

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

На правах рукописи

КУШАТОВ Темур Абдурасулович

***N*-(2-КАРБОКСИФЕНИЛ)ОКСАЛАМИДЫ В СИНТЕЗЕ ХИНАЗОЛИНОВ
И КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДВУХВАЛЕНТНОЙ МЕДИ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание
учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор В.А. МАМЕДОВ

Казань – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
СИНТЕЗ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ХИНАЗОЛИНОВ И ХИНАЗОЛИНОНОВ	
1.1 Синтез хиназолинов	10
1.1.1 Синтез хиназолинов, незамещённых в пиримидиновый фрагмент	10
1.1.2 Синтез хиназолинов, замещённых во второе положение	11
1.1.2.1 Реакции <i>орто</i> -аминобензиламинов с различными поставщиками атома углерода	11
1.1.2.2 <i>орто</i> -Амино-, <i>орто</i> -нитро- бензиловые спирты и <i>орто</i> -амино-, <i>орто</i> -бром-бензальдегиды в конструировании 2-замещённой хиназолиновой системы	17
1.1.2.3 <i>N</i> -Арилбензимидами в конструировании 2-замещённой хиназолиновой системы	19
1.1.2.4 Гуанидины в синтезе 2-аминохиназолинов	20
1.1.2.5 2-Йод - <i>N</i> -(2-формилфенил)бензамиды в синтезе 2-замещённых хиназолинов	20
1.1.2.6 Синтез <i>N,N</i> -диметилхиназолин-2-карбоксамидов из <i>N</i> ¹ -(бензилокси)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ² -диметилксаламидов	21
1.1.2.7 2-Замещённые индолы в синтезе 2-замещённых хиназолинов	21
1.1.3 Синтез и практическое значение хиназолинов, замещённых в четвёртое положение	21
1.1.3.1 Практическое значение хиназолинов, замещённых в четвёртое положение	21
1.1.3.2 Синтетические пути к хиназолинам, замещённым в четвёртое положение	22
1.1.4 Синтез и практическое значение 2,4-дизамещённых хиназолинов	26
1.1.4.1 Практическое значение 2,4-дизамещённых хиназолинов	26
1.1.4.2 Синтетические пути к 2,4-дизамещённым хиназолинам	26
1.2 Синтез хиназолин-2-онов	32
1.3 Синтез и практическое значение хиназолин-4-онов	33
1.3.1 Практическое значение хиназолин-4-онов	33
1.3.2 Синтетические пути к хиназолин-4-онам	35
1.3.2.1 <i>орто</i> -Аминобензамиды в синтезе хиназолин-4-онов	36
1.3.2.2 Антралиловая кислота и её производные в синтезе хиназолин-4-онов	42
1.3.2.3 <i>орто</i> -Аминобензонитрилы, метил- <i>орто</i> -изоцианобензоат и <i>орто</i> -изоцианобензамиды в синтезе хиназолин-4-онов	43
1.3.2.4 <i>орто</i> -Гало- бензамиды и бензойные кислоты в синтезе хиназолин-4-онов	44
1.3.2.5 Другие способы синтеза хиназолин-4-онов	45
1.4 Синтез и практическое значение хиназолин-2,4-дионов	49

1.4.1	Практическое значение хиначоли-2,4-дионон	49
1.4.2	Синтетические пути к хиначолин-2,4-дионон	49
ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ		
<i>N</i> -(2-КАРБОКСИФЕНИЛ)ОКСАЛАМИДЫ В СИНТЕЗЕ ХИНАЗОЛИНОНОВ		
И КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДВУХВАЛЕНТНОЙ МЕДИ		53
2.1	Синтез амидов 3-(<i>орто</i> -нитроарил)глицидной кислоты	53
2.2	Синтез <i>N</i> -(<i>орто</i> -карбоксифенил)оксаламидов	54
2.3	<i>N</i> -(2-Карбоксифенил)оксаламиды в синтезе хиначолин-4-ононх производных	55
2.3.1	Синтез 2-карбоксанилидо-3-арилхиначолин-4-онон из <i>N</i> ¹ -(2-карбоксифенил)- <i>N</i> ² -(арил)оксаламидов	55
2.3.2	Синтез 3-арилхиначолин-4-ононх из <i>N</i> -(2-карбоксифенил)оксаламида	61
2.3.3	Синтез 3-(<i>орто</i> -аминофенил)хиначолин-4-ононх и бензимидазо[2,1- <i>b</i>]хиначолин-12(6 <i>H</i>)-ононх из 3-(<i>орто</i> -нитрофенил)хиначолин-4-ононх	63
2.3.4	Синтез хиноксалино[2,1- <i>b</i>]хиначолин-6,12(5 <i>H</i>)-диононх из <i>N</i> -(2-карбоксифенил)оксаламидов и <i>орто</i> -фенилендиаминонх	67
2.4	<i>N</i> -(2-Карбоксифенил)оксаламиды в комплексообразовании с CuCl ₂ и создании координационных полимеров	70
2.4.1	Синтез триэтиламмониевых солей <i>N</i> -(2-карбоксифенил)оксаламидов	71
2.4.2	Триэтиламмониевые соли <i>N</i> -(2-карбоксифенил)оксаламидов в комплексообразовании с хлоридом двухвалентной меди	72
2.4.3	<i>N</i> -(2-Карбоксифенил)оксаламиды в качестве лигандов при создании координационных полимеров	73
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ		79
3.1	Синтез амидов 3-(<i>орто</i> -нитроарил)глицидной кислоты	79
3.2	Синтез <i>N</i> -(2-карбоксифенил)оксаламидов	82
3.3	Синтез <i>N</i> -(2-карбокси-4-галофенил)оксаламидов	86
3.3.1	Синтез <i>N</i> -(2-карбокси-4-бромфенил)оксаламида	86
3.3.2	Синтез <i>N</i> -(2-карбокси-4-хлорфенил)оксаламида	86
3.4	Синтез 2-карбоксанилидо-3-арилхиначолин-4-ононх	86
3.5	Синтез 3-арилхиначолин-4-ононх	96
3.6.	Синтез 3-(2-аминофенил)хиначолин-4-ононх и бензо[4,5]имидазо[2,1- <i>b</i>]хиначолин-12(6 <i>H</i>)-ононх	100
3.6.1.	Синтез 3-(2-аминофенил)хиначолин-4-ононх	100
3.6.2.	Синтез бенз[4,5]имидазо[2,1- <i>b</i>]хиначолин-12(6 <i>H</i>)-ононх	102
3.7	Синтез хиноксалино[2,1- <i>b</i>]хиначолин-6,12(5 <i>H</i>)-диононх	103

3.8 Синтез триэтиламмониевых солей <i>N</i> -(2-карбоксифенил)оксаламидов	105
3.9 Синтез биядерных медных комплексов с <i>N</i> -(2-карбоксифенил)оксаламидными лигандами	109
3.10 Синтез координационных полимеров на основе биядерных комплексов двухвалентной меди с <i>N</i> -(2-карбоксифенил)оксаламидами	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	
НУМЕРАЦИЯ СОЕДИНЕНИЙ ГЛАВЫ 1 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	137
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	
СТРУКТУРЫ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ	140
ПРИЛОЖЕНИЕ 3	
ПРИМЕРЫ СПЕКТРОВ ЯМР И МАСС-СПЕКТРОВ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Простой эффективный способ синтеза *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов из доступного сырья разработан в Лаборатории химии гетероциклических соединений (ХГС) Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова (ИОФХ им. А.Е. Арбузова). Эти соединения одновременно являются производными антрапиловой и щавелевой кислот, широко представленными в природе, функционирующими в живых организмах и обладающими многими полезными свойствами, в том числе фармакологического значения. В то же самое время *N*-(2-карбоксифенил)оксаламиды привлекательны своей полифункциональностью, открывающей большие возможности для синтетических модификаций. В синтетическом плане исследуемые *N*-(2-карбоксифенил)оксаламиды благодаря наличию в их составе карбоксильной и амидной групп, расположенных в соседних положениях бензольного кольца, представляют интерес прежде всего как предшественники различных хиназолиновых производных, среди которых большое количество лекарственных соединений природного и синтетического происхождения и веществ с различной биологической активностью. Все это побуждает к проведению исследований по поиску новых производных хиназолинов и расширению спектра синтетических методов их получения. Наличие карбоксильной группы в составе *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов делает их удобными объектами для комплексообразования, а полидентатность данных лигандов, связанная с оксаламидной группой, позволяет рассчитывать на конструирование металл-органических полимерных структур, в частности с двухвалентной медью, выбор которой был определён её физиологической важностью в организме человека.

В связи с вышесказанным, развитие направленного синтеза биологически активных соединений, а именно хиназолинов и их конденсированных аналогов, и конструирование металл-органических структур на основе *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов и солей двухвалентной меди является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования. До времени получения планируемых к исследованию *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов в лаборатории ХГС ИОФХ им. А.Е. Арбузова (*RSC Adv.*, **2016**, *6*, 27885-27895) они не были описаны в литературе, и их синтетический и комплексообразующий потенциал не исследовался в каких-либо работах.

Целью работы явилась разработка новых удобных эффективных методов синтеза хиназолиновых производных на основе *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов и использование последних в комплексообразовании с CuCl_2 и создании металл-органических полимерных структур.

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

- анализ литературы по синтезу и практической значимости хиназолиновых производных;
- синтез широкого набора амидов 3-(2-нитроарил)глицидной кислоты из 2-нитробензальдегида и амида или анилидов хлоруксусной кислоты для дальнейшего превращения их в *N*-(2-карбоксифенил)оксаламиды;
- синтез *N*-(2-карбоксифенил)оксаламида и *N*¹-(2-карбоксифенил)-*N*²-(арил)оксаламидов из амида и анилидов 3-(2-нитроарил)глицидной кислоты с целью дальнейшего использования их в синтезе хиназолин-4-оновых производных;
- синтез серии хиназолин-4-онов с арильным заместителем в третьем положении и карбоксанилидным во втором с целью тестирования их на биологическую активность и выявления закономерности «биологическая активность–структура»;
- синтез хиназолин-4-онов с арильным заместителем в третьем положении и свободным вторым положением;
- синтез 6-гало-3-(2-нитрофенил)хиназолин-4-онов с использованием на начальных этапах 2-нитробензальдегида вместо дорогостоящих 5-гало-2-нитробензальдегидов.
- превращение 3-(2-нитроарил)хиназолин-4-онов в бензимидазо[2,1-*b*]-хиназолин-12-оны – 6-дезоксо-6-азааналоги природного алкалоида триптантрина.
- синтез хиноксалино[2,1-*b*]-хиназолин-6,12(5*H*)-дионов из *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов и *орто*-фенилендиаминов (*о*-ФДА);
- синтез комплексов двухвалентной меди с *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидными лигандами;
- синтез и исследование структуры медных координационных полимеров с *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидными лигандами.

Научная новизна работы:

- разработан новый метод синтеза новых 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов и выявлена их цитотоксическая активность в отношении клеточной линии эпителиоидной карциномы шейки матки (M-Hela) без токсического действия на клетки печени человека Chang liver;
- разработан новый метод синтеза незамещённых во второе положение 3-арилхиназолин-4-онов;
- предложен новый способ получения бензимидазо[2,1-*b*]-хиназолин-12(6*H*)-онов – 6-дезоксо-6-азааналогов природного алкалоида триптантрина;
- синтезирован ряд новых соединений с редкой хиноксалино[2,1-*b*]-хиназолин-6,12(5*H*)-дионовой системой;

– получен новый медный 1D координационный полимер с N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-этилкарбоксифенил)оксаламидным лигандом (L) состава $[4.5Cu \cdot 3L \cdot 2DMCO \cdot 1.5H_2O]_n$ с уникальной структурой, представленной тремя различно координированными к атому меди типами лигандов и пятью различными по координации атомами меди (пяти- и шестикоординированные), один из которых связывает мономерные звенья между собой.

Теоретическая значимость работы. Показано, что N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(арил)оксаламиды и N -(2-карбоксифенил)оксаламид по-разному ведут себя в реакциях с ароматическими аминами (анилином и его производными) в полифосфорной кислоте (ПФК) и приводят к хиназолинонам с карбоксанилидной группой во втором положении или со свободным вторым положением соответственно, а в реакциях с *o*-ФДА (2-аминоанилином и его производными) в аналогичных условиях эти оксаламидные производные (как с арильным заместителем при втором атоме азота, так и без него) дают один и тот же хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионовый продукт. Полученный набор результатов в совокупности с данными физико-химических методов исследования позволил выяснить механизмы протекания процессов.

Практическая значимость работы. Разработаны простые и удобные методы синтеза хиназолиноновых производных (2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов и 3-арилхиназолин-4-онов), открывающие путь к целенаправленному получению большого разнообразия их производных, в том числе конденсированных бигетероциклических систем (бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов и хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионов), с целью выявления практически значимых свойств. Представлены результаты первичного скрининга противоопухолевой активности ряда впервые синтезированных соединений, а именно 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов, показавших высокую цитотоксическую активность в отношении раковых клеточных линий M-Hela при отсутствии токсического действия на клетки печени человека Chang liver. Предложен новый способ синтеза бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов – соединений с известной биологической активностью, 6-дезоксо-6-азааналогов природного алкалоида трипантрина. Получен новый 1D-координационный полимер меди(II) состава $[4.5Cu \cdot 3L \cdot 2DMCO \cdot 1.5H_2O]_n$ с N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-этилкарбоксифенил)оксаламидным лигандом, охарактеризована его структура и обозначено направление поиска практического применения.

Методология исследования, заключающегося в разработке методов синтеза фармакологически значимых структур, комплексных соединений и координационных полимеров, базируется на стратегиях классического и современного органического синтеза, в том числе фрагментарном подходе конструирования желаемых структур.

На защиту выносятся следующие положения:

- обоснование актуальности цели и задач работы;
- синтез 2-карбокسانيлидо-3-арилхиназолин-4-онов и их цитотоксическая активность в отношении клеточной линии эпителиоидной карциномы шейки матки;
- синтез 3-арилхиназолин-4-онов, незамещённых во второе положение, как перспективных соединений для дальнейшей функционализации при конструировании фармакологических значимых веществ;
- синтез 4-гало-*N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов с использованием на начальных стадиях 2-нитробензальдегида вместо дорогостоящих 5-гало-2-нитробензальдегидов;
- новый метод синтеза бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-ононов – соединений с известной биологической активностью, 6-дезоксо-6-азааналогов природного алкалоида трипантрина;
- синтез хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионов – соединений с редкой конденсированной бигетероциклической системой;
- синтез комплексов *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов с двухвалентной медью;
- синтез и структурные особенности медного 1D координационного полимера с *N*¹-(2-карбоксифенил)-*N*²-(4-этилкарбоксифенил)оксаламидным лигандом.

Достоверность полученных результатов работы обеспечена использованием набора физико-химических методов исследования (инфракрасной (ИК) спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ¹H, ¹³C, ¹⁵N, масс-спектрометрии (МС), элементного анализа, рентгеноструктурного анализа (РСА)) для установления состава и структуры вновь синтезированных соединений, многократной повторяемостью результатов эксперимента, совпадением характеристик известных соединений с описанными в литературе.

Результаты диссертационной работы **апробированы** на 7 научных конференциях с российским и международным участием (с публикацией тезисов), неоднократно докладывались на ежегодных итоговых конференциях ИОФХ им. А.Е. Арбузова и Казанского национального исследовательского технологического университета (КНИТУ), **изложены** в четырёх статьях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Объём и структура работы. Диссертация состоит из Введения, трёх глав, Заключения, Списка сокращений, Списка литературы и трёх Приложений. Первая глава представляет собой обзор современной литературы (начиная с 2015 года) по синтезу и практическому применению хиназолинов, хиназолинонов и хиназолиндионов. Вторая глава – обсуждение собственных результатов, включает в себя 34 схемы, 9 таблиц и 14

рисунков кристаллической структуры синтезированных соединений. Третья глава – это описание проведённых экспериментов с представлением физико-химических характеристик синтезированных соединений. В Заключении обобщены результаты работы и сформулированы выводы. Список литературы содержит 188 библиографических наименований. В приложениях представлены структуры обсуждаемых в Литературном обзоре (Приложение 1) и синтезированных в этой работе (Приложение 2) соединений, приводятся примеры спектров ЯМР и МС (Приложение 3). В ходе выполнения работы синтезировано и подробно охарактеризовано современными физико-химическими методами исследования 85 соединений. Работа изложена на 150 страницах.

Личный вклад автора. Цель и задачи работы были определены научным руководителем, доктором химических наук, профессором В.А. Мамедовым. Обсуждение результатов проводилось автором совместно с научным руководителем В.А. Мамедовым и кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником лаборатории ХГС ИОФХ им. А.Е. Арбузова В.Л. Мамедовой. Экспериментальная часть работы выполнена автором. Автор принимал участие в подготовке материалов к публикациям и анализе данных спектральных, спектрометрических, дифракционных, микробиологических методов исследования.

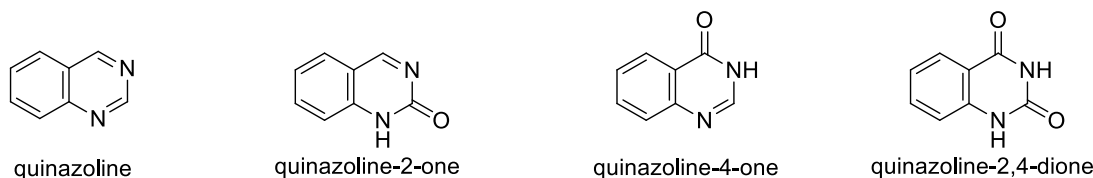
Спектральные и спектрометрические характеристики были получены в Лаборатории коллективного спектро-аналитического центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, рентгеноструктурные исследования были проведены в Лаборатории дифракционных методов исследования ИОФХ им. А.Е. Арбузова, данные микробиологических исследований получены в Лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова.

Работа поддержана Российским научным фондом (гранты № 14-23-00073-п, 18-13-00315-п).

Автор благодарит научного руководителя Вахида Абдулла оглы Мамедова и Веру Леонидовну Мамедову за неоценимую помощь при выполнении этой работы.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР СИНТЕЗ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ХИНАЗОЛИНОВ И ХИНАЗОЛИНОНОВ

В этой главе собраны литературные данные, начиная с 2015 года и более свежие, по конденсированным с бензольным кольцом пиримидинам и пиримидинонам (хиназолинам и хиназолинонам), а именно по соединениям четырёх указанных ниже типов и их производным. Синтетические подходы, функционализация и терапевтический потенциал хиназолинов и хиназолинонов были обсуждены в обзорах научной группы Саеда (A. Saeed) [1, 2], опубликованных в 2015 и 2016 годах соответственно. В 2016 году вышел обзор Абдоу (I. M. Abdou) и Ал-Неуади (Sh. S. Al-Neyadi) по синтезу хиназолинов и хиназолинонов через Pd-катализируемые процессы [3].



1.1 Синтез хиназолинов

В этой части рассмотрены синтетические пути к хиназолинам, незамещённым в пиримидиновый фрагмент, замещённым во второе положение, замещённым в четвёртое положение и 2,4-дизамещённым, а также будет приведена информация о практическом применении представителей этого класса соединений.



1.1.1 Синтез хиназолинов, незамещённых в пиримидиновый фрагмент

Для синтеза хиназолинов часто используют реакции *орто*-аминобензиламинов **1** с реагентами, поставляющими в образование хиназолиновой системы атом углерода. Незамещённый хиназолин **2a** получают, например, взаимодействием *орто*-аминобензиламина **1a** с дигидратом щавелевой кислоты в качестве поставщика атома углерода (схема 1.1) [4]. Хиназолины были получены также в трёхкомпонентном процессе между *орто*-нитробензиловым спиртом **3a**, метанолом и аммиаком в присутствии иридиевого катализатора (схема 1.2) [5]. В этом случае аммиак предоставляет азот в построение хиназолиновой системы, а метанол является поставщиком углерода.

Схема 1.1

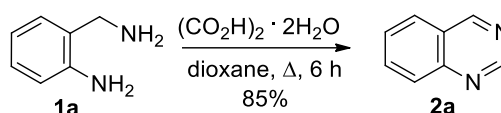
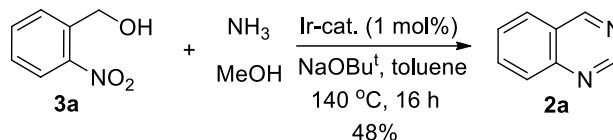
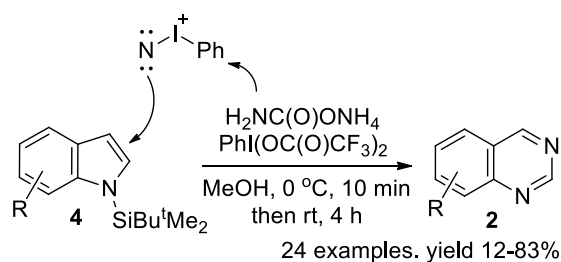


Схема 1.2



Конструирование хиназолиновой системы **2** из индольной **4** предложено научной группой Моранди (V. Morandi) (схема 1.3) [6]. В этом процессе поставщиком азота в индольную систему при формировании хиназолиновой является йодонитрен, образующийся в условиях реакции из карбамата аммония и (бис(трифторацетокси)йод)бензола.

Схема 1.3



1.1.2 Синтез хиназолинов, замещённых во второе положение

1.1.2.1 Реакции орто-аминобензиламинов с различными поставщиками атома углерода

Реакции орто-аминобензиламина **1a** с альдегидами в качестве поставщика углерода в хиназолиновую систему и заместителя во второе положение хиназолинов в присутствии 2 эквивалентов орто-йодоксибензойной описаны Хати (S. Hati) и Сенем (S. Sen) (схема 1.4) [7]. В этом процессе использованы как ароматические (в том числе гетероароматические ($\text{R} = \text{HetAr}$, здесь и далее будет подразумеваться соединение гетарильного фрагмента с остальной частью молекулы через связь C-C), так и неароматические альдегиды. Схема 1.5 демонстрирует механизм процесса. Если в реакции использовать 1 эквивалент 2-йодоксибензойной кислоты, то процесс останавливается на стадии образования 3,4-дигидрохиназолинов (C на схеме 1.5). В группе Шена (Zh. Shen) в качестве катализатора в этом процессе использовали 9-азабицикло[3.3.1]нонан-N-оксил и в качестве окислителя для превращения дигидрохиназолиновой системы в хиназолиновую – кислород (21 пример,

выход 81-97%) [8]. Железосодержащий гетерогенный катализатор для этого процесса предложен в группе Янга (Y. Yang) (18 примеров, выход 81-98%) [9].

Схема 1.4

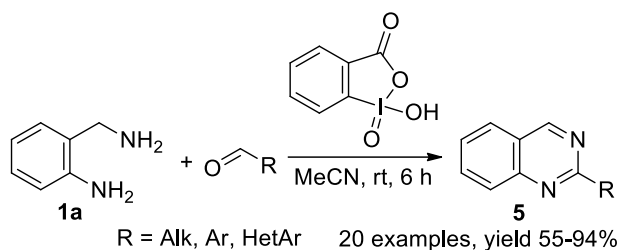
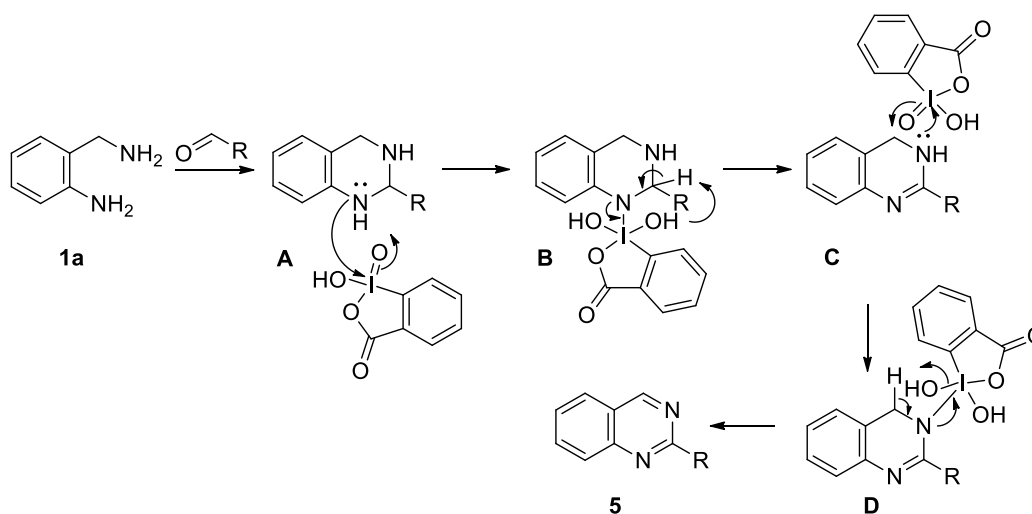


Схема 1.5



Иницируемый йодидом магния синтез 2-замещённых хиназолинов из *орто*-аминобензиламинов и ароматических альдегидов при использовании молекулярного кислорода и видимого света осуществлён в научной группе Итоха (A. Itoh) [10] (схема 1.6). Механизм этого процесса показан на схеме 1.7. В этой же научной группе в аналогичных условиях (O_2 , видимый свет, ДМФА, комнатная температура, 12-40 часов) был использован бенгальский розовый в качестве катализатора (0.5 mol%) (17 примеров, выход 45-92%) [11].

Схема 1.6

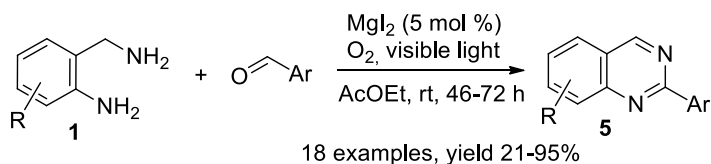
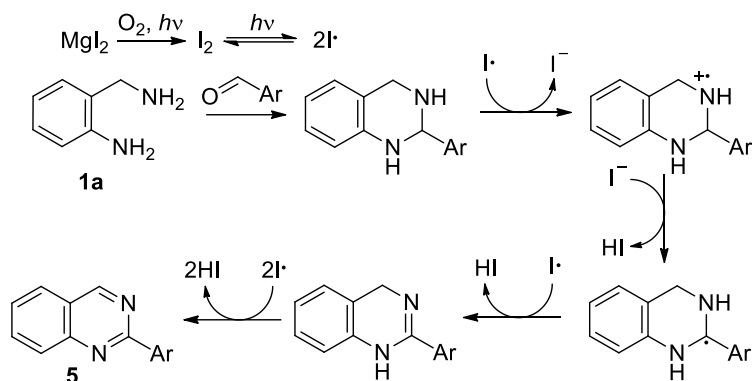
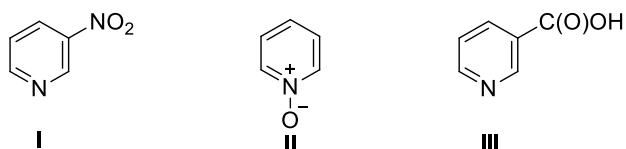


Схема 1.7

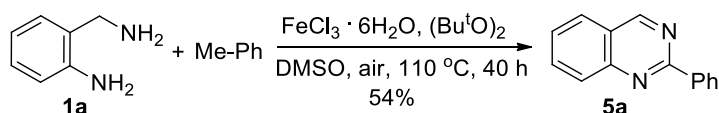


Аналогичный результат был получен в реакциях *орто*-аминобензиламинов **1** с альдегидами при использовании катализаторов **I-III** (MeCN, 110 °C, 16 ч, воздух; 33 примера, выход 63-95%) [12]. В данных условиях вместо альдегидов в качестве поставщиков углерода успешно использовали и бензиловые спирты или бензиламины, которые в условиях реакции окислялись до альдегидов, что было продемонстрировано в контрольных экспериментах.



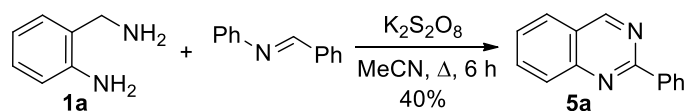
В группе Хонга (S. Hong) в качестве поставщика углерода в образование хиназолиновой системы из **1a** и одновременно поставщика фенильного заместителя во второе положение хиназолина использован толуол (схема 1.8) [13].

Схема 1.8



2-Фенилхиназолин **5a** получен также в реакции **1a** с *N*-бензилиденанилином (схема 1.9) [14].

Схема 1.9



2-Метилхиназолин **5b** получен в группе Денга (Ch.-L. Deng) катализируемой комплексным соединением на основе оксида одновалентной меди и трициклогексилфосфина (PCu₃) реакцией **1a** с триэтиламином в качестве поставщика углерода с использованием 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) для ароматизации гетероциклической системы (схема 1.10) [15]. В этом процессе медный

катализатор участвует в генерации ацетальдегида из триэтиламина, который конденсируется с **1a**, образуя промежуточное соединение **A**, которое в процессах 6-эндо-триг циклизации [16, 17] и ароматизации превращается в **5b** (схема 1.11).

Схема 1.10

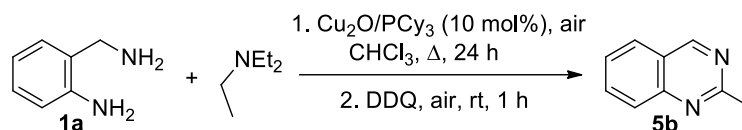
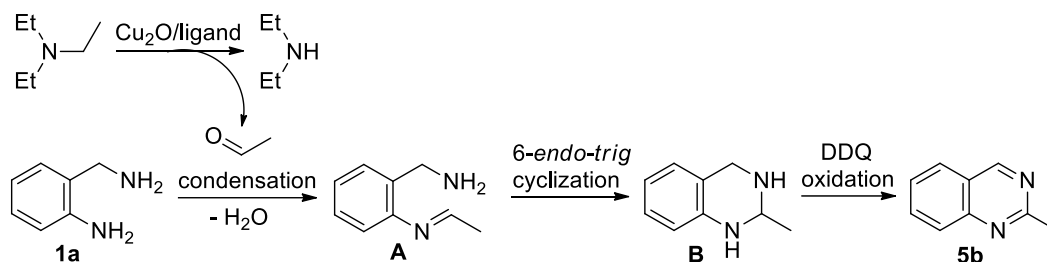


Схема 1.11



Реакции **1** с бензиламинами, катализируемые йодом, в атмосфере кислорода приводят к 2-арилхиназолинам **5** (схема 1.12) [18]. Механизм этого процесса показан на схеме 1.13. В этом процессе под действием йода бензиламин превращается в имин **A**, который при взаимодействии с **1** образует промежуточный продукт **B**, отщепление аммиака от которого приводит к имину **C**, который через процессы 6-эндо-триг циклизации и ароматизации с участием кислорода ведёт к **5**. Эта реакция идёт и с *N*-моно- и дизамещёнными бензиламинами, также приводя к 2-арилзамещённым хиназолинам **5** (8 примеров, выход 61-87%).

Схема 1.12

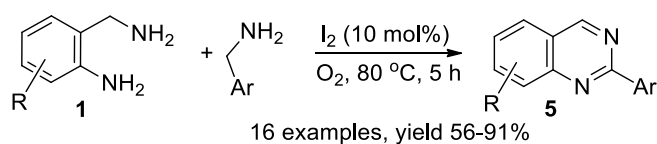
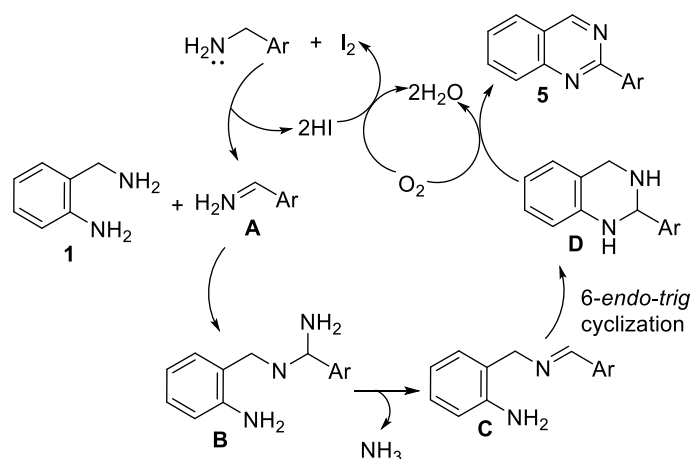


Схема 1.13



Хиназолины **5** с арильным или гетарильным заместителем во втором положении были получены в катализируемых йодом в среде ДМСО реакциях **1** с арил(или гетарил)метилкетонами (схема 1.14) [19]. На первой стадии этого процесса происходит конденсация *орто*-аминобензиламина с арилметилкетонами с образованием промежуточного соединения **A**, от метильной группы в котором под действием йода отщепляется водород. Регенерация йода из HI происходит с участием диметилсульфоксида, а ароматизацию промежуточно образующегося 1,4-дигидрохиназолина **C** обеспечивает проведение реакции в атмосфере кислорода (схема 1.15).

Схема 1.14

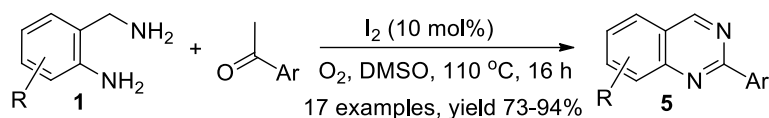
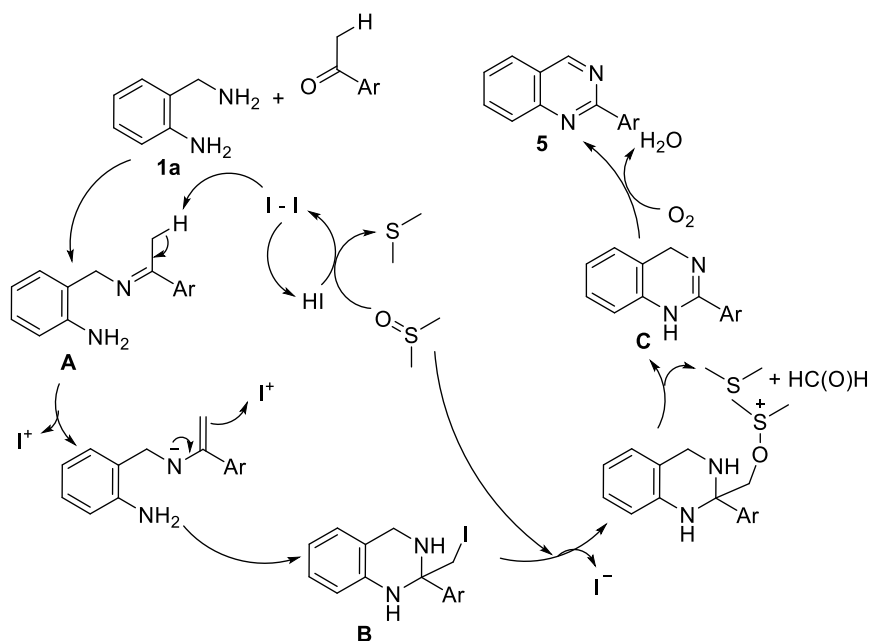


Схема 1.15



В научной группе Даса (A. R. Das) в реакциях с **1a** использовались различные поставщики углерода: альдегиды, амины, спирты, нитрилы (схема 1.16) [20]. На схеме 1.17 показаны происходящие при этом превращения.

Схема 1.16

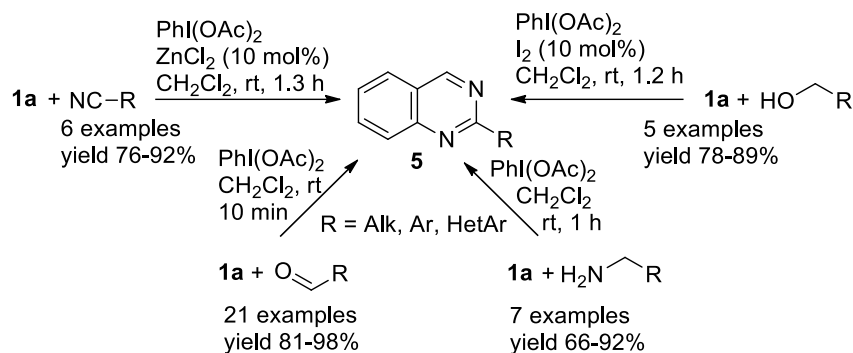
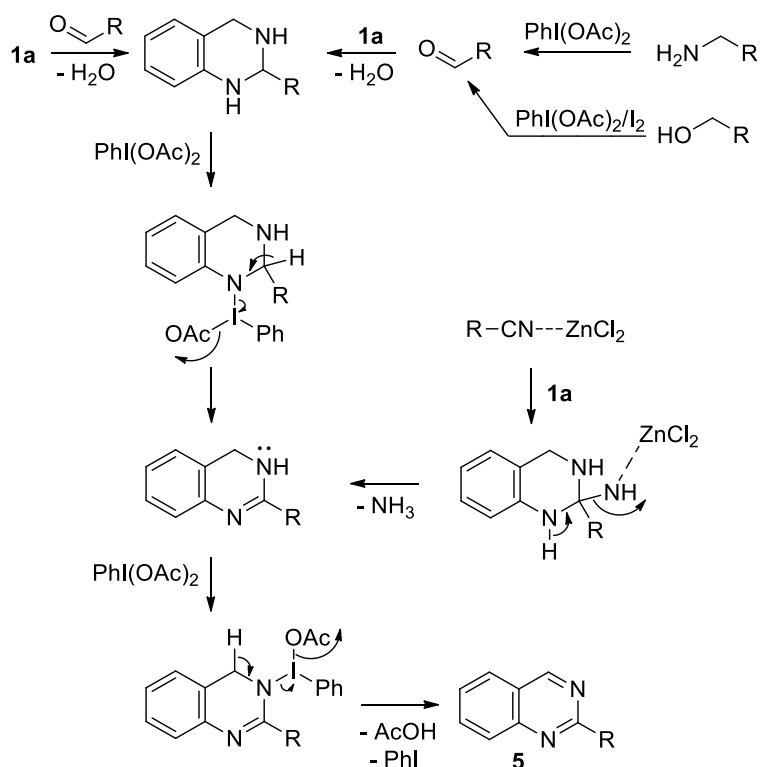


Схема 1.17



Различные спирты в качестве поставщиков углерода в **1** были использованы в группах Ванга (F. Wang) (α -MnO₂ (10 мольн.%), Bu^tOOH, хлорбензол, 80, 16 ч; 15 примеров, выход 59-91%) [21] и Паули (N.D. Paul) (Ni-кат. (4 мольн.%), КОBu^t, ксилол, 140 °С, 24 ч; 27 примеров, выход 25-74%) [22].

В качестве поставщиков углерода в реакциях с **1a** использовались также α -азидокарбоновые кислоты (схема 1.18) [23] и моногидрат фенилглиоксаля (схема 1.19) [24].

Схема 1.18

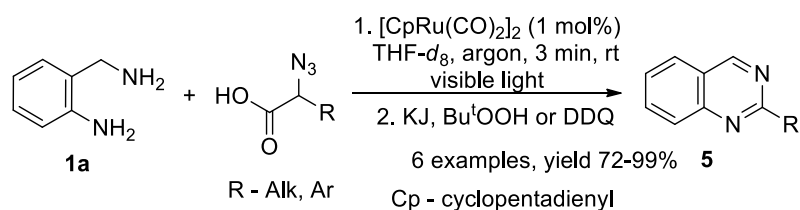
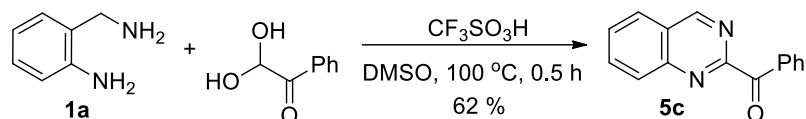


Схема 1.19

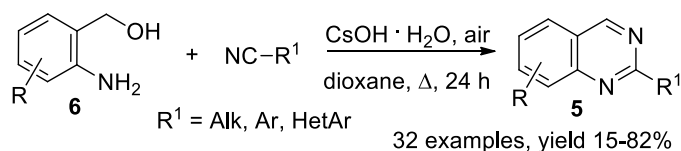


Хлорное железо (FeCl_3 (10 мольн.%) было использовано китайскими авторами в качестве катализатора при получении 2-арилзамещённых хиназолинов из **1** и бензойных кислот (9 примеров, выход 75-90%) [25].

1.1.2.2 орто-Амино-, орто-нитро- бензиловые спирты и орто-амино-, орто-бром-бензальдегиды в конструировании 2-замещённой хиназолиновой системы

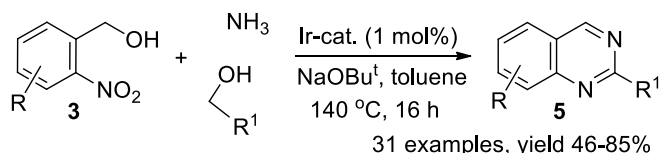
Группой китайских авторов осуществлён синтез 2-замещённых хиназолинов **5** из орто-аминобензиловых спиртов **6** и нитрилов в аэробных условиях в присутствии гидроксида цезия (схема 1.20) [26]. Нитрилы в этих реакциях служат не только поставщиком углерода, но и обеспечивают замену кислорода в **6** на азот. Реакции между 2-аминобензиловыми спиртами **6** и нитрилами в других условиях (Ni -кат. (4 мольн.%), KO^tBu , ксилол, $140\text{ }^\circ\text{C}$; 29 примеров, выход 30-86% [22] или $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 мольн.%), KO^tBu , толуол, Δ , 5 ч; 19 примеров, выход 85-97% [27]) также приводят к хиназолинам **5**.

Схема 1.20



К хиназолинам приводит трёхкомпонентный процесс между 2-нитробензиловыми спиртами **3**, другими спиртами и аммиаком с участием иридиевого катализатора (схема 1.21) [5]. Когда в этой реакции в качестве источника углерода использовали метанол, получали незамещённые в пиримидиновое кольцо хиназолины (см. схему 1.2 в п. 1.1.1).

Схема 1.21



Трёхкомпонентный, катализируемый хлоридом одновалентной меди, процесс с участием орто-аминоальдегида **7a**, ацетата аммония и диметилсульфоксида (ДМСО), осуществляемый в кислородной среде, приводит к образованию хиназолина **5d** (схема 1.22) [28]. В этом процессе образующийся из ацетата аммония аммиак конденсируется с **7a** с образованием основания Шиффа **8a**, которое реагирует со второй молекулой **7a**, приводя через промежуточные соединения **A** и **B** к **5d**.

Схема 1.22

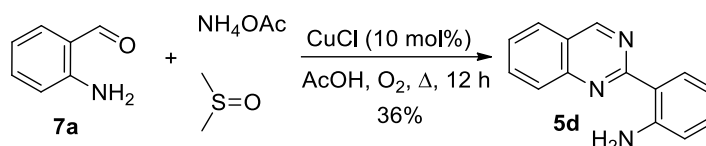
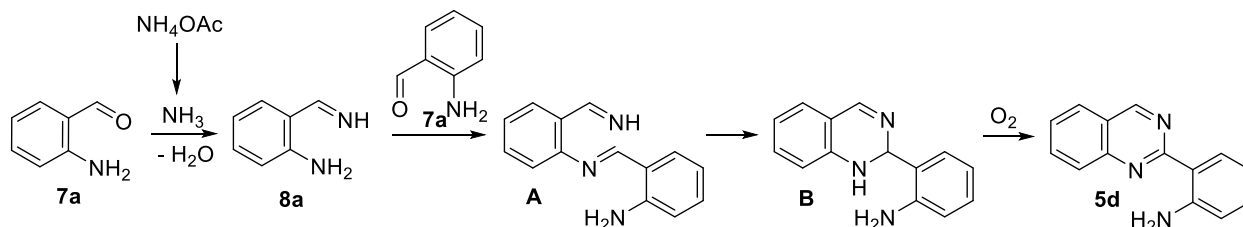
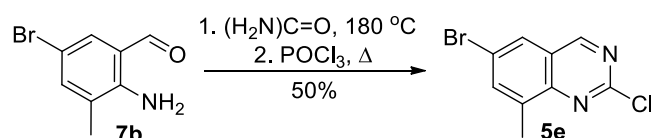


Схема 1.23



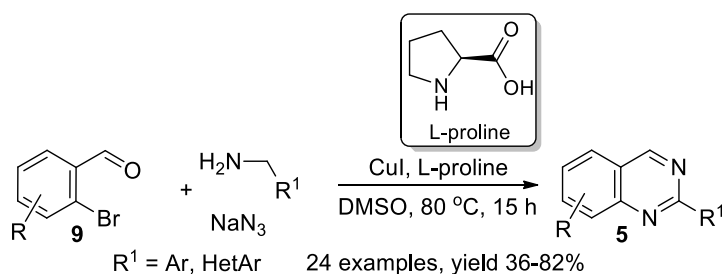
В двухстадийном *one-pot* процессе из *орто*-аминобензальдегида **7b** при последовательном действии мочевины и хлорокиси фосфора был получен хиноксалин **5e** (схема 1.24) [29]. Мочевина играет здесь роль источника как углерода, так и азота.

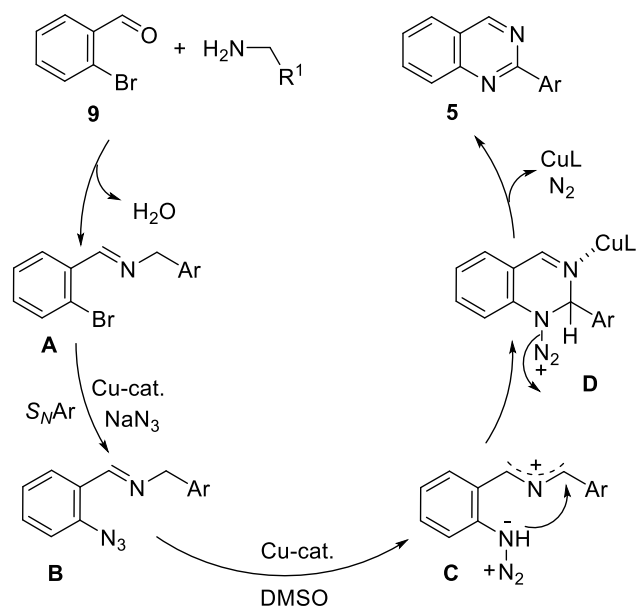
Схема 1.24



Трёхкомпонентный процесс между *орто*-бромбензальдегидами **9**, бензиламинами и азидом натрия в присутствии медного катализатора с пролиновым лигандом осуществлён в научной группе Ву (А.-Х. Wu) (схема 1.25) [30]. На первоначальной стадии этого процесса происходит образование основания Шиффа **A** в результате конденсации **9** с бензиламином, после чего в результате катализируемого медью нуклеофильного замещения брома в **A** под действием азидата натрия образуется основание Шиффа **B** и далее в процессах окисления, циклизации и деазотирования через промежуточные продукты **C** и **D** происходит образование хинолинов **5** (схема 1.26).

Схема 1.25





1.1.2.3 *N'*-Арилбензимидамы в конструировании 2-замещённой хиназолиновой системы

При получении 2-арил- и 2-гетарилхиназолинов из *N'*-арилбензимидамов **10** в качестве источника углерода был использован параформальдегид (схема 1.27) [31]. Механизм этого катализируемого эфиром трифторида бора процесса изображён на схеме 1.28.

Схема 1.27

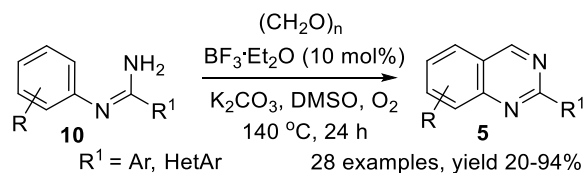
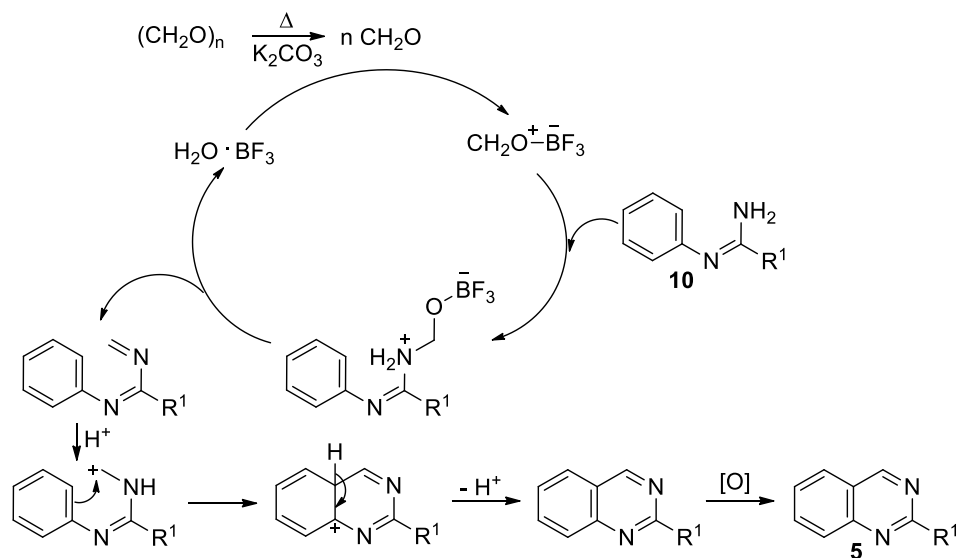


Схема 1.28



1.1.2.4 Гуанидины в синтезе 2-аминохиназолинов

орто-Формиларильные производные борной кислоты **11** в реакции с солями гуанидиновых оснований в присутствии каталитических количеств йодида одновалентной меди приводят к 2-аминохиназолинам **12** (схема 1.29) [32]. В процессах с гуанидиновыми солями были использованы также *орто*-галогенбензальдегиды [33-36], в частности 2-фтор-5-бромбензальдегид **13а** (схема 1.30 [33]). Гуанидин поставляет атом углерода и два атома азота в образование хиназолиновой системы, а также аминогруппу во второе положение хиназолинов.

Схема 1.29

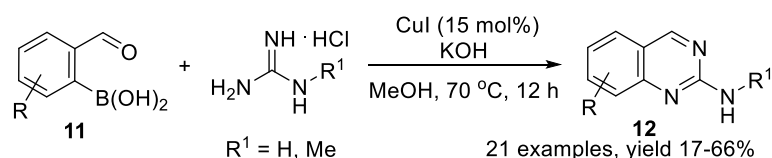
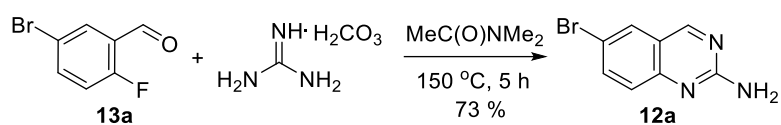


Схема 1.30



1.1.2.5 2-Йод -N-(2-формилфенил)бензамиды в синтезе 2-замещённых хиназолинов

В группе Яо (Ch.-F. Yao) 2-йод-N-(2-формилфенил)бензамиды **14** были превращены в 2-арилхиназолины **5** под действием цианида одновалентной меди в качестве источника атома углерода и азота (схема 1.31) [37]. Механизм этого превращения изображён на схеме 1.32.

Схема 1.31

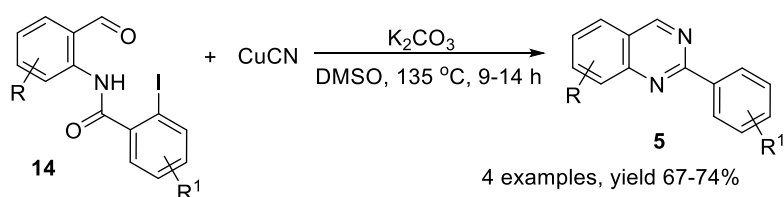
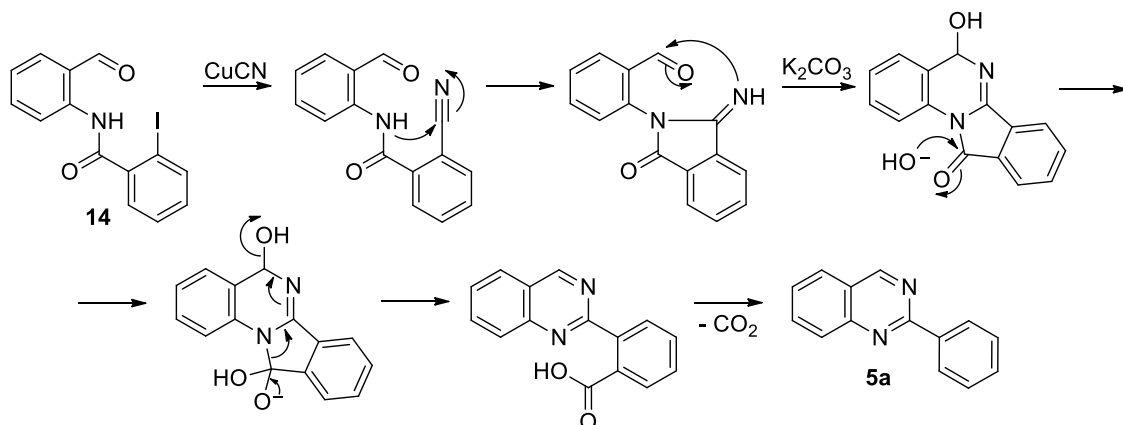


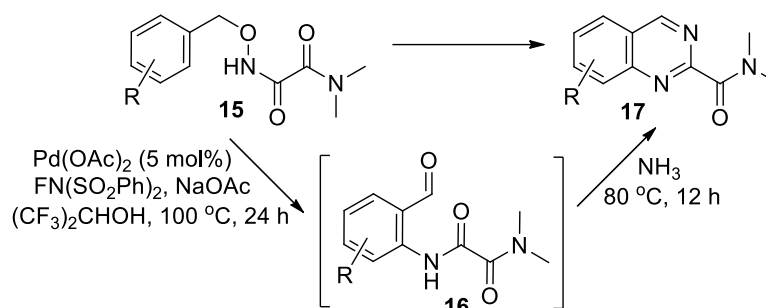
Схема 1.32



1.1.2.6 Синтез *N,N*-диметилхиназолин-2-карбоксамидов из *N*¹-(бензилокси)-*N*²,*N*²-диметилоксаламидов

*N*¹-(Бензилокси)-*N*²,*N*²-диметилоксаламиды **15** в катализируемом ацетатом палладия процессе через промежуточно образующийся *N*¹-бензилокси-*N*²,*N*²-диметилоксаламид **16** под действием аммиака в качестве поставщика атома азота были превращены в хиназолины **17** с амидной группой во втором положении (схема 1.33) [38].

Схема 1.33



1.1.2.7 2-Замещённые индолы в синтезе 2-замещённых хиназолинов.

В научной группе Моранди (В. Morandi) в условиях, показанных на схеме 1.3 в п. 1.1.1, *N*-(*трет*-бутилдиметилсилил)-2-фенилиндол **4a** (см. Приложение 1) был превращён с выходом 41% в 2-фенилхиназолин **5a** [6].

1.1.3 Синтез и практическое значение хиназолинов, замещённых в четвёртое положение

1.1.3.1 Практическое значение хиназолинов, замещённых в четвёртое положение

Ряд замещённых в четвёртое положение хиназолинов используется в медицине в качестве противоопухолевых препаратов [1, 2 7, 30, 39-41] (рис. 1.1). 4-Этил-6,7-диметоксихиназолин применяется в качестве мускульного релаксанта [42].

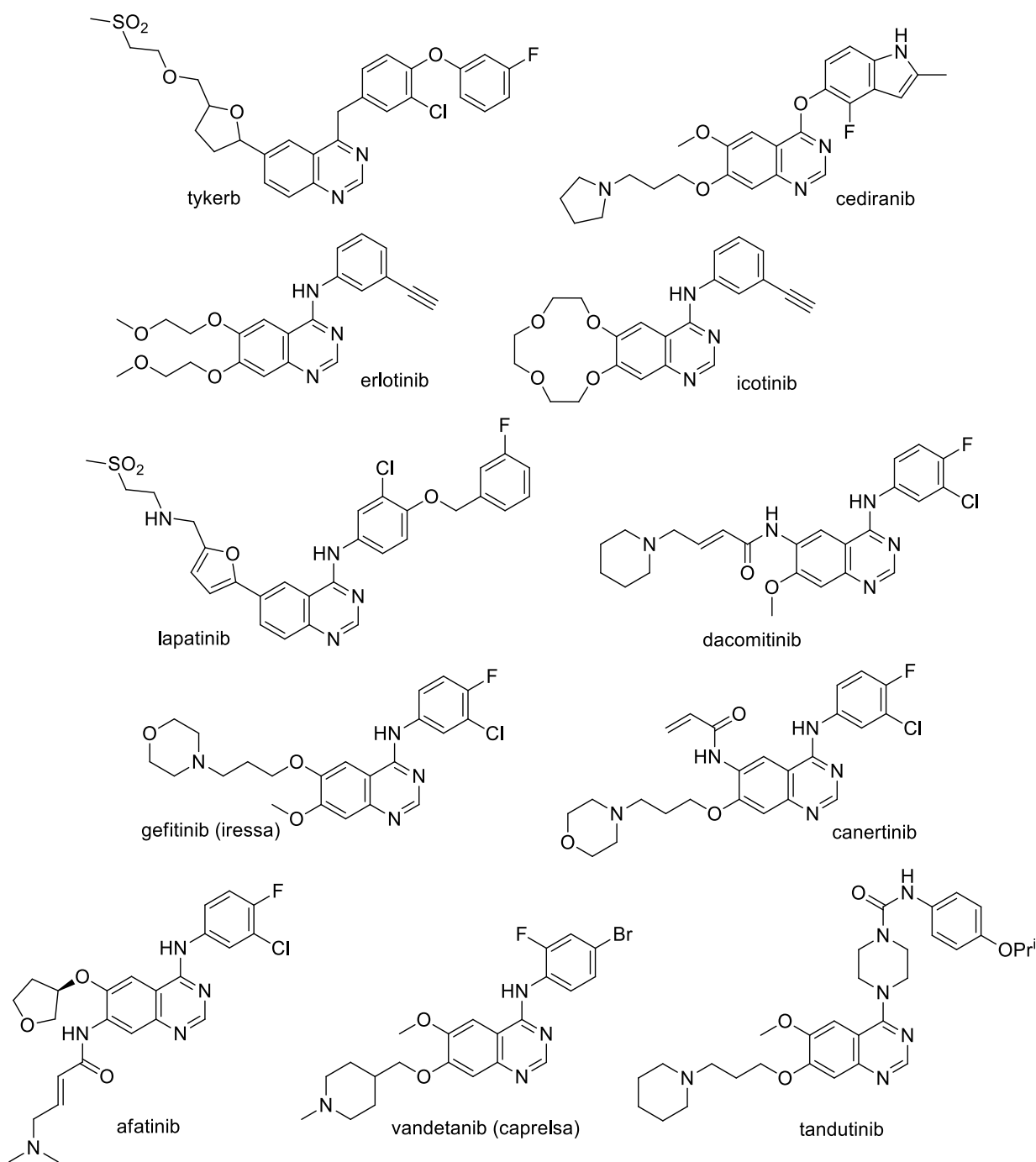


Рисунок 1.1 Противоопухолевые лекарственные препараты в ряду замещённых в четвёртое положение хиназолинов.

1.1.3.2 Синтетические пути к хиназолинам, замещённым в четвёртое положение

Трёхкомпонентный экологичный (без использования растворителей и катализаторов) синтез замещённых в четвёртое положение хиназолинов предложен группой индийских авторов (схема 1.34) [43]. В этом процессе (*орто*-аминоарил)(арил(или метил))кетоны **18** взаимодействуют с ортоэфиром, образуя промежуточные имидаты **A**, которые при действии генерируемого из ацетата аммония аммиака превращаются в **B**, а последние в

процессах *6-эндо-триг* циклизации и ароматизации образуют замещённые в четвёртое положение хиназолины **19** (схема 1.35).

Схема 1.34

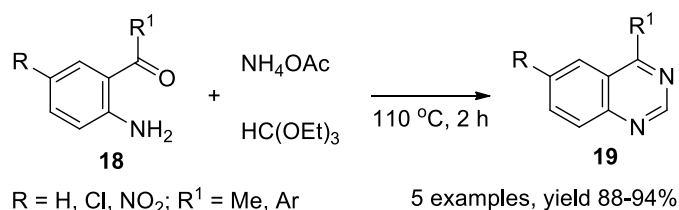
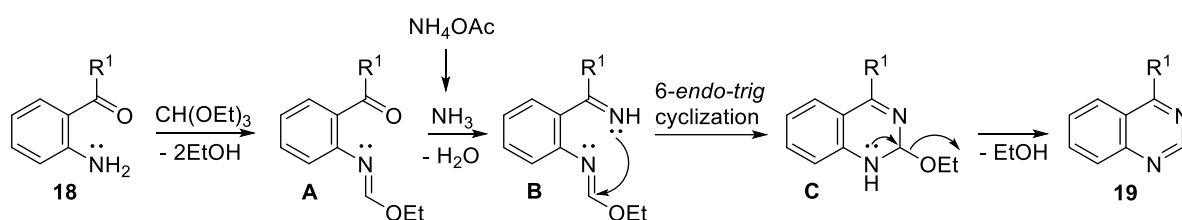


Схема 1.35



Трёхкомпонентный, катализируемый хлоридом одновалентной меди, процесс с участием (*орто*-аминоарил)(арил(или циклоалкил))кетонов **18**, ацетата аммония в качестве источников азота и диметилсульфоксида в качестве источника углерода, осуществляемый в кислородной среде, также приводит к образованию замещённых в четвёртое положение хиназолинов **19** (схема 1.36) [28]. Механизм этого процесса изображён на схеме 1.37. В этой же работе указывается на возможность использования в аналогичных условиях в качестве источников углерода вместо ДМСО диметилформаида, *N*-метил- и *N,N*-диметилацетамида, а в группе Илангована (A. Ilanogvan) [39] в качестве источника углерода использовали метанол (NH₄OAc – источник азота, CuCl₂·2H₂O – катализатор, Bu^tOOH – окислитель, 80 °C, от 2 до 8 часов, 18 примеров, выход 73-92).

Схема 1.36

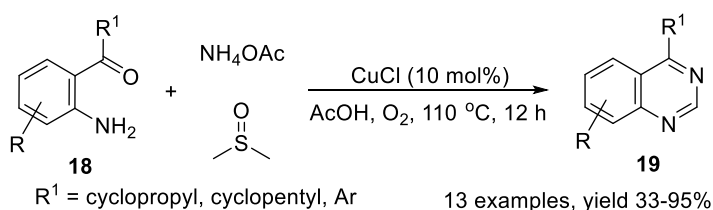
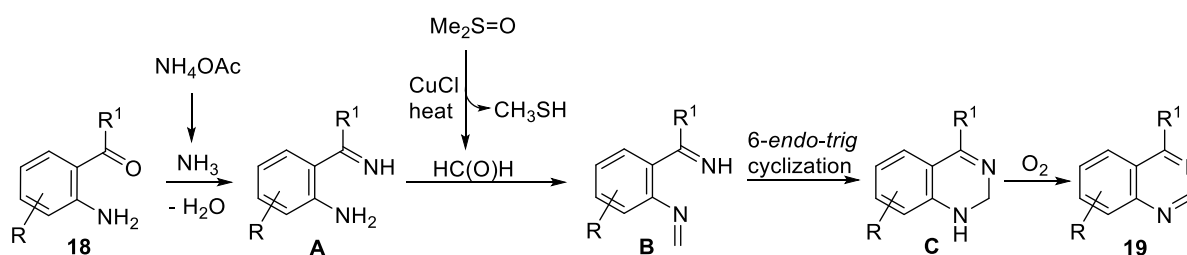


Схема 1.37



В группе Батра (S. Batra) для построения хиназолинов **19** из (*орто*-аминоарил)(арил(или *изо*-пропил)кетонов **18** в качестве поставщика азота используют ацетат аммония и в качестве поставщика углерода *трет*-бутилгидропероксид (схема 1.38). Механизм этого процесса показан на схеме 1.39 [44].

Схема 1.38

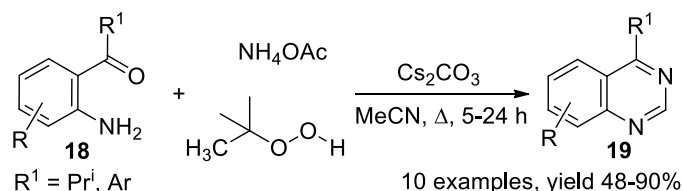
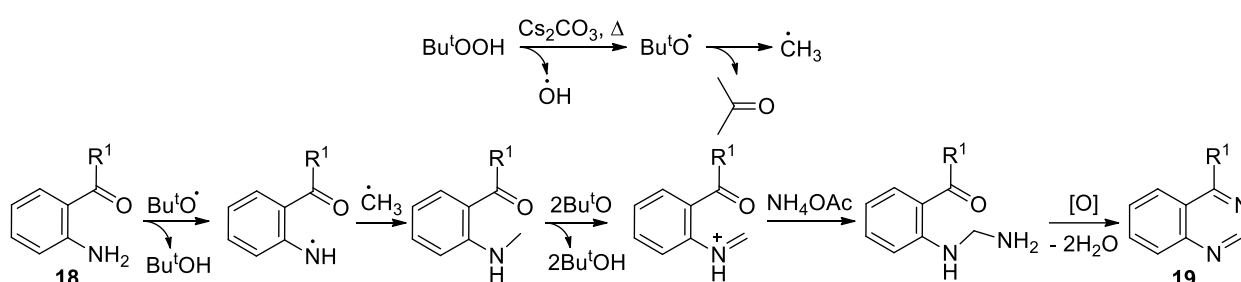


Схема 1.39



Различные *N*-метиламины в качестве поставщиков углерода и хлористый аммоний в качестве источника азота были использованы в катализируемом йодом аэробном синтезе 4-замещённых хиназолинов **19** из **18** (схема 1.40) [45]. Когда в аналогичном процессе использовали *орто*-амино-5-хлоральдегид **7c**, незамещённый в пиридиновый фрагмент 6-хлорхиназолин **2b** был получен (схема 1.41).

Схема 1.40

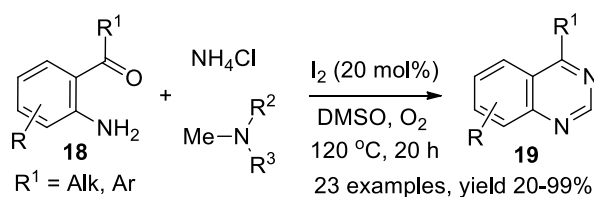
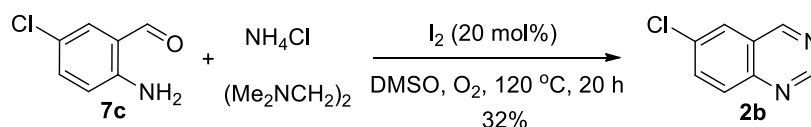
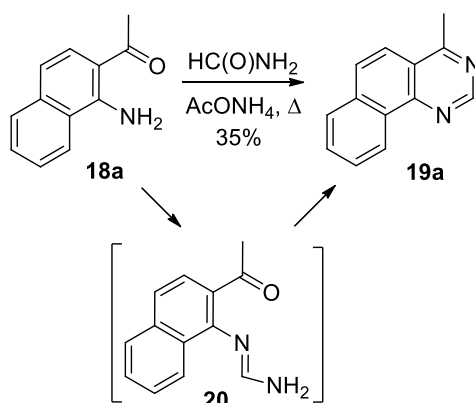


Схема 1.41



Реакция (*орто*-аминонафталенил)(метил)кетона **18a** с формамидом в качестве поставщика углерода и азота в построение хиназолиновой системы **19a** идёт через промежуточное образование формимида **20** (схема 1.42) [46]. Формамид в качестве источника углерода и азота использовался и в синтезе 4-метилхиназолина из *орто*-аминоацетофенона (катализатор $BF_3 \cdot Et_2O$, температуре реакционной среды 150 °C) [47].

Схема 1.42



Катализируемый карбонатом серебра синтез хиназолинов **19** из (*орто*-изоцианоарил)(арил(или алкил))кетонов **21** и ацетата аммония предложен группой китайских авторов (схема 1.43) [48]. Когда в этих реакциях вместо ацетата аммония использовали гидроксилламин, получали хиназолин-3-оксиды **22** (схема 1.44).

Схема 1.43

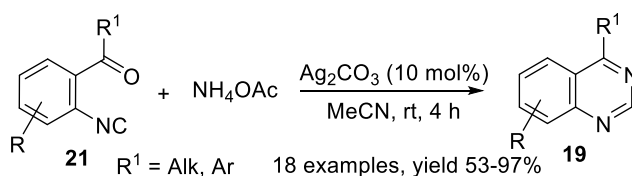
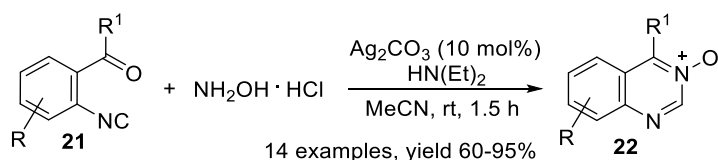
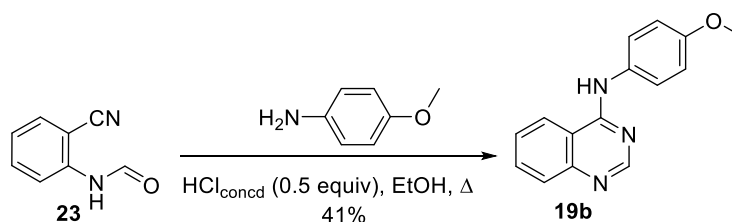


Схема 1.44



В реакции *N*-(*орто*-цианофенил)формамида **23** с *пара*-метоксианилином был получен *N*-(4-метоксифенил)хиназолин-4-амин **19b** (схема 1.45) [49]. В молекуле **23** имеются в наличии все атомы, необходимые для построения хиназолиновой системы, а *пара*-метоксианилин обеспечивает введение анилинового фрагмента в четвертое положение хиназолина.

Схема 1.45



Конструирование хиназолиновой системы из индольной **4** предложено научной группой Моранди (B. Morandi) (см. схему 1.3). Если в третьем положении индольной

системы содержится заместитель, то получаются 4-замещённые хиназолины (6 примеров, выход 53-98%) [6].

1.1.4 Синтез и практическое значение 2,4-дизамещённых хиназолинов

1.1.4.1 Практическое значение 2,4-дизамещённых хиназолинов

Среди 2,4-дизамещённых хиназолинов известны лекарственные средства различного действия (рис. 1.2). Празозин, теразозин, доксазозин являются антигипертензивными средствами [1, 2], празозин и линаглиптин используются при диабете [1, 2, 38], доксазозин и алфузозин назначается пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы [1, 2, 38], триметрексат назначается для лечения пневмонии у пациентов со сниженным иммунитетом, в частности при СПИДе [50].

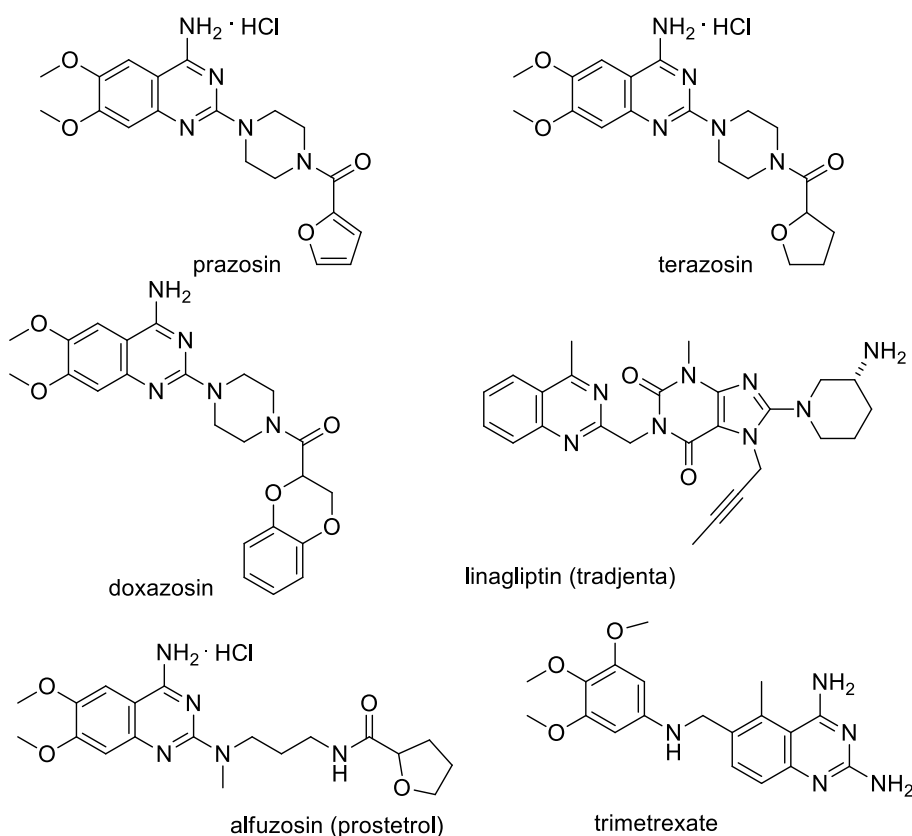


Рисунок 1.2 Лекарственные препараты на основе 2,4-дизамещённых хиназолинов.

1.1.4.2 Синтетические пути к 2,4-дизамещённым хиназолинам

Трёхкомпонентный процесс между (2-аминоарил)(арил(или алкил)кетонами **18**, метиларенами и ацетатом аммония, катализируемый йодидом калия, в присутствии *трет*-бутилгидропероксида приводит к дизамещённым хиназолинам **24** (схема 1.46) [51]. Механизм этого процесса изображён на схеме 1.47.

Схема 1.46

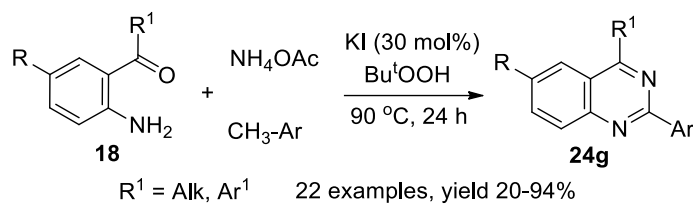
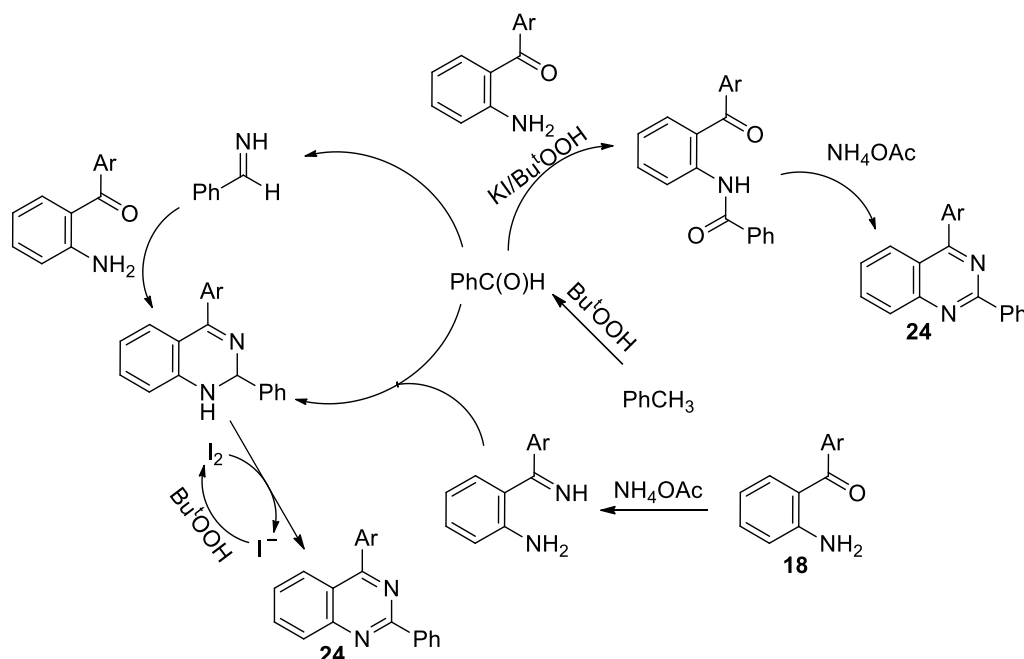
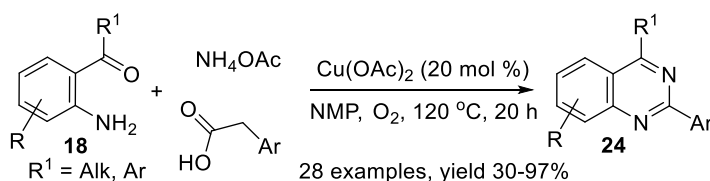


Схема 1.47



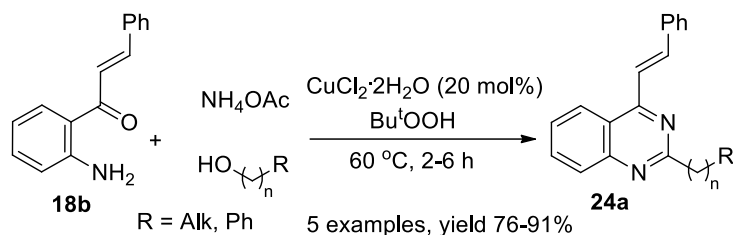
Дизамещённые хиназолины **24** получены в трёхкомпонентном процессе между **18**, арилуксусными кислотами и ацетатом аммония, катализируемом ацетатом меди, при использовании *N*-метилпирролидона (NMP) в качестве растворителя (схема 1.48) [40].

Схема 1.48



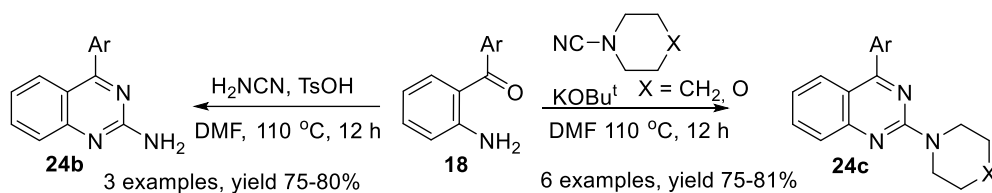
2,4-Дизамещённые хиназолины **24a** со стирильным заместителем в четвёртом положении получены в трёхкомпонентном процессе между (2-аминофенил)(стирил)кетонем **18b**, спиртами и ацетатом аммония, катализируемом хлоридом меди, в присутствии *трет*-бутилгидропероксида в качестве окислителя (схема 1.49) [39].

Схема 1.49



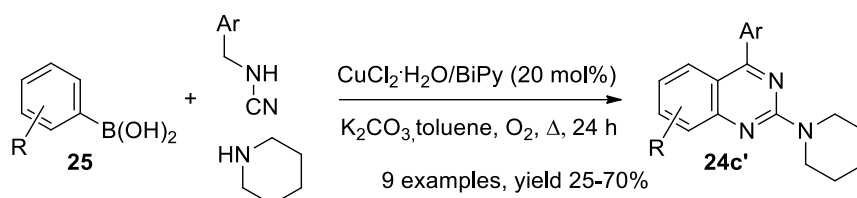
2-Амино-4-арилхиназолины **24b** и **24c** получены реакцией (2-аминоарил)(арил)кетонов **18** с цианамидами, в том числе с *N*-цианопиперидином и *N*-цианоморфолином (схема 1.50) [52].

Схема 1.50



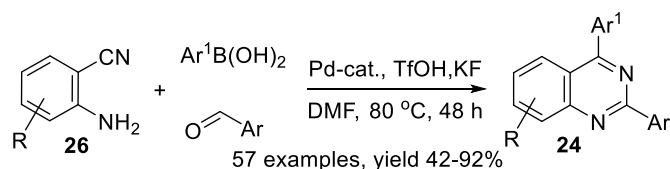
2-Пиперидинил-4-арилхиназолины **24c'** получены в трёхкомпонентном процессе между арилбороновыми кислотами **25**, *N*-арилцианамидами и пиперидином в присутствии K_2CO_3 и каталитических количеств дихлорида меди и 2,2'-бипиридина (BiPy) в атмосфере кислорода (схема 1.51) [53].

Схема 1.51



Антраилонитрилы **26** в реакциях с арилбороновыми кислотами и ароматическими альдегидами приводят к хиназолинам **24** (схема 1.52) [54].

Схема 1.52

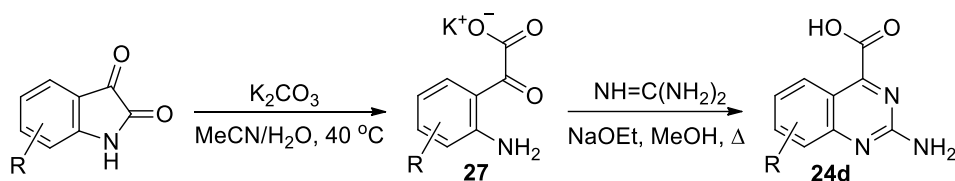


В реакциях *N*-(*орто*-цианофенил)-ацетамида (вместо C(O)H в **23** на схеме 1.45 C(O)Me) или бензамида (вместо C(O)H в **23** на схеме 1.45 C(O)Ph) с анилинами в кипящей смеси этанола с трифторуксусной кислотой или в кипящей уксусной кислоте были получены *N*-арил-2-метил(или фенил)хиназолин-4-амины (10 примеров, выход 9-66%) [49].

Хиназолины **24d** с аминогруппой во втором положении и карбоксильной группой в четвёртом получены в реакции гуанидина ($\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$), играющего роль источника

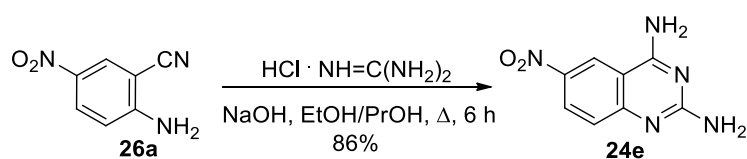
углерода и азота, с *орто*-аминопируватами **27**, которые, в свою очередь получали гидролизом изатинов (схема 1.53) [55].

Схема 1.53



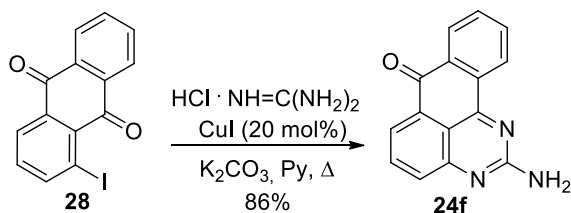
2,4-Диамино-6-нитрохиназолин **24e** получен в реакции 5-нитроантранилонитрила **26a** с гидрохлоридом гуанидина (схема 1.54) [56].

Схема 1.54



Гидрохлорид гуанидина был использован в превращении 1-йодоантрацен-9,10-диона **28** в хиначолиновое производное **24f** (схема 1.55) [57].

Схема 1.55

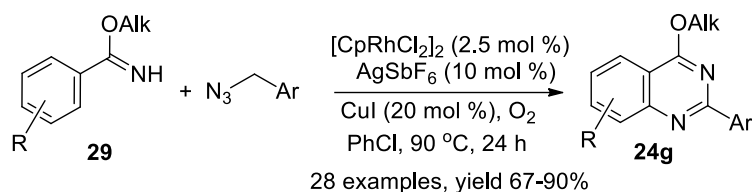


Группой китайских авторов в трёхкомпонентном процессе между *орто*-нитробензиловыми спиртами, другими спиртами и аммиаком под действием иридиевого катализатора были получены не только 2-замещённые хиначолины (см. схему 1.21), но и, при наличии заместителей (Me, Ph) в α -положении, 2,4-дизамещённые хиначолины (3 примера, выход 55-77%) [5].

Конструирование хиначолиновой системы из индольной **4** предложено научной группой Моранди (В. Morandi) (см. схему 1.3). При наличии заместителей во втором и третьем положениях индольной системы получают хиначолины, замещённые во второе и четвертое положения [6].

Металлокатализируемый процесс между алкил бензимидами **29** и бензиламидами, ведущий к 4-алкокси-2-арилхиначолинам **24g** осуществлён Вангом (X. Wang) и (N. Jiao) (схема 1.56) [50].

Схема 1.56



Аналогичные процессы с использованием вместо бензилазидов диоксазолонов **30** осуществлены в группах Чжу (J. Zhu) (схема 1.57) [58] и Ли (X. Li) [59]. Вместо алкил бензимидаатов **29** в реакциях были использованы также соединения **31** (схема 1.58) [59].

Схема 1.57

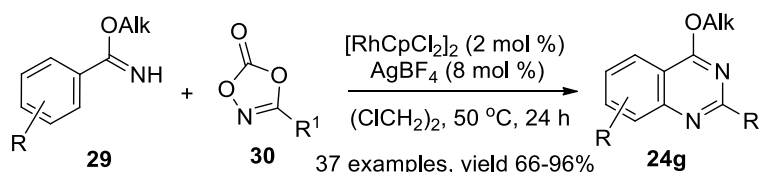
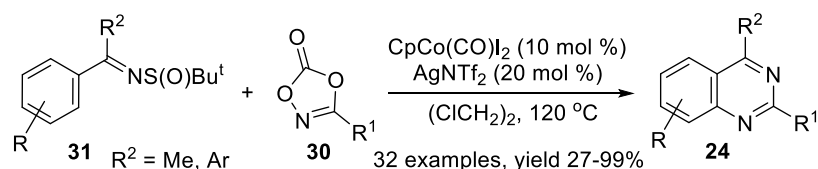
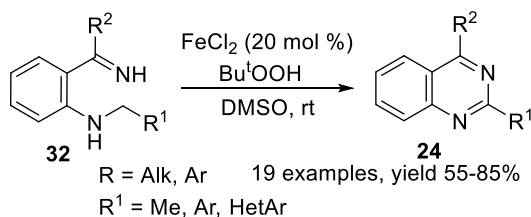


Схема 1.58

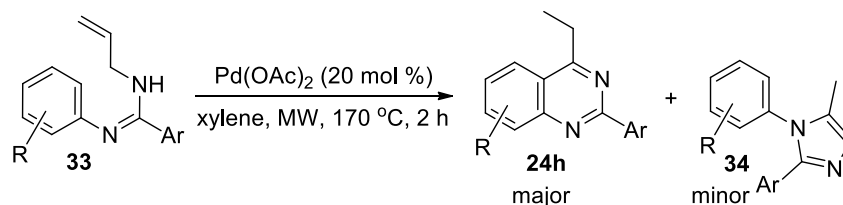


Соединения **32** содержат в своём составе все необходимые для создания хиназолиновой системы атомы, и они были превращены в хиназолины **24** в системе с хлористым железом в качестве катализатора и *tert*-бутилгидропероксидом в качестве окислителя (схема 1.59) [42]. Когда в этой реакции были использованы соединения с $\text{R}^1 = \text{H}$ были получены хиназолины **19**, замещённые только в четвёртое положение (11 примеров, выход 43-85%).

Схема 1.59



Все необходимые атомы для создания хиназолиновой системы имеются и в *N*-аллилимидинах **33**, из которых в катализируемых ацетатом палладия процессе в условиях микроволнового облучения были получены смеси 2-арил-4-этилхиназолинов **24h** и 1,2-диарил-5-метилимидазолов **34** (10 примеров, общий выход 73-92%, $\text{24h}:\text{34} = 1.8:1-1.2:1$) с преобладанием первых (схема 1.60) [60]. Следует отметить, что авторы приводят только один случай с акцепторным заместителем R (4-CF_3), и в этом случае преобладающим становится имидазольный продукт ($\text{24h}:\text{34} = 0.8:1$).

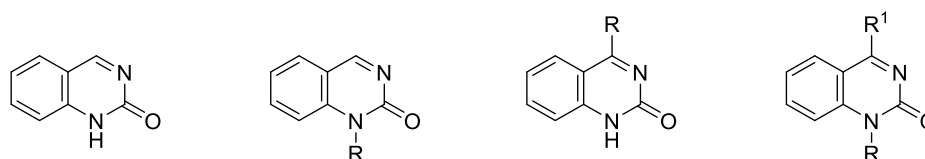


Таким образом, анализ современной литературы показал, что наиболее часто используемыми реагентами при создании незамещённой в четвёртое положение хиначолиновой системы являются *орто*-аминобензиламины (схемы 1.4, 1.6, 1.8-1.10, 1.12, 1.14, 1.16, 1.18, 1.19) в сочетании с различными поставщиками углерода, какими могут выступать спирты (схемы 1.2, 1.16), альдегиды (схемы 1.4, 1.6, 1.16), кетоны (схема 1.14), амины (схемы 1.10, 1.12, 1.16), нитрилы (схема 1.16), щавелевая кислота (схема 1.1), толуол (схема 1.8) и т. д. Поставщики атома углерода одновременно могут поставлять заместители во второе положение образующейся хиначолиновой системы (схемы 1.4, 1.6, 1.8-1.10, 1.12, 1.14, 1.16, 1.18, 1.19). Например, ароматические альдегиды (см. схему 1.6), бензиловые спирты (см. схему 1.16), бензиламины (см. схемы 1.12, 1.16), (метил)(арил)кетон (см. схему 1.14) обеспечивают второе положение арильным заместителем, триэтиламин предоставляет метильный заместитель (схема 1.10), толуол (см. схему 1.8) – фенильный. Алкильные или гетарильные заместители могут быть введены во второе положение хиначолинов реакциями *орто*-аминобензиламинов с альдегидами неароматического ряда или с гетарилальдегидами соответственно (схемы 1.4, 1.16). Вместо *орто*-аминобензиламинов в качестве реагентов для создания хиначолиновой системы могут выступать *орто*-амино(или нитро)бензиловые спирты (схемы 1.2, 1.20, 1.21) или альдегиды (схемы 1.22, 1.24), и тогда кроме поставщика углерода в системе должен быть ещё и поставщик атома азота, например аммиак (см. схемы 1.2 и 1.21) или ацетат аммония в качестве источника аммиака (см. схему 1.22), или эти две функции должны быть совмещены в одном реагенте, и в качестве таких реагентов используют нитрилы (схема 1.20), мочевины (схема 1.24). В синтезе замещённых в четвёртое положение хиначолинов (п. 1.1.3.2) чаще всего используют кетоны с *орто*-аминоарильным фрагментом с одной стороны от карбонильной группы, при этом фрагмент с другой стороны становится заместителем в образующихся при наличии в системе источников углерода и азота хиначолинах (схемы 1.34-1.41). Когда вместо (*орто*-аминоарил)(арил(или алкил))кетонов в конструировании хиначолиновой системы с замещённым четвёртым положением используют (*орто*-изоцианоарил)(арил(или алкил))кетоны отпадает необходимость в поставщике атома углерода, и процесс становится двухкомпонентным (схема 1.43). Формирование 2,4-дизамещённых хиначолиновых систем (п. 1.1.4.2) объединяет в себе особенности конструирования 2-замещённых и 4-замещённых

хиназолинов по отдельности, и чаще всего это использование (*орто*-аминоарил)(арил(или алкил))кетонов в качестве основного реагента и поставщиков атома углерода, одновременно несущих заместителей во второе положение (схемы 1.46-1.50).

1.2 Синтез хиназолин-2-онов

Поиск современной литературы проводился по указанным ниже представителям хиназолин-2-онов. Поскольку мы не обнаружили литературных данных по синтезу незамещённых и *N*¹-замещённых хиназолин-2-онов, а данные по 4-замещённым и 1,4-дизамещённым хиназолин-2-онам немногочисленны, этот пункт обзора не будет подразделяться на подпункты.



6-Хлор-4-фенилхиназолин-2-он **35** был получен реакцией (2-амино-5-хлорфенил)(фенил)кетона **18c** с мочевиной при высокой температуре (схема 1.61). В реакции с йодметаном в ДМФА в присутствии гидрида натрия из **35** было получено *N*-метилированное производное **36a** (схема 1.62) [61].

Схема 1.61

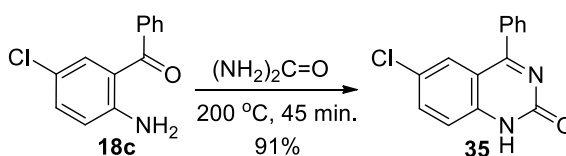
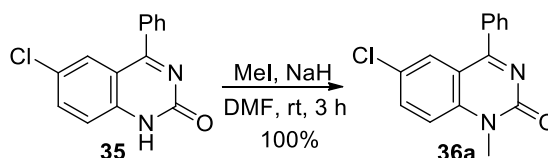
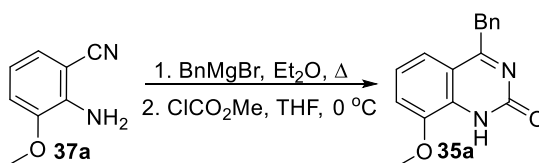


Схема 1.62



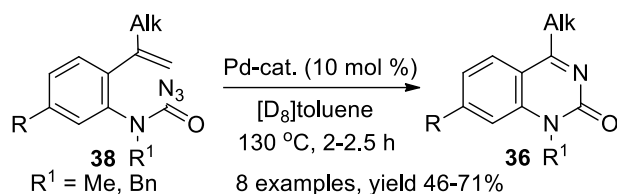
В двухстадийном процессе 2-амино-3-метоксибензонитрил **37a** был превращён в 8-метокси-4-бензилхиназолин-2-он **35a** (схема 1.63) [62].

Схема 1.63



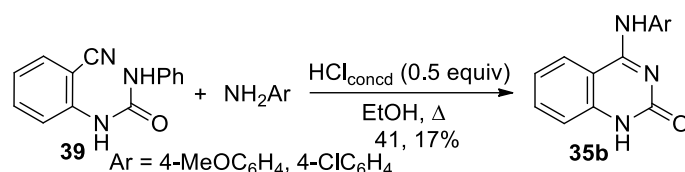
В группе Дуглеса (Ch. J. Douglas) в Pd-катализируемом процессе (*орто*-виниларил)карбамоилазиды **38** были превращены в хиназолин-2-оны **36** (схема 1.64) [63].

Схема 1.64



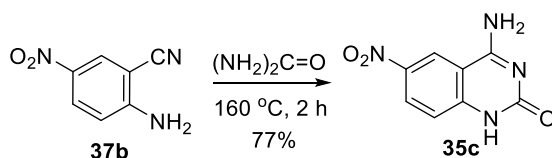
В реакциях 1-(*орто*-цианофенил)-3-фенилмочевины **39** с *пара*-метокси- и *пара*-хлоранилинами в кипящей смеси этанола с трифторуксусной кислотой (ТФА) были получены с выходами 41 и 17% соответствующие хиназолин-2-оны **35b** (схема 1.65) [49].

Схема 1.65



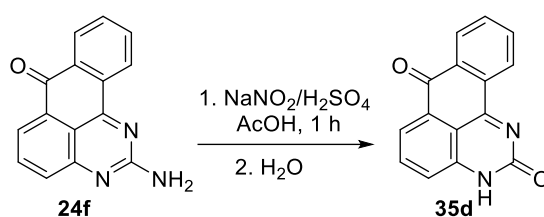
4-Амино-6-нитрохиназолин-2-он **35c** получен в реакции 5-нитроантранилонитрила **37b** с мочевиной (схема 1.66) [56].

Схема 1.66



Трансформация аминогруппы в хиназолине **24f** в карбонильную с образованием хиназолин-2-она **35d** продемонстрирована на схеме 1.67 [57].

Схема 1.67



1.3 Синтез и практическое значение хиназолин-4-онов

1.3.1 Практическое значение хиназолин-4-онов

На рисунке 1.3 показаны природные соединения с хиназолин-4-оновым остовом. Фебрифугин и изофебрифугин являются противомаларийными препаратами [64, 65], вазицинон обладают инсектицидными свойствами и являются бронходилататорами [64, 44], рутекарпин используют при головных болях и при лечении холеры [66], триптантрин, люотонины А и F имеют противоопухолевое действие [64, 67, 68], триптантрин оказывает ещё и противовоспалительное действие [64], люотонин А эффективен в борьбе с вирусными

и грибковыми болезнями растений [67], люотонин F эффективен при лечении ревматизма [69], конденсированные с дигидробензодиазепиноновым фрагментом хиназолин-4-оны обладают инсектицидными (склеротигенин) и противоопухолевыми ((-)-бензомальвин С) свойствами [1, 2, 44]. Биологическая активность других алкалоидов хиназолин-4-онового ряда активно исследуется [68, 70].

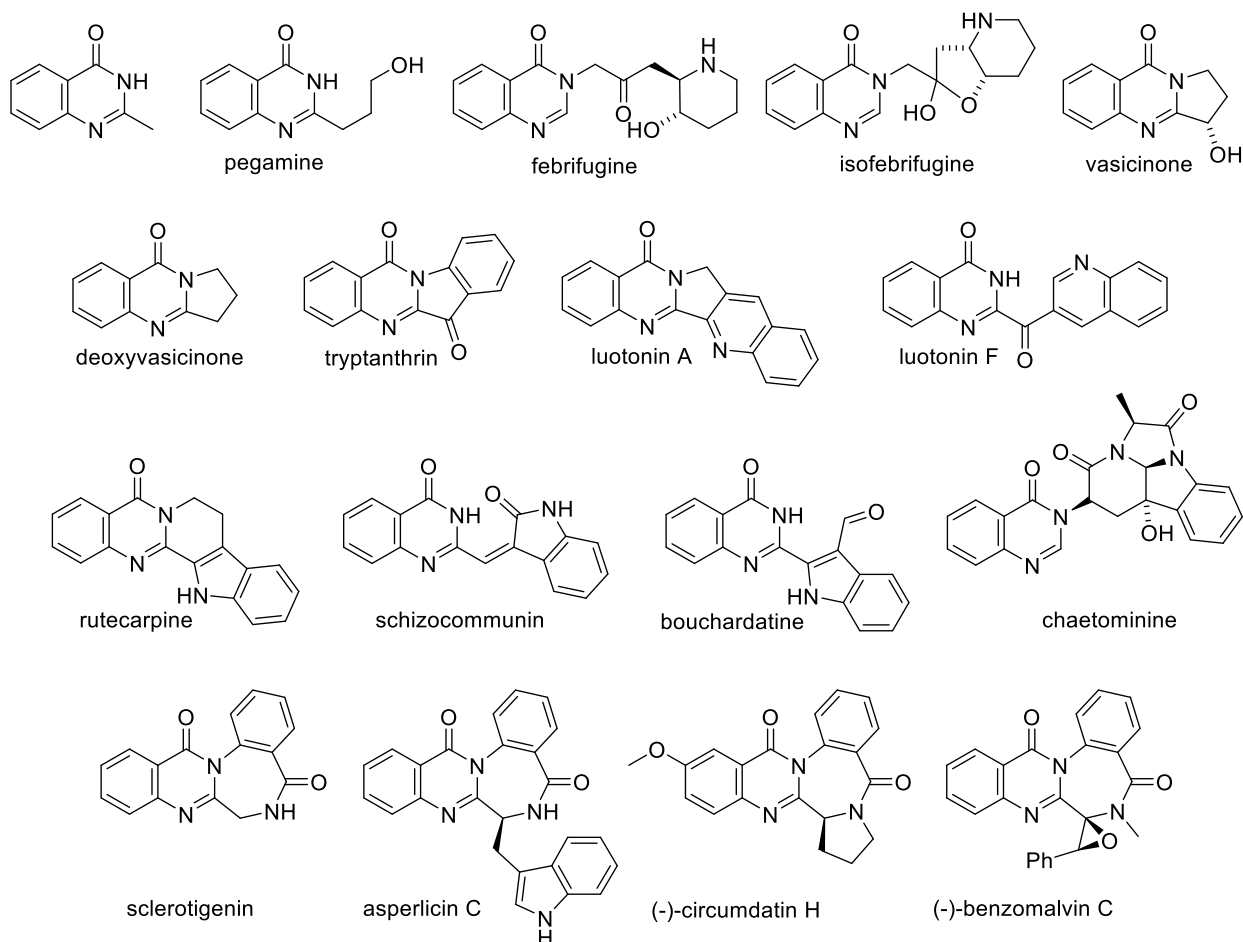


Рисунок 1.3 Природные алкалоиды с хиназолин-4-оновым фрагментом в составе.

Среди синтетических лекарственных средств с хиназолин-4-оновым фрагментом антигипертензивное средство метолазон [67], антидиабетическое и гиполипидимическое средство балаглитазон [9], противоопухолевые препараты испинесиб [1, 2], иделалисиб [38], ралтитрексед [42], противогрибковое средство албаконазол и антипаразитарное средство для использования в ветеринарии галофугинон [71].

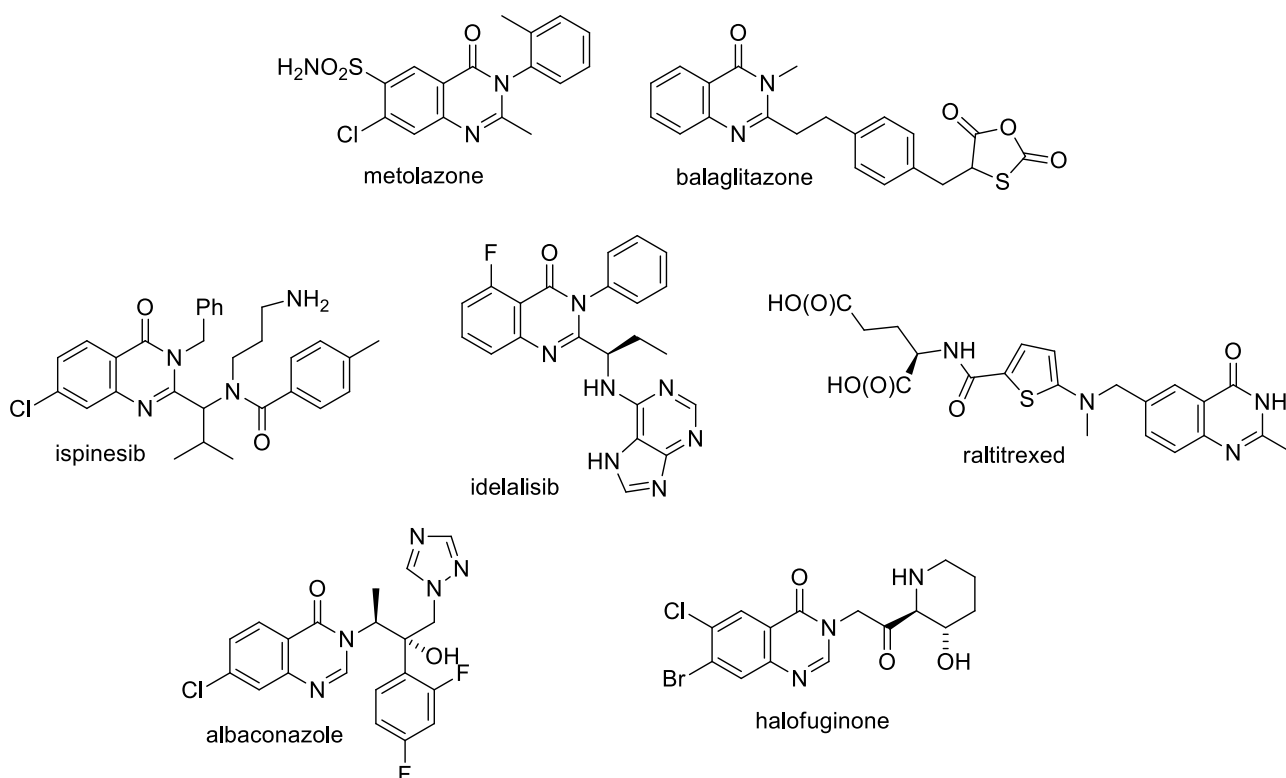
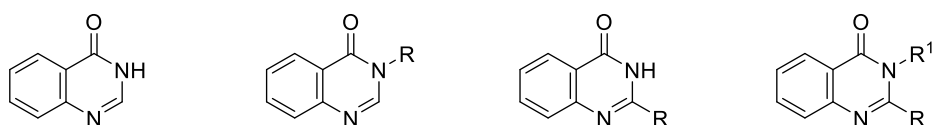


Рисунок 1.4 Синтетические лекарственные средства с хиназолин-4-оновым фрагментом в составе.

1.3.2 Синтетические пути к хиназолин-4-онам

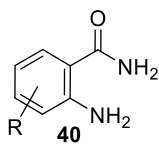
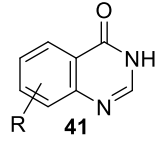
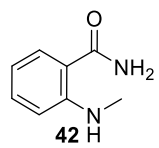
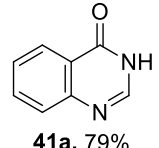
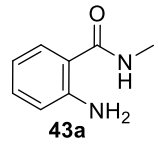
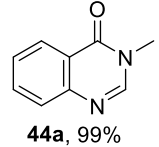
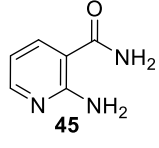
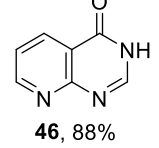
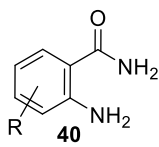
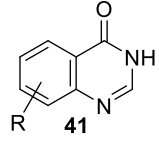
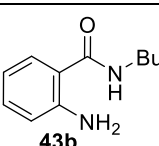
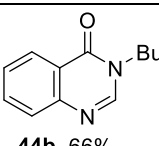
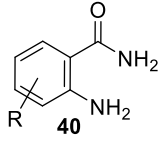
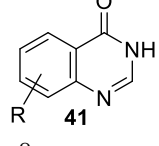
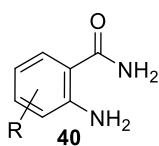
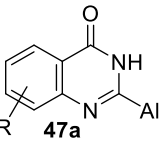
В данном пункте будут рассмотрены методы синтеза хиназолин-4-онов, при этом классификация реакций будет проведена не по конечному продукту (незамещённые хиназолин-4-оны, замещённые во второе или четвёртое положение хиназолин-4-оны и 2,4-замещённые хиназолин-4-оны (структуры показаны ниже)), как это было сделано в п. 1.1, а по основному реагенту, который поставляется в образование хиназолин-4-оновой системы наибольшее число атомов. В дополнение к основному реагенту нужен поставщик углерода или азота или оба поставщика (иногда они совмещены в одной молекуле), а иногда молекула основного реагента в виде производного бензола содержит в заместителях все необходимые для формирования пиримидинового кольца атомы, и тогда усилия направляются на подбор условий для внутримолекулярной циклизации.

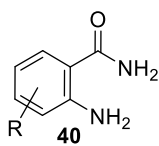
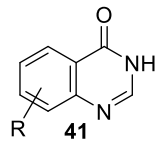
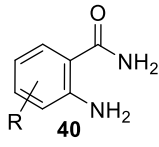
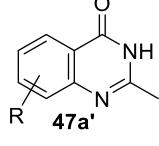
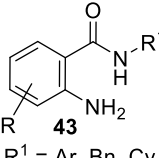
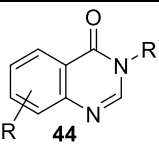
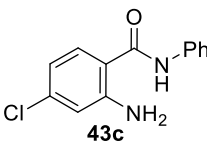
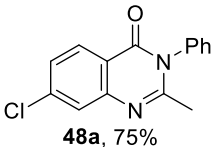
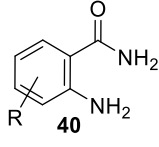
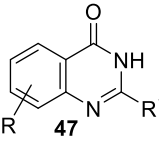
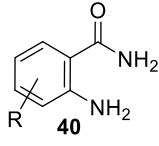
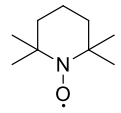
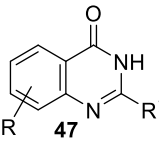
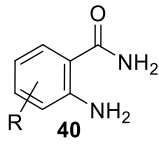
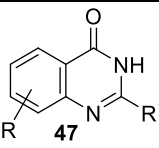
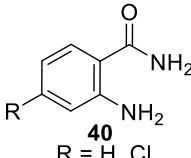
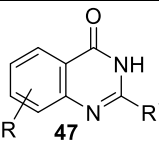
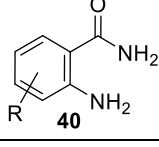
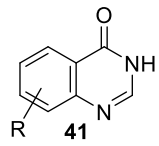


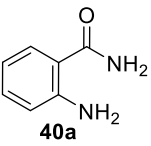
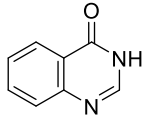
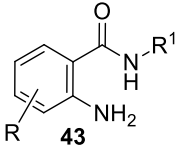
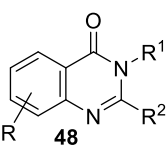
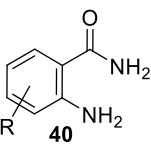
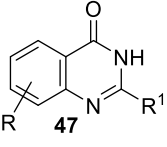
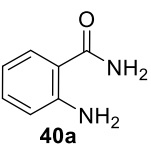
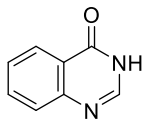
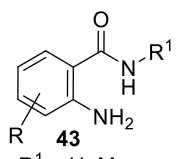
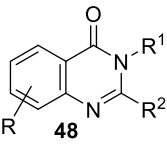
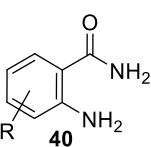
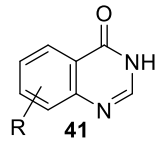
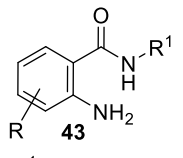
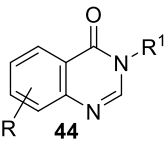
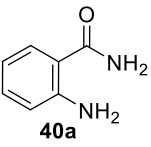
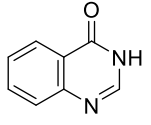
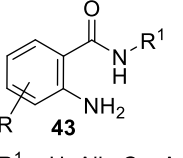
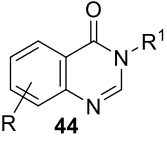
1.3.2.1 орто-Аминобензамиды в синтезе хиназолин-4-онов

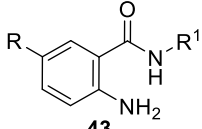
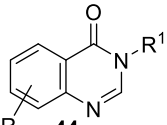
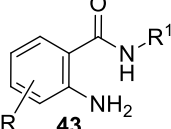
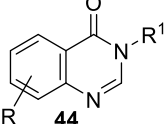
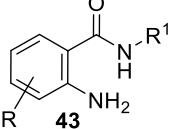

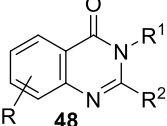
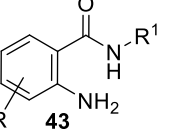
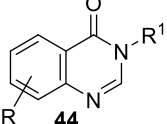
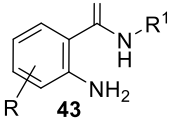
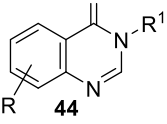
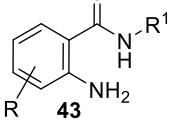
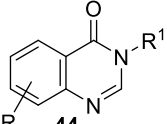
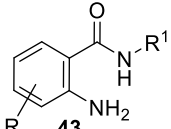
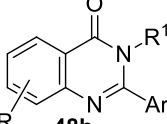
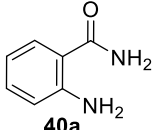
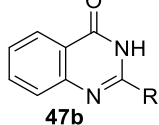
Если в синтезе хиназолинов в качестве основного реагента часто используются орто-аминобензиламины, то в синтезе хиназолин-4-онов такими реагентами является орто-аминобензамиды (данные по реакциям с их участием собраны в таблице 1.1).

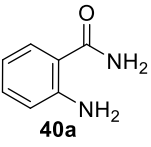
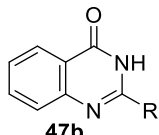
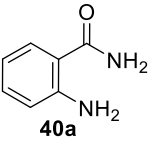
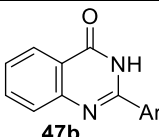
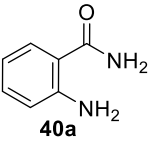
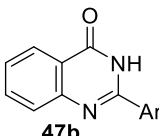
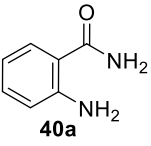
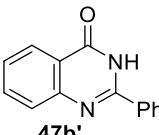
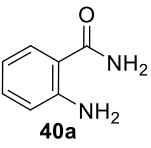
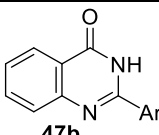
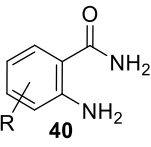
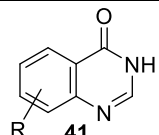
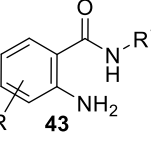
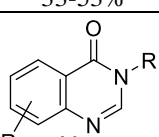
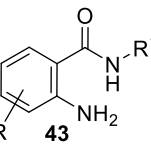
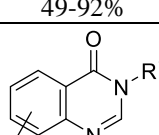
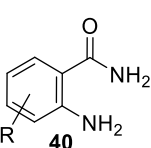
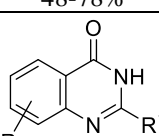
Таблица 1.1 орто-Аминобензамиды в синтезе хиназолин-4-онов

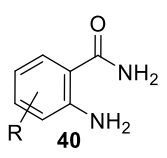
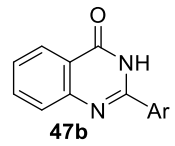
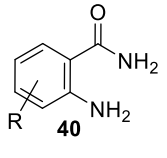
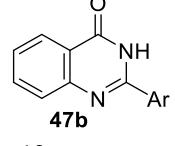
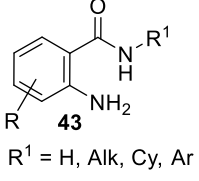
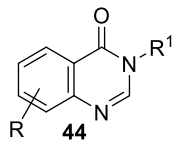
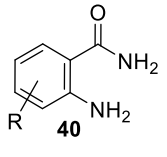
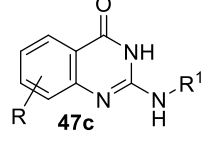
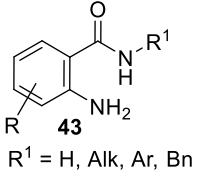
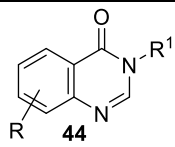
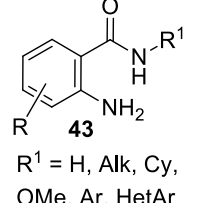
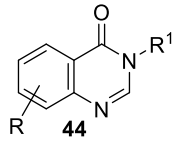
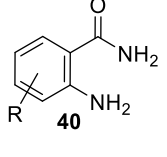
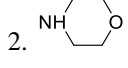
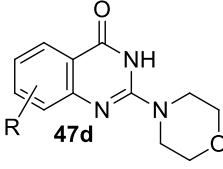
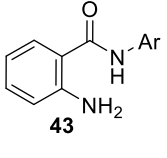
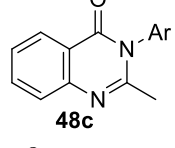
№	основной реагент	поставщик атома углерода	реакционные условия	продукт	лит.
1		MeOH	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (20 мольн.%), Cs ₂ CO ₃ , O ₂ , 110 °С, 6 ч	 41 7 примеров 49-93%	[72]
2		MeOH	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (20 мольн.%), Cs ₂ CO ₃ , O ₂ , 110 °С, 24 ч	 41a , 79%	[72]
3		MeOH	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (20 мольн.%), Cs ₂ CO ₃ , O ₂ , 110 °С, 6 ч	 44a , 99%	[72]
4		MeOH	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (20 мольн.%), Cs ₂ CO ₃ , O ₂ , 110 °С, 6 ч	 46 , 88%	[72]
5		MeOH	Ir-кат. (1 мольн.%), Cs ₂ CO ₃ , МВ, 130 °С, 2 ч	 41 12 примеров 68-91%	[73]
6		MeOH	Ir-кат. (1 мольн.%), Cs ₂ CO ₃ , МВ, 130 °С, 2 ч	 44b , 66%	[73]
7		MeOH	Ru-cat. (0.5 мольн.%), Cs ₂ CO ₃ , 150 °С, 26 ч	 41 8 примеров 60-96%	[70]
8		AlkCH ₂ OH	Ru-cat. (0.5 мольн.%), Cs ₂ CO ₃ , 150 °С, 26 ч	 47a 8 примеров 76-94%	[70]

9		MeOH	CuI (5 мольн.%), Cs ₂ CO ₃ , облуч. синим светом, 16 ч		[74] 14 примеров 65-88%
10		EtOH	CuI (5 мольн.%), Cs ₂ CO ₃ , облуч. синим светом, 36 ч		[74] 8 примеров 55-65%
11		MeOH	CuI (5 мольн.%), Cs ₂ CO ₃ , облуч. синим светом, 16- 36 ч		[74] 5 примеров 77-87%
12		EtOH	CuI (5 мольн.%), Cs ₂ CO ₃ , облуч. синим светом, 36 ч		[74] 48a, 75%
13		R ¹ CH ₂ OH R ¹ = Alk, Ar, Het	Fe-кат. (3 мольн.%), KOBu ^t , воздух, толуол, 100 °С, 36 ч		[75] 14 примеров 32-96%
14		R ¹ CH ₂ OH R ¹ = Alk, Ar, HetAr	Fe(NO ₃) ₃ · 9H ₂ O (1 мольн.%)  (10 мольн.%) KOH, возд., толуол, 100 °С, 12 ч		[76] 39 примеров 43-96%
15		R ¹ CH ₂ OH R ¹ = Ar, PhCH=CH	KOH, возд., толуол, 90 °С, 20 ч		[77] 22 примера 48-97%
16		R ¹ CH ₂ OH R ¹ = Ar, PhCH=CH, C ₈ H ₁₇	ИЖ, Bu ^t OON, MB, 3.5 мин		[78] 23 примера 65-99%
17		CO ₂ (2.5 МПа)	Сu-гет. кат., Me ₂ NBH ₃ , пропиленкарбонат/H ₂ O, 100 °С, 24 ч		[79]

18	 40a	CO ₂	IPr, Ph ₂ SiH ₂ , ZnCl ₂ , 150 °C, 20 мин	 41a , 81%	[80]
19	 43 R ¹ = H, Alk, MeO, Ph, Bn	R ² C(O)H R ² = H, Alk, Ar, HetAr	I ₂ , EtOH, Δ	 48 36 примеров 61-99%	[81]
20	 40	R ¹ C(O)H R ¹ = Alk, Ar, HetAr	Fe-гет. кат., H ₂ O ₂ , ТГФ/Н ₂ O, Δ, 12 ч	 47 17 примеров 78-95%	[9]
21	 40a	HC(O)OH	Fe ₃ O ₄ /CuO, комн.т., мгновенная реакция	 41a , 97%	[82]
22	 43 R ¹ = H, Me	R ² C(O)OR ³ R ² = Alk, Ar, HetAr R ³ = H, OEt	FeCl ₃ (10 мольн.%), O ₂ , ДМФА, 100 °C, 12 ч	 48 18 примеров 60-92%	[25]
23	 40	(COOH) ₂ · 2H ₂ O	диоксан, Δ, 14-20 ч	 41 4 примера 82-89%	[4]
24	 43 R ¹ = H, Alk, Ar	(CH ₂ OH) ₂	O ₂ , TsOH/H ₂ O, 110 °C, 4-36 ч	 44 32 примера 71-96%	[83]
25	 40a	HC(O)NH ₂	B(C ₆ F ₅) ₃ , (EtO) ₃ SiH, CO ₂ (0.1 МПа), ДМФА, 120 °C, 24 ч	 41a , 99%	[84]
26	 43 R ¹ = H, Alk, Cy, Ar	Bu ^t O ^t OH (10 экв.)	CsCO ₃ , MeCN, Δ, 10 ч	 44 26 примеров 38-86%	[44]

27	 <p>43 R = H, Me, OMe, Hal, NO₂ R¹ = Alk, Cy, Ar</p>	(PhC(Me ₂) ₂ O) ₂	Cu(OAc) ₂ · H ₂ O (20 моль%), имдазол, хлорбензол, 120 °С, 10 ч	 <p>44 26 примеров 35-82%</p>	[85]
28	 <p>43 R¹ = Alk, Ar, Bn</p>	PhC(O)NHC(O)H	Py · HOSO ₂ C ₆ H ₄ -Me- <i>p</i> , ТГФ, Δ, 5-24 ч	 <p>44 15 примеров 71-97%</p>	[86]
29	 <p>43 R¹ = H, Me, NH₂</p>	R ² C(O)NH ₂ R ² = H, Alk, Ar	 <p>· HCl 150 °С, 13 ч</p>	 <p>48 22 примера 31-97%</p>	[87]
30	 <p>43 R¹ = H, Alk, Cy, Ar</p>	Me ₂ S=O	K ₂ S ₂ O ₈ , триэтилендиами, МВ, 160 °С, 2 ч	 <p>44 16 примеров 49-72%</p>	[88]
31	 <p>43 R¹ = Alk, Ar</p>	Me ₂ S=O	NH ₄ I, Bu ^t OOH, 100 °С, 20 ч	 <p>44 18 примеров 45-82%</p>	[71]
32	 <p>43 R = H, Br, Cl, F R¹ = Alk, Ar, Bn</p>	Me ₂ S=O	H ₂ O ₂ , 150 °С, 14 ч	 <p>44 21 пример 51-87%</p>	[89]
33	 <p>43 R¹ = Alk, Ar</p>	MeAr	FeCl ₃ · 6H ₂ O (10 мольн.%), (Bu ^t O) ₂ , возд., ДМСО, 40 ч	 <p>48b 30 примеров 60-90%</p>	[13]
34	 <p>40a</p>	MeC(O)R R = Ar, C(O)Ar	I ₂ (10 мольн.%), O ₂ , ДМСО, 110 °С, 16 ч	 <p>47b 28 примеров 50-82%</p>	[90]

35		RC(O)C(O)OH $\text{R} = \text{Ar, HetAr}$	DMCO, 40 °C, 12 ч	 47b 3 примера 87-93%	[91]
36		ArCH_2NHR $\text{R} = \text{H, Ph}$	PhI(OAc)_2 , DMCO/H ₂ O, 100 °C, 6 ч	 47b 14 примеров 77-90%	[68]
37		$\text{ArCH}_2\text{NHAr}'$	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, MeCN, Δ, 6 ч	 47b 10 примеров 48-95%	[14]
38		$\text{PhCH=N-Ar}'$	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, MeCN, Δ, 6 ч	 47b' 2 примера 90%	[14]
39		$\text{ArCH=NSO}_2\text{Ar}'$	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, MeCN, Δ, 6 ч	 47b 4 примера, 81-95%	[14]
40		$\text{Me}_2\text{N(CH}_2)_2\text{OH}$	CuBr_2 (5 мольн.%), BuOH, O ₂ , Δ, 24 ч	 41 3 примера, 33-53%	[92]
41	 43 $\text{R}^1 = \text{Alk, Ar, Bn}$	$\text{Me}_2\text{N(CH}_2)_2\text{OH}$	CuBr_2 (5 мольн.%), PhCl, O ₂ , 120 °C, 24 ч	 44 17 примеров 49-92%	[92]
42	 43 $\text{R}^1 = \text{Alk, Ph}$	$\text{Me}_2\text{N(CH}_2)_2\text{NMe}_2$	I_2 (20 мольн.%), O ₂ , DMCO, 120 °C, 20 ч	 44 5 примеров 48-78%	[45]
43		$\text{PhC(O)-}\equiv\text{-R}'$ $\text{R}' = \text{H, Alk, Ar, HetAr}$	$\text{CF}_3\text{C(O)OH}$, PhMe, Δ, 16 ч	 47 13 примеров 70-98%	[66]

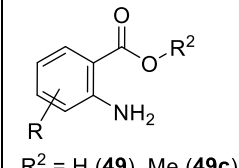
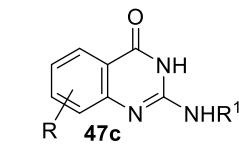
44		$\equiv\text{Ar}$	$\text{I}_2, \text{O}_2,$ ДМСО/ H_2O , Δ , 12 ч	 47b 19 примеров 50-80%	[93]
45		$\text{CH}=\text{CHAr}$	$\text{I}_2, \text{O}_2,$ ДМСО/ H_2O , Δ , 12 ч	 47b 12 примеров 50-74%	[93]
46	 43 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Cy}, \text{Ar}$	$\equiv\text{Ar}$	I_2, CuI (50 мольн.%), ДМСО, 120 °С, 12 ч	 44 15 примеров 45-85%	[69]
47		CN-R^1 $\text{R}^1 = \text{Alk}, \text{Cy}, \text{Ar}$	I_2 (10 мольн.%), $\text{PhC}(\text{Me})_2\text{OOH}$, 80 °С, 2 ч	 47c 18 примеров 57-95%	[94]
48	 43 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Bn}$	CNBu^t	Me_3SiCl , MeCN , Δ , 24 ч	 44 21 пример 70-95%	[95]
49	 43 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Cy},$ $\text{OMe}, \text{Ar}, \text{HetAr}$	D-глюкоза	CuBr (20 мольн.%), возд., ДМСО, 120 °С, 12-24 ч	 44 24 примера 44-90%	[96]
50		1. CSCl_2 2. 	1. диоксан, комн. т., 1 ч, затем Δ , 1 ч 2. CH_2Cl_2 , Δ , 18 ч	 47d 6 примеров 13-94%	[97]
51	 43	$\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ (ПЭГ-400)	$\text{O}_2, \text{TsOH}/\text{H}_2\text{O}$, 110 °С, 8-20 ч	 48c 8 примеров 67-81%	[98]

1.3.2.2 Антраниловая кислота и её производные в синтезе хиназолин-4-онов

Антраниловая кислота является в настоящее время вторым по частоте основным реагентом, используемым в синтезе хиназолин-4-онов. Очевидно, что для конструирования из него хиназолиноновой системы необходим не только поставщик углерода, но и поставщик атома азота. Этого можно достичь в трёхкомпонентных процессах, но чаще функции поставщик и атомов углерода и азота для формирования хиназолиновой системы совмещены в одной молекуле. Ещё в 1895 году Нементовский предложил синтез хиназолин-4-онов из антраниловой кислоты и амидов карбоновых кислот [99]. Варианты использования антраниловой кислоты и её производных в современных работах собраны в таблице 1.2.

Таблица 1.2 Антраниловая кислота и её производные в синтезе хиназолин-4-онов

№	основной реагент	поставщик(и) атомов углерода и азота	реакционные условия	продукт	лит.
1		$\text{H}_2\text{NC(O)H}$	$120\text{ }^\circ\text{C}$, 3 ч	 10 примеров выход количественный	[100]
2		$\text{H}_2\text{NC(O)H}$	МВ, $150\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 ч	 41%	[35]
3		R-CH=NHNH(O)H $\text{R} = \text{H, Ar, Bn, Cy}$	$150\text{ }^\circ\text{C}$	 5 примеров, 60-70%	[101]
4		1. Ac_2O 2. NH_3 (28%-ный)	1. Δ , 3 ч 2. $95\text{ }^\circ\text{C}$, 4 ч	 12 примеров	[102]
5		HC(O)NH_2 , HC(O)OH	Δ	 14 примеров	[64]
6		NCCH_2Br	$\text{HCl/H}_2\text{O}$ Δ	 47e	[62]

7	 $R^2 = \text{H (49), Me (49c)}$	NCNHR^1 $R^1 = \text{Pr, Ar}$	1. Me_3SiCl , Bu^tOH , 60 °C, 4 ч 2. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$, EtOH , Δ , 6 ч	 47c 34 примера, 47-95%	[103]
---	--	---	---	---	-------

1.3.2.3 *орто*-Аминобензонитрилы, метил-*орто*-изоцианобензоат и *орто*-изоцианобензамиды в синтезе хиназолин-4-онов

Синтез хиназолин-4-онов **47** из *орто*-аминобензонитрилов **26** фактически сводится к реакциям продуктов гидратации последних – *орто*-аминобензамидов – с поставщиками атома углерода (см. п. 1.3.2.1). В качестве поставщиков углерода используют спирты [70, 104] (схема 1.68 [102]) или альдегиды [105] (схема 1.69), причём они (если это не метанол) поставляют и заместитель во второе положение хиназолиновой системы, в качестве гидратирующего агента в первом случае выступает вода (схема 1.68), во втором – бутиральдегидоксим (схема 1.69).

Схема 1.68

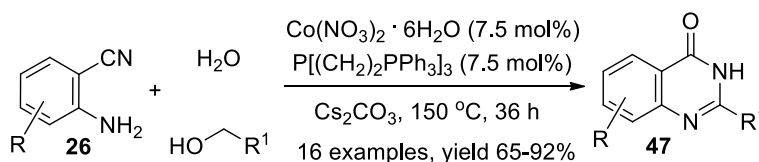
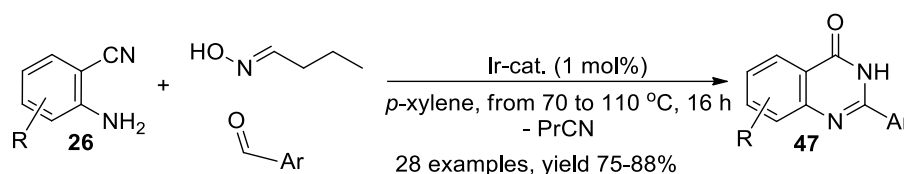
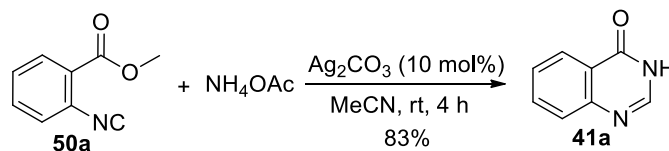


Схема 1.69



В группе Ху (X. Ху) в синтезе хиназолин-4-она **41a** был использован метил-*орто*-изоцианобензоат **50a** и ацетат аммония в качестве поставщика атома азота (схема 1.70) [48].

Схема 1.70



В группе Шармы (S. Sharma) этил-*орто*-изоцианобензоат **50b** был введён в реакции с аминами в присутствии гетерогенного катализатора, ведущие к образованию 3-замещённых хиназолин-4-онов **44** (схема 1.71). Этот же катализатор был использован в реакциях *орто*-изоцианобензамидов **51** с арилйодидами, ведущими к образованию 2-замещённых хиназолин-4-онов **47b** (схема 1.72) [106].

Схема 1.71

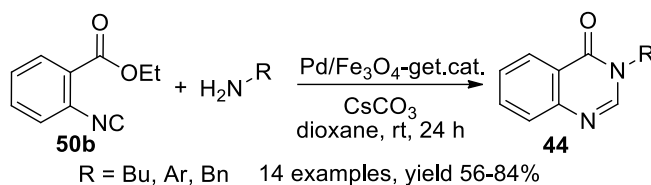
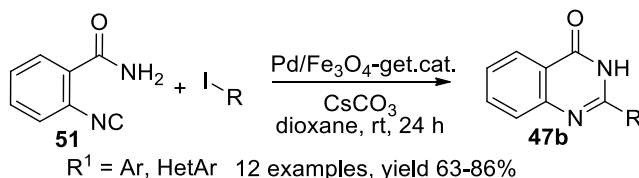


Схема 1.72

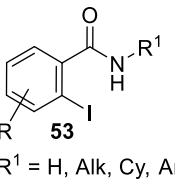
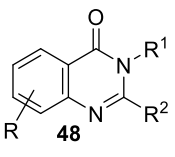
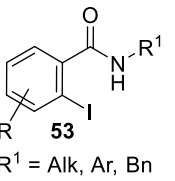
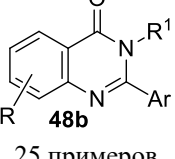
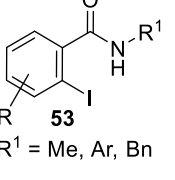

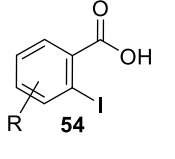
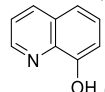
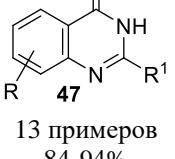


1.3.2.4 орто-Гало- бензамиды и бензойные кислоты в синтезе хиназолин-4-онов

Для синтеза хиназолин-4-оновых соединений из орто-галобензамидов нужны поставщики атома углерода и азота, из орто-галобензойных кислот – поставщики углерода и двух атомов азота, сосредоточенные в одной молекуле или в разных. Данные по этим реакциям собраны в таблице 1.3.

Таблица 1.3 орто-Гало- бензамиды и бензойные кислоты в синтезе хиназолин-4-онов

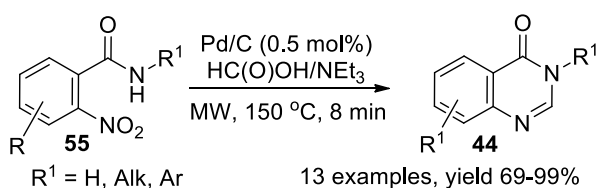
№	основной реагент	поставщик(и) атомов углерода и азота	реакционные условия	продукт	лит.
1		R ¹ C(O)H, Me ₃ SiN ₃ R ¹ = H, Alk, Ar, HetAr	CuI (10 мольн.%), возд., ДМСО, 80 °С, 24 ч	 29 примеров 41-89%	[107]
2		R ¹ CH ₂ OH, Me ₃ SiN ₃ (70%) R ¹ = Alk, Ar, HetAr	CuI (10 мольн.%), возд., ДМСО, 80 °С, 24 ч	 15 примеров 45-86%	[107]
3		MeAr, Me ₃ SiN ₃	CuI (10 мольн.%), возд., ДМСО, 80 °С, 24 ч	 7 примеров 44-71%	[107]
4		MeC(O)NMe ₂ , NaN ₃	CuI (20 мольн.%), Bu ^t OOH, <i>p</i> -TsOH, 130 °С, 10 ч	 8 примеров 37-71%	[108]

5		$R^2C(O)H$, NaN_3 $R^2 = H, Ar, HetAr$	$CuBr/L$ -пролин (10 мольн.%) ДМСО, 80 °С, 5-12 ч		[109] 25 примеров 50-92%
6		$ArCH_2NH_2$	CuI , K_2CO_3 , MnO_2 , ДМСО, 140 °С или $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, K_2CO_3 , O_2 , ДМСО, 140 °С		[110] 25 примеров 40-79%
7		$R^2-CH=CH-NH_2$ $R^2 = H, Ar$	CuI , K_2CO_3 , MnO_2 , ДМСО, 140 °С или $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, K_2CO_3 , O_2 , ДМСО, 140 °С		[110] 17 примеров 17-60%
8		$H_2N-C(=NH)-R^1$ $R^1 = H, Ar, HetAr$	$CuCl_2$ (10 мольн.%)  (10 мольн.%), МВ, $NaOH/H_2O$, комн. т., 20 мин		[111] 13 примеров 84-94%

1.3.2.5 Другие способы синтеза хиназолин-4-онов

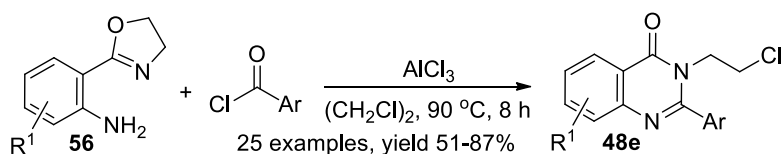
орто-Нитробензамиды были превращены в хиназолин-4-оны в тандемном процессе, включающем в себя восстановление нитрогруппы и циклокондесацию образующегося орто-аминобензамида с муравьиной кислотой (схема 1.73) [112].

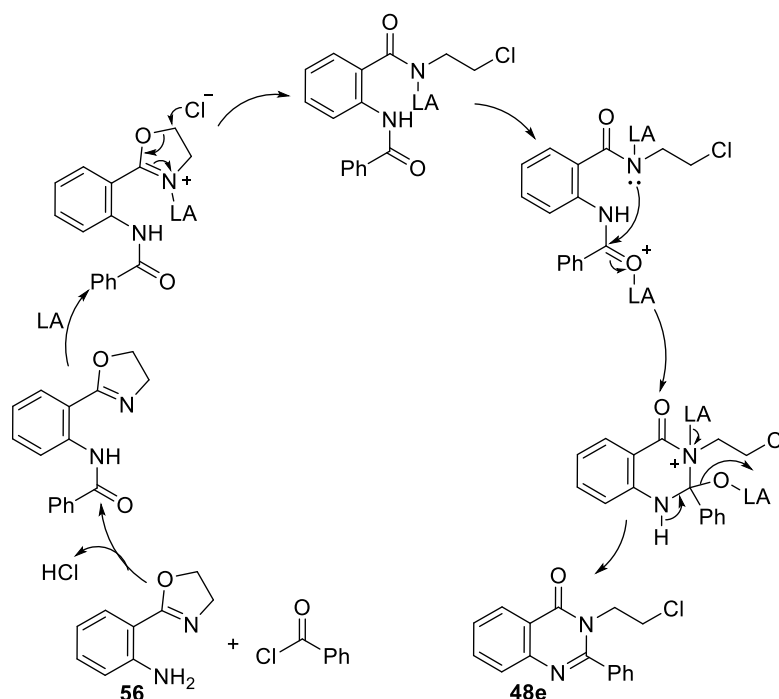
Схема 1.73



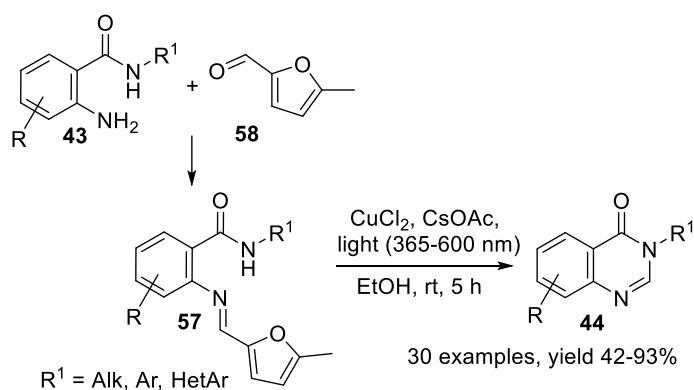
В реакциях 2-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)анилинов **56** с бензоилхлоридами в присутствии $AlCl_3$ получены хиназолин-4-оны **48e** (схема 1.74) [113]. Механизм этого процесса изображён на схеме 1.75.

Схема 1.74

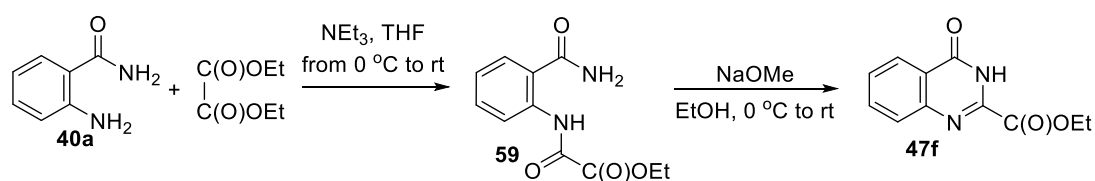




В группе Хе (X. Не) использовали для создания хиназолин-4-оной системы **44** соединение **57**, содержащее все необходимые для формирования хиназолинового остова атомы, а оно само было получено из природного 5-метилфуран-2-карбальдегида **58** и 2-амино-*N*-арилбензамидов **43** (схема 1.76) [114].

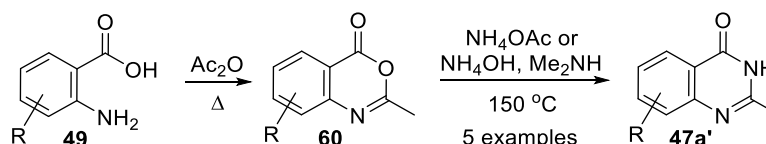


Все необходимые для формирования хиназолин-4-оной системы атомы содержатся и в этил-2-((2-карбамоилфенил)амино)-2-оксоацетате **59**, который получали действием этилоксалата на *орто*-аминобензамид **40a** (схема 1.77) [115].



Существует способ получения хиназолин-4-онов **47a'** из бензоксазин-4-онов **60**, которые, в свою очередь, получают кипячением *орто*-аминобензойных кислот **49**, например, в уксусном ангидриде, который поставляет атом углерода в образование оксазиноновой системы и метильную группу в её второе положение (схема 1.78) [116]. Когда вместо уксусного ангидрида на первой стадии использовали ангидрид трифторуксусной кислоты, получали хиназолин-4-оны с трифторметильным заместителем во втором положении (4 примера) [116].

Схема 1.78



В трёхкомпонентном процессе между изатоевым ангидридом **61**, ортоэфиром и разнообразными аминами получены хиназолин-4-оны **48** с самыми различными заместителями во втором и третьем положениях (схема 1.79) [67]. В *one-pot* процессе с участием изатоевого ангидрида **61a**, триэтилортоацетата, анилина и ароматического альдегида получали хиназолин-4-оны **48d'** со стирильным заместителем во втором положении в (схема 1.80) [67]. Когда анилин заменяли на ацетат аммония, получали хиназолины, незамещённые в третье положение.

Схема 1.79

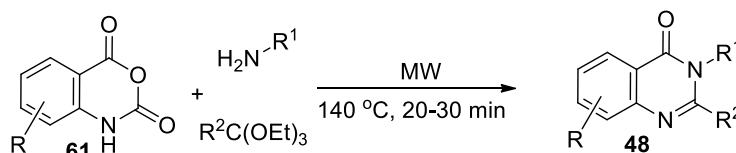
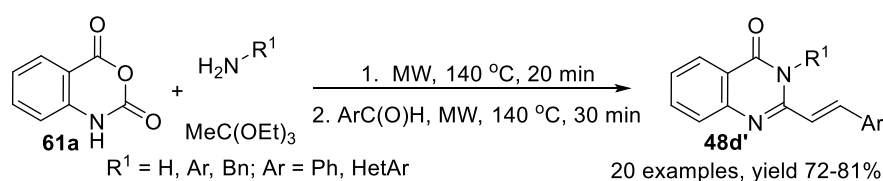


Схема 1.80



Изатоевый ангидрид **61a** приводил к хиназолин-4-онам **44d** в процессах с участием аминов и бромангидрида бромуксусной кислоты (мольное соотношение реагентов 1:1:2) (схема 1.81) [117]. Механизм этого процесса изображён на схеме 1.82. Диметилсульфоксид в этом процессе играет роль не только растворитель, но и окислителя, а K_2CO_3 способствует замыканию пиримидинового кольца (в его отсутствии этого не происходило). Когда реакцию проводили с хлорангидридом хлоруксусной кислоты в этих же условиях, получали хиназолины **44**, незамещённые в шестое положение (5 примеров, выход 75-92%) [117].

Схема 1.81

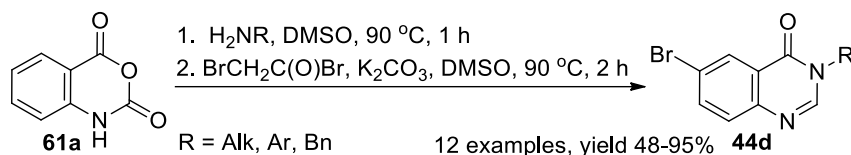
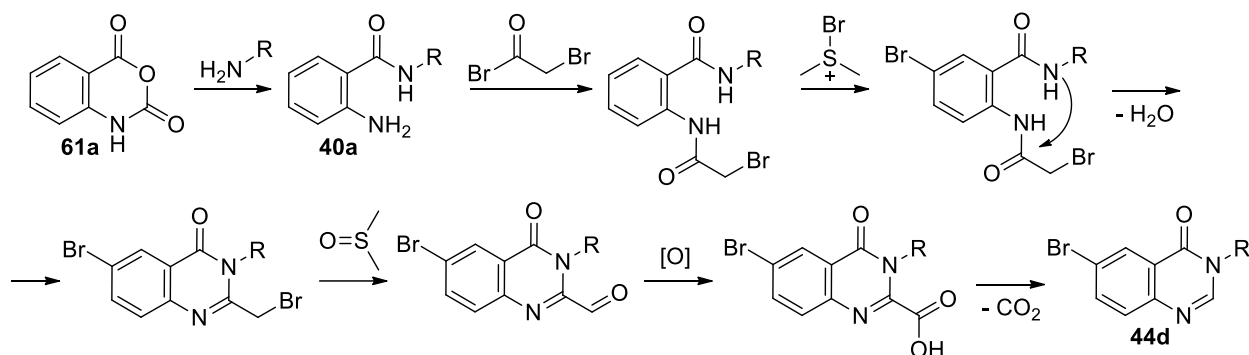


Схема 1.82



Разработаны способы введения заместителя во второе положение хиназолин-4-онов. В группе Моландера (G. A. Molander) заместитель во второе положение хиназолин-4-она **41a** вводится посредством 1,4-дигидропиридинов **62** (схема 1.83) [118]. Кудале (V. S. Kudale) и Ванг (J.-J. Wang) предложили использовать ПЭГ-400 для метилирования хиназолинонов **44** (схема 1.84) [98].

Схема 1.83

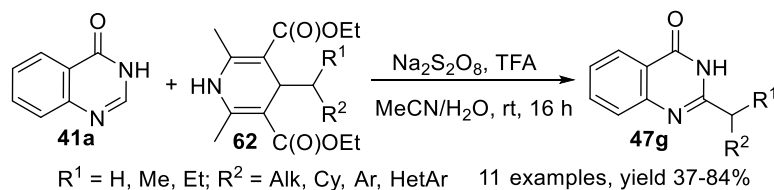
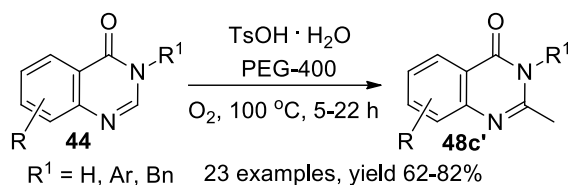
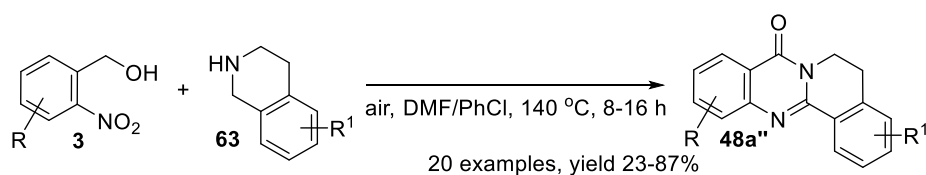


Схема 1.84



Тетрациклические конденсированные системы с хиназолин-4-оновым фрагментом **48a''** были получены в реакции *орто*-нитробензиловых спиртов **3** с 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами **63** (схема 1.85) [119].

Схема 1.85



1.4 Синтез и практическое значение хиазоли-2,4-дионов

1.4.1 Практическое значение хиазолин-2,4-дионов

Среди хиазоли-2,4-дионовых производных известны лекарственные препараты различного предназначения: антигипертензивные средства пелансерин [120], клоперидон [121], кетансерин [122], антипаразитарное средство природного происхождения вучуюамид III [123], средства природного происхождения от головной боли вучуюамид II и гошуюамид II [120], активно используемые также при холере, дизентерии, болях в животе, противоэпилептическое средство селюрампанель [122].

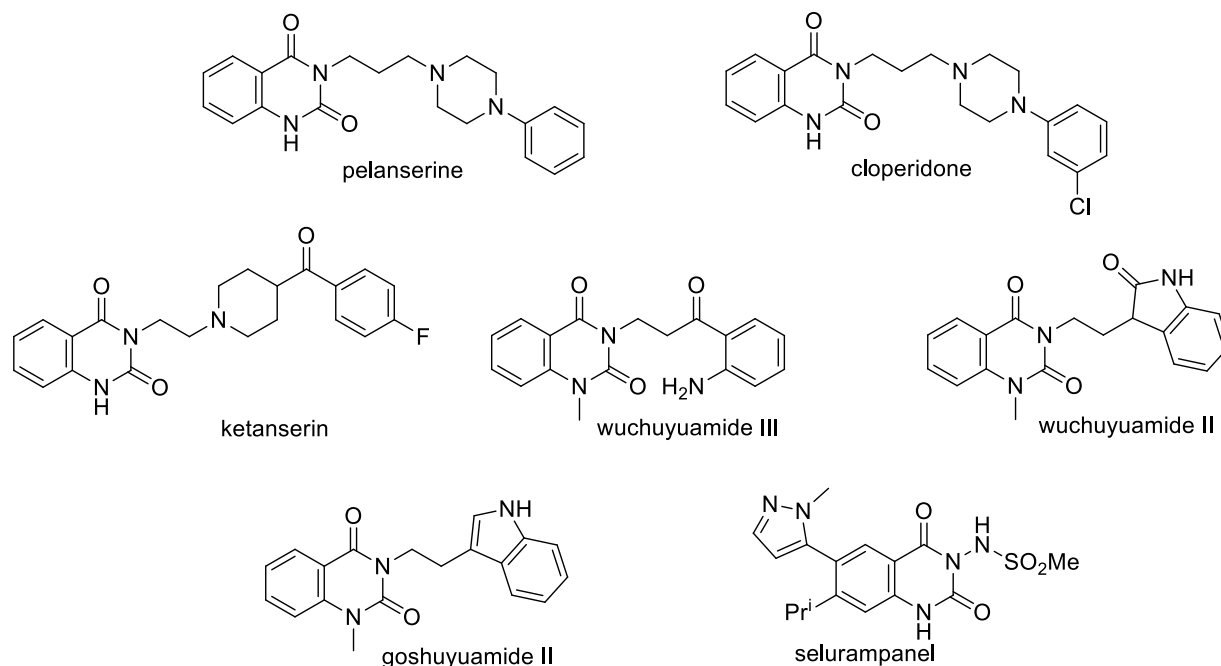


Рисунок 1.5 Лекарственные средства с хиазолин-2,4-дионовым фрагментом в составе

1.4.2 Синтетические пути к хиазолин-2,4-дионам

Самым часто используемым способом получения хиазолин-2,4-дионов **64** является сплавление производных антралиловой кислоты **49** с мочевиной [116, 123-126] (схема 1.86). Часто используют цианат калия в качестве поставщика атома азота и карбонильной группы в антралиловую кислоту **49a** [127-130] или её эфиры [131] при создании хиазолиндионовой системы (схема 1.87).

Схема 1.86

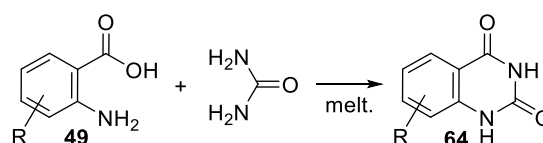
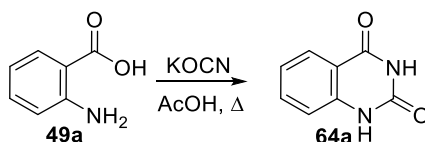
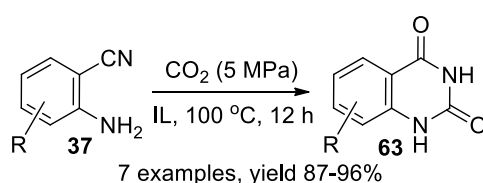


Схема 1.87



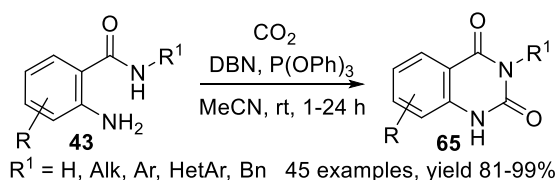
В синтезе хиразолин-2,4-дионов **64** используют *орто*-аминобензонитрилы **37** и углекислый газ в качестве источника углерода и кислорода. В этих процессах используются как металлокатализаторы [132], так и экологичные катализаторы в виде ионных жидкостей (IL) (схема 1.88) [133] или солевых растворов [134], причём в двух последних случаях реакции проводятся без органических растворителей.

Схема 1.88



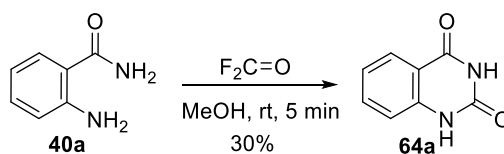
В группе Ли (Ch. Li) углекислый газ использовали в реакциях с *орто*-аминобензамидами в присутствии 1,5-диазабцикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN) и трифенилфосфита (схема 1.89) [122]. Этим методом авторы синтезировали антигипертензивные лекарственные средства пелансерин и клоперидон.

Схема 1.89



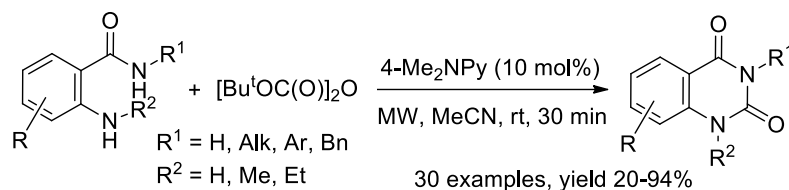
Джакобсон (J. E. Jakobsson) с сотрудниками синтезировали хиразолин-2,4-дион **64a** действием карбонилдифторида на *орто*-аминобензамид **40a** (схема 1.90) [135].

Схема 1.90



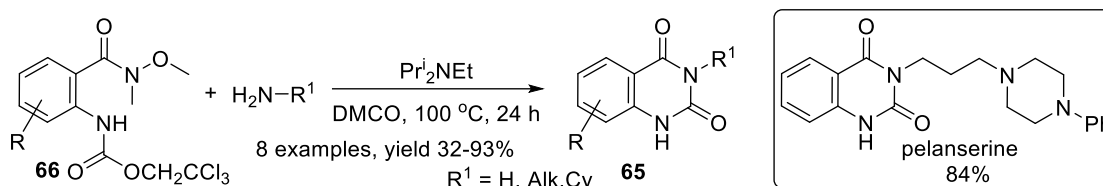
Различные *орто*-аминобензамиды были использованы в реакциях с ди-*трет*-бутилдикарбонатом ((Boc)₂O), поставляющим карбонильную группу в образование хиразолиндионовой системы (схема 1.91) [122].

Схема 1.91



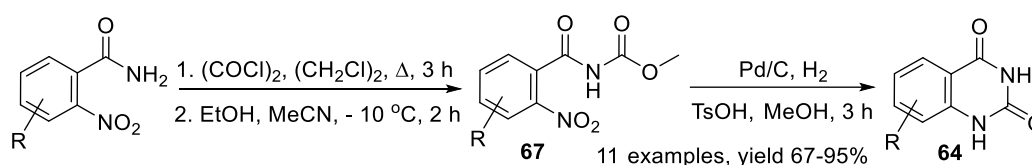
В группе Лу (H. Lu) соединения **66** и различные первичные амины были использованы для синтеза 3-замещённых хиназолин-2,4-дионов **65**, в том числе антигипертензивного средства пелансерина (схема 1.92) [120].

Схема 1.92



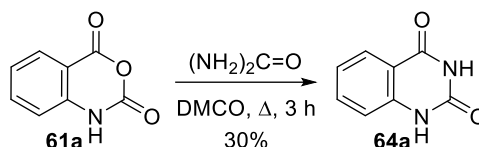
Хиназолиндионы **64** были получены в условиях восстановления нитрогруппы водородом в присутствии палладиевого катализатора из метил-(*орто*-нитробензоил)карбамата **67** (схема 1.93) [136].

Схема 1.93



Под действием мочевины в кипящем ДМФА изатоевый ангидрид **61a** был превращён в хиназолин-2,4-дион **64a** (схема 1.94) [138].

Схема 1.94



Таким образом, анализ современной литературы по хиназолиноновым соединениям показал, что наиболее практически значимыми из них являются хиназолин-4-оны и хиназоли-2,4-дионы. Те и другие могут быть синтезированы из *орто*-аминобензамидов и поставщиков углерода в первом случае (см. табл. 1.1) или поставщиков карбонильной группы во второе положение хиназолиновой системы (схемы 1.89-1.91). Если в синтезе хиназолин-4-онов используются антралиловые кислоты или их эфиры, необходим ещё и источник атома азота (см. строку 4 в таблице 1.2), или функции источника углерода и азота должны быть совмещены в одной молекуле (см. табл. 1.2). Когда антралиловую кислоту

используют при создании хиназолин-2,4-дионовой системы, амидный фрагмент вводят в молекулу посредством мочевины или цианата калия (схемы 1.86, 1.87).

Есть способы создания хиназолиновых, хиназолиноновых и хиназолиндионовых систем из структурно более сложных молекул, которые не требуют введения в реакционную среду дополнительных реагентов (схемы 1.59, 1.60, 1.64, 1.65, 1.72, 1.76, 1.77, 1.92, 1.93). Иногда для создания хиназолиновых систем привлекаются другие гетероциклы (см. схемы 1.3, 1.78-1.82, 1.94) или одна хиназолиновая система преобразуется в другую (см. схемы 1.67, 1.83, 1.84).

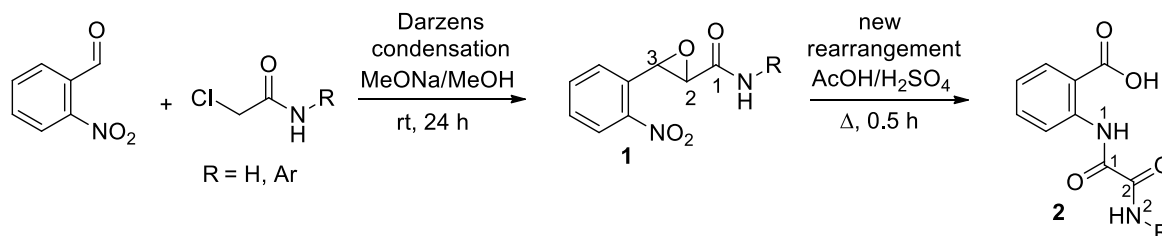
Несмотря на множество разработанных способов получения хиназолиновых производных интерес к ним не угасает (среди обсуждаемых здесь работ 33 относятся к периоду 2020-2023 годы), что связано прежде всего с фармакологической значимостью этого класса соединений (хиназолиновая кольцевая система занимает 28 место из более чем 350 известных кольцевых систем по частоте, с которой они встречаются в лекарственных препаратах, зарегистрированных в справочнике американского управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) [138]), а в связи с этим с востребованностью новых их производных и новых оригинальных способов получения.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

N-(2-КАРБОКСИФЕНИЛ)ОКСАЛАМИДЫ В СИНТЕЗЕ ХИНАЗОЛИНОНОВ И КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДВУХВАЛЕНТНОЙ МЕДИ

В лаборатории ХГС ИОФХ им. А. Е. Арбузова был разработан способ получения *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов **2** перегруппировкой амидов 3-(*орто*-нитроарил)глицидной кислоты **1** [139, 140], получаемых, в свою очередь, в условиях конденсации Дарзана из *орто*-нитробензальдегидов и амидов хлоруксусной кислоты (схема 2.1) [139, 141, 142]. Эта перегруппировка проста в исполнении, хотя представляет собой сложный окислительно-восстановительный процесс внутримолекулярного характера, сопровождаемый разрывом C2-O и C-C связи оксиранового кольца в **1** и образованием новой N1-C1 связи в **2**, идущая с сохранением молекулярной массы и ведущая к соединениям с большим синтетическим потенциалом, раскрытие которого было целью данной работы.

Схема 2.1



2.1 Синтез амидов 3-(*орто*-нитроарил)глицидной кислоты

Амиды 3-(*орто*-нитроарил)глицидной кислоты **1** для дальнейшего превращения их в оксаламидные производные **2** были синтезированы в условиях конденсации Дарзана согласно схеме 2.1 [142, 143]. Разнообразие синтезированных соединений **1** демонстрирует таблица 2.1, характеристики для вновь синтезированных соединений **1** приведены в Экспериментальной части (Глава 3). Спектр ЯМР ¹H соединения **1с** приведён на рисунке П1 в Приложении 3.

Таблица 2.1 Синтез амидов 3-(*орто*-нитроарил)глицидной кислоты по схеме 2.1

№	R	1	ВЫХОД, %
1	H	1a	82
2	Ph	1b	83
3	2-MeC ₆ H ₄	1c	56
4	4-MeOC ₆ H ₄	1d	62
5	4-BrC ₆ H ₄	1e	85
6	2-BrC ₆ H ₄	1f	89
7	4-ClC ₆ H ₄	1g	92
8	3-ClC ₆ H ₄	1h	90
9	2-ClC ₆ H ₄	1i	93
10	4-FC ₆ H ₄	1j	91
11	2-FC ₆ H ₄	1k	90
12	4-EtO(O)CC ₆ H ₄	1l	89
13	3-NO ₂ C ₆ H ₄	1m	91

2.2 Синтез *N*-(*орто*-карбоксифенил)оксаламидов

N-(*орто*-Карбоксифенил)оксаламиды **2** были получены перегруппировкой амидов 3-(*орто*-нитроарил)глицидной кислоты **1** по схеме 2.1 [139, 143]. Разнообразие синтезированных соединений **2** демонстрирует таблица 2.2, характеристики для вновь синтезированных соединений **2** приведены в Экспериментальной части. Спектр ЯМР ¹H соединения **2c** приведён на рисунке П2 в Приложении 3.

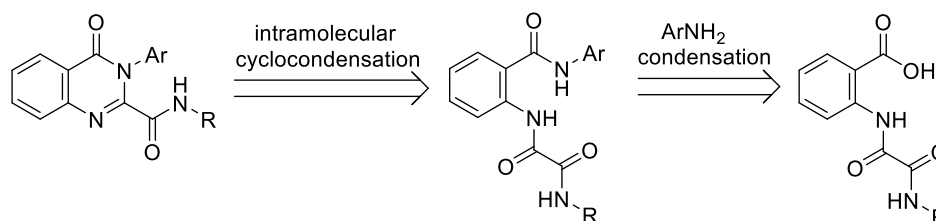
Таблица 2.2 Синтез *N*¹-(2-карбоксифенил)-*N*²-(арил)оксаламидов по схеме 2.1

№	R	2	ВЫХОД, %
1	H	2a	99
2	Ph	2b	90
3	2-MeC ₆ H ₄	2c	93
4	4-MeOC ₆ H ₄	2d	95
5	4-BrC ₆ H ₄	2e	100
6	2-BrC ₆ H ₄	2f	92
7	4-ClC ₆ H ₄	2g	99
8	3-ClC ₆ H ₄	2h	93
9	2-ClC ₆ H ₄	2i	90
10	4-FC ₆ H ₄	2j	98
11	2-FC ₆ H ₄	2k	95
12	4-EtO(O)CC ₆ H ₄	2l	97
13	3-NO ₂ C ₆ H ₄	2m	96

2.3 *N*-(2-Карбоксифенил)оксаламиды в синтезе хиназолин-4-оновых производных

Соединения **2** являются производными антралиловой кислоты и могут рассматриваться в качестве объектов для конструирования хиназолин-4-оновой системы (см. п. 1.3.2.2). Для достраивания хиназолинового каркаса при использовании антралиловой кислоты необходимы реагенты, поставляющие атом углерода во второе положение хиназолина и атом азота в третье положение (см. таблицу 1.2). В случае соединения **2** атомом углерода во втором положении может стать C1 в оксаламидном фрагменте, а атом азота и заместитель в третье положение хиназолина может доставить, например, анилин (схема 2.2). Придерживаясь этой стратегии, мы приступили к созданию хиназолин-4-онов.

Схема 2.2



2.3.1 Синтез 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов из *N*¹-(2-карбоксифенил)-*N*²-(арил)оксаламидов

Согласно стратегии, показанной на схеме 2.2, *N*¹-(2-карбоксифенил)-*N*²-(арил)оксаламиды **2b-m** были превращены в 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-оны **3** реакцией с анилинами в полифосфорной кислоте при 170 °С (схема 2.3) [143, 144]. Разнообразие синтезированных соединений **3** отображено в таблице 2.3. Фрагменты спектров ЯМР ¹H и ¹³C с отнесением сигналов для хиназолинона **3l** изображены на рисунке 2.1. Рисунок ПЗ в Приложении 3 демонстрируют полный спектр ЯМР ¹H для хиназолинона **3o**. На рисунке П4 приведён масс-спектр высокого разрешения (МСВР) матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ) для **3o**.

Схема 2.3

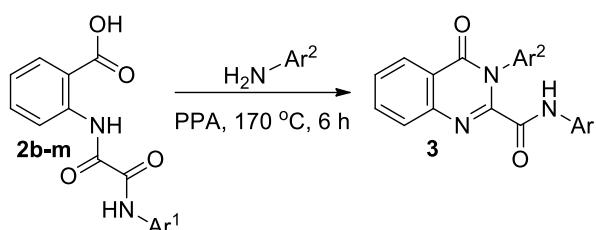


Таблица 2.3 Синтез 2-карбокسانيлидо-3-арилхиназолин-4-онов по схеме 2.3

№	Ar ¹	Ar ²	3	ВЫХОД, %
1	4-BrC ₆ H ₄	Ph	3a	63
2	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	3b	65
3	2-BrC ₆ H ₄	2-MeC ₆ H ₄	3c	62
4	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	3d	79
5	4-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	3e	68
6	4-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	3f	80
7	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	3g	64
8	4-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	3h	69
9	3-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	3i	73
10	3-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	3j	82
11	2-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	3k	73
12	2-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	3l	60
13	2-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	3m	65
14	2-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	3n	60
15	4-FC ₆ H ₄	Ph	3o	65
16	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	3p	71
17	2-FC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	3q	66
18	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3r	67

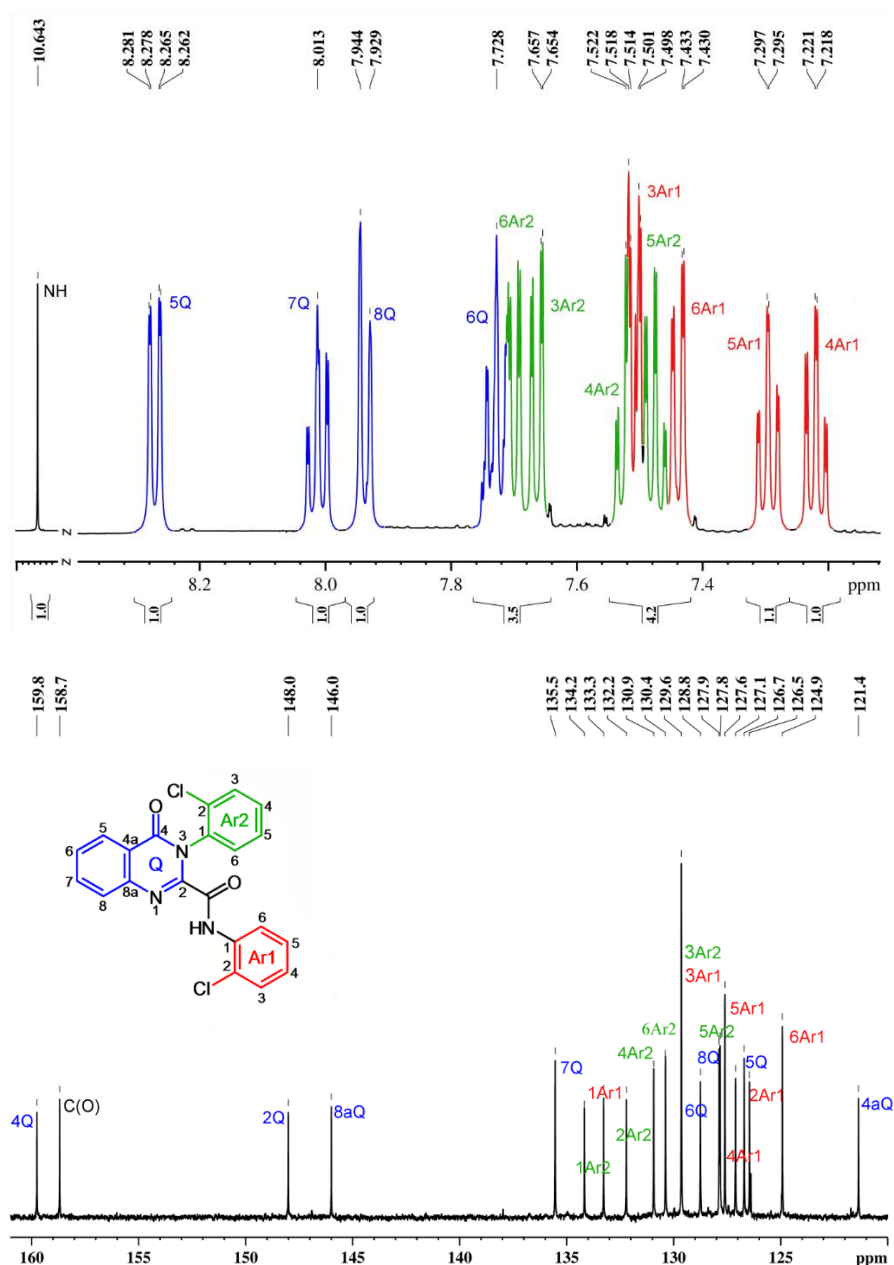


Рисунок 2.1 Фрагменты спектров ЯМР ^1H (вверху) и ^{13}C (внизу) (500 МГц, ДМСО, 303К) с соотнесением сигналов для 2-(карбокс-2-хлоранилидо)-3-(2-хлорфенил)хиназолин-4-она **3l**.

Строение соединений **3b** и **3q** изучено методом РСА [143, 145, 146]. Соединение **3b** образует сольват с ДМСО в соотношении 1:1 (рис. 2.2a), а соединение **3q** кристаллизуется индивидуально (рис. 2.2b). Геометрии обеих молекул достаточно близки и отличаются в основном углами разворота арильных фрагментов, что видно из их условного наложения (рис. 2.3).

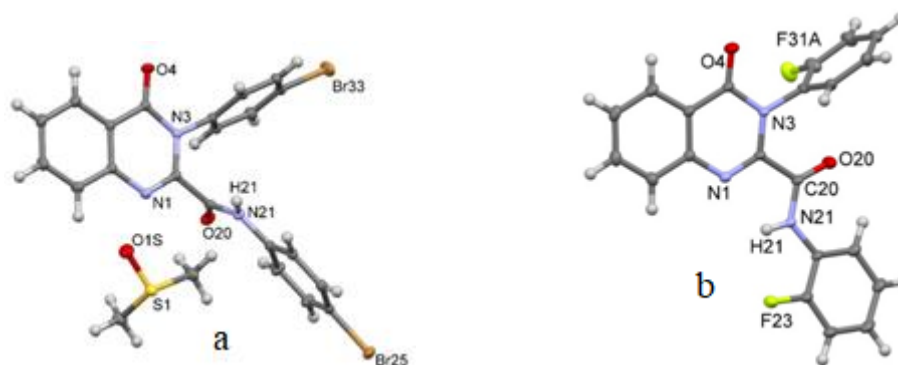


Рисунок 2.2 Молекулярные структуры а) 2-(карбокс-4-броманилидо)-3-(4-бромфенил)хиназолин-4-она (**3b**) (сольват с ДМСО) и б) 2-(карбокс-2-фторанилидо)-3-(2-фторфенил)хиназолин-4-она (**3q**) в кристаллах.

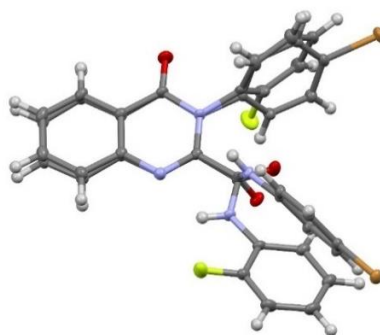
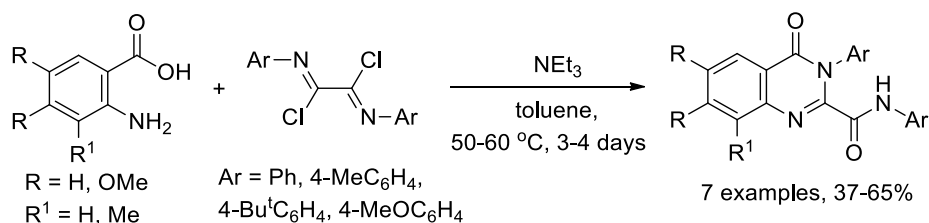


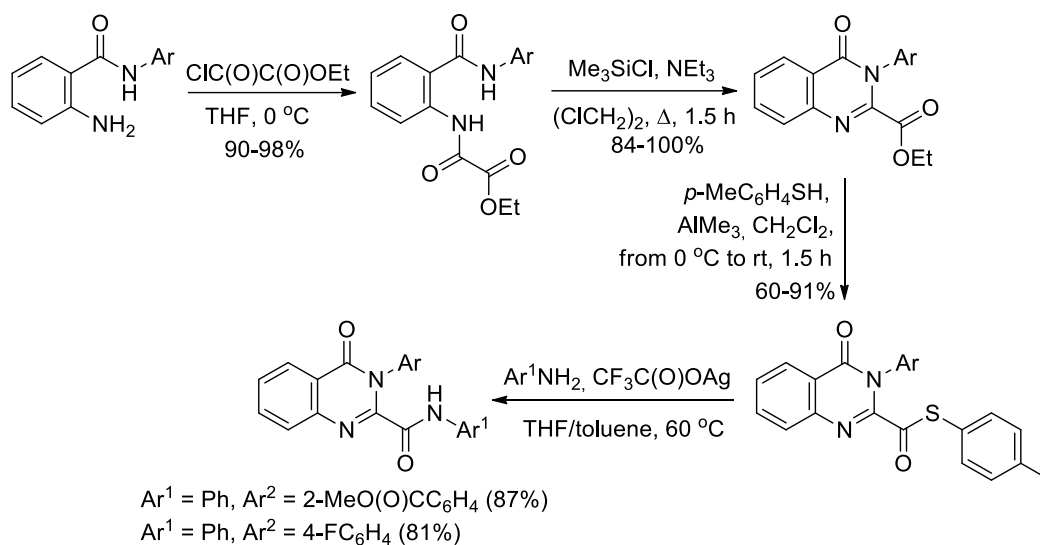
Рисунок 2.3 Наложение молекулярных структур **3b** и **3q** (данные PCA).

Все соединения **3**, синтезированные в данной работе, являются новыми. Анализ литературы обнаружил лишь небольшое количество 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов, полученных другими методами. 2-Карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-оны с одинаковыми арильными заместителями были получены из эквимольных количеств антралиновой кислоты и оксалдиимидоилдихлоридов в толуоле с NEt_3 при 50-60 °C в течение 3-4 дней (схема 2.4) [147, 148].

Схема 2.4



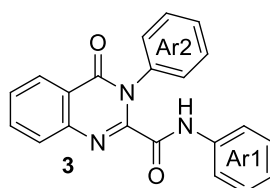
Путь к 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онам с разными арильными заместителями, изображённый на схеме 2.5, не является простым и носит частный характер [149].



Все синтезированные соединения **3** (см. схему 2.3 и табл. 2.3) были проверены на цитотоксическую активность в отношении клеточных линий M-Hela и Chang liver [143, 150]. Эксперименты для каждого соединения в концентрациях 100-1 микромоль/л (μM) проводились трижды. В таблице 2.4 приведены данные IC_{50} (концентрации полумаксимального ингибирования роста клеток) для соединений **3**. По отношению к клеткам эпителиоидной карциномы шейки матки значение IC_{50} для соединения **3h** оказалось сопоставимо с IC_{50} для препарата сравнения доксорубина, а для соединений **3p** и **3q** – с IC_{50} для тамоксифена. Важно отметить, что по отношению к клеточной линии Chang liver все тестируемые соединения **3** оказались нетоксичными (или малотоксичными, как **3b**) в отличие от доксорубина и тамоксифена. Мы попытались установить закономерность в цитотоксическом действии на клетки M-Hela соединений **3** в зависимости от наличия того или иного атома галогена (Br, Cl, F) в арильных фрагментах, в зависимости от положения атомов галогена в арильном фрагменте (*пара*, *мета*, *орто*) и в зависимости от того, в каком арильном фрагменте атом галогена находится (Ar^1 или Ar^2). Из таблицы 2.4 видно, что соединения с бромным заместителем в Ar^1 (см. строки 1-3) в любом сочетании с заместителями в Ar^2 (H, Me, Br) проявляют цитотоксическую активность по отношению к M-Hela, чего не скажешь про атомы хлора (см. строки 4-6 и 9-14) и фтора (строка 15) в Ar^1 , которые делают соединения **3** активными лишь в сочетании с атомами F в Ar^2 (см. строки 7, 8, 16, 17). При этом соединения **3** с атомом хлора в *орто* положении Ar^1 даже при наличии атомов фтора в Ar^2 не проявляют цитотоксичности на M-Hela (см. строки 13, 14), что можно связать с влиянием стерического эффекта на конформацию молекулы, а как следствие, и на биологические свойства. Значительно более компактный атом фтора в *орто*-положении Ar^1 не оказывает значительного влияния на цитотоксическое действие соединений (см. строки 16, 17). Из данных таблицы 2.4 можно заметить значительную

разницу в цитотоксической активности соединений **3** с атомами фтора в *пара* и *орто* положениях Ar² (строки 7 и 8). Большую цитотоксическую активность соединения **3h** по сравнению с **3g** можно объяснить совокупностью эффектов, обусловленных наличием атома фтора в *орто* положении Ar², таких как стерический, индукционный, электростатический. Из анализа данных микробиологического исследования можно ожидать улучшенных показателей для соединения с бромным заместителем в *пара* положении Ar¹ и фторным заместителем в *орто* положении Ar²; работа в данном направлении проводится.

Таблица 2.4 Цитотоксическое действие 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов **3** на раковые и нормальные клеточные линии человека



№	Ar ¹	Ar ²	3	IC ₅₀ (μM)	
				M-Hela	Chang liver
1	4-BrC ₆ H ₄	Ph	3a	35.1±2.9	>100
2	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	3b	47.2±3.6	86±7.1
3	2-BrC ₆ H ₄	2-MeC ₆ H ₄	3c	54.0±4.4	>100
4	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	3d	>100	>100
5	4-ClC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	3e	>100	>100
6	4-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	3f	>100	>100
7	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	3g	90.0±6.9	>100
8	4-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	3h	6.8±0.6	>100
9	3-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	3i	>100	>100
10	3-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	3j	>100	>100
11	2-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	3k	>100	>100
12	2-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	3l	>100	>100
13	2-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	3m	>100	>100
14	2-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	3n	>100	>100
15	4-FC ₆ H ₄	Ph	3o	>100	>100
16	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	3p	27.0±2.1	>100
17	2-FC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	3q	30.0±2.8	>100
18	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3r	>100	>100
			доксорубицин	3.0±0.1	1.3±0.1
			тамоксифен	28.0±2.5	46.2±3.5

Таким образом, разработан эффективный метод синтеза и получен широкий ряд 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов, среди которых найдены вещества с цитотоксической активностью в отношении клеточной линии эпителиоидной карциномы шейки матки при отсутствии токсичного действия на клетки печени человека.

2.3.2 Синтез 3-арилхиназолин-4-онов из *N*-(2-карбоксифенил)оксаламида

Аналогично синтезу хиназолинов **3** (см. схему 2.3) в реакциях производного антраниловой кислоты **2a** с анилинами в тех же условиях можно было ожидать образования 2-карбоксамидо-3-арилхиназолин-4-онов **3s**, однако из реакций выделяли 3-арилхиназолины **4** (схема 2.6, табл. 2.5) [151]. Характеристичным сигналом в спектрах ЯМР ^1H этих соединений является синглет в области 8.29-8.54 м.д., соответствующий протону во втором положении хиназолиновой системы. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C для **4f** приведены на рисунках П5 и П6 в Приложении 3. Структура хиназолинона **4h** установлена методом РСА (рис. 2.4).

Схема 2.6

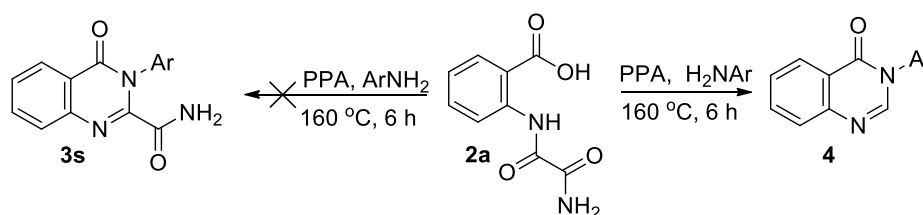


Таблица 2.5 Синтез 3-арилхиназолин-4-онов по схеме 2.6

№	Ar	4	ВЫХОД, %
1	4-MeC ₆ H ₄	4a	79
2	2-MeC ₆ H ₄	4b	86
3	2-BrC ₆ H ₄	4c	81
4	4-ClC ₆ H ₄	4d	88
5	2-ClC ₆ H ₄	4e	92
6	2-FC ₆ H ₄	4f	81
7	3-NO ₂ C ₆ H ₄	4g	82
8	2-NO ₂ C ₆ H ₄	4h	79
9	5-Cl-2-NO ₂ C ₆ H ₃	4i	80

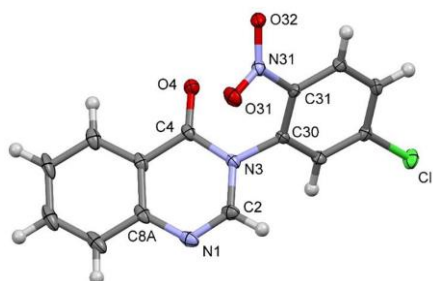
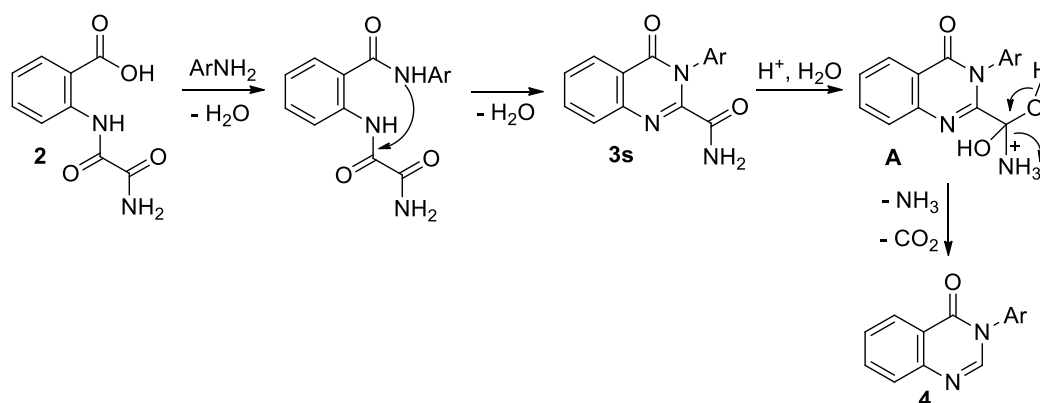


Рисунок 2.4 Молекулярная структура 3-(5-хлор-2-нитрофенил)хиназолин-4-она (**4i**) в кристалле.

Возможно, до стадии образования соединения **3s** процесс идёт аналогично формированию других соединений **3**. Далее, по-видимому при выделении продукта, в

процессе обработки реакционной смеси водой, происходит протонирование аминогруппы и присоединение воды по карбонильной связи в амидной функции (см. структуру **A** на схеме 2.7), что завершается выделением аммиака и углекислого газа, обусловленного разрывом C-N и C-C связей. Таких процессов не происходило, или они не были определяющими результатом реакции, в соединениях **3** с анилидным фрагментом во втором положении хиазолинов, описанных в таблице 2.3, что может быть связано с бóльшей делокализацией неподелённой электронной пары (НЭП) на анилидном атоме азота по сравнению с амидным, что затрудняет его протонирование. Отметим, однако, что нам не удалось выделить из реакционных смесей соединений **3** с донорными заместителями в анилидном фрагменте (см. табл. 2.3), предположительно по той причине, что в этих случаях разрыв связи всё же имел место и в реакционных смесях находились как продукты **3**, так и **4**.

Схема 2.7



3-Арилзамещённые хиазолин-4-оны без заместителей во втором положении в основном получают реакциями *орто*-аминобензанилидов с различными поставщиками атома углерода (см. строки 11, 24, 26, 27, 29-32, 41, 42, 46, 48, 49 в табл. 1.1 Главы 1 (Литературный обзор)). Поставщик атома углерода не нужен, когда недостающий для построения хиазолиновой системы атом углерода уже имеется в заместителе, как в нашем случае. В п. 1.3.2.3 Главы 1 описана катализируемая палладий содержащим гетерогенным катализатором реакция между этил-*орто*-изоцианобензоатом и аминами, в том числе анилинами, в которой изоцианогруппа становится источником как азота, так и углерода (схема 1.71 [106]). На схеме 1.76 изображено катализируемое хлоридом меди превращение производного *орто*-аминобензанилида с 5-метилфуран-2-карбальдегидом заместителем во втором положении, поставляющим атом углерода в формирование хиазолиновой системы [114]. Других случаев формирования 3-арилхиазолин-4-онов при просмотре современной литературы не обнаружено. Наш метод выгодно отличается от двух предыдущих [106, 114], не требующих источника углерода, отсутствием в системе

металлокатализатора. Кроме того, его характеризуют лёгкость получения основного реагента (*N*-(2-карбоксифенил)оксаламид получен в две стадии из коммерчески доступных *орто*-нитробензальдегида и амида хлоруксусной кислоты (см. схему 2.1 и пункты 2.1 и 2.2 Главы 2 (Обсуждение результатов)), доступность анилиновых производных, поставляющих в образование хинолиновой системы атом азота и заместитель в третье положение и обеспечивающих разнообразие продуктов.

2.3.3 Синтез 3-(*орто*-аминофенил)хиназолин-4-онов и бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов из 3-(*орто*-нитрофенил)хиназолин-4-онов

После кипячения хиназолинов **4g** и **4h** с *орто*-нитрогруппой в арильном заместителе с дитионитом натрия в водно-диоксановой среде экстракцией этилацетатом с дальнейшим удалением растворителя и очисткой продукта колоночной хроматографией были выделены 3-(*орто*-аминофенил)хиназолин-4-оны **4i** и **4j** (схема 2.8). Увеличение времени реакции приводило к осаждению в реакционных смесях конденсированных бензимидазохиназолиновых продуктов **5a** и **5b** (схема 2.9, выходы продуктов соответствуют времени реакции 45 часов) [142]. В этой реакции можно было ожидать образования продуктов, изображённых на схеме 2.10, однако этого не происходило (суммарный выход продуктов **4i,j** и **5a,b** всегда был близок к количественному; продукты **4i,j** выделяли экстракцией фильтрата после отделения **5a,b**). Спектральные характеристики соединений **5** совпали с описанными в литературе [94, 103]. Рисунки П7 и П8 в Приложении 3 демонстрируют спектры ЯМР ^1H соединений **4i** и **5a**. Синглет от протона во втором положении хиназолиновой системы, характерный для соединений **4**, исчезает в спектрах соединений **5**.

Схема 2.8

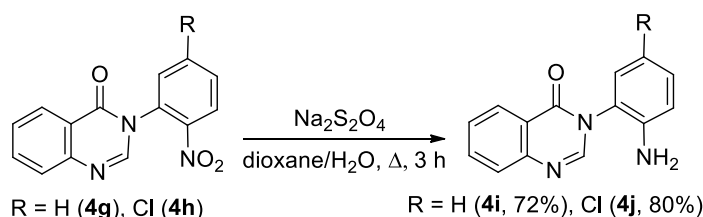
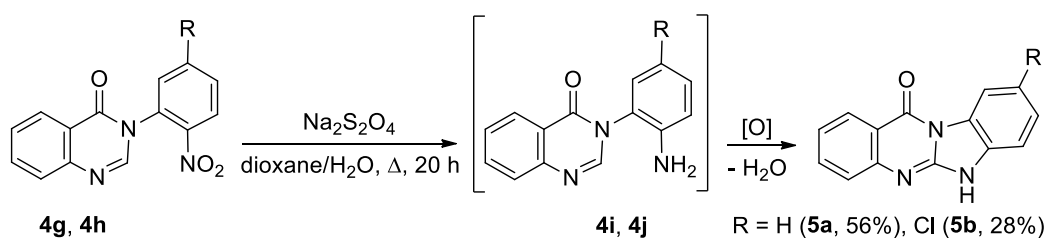
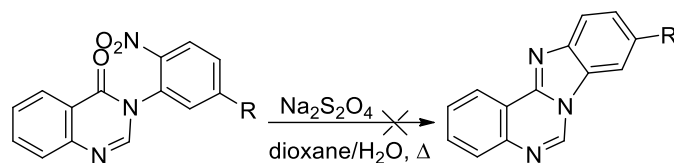


Схема 2.9





С целью увеличения выходов продуктов **5a** и **5b** мы попробовали новую восстановительную систему, а именно Zn/AcOH (схема 2.11). При использовании этой системы при значительном сокращении времени реакции выходы продуктов **5a** и **5b** были увеличены с 56 и 28% до 91 и 82% соответственно. Путь превращения соединений **4** в **5** с участием Zn/AcOH показан на схеме 2.12

Схема 2.11

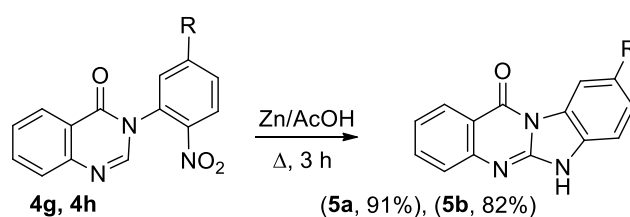
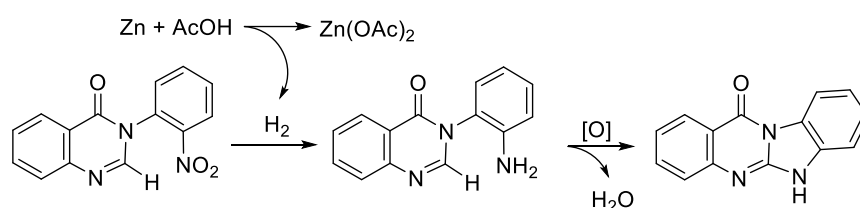


Схема 2.12



Соединения **5** хотя и описаны в литературе, но получены другими методами [94, 103, 152-161]. Бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-оны получают термической перегруппировкой 1-циано-2-ариллиндазол-3-онов (схема 2.13) [153, 154], реакциями хлорангидрида антраниловой кислоты с 2-хлорбензимидазолом (схема 2.14) [155], *орто*-бромбензойной кислоты или хлорангидридов *орто*-фторбензойных кислот с 2-аминобензимидазолами (схемы 2.15 [156] и 2.16 [157]), изатоевого ангидрида или *орто*-изотиоцианобензоатов с *орто*-фенилендиаминами (схемы 2.17 [158] и 2.21 [159]), *орто*-бром-*N*-(2-галофенил)бензамидов с цианамидом (схема 2.19) [160]. Есть несколько методов получения бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-она из функционализированных хиназолинонов [94, 103, 161], среди которых наш метод отличается оригинальностью подхода (см. рис. 2.5). Все ранее описанные методы выстроены на элиминировании атома Hal (Br на рис. 2.5) от *орто*-положения анилинового фрагмента молекулы и атома водорода от аминогруппы во втором положении хиназолина [103, 161] или атома галогена (Br или I на рис. 2.5) от *орто*-галогенфениламинного фрагмента во втором положении хиназолина и атома водорода от третьего положения хиназолина [94, 103] в процессах с участием йодида меди(I). Наш *one-pot* метод заключается в восстановлении нитрогруппы в анилиновой части

молекулы с последующим замыканием в кольцевую систему. Его достоинством можно считать выделение воды, а не галогенводородов на стадии замыкания, что делает метод более экологичным по сравнению с описанными в литературе [94, 103, 161]. Повышенный интерес к синтезу бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-она и его производных не случаен, и связан он, прежде всего, с их биологической активностью. Бензимидазохиназолинон **5a** является 6-дезоксо-6-азааналогом природного алкалоида триптантрина (см. рис. 1.3 в п. 1.3.1 Главы 1), и, имея сходство в структуре, он имеет и сходные с триптантрином биологические свойства [103]. Производные бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-она показали значительную антипролиферативную активность и могут рассматриваться как противоопухолевые агенты [156], и высокую иммуносупрессивную активность, полезную при лечении аутоиммунных заболеваний [162].

Схема 2.13

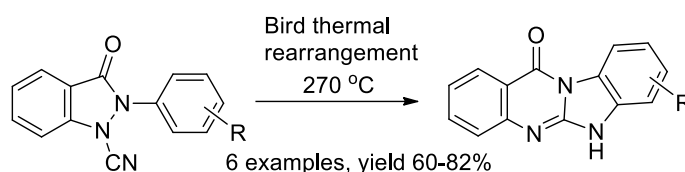


Схема 2.14

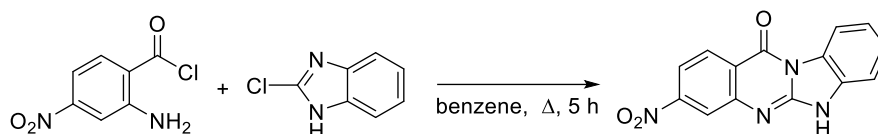


Схема 2.15

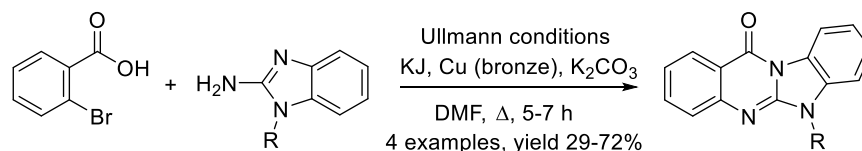


Схема 2.16

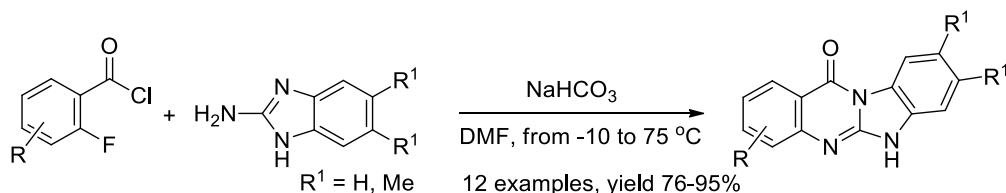


Схема 2.17

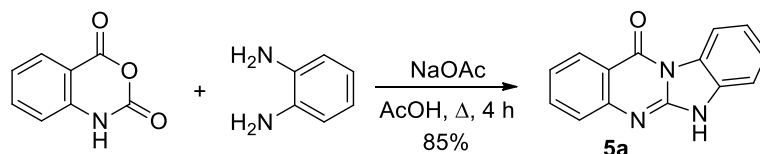


Схема 2.18

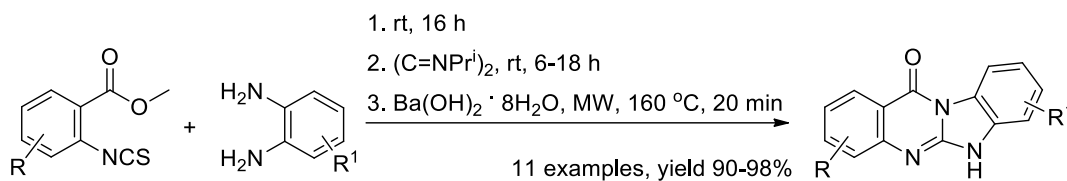


Схема 2.19

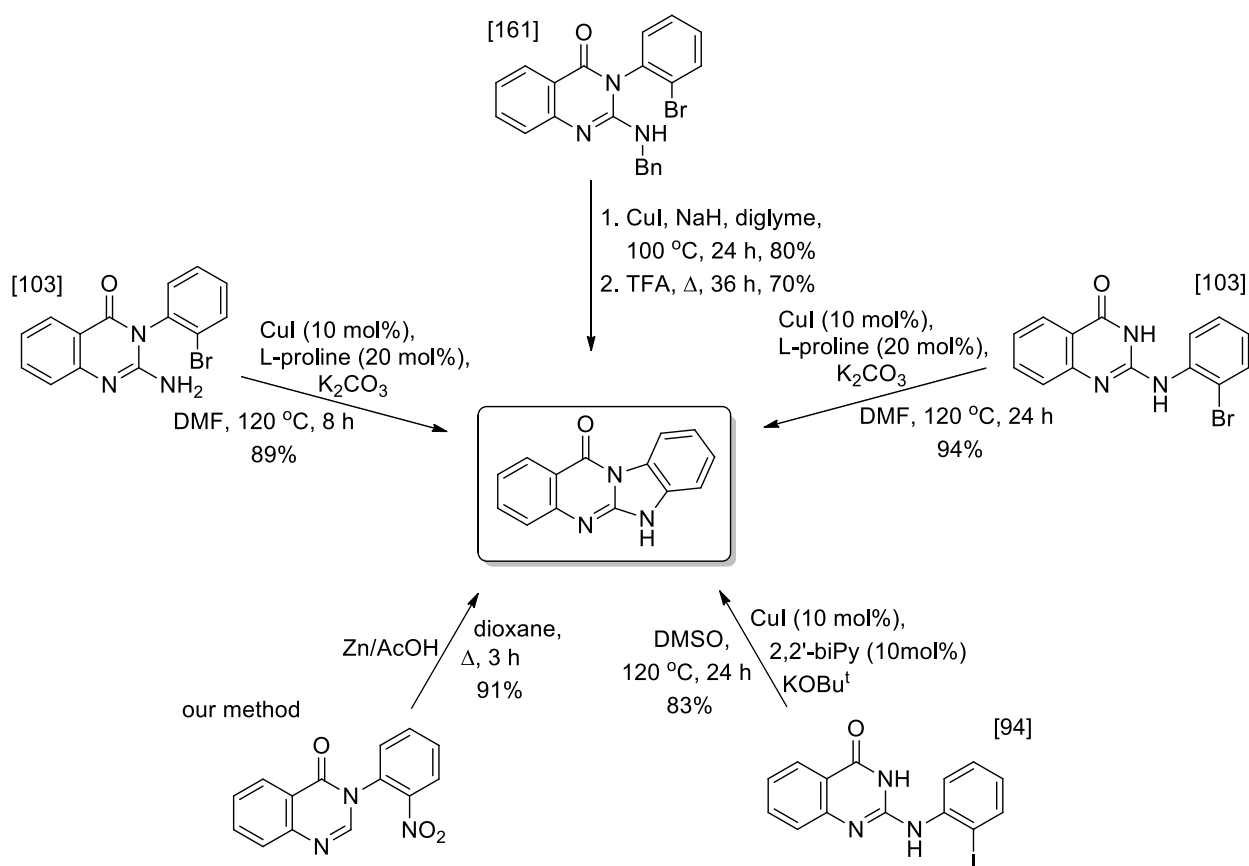
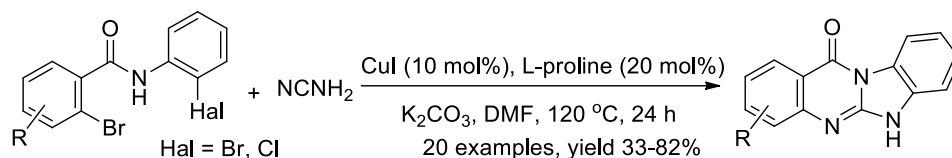


Рисунок 2.5 Функционализированные хиназолин-4-оны в синтезе бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-она.

С целью увеличения разнообразия структур **5**, мы предприняли попытку получения галогенированных в бензольное кольцо хиназолинового фрагмента продуктов. Такого рода галогенированные продукты могут быть применены для дальнейших модификаций в процессах синтеза фармакологически значимых веществ. Реакции кросс-сочетания Негиши, Хека, Соногашира, Сузуки-Мияура, Стилле, Кумада-Такао-Корриу позволят

заменить галоген на алкильную, алкенильную, алкинильную или арильную группы. Для получения галогенированных в бензольное кольцо хиназолинового фрагмента продуктов на начальных этапах синтеза можно воспользоваться схемой 2.1, заменив в ней *орто*-нитробензальдегид на его галогенированные производные. Изучив цены галогенированных *орто*-нитробензальдегидов в каталоге *Thermo Fisher Scientific* (11.20 \$/г для 5-бром-*орто*-нитробензальдегида, 8.48 \$/г для 5-хлор-*орто*-нитробензальдегида, 27.00 \$/г для 4-бром-*орто*-нитробензальдегида, 37.36 \$/г для 4-хлор-*орто*-нитробензальдегида, 50.00 \$/г для 6-хлор-*орто*-нитробензальдегида против 0.74 \$/г для *орто*-нитробензальдегида), мы посчитали этот путь нерациональным и изменили ход синтеза, получив сначала *N*-(2-карбоксифенил)оксаламид **2a** по схеме 2.1, а затем бромлируя и хлорируя его молекулярным бромом и хлором. В результате галогенирования **2a** региоселективно были получены 5-галоген-*N*-(2-карбоксифенил)оксаламиды **2n** и **2o** (схема 2.20). Соединения **2n,o** были превращены в 3-(*орто*-нитрофенил)хиназолин-4-оны **4k,l**, а последние под действием восстановительной системы Zn/AcOH превращались в бигетероциклы **6c,d** (схема 2.21).

Схема 2.20

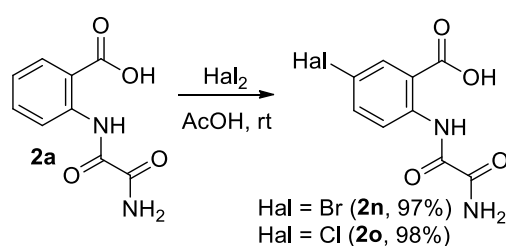
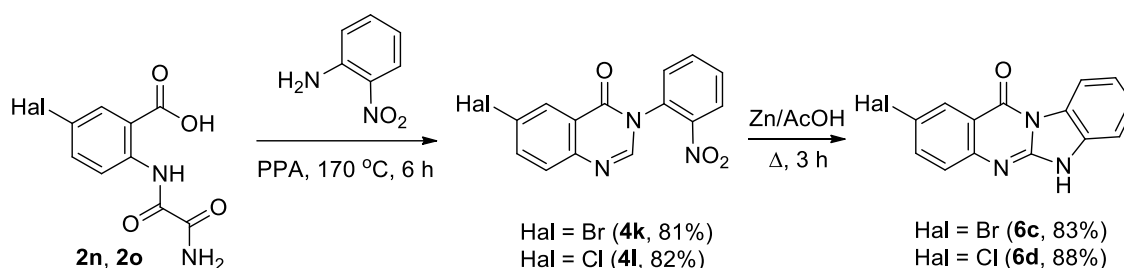


Схема 2.21

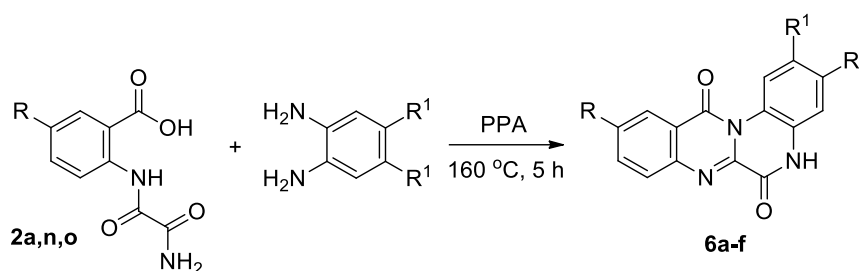


Таким образом, впервые в условиях восстановительной циклизации 3-(2-нитроарил)хиназолин-4-оны превращены в конденсированные бензимидазохиназолиновые бигетероциклы с известными биологическими свойствами – 6-дезоксо-6-азааналоги природного соединения триптантрина, используемого в медицине.

2.3.4 Синтез хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионов из *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов и *орто*-фенилендиаминов

N-(2-Карбоксифенил)оксаламиды **2a,n,o** были введены в реакцию с *орто*-фенилендиаминами в ПФК при 160 °С с целью выявления влияния второй аминогруппы на процесс. Из реакций с близкими к количественным выходами выделяли соединения с редко встречающейся бигетероциклической системой, а именно хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионы **6** (схема 2.22, таблица 2.6), структура одного из которых была установлена методом РСА (рис. 2.6) [151]. Спектры ЯМР этого соединения приведены на рисунках П9 и П10 в Приложении 3. Путь образования этих конденсированных хиноксалинохиназолиновых бигетероциклов изображён на схеме 2.23.

Схема 2.22

Таблица 2.6 Синтез хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионов по схеме 2.22

№	R	R ¹	6	ВЫХОД, %
1	H	H	6a	97
2	H	Me	6b	80
3	H	Cl	6c	85
4	H	F	6d	82
5	Br	H	6e	91
6	Cl	H	6f	93

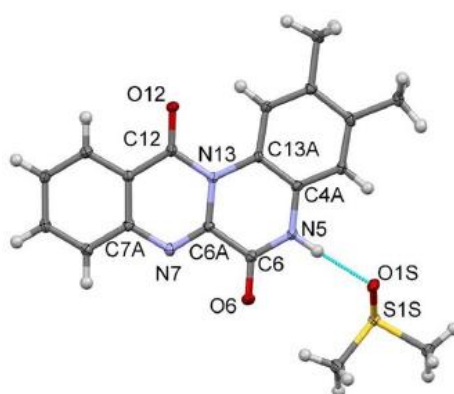
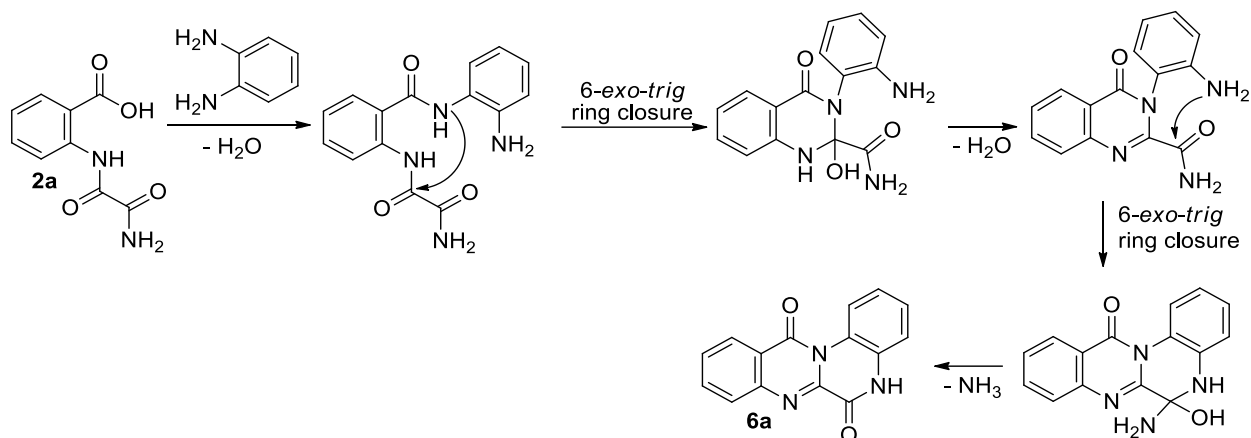
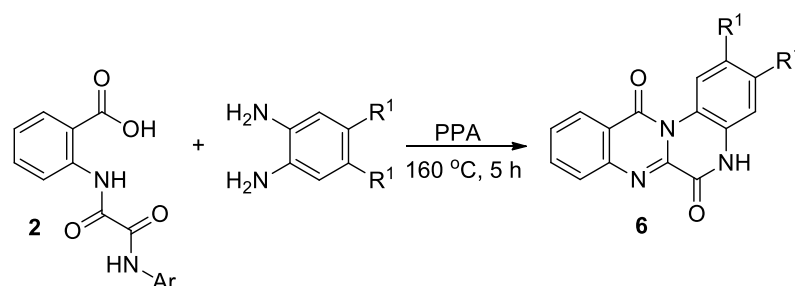
Рисунок 2.6 Молекулярная структура 2,3-диметилхиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-диона (**6b**) (сольват с ДМСО) в кристалле.

Схема 2.23



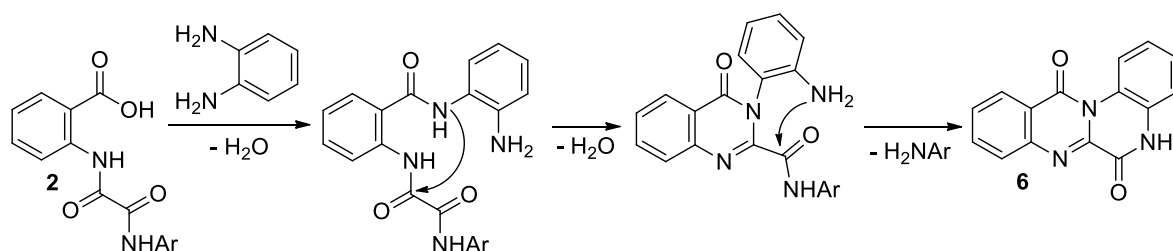
Когда в реакции с *o*-ФДА использовали N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(арил)оксаламиды, получали аналогичные результаты (см. схему 2.24 и таблицу 2.7) [163]. В этих случаях на последней стадии, по-видимому, происходит выделение анилина или его производных, как изображено на схеме 2.25. Все полученные соединения **6** являются новыми и подобные структуры не описаны в доступной литературе.

Схема 2.24

Таблица 2.7 Синтез хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионов по схеме 2.24

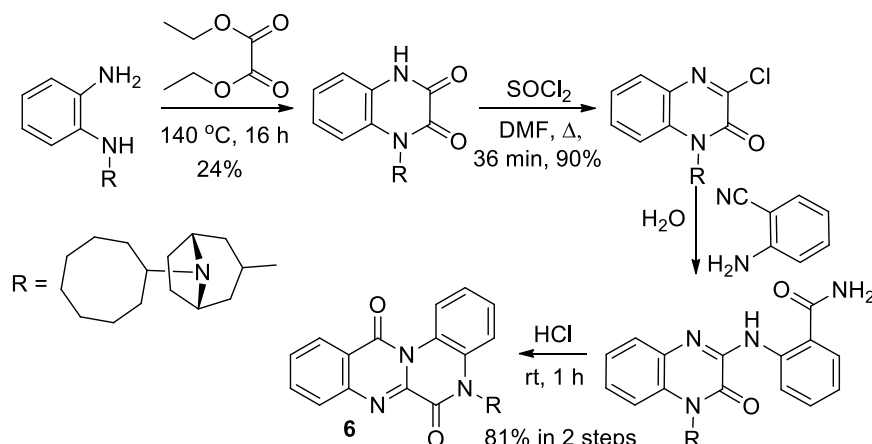
№	Ar	2	R ¹	6	ВЫХОД, %
1	Ph	2b	H	6a	41
2	2-BrC ₆ H ₄	2f	H	6a	72
3	4-FC ₆ H ₄	2j	H	6a	68
4	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2m	H	6a	47
5	4-FC ₆ H ₄	2j	Me	6b	69
5	4-ClC ₆ H ₄	2g	Cl	6c	74
7	2-FC ₆ H ₄	2k	F	6d	51

Схема 2.25



В литературе (патентной) обнаружен лишь один бигетероцикл, аналогичный **6**, который получен другим способом и отличается от наших наличием заместителя при пятом атоме азота (схема 2.26) [164].

Схема 2.26



Таким образом, в реакциях *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов с *орто*-фенилендиаминами получены конденсированные бигетероциклические соединения с редкой хиноксалиноно-хиназолиноновой системой.

Выше в этой главе мы показали роль *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов в создании хиназолин-4-оновых структур и конденсированных бигетероциклов с хиназолин-4-оновым гетероциклом в составе. Далее будем обсуждать комплексообразующий потенциал *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов.

2.4 *N*-(2-Карбоксифенил)оксаламиды в комплексообразовании с CuCl_2 и создании координационных полимеров

Наличие карбоксильной группы в составе *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов **2** предполагает участие её в процессах солеобразования, в том числе с переходными металлами (металлами побочных подгрупп периодической системы Менделеева с электронами на *d* и *f* орбиталях), которые, в свою очередь, будут участвовать в координации второго атома кислорода карбоксильной группы или других атомов в составе молекулы. В составе соединений **2** помимо карбоксильной группы в координации с переходными металлами может участвовать и оксаламидный фрагмент, который в растворах может существовать в двух таутомерных формах (рис. 2.7), что увеличивает дентатность лигандов (способность координироваться к атому металла несколькими атомами) и их способность к образованию координационных полимеров (КП) и металл-органических каркасных структур (MOF) (координационными полимерами в современной координационной химии принято называть одномерные (распространяющиеся в одном направлении, 1D) MOF).

Соединения **2** являются НЗ лигандами (H_3L) с шестью атомами (4 атома О и 2 атома N), способными координироваться к переходным металлам.

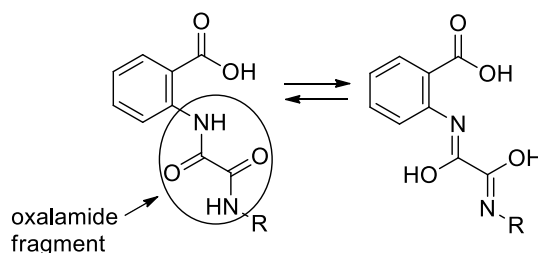


Рисунок 2.7 Возможное таутомерное равновесие в растворах *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов.

2.4.1 Синтез триэтиламмониевых солей *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов

Производные бензойной кислоты **2** (в этом и следующем пункте *N*-(2-карбоксифенил)оксаламиды **2** удобнее называть производными бензойной кислоты, так как будет рассматриваться участие лишь карбоксильной группы в солеобразовании и комплексообразовании) трудно растворимы в каких-либо растворителях, поэтому прежде чем вводить их в реакции с солями переходных металлов мы перевели их в водорастворимые триэтиламмониевые соли **7** (схема 2.27, таблица 2.8). Триэтиламмониевая соль **7f** охарактеризована методом PCA (рис. 2.8).

Схема 2.27

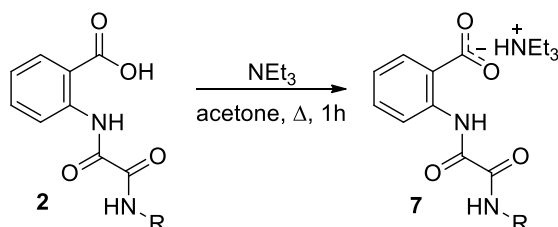


Таблица 2.8 Синтез триэтиламмониевых солей *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов по схеме 2.27

№	R	продукт 7*
1	H	7a
2	Ph	7b
3	2-MeC ₆ H ₄	7c
4	4-MeOC ₆ H ₄	7d
5	4-ClC ₆ H ₄	7e
6	4-FC ₆ H ₄	7f
7	2-FC ₆ H ₄	7g
8	4-EtO(O)CC ₆ H ₄	7h

*Остатки после испарения ацетона и NEt_3 из реакционных смесей представляли собой спектрально чистые образцы **7**, которые без дополнительной очистки использовали для дальнейших превращений.

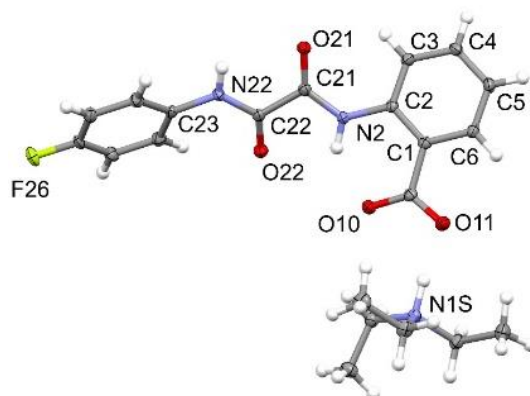


Рисунок 2.8 Молекулярная структура триэтиламмониевой соли **7f** в кристалле.

Полученные триэтиламмониевые соли были использованы в комплексообразовании с хлоридом двухвалентной меди ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), что будет обсуждено в следующем пункте.

2.4.2 Триэтиламмониевые соли *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов в комплексообразовании с хлоридом двухвалентной меди

Исходя из литературных данных по карбоксилатным комплексам меди можно предположить образование моноядерных [165, 166] (рис. 2.9а) и биядерных [167-170] (рис. 2.9б) структур в случае взаимодействия **7** с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

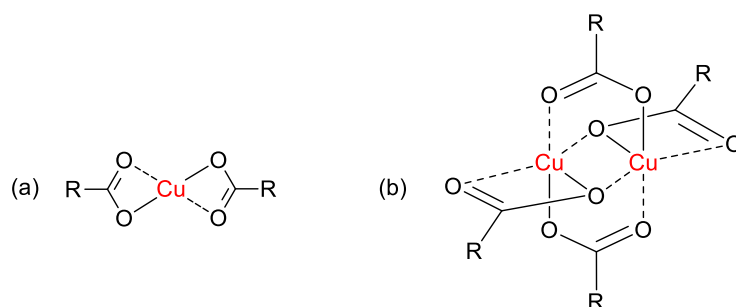


Рисунок 2.9 Схематичное изображение (а) моноядерных и (б) биядерных карбоксилатных комплексов Cu(II) .

Медные комплексы биядерной структуры $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ с *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидными лигандами **8** были получены смешением водных растворов солей **7** и $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ при комнатной температуре (схема 2.28, табл. 2.9) [171, 172]. Структура комплекса **8g** была установлена методом РСА (рис. 2.10). Остальные комплексы имели сходные с ним свойства. Молекула биядерного комплекса **8g** центросимметрична. Симметрично независимая часть молекулы представляет собой один атом меди, два лиганда и одну молекулу воды. Координация атома меди лигандами происходит с участием

обоих атомов кислорода карбоксильной группы, при этом оксаамидный фрагмент лиганда не задействован в комплексообразовании.

Схема 2.28

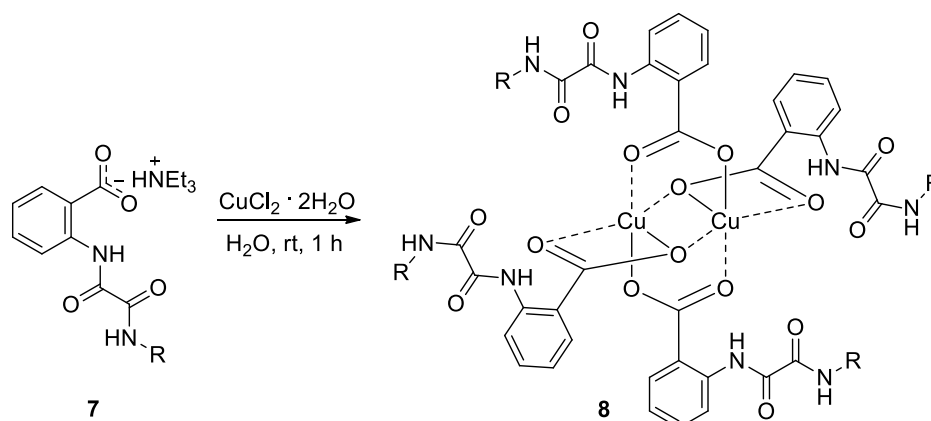


Таблица 2.9 Синтез биядерных медных комплексов *N*-(2-карбоксифенил)оксаамидов по схеме 2.28

№	R	8	ВЫХОД, %
1	H	8a	93
2	Ph	8b	94
3	2-MeC ₆ H ₄	8c	95
4	4-MeOC ₆ H ₄	8d	96
5	4-ClC ₆ H ₄	8e	98
6	4-FC ₆ H ₄	8f	97
7	2-FC ₆ H ₄	8g	97
8	4-EtO(O)CC ₆ H ₄	8h	96

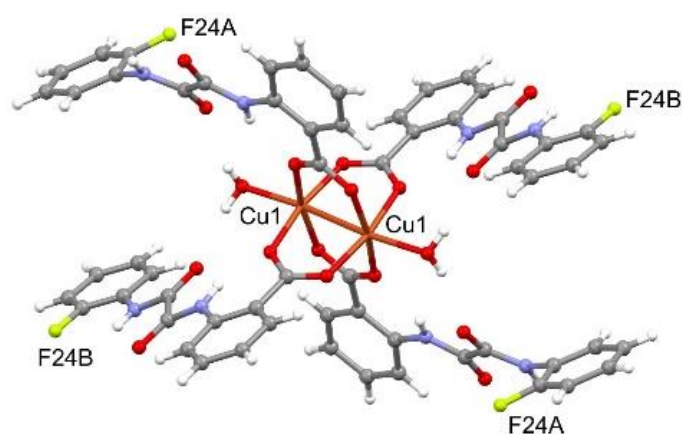


Рисунок 2.10 Молекулярная структура биядерного медного комплекса **8g**.

2.4.3 *N*-(2-Карбоксифенил)оксаламиды в качестве лигандов при создании координационных полимеров

Учитывая возможность атома меди расширять координационную сферу и полиидентатную природу лиганда, мы использовали комплексы **8a-h** для конструирования КП. Длительное нагревание растворов комплексов **8a-h** в ДМСО при температуре 165 °С в открытой посуде приводило к образованию углеподобных твёрдых тугоплавких (т. пл. > 400 °С) масс с наличием сходных полос поглощения в ИК спектрах и близких значений отношения меди и серы в них, определённых рентгено-флуоресцентным анализом. С помощью РСА была установлена структура КП **9h**, полученного на основе комплекса **8h** (рис. 2.11). Симметрично независимая часть триклинной элементарной ячейки КП **9h** содержит 4.5 атома Cu, 3 молекулы лиганда, 2 молекулы ДМСО и 1.5 молекулы воды (см. рис. 2.11a). За счёт координационных связей в кристалле образуются centrosymmetric циклические кластеры, включающие восемь атомов меди (Cu1-Cu4 и их симметричные аналоги) (см. рис. 2.11b). Четыре атома Cu (атомы Cu2 и Cu3 и их симметричные аналоги) являются пятикоординированными, причём наряду с карбоксильными группами и оксаламидными фрагментами в молекулах лигандов в координации участвуют также молекулы ДМСО. Другие четыре атома Cu (атомы Cu1 и Cu4 и их симметричные аналоги) шестикоординированы и в их координации участвуют атомы O карбоксильных групп и атомы O и N оксаламидных фрагментов. Связывание кластеров в 1D-полимер осуществляется атомами Cu5 (см. рис. 2.12). Плоскость оксаламидного фрагмента лигандов незначительно отклоняется от плоскости 2-карбоксифенильного фрагмента, от которой существенно отклоняется плоскость фрагмента 4-EtO₂CC₆H₄, при этом двугранные углы между плоскостями двух ароматических фрагментов различаются заметным образом в лигандах А, В и С (обозначения см. на рис. 2.10a) и составляют 72.1(5)°, 68.7(3)° и 49.3(3)° соответственно. Фрагмент 4-EtO₂CC₆H₄ не участвует в координации с медью, и это является косвенным свидетельством того, что аналогичные КП были получены и с другими лигандами.

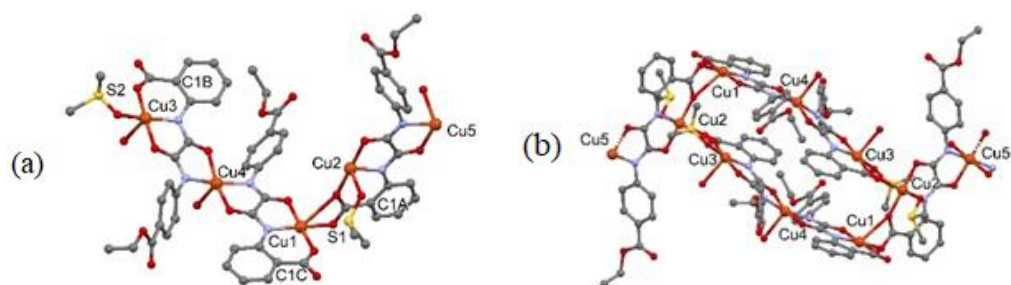


Рисунок 2.11 Молекулярная структура координационного полимера **9h** в кристалле: (a) асимметричная часть и (b) мономерное звено.

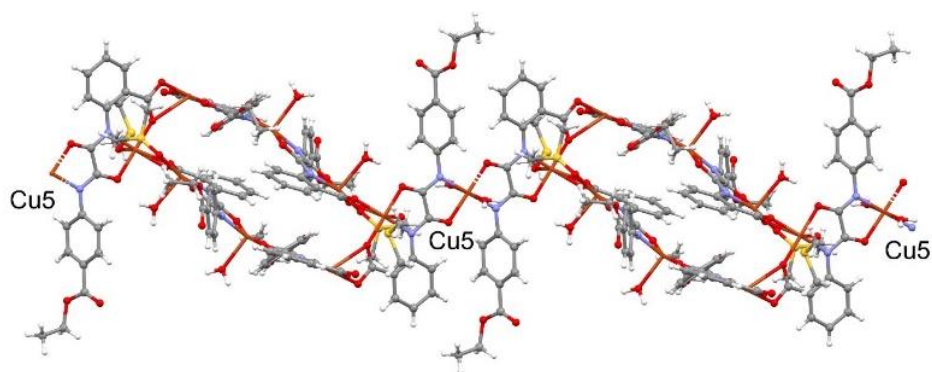


Рисунок 2.12 Фрагмент цепи 1D координационного полимера **9h**.

Все атомы О и N карбоксильных групп и оксаламидных фрагментов всех трёх независимых лигандов А, В и С в **9h** координированы к атомам Cu, и в кристалле практически отсутствуют свободные донорно-акцепторные группы, способные образовывать классические водородные связи, за исключением молекул воды. В таких условиях существенными становятся более слабые, но множественные водородные связи С–Н...О и контакты π ... π между ароматическими фрагментами. Совокупное действие водородных связей О–Н...О с участием молекул воды, водородных связей С–Н...О и π -контактов приводит к связыванию 1D координационных полимерных цепей и формированию 2D структур (рис. 2.13). Дальнейшее связывание двумерных слоёв друг с другом в трёхмерную супрамолекулярную структуру осуществляется только за счёт водородных связей типа С–Н...О. При таком типе упаковки появляются значительные пустоты (рис. 2.14). На самом деле эти пустоты заполнены молекулами ДМСО и H_2O , однако степень их разупорядоченности такова, что их можно считать «блуждающими растворителями». При этом общий объём пустот на элементарную ячейку оказался равным $1761,2 \text{ \AA}^3$, что при объёме элементарной ячейки $4621,4 \text{ \AA}^3$ составляет 38.1%, а наибольшая полость имеет объём 1740 \AA^3 (37.6%). При такой заполненности ячеек фактор упаковки Китайгородского оказывается значительно ниже принятых пределов (0.65-0.75) и равен 0.459. Полученные данные позволяют весьма оптимистично рассматривать это соединение и его ближайшие синтетические аналоги в качестве материалов для молекулярных фильтров и ёмкостей для хранения газов.

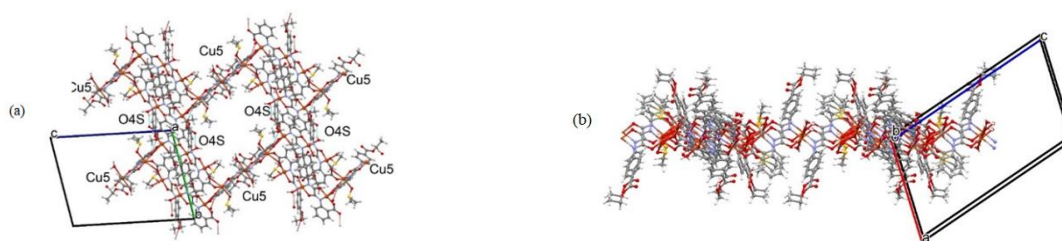


Рисунок 2.13 Две проекции ((a) вид по оси $0a$ и (b) вид по оси $0b$) двумерной молекулярной упаковки **9h** в кристалле.

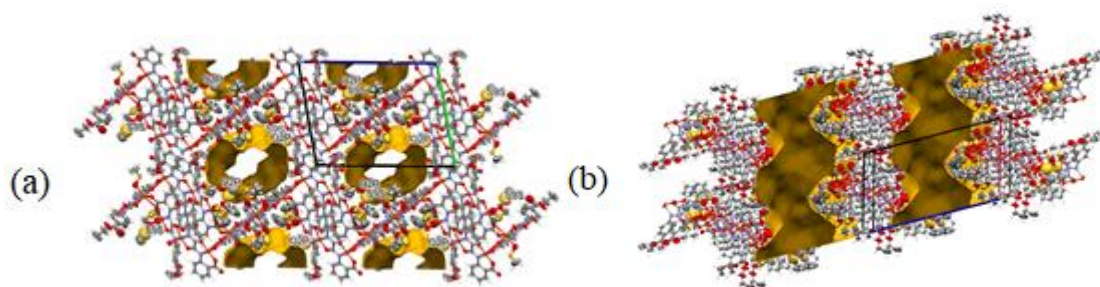


Рисунок 2.14 Две проекции (а и б) трёхмерной молекулярной упаковки в кристалле **9h** (потенциальные доступные для растворителя пустоты в кристалле затемнены).

Есть немного работ, описывающих структуры 1D координационных полимеров с оксаламидными производными бензойной кислоты в качестве лигандов. Например, в водно-этанольном растворе N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(3-диэтиламинопропил)оксаламида (H_3L^1), $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ и 2,2'-диамино-4,4'-бифтазола (L^2) при 60 °C был получен 1D координационный полимер состава $[4Cu \cdot 2L^1 \cdot 2L^2 \cdot 2NO_3 \cdot H_2O]_n$ (схема 2.29) [173]. Сходного состава полимер был выделен из водного раствора медно-натриевого комплексного соединения с N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(3-диэтиламинопропил)оксаламидным лигандом, тетраметилэтилендиамина и перхлората меди (схема 2.30) [174]. В обоих случаях дополнительный лиганд, помимо оксаламидного производного бензойной кислоты, был использован при конструировании координационного полимера. 1D Координационный полимер был получен в водном растворе N^1, N^2 -ди(2-карбоксифенил)оксаламида с нитратом никеля в присутствии гидроксида тетраэтиламмония ($[NEt_4]^+[OH]^-$) при 85 °C (схема 2.31) [175]. В отличие от полученного нами координационного полимера две карбоксильные группы симметричного лиганда участвуют в построении цепи полимера. С участием *орто*-(карбоксиформаидо)бензойной кислоты (H_3L) были получены координационные полимеры составов $[3Cu \cdot 2L \cdot 2Py \cdot 2H_2O]_n$ и $[3Cu \cdot 2L \cdot 2MeOH \cdot 2H_2O]_n$ (схема 2.32) [176]. Координационные полимеры состава $[2Cu \cdot L^1 \cdot 2L^2 \cdot 2H_2O]_n$ были получены при координации к меди N^1, N^2 -ди((диметиламино)пропил)оксаламида (H_2L^1) и терефталевой (H_2L^2) (схема 2.33a) или изофталевой (H_2L^2) (схема 2.33b) кислот [177].

Схема 2.29

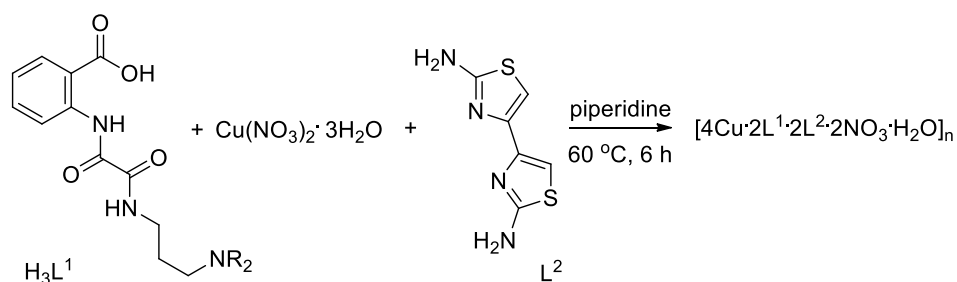


Схема 2.30

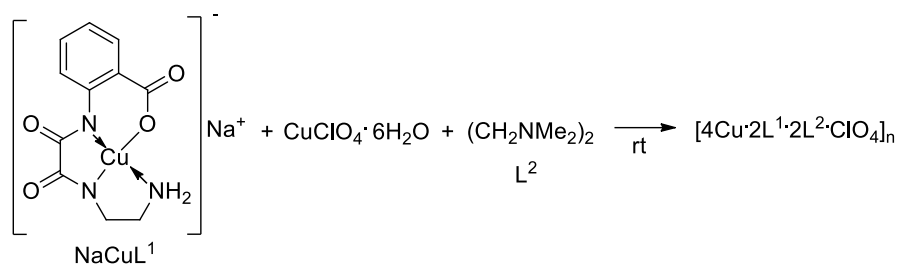


Схема 2.31

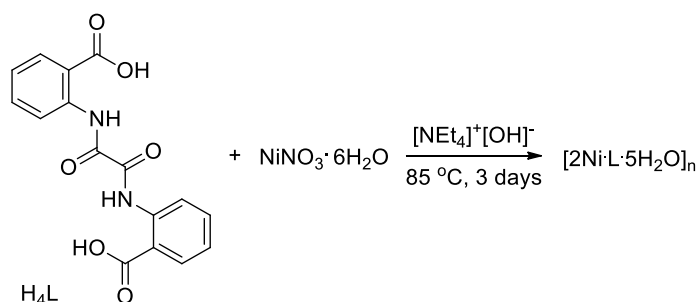


Схема 2.32

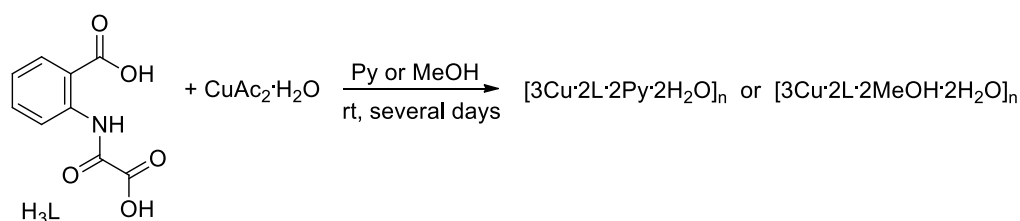


Схема 2.33

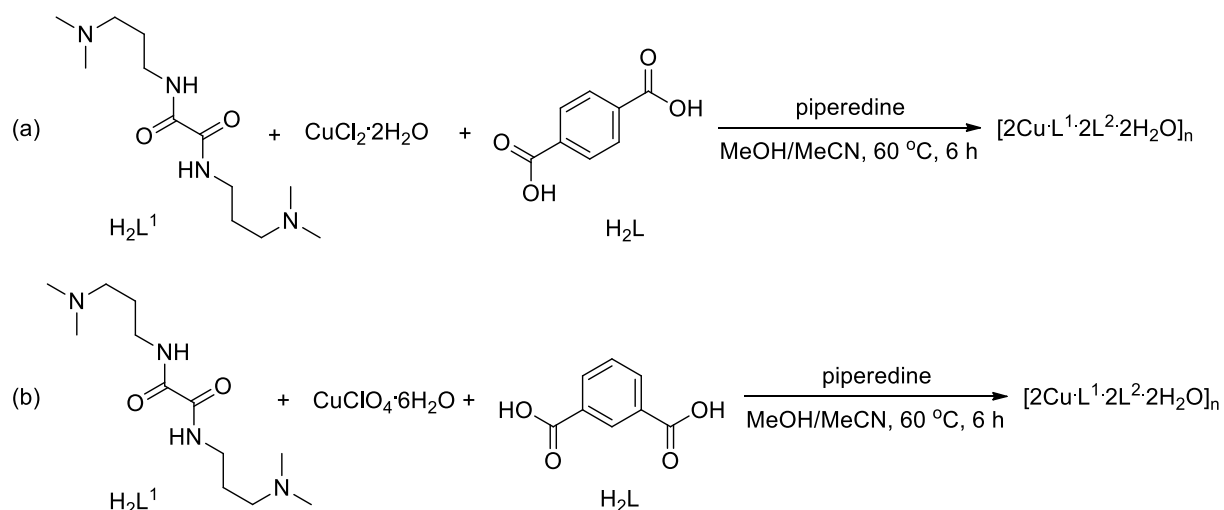
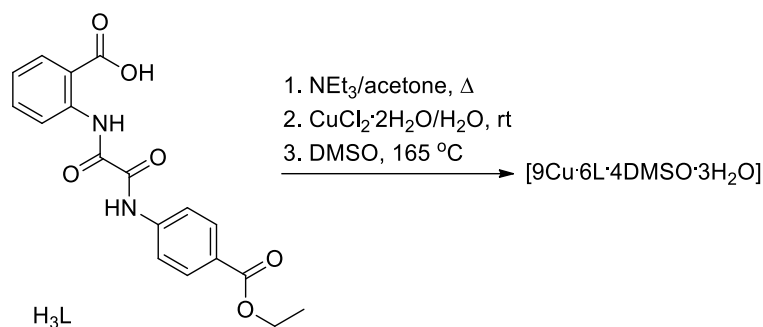


Схема 2.34 представляет путь образования полученного нами КП состава $[9\text{Cu} \cdot 6\text{L} \cdot 4\text{DMSO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}]_n$. Этот КП отличается от предшествующих КП, построенных с участием оксаламидных производных и бензойных кислот, используемых по отдельности (см. схему 2.33) или в составе одной молекулы (см. схемы 2.29-2.32), не только составом, но и способом координации лиганда к металлу, что связано с особенностями используемых лигандов. Используемый нами лиганд отличается асимметричностью строения в отличие

от лиганда на схеме 2.31 и содержит только одну карбоксильную группу, в отличие от лигандов на схемах 2.31-2.33, все участвующие в координации к металлу атомы сосредоточены в одной молекуле и никакие другие гетероатомы, кроме атомов карбоксильной группы и оксаламидного фрагмента, не задействованы в образовании КП в отличие от случаев, изображённых на схемах 2.29, 2.30, 2.33. В совокупности это обеспечило уникальность структуры полученного нами КП.

Схема 2.34



Таким образом, получены биядерные комплексы двухвалентной меди с N^1 -(2-карбоксифенилоксаламидными лигандами и на их основе синтезированы 1D координационные полимеры, для одного из которых методом РСА установлена структура и изучены её особенности.

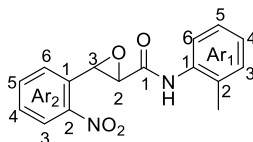
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления были определены на приборе *Electrothermal IA9200*. Инфракрасные спектры были сняты на ИК-спектрометре *Tensor-27* фирмы *Bruker* в таблетках КВг. Эксперименты ЯМР были выполнены на спектрометрах *Bruker AVANCE (III)*-600, 500 и 400 МГц (400, 500, 600 МГц для ^1H ЯМР, 126 МГц для ^{13}C ЯМР, 51 МГц для ^{15}N ЯМР) при 303 К. Химические сдвиги (δ в м.д.) определены по отношению к внутреннему растворителю ДМСО- d_6 ($\delta = 2.49$ м.д. для ^1H ЯМР и 39.5 м.д. для ^{13}C ЯМР), и внешним стандартам CD_3NO_2 или MeCN для ^{15}N ЯМР ($\delta = 380.2$ м.д. или 235.5). Масс-спектры электронной ионизации (МСЭИ) получены в режиме газовой хроматографии с использованием прибора *GC-MS QP-2010*. Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ) получены на приборе *Bruker Ultraflex (III) MALDI-TOF/TOF* с использованием *para*-нитроанилина в качестве матрицы. Элементный анализ для С, Н, N был выполнен на *EVROVECTOR-3000* анализаторе, общее содержание галогенов было определено гравиметрическим методом сжиганием в токе O_2 . Рентгеноструктурные исследования проведены на автоматическом четырёхкружном дифрактометре *Bruker KAPPA APEX-II CCD* при температуре 293(2) К.

3.1 Синтез амидов 3-(*орто*-нитроарил)глицидной кислоты

К раствору 4.08 г (0.027 моля) *орто*-нитробензальдегида и 2-хлор-*N*-арилацетамида (0.027 моля) в MeOH (100 мл) добавляли раствор MeONa , полученный при растворении Na (0.73 г, 0.032 г-атома) в MeOH (20 мл). После перемешивания в течение 7 часов при комнатной температуре реакционную смесь оставляли на ночь. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Физико-химические характеристики **1a-b,d,e,l,m** соответствовали приведённым в ранее опубликованной работе [139]. Характеристики вновь полученных соединений **1** приведены ниже.

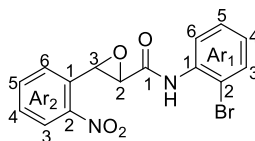
3-(2-Нитрофенил)-*N*-(2-толил)оксиран-2-карбоксамид (**1c**)



Выход 1.67 г (56%), белый порошок, т. пл. 164-165 °С; ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3252, 1665, 1526, 1347, 732 \text{ cm}^{-1}$; NMR (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 2.25$ (с, 3H, Me), 3.74 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H2), 4.68 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H3), 7.14 (дд, $J = 7.5, 7.4$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.22 (дд, $J = 7.5, 7.5$ Гц, 1H, H5-Ar2), 7.25 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H3-Ar2), 7.45 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H6-Ar2), 7.59 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.67 (дд, $J = 8.2, 7.6$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.86 (дд, $J = 7.6, 7.6$ Гц, 1H, H5-

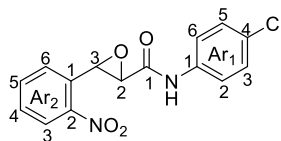
Ar1), 8.22 (д, $J = 8.2$, 1H, H3-Ar1), 9.75 (с, 1H, NH); вычислено для $C_{16}H_{14}N_2O_4$: С 64.42, Н 4.73, N 9.39; найдено: С 64.63, Н 4.83, N 9.11.

N-(2-Бромфенил)-3-(2-нитрофенил)оксиран-2-карбоксамид (**1f**)



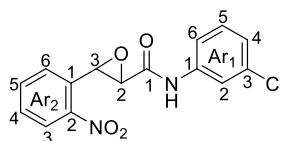
Выход 8.73 г (89%), жёлтый порошок, т. пл. 175-176 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3352, 1698, 1530, 1518, 1440, 1349 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 3.84$ (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H2), 4.74 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H3), 7.19 (ддд, $J = 9.9, 9.5, 1.7$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.43 (ддд, $J = 9.9, 9.5, 1.5$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.60 (д, $J = 9.5$, 1H, H6-Ar2), 7.67 (ддд, $J = 9.9, 9.5, 1.7$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.69 (дд, $J = 9.9, 1.5$ Гц, 1H, H3-Ar1), 7.75 (дд, $J = 9.9, 1.7$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.85 (ддд, $J = 9.9, 9.5, 1.1$ Гц, 1H, H5-Ar2), 8.21 (дд, $J = 9.9, 1.1$ Гц, 1H, H3-Ar2), 9.78 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 165.1$ (C1), 147.5 (C2-Ar2), 135.2 (C1-Ar1), 134.7 (C5-Ar2), 132.8 (C3-Ar1), 132.0 (C1-Ar2), 129.6 (C4-Ar2), 128.2 (C5-Ar1), 127.4 (C4-Ar1), 126.8 (C6-Ar2), 126.3 (C6-Ar1), 124.7 (C3-Ar2), 117.5 (C2-Ar1), 57.2 (C2), 55.6 (C3); вычислено для $C_{15}H_{11}BrN_2O_4$: С 49.61, Н 3.05, Br 22.00, N 7.71; найдено: С 49.69, Н 3.01, Br 22.89, N 7.40.

N-(4-Хлорфенил)-3-(2-нитрофенил)оксиран-2-карбоксамид (**1g**)



Выход 7.92 г (92%), жёлтый порошок, т. пл. 177-178 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3364, 1692, 1532, 1343 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 3.66$ (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H2), 4.69 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H3), 7.41 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H2,6-Ar1), 7.59 (дд, $J = 7.5$ Гц, 1H, H6-Ar2), 7.67 (ддд, $J = 7.9, 7.5, 1.5$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.71 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H3,5-Ar1), 7.85 (ддд, $J = 7.5, 7.5, 1.0$ Гц, 1H, H5-Ar2), 8.21 (дд, $J = 7.9, 1.0$ Гц, 1H, H3-Ar2), 10.50 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 164.7$ (C1), 147.5 (C2-Ar2), 137.2 (C4-Ar1), 134.7 (C5-Ar2), 132.1 (C1-Ar2), 129.6 (C4-Ar2), 128.7 (C3,5-Ar1), 127.6 (C1-Ar1), 126.7 (C6-Ar2), 124.7 (C3-Ar2), 121.1 (C2,6-Ar1), 57.4 (C2), 55.3 (C3); вычислено для $C_{15}H_{11}ClN_2O_4$: С 56.53, Н 3.48, Cl 11.12, N 8.79; найдено: С 56.71, Н 3.21, Cl 11.42, N 8.52.

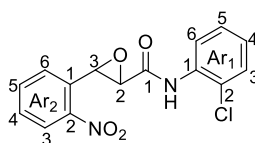
N-(3-Хлорфенил)-3-(2-нитрофенил)оксиран-2-карбоксамид (**1h**)



Выход 7.75 г (90%), жёлтый порошок, т. пл. 181-182 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3354, 1694, 1523, 1350 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 3.66$ (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, H2), 4.70 (д, $J = 2.1$ Гц,

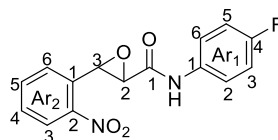
1H, H3), 7.18 (ддд, $J = 8.1, 2.1, 0.8$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.39 (дд, $J = 8.1, 8.1$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.55 (дд, $J = 8.1, 0.9$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.59 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H6-Ar2), 7.67 (ддд, $J = 8.0, 7.7, 1.3$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.85 (ддд, $J = 7.6, 1.0$ Гц, 1H, H5-Ar2), 7.88 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H2-Ar1), 8.21 (дд, $J = 8.1, 1.0$ Гц, 1H, H3-Ar2), 10.53 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 165.0$ (C1), 147.4 (C2-Ar2), 139.6 (C1-Ar1), 134.7 (C5-Ar2), 133.1 (C3-Ar1), 132.0 (C1-Ar2), 130.5 (C5-Ar1), 129.6 (C4-Ar2), 126.7 (C6-Ar2), 124.7 (C3-Ar2), 123.7 (C4-Ar1), 119.0 (C21-Ar1), 117.9 (C6-Ar1), 57.3 (C2), 55.4 (C3); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): $\delta = 372.1$ (NO₂), 131.4 (NH); вычислено для C₁₅H₁₁ClN₂O₄: С 56.53, Н 3.48, Cl 11.12, N 8.79; найдено: С 56.68, Н 3.43, Cl 11.28, N 8.60.

N-(2-Хлорфенил)-3-(2-нитрофенил)оксиран-2-карбоксамид (**1i**)



Выход 8.01 г (93%), жёлтый порошок, т. пл. 171-172 °С; ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3368, 1698, 1532, 1350$ см⁻¹; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 3.87$ (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H2), 4.73 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H3), 7.26 (ддд, $J = 7.7, 7.7, 1.6$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.39 (ддд, $J = 7.7, 7.7, 1.3$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.54 (дд, $J = 8.0, 1.4$ Гц, 1H, H6-Ar2), 7.60 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H3-Ar1), 7.68 (ддд, $J = 8.0, 7.9$ Гц, $J = 1.3$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.83 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.86 (дд, $J = 8.0, 8.0$ Гц, 1H, H5-Ar2), 8.22 (дд, $J = 8.0, 1.0$ Гц, 1H, H3-Ar2), 9.87 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 165.1$ (C1), 147.5 (C2-Ar2), 134.7 (C5-Ar2), 134.0 (C1-Ar1), 132.1 (C1-Ar2), 129.6 (C4-Ar2), 129.5 (C3-Ar1), 127.6 (C5-Ar1), 126.8 (C4-Ar1), 126.8 (C6-Ar2), 126.4 (C2-Ar1), 125.7 (C6-Ar1), 124.7 (C3-Ar2), 57.0 (C2), 55.5 (C3); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): $\delta = 371.8$ (NO₂), 125.8 (NH); вычислено для C₁₅H₁₁ClN₂O₄: С 56.53, Н 3.48, Cl 11.12, N 8.79; найдено: С 56.61, Н 3.37, Cl 11.10, N 8.88.

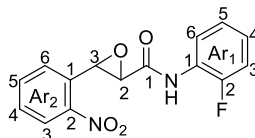
N-(4-Фторфенил)-3-(2-нитрофенил)оксиран-2-карбоксамид (**1j**)



Выход 7.43 г (91%), жёлтый порошок, т. пл. 191-192 °С; ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3255, 1666, 1529, 1347$ см⁻¹; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 3.64$ (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H2), 4.69 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H3), 7.19 (дд, $J = 9.0, 8.8$ Гц, 2H, H3,5-Ar1), 7.59 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H6-Ar2), 7.67 (дд, $J = 7.8, 7.9$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.69 (дд, $J = 9.1, 5.0$ Гц, 2H, H2,6-Ar1), 7.85 (дд, $J = 7.8, 7.7$ Гц, 1H, H5-Ar2), 8.21 (дд, $J = 8.0$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H3-Ar2), 10.43 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 164.6$ (C1), 158.4 (д, $J(\text{CF}) = 240.7$ Гц, C4-Ar1), 147.5 (C2-Ar2), 134.8 (C5-Ar2), 134.7 (д, $J(\text{CF}) = 2.4$ Гц, C1-Ar1), 132.2 (C1-Ar2), 129.6 (C4-Ar2), 126.8 (C6-Ar2), 124.7

(C3-Ar2), 121.4 (д, $J(\text{CF}) = 7.9$ Гц, C2,6-Ar1), 115.5 (д, $J(\text{CF}) = 22.3$ Гц, C3,5-Ar1), 57.4 (C2), 55.3 (C3); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): $\delta = 371.7$ (NO₂), 130.3 (NH); вычислено для C₁₅H₁₁FN₂O₄: С 59.61, Н 3.67, F 6.29, N 9.27; найдено: С 59.79, Н 3.33, F 6.81, N 9.43.

N-(2-Фторфенил)-3-(2-нитрофенил)оксиран-2-карбоксамид (**1к**)

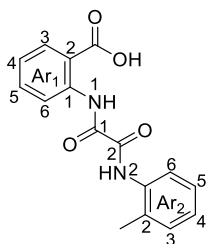


Выход 7.34 г (90%), белый порошок, т. пл. 163 °С; ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3280, 1678, 1553, 1524, 1492, 1458, 1345, 753$ см⁻¹; ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 3.85$ (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H2), 4.69 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H3), 7.18-7.37 (м, 3H, H3,4,5-Ar1), 7.59 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H, H6-Ar2), 7.67 (ддд, $J = 9.9, 9.5, 1.5$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.85 (ддд, $J = 9.7, 9.5, 1.3$ Гц, H5-Ar2), 7.90-8.00 (м, 1H, H6-Ar1), 8.21 (дд, $J = 9.9, 1.4$ Гц, 1H, H3-Ar2), 10.17 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 165.6$ (C1), 154.2 (д, $J(\text{CF}) = 245.6$ Гц, C2-Ar1), 147.9 (C2-Ar2), 135.2 (C5-Ar2), 132.7 (C1-Ar2), 130.7 (C4-Ar2), 127.3 (C6-Ar2), 126.6 (д, $J(\text{CF}) = 7.5$ Гц, C4-Ar1), 125.7 (д, $J(\text{CF}) = 11.6$ Гц, C1-Ar1), 125.2 (C3-Ar2), 125.0 (д, $J(\text{CF}) = 3.4$ Гц, C6-Ar1), 124.7 (д, $J(\text{CF}) = 0.8$ Гц, C5-Ar1), 116.1 (д, $J(\text{CF}) = 19.3$ Гц, C3-Ar1), 57.4 (C2), 55.9 (C3); вычислено для C₁₅H₁₁FN₂O₄: С 59.61, Н 3.67, F 6.29, N 9.27; найдено: С 59.68, Н 3.78, F 6.37, N 9.48.

3.2 Синтез *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов

К соответствующему амиду глицидной кислоты **1** (1.67 ммоль) добавляли смесь АсОН (5 мл) и концентрированной H₂SO₄ (0.1 мл). Реакционную смесь нагревали до полного растворения **1**, после чего кипятили 30 мин. Выпавший через 24 час осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Физико-химические характеристики **2a-b,d,e,l,m** соответствовали приведённым в ранее опубликованной работе [139]. Характеристики вновь полученных соединений **2** приведены ниже.

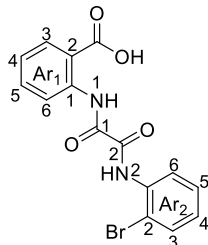
*N*¹-(2-Карбоксифенил)-*N*²-(2-толил)оксаламид (**2с**)



Выход 1.39 г (93%); порошок серого цвета; т. пл. 239-240 °С; ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3370, 1694, 1667, 1520, 1453, 1271, 760$ см⁻¹; NMR (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 2.25$ (с, 3H, Me), 7.17-7.32 (м, 4H, H4-Ar1, H3,4,5-Ar2), 7.47 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H, H6-Ar2), 7.70 (ддд, $J = 8.0, 7.9, 1.6$ Гц,

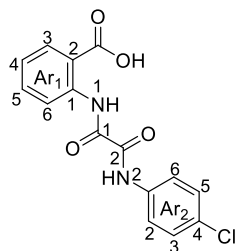
1H, H5-Ar1), 8.07 (дд, $J = 7.9, 1.6$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.70 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H6-Ar1), 10.35 (с, NH2), 12.70 (с, 1H, NH1); вычислено для $C_{16}H_{14}N_2O_4$: С 64.42, Н 4.73, N 9.39; найдено: С 64.38, Н 4.81, N 9.43.

N^1 -(2-Карбоксифенил)- N^2 -(2-бромфенил)оксаламид (**2f**)

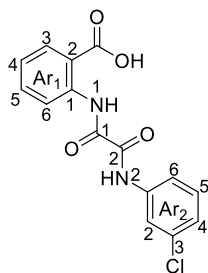


Выход 0.58 г (92%), порошок серого цвета, т. пл. 277-278 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3323, 1698, 1675, 1519, 1271, 750$ cm^{-1} ; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.21$ (ддд, $J = 8.0, 7.4, 1.1$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.27 (ддд, $J = 8.0, 7.2, 1.0$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.46 (ддд, $J = 8.0, 7.3, 1.0$ Гц, 1H, H5-Ar2), 7.69 (ддд, $J = 7.7, 7.7, 1.5$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.73 (дд, $J = 8.0, 1.1$ Гц, 1H, H3-Ar2), 7.95 (дд, $J = 8.0, 1.0$ Гц, 1H, H6-Ar2), 8.07 (дд, $J = 8.0$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.66 (дд, $J = 8.5, 1.0$ Гц, 1H, H6-Ar1), 10.31 (с, 1H, NH2), 12.76 (с, 1H, NH1); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 169.1$ (C(O)OH), 158.1 (C1), 158.0 (C2), 139.1 (C1-Ar1), 134.8 (C1-Ar2), 134.4 (C5-Ar1), 132.9 (C3-Ar2), 131.6 (C3-Ar1), 128.6 (C5-Ar2), 127.7 (C4-Ar2), 124.6 (C6-Ar2), 124.4 (C4-Ar1), 119.8 (C6-Ar1), 117.6 (C2-Ar1), 116.9 (C2-Ar2); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): $\delta = 121.6$ (N1), 124.2 (N2); вычислено для $C_{15}H_{11}BrN_2O_4$: С 49.61, Н 3.05, Br 22.00, N 7.71; найдено: С 49.73, Н 3.00, Br 22.39, N 7.42.

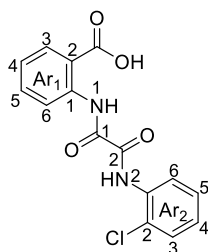
N^1 -(2-Карбоксифенил)- N^2 -(4-хлорфенил)оксаламид (**2g**)



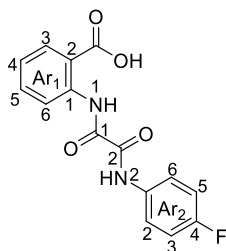
Выход 0.53 г (99%), жёлтый порошок, т. пл. 253-254 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3336, 1679, 1586, 1517$ cm^{-1} ; 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.25$ (ддд, $J = 9.7, 9.2, 1.2$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.44 (д, $J = 10.0$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.66 (ддд, $J = 10.2, 9.1, 2.0$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.91 (д, $J = 9.9$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.08 (дд, $J = 9.8, 2.0$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.67 (дд, $J = 10.3$ Гц, $J = 1.2$ Гц, 1H, H6-Ar1), 11.02 (с, 1H, NH2), 13.07 (с, 1H, NH1); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 169.2$ (C(O)OH), 158.3 (C1), 158.1 (C2), 139.1 (C1-Ar1), 136.8 (C1-Ar2), 133.7 (C5-Ar1), 131.4 (C3-Ar1), 128.6 (C3,5-Ar2), 128.5 (C4-Ar2), 123.8 (C4-Ar1), 122.2 (C2,6-Ar2), 119.4 (C6-Ar1), 118.6 (C2-Ar1); вычислено для $C_{15}H_{11}ClN_2O_4$: С 56.53, Н 3.48, Cl 11.12, N 8.61; найдено: С 56.93, Н 3.28, Cl 11.33, N 8.62.

N^1 -(2-Карбоксифенил)- N^2 -(3-хлорфенил)оксаламид (**2h**)

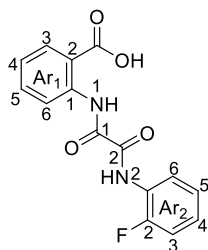
Выход 0.45 г (93%), порошок серого цвета, т. пл. 260-262 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3354, 1680, 1584, 1520 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.23$ (ддд, $J = 9.7, 2.0, 0.8$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.28 (ддд, $J = 11.3, 7.9, 1.1$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.41 (дд, $J = 8.1, 8.1$ Гц, 1H, H5-Ar2), 7.71 (ддд, $J = 7.9, 7.8, 1.5$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.84 (дд, $J = 8.3, 1.9$ Гц, 1H, H6-Ar2), 8.03 (дд, $J = 2.0, 2.0$ Гц, 1H, H2-Ar2), 8.08 (дд, $J = 7.9, 1.5$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.69 (дд, $J = 8.7, 1.4$ Гц, 1H, H6-Ar1), 11.09 (с, 1H, NH2), 12.729 (с, 1H, NH1); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 168.9$ (C(O)OH), 158.4 (C1), 157.9 (C2), 139.1 (C1-Ar1), 138.9 (C1-Ar2), 134.2 (C5-Ar1), 133.0 (C3-Ar2), 131.4 (C3-Ar1), 130.4 (C5-Ar2), 124.5 (C4-Ar2), 124.0 (C4-Ar1), 120.1 (C2-Ar2), 119.5 (C6-Ar1), 119.1 (C6-Ar2), 117.3 (C2-Ar1); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): $\delta = 126.3$ (N2), 121.6 (N1); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4$: С 56.53, Н 3.48, Cl 11.12, N 8.79; найдено: С 56.66, Н 3.31, Cl 10.97, N, 8.71.

 N^1 -(2-Карбоксифенил)- N^2 -(2-хлорфенил)оксаламид (**2i**)

Выход 0.43 г (90%), порошок серого цвета, т. пл. 265-266 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3337, 1698, 1584, 1520 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.29$ (ддд, $J = 7.6, 7.0, 0.9$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.30 (ддд, $J = 7.9, 7.7, 1.5$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.43 (ддд, $J = 7.9, 7.7, 1.3$ Гц, 1H, H5-Ar2), 7.59 (дд, $J = 8.0, 1.3$ Гц, 1H, H3-Ar2), 7.71 (ддд, $J = 8.5, 7.1, 1.5$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.95 (дд, $J = 8.0, 1.4$ Гц, 1H, H6-Ar2), 8.07 (дд, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.68 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H6-Ar1), 10.35 (с, 1H, NH2), 12.74 (с, 1H, NH1); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 168.9$ (C(O)OH), 157.9 (C1), 157.8 (C2), 139.0 (C1-Ar1), 134.3 (C5-Ar1), 133.4 (C1-Ar2), 131.4 (C3-Ar1), 129.6 (C3-Ar2), 127.9 (C5-Ar2), 127.2 (C4-Ar2), 126.4 (C2-Ar2), 124.5 (C6-Ar2), 124.2 (C4-Ar1), 119.7 (C6-Ar1), 117.4 (C2-Ar1). ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): $\delta = 121.5$ (N2), 120.7 (N1); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4$: С 56.53, Н 3.48, Cl 11.12, N, 8.61; найдено: С 56.49, Н 3.41, Cl 11.23, N, 8.82.

N^1 -(2-Карбоксифенил)- N^2 -(4-фторфенил)оксаламид (**2j**)

Выход 0.49 г (98%), серый порошок, т. пл. 241-242 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 3336, 1680, 1522, 1510 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.22 (дд, J = 9.1, 8.9 Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.28 (ддд, J = 10.0, 9.5, 1.1 Гц, 1H, H4-Ar1), 7.70 (ддд, J = 10.0, 9.5, 1.9 Гц, 1H, H5-Ar1), 7.89 (дд, J = 9.0, 5.6 Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.07 (дд, J = 10.0, 2.0 Гц, 1H, H3-Ar1), 8.69 (дд, J = 10.0, 1.0 Гц, 1H, H6-Ar1), 10.98 (с, 1H, NH2), 12.72 (с, 1H, NH1); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): δ = 168.9 (C(O)OH), 158.2 (д, $J(\text{CF})$ = 241.7 Гц, C4-Ar2), 158.3 (C1), 158.0 (C2), 139.2 (C1-Ar1), 134.3 (C5-Ar1), 133.9 (д, $J(\text{CF})$ = 2.1 Гц, C1-Ar2), 131.5 (C3-Ar1), 124.0 (C4-Ar1), 122.6 (д, $J(\text{CF})$ = 8.0 Гц, C2,6-Ar2), 119.6 (C6-Ar1), 117.3 (C2-Ar1), 115.3 (д, $J(\text{CF})$ = 22.3 Гц, C3,5-Ar2); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$: С 59.61, Н 3.67, F 6.29, N 9.27; найдено: С 59.79, Н 3.58, F 6.41, N 9.35.

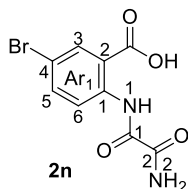
 N^1 -(2-Карбоксифенил)- N^2 -(2-фторфенил)оксаламид (**2k**)

Выход 0.48 г (95%), серый порошок, т. пл. 249-250 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 3363, 1656, 1524, 758 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.22-7.34 (м, 4H, H4-Ar1, H3,4,6-Ar2), 7.70 (дд, J = 7.9, 7.9 Гц, 2H, H5-Ar1, H5-Ar2), 7.73 (д, J = 7.9 Гц, 1H, H3-Ar1), 8.66 (д, J = 8.0 Гц, 1H, H6-Ar1), 10.50 (с, 1H, NH2), 12.69 (с, 1H, NH1); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): δ = 169.1 (C(O)OH), 158.5 (C1), 158.0 (C2), 155.3 (д, $J(\text{CF})$ = 247.2 Гц, C2-Ar2), 139.2 (C1-Ar1), 134.5 (C5-Ar1), 131.7 (C3-Ar1), 127.8 (д, $J(\text{CF})$ = 7.9 Гц, C-Ar2), 126.0 (C6-Ar2), 124.7 (д, $J(\text{CF})$ = 3.4 Гц, C1-Ar1), 124.5 (C4-Ar1), 124.6 (д, $J(\text{CF})$ = 12.2 Гц, C5-Ar1), 119.9 (C6-Ar1), 117.6 (C2-Ar1), 116.0 (д, $J(\text{CF})$ = 19.4 Гц, C3-Ar1); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$: С 59.61, Н 3.67, F 6.29, N 9.27; найдено: С 59.77, Н 3.55, F 6.22, N 9.31.

3.3 Синтез *N*-(2-карбокси-4-галофенил)оксаламидов

3.3.1 Синтез *N*-(2-карбокси-4-бромфенил)оксаламида

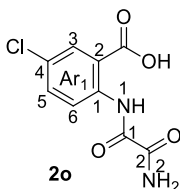
К раствору 1.04 г (5 ммоль) **2a** в 300 мл AcOH добавили 1 мл (20 ммоль) Br₂. Раствор перемешивали при 60 °С в течение 5 часов, после чего вылили в воду (500 мл). Осадок отфильтровали, промыли водой (3×30 мл), высушили на воздухе.



Выход 1.39 г (97%), т.пл. 289-290 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3454, 3225, 1721, 1699, 1525, 1259 \text{ см}^{-1}$; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 7.82$ (дд, 1H, H5-Ar1, $J = 9.0, 2.4$ Гц), 8.09 (д, 1H, H3-Ar1, $J = 2.4$ Гц), 8.07, 8.35 (оба уш. с, по 1H, NH₂), 8.58 (д, 1H, H6-Ar1, $J = 9.0$ Гц), 12.46 (с, 1H, NH); вычислено для C₉H₇BrN₂O₄: C 37.66, H 2.46, Br 27.23, N 9.76; найдено: C 37.31, H 2.32, Br 27.78, N 9.52.

3.3.2 Синтез *N*-(2-карбокси-4-хлорфенил)оксаламида

В раствор 1.04 г (5 ммоль) **2a** в 300 мл AcOH пропускали в течение трёх часов медленным током Cl₂, который получали действием HCl на KMnO₄ и предварительно пропускали через склянки с водой и H₂SO₄ для очистки от сопутствующих хлористого водорода и воды. Реакционную смесь выдержали в закрытом виде ночь, вылили в воду, осадок отфильтровали, промыли водой (3×30 мл), высушили на воздухе.



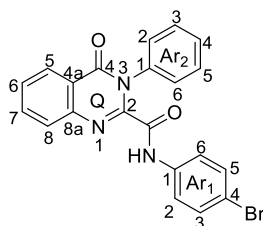
Выход 1.19 г (98%), т.пл. 274-275 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3573, 3464, 3327, 3201, 1688, 1587, 1526, 1262 \text{ см}^{-1}$; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): 7.70 (дд, 1H, H5-Ar1, $J = 9.0, 2.6$ Гц), 7.96 (д, 1H, H3-Ar1, $J = 2.6$ Гц), 8.07, 8.35 (оба уш.с, по 1H, NH₂), 8.64 (д, 1H, H6-Ar1, $J = 9.0$ Гц), 12.46 (с, 1H, NH); вычислено для C₉H₇ClN₂O₄: C 44.55, H 2.91, Cl 14.61, N 11.55; найдено: C 44.29, H 2.51, Cl 14.33, N 11.64.

3.4 Синтез 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов

В горячую полифосфорную кислоту, полученную перемешиванием 35.58 г (0.25 моля) P₂O₅ в 20 мл H₃PO₄ при 150 °С до однородной массы, добавляли **2 (b-m)** (13.3 ммоль) и анилин (26.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 170 °С в течение 6 часов, затем выливали в ледяную воду (400 мл) и оставляли стоять на ночь. Осадок отфильтровывали,

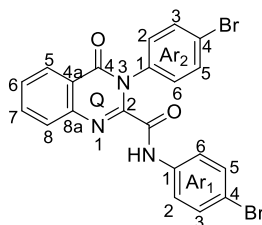
промывали водой, высушили на воздухе. Колоночной хроматографией (силикагель, 40 А, элюент гексан–этилацетат (5:1)) был выделен чистый продукт **3**.

2-(Карбокс-4-броманилидо)-3-фенилхиназолин-4-он (**3a**)



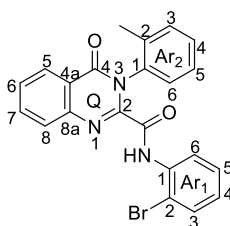
Выход 3.52 г (63%), порошок бежевого цвета, т. пл. 199-201 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 1687, 1589, 1498 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.36 (д, J = 8.9 Гц, 2H, H_{2,6}-Ar1), 7.40-7.52 (м, 5H, Ar2), 7.47 (д, J = 8.9 Гц, 2H, H_{3,5}-Ar1), 7.69 (ддд, J = 7.7, 7.4, 1.2 Гц, 1H, H₆-Q), 7.87 (д, J = 8.0 Гц, 1H, H₈-Q), 7.97 (ддд, J = 7.9, 7.5, 1.4 Гц, 1H, H₇-Q), 8.24 (дд, J = 7.8, 1.1 Гц, 1H, H₅-Q), 11.05 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): δ = 160.3 (C₄-Q), 159.1 (C(O)), 149.7 (C₂-Q), 146.3 (C_{8a}-Q), 136.7 (C₁-Ar1), 135.9 (C₁-Ar2), 135.3 (C₇-Q), 131.7 (C_{3,5}-Ar1), 129.2 (C₄-Ar2), 128.9 (C_{2,6}-Ar2), 128.4 (C_{3,5}-Ar2), 128.4 (C₆-Q), 127.6 (C₈-Q), 126.6 (C₅-Q), 121.6 (C_{2,6}-Ar1), 121.5 (C_{4a}-Q), 117.3 (C₄-Ar1); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₁H₁₅BrN₃O₂ 420.0342, найдено 420.0341.

2-(Карбокс-4-броманилидо)-3-(4-бромфенил)хиназолин-4-он (**3b**)



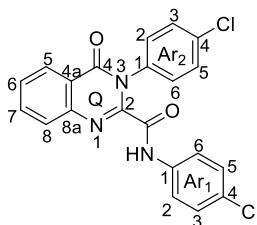
Выход 4.32 г (65%), коричневый порошок, т. пл. 234-235 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 1682, 1601, 1488 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.42 (д, J = 9.6 Гц, 4H, H_{2,6}-Ar1 and H_{2,6}-Ar2), 7.49 (д, J = 9.6 Гц, 2H, H_{3,5}-Ar1), 7.68 (д, J = 9.6 Гц, 2H, H_{3,5}-Ar2), 7.68 (ддд, J = 8.9, 8.8, 1.0 Гц, 1H, H₆-Q), 7.86 (д, J = 8.8 Гц, 1H, H₈-Q), 7.96 (ддд, J = 8.9, 8.8, 1.5 Гц, 1H, H₇-Q), 8.23 (дд, J = 8.9, 1.5 Гц, 1H, H₅-Q), 11.07 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): δ = 160.8 (C₄-Q), 159.5 (C(O)), 149.4 (C₂-Q), 146.7 (C_{8a}-Q), 137.2 (C₁-Ar1), 136.0 (C₇-Q), 135.8 (C₁-Ar2), 132.5 (C_{3,5}-Ar2), 132.3 (C_{3,5}-Ar1), 131.1 (C_{2,6}-Ar2), 129.0 (C₆-Q), 128.2 (C₈-Q), 127.2 (C₅-Q), 122.9 (C₄-Ar2), 122.2 (C_{2,6}-Ar1), 122.0 (C_{4a}-Q), 116.9 (C₄-Ar1); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₁H₁₄⁷⁹Br₂N₃O₂ 497.9447, найдено 497.9451; вычислено для C₂₁H₁₄⁸¹Br₂N₃O₂ 499.9428, найдено 499.9441.

2-(Карбокс-2-броманилидо)-3-(2-толил)хиназолин-4-он (**3c**)



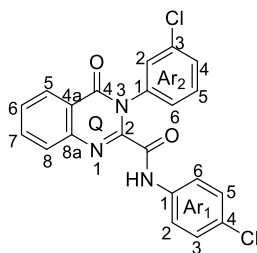
Выход 3.58 г (62%), порошок бежевого цвета, т. пл. 130-131 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 1690, 1593, 1526 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 2.17 (с, 3H, Me), 7.10 (д, J = 8.0 Гц, 1H, H6-Ar1), 7.14 (дд, J = 8.0, 7.5 Гц, 1H, H4-Ar1), 7.27-7.33 (м, 2H, H5-Ar1, H3-Ar2), 7.37-7.43 (м, 2H, H4,5-Ar2), 7.40 (м, 1H, H4-Ar2), 7.48 (д, J = 7.6 Гц, 1H, H6-Ar2), 7.64 (д, J = 8.0, 1H, H3-Ar1), 7.70 (дд, J = 7.9, 7.5 Гц, 1H, H6-Q), 7.91 (д, J = 7.7 Гц, 1H, H8-Q), 7.98 (дд, J = 7.8, 7.6 Гц, 1H, H7-Q), 8.27 (д, J = 7.5 Гц, 1H, H5-Q), 10.56 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): δ = 159.8 (C4-Q), 159.5 (C(O)), 149.5 (C2-Q), 146.5 (C8a-Q), 136.7 (C2-Ar2), 135.4 (C1-Ar2), 135.3 (C7-Q), 134.6 (C1-Ar1), 132.9 (C3-Ar1), 130.4 (C5-Ar2), 129.5 (C4-Ar2), 128.6 (C6-Ar2), 128.3 (C6-Q), 128.0 (C5-Ar1), 127.7 (C8-Q), 127.6 (C4-Ar1), 126.6 (C3-Ar2), 126.6 (C5-Q), 125.8 (C6-Ar1), 121.5 (C4a-Q), 117.2 (C2-Ar1), 17.4 (CH3-Ar2); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): δ = 237.6 (N1-Q), 172.2 (N3-Q), 133.5 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z [M + Cs] $^+$ вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{Cs}$ 565.94751, найдено 565.9473; вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{16}^{81}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{Cs}$ 567.9455, найдено 567.9464.

2-(Карбокс-4-хлоранилидо)-3-(4-хлорфенил)хиназолин-4-он (**3d**)



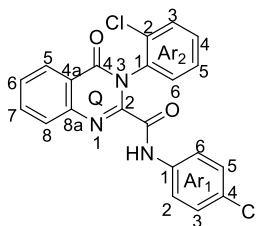
Выход 4.31 г (79%), светло-коричневый порошок, т. пл. 147-148 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 1693, 1600, 1491 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.37 (д, J = 8.9 Гц, 2H, H3,5-Ar1), 7.47 (д, J = 8.9 Гц, 2H, H2,6-Ar1), 7.48 (д, J = 8.9 Гц, 2H, H2,6-Ar2), 7.56 (д, J = 8.9 Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.70 (дд, J = 7.6, 7.5 Гц, 1H, H6-Q), 7.88 (д, J = 8.0 Гц, 1H, H8-Q), 7.98 (дд, J = 7.9, 7.4 Гц, 1H, H7-Q), 8.24 (д, J = 7.7 Гц, 1H, H5-Q), 11.07 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): δ = 160.3 (C4-Q), 159.0 (C(O)), 149.0 (C2-Q), 146.2 (C8a-Q), 136.3 (C1-Ar1), 135.4 (C7-Q), 135.0 (C1-Ar2), 133.8 (C4-Ar2), 130.3 (C2,6-Ar2), 129.0 (C3,5-Ar2), 128.9 (C3,5-Ar1), 128.5 (C6-Q), 128.3 (C4-Ar1), 127.6 (C8-Q), 126.7 (C5-Q), 121.5 (C4a-Q), 121.3 (C2,6-Ar1); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z [M + H] $^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 410.0458, найдено 410.0453.

2-(Карбокс-4-хлоранилидо)-3-(3-хлорфенил)хиназолин-4-он (**3e**)



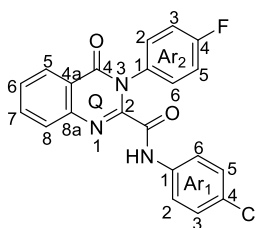
Выход 3.71 г (68%), светло-коричневый порошок, т. пл. 144-145 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1695, 1586, 1492 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.37$ (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H_{3,5}-Ar₁), 7.44 (дддд, $J = 6.9, 6.9, 2.0, 1.9$ Гц, 1H, H₅-Ar₂), 7.46 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H_{2,6}-Ar₁), 7.48-7.53 (м, 2H, H_{4,6}-Ar₂), 7.64 (дд, 1.7, 1.7 Гц, 1H, H₂-Ar₂), 7.70 (ддд, $J = 7.8, 7.6, 1.0$ Гц, 1H, H₆-Q), 7.88 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H₈-Q), 7.98 (ддд, $J = 7.7, 7.7, 1.3$ Гц, 1H, H₇-Q), 8.24 (дд, $J = 7.9, 1.2$ Гц, 1H, H₅-Q), 11.08 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 160.3$ (C₄-Q), 159.0 (C(O)), 148.9 (C₂-Q), 146.2 (C_{8a}-Q), 137.4 (C₁-Ar₂), 136.2 (C₁-Ar₁), 135.4 (C₇-Q), 133.0 (C₃-Ar₂), 130.5 (C₄-Ar₂), 129.3 (C₆-Ar₂), 128.9 (C_{3,5}-Ar₁), 128.8 (C₂-Ar₂), 128.6 (C₆-Q), 128.4 (C₄-Ar₁), 127.7 (C₈-Q), 127.2 (C₅-Ar₂), 126.7 (C₅-Q), 121.6 (C_{4a}-Q), 121.4 (C₂,C₆-Ar₁); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): $\delta = 239.1$ (N₁-Q), 173.4 (N₃-Q), 134.9 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₁H₁₄Cl₂N₃O₂ 410.0458, найдено 410.0457.

2-(Карбокс-4-хлоранилидо)-3-(2-хлорфенил)хиназолин-4-он (**3f**)



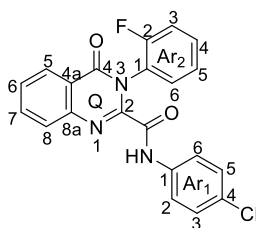
Выход 4.37 г (80%), порошок бежевого цвета, т. пл. 141-142 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1695, 1598, 1492 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.36$ (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H_{3,5}-Ar₁), 7.45 (ддд, 1H, $J = 7.6, 6.5, 1.1$ Гц, H₅-Ar₂), 7.48 (ддд, 1H, $J = 7.8, 6.5, 1.7$ Гц, H₄-Ar₂), 7.51 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H_{2,6}-Ar₁), 7.66 (дд, $J = 7.7, 1.7$ Гц, 1H, H₆-Ar₂), 7.64 (дд, $J = 7.8, 1.2$ Гц, 1H, H₃-Ar₂), 7.73 (ддд, $J = 7.8, 7.4$ Гц, 1H, H₆-Q), 7.93 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H₈-Q), 8.01 (ддд, $J = 7.9, 7.5, 1.3$ Гц, 1H, H₇-Q), 8.26 (дд, $J = 7.9$ Гц, $J = 1.2$ Гц, 1H, H₅-Q), 11.12 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 160.2$ (C₄-Q), 159.1 (C(O)), 148.8 (C₂-Q), 146.5 (C_{8a}-Q), 136.9 (C₁-Ar₁), 136.1 (C₇-Q), 134.5 (C₁-Ar₂), 132.5 (C₂-Ar₂), 131.5 (C₄-Ar₂), 130.8 (C₆-Ar₂), 130.2 (C₃-Ar₂), 129.3 (C₆-Q), 128.8 (C_{3,5}-Ar₁), 128.4 (C₄-Ar₁), 128.3 (C₈-Q), 127.2 (C₅-Ar₂), 122.0 (C₅-Q), 121.9 (C_{2,6}-Ar₁), 121.8 (C_{4a}-Q); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): $\delta = 237.6$ (N₁-Q), 169.7 (N₃-Q), 133.8 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₁H₁₄Cl₂N₃O₂ 410.0458, найдено 410.0469.

2-(Карбокс-4-хлоранилидо)-3-(4-фторфенил)хиназолин-4-он (**3g**)



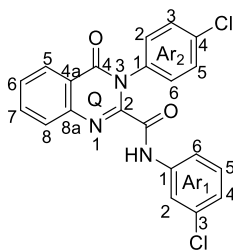
Выход 3.36 г (64%), белый порошок, т. пл. 211 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1691, 1606, 1507 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.32$ (дд, $J = 8.8, 8.8$ Гц, 1H, 2H, H_{3,5}-Ar₂), 7.36 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H_{3,5}-Ar₁), 7.45 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H_{2,6}-Ar₁), 7.52 (дд, $J = 8.9, 4.0$ Гц, 2H, H_{2,6}-Ar₂), 7.69 (ддд, $J = 87.6, 7.5, 1.1$ Гц, 1H, H₆-Q), 7.87 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H₈-Q), 7.971 (тр, $J = 8.0$ Гц, 1H, H₇-Q), 8.24 (ддд, $J = 7.8, 7.5, 1.5$ Гц, 1H, H₅-Q), 11.05 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 161.9$ (д, $J(\text{CF}) = 246.3$ Гц, C₄-Ar₂), 160.4 (C₄-Q), 159.1 (C(O)), 149.4 (C₂-Q), 146.3 (C_{8a}-Q), 136.2 (C₁-Ar₁), 135.3 (C₇-Q), 132.2 (д, $J(\text{CF}) = 3.3$ Гц, C₁-Ar₂), 130.7 (д, $J(\text{CF}) = 9.1$ Гц, C_{2,6}-Ar₂), 128.9 (C_{3,5}-Ar₁), 128.4 (C₆-Q), 128.3 (C₄-Ar₁), 127.6 (C₈-Q), 126.6 (C₅-Q), 121.5 (C_{4a}-Q), 121.3 (C_{2,6}-Ar₁), 115.9 (д, $J(\text{CF}) = 23.8$ Гц, C_{3,5}-Ar₂); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): $\delta = 237.1$ (N₁-Q), 170.9 (N₃-Q), 135.8 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₁H₁₄ClFN₃O₂ 394.0753, найдено 394.0749.

2-(Карбокс-4-хлоранилидо)-3-(2-фторфенил)хиназолин-4-он (**3h**)



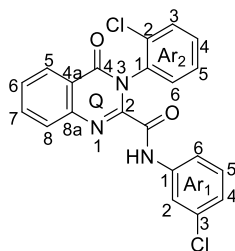
Выход 3.61 г (69%), порошок бежевого цвета, т. пл. 125-126 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1691, 1597, 1496 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.29$ (дд, $J = 8.7, 7.7$ Гц, 1H, H₅-Ar₂), 7.37 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H_{3,5}-Ar₁), 7.42 (дд, $J = 9.0, 8.8$ Гц, 1H, H₃-Ar₂), 7.47-7.53 (м, 1H, H₆-Ar₂), 7.50 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H_{2,6}-Ar₁), 7.53 (дд, $J = 7.7, 7.7$ Гц, 1H, H₄-Ar₂), 7.73 (ддд, $J = 7.8, 7.6, 1.0$ Гц, H₆-Q), 7.92 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H₈-Q), 8.01 (ддд, $J = 7.9, 7.7, 1.3$ Гц, 1H, H₇-Q), 8.26 (дд, $J = 7.9, 1.2$ Гц, 1H, H₅-Q), 11.18 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 159.7$ (C₄-Q), 158.8 (C(O)), 157.5 (д, $J(\text{CF}) = 250.0$ Гц, C₂-Ar₂), 148.8 (C₂-Q), 146.0 (C_{8a}-Q), 136.3 (C₁-Ar₁), 135.6 (C₇-Q), 131.7 (д, $J(\text{CF}) = 7.9$ Гц, C₄-Ar₂), 129.8 (C₆-Ar₂), 128.8 (C₆-Q), 128.8 (C_{3,5}-Ar₁), 128.3 (C₄-Ar₁), 127.8 (C₈-Q), 126.7 (C₅-Q), 124.8 (д, $J(\text{CF}) = 3.5$ Гц, C₅-Ar₂), 123.7 (д, $J(\text{CF}) = 13.8$ Гц, C₁-Ar₂), 121.5 (C_{2,6}-Ar₁), 121.1 (C_{4a}-Q), 116.1 (д, $J(\text{CF}) = 19.4$ Гц, C₃-Ar₂); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): $\delta = 239.5$ (N₁-Q), 162.9 (N₃-Q), 135.1 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z [M + Cs]⁺ вычислено для C₂₁H₁₃ClFN₃O₂Cs 525.9729, найдено 525.9721.

2-(Карбокс-3-хлоранилидо)-3-(4-хлорфенил)хиназолин-4-он (**3i**)



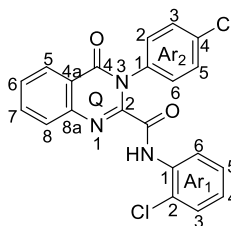
Выход 3.98 г (73%), светло-коричневый порошок, т. пл. 244-245 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1693, 1597, 1531 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.19$ (ддд, $J = 6.9, 2.2, 1.8$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.35-7.38 (м, 2H, H5,6-Ar1), 7.49 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 7.55-7.58 (м, 3H, H2-Ar1, H3,5-Ar2), 7.70 (ддд, $J = 7.7, 7.4, 1.0$ Гц, 1H, H6-Q), 7.88 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H8-Q), 7.98 (ддд, $J = 7.9, 7.5, 1.3$ Гц, 1H, H7-Q), 8.24 (дд, $J = 7.8, 1.2$ Гц, 1H, H5-Q), 11.13 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 160.3$ (C4-Q), 159.2 (C(O)), 148.9 (C2-Q), 146.1 (C8a-Q), 138.7 (C3-Ar1), 135.3 (C7-Q), 135.0 (C1-Ar2), 133.8 (C4-Ar2), 133.2 (C1-Ar1), 130.7 (C5-Ar1), 130.3 (C2,6-Ar2), 129.0 (C3,5-Ar2), 128.5 (C6-Q), 127.6 (C8-Q), 126.7 (C5-Q), 124.4 (C4-Ar1), 121.5 (C4a-Q), 119.2 (C2-Ar1), 118.2 (C6-Ar1); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 410.0458, найдено 410.0450.

2-(Карбокс-3-хлоранилидо)-3-(2-хлорфенил)хиназолин-4-он (**3j**)



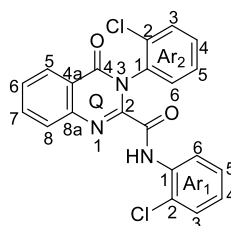
Выход 4.47 г (82%), порошок бежевого цвета, т. пл. 195-196 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1694, 1597, 1520 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.17$ (ддд, $J = 8.0, 2.0, 0.9$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.34 (дд, $J = 8.1, 8.1$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.44 (ддд, $J = 8.2$ Гц, 1.9, 0.9 Гц, 1H, H6-Ar1), 7.47 (ддд, $J = 7.7, 7.6, 1.8$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.50 (ддд, $J = 7.7, 7.7, 1.6$ Гц, 1H, H5-Ar2), 7.60 (дд, $J = 7.9, 1.8$ Гц, 1H, H6-Ar2), 7.62 (дд, $J = 2.1, 2.0$ Гц, 1H, H2-Ar1), 7.65 (дд, $J = 7.8, 1.5$ Гц, 1H, H3-Ar2), 7.73 (ддд, $J = 7.8, 7.5, 1.1$ Гц, 1H, H6-Q), 7.94 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H8-Q), 8.00 (ддд, $J = 7.5, 7.3, 1.4$ Гц, 1H, H7-Q), 8.27 (дд, $J = 7.9, 1.3$ Гц, 1H, H5-Q), 11.20 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 159.7$ (C4-Q), 158.8 (C(O)), 148.1 (C2-Q), 145.9 (C8a-Q), 138.9 (C5-Ar1), 135.6 (C7-Q), 134.0 (C5-Ar2), 133.1 (C1-Ar1), 131.9 (C6-Ar2), 131.0 (C3-Ar2), 130.6 (C3-Ar1), 130.3 (C2-Ar2), 129.7 (C5-Ar2), 128.5 (C6-Q), 127.9 (C8-Q), 127.9 (C4-Ar2), 126.7 (C5-Q), 124.3 (C4-Ar1), 121.3 (C4a-Q), 119.3 (C6-Ar1), 118.4 (C2-Ar1); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): $\delta = 238.9$ (N1-Q), 169.4 (N3-Q), 134.4 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 410.0458, найдено 410.0455.

2-(Карбокс-2-хлоранилидо)-3-(4-хлорфенил)хиназолин-4-он (**3k**)



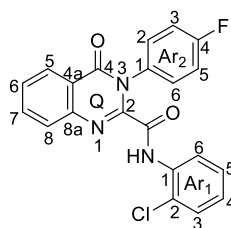
Выход 3.98 г (73%), светло-коричневый порошок, т. пл. 247-248 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 1710, 1590, 1525 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.22 (ддд, J = 7.9, 7.7, 1.5 Гц, H4-Ar1), 7.30 (ддд, J = 7.9, 7.6, 1.4 Гц, 1H, H5-Ar1), 7.43 (дд, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H, H6-Ar1), 7.50 (дд, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H, H3-Ar1), 7.57 (д, J = 6.1 Гц, 4H, H2,3,5,6-Ar2), 7.69 (ддд, J = 8.1, 8.1, 1.0 Гц, 1H, H6-Q), 7.88 (д, J = 7.7 Гц, 1H, H8-Q), 7.97 (ддд, J = 8.1, 7.6, 1.4 Гц, 1H, H7-Q), 8.24 (дд, J = 8.0, 1.3 Гц, 1H, H5-Q), 10.56 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): δ = 160.4 (C4-Q), 159.4 (C(O)), 149.0 (C2-Q), 146.3 (C8a-Q), 135.3 (C7-Q), 135.1 (C1-Ar2), 133.8 (C4-Ar2), 133.2 (C1-Ar1), 130.6 (C2,6-Ar2), 129.7 (C3-Ar1), 129.0 (C3,5-Ar2), 128.4 (C6-Q), 127.6 (C5-Ar1), 127.5 (C8-Q), 127.1 (C4-Ar1), 126.6 (C5-Q), 126.1 (C2-Ar1), 124.8 (C6-Ar1), 121.6 (C4a-Q); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): δ = 237.1 (N1-Q), 172.0 (N3-Q), 130.3 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 410.0458, найдено 410.0454.

2-(Карбокс-2-хлоранилидо)-3-(2-хлорфенил)хиназолин-4-он (**3l**)



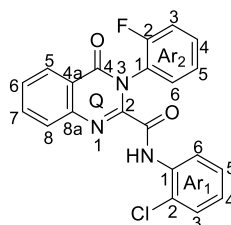
Выход 3.28 г (60%), жёлтый порошок, т. пл. 196-197 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 1692, 1595, 1532 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.22 (ддд, J = 7.9, 7.7, 1.6 Гц, 1H, H4-Ar1), 7.29 (ддд, J = 8.3, 7.6, 1.4 Гц, 1H, H5-Ar1), 7.43 (дд, J = 8.4, 1.5 Гц, 1H, H6-Ar1), 7.48 (ддд, J = 7.5, 7.0, 1.5 Гц, 1H, H5-Ar2), 7.50 (ддд, J = 8.0, 2.4, 1.7 Гц, 1H, H3-Ar1), 7.52 (ддд, J = 7.8, 7.1, 1.5 Гц, 1H, H4-Ar2), 7.66 (дд, J = 7.9, 1.5 Гц, 1H, H3-Ar2), 7.70 (дд, J = 7.6, 2.0 Гц, 1H, H6-Ar2), 7.73 (ддд, J = 8.2, 7.9, 1.0 Гц, 1H, H6-Q), 7.93 (д, J = 7.5 Гц, 1H, H8-Q), 8.01 (ддд, J = 7.9 Гц, J = 8.3, 7.4, 1.4 Гц, 1H, H7-Q), 8.27 (дд, J = 7.9, 1.3 Гц, 1H, H5-Q), 10.64 (с, 1H, NH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): δ = 160.3 (C4-Q), 159.2 (C(O)), 148.5 (C2-Q), 146.5 (C8a-Q), 136.1 (C7-Q), 134.6 (C1-Ar2), 133.8 (C1-Ar1), 132.7 (C2-Ar2), 131.5 (C4-Ar2), 130.9 (C6-Ar2), 130.2 (C3-Ar2), 130.2 (C3-Ar1), 129.3 (C6-Q), 128.4 (C8-Q), 128.3 (C5-Ar2), 128.1 (C5-Ar1), 127.7 (C4-Ar1), 127.2 (C5-Q), 127.0 (C2-Ar1), 125.9 (C6-Ar1), 121.9 (C4a-Q); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): δ = 238.7 (N1-Q), 169.1 (N3-Q), 128.9 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 410.0458, найдено 410.0448.

2-(Карбокс-2-хлоранилидо)-3-(4-фторфенил)хиназолин-4-он (**3m**)



Выход 3.40 г (65%), порошок бежевого цвета, т. пл. 242-244 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 1703, 1687, 1529, 1508 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.21 (ддд, J = 7.9, 7.5, 1.6 Гц, 1H, H4-Ar1), 7.29 (ддд, J = 7.9, 7.6, 1.3 Гц, 1H, H5-Ar1), 7.35 (дд, J = 8.8, 8.8 Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.37 (дд, J = 8.0, 1.6 Гц, 1H, H6-Ar1), 7.50 (дд, J = 8.0, 1.3 Гц, 1H, H3-Ar1), 7.58 (дд, J = 8.9, 5.0 Гц, 2H, H2,6-Ar2), 7.69 (ддд, J = 7.8, 7.5, 1.1 Гц, 1H, H6-Q), 7.87 (д, J = 7.6 Гц, 1H, H8-Q), 7.97 (ддд, J = 7.5, 7.5, 1.3 Гц, 1H, H7-Q), 8.24 (дд, J = 7.9, 1.2 Гц, 1H, H5-Q), 11.05 (с, 1H, NH); ^{13}C { ^1H } ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): δ = 162.1 (д, $J(\text{CF})$ = 245.9 Гц, C4-Ar2), 160.5 (C4-Q), 159.5 (C(O)), 149.4 (C2-Q), 146.4 (C8a-Q), 135.2 (C7-Q), 133.2 (C1-Ar1), 132.2 (д, $J(\text{CF})$ = 2.9 Гц, C1-Ar2), 131.1 (д, $J(\text{CF})$ = 9.0 Гц, C2,6-Ar2), 129.7 (C3-Ar1), 128.3 (C6-Q), 127.6 (C8-Q), 127.6 (C5-Ar1), 127.0 (C4-Ar1), 126.6 (C5-Q), 126.1 (C2-Ar1), 124.8 (C6-Ar1), 121.6 (C4a-Q), 115.9 (д, $J(\text{CF})$ = 23.0 Гц, C3,5-Ar2); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): δ = 236.8 (N1-Q), 172.0 (N3-Q), 130.7 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z $[\text{M} + \text{Cs}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{Cs}$ 525.9729, найдено 525.9754.

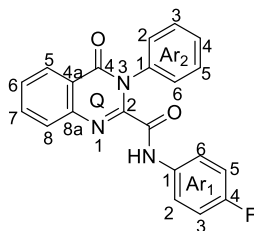
2-(Карбокс-2-хлоранилидо)-3-(2-фторфенил)хиназолин-4-он (**3n**)



Выход 3.14 г (60%), порошок бежевого цвета, т. пл. 169 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 1697, 1593, 1528 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.22 (ддд, J = 7.8, 7.7, 1.4 Гц, 1H, H4-Ar1), 7.30 (ддд, J = 7.7, 7.6, 1.3 Гц, 1H, H5-Ar1), 7.32 (дд, 1H, J = 7.7, 7.3 Гц, H3-Ar2), 7.41 (дд, J = 7.8, 1.3 Гц, 1H, H6-Ar1), 7.43 (ддд, 1H, J = 8.7, 8.6, 1.0 Гц, H5-Ar2), 7.51 (дд, J = 7.9, 1.4 Гц, 1H, H3-Ar1), 7.52-7.59 (м, 1H, H4-Ar2), 7.64 (ддд, J = 8.5, 8.2, 1.6 Гц, 1H, H6-Ar2), 7.73 (ддд, J = 7.7, 7.5, 1.0 Гц, 1H, H6-Q), 7.92 (д, J = 8.0 Гц, 1H, H8-Q), 8.01 (ддд, J = 7.9, 7.6, 1.4 Гц, 1H, H7-Q), 8.268 (дд, J = 7.8, 1.3 Гц, 1H, H5-Q), 10.67 (с, 1H, NH); ^{13}C { ^1H } ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): δ = 160.3 (C4-Q), 159.6 (C(O)), 158.2 (д, $J(\text{CF})$ = 250.1 Гц, C4-Ar2), 149.2 (C2-Q), 146.6 (C8a-Q), 136.1 (C7-Q), 133.7 (C1-Ar1), 132.1 (д, $J(\text{CF})$ = 7.9 Гц, C4-Ar2), 130.6 (C6-Ar2), 130.2 (C5-Ar1), 129.3 (C6-Q), 123.9 (C8-Q), 128.1 (C3-Ar1), 127.7 (C4-Ar1), 127.2 (C5-Q), 127.0 (C6-Ar1), 125.6 (C2-Ar1), 125.3 (д, $J(\text{CF})$ = 3.6 Гц, C5-Ar2), 124.5 (д, $J(\text{CF})$ = 13.8 Гц, C1-Ar2), 121.6 (C4a-Q), 116.6 (д, $J(\text{CF})$ = 19.4 Гц, C3-Ar2); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц): δ = 238.8

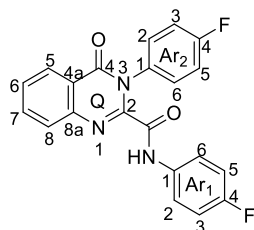
(N1-Q), 162.4 (N3-Q), 129.2.7 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z $[M + Cs]^+$ вычислено для $C_{21}H_{13}ClFN_3O_2Cs$ 525.9729, найдено 525.9745.

2-(Карбокс-4-фторанилидо)-3-фенилхиназолин-4-он (**3o**)



Выход 3.11 г (65%), чёрный порошок, т. пл. 139-141 °С; ИК (KBr): ν_{max} = 1691, 1608, 1509 cm^{-1} ; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.13 (дд, J = 9.0, 8.9 Гц, 2H, H3,5-Ar1), 7.39 (дд, J = 9.1, 4.2 Гц, 2H, H2,6-Ar1), 7.42-7.48 (м, 4H, H3,4,5-Ar2), 7.46 (д, J = 5.2 Гц, 2H, H2,6-Ar2), 7.69 (ддд, J = 8.1, 7.9, 1.1 Гц, 1H, H6-Q), 7.87 (дд, J = 8.1, 1.0 Гц, 1H, H8-Q), 7.97 (ддд, J = 8.0, 7.9, 1.3 Гц, 1H, H7-Q), 8.24 (дд, J = 8.0, 1.2 Гц, 1H, H5-Q), 10.95 (с, 1H, NH); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): δ = 160.3 (C4-Q), 159.1 (C(O)), 158.7 (д, $J(CF)$ = 241.4 Гц, C4-Ar1), 149.8 (C2-Q), 146.4 (C8a-Q), 135.9 (C1-Ar2), 135.3 (C7-Q), 133.7 (д, $J(CF)$ = 2.5 Гц, C1-Ar1), 129.2 (C4-Ar2), 128.9 (C2,6-Ar2), 128.5 (C3,5-Ar2), 128.3 (C6-Q), 127.6 (C8-Q), 126.6 (C5-Q), 121.7 (д, $J(CF)$ = 8.1 Гц, C2,6-Ar1), 121.5 (C4a-Q), 115.5 (д, $J(CF)$ = 22.5 Гц, C3,5-Ar1); ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6 , 51 МГц) δ = 237.3 (N1-Q), 174.7 (N3-Q), 135.2 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z $[M + H]^+$ вычислено для $C_{21}H_{15}FN_3O_2$ 360.1143, найдено 360.1147.

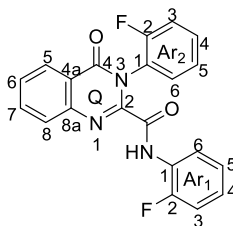
2-(Карбокс-4-фторанилидо)-3-(4-фторфенил)хиназолин-4-он (**3p**)



Выход 3.56 г (71%), коричневый порошок, т. пл. 205-207 °С; ИК (KBr): ν_{max} = 1695, 1508 cm^{-1} ; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.14 (дд, J = 8.9, 8.2 Гц, 2H, H3,5-Ar1), 7.32 (дд, J = 8.7, 8.2 Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.42 (дд, J = 8.0, 4.1 Гц, 1H, H2,6-Ar1), 7.52 (дд, J = 8.0, 3.9 Гц, 2H, H2,6-Ar2), 7.68 (дд, J = 7.8, 7.2 Гц, 1H, H6-Q), 7.86 (д, J = 8.0 Гц, 1H, H8-Q), 7.97 (ддд, J = 7.9, 7.7, 1.2 Гц, 1H, H7-Q), 8.23 (дд, J = 7.3, 1.1 Гц, 1H, H5-Q), 10.97 (с, 1H, NH); $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): δ = 162.0 (д, $J(CF)$ = 248.2 Гц, C4-Ar2), 160.5 (C4-Q), 159.0 (C(O)), 158.7 (д, $J(CF)$ = 241.6 Гц, C4-Ar1), 149.6 (C2-Q), 146.3 (C8a-Q), 135.3 (C7-Q), 133.7 (д, $J(CF)$ = 2.5 Гц, C1-Ar1), 132.2 (д, $J(CF)$ = 2.9 Гц, C1-Ar2), 130.7 (д, $J(CF)$ = 9.0 Гц, C2,6-Ar2), 128.4 (C6-Q), 127.6 (C8-Q), 126.7 (C5-Q), 121.7 (д, $J(CF)$ = 8.1 Гц, C2,6-Ar1), 121.5 (C4a-Q), 115.9 (д, $J(CF)$ = 23.0 Гц, C3,5-Ar2), 115.6 (д, $J(CF)$ = 22.5 Гц, C3,5-Ar1); ^{15}N ЯМР

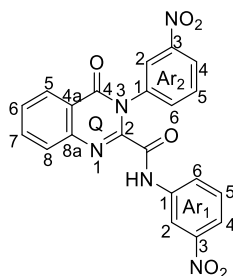
(ДМСО-*d*₆, 51 МГц): $\delta = 238.1$ (N1-Q), 171.6 (N3-Q), 135.4 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₁H₁₄F₂N₃O₂ 378.1049, найдено 378.1059.

2-(Карбокс-2-фторанилидо)-3-(2-фторфенил)хиназолин-4-он (**3q**)



Выход 3.31 г (66%), порошок бежевого цвета, т. пл. 218-221 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1694, 1595, 1531, 760 \text{ cm}^{-1}$; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 7.14$ (ддд, $J = 7.7, 7.4, 1.1$ Гц, H5-Ar1), 7.18-7.23 (м, 1H, H4-Ar1), 7.27 (ддд, $J = 8.4, 8.3, 1.2$ Гц, 1H, H3-Ar1), 7.32 (ддд, $J = 7.6, 7.4, 1.0$ Гц, 1H, H5-Ar2), 7.43 (дд, $J = 8.9, 8.7$ Гц, 1H, H3-Ar2), 7.50 (ддд, $J = 7.9, 7.8, 1.4$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.52-7.58 (м, 1H, H4-Ar2), 7.61 (ддд, 1H, $J = 7.7, 7.6, 1.4$ Гц, H6-Ar2), 7.72 (ддд, $J = 7.7, 7.5, 1.0$ Гц, 1H, H6-Q), 7.92 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H8-Q), 8.01 (ддд, $J = 7.7, 7.6, 1.3$ Гц, 1H, H7-Q), 8.27 (дд, $J = 7.8, 1.2$ Гц, 1H, H5-Q), 10.83 (с, 1H, NH); ¹³C{¹H} ЯМР (ДМСО-*d*₆, 126 МГц): $\delta = 159.8$ (C4-Q), 159.2 (C(O)), 157.6 (д, $J(\text{CF}) = 250.3$ Гц, C2-Ar2), 154.1 (д, $J(\text{CF}) = 247.1$ Гц, C2-Ar1), 148.9 (C2-Q), 146.2 (C8a-Q), 135.6 (C7-Q), 129.9 (C6-Ar2), 128.7 (C6-Q), 127.8 (C8-Q), 126.9 (д, $J(\text{CF}) = 7.6$ Гц, C4-Ar1), 126.7 (C5-Q), 124.7 (д, $J(\text{CF}) = 3.5$ Гц, C5-Ar2), 124.5 (д, $J(\text{CF}) = 3.5$ Гц, C5-Ar1), 124.3 (C6-Ar1), 124.2 (д, $J(\text{CF}) = 11.9$ Гц, C1-Ar1), 123.8 (д, $J(\text{CF}) = 13.8$ Гц, C1-Ar2), 121.1 (C4a-Q), 116.1 (д, $J(\text{CF}) = 19.4$ Гц, C3-Ar2), 115.8 (д, $J(\text{CF}) = 19.1$ Гц, C3-Ar1); ¹⁵N ЯМР (ДМСО-*d*₆, 51 МГц): $\delta = 239.1$ (N1-Q), 162.6 (N3-Q), 122.4 (NH); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z [M + H]⁺ вычислено для C₂₁H₁₄F₂N₃O₂ 378.1049, найдено 378.1040.

2-(Карбокс-3-нитроанилидо)-3-(3-нитрофенил)хиназолин-4-он (**3r**)



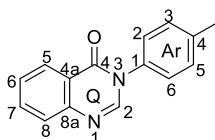
Выход 3.84 г (67%), порошок бежевого цвета, т. пл. 257-258 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1700, 1530, 1349 \text{ cm}^{-1}$; ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 7.60$ (дд, $J = 8.9, 8.8$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.73 (ддд, $J = 8.6, 8.3, 1.0$ Гц, 1H, H6-Q), 7.79 (дд, $J = 8.8, 8.7$ Гц, 1H, H5-Ar2), 7.86 (дд, $J = 8.8, 1.3$ Гц, 1H, H6-Ar1), 7.92 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H8-Q), 7.9 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц, H4-Ar1), 7.96 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H6-Ar2), 8.00 (ддд, $J = 8.7, 8.4, 1.2$ Гц, H7-Q), 8.25 (дд, $J = 8.7, 1.1$ Гц, 1H, H5-Q), 8.31 (дд, $J = 8.7, 1.3$ Гц, 1H, H4-Ar2), 8.41 (дд, $J = 1.2, 1.0$ Гц, 1H, H2-Ar1), 8.47 (дд, $J = 1.2, 1.0$

Гц, 1H, H2-Ar2), 11.49 (с, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (ДМСО- d_6 , 126 МГц): $\delta = 160.7$ (C4-Q), 159.4 (C(O)), 148.0 (C3-Ar1), 148.0 (C3-Ar2), 147.5 (C2-Q), 145.9 (C8a-Q), 138.4 (C1-Ar1), 137.8 (C1-Ar2), 135.6 (C7-Q), 135.2 (C6-Ar2), 130.6 (C5-Ar2), 130.6 (C5-Ar1), 129.0 (C6-Q), 128.0 (C8-Q), 126.9 (C5-Q), 126.2 (C6-Ar1), 124.1 (C4-Ar2), 123.8 (C2-Ar2), 121.8 (C4a-Q), 119.4 (C4-Ar1), 114.3 (C2-Ar1); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z $[\text{M} + \text{Cs}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_6$ 563.9915, найдено 563.9934.

3.5 Синтез 3-арилхиназолин-4-онов

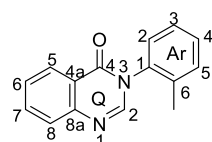
В горячую полифосфорную кислоту, полученную перемешиванием 35.58 г (0.25 моля) P_2O_5 в 20 мл H_3PO_4 при 150 °С до однородной массы, добавляли 2.77 г (13.3 ммоль) **2a** и анилин (26.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 160 °С в течение 6 часов, затем выливали в ледяную воду (400 мл) и оставляли стоять на ночь. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Соединения **4c-g** не требовали дополнительной очистки, соединения **4h,i** были промыты ацетоном, соединения **4a-b** были выделены из ацетонового фильтрата.

3-(4-Толил)хиназолин-4-он (**4a**)



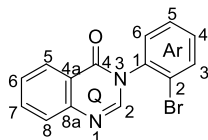
Выход 2.48 г (79%), коричневый порошок, т. пл. 142-143 °С (141-143 °С [108], 146-147 °С [178, 179], 144-145 °С [180, 181], 147-149 °С [182, 183], 147-148 °С [184], 145-148 °С [185], 144-146 °С [186], 145-146 °С [187], 150-151 °С [85], 141-143 °С [108], 146-148 °С [188]); ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 1690$ cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 2.39$ (с, 3H, Me), 7.36 (2H, д, $J = 8.2$ Гц, H3-Ar, H5-Ar), 7.41 (2H, д, $J = 8.2$ Гц, H2-Ar, H6-Ar), 7.60 (1H, ддд, $J = 7.8, 7.5, 1.1$ Гц, H6-Q), 7.74 (1H, дд, $J = 7.8, 1.1$ Гц, H8-Q), 7.87 (ддд, $J = 7.8, 7.5, 1.2$ Гц, 1H, H7-Q), 8.20 (1H, дд, $J = 7.8, 1.2$ Гц, H5-Q), 8.31 (1H, с, H2-Q); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 160.5$ (C4-Q), 148.2 (C8a-Q), 147.7 (C2-Q), 138.8 (C4-Ar), 135.5 (C1-Ar), 135.0 (C7-Q), 130.1 (C3-Ar, C5-Ar), 127.8 (C8-Q), 127.7 (C6-Q), 127.6 (C2-Ar, C6-Ar), 126.9 (C5-Q), 122.4 (C4a-Q), 21.1 (Me); ^{15}N ЯМР (51 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 241.3$ (N1), 179.7 (N3); МСЭИ: m/z (отн. %) = 236 (100) M^+ , 235 (88), 91 (18); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: С 76.25, Н 5.12, N 11.86; найдено С 76.38, Н 5.09, N 11.95.

3-(2-Толил)хиназолин-4-он (**4b**)



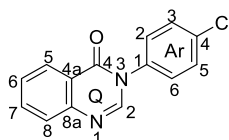
Выход 0.85 г (86%), т.пл. 134-136 °С (137-138 °С [179]; 134-135 °С [185]; 158-159 °С [186]); ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1677 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (δ , м.д., J/Гц): 2.10 (с, 3 H, Me); 7.35-7.47 (м, 4 H, Ar); 7.60, 7.89 (оба дд, по 1 H, H(6), H(7), Q, $J = 7.8, J = 7.3$); 7.76, 8.21 (оба д, по 1 H, H(8), H(5), Q, $J = 7.8, J = 7.8$); 8.26 (с, 1 H, H(2), Q); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C 76.25, H 5.12, N 11.86; найдено C 76.09, H 4.99, N 11.91.

3-(2-Бромфенил)хиназолин-4-он (**4c**)



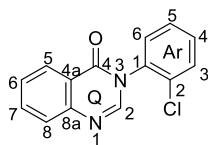
Выход 3.24 г (81%), порошок серого цвета, т. пл. 192-193 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1679, 1606 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.51$ (1H, ддд, $J = 8.0, 7.7, 1.4$ Гц, H4-Ar), 7.62 (1H, ддд, $J = 7.7, 7.7, 1.0$ Гц, H5-Ar), 7.63 (1H, дд, $J = 7.7, 7.4$ Гц, H6-Q), 7.72 (1H, дд, $J = 7.7, 1.4$ Гц, H6-Ar), 7.79 (1H, д, $J = 7.7$ Гц, H8-Q), 7.89 (1H, дд, $J = 8.0, 1.0$ Гц, H3-Ar), 7.92 (1H, ддд, $J = 7.7, 7.4, 1.3$ Гц, H7-Q), 8.22 (1H, дд, $J = 7.7, 1.3$ Гц, H5-Q), 8.29 (1H, с, H2-Q); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 159.9$ (C4-Q), 148.3 (C8a-Q), 147.4 (C2-Q), 137.1 (C1-Ar), 135.4 (C7-Q), 133.6 (C3-Ar), 131.8 (C4-Ar), 131.1 (C6-Ar), 129.5 (C5-Ar), 128.1 (C6-Q), 128.0 (C8-Q), 126.9 (C5-Q), 122.5 (C2-Ar), 122.3 (C4a-Q); МСЭИ: m/z (отн. %) = 302 (7), 300 M^+ (13), 222 (100), 221 (94), 157 (22), 155 (23), 93 (28), 76 (42), 75 (26), 65 (23), 50 (21); вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$: C 55.84, H 3.01, Br 26.53, N 9.30; найдено C 55.47, H 3.09, Br 26.23, N 9.45.

3-(4-Хлорфенил)хиназолин-4-он (**4d**)



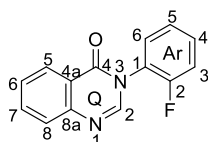
Выход 3.00 г (88%), порошок серого цвета, т. пл. 200-202 °С (182-183 °С [179], 179-180 °С [180, 188], 180-181 °С [181], 179-181 °С [187], 183 °С [183], 176-177 °С [185], 124-125 °С [186], 188-189 °С [85], 182-185 °С [108]); ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1694 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.60$ (2H, д, $J = 8.7$ Гц, H2-Ar, H6-Ar), 7.61 (1H, дд, $J = 7.7, 7.5$ Гц, H6-Q), (2H, д, $J = 8.7$ Гц, H3-Ar, H5-Ar), 7.75 (1H, д, $J = 8.2$ Гц, H8-Q), 7.89 (1H, дд, $J = 7.5$ Гц, H7-Q), 8.20 (1H, д, $J = 7.7$ Гц, H5-Q), 8.34 (1H, с, H2-Q); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 160.4$ (C4-Q), 148.1 (C8a-Q), 147.3 (C2-Q), 136.9 (C1-Ar), 135.2 (C7-Q), 133.8 (C4-Ar), 129.9 (C2-Ar, C6-Ar), 129.6 (C3-Ar, C5-Ar), 127.9 (C6-Q), 127.8 (C8-Q), 126.9 (C5-Q), 122.3 (C4a-Q); ^{15}N ЯМР (51 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 242.1$ (N1), 178.6 (N3); МСЭИ: m/z (отн. %) = 258 (33), 257 (39), 256 (100) M^+ , 255 (75), 119 (23); вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$: C 65.51, H 3.53, Cl 13.81, N 10.91; найдено C 65.41, H 3.28, Cl 13.59, N 11.00.

3-(2-Хлорфенил)хиназолин-4-он (**4e**)



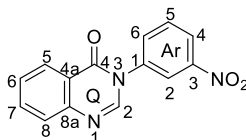
Выход 3.14 г (92%), порошок серого цвета, т. пл. 174-175 °С (174-175 [85], 180-181 °С [179, 188], 182-183 °С [185], 118-120 °С [186], 174-175 °С [85]); ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1678, 1608 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.55\text{-}7.62$ (2H, m, H5-Ar, H6-Ar), 7.62 (1H, дд, $J = 7.8, 7.7$ Гц, H6-Q), 7.70-7.76 (2H, m, H3-Ar, H4-Ar), 7.78 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H8-Q), 7.91 (1H, дд, $J = 7.9, 7.7$ Гц, H7-Q), 8.21 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, H5-Q), 8.31 (1H, с, H2-Q); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 159.9$ (C4-Q), 148.2 (C8a-Q), 147.4 (C2-Q), 135.5 (C1-Ar), 135.4 (C7-Q), 131.9 (C2-Ar), 131.7 (C3-Ar), 131.1 (C4-Ar), 130.5 (C5-Ar), 128.9 (C6-Ar), 128.1 (C6-Q), 127.9 (C8-Q), 126.9 (C5-Q), 122.2 (C4a-Q); МСЭИ: m/z (отн. %) = 256 (1) M^{+} , 222 (16), 221 (100); вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$: С 65.51, Н 3.53, Cl 13.81, N 10.91; найдено С 65.47, Н 3.32, Cl 13.62, N 10.89.

3-(2-Фторфенил)хиназолин-4-он (4f)



Выход 2.59 г (81%), порошок серого цвета, т. пл. 119-120 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1693 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.40$ (1H, ддд, $J = 7.8, 7.7, 1.0$ Гц, H5-Ar), 7.50 (1H, ддд, $J = 10.2, 7.9, 1.6$ Гц, H3-Ar), 7.62 (1H, дд, $J = 7.9, 7.8$ Гц, H6-Q), 7.64 (1H, дд, $J = 7.7, 1.3$ Гц, H6-Ar), 7.68 (1H, ддд, $J = 7.9, 7.8, 1.3$ Гц, H4-Ar), 7.78 (1H, д, $J = 7.9$ Гц, H8-Q), 7.92 (1H, ддд, $J = 7.9, 7.8, 1.4$ Гц, H7-Q), 8.22 (1H, дд, $J = 7.9, 1.4$ Гц, H5-Q), 8.39 (1H, с, H2-Q); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 159.8$ (C4-Q), 157.1 (д, $J(\text{CF}) = 249.8$ Гц, C2-Ar), 148.1 (C8a-Q), 147.5 (C2-Q), 135.5 (C7-Q), 131.9 (д, $J(\text{CF}) = 7.9$ Гц, C6-Ar), 130.5 (C4-Ar), 128.2 (C6-Q), 127.9 (C8-Q), 126.9 (C5-Q), 125.7 (д, $J(\text{CF}) = 3.6$ Гц, C5-Ar), 125.5 (д, $J(\text{CF}) = 13.0$ Гц, C1-Ar), 122.3 (C4a-Q), 116.9 (д, $J(\text{CF}) = 19.4$ Гц, C3-Ar); МСЭИ: m/z (отн. %) = 240 (100) M^{+} , 239 (48), 221 (88), 95 (20); вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}$: С 69.99, Н 3.78, F 7.91, N 11.66; найдено С 70.13, Н 3.63, F 7.73, N 11.81.

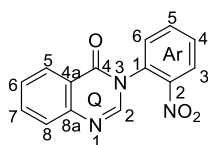
3-(3-Нитрофенил)хиназолин-4-он (4g)



Выход 2.91 г (82%), порошок серого цвета, т. пл. 235 °С (154-156 °С [179], 150-153 °С [186], 154-155 °С [188]); ИК (KBr): $\nu_{\max} = 1698, 1533 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.63$

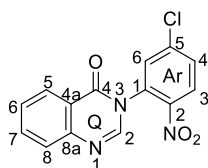
(1H, ддд, $J = 7.9, 7.6, 0.8$ Гц, H6-Q), 7.77 (1H, дд, $J = 7.8, 0.8$ Гц, H8-Q), 7.87 (1H, дд, $J = 8.0, 8.1$ Гц, H5-Ar), 7.91 (ддд, $J = 7.8, 7.6, 1.3$ Гц, H7-Q), 8.06 (1H, дд, $J = 8.0, 1.2$ Гц, H6-Ar), 8.22 (1H, дд, $J = 7.9, 1.3$ Гц, H5-Q), 8.38 (1H, дд, $J = 8.2, 1.2$ Гц, H4-Ar), 8.42 (1H, с, H2-Q), 8.53 (1H, дд, $J = 1.2, 1.2$ Гц, H2-Ar); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 160.5$ (C4-Q), 148.5 (C3-Ar), 148.1 (C8a-Q), 147.0 (C2-Q), 138.8 (C1-Ar), 135.4 (C7-Q), 134.8 (C6-Ar), 131.1 (C5-Ar), 128.1 (C6-Q), 127.8 (C8-Q), 126.9 (C5-Q), 124.1 (C4-Ar), 123.4 (C3-Ar), 122.2 (C4a-Q); ^{15}N ЯМР (51 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 368.7$ (NO₂), 242.0 (N1), 177.8 (N3); МСЭИ: m/z (отн. %) = 267 (100) M⁺, 266 (39), 237 (32), 236 (21), 220 (22); вычислено для C₁₄H₉N₃O₃: С 62.92, Н 3.39, N 15.72; найдено С 62.82, Н 3.49, N 15.81.

3-(2-Нитрофенил)хиназолин-4-он (**4h**)



Выход 2.81 г (79%), порошок серого цвета, т. пл. 180-182 °С (156-158 °С [179], 148-150 °С [186], 154-155 °С [188]); ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 1670, 1600, 1523, 1345, 1283$ см⁻¹; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.63$ (1H, дд, $J = 7.8, 7.7$ Гц, H6-Q), 7.80 (1H, д, $J = 7.9$ Гц, H8-Q), 7.85 (1H, дд, $J = 8.0, 7.8$ Гц, H4-Ar), 7.88 (1H, д, $J = 7.7$ Гц, H6-Ar), 7.94 (1H, ддд, $J = 7.9, 7.7, 1.2$ Гц, H7-Q), 8.00 (1H, ддд, $J = 7.8, 7.7, 1.0$ Гц, H5-Ar), 8.18 (1H, дд, $J = 7.8, 1.2$ Гц, H5-Q), 7.28 (1H, дд, $J = 8.0$ Гц, $J = 1.0$ Гц, H3-Ar), 8.53 (1H, с, H2-Q); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 160.2$ (C4-Q), 148.1 (C8a-Q), 146.7 (C2-Q), 146.0 (C2-Ar), 135.8 (C5-Ar), 135.7 (C7-Q), 131.3 (C4-Ar), 131.2 (C6-Ar), 130.9 (C5-Ar), 128.3 (C6-Q), 128.0 (C8-Q), 126.9 (C5-Q), 125.8 (C3-Ar), 121.7 (C4a-Q); МСЭИ: m/z (отн. %) = 267 (17) M⁺, 222 (29), 221 (100); вычислено для C₁₄H₉N₃O₃: С 62.92, Н 3.39, N 15.72; найдено С 62.78, Н 3.51, N 15.80.

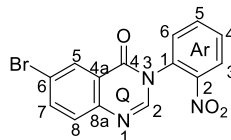
3-(5-Хлор-2-нитрофенил)хиназолин-4-он (**4i**)



Выход 3.21 г (80%), порошок серого цвета, т. пл. 155-156 °С; ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 1678, 1596, 1531$ см⁻¹; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.68$ (1H, дд, $J = 7.6, 7.5$ Гц, H6-Q), 7.80 (1H, д, $J = 7.9$ Гц, H8-Q), 7.93 (1H, д, $J = 8.4, 1.3$ Гц, H4-Ar), 7.94 (1H, дд, $J = 7.9, 7.5$ Гц, H7-Q), 8.13 (1H, д, $J = 1.3$ Гц, H6-Ar), 8.18 (1H, д, $J = 7.6$ Гц, H5-Q), 8.32 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, H3-Ar), 8.54 (с, 1H, H2-Q); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 160.1$ (C4-Q), 148.1 (C8a-Q), 146.4 (C2-Q), 144.7 (C2-Ar), 139.7 (C5-Ar), 135.8 (C7-Q), 132.2 (C2-Ar), 131.3 (C3-Ar), 131.2 (C4-Ar), 128.4 (C6-Q), 128.0 (C8-Q), 127.5 (C3-Ar), 126.9 (C5-Q), 121.6 (C4a-Q); МСЭИ: m/z (отн.

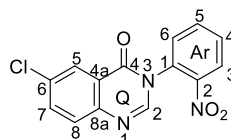
%) = 301 (5) M⁺, 257 (32), 255 (100); вычислено для C₁₄H₈ClN₃O₃: C 55.74, H 2.67, Cl 11.75, N 13.93; найдено C 55.79, H 2.59, Cl 11.75, N 13.86.

б-Бром-3-(2-нитрофенил)хиназолин-4-он (**4j**) получали из 0.86 г (3 ммоль) **2n** и 0.83 г (6 ммоль) 2-нитроанилина.



Выход 0.84 г (81%), т.пл. 196-197 °С; ИК (КВr): ν_{\max} = 1680, 1597, 1535, 1469, 1342 см⁻¹; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 7.74 (д, 1H, H8-Q, *J* = 8.7 Гц), 7.83-7.87 (м, 2H, H4,6-Ar), 7.99 (ддд, 1H, H5-Ar, *J* = 8.1, 1.2 Гц), 8.07 (дд, H7-Q, *J* = 8.7, 2.3 Гц), 8.24 (д, 1H, H5-Q, *J* = 2.3 Гц), 8.28 (дд, 1H, H3-Ar, *J* = 8.2, 1.2 Гц), 8.55 (с, 1H, H2-Q); вычислено для C₁₄H₈BrN₃O₃: C 48.58, H 2.33, Br 23.08, N 12.14; найдено: C 55.31, H 2.58, Cl 12.00, N 13.61.

б-Хлор-3-(2-нитрофенил)хиназолин-4-он (**4k**) получали из 0.73 г (3 ммоль) **2o** и 0.83 г (6 ммоль) 2-нитроанилина.



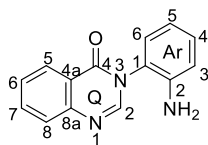
Выход 0.74 г (82%), т.пл. 172-173 °С; ИК (КВr): ν_{\max} = 1680, 1597, 1535, 1469, 1342 см⁻¹; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 7.80-7.88 (м, 3H, H8-Q, H4,6-Ar); 7.94 (дд, 1H, H7-Q, *J* = 8.1, 2.3 Гц); 8.00 (ддд, 1H, H5-Ar, *J* = 7.7, 7.6, 1.3 Гц); 8.10 (д, 1H, H5-Q, *J* = 2.3 Гц); 8.28 (дд, 1H, H3-Ar, *J* = 8.2, 1.3 Гц); 8.53 (с, 1H, H2-Q); вычислено для C₁₄H₈ClN₃O₃: C 55.74, H 2.67, Cl 11.75, N 13.93; найдено: C 55.31, H 2.58, Cl 12.00, N 13.61.

3.6. Синтез 3-(2-аминофенил)хиназолин-4-онов и бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6H)-онов

3.6.1. Синтез 3-(2-аминофенил)хиназолин-4-онов

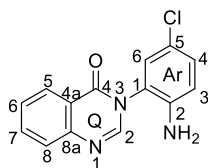
К раствору соответствующего 3-(*орто*-нитрофенил)хиназолин-4-она (**4h** и **4i**) (10 ммоль) в диоксане добавляли раствор 8.70 г (50 ммоль) Na₂S₂O₄ в H₂O. Реакционную смесь кипятили 3 часа, отфильтровывали от образовавшегося осадка и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). После удаления этилацетата были получены твёрдые продукты, соответствующие **4l** и **4m**.

3-(2-аминофенил)хиназолин-4-он (**4l**)



Выход 1.71 г (72%), коричневый порошок, т. пл. 140-141 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 3426, 3348, 1683 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 5.27 (2H, уш. с, NH_2), 6.64 (1H, дд, J = 7.7, 7.4 Гц, H5-Ar), 6.85 (1H, дд, J = 7.8 Гц, H3-Ar), 7.09 (1H, дд, J = 7.4, 1.1 Гц, H6-Ar), 7.17 (1H, дд, J = 7.8, 7.7, 1.1 Гц, H4-Ar), 7.57 (1H, дд, J = 7.6, 7.4 Гц, H6-Q), 7.72 (1H, д, J = 7.8 Гц, H8-Q), 7.85 (1H, ддд, J = 7.8, 7.6, 1.1 Гц, H7-Q), 8.06 (1H, с, H2-Q), 8.19 (1H, дд, J = 7.4, 1.1 Гц, H5-Q); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ = 160.1 (C4-Q), 148.1 (C2-Q), 148.0 (C8a-Q), 145.1 (C6-Ar), 134.1 (C7-Q), 129.8 (C4-Ar), 129.0 (C2-Ar), 127.2 (C8-Q), 126.9 (C6-Q), 126.4 (C5-Q), 122.9 (C4a-Q), 122.4 (C1-Ar), 115.9 (C5-Ar), 115.9 (C3-Ar); ^{15}N ЯМР (51 МГц, ДМСО- d_6): δ = 58.8 (NH_2), 174.5 (N3-Q), 243.1 (N1-Q); МСЭИ: m/z (отн. %) = 237 (33), 221 (18), 220 (100), 219 (22) M^{+} ; вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: С 70.87, Н 4.67, N 17.71; найдено С 70.81, Н 4.63, N 17.80.

3-(5-Хлор-2-аинофенил)хиназолин-4-он (**4m**)

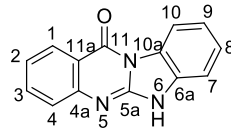


Выход 2.17 г (80%), коричневый порошок, т. пл. 202-203 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 3416, 3341, 1673 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ = 5.49 (2H, уш. с, NH_2), 6.83 (1H, д, J = 8.8 Гц, H3-Ar), 7.21 (1H, дд, J = 8.8, 2.4 Гц, H4-Ar), 7.25 (д, J = 2.4 Гц, 1H, H6-Ar), 7.57 (1H, дд, J = 7.9, 7.6 Гц, H6-Q), 7.72 (1H, д, J = 7.8 Гц, H8-Q), 7.86 (1H, ддд, J = 7.8, 7.6, 1.1 Гц, H7-Q), 8.07 (1H, с, H2-Q), 8.18 (1H, дд, J = 7.9, 1.1 Гц, H5-Q); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): δ = 160.0 (C4-Q), 148.0 (C8a-Q), 147.7 (C2-Q), 144.4 (C6-Ar), 134.2 (C7-Q), 129.6 (C4-Ar), 128.8 (C2-Ar), 127.2 (C8-Q), 126.9 (C6-Q), 126.4 (C5-Q), 122.9 (C1-Ar), 122.7 (C4a-Q), 118.2 (C3-Ar), 117.0 (C5-Ar); ^{15}N ЯМР (51 МГц, ДМСО- d_6): δ = 59.5 (NH_2), 172.6 (N3-Oz), 243.5 (N1-Oz); МСЭИ: m/z (отн. %) = 271 (46), 256 (32), 255 (18), 254 (100), 253 (30) M^{+} ; вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$: С 61.89, Н 3.71, Cl 13.05, N 15.47; найдено С 61.99, Н 3.65, Cl 13.11, N 15.64.

3.6.2. Синтез бенз[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онон

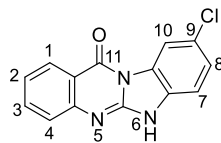
Метод А. К раствору соответствующего 3-(*орто*-нитрофенил)хиназолин-4-она (**4h** и **4i**) (5 ммоль) в диоксане (700 мл) добавляли раствор 4.35 г (25 ммоль) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ в H_2O (300 мл). Реакционную смесь кипятили 20 часов. Полученные осадки отфильтровывали, промывали водой (3×50) и сушили на воздухе. *Метод В.* К раствору соответствующего 3-(2-нитрофенил)хиназолин-4-она (5 ммоль) в AcOH (250 мл) при перемешивании добавляли мелкими порциями 1.63 г (25 ммоль) порошкообразного Zn , после чего реакционную смесь кипятили при перемешивании 6 часов. Содержимое колбы разбавили водой (500 мл), тщательно перемешали, осадок отфильтровали, промыли горячей водой (3×100 мл), высушили на воздухе.

Бенз[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-он (**5a**)



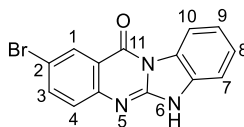
Выход 0.66 г (56%, *метод А*), 1.07 г (91%, *метод В*), порошок серого цвета, т. пл. 374-375 °С (395-400 °С [150], 341-342 °С [153], 342-343 [103]); ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3461, 1693, 1651, 1605, 1569, 758 \text{ cm}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.28$ (1H, дд, $J = 7.8, 7.6$ Гц, Н9), 7.33 (1H, дд, $J = 7.8, 7.4$ Гц, Н2), 7.43 (1H, дд, $J = 7.8, 7.6$ Гц, Н8), 7.48 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, Н7), 7.52 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, Н4), 7.78 (1H, дд, $J = 7.8, 7.4$ Гц, Н3), 8.23 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, Н1), 8.41 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, Н10); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 159.5$ (C11), 147.5 (C4a), 146.3 (C4a), 135.1 (C5a), 134.6 (C3), 127.6 (C10a), 127.2 (C1), 126.2 (C8), 122.7 (C2), 122.3 (C4), 121.6 (C9), 115.4 (C10), 115.1 (C11a), 113.5 (C7); МСЭИ: m/z (отн. %) = 236 (17), 235 (100) M^+ ; вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: С 71.48, Н 3.86, N 17.86; найдено С 71.62, Н 3.67, N 17.69.

3-Хлорбенз[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-он (**5b**)



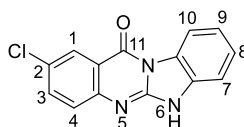
Выход 0.38 г (28%, *метод А*), 1.11 г (82%, *метод В*), коричневый порошок, т. пл. 352-355 °С; ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3365, 1651, 1570 \text{ cm}^{-1}$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.31$ (1H, дд, $J = 7.7, 7.6$ Гц, Н2), 7.41 (1H, д, $J = 7.9$ Гц, Н8), 7.48 (2H, д, $J = 7.9$ Гц, Н5, Н4), 7.77 (1H, дд, $J = 7.9, 7.6$ Гц, Н3), 8.17 (1H, д, $J = 7.7$ Гц, Н1), 8.29 (1H, с, Н10); МСЭИ: m/z (отн. %) = 271 (33), 270 (17), 269 (100) M^+ ; вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: С 62.35, Н 2.99, Cl 13.15, N 15.58; найдено С 62.51, Н 3.05, Cl 13.21, N 15.32.

2-Бромбенз[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-он (**5c**)



Выход 1.30 г (83%), порошок серого цвета, т.пл. 367 °С (368-369 °С [154]; 368-370 °С [160]); ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3440, 1698, 1636, 1598, 1475, 750 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 7.22 (дд, 1H, H9, $J = 7.8, 7.5$ Гц), 7.33-7.47 (м, 3H, H4,7,8), 7.75 (д, 1H, H3, $J = 8.0$ Гц), 8.16 (с, 1H, H1), 8.30 (д, 1H, H10, $J = 7.8$ Гц); вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}$: С 53.53, Н 2.57, Br 25.44, N 13.38; найдено: С 53.68, Н 2.60, Br 25.33, N 13.42.

2-Хлорбенз[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6H)-он (5d)

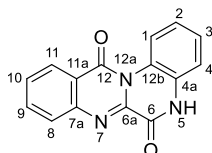


Выход 1.19 г (88%), порошок серого цвета, т.пл. 383-384 °С (347-350 °С [160]); ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3421, 1707, 1655, 1466, 740 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 7.18, 7.33 (оба дд, 1H, H9, 8, $J = 7.1, 7.0$ Гц), 7.45-7.55 (м, 2H, H7,4), 7.63 (д, 1H, H3, $J = 7.2$ Гц), 8.06 (с, 1H, H1); 8.36 (д, 1H, H10, $J = 7.1$ Гц); вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$: С 62.35, Н 2.99, Cl 13.15, N 15.58; найдено: С 62.55, Н 2.61, Cl 12.99, N 15.63.

3.7 Синтез хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5H)-дионов

В горячую полифосфорную кислоту, полученную перемешиванием 17.79 г P_2O_5 (0.13 моля) в 10 мл H_3PO_4 при 150 °С до однородной массы, добавляли соответствующие соединения **2** (6.6 ммоль) и соответствующие *o*-фенилендиамины (6.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 160 °С в течение 5 часов, затем выливали в ледяную воду (200 мл). Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. В случаях использования соединения **2a** дополнительной очистки продукта не требовалось. При использовании в синтезах соединений **2b,f,g,j** выделенный продукт очищали колоночной хроматографией (элюент гексан-этилацетат (3:1)).

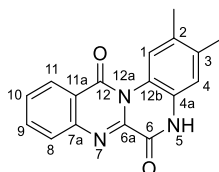
Хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5H)-дион (6a)



Выход 1.70 г (97%) из **2a**, 0.72 г (41%) из **2b**, 1.26 г (72%) из **2f**, 1.19 г (68%) из **2j**, 0.82 г (47%) из **2m**, порошок серого цвета, т. пл. 334-335 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3434, 3053, 2910, 1697, 1693 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.15$ (1H, ддд, $J = 7.9, 7.5, 1.5$ Гц, H2), 7.23 (1H, дд, $J = 7.8, 1.5$ Гц, H4), 7.32 (1H, ддд, $J = 7.8, 7.5, 1.0$ Гц, H3), 7.65 (1H, ддд, $J = 8.0,$

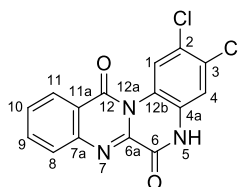
7.7, 1.0 Гц, Н10), 7.84 (1Н, дд, $J = 7.8$, 1.0 Гц, Н8), 7.91 (1Н, ддд, $J = 8.0$, 7.8, 1.2 Гц, Н9), 8.25 (1Н, дд, $J = 8.0$, 1.2 Гц, Н11), 9.00 (1Н, дд, $J = 7.9$, 1.0 Гц, Н1), 11.96 (1Н, с, Н5); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 161.4$ (С12), 154.2 (С6), 144.7 (С7а), 141.1 (С6а), 135.1 (С9), 128.7 (С10), 128.1 (С8), 127.8 (С4а), 127.2 (С3), 127.0 (С11), 123.1 (С12б), 122.3 (С2), 121.8 (С11а), 121.0 (С1), 116.0 (С4); ^{15}N ЯМР (51 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 138.6$ (N5), 171.2 (N12а), 247.2 (N7); МСЭИ: m/z (отн. %) = 263(88) M^+ , 236(15), 235(100); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: С 68.44, Н 3.45, N 15.96; найдено С 68.32, Н 3.28, N 15.81.

2,3-Диметилхиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дион (**6b**)



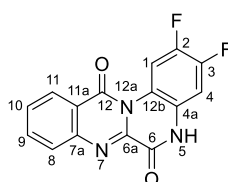
Выход 1.55 г (80%) из **2a**, 1.33 г (69%) из **2j**, порошок бежевого цвета, т. пл. 341–342 °С; ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3438, 1692 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 2.23$ (1Н, с, Me), 2.25 (1Н, с, Me), 6.99 (1Н, с, Н4), 7.69 (1Н, ддд, $J = 7.5, 7.5, 1.3$ Гц, Н10), 7.88 (1Н, дд, $J = 7.5, 1.3$ Гц, Н8), 7.95 (1Н, ддд, $J = 7.5, 7.5, 1.4$ Гц, Н9), 8.30 (1Н, дд, $J = 7.5, 1.4$ Гц, Н11), 8.88 (1Н, с, Н1), 11.87 (с, 1Н, Н5); МСЭИ: m/z (отн. %) = 292(16), 291(100) M^+ , 263(78), 248(58), 207(17), 102(25), 90(26); вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: С 70.09, Н 4.50, N 14.42; найдено С 69.92, Н 4.41, N 14.63.

2,3-Дихлорхиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дион (**6c**)



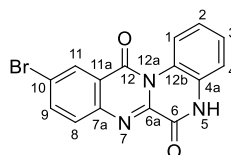
Выход 1.87 г (85%) из **2a**, 1.63 г (74%) из **2g**, коричневый порошок, т. пл. >400 °С; ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3436, 3142, 1709 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.41$ (1Н, с, Н4), 7.73 (1Н, дд, $J = 7.2, 7.2$ Гц, Н10), 7.90 (1Н, д, $J = 7.2$ Гц, Н8), 7.99 (1Н, дд, $J = 7.2, 7.2$ Гц, Н9), 8.33 (1Н, д, $J = 7.2$ Гц, Н11), 9.39 (1Н, с, Н1), 12.13 (с, 1Н, Н5); МСВР (МАЛДИ-ТОФ): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 332.9988, найдено 332.9953; вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$: С 54.24, Н 2.12, Cl 21.35, N 12.65; найдено С 54.42, Н 2.29, Cl 21.18, N 12.72.

2,3-Дифторхиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дион (**6d**)



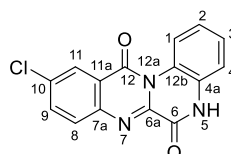
Выход 1.63 г (82%) из **2a**, 1.02 г (51%) из **2k**, порошок серого цвета, т. пл. >400 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3435, 3153, 1701 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7.19$ (1H, дд, $J = 10.9, 2.9$ Гц, Н4), 7.71 (1H, дд, $J = 7.9, 7.9$ Гц, Н10), 7.88 (1H, д, $J = 7.9$ Гц, Н8), 7.97 (1H, дд, $J = 7.9, 7.9$ Гц, Н9), 8.29 (1H, д, $J = 7.9$ Гц, Н11), 9.20 (1H, дд, $J = 14.6, 6.2$ Гц, Н1), 12.06 (с, 1H, Н5); МСЭИ: m/z (отн. %) = 299(71) M^+ , 272(28), 271(100), 243(18), 242(19), 126(27), 76(16), 75(21); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$: С 60.21, Н 2.36, F 12.70, N 14.04; найдено С 60.45, Н 2.39, F 12.02, N 13.93.

10-Бромхиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5H)-дион (**6e**)



Выход 2.07 г (91%), порошок бежевого цвета, т.пл. 322-325 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3430, 1700, 1673 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 7.20, 7.38 (оба дд, 1H, Н2,3, $J = 8.2, 7.2$ Гц), 7.26, 7.82 (оба д, 1H, Н4,1, $J = 8.2$ Гц), 8.08 (дд, 1H, Н9, $J = 8.7, 2.2$ Гц), 8.36 (д, 1H, Н11, $J = 2.2$ Гц), 9.02 (д, 1H, Н8, $J = 8.7$ Гц); 12.02 (с, 1H, NH); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_2$: С 52.66, Н, 2.36, Br 23.35, N, 12.28; найдено С 52.41, Н 2.49, Br, 23.12, N 11.99.

10-Хлорхиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5H)-дион (**6f**)

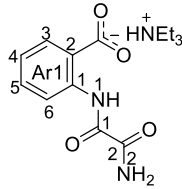


Выход 1.84 г (93%) из **2o**, 1.68 г (85%) из **1d**, порошок бежевого цвета, т.пл. 358 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3428, 1688 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 7.21, 7.38 (оба дд, 1H, Н2,3, $J = 8.3, 7.9$ Гц), 7.26, 7.91 (оба д, 1H, Н4,1, $J = 8.3$ Гц), 7.97 (дд, 1H, Н9, $J = 8.7, 2.2$ Гц), 8.23 (д, 1H, Н11, $J = 2.2$ Гц), 9.01 (д, 1H, Н8, $J = 8.7$ Гц), 12.03 (с, 1H, NH); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$: С 60.52, Н 2.71, Cl 11.91, N 14.12; найдено С 60.43, Н 2.61, Cl 12.03, N 14.30.

3.8 Синтез триэтиламмониевых солей *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов

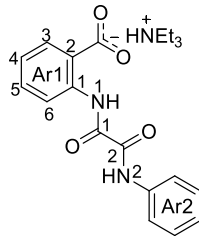
Раствор **2** (0.5 ммоль) в смеси 5 мл ацетона и 1 мл NEt_3 кипятили 1 час. После упаривания ацетона и избытка триэтиламина с количественными выходами были получены соли **7**.

Триэтиламмониевая соль *N*-(2-карбоксифенил)оксаламида (**7a**)



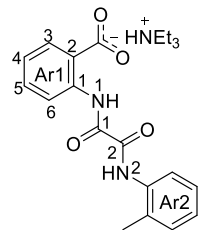
Коричневый порошок, т.пл. 137-138 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3455, 3227, 1706, 1679, 1586, 1511, 1452, 1371, 1296 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.21$ (тр, $J = 7.3$ Гц, 9H, 3Me в NEt_3), 3.08 (кв, $J = 7.3$ Гц, 6H, 3CH₂ в NEt_3), 7.11 (дд, $J = 7.4, 7.3$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.43 (дд, $J = 7.5, 7.3$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.94 (уш. с, 1H в NH_2), 8.09 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.21 (уш. с, 1H в NH_2), 8.58 (д, $J = 7.5$ Гц, H6-Ar1); вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$: С 58.24, Н 7.49, N 13.58; найдено С 58.55, Н 7.47, N 13.83.

Триэтиламмониевая соль N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(фенил)оксаламида (**7b**)



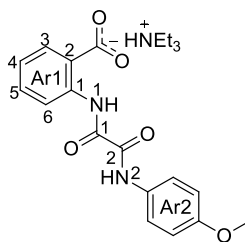
Порошок бежевого цвета, т.пл. 167 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3357, 1698, 1671, 1587, 1505, 748, 691 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.22$ (т, $J = 7.3$ Гц, 9H, 3Me), 3.10 (кв, $J = 7.3$ Гц, 6H, 3CH₂), 7.15 (дд, $J = 7.7, 7.7$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.19 (дд, $J = 7.8, 7.8$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.37 (дд, $J = 7.8, 7.8$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.55 (ддд, $J = 7.8, 7.7, 1.6$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.87 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.09 (дд, $J = 7.7, 1.5$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.66 (д, $J = 7.8, 1\text{H}$, H6-Ar1), 10.79 (с, 1H, NH2), 13.85 (с, 1H, NH1).

Триэтиламмониевая соль N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(2-толил)оксаламида (**7c**)



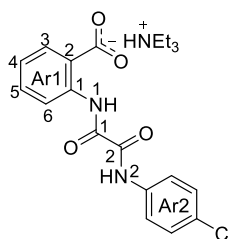
Порошок серого цвета, т.пл. 155-156 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3361, 1696, 1679, 1585, 1509, 1438, 1365, 752 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.19$ (тр, $J = 7.3$ Гц, 9H, 3Me в NEt_3), 2.62 (с, 3H, Me), 3.05 (кв, $J = 7.3$ Гц, 6H, 3CH₂ в NEt_3), 7.12 (дд, $J = 7.3, 7.3$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.16 (дд, $J = 7.8, 7.6$ Гц, 1H, H4-Ar2), 7.24 (дд, $J = 7.7, 7.6$ Гц, 1H, H5-Ar2), 7.27 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H3-Ar2), 7.43 (дд, $J = 7.6, 7.3$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.56 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H6-Ar2), 8.06 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.61 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H6-Ar1), 10.17 (с, 1H, NH2); вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$: С 66.13, Н 7.33, N 10.52; найдено С 66.73, Н 7.42, N 10.88.

Триэтиламмониевая соль N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-метоксифенил)оксаламида (**7d**)



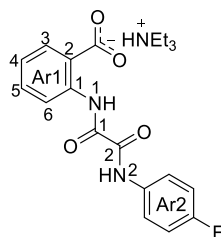
Коричневый порошок, т.пл. 114-115 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3293, 1664, 1585, 1510, 1493, 1439, 1375, 1297, 827 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.19$ (тр, $J = 7.3$ Гц, 9H, 3Me в NEt_3), 3.04 (кв, $J = 7.3$ Гц, 6H, 3CH₂ в NEt_3), 6.93 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.11 (дд, $J = 7.4, 7.3$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.42 (дд, $J = 7.4, 7.3$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.78 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.06 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.61 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H6-Ar1), 10.62 (с, 1H, NH₂); вычислено для C₂₂H₂₉N₃O₅: С 63.58, Н 7.05, N 10.11; найдено С 66.71, Н 7.16, N 10.32.

Триэтиламмониевая соль N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-хлорфенил)оксаламида (7e)



Коричневый порошок, т.пл. 151-153 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3332, 1668, 1584, 1502, 826 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.18$ (тр, $J = 6.9$ Гц, 9H, 3Me в NEt_3), 3.01 (кв, $J = 6.9$ Гц, 6H, 3CH₂), 7.11 (ддд, $J = 7.7, 7.5, 1.0$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.42 (ддд, $J = 7.8, 7.5, 1.5$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.43 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.92 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.07 (дд, $J = 7.7, 1.5$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.60 (дд, $J = 7.8, 1.0$ Гц, 1H, H6-Ar1), 10.90 (с, 1H, NH₂), 14.85 (с, 1H, NH₁); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 169.9$ (C2-Ar1), 158.9 (C2), 157.9 (C1), 138.8 (C1-Ar1), 136.8 (C1-Ar2), 131.4 (C3-Ar1), 130.5 (C5-Ar1), 128.5 (C3,5-Ar2), 128.1 (C4-Ar2), 125.2 (C2-Ar1), 123.0 (C4-Ar1), 121.9 (C2,6-Ar2), 118.7 (C6-Ar1), 45.3 (CH₂), 8.8 (Me); ^{15}N ЯМР (51 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 127.2$ (N1), 125.4 (N2), 53.9 (NEt_3); вычислено для C₂₁H₂₆ClN₃O₄: С 60.07, Н 6.24, Cl 8.44, N 10.01; найдено С 59.35, Н 6.12, Cl 7.92, N 9.03.

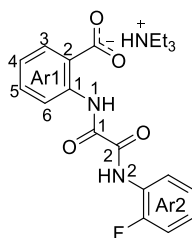
Триэтиламмониевая соль N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-фторфенил)оксаламида (7f)



Коричневый порошок, т.пл. 122-123 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3326, 1667, 1584, 1508, 831 \text{ см}^{-1}$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.20$ (т, $J = 7.3$ Гц, 9H, 3Me), 3.08 (кв, $J = 7.3$ Гц, 6H, 3CH₂), 7.13 (ддд, $J = 7.8, 7.2, 1.1$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.19 (ддд, $J = 7.9, 7.8, 2.1$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 7.44

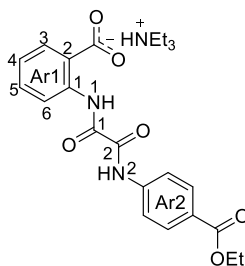
(ддд, $J = 7.8$ Гц, $J = 1.6$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.87 (дд, $J = 9.1$, 4.1 Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.06 (дд, $J = 7.8$, 1.6 Гц, 1H, H3-Ar1), 8.59 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H6-Ar1), 10.80 (с, 1H, NH2), 14.52 (с, 1H, NH1); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 170.1$ (C2-Ar1), 158.9 (д, $J_{\text{CF}} = 241.5$ Гц, C4-Ar2), 158.7 (C2), 158.2 (C1), 138.9 (C1-Ar1), 134.1 (д, $J_{\text{CF}} = 2.4$ Гц, C1-Ar2), 131.5 (C3-Ar1), 131.0 (C5-Ar1), 124.6 (C2-Ar1), 123.3 (C4-Ar1), 122.4 (д, $J_{\text{CF}} = 7.9$ Гц, C2,6-Ar2), 118.9 (C6-Ar1), 115.3 (д, $J_{\text{CF}} = 22.3$ Гц, C3,5-Ar2), 45.4 (CH₂), 8.5 (Me); ^{15}N ЯМР (51 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 126.6$ (N1), 125.2 (N2), 55.0 (NEt₃); вычислено для C₂₁H₂₆FN₃O₄: С 62.52, Н 6.50, F 4.71, N 10.42; найдено С 61.99, Н 6.12, F 4.62, N 10.03.

Триэтиламмониевая соль N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(2-фторфенил)оксаламида (**7g**)



Порошок бежевого цвета, т.пл. 137-139 °С; ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3357$, 1698, 1672, 1587, 1509, 752 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.22$ (т, $J = 7.2$ Гц, 9H, 3Me в NEt₃), 3.08 (кв, $J = 7.2$ Гц, 6H, 3CH₂), 7.14 (дд, $J = 7.6$, 7.5, 1H, H4-Ar1), 7.25 (ддд, $J = 8.0$, 7.9, 1.6 Гц, 1H, H5-Ar2), 7.26-7.33 (м, H, H4-Ar2), 7.33 (ддд, $J = 10.5$, 8.0, 1.6 Гц, 1H, H3-Ar2), 7.45 (ддд, $J = 7.6$, 7.5, 1.6 Гц, 1H, H5-Ar1), 7.82 (ддд, $J = 8.0$, 7.9, 1.9 Гц, 1H, H6-Ar2), 8.08 (дд, $J = 7.6$, 1.6 Гц, 1H, H3-Ar1), 8.61 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H6-Ar1), 10.32 (с, 1H, NH2), 14.629 (с, 1H, NH1); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 170.0$ (C2-Ar1), 158.8 (C2), 157.7 (C1), 154.8 (д, $J_{\text{CF}} = 246.8$ Гц, C2-Ar2), 138.7 (C1-Ar1), 131.5 (C3-Ar1), 131.0 (C5-Ar1), 127.1 (д, $J_{\text{CF}} = 7.8$ Гц, C4-Ar2), 125.0 (C2-Ar1), 124.7 (д, $J_{\text{CF}} = 11.6$ Гц, C1-Ar2), 124.6 (C6-Ar2), 124.6 (C5-Ar2), 123.4 (C4-Ar1), 119.0 (C6-Ar1), 115.8 (д, $J_{\text{CF}} = 19.4$ Гц, C3-Ar2), 45.3 (CH₂), 8.5 (Me); вычислено для C₂₁H₂₆FN₃O₄: С 62.52, Н 6.50, F 4.71, N 10.42; найдено С 61.99, Н 6.12, F 4.62, N 10.03.

Триэтиламмониевая соль N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-этилкарбоксифенил)оксаламида (**7h**)



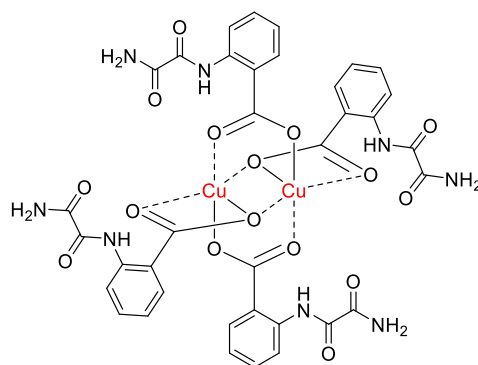
Порошок бежевого цвета, т.пл. 173-174 °С; ИК (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3485$, 3257, 1704, 1687, 1610, 1583, 1502, 1292, 780, 763 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.24$ (тр, $J = 7.3$ Гц, 9H, 3Me в NEt₃), 1.32 (тр, $J = 7.1$ Гц, 3H, Me в C(O)OEt), 3.11 (кв, $J = 7.3$ Гц, 6H, 3CH₂ в NEt₃),

4.30 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH₂ в C(O)OEt), 7.14 (ддд, $J = 7.8, 7.7$ Гц, 1H, H4-Ar1), 7.46 (ддд, $J = 7.9, 7.7, 1.6$ Гц, 1H, H5-Ar1), 7.97 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H3,5-Ar2), 8.05 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H2,6-Ar2), 8.09 (дд, $J = 7.8, 1.6$ Гц, 1H, H3-Ar1), 8.63 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H6-Ar1), 11.07 (с, 1H, NH₂), 14.78 (с, 1H, NH₁); ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 170.0$ (C2-Ar1), 165.3 (C4-Ar2), 159.3 (C2), 157.1 (C1), 142.1 (C1-Ar2), 138.9 (C1-Ar1), 131.5 (C3-Ar1), 130.9 (C5-Ar1), 130.0 (C3,5-Ar2), 125.6 (C4-Ar2), 124.9 (C2-Ar1), 123.2 (C4-Ar1), 120.0 (C2,6-Ar2), 118.8 (C6-Ar1); ¹⁵N ЯМР (51 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 128.0$ (N1), 127.1 (N2), 55.1 (NEt₃); вычислено для C₂₄H₃₁N₃O₆: С 63.00, Н 6.83, N 9.18; найдено С 62.85, Н 6.83, N 8.96%.

3.9 Синтез биядерных медных комплексов с *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидными лигандами

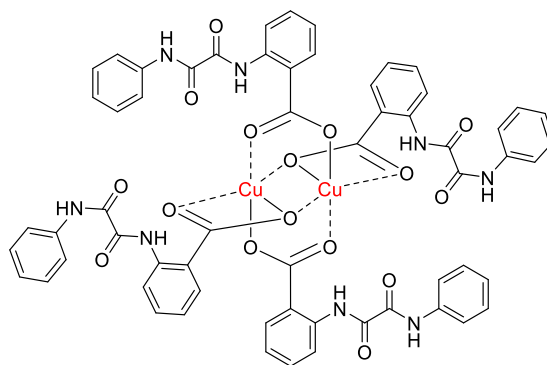
К раствору **7** (0.5 ммоль) в 50 мл воды добавляли при комнатной температуре раствор 0.43 г (2.5 ммоль) CuCl₂·2H₂O в 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой, сушили на воздухе.

Биядерный медный комплекс *N*-(2-карбоксифенил)оксаламида (**8a**)



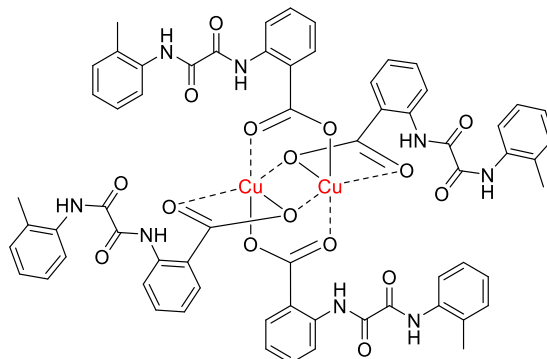
Выход 0.46 г (93%), темно-зелёный порошок, т.пл. > 400 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3391, 3270, 1675, 1591, 1524, 1382, 753$ см⁻¹; вычислено для C₃₆H₃₂Cu₂N₈O₁₈: С 43.60, Н 3.25, Cu 12.81, N 11.30; найдено С 44.01, Н 3.20, Cu 12.44, N 11.62.

Биядерный медный комплекс *N*¹-(2-карбоксифенил)-*N*²-фенилоксаламида (**8b**)



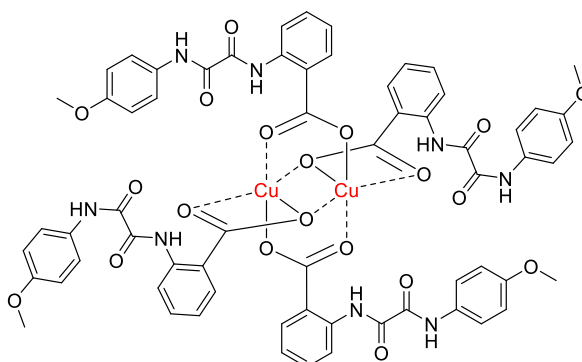
Выход 0.61 г (94%), зелёный порошок, т.пл. > 400 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3272, 1625, 1595, 1515, 755 \text{ см}^{-1}$; вычислено для $\text{C}_{60}\text{H}_{48}\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_{18}$: С 55.60, Н 3.73, Cu 9.81, N 8.65; найдено С 55.79, Н 3.93, Cu 10.00, N 8.39%.

Биядерный медный комплекс N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(2-толил)оксаламида (**8c**)



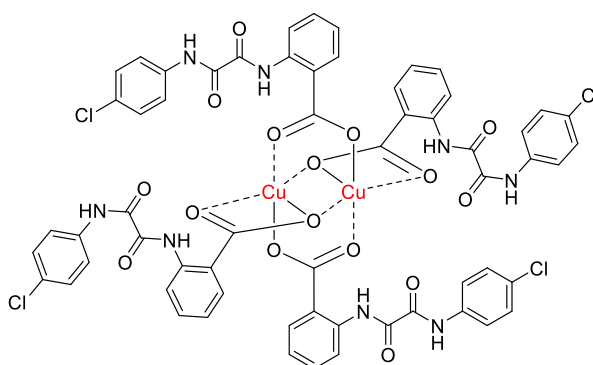
Выход 0.64 г (95%), светло-зелёный порошок, т.пл. > 400 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3343, 1689, 1587, 1500, 1450, 1374, 757 \text{ см}^{-1}$; вычислено для $\text{C}_{64}\text{H}_{60}\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_{18}$: С 56.68, Н 4.46, Cu 9.37, N 8.26; найдено С 56.79, Н 4.32, Cu 9.99, N 8.43.

Биядерный медный комплекс N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-метоксифенил)оксаламида (**8d**)



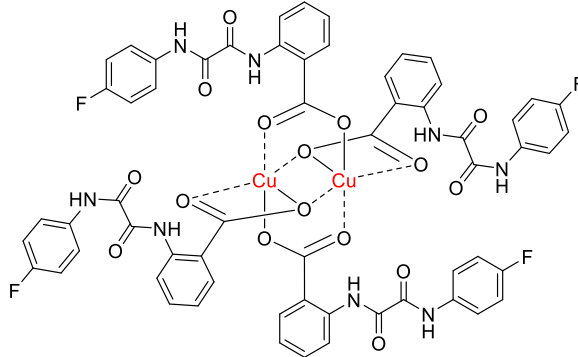
Выход 0.68 г (96%), темно-зелёный порошок, т.пл. > 400 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3293, 1675, 1592, 1512, 1451, 1367, 1250 \text{ см}^{-1}$; вычислено для $\text{C}_{64}\text{H}_{60}\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_{22}$: С 54.12, Н 4.26, Cu 8.95, N 7.89; найдено С 53.97, Н 4.18, Cu 8.43, N 7.81.

Биядерный медный комплекс N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-хлорфенил)оксаламида (**8e**)



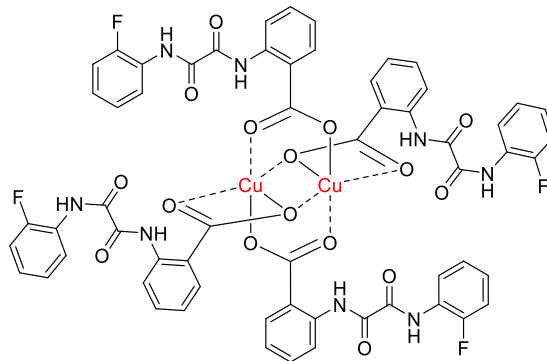
Выход 0.70 г (98%), зелёный порошок, т.пл. > 400 °С. ИК (KBr): ν_{\max} = 3331, 1681, 1588, 1518, 754 cm^{-1} ; вычислено для $\text{C}_{60}\text{H}_{44}\text{Cl}_4\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_{18}$: С 50.26, Н 3.09, Cl 9.89, Cu 8.86, N 7.81, найдено С 49.89, Н 3.36, Cl 9.35, Cu 8.36, N 7.45.

Биядерный медный комплекс N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-фторфенил)оксаламида (**8f**)



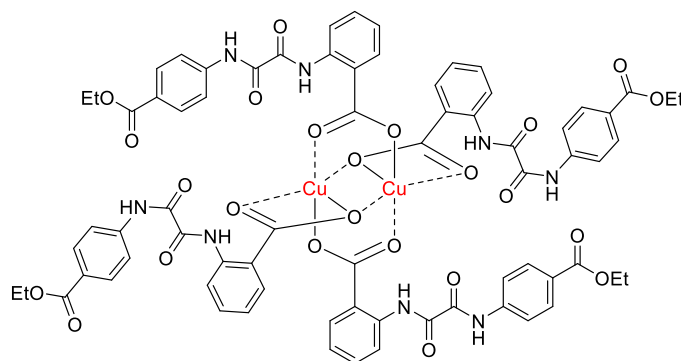
Выход 0.65 г (95%), темно-зелёный порошок, т.пл. > 400 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 3313, 1677, 1564, 1506, 1212, 755 cm^{-1} ; вычислено для $\text{C}_{60}\text{H}_{44}\text{Cu}_2\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_{18}$: С 52.67, Н 3.24, Cu 9.29, F 5.55, N 8.19; найдено С 52.79, Н 3.51, Cu 9.65, F 5.35, N 8.57%.

Биядерный медный комплекс N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(2-фторфенил)оксаламида (**8g**)



Выход 0.66 г (97%), светло-зелёный порошок, т.пл. > 400 °С; ИК (KBr): ν_{\max} = 3363, 1655, 1526, 1282, 758 cm^{-1} ; вычислено для $\text{C}_{60}\text{H}_{44}\text{Cu}_2\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_{18}$: С 52.67, Н 3.24, Cu 9.29, F 5.55, N 8.19; найдено С 52.81, Н 3.38, Cu 9.38, F 5.25, N 8.53.

Биядерный медный комплекс N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-этилкарбоксифенил)оксаламида (**8h**)



Выход 0.76 г (96%), зелёный порошок, т.пл. > 400 °С; ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3400, 3311, 1721, 1682, 1595, 1522, 1285, 757 \text{ см}^{-1}$; вычислено для $\text{C}_{72}\text{H}_{64}\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_{26}$: С 54.58, Н 4.07, Cu 8.02, N 7.07; найдено С 54.77, Н 4.20, Cu 8.37, N 6.82%.

3.10 Синтез координационных полимеров на основе биядерных комплексов двухвалентной меди с *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидами

Биядерный комплекс меди **8** (0,5 ммоль) растворяли в 5 мл ДМСО и медленно выпаривали растворитель из открытой термостойкой посуды при 165 °С на силиконовой бане. После полного выпаривания ДМСО в течение 4 ч получали углеподобное твёрдое вещество, которое тщательно промывали ацетоном.

Координационный полимер $[4.5\text{Cu} \cdot 3(\text{HNC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NC}_6\text{H}_4\text{COO}) \cdot 2\text{ДМСО} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}]_n$ (**9a**). ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3420, 3269, 1678, 1642, 1574, 1536, 1407, 1323, 762 \text{ см}^{-1}$; вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cu}_{4.5}\text{N}_6\text{O}_{15.5}\text{S}_2$: Cu/S 4.5; найдено Cu/S 4.3.

Координационный полимер $[4.5\text{Cu} \cdot 3(\text{C}_6\text{H}_5\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NC}_6\text{H}_4\text{COO}) \cdot 2\text{ДМСО} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}]_n$ (**9b**). ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3350, 1660, 1591, 1510, 754 \text{ см}^{-1}$; вычислено для $\text{C}_{49}\text{H}_{42}\text{Cu}_{4.5}\text{N}_6\text{O}_{15.5}\text{S}_2$: Cu/S 4.5; найдено 4.6.

Координационный полимер $[4.5\text{Cu} \cdot 3(2\text{-MeC}_6\text{H}_5\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NC}_6\text{H}_4\text{COO}) \cdot 2\text{ДМСО} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}]_n$ (**9c**). ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3370, 1695, 1516, 1268, 759 \text{ см}^{-1}$; вычислено для $\text{C}_{52}\text{H}_{48}\text{Cu}_{4.5}\text{N}_6\text{O}_{15.5}\text{S}_2$: Cu/S 4.5; найдено Cu/S 4.7.

Координационный полимер $[4.5\text{Cu} \cdot 3(4\text{-MeOC}_6\text{H}_5\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NC}_6\text{H}_4\text{COO}) \cdot 2\text{ДМСО} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}]_n$ (**9d**). ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3439, 3337, 1681, 1583, 1511, 1410, 1251 \text{ см}^{-1}$; вычислено для $\text{C}_{52}\text{H}_{48}\text{Cu}_{4.5}\text{N}_6\text{O}_{18.5}\text{S}_2$: Cu/S 4.5; найдено Cu/S 4.6.

Координационный полимер $[4.5\text{Cu} \cdot 3(4\text{-ClC}_6\text{H}_5\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NC}_6\text{H}_4\text{COO}) \cdot 2\text{ДМСО} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}]_n$ (**9e**). ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3162, 1677, 1587, 1521, 1216, 753 \text{ см}^{-1}$; вычислено для $\text{C}_{49}\text{H}_{39}\text{Cl}_3\text{Cu}_{4.5}\text{N}_6\text{O}_{15.5}\text{S}_2$: Cu/S 4.5; найдено 4.7.

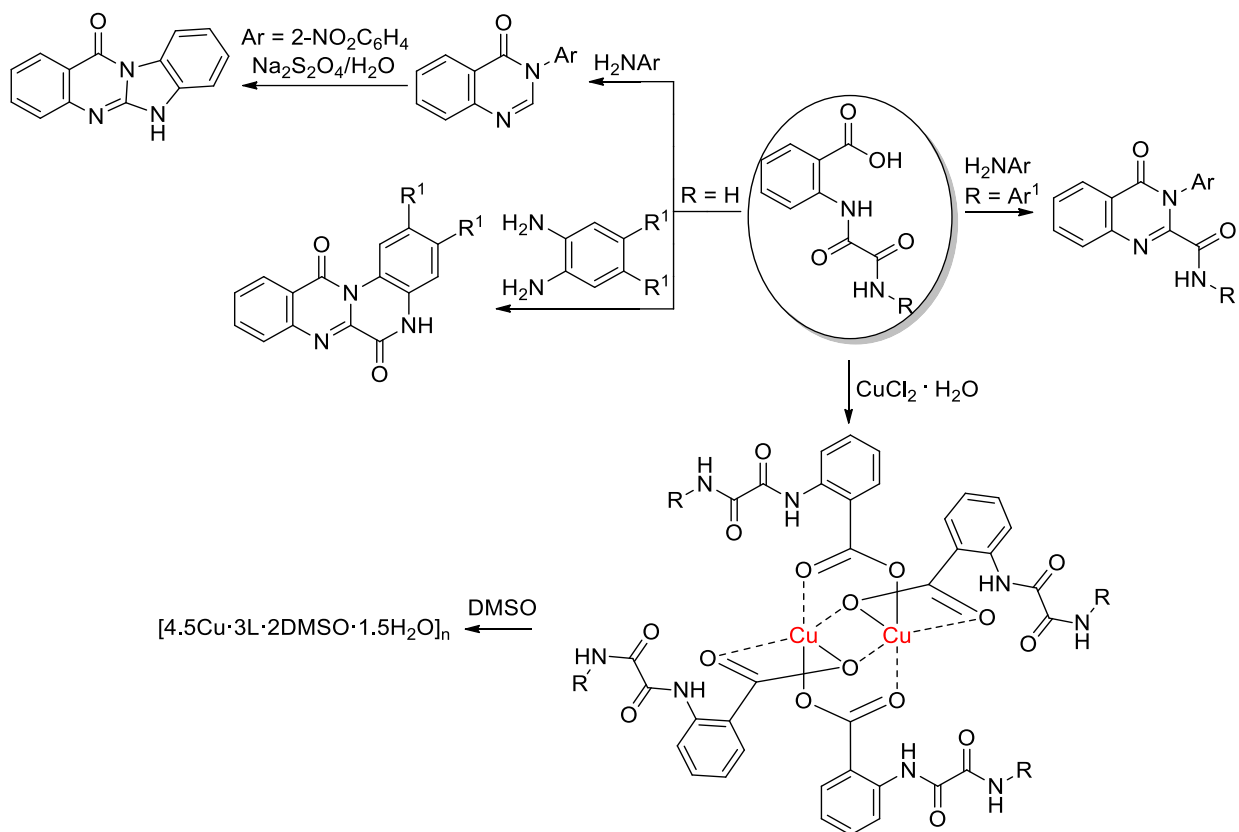
Координационный полимер $[4.5\text{Cu} \cdot 3(4\text{-FC}_6\text{H}_5\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NC}_6\text{H}_4\text{COO}) \cdot 2\text{ДМСО} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}]_n$ (**9f**). ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3437, 1625, 1567, 1543, 1507, 1235, 757 \text{ см}^{-1}$. вычислено для $\text{C}_{49}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{Cu}_{4.5}\text{N}_6\text{O}_{15.5}\text{S}_2$: Cu/S 4.5; найдено 4.3.

Координационный полимер $[4.5\text{Cu} \cdot 3(4\text{-EtOOC}_6\text{H}_4\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NC}_6\text{H}_4\text{COO}) \cdot 2\text{ДМСО} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}]_n$ (**9g**). ИК (KBr): $\nu_{\max} = 3354, 1709, 1688, 1522, 1271, 1105, 766 \text{ см}^{-1}$; вычислено для $\text{C}_{58}\text{H}_{54}\text{Cu}_{4.5}\text{N}_6\text{O}_{21.5}\text{S}_2$: Cu/S 4.5; найдено Cu/S 4.7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе исследовались возможности *N*-(*орто*-карбоксифенил)оксаламидов в синтезе хиназолиновых производных и в комплексообразовании. Показано, что в зависимости от заместителя R (Ar или H) при втором атоме азота в оксаламидном фрагменте *N*-(*орто*-карбоксифенил)оксаламидов в реакциях с анилинами в полифосфорной кислоте получают 2-карбоксанилидо- или незамещённые во второе положение 3-арилхиназолин-4-оны, первые из которых показали цитотоксическую активность в отношении клеток эпителиоидной карциномы шейки матки M-Hela при отсутствии токсического действия на клетки печени Chang liver. 3-(2-*орто*-Нитроарил)хиназолин-4-оны в условиях восстановления нитрогруппы были превращены в конденсированные бигетероциклические системы с известными фармакологическими свойствами – 6-дезоксо-6-азааналоги природного алкалоида триптантрина. В реакциях *N*-(*орто*-карбоксифенил)оксаламида с *орто*-фенилендиаминами были получены редкие хиноксалиноно-хиназолиновые конденсированные бигетероциклы. В реакциях триэтиламмониевых солей *N*-(*орто*-карбоксифенил)оксаламидов с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ были получены карбоксилатные биядерные комплексы, на основе которых созданы 1D координационные полимеры, структура и состав одного из которых, а именно с N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(4-этилкарбоксифенил)оксаламидным лигандом, были установлены методом РСА. В образовании этого КП состава $[4.5\text{Cu} \cdot 3\text{L} \cdot 2\text{DMCO} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}]$ помимо карбоксильной группы задействованы все гетероатомы оксаламидного фрагмента, но не задействован 4-этилкарбоксифенильный фрагмент, что позволяет сделать предположение об образовании аналогичных КП в случаях использования комплексов с другими *N*-(*орто*-карбоксифенил)оксаламидными лигандами.

Ниже приводим графический реферат, отражающий основное содержание диссертации.



Основные результаты и выводы работы:

- в реакциях N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(арил)оксаламидов с анилинами в полифосфорной кислоте получена серия новых 2-карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-онов, оказавших цитотоксическое действие на раковые клетки M-Hela, не обладающих токсичностью по отношению к линии клеток Chang liver в отличие от эталонных веществ доксорубина и тамоксифена;
- показано, что N -(2-карбоксифенил)оксаламиды, в отличие от N^1 -(2-карбоксифенил)- N^2 -(арил)оксаламидов, в реакциях с анилинами в полифосфорной кислоте образуют незамещённые во второе положение 3-арилхиназолин-4-оны – перспективные для дальнейшей функционализации соединения;
- предложен новый удобный *one-pot* метод синтеза бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов – 6-дезоксо-6-азааналогов природного алкалоида *триптантрина* – из 3-(2-нитрофенил)хиназолин-4(3*H*)-онов в системе Zn/AcOH;
- показано, что в реакциях N -(2-карбоксифенил)оксаламидов с *o*-фенилендаминами в полифосфорной кислоте в результате процессов амидирования карбоксильной группы и двойной 6-*exo-trig* циклизации образуются соединения с редкой хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионовой системой;
- получены биядерные комплексы двухвалентной меди с N -(*орто*-карбоксифенил)оксаламидными лигандами;

– синтезирован медный 1D координационный полимер с N^1 -(2-карбоксофенил)- N^2 -(4-этилкарбоксофенил)оксаламидным лигандом.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Синтезированные в данной работе хиназолиновые производные двух типов – 2-карбоксамидо-3-арилхиназолин-4-оны и незамещённые во второе положение 3-арилхиназолин-4-оны – являются соединениями с большим синтетическим потенциалом и могут стать объектами как для введения фрагментов, делающих их более привлекательными в поиске фармакологически значимых веществ, так и для синтеза веществ с уже известной биологической активностью и практической значимостью. Необходимо расширить серию 2-карбоксамидо-3-арилхиназолин-4-онов для выявления в ней «лидера» по цитотоксическому действию на раковые клетки M-Hela. Следует провести исследования биологической активности конденсированных бигетероциклов – бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов и хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-диононов. Требуется продолжение работы с медными координационными полимерами в направлении поиска их практического приложения в качестве катализаторов, сорбентов, контейнеров для хранения и транспортировки газов и т.д.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДМСО (DMSO) – диметилсульфоксид
ДМФА (DMF) – диметилформамид
ИЖ (IL) – ионная жидкость
ИК – инфракрасный
КП – координационные полимеры
МАЛДИ – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация
МСВР – масс-спектр высокого разрешения
МС – масс-спектрометрия
МСЭИ – масс-спектр электронной ионизации
НЭП – неподелённая электронная пара
o-ФДА – *орто*-фенилендиамин и его замещённые в бензольное кольцо аналоги
ПФК (PPA) – полифосфорная кислота
ПЭГ-400 (PEG-400) – полиэтиленгликоль с молекулярным весом 380-400 г/моль
РСА – рентгеноструктурный анализ
ЦНС – центральная нервная система
ЯМР – ядерный магнитный резонанс
Ас – ацетил
ВiPy – 2,2'-бипиридин
Вп – бензил
(Boc)₂O – ди-*трет*-бутилдикарбонат
Ср – циклопентадиенил
Су – циклогексил
1D – одномерные металл-органические каркасные структуры – координационные полимеры
DBN – 1,5-диазабисцикло[4.3.0]нон-5-ен
DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
HetAr – гетарильный фрагмент, связанный с остальной частью молекулы связью C-C
H₃L – лиганды с тремя атомами водорода
IC₅₀ – концентрации полумаксимального ингибирования роста клеток
L – лиганд
МВ (MW) – микроволновое облучение
M-Hela – клеточная линия эпителиоидной карциномы шейки матки
MOF – металл-органические каркасные структуры
NMP – *N*-метилпирролидон

PCu₃ – трициклогексилфосфин

Pu – пиридин

Tf – трифлил, трифторметилсульфонил

TFA – трифторуксусная кислота

TsOH – *para*-толуолсульфокислота

δ – химический сдвиг сигналов в спектрах ЯМР

ν – частота валентных колебаний в ИК спектрах

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khan I. Synthetic approaches, functionalization and therapeutic potential of quinazoline and quinazolinone skeletons: the advances continue / I. Khan, A. Ibrar, W. Ahmed, A. Saeed // *Eur. J. Med. Chem.* – V. 90. – 2015. – P. 124-169.
2. Khan I. Quinazolines and quinazolinones as ubiquitous structural fragments in medicinal chemistry: an update on the development of synthetic methods and pharmacological diversification / I. Khan, S. Zaib, S. Batool, N. Abbas, Z. Ashraf, J. Iqbal, A. Saeed // *Bioorg. Med. Chem.* – V. 24. – 2016. – P. 2361-2381.
3. Abdou I. M. Synthesis of quinazolines and quinazolinones via palladium-mediated approach / I. M. Abdou, Sh. S. Al-Neyadi // *Heterocycl. Commun.* – V. 21. – 2015. – P. 115-132.
4. Sharma S. Oxalic/malonic acids as carbon building blocks for benzazole, quinazoline and quinazolinone synthesis / S. Sharma, D. Bhattacharjee, P. Das // *Org. Biomol. Chem.* – V. 16. – 2018. – P. 1337-1342.
5. Tan Zh. Hydrogen transfer-mediated multicomponent reaction for direct synthesis of quinazolines by a naphthyridine-based iridium catalyst / Zh. Tan, Zh. Fu, J. Yang, Y. Wu, L. Cao, H. Jiang, J. Li, M. Zhang // *iScience.* – V. 23. – 2020. – P. 101003 (12).
6. Reisenbauer J. C. Late-stage diversification of indole skeletons through nitrogen atom insertion / J. C. Reisenbauer, O. Green, A. Franchino, P. Finkelstein, B. Morandi // *Science.* – V. 377. – 2022. – P. 1104-1109.
7. Hati S. Synthesis of quinazolines and dihydroquinazolines: *o*-iodoxybenzoic acid mediated tandem reaction of *o*-aminobenzylamine with aldehydes / S. Hati, S. Sen // *Synthesis.* – V. 48. – 2016. – P. 1389-1398.
8. Ma J. ABNO-Catalyzed aerobic oxidative synthesis of 2-substituted 4*H*-3,1-benzoxazines and quinazolines / J. Ma, Y. Wan, Ch. Hong, M. Li, X. Hu, W. Mo, B. Hu, N. Sun, L. Jin, Zh. Shen // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – P. 3335-3342.
9. Ma Z. Synergistic catalysis on Fe-N_x sites and Fe nanoparticles for efficient synthesis of quinolines and quinazolinones via oxidative coupling of amines and aldehydes / Z. Ma, T. Song, Y. Yuan, Y. Yang // *Chem. Sci.* – V. 10. – 2019. – P. 10283-10289.
10. Yamaguchi T. Magnesium iodide-catalyzed synthesis of 2-substituted quinazolines using molecular oxygen and visible light / T. Yamaguchi, K. Sakairi, E. Yamaguchi, N. Tada, A. Itoh // *RSC Adv.* – V. 6. – 2016. – P. 56892-56895.
11. Yamaguchi T. Synthetic method for the preparation of quinazolines by the oxidation of amines using singlet oxygen / T. Yamaguchi, Y. Sugiura, E. Yamaguchi, N. Tada, A. Itoh // *Asian J. Org. Chem.* – V. 6. – 2017. – P. 432-435.

12. Gujjarappa R. Divergent synthesis of quinazolines using organocatalytic domino strategies under aerobic conditions / R. Gujjarappa, S. K. Maity, Ch. K. Hazra, N. Vodnala, Sh. Dhiman, A. Kumar, U. Beifuss, Ch. C. Malakar // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – P. 4628-4638.
13. Jang Y. Synthesis of 2-aryl quinazolinones via iron-catalyzed cross-dehydrogenative coupling (CDC) between N-H and C-H bonds / Y. Jang, S. B. Lee, J. Hong, S. Chun, J. Lee, S. Hong // *Org. Biomol. Chem.* – V. 18. – 2020. – P. 5435-5441.
14. Laha J. K. Implications of dynamic imine chemistry to the sustainable synthesis of nitrogen heterocycles via transformation followed by intramolecular cyclisation / J. K. Laha, K. S. S. Tummalapalli, K. P. Jethava // *Org. Biomol. Chem.* – V. 14. – 2016. P. 2473-2478.
15. Xu W. Copper-catalyzed tandem reaction of 2-aminobenzamides with tertiary amines for the synthesis of quinazoline derivatives / W. Xu, X.-R. Zhu, P.-Ch. Qian, X.-G. Zhang, Ch.-L. Deng // *Synlett.* – V. 27. – 2016. – P. 2851-2857.
16. Baldwin J. E. Rules for ring closure / J. B. Baldwin // *J.C.S. Chem. Comm.* – 1976. – P. 734-736.
17. Baldwin J. E. *5-endo-trigonal* Reactions: a disfavoured ring closure / J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas // *J.C.S. Chem. Comm.* – 1976. – P. 736-738.
18. Tiwari A. R. Synthesis of quinazolines from 2-aminobenzylamines with benzylamines and *N*-substituted benzylamines under transition metal-free conditions / A. R. Tiwari, B. M. Bhanage // *Org. Biomol. Chem.* – V. 14. – 2016. – P. 10567-10571.
19. Tiwari A. R. Chemoselective cleavage of C(CO)-C bond: molecular iodine-catalyzed synthesis of quinazolines through sp³ C-H bond functionalization of aryl methyl ketones / A. R. Tiwari, B. M. Bhanage // *Asian J. Org. Chem.* – V. 6. – 2017. – P. 831-836.
20. Saha M. A facile and versatile protocol for the *one-pot* PhI(OAc)₂ mediated divergent synthesis of quinazolines from 2-aminobenzylamine / M. Saha, P. Mukherjee, A. R. Das // *Tetrahedron Lett.* – V. 58. – 2017. – P. 2044-2049.
21. Zhang Z. The cascade synthesis of quinazolinones and quinazolines using α -MnO₂ catalyst and *tert*-butyl hydroperoxide (TBHP) as oxidant / Z. Zhang, M. Wang, Ch. Zhang, Z. Zhang, J. Lu, F. Wang // *Chem. Commun.* – V. 51. – 2015. – P. 9205-9207.
22. Parua S. Accessing polysubstituted quinazolines via nickel catalyzed acceptorless dehydrogenative coupling / S. Parua, R. Sikari, S. Sinha, G. Chakraborty, R. Mondal, N. D. Paul // *J. Org. Chem.* – V. 83. – 2018. – P. 11154-11166.

23. Jo H. Y. Generation of N-H imines from α -azidocarboxylic acids through Ru-catalyzed decarboxylation / H. Y. Jo, J. M. Lee, E. Pietrasiak, E. Lee, Y. H. Rhee, J. Park // *J. Org. Chem.* – V. 86. – 2021. – P. 17409-17417.
24. Cai Q. Acid-catalyzed multicomponent tandem double cyclization: a *one-pot*, metal-free route to synthesize polyfunctional 4,9-dihydropyrrolo[2,1-*b*]quinazolines / Q. Cai, D.-K. Li, R.-R. Zhou, Sh.-Y. Zhuang, J.-T. Ma, Y.-D. Wu, A.-X. Wu // *J. Org. Chem.* – V. 81. – 2016. – P. 8104-8111.
25. Chen X. Iron-catalyzed aerobic oxidative functionalization of sp^3 C-H bonds: a versatile strategy for the construction of *N*-heterocycles / X. Chen, T. Chen, F. Ji, Y. Zhou, S.-F. Yin // *Catal. Sci. Technol.* – V. 5. – 2015. – P. 2197-2202.
26. Yao S. Synthesis of 2-substituted quinazolines by CsOH-mediated direct aerobic oxidative cyclocondensation of 2-aminoarylmethanols with nitriles in air / S. Yao, K. Zhou, J. Wang, H. Cao, L. Yu, J. Wu, P. Qiu, Q. Xu // *Green Chem.* – V. 19. – 2017. – P. 2945-2951.
27. Chetia S. Copper-catalyzed acceptorless dehydrogenative coupling of 2-aminoaryl methanols with nitriles for accessing quinazolines and quinolones / S. Chetia, S. Sarmah, A. Dutta, D. Sarma // *Eur. J. Org. Chem.* – V. 26. – 2023. – e202300390 (5).
28. Duan T. *One-pot* three-component synthesis of quinazolines via a copper-catalysed oxidative amination reaction / T. Duan, T. Zhai, H. Liu, Z. Yan, Y. Zhao, L. Feng, Ch. Ma // *Org. Biomol. Chem.* – V. 14. – 2016. – P. 6561-6567.
29. Knoepfel T. Target-based identification and optimization of 5-indazol-5-yl pyridones as toll-like receptor 7 and 8 antagonists using a biochemical TLR8 antagonist competition assay / T. Knoepfel, P. Nimsgern, S. Jacquier, M. Bourrel, E. Vangrevelinghe, R. Glatthar, D. Behnke, P. B. Alper, P.-Y. Michellys, J. Deane, T. Junt, G. Zipfel, S. Limonta, S. Hawtin, C. Andre, T. Boulay, P. Loetscher, M. Faller, J. Blank, R. Feifel, C. Betschart // *J. Med. Chem.* – V. 63. – 2020. – P. 8276-8295.
30. Xu Ch. Copper-catalyzed multicomponent domino reaction of 2-bromoaldehydes, benzylamines, and sodium azide for the assembly of quinazoline derivatives // Ch. Xu, F.-Ch. Jia, Zh.-W. Zhou, S.-J. Zheng, H. Li, A.-X. Wu // *J. Org. Chem.* – V. 81. – 2016. – P. 3000-3006.
31. Cheng X. Lewis acid-catalyzed 2-arylquinazoline formation from *N'*-arylbenzimidamides and paraformaldehyde / X. Cheng, H. Wang, F. Xiao, G.-J. Deng // *Green Chem.* – V. 18. – 2016. – P. 5773-5776.
32. Solomin V. V. 2-Aminoquinazolines by Chan-Evans-Lam coupling of guanidines with (2-formylphenyl)boronic acids / V. V. Solomin, A. Seins, A. Jirgensons // *Synlett.* – V. 31. – 2020. – P. 1507-1510.

33. Babu D. S. Synthesis of novel *N*-aryl-4-[6-(2-fluoropyridin-3-yl)quinazolin-2-yl]-piperazine-1-carboxamide or -carbothioamide derivatives and their antimicrobial activity / D. S. Babu, D. Srinivasulu, V. S. Kotakadi // Chem. Heterocyclic Comp. – V. 51. – 2015. – P. 60-66.
34. Smith A. L. Discovery of 1*H*-pyrazol-3(2*H*)-ones as potent and selective inhibitors of protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) / A. L. Smith, K. L. Andrews, H. Beckmann, S. F. Bellon, P. J. Beltran, Sh. Booker, H. Chen, Y.-A. Chung, N. D. D'Angelo, J. Dao, K. R. Dellamaggiore, P. Jaeckel, R. Kendall, K. Labitzke, A. M. Long, S. Materna-Reichert, P. Mitchell, M. H. Norman, D. Powers, M. Rose, P. L. Shaffer, M. M. Wu, J. R. Lipford // J. Med. Chem. – V. 58. – 2015. – P. 1426-1441.
35. Li Ch. Discovery of novel *anti*-angiogenesis agents. Part 7: Multitarget inhibitors of VEGFR-2, TIE-2 and EphB4 / Ch. Li, Y. Shan, Y. Sun, R. Si, L. Liang, X. Pan, B. Wang, J. Zhang // Eur. J. Med. Chem. – V. 141. – 2017. – P. 506-518.
36. Zeinyeh W. Kinase inhibitions in pyrido[4,3-*h*] and [3,4-*g*]quinazolines: synthesis, SAR and molecular modeling studies / W. Zeinyeh, Y. J. Esvan, B. Josselin, B. Baratte, S. Bach, L. Nauton, V. Théry, S. Ruchaud, F. Anizon, F. Giraud, P. Moreau // Bioorg. Med. Chem. – V. 27. – 2019. – P. 2083-2089.
37. Gawande S. D. *One-pot* synthesis of 2-arylquinazolines and tetracyclic isoindolo[1,2-*a*]quinazolines via cyanation followed by rearrangement of *ortho*-substituted 2-halo-*N*-arylbenzaimides / S. D. Gawande, M. R. Zanwar, V. Kavala, Ch.-W. Kuo, R. R. Rajawinslin, Ch.-F. Yao // Adv. Synth. Catal. – V. 357. – 2015. – P. 168-176.
38. Chen X. Transformation of masked benzyl alcohols to *o*-aminobenzaldehydes through C-H activation: a facile approach to quinazolines / X. Chen, J. Han, Y. Zhu, Ch. Yuan, J. Zhang, Y. Zhao // Chem. Commun. – V. 52. – 2016. – P. 10241-1-244.
39. Satish G. Copper-catalyzed oxidative amination of methanol to access quinazolines / G. Satish, A. Polu, L. Kota, A. Ilangoan // Org. Biomol. Chem. – V. 17. – 2019. – P. 4774-4782.
40. Yan Y. Copper-catalyzed aerobic oxidative decarboxylative amination of arylacetic acids: a facile access to 2-arylquinazolines / Y. Yan, M. Shi, B. Niu, X. Meng, Ch. Zhu, G. Liu, T. Chen, Y. Liu // RSC Adv. – V. 6. – 2016. – P. 36192-36197.
41. Lakum H. P. Convenient synthesis of novel quinazoline congeners via copper catalyzed C-N/C-S coupling and their biological evaluation / H. P. Lakum, D. R. Shah, K. H. Chikhaliya // J. Het. Chem. – V. 53. – 2016. – P. 209-219.

42. Chen Ch. Synthesis of quinazolines via an iron-catalyzed oxidative amination of N-H ketimines / Ch. Chen, F. He, G. Tang, H. Yuan, N. Li, J. Wang, R. Faessler // *J. Org. Chem.* – V. 83. – 2018. – P. 2395-2401.
43. Bhat S. I. An efficient three-component, *one-pot* synthesis of quinazolines under solvent-free and catalyst-free condition / S. I. Bhat, U. K. Das, D. R. Trivedi // *J. Heterocyclic Chem.* – V. 52. – 2015. – P. 1253-1259.
44. Mukhopadhyay S. TBHP as Methyl source under metal-free aerobic conditions to synthesize quinazolin-4(3*H*)-ones and quinazolines by oxidative amination of C(sp³)-H bond / S. Mukhopadhyay, D. S. Barak, S. Batra // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – V. 2784-2794.
45. Yan Y. I₂-Catalyzed aerobic oxidative C(sp³)-H amination/C-N cleavage of tertiary amine: synthesis of quinazolines and quinazolinones / Y. Yan, Y. Xu, B. Niu, H. Xie, Y. Liu // *J. Org. Chem.* – V. 70. – 2015. – P. 5581-5587.
46. Nowak M. Synthesis of acyl-naphthylamines and their applications in the formation of benzoquinazolines / M. Nowak, E. Fornal, R. Kontek, D. Sroczynski, A. Jóźwiak, E. Augustowska, A. Warpas, M. Adamczyk, Z. Malinowski // *Arkivoc* – V. 7. – 2018. – P. 248-265.
47. Liu J. Optimization of synthesis process of 4-methylquinazoline / J. Liu, Y. Yang, L. Li // *Int. Res. J. Pure App. Chem.* – V. 14. – 2017. – P. 1-5.
48. Zhang L. Silver-catalyzed isocyanide insertion into N-H bond of ammonia: [5+1] annulation to quinazoline derivatives / L. Zhang, J. Li, Zh. Hu, J. Dong, X.-M. Zhang, X. Xu // *Adv. Synth. Catal.* – V. 360. – 2018. – P. 1938-1942.
49. Marinho E. The reaction of 2-(acylamino)benzotriles with primary aromatic amines: a convenient synthesis of 2-substituted 4-(arylamino)quinazolines / E. Marinho, M. F. Proença // *Synthesis*. – V. 47. – 2015. – P. 1623-1632.
50. Wang X. Rh- and Cu-Cocatalyzed aerobic oxidative approach to quinazolines via [4 + 2] C-H annulation with alkyl azides / X. Wang, N. Jiao // *Org. Lett.* – V. 18. – 2016. – P. 2150-2153.
51. Zhao D. Potassium iodide-catalyzed three-component synthesis of 2-arylquinazolines via amination of benzylic C-H bonds of methylarenes / D. Zhao, Q. Shen, J.-X. Li // *Adv. Synth. Catal.* – V. 357. – 2015. – P. 339-344.
52. Pandya A. N. A simple and efficient approach for the synthesis of 2-aminated quinazoline derivatives via metal free oxidative annulation / A. N. Pandya, E. M. Villa, E. J. North // *Tetrahedron Lett.* – V. 58. – 2017. – P. 1276-1279.

53. Tran L. Q. Copper-catalyzed domino three-component approach for the assembly of 2-aminated benzimidazoles and quinazolines / L. Q. Tran, J. Li, L. Neuville // *J. Org. Chem.* – V. 80. – 2015. – P. 6102-6108.
54. Hu K. Palladium-catalyzed three-component tandem process: *one-pot* assembly of quinazolines / K. Hu, Q. Zhen, J. Gong, T. Cheng, L. Qi, Y. Shao, J. Chen // *Org. Lett.* – V. 20. – 2018. – P. 3083-3087.
55. Zhou G. Discovery of aminoquinazoline derivatives as human A_{2A} adenosine receptor antagonists / G. Zhou, R. Aslanian, G. Gallo, T. Khan, R. Kuang, B. Purakkattil, M. D. Ruiz, A. Stamford, P. Ting, H. Wu, H. Wang, D. Xiao, T. Yu, Y. Zhang, D. Mullins, R. Hodgson // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – V. 26. – 2016. – P. 1348-1354.
56. Mendoza-Martinez C. Antileishmanial activity of quinazoline derivatives: synthesis, docking screens, molecular dynamic simulations and electrochemical studies / C. Mendoza-Martinez, N. Galindo-Sevilla, J. Correa-Basurto, V. M. Ugalde-Saldivar, R. G. Rodriguez-Delgado, J. Hernández-Pineda, C. Padierna-Mota, M. Flores-Alamo, F. Hernández-Luis // *Eur. J. Med. Chem.* – V. 92. – 2015. – P. 314-331.
57. Baranov D. S. Synthesis of 2-octyloxy-7*H*-benzo[*e*]perimidin-7-one and 3-substituted 3*H*-benzo[*e*]perimidine-2,7-diones / D.S. Baranov, D. S. Fadeev // *Mendeleev Commun.* – V. 26. – 2016. – P. 174-176.
58. Wang J. Quinazoline synthesis via Rh(III)-catalyzed intermolecular C-H functionalization of benzimidates with dioxazolones / J. Wang, Sh. Zha, K. Chen, F. Zhang, Ch. Song, J. Zhu // *Org. Lett.* – V. 18. – 2016. – P. 2062-2065.
59. Wang F. Co(III)-catalyzed synthesis of quinazolines via C-H activation of *N*-sulfinylimines and benzimidates / F. Wang, H. Wang, Q. Wang, S. Yu, X. Li // *Org. Lett.* – V. 18. – 2016. – P. 1306-1309.
60. Xu L. Divergent synthesis of imidazoles and quinazolines via Pd(OAc)₂-catalyzed annulation of *N*-allylamidines / L. Xu, H. Li, Z. Liao, K. Lou, H. Xie, H. Li, W. Wang // *Org. Lett.* – V. 17. – 2015. – P. 3434-3437.
61. Kalas S. Identification, synthesis and characterization of principal process related potential impurities in Diazepam / S. Kalas, J. Naik, S. Patil, V. Jadhav // *J. Chem. Pharm. Res.* – V. 7. – 2015. – P. 497-501.
62. Zhou H-J. Discovery of a first-in-class, potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of the p97 AAA ATPase (CB-5083) / H-J. Zhou, J. Wang, B. Yao, S. Wong, S. Djakovic, B. Kumar, J. Rice, E. Valle, F. Soriano, M-K. Menon, A. Madriaga, S. K. von Soly, A. Kumar, F. Parlanti, F. M. Yakes, L. Shawver, R. L. Moigne, D. J. Anderson, M. Rolfe, D. Wustrow // *J. Med. Chem.* – V. 58. – 2015. – P. 9480-9497.

63. Frost G. B. Chemoselectivity for alkene cleavage by palladium-catalyzed intramolecular diazo group transfer from azide to alkene / G. B. Frost, M. N. Mittelstaedt, Ch. J. Douglas // *Chem. Eur. J.* – V. 25. – 2019. – P. 1727-1732.
64. Wang X. Design, synthesis and 3D-QSAR of new quinazolin-4(3*H*)-one derivatives containing a hydrazide moiety as potential fungicides / X. Wang, M. Wang, J. Yan, M. Chen, A. Wang, Y. Mei, W. Si, Ch. Yang // *ChemistrySelect* – V. 3. – 2018. – P. 10663-10669.
65. Li R. New quinazolone derivatives: synthesis, spectroscopic, X-ray, DFT calculation and biological activity studies / R. Li, Y. Zhang, Y. Le, L. Liu, G. Zhao // *J. Mol. Struct.* – V. 1289. – 2023. – 135898 (10).
66. Yang X. Cleavage of the C-C triple bond of ketoalkynes: synthesis of 4(3*H*)-quinazolinones / X. Yang, G. Cheng, J. Shen, Ch. Kuai, X. Cui // *Org. Chem. Front.* – V. 2. – 2015. – P. 366-368.
67. Kumar D. Convenient synthesis of 2,3-disubstituted quinazolin-4(3*H*)-ones and 2-styryl-3-substituted quinazolin-4(3*H*)-ones: applications towards the synthesis of drugs / D. Kumar, P. S. Jadhavar, M. Nautiyal, H. Sharma, P. K. Meena, L. Adane, S. Pancholia, A. K. Chakraborti // *RSC Adv.* – V. 5. – 2015. – P. 30819-30825.
68. Tangella Y. Phenyliodonium diacetate mediated *one-pot* synthesis of benzimidazoles and quinazolines from benzylamines / Y. Tangella, K. L. Manasa, M. Sathish, A. Alarifi, A. Kamal // *ChemistrySelect.* – V. 1. – 2016. – P. 2895- 2899.
69. Donthiboina K. Iodine-mediated oxidative annulation by C-C cleavage: a domino synthetic approach to quinazolinones and benzo [4,5]imidazo[1,2-*c*]quinazolines / K. Donthiboina, G. S. Mani, N. Shankaraiah, A. Kamal // *ChemistrySelect* – V. 5. – 2020. – P. 3923-3928.
70. Roy B. Ch. Tandem synthesis of quinazolinone scaffolds from 2-aminobenzonitriles using aliphatic alcohol-water system / B. Ch. Roy, Sk. A. Samim, D. Panja, S. Kundu // *Catal. Sci. Technol.* – V. 9. – 2019. – P. 6002-6006.
71. Wu J. Dimethyl sulfoxide as methyl source for the synthesis of quinazolines under metal-free conditions / J. Wu, X. Yu, L. Zhong, K. Jin, G. Zhao, J. Zhu, H. Shi, Y. Wei // *Asian J. Org. Chem.* – V. 11. – 2022. – e202200278 (5).
72. Kerdphon S. Commercial copper-catalyzed aerobic oxidative synthesis of quinazolinones from 2-aminobenzamide and methanol / S. Kerdphon, P. Sanghong, J. Chatwichien, V. Choommongkol, P. Rithchumpon, T. Singh, P. Meepowpan // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – P. 2730-2734.

73. Li F. Acceptorless dehydrogenative coupling of *o*-aminobenzamides with the activation of methanol as a C1 source for the construction of quinazolinones / F. Li, L. Lu, P. Liu // *Org. Lett.* – V. 18. – 2016. – P. 2580-2583.
74. Reddy M. B. Visible-light induced copper(I)-catalyzed oxidative cyclization of *o*-aminobenzamides with methanol and ethanol via HAT / M. B. Reddy, K. Prasanth, R. Anandhan // *Org. Biomol. Chem.* – V. 18. – 2020. – P. 9601-9605.
75. Mondal R. Iron catalyzed metal-ligand cooperative approaches towards sustainable synthesis of quinolines and quinazolin-4(3*H*)-ones / R. Mondal, G. Chakraborty, A. K. Guin, S. Pal, N. D. Paul // *Tetrahedron.* – V. 100. – 2021. – P. 132479 (10).
76. Hu Y. Iron nitrate/TEMPO-catalyzed aerobic oxidative synthesis of quinazolinones from alcohols and 2-aminobenzamides with air as the oxidant / Y. Hu, L. Chen, B. Li // *RSC Adv.* – V. 6. – 2016. – P. 65196-65204.
77. Qiu D. Potassium hydroxide-promoted transition-metal-free synthesis of 4(3*H*)-quinazolines / D. Qiu, Y. Wang, D. Lu, L. Zhou, Q. Zeng // *Monatsh Chem.* – V. 146. – 2015. – 1343-1347.
78. Dutta B. [DDQM][HSO₄]/TBHP as a Multifunctional catalyst for the metal free tandem oxidative synthesis of 2-phenylquinazolin-4(3*H*)-ones / B. Dudda, N. Dudda, A. Dudda, M. Gogoi, M. Sanjay, A. Kumar, K. Deori, D. Sarma // *J. Org. Chem.* – V. 88. – 2023. – P. 14748-14752.
79. Phatake V.V. Cu@U-g-C₃N₄ catalyzed cyclization of *o*-phenylenediamines for the synthesis of benzimidazoles by using CO₂ and dimethylamine borane as a hydrogen source / V. V. Phatake, B. M. Bhanage // *Catal. Lett.* – V. 149. – 2019. – P. 347-359.
80. Liger F. ¹¹C-Labeling: intracyclic incorporation of carbon-11 into heterocycles / F. Liger, F. Cadarossanesaib, T. Lecker, Ch. Tourvieille, D. L. Bars, T. Billiard // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – P. 6968- 6972.
81. Tian X. Metal-free *one-pot* synthesis of 1,3-diazaheterocyclic compounds via I₂-mediated oxidative C-N bond formation / X. Tian, L. Song, E. Li, Q. Wang, W. Yu, J. Chang // *RSC Adv.* – V. 5. – 2015. – P. 61294-62201.
82. Mishra K. Facile *N*-formylation of amines on magnetic Fe₃O₄-CuO nanocomposites / K. Mishra, H. D. Khanal, Y. R. Lee // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – P. 4477-4484.
83. Senadi G. Ch. Sustainable methine sources for the synthesis of heterocycles under metal- and peroxide-free conditions / G. Ch. Senadi, V. S. Kudale, J.-J. Wang // *Green Chem.* – V. 21. – 2019. – P. 979- 985.

84. Gao X. Atmospheric CO₂ promoted synthesis of *N*-containing heterocycles over B(C₆F₅)₃ catalyst / X. Gao, B. Yu, Q. Mei, Z. Yang, Y. Zhao, H. Zhang, L. Hao, Z. Liu // *New J. Chem.* – V. 40. – 2016. – P. 8282-8287.
85. Bao Y. Copper-catalyzed radical methylation/C-H amination/oxidation cascade for the synthesis of quinazolinones / Y. Bao, Y. Yan, K. Xu, J. Su, Z. Zha, Z. Wang // *J. Org. Chem.* – V. 80. – 2015. – P. 4736-4742.
86. Huang H.-Y. Facile access to *N*-formyl imide as an *N*-formylating agent for the direct synthesis of *N*-formamides, benzimidazoles and quinazolinones / H.-Y. Huang, X.-Y. Lin, Sh.-Y. Yen, Ch.-F. Liang // *Org. Biomol. Chem.* – V. 18. – 2020. – P. 5726-5733.
87. Wang X. Imidazolium chloride as an additive for synthesis of 4(3*H*)-quinazolinones using anthranilamides and DMF derivatives / X. Wang, S. Shang, Q. Tian, Y. Wang, H. Wu, Z. Li, Sh. Zhou, H. Liu, Z. Dai, W. Luo, D. Li, X. Xiao, Sh. Wang, J. Yuan // *Tetrahedron.* – V. 76. – 2020. – 131480.
88. Lee S. Transition metal-free synthesis of quinazolinones using dimethyl sulfoxide as a synthon / S. Lee, J. Sim, H. Jo, M. Viji, L. Srinu, K. Lee, H. Lee, V. Manjunatha, J.-K. Jung // *Org. Biomol. Chem.* – V. 17. – 2019. – P. 8067-8070.
89. Kumar S. H₂O₂-Mediated synthesis of a quinazolin-4(3*H*)-one scaffold: a sustainable approach / S. Kumar, K. Padala, B. Maiti // *ACS Omega.* – V. 8. – 2023. – P. 33058-33068
90. Mohammed S. Iodine catalyzed oxidative synthesis of quinaolin-4(3*H*)-ones and pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-ones via amination of sp³ C-H bond / S. Mohammed, R. A. Vishwakarma, S. B. Bharate // *J. Org. Chem.* – V. 80. – 2015. – P. 6915-6921.
91. Laha J. K. Diversity in heterocycle synthesis using α -iminocarboxylic acids: decarboxylation dichotomy / J. K. Laha, M. K. Hunjan // *J. Org. Chem.* – V. 87. – 2022. – P. 2315-2323.
92. Geng M. Application of *N,N*-dimethylethanolamine as a *one-carbon* synthon for the synthesis of pyrrolo[1,2- α]quinoxalines, quinazolin-4-ones, and benzo[4,5]imidazoquinazolines via [5+1] annulation / M. Geng, M. Huang, J. Kuang, W. Fang, M. Miao, Y. Ma // *J. Org. Chem.* – V. 87. – 2022. – P. 14753-14762.
93. Abdullaha M. Discovery of quinazolin-4(3*H*)-ones as NLRP3 inflammasome inhibitors: computational design, metal-free synthesis, and *in vitro* biological evaluation / M. Abdullaha, Sh. Mohammed, M. Ali, A. Kumar, R. A. Vishwakarma, S. B. Bharate // *J. Org. Chem.* – V. 84. – 2019. – P. 5129-5140.
94. Wei T.-Q. I₂/CHP-Mediated oxidative coupling of 2-aminobenzamides and isocyanides: access to 2-aminoquinazolinones / T.-Q. Wei, P. Xu, S.-Y. Wang, S.-J. Ji // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – P. 5393-5398.

95. Luo L. Transition-metal and oxidant-free approach for the synthesis of diverse *N*-heterocycles by TMSCl activation of isocyanides / L. Luo, H. Li, J. Liu, Y. Zhou, L. Dong, Y.-C. Xiao, F.-E. Chen // RSC Adv. – V. 10. – 2020. – P. 29257-29262.
96. Philips A. Copper-catalyzed oxidative C-C cleavage of carbohydrates: an efficient access to quinazolinone scaffolds / A. Philips, D. Raja, A. Arumugam, W.-Y. Lin, G. Ch. Senadi // Asian J. Org. Chem. – V. 10. – 2021. – P. 1795-1800.
97. Callingham M. *One-step* synthesis of 2-chloropyrimidin-4-ol derivatives: an unusual reactivity of thiophosgene / M. Callingham, F. Blum, G. Pavé // Org. Lett. – V. 17. – 2015. – P. 4930-4932.
98. Kudale V. S. Metal-free C-H methylation and acetylation of heteroarenes with PEG-400 / V. S. Kudale, J.-J. Wang // Green Chem. – V. 22. – 2020. – P. 3506-3511.
99. Вацуро К. В. Именные реакции в органической химии / К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко // М.: «Химия». – 1976. – С. 296-297.
100. Huan L. C. Novel 3,4-dihydro-4-oxoquinazoline-based acetohydrazides: design, synthesis and evaluation of antitumor cytotoxicity and caspase activation activity / L. C. Huan, P.-T. Tran, C. V. Phuong, P. H. Duc, D. T. Anh, P. T. Hai, L. T. T. Huong, N. T. Thuan, H. J. Lee, E. J. Park, J. S. Kang, N. P. Linh, T. T. Hieu, D. T. K. Oanh, S.-B. Han, N.-H. Nam // Bioorg. Chem. – V. 92. – 2019. – 103202 (12).
101. Ranjbar-Karimi R. Survey reactivity of some substituted quinazolinones with pentafluoro(chloro)pyridine / R. Ranjbar-Karimi, T. Davodian, H. Mehrabi // J. Heterocyclic Chem. – V. 55. – 2018. – P. 475-480.
102. Wang Z. *One-pot* synthesis of isoxazole-fused tricyclic quinazoline alkaloid derivatives via intramolecular cycloaddition of propargyl-substituted methyl azaarenes under metal-free conditions / Z. Wang, Y. Zhao, J. Chen, M. Chen, X. Li, T. Jiang, F. Liu, X. Yang, Y. Sun, Y. Zhu // Molecules. – V. 28. – 2023. – 2787(18).
103. Liao Z.-Y. Regioselective synthesis and biological evaluation of *N*-substituted 2-aminoquinazolin-4-ones / Z.-Y. Liao, W.-H. Yeh, P.-Y. Liao, Y.-T. Liu, Y.-C. Chen, Y.-H. Chen, T.-H. Hsieh, C.-C. Lin, M.-H. Lu, Y.-S. Chen, M.-C. Hsu, T.-K. Li, T.-C. Chien // Org. Biomol. Chem. – V. 16. – 2018. – P. 4482-4494.
104. Samim Sk. A. Cobalt-catalyzed tandem transformation of 2-aminobenzonitriles to quinazolinones using hydration and dehydrogenative coupling strategy / Sk. A. Samim, B. Ch. Roy, S. Nayak, S. Kundu // J. Org. Chem. – V. 85. – 2020. – P. 11359-11367.
105. Zhao W. Quinazolinones from *o*-aminobenzonitriles by *one-pot* sequential selective hydration/condensation/acceptorless dehydrogenation catalyzed by an iridium complex / W. Zhao, P. Liu, F. Li // ChemCatChem. – V. 8. – 2016. – P. 1523-1530.

106. Singh K. Pd/Fe₃O₄ Supported on nitrogen doped reduced graphene oxide for room temperature isocyanide insertion reactions / K. Singh, A. K. Singh, D. Singh, R. Singh, S. Sharma // *Catal. Sci. Technol.* – V. 6. – 2016. – P. 3723-3726.
107. Upadhyaya K. *One-pot* copper (I)-catalyzed ligand/base-free tandem cyclooxidative synthesis of quinazolinones / K. Upadhyaya, R. K. Thakur, S. K. Shukla, R. P. Tripathi // *J. Org. Chem.* – V. 81. – 2016. – P. 5046-5055.
108. Nandwana N. K. Synthesis of quinazolinones, imidazo[1,2-*c*]quinazolines and imidazo[4,5-*c*]quinolones through tandem reductive amination of aryl halides and oxidative amination of C(sp³)-H bonds / N. K. Nandwana, S. Dhiman, H. K. Saini, I. Kumar, A. Kumar // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – P. 514-522.
109. Li T. Copper-catalyzed consecutive reaction to construct quinazolin-4(3*H*)-ones and pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones / T. Li, M. Chen, L. Yang, Z. Xiong, Y. Wang, F. Li, D. Chen // *Tetrahedron.* – V. 72. – 2016. – P. 868-874.
110. Kotipalli T. Synthesis of 2,3-disubstituted quinazolinone derivatives through copper catalyzed C-H amidation reactions / T. Kotipalli, V. Kavala, D. Janreddy, V. Bandi, C.-W. Kuo, C.-F. Yao // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – P. 1182-1193.
111. Ke F. Efficient and selective microwave-assisted copper-catalyzed synthesis of quinazolinone derivatives in aqueous / F. Ke, C. Liu, P. Zhang, J. Xu, X. Chen // *Synth. Commun.* – V. 48. – 2018. – P. 3089-3098.
112. Zhu K. Diversified facile synthesis of benzimidazoles, quinazolin-4(3*H*)-ones and 1,4-benzodiazepine-2,5-diones via palladium-catalyzed transfer hydrogenation/condensation cascade of nitro arenes under microwave irradiation / K. Zhu, J.-H. Hao, C.-P. Zhang, J. Zhang, Y. Feng, H.-L. Qin // *RSC Adv.* – V. 5. – 2015. – P. 11132-11135.
113. Hu F.-P. Lewis-acid-promoted cyclization reaction: synthesis of N³-chloroethyl and N³-thiocyanatoethyl quinazolinones / F.-P. Hu, M.-M. Zhang, G.-S. Huang // *New J. Chem.* – V. 45. – 2021. – P. 9315-9319.
114. Yu W. Furan-2-carbaldehydes as C1 building blocks for the synthesis of quinazolin-4(3*H*)-ones ligand-free photocatalytic C-C bond cleavage / W. Yu, X. Zhang, B. Qin, Q. Wang, X. Ren, X. He // *Green Chem.* – V. 20. – 2018. – P. 2449-2454.
115. Li W. Discovery of novel quinazolines as potential anti-tubulin agents occupying three zones of colchicine domain / W. Li, Y. Yin, W. Shuai, F. Xu, H. Yao, J. Liu, K. Cheng, J. Xu, Z. Zhu, S. Xu // *Bioorg. Chem.* – V. 83. – 2019. – P. 380-390.
116. Haffner C. D. Discovery, synthesis, and biological evaluation of thiazoloquin(az)olin(on)es as potent CD38 inhibitors / C. D. Haffner, J. D. Becherer, E. E.

- Boros, R. Cadilla, T. Carpenter, D. Cowan, D. N. Deaton, Y. Guo, W. Harrington, B. R. Henke, M. R. Jeune, I. Kaldor, N. Milliken, K. G. Petrov, F. Preugschat, Ch. Schulte, B. G. Shearer, T. Shearer, T. L. Smalley, Jr., E. L. Stewart, J. D. Stuart, J. C. Ulrich // *J. Med. Chem.* – V. 58. – 2015. – P. 3548-4571.
117. Sheikhi E. A domino process for the sustainable synthesis of quinazolin-4(3*H*)-ones with direct chemo- and regioselective bromination / E. Sheikhi, M. Adib, R. Yazzaf, M. Jahani, M. Ghavidel // *Synlett.* – V. 29. – 2018. – P. 2046-2050.
118. Gutiérrez-Bonet Á. Late-stage C-H alkylation of heterocycles and 1,4-quinones *via* oxidative homolysis of 1,4-dihydropyridines / Á. Gutiérrez-Bonet, C. Remeur, J. K. Matsui, G. A. Molander // *J. Am. Chem. Soc.* – V. 139. – 2017. – P. 12251-12258.
119. Ly D. Metal-free annulation of 2-nitrobenzyl alcohols and tetrahydroisoquinolines toward the divergent synthesis of quinazolinones and quinazolinethiones / D. Ly, T. T. Nguyen, C. T. H. Tran, V. P. T. Nguyen, K. X. Nguyen, P. H. Pham, N. T. H. Le, T. T. Nguyen, N. T. S. Phan // *J. Org. Chem.* – V. 87. – 2022. – P. 103-113.
120. Dong X. Iridium-catalyzed C-H amination of Weinreb amides: a facile pathway toward anilines and quinazolin-2,4-diones / X. Dong, P. Ma, T. Zhang, H. B. Jalani, G. Li, H. Lu // *J. Org. Chem.* – V. 85. – 2020. – P. 13096-13107.
121. Zhang L. Synthesis of *N*-unsubstituted and *N*³-substituted quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones from *o*-aminobenzamides and CO₂ at atmospheric pressure and room temperature / L. Zhang, Q. Chen, L. Li, N. Ma, J. Tian, H. Sun, Q. Xu, Y. Yang, Ch. Li // *Org. Lett.* – V. 25. – 2023. – P. 2471-2475.
122. Chen H. DMAP-Catalyzed *one-pot* synthesis of quinazoline-2,4-diones from 2-aminobenzamides and di-*tert*-butyl dicarbonate / H. Chen, P. Li, R. Qin, H. Yan, G. Li, H. Huang // *ACS Omega.* – V. 5. – 2020. – P. 9614-9623.
123. Yao H. Discovery of 1-substituted benzyl-quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione derivatives as novel poly(ADP-ribose)polymerase-1 inhibitors / H. Yao, M. Ji, Z. Zhu, J. Zhou, R. Cao, X. Chen, B. Xu // *Bioorg. Med. Chem.* – V. 23. – 2015. – P. 681-693.
124. Hu H. Design, synthesis and biological evaluation of novel thieno[2,3-*d*]pyrimidine and quinazoline derivatives as potent antitumor agents / H. Hu, Y. Dong, M. Li, R. Wang, X. Zhang, P. Gong, Y. Zhao // *Bioorg. Chem.* – V. 90. – 2019. – P. 103086 (11).
125. Mohamed T. 2,4-Disubstituted quinazolines as amyloid- β aggregation inhibitors with dual cholinesterase inhibition and antioxidant properties: development and structure-activity relationship (SAR) studies / T. Mohamed, P. P. N. Rao // *Eur. J. Med. Chem.* – V. 126. – 2017. – P. 823-843.

126. Zhou Z. Design, synthesis and evaluation of anti-proliferative activity of 2-ary-4-aminoquinazoline derivatives as EGFR inhibitors / Z. Zhou, J. He, F. Yang, Q. Pan, Z. Yang, P. Zheng, S. Xu, W. Zhu // *Bioorg. Chem.* – V. 112. – 2021. – 104848 (14).
127. El-Shershaby M. H. 1,2,4-Triazolo[4,3-*c*]quinazolines: a bioisosterism-guided approach towards the development of novel PCAF inhibitors with potential anticancer activity / M. H. El-Shershaby, A. Ghiaty, A. H. Bayoumi, H. E. A. Ahmed, M. S. El-Zoghbi, K. El-Adi, H. S. Abulkhair // *New. J. Chem.* – V. 45. – 2021. – P. 11136-11152.
128. Alassaf M. A. Synthesis and biological evaluation of 2,4-diaminoquinazolines as potential antitumor agents / M. A. Alassaf, K. B. Selim, M. N. A. Nasr // *J. Chem.* – V. 2022. – 2022. – 7763545 (6).
129. Nepomuceno G. M. Synthesis and evaluation of quinazolines as inhibitors of the bacterial cell division protein FtsZ / G. M. Nepomuceno, K. M. Chan, V. Huynh, K. S. Martin, J. T. Moore, T. E. O'Brien, L. A. E. Pollo, F. J. Sarabia, C. Tadeus, Z. Yao, D. E. Anderson, J. B. Ames, J. T. Shaw // *ACS Med. Chem. Lett.* – V. 6. – 2015. – P. 308-312.
130. Segaula Z. Synthesis and biological evaluation of *N*-[2-(4-hydroxyphenylamino)-pyridin-3-yl]-4-methoxy-benzenesulfonamide (ABT-751) tricyclic analogues as antimitotic and antivascular agents with potent *in vivo* antitumor activity / Z. Segaula, J. Leclercq, V. Verones, N. Flouquet, M. Lecoecur, L. Ach, N. Renault, A. Barczyk, P. Melnyk, P. Berthelot, X. Thuru, N. Lebegue // *J. Med. Chem.* – V. 59. – 2016. – P. 8422-8440.
131. Deng X. Discovery of novel potent and selective ligands for 5-HT_{2A} receptor with quinazoline scaffold / X. Deng, L. Guo, L. Xu, X. Zhen, K. Yu, W. Zhao, W. Fu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – V. 25. – 2015. – P. 3970-3974.
132. Wang Q. Synthesis and characterization of amidato divalent lanthanide complexes and their use in forming 2,4-quinazolidinones from CO₂ and 2-aminobenzonitriles / Q. Wang, C. Lu, B. Zhao, Y. Yao // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – P. 2555-2559.
133. Lang X.-D. *tetra*-Butylphosphonium arginine-based ionic liquid-promoted cyclization of 2-aminobenzonitrile with carbon dioxide / X.-D. Lang, S. Zhang, Q.-W. Song, L.-N. He // *RSC Adv.* – V. 5. – 2015. – P. 15668-15673.
134. Hu J. Basic salt-lake brine: an efficient catalyst for the transformation of CO₂ into quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones / J. Hu, S. Chen, Y. Guo, L. Li, T. Deng // *ChemSusChem.* – V. 11. – 2018. – P. 4219-4225.
135. Jakobsson J. E. [¹³C]Carbonyl difluoride – a new and highly efficient [¹³C]carbonyl group transfer agent / J. E. Jakobsson, S. Lu, S. Telu, V. W. Pike // *Angew. Chem. Int. Ed.* – V. 59. – 2020. – P. 7256-7260.

136. Wang P.-X. Facile and efficient synthesis of quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones through sequential hydrogenation condensation / P.-X. Wang, Y.-N. Wang, Z.-Y. Lin, G. Li, H.-H. Huang // *Synth. Commun.* – V. 48. – 2018. – P. 1183-1189.
137. Polishchuk P. G. Design, virtual screening, and synthesis of antagonists of $\alpha_{11b}\beta_3$ as antiplatelet agents / P. G. Polishchuk, G. V. Samoilenko, T. M. Khristova, O. L. Krysko, T. A. Kabanova, V. M. Kabanov, A. Yu. Korniylov, O. Klimchuk, T. Langer, S. A. Andronati, V. E. Kuz'min, A. A. Krysko, A. Varnek // *J. Med. Chem.* – V. 58. – 2015. – P. 7681-7694.
138. Taylor R. D. Rings in drugs / R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson // *J. Med. Chem.* – V. 57. – 2014. – P. 5845-5859.
139. Mamedov V. A. A novel acid-catalyzed rearrangement of 2-substituted-3-(2-nitrophenyl)oxiranes for the synthesis of di- and mono-oxalamides / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, G. Z. Khikmatova, E. V. Mironova, D. B. Krivolapov, O. B. Bazanova, D. V. Chachkov, S. A. Katsyuba, I. Kh. Rizvanov, Sh. K. Latypov // *RSC Adv.* – V. 6. – 2016. – P. 27885-27895.
140. Qu Z.-W. Acid-catalyzed rearrangement of 3-aryloxirane-2-carboxamides: novel DFT mechanistic insights / Z.-W. Qu, H. Zhu, S. A. Katsyuba, V. L. Mamedova, V. A. Mamedov, S. Grimme // *ChemistryOpen* – V. 9. – 2020. – P. 743-747.
141. Хикматова Г. З. Амид 3-(2-нитрофенил)-2,3-эпоксипропионовой кислоты в синтезе индол-2-карбоновой кислоты и её производных / В. Л. Мамедова, Г. З. Хикматова, Д. Э. Коршин, Т. А. Кушатов, В. А. Мамедов // XX Молодежная школа-конференция по органической химии. – Казань, 18-21.09.2017. – Сборник тезисов. – С. 226.
142. Mamedov V. A. A new and efficient method for the synthesis of 3-(2-nitrophenyl)pyruvic acid derivatives and indoles based on the Reissert reaction / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, G. Z. Khikmatova, D. E. Korshin, T. A. Kushatov, Sh. K. Latypov // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – P. 3923-3925.
143. Mamedov V. A. Facile synthesis of 2-carboxanilido-3-arylquinazolin-4-ones from N^1 -(2-carboxyphenyl)- N^2 -(aryl)oxalamides / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, A. D. Voloshina, T. A. Kushatov, V. V. Syakaev, Sh. K. Latypov, A. T. Gubaidullin, D. E. Korshin, D. N. Buzyurova, I. Kh. Rizvanov, O. G. Synyashin // *Tetrahedron Lett.* – V. 60. – 2019. – 151205 (5).
144. Mamedova V. L. N^1 -(2-Carboxyphenyl)- N^2 -(aryl)oxalamides as versatile reagents in organic synthesis / V. L. Mamedova, A. T. Gubaidullin, T. A. Kushatov, G. Z.

- Khikmatova, V. A. Mamedov // 3rd Russian conference on medical chemistry. – Kazan, 28.09-03.10.2017. – Book of abstracts. – P. 156.
145. Korshin D. E. Supramolecular structure of new functionally substituted quinazolines / D. E. Korshin, A. I. Samigullina, T. A. Kushatov, V. L. Mamedova, A. T. Gubaidullin // 1st Russian-Chinese workshop on organic and supramolecular chemistry. – Kazan, 27-29.08.2018. – Book of abstracts. – P. 41.
146. Korshin D. E. New functionally substituted quinazolines: single crystal and PXRD analysis / D. E. Korshin, A. I. Samigullina, T. A. Kushatov, V. L. Mamedova // XI International conference on chemistry for young scientists “Mendeleev 2019”. – Saint Petersburg, 9-13.09.2019. – Book of abstracts. – P. 280.
147. Wuckelt J. Efficient synthesis of quinazolin-4-ones and axially chiral 2,2'-bis-quinazolin-4-ones by reaction of anthranilic acid derived nucleophiles with oxalic acid-bis(imidoyl)chlorides / J. Wuckelt, M. Döring, R. Beckert, P. Langer // Synlett. – V. 7. – 1999. – P. 1100-1102.
148. Langer P. Double anion capture reactions of anthranilic esters with oxaldiimidoyl dichlorides – efficient synthesis of 2,2'-biquinazoline-4,4'-(3*H*,3'*H*)-diones / P. Langer, J. Wuckelt, M. Döring, H. Görls // Eur. J. Org. Chem. – 2001. – P. 1503-1509.
149. Fuwa H. Synthetic studies on 2-arylquinazolin-4-ones: intramolecular nucleophilic aromatic substitution reaction of 2-carboxamido-3-arylquinazolin-4-ones and its application to the synthesis of secondary aryl amines / H. Fuwa, T. Kobayashi, T. Tokitoh, Y. Torii, H. Natsugari // Tetrahedron. – V. 61. – 2005. – P. 4297- 4312.
150. Мамедов В. А. Перегруппировки эпоксидов в синтезе карбо- и гетероциклических систем фармацевтического назначения / В. А. Мамедов, В. Л. Мамедова, С. Ф. Кадырова, В. Р. Галимуллина, Г. З. Хикматова, Д. Э. Коршин, Т. А. Кушатов, С. В. Мамедова, Е. Л. Гаврилова, Л. Я. Захарова, О. Г. Синяшин // Научная конференция грантодержателей РНФ «От молекулы к лекарству». Современные тенденции в химии, биологии, медицине. – Казань, 26-28.11.2018. Сборник тезисов. – С. 12.
151. Mamedov V. A. New and efficient synthesis of 3-arylquinazolin-4(1*H*)-ones and biologically important *N*-fused tetracycles based on *N*-(2-carboxyphenyl)oxalamide / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, A. T. Cubaidullin, J. K. Voronina, T. A. Kushatov, D. E. Korshin, A. I. Samigullina, E. G. Tanysheva, I. Kh. Rizvanov, Sh. K. Latypov // Tetrahedron Lett. – V. 82. – 2021. – 153327 (6).
152. Welch. W. M. Atroisomeric quinazolin-4-one derivatives are potent noncompotetive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)

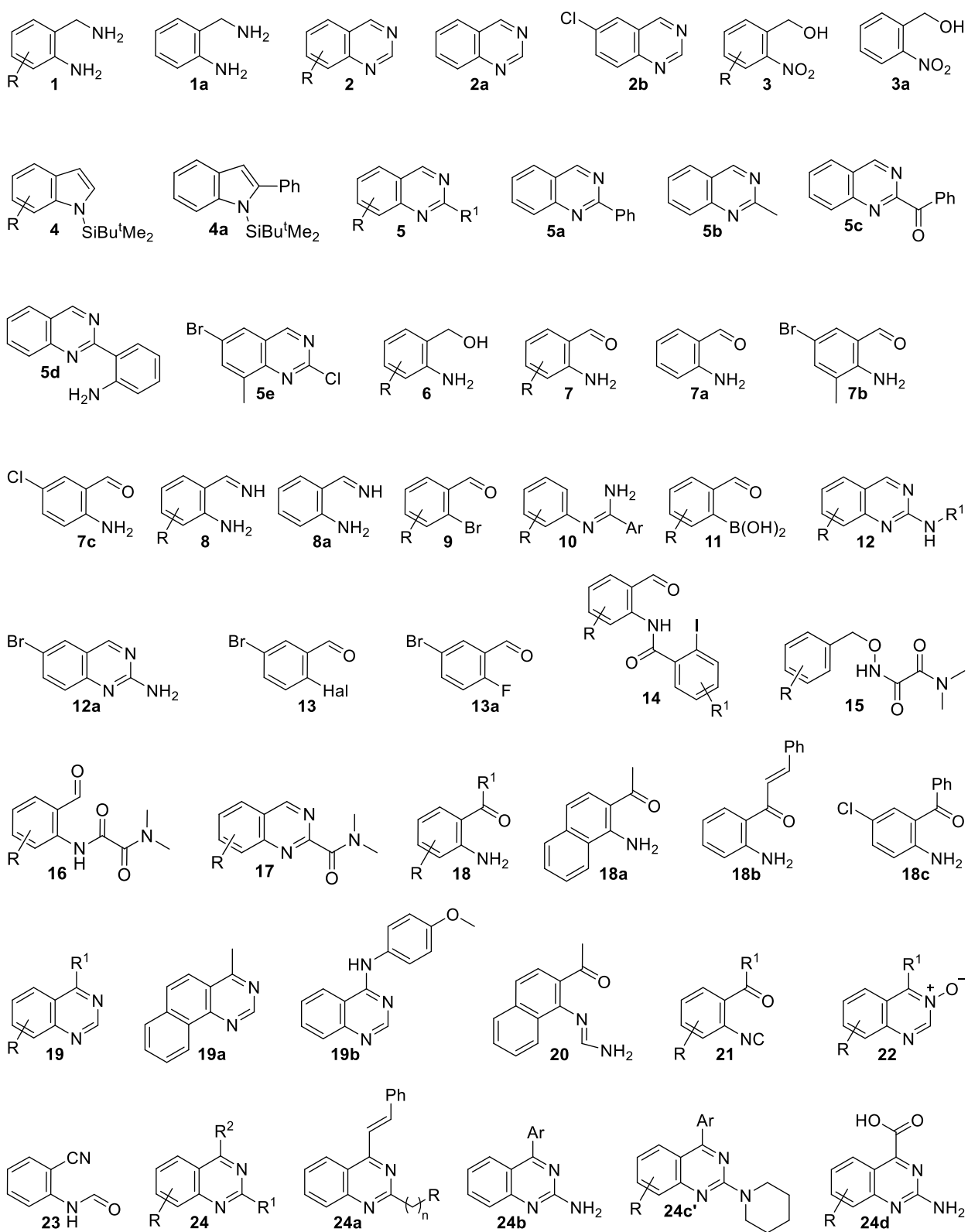
- receptor antagonists / W. M. Welch, F. E. Ewing, J. Huang, F. S. Menniti, M. J. Pagnozzi, K. Kelly, P. A. Seymour, V. Guanowsky, S. Guhan, M. R. Guinn, D. Critchett, J. Lazzaro, A. H. Ganong, K. M. DeVries, T. L. Staigers, B. L. Chenard // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – V. 11. – 2001. – P. 177-181.
153. Bird C. W. The rearrangement of 2-cyano-1-phenylpyrazole derivatives / C. W. Bird // *Tetrahedron.* – V. 21. – 1965. – P. 2179-2182.
154. Bird C. W. The thermal rearrangement of 2-aryl-1-cyanoindazol-3-ones / C. W. Bird, M. Kapili // *Tetrahedron.* – V. 43. – 1987. – P. 4621-4624.
155. Lunn W. H. W. Methods for preparing benzimidazo[2,1-*b*]quinazolin-12-ones and related compounds / W. H. W. Lunn, R. W. Harper // *J. Het. Chem.* – V. 8. – 1971. – P. 141-147.
156. Via L. D. Synthesis, *in vitro* antiproliferative activity and DNA-interaction of benzimidazoquinazoline derivatives as potential anti-tumor agents / L. D. Via, O. Gia, S. M. Magno, A. D. Settimo, A. M. Marini, G. Primofiore, F. D. Settimo, S. Salerno // *Il Farmaco.* – V. 56. – 2001. – P. 159-167.
157. Gnanasekaran K. K. Benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]quinazolin-12-ones and benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5-ones by a sequential *N*-acylation – *S_NAr* reaction / K. K. Gnanasekaran, N. P. Muddala, R. A. Bunce // *Tetrahedron Lett.* – V. 56. – 2015. – P. 7180-7183.
158. Fadda A. A. Reaction of isatoic anhydride with bifunctional reagents: synthesis of some new quinazolone fused heterocycles, 2-substituted anilinoheterocyclic derivatives and other related compounds / A. A. Fadda, H. M. Refat, M. E. A. Zaki, E. Monir // *Synth. Commun.* – V. 31. – 2001. – P. 3537-3545.
159. Carpenter R. D. Microwave-mediated heterocyclization to benzimidazo[2,1-*b*]quinazolin-12(5*H*)-ones / R. D. Carpenter, K. S. Lam, M. J. Kurth // *J. Org. Chem.* – V. 72. – 2007. – P. 284-287.
160. Yang D. Copper-catalyzed domino synthesis of benzimidazo[2,1-*b*]quinazolin-12(6*H*)-ones using cyanamide as a building block / D. Yang, Y. Wang, H. Yang, T. Liu, H. Fu // *Adv. Synth. Catal.* – V. 354. – 2012. – P. 477-482.
161. Bleda J. A. Preparation of fused tetracyclic quinazolinones by combinations of aza-Wittig methodologies and Cu^I-catalysed heteroarylation processes / J. A. Bleda, P. M. Fresneda, R. Orenes, P. Molina // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – P. 2490-2504.
162. Lunn W. H. W. Benzimidazo[2,1-*b*]quinazolin-12-ones. A new class of potent immunosuppressive compounds / W. H. W. Lunn, R. W. Happer, R. L. Stone // *J. Med. Chem.* – V. 14. – 1971. – P. 1069-1071.

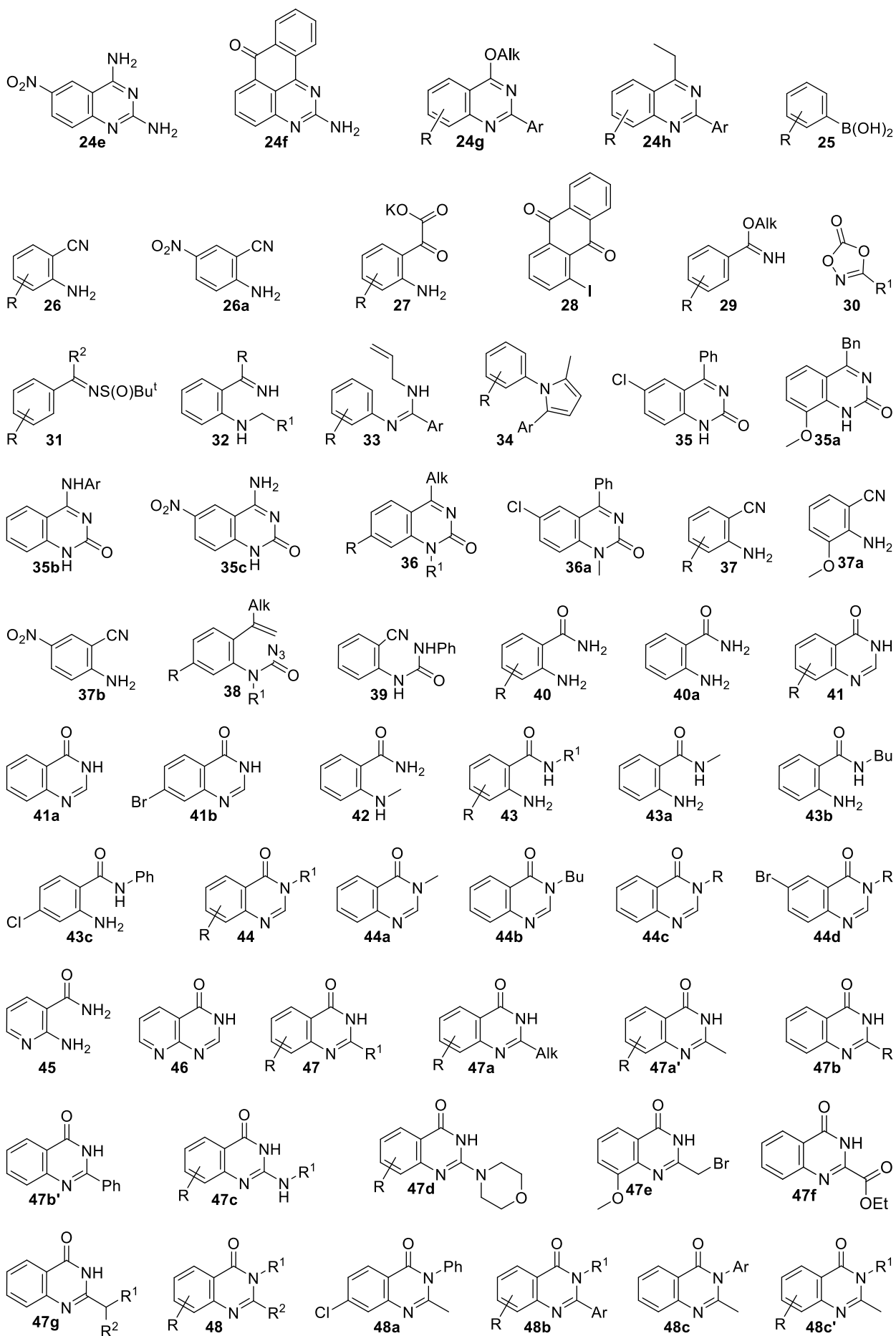
163. Кушатов Т. А. Синтез биологически значимых конденсированных систем – хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионов / Т. А. Кушатов, В. Л. Мамедова, В. В. Сякаев, Ю. К. Воронина, В. А. Мамедов // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021». – Сочи, 12-16.10.2021. – Сборник тезисов. – С. 345.
164. Richard R. Quinoxaline-piperidine derivatives as ORL-1 receptor modulators and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases / R. Richard et al. // PCT Int. Appl. – 2009027820. – 05.03.2009.
165. Uddin N. Synthesis, spectroscopic characterization, biological screening, DNA binding study and POM analyses of transition metal carboxylates / N. Uddin, M. Sirajuddin, N. Uddin, M. Tariq, H. Ullah, S. Ali, S. A. Tirmizi, A. R. Khan // Spectrochim. Acta A. – V. 140. – 2015. – P. 563-574.
166. Kannan S. Mononuclear transition metal complexes with sterically hindered carboxylate ligands: synthesis, structural and spectral properties / S. Kannan, G. Venkatachalam, H.-J. Lee, B. K. Min, W. Kim, E. Koo, Y. R. Do, S. Yoon // Polyhedron. – V. 30. – 2011. – P. 340-346.
167. Dinca A. S. A two-dimensional coordination polymer constructed from binuclear copper(II) metalloligands and manganese(II) ions: synthesis, crystal structure and magnetic properties / A. S. Dinca, C. Maxim, B. Cojocaru, F. Lloret, M. Julve, M. Andruh // Inorg. Chim. Acta. – V. 440. – 2016. – P. 148-153.
168. Iqbal M. Synthesis, crystal structures and electrochemical characterization of dinuclear paddlewheel copper (II) carboxylates / M. Iqbal, S. Ali, N. Muhammad, M. Sohail // Polyhedron. – V. 57. – 2013. – P. 83-93.
169. Phetmung H. Synthesis, structure, spectroscopy, thermal analysis and electron spin resonance of classical paddle-wheel binuclear and unusual polynuclear copper(II) compounds with benzoate and salicylamide / H. Phetmung, A. Nucharoen // Polyhedron. – V. 173. – 2019. – 114121 (9).
170. Джардималиева Г.И. Макромолекулярные карбоксилаты металлов / Г. И. Джардималиева, А. Д. Помогайло // Успехи химии – Т. 77. – 2008. – С. 270-315.
171. Mamedov V. A. Synthesis and crystal structure of the new copper(II) coordination polymer with N^1 -(2-carboxyphenyl)- N^2 -(4-ethylcarboxyphenyl)oxalamide ligand / V. A. Mamedov, V. L. Mamedova, V. V. Syakaev, T. A. Kushatov, D. E. Korshin, I. Kh. Rizvanov, A. R. Gubaidullin // Tetrahedron – V. 150. – 2024. – 133751 (10).
172. Mamedova V. L. Copper coordination polymers based on N^1 -(2-carboxyphenyl)- N^2 -(aryl)oxalamides / V. L. Mamedova, T. A. Kushatov, D. E. Korshin, A. T. Gubaidullin,

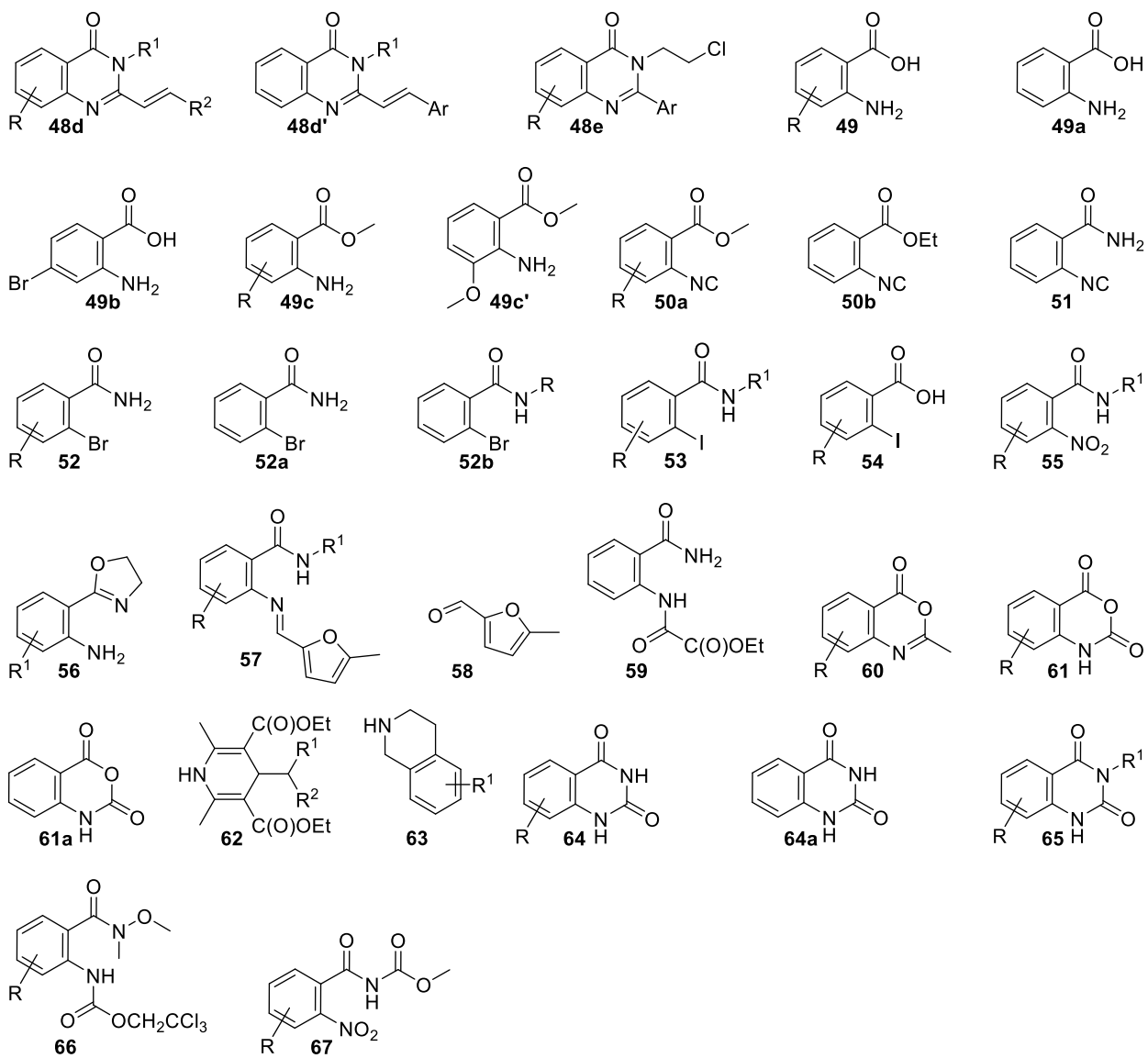
- M. K. Kadirov, V. A. Mamedov // Markovnikov congress on organic chemistry. – Moscow-Kazan, 21-28.06.2019. – Book of abstracts. – P. 139.
173. Li X.-J. Synthesis and structure of a 1-D copper(II) coordination polymer bridged both by oxamido and carboxylate: *in vitro* anticancer activity and reactivity toward DNA and protein BSA / X.-J. Li, K. Zheng, Y.-T. Li, C.-W. Yan, Z.-Y. Wu, S.-Y. Xuan // J. Coord. Chem. – V. 68. – 2015. – P. 928-948.
174. Liu B. L. A new 1D coordination polymer constructed from a dissymmetrical oxamidate ligand: structure and magnetic properties / B. L. Liu, J. Dang, R. J. Tao // Z. Naturforsch. – V. 66b. – 2011. – P. 275-278.
175. Margariti A. Oxalamide based coordination polymers / A. Margariti, E. Moushi, A. J. Tasiopoulos, A. Escuer, G. S. Papaefstathiou // J. Coord. Chem. – V. 74. – 2021. – P. 252-265.
176. Yoneda K. A homometallic ferrimagnet based on mixed antiferromagnetic and ferromagnetic interactions through oxamato and carboxylate bridges / K. Yoneda, Y. Hori, M. Ohba, S. Kitagawa // Chem. Lett. – V. 37. – 2008. – P. 64-65.
177. Li Y.-T. One-dimensional copper(II) coordination polymers bridged both by μ -*trans*-oxamidates and phenyldicarboxylates: synthesis, crystal structure and DNA binding studies / Y.-T. Li, Z.-Q. Liu, Z.-Y. Wu // J. Inorg. Biochem. – V. 102. – 2008. – P. 1790-1797.
178. Wang L. Yb(OTf)₃-catalyzed *one-pot* synthesis of quinazolin-4(3*H*)-ones from anthranalic acid, amines and ortho esters (or formic acid) in solvent-free conditions / L. Wang, J. Xia, F. Qin, C. Qian, J. Sun // Synthesis – V. 8. – 2003. – P. 1241-1247.
179. Rad-Moghadam K. Convergent *one-pot* synthesis of 3-substituted quinazolin-4(3*H*)-ones under solvent-free conditions / K. Rad-Moghadam, M. Mamghani, L. Samavi // Synth. Commun. – V. 36. – 2006. – P. 2245-2252.
180. Montazeri N. A convenient synthesis of substituted quinazolin-4(3*H*)-ones under microwave and solvent-free conditions / N. Montazeri, K. Rad-Moghadam // Phosphorus, Sulfur and Silicon – V. 179. – 2004. – P. 2533-2536.
181. Wang S.-L. Green synthesis of quinazolinone derivatives catalyzed by iodine in ionic liquid / S.-L. Wang, K. Yang, C.-S. Yao, X.-S. Wang // Synth. Commun. – V. 42. – 2012. – P. 341-349.
182. Shi D. Facile synthesis of substituted quiazolin-4-(3*H*)-ones using low-valence titanium reagent / D. Shi, L. Rong, J. Wang, Q. Zhuang, X. Wang, H. Hu // Synth. Commun. – V. 34. – 2004. – P. 1759-1765.

183. Shi D. An efficient synthesis of quinazoline derivatives with the aid of low-valent titanium reagent / D. Shi, C. Shi, J. Wang, L. Rong, Q. Zhuang, X. Wang // *J. Heterocyclic Chem.* – V. 42. – 2005. – P. 173-183.
184. Wu L. Silica-supported boron trifluoride (BF₃-SiO₂): an efficient, environment friendly and recyclable catalyst for the *one-pot* synthesis of 4(3*H*)-quinazolinones / L. Wu, W. Ma, L. Yang, F. Yan // *Asian J. Chem.* – V. 22. – 2010. – P. 6053-6058.
185. Wang M. Aluminium nitrate-catalyzed *one-pot* synthesis of 4(3*H*)-quinazolinones by a three-component coupling of anthranilic acid, amines, and ortho esters / M. Wang, Z. Song, T. Zhang // *Synth. Commun.* – V. 41. – 2011. – P. 385-391.
186. Jalani H. B. An efficient, greener, and solvent-free *one-pot* multicomponent synthesis of 2-substituted quinazolin-4(3*H*)ones and thienopyrimidin-4(3*H*)ones / H. B. Jalani, A. N. Pandya, D. H. Pandya, J. A. Sharma, V. Sudarsanam, K. K. Vasu // *Tetrahedron Lett.* – V. 53. – 2012. – P. 4062-4064.
187. Sangshetti J. N. Zirconyl(IV) chloride catalyzed three component *one-pot* synthesis of quinazolin-4(3*H*)-ones / J. N. Sangshetti, N. D. Kokare, D. B. Shinde // *Monatshefte für Chemie* – V. 138. – 2007. – P. 1289-1291.
188. Zeng L.-Y. Iodine: selectively promote the synthesis of mono substituted quinazolin-4(3*H*)-ones and 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones in *one-pot* / L.-Y. Zeng, C. Cai // *J. Heterocyclic Chem.* – V. 47. – 2010. – P. 1035-1039.

НУМЕРАЦИЯ СОЕДИНЕНИЙ ГЛАВЫ 1 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

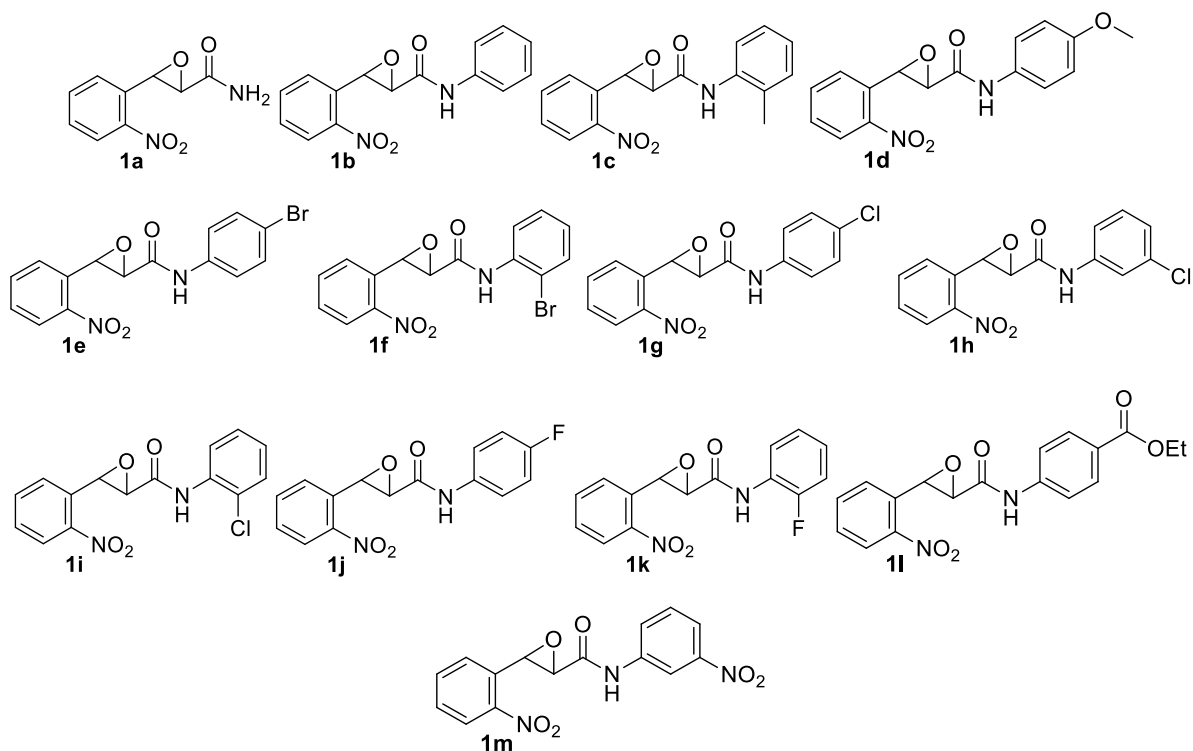




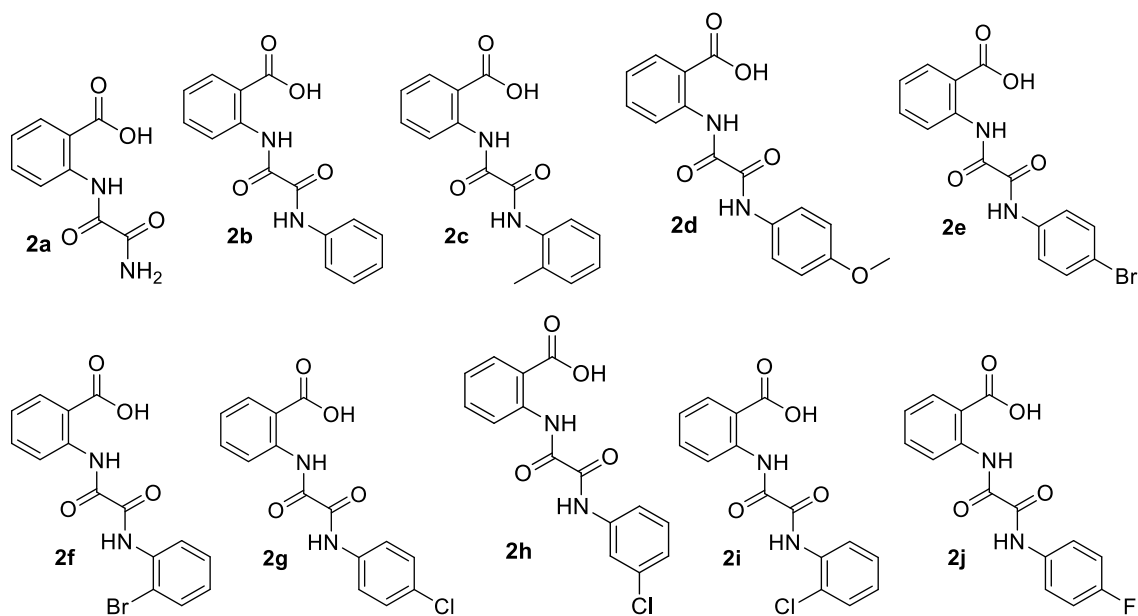


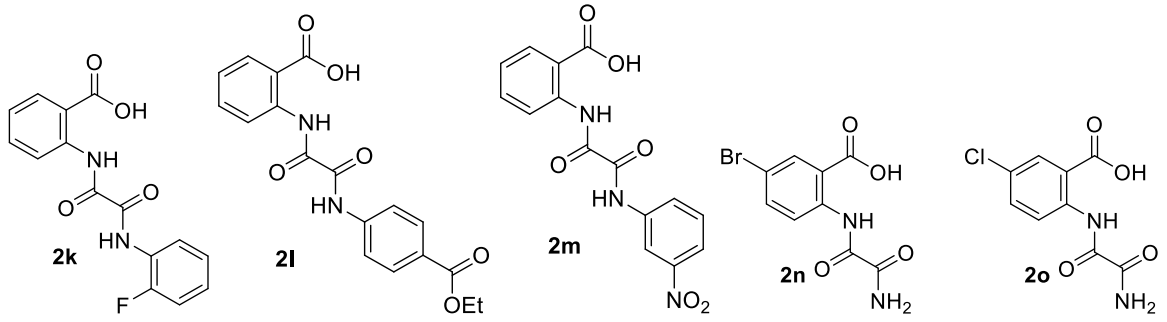
СТРУКТУРЫ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Амиды 3-арилглицидных кислот

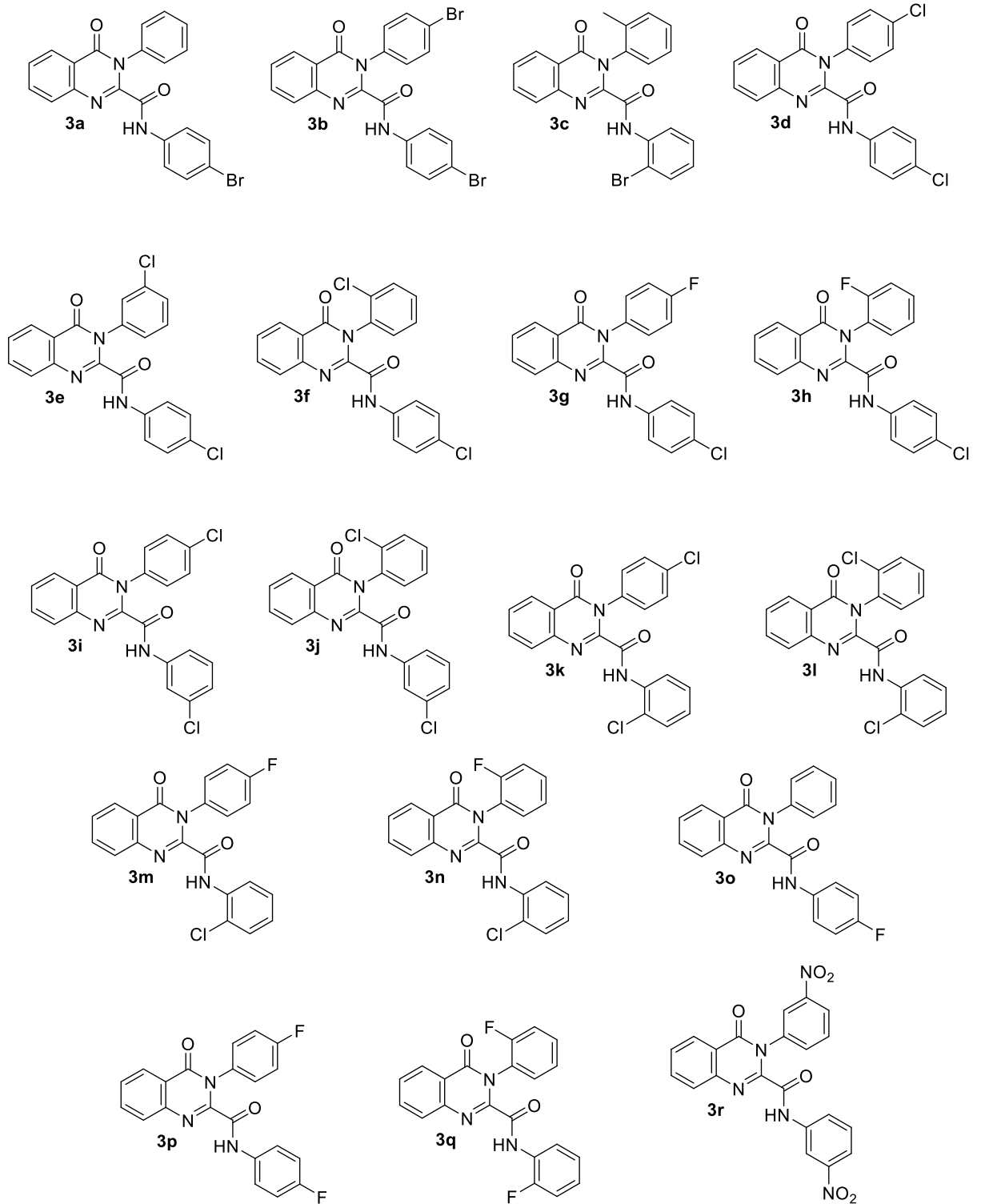


N-(2-Карбоксифенил)-оксаламиды

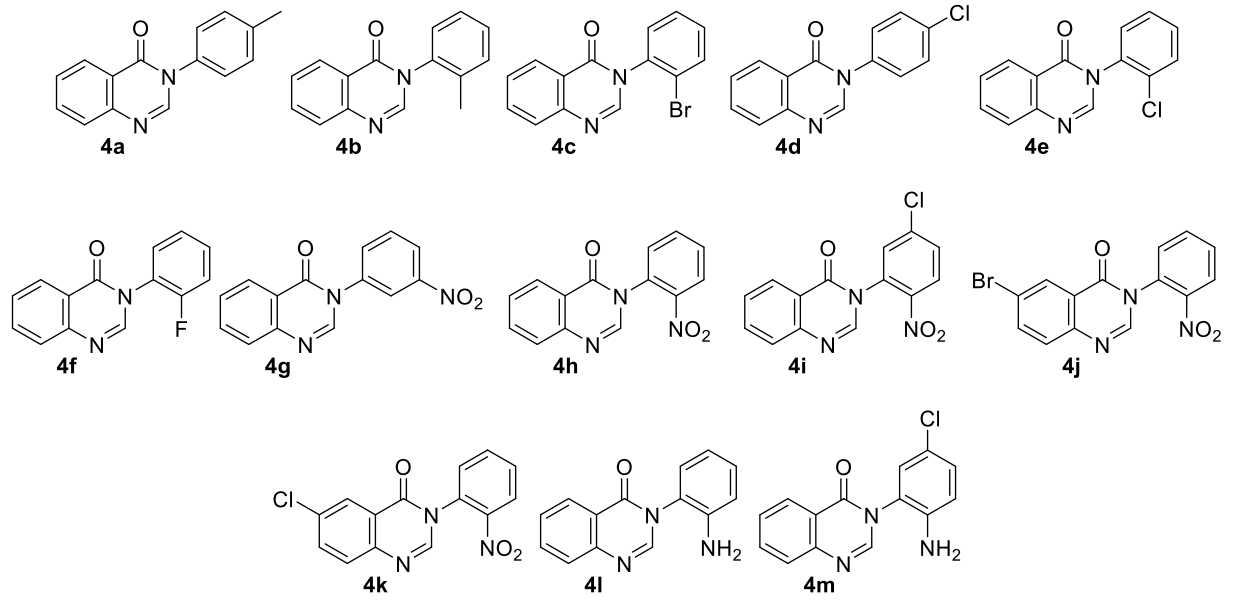
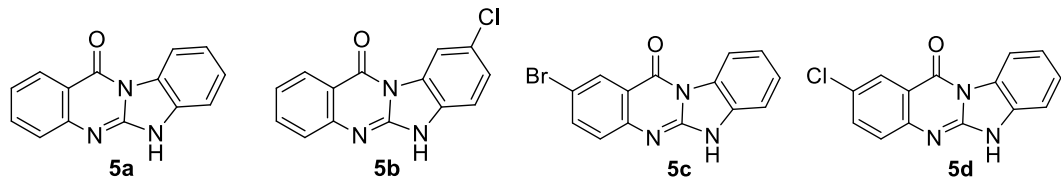
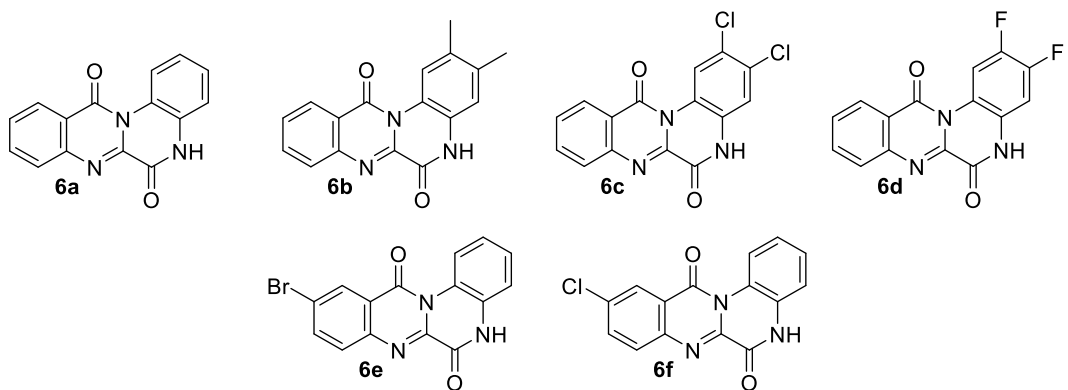


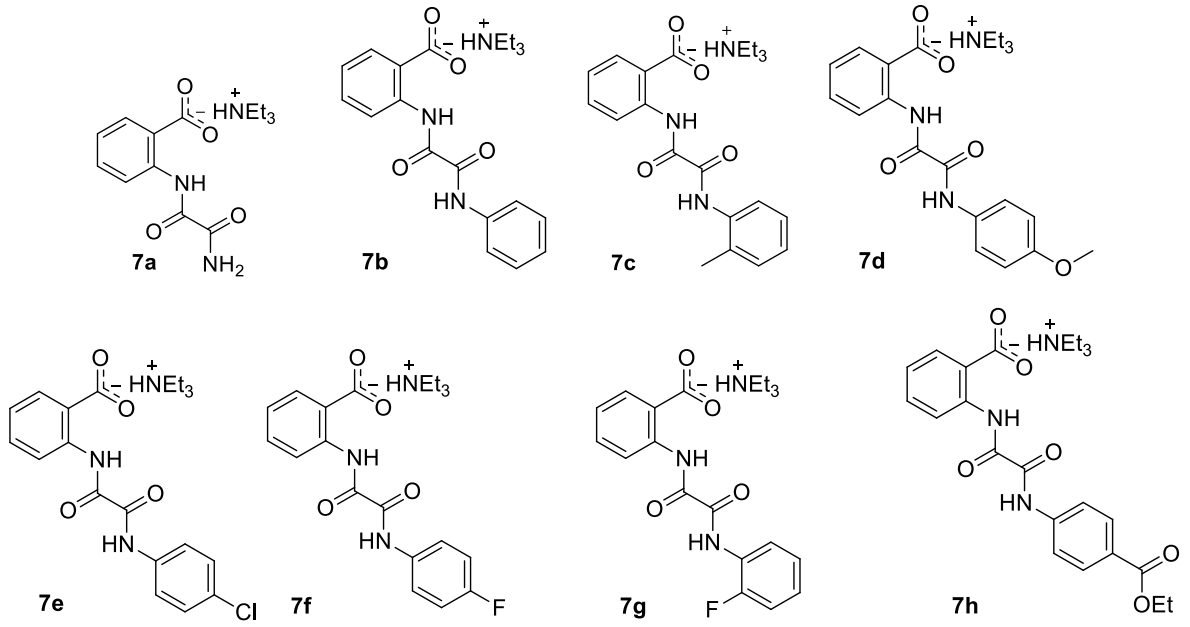
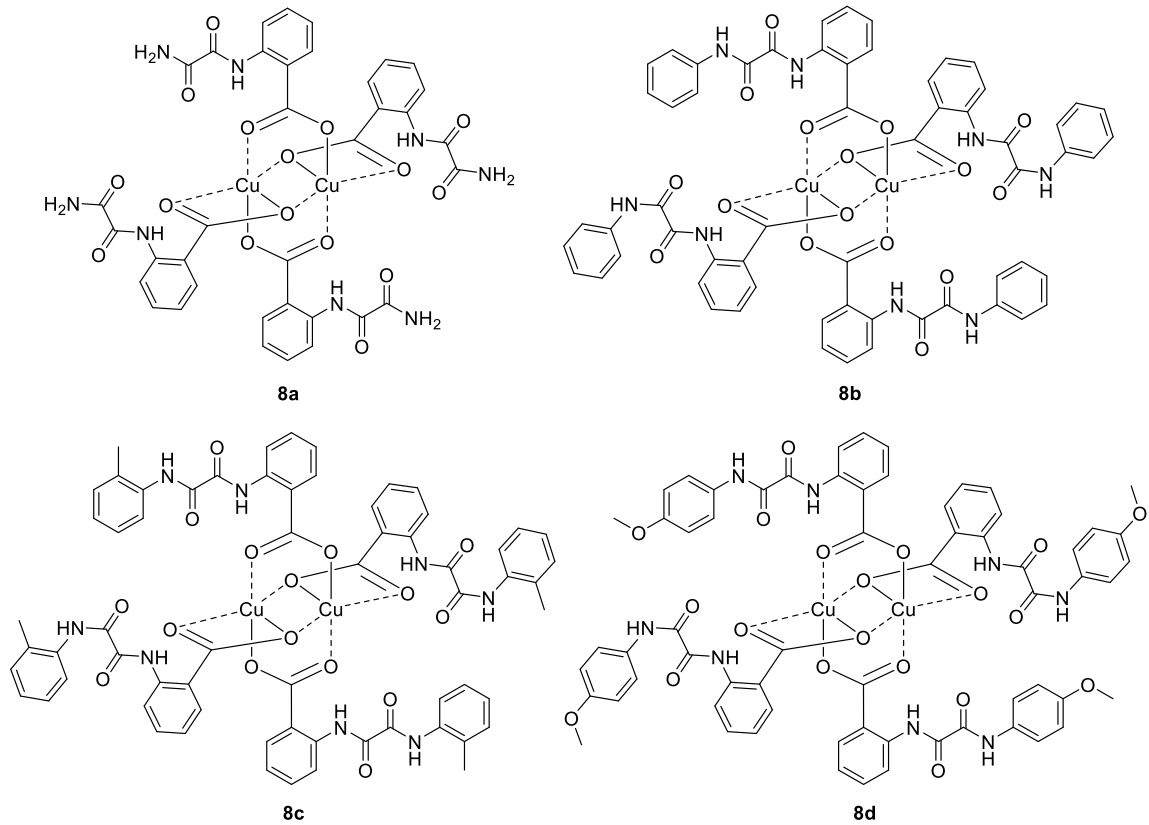


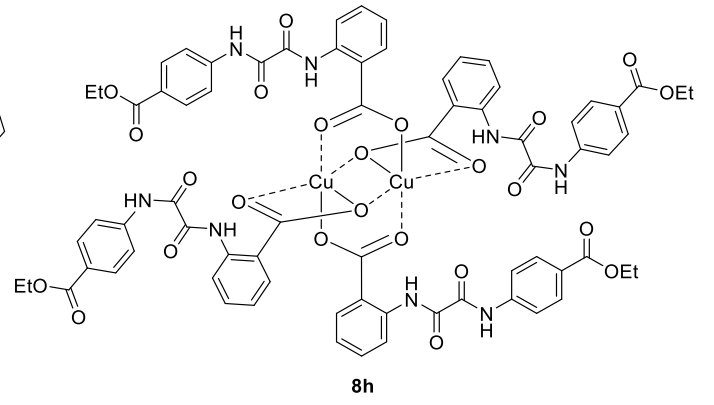
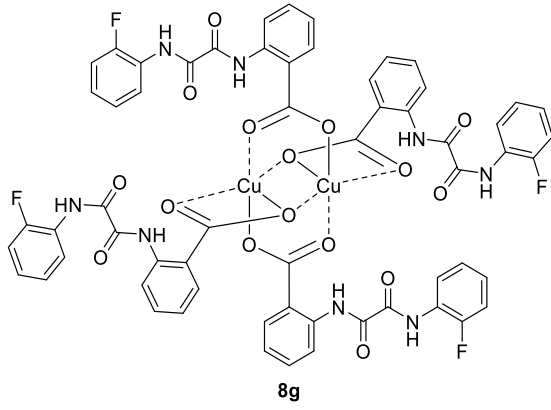
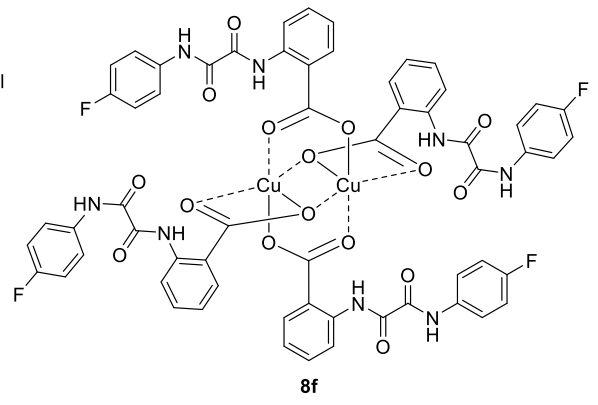
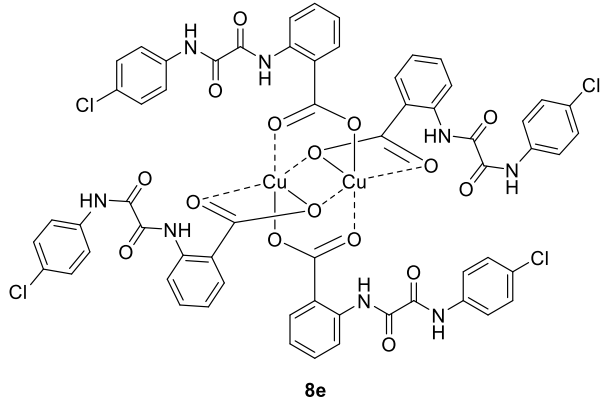
2-Карбоксанилидо-3-арилхиназолин-4-оны



3-Арилхиназолин-4-оны

Бенз[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-оныХиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-дионы

Триэтиламмониевые соли *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидовБиядерные медные комплексы *N*-(2-карбоксифенил)оксаламидов



ПРИМЕРЫ СПЕКТРОВ ЯМР И МАСС-СПЕКТРОВ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

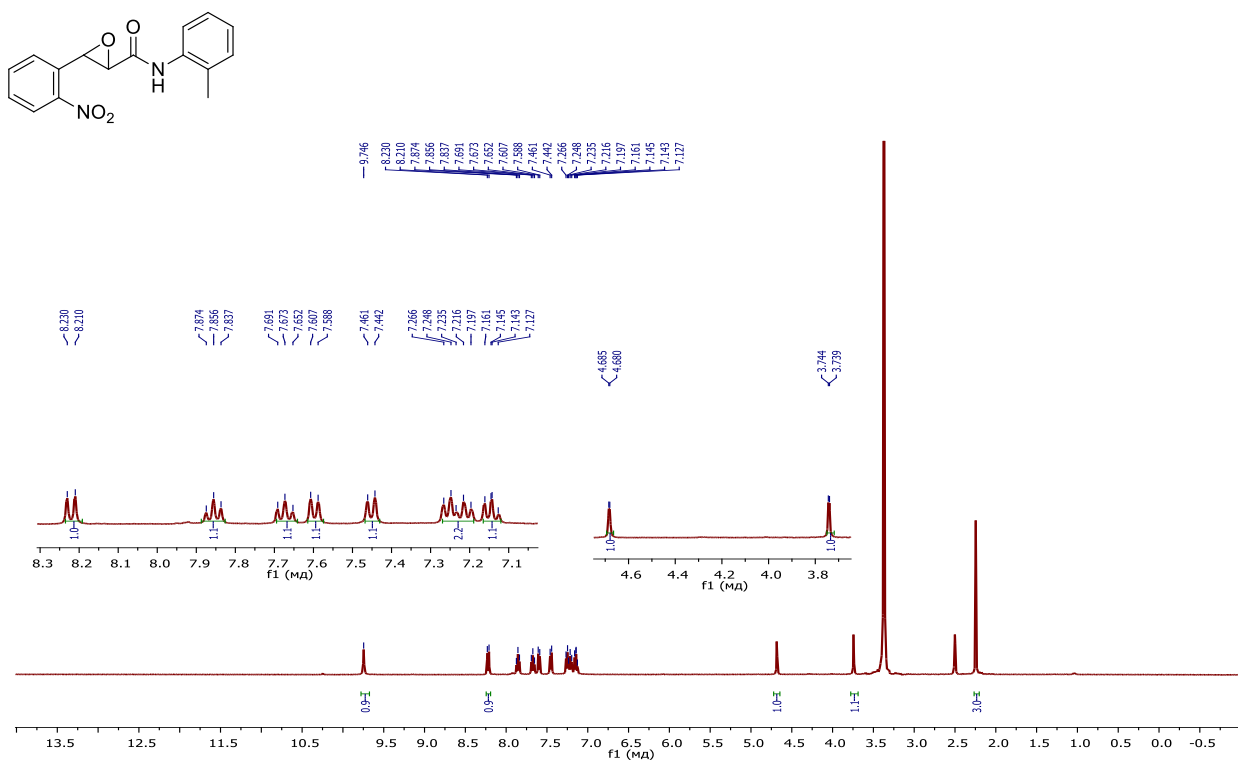


Рис. П1 Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО, 303К) 3-(2-нитрофенил)-N-(2-толил)оксиран-2-карбоксамид.

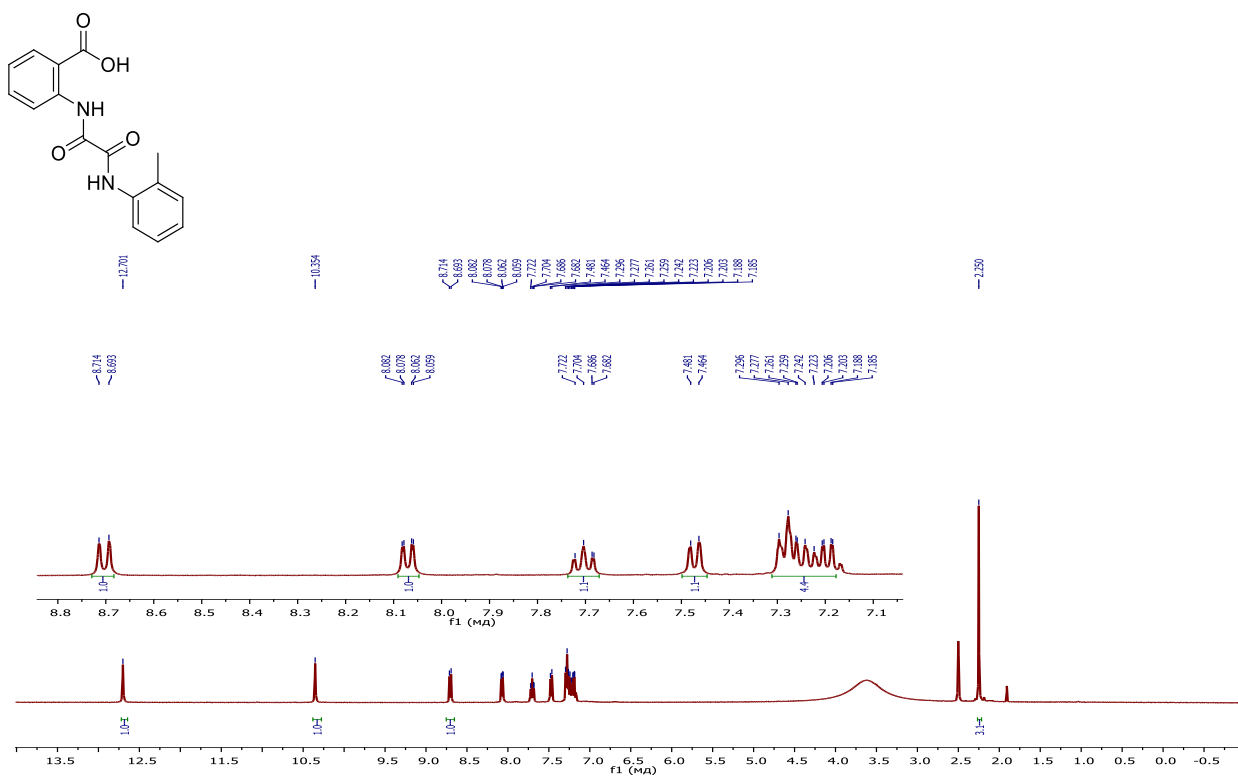


Рис. П2 Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО, 303К) N¹-(2-карбоксыфенил)-N²-(2-толил)оксаламида.

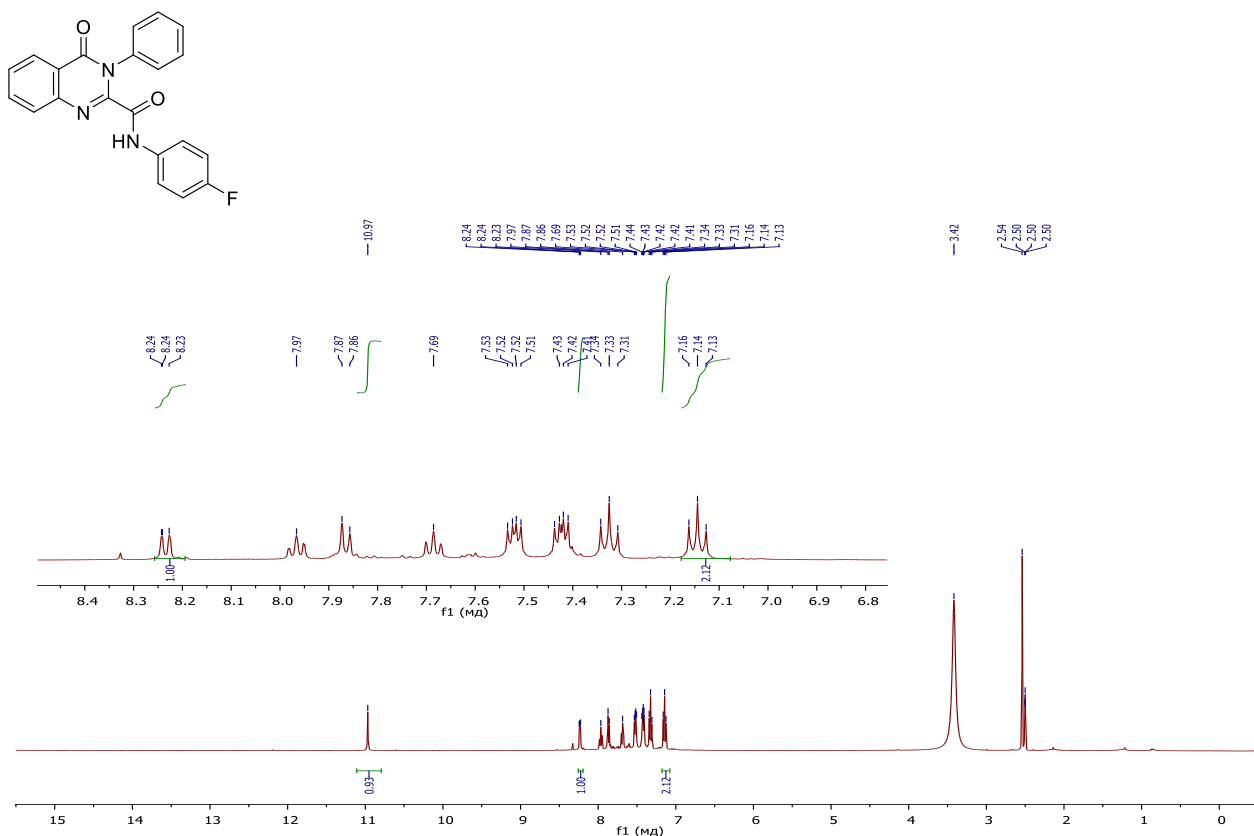


Рис. П3 Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО, 303К) 2-(карбокс-4-фторанилидо)-3-фенилхиназолин-4-она.

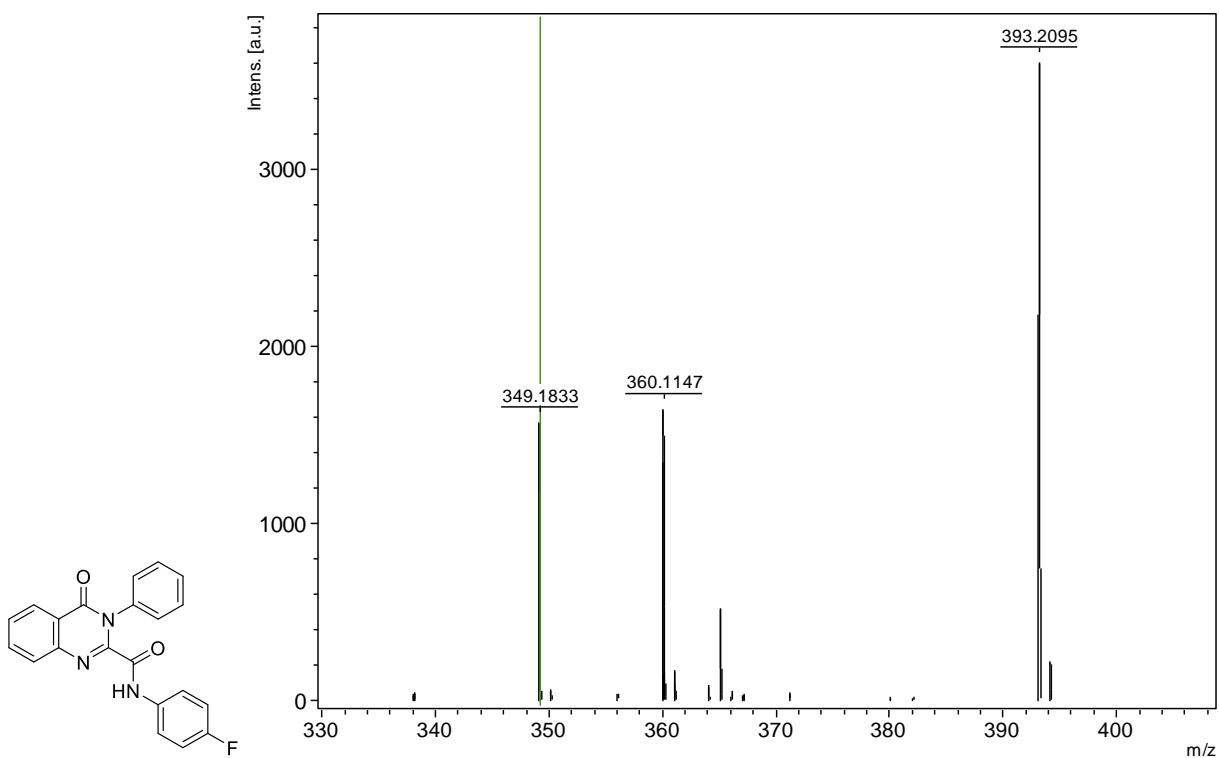


Рис. П4 Спектр МСВР (МАЛДИ) для 2-(карбокс-4-фторанилидо)-3-фенилхиназолин-4-она (**3o**), m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_2$ 360.1143, найдено 360.1147.

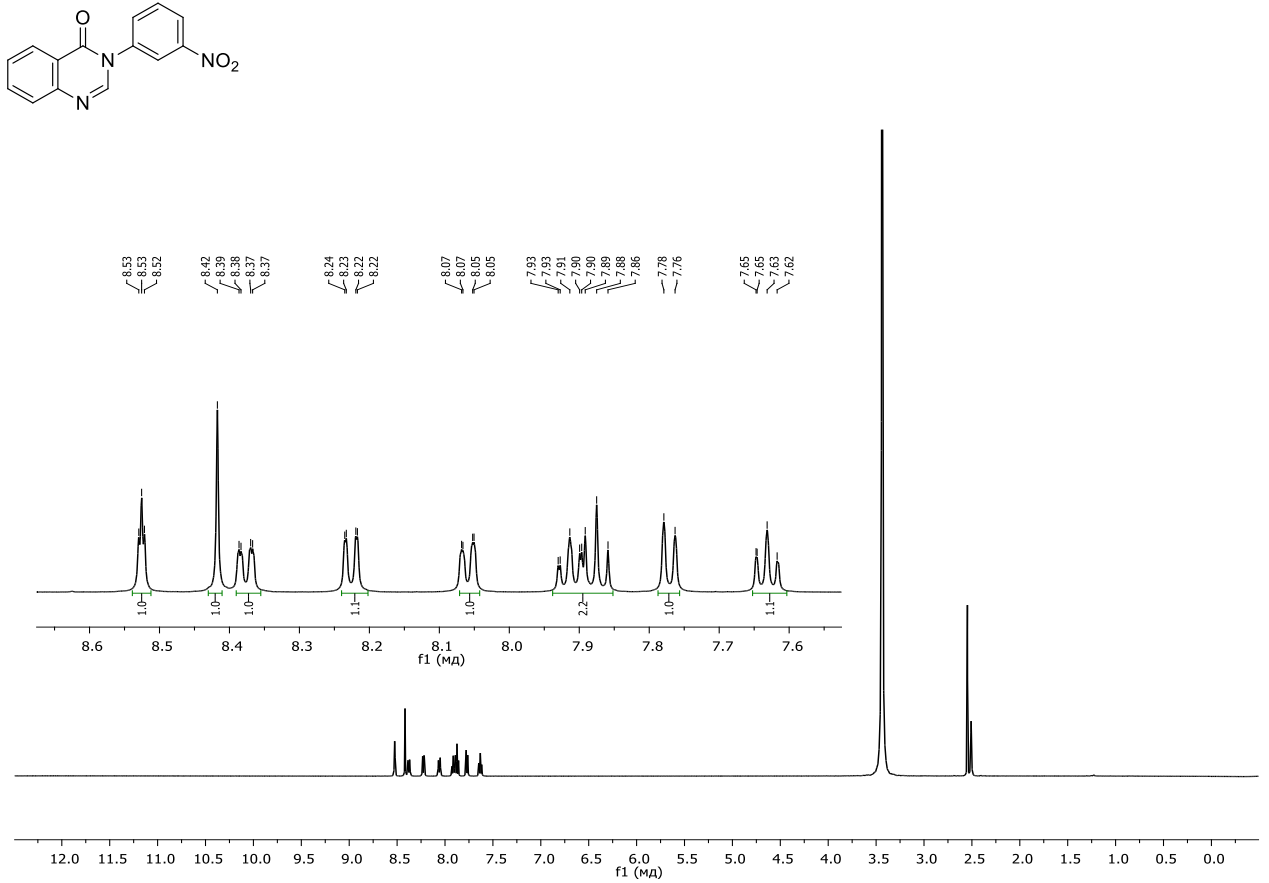


Рис. П5 Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО, 303К) 3-(3-нитрофенил)хиназолин-4-она.

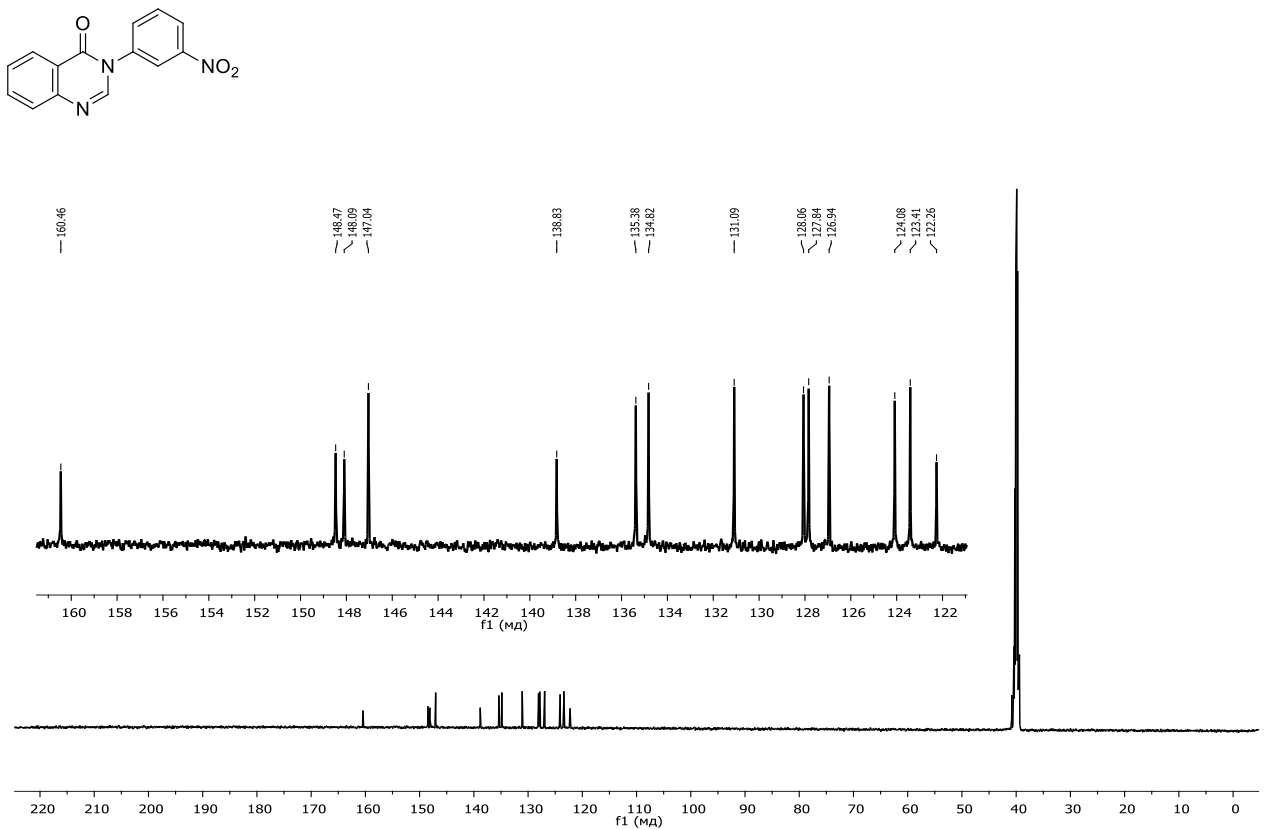


Рис. П6 Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО, 303К) 3-(3-нитрофенил)хиназолин-4-она.

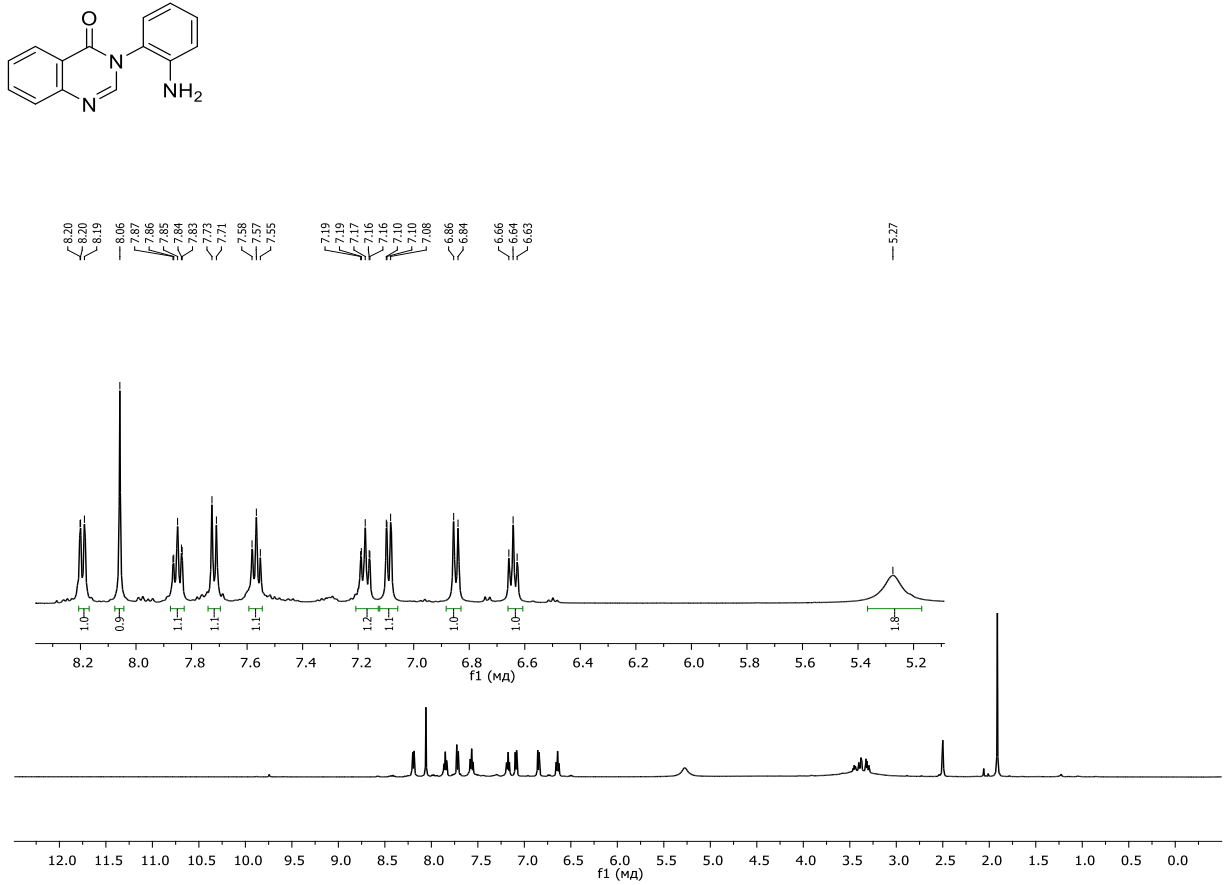


Рис. П7 Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО, 303К) 3-(2-аминофенил)хиназолин-4-она.

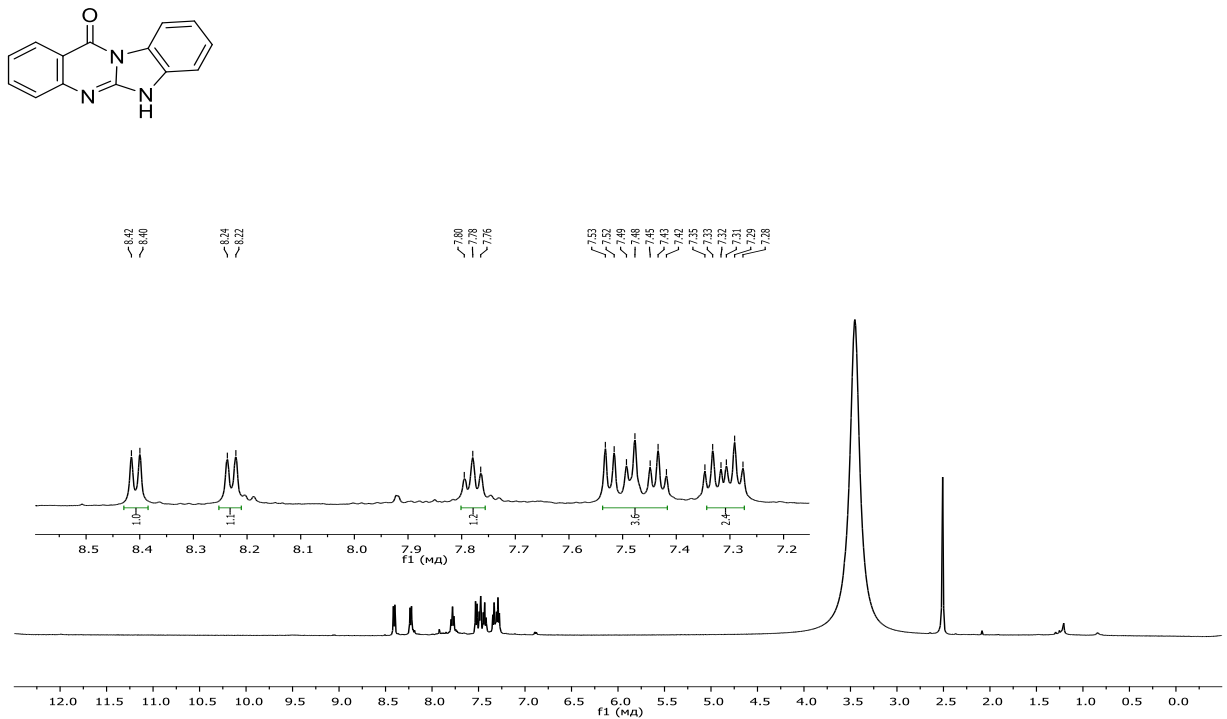


Рис. П8 Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО, 303К) бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-12-она.

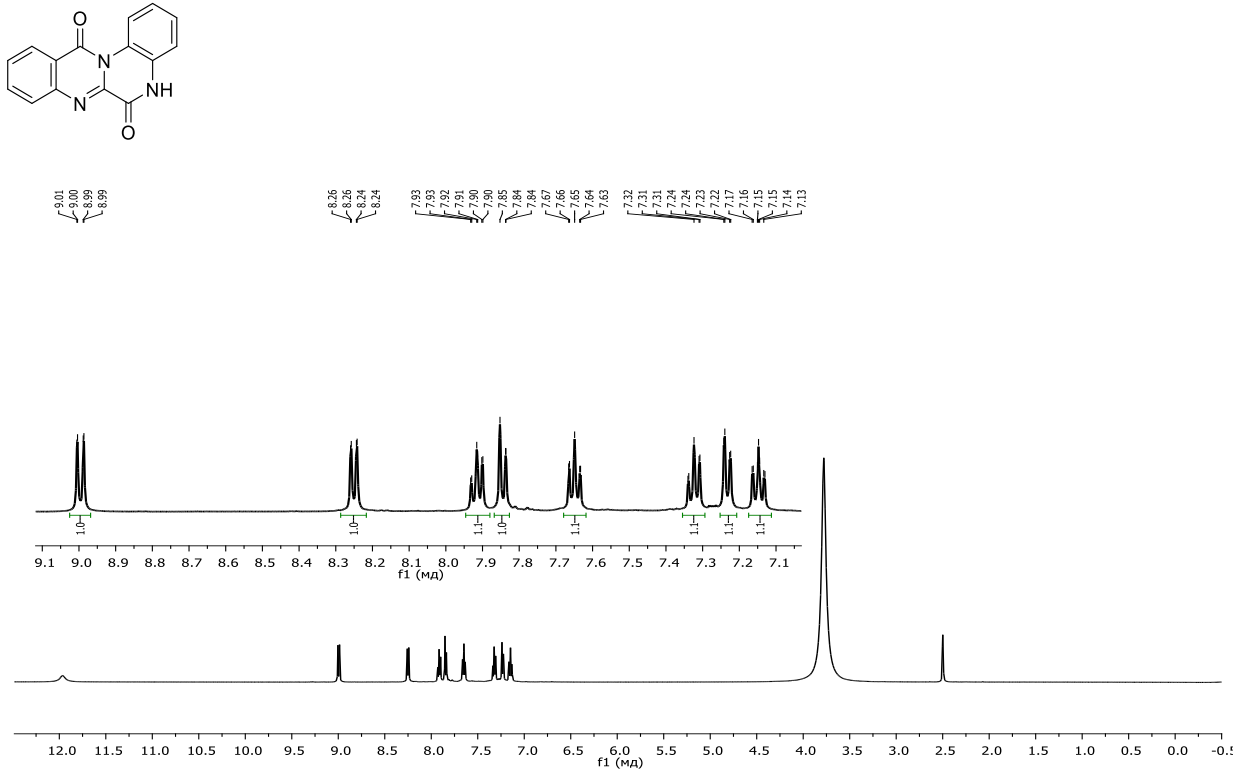


Рис. П9 Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО, 303К) хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-диона.

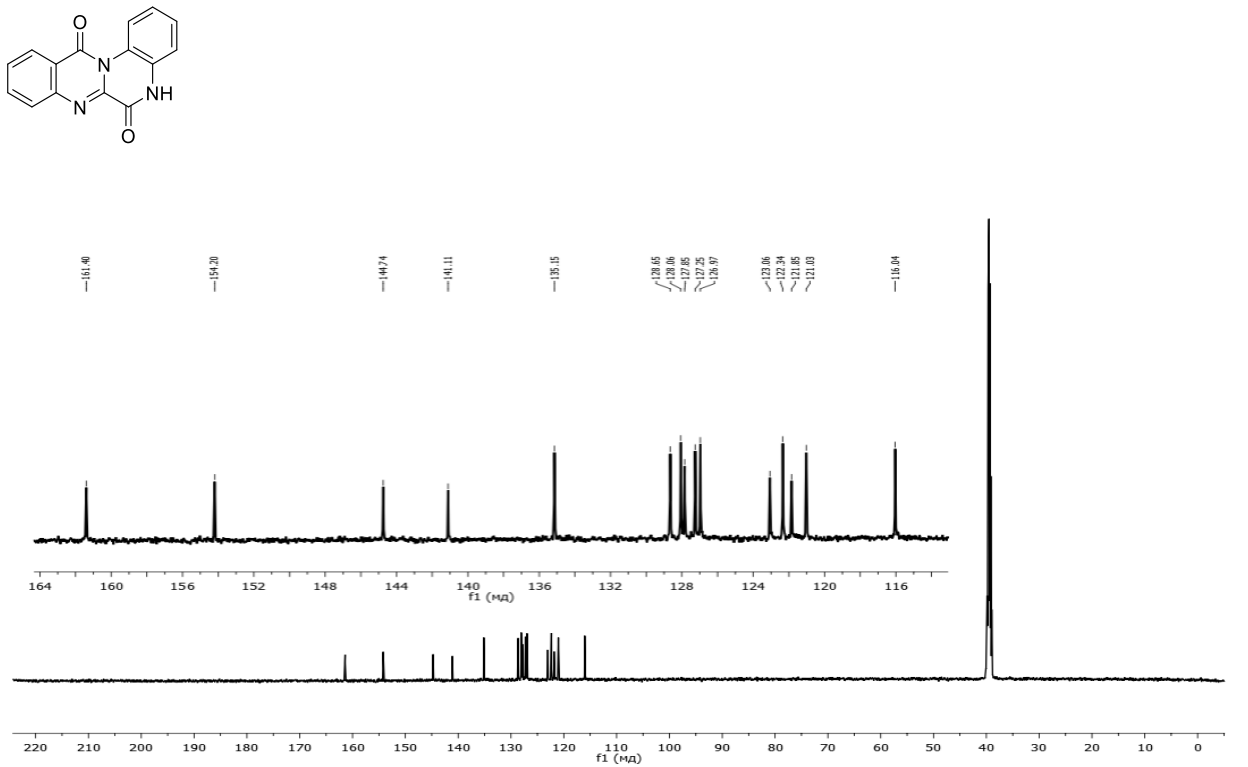


Рис. П10 Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО, 303К) хиноксалино[2,1-*b*]хиназолин-6,12(5*H*)-диона.

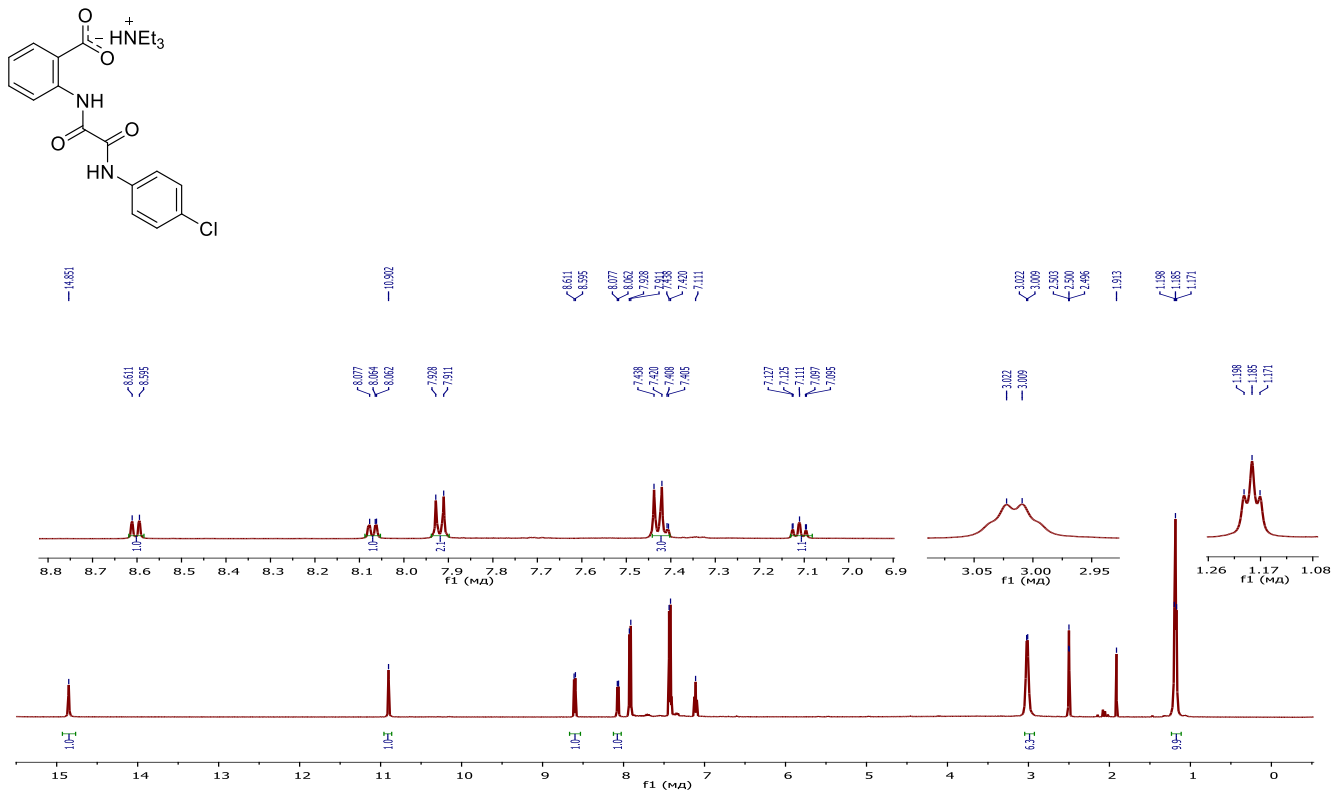


Рис. П11 Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО, 303К) триэтиламмониевой соли *N*¹-(2-карбоксифенил)-*N*²-(4-хлорфенил)оксаламида.