

## Важнейшие результаты научной деятельности Лаборатории за 5 лет.

2018 Важнейший результат научной деятельности Лаборатории Химии Гетероциклических соединений, утвержденные Ученым советом ИОФХ на заседании от 21 ноября 2018 г. (протокол № 9)

Найден новый эффективный способ синтеза биологически важного класса соединений, а именно 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов, и на этой основе разработаны простые пути перехода к фармакологически ценному природному алкалоиду виридикатолу, трудно получаемому иными способами (схемы 1, 2). Стратегия синтеза 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов включает в себя конденсацию (эпоксидирование) Дарзана дихлорацетанилидов с ароматическими альдегидами и однореакторную эпоксид-ареноциклизацию алкилирования Фриделя-Крафтса, с образованием новой С-С связи без применения металлокатализаторов (схема 1). Предложенный способ отличается доступностью сырья, простотой исполнения, высокими выходами и широким диапазоном варьируемых заместителей.

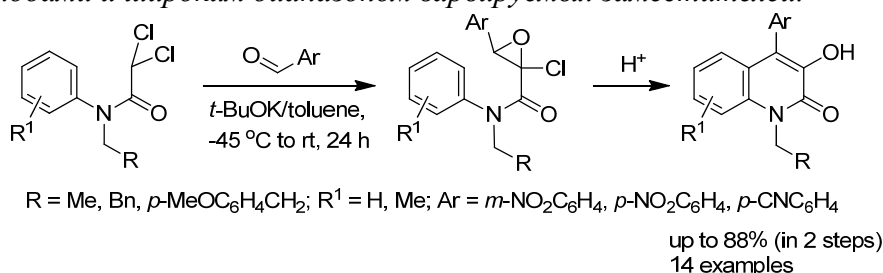


Схема 1. Новый метод синтеза 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов

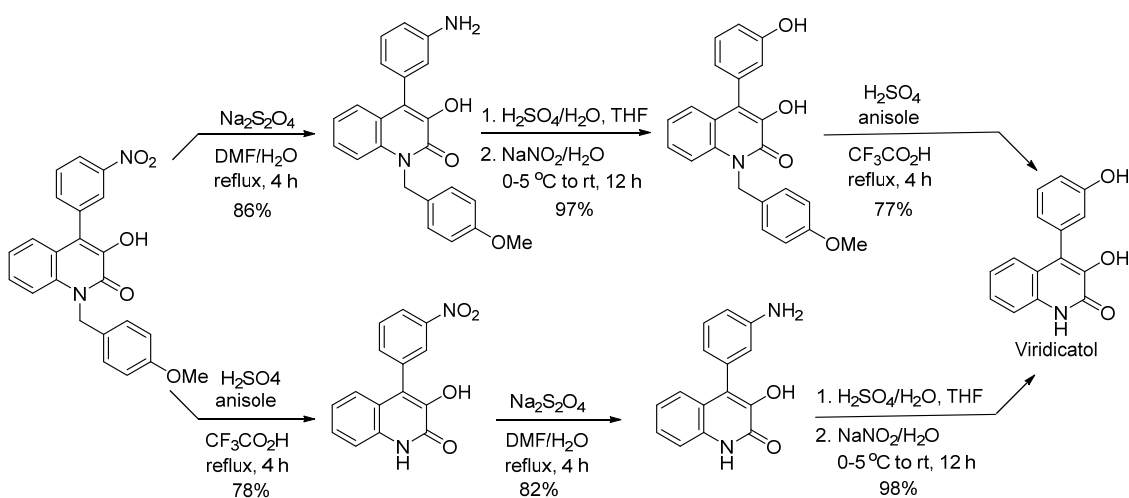
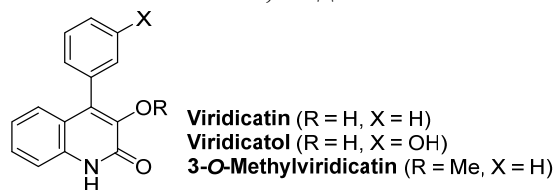


Схема 2. Синтез виридикатола

**Аннотация.** Синтезированная группа 3-гидроксихинолин-2-онов относится к алкалоидам виридикатинового ряда, среди которых виридикатин, виридикатол, 3-О-метилвиридикатин – грибковые метаболиты, выделенные из пенициллиновых специй.

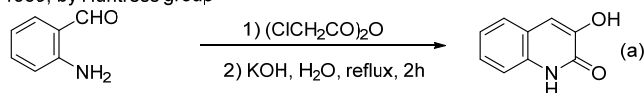


Этот класс соединений отличается широким набором фармакологических свойств, в частности, они проявляют ингибиторную активность по отношению к ВИЧ-1 (*Antiviral Chem. Chemother.* 1998, 9, 149; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 5523; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 22,

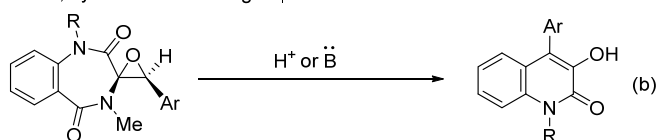
3988), являются антиаллергенами (*Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 409, 325; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 307, 583; *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 1321. (d) *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, 602, 138), регуляторами калиевых каналов с антибактериальными свойствами (U.S. Patent 5,892,045, **1999**).

Несмотря на востребованность соединений представленного типа существует не слишком много способов их получения, причём, имеющиеся не всегда легки в исполнении или не отличаются общностью характера. Ниже мы приводим известные способы получения 3-гидроксихинолин-2-онов.

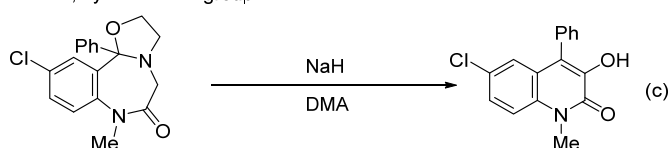
1956, by Huntress group



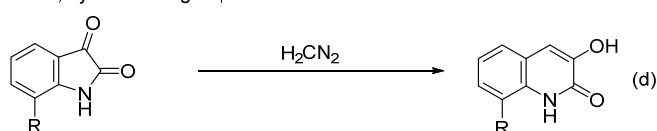
1969, by White and Smith groups



1973, by Tachikawa group

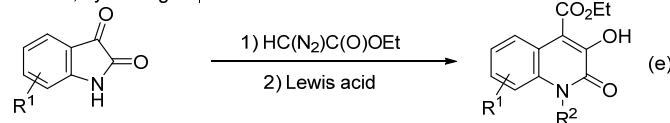


1971, by Undheim group

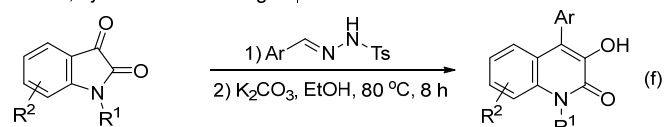


2011, by Pellicciari group

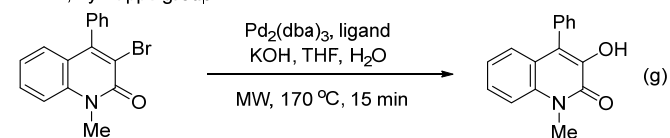
2013, by Gois group



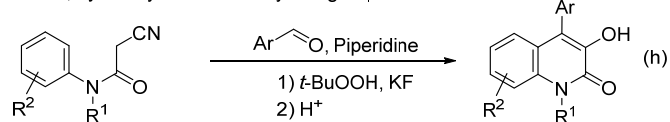
2018, by Kamal and Babu group



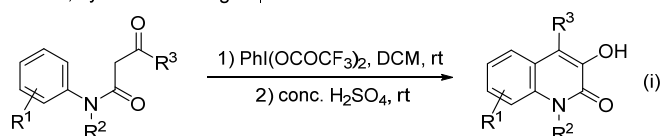
2008, by Kappe group



2009, by Kobayashi and Harayama group

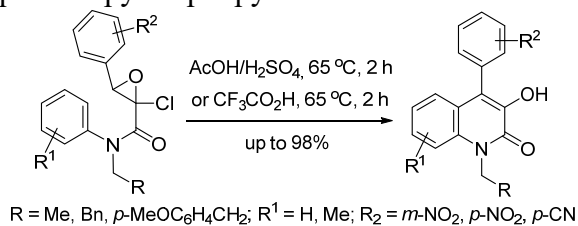


2013, by Du and Zhao group

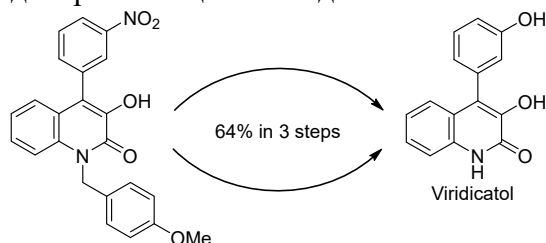


(a) *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2225; (b) *Chem. Commun.* **1969**, 1285; *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1359; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 81, 6083; (c) *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21, 807; (d) *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 2935; *Acta Chem. Scand.* **1984**, 38, 109; (e) *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7431; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6280; (f) *Org. Lett.* **2018**, 20, 3639; (g) *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4755; (h) *Org. Lett.* **2009**, 11, 1603; (i) *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5385.

Наш способ получения *N*-замещённых 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов базируется на доступном сырье, прост в исполнении, характеризуется хорошими выходами и распространяется на широкий круг варьируемых заместителей.



Большой находкой и достоинством предлагаемого метода является возможность лёгкой трансформации одного из продуктов, а именно *N*-(4-метоксибензил)-3-гидрокси-4-(3-нитрофенил)хинолин-2-она, в фармакологически ценный природный алкалоид виридикатол. Эта трансформация включает в себя восстановление нитрогруппы дитионитом натрия, диазотирование нитритом натрия в присутствии серной кислоты, сопровождаемое выделением азота, и снятие *para*-метоксибензильной защиты с азота в хинолине. Эти 3 стадии превращения *N*-(4-метоксибензил)-3-гидрокси-4-(3-нитрофенил)хинолин-2-она в виридикатол проводились в двух различных последовательностях, каждый раз с общим выходом в 64%.



**Авторский коллектив:** Мамедов В.А., Мамедова В.Л., Кадырова С.Ф., Галимуллина В.Р., Хикматова Г.З., Коршин Д.Э., Губайдуллин А.Т., Криволапов Д.В., Ризванов И.Х., Базанова О.Б., Латыпов Ш.К., Синяшин О.Г.

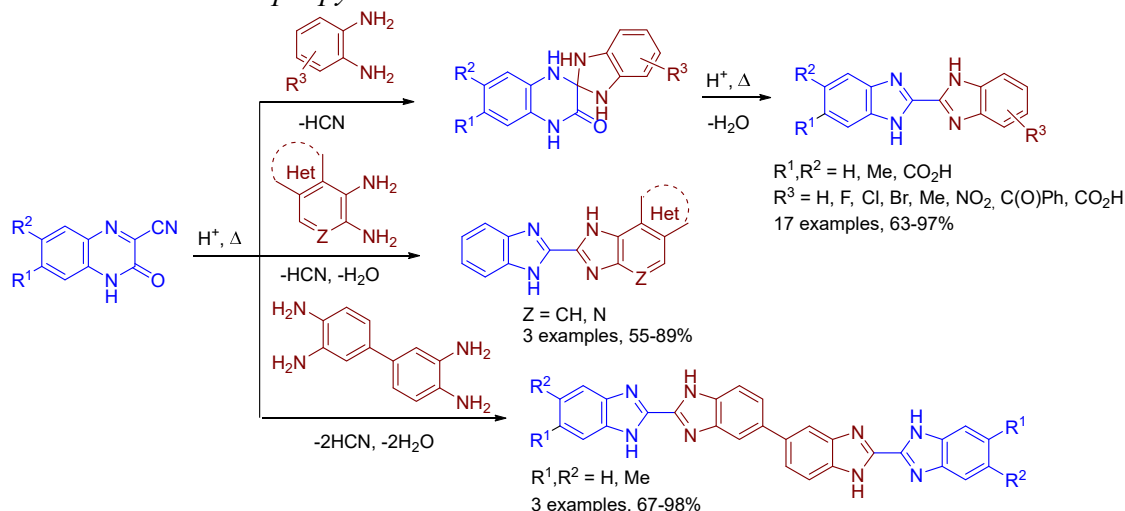
#### Публикации:

- Mamedov V.A., Mamedova V.L., Kadyrova S.F., Galimullina V.R., Khikmatova G.Z., Korshin D.E., Gubaidullin A.T., Krivolapov D.B., Rizvanov I.Kh., Bazanova O.B., Sinyashin O.G., Latypov Sh.K. *Synthesis of 3-hydroxy-4-arylquinolin-2-ones including Viridicatinol via a Darzens condensation/Friedel-Crafts alkylation strategy*. J. Org. Chem. **2018**, 83(21), 13132-13145. doi:10.1021/acs.joc.8b01871
- Mamedov V.A., Mamedova V.L., Sinyashin O.G. *Rearrangements of functionalized epoxides towards carbo-, oxa- and azaheterocycles including viridicatinol*. 28<sup>th</sup> European colloquium on heterocyclic chemistry (Lecce, Italy) – September **2018**.

**2019 Важнейший результат научной деятельности Лаборатории Химии Гетероциклических соединений утвержденные Ученым советом ИОФХ на заседании от 4 ноября 2019 г. (протокол № 10)**

Разработан новый эффективный метод синтеза 2,2'-бибензимидазолов – класса соединений с широким спектром применения как в медицинской химии, так и в материаловедении. Стратегия синтеза 2,2'-бибензимидазолов включает в себя кислотнокатализируемую перегруппировку 3-цианохиноксалин-2(1H)-онов под действием 1,2-диаминобензолов. Метод позволяет ввести разнообразные функциональные группы и гетарильные фрагменты в любые положения 2,2'-бибензимидазольной системы и синтезировать олигомерные соединения с бензимидазольными системами. Предложенный

способ отличается доступностью сырья, простотой исполнения, высокими выходами и широким диапазоном варьируемых заместителей.



Новый метод синтеза 2,2'-бибензимидазолов и их азааналогов.

**Аннотация.** 2,2'-Бибензимидазол (2,2'-ВВИ), впервые описанный Хьюбнером (Hübner) (*Justus Liebigs Ann. Chem.* **1881**, 209, 366), является важным гетероциклическим мотивом для синтеза различных систем с полезными свойствами, такими как перестраиваемая люминесценция и поглощение. Замещенные ВВИ демонстрируют противораковые и противовирусные свойства, образуют комплексы с ионами металлов, в том числе с ионами Co, Zn, Ni, Cd, Ru и Ir], что используется для извлечения металлов из водных растворов, применяются в качестве селективного рецептора для йодидов. Наиболее распространенные методы синтеза 2,2'-ВВИ основаны на реакциях 1,2-диаминобензола (1,2-DAB) с щавелевой кислотой, оксаламидом (рис. 1а), гексахлорацетоном (рис. 1б), метил 2,2,2-трихлорацетимидатом (рис. 1с), хиноксалин-2,3-(1*H*,4*H*)-дионом (рис. 1д), 2-тригалогенметилбензимидазолами, бензимидазол-2-карбальдегидом (рис. 1е). Основными недостатками этих методов являются жесткие условия, длительное время проведения реакций, неудовлетворительные выходы, высокая стоимость реагентов. Поэтому разработка альтернативных, простых и эффективных, методов получения 2,2'-ВВИ и его различных замещенных производных из легкодоступных исходных материалов является актуальной задачей.

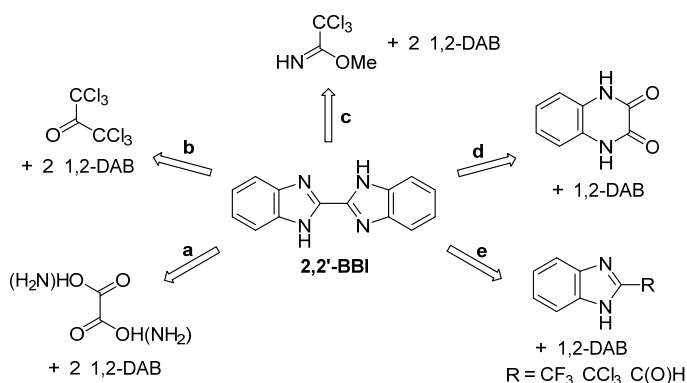
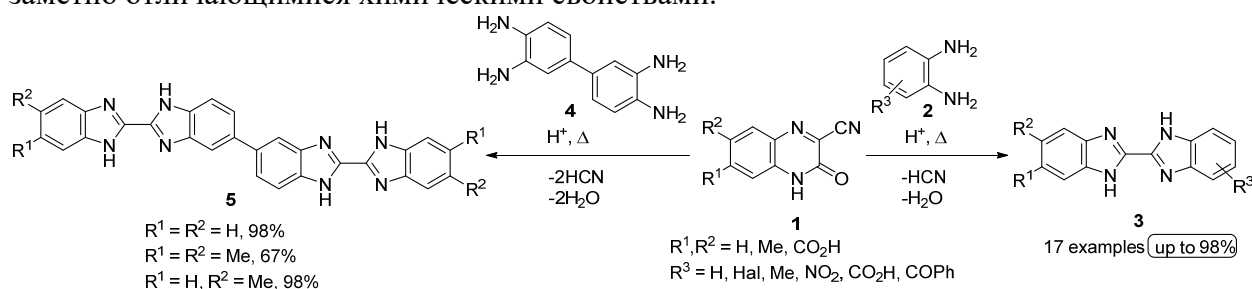


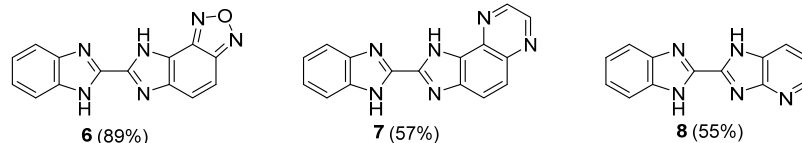
Рис. 1. Известные стратегии синтеза 2,2'-ВВИ.

(a) *Dalton Trans.* **2015**, 44, 15212; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 1368; *Chin. J. Chem.* **2013**, 31, 515; *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 5103; *Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 1001; *RSC Adv.* **2015**, 5, 29447; (b) *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5265; (c) *J. Chem. Soc. (C)*. **1967**, 20; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9436. (d) *J. Chem. Soc.* **1955**, 1079; *Heterocycl. Commun.* **2014**, 20, 177; (e) *J. Chem. Soc.* **1955**, 534; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 12533; *Polyhedron.* **2014**, 75, 22.

В основе нашего метода синтеза 2,2'-ВВИ **3** лежит кислотно-катализируемая перегруппировка, протекающая в системе “3-цианохиноксалин-2(1H)-оны – 1,2-диаминобензолы (1,2-ДАБ)”. Показано, что этот метод эффективен для широкого диапазона 3-цианохиноксалин-2(1H)-онов **1** и 1,2-ДАБ **2**, содержащих заместители с заметно отличающимися химическими свойствами.



Показано, что перегруппировка 3-цианохиноксалин-2(1H)-онов идет под действием не только моно- и дизамещенных 1,2-ДАБ, но и соединений с двумя 1,2-диаминобензольными фрагментами. Так, кипячение 3-цианохиноксалин-2(1H)-онов **1** с 3,3'-диаминобензидином **4** в АсОН приводит к образованию ожидаемых продуктов перегруппировки – 5,5'-би(2,2'-бибензимидазолов) **5**. Установлено также, что 3-цианохиноксалин-2(1H)-он **1** ( $R^1 = R^2 = H$ ) под действием бензо[с]фуразан-4,5-диамина, хиноксалин-5,6-диамина и 2,3-диаминопиридина в кипящей АсОН также подвергается перегруппировке с образованием соответствующих азааналогов 2,2'-ВВИ – 7-(бензимидазол-2-ил)-8H-имидазо[4',5':3,4]бензо[1,2-с][1,2,5]оксадиазола **6**, 2-(бензимидазол-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*f*]хиноксалина **7** и 2-(бензимидазол-2-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридина **8**. Следует отметить, что соединения **6** и **7** являются новыми бигетероциклическими системами.



К преимуществам найденного нами нового метода синтеза 2,2'-ВВИ и его производных можно отнести доступность и широкий диапазон реагентов, простоту выделения продуктов, высокие выходы, возможность применения для синтеза азааналогов 2,2'-ВВИ.

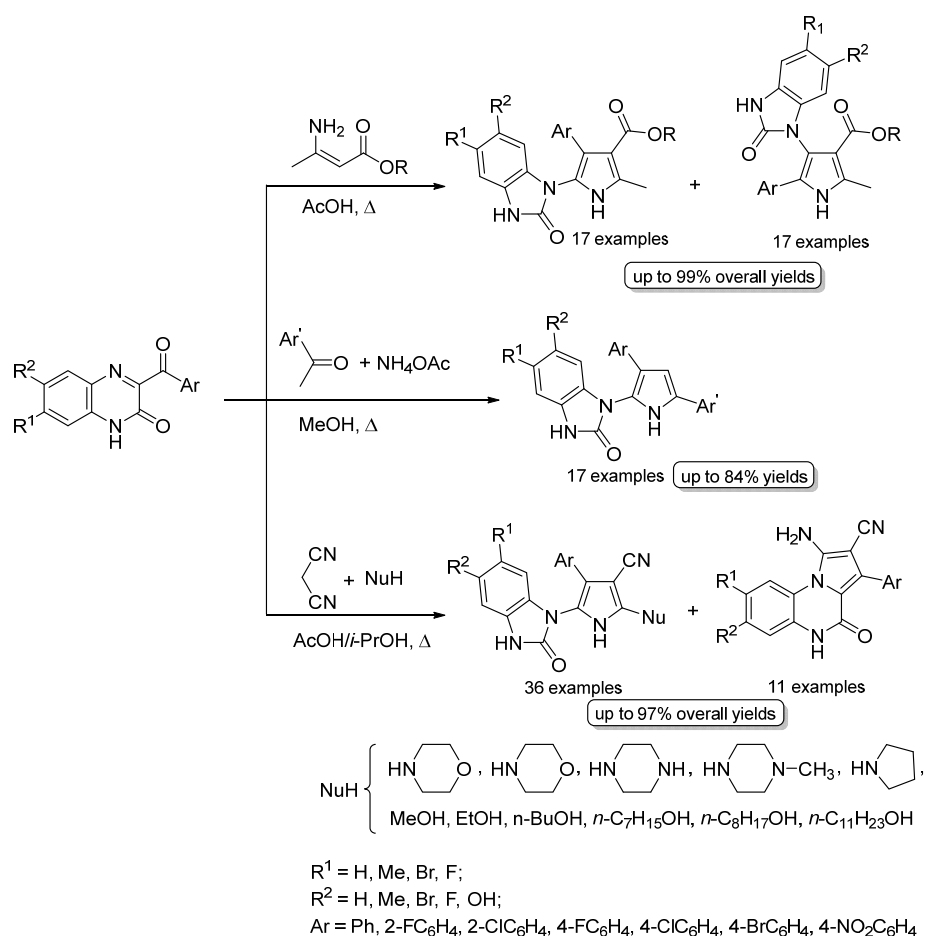
**Авторский коллектив:** Мамедов В.А., Жукова Н.А., Кадырова М.С., Сякаев В.В., Бесчастнова Т.Н., Бузюрова Д.Н., Ризванов И.Х., Латыпов Ш.К., Синяшин О.Г.

#### Публикации:

- Mamedov V.A., Zhukova N.A., Kadyrova M.S., Syakaev V.V., Beschastnova T.N., Buzyurova D.N., Rizvanov I.Kh., Latypov Sh.K., Sinyashin O.G. *Acid-catalysed rearrangement of 3-cyanoquinoxalin-2(1H)-ones when exposed to 1,2-diaminobenzenes: synthesis of 2,2'-bibenzimidazoles*. J. Org. Chem. **2019**, 84 (21), 13572-13581.
- Мамедов В.А., Бесчастнова Т.Н., Жукова Н.А., Кадырова С.Ф., Губайдуллин А.Т., Синяшин О.Г. *Способ получения 2,2'-бисбензимидазола*. Патент 2413722 РФ, заявл. 07.08.09; опубл. 10.03.2011. Бюл. № 7, 5 с.
- Mamedov V.A. *Rearrangements of quinoxalinones when exposed to nucleophilic reagents*. Markovnikov Congress on Organic Chemistry», Moscow-Kazan, Russia, 21-28 June 2019. Book of abstracts. – P. 39.
- Zhukova N.A., Kadyrova M.S., Isaeva A.O., Syakaev V.V., Gubaidullin A.T., Beschastnova T.N., Rizvanov I.Kh., Latypov Sh.K., Mamedov V.A. *Facile synthesis of 2,2'-bibenzimidazoles via acid-catalysed rearrangement of 3-cyanoquinoxalin-2(1H)-ones when exposed to o-phenylenediamines*. Markovnikov Congress on Organic Chemistry», Moscow-Kazan, Russia, 21-28 June 2019. Book of abstracts. – P. 268.

**2020 Важнейший результат научной деятельности Лаборатории Химии Гетероциклических соединений, утвержденные Ученым советом ИОФХ на заседании от 25 ноября 2020 г. (протокол № 9)**

Найден новый эффективный метод синтеза биологически важного класса соединений – пирролов и на этой основе разработаны простые пути перехода к фармакологически ценным новым недоступным иными способами бигетероциклическим системам – 1-(пиррол-2(3-ил))-бензимидазол-2-онам и их азааналогам, а также их новым три-гетероциклическим аналогам, в состав которых входят фармацевтически значимые пиперидиновый, морфолиновый и пирролидиновый ядра. Стратегия синтеза включает в себя кислотно катализируемую перегруппировку хиноксалин-2-онов под действием коммерчески доступных или генерируемых *in situ* енаминов, которые определяют характер и положение заместителей в пиррольном кольце. Метод позволяет ввести во второе положение пиррольного кольца заданные заместители, определяемые выбором нуклефильных реагентов, в том числе алкоксильный, пиперидиновый, морфолиновый и пирролидиновый, увеличивающие фармакологическую привлекательность соединений. Предложенный способ конструирования пиррольного кольца отличается оригинальностью среди всех известных методов сочетания [3+2], доступностью сырья, простотой исполнения, высокими выходами и широким диапазоном варьируемых заместителей. В этом методе хиноксалиновая система является одновременно поставщиком бензимидазонового фрагмента во второе или третье положение пиррольного кольца и двууглеродного фрагмента для построения самого пиррольного кольца.



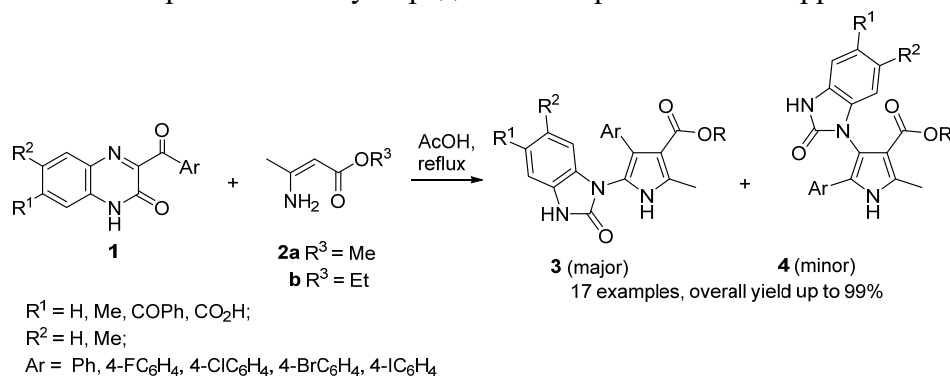
**Аннотация.** Пирролы – это повсеместно распространенные и важные гетероциклические системы, обнаруженные в большом количестве природных продуктов, таких как витамин В12, хлорофилл, гем, семейство пиррольных алкалоидов (ламелларины,

пирролнитрин, диспакамид, ороидин, массадин), противогрибковые антибиотики (пирролнитрин), ферменты цитохрома, а также входят в состав молекул синтетических биоактивных и лекарственных средств. Пирролы и их производные обнаруживают противоопухолевую, противовоспалительную, антибактериальную, противовирусную и антиоксидантную активность. Более того, полизамещенные пирролы широко используются в качестве синтетических строительных блоков, фармакофоров и в различных видах функциональных материалов, в том числе в промышленности в качестве красителей и пигментов для пластмассовых материалов. Важно отметить, что характер биологической активности и применимость в промышленности различных пирролов зависит от природы и положения заместителей. Поэтому, внимание многих химиков-синтетиков сосредоточено на разработке более эффективных методов синтеза мультизамещенных практически важных пирролов, основанных на использовании различных доступных исходных реагентов и катализаторов.

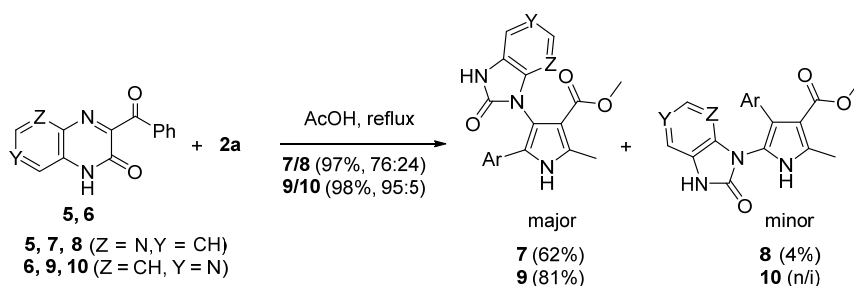
На сегодняшний день было разработано много искусных стратегий для построения полизамещенных пирролов, которые включают в себя а) сужение кольца, б) многокомпонентные реакции, в) активацию связи С–Н, г) 1,3-диполярное циклоприсоединение, е) окислительное перекрестное присоединение/циклизацию, ф) каскад перегруппировок. Среди них наиболее распространенными методами получения пирролов являются [4+1]-аннелирование (синтез Пааля-Кнорра, синтез Клаусона-Кааса) и [2+2+1]-аннелирование (синтез Ганча, синтез Пилоти-Робинсона). Наряду с перечисленными процедурами в литературе представлены различные модификации этих методов.

В основе нашего метода синтеза пиррольных производных, а именно пирролилбензимидазолов, лежит кислотно катализируемая перегруппировка, протекающая в системе “3-ароилхиноксалин-2(1*H*)-оны – енамины (в том числе генерируемые *in situ*)”.

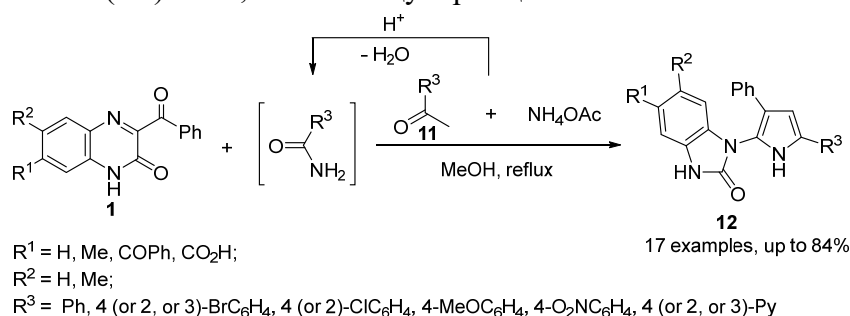
Реакция различно замещенных 3-ароил- и 3-алканоилхиноксалин-2(1*H*)-онов **1** с коммерчески доступными енаминами **2a,b** в уксусной кислоте приводит к быстрой перегруппировке и образованию *N*-пирролилбензимидазол-2-онов **3** и **4** с выходами от умеренных до превосходных. Ключевой этап перегруппировки включает в себя новое сужение кольца 3-ароил- и 3-алканоилхиноксалин-2(1*H*)-онов **1** под действием енаминов **2a,b**. В этом процессе атом углерода переходит из пиазинового кольца хиноксалин-2(1*H*)-она и становится четвертым атомом углерода вновь образованного пиррольного кольца.



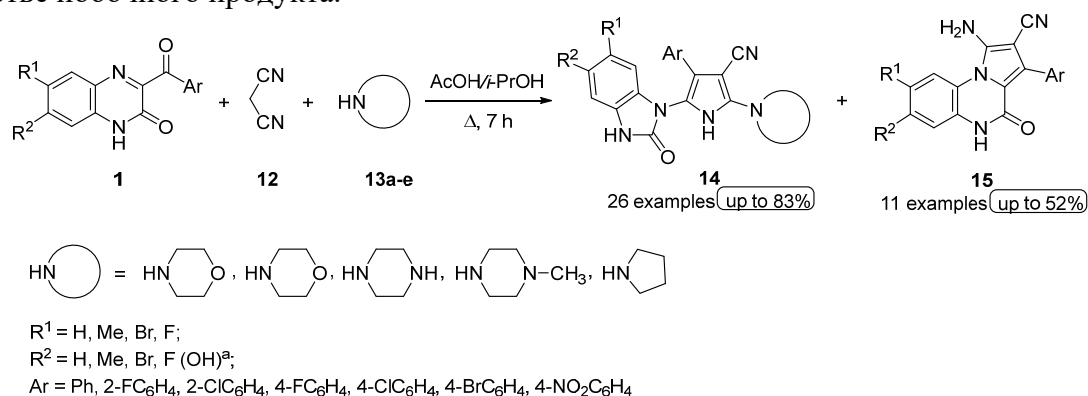
Азааналоги 3-бензоилхиноксалин-2-(1*H*)-она **1a** ( $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ) – 3-бензоил[3,2-*b*]пиазин-2(1*H*)-он **5** и 3-бензоилпиридо[3,4-*b*]пиазин-2(1*H*)-он **6**, в условиях кислотного катализа под действием енамина **2a** также подвергаются перегруппировке с образованием с высоким суммарным выходом легко разделимых смесей двух региоизомеров.



Реакция 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-онов **1** с енаминами, генерируемыми *in situ* из ацетата аммония и метиларил(гетарил)кетонов **11**, идет с образованием 1-(пирролил)бензимидазолонов **12** с высокими выходами через перегруппировку 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-онов, включающую расщепление связи C2-C3.



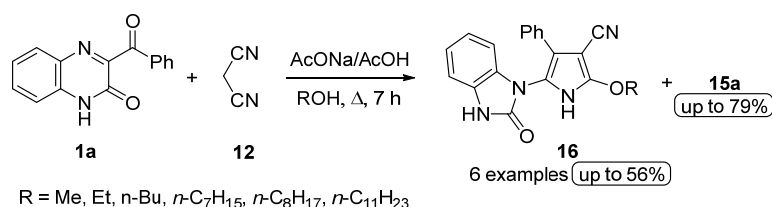
Предполагая, что трехатомный фрагмент енамина является неотъемлемой частью амидинов и иминоэфиров и может быть легко образован взаимодействием аминов с нитрилами с активной метиленовой группой, мы исследовали реакции, протекающие в трёхкомпонентной системе, содержащей ароилхиноксалиноны, малононитрил и циклические амины в качестве нуклеофильного реагента, в уксусной кислоте и обнаружили, что они приводят к образованию соответствующих 5-(бензимидазол-2-он-1-ил)-4-арил-2-замещенных 1*H*-пиррол-3-карбонитрилов **14** с выходами от умеренных до хороших в качестве основного продукта и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов **15** в качестве побочного продукта.



<sup>a</sup>В случае использования 6,7-дифторпроизводного **1** замещение фтора на гидроксигруппу в положении 5 соединения **14** и в положении 7 соединения **15** происходит в условиях реакции с участием воды, образующейся в результате реакции.

Проведение реакции 3-бензоилхиноксалин-2(1*H*)-она **1a** с малононитрилом **12** и AcONa вместо аминов **13** в соответствующих первичных спиртах (ROH) обеспечило образование пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-она **15a** наряду с пирроллилбензимидазолом **16**.





Следует отметить, что соединения **3**, **4**, **7-10**, **12**, **14** и **16** являются неизвестными ранее бигетероциклическими системами.

К преимуществам найденного нами нового метода синтеза различных производных пиррола можно отнести доступность и широкий диапазон реагентов, простоту выделения продуктов, высокие выходы, возможность применения для синтеза азааналогов 1-(пиррол-2(3)-ил)-бензимидазол-2-онов, а именно 1-(пиррол-2-ил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-онов и 3-(пиррол-3-ил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-онов.

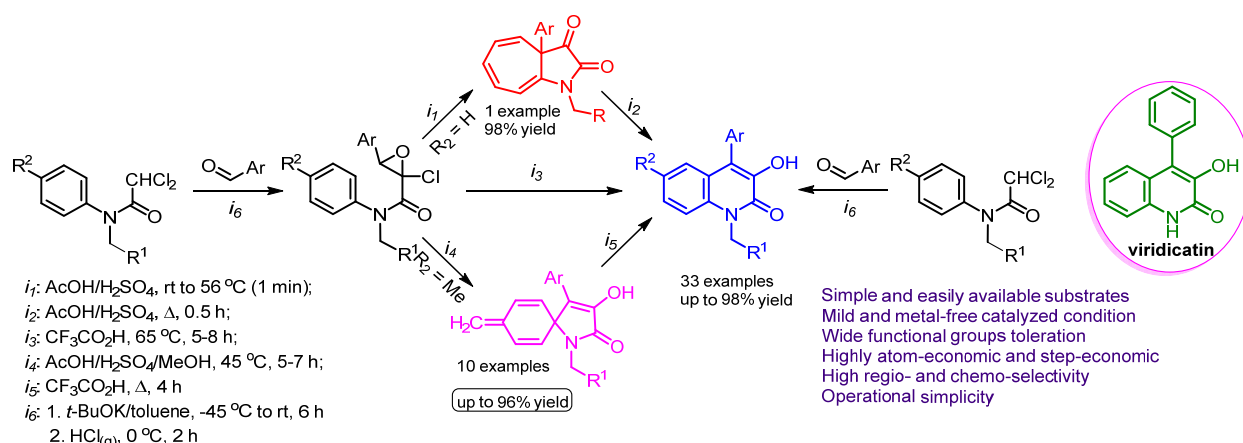
**Авторский коллектив:** Мамедов В.А., Жукова Н.А., Хафизова Е.А., Алгаева Н.Э., Кадырова М.С., Сякаев В.В., Бесчастнова Т.Н., Миронова Е.В., Ризванов И.Х., Латыпов Ш.К., Сinyaшин О.Г.

#### Публикации:

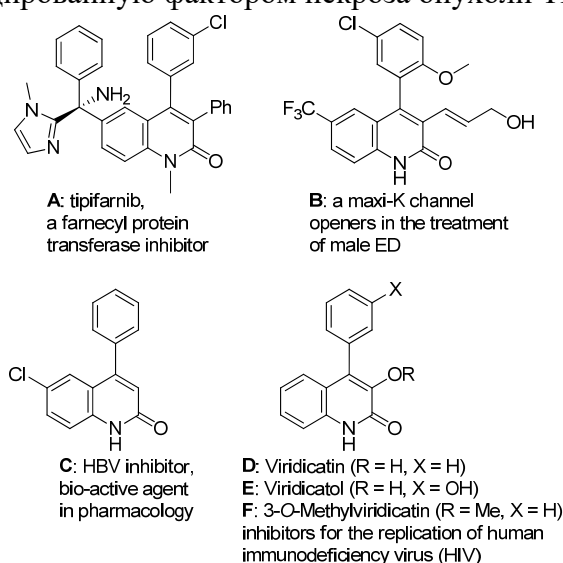
1. Mamedov V.A., Zhukova N.A., Zamaletdina A.I., Beschastnova T.N., Kadyrova M.S., Rizvanov I.Kh., Syakaev V.V., Latypov, S.K. *Reaction for the Synthesis of Benzimidazol-2-ones, Imidazo[5,4-*b*]-, and Imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-ones via the Rearrangement of Quinoxalin-2-ones and Their Aza Analogues When Exposed to Enamines*. J. Org. Chem. **2014**, 79, 9161-9169.
2. Mamedov V.A., Zhukova N.A., Beschastnova T.N., Syakaev V.V., Krivolapov D.B., Mironova E.V., Zamaletdinova A.I., Rizvanov I.Kh., Latypov S.K. *Rearrangement of Quinoxalin-2-ones When Exposed to Enamines Generated in Situ from Ketones and Ammonium Acetate: Method for the Synthesis of 1-(Pyrrolyl)benzimidazolones*. J. Org. Chem. **2015**, 80, 1375-1386.
3. Mamedov V.A., Khafizova E.A., Algaeva N.E., Latypov S.K., Sinyashin O.G. *Acid-Catalyzed Multicomponent Rearrangements via 2-((Quinoxalin-3(4*H*)-on-2-yl)(aryl)methylene)malononitriles, Generated In Situ, for Divergent Synthesis of Pyrroles with Different Substitution Patterns*. J. Org. Chem. **2020**, 85, 9887-9904.

#### 2021 Важнейшие результаты научной деятельности Лаборатории Химии Гетероциклических соединений, утвержденные Ученым советом ИОФХ на заседании от 17 ноября 2021 г. (протокол № 9)

Разработан принципиально новый эффективный метод синтеза биологически важного класса соединений, а именно 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов, из дихлорацетанилидов и ароматических альдегидов через конденсацию Дарзана, ведущую к образованию соответствующих хлороксиран-2-карбоксамидов, и внутримолекулярное алкилирование по Фриделю-Крафтсу с выделением необычных промежуточных соединений – циклогепто[*b*]пиррол-2,3-диононов или 1-азаспиро[4,5]декатриенонов – или без выделения в одну стадию. Этот метод лёг в основу синтеза природного алкалоида виридикатина, полученного в граммовых количествах с выходом 86%, что является лучшим результатом на сегодняшний день.



**Аннотация.** 4-Арилхинолин-2-оны широко распространены в природе и обладают ценными фармакологическими свойствами (рис. 1). Например, типифарниб (**A** на рис. 1), ингибируя фарнецилпротеинтрансферазу, является перорально активным противоопухолевым агентом, эффективный открыватель калиевых каналов **B** вызывает эрекцию полового члена и применяется для лечения мужской эректильной дисфункции, а **C** является активным ингибитором гепатита В и широко используется в фармакологии как биоактивный агент. Природные соединения виридикатин (**D**), виридикатол (**E**) и 3-О-метилвиридикатин (**F**) представляют группу 4-гидрокси-3-арилхинолин-2-онов и являются перспективными противовоспалительными агентами, а также способны ингибировать репликацию ВИЧ, индуцированную фактором некроза опухоли TNF-α.

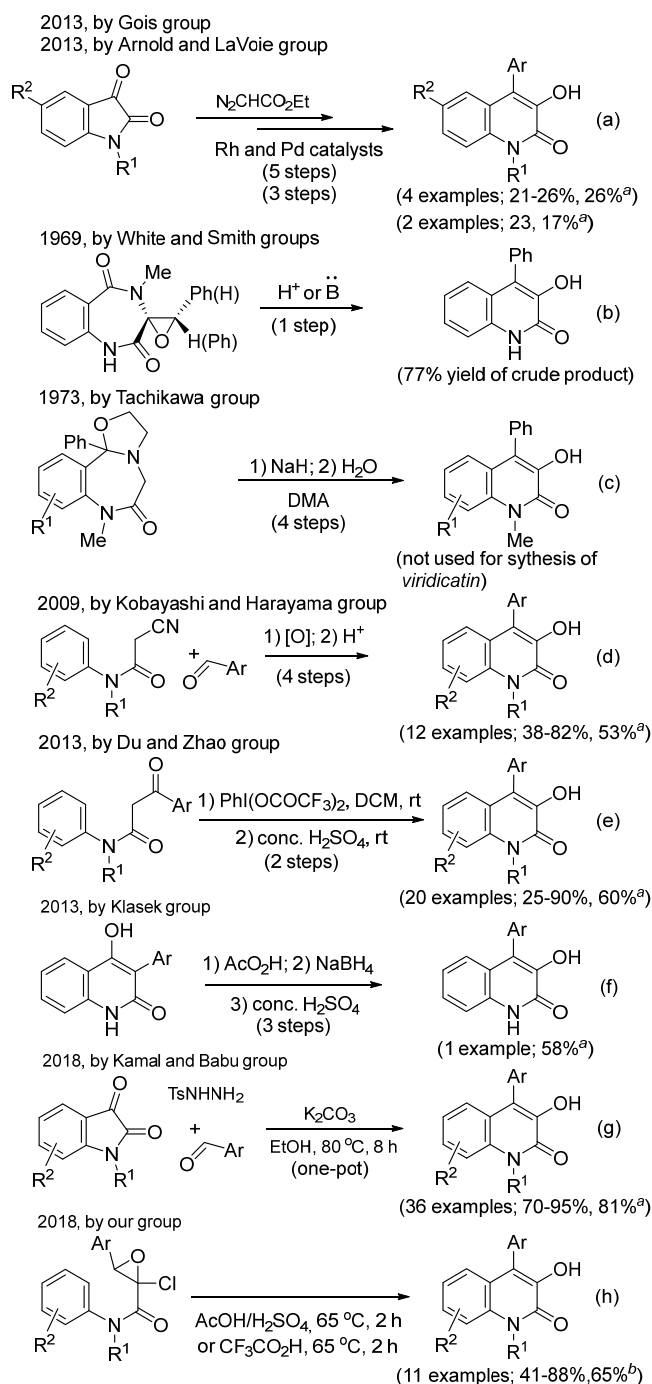


**Рис. 1.** Примеры 4-арилхинолин-2-онов, обнаруженных в натуральных продуктах и фармацевтических препаратах.

Несмотря на то, что известно немало методов синтеза 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов (схема 1), разработка новых по-прежнему остаётся востребованной задачей ввиду практической значимости этого класса соединений.

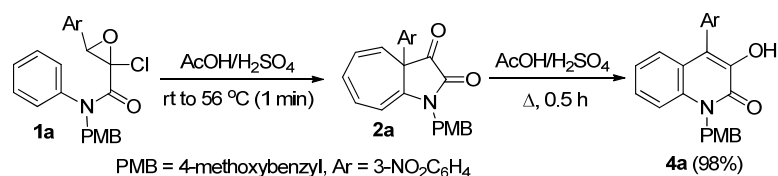
В основе нашего метода синтеза 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов лежит кислотнокатализируемая циклизация *N*-бензил-2-хлор-*N*,3-диарилоксиран-2-карбоксамидов **1**, легко получаемых из ароматических альдегидов и анилидов дихлоруксусной кислоты в условиях конденсации Дарзана. Найдено, что превращения эпоксисоединений **1** в хинолиноны в зависимости от характера заместителей и условий проведения процесса протекают либо через промежуточно образующиеся циклогепто[*b*]пирроло-2,3-дионы (**2**) (схема 2), либо через азаспиро[4.5]деса-3,6,9-триен-2-оны (**3**) (таблица 1), либо без выделения промежуточных продуктов (таблица 2). Структуры

промежуточных соединений подтверждены рентгеноструктурными исследованиями (рис. 2).



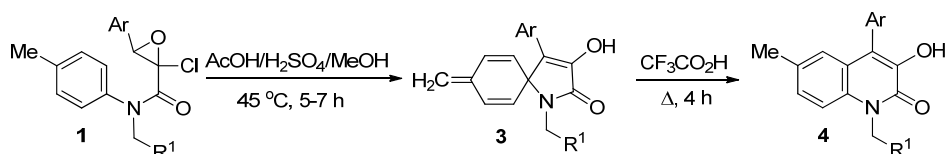
<sup>a</sup>выход виридикатина; <sup>b</sup>выход виридикатола

**Схема 1.** Известные методы синтеза 4-арилхинолин-2-онов.



**Схема 2.** Синтез циклогепто[*b*]пиррол-2,3-диона **2a** и его превращение в 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-он **4a**.

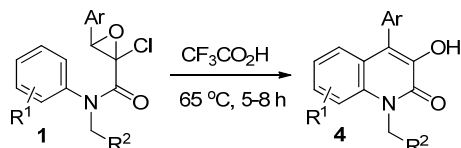
**Таблица 1.** Синтез 1-азаспиро[4.5]дека-3,6,9-триен-2-онов **3** и их превращение в 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-оны **4**.



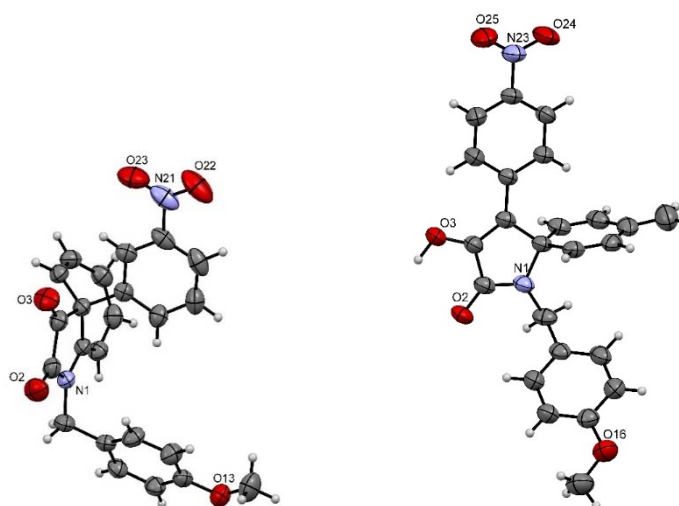
№	<b>1</b>	R <sup>2</sup>	Ar	продукт <b>3</b> (выход, %)	продукт <b>4</b> (выход, %)
1	<b>1a</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3a</b> (96)	<b>4a</b> (84)
2	<b>1b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3b</b> (75)	<b>4b</b> (75)
3	<b>1c</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3c</b> (76)	<b>4c</b> (73)
4	<b>1d</b>	Ph	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3d</b> (86)	<b>4d</b> (79)
5	<b>1e</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3e</b> (90)	<b>4e</b> (75)
6	<b>1f</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3f</b> (93)	<b>4f</b> (75)
7	<b>1g</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3g</b> (83)	<b>4g</b> (73)
8	<b>1h</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3h</b> (82)	<b>4h</b> (57)
9	<b>1i</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3i</b> (73)	<b>4i</b> (71)
10	<b>1j</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3j</b> (71)	<b>4j</b> (63)

Нагревание хлороксиранокарбоксамидов **1** с метильным заместителем в бензольном кольце анилидной части молекулы в TFA при 65 °C в течение 5-8 часов обеспечивало образование хинолинонов **4** с выходами от высоких до количественных (таблица 2).

**Таблица 2.** Синтез 3-гидрокси-4-арилхинолин-2-онов **4** непосредственно из *N*-бензил-2-хлор-*N*,3-диарилоксиран-2-карбоксамидов **1**.



№	<b>1</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	продукт <b>4</b> (выход, %)
1	<b>1a</b>	4-Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4a</b> (89)
2	<b>1b</b>	4-Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4b</b> (97)
3	<b>1c</b>	4-Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4c</b> (72)
4	<b>1d</b>	4-Me	Ph	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4d</b> (97)
5	<b>1e</b>	4-Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4e</b> (98)
6	<b>1f</b>	4-Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4f</b> (85)
7	<b>1g</b>	4-Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4g</b> (96)
8	<b>1h</b>	4-Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4h</b> (91)
9	<b>1i</b>	4-Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4i</b> (75)
10	<b>1j</b>	4-Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4j</b> (76)
11	<b>1k</b>	4-Me	Ph	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4k</b> (75)
12	<b>1l</b>	4-Me	Ph	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4l</b> (91)
13	<b>1m</b>	3,5-(Me) <sub>2</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4m</b> (85)
14	<b>1n</b>	3,5-(Me) <sub>2</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4n</b> (91)
15	<b>1o</b>	3,5-(Me) <sub>2</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4o</b> (95)



**Рис. 2.** Геометрия молекул **2a** (слева) и **3b** (справа) в кристаллах. Эллипсоиды анизотропного смещения показаны с вероятностью 50%.

До этого места описаны случаи использования в синтезе 4-гидрокси-3-арилхинолин-2-онов **4** эпоксидных производных **1** с акцепторными заместителями в арильной части молекулы, потому что эпоксиды **1** с другими заместителями в условиях их выделения претерпевают перегруппировку Мейнвальда с образованием анилидов 3-арилпировиноградной кислоты. Мы предприняли попытку использовать эпоксиды **1** в дальнейших превращениях в хинолиноны **4** без выделения из реакционной среды. Проведённые механистические DFT расчёты указали, что процесс образования хинолинонов **4** из эпоксидов **1** катализируется наилучшим образом HCl. С учётом этого был разработан *one pot* метод получения хинолинонов **4** с галоидными (Cl, Br) заместителями в арильной составляющей или без заместителя из 2,2-дихлор-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-фенилацетамидов и ароматических альдегидов без выделения промежуточно образующихся эпоксидов **1**: реакции проводили при  $-45^{\circ}\text{C}$  в толуоле в течение трёх часов с последующим перемешиванием реакционных смесей при комнатной температуре в течение ещё трёх часов и дальнейшей обработкой газообразной HCl (таблица 3). Хинолиноны **4** были превращены в хинолиноны **5** со свободной NH в стандартных условиях снятия защитной группы (схема к таблице 3). В ходе этих процессов был получен природный алкалоид виридикатин (**5a**) с общим выходом 86%, который превосходит выходы в описанных в литературе методах синтеза. Структура виридикатина была подтверждена методом РСА (рис. 3).

**Таблица 3.** Синтез 4-арилхинолин-2-онов, включая виридикатин, непосредственно из 2,2-дихлор-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-арилацетамидов и ароматических альдегидов.

№	R	Ar	продукт <b>4</b> (выход, %)	продукт <b>5</b> (выход, %)	продукт <b>5</b> (общий выход, %)
1	H	Ph	<b>4p</b> (93)	<b>5a</b> (92)	86
2	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4q</b> (91)	<b>5b</b> (91)	83
3	H	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4r</b> (90)	<b>5c</b> (97)	87
4	4-Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4s</b> (88)	<b>5d</b> (92)	81
5	4-Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4t</b> (85)	<b>5e</b> (96)	82



**Рис. 3.** Геометрия молекулы виридикатина **5a** в кристалле. Эллипсоиды анизотропного смещения показаны с вероятностью 90%.

К преимуществам найденного нами нового метода синтеза различных производных хинолинонов можно отнести доступность и широкий диапазон реагентов, простоту выделения продуктов, высокие выходы, возможность применения для синтеза алколоидов виридикатинового ряда и трудно получаемых иными способами гетероциклических систем – циклогепто[*b*]пиррол-2,3-диона и 1-азаспиро[4.5]дека-3,6,9-триен-2-онов.

**Авторский коллектив:** Мамедов В.А., Мамедова В.А., Галимуллина В.Р., Коршин Д.Э., Хикматова Г.З., Литвинов И.А., Латыпов Ш.К., Сinyaшин О.Г.

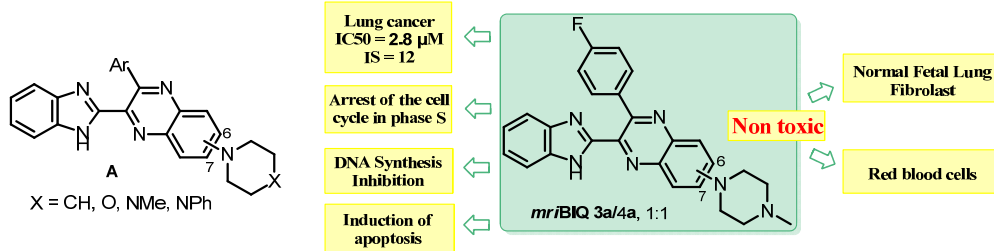
#### **Публикации:**

1. Mamedov V.A., Mamedova V.L., Qu Zh.-W., Zhu H., Galimullina V.R., Korshin D.E., Khikmatova G.Z., Litvinov I.A., Latypov Sh.K., Sinyashin O.G., Grimme S. *Synthesis and mechanistic insights of the formation of 3-hydroxyquinolin-2-ones including viridicatin from 2-chloro-N,3-diaryloxirane-2-carboxamides under acid-catalyzed rearrangements*. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 13514–13534.
2. Мамедов В.А., Мамедова В.Л., Галимуллина В.Р., Сinyaшин О.Г. *Новые пути синтеза хинолин(он)ов, в том числе виридикатина и виридикатола, на основе анилидов глицидной кислоты*. Сборник тезисов Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений «KOST-2021», Сочи, 12-16.10.2021, с. 52.
3. Mamedov V.A., Mamedova V.L., Kadyrova S.F., Galimullina V.R., Khikmatova G.Z., Korshin D.E., Gubaidullin A.T., Krivolapov D.B., Rizvanov I.Kh., Bazanova O.B., Sinyashin O.G., Latypov Sh.K. *Synthesis of 3-hydroxy-4-arylquinolin-2-ones including viridicatin via a Darzens condensation - Friedel-Crafts alkylation strategy*. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 13132-13145.

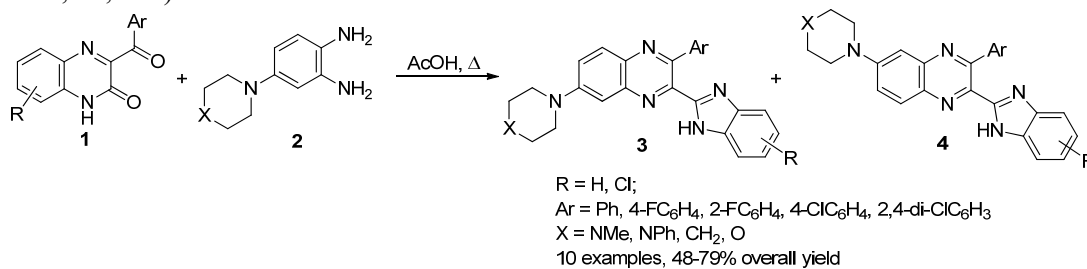
#### **2022 Важнейшие результаты научной деятельности Лаборатории Химии Гетероциклических соединений, утвержденные Ученым советом ИОФХ на заседании**

Синтезирован новый ряд 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов общей формулы **A** с фармакофорными пиперазиновыми, пиперидиновыми и морфолиновыми группами, входящими в состав известных противоопухолевых препаратов. Изучение цитотоксичности синтезированных соединений в отношении панели раковых клеток человека выявило соединение-лидер – смесь региоизомеров 2-(бензимидазол-2-ил)-3-(4-фторфенил)-6(и 7)-(4-метилпиперазин-1-ил)хиноксалинов (*triBIQ 3a/4a*), проявившее высокую избирательную ( $IC_{50} = 2.8$  мкМ;  $IS = 12$ ) цитотоксичность в отношении A-549 (линия клеток аденокарциномы легкого человека), сопоставимую с цитотоксичностью противоракового препарата доксирубицин ( $IC_{50} = 3.0$  мкМ). В отличие от токсичного в отношении клеточной линии фибробластов человека доксориубина ( $IC_{50} = 1.3$  мкМ;  $IS = 1$ ), соединение-лидер проявляет небольшую цитотоксичность ( $IC_{50} = 34$  мкМ) и не вызывает гемолиза ( $IC_{50} > 100$  мкМ). Данные, полученные методами проточной цитометрии, флуоресцентной микроскопии и мультипараметрического флуоресцентного анализа, позволили предположить, что механизм цитотоксического действия *triBIQ*

**3a/4a** на клетках A549 может быть связан с остановкой клеточного цикла в фазе S и ингибированием синтеза ДНК, а также с индукцией митохондриального апоптоза.



**Аннотация.** Три типа новых региоизомерных производных 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалина **3** и **4**, содержащих в позиции 6 или 7 4-метил(фенил)пиперазиновый (X = NR), пиперидиновый (X = CH<sub>2</sub>) и морфолиновый (X = O) фрагменты, были синтезированы по перегруппировке Мамедова (Hassner, A.; Namboothiri, I. *Organic Syntheses Based on Name Reactions*, 3rd ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, **2012**, pp 299-300) взаимодействием 3-ароилхиноксалинонов **1** с 1,2-диаминобензолами **2** при кипячении в уксусной кислоте в течение 4 ч (схема 1). 3-Ароилхиноксалиноны **1** были получены по разработанной нами методике (*Chem. Heterocyclic Compds.* **2002**, 38, 1504), диамины **2** – восстановлением соответствующих *орто*-нитроанилинов согласно литературной методике (*Aust. J. Chem.* **1994**, 1633, 47, 247).



**Схема 1.** Синтез 2-(бензимидазол-2-ил)хиноксалинов.

Скрининг цитотоксичности синтезированных соединений в отношении нормальных и раковых клеточных линий человека показал, что большинство из них ингибируют рост M-Hela, MCF-7, HuTu-80, PANC-1, A549 в диапазоне значений IC<sub>50</sub> 2.8-90 мкМ и являются нетоксичными (IC<sub>50</sub> = 34-100 мкМ). Соединение-лидер – смесь 2-(бензимидазол-2-ил)-3-(4-фторфенил)-6 (и 7)-(4-метил-пиперазин-1-ил)хиноксалинов (*mriBIQ 3a/4a*), проявляет избирательное цитотоксическое действие против линии аденокарциномы легкого человека (A549) со значением IC<sub>50</sub> на уровне доксорубина с индексом селективности 12 (таблица 1).

**Таблица 1.** Цитотоксическая активность соединения-лидера (*mriBIQ 3a/4a*) в отношении раковых и нормальных клеток человека.

Comps	IC <sub>50</sub> (μM)							Normal cell line
	Cancer cell lines							
	M-HeLa <sup>a</sup>	MCF-7 <sup>b</sup>	HuTu 80 <sup>c</sup>	PANC-1 <sup>d</sup>	A549 <sup>e</sup>	PC3 <sup>f</sup>	T98G <sup>g</sup>	Wi38 <sup>h</sup>
<b>3a+4a</b>	5.1±0.4	16.6±1.4	26.6±2.4	9.2±0.8	2.8±0.2	30.8±2.8	14.5±1.2	34.0±2.8
<b>Doxorubicin</b>	3.0±0.2	3.0±0.2	2.8±0.2	3.0±0.2	3.0±0.2	3.4±0.3	7.0±0.6	1.3±0.1

<sup>a</sup>M-Hela – эпителиоидный рак шейки матки человека. <sup>b</sup>MCF-7 – аденокарцинома молочной железы человека (плевральная жидкость). <sup>c</sup>HuTu-80 – аденокарцинома двенадцатиперстной кишки человека. <sup>d</sup>PANC-1 – рак поджелудочной железы человека. <sup>e</sup>A549 – аденокарцинома легкого человека. <sup>f</sup>PC3 – аденокарцинома предстательной железы человека. <sup>g</sup>T98G – глиобластома человека. <sup>h</sup>Wi38 – диплоидные клетки фибробластов легкого эмбриона человека. Эксперименты повторяли три раза.

Таким образом, *tri*BQ **3a/4a** можно рассматривать как перспективную основу для создания новых эффективных противоопухолевых агентов.

**Авторский коллектив:** Мамедов В.А., Жукова Н.А., Волошина А.Д., Сякаев В.В., Бесчастнова Т.Н., Любина А.П., Амерханова С.К., Самигуллина А.И., Губайдуллин А.Т., Бузирова Д.Н., Ризванов И.Х., Сияшин О.Г.

**Публикации:**

1. Mamedov V.A., Zhukova N.A., Voloshina A.D., Syakaev V.V., Beschastnova T.N., Lyubina A.P., Amerhanova S.K., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Buzyurova D .N., Rizvanov I.Kh., Sinyashin O.G. *Synthesis of Morpholine-, Piperidine-, and N-Substituted Piperazine-Coupled 2-(Benzimidazol-2-yl)-3-arylquinoxalines as Novel Potent Antitumor Agents*. ACS Pharmacol. Transl. Sci. **2022**, 5, 945-962.
2. Mamedov V.A. *Rearrangements of quinoxalinones in the synthesis of biheterocyclic systems*. 6th International Conference “Advances in Synthesis and Complexing”. 26-30 September 2022. Moscow, Russia. Book of abstarcts. - P. 44.