

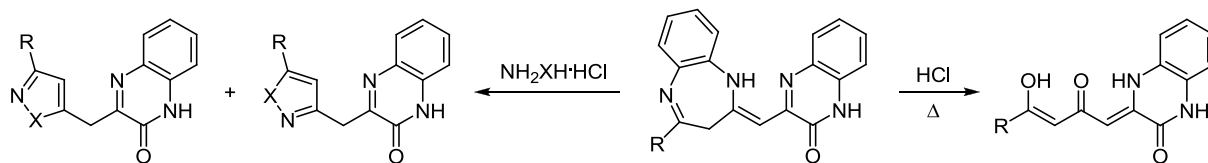
3-(1*H*-1,5-Бензодиазепин-2(3*H*)-илиденметил)-хиноксалин-2(1*H*)-оны в реакциях с нуклеофилами. Синтез и строение 3-(гетарилметил)хиноксалин-2-онов

Дмитрий Л. Обыденнов^{1*}, Вячеслав Я. Сосновских¹

¹ Институт естественных наук Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: dmitry.obydennov@urfu.ru

Поступило 18.05.2015

Принято 19.06.2015



3-(1*H*-1,5-Бензодиазепин-2(3*H*)-илиденметил)хиноксалин-2(1*H*)-оны реагируют с гидразинами и гидроксиламином в кислой среде с замещением семичленного цикла на пятичленный и образованием соответствующих дигетарилметанов (выходы 40–79%). Взаимодействие исходных соединений, содержащих в положении 4 бензодиазепинового цикла электронодонорный заместитель ($R = \text{Ph}$, 4- ClC_6H_4 , 2-нафтил, 2-тиенил, Me), протекает преимущественно по атому С-4, а содержащих в том же положении электроноакцепторный заместитель ($R = \text{CF}_3$) – по атому С-2. Синтезированные 3-(гетарилметил)хиноксалин-2-оны в растворе $\text{DMSO-}d_6$ существуют в виде иминной и енаминной таутомерных форм, соотношение которых определяется возможностью образования прочной внутримолекулярной водородной связи и указывает на региоселективность образования пиразольного или изоксазольного цикла. Кислотный гидролиз бензодиазепинохиноксалиновой системы ведет к удалению диазепинового цикла и образованию дикетохиноксалинов (выходы 41–82%), отличающихся по своей реакционной способности от их бензодиазепиновых синтетических эквивалентов.

Ключевые слова: 1,5-бензодиазепины, изоксазолы, пиразолы, хиноксалины, региоселективность, таутомерия.

Хиноксалины представляют собой важный класс гетероциклических соединений, среди которых обнаружено большое число биологически активных веществ.¹ Из различных производных хиноксалиновой системы можно выделить 3-(арилметил)- и 3-(гетарилметил)-хиноксалин-2-оны, которые проявляют антимикробную^{2a,b} и антиоксидантную активность,^{2c} а также являются ингибиторами монооксидазы.^{2d,e} К данному классу соединений относится и спазмолитический препарат кароверин.^{2c,f} Кроме того, эти хиноксалиновые производные интересны в качестве перспективных оптических материалов, обладающих флуоресценцией, индуцированной агрегацией.³

Недавно мы описали взаимодействие 6-замещенных комановых кислот с *o*-фенилендиамином (*o*-ФДА), которое приводит к получению 1,5-бензодиазепинов, связанных через один углеродный атом с хиноксалиновым циклом.⁴ В связи с тем, что в литературе отсутствуют какие-либо данные по химическим свойствам подобных гетероциклических систем, мы изучи-

ли реакции 1,5-бензодиазепинохиноксалинового ансамбля с такими нуклеофилами, как гидразины, гидроксилламин и вода, и показали, что все они сопровождаются разрушением диазепинового цикла с потерей молекулы *o*-ФДА. При этом синтезированы новые представители дигетарилметанового ряда, склонные к таутомерным превращениям и представляющие интерес с точки зрения потенциальной биологической активности. Установление региохимии образующихся взамен семичленного цикла пиразолов и изоксазолов позволило выявить новые данные о реакционной способности 1,5-бензодиазепинов, изменяющейся в зависимости от природы заместителя в положении 4 этого гетероцикла.

Реакции с фенилгидразином и гидроксиламином. Синтез пиразолов и изоксазолов 4–7. Мы нашли, что бензодиазепины **1a–f** при кипячении в этаноле или *n*-бутаноле в течение нескольких часов реагируют с гидрохлоридами фенилгидразина и гидроксилламина, образуя с хорошими выходами 3-*R*-пиразолы **4** и 5-*R*-пиразолы **5** (44–78%), а также 3-*R*-изоксазолы **6** и 5-*R*-изоксазолы **7** (40–79%), существующие в виде иминной и енаминной таутомерных форм **A** и **B** (схема 1, табл. 1).

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

Схема 1

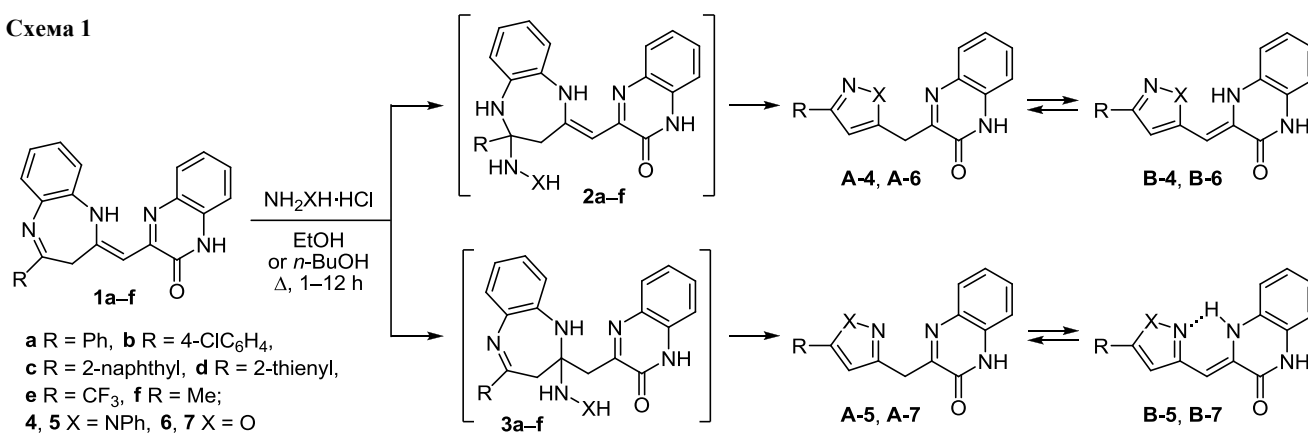


Таблица 1. Условия реакций, выходы и соотношение региоизомеров 4–7 и таутомеров А и В, выделенных из реакционной смеси

Исходное соединение	Реакция с PhNHNH ₂ ·HCl				Реакция с NH ₂ OH·HCl			
	Растворитель	Время, ч	Соотношение изомеров А-4 : В-4 : А-5 : В-5	Общий выход, %	Растворитель	Время, ч	Соотношение изомеров А-6 : В-6 : А-7 : В-7	Общий выход, %
1a	EtOH	5	100:0:0:0	69	EtOH	5	100:0:0:0	79
1b	<i>n</i> -BuOH	4	89:11:0:0	65	EtOH	12	70:30:0:0*	54
1c	<i>n</i> -BuOH	5	95:5:0:0	63	<i>n</i> -BuOH	5	60:22:11:7	59
1d	<i>n</i> -BuOH	3	60:7:10:23	77	<i>n</i> -BuOH	5	27:31:17:25	40
1e	<i>n</i> -BuOH	5	0:0:26:74**	43	<i>n</i> -BuOH	3	Сложная смесь	–
1f	EtOH	1	88:12:0:0	44	EtOH	1	73:27:0:0	67

* После перекристаллизации из EtOH: 86:14:0:0.

** При упаривании *n*-BuOH с последующим добавлением EtOH: 29:1:39:31 (выход 78%).

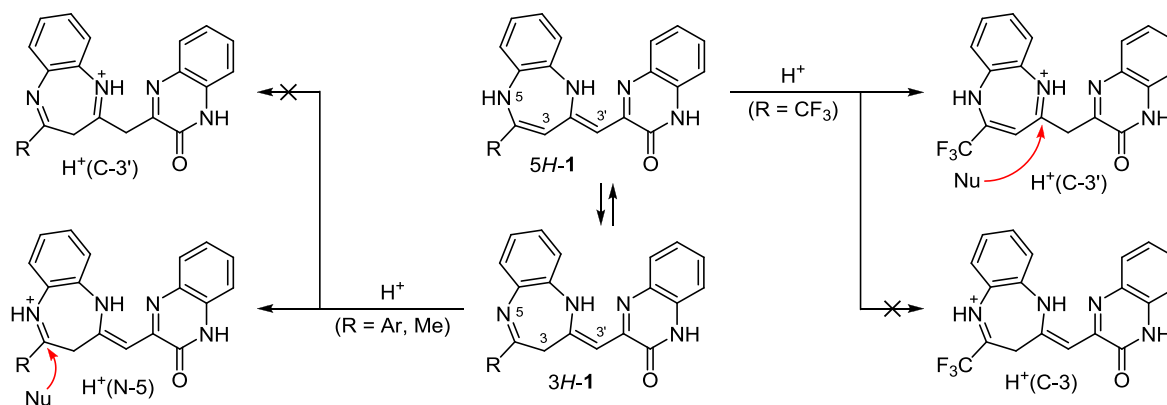
Реакция протекает как атака более нуклеофильного центра (группа NH₂) по атому С-4 (интермедиат **2**) или С-2 (интермедиат **3**) бензодиазепинового цикла с последующей рециклизацией в пиразолы и изоксазолы, которая сопровождается отщеплением молекулы *o*-ФДА. При этом для соединений **1a–c,f**, содержащих электронодонорные заместители, наиболее предпочтительным для атаки фенилгидразином оказывается электрофильный центр С-4,⁵ в результате чего пиразолы **4a–c,f** образуются без примеси соответствующего региоизомера **5**. В случае тиенильного производного **1d** данная реакция дает смесь пиразолов **4d** и **5d** в соотношении 2:1. Взаимодействие с соединением **1e**, содержащим электроакцепторную группу CF₃, протекает преимущественно по атому С-2 с образованием смеси пиразолов **4e** и **5e** в соотношении 3:7, из которой пиразол **5e** может быть выделен в чистом виде перекристаллизацией из *n*-BuOH с выходом 43%. При переходе от фенилгидразина к гидроксиламину реакция протекала менее региоселективно. Как и фенилгидразин, гидроксиламин атакует главным образом атом С-4, но в случае соединений **1c,d**, содержащих 2-нафтильный и 2-тиенильный заместители, наряду с 3-*R*-изоксазолами **6c,d**, образуется существенное количество 5-*R*-изоксазолов **7c,d** (18–42%); реакция с трифторметилпроизводным **1e** ведет к сложной смеси продуктов (схема 1, табл. 1).

Принимая во внимание тот факт, что для успешного протекания описанной рециклизации бинуклеофилы

должны быть в виде гидрохлоридов, высокую региоселективность реакции и особое влияние на ее ход группы CF₃ можно объяснить на основании разной реакционной способности протонированных форм бициклов **1**. Ранее⁴ нами было показано, что для соединений **1** с донорными заместителями в бензодиазепиновом цикле наиболее характерной является 3*H*-форма, а с акцепторными – 5*H*-форма. Отсюда следует, что при протонировании диазепинов с донорными группами самой стабильной оказывается форма Н⁺(N-5), в которой наиболее электрофильным центром является атом С-4. В случае заместителя CF₃ подобная иминиевая форма Н⁺(С-3) дестабилизируется его электроакцепторным влиянием, в результате чего предпочтительнее становится форма Н⁺(С-3'), в которой наиболее электрофильным является положение С-2 (схема 2).

Реакции с гидразином и тиосемикарбазидом. Синтез пиразолов 9a–e. Далее мы изучили взаимодействие бициклов **1a–e** с дигидрохлоридом гидразина и гидрохлоридом тиосемикарбазида. Реакция с гидразином протекала неоднозначно и сопровождалась побочными процессами, в результате чего мы сумели получить только пиразолы **9a,e** с выходами 54 и 67% соответственно. В то же время оказалось, что тиосемикарбазид ведет себя в этом превращении как синтетический эквивалент гидразина и реагирует с бензодиазепинами **1b–d** при кипячении в этаноле с образованием пиразолов **9b–d** (выходы 61–75%), которые не удалось

Схема 2



получить в реакции с $N_2H_4 \cdot 2HCl$ (схема 3, табл. 2). Взаимодействие с соединением **1b** протекает в течение 5 ч, в то время как для бензодиазепинов с объемными (соединение **1c**, R = 2-нафтил) или донорными (соединение **1d**, R = 2-тиенил) заместителями необходимо более длительное кипячение (18–24 ч). По-видимому, на первом этапе реакция ведет к образованию ожидаемых пиразолов **8b–d**, которые затем реагируют с молекулой этанола или *o*-ФДА с отщеплением тиоамидной группы. Отметим, что реакции бензодиазепина **1f** (R = Me) как с гидразином, так и семикарбазидом не дали положительного результата: в обоих случаях были получены смеси, из которых инди-

видуальные продукты выделить не удалось. Таким образом, бензодиазепиновый фрагмент в соединениях **1** в реакциях с бинуклеофилами проявляет себя как скрытый 1,3-дикетон.

Реакция с водой. Синтез дикетохиноксалинов **10a–e**.

В связи с обнаруженной особенностью 1,5-бензодиазепинохиноксалиновой системы реагировать с гидразинами, семикарбазидом и гидроксиламином с участием диазепинового фрагмента, представляло интерес сравнить селективность подобных взаимодействий бициклов **1** и их синтетических эквивалентов – дикетохиноксалинов **10**. Установлено, что соединения **1a–e** легко теряют молекулу *o*-ФДА не только под действием *N*-нуклеофилов, но и при кипячении в соляной кислоте в течение 10 ч, образуя продукты **10a–e** с выходами 41–82% (схема 4). Ранее дикетон **10a** был получен из этилового эфира бензоилуксусной кислоты и 3-метилхиноксалин-2-ола в присутствии диизопрпиламида лития,^{6a} а дикетоны **10b,c,e** зафиксированы в качестве побочных продуктов при реакции соответствующих 6-арил- и 6-трифторметилкомановых кислот с *o*-ФДА.^{4,6b}

В растворе $DMCO-d_6$ дикетохиноксалины **10a–e** существуют преимущественно в виде енольного таутомера (60–100%), стабилизированного образованием двух внутримолекулярных водородных связей. Соотношение между енольным и кетонным таутомерами главным образом определяется природой заместителя R. Так, в случае 2-тиенильного производного содержание кетоформы доходит до 40%, а в случае трифторметильного производного уменьшается практически до нуля (табл. 3).

На примере реакции дикетона **10a** и гидрохлорида фенилгидразина в этаноле мы показали, что, по сравнению с бензодиазепином **1a**, реакция требует более длительного кипячения (24 ч) и протекает менее региоселективно, образуя смесь изомерных пиразолов **4a** и **5a** (84:16) с выходом 67% (схема 5, табл. 4). Интересно также отметить, что соединение **10e** реагирует с гидрохлоридом фенилгидразина не по атому C-2, как это было в случае с CF_3 -замещенным бензодиазепином **1e**, а по атому C-4, с высокой региоселективностью приводя к 3-R-пиразолу **4e**. С гидрохлоридом гидроксил-амина реакция дикетона **10e** протекает иначе: в качестве

Схема 3

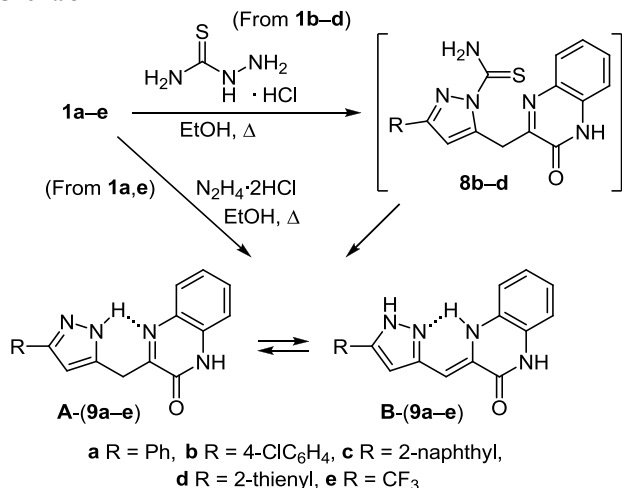


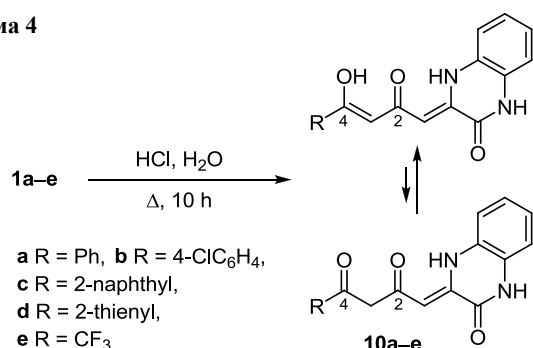
Таблица 2. Выходы и соотношение таутомеров A-9 и B-9

Исходное соединение	Время, ч	Соотношение изомеров A-9 : B-9	Т. пл., °C	Общий выход, %
1a	5	38:62 (90:10)*	265–267	54**
1b	5	52:48 (90:10)*	308–310	61
1c	18	44:56 (100:0)*	266–267	65
1d	24	60:40 (100:0)*	267–268	75
1e	5	90:10	>330 (возг.)	67**

* После перекристаллизации из EtOH–H₂O.

** Получен при использовании $N_2H_4 \cdot 2HCl$.

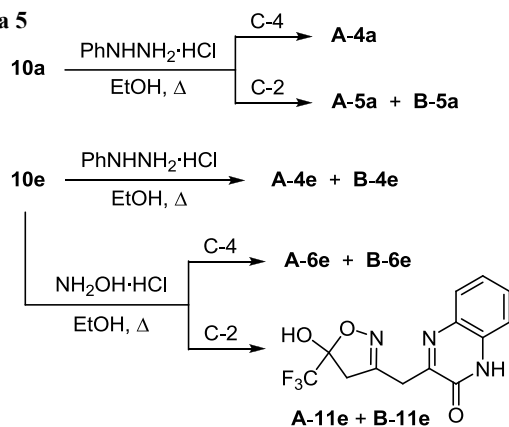
Схема 4

Таблица 3. Выходы и таутомерный состав дикетохиноксалинов **10a-e**

Исходное соединение	HCl-H ₂ O	Продукт	Соотношение енол : кетон	Выход, %
1a	1:1	10a	92:8	66
1b	2:1	10b	88:12	62
1c	2:1	10c	88:12	79
1d	1:4	10d	60:40	41
1e	2:1	10e	100:0	82

* Кипячение в течение 10 ч.

Схема 5

Таблица 4. Выходы и изомерный состав продуктов реакций дикетохиноксалинов **10a,e** с бинуклеофилами

Исходное соединение	Реагент	Время, ч	Соотношение изомеров				Выход, %
			A-4	B-4	A-5	B-5	
10a	PhNHNH ₂ ·HCl	24	84	0	7	9	67
10e	PhNHNH ₂ ·HCl	2	91	9	0	0	69
10e	NH ₂ OH·HCl	5	23	5	59	13*	63**

* Соотношение изомеров **A-6e** : **B-6e** : **A-11e** : **B-11e**.** После перекристаллизации из EtOH: **A-6e** : **B-6e** : **A-11e** : **B-11e** = 0:0:73:27 (выход 26%).

основного продукта выделен изоксазолин **11e** (с небольшой примесью соединения **6e**) как результат первичной атаки по атому C-2 (схема 5). Соединение **11e** было выделено в чистом виде перекристаллизацией из EtOH (выход 26%); в растворе ДМСО-*d*₆ оно существует в виде смеси иминного (**A**) и енаминного (**B**) таутомеров в соотношении 73:27.

Региохимия и таутомерия 3-(гетарилметил)хиноксалин-2-онов. По табл. 1 видно, что при взаимодействии бициклов **1** с фенилгидразином и гидроксил-амином образуются главным образом 3-R-пиразолы **4** и 3-R-изоксазолы **6**, за исключением реакции фенилгидразина с CF₃-производным **1e**, где преобладал 5-R-пиразол **5e**. Для отнесения структуры **4** к ряду 3-R-пиразолов мы использовали спектроскопию ЯМР ¹³C и ¹⁹F. Согласно литературным данным,⁷ в спектрах ЯМР ¹³C *N*-фенилпиразолов сигналы метильных групп находятся при 13.5–13.7 м. д. для группы 3-CH₃ и при 12.3–12.6 м. д. для группы 5-CH₃. В спектре пиразола **4f** метильная группа наблюдалась при 13.3 м. д., следовательно, пиразол **4f** относится к ряду *N*-фенил-3-метилпиразола. Структура трифторметилированных пиразолов **4e** и **5e** была доказана на основании спектров ЯМР ¹⁹F. Хорошо известно, что величина химического сдвига группы CF₃ является надежным критерием для распознавания региоизомерных *N*-замещенных 3- и 5-CF₃-пиразолов, где она проявляется при ~101 и 105 м. д. соответственно.⁸ Химический сдвиг группы CF₃ в пиразоле **4e** составляет 102.0 м. д., а в пиразоле **5e** – 106.2 м. д., откуда следует, что они являются 3-CF₃- и 5-CF₃-изомерами соответственно.

Региохимия изоксазолов **6** была определена на основании литературных данных⁹ по 3-метил- и 5-метилизоксазолам, в спектрах ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆) которых сигналы метильных групп находятся при 10.2–11.0 м. д.^{9a,d,e} и 11.3–11.7 м. д.^{9a-c} соответственно. В спектре изоксазола **6f** сигнал группы CH₃ наблюдался при 10.9 м. д., что позволяет отнести это соединение к 3-метилизоксазолам.

Известно, что 3-(гетарилметил)хиноксалин-2-оны могут существовать в виде двух таутомерных форм: иминной (метиленовой) формы **A** и енаминной формы **B**, из которых последняя может быть стабилизирована за счет внутримолекулярной водородной связи (ВВС).^{3,10} В случае веществ, для которых образование ВВС невозможно, например 3-(арилметил)хиноксалин-2-онов, енаминная форма становится термодинамически невыгодной и ее не всегда можно обнаружить в спектрах ЯМР ¹H.

В настоящей работе мы изучили таутомерное строение региоизомерных пар 3-(пиразолилметил)-(соединения **4**, **5**) и 3-(изоксазолилметил)хиноксалин-2-онов (соединения **6**, **7**) и показали, что, как и следовало ожидать, способность к таутомерным превращениям в этих соединениях в значительной степени зависит от возможности образования прочной ВВС. Однако природа гетероциклического цикла и заместителей в нем также оказывает весьма существенное влияние на соотношение имино-енаминных таутомеров **A** и **B**.

Для 5-R-*N*-фенилпиразолов **5d,e**, в которых возможно образование ВВС между протоном NH и иминным атомом азота, содержание иминоформы **A-5** по отношению к енаминной форме **B-5** составляет 26–56%. В то же время 3-R-*N*-фенилпиразолы **4a-d,f** из-за невозможности образования ВВС существуют

Таблица 5. Характерные сигналы в спектрах ЯМР ^1H (м. д. (J , Гц)) таутомеров **A** и **B** в ДМСО- d_6

Соединение	Таутомер A				Таутомер B				
	CH ₂ (c)	H Het (c)	H-5 (Qn)*	NHCO (c)	=CH- (c)	H Het (c)	H-5 (Qn)	NH (c)	NHCO (c)
4a	4.29	6.73	7.70 (д. д., $J=7.6, J=1.0$)	12.41	–	–	–	–	–
5a	4.20	6.55	**	12.40	6.23	6.77	6.97 (д. д., $J=7.6, J=1.0$)	10.36	11.12
4b	4.26	6.64	7.65–7.70 (м)	12.42	6.13	**	**	8.82	11.05
4c	4.29	6.76	**	12.42	6.15	**	**	8.90	11.06
4d	4.23	6.51	7.68 (д., $J=8.1$)	12.41	6.09	**	**	8.87	11.05
5d	4.15	6.53	**	12.34	6.15	6.68	**	10.26	11.02
4e	4.25	6.64	7.65 (д. д., $J=8.0, J=1.1$)	12.43	6.05	**	**	9.01	11.14
5e	4.22	7.05	7.74 (д. д., $J=8.1, J=1.2$)	12.45	6.25	7.30	6.97 (д. д., $J=7.8, J=1.2$)	9.97	11.23
4f	4.16	5.98	7.66 (д. д., $J=8.0, J=1.1$)	12.36	6.06	6.78	**	8.68	10.96
6a	4.39	6.93	7.76 (д. д., $J=8.1, J=1.0$)	12.53	–	–	–	–	–
6b	4.39	6.97	7.76 (д. д., $J=8.2, J=1.0$)	12.55	6.29	7.17	7.44 (д., $J=7.5$)	9.44	11.43
6c	4.43	7.06	7.79 (д. д., $J=8.0, J=0.9$)	12.57	6.33	7.30	7.47 (д., $J=7.9$)	9.47	11.44
7c	4.27	**	**	12.53	6.18	**	**	9.87	11.45
6d	4.34	6.71	**	12.50	6.25	6.90	**	9.26	11.31
7d	4.18	6.63	**	12.45	6.07	6.77	**	9.81	11.31
6e	4.44	**	7.69 (д. д., $J=8.1, J=1.2$)	12.52	6.31	**	**	9.48	11.43
6f	4.24	6.10	7.69 (д., $J=8.0$)	12.46	6.17	6.30	7.29–7.34	9.08	11.22
9a	4.18	6.53	7.74 (д. д., $J=7.8, J=1.1$)	12.42	6.21	6.83	6.96 (д. д., $J=7.9, J=1.0$)	10.30	11.02
9b	4.16	6.48	7.72 (д., $J=7.6$)	12.39	6.15	6.68	6.93 (д., $J=8.0$)	10.35	10.90
9c	4.20	6.57	7.73 (д. д., $J=8.2, J=1.1$)	12.38	6.20	6.79	6.94 (д., $J=7.9$)	10.39	10.91
9d	4.16	6.30	7.70 (д., $J=7.8$)	12.38	6.15	6.50	6.93 (д., $J=7.9$)	10.34	10.96
9e	4.21	6.40	7.69 (д., $J=7.9$)	12.43	6.30	**	**	8.62	11.00

* Протон H-5 хиноксалинового цикла.

** Сигнал маскируется.

преимущественно в виде иминного таутомера **A-4**, а содержание формы **B-4** уменьшается до 0–12% (табл. 1). Для *N*-незамещенных пиразолов **9** соотношение таутомеров, которые выпадают из реакционной смеси, сильно зависит от природы заместителя в пиразольном цикле. Так, для соединений **9a–d** с ароматическими заместителями содержание таутомера **B-9** составляет 40–62%, а при введении группы CF₃ оно снижается до 10%, что связано, по-видимому, с уменьшением основности пиразольного цикла из-за акцепторного влияния группы CF₃ (табл. 2).

Для изоксазолов **B-6**, по сравнению с *N*-фенилпиразолами **B-4**, возникает возможность образования слабой ВВС NH \cdots O, поэтому доля таутомера **B-6** возрастает по сравнению с пиразолами **B-4** и составляет 0–53%. Для региоизомерных изоксазолов содержание формы **B-7** выше (39–60%), чем формы **B-6** из-за возможности образования прочной ВВС (HN \cdots N=).

Важно отметить, что кинетический состав таутомеров **A** и **B**, образующихся в результате реакции, в ряде случаев отличается от термодинамического, который устанавливается после дополнительной перекристаллизации (спектры ЯМР ^1H записывались для свежеприготовленных растворов соединений в ДМСО- d_6). Так, для изоксазола **6b** кинетическое соотношение таутомеров **A** и **B** составляет 70:30, а после перекристаллизации из этанола оно изменяется до 86:14 (табл. 1). Наиболее сильно это проявляется для

N-незамещенных пиразолов **9a–d**, перекристаллизация которых из водного этанола приводит либо к чистой форме **A** (соединения **9c,d**), либо к форме **A** с примесью 10% формы **B** (соединения **9a,b**) (табл. 2).

Спектры ЯМР ^1H региоизомеров **A-4** и **A-5**, а также **A-6** и **A-7** мало отличаются друг от друга (табл. 5). Наиболее важными здесь являются синглеты протонов группы CH₂, но и они смещены всего лишь на 0.03–0.16 м. д. в сторону сильного поля при переходе от 3-*R*-изомеров **4**, **6** к 5-*R*-изомерам **5**, **7**. В спектре иминоформы **A** хиноксалиновые протоны наблюдаются в области 7.0–7.8 м. д., при этом слабополюный дублет протона H-5 (Qn) находится в области 7.65–7.79 м. д. из-за дезэкранирующего влияния карбонильной группы и иминного атома азота.¹¹

При переходе от формы **A** к **B** происходит изменение строения пиразинового цикла, в результате чего в спектрах структур **B-5**, **B-7** и **B-9** с ВВС все ароматические протоны оказываются в области сильного поля (6.8–7.0 м. д.). При этом протон H-5 (Qn) проявляется в виде дублета или дублета дублетов при 6.93–6.97 м. д., то есть смещается в область сильного поля на 0.7–0.8 м. д., по сравнению с аналогичным сигналом в иминоформе **A**. Иная картина наблюдалась в спектрах соединений **B-4**, **B-6** и **B-9e**, в которых прочная ВВС отсутствует. В этих случаях сигналы протонов H-6,7,8 остаются на своих местах в области 6.7–7.0 м. д., а сигнал протона H-5 (Qn) смещается в слабое поле и проявляется при 7.29–7.47 м. д.

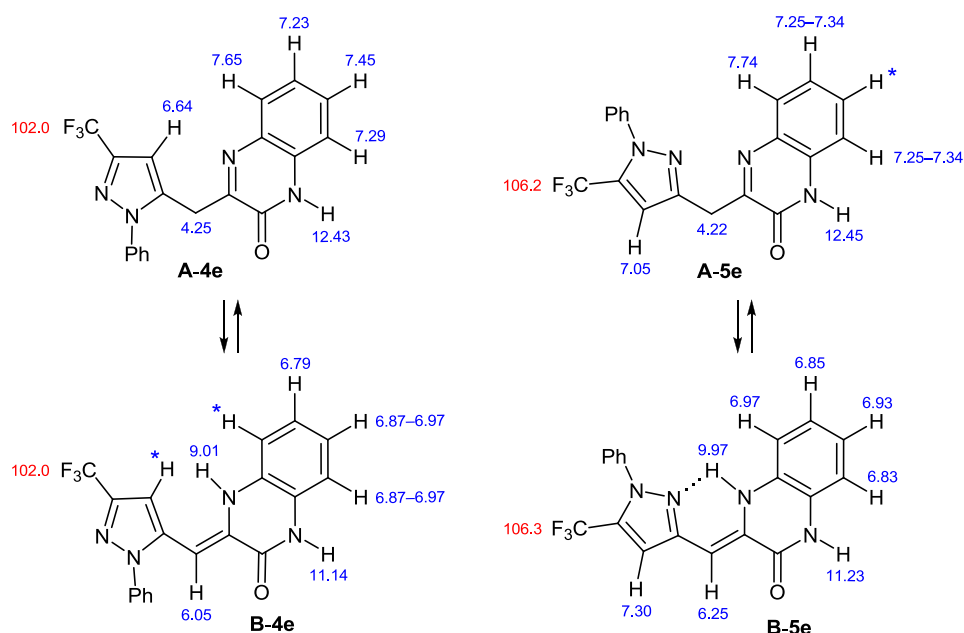


Рисунок 1. Основные сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F региоизомерных пиразолов **4e** и **5e** в ДМСО- d_6 . * – Сигнал маскируется.

Следует отметить, что переход от формы **A** к форме **B** сопровождается изменением химического сдвига амидного протона, который в спектре иминоформы **A** находится при 12.38–12.57 м. д., а в спектре енаминной форме **B** – при 10.90–11.45 м. д., что также может быть связано с перестройкой пиразинового цикла.

В спектрах таутомеров **B** химические сдвиги подвижных протонов 4-NH (Qn) зависят как от прочности ВВС, так и от природы гетероатома в пятичленном цикле. Так, в спектрах пиразолов **B**-(**5a,d,e**) с ВВС сигнал этого протона находится при 9.97–10.36 м. д., а в спектрах пиразолов **B**-(**4b–f**) без ВВС – при 8.68–9.01 м. д. Аналогичная картина наблюдается и в спектрах изоксазолов **B**-(**7c,d**) и **B**-(**6b–f**), где сигнал 4-NH (Qn) находится при 9.81–9.87 и 9.08–9.48 м. д. соответственно. В спектрах *N*-незамещенных пиразолов **9a–d** сигнал протона 4-NH (Qn) проявляется при 10.30–10.39 м. д., что указывает на его участие в образовании ВВС. Из этого ряда выпадает лишь CF_3 -пиразол **9e**, в спектре которого сигнал протона 4-NH (Qn) оказывается в более сильном поле (8.62 м. д.), что можно объяснить отсутствием ВВС в этом соединении.

Сигнал экзоциклического винильного протона формы **B** также позволяет отличить региоизомерные пиразолы и изоксазолы. В спектрах изоксазолов **B**-(**6b–f**) и **B**-(**7c,d**), имеющих близкое к планарному расположение гетероциклических циклов, синглет протона =CH– таутомеров **B**-(**6b–f**) (6.17–6.33 м. д.) смещен в более слабое поле на ~0.15 м. д. по сравнению с аналогичным сигналом региоизомеров **B**-(**7c,d**), что может быть связано с индуктивным эффектом атома кислорода. В соединениях **B**-(**4b–f**) пиразольный цикл выходит из плоскости хиноксалинового из-за стерических отталкиваний, в результате чего сигнал протона =CH– (6.05–6.15 м. д.) смещается в сильное

поле на 0.06–0.15 м. д. относительно аналогичного сигнала в спектрах региоизомеров **B**-(**5a,d,e**), имеющих планарное строение благодаря ВВС.

Как уже отмечалось выше, региоизомерные пиразолы **4e** и **5e** удалось выделить в чистом виде. На рис. 1 представлены наиболее важные сигналы в их спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F . На рис. 2 показан фрагмент спектра ЯМР ^1H (без ароматических протонов) смеси изомерных изоксазолов **6d** и **7d**, по которому видно, что реакция бензодиазепина **1d** с гидроксиламином протекает без образования каких-либо побочных продуктов, а сигналы каждого региоизомера, существующего в виде двух таутомеров **A** и **B**, легко различимы. Аналогичная, но более простая картина наблюдалась во всех остальных случаях.

Таким образом, нами показано, что 1,5-бензодиазепиновая часть 1,5-бензодиазепинохиноксалиновой системы представляет собой скрытый β -дикарбонильный фрагмент и легко разрушается, что может быть использовано для получения широкого ряда 3-(пиразолилметил)- и 3-(изоксазолилметил)хиноксалин-2-онов. При этом надо учитывать, что электронодонорные заместители в положении 4 диазепинового цикла способствуют первоначальной атаке гидразина или гидроксиламина по атому С-4, а группа CF_3 в том же положении – первоначальной атаке нуклеофила по атому С-2. При кислотном гидролизе исследуемых бициклов бензодиазепиновый цикл разрушается и образуются дикетохиноксалины, отличающиеся по своей реакционной способности от исходных молекул, что особенно четко проявляется в ряду трифторметилзамещенных производных. Для описанных в работе 3-(гетарилметил)хиноксалин-2-онов характерна имино-енаминная таутомерия и показана ее взаимосвязь с региохимией пятичленных гетероциклов.

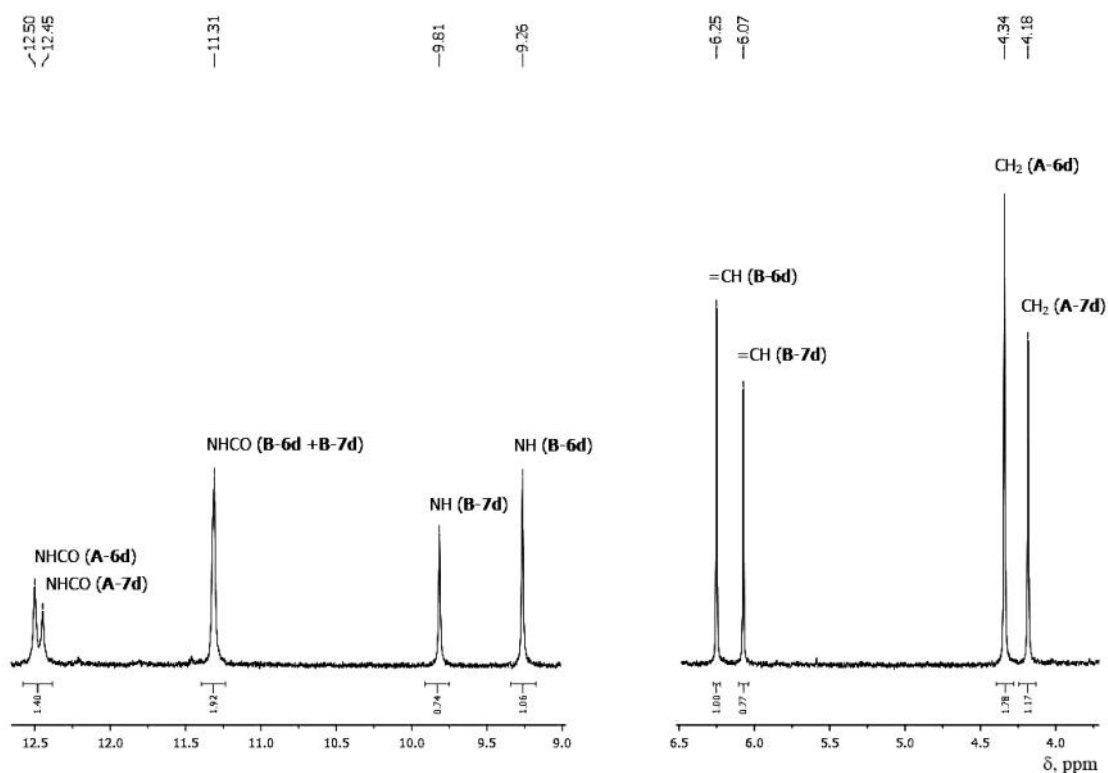


Рисунок 2. Фрагмент спектра ЯМР ^1H смеси региоизомерных изоксазолов **6d** и **7d** ($\text{R} = 2$ -тиенил) в $\text{DMSO-}d_6$.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin-Elmer Spectrum BX-II с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II (400, 100 и 377 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Протоны хиноксалинового цикла обозначены как Н Qn, нафталинового – Н Naph, тиюфенового – Н Th, пиразольного – Н Pz, изоксазольного – Н Is. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PE 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP30.

Синтез 3-(гетарилметил)хиноксалин-2-онов 4a–d,f, 5d,e, 6a–d,f, 7c,d из бензодиазепинов 1a–f (общая методика). Смесь 0.36 ммоль бензодиазепина **1a–f** и 0.54 ммоль $\text{PhNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ или $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ в 6 мл EtOH или *n*-BuOH кипятят в течение 1–12 ч, после чего реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают.

3-[(1,3-Дифенил-1H-пиразол-5-ил)метил]хиноксалин-2(1H)-он (A-4a). Выход 94 мг (69%). Желтые кристаллы. Т. пл. 246–247 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3010, 2966, 2887, 2835, 1662, 1502, 755. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.29 (2H, с, CH_2); 6.73 (1H, с, Н-4 Pz); 7.27 (1H, т. д., $J = 8.0$, $J = 1.2$, Н-6 Qn); 7.30–7.35 (2H, м, Н-8 Qn, Н-4 NPh); 7.40 (2H, т., $J = 7.7$, Н-3,5 NPh); 7.42 (1H, т. т., $J = 7.4$, $J = 1.1$, Н-4 CPh); 7.49–7.56 (3H, м, Н-7 Qn, Н-3,5 CPh); 7.65 (2H, д. д., $J = 8.3$, $J = 1.3$, Н-2,6 NPh); 7.70 (1H, д. д., $J = 7.6$, $J = 1.0$, Н-5 Qn); 7.83 (2H, д. д., $J = 7.4$, $J = 1.3$, Н-2,6 CPh); 12.41 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.3; 104.4; 115.3; 123.2; 125.0; 125.2;

127.7; 127.8; 128.3; 128.6; 129.1; 129.9; 131.5; 132.0; 132.9; 139.6; 140.4; 150.4; 154.2; 157.7. Найдено, %: С 75.73; Н 4.79; N 14.74. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 76.17; Н 4.79; N 14.81.

3-[[1-Фенил-3-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-5-ил]метил]-хиноксалин-2(1H)-он (4b). Выход 97 мг (65%). Белый порошок. Т. пл. 231–233 °С. Осадок представляет собой смесь двух таутомеров **A-4b** (89%) и **B-4b** (11%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3008, 2966, 2887, 1661, 1501, 838, 696. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер A-4b**: 4.26 (2H, с, CH_2); 6.64 (1H, с, Н-4 Pz); 7.23 (1H, т. д., $J = 7.8$, $J = 1.0$, Н-6 Qn); 7.30 (1H, д. д., $J = 8.1$, $J = 1.0$, Н-8 Qn); 7.35 (2H, д., $J = 8.5$, Н-3,5 Ar); 7.38–7.47 (2H, м, Н-7 Qn, Н-4 NPh); 7.51 (2H, т., $J = 7.7$, Н-3,5 NPh); 7.65–7.70 (3H, м, Н-5 Qn, Н-2,6 NPh); 7.79 (2H, д., $J = 8.5$, Н-2,6 Ar); 12.42 (1H, с, NH). **Таутомер B-4b**: 6.13 (1H, с, =CH–); 6.77 (1H, т., $J = 7.6$, Н-6 Qn); 6.90 (1H, т., $J = 7.8$, Н-7 Qn); 6.91 (1H, д., $J = 7.6$, Н-8 Qn); 7.96 (2H, д., $J = 7.9$, Н-2,6 Ar); 8.82 (1H, с, NH); 11.05 (1H, с, NH); остальные сигналы маскируются. Найдено, %: С 69.05; Н 4.24; N 13.50. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{ClO} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 69.06; Н 4.23; N 13.42.

3-[[3-(Нафт-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил]метил]-хиноксалин-2(1H)-он (4c). Выход 97 мг (63%). Белый порошок. Т. пл. 253–254 °С. Осадок представляет собой смесь двух таутомеров **A-4c** (95%) и **B-4c** (5%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3008, 2887, 1666, 1597, 1453, 696. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер A-4c**: 4.29 (2H, с, CH_2); 6.76 (1H, с, Н-4 Pz); 7.24 (1H, т. д., $J = 7.8$, $J = 1.0$, Н-6 Qn); 7.31 (1H, д. д., $J = 8.1$, $J = 1.1$, Н-8 Qn); 7.40–7.48 (4H, м, Н-7 Qn, Н-4 Ph, Н Naph); 7.53 (2H, т., $J = 7.7$, Н-3,5 Ph); 7.68–7.75 (3H, м, Н-5 Qn, Н-2,6 Ph);

7.80–7.90 (3H, м, Н Naph); 8.00 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 1.7$, Н Naph); 8.25 (1H, с, Н-1 Naph); 12.42 (1H, с, NH). **Таутомер В-4с**: 6.15 (1H, с, =CH–); 6.78 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 1.0$, Н-6 Qn); 6.92 (1H, т, $J = 7.7$, Н-7 Qn); 6.93 (1H, д, $J = 7.7$, Н-8 Qn); 8.90 (1H, с, NH); 11.06 (1H, с, NH); остальные сигналы маскируются. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.5; 104.6; 115.4; 123.2; 123.6; 123.7; 125.1; 125.9; 126.3; 127.6; 127.9; 128.0; 128.1; 128.4; 129.1; 130.0; 130.4; 131.5; 132.0; 132.6; 133.2; 139.5; 140.6; 150.4; 154.3; 157.7. Найдено, %: С 78.10; Н 4.77; N 13.16. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 78.49; Н 4.70; N 13.08.

3-[[3-(Тиофен-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил]метил]-хиноксалин-2(1H)-он (4d) и 3-[[5-(тиофен-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-3-ил]метил]хиноксалин-2(1H)-он (5d). Выход 107 мг (77%). Желтый порошок. Т. пл. 223–224 °С. Осадок представляет собой смесь изомеров **A-4d**:**B-4d**:**A-5d**:**B-5d** в соотношении 60:7:10:23. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер A-4d**: 4.23 (2H, с, CH_2); 6.51 (1H, с, Н-4 Pz); 7.01 (1H, д, д, $J = 4.7$, $J = 3.8$, Н-4 Th); 7.23 (1H, т, д, $J = 7.5$, $J = 1.1$, Н-6 Qn); 7.24–7.34 (3H, м, Н Qn, Н Th, Н Ph); 7.36–7.54 (4H, м, Н Qn, Н Th, Н Ph); 7.64 (2H, д, д, $J = 7.6$, Н-2,6 Ph); 7.68 (1H, д, $J = 8.1$, Н-5 Qn); 12.41 (1H, с, NH).

3-[[5-(Трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол-3-ил]метил]хиноксалин-2(1H)-он (5e). После кипячения реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 2 сут. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают EtOH. Выход 57 мг (43%). Желтые кристаллы. Т. пл. 238–239 °С. Осадок представляет собой смесь двух таутомеров **A-5e** (26%) и **B-5e** (74%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3037, 2998, 1676, 1634, 1500, 1410, 1123. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер A-5e**: 4.22 (2H, с, CH_2); 7.05 (1H, с, Н-4 Pz); 7.25–7.34 (2H, м, Н Qn); 7.45–7.57 (6H, м, Н Qn, Н Ph); 7.74 (1H, д, д, $J = 8.1$, $J = 1.2$, Н-5 Qn); 12.45 (1H, с, NH). **Таутомер B-5e**: 6.25 (1H, с, =CH–); 6.83 (1H, д, $J = 7.3$, Н-8 Qn); 6.85 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 1.3$, Н-6 Qn); 6.93 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 1.3$, Н-7 Qn); 6.97 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 1.2$, Н-5 Qn); 7.30 (1H, с, Н-4 Pz); 7.60 (1H, т, т, $J = 7.2$, $J = 1.5$, Н-4 Ph); 7.64 (2H, т, $J = 7.6$, Н-3,5 Ph); 7.69 (2H, д, $J = 7.6$, Н-2,6 Ph); 9.97 (1H, с, NH); 11.23 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: **Таутомер A-5e**: 106.2 (с, CF_3). **Таутомер B-5e**: 106.3 (с, CF_3). Найдено, %: С 61.49; Н 3.56; N 15.07. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 61.62; Н 3.54; N 15.13.

3-[[3-Метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил]метил]хиноксалин-2(1H)-он (4f). После кипячения реакционную смесь разбавляют 6 мл H_2O . Осадок отфильтровывают и промывают водным EtOH (1:1). Выход 50 мг (44%). Серый порошок. Т. пл. 179–180 °С. Соединение представляет собой смесь таутомеров **A-4f** (88%) и **B-4f** (12%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3007, 2898, 2832, 1673, 1503, 748. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер A-4f**: 2.18 (3H, с, CH_3); 4.16 (2H, с, CH_2); 5.98 (1H, с, Н-4 Pz); 7.24 (1H, т, д, $J = 7.8$, $J = 1.1$, Н-6 Qn); 7.28 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 0.9$, Н-8 Qn); 7.36 (1H, т, т, $J = 7.4$, $J = 1.1$, Н-4 Ph); 7.41–7.49 (3H, м, Н-7 Qn, Н-3,5 Ph); 7.55 (2H, д, д, $J = 7.9$, Н-2,6 Ph); 7.66 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.1$, Н-5 Qn); 12.36 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.:

13.3; 30.1; 106.9; 115.3; 123.2; 124.7; 127.3; 128.3; 129.0; 129.9; 131.5; 131.9; 139.1; 139.6; 147.9; 154.2; 157.9. Найдено, %: С 72.01; Н 5.20; N 17.30. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 72.13; Н 5.10; N 17.71.

3-[[3-Фенилизоксазол-5-ил]метил]хиноксалин-2(1H)-он (A-6a). Выход 88 мг (79%). Желтые кристаллы. Т. пл. 226–227 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3009, 2966, 2891, 2842, 1660, 1613, 761. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.39 (2H, с, CH_2); 6.93 (1H, с, Н-4 Is); 7.31 (1H, т, д, $J = 7.7$, $J = 1.2$, Н-6 Qn); 7.33 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.1$, Н-8 Qn); 7.46–7.51 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.54 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 1.3$, Н-7 Qn); 7.76 (1H, д, д, $J = 8.1$, $J = 1.0$, Н-5 Qn); 7.83–7.89 (2H, м, Н-2,6 Ph); 12.53 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.9; 100.9; 115.4; 123.3; 126.5; 128.4; 128.7; 129.0; 130.1; 130.2; 131.5; 132.1; 154.2; 156.3; 161.9; 169.4. Найдено, %: С 70.42; Н 4.30; N 13.57. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.23; Н 4.42; N 13.65.

3-[[3-(4-Хлорфенил)изоксазол-5-ил]метил]хиноксалин-2(1H)-он (6b). Выход 67 мг (54%). Желтые кристаллы. Т. пл. 227–228 °С. Соединение представляет собой смесь двух таутомеров **A-6b** (70%) и **B-6b** (30%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3010, 2987, 2845, 1661, 1610, 1428, 755. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер A-6b**: 4.39 (2H, с, CH_2); 6.97 (1H, с, Н-4 Is); 7.30 (1H, т, д, $J = 7.8$, $J = 1.2$, Н-6 Qn); 7.33 (1H, д, $J = 8.3$, Н-8 Qn); 7.54 (1H, т, д, $J = 7.8$, $J = 1.2$, Н-7 Qn); 7.57 (2H, д, $J = 8.7$, Н-3,5 Ar); 7.76 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 1.0$, Н-5 Qn); 7.90 (2H, д, $J = 8.7$, Н-2,6 Ar); 12.55 (1H, с, NH). **Таутомер B-6b**: 6.29 (1H, с, =CH–); 6.93 (1H, т, д, $J = 7.5$, $J = 1.0$, Н-6 Qn); 6.99–7.04 (2H, м, Н-7,8 Qn); 7.17 (1H, с, Н-4 Is); 7.44 (1H, д, $J = 7.5$, Н-5 Qn); 7.63 (2H, д, $J = 8.6$, Н-3,5 Ar); 7.93 (2H, д, $J = 8.6$, Н-2,6 Ar); 9.44 (1H, с, NH); 11.43 (1H, с, NH). Найдено, %: С 63.17; Н 3.68; N 12.23. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 63.17; Н 3.68; N 12.28.

3-[[3-(Нафт-2-ил)изоксазол-5-ил]метил]хиноксалин-2(1H)-он (6c) и 3-[[5-(нафт-2-ил)изоксазол-3-ил]метил]хиноксалин-2(1H)-он (7c). Выход 75 мг (59%). Желтые кристаллы. Т. пл. 219–220 °С. С осадок представляет собой смесь изомеров **A-6c**:**B-6c**:**A-7c**:**B-7c** в соотношении 60:22:11:7. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер A-6c**: 4.43 (2H, с, CH_2); 7.06 (1H, с, Н-4 Is); 7.32 (1H, т, д, $J = 7.5$, $J = 1.0$, Н-6 Qn); 7.35 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 0.8$, Н-8 Qn); 7.55 (1H, т, д, $J = 7.7$, $J = 1.2$, Н-7 Qn); 7.57–7.65 (2H, м, Н Naph); 7.79 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 0.9$, Н-5 Qn); 7.95–8.15 (4H, м, Н Naph); 8.46 (1H, с, Н-1 Naph); 12.57 (1H, с, NH). **Таутомер B-6c**: 6.33 (1H, с, =CH–); 6.93 (1H, т, $J = 7.3$, Н-6 Qn); 6.99–7.07 (2H, м, Н-7,8 Qn); 7.30 (1H, с, Н-4 Is); 7.47 (1H, д, $J = 7.9$, Н-5 Qn); 7.57–7.65 (2H, м, Н Naph); 7.95–8.15 (4H, м, Н Naph); 8.48 (1H, с, Н-1 Naph); 9.47 (1H, с, NH); 11.44 (1H, с, NH).

Смесь **3-[[3-(тиофен-2-ил)изоксазол-5-ил]метил]хиноксалин-2(1H)-она (6d) и 3-[[5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-ил]метил]хиноксалин-2(1H)-она (7d)**. Выход 45 мг (40%). Желтый порошок. Т. пл. 245–250 °С. Осадок представляет собой смесь изомеров **A-6d**:**B-6d**:**A-7d**:**B-7d** в соотношении 27:31:17:25.

3-[(3-Метилизоксазол-5-ил)метил]хиноксалин-2(1H)-он (6f). Выход 58 мг (67%). Оранжевые кристаллы. Т. пл. 223–224 °С. Соединение представляет собой смесь двух таутомеров **A-6f** (73%) и **B-6f** (27%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3311, 2977, 1657, 1634, 1608, 736. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): **Таутомер A-6f**: 2.21 (3H, с, CH_3); 4.24 (2H, с, CH_2); 6.10 (1H, с, H-4 Is); 7.24 (1H, т. д, *J* = 7.7, *J* = 1.0, H-6 Qn); 7.30 (1H, д, *J* = 8.1, H-8 Qn); 7.45 (1H, т. д, *J* = 7.7, *J* = 1.1, H-7 Qn); 7.69 (1H, д, *J* = 8.0, H-5 Qn); 12.46 (1H, с, NH). **Таутомер B-6f**: 2.27 (3H, с, CH_3); 6.17 (1H, с, =CH–); 6.30 (1H, с, H-4 Is); 6.82 (1H, т. д, *J* = 7.7, *J* = 1.1, H-6 Qn); 6.91 (1H, т. д, *J* = 7.8, *J* = 1.1, H-7 Qn); 6.95 (1H, д. д, *J* = 7.8, *J* = 1.1, H-8 Qn); 7.29–7.34 (1H, м, H-5 Qn); 9.08 (1H, с, NH); 11.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.9; 30.6; 103.5; 115.4; 123.3; 128.3; 130.2; 131.4; 132.1; 154.2; 156.4; 159.5; 168.0. Найдено, %: С 64.37; Н 4.65; N 17.14. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.72; Н 4.60; N 17.42.

Синтез 3-[(3-R-1H-пиразол-5-ил)метил]хиноксалин-2-онов 9a,e (общая методика). Смесь 0.36 ммоль бензодиазепина **1a,e** и 57 мг (0.54 ммоль) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ в 4 мл EtOH кипятят в течение 5 ч, после чего реакционную смесь охлаждают, разбавляют 4 мл H_2O . Осадок отфильтровывают, промывают водным EtOH (1:1) и высушивают.

3-[(3-Фенил-1H-пиразол-5-ил)метил]хиноксалин-2(1H)-он (9a). Выход 61 мг (54%). Серый порошок. Т. пл. 265–267 °С. Соединение представляет собой смесь двух таутомеров **A-9a** (38%) и **B-9a** (62%). После перекристаллизации из водного EtOH (1:1): **A-9a:B-9a** = 90:10. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3255, 3002, 1667, 1551, 751. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): **Таутомер A-9a**: 4.18 (2H, с, CH_2); 6.53 (1H, с, H-4 Pz); 7.25–7.30 (2H, м, H-6 Qn, H-4 Ph); 7.31 (1H, д. д, *J* = 8.0, *J* = 1.2, H-8 Qn); 7.34–7.42 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.51 (1H, т. д, *J* = 7.8, *J* = 1.2, H-7 Qn); 7.74 (3H, д, *J* = 7.8, *J* = 1.1, H-5 Qn, H-2,6 Ph); 12.42 (1H, с, NH Qn); 13.00–14.00 (1H, уш. с, NH Pz). **Таутомер B-9a**: 6.21 (1H, с, =CH–); 6.82 (1H, т. д, *J* = 7.4, *J* = 1.6, H-6 Qn); 6.83 (1H, с, H-4 Pz); 6.92 (1H, т, *J* = 8.0, H-7 Qn); 6.95 (1H, д, *J* = 7.3, H-8 Qn); 6.96 (1H, д. д, *J* = 7.6, *J* = 1.2, H-5 Qn); 7.34–7.42 (1H, м, H-4 Ph); 7.48 (2H, т, *J* = 7.8, H-3,5 Ph); 7.80 (2H, д, *J* = 7.8, H-2,6 Ph); 10.30 (1H, уш. с, NH Qn); 11.02 (1H, с, NH Qn); 13.00–14.00 (1H, уш. с, NH Pz). Найдено, %: С 69.23; Н 4.77; N 18.25. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 69.44; Н 4.86; N 18.00.

3-[[3-(Трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]метил]хиноксалин-2(1H)-он (9e). Выход 71 мг (67%). Белый порошок. Т. пл. >330 °С (т. пл. >300 °С).^{6b} Соединение представляет собой смесь двух таутомеров **A-9e** (90%) и **B-9e** (10%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): **Таутомер A-9e**: 4.21 (2H, с, CH_2); 6.40 (1H, с, H-4 Pz); 7.23 (1H, т. д, *J* = 7.7, *J* = 1.1, H-6 Qn); 7.30 (1H, д. д, *J* = 7.9, *J* = 1.1, H-8 Qn); 7.44 (1H, т. д, *J* = 7.8, *J* = 1.1, H-7 Qn); 7.69 (1H, д, *J* = 7.9, H-5 Qn); 12.43 (1H, с, NH Qn); 13.34 (1H, с, NH Pz). **Таутомер B-9e**: 6.30 (1H, с, =CH–); 6.76 (1H, т, *J* = 8.1, H-6 Qn); 6.88 (1H, д, *J* = 7.6, H-8 Qn); 6.92 (1H, т, *J* = 7.6, H-7 Qn); 8.62 (1H, с, NH Qn); 11.00 (1H, с, NH Qn); остальные сигналы маскируются.

Синтез 3-[(3-R-1H-пиразол-5-ил)метил]хиноксалин-2-онов 9b–d (общая методика). Смесь 0.36 ммоль бензодиазепина **1b–d** и 59 мг (0.54 ммоль) гидрохлорида тиосемикарбазида в 6 мл EtOH кипятят в течение 5–24 ч, после чего реакционную смесь охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают водным EtOH (1:1) и высушивают.

3-[(3-(4-Хлорфенил)-1H-пиразол-5-ил)метил]хиноксалин-2(1H)-он (9b). Выход 74 мг (61%). Серый порошок. Т. пл. 308–310 °С. Соединение представляет собой смесь двух таутомеров **A-9b** (52%) и **B-9b** (48%). После перекристаллизации из водного EtOH (1:1): **A-9b:B-9b** = 90:10. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3319, 3233, 2968, 2889, 1659, 1549, 753. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): **Таутомер A-9b**: 4.16 (2H, с, CH_2); 6.48 (1H, с, H-4 Pz); 7.25 (1H, т, *J* = 7.6, H-6 Qn); 7.29 (1H, д, *J* = 8.0, H-8 Qn); 7.37 (2H, д, *J* = 8.1, H-3,5 Ar); 7.46 (1H, т, *J* = 7.6, H-7 Qn); 7.71 (2H, д, *J* = 8.1, H-2,6 Ar); 7.72 (1H, д, *J* = 7.6, H-5 Qn); 12.39 (1H, с, NH Qn); 12.77 (1H, с, NH Pz). **Таутомер B-9b**: 6.15 (1H, с, =CH–); 6.68 (1H, с, H-4 Pz); 6.74 (1H, т, *J* = 7.5, H-6 Qn); 6.80–6.96 (1H, уш. с, H-7 Qn); 6.88 (1H, д, *J* = 7.3, H-8 Qn); 6.93 (1H, д, *J* = 8.0, H-5 Qn); 7.44 (2H, д, *J* = 8.2, H-3,5 Ar); 7.80 (2H, д, *J* = 8.2, H-2,6 Ar); 10.35 (1H, с, NH Qn); 10.90 (1H, с, NH Qn); 11.50–14.00 (1H, уш. с, NH Pz). Найдено, %: С 64.12; Н 3.75; N 16.55. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 64.19; Н 3.89; N 16.64.

3-[(3-(Нафт-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)метил]хиноксалин-2(1H)-он (9c). Выход 84 мг (65%). Белый порошок. Т. пл. 266–267 °С. Соединение представляет собой смесь двух таутомеров **A-9c** (44%) и **B-9c** (56%). После перекристаллизации из водного EtOH (1:1): **A-9c:B-9c** = 100:0. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3263, 2820, 2763, 1668, 1557, 787. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): **Таутомер A-9c**: 4.20 (2H, с, CH_2); 6.57 (1H, с, H-4 Pz); 7.24 (1H, т. д, *J* = 7.7, *J* = 1.2, H-6 Qn); 7.27 (1H, д. д, *J* = 8.0, *J* = 0.8, H-8 Qn); 7.36–7.55 (3H, м, H-7 Qn, H Naph); 7.73 (1H, д. д, *J* = 8.2, *J* = 1.1, H-5 Qn); 7.78–8.00 (4H, м, H Naph); 8.17 (1H, с, H-1 Naph); 12.38 (1H, с, NH Qn); 13.49 (1H, уш. с, NH Pz). **Таутомер B-9c**: 6.20 (1H, с, =CH–); 6.75 (1H, т, *J* = 8.0, H-6 Qn); 6.79 (1H, уш. с, H-4 Pz); 6.83–6.97 (1H, уш. с, H-7 Qn); 6.90 (1H, д, *J* = 6.9, H-8 Qn); 6.94 (1H, д, *J* = 7.9, H-5 Qn); 7.39–7.47 (2H, м, H Naph); 7.79–7.97 (4H, м, H Naph); 8.30 (1H, с, H-1 Naph); 10.39 (1H, с, NH Qn); 10.91 (1H, с, NH Qn); сигнал протона NH Pz не обнаружен. Найдено, %: С 74.31; Н 4.59; N 15.68. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 74.04; Н 4.66; N 15.70.

3-[[3-(Тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]метил]хиноксалин-2(1H)-он (9d). Выход 83 мг (75%). Желтый порошок. Т. пл. 267–268 °С. Осадок представляет собой смесь таутомеров **A-9d** (60%) и **B-9d** (40%). После перекристаллизации из водного EtOH (1:1): **A-9d:B-9d** = 100:0. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3232, 2842, 1665, 752, 707. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): **Таутомер A-9d**: 4.16 (2H, с, CH_2); 6.30 (1H, с, H-4 Pz); 6.98 (1H, т, *J* = 4.0, H-4 Th); 7.23–7.27 (3H, м, H-6 Qn, H-3,5 Th); 7.29 (1H, д, *J* = 8.1, H-8 Qn); 7.43 (1H, т, *J* = 7.3, H-7 Qn); 7.70 (1H, д, *J* = 7.8, H-5 Qn); 12.38 (1H, с,

NH Qn); 12.59 (1H, с, NH Pz). **Таутомер В-9d**: 6.15 (1H, с, =CH–); 6.50 (1H, уш. с, Н-4 Pz); 6.77 (1H, т, $J = 8.2$, Н-6 Qn); 6.81–6.95 (1H, уш. с, Н-7 Qn); 6.91 (1H, д, $J = 7.9$, Н-8 Qn); 6.93 (1H, д, $J = 7.9$, Н-5 Qn); 7.12 (1H, д, д, $J = 5.0$, $J = 3.9$ Н-4 Th); 7.33 (1H, д, $J = 5.0$, Н-5 Th); 10.34 (1H, с, NH Qn); 10.96 (1H, с, NH Qn); 13.44 (1H, с, NH Pz); сигнал протона Н-3 Th маскируется. Найдено, %: С 62.02; Н 3.79; N 18.13. $C_{16}H_{12}NOS$. Вычислено, %: С 62.32; Н 3.92; N 18.11.

Синтез дикетохиноксалинов 10а–е (общая методика). Раствор 0.5 ммоль бензодиазепина **1а–е** в 6 мл водной HCl кипятят в течение 4–10 ч, после чего реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают.

(Z)-3-[(Z)-4-Гидрокси-2-оксо-4-фенилбут-3-енилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он (10а). Выход 101 мг (66%). Красный порошок. Т. пл. 265–266 °С (т. пл. 248 °С).^{6а} Осадок представляет собой смесь таутомеров енол-**10а** (92%) и кето-**10а** (8%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2857, 1680, 1590, 1434, 1395, 742. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер енол-10а**: 6.10 (1H, с, =CH–); 6.54 (1H, с, =CH–); 7.07–7.14 (3H, м, Н Qn); 7.47–7.57 (4H, м, Н Qn, Н-3,4,5 Ph); 7.89 (2H, д, $J = 7.1$, Н-2,6 Ph); 11.90 (1H, с, NHCO); 12.34 (1H, с, NH); 16.20 (1H, уш. с, OH). **Таутомер кето-10а**: 4.29 (2H, с, CH_2); 6.18 (1H, с, =CH–); 7.05–7.15 (3H, м, Н Qn); 7.43 (1H, д, $J = 7.3$, Н-5 Qn); 7.47–7.57 (2H, м, Н-3,5 Ph); 7.65 (1H, т. т, $J = 7.4$, $J = 1.3$, Н-4 Ph); 8.00 (2H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.0$, Н-2,6 Ph); 11.96 (1H, с, NHCO); 12.84 (1H, с, NH).

(Z)-3-[(Z)-4-Гидрокси-2-оксо-4-(4-хлорфенил)бут-3-енилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он (10b). Выход 105 мг (62%). Красный порошок. Т. пл. 262–263 °С. Осадок представляет собой смесь таутомеров енол-**10b** (88%) и кето-**10b** (12%). ИК спектр соответствует литературным данным.⁴ Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер енол-10b**: 6.05 (1H, с, =CH–); 6.42 (1H, с, =CH–); 7.03–7.09 (2H, м, Н Qn); 7.11 (1H, т. д, $J = 7.3$, $J = 2.3$, Н-7 Qn); 7.36 (1H, д, д, $J = 7.1$, $J = 2.0$, Н-5 Qn); 7.48 (2H, д, $J = 8.6$, Н-3,5 Ar); 7.89 (2H, д, $J = 8.6$, Н-2,6 Ar); 11.83 (1H, с, NHCO); 12.42 (1H, с, NH); 15.88–16.10 (1H, уш. с, OH). **Таутомер кето-10b**: 4.23 (2H, с, CH_2); 6.15 (1H, с, =CH–); 7.43 (2H, д, $J = 8.3$, Н-3,5 Ph); 7.99 (2H, д, $J = 8.3$, Н-2,6 Ph); 11.93 (1H, с, NHCO); 12.90 (1H, с, NH); протоны хиноксалинового цикла маскируются.

(Z)-3-[(Z)-4-Гидрокси-4-(нафт-2-ил)-2-оксобут-3-енилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он (10с). Выход 141 мг (79%). Красный порошок. Т. пл. 279–280 °С (т. пл. 279–280 °С).⁴ Осадок представляет собой смесь таутомеров енол-**10с** (88%) и кето-**10с** (12%). ИК спектр соответствует литературным данным.⁴ Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер енол-10с**: 6.15 (1H, с, =CH–); 6.73 (1H, с, =CH–); 7.08–7.16 (3H, м, Н Qn); 7.50–7.56 (1H, м, Н-5 Qn); 7.56–7.75 (2H, м, Н Naph); 7.95–8.05 (3H, м, Н Naph); 8.08 (1H, д, $J = 7.3$, Н Naph); 8.55 (1H, с, Н-1 Naph); 11.92 (1H, с, NHCO); 12.38 (1H, с, NH); 16.27 (1H, с, OH). **Таутомер кето-10с**: 4.36 (2H, с, CH_2); 6.21 (1H, с, =CH–); 7.00–8.15 (8H, м, Н Qn, Н Naph); 8.19 (1H, д, $J = 8.7$, Н-3 Naph); 8.35 (1H, д, д,

$J = 8.7$, $J = 2.0$, Н-4 Naph); 8.67 (1H, с, Н-1 Naph); 11.92 (1H, с, NHCO); 12.94 (1H, с, NH).

(Z)-3-[(Z)-4-Гидрокси-2-оксо-4-(тиофен-2-ил)-3,4-дигидробут-3-енилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он (10d). Выход 65 мг (41%). Красный порошок. Т. пл. 252–253 °С. Осадок представляет собой смесь таутомеров енол-**10d** (60%) и кето-**10d** (40%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3008, 2893, 1670, 1595, 1415, 708. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер енол-10d**: 5.98 (1H, с, =CH–); 6.27 (1H, с, =CH–); 7.00–7.13 (3H, м, Н Qn); 7.17 (1H, т, $J = 4.4$, Н-4 Th); 7.36–7.41 (1H, м, Н-5 Qn); 7.74–7.78 (2H, м, Н-3,5 Th); 11.80 (1H, с, NHCO); 12.11 (1H, с, NH); 16.10–16.40 (1H, уш. с, OH). **Таутомер кето-10d**: 4.14 (2H, с, CH_2); 6.15 (1H, с, =CH–); 7.21 (1H, т, $J = 4.8$, Н-4 Th); 7.32–7.38 (1H, м, Н-5 Qn); 7.92–7.97 (2H, м, Н-3,5 Th); 11.92 (1H, с, NHCO); 12.93 (1H, с, NH). Найдено, %: С 60.02; Н 3.68; N 8.82. $C_{16}H_{12}N_2O_3 \cdot 0.33H_2O$. Вычислено, %: С 60.38; Н 4.01; N 8.80.

(Z)-3-[(Z)-4-Гидрокси-2-оксо-5,5,5-трифторпент-3-енилиден]-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он (10е). Выход 98 мг (66%). Красный порошок. Т. пл. 280–281 °С (т. пл. 272–273 °С).^{6б} Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.10 (1H, с, =CH–); 6.20 (1H, с, =CH–); 7.05–7.20 (3H, м, Н Qn); 7.57 (1H, д, $J = 7.3$, Н-5 Qn); 12.12 (1H, с, NHCO); 12.52 (1H, с, NH); сигнал протона OH не обнаружен.

Синтез 3-(гетарилметил)хиноксалин-2-онов 4а,е, 5а, 6е, 11е из дикетохиноксалинов 10а,е (общая методика). Смесь 0.36 ммоль дикетохиноксалина **10а,е** и 0.54 ммоль гидрохлорида бинуклеофила в 3 мл EtOH кипятят в течение 2–24 ч, после чего реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают.

Смесь 3-[(1,5-дифенил-1H-пиразол-3-ил)метил]хиноксалин-2(1H)-она (5а) и 3-[(1,5-дифенил-1H-пиразол-3-ил)метил]хиноксалин-2(1H)-она (4а). Выход 91 мг (67%). Белый порошок. Осадок представляет собой смесь изомеров **А-4а:А-5а:В-5а** в соотношении 84:7:9. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер В-5а**: 6.23 (1H, с, =CH–); 6.77 (1H, с, Н-4 Pz); 6.83 (1H, т. д, $J = 7.5$, $J = 1.2$, Н-6 Qn); 6.86 (1H, д, $J = 7.4$, Н-8 Qn); 6.95 (1H, т. д, $J = 7.8$, $J = 1.5$, Н-7 Qn); 6.97 (1H, д, $J = 7.7$, Н-5 Qn); 7.25–7.55 (10H, м, Н Ph); 10.36 (1H, с, NH); 11.12 (1H, с, NH).

3-[[3-(Трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил]метил]хиноксалин-2(1H)-он (4е). Выход 92 мг (69%). Желтый порошок. Т. пл. 237–238 °С. Осадок представляет собой смесь двух таутомеров **А-4е** (91%) и **В-4е** (9%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3007, 2965, 2889, 1661, 1503, 1247, 755. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): **Таутомер А-4е**: 4.25 (2H, с, CH_2); 6.64 (1H, с, Н-4 Pz); 7.23 (1H, т. д, $J = 7.7$, $J = 1.2$, Н-6 Qn); 7.29 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 1.1$, Н-8 Qn); 7.45 (1H, т. д, $J = 7.7$, $J = 1.2$, Н-7 Qn); 7.49 (1H, т. т, $J = 7.2$, $J = 1.3$, Н-4 Ph); 7.52 (2H, т, $J = 7.3$, Н-3,5 Ph); 7.61 (2H, д, $J = 7.2$, Н-2,6 Ph); 7.65 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.1$, Н-5 Qn); 12.43 (1H, с, NH). **Таутомер В-4е**: 6.05 (1H, с, =CH–); 6.79 (1H, т. д, $J = 7.7$, $J = 1.2$, Н-6 Qn); 6.87–6.97 (2H, м, Н-7,8 Qn); 9.01 (1H, с, NH); 11.14 (1H, с, NH); остальные сигналы не обнаружены. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 29.9;

105.4 (к, $^3J_{CF} = 1.2$, C-4 Pz); 115.3; 121.5 (к, $^1J_{CF} = 268.8$, CF₃); 123.2; 125.2; 128.3; 129.0; 129.3; 130.0; 131.4; 131.9; 138.6; 141.0 (к, $^2J_{CF} = 37.3$, C-CF₃); 141.5; 154.0; 157.1. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 102.0 (с, CF₃). Найдено, %: С 61.31; Н 3.46; N 15.16. C₁₉H₁₃F₃N₄O. Вычислено, %: С 61.62; Н 3.54; N 15.13.

3-[(5-Гидрокси-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)метил]хиноксалин-2(1H)-он (11e). После кипячения к реакционной смеси добавляют 5 мл H₂O и осадок отфильтровывают. Выход 71 мг (63%). Желтый порошок. Т. пл. 190–200 °С. Осадок, представляющий собой смесь изомеров **A-6e**:**B-6e**:**A-11e**:**B-11e** в соотношении 23:5:59:13, растворяют в 2 мл EtOH и выдерживают в течение 2 сут при –20 °С. Выпавший осадок соединения **11e** отфильтровывают, фильтрат для повышения выхода разбавляют водой. Выделившееся дополнительное количество продукта перекристаллизовывают из EtOH, как описано выше в данной методике. Общий выход 29 мг (26%). Желтый порошок. Т. пл. 213–214 °С. Осадок представляет собой смесь изомеров **A-11e**:**B-11e** в соотношении 73:27. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3327, 3155, 3011, 2908, 1652, 1562, 1175, 1058. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): **Таутомер A-11e**: 3.21 (1H, д, *J* = 18.7) и 3.60 (1H, д, *J* = 18.7, CH₂ Is); 3.88 (1H, д, *J* = 16.7) и 3.93 (1H, д, *J* = 16.7, IsCH₂Qn); 7.29–7.33 (1H, м, H-6,8 Qn); 7.53 (1H, т. д, *J* = 7.8, *J* = 1.4, H-7 Qn); 7.70 (1H, д. д, *J* = 8.4, *J* = 1.3, H-5 Qn); 8.38 (1H, с, OH); 12.51 (1H, с, NH Qn). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 80.5 (с, CF₃). **Таутомер B-11e**: 3.26 (1H, д, *J* = 18.2) и 3.70 (1H, д, *J* = 18.2, CH₂ Is); 5.74 (1H, с, =CH–); 6.97 (1H, т. д, *J* = 7.5, *J* = 1.3, H-6 Qn); 6.99–7.05 (2H, м, H-7,8 Qn); 7.23 (1H, д. д, *J* = 7.9, *J* = 1.4, H-5 Qn); 8.50 (1H, с, OH); 9.90 (1H, с, NH); 11.50 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 80.9 (с, CF₃). Найдено, %: С 49.75; Н 3.40; N 13.29. C₁₃H₁₀F₃N₃O₃. Вычислено, %: С 49.85; Н 3.22; N 13.42.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-03-31925).

Список литературы

- (a) Mamedov, V. A.; Zhukova, N. A. In *Progress in Heterocyclic Chemistry (Part 1)*; Gribble, G. W.; Joule, J. A., Eds.; Elsevier: Oxford, 2012, vol. 24, p. 55. (b) Li, X.; Yang, K.-H.; Li, W.-L.; Xu, W.-F. *Drugs Future* **2006**, *31*, 979.
- (a) Shaaban, M. A.; Khalil, O. M.; Ahmed, K. R.; Lamie, P. F. *J. Chem. Res.* **2009**, 574. (b) El-Sabbagh, O. I.; El-Sadek, M. E.; Lashine, S. M.; Yassin, S. H.; El-Nabity, S. M. *Med. Chem. Res.* **2009**, *18*, 782. (c) Udilova, N.; Kozlov, A. V.; Bieberschulte, W.; Frei, K.; Ehrenberger, K.; Nohl, H. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *65*, 59. (d) Hassan, S. Y.; Khattab, S. N.; Bekhit, A. A.; Amer, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1753. (e) Khattab, S. N.; Abdel Moneim, S. A. H.; Bekhit, A. A.; Moneim El Massry, A.; Hassan, S. Y.; El-Faham, A.; Emary Ali Ahmed, H.; Amer, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 308. (f) Kobayashi, Y.; Suzuki, Y.; Ogata, T.; Kimachi, T.; Takemoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3299.
- (a) Yao, Q. C.; Lu, X. L.; Xia, M. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 2693. (b) Wu, D. E.; Yao, Q. C.; Xia, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 3287.
- Obydenov, D. L.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 281. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 281.]
- (a) Gaponov, A. A.; Anishchenko, A. A. *Bulletin Dnipropetrovsk University, Series Chemistry* **2013**, *21(20)*, 59. [Вісник Дніпропетровського університету, Серія Хімія **2013**, *21(20)*, 59.] (b) Essassi, E. M.; Lavergne, J.-P.; Viallfont, Ph. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2807. (c) Gaponov, A. A.; Solomko, Z. F.; Bozhanova, N. Ya.; Pantyukh, E. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 836. [Химия гетероцикл. соединений **1989**, 997.] (d) Okovytyy, S. I.; Sviatenko, L. K.; Gaponov, A. O.; Tarabara, I. N.; Kasyan, L. I.; Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 1475. (e) Okovytyy, S. I.; Sviatenko, L. K.; Gaponov, A. O.; Tarabara, I. N.; Kasyan, L. I.; Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 11376.
- (a) Freeman-Davis, J. G.; Hines, M. A.; Mazat-Griffith, C. L.; Beam, C. F. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 201. (b) Obydenov, D. L.; Usachev, B. I. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *141*, 41.
- (a) Özdemiir, M. C.; Özgün, B. *J. Mol. Liq.* **2014**, *200*, 129. (b) Vicentini, C. B.; Manfrini, M.; Mazzanti, M.; Manferdini, M.; Morelli, C. F.; Veronese, A. C. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1285.
- (a) Sosnovskikh, V. Ya.; Sizov, A. Yu.; Usachev, B. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2002**, *51*, 1270. [Изв. АН, Сер. хим. **2002**, 1175.] (b) Thompson, C. M.; Poole, J. L.; Cross, J. L.; Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. *Molecules* **2011**, *16*, 9161. (c) Usachev, B. I.; Obydenov, D. L.; Rösenthaller, G.-V.; Sosnovskikh, V. Y. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *137*, 22. (d) Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Cuñat, A. C.; Villanova, S.; Murguía, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3523.
- (a) Gakh, A. A.; Ugrak, B. I.; Kiseleva, V. V. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1990**, *39*, 1883. [Изв. АН СССР, Сер. хим. **1990**, 2069.] (b) Niculescu-Duvaz, I.; Roman, E.; Whittaker, S. R.; Friedlos, F.; Kirk, R.; Scanlon, I. J.; Davies, L. C.; Niculescu-Duvaz, D.; Marais, R.; Springer, C. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 407. (c) Fensholdt, J.; Thorhauge, J.; Nørremark, B. WO Patent 2005054179. (d) Dolle, F.; Dolci, L.; Valette, H.; Bottlaender, M.; Fournier, D.; Fuseau, C.; Vaufrey, F.; Crouzel, C. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1996**, *38*, 1099. (e) Diana, G. D.; Volkots, D. L.; Nitz, T. J.; Bailey, T. R.; Long, M. A.; Vescio, N.; Aldous, S.; Pevear, D. C.; Dutko, F. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2421.
- Kurasawa, Y.; Suzuki, K.; Nakamura, S.; Moriyama, K.; Takada, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 4752.
- Armand, J.; Armand, Y.; Boulares, L.; Bellec, C.; Pinson, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1519.