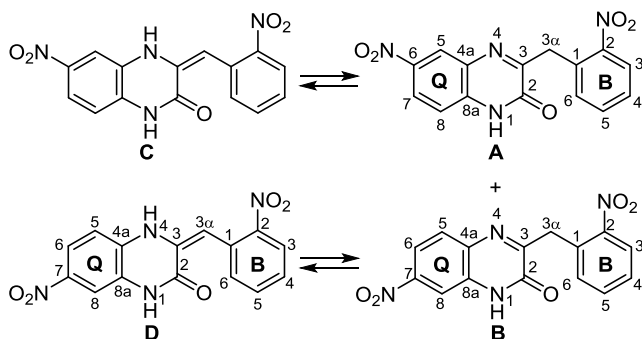
Региоизомер **F** (28%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.41 (3H, с, CH_3); 4.55 (2H, с, $3\alpha\text{-CH}_2$); 7.09–7.11 (1H, м, H-6 Q); 7.29 (1H, д, $J = 8.0$, H-5 Q); 7.30 (1H, д, $J = 8.0$, H-7 Q); 7.56–7.58 (1H, м, H-6 B); 7.58–7.60 (1H, м, H-4 B); 7.71–7.73 (1H, м, H-5 B); 8.06 (1H, д, $J = 7.8$, $J = 1.3$, H-3 B); 11.78 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 158.2 (C-3 Q); 154.7 (C-2 Q); 149.4 (C-2 B); 143.9 (C-4a Q); 133.4 (C-4 B); 133.3 (C-5 B); 131.9 (C-1 B); 131.3 (C-8 Q); 130.8 (C-7 Q); 128.6 (C-6 B); 126.1 (C-5 Q); 124.5 (C-3 B); 124.0 (C-8a Q); 122.7 (C-6 Q); 36.5 ($3\alpha\text{-C}$); 16.7 (CH_3). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 149.3 (N-1 Q); 325.9 (N-4 Q); 376.5 (NO_2 B). Найдено, m/z : 428.0020 $[M+\text{Cs}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{CsN}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 428.0006.



3-(2-Нитробензил)-6-хлорхиноксалин-2(1H)-он (1fA) и 3-(2-нитробензил)-7-хлорхиноксалин-2(1H)-он (1fB) (смесь изомеров 58:42) получают из 0.47 г (2 ммоль) этилового эфира *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты **5** и 0.29 г (2 ммоль) 4-хлор-*o*-фенилендиамин (**6f**). Суммарный выход 0.56 г (88%), темно-розовый порошок, т. пл. 248–249 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3442, 2989, 2918, 2833, 1667, 1612, 1522, 1485, 1344, 1310, 1116, 1079, 946, 862, 822, 726, 564. Региоизомер **A** (58%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 4.54 (2H, с, $3\alpha\text{-CH}_2$); 7.29 (1H, д, $J = 8.9$, H-8 Q); 7.46 (1H, д, $J = 2.3$, H-5 Q); 7.51 (1H, д, $J = 8.9$, $J = 2.3$, H-7 Q); 7.55–7.57 (1H, м, H-4 B); 7.58–7.60 (1H, м, H-6 B); 7.69–7.71 (1H, м, H-5 B); 8.06 (1H, д, $J = 7.5$, H-3 B); 12.57 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 160.4 (C-3 Q); 154.0 (C-2 Q); 149.3 (C-2 B); 133.5 (C-5 B); 133.4 (C-6 B); 131.7 (C-1 B); 130.6 (C-4a Q); 130.7 (C-8a Q); 129.6 (C-7 Q); 128.3 (C-4 B); 127.0 (C-5 Q); 126.8 (C-6 Q); 124.6 (C-3 B); 117.0 (C-8 Q); 36.7 ($3\alpha\text{-C}$). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 148.5 (N-1 Q); 321.5 (N-4 Q); 377.0 (NO_2 B).

Региоизомер **B** (42%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 4.52 (2H, с, $3\alpha\text{-CH}_2$); 7.21 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 2.3$, H-6 Q); 7.28 (1H, с, H-8 Q); 7.45 (1H, д,

$J = 8.8$, H-5 Q); 7.55–7.57 (1H, м, H-4 B); 7.58–7.60 (1H, м, H-6 B); 7.69–7.71 (1H, м, H-5 B); 8.06 (1H, д, $J = 7.5$, H-3 B); 12.51 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 159.3 (C-3 Q); 154.0 (C-2 Q); 149.3 (C-2 B); 133.7 (C-7 Q); 133.5 (C-5 B); 133.4 (C-6 B); 131.8 (C-8a Q); 131.7 (C-1 B); 129.9 (C-4a Q); 129.7 (C-5 Q); 128.2 (C-4 B); 124.6 (C-3 B); 123.2 (C-6 Q); 114.6 (C-8 Q); 36.6 (3 α -C). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 148.3 (N-1 Q); 322.3 (N-4 Q); 377.0 (NO₂ B). Найдено, m/z : 447.9461 [M(^{35}Cl)+Cs]⁺. C₁₅H₁₀ClCsN₃O₃. Вычислено, m/z : 447.9460.



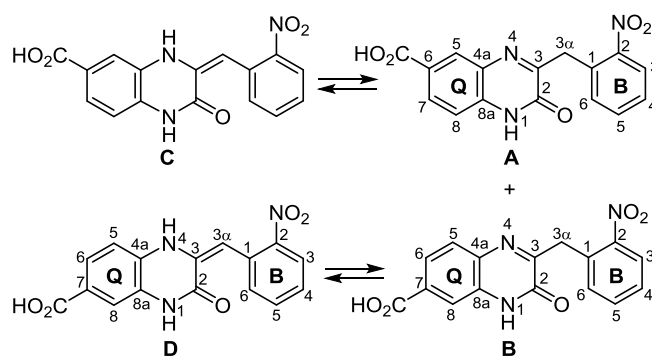
7-Нитро-3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1H)-он (1gB), 6-нитро-3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1H)-он (1gA), (3E)-7-нитро-3-(2-нитробензилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он (1gD), (3E)-6-нитро-3-(2-нитробензилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он (1gC) (смесь изомеров 45:25:30, таутомер С присутствует в следовых количествах) получают из 0.47 г (2 ммоль) этилового эфира *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты **5 и 0.31 г (2 ммоль) 4-нитро-*o*-фенилендиамин (6g). Суммарный выход 0.54 г (82%), светло-оранжевый порошок, т. пл. 225–227 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3083, 2932, 2858, 2807, 1669 (уш), 1614, 1573, 1525, 1414, 1402, 1342, 1141, 1112, 1087, 1078, 922, 886, 865, 845, 790, 738, 723, 714.**

Региоизомер **B** (45%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 4.59 (2H, с, 3 α -CH₂); 7.58–7.60 (1H, м, H-4 B); 7.59–7.61 (1H, м, H-6 B); 7.65 (1H, д, $J = 8.8$, H-5 Q); 7.75–7.77 (1H, м, H-5 B); 7.96 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 1.9$, H-6 Q); 8.07–8.09 (1H, м, H-3 B); 8.09–8.10 (1H, м, H-8 Q); 12.78 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 163.1 (C-2 Q); 153.9 (C-3 Q); 149.2 (C-2 B); 146.8 (C-7 Q); 134.6 (C-4a Q); 133.6 (C-5 B); 133.6 (C-6 B); 132.1 (C-8a Q); 131.4 (C-1 B); 129.4 (C-5 Q); 128.4 (C-4 B); 124.7 (C-3 B); 117.4 (C-6 Q); 110.9 (C-8 Q); 37.0 (3 α -C). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 149.2 (N-1 Q); 319.7 (N-4 Q); 375.9 (NO₂ B).

Региоизомер **A** (25%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 4.57 (2H, с, 3 α -CH₂); 7.44 (1H, д, $J = 9.1$, H-8 Q); 7.58–7.60 (1H, м, H-4 B); 7.59–7.61 (1H, м, H-6 B); 7.74–7.76 (1H, м, H-5 B); 8.07–8.09 (1H, м, H-3 B); 8.15 (1H, д, $J = 2.5$, H-5 Q); 8.30 (1H, д, д, $J = 9.1$, $J = 2.5$, H-7 Q); 12.96 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 161.7 (C-2 Q); 154.2 (C-3 Q); 149.3 (C-2 B); 142.8 (C-4a Q); 137.0 (C-8a Q); 133.7 (C-5 B); 133.5 (C-6 B); 131.3 (C-1 B); 130.0 (C-6 Q); 128.1 (C-4 B); 124.7 (C-3 B); 124.4 (C-7 Q); 123.4 (C-5 Q); 116.8 (C-8 Q); 36.7 (3 α -C).

Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 151.5 (N-1 Q); 321.2 (N-4 Q); 375.9 (NO₂ B).

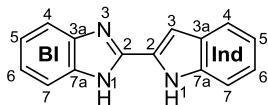
Региоизомер **D** (30%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 6.62 (1H, с, 3 α -CH); 7.09 (1H, д, $J = 8.9$, H-5 Q); 7.53–7.55 (1H, м, H-4 B); 7.75 (1H, с, H-8 Q); 7.76 (1H, д, д, $J = 7.3$, $J = 7.3$, $J = 1.1$, H-5 B); 7.81 (1H, д, $J = 7.3$, H-6 B); 7.81 (1H, д, $J = 8.9$, H-6 Q); 8.07–8.09 (1H, м, H-3 B); 10.16 (1H, с, 4-NH Q); 11.41 (1H, с, 1-NH Q). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 157.3 (C-2 Q); 147.8 (C-2 B); 139.2 (C-7 Q); 134.2 (C-4a Q); 133.6 (C-5 B); 130.8 (C-6 B); 130.6 (C-2 Q); 129.6 (C-1 B); 128.1 (C-4 B); 125.1 (C-8a Q); 124.7 (C-3 B); 119.6 (C-6 Q); 113.3 (C-5 Q); 109.8 (C-8 Q); 100.6 (3 α -C). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 104.5 (N-4 Q); 134.1 (N-1 Q); 368.0 (NO₂ B). Найдено, m/z : 349.0534 [M+Na]⁺. C₁₅H₁₀N₄NaO₅. Вычислено, m/z : 349.0543.



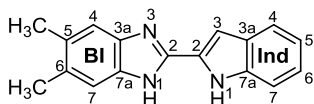
2-(2-Нитробензил)-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (1hB), 3-(2-нитробензил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (1hA), (3E)-2-(2-нитробензилиден)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (1hD), (3E)-3-(2-нитробензилиден)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (1hC) (смесь изомеров 58:37:5, таутомер С присутствует в следовых количествах) получают из 0.47 г (2 ммоль) этилового эфира *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты **5 и 0.30 г (2 ммоль) 3,4-диаминобензойной кислоты (**6h**). Суммарный выход 0.56 г (86%), бежевый порошок, т. пл. 278–279 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3069, 2846, 1694, 1665, 1612, 1561, 1525, 1428, 1415, 1344, 1302, 1277, 1139, 1116, 927, 856, 787, 770, 757, 724, 710, 611. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 4.55 (2H, с, 3 α -CH₂ A); 4.56 (2H, с, 3 α -CH₂ B); 6.51 (1H, с, 3 α -CH₂ D); 7.05 (1H, д, $J = 8.5$, H-5 Q D); 7.34 (1H, д, $J = 8.5$, H-8 Q A); 7.51 (1H, д, $J = 8.5$, H-5 Q B); 7.46–7.59 (6H, м); 7.69–7.72 (4H, м); 7.82 (1H, д, $J = 7.7$, H-6 Q B или H-6 Q D); 7.89 (1H, д, $J = 1.4$, H-8 Q B); 7.92 (1H, д, $J = 1.7$, H-5 Q A); 7.98 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 1.8$, H-7 Q A); 8.02–8.07 (4H, м); 9.83 (1H, с, H-4 Q D); 11.25 (1H, с, NH D); 12.59 (1H, с, NH B); 12.70 (1H, с, NH A). Найдено, m/z : 457.9736 [M+Cs]⁺. C₁₆H₁₁CsN₃O₅. Вычислено, m/z : 457.9748.**

Синтез соединений 4a–h (общая методика). К раствору 2 ммоль соединения **1** в смеси 5 мл EtOH и 5 мл H₂O при перемешивании добавляют 8 ммоль Na₂S₂O₄, кипятят в течение 3 ч и добавляют еще 4 ммоль Na₂S₂O₄, продолжают кипячение еще 3 ч. В реакционную смесь

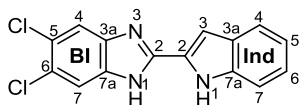
добавляют 10 мл 20% раствора HCl и кипятят еще 3 ч, оставляют на ночь. Реакционную смесь выливают в 100 мл H₂O, через 4 ч выпавшие кристаллы отфильтровывают, при необходимости перекристаллизовывают из EtOH.



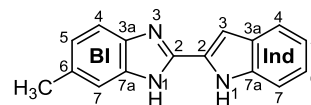
2-(1H-Индол-2-ил)-1H-бензимидазол (4a). Выход 0.46 г (98%), светло-оранжевый порошок, т. пл. 282–283 °С (т. пл. 328–329 °С^{35a}, 160–162 °С^{35b}). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.17 (1H, д. д. д, *J* = 7.2, *J* = 7.2, *J* = 0.9, H-5 Ind); 7.35 (1H, д. д. д, *J* = 7.5, *J* = 6.7, *J* = 0.9, H-6 Ind); 7.53–7.54 (2H, м, H-5,6 BI); 7.58 (1H, д. д, *J* = 7.8, *J* = 1.0, H-7 Ind); 7.74 (1H, д, *J* = 1.0, H-3 Ind); 7.78 (1H, д, *J* = 7.8, H-4 Ind); 7.81–7.82 (2H, м, H-4,7 BI); 12.46 (1H, с, NH Ind). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 143.0 (C-2 BI); 137.9 (C-7a Ind); 131.9 (C-3a,7a BI); 127.1 (C-3a Ind); 125.6 (C-5,6 BI); 125.5 (C-6 Ind); 122.0 (C-4 Ind); 121.4 (C-2 Ind); 121.0 (C-5 Ind); 113.7 (2C, C-4,7 BI); 112.3 (C-7 Ind); 108.2 (C-3 Ind). Спектр ЯМР ¹⁵N (51 МГц), δ, м. д.: 133.9 (N-1 Ind). Найдено, *m/z*: 234.1025 [M+H]⁺. C₁₅H₁₁N₃. Вычислено, *m/z*: 234.1026.



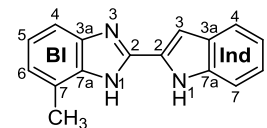
2-(1H-Индол-2-ил)-5,6-диметил-1H-бензимидазол (4b). Выход 0.45 г (86%), светло-красный порошок, т. пл. 236–238 °С. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.26 (6H, с, CH₃); 7.08 (1H, д. д, *J* = 7.3, *J* = 7.2, H-5 Ind); 7.22 (1H, с, H-4(7) BI); 7.24 (1H, д. д, *J* = 8.2, *J* = 7.2, H-6 Ind); 7.39 (1H, с, H-4(7) BI); 7.49 (1H, д, *J* = 8.1, H-7 Ind); 7.57 (1H, с, H-3 Ind); 7.68 (1H, д, *J* = 8.1, H-4 Ind); 10.48 (1H, с, NH BI); 11.77 (1H, с, NH Ind). Найдено, *m/z*: 262.1330 [M+H]⁺. C₁₇H₁₅N₃. Вычислено, *m/z*: 262.1339.



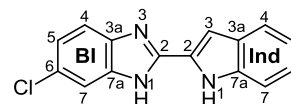
5,6-Дихлор-2-(1H-индол-2-ил)-1H-бензимидазол (4c). Выход 0.53 г (88%), оранжевый порошок, т. пл. >370 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.07 (1H, д. д. д, *J* = 7.5, *J* = 7.2, *J* = 0.9, H-5 Ind); 7.21 (1H, д. д. д, *J* = 7.9, *J* = 7.5, *J* = 0.9, H-6 Ind); 7.32 (1H, д, *J* = 1.4, H-3 Ind); 7.48 (1H, д, *J* = 7.9, H-7 Ind); 7.66 (1H, д, *J* = 8.1, H-4 Ind); 7.86 (2H, с, H-4,7 BI); 12.048 (1H, с, NH Ind). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 142.3 (C-2 BI); 138.2 (C-3a,7a BI); 137.5 (C-7a Ind); 127.6 (C-3a Ind); 126.9 (C-2 Ind); 124.8 (C-5,6 BI); 123.5 (C-6 Ind); 121.1 (C-4 Ind); 120.0 (C-5 Ind); 115.9 (C-4,7 BI); 112.1 (C-7 Ind); 103.5 (C-3 Ind). Спектр ЯМР ¹⁵N (51 МГц), δ, м. д.: 134.2 (N-1 Ind). Найдено, *m/z*: 302.0248 [M(³⁵Cl)+H]⁺. C₁₅H₉Cl₂N₃. Вычислено, *m/z*: 302.0246. Найдено, *m/z*: 304.0225 [M(³⁷Cl)+H]⁺. C₁₅H₉Cl₂N₃. Вычислено, *m/z*: 304.0219.



2-(1H-Индол-2-ил)-6-метил-1H-бензимидазол (4d). Выход 0.47 г (96%), оранжевый порошок, т. пл. 254–256 °С (т. пл. 148–150 °С^{35b}). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.50 (3H, с, CH₃); 7.17 (1H, д. д. д, *J* = 7.1, *J* = 6.9, *J* = 1.1, H-5 Ind); 7.34 (1H, д. д. д, *J* = 7.5, *J* = 7.5, *J* = 1.1, H-6 Ind); 7.35 (1H, д, *J* = 8.1, H-5 BI); 7.57 (1H, д. д, *J* = 8.2, *J* = 1.1, H-7 Ind); 7.60 (1H, с, H-7 BI); 7.68 (1H, д, *J* = 8.2, H-4 BI); 7.69 (1H, с, H-3 Ind); 7.77 (1H, д, *J* = 7.8, H-4 Ind); 12.42 (1H, с, NH Ind). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 142.7 (C-2 BI); 137.8 (C-7a Ind); 135.5 (C-6 BI); 132.3 (C-7a BI); 130.2 (C-3a BI); 127.1 (C-5 BI); 127.0 (C-3a Ind); 125.3 (C-6 Ind); 121.9 (C-4 Ind); 121.8 (C-2 Ind); 120.9 (C-5 Ind); 113.4 (C-4 BI); 113.2 (C-7 BI); 112.3 (C-7 Ind); 107.7 (C-3 Ind); 21.1 (CH₃). Спектр ЯМР ¹⁵N (51 МГц), δ, м. д.: 134.5 (N-1 Ind). Найдено, *m/z*: 248.1175 [M+H]⁺. C₁₆H₁₃N₃. Вычислено, *m/z*: 248.1182.

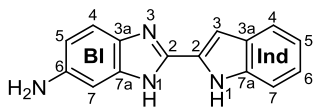


2-(1H-Индол-2-ил)-7-метил-1H-бензимидазол (4e). Выход 0.83 г (68%), черный порошок, т. пл. 242–244 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.68 (3H, с, CH₃); 7.17 (1H, д. д, *J* = 7.7, *J* = 7.2, H-5 Ind); 7.32 (1H, д, *J* = 7.7, H-6 BI); 7.35 (1H, д. д, *J* = 7.7, *J* = 7.3, H-6 Ind); 7.42 (1H, д. д, *J* = 7.9, *J* = 7.8, H-5 BI); 7.58 (1H, д, *J* = 8.0, H-7 Ind); 7.61 (1H, д, *J* = 8.0, H-4 BI); 7.75 (1H, с, H-3 Ind); 7.78 (1H, д, *J* = 7.8, H-4 Ind); 12.56 (1H, с, NH Ind); 14.93 (1H, с, NH BI). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 142.8 (C-2 BI); 137.8 (C-7a Ind); 131.8 (C-3a BI); 131.6 (C-7a BI); 127.1 (C-3a Ind); 126.0 (C-6 BI); 125.7 (C-5 BI); 125.5 (C-6 Ind); 124.2 (C-7 BI); 122.0 (C-4 Ind); 121.6 (C-2 Ind); 121.0 (C-5 Ind); 112.3 (C-7 Ind); 110.9 (C-4 BI); 108.0 (C-3 Ind); 16.8 (CH₃). Спектр ЯМР ¹⁵N (51 МГц), δ, м. д.: 132.8 (N-1 Ind). Найдено, *m/z*: 248.1186 [M+H]⁺. C₁₆H₁₃N₃. Вычислено, *m/z*: 248.1182.

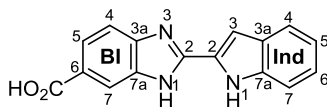


2-(1H-Индол-2-ил)-6-хлор-1H-бензимидазол (4f). Выход 0.41 г (76%), коричнево-зеленый порошок, т. пл. 290–292 °С (т. пл. 198–200 °С^{35b}). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.14 (1H, д. д. д, *J* = 7.3, *J* = 7.2, *J* = 1.0, H-5 Ind); 7.31 (1H, д. д. д, *J* = 7.9, *J* = 7.2, *J* = 1.0, H-6 Ind); 7.46 (1H, д. д, *J* = 8.6, *J* = 1.9, H-5 BI); 7.55 (1H, д. д, *J* = 8.2, *J* = 1.0, H-7 Ind); 7.66 (1H, с, H-3 Ind); 7.74 (1H, д, *J* = 7.8, H-4 Ind); 7.76 (1H, д, *J* = 8.4, H-4 BI); 7.81 (1H, д, *J* = 1.9, H-7 BI); 12.37 (1H, с, NH Ind). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 144.9 (C-2 BI); 137.8 (C-7a Ind); 134.7 (C-6 BI); 132.5 (C-7a BI); 129.0 (C-3a BI); 127.2 (C-3a Ind); 125.1 (C-6 Ind); 125.0 (C-5 BI); 122.0

(C-2 Ind); 121.8 (C-4 Ind); 120.8 (C-5 Ind); 115.0 (C-4 BI); 113.7 (C-7 BI); 112.3 (C-7 Ind); 107.2 (C-3 Ind). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 133.9 (N-1 Ind). Найдено, m/z : 268.0631 [$\text{M}^{35}\text{Cl}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$. Вычислено, m/z : 268.0636.



6-Амино-2-(1H-индол-2-ил)-1H-бензимидазол (4g). Выход 0.36 г (72%), темно-коричневый порошок, 224–228 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 7.15 (1H, д, д, $J = 7.3$, $J = 6.9$, $J = 0.9$, H-5 Ind); 7.32 (1H, д, д, $J = 7.1$, $J = 6.9$, $J = 0.9$, H-6 Ind); 7.41 (1H, д, $J = 8.4$, H-4 BI); 7.54 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 0.9$, H-7 Ind); 7.70 (1H, с, H-3 Ind); 7.75 (1H, д, д, $J = 7.5$, $J = 0.9$, H-4 Ind); 7.76 (1H, с, H-7 BI); 7.82 (1H, д, $J = 8.6$, H-5 BI); 12.43 (1H, с, NH Ind). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 144.5 (C-2 BI); 137.8 (C-7a Ind); 133.6 (C-6 BI); 133.6 (C-7a BI); 130.8 (C-3a BI); 127.2 (C-3a Ind); 125.2 (C-6 Ind); 122.5 (C-2 Ind); 121.8 (C-4 Ind); 120.9 (C-5 Ind); 119.6 (C-4 BI); 114.9 (C-5 BI); 112.3 (C-7 Ind); 107.5 (C-3 Ind); 107.4 (C-7 BI). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 55.3 (N-1 BI); 133.9 (N-1 Ind). Найдено, m/z : 249.1134 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, m/z : 249.1135.

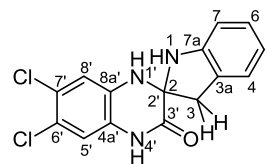


2-(1H-Индол-2-ил)-1H-бензимидазол-6-карбоновая кислота (4h). Выход 0.40 г (72%), оранжевый порошок, т. пл. 299–301 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 7.14 (1H, д, д, $J = 7.3$, $J = 7.2$, $J = 0.9$, H-5 Ind); 7.31 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 7.0$, $J = 0.9$, H-6 Ind); 7.56 (1H, д, $J = 7.8$, $J = 0.9$, H-7 Ind); 7.62 (1H, с, H-3 Ind); 7.75 (1H, д, д, $J = 7.6$, $J = 0.9$, H-4 Ind); 7.81 (1H, д, $J = 8.4$, H-4 BI); 8.03 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 1.5$, H-5 BI); 8.26 (1H, д, $J = 8.5$, H-7 BI); 12.31 (1H, с, NH Ind). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 167.0 (CO_2H BI); 146.1 (C-2 BI); 137.9 (C-7a Ind); 137.3 (C-3a BI); 134.4 (C-7a BI); 127.3 (C-3a Ind); 126.8 (C-6 BI); 125.6 (C-5 BI); 124.9 (C-6 Ind); 123.5 (C-2 Ind); 121.7 (C-4 Ind); 120.7 (C-5 Ind); 115.6 (C-7 BI); 113.9 (C-4 BI); 112.3 (C-7 Ind); 106.9 (C-3 Ind). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 132.9 (N-1 Ind). Найдено, m/z : 278.0915 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 278.0924.

Синтез соединений 2с и 3с. К раствору 2 ммоль соединения 1с в смеси 5 мл EtOH и 5 мл H_2O при перемешивании добавляют 12 ммоль $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (тремя порциями с интервалом в 3 ч). Реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме водоструйного насоса, промывают насыщенным водным раствором NaCl, экстрагируют EtOAc. Органический слой собирают, сушат над Na_2SO_4 , упаривают и получают соединение 2с. Отфильтрованный осадок промывают большим количеством (5 \times 50 мл) водного раствора соды (рН 9). Выпавшие в фильтрате кристаллы

отфильтровывают и получают смесь соединений 2с и 3с, по данным спектра ЯМР ^1H , в соотношении 64:36. Суммарный выход 0.23 г (36%), светло-желтый порошок, т. пл. 216–219 °С. ИК спектр смеси, ν , cm^{-1} : 3403, 3330, 3037, 2987, 2894, 2818, 1667 (пл), 1608, 1563. 1527, 1464, 1385, 1345, 1123, 909, 753.

3-(2-Аминобензил)-6,7-дихлорхиноксалин-2(1H)-он (2с). Выход 0.29 г (45%), светло-желтый порошок, т. пл. 247–248 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3443, 3331, 3024, 2900, 2830, 1665, 1611, 1560, 1457, 1374, 1351, 1210, 1157, 1025, 857, 751. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.97 (2H, с, CH_2); 6.72 (1H, д, д, $J = 7.4$, $J = 7.4$); 7.05 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 7.4$); 7.16 (1H, д, $J = 7.7$); 7.44 (1H, с); 7.48 (1H, д, $J = 8.4$); 7.90 (1H, с); 12.57 (1H, с, NH).



1',4'-Дигидро-6',7'-дихлор-3'H-спиро(индолин-2,2'-хиноксалин)-3'-он (3с). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.92 (1H, д, $J = 16.8$, 3- CH_2); 3.89 (1H, д, $J = 16.8$, 3- CH_2); 6.37 (1H, д, $J = 7.3$, H-7); 6.59 (1H, д, д, $J = 7.4$, $J = 7.4$, $J = 1.0$, H-5); 6.93 (1H, с, H-8'); 6.94 (1H, д, д, $J = 7.3$, $J = 7.4$, H-6); 6.99 (1H, с, H-5'); 7.07 (1H, д, $J = 7.3$, H-4); 7.52 (1H, с, 1'-NH); 10.76 (1H, с, 4'-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 164.4 (3'-C); 148.0 (C-7a); 132.5 (C-8a'); 127.4 (C-6); 126.0 (C-4a'); 125.1 (C-3a); 123.9 (C-4); 120.0 (C-7'); 119.2 (C-6'); 117.5 (C-5); 115.4 (C-5'); 115.0 (C-8'); 107.4 (C-7); 75.7 (2-C/2'-C); 38.9 (3-C). Спектр ЯМР ^{15}N (51 МГц), δ , м. д.: 88.9 (N-1'); 129.3 (N-4').

5,6-Дихлор-2-(1H-индол-2-ил)-1H-бензимидазол (4с). К раствору 0.1 г (0.3 ммоль) соединения 2с (или смеси соединений 2с и 3с, полученной по приведенной выше методике) в 5 мл *n*-BuOH при перемешивании добавляют 2 капли концентрированной H_2SO_4 и кипятят в течение 5 ч. Затем растворитель упаривают в вакууме водоструйного насоса, образующийся вязкий полукристаллический осадок промывают 50 мл 5% водного раствора NaHCO_3 . Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой (3 \times 10 мл), сушат на воздухе, получают 0.09 г (96%) соединения 4с. Спектральные данные идентичны таковым образца, полученного из 6,7-дихлор-3-(2-нитробензил)хиноксалин-2(1H)-она (1с). В случае использования смеси соединений 2с и 3с выход продукта 4с составляет 98%.

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

Список литературы

- (a) Bansal, Y.; Silakari, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208. (b) Fang, X.-J.; Jeyakkumar, P.; Avula, S. R.; Zhou, Q.; Zhou, C.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2584. (c) Kamal, A.; Rao, M. P. N.; Swapna, P.; Srinivasulu, V.; Bagul, C.; Shaik, A. B.; Mullagiri, K.; Kovvuri, J.; Reddy, V. S.;

- Vidyasagar, K.; Nagesh, N. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 2370.
2. Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 347.
 3. (a) Hernandez-Luis, F.; Hernandez-Campos, A.; Castillo, R.; Navarrete-Vazquez, G.; Soria-Arteche, O.; Hernandez-Hernandez, M.; Yopez-Mulia, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3135. (b) Khalil, A. M.; Berghot, M. A.; Gouda, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1552. (c) Goker, H.; Boykin, D. W.; Yildiz, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1707.
 4. (a) Kamal, A.; Ponnampalli, S.; Vishnuvardhan, M. V. P. S.; Rao, M. P. N.; Mullagiri, K.; Nayak, V. L.; Chandrakant, B. *Med. Chem. Commun.* **2014**, 5, 1644. (b) Saour, K.; Lafta, D. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2016**, 16, 891. (c) Kim, M. K.; Shin, H.; Park, K.-S.; Kim, H.; Park, J.; Kim, K.; Nam, J.; Choo, H.; Chong, Y. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 7596.
 5. (a) Zou, R.; Ayres, K. R.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3477. (b) Li, Y.-F.; Wang, G.-F.; He, P.-L.; Huang, W.-G.; Zhu, F.-H.; Gao, H.-Y.; Tang, W.; Luo, Y.; Feng, C.-L.; Shi, L.-P.; Ren, Y.-D.; Lu, W.; Zuo, J.-P. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4790.
 6. Chassaing, C.; Berger, M.; Heckerth, A.; Ilg, T.; Jaeger, M.; Kern, C.; Schmid, K.; Uphoff, M. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1111.
 7. (a) Mavrova, A. T.; Yancheva, D.; Anastassova, N.; Anichina, K.; Zvezdanovic, J.; Djordjevic, A.; Markovic, D.; Smelcerovic, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 6317. (b) Holloway, G. A.; Baell, J. B.; Fairlamb, A. H.; Novello, P. M.; Parisot, J. P.; Richardson, J.; Watson, K. G.; Street, I. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1422.
 8. Cereda, E.; Turconi, M.; Ezhaya, A.; Bellora, E.; Brambilla, A.; Pagani, F.; Donetti, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, 22, 527.
 9. Wang, J.-L.; Zhang, J.; Zhou, Z.-M.; Li, Z.-H.; Xue, W.-Z.; Xua, D.; Hao, L.-P.; Han, X.-F.; Fei, F.; Liu, T.; Liang, A.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 49, 183.
 10. (a) Hameed, S. P.; Raichurkar, A.; Madhavapeddi, P.; Menasinakai, S.; Sharma, S.; Kaur, P.; Nandishaiah, R.; Panduga, V.; Reddy, J.; Sambandamurthy, V. K.; Sriram, D. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 820. (b) Park, B.; Awasthi, D.; Chowdhury, S. R.; Melief, E. H.; Kumar, K.; Knudson, S. E.; Slayden, R. A.; Ojima, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 2602.
 11. Renhowe, P. A.; Pecchi, S.; Shafer, C. M.; Machajewski, T. D.; Jazan, E. M.; Taylor, C.; Antonios-McCrea, W.; McBride, C. M.; Frazier, K.; Wiesmann, M.; Lapointe, G. R.; Feucht, P. H.; Warne, R. L.; Heise, C. C.; Menezes, D.; Aardalen, K.; Ye, H.; He, M.; Le, V.; Vora, J.; Jansen, J. M.; Wernette-Hammond, M. E.; Harris, A. L. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 278.
 12. (a) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. In *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*; Pergamon Press: New York, 1990, 8th ed., p. 970. (b) Zhang, C.; Zhong, B.; Yang, S.; Pan, L.; Yu, S.; Li, Z.; Li, S.; Su, B.; Meng, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 3774.
 13. (a) Verdouw, P. D.; Hartog, J. M.; Duncker, D. J.; Roth, W.; Saxena, P. R. *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, 126, 21. (b) Hata, K.; Goto, Y.; Futaki, S.; Ohgoshi, Y.; Yaku, H.; Kawaguchi, O.; Takasago, T.; Saeki, A.; Taylor, T. W.; Nishioka, T. *Circulation* **1992**, 86, 1291. (c) Hanzlicek, A. S.; Gehring, R.; KuKanich, B.; KuKanich, K. S.; Borgarelli, M.; Smee, N.; Olson, E. E.; Margiocco, M. *J. Vet. Cardiol.* **2012**, 14, 489. (d) Latt, S. A.; Stetten, G. *J. Histochem. Cytochem.* **1976**, 24, 24.
 14. (a) Preston, P. N. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 279. (b) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.
 15. (a) Zhang, Z.-H.; Yin, L.; Wang, Y.-M. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1126. (b) Kommi, D. N.; Kumar, D.; Bansal, R.; Chebolu, R.; Chakraborti, A. K. *Green Chem.* **2012**, 14, 3329.
 - (c) Bressi, J. C.; Jong, R. D.; Wu, Y.; Jennings, A. J.; Brown, J. W.; O'Connell, S.; Tari, L. W.; Skene, R. J.; Vu, P.; Navre, M.; Cao, X.; Gangloff, A. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3138. (d) Ishikawa, M.; Nonoshita, K.; Ogino, Y.; Nagae, Y.; Tsukahara, D.; Hosaka, H.; Maruki, H.; Ohyama, S.; Yoshimoto, R.; Sasaki, K.; Nagata, Y.; Eiki, J.-I.; Nishimura, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4450. (e) Wolkenberg, S. E.; Zhao, Z.; Kapitskaya, M.; Webber, A. L.; Petrukhin, K.; Tang, Y. S.; Dean, D. C.; Hartman, G. D.; Lindsley, C. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5001. (f) Henary, M. M.; Wu, Y.; Fahrni, C. J. *Chem.–Eur. J.* **2004**, 10, 3015. (g) Alfonso, M.; Tarraga, A.; Molina, P. *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 7487. (h) Kwok, W. H.; Zhang, H.; Payra, P.; Duan, M.; Hung, S.-C.; Johnston, D. H.; Gallucci, J.; Skrzypczak-Jankun, E.; Chan, M. K. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 2367.
 16. (a) Mahesh, D.; Sadhu, P.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1644. (b) Blacker, A. J.; Farah, M. M.; Hall, M. I.; Marsden, S. P.; Saidi, O.; Williams, J. M. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2039. (c) Ghosh, P.; Subba, R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2691.
 17. (a) Salikov, R. F.; Platonov, D. N.; Frumkin, A. E.; Lipilin, D. L.; Tomilov, Y. V. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 3495. (b) Charton, J.; Girault-Mizzi, S.; Debreu-Fontaine, M.-A.; Fougelle, F.; Hainault, I.; Bizot-Espiard, J.-G.; Caignard, D.-H.; Sergheraert, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4490. (c) Wang, J.; Wang, X.; Li, H.; Ji, D.; Li, Y.; Xu, Y.; Zhu, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 4127. (d) Lee, H. K.; Lee, Y. S.; Roh, E. J.; Rhim, H.; Lee, J. Y.; Shin, K. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4424. (e) Rambabu, D.; Murthi, P. R. K.; Dulla, B.; Rao, M. V. B.; Pal, M. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 3083.
 18. (a) Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Otokesh, S.; Baghbanzadeh, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2557. (b) Chebolu, R.; Kommi, D. N.; Kumar, D.; Bollineni, N.; Chakraborti, A. K. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10158.
 19. (a) Kim, Y.; Kumar, M. R.; Park, N.; Heo, Y.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9577. (b) Shen, M.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3367. (c) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Naali, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6835.
 20. (a) Hegedus, L. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, 27, 1113. (b) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045. (c) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2873. (d) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2875.
 21. (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174. (b) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 200. (c) Campeau, L. C.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 35. (d) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173. (e) Park, Y. J.; Park, J.-W.; Jun, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 222. (f) Lewis, L. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1013. (g) Kakiuchi, F.; Kochi, T. *Synthesis* **2008**, 19, 3013. (h) Daugulis, O.; Do, H.-Q.; Shabashov, D. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1074. (i) Kulkarni, A. A.; Daugulis, O. *Synthesis* **2009**, 24, 4087. (j) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5094. (k) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 9792. (l) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 677. (m) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147. (n) Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 2096. (o) Satoh, T.; Miura, M. *Synthesis* **2010**, 20, 3395. (p) Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4866. (q) Hirano, K.; Miura, M. *Synlett* **2011**, 294. (r) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1780.
 22. (a) Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, 316, 1172. (b) Stuart, D. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12072. (c) Potavathri, S.; Pereira, K. C.;

- Gorelsky, S. I.; Pike, A.; LeBris, A. P.; DeBoef, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14676. (d) Campbell, A. N.; Meyer, E. B.; Stahl, S. S. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10257. (e) Gong, X.; Song, G.; Zhang, H.; Li, X. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1766. (f) Wang, Z.; Li, K.; Zhao, D.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 5365. (g) Yamaguchi, A. D.; Mandal, D.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Lett.* **2011**, 40, 555. (h) Mandal, D.; Yamaguchi, A. D.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19660. (i) He, C.-Y.; Min, Q.-Q.; Zhang, X. *Organometallics* **2012**, 31, 1335. (j) Brasse, M.; Ellman, J. A.; Bergman, R. G. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5019.
23. Guo, T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5837.
24. Nishino, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 6993.
25. Qin, X.; Cong, X.; Zhao, D.; You, J.; Lan, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5611.
26. (a) Hassner, A.; Namboothiri, I. In *Organic Syntheses Based on Name Reactions*; Elsevier: Amsterdam, 2012, 3th ed., p. 299. (b) Mamedov, V. A. *RSC Adv.* **2016**, 6, 42132. (c) Mamedov, V. A.; Murtazina, A. M. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, 80, 397. [*Vcnexu xumuu* **2011**, 80, 419.]
27. (a) Taber, D. F.; Tirunahari, P. K. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7195. (b) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2875. (c) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045.
28. (a) Reissert, A. *Ber.* **1896**, 29, 639. (b) Islam, M. S.; Brennan, C.; Wang, Q. W.; Hossain, M. M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4675.
29. (a) Mamedov, V. A. In *Quinoxalines. Synthesis, Reactions, Mechanisms and Structure*; Springer International Publishing, 2016, p. 437. (b) Hinsberg, O.; Kessler, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 906.
30. (a) Suzuki, H.; Gyoutoku, H.; Yokoo, H.; Shinba, M.; Sato, Y.; Yamada, H.; Murakami, Y. *Synlett* **2000**, 1196. (b) Wiedermannova, I.; Slouka, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 1465. (c) Wiedermannova, I.; Otyepka, M.; Styskalaa, J.; Slouka, J. *ARKIVOC* **2003**, (xv), 65.
31. Abiraj, K.; Srinivasa, G. R.; Gowda, D. C. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 223. (b) Rylander, P. N. In *Hydrogenation Methods*; Academic Press: New York, 1985, p. 104. (c) Deshpande, R. M.; Mahajan, A. N.; Diwakar, M. M.; Ozarde, P. S.; Chaudhari, R. V. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4835.
32. (a) Liu, Y.-L.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3473. (b) Dittrich, N.; Jung, E.-K.; Davidson, S. J.; Barker, D. *Tetrahedron* **2016**, 72, 4676.
33. (a) Smith, M. B.; March, J. In *March's Advanced Organic Chemistry*; Wiley: New York, 2001, 5th ed., p. 1185. (b) Crimmins, M. T.; Shamszad, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 149.
34. (a) Cheeseman, G. W. H.; Cookson, R. F. In *Condensed Pyrazines*; Weissberger, A.; Taylor, E. C., Eds.; Wiley-Interscience: New York, 1979. (b) Mamedov, V. A.; Murtazina, A. M.; Gubaidullin, A. T.; Hafizova, E. A.; Rizvanov, I. Kh. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5186.
35. (a) Frysova, I.; Slouka, J.; Hlavac, J.; Lycka, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 759. (b) Kalalbandi, V. K. A.; Seetharamappa, J. *Synth. Commun.* **2016**, 46, 626.