

На правах рукописи



Устинов Илья Игоревич

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
5,7-ДИНИТРОХИНОЛИНА**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2021

Работа выполнена на кафедре химии ФГБОУ ВО «Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого» и на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник научного центра «Инновационные химические и биотехнологии» ФГБОУ ВО «Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого» **Атрощенко Юрий Михайлович**

Официальные оппоненты: **Абрамов Игорь Геннадьевич**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой «Общая и физическая химия» ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»

Бастраков Максим Александрович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории ароматических азотсодержащих соединений ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», г. Санкт-Петербург

Защита состоится «25» марта 2021 года в 11⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 созданного на базе ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1, конференц-зал (ауд. 156).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» и на сайте университета <https://kosygin-rgu.ru>

Автореферат диссертации разослан « » 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.144.07
канд. хим. наук, доцент



Кузнецов Д.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность предложенной темы: в настоящее время интерес к гетероциклическим азотсодержащим соединениям продолжает расти. Актуальным направлением является изучение химии производных хинолина – одного из наиболее распространенного представителя класса гетероароматических соединений. Это связано с многообразием их свойств, благодаря чему они нашли широкое применение в различных областях науки и техники, медицине, фармацевтике. Нитрохинолины являются доступными соединениями, среди которых известны противомикробные препараты (нитроксолин, оксамнихин). При этом уделялось недостаточно внимания химии нитропроизводных хинолина, в то время как модификация нитрогрупп открывает возможность получения новых веществ с ценными фармакологическими свойствами. Все это обуславливает актуальность исследования нитрохинолинов.

Цель данной работы заключалась в разработке эффективных методов синтеза новых хинолинсодержащих гетероциклических систем – производных 5,7-динитрохинолина, являющихся потенциально биологически активными соединениями.

Для выполнения поставленной в работе цели необходимо было решить следующие задачи:

- Разработка простых и действенных методов синтеза функциональных производных 5,7-динитро-8-оксихинолина – прекурсоров в построении новых гетероциклических соединений.
- Разработка эффективных малостадийных методов синтеза гетероциклических соединений на основе функциональных производных 5,7-динитрохинолина, в которых нитрохинолиновый фрагмент либо конденсирован с гетероциклом, либо имеет с ним простую С-С или С-Н связь.
- Оценка биологических свойств ряда синтезированных соединений.

Научная новизна работы. Получены σ -комплексы 5,7-динитро-8-оксихинолина с нуклеофилами, протонированием которых впервые синтезированы производные 5,6-дигидрохинолин-8-ола, конденсацией по Манниху получены производные 6,11-диазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекана. Впервые проведено экспериментальное и теоретическое изучение взаимодействия гидридного σ -аддукта 5,7-динитро-8-оксихинолина с ароматическими солями диазония, при этом установлено, что реакция протекает с замещением нитрогруппы на арилазогруппу в положении 5 субстрата. Исследование взаимодействия 5,7-динитро-8-оксихинолина с POCl_3 в среде ДМФ при разных температурах показало, что при 100°C происходит замещение OH - и NO_2 -группы в положении 7, тогда как при 40°C замещения нитрогруппы не наблюдается. Впервые изучено взаимодействие 8-хлор-5,7-динитрохинолина с β -дикарбонильными соединениями (ацетилацетоном, дибензоилметаном, кислотой Мельдрума, барбитуровой кислотой), установлено, что реакция идет селективно с образованием продуктов С-арилрования. Реакцией *N*- и *S*-нуклеофилов с 8-хлор-5,7-динитрохинолином впервые осуществлен синтез ряда гетероциклических структур – 8-пиразолохинолинов, пиридо[2,3-*f*]хиноксалинов, триазоло[4,5-*h*]хинолинов и тиadiaзоло[3,4-*h*]хинолина. Показана возможность замещения нитрогрупп в 5,7-динитрохинолине при его взаимодействии с гипохлоритом натрия в метаноле в присутствии гидроксида калия с образованием 5,7-дихлор-6,8-диметоксихинолина. Изучена активность атомов хлора в 5-нитро-7,8-дихлорхинолине в реакциях с различными нуклеофилами. Установлено, что при взаимодействии с *N*- и *O*-нуклеофилами замещению подвергается атом хлора в положении 8, тогда как реакция с метилмеркаптоацетатом идет с замещением обоих атомов галогена. Впервые осуществлено селективное восстановление 7-нитрогруппы в 5,7-динитро-8-оксихинолине сульфидом натрия, а также молекулярным водородом на Pd/C-катализаторе. На основе полученного 7-амино-5-нитро-8-оксихинолина реакцией ацилирования с последующей циклодегидратацией синтезированы новые 5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолины. Впервые реакцией 5,7-динитро-8-оксихинолина с гидразин гидратом синтезирован 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-он.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены новые данные по синтезу хинолинсодержащих гетероциклических систем и возможности их дальнейшей химической модификации за счет периферийных функциональных групп. Осуществлен синтез 45 новых, не описанных в литературе соединений. Изучена фунгицидная активность ряда синтезированных производных хинолина.

Положения, выносимые на защиту:

- закономерности взаимодействия анионных σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина с кислотами, ароматическими солями диазония и аминокислотами в условиях конденсации Манниха;
- особенности реакции 5,7-динитро-8-оксихинолина с трихлороксидом фосфора при различных температурах;
- закономерности взаимодействия 8-хлор-5,7-динитрохинолина с β -дикарбонильными соединениями;
- синтез гетероциклических соединений на основе продуктов активированного нуклеофильного замещения в 8-хлор-5,7-динитрохинолине;
- реакция замещения нитрогрупп в 5,7-динитрохинолине под действием гипохлорита натрия в метаноле;
- особенности замещения атомов хлора в 5-нитро-7,8-дихлорхинолине;
- реакции селективного восстановления нитрогруппы в положении 7 в 5,7-динитро-8-оксихинолине, синтез 5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолинов на основе 5-нитро-7-аминохинолин-8-ола;
- взаимодействие 5,7-динитро-8-оксихинолина с гидразингидратом с образованием 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-она;
- изучение фунгицидной активности некоторых синтезированных соединений.

Методы исследования: при выполнении диссертационной работы для установления строения синтезированных соединений были использованы методы молекулярной спектроскопии (УФ, ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР, НМРС, HSQC), масс-спектрометрии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа. Квантово-химические расчеты проводили методом DFT/B3LYP и базисных наборов def2-SV(P) и aug-cc-pVDZ.

Степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечивается сходимостью результатов, полученных с помощью практических и теоретических методов, использованием современных методов молекулярной спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Сформулированные в работе выводы подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и рисунках.

Апробация работы. Основные результаты работы были доложены на 10 конференциях различного уровня.

Публикации: по теме диссертации опубликовано 6 работ в журналах, рекомендованных ВАК, из которых в международных системах цитирования *Web of Science* – 2, *Scopus* – 2; 7 статей в прочих научных журналах и 21 работа, опубликованные в материалах научных конференций различного уровня.

Личный вклад автора состоит в планировании и проведении экспериментов, синтезе целевых продуктов, обсуждении и интерпретации полученных данных.

Объем и структура работы: диссертационная работа изложена на 150 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 265 источников. Материал диссертации включает 106 схем, 46 рисунков и 7 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В качестве субстрата для исследований был выбран 5,7-динитро-8-оксихинолин, который легко может быть получен нитрованием доступного 8-оксихинолина.

1. Взаимодействие анионных σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина с электрофильными агентами

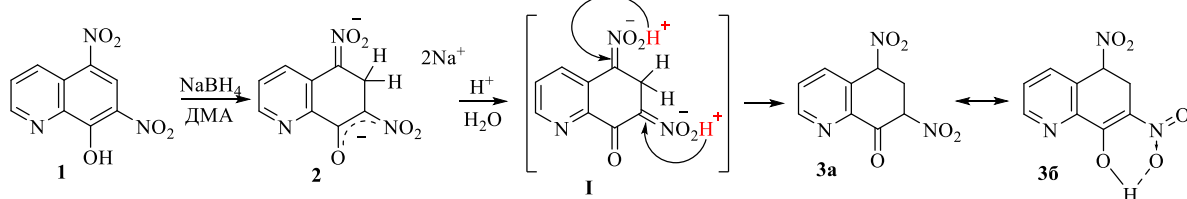
Проведенные ранее на кафедре химии ТГПУ им. Л.Н. Толстого исследования показали, что анионные σ -комплексы полинитроаренов могут выступать в качестве субстратов в различных реакциях с электрофильными агентами за счет своей высокой нуклеофильности. В продолжение указанных исследований в данной работе изучено поведение σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина в реакциях протонирования, аминометилирования и азосочетания.

1.1 Протонирование σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина

Получение гидридного σ -комплекса 5,7-динитро-8-оксихинолина **2** (схема 1) было осуществлено при действии NaBH_4 на соединение **1** в среде ДМА. Реакцию проводили при добавлении небольшого количества 5%-ного раствора Na_2CO_3 , что, во-первых, позволяет проводить реакцию в гомофазных условиях, а во-вторых – снизить скорость гидролиза тетрагидридобората натрия.

Электрофильное протонирование комплекса **2** в воде проводили под действием как минеральных, так и органических кислот при комнатной температуре. Так, при действии на σ -комплекс **2** раствора уксусной или винной кислот с выходом 80% был получен 5,7-динитро-5,6-дигидрохинолин-8-ол (**3a**). При использовании в качестве протонирующего агента минеральной кислоты (H_3PO_4) выход целевого продукта снижался.

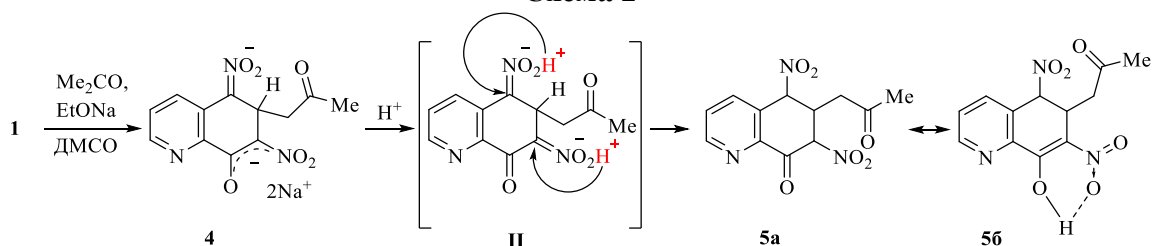
Схема 1



Синтез σ -комплекса **4** (комплекс Яновского) осуществляли взаимодействием 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**) с карбанионом ацетона в ДМСО, который, увеличивая растворимость исходного нитросоединения, способствует протеканию реакции с высоким выходом (схема 2). При использовании таких растворителей, как ацетон или этанол по окончании реакции в реакционной системе обнаруживалось значительное количество исходного соединения. Протонирование комплекса **4** осуществляли также, как и в случае с гидридным σ -комплексом **2** под действием органических кислот. При этом реакция сопровождается образованием изомеров **5a** и **5b** с преобладанием 5,7-динитро-5,6-дигидро-6-(2-оксопропил)хинолин-8-ола (**5**). Реакция протекает с выходом 50%.

Образование целевых продуктов **3** и **5** происходит, вероятно, через стадию первоначальной координации протона с заряженными нитрогруппами комплексов **2**, **4** с образованием *бис-аци*-нитрокислот **I**, **II**, с последующей атакой протона нуклеофильного атома углерода С-5 и переходом в нитроенол (схема 1, 2).

Схема 2

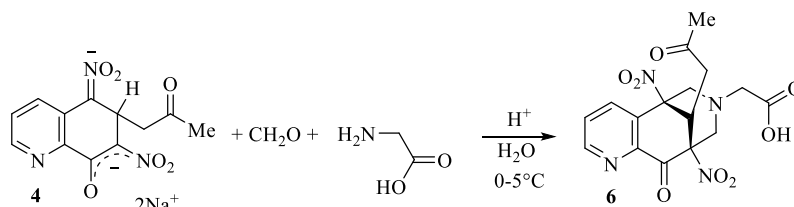


Структура соединений **3**, **5** была изучена с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, а также масс-спектрометрией высокого разрешения.

1.2 Конденсация Манниха σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина

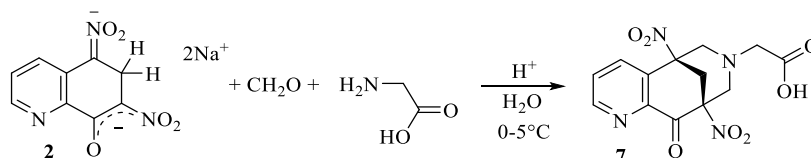
На основе полученного σ -комплекса Яновского 5,7-динитро-8-оксихинолина (**4**) в условиях реакции Манниха было синтезировано производное 6,11-дiazatriцикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекана (**6**), содержащее остаток глицина (схема 3). Поскольку α -аминокислоты являются биологически активными соединениями, то введение их фрагмента в структуру синтезированных соединений повышает вероятность проявления ими физиологических свойств.

Схема 3



Электрофильное аминотетилирование по Манниху проводили внесением смеси формальдегида и глицина к охлаждённому до 5°C раствору комплекса **4**. Реакционную смесь подкисляли 20%-ным раствором ортофосфорной кислоты до pH 4.0, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Для получения производного 6,11-дiazatriцикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекана (**7**) (схема 4), как и в случае комплекса **4**, аддукт **2** растворяли в воде и добавляли аминотетилирующую смесь при охлаждении. Полученную реакционную массу подкисляли ортофосфорной кислотой. Выход продукта **7** составил 78%.

Схема 4

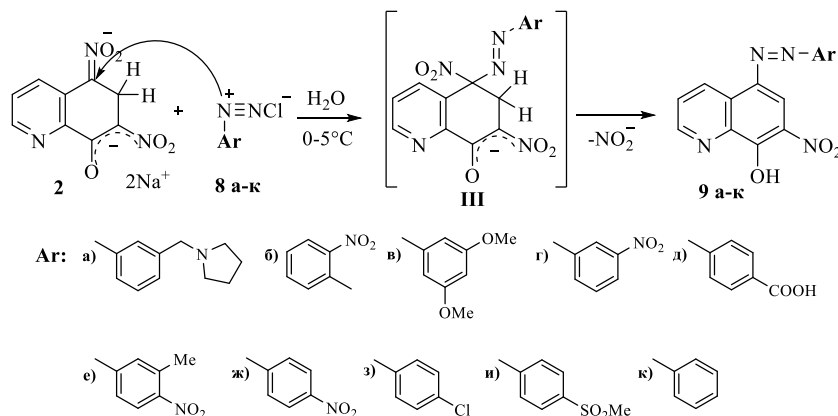


Строение полученных соединений **6**, **7** доказано спектральными методами анализа, а именно, ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрией высокого разрешения.

1.3 Взаимодействие гидридного σ -комплекса 5,7-динитро-8-оксихинолина с ароматическими солями диазония

Азосочетание проводили при температуре 0-5°C смешением водных растворов σ -комплекса **2** и соответствующих солей диазония **8**. По окончании реакции целевые азонитрохинолины образуются в виде аморфных окрашенных осадков **9** (схема 5). Состав и строение азосоединений доказаны методами ЯМР, ИК-спектроскопии, а также масс-спектрометрией высокого разрешения.

Схема 5



Предполагается, что замещение нитрогруппы проходит через стадию С-присоединения диазокатиона к σ -аддукту с образованием интермедиатов **III** (схема 5), которые, отщепляя нитрит-ион, превращаются в продукты реакции **9**. При этом, наиболее вероятно, замещению подвергается нитрогруппа при углероде С-5, который за счет

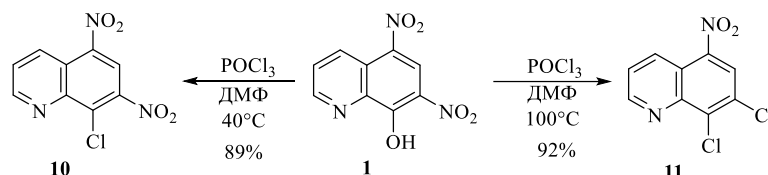
локализации на нем большего отрицательного заряда является наиболее предпочтительным для атаки слабого электрофила – арилдиазокатиона.

Для более точного установления места атаки фенилдиазокатиона были проведены квантово-химические расчеты возможных интермедиатов реакции методом DFT/B3LYP/aug-ss-pVDZ. Расчеты показали, что наиболее термодинамически стабильным является интермедиат, содержащий фенилдиазогруппу в аксиальном положении при атоме углерода С-5. Это объясняется более эффективной делокализацией π -электронной плотности за счет полного сохранения ароматичности аннелированного пиридинового кольца и отсутствия «перекрестного» сопряжения.

2. Нуклеофильные реакции хлорнитрохинолинов и синтез гетероциклов на их основе

Необходимый для исследований 8-хлор-5,7-динитрохинолин (**10**) был получен по модифицированной методике замещением ОН-группы в исходном 5,7-динитро-8-оксихинолине (**1**) (схема 6) под действием трихлороксида фосфора (V) в ДМФ при температуре 40°C. Несмотря на то, что ОН-группа в нуклеофильных процессах является трудноуходящим нуклеофугом, выход соединения **10** составил 89%.

Схема 6

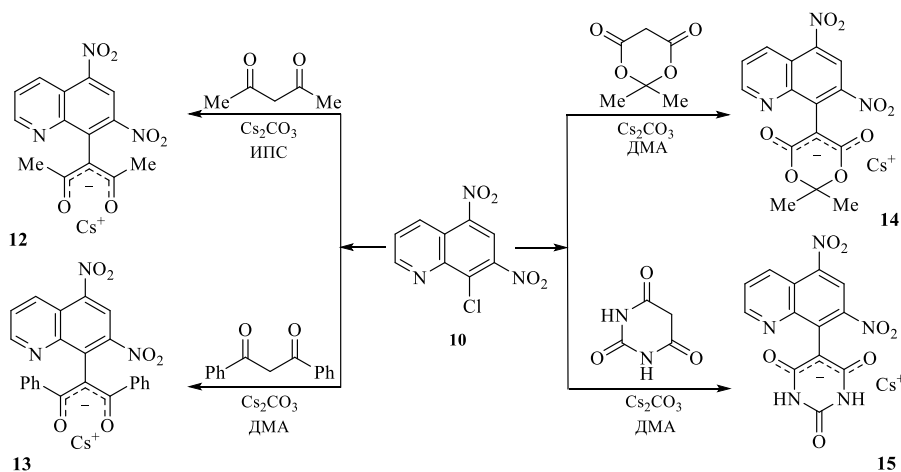


Исследование реакции нуклеофильного галогенирования 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**) под действием системы ДМФ-POCl₃ при разных температурах показало, что при 100°C происходит замещение не только ОН-группы, но и 7-NO₂-группы, в результате чего был получен 7,8-дихлор-5-нитрохинолин (**11**) с выходом 92%. Строение соединений **10** и **11** было доказано методами молекулярной спектроскопии.

2.1 Особенности взаимодействия 8-хлор-5,7-динитрохинолина с β -дикарбонильными соединениями

Следующим этапом исследования было изучение взаимодействия 8-хлор-5,7-динитрохинолина (**10**) с β -дикарбонильными соединениями, которые являясь амбидентными реагентами, могут давать продукты *C*- и *O*-арилрования. При взаимодействии 8-хлор-5,7-динитрохинолина (**10**) с 1,3-дикетонами в ДМА в присутствии карбоната цезия были получены соответствующие продукты *C*-замещения в виде цезиевых солей: 3-(5,7-динитрохинолин-8-ил)пентан-2,4-дион (**12**), 2-(5,7-динитрохинолин-8-ил)-1,3-дифенилпропан-1,3-дион (**13**), 5-(5,7-динитрохинолин-8-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (**14**) и 5-(5,7-динитрохинолин-8-ил)пиримидин-2,4,6-трион (**15**) (схема 7). Продуктов *O*-арилрования при этом обнаружено не было.

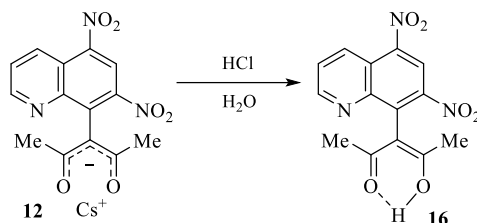
Схема 7



Исследования показали, что при использовании органического основания - триэтиламина ни с одной из СН-кислот реакция не идет. В то же время реакция с кислотой Мельдрума может протекать и без использования основания.

При обработке водного раствора соли **12** концентрированной соляной кислотой образуется осадок светло-желтого цвета, анализ которого методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии позволил установить образование енола **16** (схема 8).

Схема 8



Дополнительное подтверждение строения соединения **16** было получено с помощью метода РСА (рис. 1).

2.2 Синтез 8-пиразоло-5,7-динитрохинолинов

С целью введения пиразольного цикла в молекулу динитрохинолина енол **16** подвергали обработке гидрохлоридом гидразина в среде метанола при кипячении. В результате с выходом 50% был получен 8-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5,7-динитрохинолин (**17**) (схема 9).

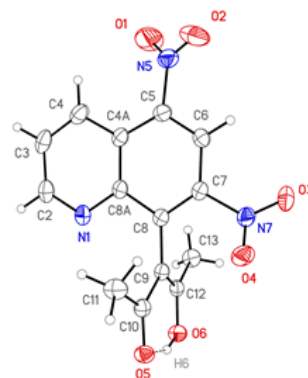
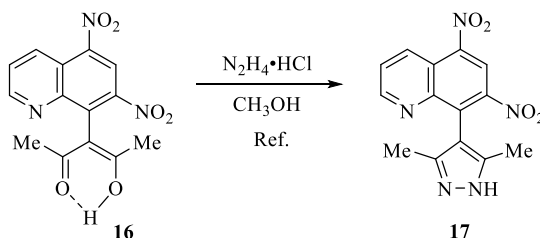
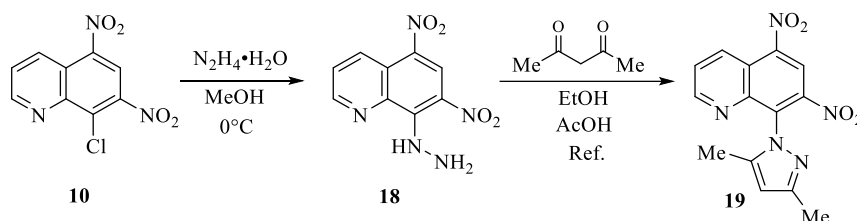
Рис.1. Общий вид молекулы **16**

Схема 9



Для синтеза изомерного пиразолохинолину **17** 8-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-5,7-динитрохинолина (**19**) была разработана следующая схема **10**:

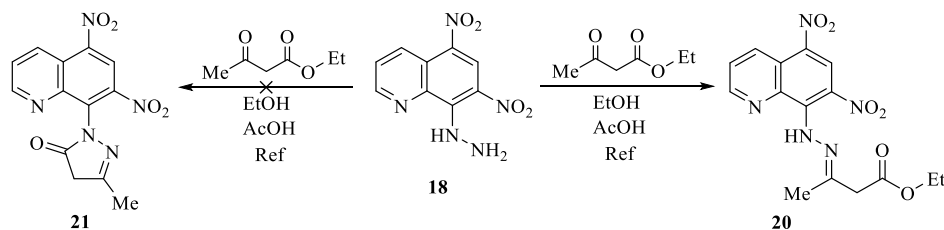
Схема 10



На первой стадии был получен 8-гидразинил-5,7-динитрохинолин (**18**) в результате нуклеофильного аммонолиза 8-хлор-5,7-динитрохинолина (**10**) гидразингидратом в среде метанола при 0°C . Циклизацию полученного динитрохинолилгидразина **18** осуществляли под действием пентан-2,4-диона в присутствии каталитического количества уксусной кислоты при кипячении в метаноле. Выход целевого продукта **19** составил 40%.

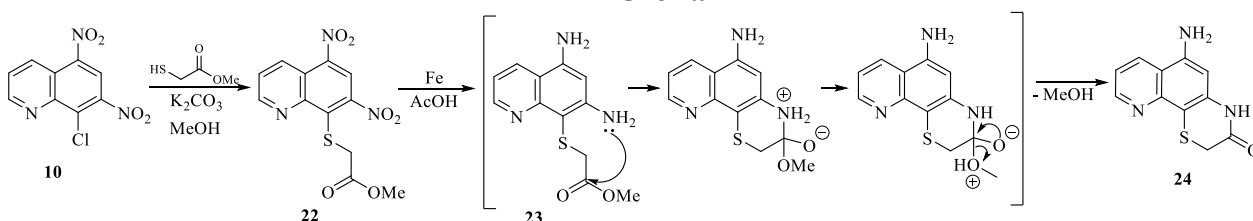
Интересно, что в аналогичной реакции 8-гидразинил-5,7-динитрохинолина (**18**) с ацетоуксусным эфиром был выделен гидразон **20** (схема 11), синтезировать пиразолохинолин **21** не удалось.

Схема 11

2.3 Синтез 6-амино-2*H*-[1,4]тиазино[3,2-*h*]хинолин-3(4*H*)-она

Для получения тиазинохинолинона **24** 8-хлор-5,7-динитрохинолин (**10**) был обработан *S*-нуклеофилом - метилмеркаптоацетатом в метаноле в присутствии карбоната калия с образованием метилдинитрохинолилттиоацетата **22** (схема 12). Восстановление последнего по методу Бешана приводит к образованию соответствующего диамина **23**, который самопроизвольно циклизуется в 6-амино-2*H*-[1,4]тиазино[3,2-*h*]хинолин-3(4*H*)-он (**24**) с выходом 45%.

Схема 12

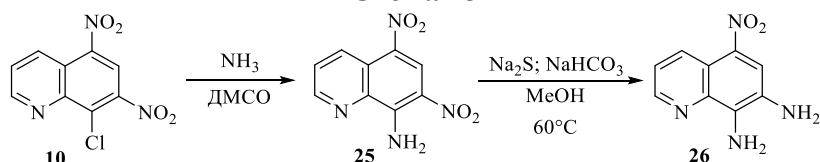


Интересно что изменение условий реакции – повышение температуры и увеличение времени процесса не приводит к росту выхода продукта **24**. В данных условиях происходит ацилирование метил-2-((5,7-диаминохинолин-8-ил)тио)ацетата (**23**) уксусной кислотой до метил-2-((5,7-диацетамидохинолин-8-ил)тио)ацетата, что подтверждается появлением в спектре ЯМР ^1H дополнительных сигналов амидных протонов.

2.4 Синтез гетероциклических систем на основе 5-нитрохинолин-7,8-диамина

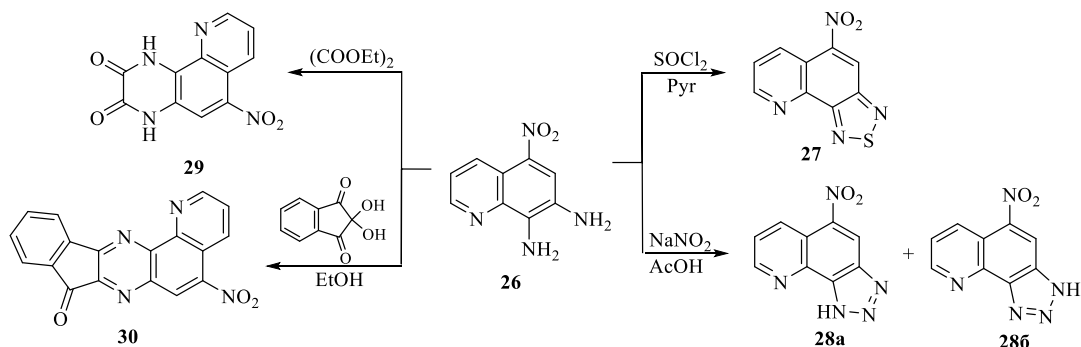
Следующим этапом исследования было изучение возможности использования в синтезе конденсированных азотсодержащих гетероциклов 5-нитрохинолин-7,8-диамина. Исходный 5-нитрохинолин-7,8-диамин (**26**) был синтезирован по схеме 13:

Схема 13



При пропускании аммиака через раствор соединения **10** в ДМСО при комнатной температуре с выходом 97% образуется 5,7-динитрохинолин-8-амин (**25**) (схема 14), который затем восстанавливается сульфидом натрия в метаноле при 60°C до 5-нитрохинолин-7,8-диамина (**26**) с выходом 93%. Далее на основе полученного 5-нитрохинолин-7,8-диамина (**26**) был синтезирован ряд различных гетероциклических соединений (схема 14).

Схема 14

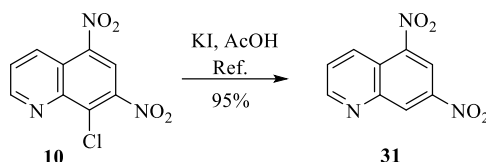


Так, при нагревании диамина **26** с тионилхлоридом в пиридине с выходом 30% образуется 5-нитро-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*h*]хинолин (**27**). Диазотирование соединения **26** в уксусной кислоте приводит к образованию смеси изомерных конденсированных триазолов **28a** и **28b**, о чем свидетельствует двойной набор сигналов протонов в спектре ЯМР ^1H . Пиридохиноксалины **29-30** были синтезированы реакцией 5-нитрохинолин-7,8-диамина (**26**) с соответствующими карбонильными соединениями. Взаимодействием соединения **26** с диэтилоксалатом при 80°C синтезирован 6-нитро-1,4-дигидропиrido[2,3-*f*]хиноксалин-2,3-дион (**29**) с выходом 53%, а кипячением с нингидрином в этаноле в течении 4 часов был получен пиридохиноксалин **30** с выходом 78%. Строение соединений **27-30** доказано спектральными методами.

2.5 Синтез и реакции 5,7-динитрохинолина

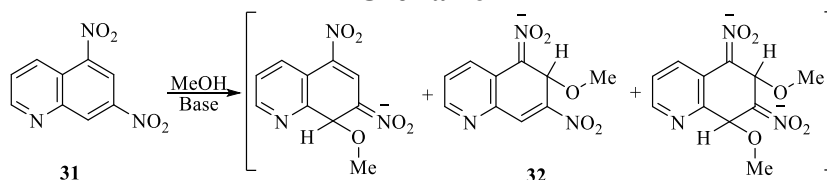
5,7-Динитрохинолин (**31**) был синтезирован восстановлением 8-хлор-5,7-динитрохинолина (**10**) избытком KI в среде уксусной кислоты (схема 15). По окончании реакции полученную смесь выливали в раствор тиосульфата натрия, который восстанавливает выделяющийся в процессе молекулярный йод, что приводит к образованию 5,7-динитрохинолина (**31**) высокой степени чистоты с выходом 95%.

Схема 15



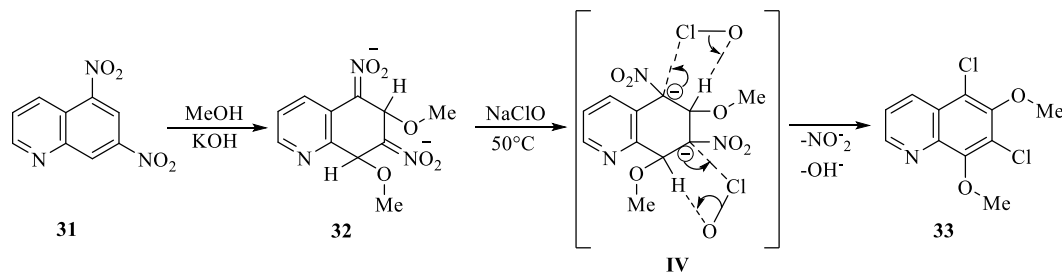
5,7-Динитрохинолин (**31**) проявил достаточно высокую реакционную способность в реакции с метоксид-анионом. Как показали исследования методом ЯМР-спектроскопии реакция протекает одновременно по C-6 и C-8 атомам углерода (схема 16). Состав продукта, выделенного после реакции по результатам ЯМР спектроскопии, представляет собой смесь из трех анионных интермедиатов **32**, предположительно следующего строения:

Схема 16



Неожиданное направление принимает данная реакция, если ее проводить с использованием гипохлорита натрия, который порциями добавляют к нагретой до 50°C спиртовой смеси 5,7-динитрохинолина и гидроксида калия – после охлаждения выпадает белый осадок 5,7-дихлор-6,8-диметоксихинолина (**33**) (схема 17). В результате реакции алкоксид-анионы входят в положения 6 и 8, а нитрогруппы замещаются на атомы хлора. Выход продукта составил 50%.

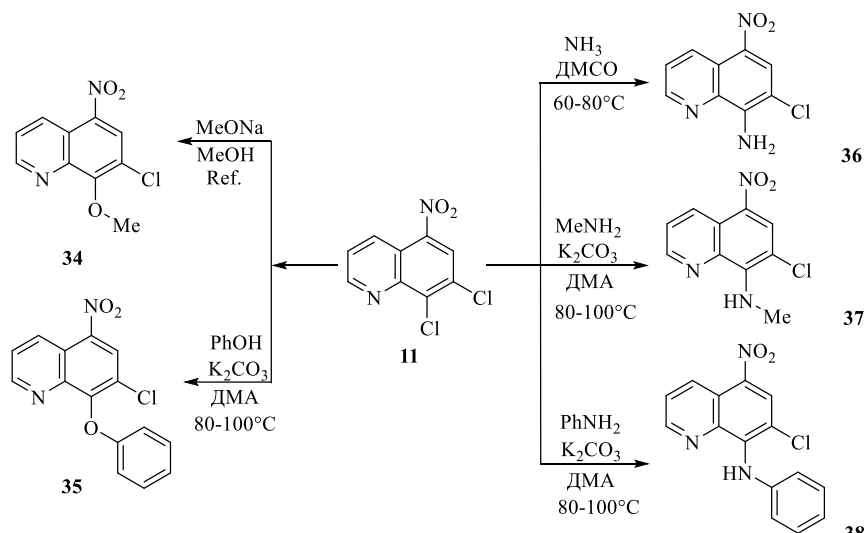
Схема 17



2.6 Особенности замещения атомов хлора в 7,8-дихлор-5-нитрохинолине

Интересным представлялось изучить химическую активность атомов хлора 7,8-дихлор-5-нитрохинолина (**11**) в реакциях нуклеофильного замещения при использовании различных *O*-, *N*- и *S*-нуклеофилов (схема 18).

Схема 18



Исследования показали, что взаимодействие с различными *O*- и *N*-нуклеофилами даже при нагревании реакционной смеси в течение нескольких часов сопровождается образованием только продуктов замещения атома хлора в положении 8.

Строение полученных соединений **34-38** было установлено методами молекулярной спектроскопии, кроме того строение соединения **35** было доказано методом РСА (рис. 2). Неожиданно, при проведении реакции с *S*-нуклеофилом, в качестве которого был использован метиловый эфир меркаптоуксусной кислоты, замещению подвергаются оба атома хлора. Реакция проходит при комнатной температуре в течении 30 минут и сопровождается образованием соединения **39** с выходом 50% (схема 19).

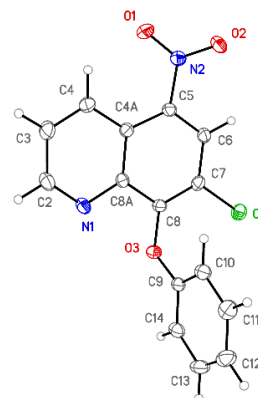
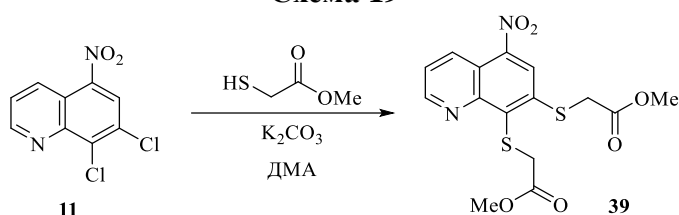


Рис.2. Общий вид молекулы **35**

Схема 19

3. Синтез и свойства 5-нитрооксазола[4,5-*h*]хинолинов

3.1 Восстановление 5,7-динитро-8-оксихинолина

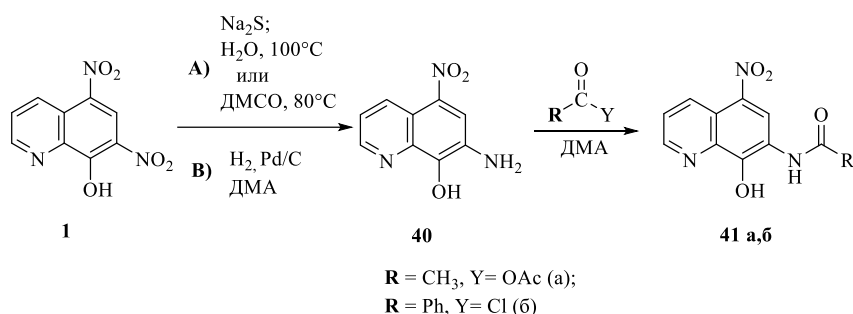
Для изучения восстановления 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**) до 5-нитро-7-амино-8-оксихинолина (**40**) и 5,7-диамино-8-оксихинолина (**42**) были опробованы различные восстановительные системы (табл. 1). Успешный синтез 5-нитро-7-амино-8-оксихинолина (**40**) (схема 20) был осуществлен двумя способами: восстановлением сульфидом натрия и водородом на 0,8%-ном Pd/C в ДМА. Восстановление Na_2S осуществляли в воде и ДМСО. В воде реакция протекает в течение 2 часов при 100°C с выходом 40%. Восстановление сульфидом натрия в воде в стандартных условиях (60-65°C и добавление NH_4Cl) не дает желаемого результата. Протекание восстановления в более жестких условиях может быть объяснено очень плохой растворимостью 5,7-динитро-8-оксихинолина и его низким окислительно-восстановительным потенциалом. Для увеличения растворимости **1** был опробован в качестве растворителя ДМСО. В результате целевой 5-нитро-7-амино-8-

оксихинолин (**40**) был выделен с выходом 80%. В данном случае реакция протекает в менее жестких условиях (80°C и 30 мин). Однако в обоих случаях продукт реакции образуется достаточно грязным и тяжело поддается очистке. Поэтому полученное соединение **40** растворяли в ДМА и ацилировали As_2O и бензоилхлоридом (схема 20). В результате были получены соответствующие анилиды **41**, которые хорошо кристаллизуются из этанола.

Таблица 1. Условия реакции восстановления 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**)

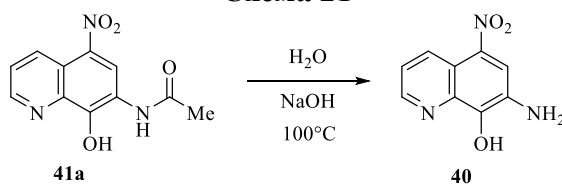
№ п/п	Восстановитель	Условия восстановления	Результат
1	Na_2S	H_2O , NH_4Cl , 60-65°C	-
		$\text{H}_2\text{O}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 60-65°C	-
		H_2O , 100°C, 2 часа	40 (40%)
		ДМСО, 80°C, 30 мин.	40 (80%)
2	H_2	ДМА, 0,8% Pd/C, 50°C	40 (45%)
		ДМА, р-р CH_3COOH , 0,8% Pd/C, до 70°C	-
		ДМА, Na_2CO_3 , 0,8% Pd/C, 50°C	42 (60%)
		ДМА, Ni_{Re} , 50°C	42 (65%)
3	$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Ni_{Re} , 40°C, дихлорэтан	-
		Ni , H_2O , 60°C	42 (67%)
		Pd/C, ДМА, 60°C	42 (68%)
		Cu^{2+} , H_2O , 80°C	42 (55%)
		80-90°C	44 (50%)

Схема 20



Амин **40** получали гидролизом соединения **41a** в растворе щелочи при кипячении (схема 21).

Схема 21

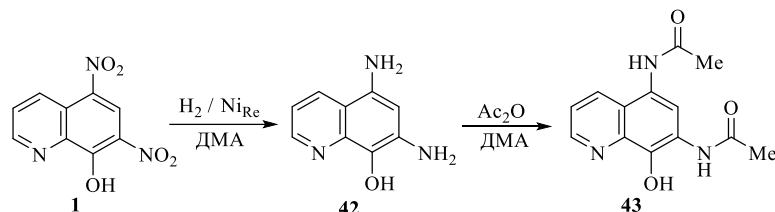


Неожиданные результаты были получены при восстановлении 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**) водородом на 0,8%-ном Pd/C в ДМА. Предполагалось, что реакция будет протекать с восстановлением обеих нитрогрупп, так как каталитическое восстановление не является селективным процессом. Однако на практике удалось получить продукт моновосстановления. Реакцию проводили при комнатной температуре и вели до поглощения расчетного количества водорода. Следует отметить важность того, что реакция протекает строго в нейтральной среде. Так, добавление уксусной кислоты к реакционной системе полностью подавляет реакцию, а добавка основания (Na_2CO_3) приводит к потере селективности и процесс идет до диаминооксихинолина.

Также представлялось интересным изучить применение никеля Реннея в данной реакции в качестве катализатора. В отличие от палладия никель Реннея не проявил селективных свойств. В данном случае образуется 5,7-диамино-8-оксихинолин (**42**), обработка которого As_2O привела к получению $\text{N,N}'$ -(8-гидроксихинолин-5,7-диил)диацетамида (**43**) (схема 22). Кроме того, было изучено восстановление 5,7-динитро-8-

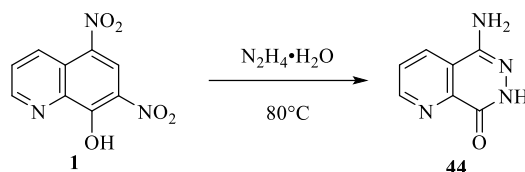
оксихинолина (**1**) при помощи гидразина. Были исследованы различные вариации этого метода – катализ никелем, палладием, катионами меди (табл. 1). Во всех случаях восстанавливаются две нитрогруппы.

Схема 22



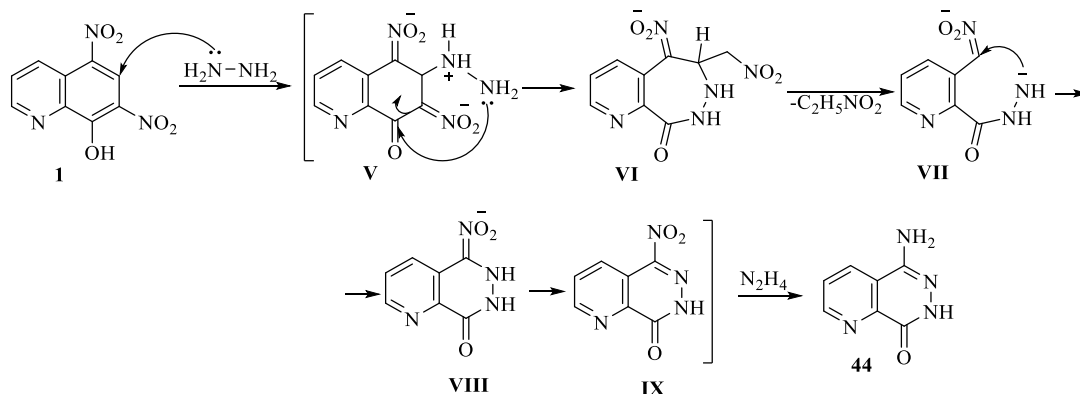
Неожиданный результат был получен при проведении реакции в гидразине без добавления каких-либо катализаторов при 80°C . В процессе эксперимента был выделен 5-аминопиrido[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-он (**44**) с выходом 50% (схема 23).

Схема 23



Вероятный механизм реакции представлен на схеме 24.

Схема 24

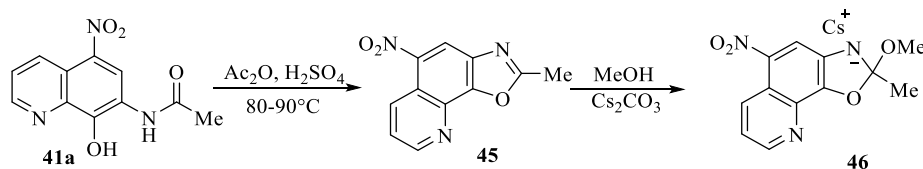


Вероятно, на первом этапе происходит нуклеофильное присоединение гидразина к субстрату **1** с образованием σ -комплекса **V** по типу гидридного комплекса **2** или комплекса Яновского **4**. Далее идет атака свободной аминогруппы остатка гидразина на карбонильный атом углерода с образованием циклической структуры **VI**, которая, вероятно, являясь термодинамически нестабильной одновременно разрушается с отщеплением молекулы нитроэтана. Образующийся при этом интермедиат **VII** снова циклизуется в структуру **VIII**. На последнем этапе происходит восстановление нитрогруппы в положении 5 с образованием продукта реакции **44**.

3.2 Синтез 5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолинов

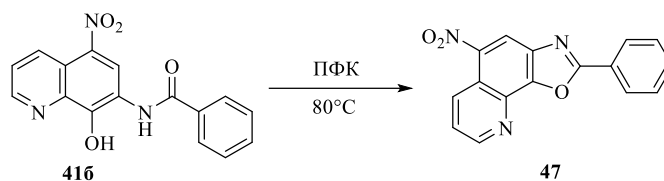
Нагревание соединения **41a** в среде Ac_2O в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты приводит к внутримолекулярной циклизации с образованием 2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолина (**45**), строение которого доказано методами молекулярной спектроскопии. Выход продукта составил 58%. Данное соединение вступает в интересную реакцию с метанолом в присутствии основания (схема 25).

Схема 25



Как было показано, атака метоксид-аниона идет по положению 2 оксазольного цикла и сопровождается образованием цезиевой соли 2-метокси-2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолина (**46**), которая была выделена в виде темно-красных кристаллов с выходом 81%. 5-Нитро-2-фенилоксазоло[4,5-*h*]хинолин (**47**) был получен с выходом 72% нагреванием анилида **416** в полифосфорной кислоте (ПФК) при 80°C в течение 2 часов (схема 26).

Схема 26



4. Оценка фунгицидной активности некоторых синтезированных соединений

Были проведены исследования фунгицидной активности соединений **9в**, **9е**, **9з**, **15** и **46**. Данные вещества были испытаны нами на фунгицидную активность *in vitro* на шести грибах-фитопатогенах различных таксономических классов: *Venturia inaequalis* (*V.i.*) – возбудителе парши яблонь, *Rhizoctonia solani* (*R.s.*) – возбудителе ризоктониоза, *Fusarium oxysporum* (*F.o.*), *Fusarium moniliforme* (*F.m.*) – возбудителях фузариозов, *Bipolaris sorokiniana* (*B.s.*) – возбудителе корневых гнилей, *Sclerotinia sclerotiorum* (*S.s.*) – возбудителе белых гнилей. Изучали влияние растворов указанных соединений в концентрации 30 мг/л на радиальный рост мицелия. Процент ингибирования вычисляли по Эбботу, измерения снимали через 72 часа (табл. 2).

Таблица 2. Процент подавления роста мицелия грибов-фитопатогенов

Соединение	Ингибирование роста мицелия, %						LogP
	<i>Fusarium moniliforme</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	<i>Venturia inaequalis</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Bipolaris sorokiniana</i>	
9в	7	18	33	40	53	100	4.78±0.84
9е	7	12	78	40	0	100	4.15±0.81
9з	0	6	67	40	0	100	4.88±0.81
15	15	30	30	70	56	64	-0.09±0.35
46	4	4	7	7	12	18	1.85±1.17

Как видно из данных таблицы 2, на 3-и сутки исследования азохинолины **9в,е,з** показали 100% фунгицидную активность по отношению к *Bipolaris sorokiniana*. Высокий процент подавления роста мицелия соединения **9з,е** проявили по отношению к *Sclerotinia sclerotiorum* (67% и 78%, соответственно). Подавление роста мицелия *Rhizoctonia solani* на 53% было отмечено только у азохинолина **9в**. Кроме того, ни один из азохинолинов **9в,е,з** не проявил высокой активности к штамму *Fusarium moniliforme*, а в отношении штамма *Venturia inaequalis* все соединения **9в,е,з** показывают среднюю активность. Относительно высокую активность в отношении всех штаммов демонстрирует соединение **15**, а хинолин **46**, наоборот, практически не показал подавления во всех образцах. Из таблицы 2 видно, что значения липофильности азохинолинов **9в,е,з** близки к оптимальным, что, вероятно, определяет их высокую активность в отношении исследуемых штаммов грибов.

ВЫВОДЫ

1. При изучении реакций анионных σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина с электрофильными агентами установлено, что реакция протонирования протекает с образованием 5,7-динитро-5,6-дигидрохинолин-8-ола и 5,7-динитро-5,6-дигидро-6-(2-оксопропил)хинолин-8-ола в виде енолов с внутримолекулярной водородной связью. Показано, что оптимальными условиями реакции являются температура 5-10°C и использование органических кислот в качестве доноров протонов.
2. В ходе исследования впервые установлено, что взаимодействие гидридного σ -комплекса 5,7-динитро-8-оксихинолина с солями арилдиазония идет преимущественно с замещением нитрогруппы в положении 5. Продукты замещения

- нитрогруппы в положении 7, а также продукты двойного замещения выделены не были. Окисления субстрата солями диазония не наблюдалось.
3. В условиях двойной конденсации Манниха на основе σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина с использованием глицина в качестве аминокомпоненты синтезированы 6,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридеканы – аналоги алкалоида цитизина. Определены оптимальные условия синтеза – мольное соотношение реагентов σ -комплекс: глицин: формалин – 1:3:6, температура 10-15°C.
 4. Выявлена специфика взаимодействия 5,7-динитрохинолина с трихлороксидом фосфора в ДМА. Показано, что при температуре 40°C происходит замещение гидроксигруппы, а при температуре 100°C замещению подвергается и нитрогруппа в положении 7.
 5. Впервые изучено взаимодействие 8-хлор-5,7-динитрохинолина с β -дикарбонильными соединениями: ацетилацетоном, дибензоилметаном, кислотой Мельдрума, барбитуровой кислотой. Показано, что реакция протекает в присутствии карбонатов щелочных металлов и идет с образованием продуктов С-арилрования.
 6. На основе реакций нуклеофильного замещения 8-хлор-5,7-динитрохинолина с С-, N- и S-нуклеофилами разработаны 2-х и 3-х стадийные методы синтеза различных гетероциклических соединений – 8-пиразолохинолинов, конденсированных пиридо[2,3-*f*]хиноксалинов, триазоло[4,5-*h*]хинолинов и тиadiaзоло[3,4-*h*]хинолина. Установлено, что реакция внутримолекулярного аммонолиза метил-2-((5,7-диаминохинолин-8-ил)тио)ацетата до 6-амино-2*H*-[1,4]тиазино[3,2-*h*]хинолин-3(4*H*)-она в среде уксусной кислоты проходит на 50%.
 7. Впервые изучено взаимодействие 5,7-динитрохинолина с гипохлоритом натрия в спиртовом растворе КОН. Показано, что на первом этапе происходит нуклеофильное присоединение алкоксид-иона к субстрату по атомам углерода С-6 и С-8. На следующем этапе под действием гипохлорит-аниона идет замещение всех нитрогрупп с образованием 5,7-дихлор-6,8-диметоксихинолина.
 8. Впервые в 5-нитро-7,8-дихлорхинолине изучена химическая активность атомов хлора. Показано, что при действии N- и O-нуклеофилов происходит замещение атома галогена в положении 8. При помощи S-нуклеофила – метилмеркаптоацетата – осуществлено замещение атомов хлора в положениях 7 и 8.
 9. Впервые изучена реакция селективного восстановления 5,7-динитро-8-оксихинолина под действием сульфида натрия. Также впервые показана возможность селективного восстановления нитрогрупп водородом на палладиевом катализаторе. На основе полученного 5-нитро-7-аминохинолин-8-ола синтезированы ранее не описанные 5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолины.
 10. Впервые обнаружено, что при взаимодействии 5,7-динитро-8-оксихинолина с гидразин-гидратом при 80°C с выходом 50% образуется 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-он.
 11. Изучена фунгицидная активность некоторых синтезированных соединений. Показано, что некоторые арилазохинолины проявляют высокую фунгицидную активность.

В результате проведенных исследований были более подробно изучены химические свойства 5,7-динитро-8-оксихинолина – доступного реагента в органическом синтезе. Итогом исследования стало разработка простых и эффективных методов синтеза новых производных исследуемого соединения, в том числе всевозможных гетероциклических соединений, которые могут быть использованы в качестве исходных соединений в дальнейших превращениях за счет периферийных функциональных групп.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК:

1. Устинов И.И., Блохин И.В., Шумский А.Н., Федянин И.В., Страшнов П.В., Рябов М.А., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Взаимодействие 5,7-динитро-8-хлорхинолина с β -дикарбонильными соединениями // Журнал органической химии. 2017. Т. 53. №4. С. 552-556 (*Web of Science*).
2. Устинов И.И., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Кобраков К.И. Квантово-химическое моделирование взаимодействия тетрагидридоборат-иона с 5,7-динитро-8-гидроксихинолином и его анионом // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. 2019. Т. 62. № 1. С. 11-19 (*Scopus*).
3. Устинов И.И., Хлытин Н.В., Блохин И.В., Шумский А.Н., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М., Кобраков К.И. Взаимодействие гидридного σ -комплекса 5,7-динитро-8-оксихинолина с солями ароматических диазосоединений // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. 2019. Т. 62. № 11. С. 85-91 (*Scopus*).
4. Устинов И.И., Шахкельдян И.В., Хлытин Н.В., Атрощенко Ю.М., Кобраков К.И. Аминокислоты в двойной реакции Манниха с анионными σ -комплексами 5,7-динитро-8-оксихинолина // Бутлеровские сообщения. 2019. Т. 60. № 11. С. 98-101.
5. Устинов И.И., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М., Глазунова А.В., Песцов Г.В., Кобраков К.И. Фунгицидная активность новых 5-арилазо-7-нитро-8-оксихинолинов // Бутлеровские сообщения. 2019. Т. 60. № 11. С. 156-159.
6. Устинов И.И., Хлытин Н.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Необычный результат взаимодействия 5,7-динитро-8-гидроксихинолина с гидразин-гидратом // Журнал органической химии. 2020. Т. 56. №4. С. 649-652 (*Web of Science*).

Публикации в других изданиях:

7. Блохин И.В., Устинов И.И., Никишина М.Б., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Теоретическое изучение взаимодействия σ -аддукта 5,7-динитро-8-оксихинолина с фенилдиазокатионом методом DFT // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. 2018. № 2. С. 17-23.
8. Блохин И.В., Устинов И.И., Никишина М.Б., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Квантово-химическое моделирование электронного и пространственного строения 5,7-динитро-8-оксихинолина и его аниона методом DFT // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. 2018. № 2. С. 3-8.
9. Блохин И.В., Устинов И.И., Никишина М.Б., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Моделирование переходных состояний при взаимодействии 5,7-динитро-8-оксихинолина и его аниона с тетрагидридоборат-ионом // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. 2018. № 2. С. 41-46.
10. Устинов И.И., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Глобальная и локальная электрофильность 8-окси-5,7-динитрохинолина и его аниона в реакции с тетрагидроборат-ионом // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. 2017. № 3. С. 33-41.
11. Блохин И.В., Устинов И.И., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Никитенко Е.Н. К вопросу об относительной устойчивости интермедиатов реакции гидридного аддукта 5,7-динитро-8-гидроксихинолина с тетрафтороборатом фенилдиазония // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. 2017. № 4. С. 11-16.
12. Устинов И.И., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Арляпов В.А., Бойкова О.И., Рябов М.А. Молекулярная и электронная структура гидридного σ -аддукта 5,7-динитро-8-оксихинолина по расчетам с помощью методатеории функционала плотности и экспериментальным данным // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. 2016. № 1. С. 29-36.
13. Устинов И.И., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Рябов М.А., Шумский А.Н. Анионные аддукты динитрохинолинов в реакции с тетрафтороборатом

фенилдиазония // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. 2016. Т. 2-3. С. 3-10.

Публикации в сборниках конференций:

14. Ustinov I.I., Hlitin N.V., Blokhin I.V., Atroshchenko Yu.M., Shakhkel'dyan I.V. The ipso-substitution in the 5,7-dinitro-8-hydroxyquinoline // High-Tech in Chemical Engineering – 2014: Abstracts of XV International Scientific Conference. – M.: Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies (MITHT Publisher). 2014. P. 177.
15. Ustinov I.I., Hlitin N.V., Mihajlova S.S., Blokhin I.V., Atroshchenko Yu.M., Shakhkel'dyan I.V. The selective reduction of the nitro group in 5,7-dinitro-8-hydroxyquinoline // High-Tech in Chemical Engineering – 2014: Abstracts of XV International Scientific Conference. – M.: Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies (MITHT Publisher). 2014. P. 178.
16. Устинов И.И., Баландина А.О., Хлытин Н.В., Блохин И.В., Никишина М.Б., Атрощенко Ю.М. Синтез производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана на основе σ -аддуктов 5,7-динитро-8-оксихинолина // III Всероссийская научная интернет-конференция с международным участием Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива. Казань. 2015. С. 133-135.
17. Устинов И.И., Хлытин Н.В., Чернова А.А., Атрощенко Ю.М., Блохин И.В. Взаимодействие анионных σ -комплексов производных 5,7-динитро-8-оксихинолина с фенилдиазонийкатионами // Химия и химическое образование XXI века. Сборник материалов III Всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной 140-летию со дня рождения химика-органика Ю.С. Залькинда. Санкт-Петербург. 2015. С. 69.
18. Устинов И.И., Хлытин Н.В., Никишина М.Б., Атрощенко Ю.М. Синтез 2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолина // Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии. Материалы международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Курск. 2015. С. 43.
19. Устинов И.И., Хлытин Н.В., Бойкова О.И., Атрощенко Ю.М. Взаимодействие 8-хлор-5,7-динитрохинолина с кислотой Мельдрума // Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии. Материалы международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Курск. 2015. С. 42.
20. Никанорова А.С., Устинов И.И., Атрощенко Ю.М. С-арилрование енолята ацетилацетона под действием 8-хлор-5,7-динитрохинолина // Университет XXI века: исследования в рамках научных школ. Материалы научной конференции научно-педагогических работников, аспирантов, магистрантов и соискателей ТГПУ им. Л.Н. Толстого. Тула. 2015. С. 102-103.
21. Федотов В.В., Устинов И.И., Атрощенко Ю.М. Способ получения 5,7-динитрохинолина из 8-хлор-5,7-динитрохинолина // Университет XXI века: исследования в рамках научных школ. Материалы научной конференции научно-педагогических работников, аспирантов, магистрантов и соискателей ТГПУ им. Л.Н. Толстого. Тула. 2015. С. 174-175.
22. Шабалина Т.А., Устинов И.И., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Реакция 7,8-дихлор-8-нитрохинолина с метоксид-анионом // Университет XXI века: исследования в рамках научных школ. Материалы научной конференции научно-педагогических работников, аспирантов, магистрантов и соискателей ТГПУ им. Л.Н. Толстого. Тула. 2015. С. 182-183.
23. Устинов И.И., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Молекулярный дизайн нитропроизводных хинолина // Моделирование структур, строение вещества, нанотехнологии. Сборник материалов III Международной научной конференции. ТГПУ им. Л.Н. Толстого. 2016. С. 185-189.

24. Устинов И.И., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Квантово-химическое моделирование реакции 8-окси-5,7-динитрохинолина с тетрагидридоборат-ионом методом DFT // Многомасштабное моделирование структур, строение вещества, наноматериалы и нанотехнологии. Сборник материалов IV международной конференции. ТГПУ им. Л. Н. Толстого. 2017. С. 175-177.
25. Устинов И.И., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Хлытин Н.В. Протонирование анионных аддуктов 5,7-динитро-8-оксихинолина // Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы III Всероссийской молодежной конференции. Уфа. 2017. С. 156.
26. Устинов И.И., Федотов В.В., Хлытин Н.В., Лебедкина В.В., Шумский А.Н., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Синтез 6-амино-2*H*-[1,4]тиазино[3,2-*h*]хинолин-3-она реакцией внутримолекулярного амидирования // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: тезисы II Всероссийской молодежной конференции. Уфа. 2017. С. 119.
27. Устинов И.И., Санникова А.С., Хлытин Н.В., Гудзь Я.А., Шумский А.Н., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Синтез пиразолохинолинов на основе 5,7-динитро-8-хлорхинолина // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: тезисы II Всероссийской молодежной конференции. Уфа. 2017. С. 120.
28. Устинов И.И., Королева А.С., Хлытин Н.В., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Реакция дибензоилметана с 8-хлор-5,7-динитрохинолином // XX Всероссийская молодежная школа-конференция по органической химии: тезисы докладов. Казань. 2017. С. 213.
29. Устинов И.И., Хлытин Н.В., Свиридова А.И., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Восстановление 5,7-динитро-8-оксихинолина // XX Всероссийская молодежная школа-конференция по органической химии: тезисы докладов. Казань. 2017. С. 215.
30. Устинов И.И., Хлытин Н.В., Конова Я.А., Шумский А.Н., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Синтез и свойства 5-нитро-7,8-дихлорхинолина // Всероссийская молодёжная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии": Сборник тезисов. Новосибирск – Шерегеш. 2018. С. 180.
31. Устинов И.И., Хлытин Н.В., Семенова М.С., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Синтез и свойства оксазоло[4,5-*h*]хинолинов // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (V Конференция по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений»): сборник тезисов. Владикавказ. 2018. С. 492.
32. Устинов И.И., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Квантово-химическое моделирование реакции тетрагидридоборат-иона с 5,7-динитрохинолин-8-олом и его анионом методом DFT // Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул. IX Всероссийская молодежная школа-конференция: сборник научных статей. Иваново. 2018. С. 240-242.
33. Устинов И.И., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Квантово-химическое моделирование взаимодействия гидридных аддуктов 5,7-динитрохинолин-8-ола с фенилдиазокатионом // Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул. IX Всероссийская молодежная школа-конференция: сборник научных статей. Иваново. 2018. С. 243-244.
34. Устинов И.И., Хлытин Н.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Синтез гетероциклов на основе 5-нитрохинолин-7,8-диамина // VIII Молодежная конференция ИОХ РАН: сборник тезисов докладов. Москва. 2019. С. 171.