

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный педагогический университет имени Л.Н. Толстого»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

На правах рукописи



УСТИНОВ
Илья Игоревич

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

Специальность 02.00.03 – *Органическая химия*

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор Атрощенко Ю.М.

Москва – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НИТРОПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА	10
1.1 Способы получения нитропроизводных хинолина	12
1.1.1 Синтез нитрохинолинов аннелированием пиридинового кольца к бензольному .	12
1.1.2 Синтез нитрохинолинов реакциями непрямого нитрования	16
1.1.2.1 Реакции <i>ipso</i> -замещения	16
1.1.2.2 Реакции окисления	19
1.1.3 Реакции прямого нитрования как основной способ получения нитрохинолинов .	22
1.1.3.1 Нитрование хинолина	22
1.1.3.2 Нитрование производных хинолина.....	23
1.2 Химические свойства нитрохинолинов	28
1.2.1 Реакции с электрофильными реагентами.....	28
1.2.2 Реакции с нуклеофильными реагентами	30
1.2.2.1 Нуклеофильное замещение водорода в нитрохинолинах	30
1.2.2.2. Реакции <i>ipso</i> -замещения в нитрохинолинах	32
1.2.2.3 Реакции замещения нитрогруппы.....	35
1.2.3 Реакции восстановления нитрогрупп в нитрохинолинах	37
1.2.4 Синтез гетероциклических соединений на основе нитрохинолинов	40
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	44
2.1 Взаимодействие анионных σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина с электрофильными агентами.....	44
2.1.1 Протонирование σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина.....	44
2.1.2 Конденсация Манниха σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина	51

2.1.3 Взаимодействие гидридного σ -комплекса 5,7-динитро-8-оксихинолина с ароматическими солями диазония	54
2.1.3.1 Проблема хемоселективности взаимодействия σ^H -комплекса 5,7-ДНОХ с ароматическими солями диазония	57
2.2 Нуклеофильные реакции хлорнитрохинолинов и синтез гетероциклов на их основе	64
2.2.1 Особенности взаимодействия 8-хлор-5,7-динитрохинолина с β -дикарбонильными соединениями	65
2.2.2 Синтез 8-пиразоло-5,7-динитрохинолинов	69
2.2.3 Синтез 6-амино-2 <i>H</i> -[1,4]тиазино[3,2- <i>h</i>]хинолин-3(4 <i>H</i>)-она	71
2.2.4 Синтез гетероциклических систем на основе 5-нитрохинолин-7,8-диамина	74
2.2.5 Синтез и реакции 5,7-динитрохинолина	76
2.2.6 Особенности замещения атомов хлора в 7,8-дихлор-5-нитрохинолине	78
2.3 Синтез и свойства 5-нитрооксазоло[4,5- <i>h</i>]хинолинов	83
2.3.1 Восстановление 5,7-динитро-8-оксихинолина	83
2.3.2 Синтез 5-нитрооксазоло[4,5- <i>h</i>]хинолинов	91
2.4 Оценка фунгицидной активности некоторых синтезированных соединений	96
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	99
3.1 Экспериментальная часть к главе 2.1	101
3.2 Экспериментальная часть к главе 2.2	106
3.3 Экспериментальная часть к главе 2.3	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ac	ацетил (CH_3CO)
AcOH	уксусная кислота (CH_3COOH)
A_E	электрофильное присоединение
All	аллил ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$)
A_N	нуклеофильное присоединение
Ar	арил (общее обозначение ароматического фрагмента)
Bn	бензил ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)
<i>i</i> -Bu	<i>изо</i> -бутил (CH_3CHCH_2)
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$)
DABCO	1,4-диазабицикло[2.2.2]октан ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2$)
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7 ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2$)
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон ($\text{C}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$)
DFT	теория функционала плотности (D ensity F unctional T heory)
DMA (ДМА)	<i>N,N</i> -диметилацетамид ($\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$)
DMF (ДМФ)	<i>N,N</i> -диметилформамид ($\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$)
DMSO (ДМСО)	диметилсульфоксид ($(\text{CH}_3)_2\text{SO}$)
Et	этил (CH_3CH_2)
HMBC	гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия (H eteronuclear M ultiple B ond C orrelation spectroscopy)
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения (H igh R esolution M ass- S pectrometry)
HSQS	гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия (H eteronuclear S ingle Q uantum C orrelation (C oherence) spectroscopy)
Me	метил (CH_3)
MW	микроволновое излучение
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид ($\text{C}_4\text{H}_4\text{BrNO}_2$)

NOESY	ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера (N uclear O verhauser E ffect S pectroscop Y)
Nu	нуклеофил
Ph	фенил (C ₆ H ₅)
<i>i</i> -Pr	<i>изо</i> -пропил ((CH ₃) ₂ CH)
<i>n</i> -Pr	<i>н</i> -пропил (CH ₃ CH ₂ CH ₂)
Pyр	пиридин (C ₅ H ₄ N)
S _E	электрофильное замещение
S _N ^{Ar}	нуклеофильное ароматическое замещение
ТВАС	хлорид тетрабутиламмония ((C ₄ H ₉) ₄ N ⁺ Cl ⁻)
ТВНР	<i>трет</i> -бутилгидропероксид (C ₄ H ₁₀ O ₂)
TDA	<i>трис</i> [2-(2-метоксиэтокси)этил]амин (C ₁₅ H ₃₃ NO ₆)
TFA	трифторуксусная кислота (CF ₃ COOH)
TFE	2,2,2-трифторэтан-1-ол (CF ₃ CH ₂ OH)
ТНАВ	бромид тетрагексиламмония ((C ₆ H ₁₃) ₄ N ⁺ Br ⁻)
THF (ТГФ)	тетрагидрофуран (C ₄ H ₈ O)
Tol	толуол (C ₆ H ₅ CH ₃)
ГМДС	гексаметилдисилан ((CH ₃) ₃ Si-Si(CH ₃) ₃)
5,7-ДНОХ	5,7-динитро-8-оксихинолин (C ₉ H ₅ N ₃ O ₅)
ЖМКО	принцип Ж ёстных и М ягких К ислот и О снований
ИК	инфракрасная спектроскопия
ПГК	полигидроксокомплексы
ПФК	полифосфорная кислота
РСА	рентгеноструктурный анализ
УФ	ультрафиолетовая спектроскопия
ЭКГ	электрокаталитическое гидрирование
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

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 (нитроксолин, оксамнихин), противораковые препараты, соединения обладающие антиоксидантной активностью. При этом уделяется 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 C-C или C-N 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 C -арилирования. На основе продуктов реакции 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 аминоксилотами 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, HMBC, 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 конференциях: XV International Scientific Conference: High-Tech in Chemical Engineering – 2014 (Zvenigorod, Russia, 2014); III Всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной 140-летию со дня рождения химика-органика Ю.С. Залькинда «Химия и химическое образование XXI века» (Санкт-Петербург, 2015); III и IV Международных научных конференциях «Моделирование структур, строение вещества, нанотехнологии» (Тула, 2016, 2017); II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2017); XX Всероссийской молодежной школе-конференции по органической химии (Казань, 2017); Всероссийской молодёжной школе-конференция «Актуальные проблемы органической химии» («АПОХ-2018») (Новосибирск, 2018); V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии (V Конференции по химии гетероциклов «Новые направления в химии гетероциклических соединений») (Владикавказ, 2018); IX Всероссийской молодежной школе-конференции «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, 2018); VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019).

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.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НИТРОПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА

Хинолин – одно из наиболее важных ароматических *N*-гетероциклических соединений (рис. 1.1), впервые был извлечен из каменноугольной смолы в 1834 году Фридрихом Фердинандом Рунге. Каменноугольная смола и по сей день остается основным источником хинолина, поступающего в продажу [1]. Представляет собой бесцветную гигроскопичную вязкую жидкость с характерным запахом, темнеющую на свету.

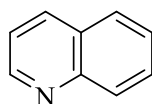


Рис. 1.1 Структурная формула хинолина

Хинолиновая система является базовой структурой многочисленных природных веществ – алкалоидов, обладающих различными фармакологическими свойствами. Хорошо известен хинин (**1**), один из первых хинолиновых алкалоидов, выделенных человеком, как препарат в лечении малярии [2] (рис. 1.2). Химаниновые алкалоиды **2**, **3**, которые выделяют из растений семейства Рутовые, эффективны против паразитов рода *Leishmania*, вызывающих лейшманиозы [3-5].

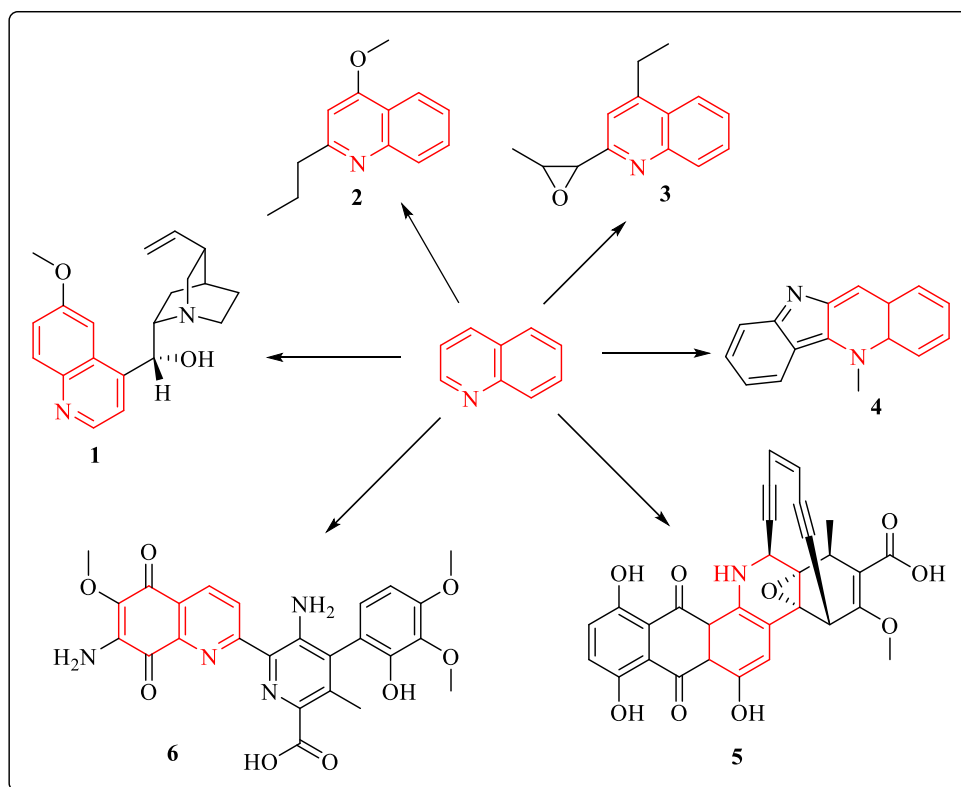


Рис. 1.2 Хинолиновые алкалоиды

Криптолепин (4), относящийся к классу индолохинолиновых алкалоидов, применяется для лечения малярии и ряда других заболеваний [6]. Имеющие достаточно сложное строение динемидин А (5) и стрептонигрин (6) – представители природных противоопухолевых препаратов [7, 8].

В последнее время был выделен ряд новых алкалоидов хинолина с различными биологическими свойствами. Из *Raputia heptaphylla* выделено два новых алкалоида с антилейшманиозной активностью – гептафиллон А (7) и гептафиллон В (8) (рис. 1.3) [9]. В работе [10] авторы сообщили об обнаружении соединения 9 в составе *Melodinus unnanensis*, проявляющего цитотоксичность по отношению к некоторым видам рака человека. Тригоноин А (10) и тригоноин В (11), выделенные из рода *Trigonostemon* (*Euphorbiaceae*) показали высокую активность в отношении ВИЧ [11].

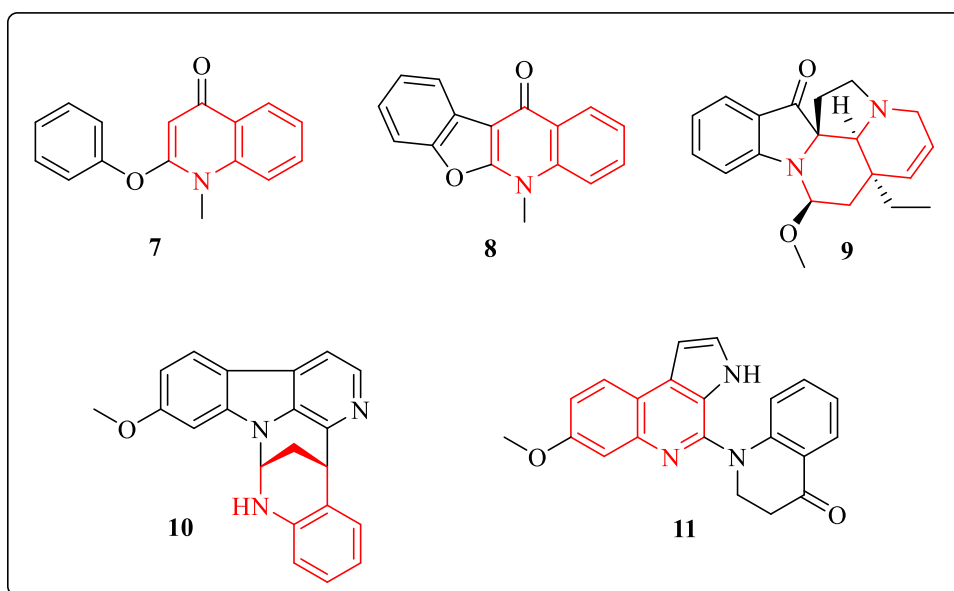


Рис. 1.3 Новые хинолиновые алкалоиды

Разнообразие свойств природных производных хинолина стимулирует ученых по всему миру к поиску их синтетических аналогов, а также к созданию совершенно новых структур с хинолиновым циклом, обладающих более сильным и широким спектром полезных свойств. За последние десятилетия было создано огромное количество разнообразных производных этого гетероцикла, обладающих антибактериальными и противогрибковыми свойствами [12-14], противоопухолевой активностью [15-28]. Противораковым синтетическим производным хинолина также посвящено несколько обзоров [29-31].

Среди нитропроизводных хинолина также известны соединения с ярко выраженной фармакологической активностью. Широко известный нитроксолин (12)

используется как антимикробное средство. *N*-оксид 4-нитрохинолина (**13**) проявляет антиоксидантную активность [32, 33]. Различные производные 8-нитрохинолина **14-16** выступают как эффективные препараты в борьбе с лейшманиозом (рис. 1.4) [34].

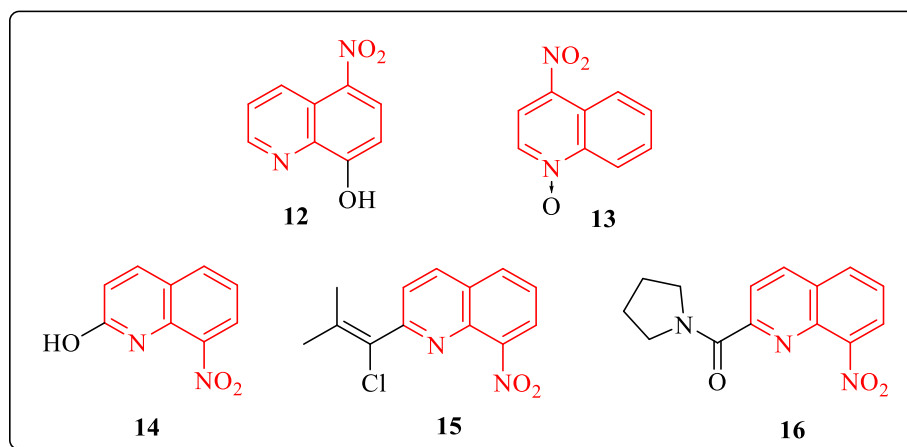


Рис. 1.4 Биологически активные нитрохинолины

Химия производных хинолина достаточно широко освещена в литературе, однако химические свойства нитрохинолинов описаны значительно менее подробно. В литературных источниках имеются публикации, посвященные химии нитропроизводных хинолина, но они имеют несистематическую направленность. В связи с этим, настоящий литературный обзор призван обобщить и систематизировать литературные данные по химии нитропроизводных хинолина.

1.1 Способы получения нитропроизводных хинолина

Способы получения нитрохинолинов можно разделить на три основных типа:

- 1) аннелирование пиридинового кольца к бензольному;
- 2) не прямое введение нитрогруппы в молекулу хинолина;
- 3) прямое нитрование хинолина и его производных;

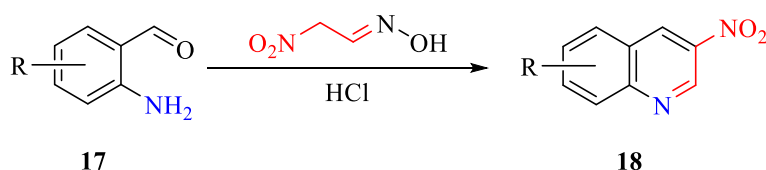
1.1.1 Синтез нитрохинолинов аннелированием пиридинового кольца к бензольному

Данный способ построения молекул нитрохинолинов применяется, во-первых, при синтезе хинолинов, содержащих нитрогруппу в пиридиновом кольце. Поскольку известно, что прямое нитрование хинолина в пиридиновое кольцо затруднено из-за протонирования атома азота и протекает через дважды положительно заряженный интермедиат [35], что сопровождается нитрованием преимущественно в бензольное

кольцо. Во-вторых – для синтеза нитрохинолинов, которые не могут быть получены прямыми методами.

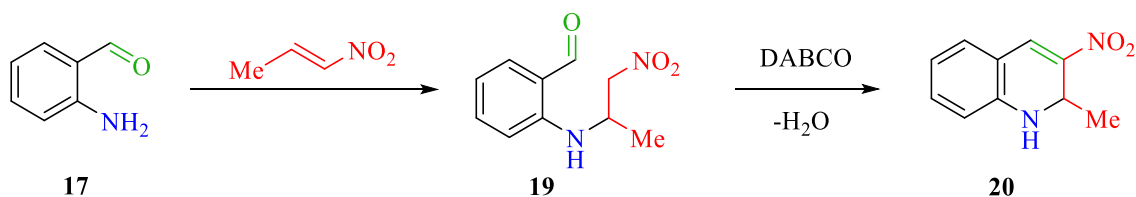
Одним из первых соединений, синтезированных аннелированием пиридинового ядра к бензольному, был 3-нитрохинолин (**18**), который получали взаимодействием замещенных *o*-аминобензальдегидов **17** с метазиновой кислотой, представляющей собой оксим нитроацетальдегида (схема 1.1). Авторами работ [36-42] обнаружено что, реакция протекает при катализе различными кислотами с небольшим выходом.

Схема 1.1



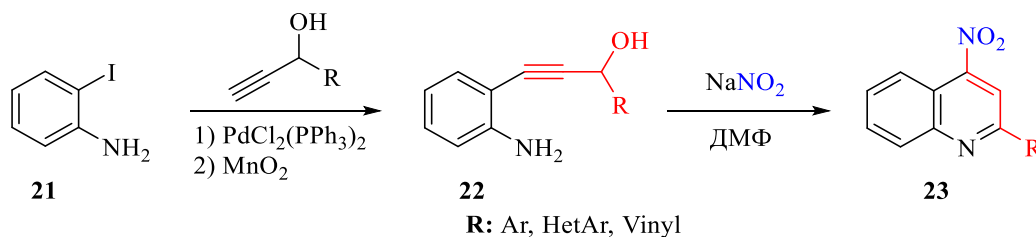
Как показано в [43] нитроолефины могут выступать перспективными синтонами в синтезе различных производных 3-нитрохинолина (**20**). На первом этапе происходит конденсация *o*-аминобензальдегида (**17**) с нитроолефином (схема 1.2), сопровождающаяся образованием промежуточного соединения **19**, которое под действием сильного основания 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана (DABCO) подвергается циклодегидратации, в результате чего был получен 2-метил-3-нитрохинолин (**20**). Отмечается, что реакция может протекать с образованием изомеров.

Схема 1.2



Оригинальный «зеленый» способ синтеза производных 4-нитрохинолина предложили Navnath D. Rode и сотрудники (схема 1.3) [44].

Схема 1.3

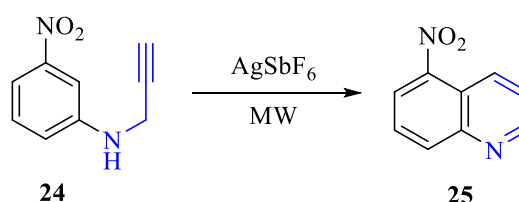


Метод заключается в циклизации β -(2-аминофенил)- α,β -инонов **22** в соответствующие 4-нитрохинолины **23** под действием нитрита натрия, который

одновременно является катализатором и донором нитрогруппы. Промежуточное соединение **22** образуется при взаимодействии *o*-йоданилина (**21**) с ацетиленовыми спиртами с последующим окислением до кетона оксидом марганца (IV) (схема 1.3).

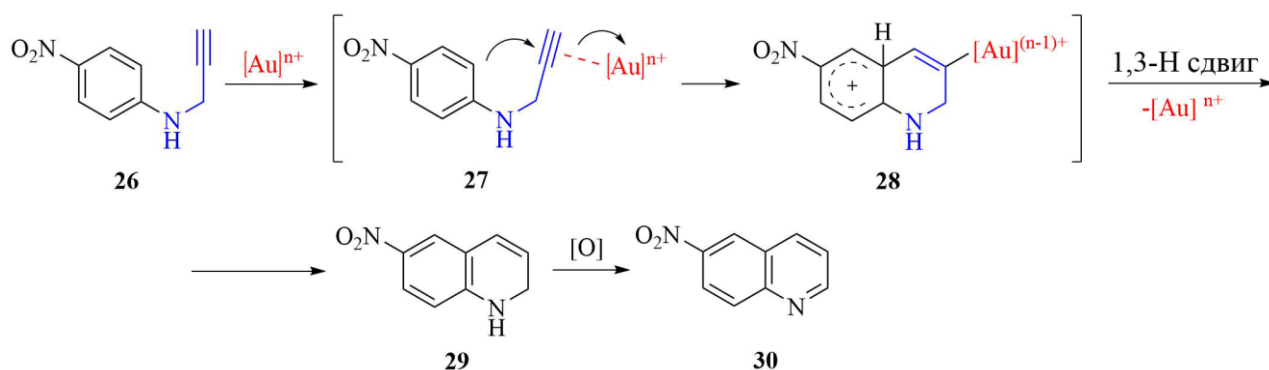
Другой интересный общий способ синтеза хинолинов и, в частности, 5-нитрохинолина (**25**) предложен группой китайских ученых. При действии микроволнового излучения на *N*-арилпропаргиламин **24** в присутствии гексафторстибата серебра (AgSbF_6) происходит гетероциклизация с получением 5-нитрохинолина (**25**) (схема 1.4) [45].

Схема 1.4



Похожая реакция была описана Theodoros S. Symeonidis и коллегами. В качестве исходного соединения они также использовали нитро-*N*-пропаргиланилины **26** [46], а в качестве катализатора – элементарное золото, нанесенное на оксид титана (схема 1.5). Образование цикла осуществляется за счет 6-эндодиг-циклизации промежуточного π -комплекса **27** в интермедиат **28**, который претерпевает 1,3-гидридный сдвиг с образованием целевого 6-нитрохинолина (**30**).

Схема 1.5



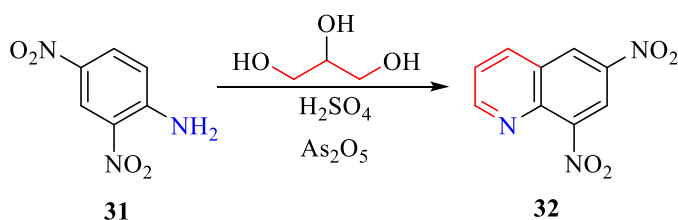
Традиционный способ получения хинолинов, такой как синтез Скраупа, также нашел применение в синтезе нитрохинолинов. В качестве субстрата используются разнообразные нитроанилины, которые вступают в сопряженное присоединение с непредельным карбонильным соединением, образующимся *in situ* из глицерина под действием различных реагентов. Традиционно в качестве такого реагента используется концентрированная серная кислота. Так, с использованием данного метода могут быть

получены 6-нитрохинолин и его производные [47, 48], 8-нитрохинолин и его гомологи [49, 50].

При использовании в качестве исходного соединения в реакции Скраупа *мета*-нитроанилина, продуктами являются 5-нитрохинолин и 7-нитрохинолин [51].

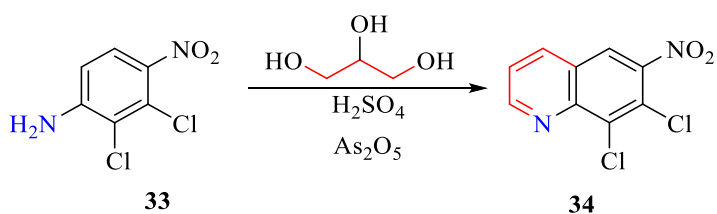
Синтез Скраупа с участием нитроанилинов характеризуется низкими выходами в результате электроноакцепторного влияния NO₂-группы. При наличии большого числа электроноакцепторных групп в молекуле анилина реакция Скраупа осуществляется с добавлением к реакционной системе оксида мышьяка (V), как, например, в синтезе 6,8-динитрохинолина (**32**) из 2,4-динитроанилина (**31**) [52] (схема 1.6).

Схема 1.6



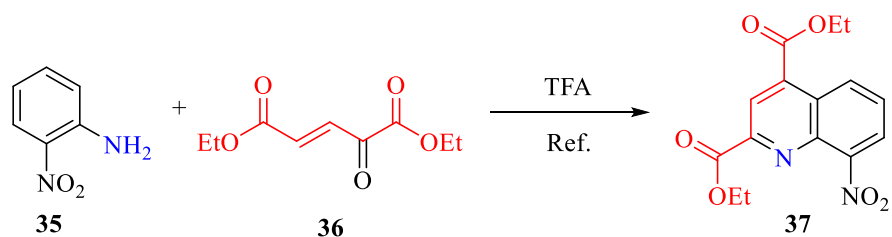
Аналогичный подход использовался в синтезе 7,8-дихлор-6-нитрохинолина (**34**) [53] (схема 1.7).

Схема 1.7



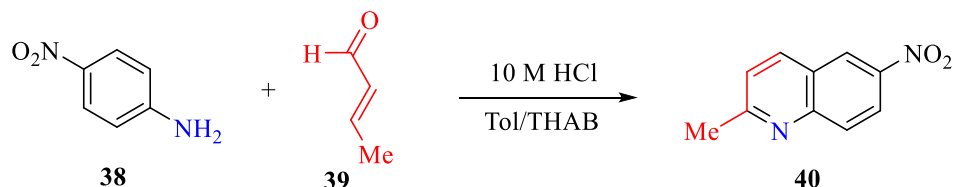
Модификация синтеза Скраупа, известная как реакция Дебнера-Миллера – взаимодействие ароматических аминов с сопряженными непредельными кетоэфиром и карбонильными соединениями, в работе [54] применялась для получения диэтил-8-нитрохинолин-2,4-дикарбоксилата (**37**) (схема 1.8). Реакция протекает в среде трифторуксусной кислоты (TFA) при кипячении. При этом, не смотря на жесткие условия процесса, как и в синтезе Скраупа выход продукта реакции невысокий – 33%.

Схема 1.8



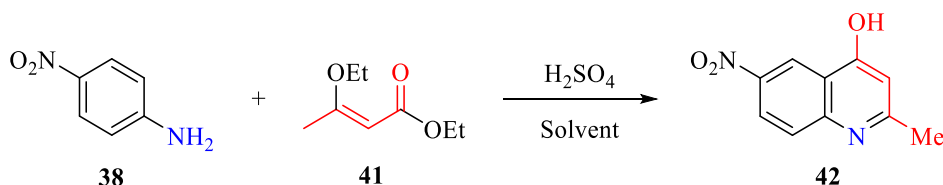
Kristie A. Reynolds с коллегами в условиях реакции Дебнера-Миллера осуществили синтез 2-метил-6-нитрохинолина (**40**) (схема 1.9). Реакция проводилась в гетерофазных условиях – в системе растворителей толуол / ТНАВ. Авторы отмечают, что данные условия подходят только для стерически доступных ненасыщенных альдегидов [55].

Схема 1.9



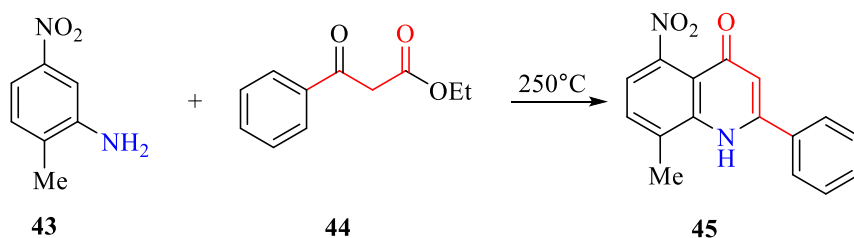
Другой известный классический способ получения хинолиновых систем – синтез Конрада-Лимпах-Кнорра [56-61] также может применяться для синтеза разнообразных алкилнитрохинолинов **42** [62, 63] (схема 1.10) и арилнитрохинолинов **45** (схема 1.11) [64].

Схема 1.10



Однако наличие электроноакцептора (NO₂) в составе исходного соединения требует более длительного нагревания при высокой температуре [63].

Схема 1.11

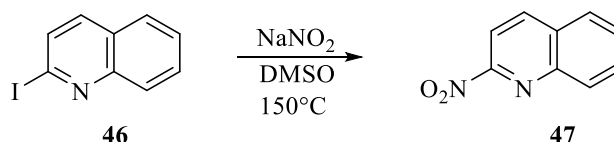


1.1.2 Синтез нитрохинолинов реакциями непрямого нитрования

1.1.2.1 Реакции *ипсо*-замещения

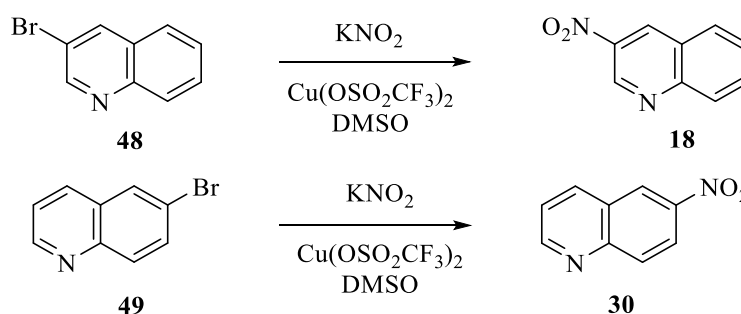
Наиболее распространенными реакциями непрямого введения нитрогруппы являются реакции замещения различных функциональных групп на NO₂-группу (*ипсо*-замещение). Классическими нуклеофугами здесь выступают галогены, которые под воздействием нитритов металлов способны подвергаться замещению (схема 1.12) [65, 66].

Схема 1.12



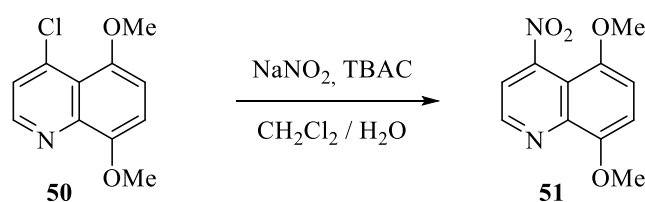
В неактивированных галогенхинолинах замещение галогена протекает в жестких условиях и поэтому часто используются различные катализаторы, способные смягчить условия процесса или увеличить выход продукта [67]. Так, авторы работы [68] проводили реакцию замещения брома на нитрогруппу в присутствии различных солей меди (схема 1.13).

Схема 1.13



В другой работе [69] описан способ получения 4-нитро-5,8-диметоксихинолина (51) замещением галогена NaNO_2 с использованием основания – тетрабутиламмоний хлорида (ТВАС) при 25°C (схема 1.14). В данных условиях время протекания реакции составляет 3 дня.

Схема 1.14



Но не только галогены могут выступать как нуклеофугные группы. Трифлатная (трифторметилсульфонат) группа, как показано [70], так же легко может подвергаться замещению (схема 1.15). Данную реакцию проводили под действием $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (рис. 1.5) в присутствии каталитических количеств TDA – трис-(3,6-диоксагептил)-амин (рис. 1.6).

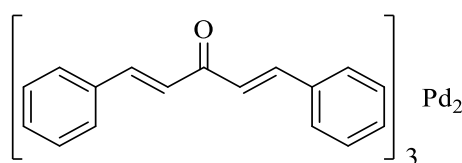
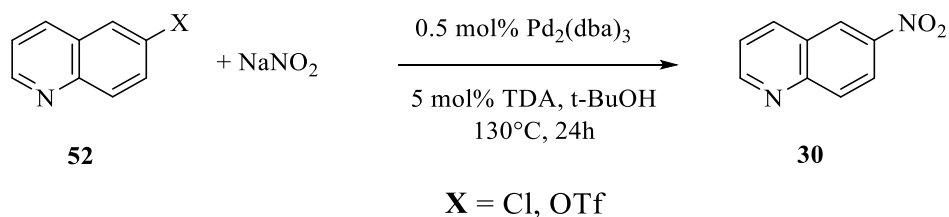


Рис. 1.5 Трис(дибензилиденацетон)дипалладий ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)

Схема 1.15



При этом выход продукта реакции возрастает при увеличении количества TDA от 0 до 5 мол %. Однако при содержании в реакционной системе TDA свыше 5 мол % выход заметно падает. Кроме того, важное значение имеет оптимальная концентрация нитрит-ионов в реакционном растворе, избыток которых может приводить к окислению Pd.

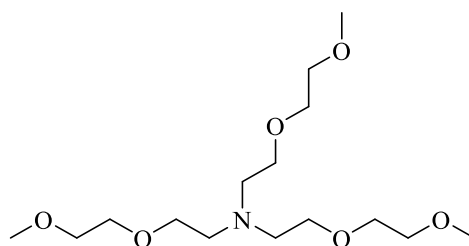
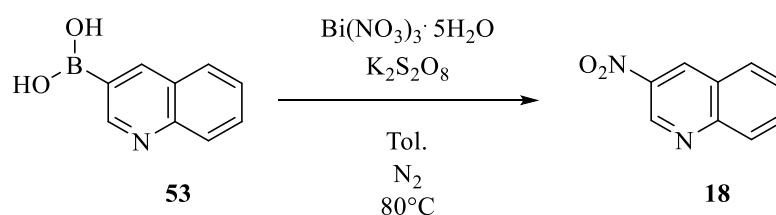


Рис. 1.6 Структурная формула TDA

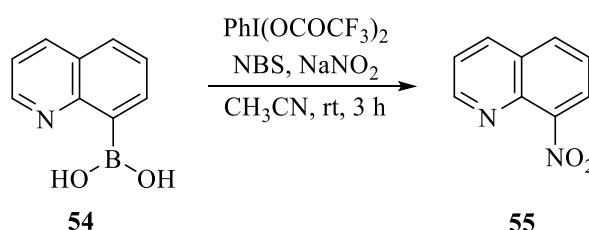
Интересный пример радикального *ипсо*-нитрования предложили S. Manna и сотрудники [71]. В качестве исходного соединения были использованы различные арилбороновые кислоты, в том числе и 3-хинолинбороновая кислота (**53**) (схема 1.16). Замещение на нитрогруппу происходит под действием пентагидрата нитрата висмута (III) в присутствии каталитических количеств персульфата калия, который окисляет нитрат висмута до катиона $\text{Bi}^{(3+n)+}$ и радикала $\text{NO}_2\cdot$, инициирующего процесс радикального замещения. В качестве доноров NO_2 -радикалов авторами был исследован ряд нитратов и нитритов. Оказалось, что в присутствии нитратов натрия, свинца, а также нитритов натрия и серебра реакция не идет. Нитраты кадмия, магния и аммоний-церия дают выход 40-50%. С нитратом серебра, в отличие от нитрита этого металла реакция проходит с выходом 62%. Наилучшие результаты показал нитрат висмута – 90-100% выхода.

Схема 1.16



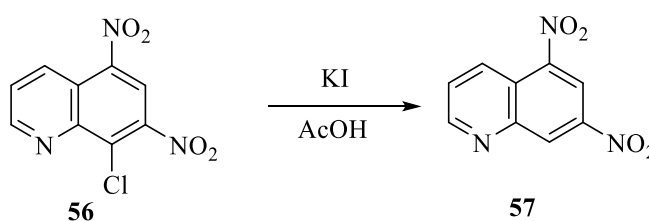
Другой пример замещения в гетероарилбороновых кислотах (схема 1.17) описан в работе [72] на примере получения 8-нитрохинолина (**55**). Катализатором в данном процессе выступает [бис-(трифторацетокси)йод]бензол, который генерирует нитроний-радикалы с одной стороны, и радикалы N-бромсукцинимиды с другой. Роль радикалов NBS, по мнению авторов, состоит в продуцировании радикала арилбороновой кислоты - $ArBHO\dot{O}$, который и вступает в непосредственное взаимодействие с нитроний-радикалом. Выход продукта в данном процессе составляет 84%.

Схема 1.17



Сотрудниками Института органической химии им. Н.Д. Зелинского был разработан простой способ получения труднодоступного 5,7-динитрохинолина (**57**). Способ заключается в обработке 8-хлор-5,7-динитрохинолина (**56**) йодидом калия в ледяной уксусной кислоте [73]. Реакция протекает через стадию замещения хлора на атом йода, который под действием HI замещается на водород (схема 1.18).

Схема 1.18

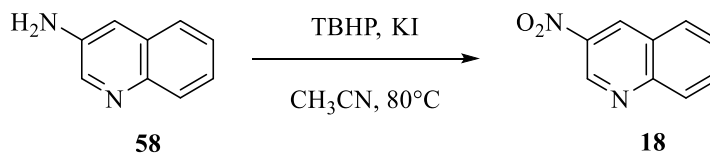


1.1.2.2 Реакции окисления

Реакции окисления как способы получения нитропроизводных хинолина находят наименьшее применение в практике органического синтеза. В литературе имеется лишь несколько упоминаний о данных процессах.

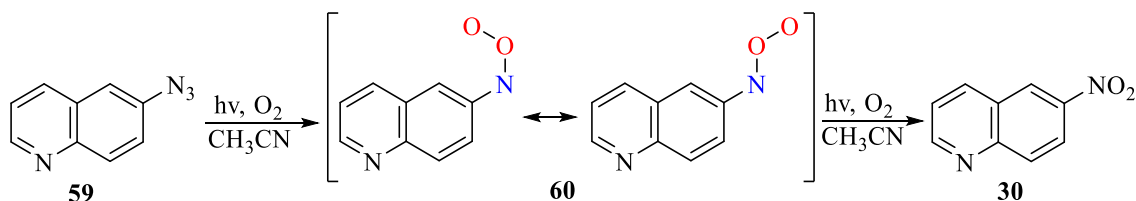
В работе [74] описан способ селективного окисления 3-аминохинолина (**58**) до соответствующего 3-нитрохинолина (**18**) *трет*-бутилгидропероксидом (ТВНР) в присутствии йодида калия (схема 1.19). Авторы отмечают, что в данных условиях удастся избежать образования побочных продуктов реакции – азо- и азоксипроизводных.

Схема 1.19



Фотоокисление 6-азидохинолина (**59**) с небольшим выходом приводит к 6-нитрохинолину (**30**) (схема 1.20).

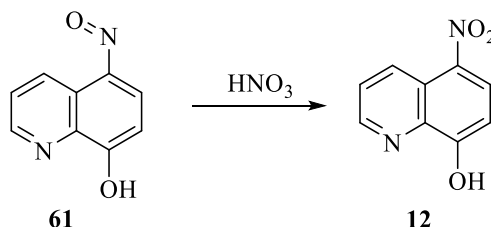
Схема 1.20



Интересно, что реакция протекает через стадию образования нитрозооксида **60**, который может существовать в виде *цис*- и *транс*-изомеров [75, 76].

Доступные по реакции нитрозирования нитрозосоединения являются удобными прекурсорами для получения нитросоединений. Так, 5-нитрозо-8-оксихинолин (**61**) может быть с легкостью окислен азотной кислотой до 5-нитро-8-оксихинолина (**12**) (схема 1.21) [77-80].

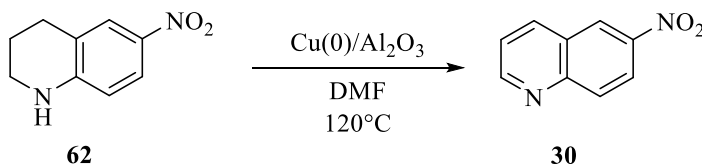
Схема 1.21



Некоторые нитрохинолины могут быть синтезированы не только окислением азотсодержащих функциональных групп – предшественников NO₂-группы, но и окислением кольца в соответствующем тетрагидрохинолине.

Так, в работе [81] 6-нитрохинолин (**30**) синтезировали окислением 6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**62**) наночастицами меди, нанесёнными на оксид алюминия (схема 1.22).

Схема 1.22



Для этой же реакции в [82] был предложен другой катализатор – наночастицы оксида железа на графене, промотированном азотом. Данный катализатор относится к типу катализаторов «ядро-оболочка». Оксид железа получают из ацетата железа, а донором азота является фенантролин. На первом этапе приготовления катализатора катион железа образует комплекс с фенантролином, который далее подвергается ступенчатому пиролизу с добавлением графена в реакционную массу.

Окислению 7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в 7-нитрохинолин посвящен ряд исследований, в которых окислителем служит 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) (рис. 1.7), мягко окисляющий насыщенные карбо- и гетероциклы в арены и гетероарены, соответственно [83-87].

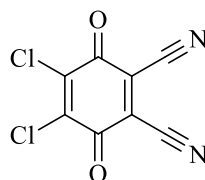


Рис. 1.7 Структурная формула DDQ

Кроме того, 7-нитрохинолин может быть получен из соответствующего тетрагидрохинолина окислением последнего кислородом воздуха на оксиде графена [88], мезопористом оксиде марганца [89] или же системой йодид меди (I)/4-(диметиламино)-пиридин/ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат [90].

Интересный способ фотохимического окисления 7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**63**) до 7-нитрохинолина (**64**) предложен группой индийских ученых [91] (схема 1.23). Реакция протекает под действием так называемого «синглетного кислорода» [92], который генерируется красителем бенгальским розовым (рис. 1.8).

Схема 1.23

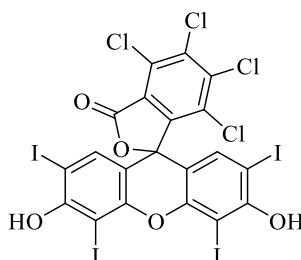


Рис. 1.8 Бенгальский розовый

1.1.3 Реакции прямого нитрования как основной способ получения нитрохинолинов

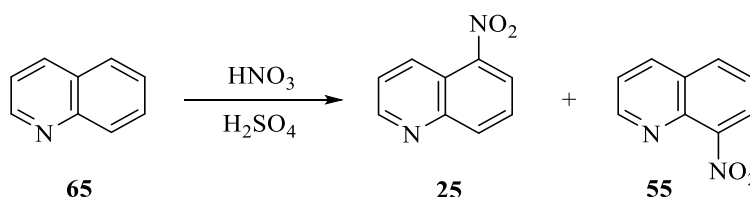
Несмотря на богатый выбор химических реакций косвенного получения нитрохинолинов, в большинстве случаев они применяются для синтеза либо труднодоступных молекул, либо для синтеза соединений, получить которые прямым нитрованием не представляется возможным.

Основным же способом получения нитропроизводных хинолина по-прежнему остается реакция нитрования.

1.1.3.1 Нитрование хинолина

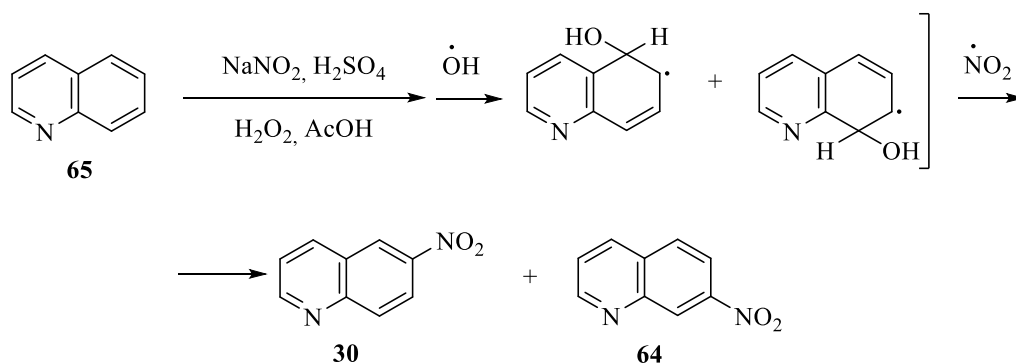
Впервые прямое нитрование хинолина осуществил W. Koenigs в 1879 году [93]. Как было установлено позднее нитрование хинолина (**65**) в условиях нитрующей смеси идет с образованием смеси двух изомеров 5-нитрохинолина (**25**) и 8-нитрохинолина (**55**) в соотношении 1:1 (схема 1.24) [94-97].

Схема 1.24



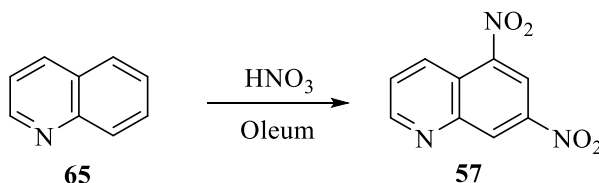
Если нитрование хинолина проводить в условиях радикального процесса, то направление реакции меняется и основными продуктами являются 6-нитро- (**30**) и 7-нитрохинолины (**64**), соответственно (схема 1.25). По сути реакция осуществляется под действием пероксиазотной кислоты (HNO_4), которая образуется при действии пероксида водорода на нитрит натрия в серной кислоте. Атака NO_2 -радикала невозможна по положениям 5 и 8, так как OH -радикал, который также образуется в ходе реакции, первым атакует эти положения [98].

Схема 1.25



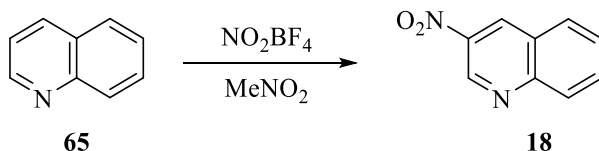
Нитрование хинолина (**65**) в условиях избытка азотной кислоты в олеуме при высокой температуре приводит к образованию 5,7-динитрохинолина (**57**) (схема 1.26) [99]. Данная реакция также может быть осуществлена под действием оксида азота (IV) при 160°C. Наряду с 5,7-динитрохинолином образуется примесь 7-нитрохинолина [100, 101]. Также 5,7-динитрохинолин может быть получен нитрованием 5-нитро- или 7-нитрохинолина нитратом калия в концентрированной серной кислоте [102, 103].

Схема 1.26



Несмотря на то, что реакции нитрования хинолина идут преимущественно по бензольному кольцу, в литературе встречаются примеры, когда исследователям удавалось провести нитрование по пиридиновому циклу. Так, нитрование хинолина оксидом азота (V) или NO_2BF_4 в нитрометане с количественным выходом осуществляется в β -положение субстрата (схема 1.27) [104, 105].

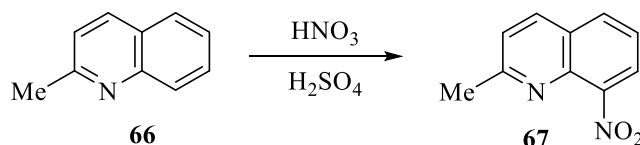
Схема 1.27



1.1.3.2 Нитрование производных хинолина

Нитрование гомологов хинолина, например, 2-метилхинолина (**66**) идет преимущественно в положение 8 [106], в отличие от незамещенного хинолина, с образованием 2-метил-8-нитрохинолина (**67**) (схема 1.28).

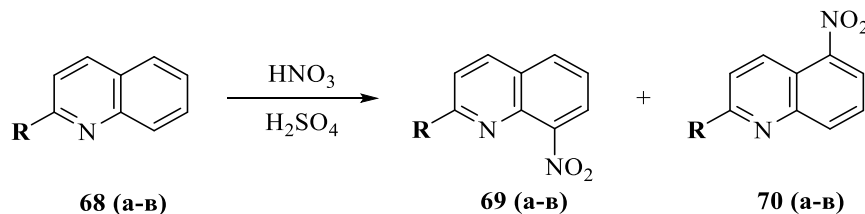
Схема 1.28



Наличие в пиридиновом цикле акцепторных заместителей не сильно влияет на направление реакции нитрования. Так, присутствие в положении 2 таких заместителей, как $-\text{Cl}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CONH}$ (**68 а-в**) не изменяет место атаки нитроний-катиона в реакции нитрования нитрующей смесью [106] (схема 1.29), в результате чего образуются 5- и 8-

NO₂ - изомеры. Однако если в случае карбонильной и трихлорметильной групп изомеры образуются в соотношении 1:1, то нитрование 2-хлорхинолина идет преимущественно в положение 8, 2-хлор-5-нитрохинолин (**70a**) образуется с выходом 14%.

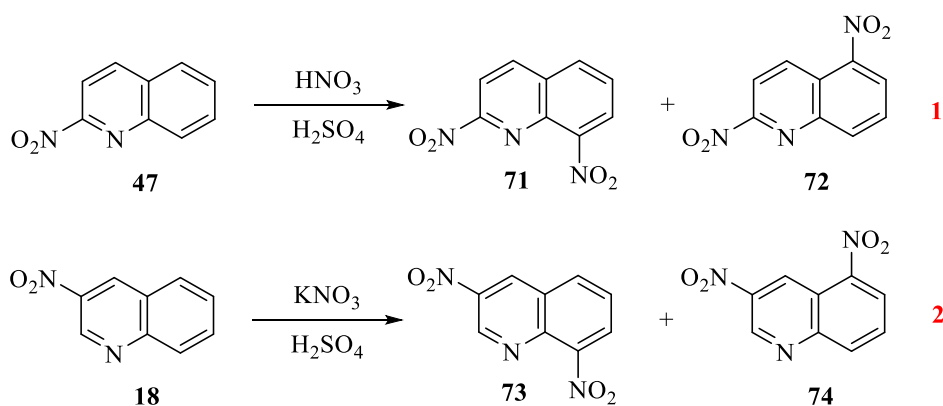
Схема 1.29

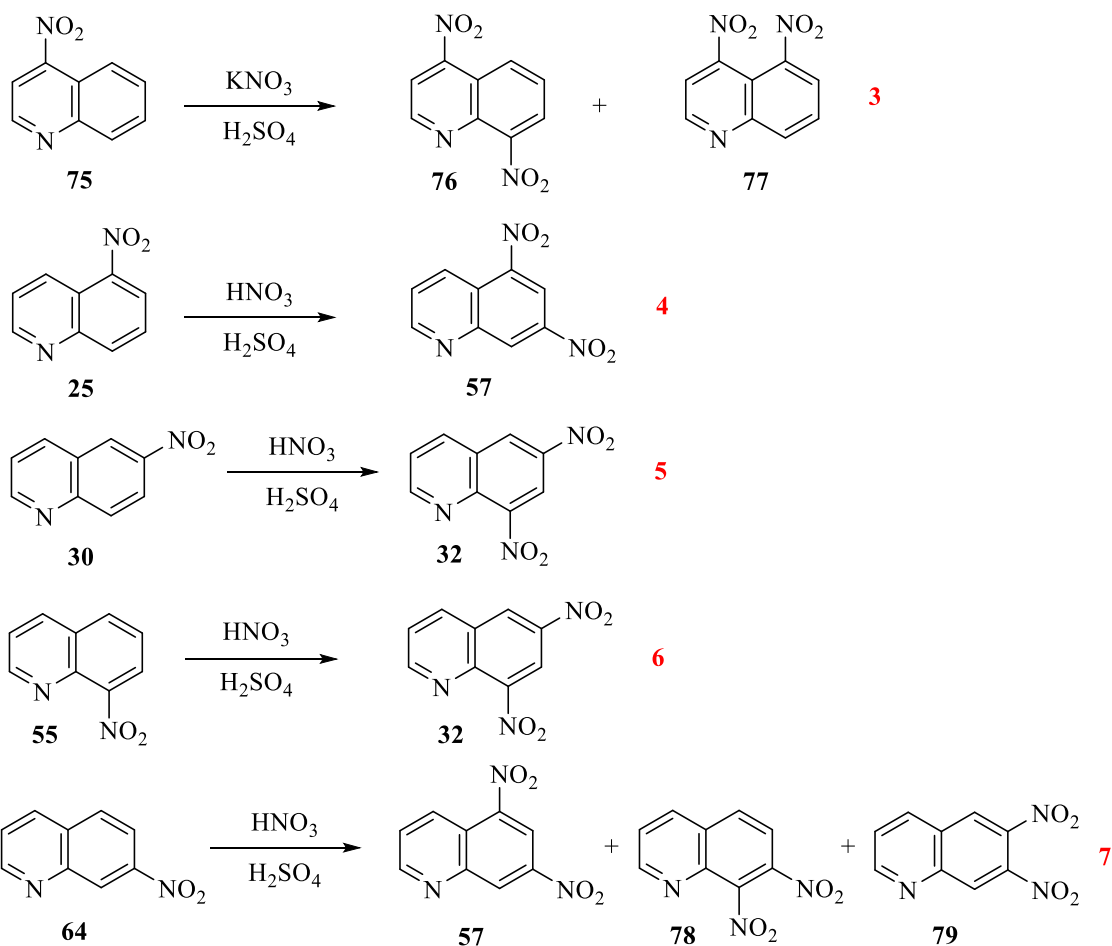


R = Cl (a), CCl₃ (б), COH (в)

Акиhiro Ohta исследовал нитрование разнообразных мононитрохинолинов. В своей работе он показал, что большинство производных вступает в реакцию, как и ожидалось, с образованием изомеров. Например, 2-нитрохинолин (**47**) (схема 1.30) ожидаемо нитруется по положениям 5 и 8 (реакция 1). 3-Нитро- (**18**) и 4-нитрохинолин (**75**) здесь никак не отличаются и нитрование этих молекул также проходит с образованием 5- и 8-изомеров (реакции 2, 3). 5-Нитрохинолин (**25**) легко нитруется в положение 7, согласно ориентирующему влиянию нитрогруппы, которая уже имеется в кольце (реакция 4). 6-Нитро- (**30**) и 8-нитрохинолин (**55**) также дают один продукт – 6,8-динитрохинолин (**32**) (реакции 5, 6). А вот 7-нитрохинолин (**64**) показал необычные результаты. Помимо ожидаемого продукта 5,7-динитрохинолина (**57**) в реакционной системе были обнаружены и выделены 7,8-динитро- (**78**) и 6,7-динитрохинолины (**79**) (реакция 7) – продукты реакции в *орто*-положение относительно первой нитрогруппы, что не характерно для заместителей второго рода [103].

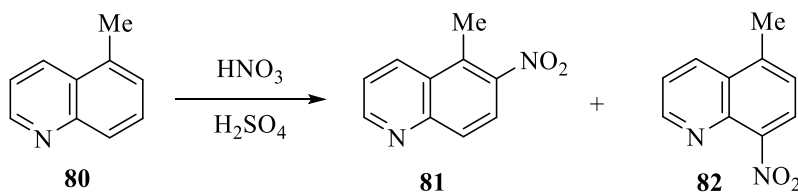
Схема 1.30





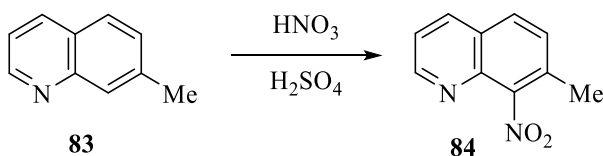
Донорные заместители, находящиеся в бензольном цикле, оказывают предсказуемое влияние на направление реакции нитрования. Так, нитрование 5-метилхинолина (**80**) идет с образованием смеси изомеров – 5-метил-6-нитрохинолина (**81**) и 5-метил-8-нитрохинолина (**82**) (схема 1.31) [107].

Схема 1.31



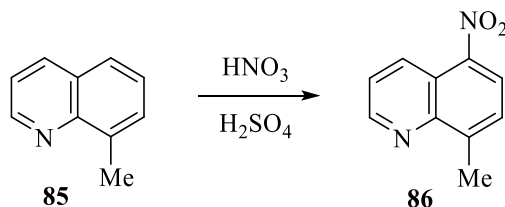
Однако 7-метилхинолин (**83**) нитруется с высоким выходом только с образованием 7-метил-8-нитрохинолина (**84**) (схема 1.32) [107, 108].

Схема 1.32



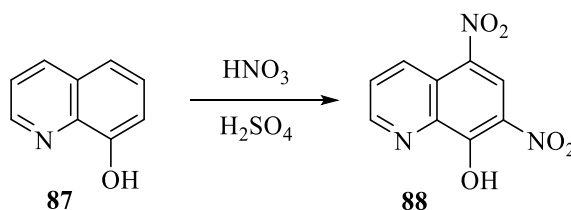
Нитрование 8-метилхинолина (**85**) в условиях нитрующей смеси протекает с образованием преимущественно 5-нитро-8-метилхинолина (**86**) с выходом 90% (схема 1.33) [109].

Схема 1.33



Присутствие в структуре сильных электронодонорных групп приводит к тому, что реакция нитрования протекает сразу по нескольким положениям в соответствии с правилами ориентации. Например, 8-оксихинолин (**87**) нитруется нитрующей смесью по положениям 5 и 7, соответственно (схема 1.34). Реакцию проводят при низких температурах, выход продукта составляет 70-80% [110-113].

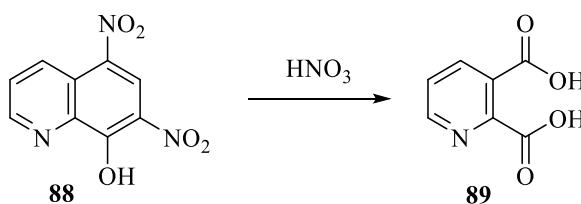
Схема 1.34



Нитрование 8-оксихинолина также может быть осуществлено азотной кислотой в среде ледяной уксусной кислоты [114], однако выход продукта заметно ниже (62%) нежели чем при использовании нитрующей смеси.

Однако нитрование смесью концентрированных серной и азотной кислот требует четкого соблюдения температурного режима, так как при повышении температуры более 30°C начинается процесс окисления 5,7-динитро-8-оксихинолина (**88**) до 2,3-пиридиндикарбоновой кислоты (**89**) (схема 1.35) [115].

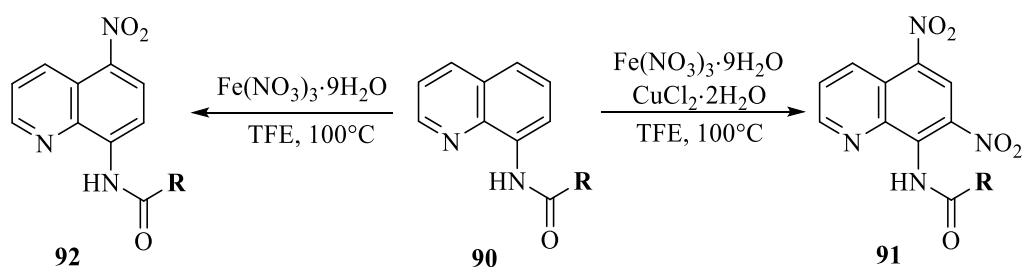
Схема 1.35



Некоторые нитропроизводные хинолина могут быть получены нитрованием не азотной кислотой, а ее солями – нитратами в сочетании с различными катализаторами.

Так, например, группой китайских ученых было осуществлено нитрование разнообразных амидов 8-аминохинолина (**90**) нитратом железа (III) (схема 1.36). Авторы отмечают, что в присутствии хлорида двухвалентной меди реакция протекает с образованием динитропроизводного **91**, в то время как без участия катализатора продуктом реакции является моонитропроизводное **92** [116].

Схема 1.36



В работах [117, 118] описано нитрование амидов 6-амино- и 8-аминохинолинов нитритом натрия при катализе нитратом меди.

Интересным нитрующим агентом выступает *трет*-бутилнитрит (рис. 1.9), который в тандеме с нитратом кобальта мягко нитрует амиды 8-аминохинолина. Недостатком этого способа нитрования является образование смеси изомеров продуктов реакции, которые приходится разделять колоночной хроматографией [119].

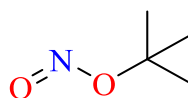
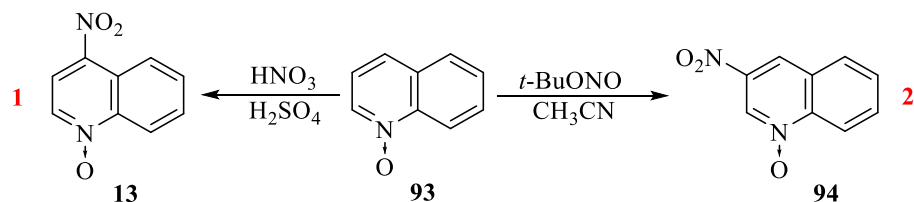


Рис. 1.9 Трет-бутилнитрит

Нитрование *N*-оксида хинолина (**93**) этим реагентом приводит к тому, что реакция идет вопреки правилам ориентации и продуктом является *N*-оксид 3-нитрохинолина (**94**) (реакция 2, схема 1.37) [120], тогда как известно, что нитрование смесью азотной и серной кислот проходит по положению 4 (реакция 1) [121], поскольку распределение электронной плотности в *N*-оксиде аналогично распределению в фенолят-ионе, который является ориентантом 1 рода.

Схема 1.37



1.2 Химические свойства нитрохинолинов

1.2.1 Реакции с электрофильными реагентами

Непосредственное взаимодействие нитрохинолинов, как и нитроаренов в целом, с электрофильными частицами затруднительно, поскольку присутствие в их составе сильных электронакцепторов (NO_2 -группа), обедняющих ароматическую систему электронной плотностью, делает это взаимодействие практически невозможным.

Однако существуют способы химической активации таких соединений, которые позволяют осуществить реакцию между электрофилом и нитросубстратом.

К первому способу относится обработка нитросоединения комплексными гидридами щелочных металлов (NaBH_4 , KBH_4) в среде органических растворителей, в результате чего образуются так называемые σ -комплексы или σ -аддукты [122-128] с повышенной электронной плотностью, которые с легкостью вступают во взаимодействие с электрофилами.

Возможность такого рода химического взаимодействия для нитрохинолинов впервые была показана в работе [129]. С целью получить синтетические аналоги цитизина (рис. 1.10) авторы вводили 6,8-динитрохинолин (**32**) в двойную реакцию Манниха (схема 1.38).

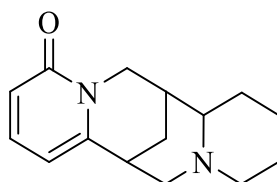
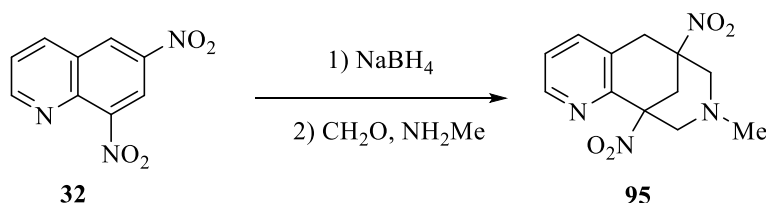


Рис. 1.10 Цитизин

Первым этапом данной реакции является активация нитрохинолина тетрагидридоборатом натрия в смеси ТГФ-этанол-ДМФ, образующийся при этом сигма-комплекс на второй стадии реагирует с иминиевым катионом, который образуется из смеси формальдегида и амина. Продуктом реакции является трициклотридекан **95**.

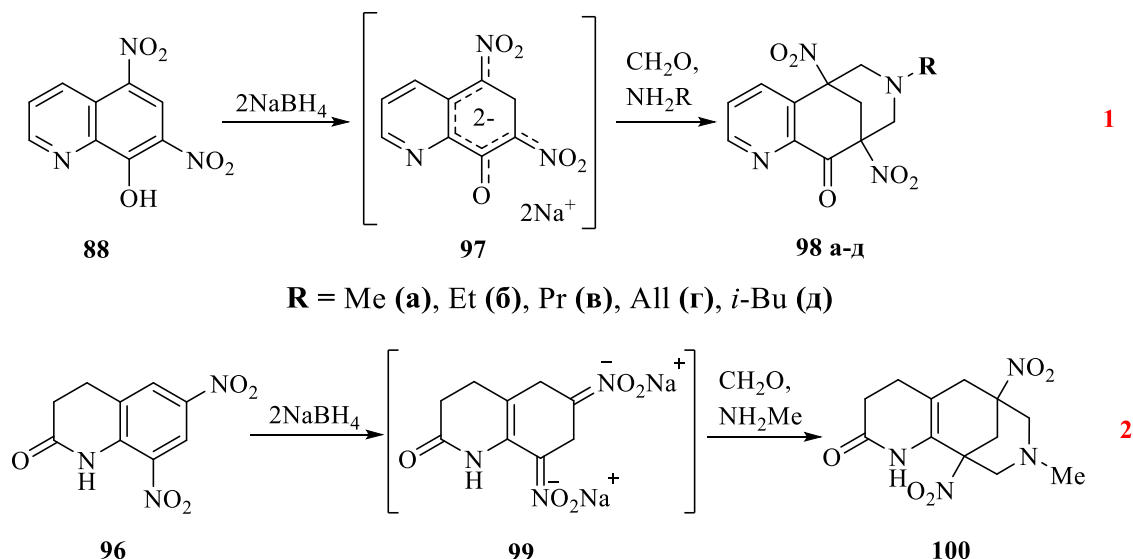
Схема 1.38



Более детально данное взаимодействие было изучено на примере 5,7-динитро-8-оксихинолина (**88**) и его насыщенного аналога – 6,8-динитро-3,4-дигидрохинолин-2-она

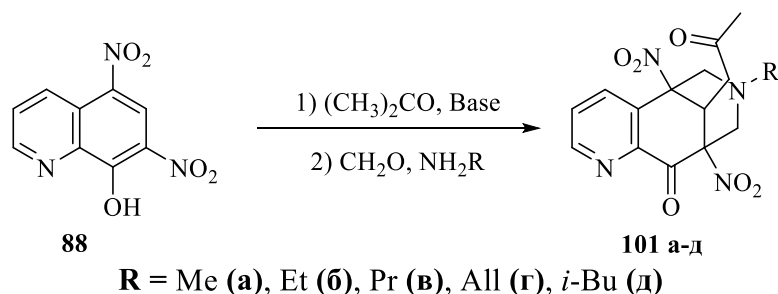
(96). Получение σ -аддуктов **97** и **99** (схема 1.39), как показывают авторы, необходимо осуществлять при низкой температуре (0-5°C) во избежание побочных процессов. Стадию аминотетирования необходимо проводить при pH = 4 в среде разбавленной ортофосфорной кислоты [130-131].

Схема 1.39



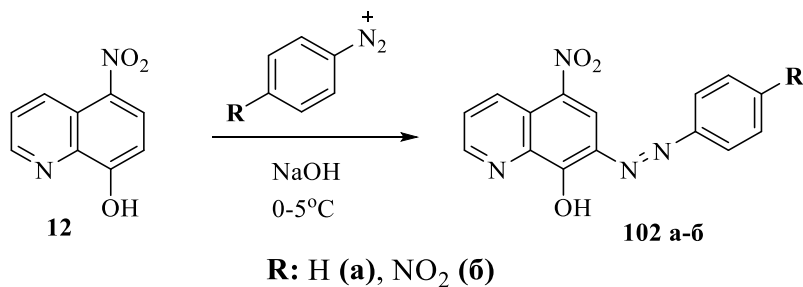
Открытая в 1886 году И.В. Яновским [132] реакция между полинитроаренами и анионами карбонильных соединений, также может быть интересна с точки зрения активации ароматических нитросоединений. Образующийся после присоединения карбонильного аниона к нитросубстрату комплекс Яновского тоже обладает повышенной электронной плотностью, как и гидридные σ -аддукты. Так, образующийся комплекс Яновского из **88** способен взаимодействовать с формальдегидом и первичными аминами в условиях реакции Манниха с образованием соответствующих трициклотридеканов **101 а-д** (схема 1.40) [133, 134].

Схема 1.40



Непосредственное взаимодействие нитрохинолинов с электрофилами было осуществлено Ezema [135] в виде реакции азосочетания 5-нитро-8-оксихинолина (**12**) с ароматическими солями диазония (схема 1.41).

Схема 1.41



1.2.2 Реакции с нуклеофильными реагентами

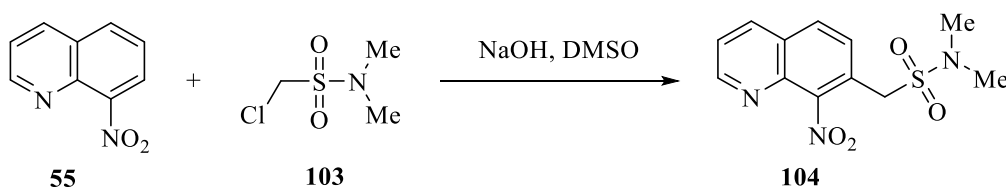
Данный тип взаимодействия можно разделить на три вида: 1) нуклеофильное замещение водорода в нитрохинолинах; 2) активированное нуклеофильное замещение, обусловленное влиянием нитрогрупп; 3) замещение NO₂-группы.

1.2.2.1 Нуклеофильное замещение водорода в нитрохинолинах

Для нитрохинолинов, как и для других нитроаренов, характерна реакция *викариозного нуклеофильного замещения*, в которой они достаточно активны.

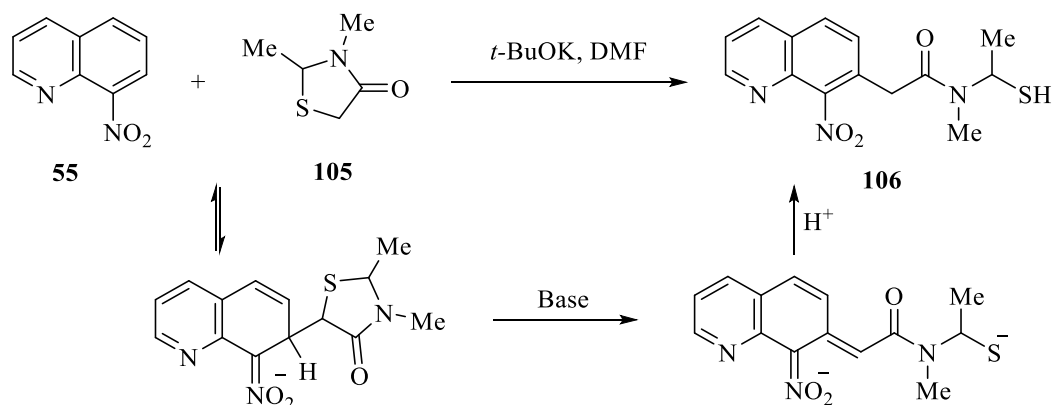
Так, М. Макоша осуществил замещение водорода в 8-нитрохинолине (**55**) под действием галометансульфонатов **103** в *орто*-положение с образованием соединения **104** (схема 1.42) [136].

Схема 1.42



Им же в работе [137] осуществлено *викариозное нуклеофильное замещение* в 8-нитрохинолине (**55**) под действием 2,3-диметилтиазолидин-4-она (**105**) в присутствии сильного основания *трет*-бутилата калия (схема 1.43).

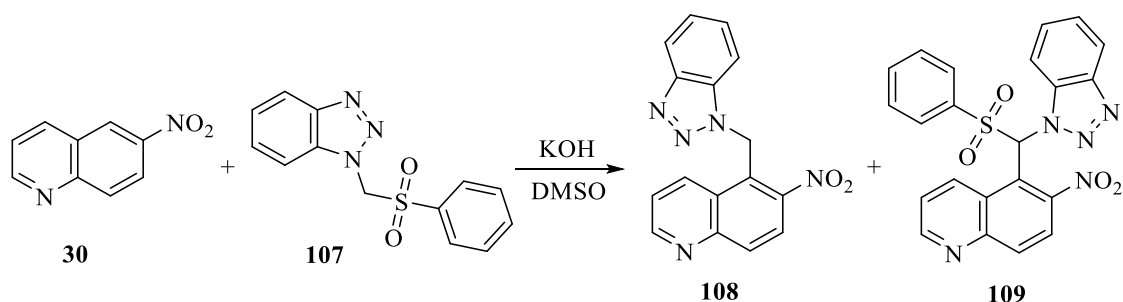
Схема 1.43



После присоединения карбаниона пятичленного *S*-гетероцикла **105** к нитросубстрату происходит его раскрытие вследствие отщепления нуклеофуга с образованием продукта реакции **106** (схема 1.43).

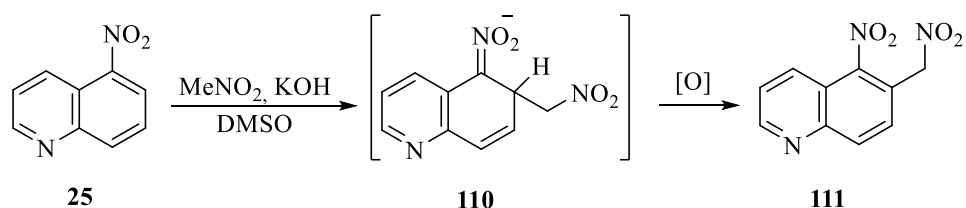
Marek K. Bernard в своих исследованиях по викариозному нуклеофильному замещению в качестве нуклеофила использовал *N*-(фенилсульфонилметил)бензотриазол (**107**). Реакция проводилась в среде ДМСО в присутствии гидроксида калия при комнатной температуре (схема 1.44). При этом 6-нитрохинолин (**30**) вступает в реакцию с образованием смеси продуктов **108-109**. Интересно, что при использовании в качестве нуклеофила *N*-(фенилсульфинилметил)бензотриазола продуктом реакции является только соединение **108** [138, 139].

Схема 1.44



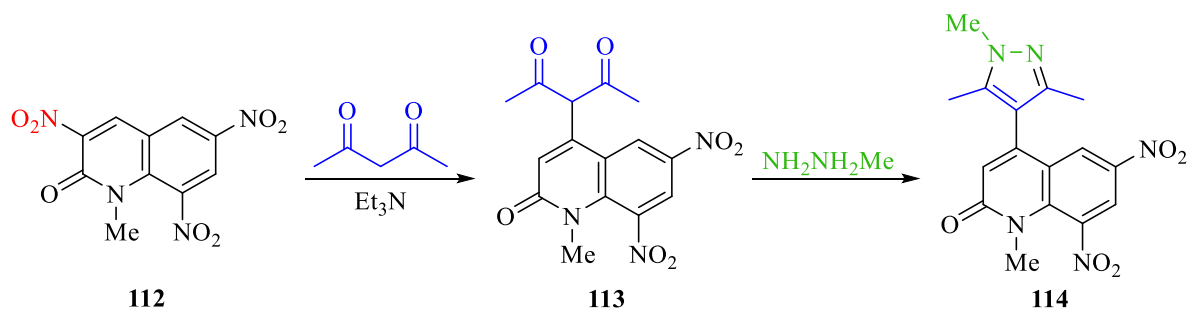
Анион нитрометана реагирует с 5-, 6- и 8-нитрохинолинами в присутствии сильного основания с образованием соответствующих нитрометилнитрохинолинов **111** (схема 1.45). Реакция протекают через стадию σ -комплекса **110**, который при окислении превращается в продукт реакции [140].

Схема 1.45



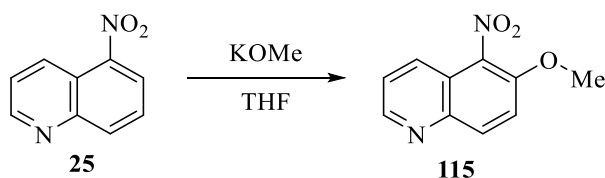
1-Метил-3,6,8-тринитрохинолин-2-он (**112**) в присутствии триэтиламина с легкостью вступает в реакцию *кине*-замещения с ацетилацетоном в гетероциклическое кольцо (схема 1.46) [141]. После взаимодействия продукта реакции **113** с метилгидразином с хорошим выходом образуется пиазолохинолин **114** [142].

Схема 1.46



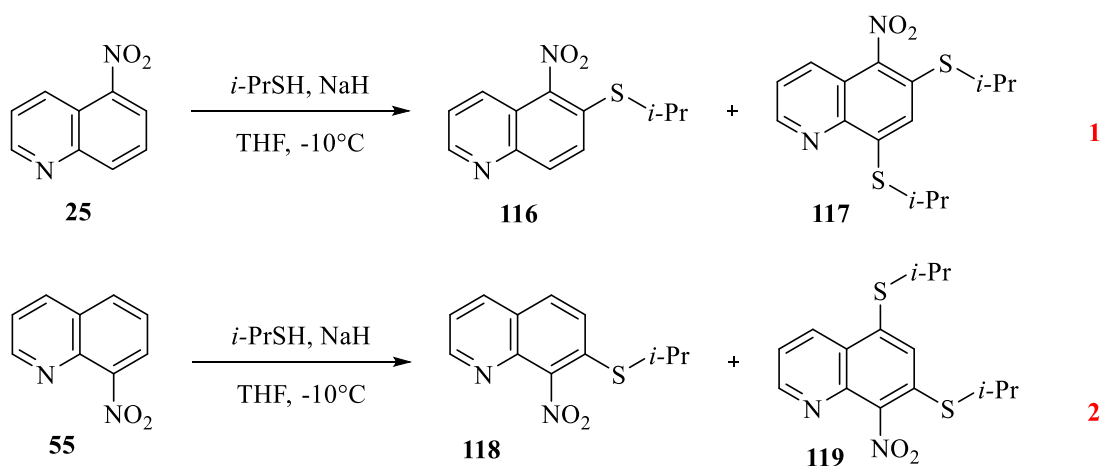
5-Нитрохинолин (**25**) реагирует с метилатом калия в среде ТГФ при комнатной температуре с образованием 5-нитро-6-метоксихинолина (**115**) (схема 1.47). Аналогично вступают в реакцию с метилатом калия 6-, 7-, 8-нитрохинолины с образованием 5-метокси-6-нитрохинолина, 7-нитро-8-метоксихинолина и 7-метокси-8-нитрохинолина, соответственно [143].

Схема 1.47



При взаимодействии 5-нитрохинолина (**25**) и 8-нитрохинолина (**55**) с более активным изопропилмеркаптаном образуется смесь изомеров **116-119**. Реакция протекает при отрицательной температуре (схема 1.48) [144].

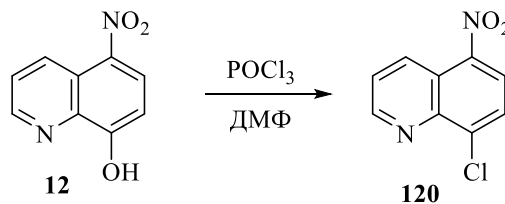
Схема 1.48

1.2.2.2. Реакции *ипсо*-замещения в нитрохинолинах

Галогенопроизводные нитрохинолинов являются наиболее популярными субстратами в реакциях *ипсо*-замещения, а галоген – хорошо уходящей группой.

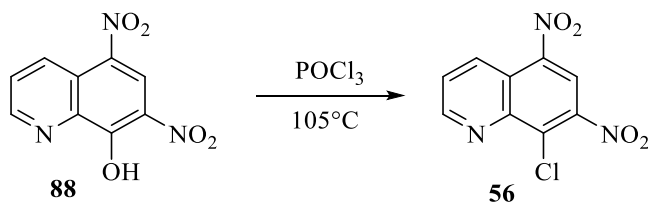
Как правило галогенопроизводное получается замещением гидроксигруппы в соответствующем прекурсоре. Так, 5-нитро-8-хлорхинолин (**120**) может быть синтезирован из 5-нитро-8-гидроксихинолина (**12**) взаимодействием последнего с трихлороксидом фосфора (V) в присутствии каталитических количеств ДМФ (схема 1.49). Реакция протекает 20-30 часов при температуре 55°C, что говорит о низкой активности гидроксильной группы [145].

Схема 1.49



В отличие от соединения **12** 5,7-динитро-8-оксихинолин (**88**) более активен в аналогичной реакции с POCl₃. Взаимодействие проходит за 2 часа при кипении (схема 1.50) [146].

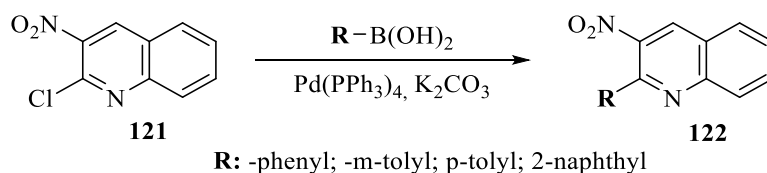
Схема 1.50



Также 5,7-динитро-8-хлорхинолин (**56**) может быть получен взаимодействием (**88**) с тионилхлоридом в толуоле [147-148].

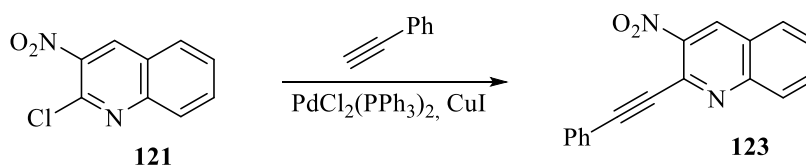
Использование в качестве нуклеофилов различных органических бороновых кислот в реакции с 2-хлор-3-нитрохинолином (**121**) позволяет создать новую углерод-углеродную связь (схема 1.51). Реакция протекает в щелочной среде при катализе трифенилфосфиновыми комплексами палладия [149-153].

Схема 1.51



Другой пример образования C–C связи описан в работе [154] – замещение хлора в соединении **121** фенилацетиленами под действием иодида одновалентной меди и комплексов палладия (реакция Соногаширы) (схема 1.52).

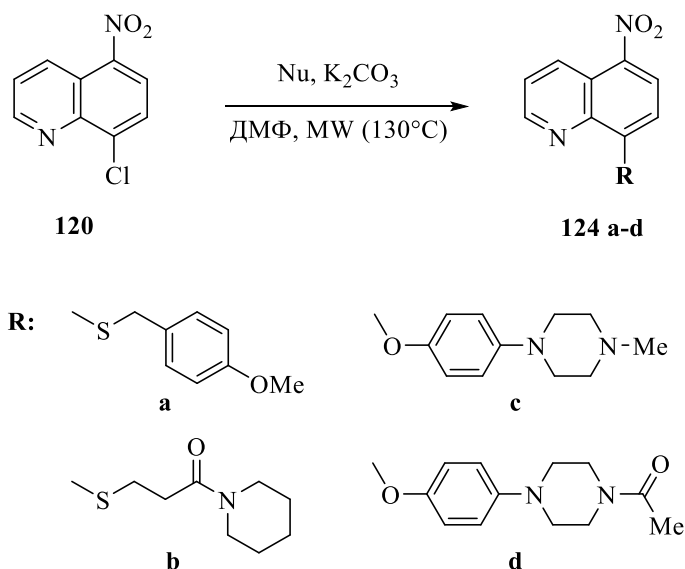
Схема 1.52



Нуклеофильное замещение хлора в молекулах нитрохинолинов под действием *N*-, *O*-, *S*-нуклеофилов изучено более подробно. При этом прослеживается четкая закономерность – хлорсодержащие хинолины с одной NO_2 -группой вступают в реакции нуклеофильного замещения менее активно, чем полинитрохлорхинолины.

Так, например, 5-нитро-8-хлорхинолин (**120**) в реакциях с *O*-, *S*-нуклеофилами требует жестких условий в виде микроволнового излучения или высокой температуры. Реакция протекает в ДМФ в присутствии основания (схема 1.53) [155].

Схема 1.53



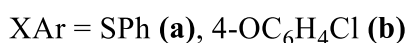
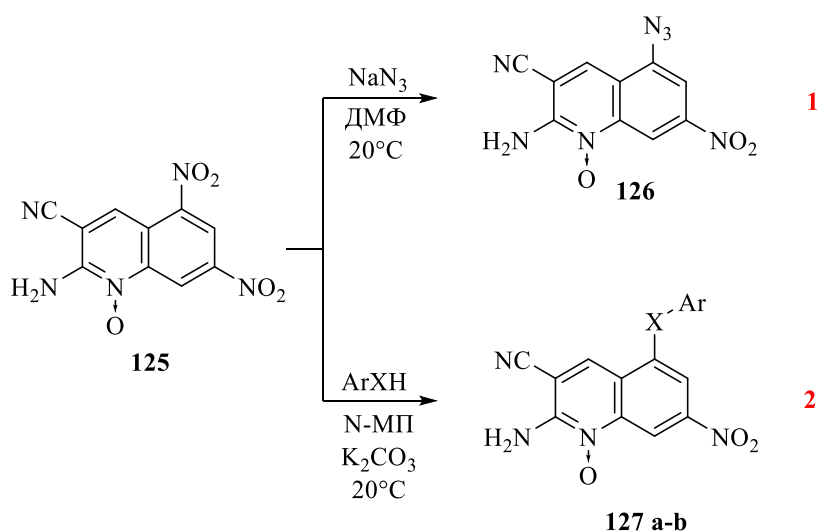
В то время как 5,7-динитро-8-хлорхинолин (**56**) вступает в реакции с различными алифатическими и ароматическими *N*-, *O*-, *S*-нуклеофилами в очень мягких условиях – комнатная температура или небольшое нагревание; время протекания реакции варьируется от 30 минут до нескольких часов в зависимости от активности нуклеофила. В качестве основания в реакциях могут быть использованы карбонаты щелочных металлов, триэтиламин. Реакции с *N*-нуклеофилами не требуют использования основания, поскольку последние сами являются таковыми. Все реакции протекают с высоким выходом [156-159].

1.2.2.3 Реакции замещения нитрогруппы

На сегодняшний день в литературе имеется всего лишь несколько примеров замещения нитрогруппы в нитрохинолинах под действием нуклеофилов.

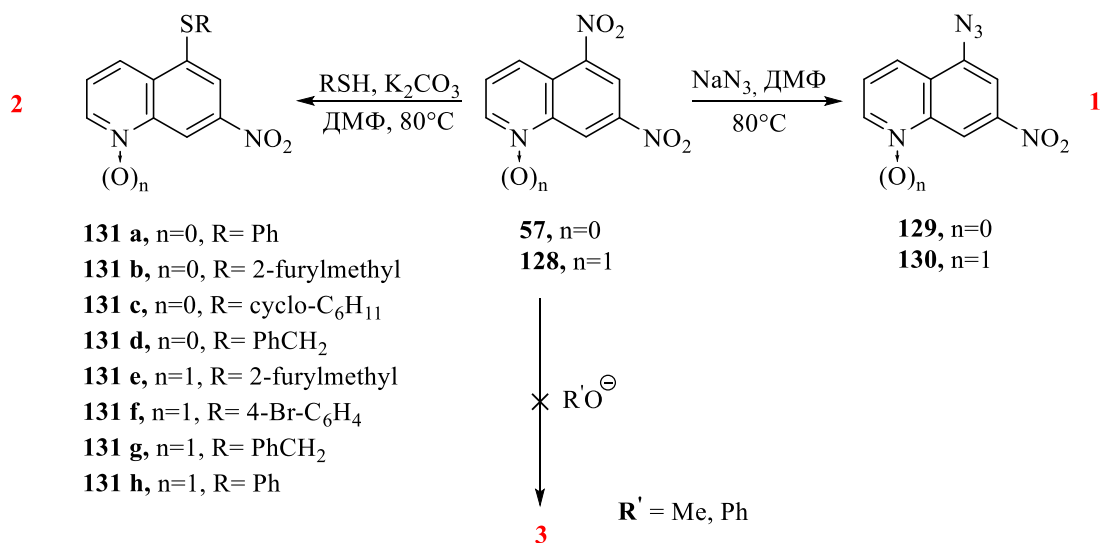
При действии на 2-амино-3-циано-5,7-динитрохинолин-*N*-оксид (**125**) азидом натрия в ДМФ (реакция 1) или тиофенолом и 4-хлорфенолом в *N*-МП (реакция 2) происходит замещение нитрогруппы в положении 5 (схема 1.54). Все реакции протекают при комнатной температуре. Взаимодействие с тиофенолом и 4-хлорфенолом осуществляется в присутствии поташа [160].

Схема 1.54



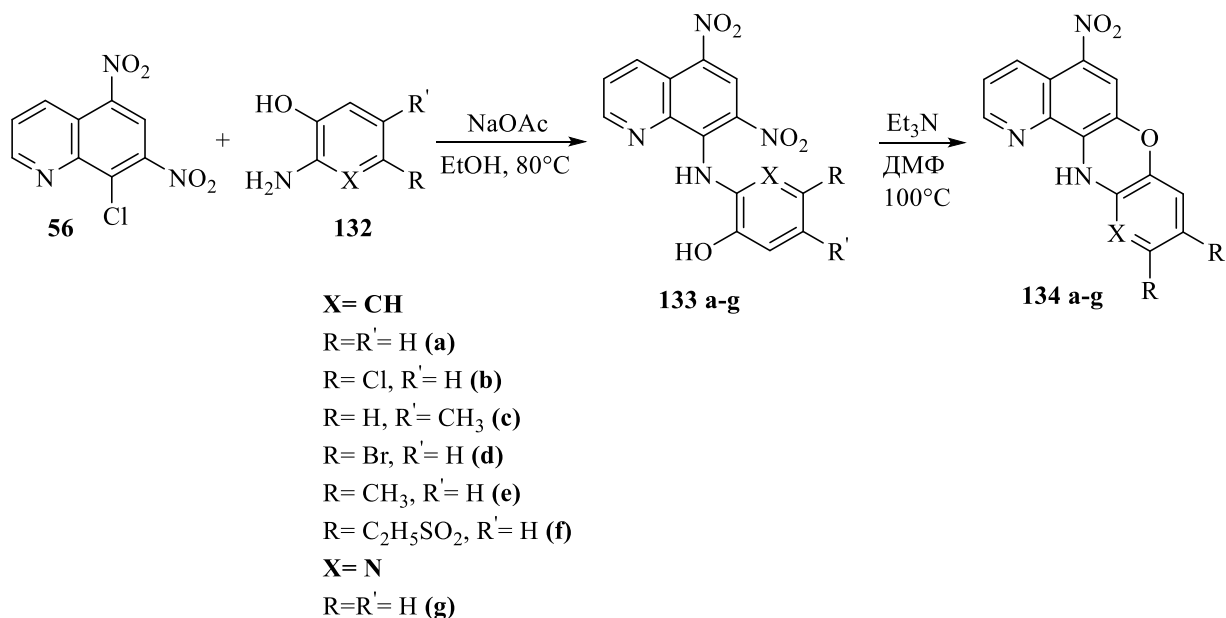
В работе [73] изучено взаимодействие 5,7-динитрохинолина (**57**) и его *N*-оксида (**128**) с *O*-, *N*-, *S*-нуклеофилами. В ходе работы было установлено, что *O*-нуклеофилы – метилат натрия и фенол (реакция 3) не вступают во взаимодействие с указанными субстратами. Реакция с различными тиолами в мягких условиях в системе ДМФ/ K_2CO_3 приводит к образованию ряда производных **131 a-h**, а реакция с NaN_3 к азидохинолинам **129**, **130**. Региоселективность реакций 1 и 2 (схема 1.55) авторы объясняют более выгодной делокализацией отрицательного заряда по всей молекуле, что подтверждено квантово-химическими расчетами.

Схема 1.55



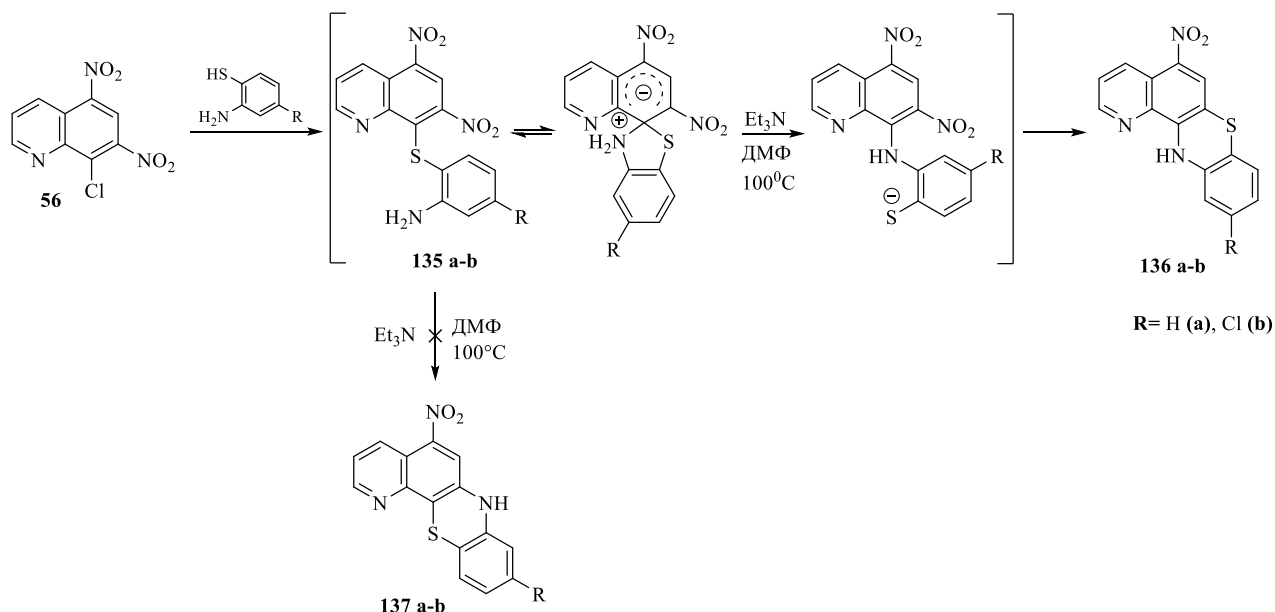
5,7-Динитро-8-хлорхинолин (**56**) при взаимодействии с различными орто-аминофенолами **132** дает различные пиридофеноксазины **134 a-g** (схема 1.56). Данное взаимодействие протекает в две стадии: на первой происходит нуклеофильное замещение хлора NH₂-группой с образованием продуктов замещения **133 a-g**, которые на второй стадии в присутствии триэтиламина претерпевают внутримолекулярное замещение нитрогруппы в ДМФ при 100°C [161].

Схема 1.56



Орто-аминотиофенолы реагируют с соединением **56** по-другому. Оказалось, что продукт замещения хлора в **135** (схема 1.57) на второй стадии процесса претерпевает перегруппировку наподобие перегруппировки Смайла, поэтому продуктами реакции являются пиридофенотиазины (**136**) вместо ожидаемых продуктов типа **137**.

Схема 1.57



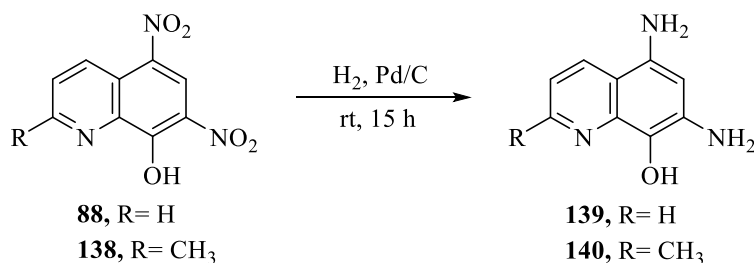
o-Фенилендиамины в аналогичную реакцию вступают только по первой стадии – замещение галогена [161].

1.2.3 Реакции восстановления нитрогрупп в нитрохинолинах

Как и другие нитроарены или нитрогетероарены, нитрохинолины и их производные могут быть легко восстановлены до соответствующих аминов различными способами.

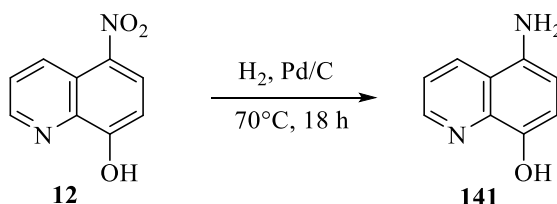
Так, например, 5,7-диамино-8-оксихинолин (**139**) и 5,7-диамино-8-гидрокси-2-метилхинолин (**140**) могут быть получены каталитическим восстановлением 5,7-динитро-8-оксихинолина (**88**) и 2-метил-5,7-динитрохинолин-8-ола (**138**), соответственно (схема 1.58). Реакция протекает при комнатной температуре в течении 15 часов [162-164].

Схема 1.58



Аналогичным образом может быть восстановлен 5-нитро-8-оксихинолин (**12**) до 5-амино-8-оксихинолина (**141**), однако в этом случае восстановление идет менее активно, поэтому реакцию проводили при 70°C в течение 18 часов (схема 1.59) [165]

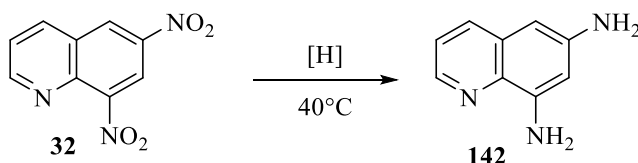
Схема 1.59



5-Амино-8-гидроксихинолин (**141**) также может быть синтезирован восстановлением предшественника при помощи хлорида олова (II) в присутствии соляной кислоты [166].

В работе [167] для восстановления 6,8-динитрохинолина (**32**) до 6,8-диаминохинолина (**142**) использовался метод электрокаталитического гидрирования (ЭКГ) (схема 1.60). В качестве катализатора могут служить скелетные металлы – Fe, Cu, Ni, Zn, которые синтезируются выщелачиванием сплавов соответствующих металлов с алюминием. Реакцию проводили при силе тока 2А и температуре 40°C. Авторы работы отмечают, что в данных условиях не происходит восстановления пиридинового цикла. Данным методом также могут быть восстановлены 5-нитро и 8-нитрохинолин.

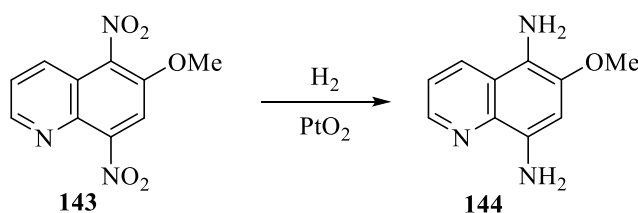
Схема 1.60



Каталитическое гидрирование нитрохинолинов системой Pd/C является наиболее популярным среди исследователей, но аминхинолины также с легкостью могут быть синтезированы гидрированием на других катализаторах.

Например, в работе [168] описано каталитическое гидрирование 6-метокси-5,8-динитрохинолина (**143**) на оксиде платины (IV) (схема 1.61).

Схема 1.61

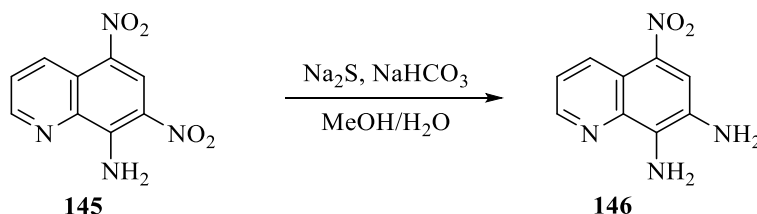


Кроме того, каталитическое гидрирование нитрохинолинов может быть осуществлено на никеле Ренея [169-170], системой $\text{Ni}_{\text{Re}} / \text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [171].

Восстановление нитропроизводных хинолина может быть осуществлено также химическими методами, например, порошком железа в уксусной кислоте [172-174].

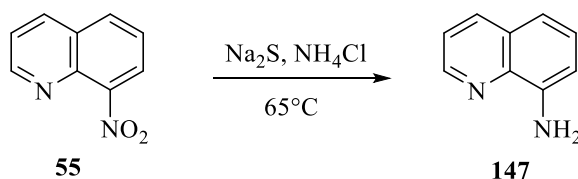
В работах [175-176] показано селективное восстановление 7-нитрогруппы в 5,7-динитрохинолин-8-амине (**145**) сульфидом натрия в присутствии гидрокарбоната натрия в смеси метанол-вода. 5-Нитрохинолин-7,8-диамин (**146**) получается с выходом 75% (схема 1.62).

Схема 1.62



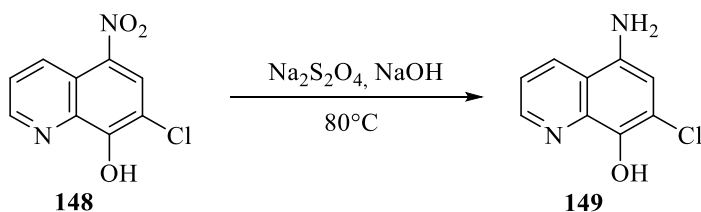
Сульфид натрия может использоваться не только для селективного восстановления в полинитропроизводных, но и для восстановления мононитрохинолинов [177] (схема 1.63).

Схема 1.63



Другой известный серосодержащий восстановитель – дитионит натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) нашел применение в синтезе 7-хлор-5-амино-8-гидроксихинолина (**149**) (схема 1.64). Реакцию проводят в сильнощелочной среде (8М раствор NaOH) для предотвращения автоокисления промежуточных продуктов реакции восстановления [178].

Схема 1.64



Интересный способ восстановления 5-, 6- и 8-нитрохинолинов предложили авторы работы [179]. Восстановление изомерных нитрохинолинов в соответствующие амины осуществляется гексакарбонил молибдена в присутствии мягкого основания DBU (рис. 1.11) при микроволновом облучении (схема 1.65).

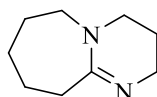
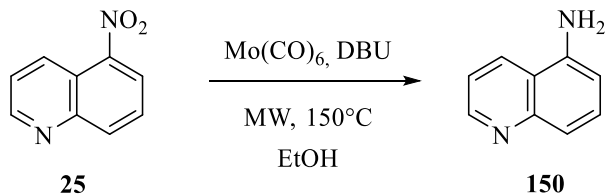


Рис. 1.11 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU)

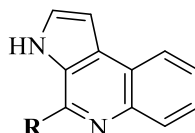
Схема 1.65



1.2.4 Синтез гетероциклических соединений на основе нитрохинолинов

Нитрохинолины как основа для создания новых конденсированных гетероциклических систем являются очень перспективными и востребованными субстратами.

Так, например, 2-хлор-3-нитрохинолин (**121**) был с успехом применен в синтезе так называемых *маринохинолинов C и E* (*Marinoquinolines C and E*) – природных пирроло[2,3-*c*]хинолиновых соединений, выделенных из бактерий рода *Rapidithrix thailandica* (рис. 1.13). Данные соединения являются активными в отношении *Plasmodium falciparum* K1.

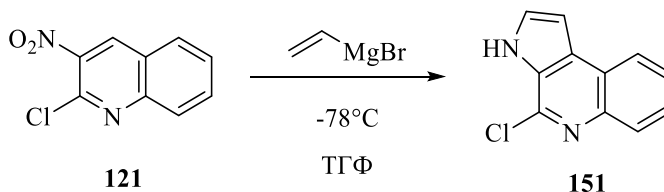


R = Me (**A**); CH₂CHMe₂ (**B**); Bn (**C**);
4-OH-Bn (**D**); 3-indolyl (**E**); indole-3-carbonyl (**F**)

Рис. 1.12 Маринохинолины A-F

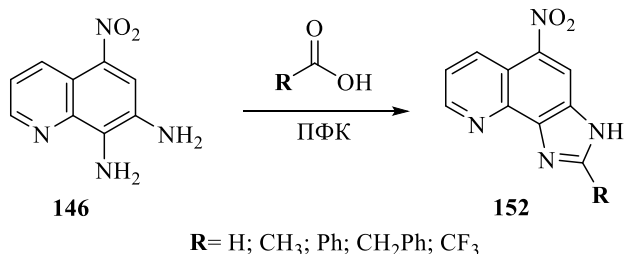
Непосредственно 2-хлор-3-нитрохинолин (**121**) послужил фундаментом для построения пирролохинолинового каркаса – 2-хлорпирроло[2,3-*c*]хинолина (**151**) (схема 1.66) реакцией Бартоле [180]. Далее замещением атома хлора на необходимый фрагмент получали целевую структуру.

Схема 1.66



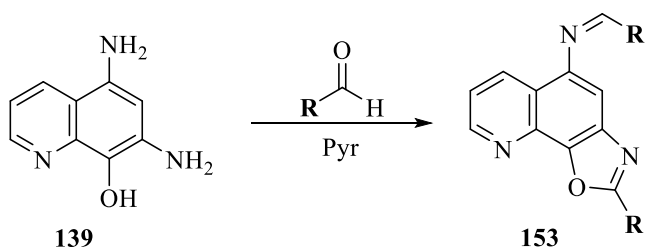
По методу Филлипс из 5-нитрохинолин-7,8-диамина (**146**) и карбоновых кислот был синтезирован ряд 2-R-5-нитро-3*H*-имидазо[4,5-*h*]хинолинов (**152**) (схема 1.67). Реакция протекает при нагревании в среде полифосфорной кислоты (ПФК) [175-176].

Схема 1.67



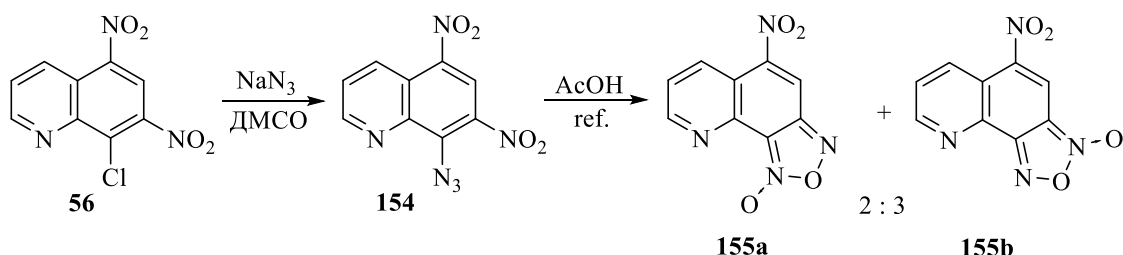
При взаимодействии 5,7-диамино-8-оксихинолина (**139**) с альдегидами в среде безводного пиридина с хорошим выходом образуются разнообразные оксазоло[4,5-*h*]хинолины **153** (схема 1.68) [181].

Схема 1.68



Взаимодействие 8-хлор-5,7-динитрохинолина (**56**) с азидом натрия в ДМСО приводит к образованию 8-азидо-5,7-динитрохинолина (**154**) (схема 1.69), который при нагревании в уксусной кислоте превращается в изомерные 5-нитро-7,8-фуроксанохинолины **155** [182].

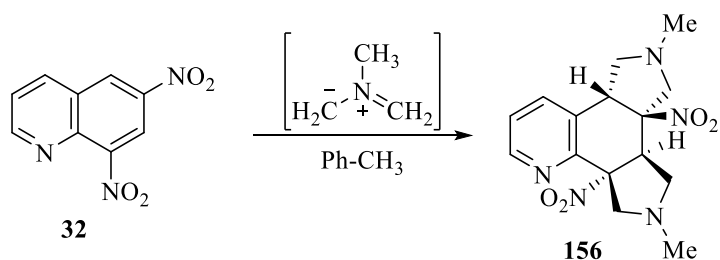
Схема 1.69



В работах [183-184] изучено [3+2]-циклоприсоединение азаметинилидов к различным нитрохинолинам.

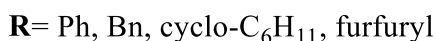
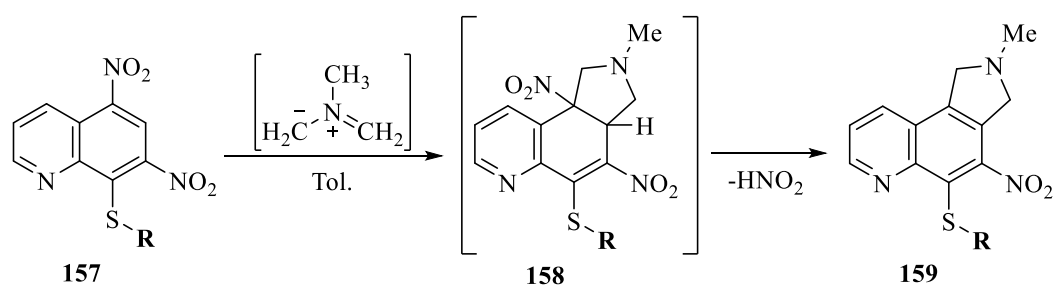
Так, например, 6,8-динитрохинолин (**32**) вступает в двойное циклоприсоединение с *N*-метилазаметинилидом (схема 1.70).

Схема 1.70



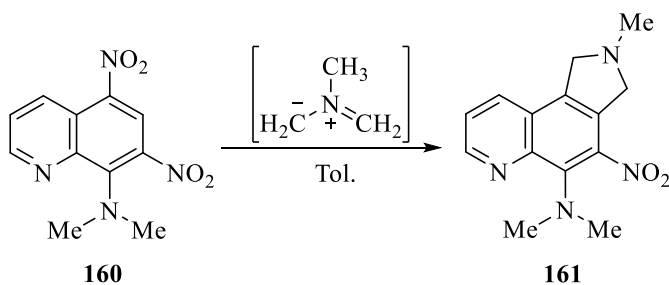
2-SR-Замещенные-5,7-динитрохинолины **157** вступают в моноциклоприсоединение по атомам С-5 – С-6 с образованием пирроло[3,4-*f*]хинолинов **159** (схема 1.71).

Схема 1.71



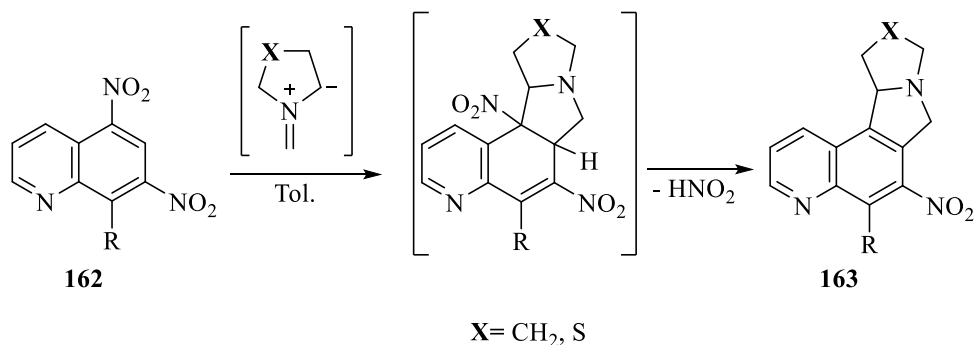
Алкоксизамещенные-5,7-динитрохинолины с *N*-метилазаметинилидом в реакцию циклоприсоединения не вступают, происходит побочная реакция замещения $-\text{OR}$ -группы на $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. При этом сам *N,N*-диметил-5,7-динитрохинолин-8-амин (**160**) в данную реакцию вступает с выходом 43% (схема 1.72) [185].

Схема 1.72



К полициклическим соединениям **163** приводит реакция между 8-R-5,7-динитрохинолинами **162** и азаметинилилидами циклического строения, которые образуются *in situ* из *L*-пролина и *L*-4-тиапролина (схема 1.73) [184]. Данная реакция также протекает, как показали эксперименты 2D NOESY, с образованием одного региоизомера.

Схема 1.73



* * *

В заключении необходимо указать на то, что динитропроизводные хинолина известны достаточно давно, однако свойства объекта исследований данной работы – 5,7-динитро-8-оксихинолина в литературе освещены достаточно ограничено. В частности, не изучено селективное восстановление нитрогрупп, мало показано взаимодействие с карбкатионами, практически не исследованы реакции замещения нитрогрупп. Способы получения аннелированных гетероциклов на основе 5,7-динитро-8-оксихинолина и его производных тоже требуют детального исследования. Поэтому изучение химических свойств 5,7-динитро-8-оксихинолина и структур полученных на его основе являются актуальной и перспективной задачей, чему и посвящена настоящая работа.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

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

В качестве объекта исследования в настоящей работе был выбран доступный 5,7-динитро-8-оксихинолин (5,7-ДНОХ), который и по сей день, как показывает анализ литературы, не находит широкого применения в практике органического синтеза. Причиной такой низкой степени изученности 5,7-динитро-8-оксихинолина может служить его невысокая реакционная способность и, как следствие, малая привлекательность у исследователей.

Исходя из выше сказанного, представлялось интересным более детально изучить некоторые свойства 5,7-динитро-8-оксихинолина, а именно реакции электрофильного присоединения (A_E), электрофильного замещения (S_E), нуклеофильного присоединения (A_N), реакции ароматического нуклеофильного замещения (S_N^{Ar}) и возможность селективного восстановления нитрогрупп (рис. 2.1).

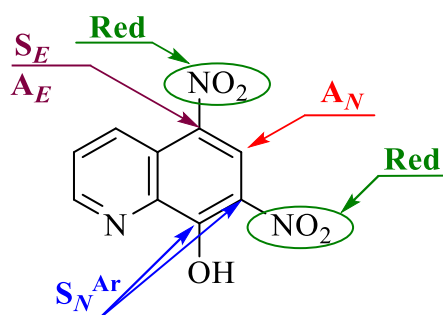


Рис. 2.1 5,7-динитро-8-оксихинолин и его реакционные центры

Все указанные выше реакции могут служить фундаментом для дальнейшей химической функционализации данной молекулы.

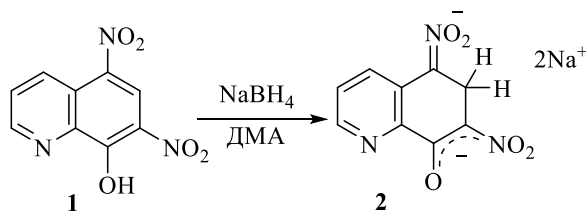
2.1.1 Протонирование σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина

Реакция протонирования анионных σ -комплексов нитроаренов является простым и эффективным способом получения насыщенных карбо- [186-188] и гетероциклических [189-191] нитросоединений. В связи с чем в данной работе изучено протонирование анионных аддуктов 5,7-динитро-8-оксихинолина с целью получения частично насыщенных его аналогов.

Для достижения указанной цели в начале исследования был усовершенствован и оптимизирован синтез гидридного σ -комплекса 5,7-динитро-8-оксихинолина (**2**) – продукта нуклеофильного присоединения гидрид-иона (схема 2.1), поскольку

оригинальная методика, предложенная в предыдущих работах [130, 131, 133, 134], имела ряд недостатков.

Схема 2.1



Для получения 5,7-динитро-6,6-дигидрохинолин-8-оната натрия (σ^H -комплекс) (2) 5,7-динитро-8-оксихинолин (1) суспендировали в ДМА при охлаждении и к полученной смеси добавляли раствор четырехкратного избытка борогидрида натрия в 5%-ом растворе карбоната натрия. При этом наблюдалось изменение окраски с желтой на красно-оранжевую, что свидетельствует об образовании заряженного аддукта. Преимуществами данного способа является использование ДМА в качестве растворителя, что позволяет, во-первых, увеличить растворимость субстрата, а во-вторых, получить соединение 2 высокой степени чистоты. Раствор карбоната натрия снижает скорость гидролиза NaBH_4 , что способствует более мягкому протеканию реакции, а также обеспечивает ее гомофазность. Аддукт 2 был выделен в виде красно-оранжевого порошка с выходом 95%. Строение полученного соединения доказано методом ЯМР-спектроскопии (рис. 2.2).

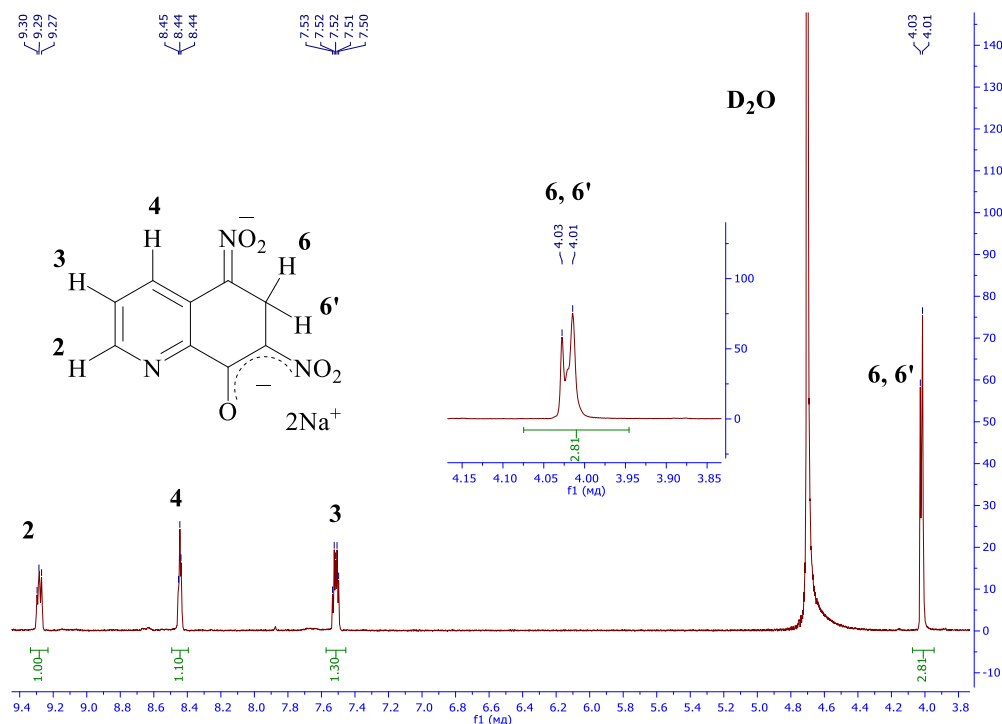


Рис. 2.2 Спектр ЯМР ^1H динатриевой соли 5,7-динитро-6,6-дигидрохинолин-8-она (2)

В спектре ЯМР ^1H соединения **2** в сильной области при δ 4.01 м.д. обнаруживается сигнал циклоалифатических протонов при атоме углерода C-6 в виде дублета. Сигналы трех протонов пиридинового цикла фиксируются в слабой области спектра при δ 7.50 м.д. (H-3), 8.44 м.д. (H-4) и 9.27 м.д. (H-2), соответственно.

Дополнительно строение соединения **2** было подтверждено методом ИК-спектроскопии. В ИК-спектре (рис. 2.3) указанной соли при 1655 см^{-1} фиксируется полоса, соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы. Симметричные и антисимметричные колебания нитрогрупп обнаруживаются при 1332 см^{-1} и 1506 см^{-1} , соответственно. Колебания CH_2 -группы фиксируются при 1454 см^{-1} . При 1242 см^{-1} проявляется сильная полоса поглощения сопряженной карбонильной группы, что косвенно подтверждает наше представление о строении соединения **2** [192].

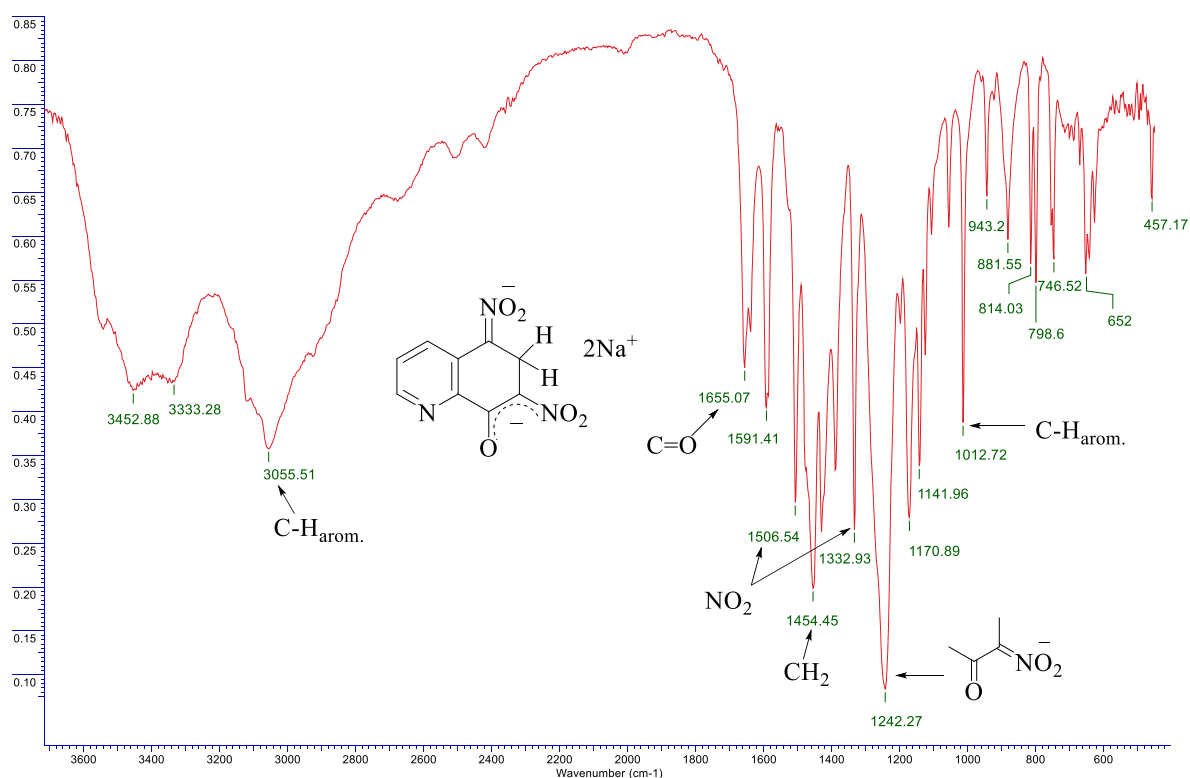
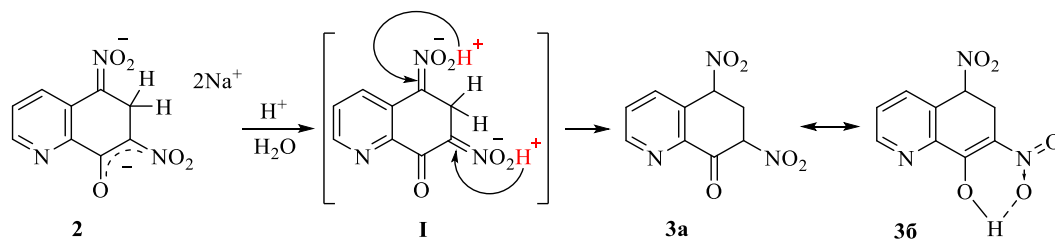


Рис. 2.3 ИК-спектр динатриевой соли 5,7-динитро-6,6-дигидрохиолин-8-она (**2**)

Далее было осуществлено протонирование соли **2** под действием растворов органических кислот с получением 5,7-динитро-5,6-дигидрохиолин-8-ола (**3**). Предположительно реакция протекает через стадию изомеризации промежуточно образующейся *бис*-нитроновой кислоты (**I**) (схема 2.2) [193]. Оптимальные результаты были получены при осуществлении протонирования растворами органических кислот, такими как уксусная, винная и лимонная. Применение в качестве протонирующего агента растворов минеральных кислот (соляная, серная, ортофосфорная) приводит к снижению

выхода продукта, что обусловлено преобладанием процесса разложения комплекса **2** до 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**).

Схема 2.2



За счет подвижности протона при атоме углерода C-7 соединение **3** способно претерпевать кето-енольную таутомерию и может существовать в двух таутомерных формах **3a** и **3б**. При этом енольная форма **3б** за счет стабилизации внутримолекулярной водородной связью оказывается более термодинамически выгодной. Интересно также отметить, что NO₂-группа способствует такой стабилизации, за счет своих акцепторных свойств [194, 195]. Данное предположение было сделано на основании данных молекулярной спектроскопии продукта **3**.

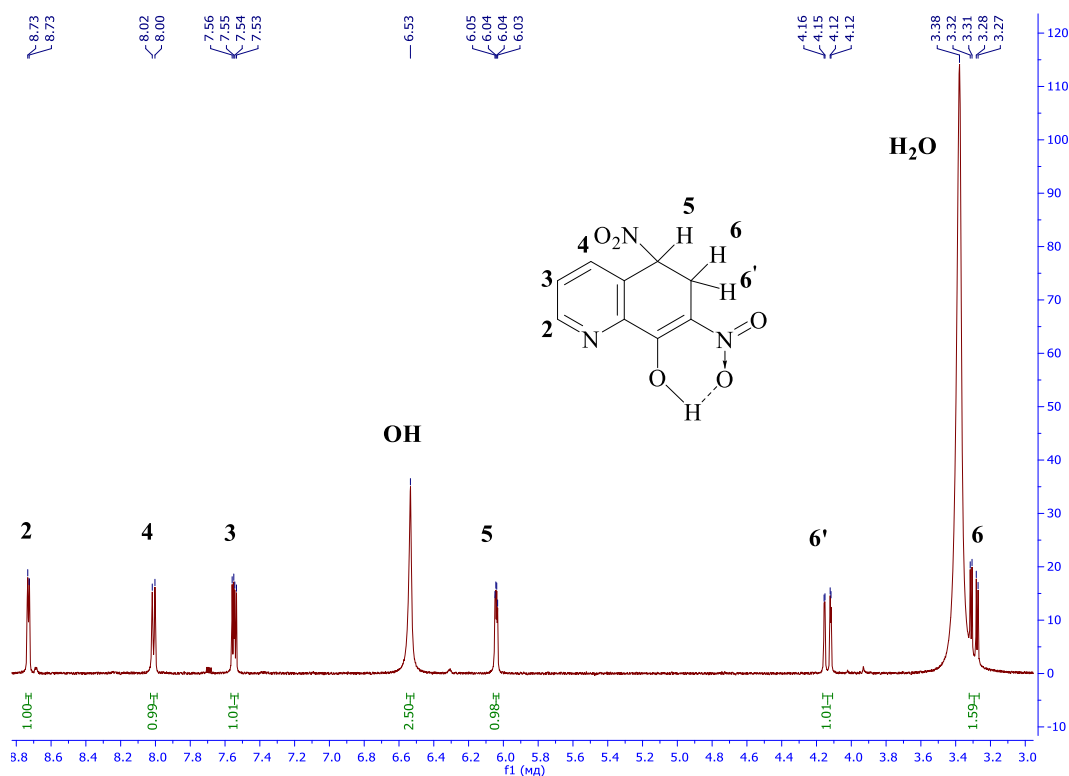


Рис. 2.4 Спектр ЯМР ¹H 5,7-динитро-5,6-дигидрохинолин-8-ола (**3б**)

Так, в спектре ¹H ЯМР указанного соединения (рис. 2.4) фиксируется характерный для енольной формы α-нитрокетонов уширенный синглет, соответствующий атому водорода OH-группы, при δ 6.53 м.д. [196]. Протоны пиридинового кольца обнаруживаются в привычном диапазоне спектра при δ 7.53 – 8.73 м.д. Протоны

метиленовой группы образуют два дублета дублетов при δ 3.27 и 4.12, соответственно. При δ 6.03 м.д. фиксируется сигнал водорода при атоме углерода С-5.

В ИК-спектре 5,7-динитро-5,6-дигидрохиолин-8-ола (**3б**) полоса валентного колебания карбонильной группы смещена из области 1700 см^{-1} и обнаруживается при ν 1654 см^{-1} . Такое смещение обусловлено, как правило, наличием внутримолекулярной водородной связи в еноле (рис. 2.5) [192, 197].

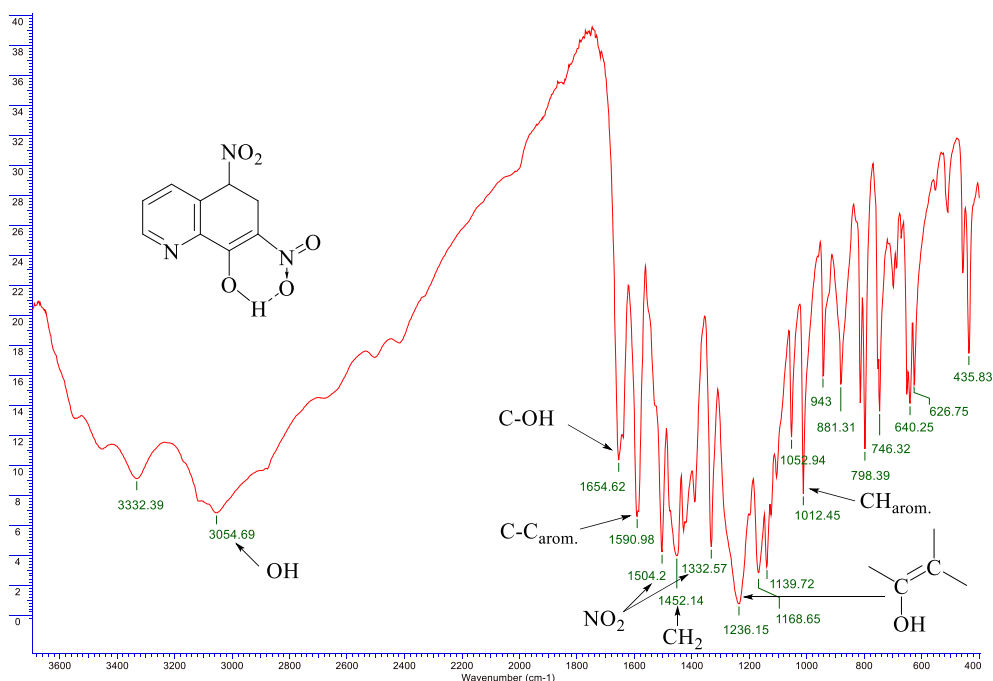


Рис. 2.5 ИК-спектр 5,7-динитро-5,6-дигидрохиолин-8-ола (**3б**)

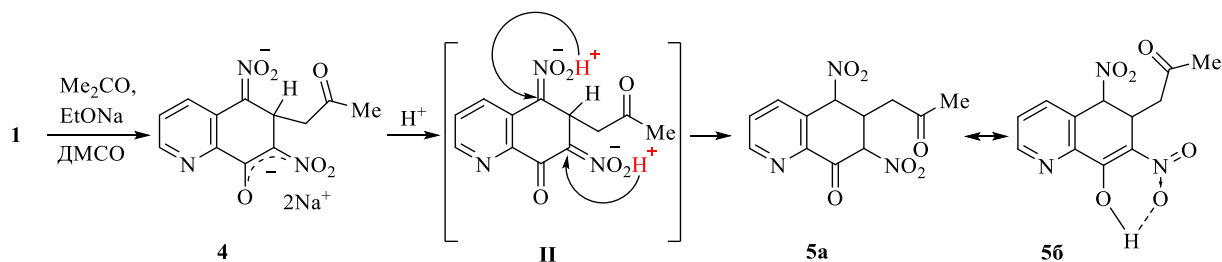
Важно отметить, что соединение **3б** не вступает в качественную реакцию с 2,4-динитрофенилгидразином, что также может служить косвенным подтверждением предложенной структуры полученного соединения.

Следующим этапом работы являлось экспериментальное изучение реакции протонирования другого типа σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихиолина, а именно σ -комплексов Яновского, которые образуются при взаимодействии нитросубстрата с кетонами в присутствии сильных оснований.

Комплекс Яновского **4** синтезировали реакцией 5,7-ДНОХ (**1**) с енолятом ацетона в ДМСО при комнатной температуре (схема 2.3). Смесь ацетона и этилата натрия в небольшом количестве этанола порциями добавляли к суспензии соединения **1** в ДМСО. При добавлении первых порций этанольного раствора к исходному соединению происходит его полное растворение. Добавление второй порции приводит к выпадению в осадок ярко-оранжевого комплекса **4**, выход которого составил 85%. Проведение реакции в ДМСО способствует более полному протеканию реакции в отличие от других

растворителей (этанол, ацетон), в которых по окончании реакции всегда обнаруживается исходное соединение.

Схема 2.3



Протонирование комплекса **4** осуществляли аналогично гидридному σ -комплексу **2** под действием раствора органической кислоты. Как и в предыдущем случае продукт реакции – 5,7-динитро-5,6-дигидро-6-(2-оксопропил)хинолин-8-ол может существовать в двух таутомерных формах **5a** и **5b** (схема 2.3).

В данном случае из реакционной массы была выделена смесь двух изомеров. На что указывают данные ЯМР ^{13}C спектроскопии. Так, в спектре имеется двойной набор сигналов. При этом в наиболее слабой области спектра четко фиксируются сигналы четырех карбонильных групп (рис. 2.6). Сигналы при δ 205.03 и 205.80 м.д., вероятно, соответствуют двум карбонильным группам кето-формы **5a**. Атом углерода $\text{C}=\text{O}$ оксопропильной группы енола **5b** обнаруживается при δ 201.61 м.д., а сигнал атома углерода $\text{C}-\text{OH}$ -группы сильно смещен из-за внутримолекулярной водородной связи и фиксируется при δ 178.48 м.д.

Интересно, что в спектре ЯМР ^1H указанной выше смеси соединений **5a** и **5b** (рис. 2.7) имеется одинарный набор сигналов. Это может быть объяснено высокой скоростью перехода двух таутомерных форм друг в друга, в результате чего протон, который мигрирует, прибывает в каждом изомере меньше времени, чем требуется для измерения. Это приводит к слиянию сигналов и получению одного «усредненного» спектра. При этом достигается эквивалентность химических сдвигов для всех взаимопревращающихся протонов [192, 198].

По данным спектра ЯМР ^1H можно сделать предположение о том, что енольная форма преобладает над кето-таутомером, что подтверждается количеством сигналов протонов. Так, в ЯМР ^1H спектре вместо 8 необходимых сигналов (кето-форма) наблюдается семь сигналов. Сигнал протона, относящегося к OH -группе, вероятно мог наложиться на сигнал воды при δ 3.5 м.д.

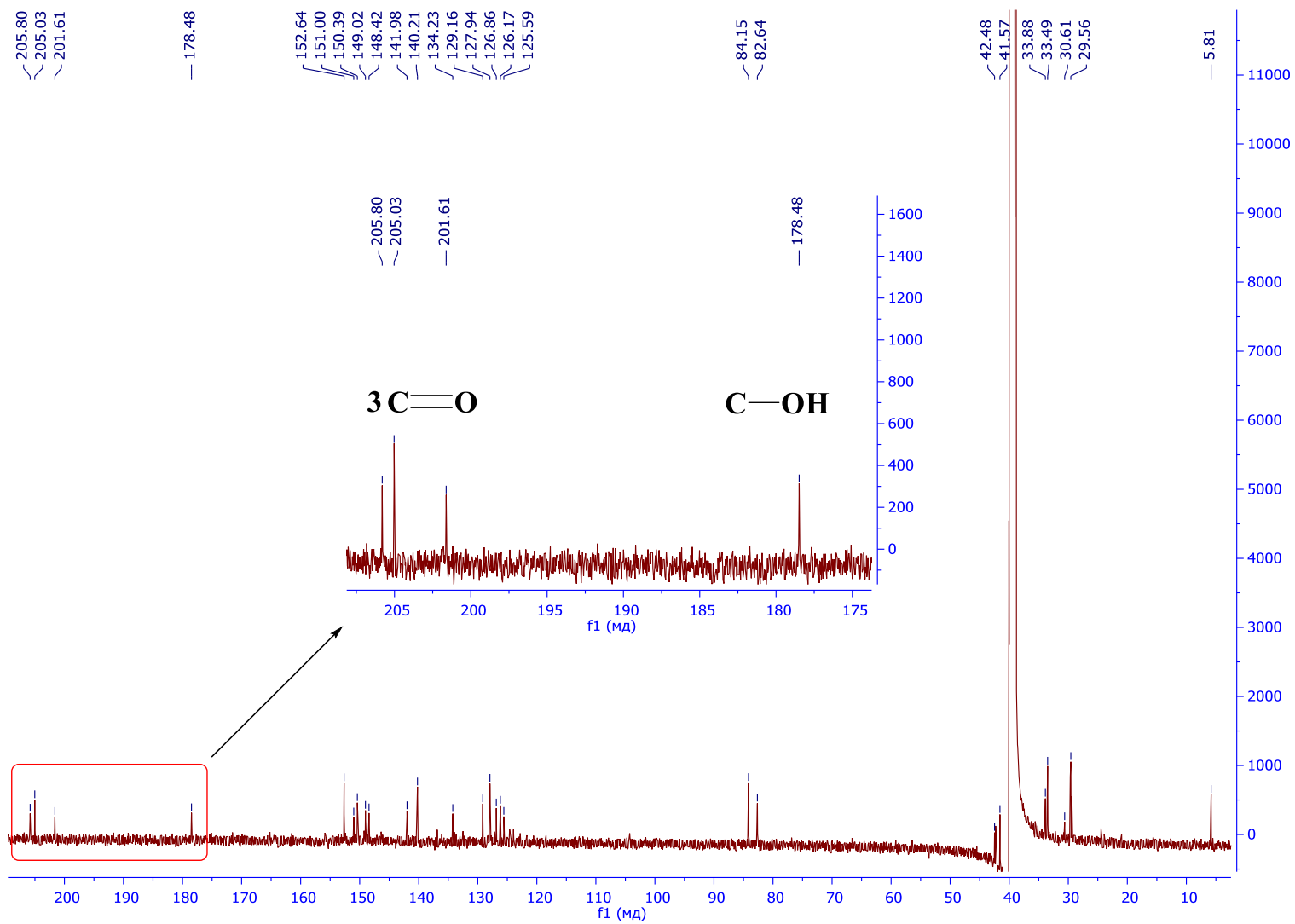


Рис. 2.6 Спектр ЯМР ^{13}C смеси соединений 5a и 5

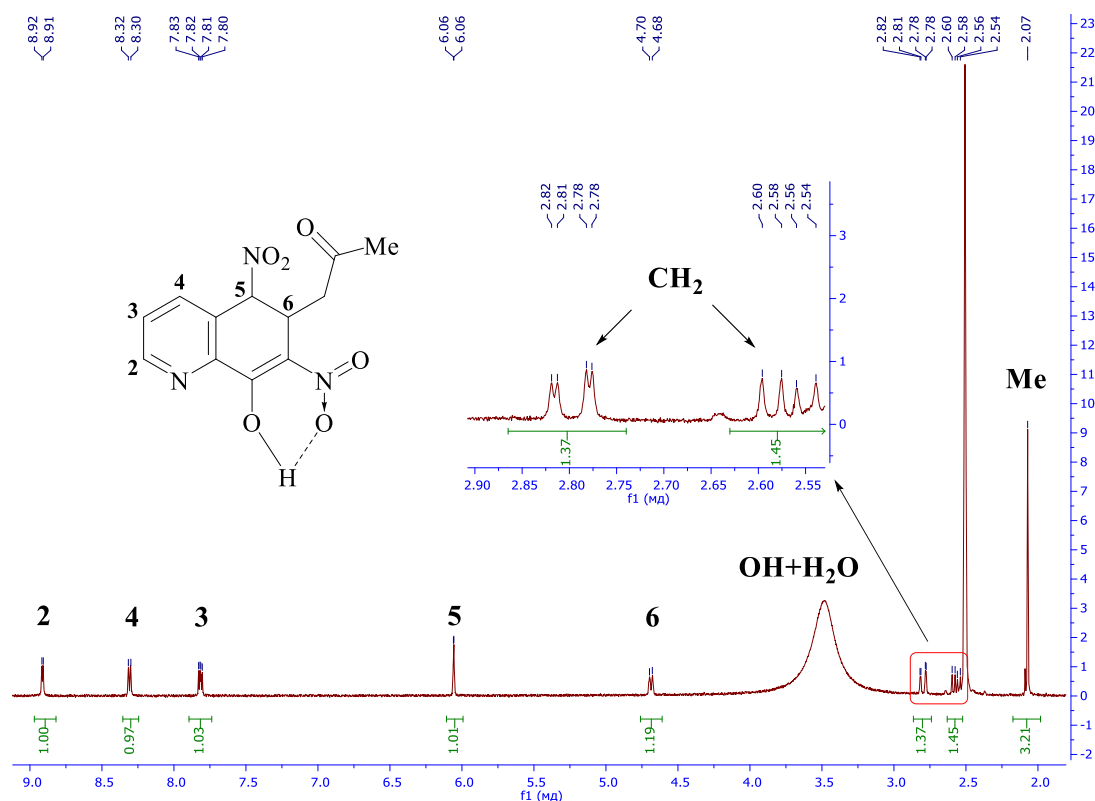
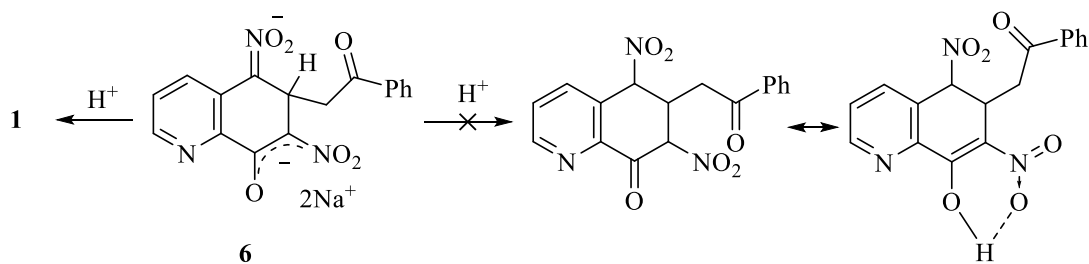


Рис. 2.7 Спектр ЯМР ^1H смеси соединений **5a** и **5b**

Протонирование комплекса Яновского **6**, который был получен из 5,7-ДНОХ (**1**) и аниона ацетофенона, не приводит к желаемому результату. В этом случае происходит разложение комплекса до исходного соединения (схема 2.4).

Схема 2.4



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

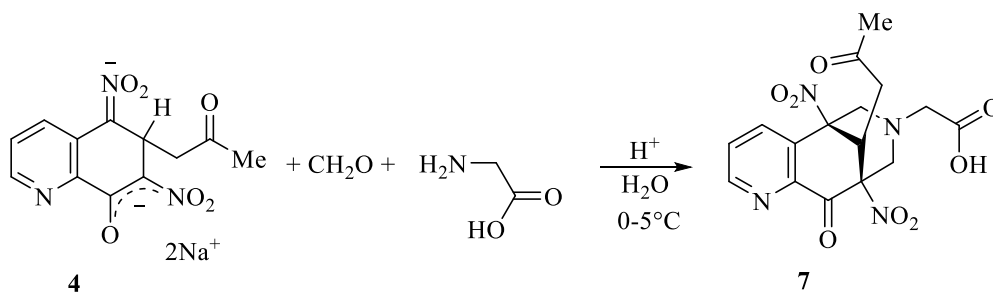
Ключевую роль в органической химии несомненно играют реакции, которые приводят к образованию связи «углерод-углерод», ибо благодаря этим реакциям происходит построение углеродного скелета молекулы. Однако к еще более значимым реакциям можно отнести те, которые наряду с образованием углеродного скелета одновременно привносят в будущую структуру какую-либо функциональную группу. К числу таких реакций относится конденсация Манниха, открытая в 1912 году немецким химиком Карлом Маннихом [199].

Широкое применение данная реакция нашла в синтезе различных карбо- и гетероциклических бициклических систем [130, 131, 133, 134, 189-191, 200-202], поскольку такие соединения, являясь аналогами природных алкалоидов, проявляют различные виды биологической активности.

Основной задачей данного этапа работы стал синтез гетероциклических полициклов на основе σ -комплексов 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**), содержащих фрагмент аминокислоты, в условиях реакции Манниха.

Для этого полученный в предыдущей части работы σ -комплекс **4** растворяли в воде и при охлаждении добавляли к нему аминотетилирующую смесь (схема 2.5), состоящую из формальдегида и амина, в качестве которого была взята простейшая аминокислота – глицин. Далее полученный реакционный раствор подкисляли 20%-ой H_3PO_4 до образования кристаллов 2-(1,9-динитро-8-оксо-13-(2-оксопропил)-6,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2.7}]тридека-2,4,6-триен-11-ил)уксусной кислоты (**7**) светло-бежевого цвета с выходом 60%. Наиболее приемлемые результаты в данной реакции были получены при взятии реагентов в мольном соотношении σ -комплекс : глицин : формалин – 1:3:6.

Схема 2.5



Доказательством строения полученного соединения **7** является наличие в ИК-спектре при 1725 см^{-1} полосы валентных колебаний карбонильных групп, которая расщеплена в дублет. При 1326 и 1540 см^{-1} обнаруживаются симметричные и антисимметричные колебания NO_2 -групп соответственно. Кроме того имеется сильная полоса при 1199 см^{-1} , соответствующая колебаниям связи $\text{C}-\text{O}$ в COOH -группе.

В спектре ЯМР ^1H соединения **7** (рис. 2.8) при δ 12.48 м.д. фиксируется сигнал протона карбоксильной группы. Протоны пиридинового кольца образуют систему из трех сигналов в слабой области спектра при δ 7.81-8.87 м.д. Неэквивалентность протонов оксопропильной группы обуславливает проявление метиленовой группы при δ 2.64 и 2.93 м. д., соответственно, в виде дублета дублетов. Метильная группа обнаруживается в виде

синглета при δ 2.00 м.д. Сигналы протонов метиленовой группы остатка аминокислоты образуют дублет дублетов при δ 3.72 м.д.

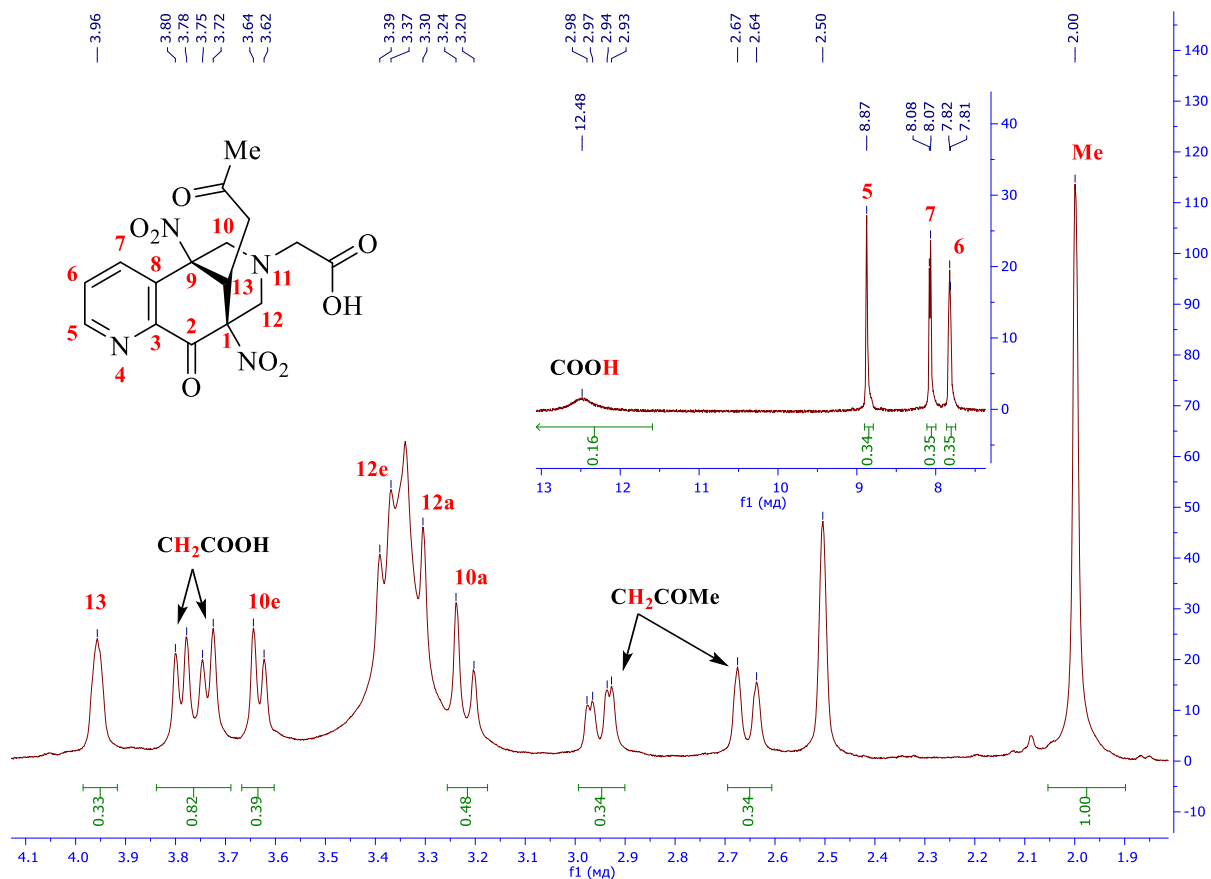


Рис. 2.8 Спектр ЯМР ^1H соединения 7

Дополнительно строение соединения 7 было подтверждено масс-спектрометрией высоко разрешения (рис. 2.9). Так, в HRMS-спектре указанного трициклотридекана фиксируется пик молекулярного иона $[\text{M}+\text{K}]^+$ с m/z 431.06, что соответствует брутто-формуле $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{KO}_8$.

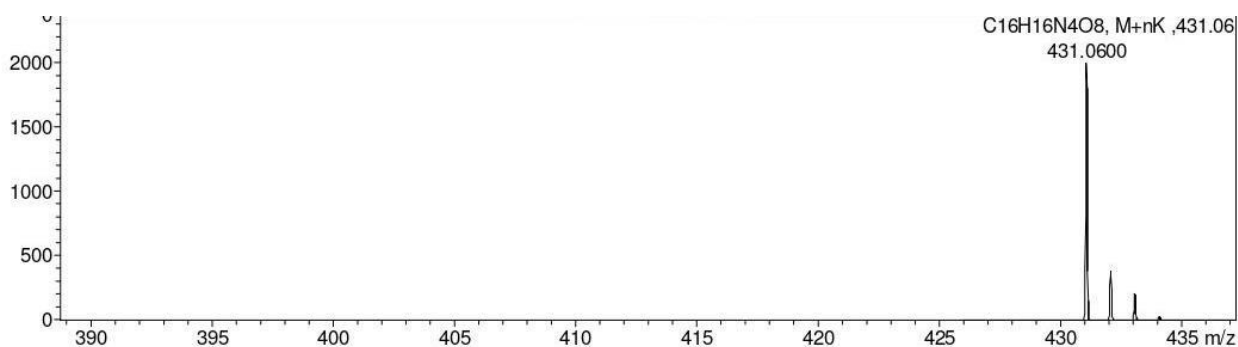
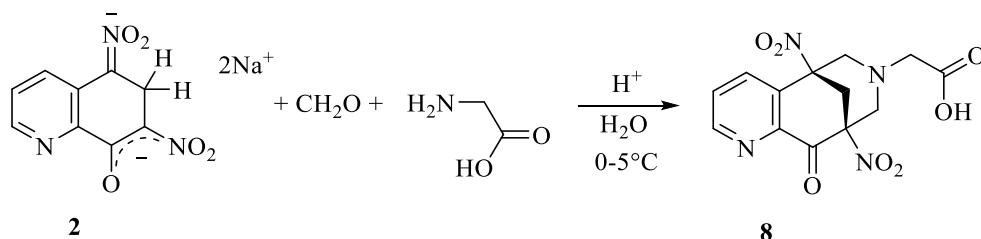


Рис. 2.9 Масс-спектр высокого разрешения соединения 7

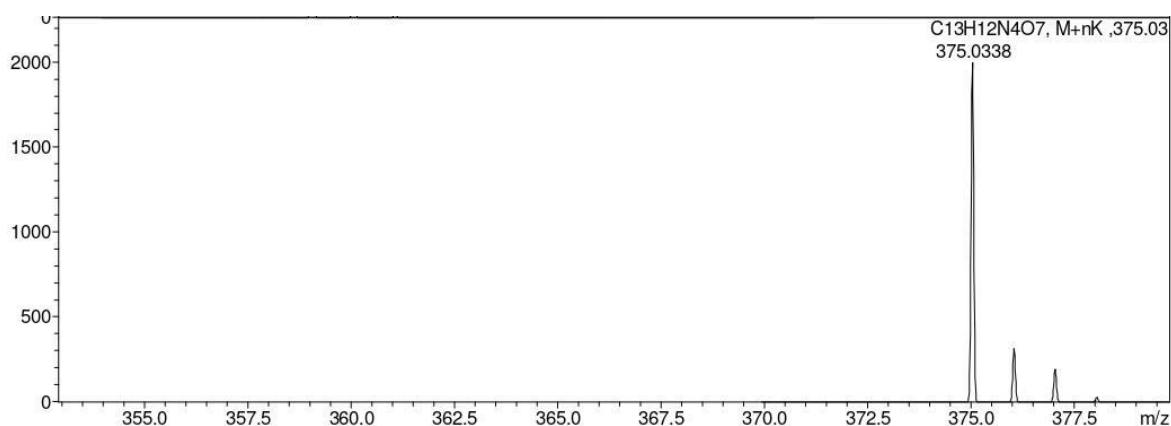
Синтез трициклотридекана 8 осуществляли аналогично предыдущему случаю, в котором был использован комплекс Яновского 4. Для этого к растворенному в воде

комплексу **2** при температуре 0-5°C порциями добавляли смесь формальдегида и глицина (схема 2.6). Образующийся реакционный раствор подкисляли H₃PO₄. Выход продукта **8** составил 78%.

Схема 2.6



Состав и строение синтезированного соединения **8** доказано методами молекулярной спектроскопии (ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C) и масс-спектрометрией высокого разрешения (рис. 2.10). Следует отметить, что для соединения **8** характер сигналов в спектре ЯМР ¹H практически идентичен спектру трициклотридекана **7** (см. экспериментальную часть). В спектре HRMS карбоновой кислоты **8** фиксируется пик молекулярного иона [M+K]⁺ с m/z 375.0338 (рис. 2.10).

Рис. 2.10 Масс-спектр высокого разрешения соединения **8**

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

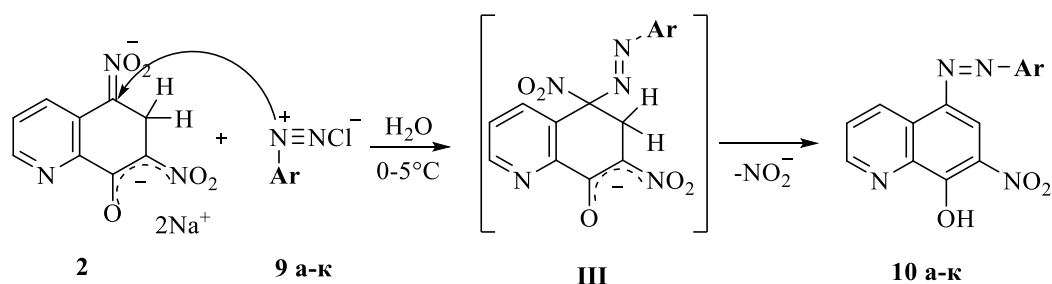
Актуальность синтеза новых гетероциклических азосоединений обусловлена широким спектром полезных свойств, которые они проявляют, а именно: биологическая активность [203], комплексообразование [204, 205], момеры в реакциях полимеризации [206].

Использование полинитроаренов в качестве азокомпоненты в реакции азосочетания невозможно из-за крайне низкой нуклеофильности последних. Однако эту

проблему можно решить, если нитросубстрат использовать в виде σ -комплекса, в котором нуклеофильные свойства выше по сравнению с исходной молекулой [207-211].

Для получения целевых азохинолинов **10 а-к** гидридный комплекс **2** растворяли в холодной воде и при внешнем охлаждении добавляли соответствующую свежеприготовленную соль арилдиазония **9 а-к** (схема 2.7). Для предотвращения окисления σ -комплекса **2** избытком HNO_2 , к раствору соли арилдиазония предварительно добавляли эквивалентное количество карбамида. В результате реакции целевые азохинолины **10 а-к** выпадают в виде аморфных окрашенных осадков с хорошим выходом (табл. 2.1).

Схема 2.7

Таблица 2.1 Значения выходов азохинолинов **10**

Соединение	Ar	Выход, %	Соединение	Ar	Выход, %
10а		40	10е		67
10б		48	10ж		70
10в		62	10з		82
10г		63	10и		83
10д		64	10к		88

Следует отметить, что после прохождения реакции из раствора 5,7-динитро-8-оксихинолин (**1**) выделен не был, из чего можно сделать вывод о том, что побочная реакция окисления аддукта солью диазония в нашем случае не идет, в отличие от данных

полученных ранее при изучении реакции азосочетания с использованием σ -аддуктов динитробензола и динитронафталина [209, 212].

Строение синтезированных соединений **10 а-к** доказано методами ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, инфракрасной спектроскопией, а также элементным анализом и масс-спектрометрией высокого разрешения.

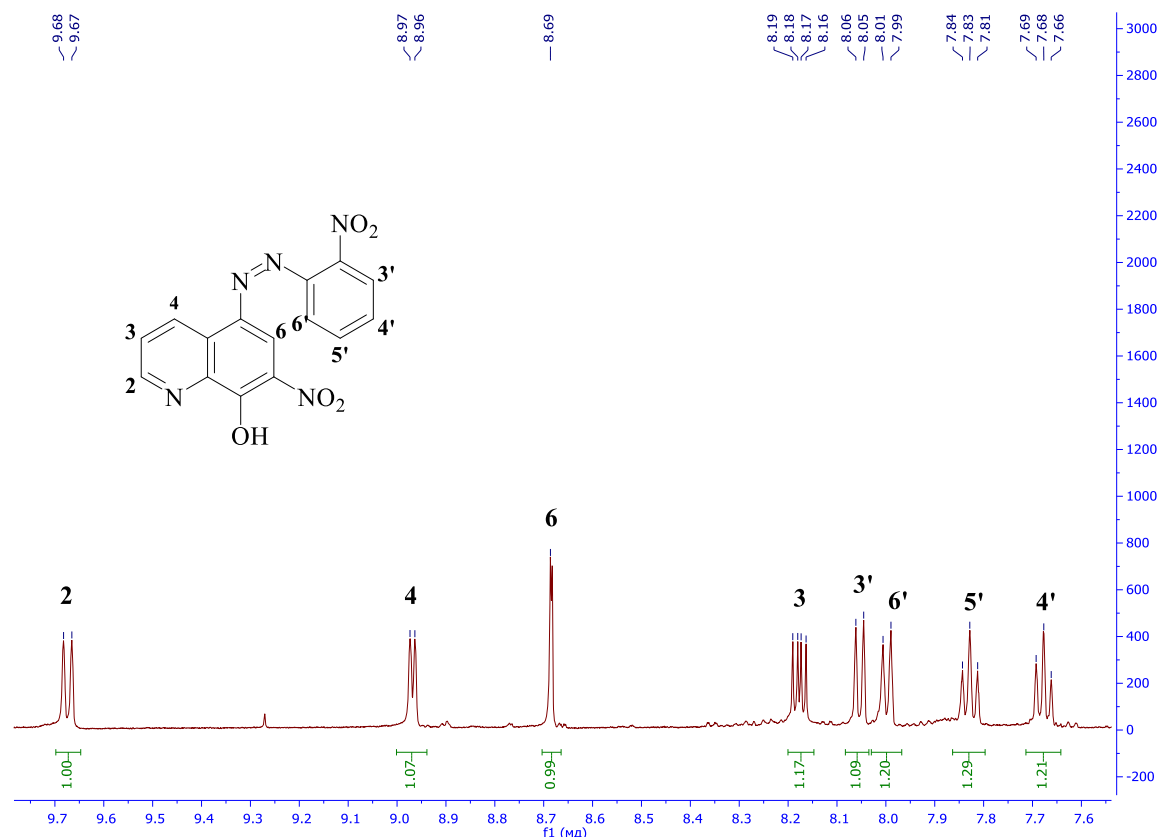


Рис. 2.11 Спектр ЯМР ^1H 7-нитро-5-(2'-нитрофенилазо)-8-оксихинолина (**10b**)

Например, на рисунке 2.11 приведен спектр ЯМР ^1H 7-нитро-5-(2'-нитрофенилазо)-8-оксихинолина (**10b**), в котором сигналы атомов водорода бензольного кольца фенилазогруппы образуют систему из двух триплетов и двух дублетов – $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{5'}$ при δ 7.66 и δ 7.81 м.д., $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{6'}$ при δ 7.99 м.д. и δ 8.05 м.д. соответственно. Характерный сигнал протона H^3 хинолинового цикла в виде дублета дублетов фиксируется при δ 8.16 м.д. Синглет, соответствующий протону H^6 обнаруживается при δ 8.69 м.д. Сигналы атомов водорода H^2 и H^4 наблюдаются в слабой области спектра при δ 9.67 м.д. и δ 8.96 м.д., соответственно.

Дополнительно строение азонитрохинолина **10b** было подтверждено данными масс-спектрометрии высокого разрешения (рис. 2.12). В спектре HRMS соединения **10b** фиксируется пик молекулярного иона $[\text{M}+\text{H}]^+$ с m/z 340.0676.

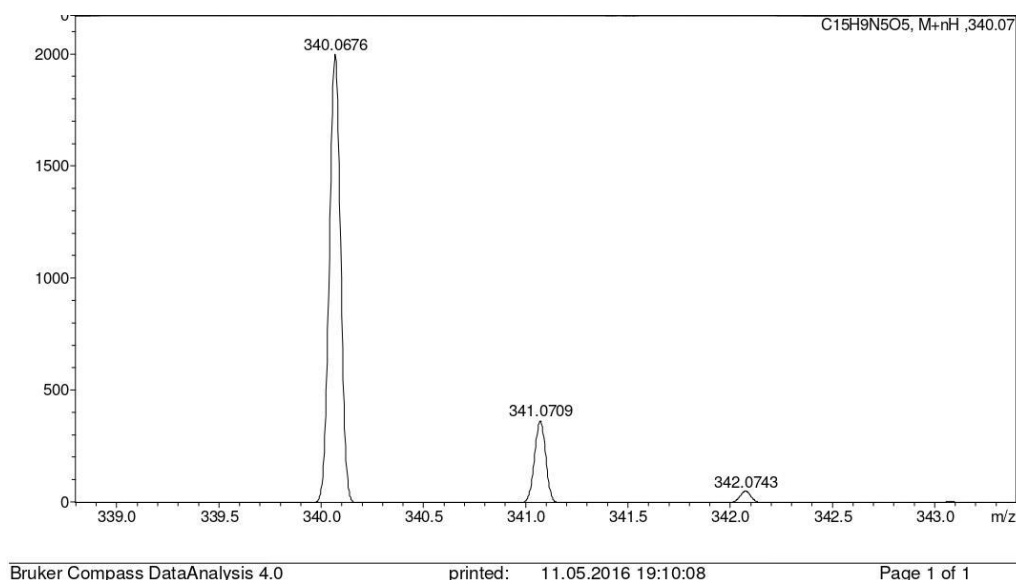


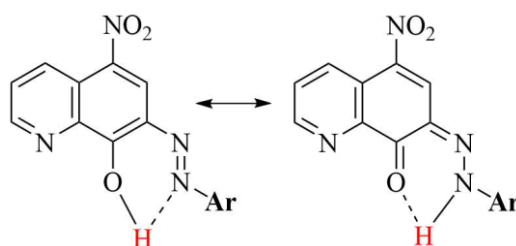
Рис. 2.12 Масс-спектр высокого разрешения соединения **10б**

2.1.3.1 Проблема хемоселективности взаимодействия σ^H -комплекса 5,7-ДНОХ с ароматическими солями диазония

Протекание данной реакции предположительно проходит через стадию С-присоединения диазокатиона к σ -комплексу с образованием азопроизводных **III** (схема 2.7), которые путем отщепления нитрит-иона превращаются в устойчивые продукты реакции **10 а-к**. При этом, что наиболее вероятно, замещается NO_2 -группа при пятом атоме углерода, который за счет локализованного отрицательного заряда является более предпочтительным местом атаки слабого электрофила – арилдиазокатиона.

В пользу этого утверждения говорят и данные молекулярной спектроскопии. Так, в ИК-спектрах всех синтезированных азосоединений слабые полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям азогруппы ($\text{N}=\text{N}$), фиксируются в диапазоне $1400\text{-}1465\text{ см}^{-1}$. При этом замещение нитрогруппы в положении 7 неизбежно повлекло бы за собой появление азо-гидразной таутомерии за счет миграции протона гидроксильной группы (схема 2.8), что в свою очередь привело бы к смещению полосы поглощения азо-группы в область $1500\text{-}1600\text{ см}^{-1}$ [213-215]. Следовательно замещению подвергается нитрогруппа в пятом положении.

Схема 2.8



Также в ^1H ЯМР-спектре изомеров, изображенных на схеме 2.8, должен фиксироваться протон внутримолекулярной водородной связи при δ 14–14.5 м.д. [213], чего не наблюдается в спектрах всех синтезированных соединений.

Для подтверждения данного вывода нами было проведено квантово-химическое моделирование структуры комплекса **2** и расчеты зарядов на соответствующих атомах углерода.

На первом этапе была проведена оптимизация электронного строения комплекса **2** методом DFT. Строение синтезированного σ^{H} -комплекса **2** во всем соответствует теоретическим представлениям о данном соединении, в частности атом углерода С-6 пребывает в состоянии sp^3 -гибридизации, что также подтверждается результатами ЯМР-спектроскопии (рис. 2.13).



*Рис. 2.13 Оптимизированная структура σ -комплекса **2** методом DFT*

Далее было проведено сравнение рассчитанного и экспериментального электронного спектра соединения **2** (рис. 2.14-2.15), что позволило сделать вывод об объективности квантово-химических расчетов σ -комплекса **2**. Данные максимумов поглощения обоих спектров приведены в таблице 2.2. Из них видно, что между всеми тремя максимумами поглощения гидридного σ -комплекса 5,7-ДНОХ **2** имеется хорошая сходимость.

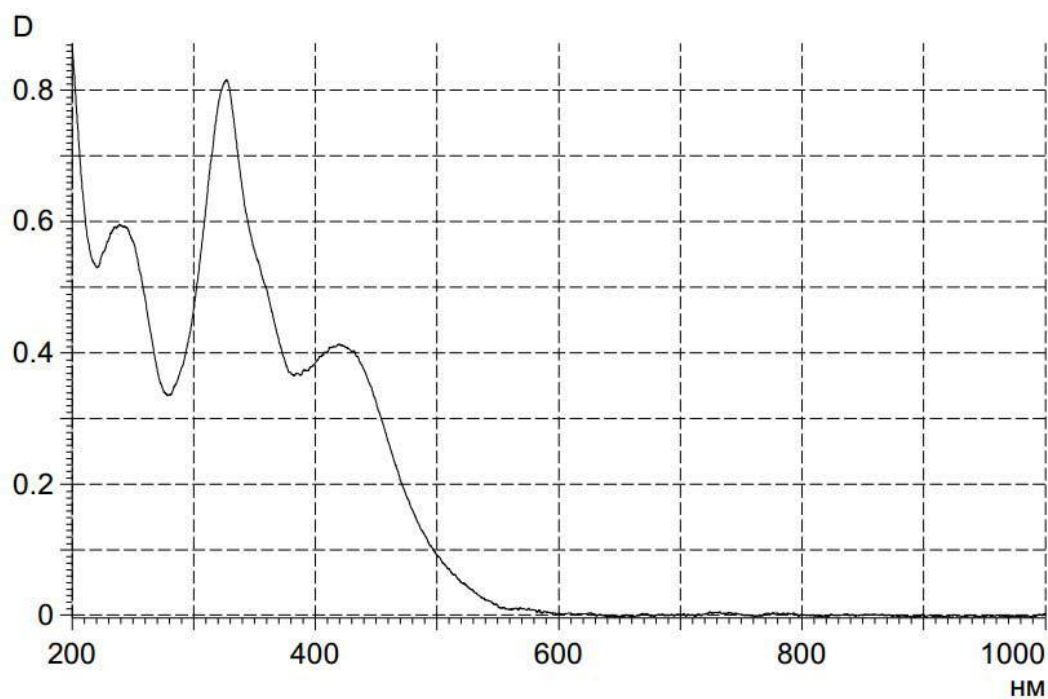


Рис. 2.14 Экспериментальный УФ-спектр соединения 2

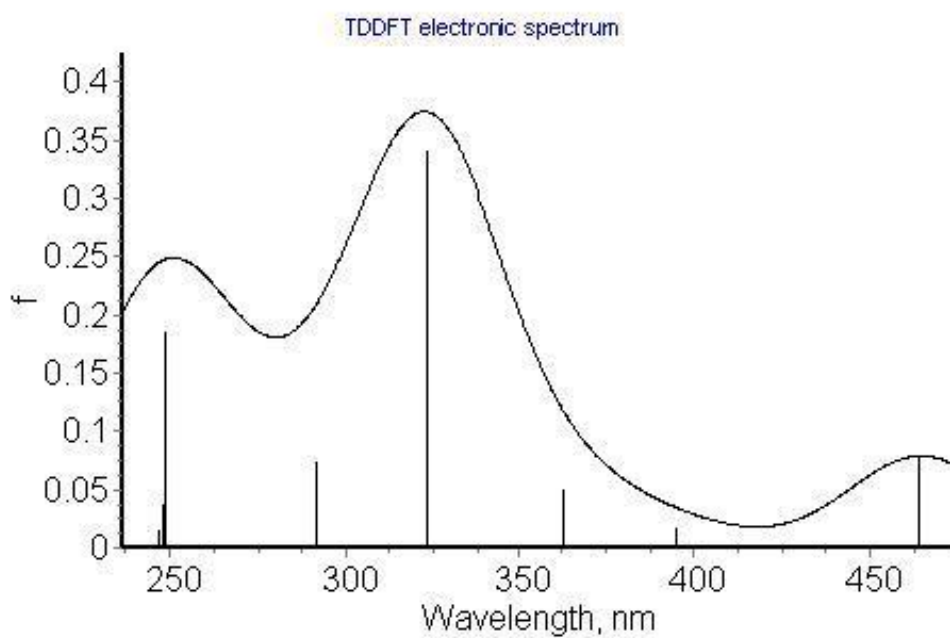


Рис. 2.15 Теоретический УФ-спектр соединения 2

Таблица 2.2 Максимумы поглощения экспериментального и теоретического УФ-спектров соединения **2**

Максимумы поглощения в экспериментальном УФ-спектре, λ , нм	Максимумы поглощения в теоретическом УФ-спектре, λ , нм
419,2	464,7
327,2	324,0
239,2	248,9

Следующим этапом исследования стал расчет зарядов на атомах исследуемого σ -комплекса **2** с целью определения наиболее вероятного места атаки диазокатиона, результаты представлены в таблице 2.3.

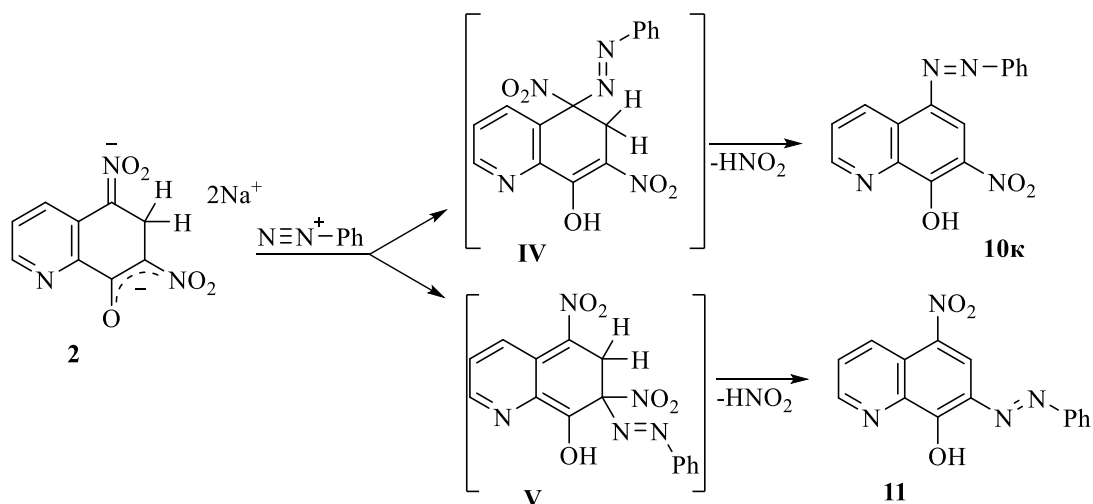
Таблица 2.3 Заряды по Малликену на атомах соединения **2**, рассчитанные методом *DFT/B3LYP*

Атом	Газовая фаза	Вода
N	-0.25	-0.33
C-2	0.23	0.22
C-3	0.39	0.41
C-4	1.17	1.16
C-5	-0.25	-0.33
C-6	0.62	0.63
C-7	-0.54	-0.56
C-8	0.62	0.73

Данные квантово-химических расчетов свидетельствуют о том, что из двух атомов углерода C-5 и C-7 наименьший отрицательный заряд сосредоточен на атоме углерода C-5. Согласно принципу жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО) мягкая кислота – диазокатион должен атаковать мягкое основание, которым и является атом углерода C-5. Кроме того, указанному направлению протекания реакции способствует и стерический фактор, что согласуется с классическими представлениями о механизме реакции азосочетания [216].

Дополнительно для более точного установления места атаки фенилдиазокатиона были проведены оптимизация геометрической структуры и квантово-химические расчеты энергий интермедиатов реакции **IV**, **V** методом DFT/B3LYP/aug-cc-pVDZ (схема 2.9).

Схема 2.9



Особенностью промежуточных состояний **IV-V** является то, что фенилазогруппа может находиться как в аксиальном, так и в экваториальном положении по отношению к циклу. Соответственно может существовать 4 возможных энантиомера (рис. 2.16-2.17), оптимизация и расчет которых был осуществлен.

Расчитанные методом DFT в воде и в газовой фазе относительные энергии всех изомеров представлены в таблице 2.4. За ноль принята энергия наиболее устойчивого энантиомера **IVa**.

Таблица 2.4 Относительные энергии энантиомеров интермедиатов **IV-V**

Изомер	Относительная энергия, кДж/моль	
	Газовая фаза	Вода
IVa	52.3	0
IVб	64.3	6.8
Va	164.0	108.2
Vб	162.2	96.9

Как показали расчеты наиболее устойчивым является интермедиат **IVa** (рис. 2.16), в котором арилазогруппа находится в аксиальном положении. Это объясняется более эффективной делокализацией π -электронной плотности за счет полного сохранения ароматичности аннелированного пиридинового кольца и отсутствия «перекрестного» сопряжения как в случае интермедиата **V**. Дополнительная стабильность энантиомеров **IVa-б** обусловлена внутримолекулярной водородной связью между протоном гидроксильной группы и кислородом NO_2 -группы при атоме углерода в положении 7, при этом длина связи составляет 1,467 и 1,626 Å, соответственно. Для промежуточной

структуры **V** вероятность образования внутримолекулярной водородной связи есть только в случае аксиального расположения фенилазогруппы (рис. 2.17). При этом в результате большего искажения цикла длина связи увеличивается до 1,722 Å.

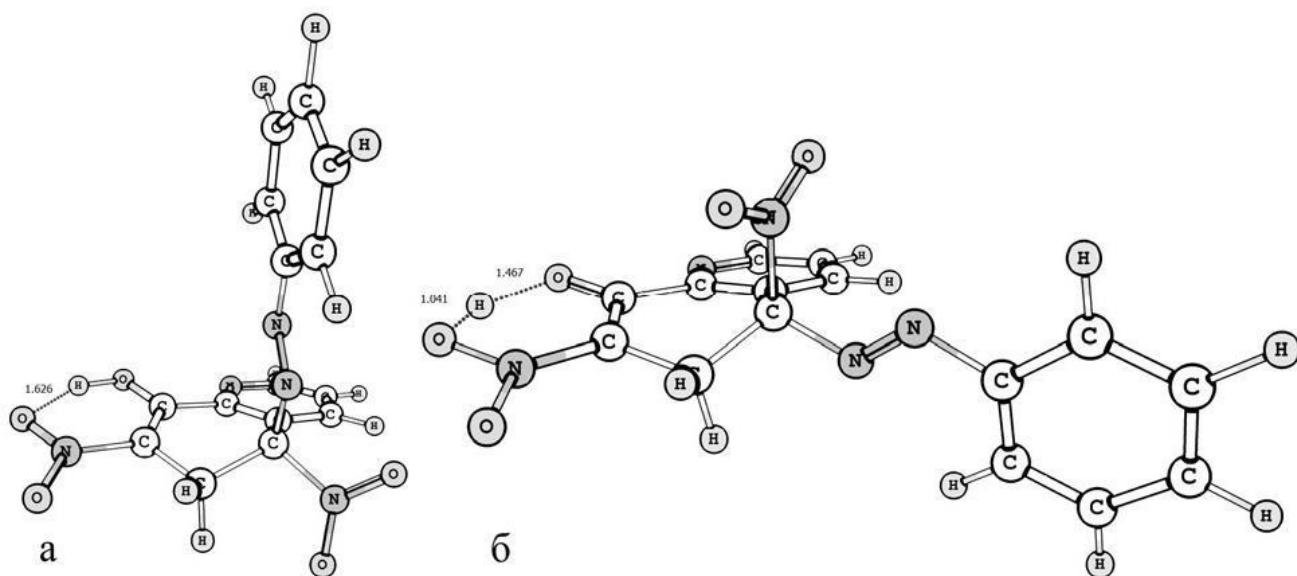


Рис. 2.16 Геометрическая структура энантимеров **IV**: а – фенилазогруппа в аксиальном положении; б – фенилазогруппа в экваториальном положении

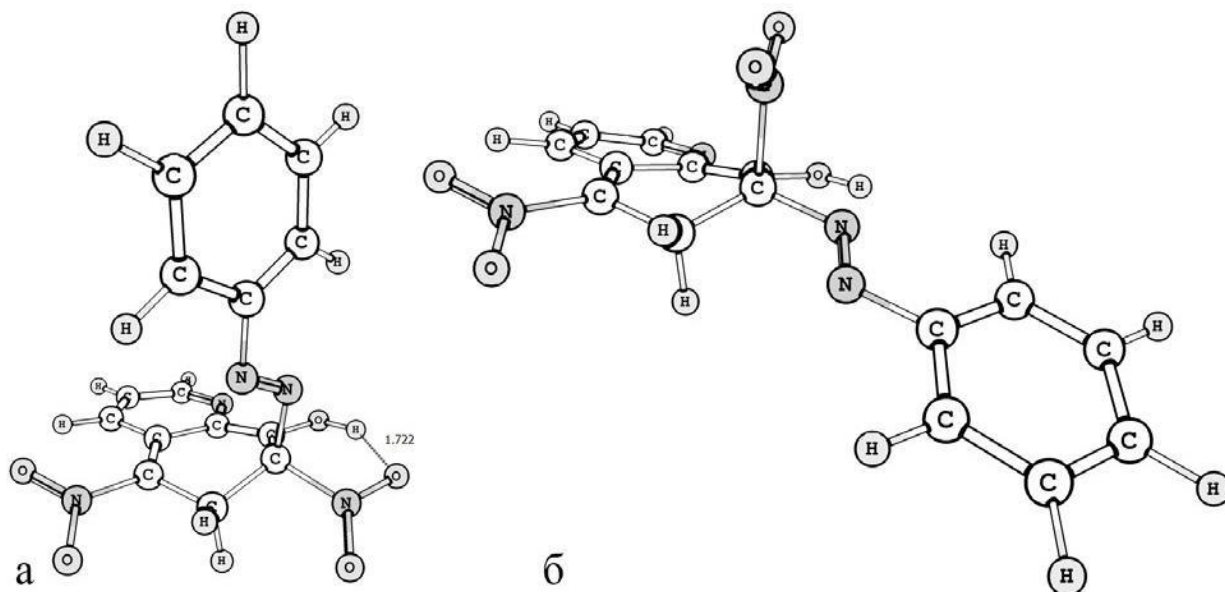


Рис. 2.17 Геометрическая структура энантимеров интермедиата **V**: а – фенилазогруппа в аксиальном положении; б – фенилазогруппа в экваториальном положении

Таким образом, квантово-химическое исследование реакции гидридного σ -комплекса 5,7-динитро-8-оксихинолина (**2**) с ароматическими солями диазония показало, что наиболее термодинамически выгодной является атака фенилдиазокатиона по атому С-5 σ -комплекса.

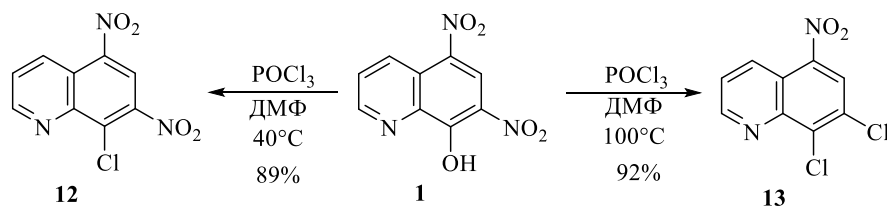
В результате проведенных исследований разработан оптимальный способ получения гидридного σ -комплекса, а также анионного комплекса Яновского 5,7-динитро-8-оксихинолина. Показано, что указанные аддукты могут служить реагентами для получения частично насыщенных производных 5,7-ДНОХ. Установлено, что реакция протонирования анионных комплексов наиболее эффективно протекает при использовании растворов органических кислот. Также на основе указанных анионных σ -аддуктов были синтезированы производные бицикло[3.3.1]нонана с аминокислотным остатком. Установлено оптимальное мольное соотношение реагентов в данной реакции. При этом продукты реакции образуются высокой степени чистоты и не требуют дополнительной очистки. Детально было изучено взаимодействие σ -комплексов 5,7-ДНОХ с ароматическими солями диазония. В ходе исследований установлено, что реакция протекает с замещением нитрогруппы в положении 5.

2.2 Нуклеофильные реакции хлорнитрохинолинов и синтез гетероциклов на их основе

В ряду большого числа взаимодействий в органической химии особое место занимают реакции нуклеофильного ароматического замещения. Это вызвано относительной простотой данных реакций, а также их синтетическим потенциалом. Наравне с нуклеофильным замещением водорода, большое значение имеет *ипсо*-замещение, которое позволяет получать новые *орто*-, *пара*- и *мета*-производные. Наиболее распространенными нуклеофугами являются галогены – фтор, хлор, бром. Это обусловлено, во-первых, доступностью соответствующих производных, а во-вторых, их высокой реакционной способностью в реакциях нуклеофильного замещения. В меньшей степени, но с не менее удовлетворительным результатом, в качестве уходящей группы выступает NO_2 -группа [217-221]. При этом нуклеофильные свойства хлорнитрохинолинов изучены в меньшей степени, в связи с этим, а также с целью получения новых гетероциклических производных 5,7-динитрохинолина была изучена подвижность атома хлора в 8-хлор-5,7-динитрохинолине под действием различных нуклеофильных агентов, в качестве которых были использованы *C*-, *N*-, *S*-нуклеофилы.

Необходимый для исследований 8-хлор-5,7-динитрохинолин (**12**) был получен по модифицированной методике замещением OH -группы в исходном 5,7-динитро-8-оксихинолине (**1**) (схема 2.10) под действием трихлороксида фосфора (V) в ДМФ при температуре 40°C . Проведение реакции в ДМФ позволяет снизить температуру процесса, использовать небольшой избыток POCl_3 , а также упростить процесс выделения продукта реакции. Несмотря на то, что гидроксильная группа в нуклеофильных процессах является трудноуходящим нуклеофугом, выход соединения **12** составил 89%. В результате удалось упростить процесс и добиться более высокого выхода продукта по сравнению с известными методиками [146-148].

Схема 2.10



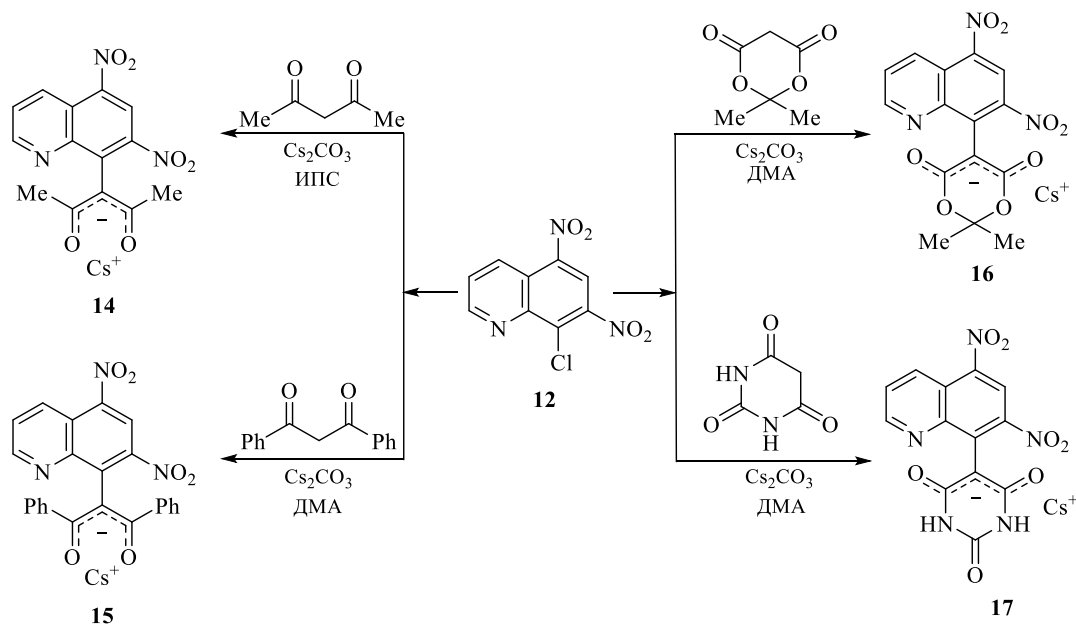
Исследование реакции нуклеофильного галогенирования 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**) под действием системы ДМФ- POCl_3 при разных температурах

показало, что при 100°C происходит замещение не только OH-группы, но и 7-NO₂-группы. В итоге был выделен 7,8-дихлор-5-нитрохинолин (**13**) с выходом 92%. Строение соединения **13** было доказано методами молекулярной спектроскопии, а также РСА (см. разд. 3.5). Свойства хинолина **13** будут рассмотрены далее (см. разд. 2.2.6).

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

Замещение атома хлора в 8-хлор-5,7-динитрохинолине под действием некоторых *N*-, *O*-, *S*-нуклеофилов подробно описано в работах [156-159, 161]. Однако, в литературе мы не обнаружили данных о взаимодействии соединения **12** с *C*-нуклеофилами. Данная реакция представляет интерес поскольку, во-первых, может протекать по пути *C*- или *O*-ариллирования [222-225], а во-вторых, продукты этого взаимодействия могут выступать синтонами в синтезе новых гетероциклических соединений [142]. В связи с этим на данном этапе работы было осуществлено исследование взаимодействия 8-хлор-5,7-динитрохинолина (**2**) с СН-кислотами (схема 2.11). В качестве последних были выбраны ацетилацетон (пентан-2,4-дион), дибензоилметан (1,3-дифенилпропан-1,3-дион), кислота Мельдрума (2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион) и барбитуровая кислота (пиримидин-2,4,6-трион).

Схема 2.11

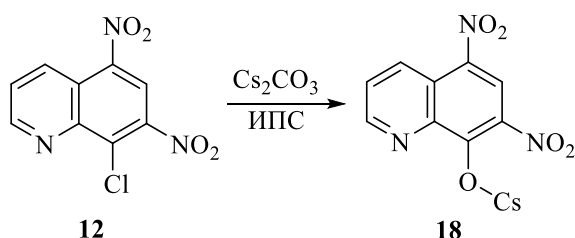


Реакцию 8-хлор-5,7-динитрохинолина (**12**) с ацетилацетоном осуществляли в пропаноле-2 с использованием карбоната цезия при температуре 25°C в течении суток. При этом продукт реакции - цезиевая соль 3-(5,7-динитрохинолин-8-ил)пентан-2,4-диона

(14) выпадает из реакционной смеси в виде мелкокристаллического осадка темного серо-синего цвета с выходом 82%. Также данная реакция протекает и с поташом.

Исследование реакции между исходным соединением **12** и ароматическим аналогом ацетилацетона – дибензоилметаном, проведенной в аналогичных условиях, т.е. в пропаноле-2 и в присутствии карбоната цезия, показали что она протекает значительно медленнее. При этом наряду с цезиевой солью 2-(5,7-динитрохинолин-8-ил)-1,3-дифенилпропан-1,3-диона (**15**) в большом количестве (до 40%) образуется 5,7-динитрохинолин-8-олат цезия (**18**) – продукт побочной реакции гидролиза 8-хлор-5,7-динитрохинолина (**12**) (схема 2.12).

Схема 2.12



Более низкую скорость реакции дибензоилметана с хинолином **12** можно объяснить стерическими затруднениями, которые обусловлены наличием объемных бензольных колец в атакующем реагенте. Кроме того, дибензоилметан в основном находится в форме енола [226], из-за чего образование аниона происходит медленнее, чем в реакции с ацетилацетоном.

При проведении данной реакции в ДМА скорость процесса возрастает, а целевой продукт **15** получается с большим выходом (схема 2.11). Его выделяли разбавлением реакционного раствора *орто*-ксилолом и охлаждением в холодильнике в течении 12 часов. Соединение **15** кристаллизуется в виде игольчатых кристаллов темно-синего цвета.

Реакции с кислотой Мельдрума и барбитуровой кислотой также проводили в среде ДМА с карбонатом цезия или калия. В изопропаноле взаимодействие хлординитрохинолина **12** с указанными реагентами не идет. Цезиевая соль 5-(5,7-динитрохинолин-8-ил)пиримидин-2,4,6-триона (**17**) частично выпадает из реакционной массы в виде осадка бордового цвета. После разбавления реакционного раствора бензолом выпадает дополнительное количество продукта **17**. 5-(5,7-Динитрохинолин-8-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионат цезия (**16**) выпадает в осадок в виде мелких темно-фиолетовых кристаллов после разбавления реакционной смеси *орто*-ксилолом с количественным выходом.

Необходимо отметить, что в ходе исследований продуктов *O*-арилрования в данных реакциях выделено не было. Также не удалось добиться результата при проведении указанных реакций в присутствии органического основания – триэтиламина. Не увенчались успехом и попытки выделить продукт взаимодействия 8-хлор-5,7-динитрохинолина (**12**) с ацетоуксусным эфиром. Состав и строение соединений **14-17** доказано спектральными методами (ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , HRMS).

В спектре ЯМР ^1H хинолина **17** в слабой области спектра при δ 9.46 м.д. наблюдается сигнал NH-групп пиридинового цикла, интегральная интенсивность которого соответствует двум протонам (рис. 2.18). Дублетные сигналы атомов водорода H^2 и H^4 хинолинового ядра фиксируются при δ 9.01 и 8.91 м.д. Протон H^6 формирует сигнал в виде синглета при δ 8.68 м.д. Дублет дублетов H^3 наблюдается при δ 7.80 м.д. Характерно, что в спектре нет сигнала атома водорода при углероде C^5 остатка барбитуровой кислоты, что свидетельствует о формировании аниона с делокализованным зарядом. Эта характерная черта проявляется во всех спектрах ЯМР ^1H солей **14-17**.

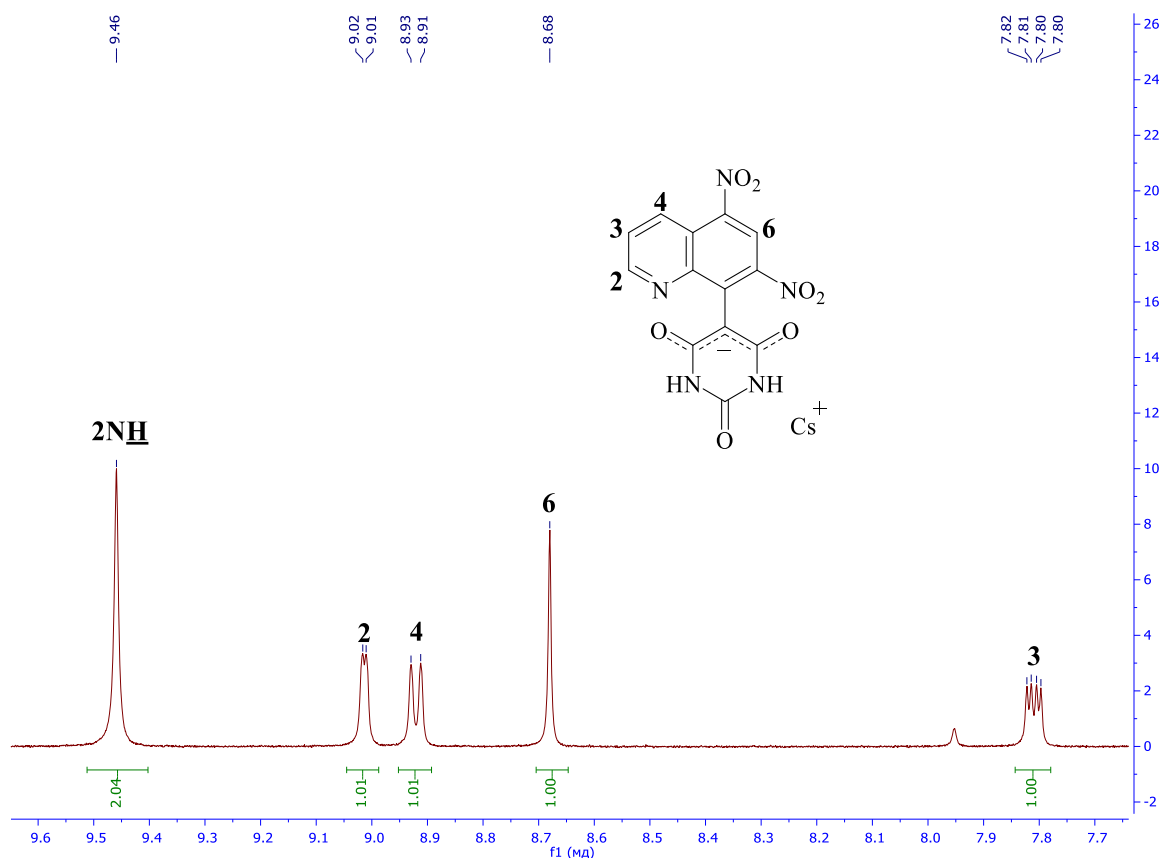


Рис. 2.18 Спектр ЯМР ^1H цезиевой соли 5-(5,7-динитрохинолин-8-ил)пиридин-2,4,6-триона (**17**)

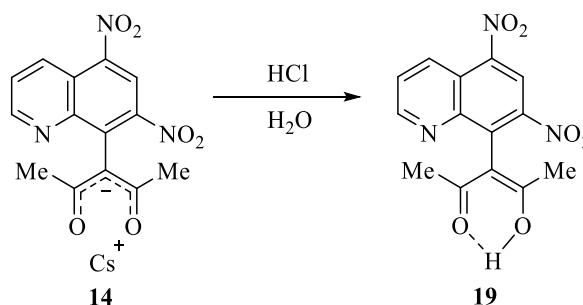
Помимо этого, дополнительным доказательством образования аниона с делокализованным отрицательным зарядом является наличие общего сигнала атомов

углерода карбонильных групп в углеродных спектрах ядерного магнитного резонанса молекул **14-17**.

В инфракрасных спектрах синтезированных солей **14-17** не наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп при 1700–1720 см⁻¹. Кроме цезиевой соли 5-(5,7-динитрохинолин-8-ил)пиримидин-2,4,6-триона (**17**), в спектре которого фиксируется полоса колебаний карбонильной группы, не участвующей в перераспределении отрицательного заряда, но даже при этом она смещена до ν 1688 см⁻¹.

Полученные цезиевые соли **14-17** устойчивы на воздухе, хорошо растворяются в воде и этаноле. Соединения **15-17** также устойчивы в водном растворе. 3-(5,7-Динитрохинолин-8-ил)ацетилацетонат цезия (**14**) в воде подвергается гидролизу, который усиливается при добавлении кислоты (схема 2.13). В результате образуется осадок светло-желтого цвета, который, как показали результаты ЯМР и ИК-спектроскопии, представляет собой 3-(5,7-динитрохинолин-8-ил)-4-гидроксипент-3-ен-2-он (**19**).

Схема 2.13



В протонном спектре ЯМР 3-(5,7-динитрохинолин-8-ил)-4-гидрокси-3-пентен-2-она (**19**) при δ 16,56 м.д. фиксируется сигнал протона ОН-группы, что является особенностью енольной формы 1,3-дикетонов [197]. В ИК спектре соединения **19** валентные колебания карбонильной группы дают полосу при 1617 см⁻¹, которая смещена за счет внутримолекулярной водородной связи.

Однозначное строение соединения **19** было доказано с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 2.19). Установлено что, в кристалле молекула **19** как и ожидалось находится в форме енола, в котором прочность водородной связи (O5...O6 2.4975(16) Å) сравнима с незамещенным ацетилацетоном (2.547(1) Å) [227]. Длины связей и валентные углы хинолинового ядра и фрагмента ацетилацетона сопоставимы со значениями фрагментов для известных структур. Угол между плоскостями

динитрохинолинового и ацетилацетонатного фрагмента равен $89.85(6)^\circ$, данное, практически, перпендикулярное расположение этих фрагментов наблюдается и у известных структур. Нитрогруппы при атомах углерода C-5 и C-7 повернуты относительно кольца на $32.5(2)^\circ$ и $42.98(19)^\circ$, соответственно. Межмолекулярные связи в кристалле **19** отвечают слабым неспецифическим ван-дер-ваальсовым взаимодействиям.

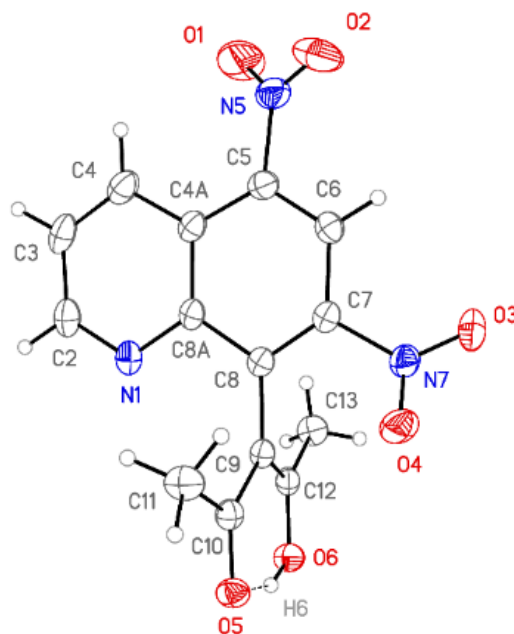
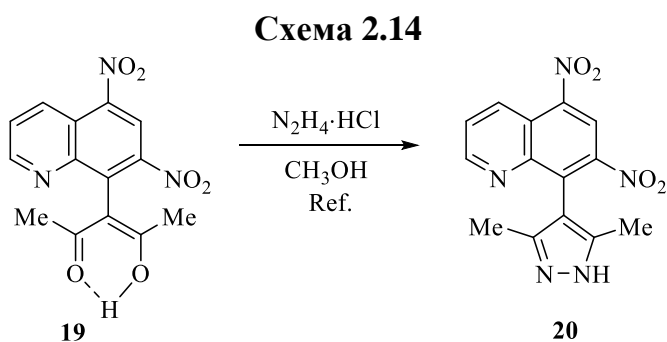


Рис. 2.19 Общий вид молекулы **19** в кристалле в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ($p=50\%$).

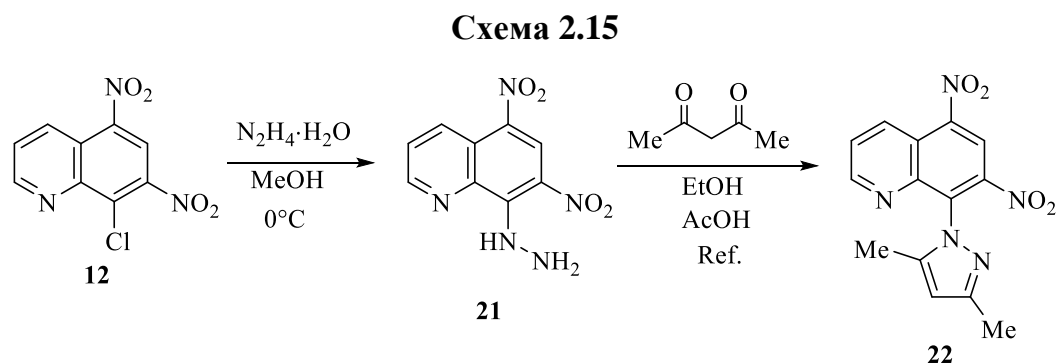
2.2.2 Синтез 8-пиразоло-5,7-динитрохинолинов

Как уже отмечалось выше β -дикарбонильные соединения, а также их аналоги являются удобными прекурсорами в синтезе гетероциклических соединений, например, пиразолов [142].

Для получения 8-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5,7-динитрохинолина (**20**), синтезированный в предыдущей части работы енол **19** кипятили с солянокислым гидразином в метаноле в течении 4 часов (схема 2.14). Выход соединения **20** составил 61%.

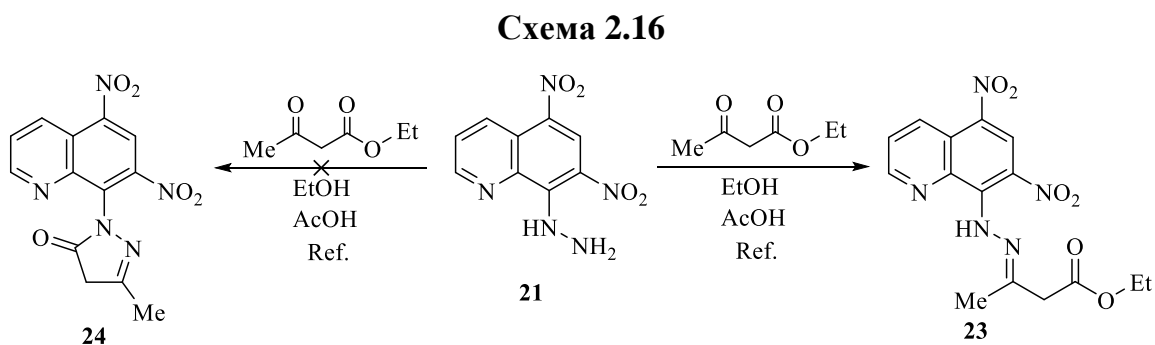


Также представлялось интересным получить изомерный пиразолохинолину **20** 8-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-5,7-динитрохинолин (**22**). Для этого была разработана следующая схема 2.15:



На первой стадии был синтезирован, ранее не описанный в литературе, 8-гидразинил-5,7-динитрохинолин (**21**) нуклеофильным аммонолизом динитрохлорхинолина **12** гидразин-гидратом в метаноле при 0°C. Далее, в течении 6 часов, осуществляли конденсацию продукта **21** с ацетилацетоном в этаноле при кипячении в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты. Выход 8-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-5,7-динитрохинолина (**22**) составил 40%. Доказательством строения полученного соединения является наличие в ИК спектре полосы колебания связи N-N пиразольного кольца при ν 1560-1583 cm^{-1} [228]. Также в ИК спектре отсутствует полоса колебаний карбонильной группы в области ν 1700 cm^{-1} , что исключает образование гидразона в данной реакции. При δ 2.07 и 2.16 м.д. в спектре ЯМР ^1H указанного соединений фиксируются два синглета, соответствующие двум метильным группам. Сигнал протона СН-фрагмента пиразольного цикла обнаруживается при δ 6.21 м.д. в виде синглета.

Интересно, что в аналогичной реакции 8-гидразинил-5,7-динитрохинолина (**21**) с ацетоуксусным эфиром был выделен гидразон **23**, синтезировать пиразолохинолин **24** не удалось (схема 2.16).



Строение выделенного гидразона **23** было подтверждено спектроскопией ЯМР. Так, в спектре ^1H (рис. 2.20) в слабой области при δ 10.22 м.д. обнаруживается уширенный синглет протона NH-группы. В сильной области спектра фиксируются характерные сигналы этильной группы – триплет при δ 1.31-1.34 м.д. и квартет при δ 4.21-4.25 м.д. Протоны метиленовой группы образуют синглет при δ 3.43 м.д., а сигнал метильной группы фрагмента $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ обнаруживается при δ 2.25 м.д.

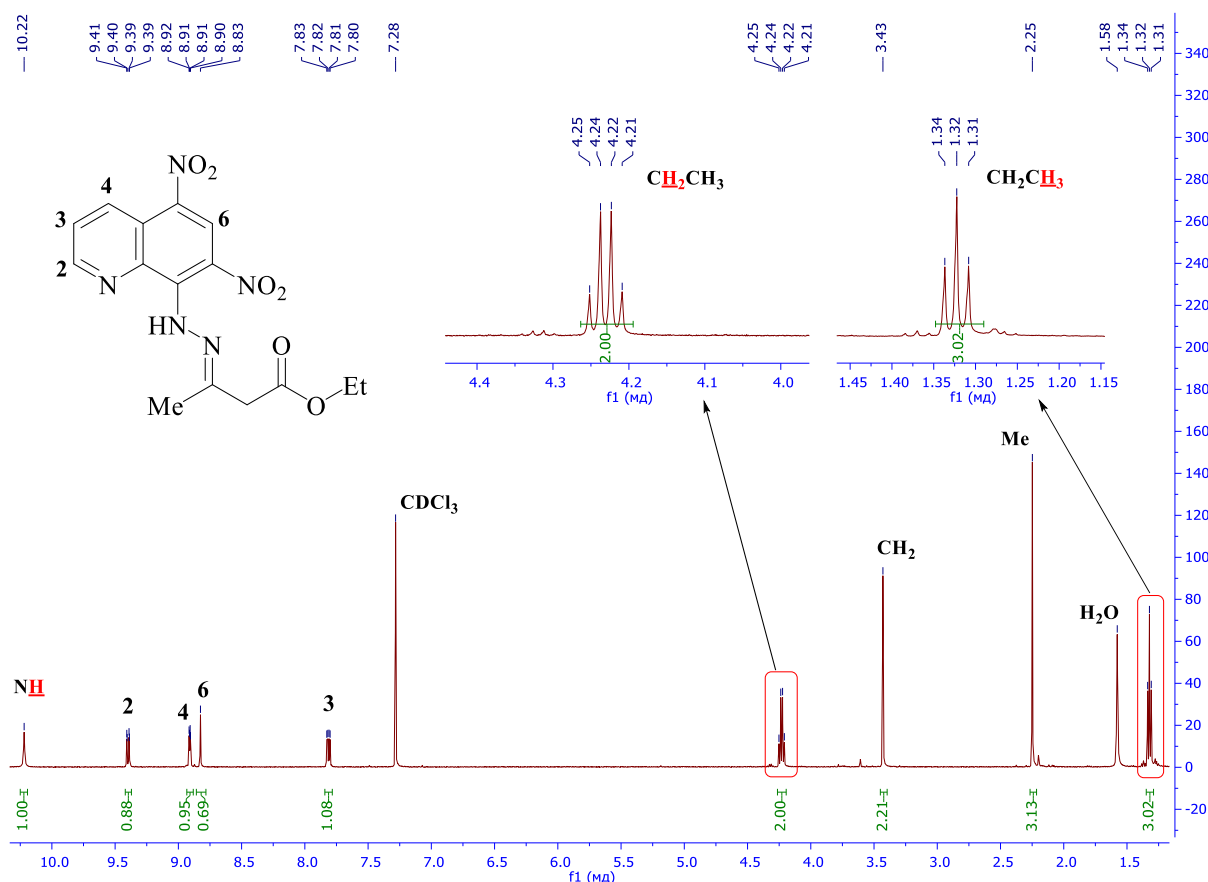


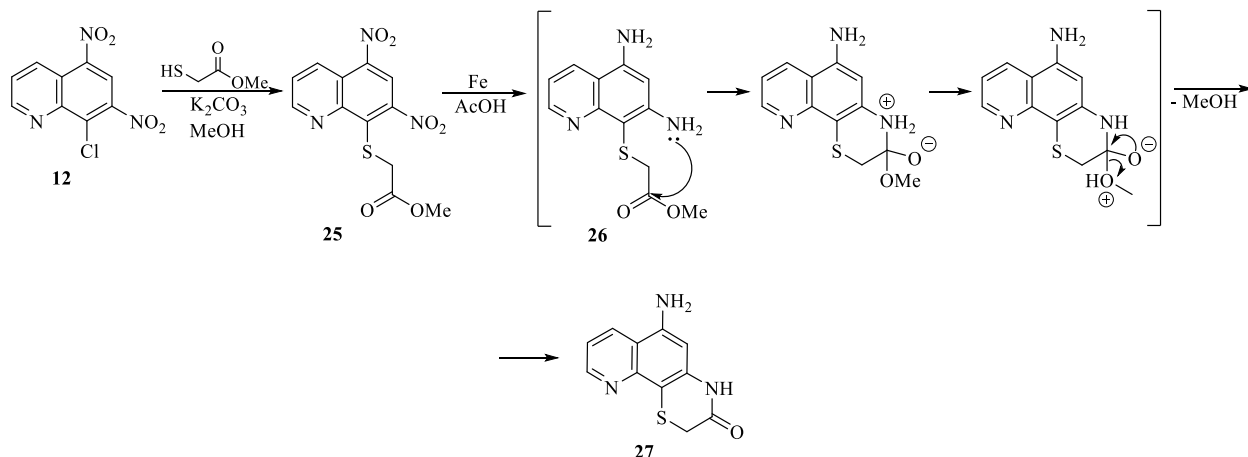
Рис. 2.20 Спектр ЯМР ^1H соединения **23**

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

Высокая активность 8-хлор-5,7-динитрохинолина в реакциях нуклеофильного замещения была использована для синтеза еще одного гетероциклического соединения, а именно, тиазина, аннелированного с хинолиновым циклом. Тиазины широко распространены среди лекарственных средств, хорошо известны такие фармацевтические препараты как, аминазин, дипразин, промазин и другие.

Для синтеза 6-амино-2H-[1,4]тиазино[3,2-h]хинолин-3(4H)-она (**27**) 8-хлор-5,7-динитрохинолин (**12**) был обработан метилмеркаптоацетатом в метаноле в присутствии карбоната калия при температуре 0-5°C. В результате с выходом 90% был получен метил-2-((5,7-динитрохинолин-8-ил)тио)ацетат (**25**) (схема 2.17).

Схема 2.17



Далее соединение **25** подвергли восстановлению по методу Бешана – железом в ледяной уксусной кислоте при температуре 40°C с образованием соединения **26**. Затем реакционную массу, без выделения соединения **26**, нагревали при 80-90°C в течении 5 часов. При этом диамин **26** претерпевает внутримолекулярный аммонолиз сложноэфирной группы остатка метилмеркаптоацетата аминогруппой, находящейся в положении 7.

Однако на практике была выделена смесь, которая по данным ЯМР ^1H спектроскопии состоит из тиазинона **27** и диаминохинолина **26** (рис. 2.21).

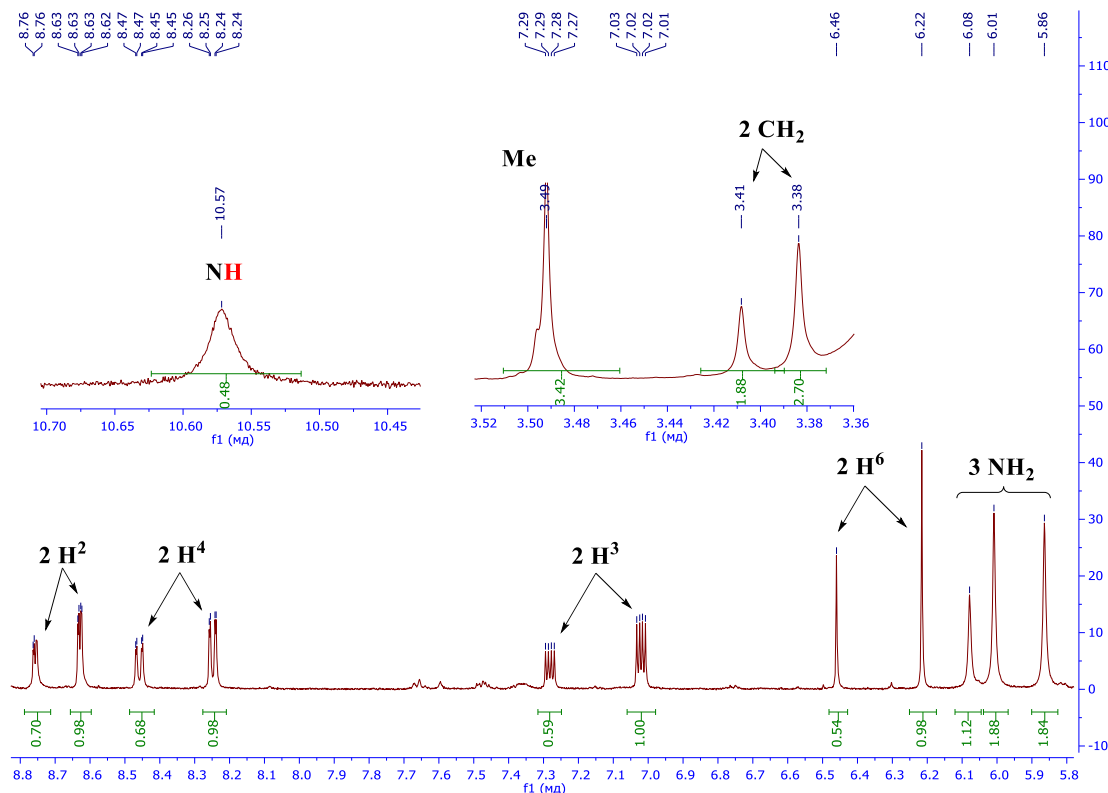
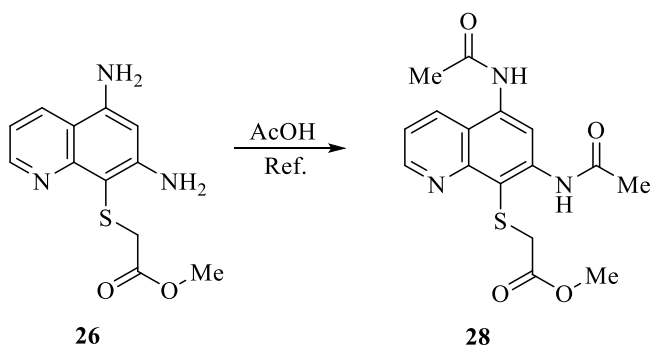


Рис. 2.21 Спектр ЯМР ^1H смеси соединений **26-27**

На это указывает следующее: во-первых, в слабой области спектра при δ 10.57 м.д. обнаруживается характерный синглет амидного протона, относящийся к структуре **27**. Во-вторых, в диапазоне δ 5.86-6.08 м.д. фиксируются три уширенных синглета, соответствующие трем ароматическим аминогруппам. Сигнал при δ 6.08 м.д. относится к соединению **27**, а сигналы при δ 5.86 и 6.01 м.д. соответствуют двум NH_2 -группам диамина **26**. Сигнал протонов COOCH_3 фрагмента молекулы **26** обнаруживается при δ 3.49 м.д. Двойной набор сигналов протонов хинолинового цикла фиксируется в привычном диапазоне спектра, кроме сигналов атомов H^6 , которые смещены в более сильную область (рис. 2.21).

Интересно, что изменение условий реакции – повышение температуры и увеличение времени процесса не приводит к росту выхода продукта **27**. В данных условиях происходит ацилирование метил-2-((5,7-диаминохинолин-8-ил)тио)ацетата (**26**) уксусной кислотой до метил-2-((5,7-диацетамидохинолин-8-ил)тио)ацетата (**28**) (схема 2.18). На что указывает появление в ЯМР ^1H спектре еще двух сигналов амидных протонов в слабом поле при δ 10.03 и 10.84 м.д., соответственно. При этом сигналы протонов аминогрупп при δ 5.86 и 6.01 м.д. отсутствуют.

Схема 2.18



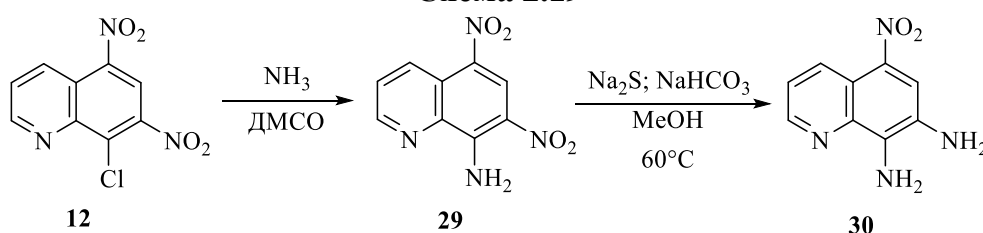
Из полученных экспериментальных данных можно предположить что, поскольку более жесткие условия не способствуют полному протеканию процесса, представленного на схеме 2.17, а, наоборот, вызывают побочную реакцию ацилирования аминогрупп, причиной неполного перехода диамина **26** в структуру **27** являются стерические затруднения, а именно, значительное расстояние между карбонильным атомом углерода и аминогруппой в положении 7 молекулы **26**.

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

Хорошо известно, что *орто*-фенилендиамины используются для синтеза различных *N*-гетероциклов, которые обладают широким спектром полезных свойств [229-230], что побуждает исследователей к поиску и изучению новых соединений этого класса.

Исходя из исследуемых нами субстратов и их нуклеофильных реакций наиболее доступным для синтеза и изучения оказался 5-нитрохинолин-7,8-диамин (**30**), для получения которого была разработана следующая схема:

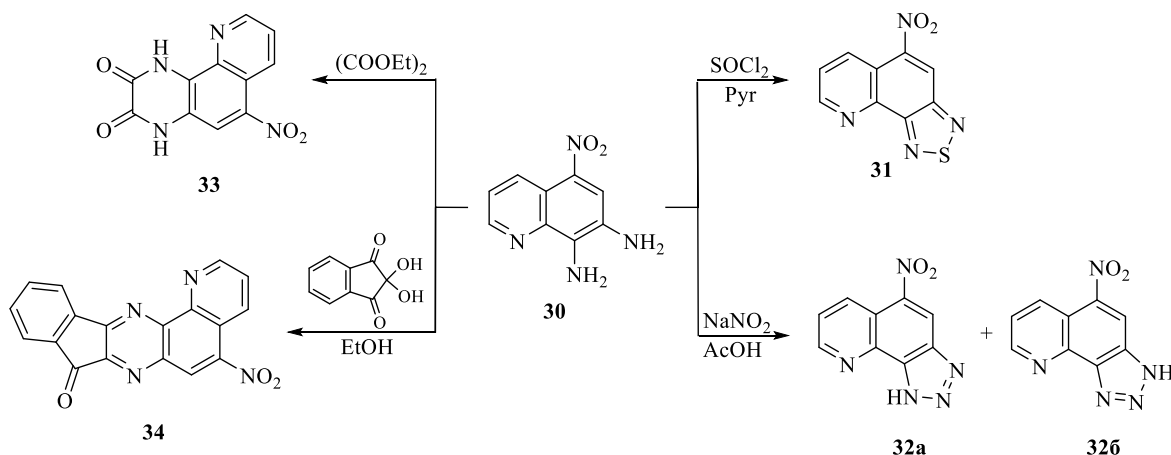
Схема 2.19



В начале был получен 5,7-динитрохинолин-8-амин (**28**) пропусканием аммиака в течении 30 минут через раствор 8-хлор-5,7-динитрохинолина (**12**) в ДМСО при комнатной температуре. Далее полученное соединение **29** восстанавливали сульфидом натрия в смеси метанол-вода с добавлением гидрокарбоната натрия [175-176]. Соединение **30** получено нами с выходом 93%. Строение диамина **30** доказывали спектральными методами. Так, в спектре ЯМР ¹H соединения **30** фиксируются два уширенных синглета при δ 5.47 и 6.94 м.д., соответствующие сигналам двух аминогрупп.

Далее 5-нитрохинолин-7,8-диамин (**30**) был использован для синтеза гетероциклических соединений **31-34** (схема 2.20). Следует отметить что хинолин **30** проявил хорошую реакционную способность во всех приведенных реакциях.

Схема 2.20



Так, нагреванием диамина **30** с тионилхлоридом в пиридине с выходом 30% образуется 5-нитро-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*h*]хинолин (**31**).

Диазотирование соединения **30** в уксусной кислоте приводит к образованию смеси изомерных конденсированных триазолов **32a** и **32б**, о чем свидетельствует двойной набор сигналов протона Н-3 в спектре ЯМР ^1H , которые обнаруживаются в виде характерных дублет-дублетов (рис. 2.22). Сигнал протона NH одного из изомеров фиксируется при δ 9.28 м.д. Сигнал NH протона второго изомера вероятно наложился на сигналы протонов Н-2.

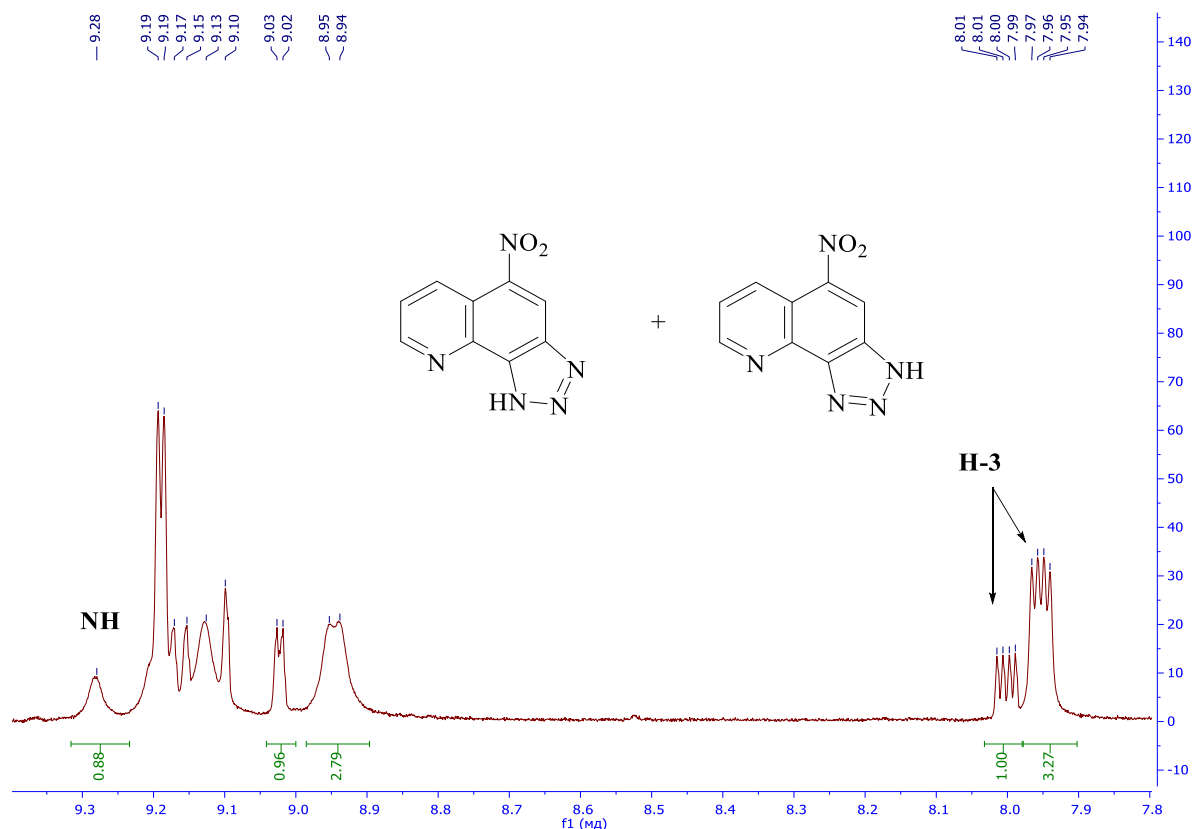


Рис. 2.22 Спектр ЯМР ^1H смеси соединений **32a** и **32б**

Пиридохиноксалины **33-34** были синтезированы взаимодействием 5-нитрохинолин-7,8-диамина (**30**) с соответствующими карбонильными соединениями. Взаимодействием соединения **30** с диэтилоксалатом при 80°C синтезирован 6-нитро-1,4-дигидропиридо[2,3-*f*]хиноксалин-2,3-дион (**33**), а кипячением с нингидрином в этаноле в течении 4 часов был получен пиридохиноксалин **34** с выходом 80%. Строение соединений **33-34** доказано спектральными методами. В качестве примера на рисунке 2.23 приведен спектр ЯМР ^1H пиридохиноксалина **33**, в слабой области которого обнаруживаются два уширенных синглета протонов двух амидных групп.

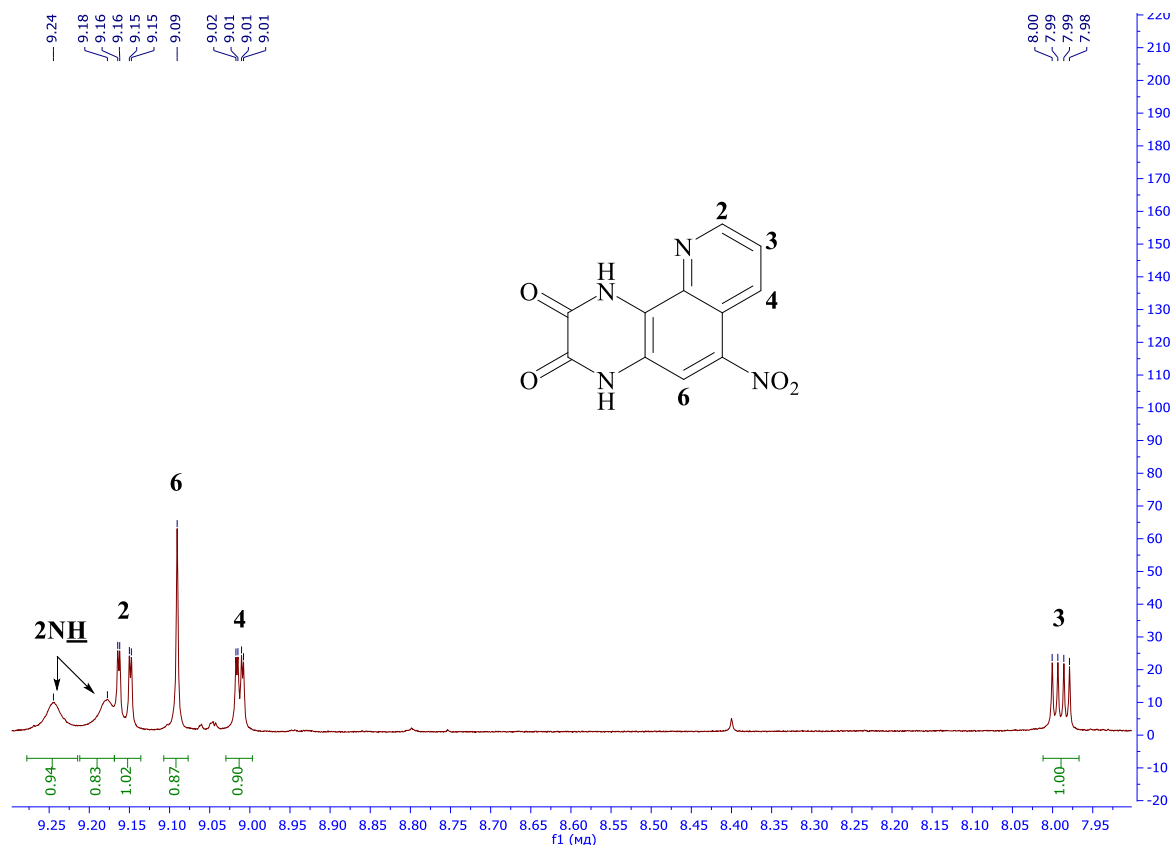


Рис. 2.23 Спектр ЯМР ^1H соединения **33**

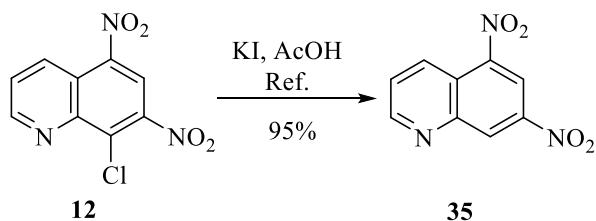
В ИК-спектре соединения **33** при ν 3431 cm^{-1} обнаруживается полоса колебаний NH-групп. Полоса Амид I (валентное колебание карбонильных групп), расщепленная в дублет фиксируется при ν 1705 cm^{-1} , а полоса Амид II (колебания N-H и C-N при ν 1624 cm^{-1}).

Полученные таким образом ангулярные гетероциклические соединения **31-34** ранее в литературе не описаны.

2.2.5 Синтез и реакции 5,7-динитрохинолина

Как показал анализ литературы, 5,7-динитрохинолин (**35**) является достаточно мало изученной структурой, вследствие своей труднодоступности, которая обусловлена жесткими условиями нитрования хинолина, сопровождающегося образованием смеси изомеров [99, 231-232]. Для получения 5,7-динитрохинолина (**35**) (схема 2.21) нами был использован простой и доступный способ [73], который заключается в нагревании 8-хлор-5,7-динитрохинолина (**12**) в ледяной уксусной кислоте с иодидом калия. В отличие от литературной методики мы проводили данную реакцию с пятикратным избытком KI и выделяли продукт при помощи раствора тиосульфата натрия, что позволило повысить чистоту и выход получаемого соединения **35**.

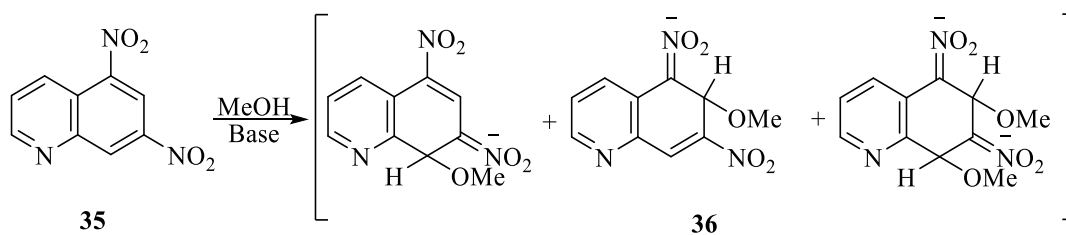
Схема 2.21



Исходя из структуры соединения **35**, можно предположить, что для него будет характерна реакция активированного нуклеофильного присоединения, протекающая по атомам С-6 и С-8 и сопровождающаяся образованием классических достаточно стабильных σ -комплексов Мезенгеймера. В то же время в литературе имеются сведения о нуклеофильном замещении NO_2 -группы в положении 5 хинолина **35** [73].

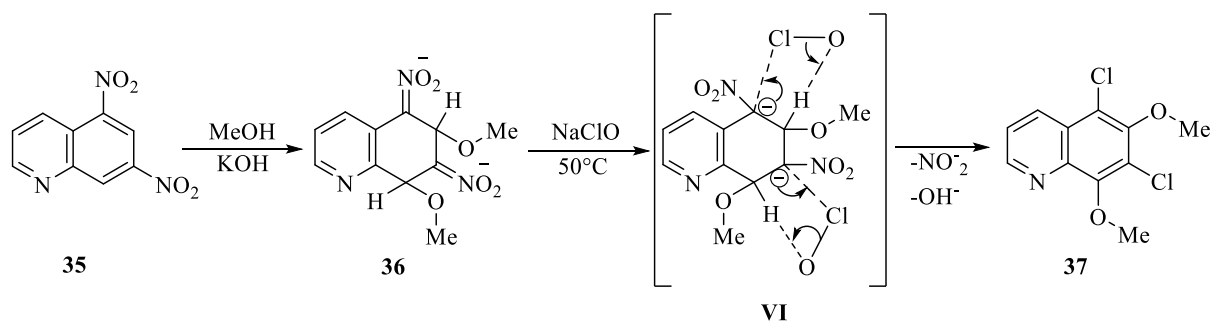
Вследствие чего представлялось интересным изучить свойства динитрохинолина **35** в реакциях с нуклеофильными агентами. Исследования показали, что в реакции с простейшим *O*-нуклеофилом – метоксид-анионом – динитрохинолин **35** проявляет высокую активность. Реакция протекает не селективно уже при комнатной температуре, атаке подвергаются атомы С-6 и С-8. Состав продукта, выделенного после реакции по результатам ЯМР спектроскопии, представляет собой смесь из трех анионных интермедиатов **36**, предположительно следующего строения (схема 2.22):

Схема 2.22



Интересное направление принимает данная реакция, если ее проводить в присутствии гипохлорита натрия при 50°C. Образующийся в результате присоединения двух анионов CH_3O^- комплекс Мезенгеймера **36** вступает во взаимодействие с гипохлорит-анионом через переходное состояние VI (схема 2.23), в котором происходит нуклеофильное замещение двух нитрогрупп на атомы хлора, а метоксильные группы остаются в положениях 6 и 8. Интересно, что атака хлора на атом углерода при нитрогруппе и отщепление водорода из соседнего положения происходит синхронно [233, 234].

Схема 2.23



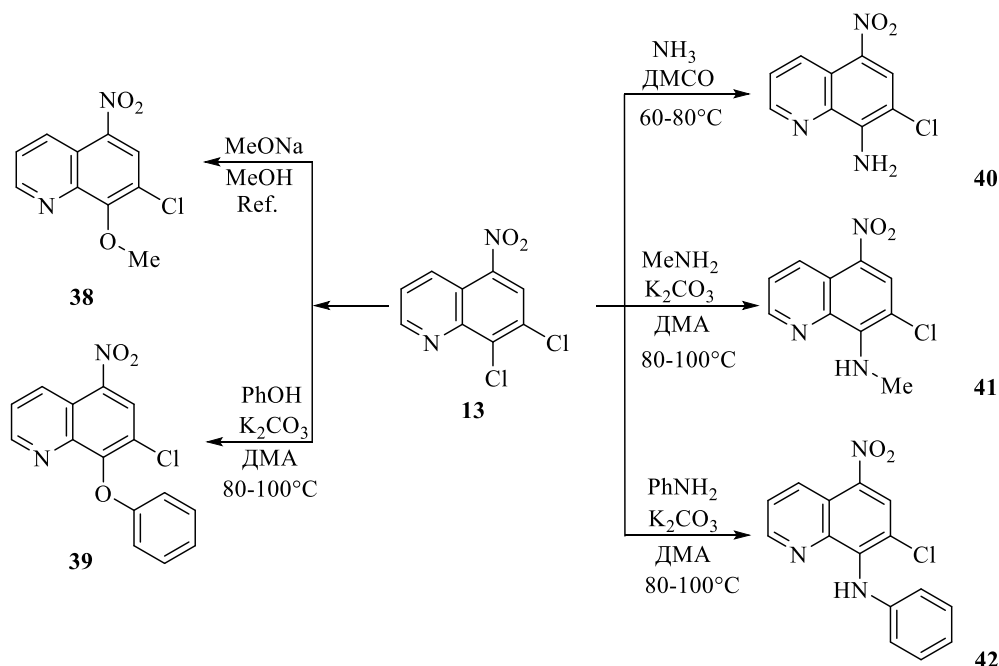
Таким образом, впервые нами был синтезирован 5,7-дихлор-6,8-диметоксихинолин (**37**), строение которого было подтверждено методами молекулярной спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **37** присутствуют синглетные сигналы при δ 3.95 и 4.13 м.д., соответствующие протонам $-\text{OCH}_3$ групп. В ИК-спектре соединения **37** отсутствуют характеристические полосы колебаний NO_2 -групп, а колебания связи $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ дают полосу при ν 1110 cm^{-1} .

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

Синтезированный ранее 7,8-дихлор-5-нитрохинолин (**13**) взаимодействием 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**) с POCl_3 при 100°C (см. разд. 2.2) был изучен нами с целью определения активности атомов хлора в реакциях с различными *O*-, *N*-, *S*- и *C*-нуклеофилами.

В результате проведенных исследований установлено, что реакции с *O*- и *N*-нуклеофилами протекают в жестких условиях с использованием сильного депротонирующего агента (K_2CO_3 или Cs_2CO_3) и в среде высокополярных растворителей, таких как диметилацетамид (ДМА) или диметилсульфоксид (ДМСО) (схема 2.24). При использовании менее активных растворителей (метанол, пропанол-2) наблюдается снижение выхода целевых продуктов. Так, при кипячении соединения **13** с метилатом натрия в метаноле в течении нескольких часов образуется 5-нитро-7-хлор-8-метоксихинолин (**38**) с выходом 40%. При взаимодействии дихлорхинолина **13** с фенолом, метиламином или анилином, осуществляемом в ДМА в присутствии карбоната калия при температуре 80 - 100°C , были получены 5-нитро-7-хлор-8-феноксихинолин (**39**), 5-нитро-7-хлор-8-(*N*-метиламино)хинолин (**41**) и 5-нитро-7-хлор-8-(*N*-фениламино)хинолин (**42**), соответственно.

Схема 2.24



5-Нитро-7-хлор-8-аминохинолин (**40**) был получен с выходом 73% барботированием аммиака через раствор хинолина **13** в ДМСО при температуре 80°C . Использование карбоната цезия в качестве депротонирующего агента не оказывает влияния ни на выход целевых продуктов, ни на температурный режим исследуемых процессов.

При проведении реакции 7,8-дихлор-5-нитрохинолина (**13**) с избытком *O*- и *N*-нуклеофилов получить продукты двойного замещения, т.е. с участием и атома хлора в положении 7, не удалось. Не увенчались успехом и попытки замещения галогена в седьмом положении при действии нуклеофилов на синтезированные соединения **38-42**. Кроме того, атом хлора в указанных структурах не замещается и под действием *S*-нуклеофилов. В реакцию с *S*-нуклеофилами соединение **13** не вступает.

Строение и состав полученных соединений установлены на основании данных ИК- и ЯМР ^1H спектроскопии.

В ИК-спектре 5-нитро-7-хлор-8-феноксихинолина (**39**) при 1085 и 1228 см^{-1} имеются интенсивные полосы валентных колебаний эфирной группы (COC). В спектре ЯМР ^1H (рис. 2.24) сигналы бензольного кольца образуют систему сигналов из дублета и двух триплетов в диапазоне δ 6.86-7.32 м.д. При δ 7.85-7.87 м.д. фиксируется характерный дублет дублетов относящийся к атому водорода Н-3.

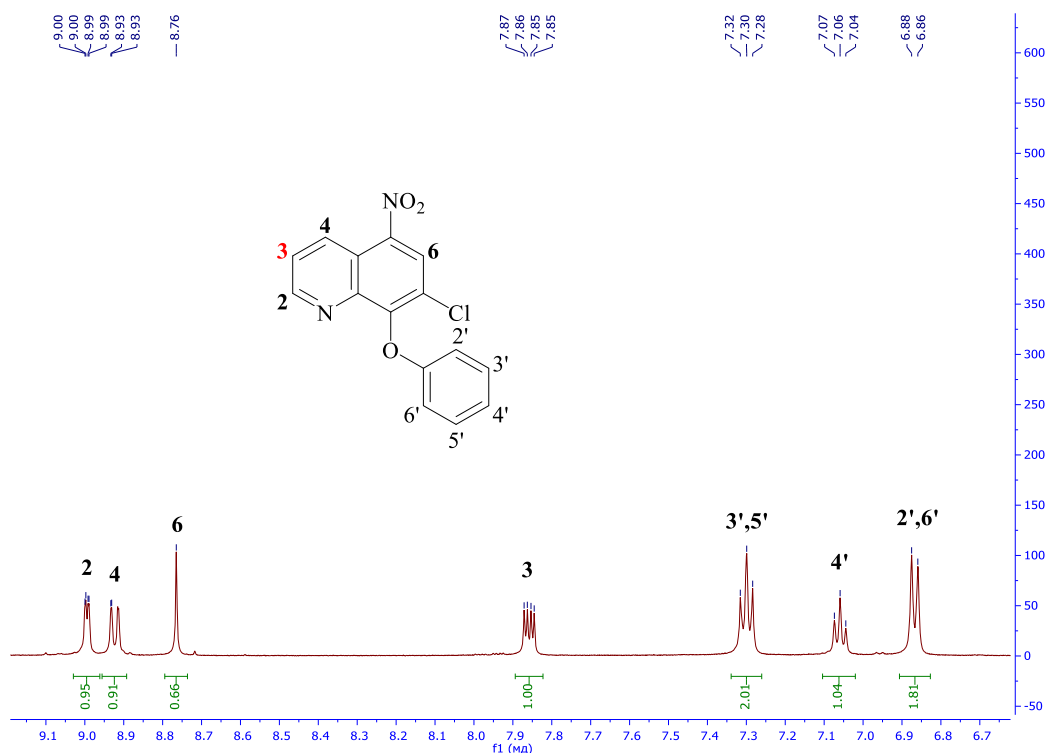


Рис. 2.24 Спектр ЯМР ^1H соединения **39**

Окончательное подтверждение строения соединения **39** было получено с помощью метода РСА (рис.2.25).

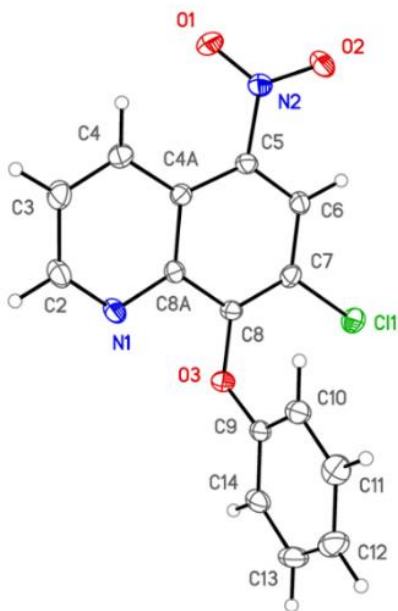
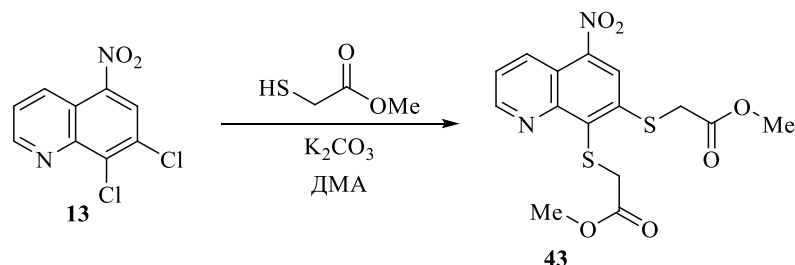


Рис. 2.25 Общий вид молекулы **39** в кристалле в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ($p=50\%$)

Таким образом проведенные исследования синтезированных соединений **38-42** показали, что во всех выше описанных реакциях замещению подвергается только атом хлора в положении 8.

Неожиданный результат был получен при изучении взаимодействия 7,8-дихлор-5-нитрохинолина (**13**) с *S*-нуклеофилом – метилтиогликолятом. Реакция протекает в мягких условиях при комнатной температуре за 30 минут, и согласно данным ЯМР-спектроскопии в этом случае происходит замещение обоих атомов галогена (схема 2.25).

Схема 2.25



Так, в ЯМР ^1H спектре (рис. 2.26) соединения **43** фиксируется два синглетных сигнала протонов метоксильных групп при δ 3.51 и 3.63 м.д., соответственно, а также два сигнала, соответствующих метиленовым протонам при 4.00 и 4.19 м.д. соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C обнаруживаются сигналы карбонильных углеродов при δ 169.07 и 169.50 м.д.

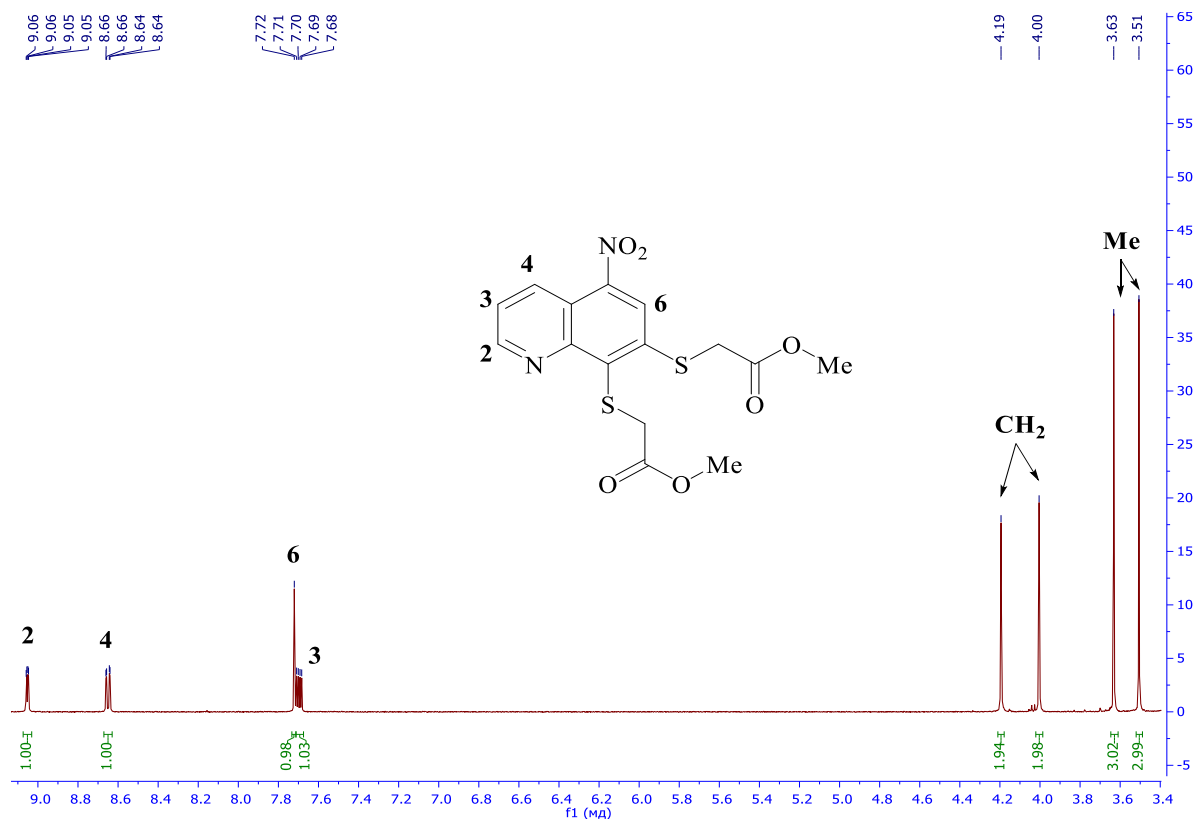


Рис. 2.26 Спектр ЯМР ^1H соединения **43**.

* * *

Таким образом, при изучении нуклеофильных реакций хлорнитрохинолинов установлено, что 5-нитро-7,8-дихлорхинолин может быть синтезирован взаимодействием 5,7-динитро-8-оксихинолина с POCl_3 в ДМФ при 100°C . При взаимодействии 5-нитро-7,8-дихлорхинолина с *N*- и *O*-нуклеофилами происходит замещение атома хлора в положении 8. Заместить оба галогена удастся при реакции с метилмеркаптоацетатом при комнатной температуре.

В ходе исследования установлено, что реакция между 8-хлор-5,7-динитрохинолином и β -дикетонами протекает с образованием продуктов *C*-арилрования.

Нуклеофильным замещением хлора в 8-хлор-5,7-динитрохинолине синтезированы 8-гидразинил- и 8-амино-5,7-динитрохинолины, послужившие фундаментом для синтеза 8-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-5,7-динитрохинолина, 5-нитротриазоло[4,5-*h*]хинолинов, 5-нитро-[1,2,5]тиадиазоло[3,4-*h*]хинолина, 6-нитро-1,4-дигидропиридо[2,3-*f*]хиноксалин-2,3-диона и 5-нитроиндено[2,1-*b*]пиридо[2,3-*f*]хиноксалин-8-она.

Также показано, что взаимодействие 5,7-динитрохинолина с гипохлоритом натрия в спирте в присутствии основания приводит к замещению обеих нитрогрупп на атомы хлора.

2.3 Синтез и свойства 5-нитрооксазоло[4,5-*h*] хинолинов

2.3.1 Восстановление 5,7-динитро-8-оксихинолина

Ароматические и гетероароматические нитросоединения важные полупродукты в органическом синтезе, так как являются прямыми предшественниками ароматических аминов – соединений, которые применяются в фармацевтической, лакокрасочной промышленности, в производстве полимерных волокон, используются для формирования разнообразных гетероциклических систем.

Так, например, восстановление *орто*-нитрофенолов, а также *орто*-нитроанилинов является ключевой стадией в синтезе аннелированных гетероциклических соединений – оксазолов, имидазолов, хиноксалинов и др.

Поскольку исследуемый нами 5,7-динитро-8-оксихинолин (5,7-ДНОХ) является структурным аналогом 2,4-динитрофенола, то представлялось интересным изучить возможность селективного восстановления нитрогрупп в 5,7-динитро-8-оксихинолине с целью синтеза оксазоло[4,5-*h*]нитрохинолинов. Восстановление 5,7-ДНОХ до 5,7-диаминохинолин-8-ола каталитическим восстановлением водородом было показано ранее [162-164].

Первоначально выбранная стратегия синтеза 5-нитро-7-амино-8-оксихинолина (**44**) основывалась на использовании высокоселективного и достаточно широко используемого сульфидного восстановления. Однако проведенные исследования показали, что реакция в классических условиях в водной, водно-спиртовой среде при температуре 60-65°C не идет. Также не наблюдалось признаков реакции при добавлении хлорида аммония. В следствии чего для синтеза 5-нитро-7-амино-8-оксихинолина (**44**) (схема 2.26) нами были опробованы и изучены различные восстановительные системы, которые приведены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 Условия реакции восстановления 5,7-динитро-8-оксихинолина

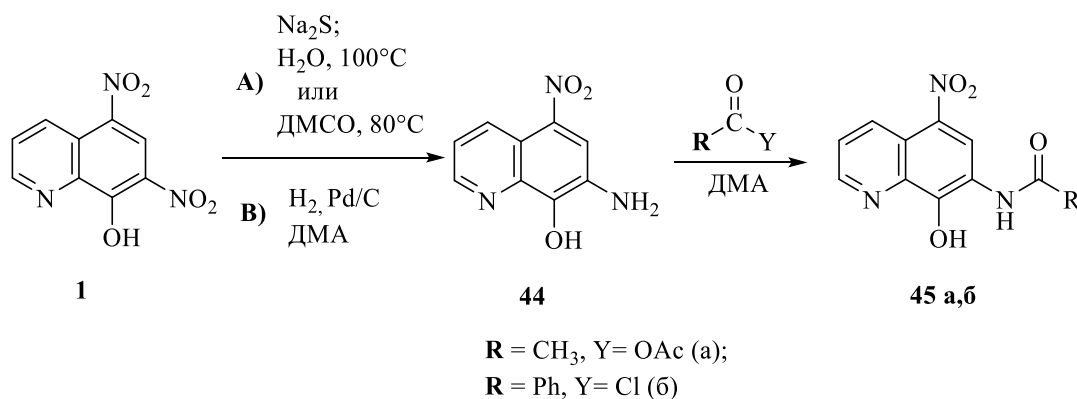
№ п/п	Восстановитель	Условия восстановления	Результат
1	Na ₂ S	H ₂ O, NH ₄ Cl, 60-65°C	-
		H ₂ O-C ₂ H ₅ OH, 60-65°C	-
		H ₂ O, 100°C, 2 часа	44 (40%)
		ДМСО, 80°C, 30 мин.	44 (80%)
2	H ₂	ДМА, 0,8% Pd/C, 50°C	44 (45%)
		ДМА, р-р CH ₃ COOH, 0,8% Pd/C, до 70°C	-

Таблица 2.5 Условия реакции восстановления 5,7-динитро-8-оксихинолина
(продолжение)

2	H ₂	ДМА, Na ₂ CO ₃ , 0,8% Pd/C, 50°C	46 (60%)
		ДМА, Ni _{Re} , 50°C	46 (65%)
3	N ₂ H ₄ *H ₂ O	Ni _{Re} , 40°C, дихлорэтан	-
		Ni, H ₂ O, 60°C	46 (67%)
		Pd/C, ДМА, 60°C	46 (68%)
		Cu ²⁺ , H ₂ O, 80°C	46 (55%)
		80-90°C	48 (50%)

Дальнейшее исследование сульфидного восстановления показало, что его всё-таки можно осуществить в воде и ДМСО. Так, для проведения восстановления в водном растворе необходима более высокая температура. Целевой продукт **44** был получен с выходом 40% при проведении синтеза при 100°C в течение 2 часов (схема 2.26, метод А). Использование более жестких условий, а также невысокий выход конечного продукта может быть объяснено плохой растворимостью 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**) и его невысоким окислительно-восстановительным потенциалом.

Схема 2.26



Для увеличения растворимости исходного соединения **1** в качестве растворителя был использован диметилсульфоксид. В отличие от реакции в воде, в ДМСО восстановление идет уже при 80°C в течении 30 мин. Выход соединения **44** при этом составляет 80%.

Однако в обоих случаях продукт реакции образуется достаточно грязным и тяжело поддается очистке. Поэтому полученное соединение **44** растворяли в ДМА и обрабатывали ацилирующим агентом (схема 2.26). В результате были получены соответствующие анилиды **45 a-б**, хорошо кристаллизующиеся из этанола, строение которых подтверждали ЯМР- и ИК-спектроскопией.

В спектре ЯМР ^1H *N*-(8-гидрокси-5-нитрохинолин-7-ил)ацетамида (**45a**) сигнал протона амидной группы фиксируется при δ 9.83 м.д. (рис. 2.27). Сигналы протонов метильной группы образуют синглет при δ 2.20 м.д. В ИК-спектре соединения **45a** обнаруживается полоса валентных колебаний N-H группы при ν 3270 см^{-1} . При этом валентные колебания карбонильной группы смещены до ν 1664 см^{-1} . Обычно подобное смещение вызвано образованием водородной связи. Интересно, что для соединений подобного строения характерно образование двух типов межмолекулярной водородной связи – первый за счет водорода гидроксильной группы и азота пиридинового цикла, что приводит к связыванию молекул в димеры. Второй тип водородной связи образуется за счет атомов водорода и кислорода амидных групп димеров, который ведет к образованию полимерных цепей [235, 236]. В ИК-спектре соединения **45b** полоса колебаний карбонильной группы также смещена и обнаруживается при ν 1645 см^{-1} .

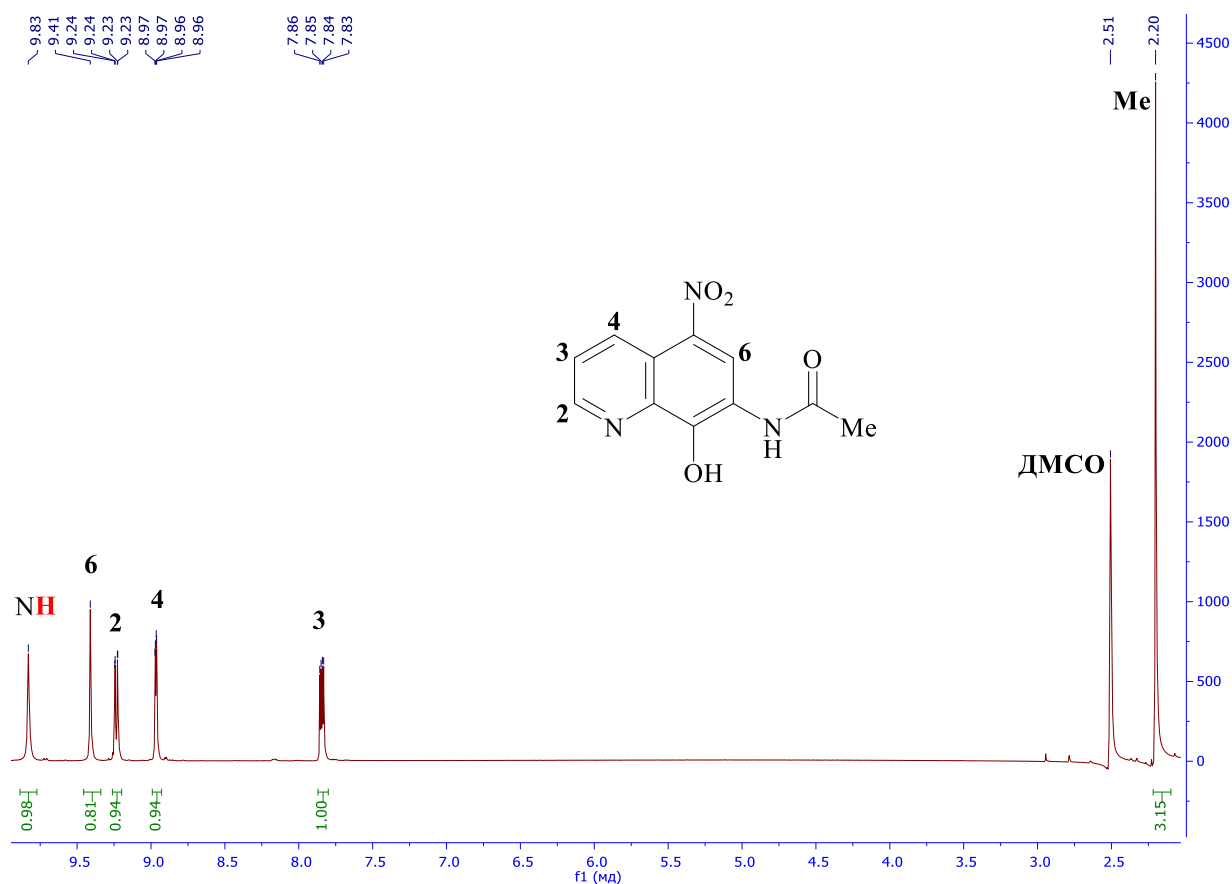
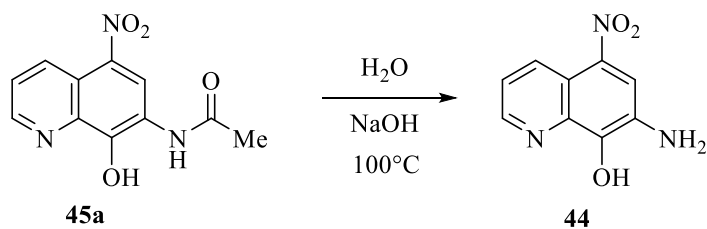


Рис. 2.27 Спектр ЯМР ^1H соединения **45a**

Все попытки получить хинолин **44** приемлемой чистоты, указанными выше способами так и не увенчались успехом, поэтому 5-нитро-7-амино-8-оксихинолин (**44**) был синтезирован длительным кипячением *N*-(8-гидрокси-5-нитрохинолин-7-ил)ацетамида (**45a**) в водном растворе гидроксида натрия с выходом 80% (схема 2.27).

Схема 2.27

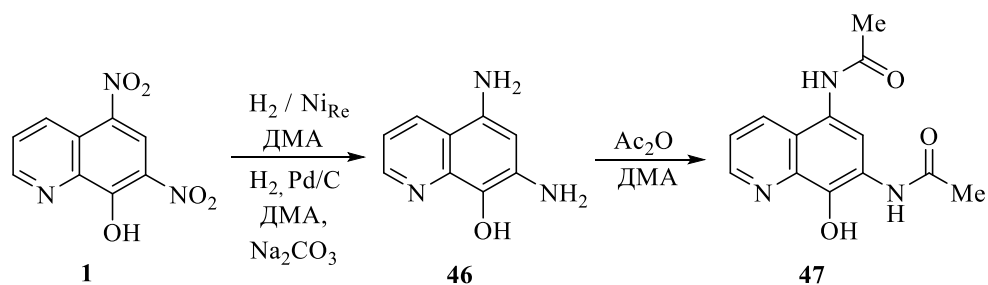


Неожиданный результат был получен при проведении восстановления 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**) молекулярным водородом на 0,8% Pd/C. Поскольку каталитическое восстановление ароматических полинитросоединений не является селективным процессом, мы ожидали получить 5,7-диаминохинолин-8-ол (**46**). На практике же был выделен продукт моновосстановления, выход которого, однако не превысил 45%, что легко объясняется процессом более глубокого восстановления исходного соединения. Синтез осуществляли в установке для каталитического гидрирования, включающей реактор с рубашкой, шейкер и газовую бюретку. В эксперименте применялся катализатор, состоящий из углеродного носителя и нанесенных на него полигидроксикомплексов (ПГК) палладия. Восстановление ПГК палладия проводили непосредственно в реакторе гидрирования, что позволило получать катализатор высокой активности. Контроль за ходом реакции осуществляли по количеству затраченного водорода. Следует отметить важность того, что реакция протекает строго в нейтральной среде. Так, добавление уксусной кислоты к реакционной системе полностью подавляет реакцию, а добавка основного агента (Na_2CO_3) приводит к потере селективности и процесс идет до диаминооксихинолина **46** (схема 2.28).

Далее нами было исследовано восстановление водородом на никеле Ренея (схема 2.28). В отличие от палладия никель не проявил селективных свойств и после обработки реакционного раствора ацилирующим агентом был выделен *N,N'*-(8-гидроксихинолин-5,7-диил)диацетамид (**47**) (схема 2.28), строение которого подтверждено данными ЯМР ^1H спектроскопии.

В спектре ЯМР ^1H соединения **47** в слабой области фиксируется два сигнала амидных протонов при δ 9.58 и 9.83 м.д. Сигналы протонов двух метильных групп сближены друг с другом и фиксируются при δ 2.14 и 2.15 м.д. (рис. 2.28).

Схема 2.28



В ИК-спектре хинолина **47**, как и в случае соединений **45a-b**, полоса колебаний карбонильных групп смещена и обнаруживается при $\nu 1659 \text{ см}^{-1}$, что указывает на вероятность существования *N,N'*-(8-гидроксихинолин-5,7-диил)диацетамида (**47**) в виде димера.

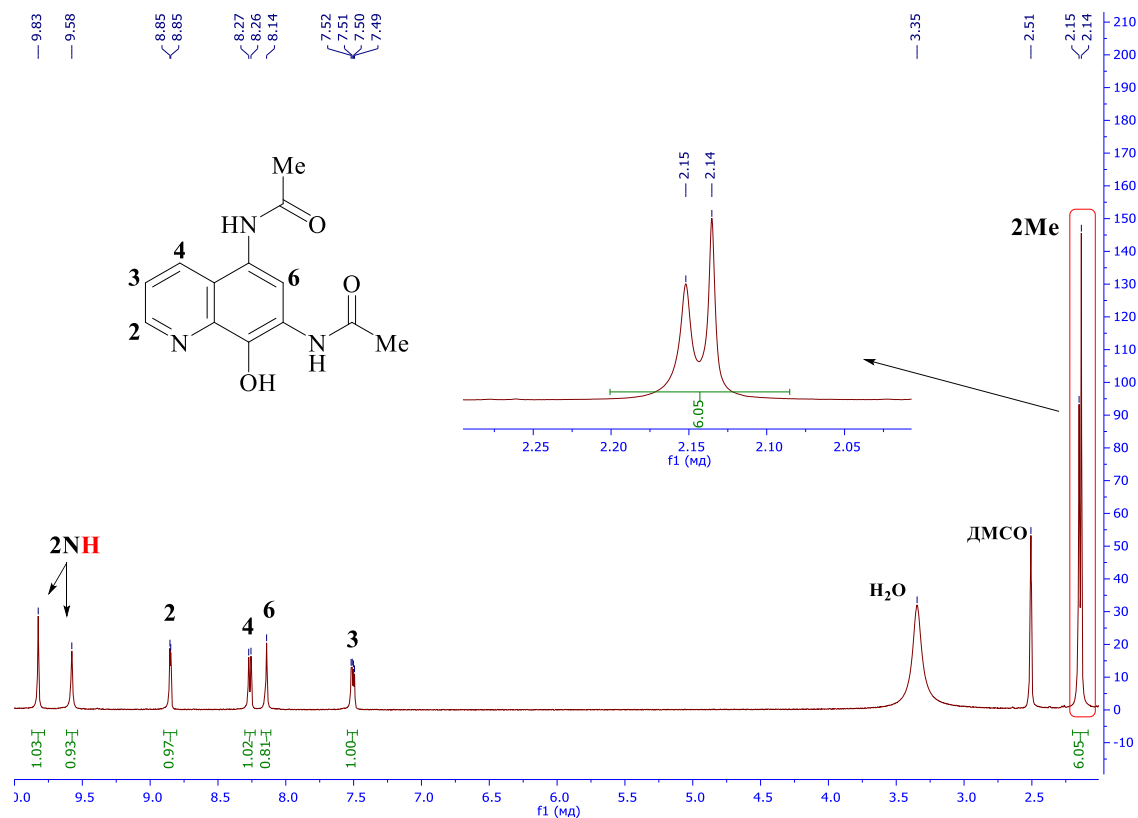


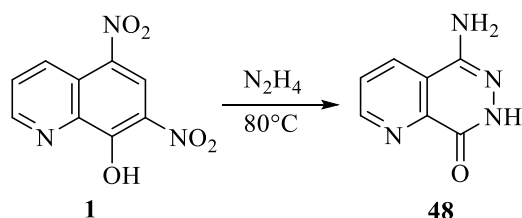
Рис. 2.28 Спектр ЯМР ^1H соединения **47**

Помимо всего прочего интересно было изучить взаимодействие 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**) с гидразином, поскольку в литературе имеются примеры селективного восстановления модельного соединения – 2,4-динитрофенола гидразином на никеле Ренея, а также в отсутствие катализатора [237]. В ходе исследований нами установлено, что восстановление 5,7-ДНОХ **1** гидразином в различных вариациях этого метода – катализ никелем, палладием, катионами меди (табл. 2.5) носит неселективный характер и

завершается образованием диаминохинолина **46**. В случае использования дихлорэтана в качестве растворителя реакция не идет.

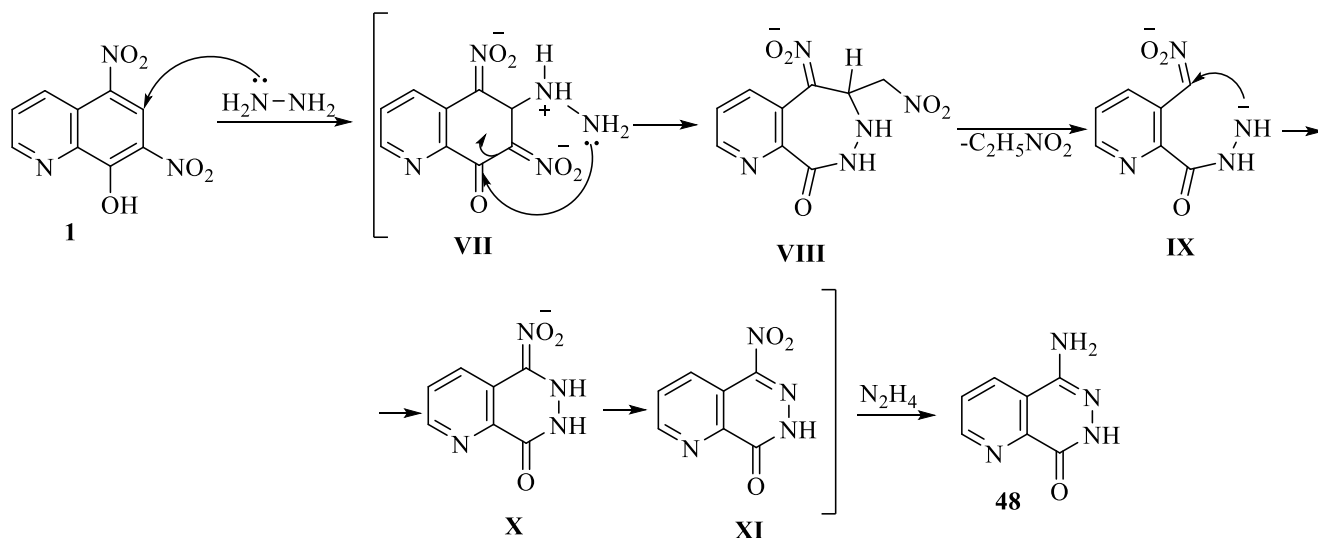
Необычный результат был получен нами при нагревании 5,7-ДНОХ (**1**) в 60% гидразин-гидрате при 80°C в течении 2 часов (схема 2.29). В ходе процесса были отмечены обычные признаки реакции восстановления нитросоединений – покраснение реакционной массы и растворение субстрата. Через 2 часа из реакционной массы выпадает осадок светло-бежевого цвета, анализ которого методами молекулярной спектроскопии и масс-спектрометрии позволил сделать вывод, что в результате реакции был получен 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-он (**48**), образующийся вероятно в результате перегруппировки соединения **1** при участии гидразина.

Схема 2.29



Вероятный механизм реакции представлен на схеме 2.30 [238].

Схема 2.30



По-видимому на первом этапе происходит нуклеофильное присоединение гидразина к субстрату **1** с образованием σ -комплекса **VII** по типу гидридного комплекса **2** или комплекса Яновского **4** (см. раздел 2.1.1). Далее идет атака свободной аминогруппы остатка гидразина на карбонильный атом углерода с образованием циклической структуры **VIII**, которая, вероятно, являясь термодинамически нестабильной одновременно разрушается с отщеплением молекулы нитроэтана.

Образующийся при этом интермедиат **IX** снова циклизуется в структуру **XI**. На последнем этапе происходит восстановление нитрогруппы в положении 5 с образованием продукта реакции **48**.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **48** имеется несколько признаков, которые натолкнули нас на мысль о том, что кроме восстановления нитрогрупп произошли и изменения в скелете субстрата **1**. Так, в спектре ^{13}C вместо необходимых девяти сигналов атомов углерода зафиксированы только семь, при этом в слабом поле фиксируется сигнал карбонильного атома углерода при δ 157.44 м.д. В спектре ^1H (рис. 2.29) отсутствует сигнал протона H^6 , из чего можно сделать вывод, что в молекуле отсутствует и атом углерода C-6. В слабой области спектра при δ 11.73 м.д. обнаруживается сигнал протона амидной группы с интегральной интенсивностью в один протон, следовательно, наличие в молекуле карбонильной и амидной групп говорит об образовании циклического амида (лактама). Уширенный синглет при δ 6.07 м.д. подтверждает наличие в молекуле аминогруппы.

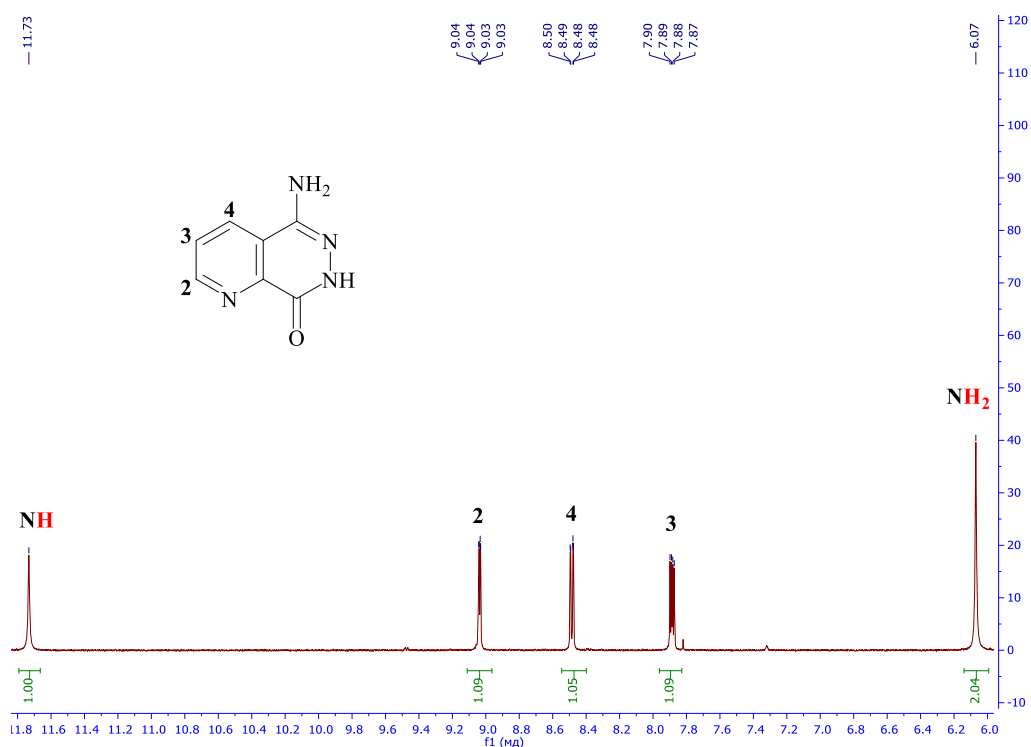


Рис. 2.29 Спектр ЯМР ^1H соединения **48**

В ИК-спектре соединения **48** отсутствуют полосы валентных симметричных и антисимметричных колебаний нитрогрупп. Образование циклического амида подтверждается наличием полосы колебаний карбонильной группы при ν 1685 cm^{-1} и полосы колебаний N-H фрагмента при ν 3359 cm^{-1} . Там же при ν 3205 cm^{-1} обнаруживается

полоса колебаний аминогруппы. Наличие множественных C-N связей подтверждается сильной полосой при ν 1637 см^{-1} . Полосы средней интенсивности при ν 1494 и 1550 см^{-1} , относящиеся к планарным колебаниям N-H связи, дополнительно подтверждают образование циклического амида.

Дополнительная информация о строении синтезированного соединения **48** была получена методом масс-спектрометрии.

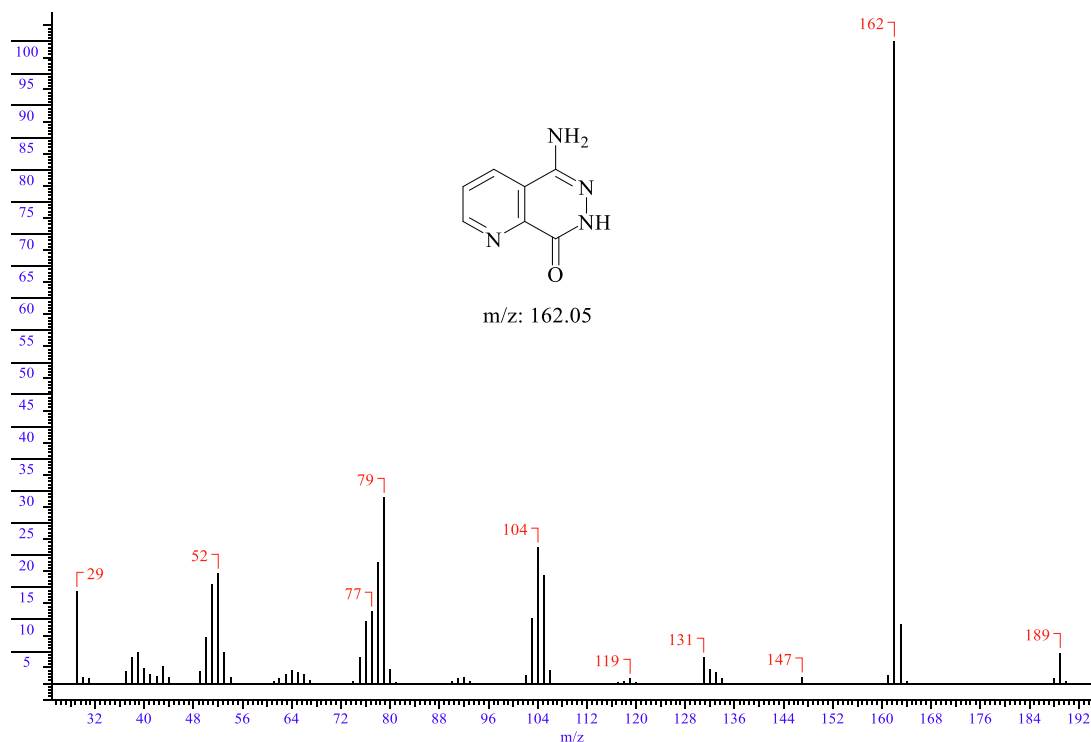


Рис. 2.30 Масс-спектр соединения **48**

Особенности фрагментации соединений близкого строения [239] под действием электронного удара подтверждает наше предположение о получении 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-она (**48**).

В масс-спектре (рис. 2.30) обнаруживается пик устойчивого молекулярного иона M^+ (m/z 162 (100)), соответствующий молекулярной массе исследуемого соединения **48**. Наличие пиков осколочных фрагментов (m/z 147, 131, 119, 105, 104, 79, 52, 29) позволяет провести дополнительную идентификацию исследуемого соединения и предложить схему его диссоциативной ионизации при электронном ударе (схема 2.31). Так, вероятно, изначально происходит последовательное отщепление NH- и NH_2 -фрагментов с образованием осколочных ионов с m/z 147 (1), 131 (4), 119 (1), невысокая интенсивность которых говорит об их нестабильности, при этом данный факт согласуется с данными масс-спектрометрии родственных систем [239]. Из схемы 2.31 также видно, что распад первичного иона может протекать по двум направлениям с образованием осколочных

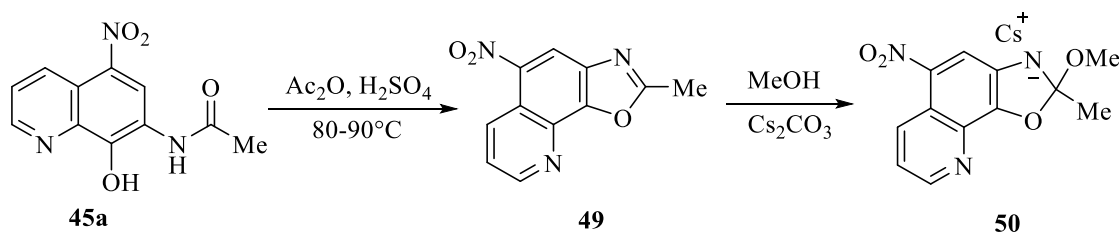
ионов с m/z 147 разного типа. Дальнейший распад ионов идет с выбросом молекулы CO и CN- фрагмента, на этом заканчивается распад пиридазинового цикла, о чем свидетельствует наличие пика молекулярного иона с m/z 79 (29), соответствующего пиридиновому ядру. Дальнейший распад идет по классическому механизму, характерному для пиридинов [240-241]. Таким образом, наличие в масс-спектре пиков молекулярного иона (m/z 162) и осколочных фрагментов позволяет надёжно идентифицировать исследуемое соединение **48**.

Стоит отметить, что в литературе имеется только одно упоминание о синтезе 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-она (**48**) [242]. При этом полученные нами физико-химические данные этого соединения полностью сопоставимы с данными, которые были получены авторами работы [242].

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

Синтез 5-нитрооксазоло[4,5-*h*] хинолинов **49**, **51** проводили при помощи классических методов. Так, 2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолин (**49**) был получен нагреванием соединения **45a** в Ac_2O с добавлением каталитических количеств серной кислоты при 80-90°C в течении 2 часов (схема 2.32). После остывания реакционной смеси продукт **49** кристаллизуется в виде светло-серых игл, дополнительное количество его выделяется разбавлением маточного раствора H_2O .

Схема 2.32

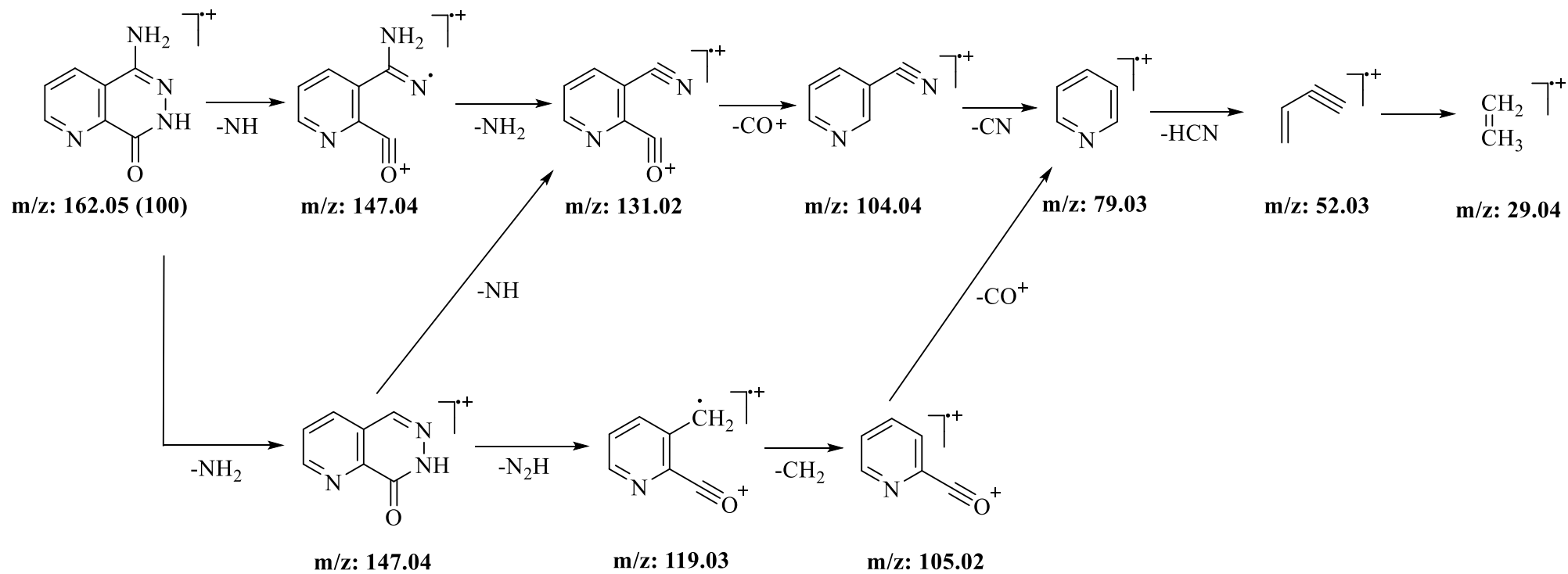


Суммарный выход составил 58%. Следует отметить, что в нашем случае условия реакции несколько мягче чем для описанных структурных аналогов [243].

Строение синтезированного оксазолохинолина **49** доказывали ЯМР и ИК-спектроскопией. В спектре ЯМР 1H присутствует сигнал протонов метильной группы при δ 2.83 м.д. Сигнал амидного протона, имеющийся в спектре исходного соединения **45a**, отсутствует. Сигналы протонов хинолинового кольца обнаруживаются в диапазоне 7.86-9.16 м.д. (рис. 2.31).

Схема 2.31

Диссоциативный распад 5-аминопиридо[2,3-d]пиридазин-8(7H)-она (48) под действием электронного удара



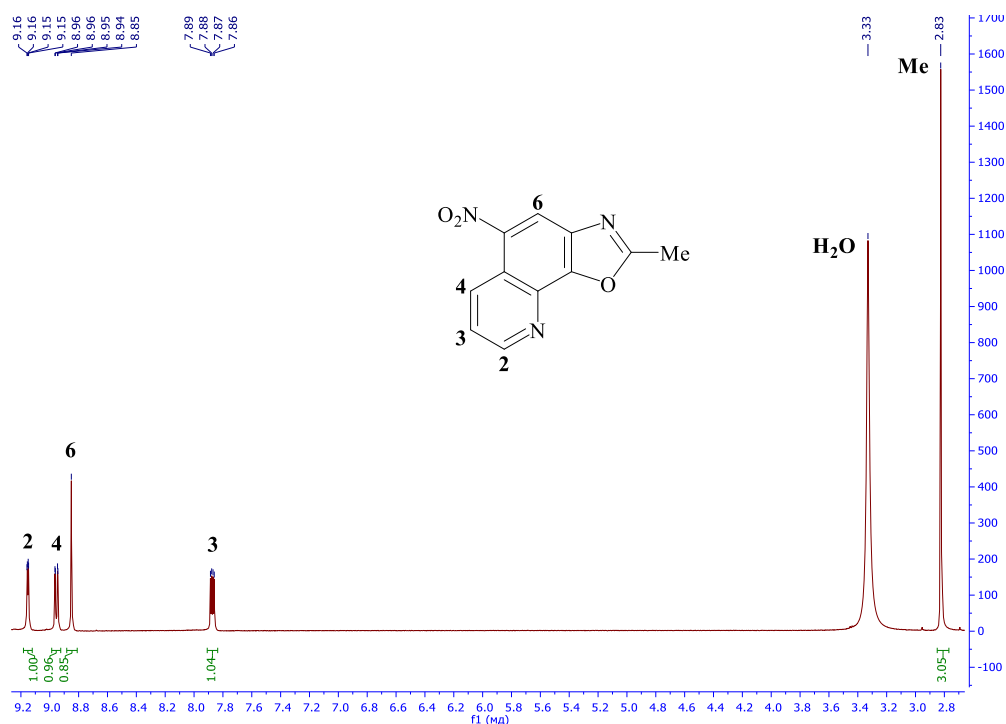


Рис. 2.31 Спектр ЯМР ^1H 2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолина (49)

В ИК-спектре соединения **49** при ν 3071 cm^{-1} фиксируется слабая полоса колебаний связей C-N. Симметричные и антисимметричные валентные колебания нитрогруппы образуют полосы поглощения при ν 1523 и 1321 cm^{-1} . Об образовании оксазольного кольца также можно судить по наличию полос колебаний связей C-O-C при ν 1212, 1104, 1074 cm^{-1} , соответственно. Метильная группа определяется по полосе при ν 783 cm^{-1} (рис. 2.32).

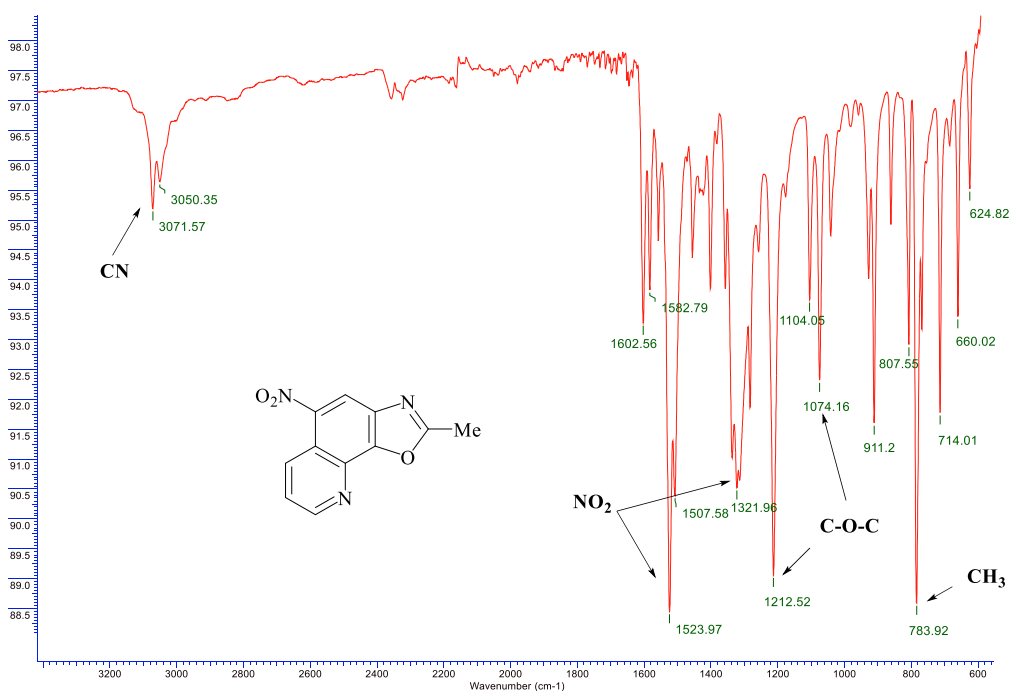


Рис. 2.32 ИК-спектр 2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолина (49)

Надежным доказательством образования 2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолина (**49**) служит наличие пика молекулярного иона $[M+H^+]$ 230.0560, соответствующего молекулярной массе синтезированного оксазолохинолина **49** (рис. 2.33).

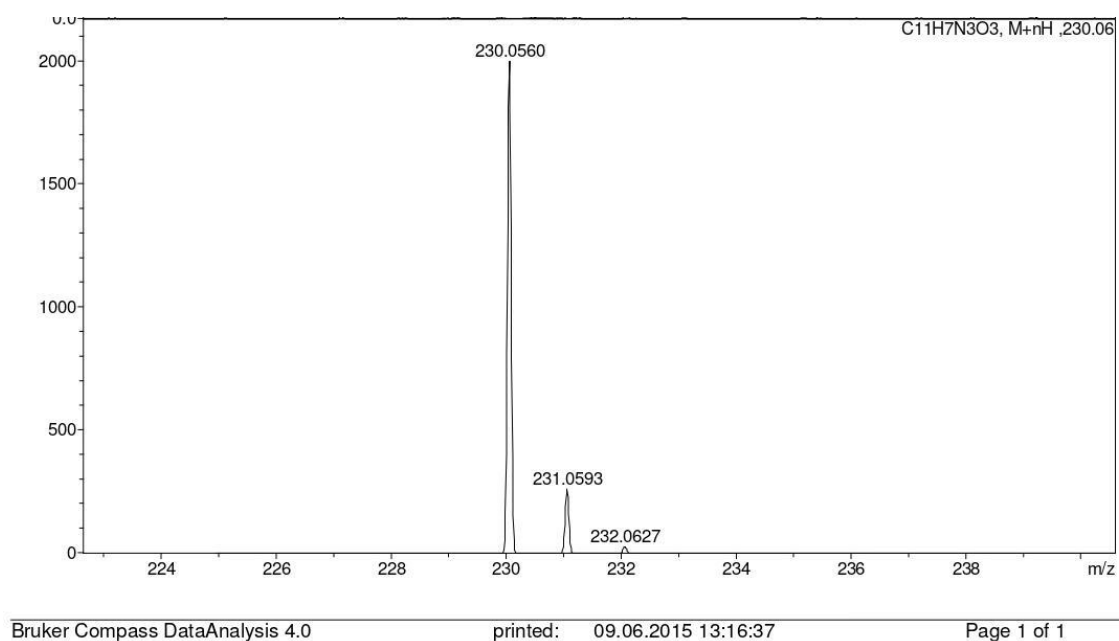


Рис. 2.33 Масс-спектр высокого разрешения соединения **49**

Исследование свойств синтезированного 2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолина (**49**) показало, что он является активным электрофилом. Так, данное соединение вступает во взаимодействие с метанолом в присутствии карбоната цезия уже при комнатной температуре (схема 2.32). Реакционный раствор при этом окрашивается в насыщенный красный цвет, что говорит о присоединении нуклеофила и образовании заряженной структуры. Предполагалось, что присоединение метоксид-иона будет идти по атому углерода С-6 хинолинового цикла. Однако по результатам ЯМР спектроскопии было установлено, что атака прошла по атому углерода С-2 оксазольного кольца. С выходом 81% был выделен 2-метокси-2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолин-3-ид цезия (**50**).

Доказательством строения соединения **50** является наличие в спектре ЯМР ¹H двух синглетных сигналов – метильной группы при δ 1.71 м.д. и метоксильной группы при 3.72 м.д. (рис. 2.34), а также отсутствие смещения сигнала атома водорода Н-6 в сильную область спектра, которое должно было наблюдаться при присоединении аниона к атому углерода С-6. Синглет атома Н-6 фиксируется при δ 7.92 м.д.

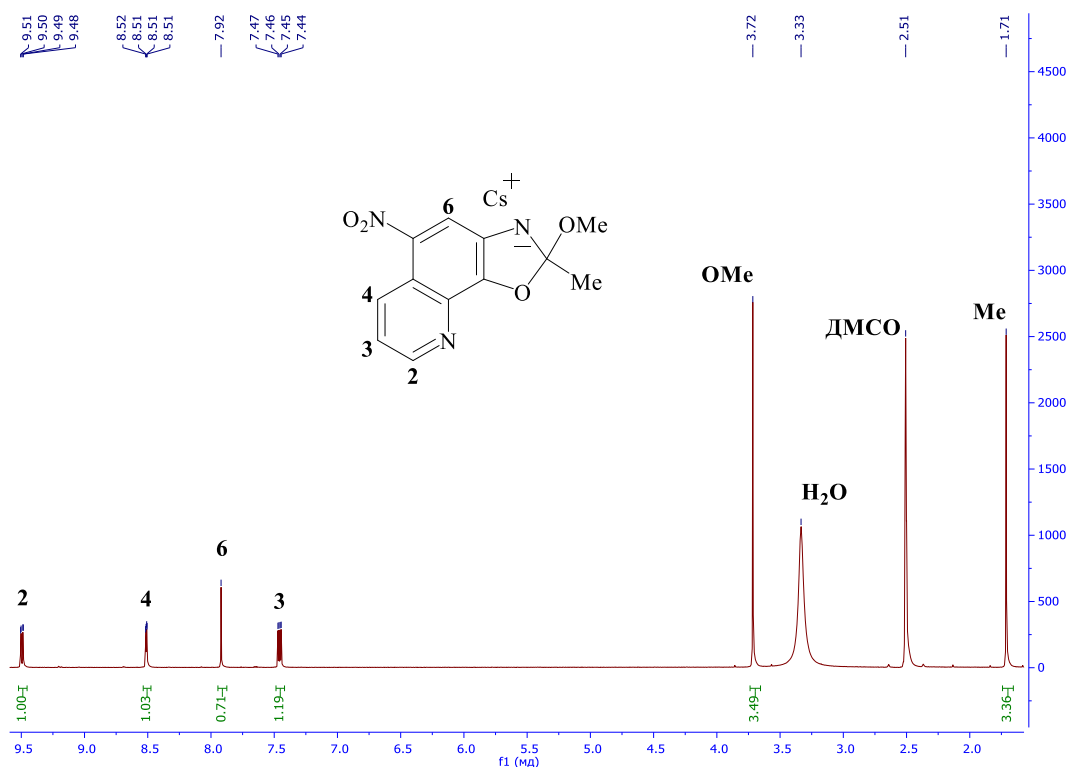
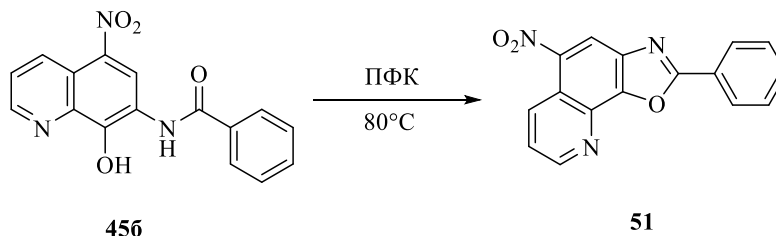


Рис. 2.34 Спектр ЯМР ^1H соединения **50**

5-Нитро-2-фенилоксазоло[4,5-*h*]хинолин (**51**) был получен с выходом 73% нагреванием соединения **456** в полифосфорной кислоте (ПФК) при 80°C в течение 3 часов (схема 2.33). Строение доказывали спектральными методами.

Схема 2.33



В спектре ЯМР ^1H соединения **51** сигнал протонов бензольного кольца фиксируются в виде мультиплета при δ 7.72 м.д. Сигнал протона Н-3 хинолинового цикла представлен характерным дублет дублетом при δ 7.90 м.д. Синглет протон Н-6 фиксируется при δ 8.98 м.д. Протоны Н-4 и Н-2 – при 8.33 и 9.20 м.д., соответственно.

Таким образом, при изучении реакции селективного восстановления 5,7-динитро-8-оксихинолина установлено, что 5-нитро-7-аминохинолин-8-ол удастся синтезировать восстановлением 5,7-ДНОХ сульфидом натрия либо в жестких условиях в воде с умеренным выходом, либо в среде высокополярного растворителя (ДМСО) при температуре 80-90°C. Впервые показано использование системы H_2 -0,8% Pd/C в качестве

селективного восстановителя 5,7-ДНОХ. Также установлено, что восстановление 5,7-динитро-8-оксихинолина гидразином на различных катализаторах идет неселективно с образованием 5,7-диаминохинолин-8-ола. Нагревание же 5,7-ДНОХ в среде гидразин-гидрата без использования катализаторов приводит к перегруппировке, в результате чего впервые был синтезирован 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-он.

На основе 5-нитро-7-аминохинолин-8-ола впервые были синтезированы 2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолин и 5-нитро-2-фенилоксазоло[4,5-*h*]хинолин. Установлено, что реакции протекают в менее жестких условиях, чем для известных ближайших структурных аналогов. Также показано, что при взаимодействии 2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолина с метоксид-анионом реализуется нуклеофильное присоединение по атому углерода С-2 оксазольного кольца.

2.4 Оценка фунгицидной активности некоторых синтезированных соединений

Как было отмечено в литературном обзоре практический интерес к производным хинолина вызван большим спектром биологических свойств, проявляемых данным классом соединений. Кроме всего прочего в литературе имеются данные о проявлении фунгицидной активности производными хинолина, в том числе и 5,7-ДНОХ [112], в отношении различных штаммов грибов, что является весьма актуальным в свете того, что основная часть потерь урожая сельскохозяйственных культур приходится на болезни, вызываемые грибами-фитопатогенами [244-249]. Ключевым является и тот факт, что среди используемых в настоящее время фунгицидов весомую часть составляют N-гетероциклические соединения [250]. Это связано в первую очередь с механизмом действия данных соединений, который заключается в ингибировании стерин-14 α -диметилазы (CYP51) посредством связывания пиридинового азота с атомом железа в составе фермента [251-253].

Поэтому нами были исследованы некоторые синтезированные соединения, а именно, 7-нитро-5-(3',5'-диметоксифенилазо)-8-оксихинолин (**10в**), 7-нитро-5-(3'-метил-4'-нитрофенилазо)-8-оксихинолин (**10е**), 7-нитро-5-(4'-хлорфенилазо)-8-оксихинолин (**10з**), цезиевая соль 5-(5,7-динитрохинолин-8-ил)пиримидин-2,4,6-триона (**17**), 2-метокси-2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолин-3-ид цезия (**50**) на фунгицидную активность. Исследование проводилось *in vitro* на шести грибах-фитопатогенах из Государственной коллекции патогенных организмов ФГБНУ «Всероссийский научно-

исследовательский институт фитопатологии», принадлежащих к различным таксономическим классам: 1) *V. inaequalis* возбудитель парши яблонь; 2) *R. solani* возбудитель ризоктониоза; 3) *F. oxysporum* и 4) *F. moniliforme* возбудитель фузариозов зерновых колосовых культур; 5) *B. sorokiniana* вызывает образование корневых гнилей; 6) *S. sclerotiorum* вызывает образование белых гнилей. Испытания проводили по методике [254]. Исследовали действие полученных веществ на радиальный рост мицелия в концентрации 30 мг/л. Растворы соединений готовили в ацетоне, аликвоты которых добавляли в стерильный картофельно-сахарозный агар и полученные среды в асептических условиях разливали в чашки Петри, при этом конечная концентрация ацетона составляла 1%. На застывшую питательную среду помещали мицелий гриба, термостатировали в темноте при 25°C и измеряли радиальный рост на 3-и, 6-е и 9-е сутки. Процент ингибирования вычисляли по Эбботу [255]. Расчет липофильности ($\text{Log}P$) синтезированных соединений осуществляли в программе «ACDLABS 10.0».

Экспериментальные данные по фунгицидной активности соединений **10в**, **10е**, **10з**, **17**, **50** представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 Фунгицидная активность синтезированных соединений на 3-и сутки

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>	
10в	7	18	33	40	53	100	4.78±0.84
10е	7	12	78	40	0	100	4.15±0.81
10з	0	6	67	40	0	100	4.88±0.81
17	15	30	30	70	56	64	-0.09±0.35
50	4	4	7	7	12	18	1.85±1.17

Как видно из таблицы 2.6 на 3-и сутки исследования азохинолины **10в,е,з** показали абсолютную фунгицидную активность к *Bipolaris sorokiniana*. Высокий процент подавления роста мицелия проявили 5-(4'-хлорфенилазо)-7-нитро-8-оксихинолин (**10з**) и 5-(3'-метил-4'-нитрофенилазо)-7-нитро-8-оксихинолин (**10е**) к *Sclerotinia sclerotiorum* 67% и 78%, соответственно. Подавление роста мицелия *Rhizoctonia solani* на 53% было отмечено только у азохинолина (**10в**). Кроме того ни один из азохинолинов **10в,е,з** не проявил хорошей активности к штамму *Fusarium moniliforme*, а в отношении штамма *Venturia inaequalis* все соединения **10в,е,з** показывают среднюю активность.

Относительно высокую активность в отношении всех штаммов демонстрирует соединение **17**, а хинолин **50** наоборот практически не показал подавления во всех образцах.

Известно, что фунгицидная активность соединений определяется их липофильностью. При этом оптимальным значением липофильности является диапазон от 3.0 до 4.0 [250]. Из таблицы 2.6 видно, что значения липофильности азохинолинов **10в,е,з** близки к оптимальным, что, вероятно, определяет их высокую активность в отношении исследуемых штаммов грибов.

В связи с этим представлялось интересным изучить влияние соединений **10в,е,з** на рост мицелия выбранных грибов-фитопатогенов на 6-е и 9-е сутки.

На шестые сутки исследования характер воздействия соединений **10в,е,з** на штаммы грибов заметно изменился (таблица 2.7). Так, азонитрохинолин **10в** на 6-е сутки, по сравнению с другими соединениями, показывает высокую фунгицидную активность в отношении пяти штаммов грибов, кроме *Sclerotinia sclerotiorum*. Также на 20% выросла активность соединения **10е** по отношению к штаммам *Fusarium moniliforme* и *Fusarium oxysporum*. Активность соединений **10з** и **10е** в отношении *Venturia inaequalis* снизилась до нуля для **10з** и на 34% для **10е**.

Таблица 2.7 Фунгицидная активность соединений **10в,е,з** на 6-е сутки

Соединение	Ингибирование роста мицелия, %					
	<i>Fusarium moniliforme</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	<i>Venturia inaequalis</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Bipolaris sorokiniana</i>
10в	49	57	17	31	53	50
10е	29	34	33	6	0	33
10з	20	14	28	0	3	47

На 9-е сутки эксперимента фунгицидное действие исследуемых хинолинов **10в,е,з** не изменилось по сравнению с предыдущим этапом для всех штаммов грибов.

* * *

Таким образом, исследование фунгицидных свойств синтезированных соединений по отношению к возбудителям наиболее распространенных заболеваний сельскохозяйственных растений в Центральном регионе России показало, что ряд веществ подавляет рост следующих грибов-фитопатогенов – *Bipolaris sorokiniana*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Rhizoctonia solani*.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измеряли на приборе Voetius.

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Sorbfil UV-254, элюент – смесь толуол-ацетон-гексан, 4:1:1 (по объему); ДМФ-толуол, 2:5 (по объему), детектирование УФ-светом.

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance III (500 и 126 МГц) в ДМСО-*d*₆, D₂O, CDCl₃, внутренний стандарт – ГМДС. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (шкала δ). Константы спин-спинового взаимодействия J приведены в герцах (Гц).

ИК-спектры регистрировали на приборе Nicolet iS10 в таблетках KBr, максимумы частот поглощения приведены в см⁻¹.

Спектры поглощения были зарегистрированы на спектрометре СФ-2000 в стандартных 10 мм кварцевых фотометрических кюветах.

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Масс-спектры (ЭУ, 70 эВ) регистрировали на спектрометре Kratos MS-30 с прямым вводом образца.

Элементный анализ выполняли на CHN анализаторе (1100, Carlo Erba, Италия).

Рентгеноструктурный анализ осуществлен в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН. Рентгенодифракционные исследования всех соединений проводили на CCD дифрактометре Bruker APEX II CCD при 100 К и 120 К, соответственно (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении по F2hkl. Положение атомов водорода, связанных с атомами углерода, уточнялось в модели наездника, атомы водорода, связанные с гетероатомами, уточнялись изотропно. Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [256].

Квантово-химическое моделирование проводили в рамках приближения теории функционала плотности DFT и базисного набора def2-SVPD [257-259]. Проводили полную оптимизацию геометрии без ограничений по типу симметрии. Характер стационарных точек на поверхности потенциальной энергии контролировали расчетом гессиана. Отсутствие мнимых частот колебаний подтвердило стационарный характер

полученных структур. Вычисления проводились средствами программного комплекса Firefly 8.0 [260].

Для анализа веществ на фунгицидную активность *in vitro* использовали шесть грибов-фитопатогенов из Государственной коллекции патогенных организмов ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии», принадлежащих к различным таксономическим классам: *Venturia inaequalis* (штамм МоЯ-16-2) является возбудителем парши яблонь; *Rizoctonia solani* (штамм 100063) относится к возбудителям ризоктониоза; *Fusarium oxysporum* (штамм FO-8) и *Fusarium moniliforme* (штамм 100146) – к возбудителям фузариозов зерновых колосовых культур; *Bipolaris sorokiniana* (штамм КрД-81) вызывает образование корневых гнилей, а *Sclerotinia sclerotiorum* (штамм 100033) – белых гнилей. Изучение радиального роста мицелия в присутствии исследуемых препаратов проводили по методике ВНИИХСЗР [254]. Водные растворы веществ (С=30 мг/л) добавляли к расплавленному стерилизованному картофеле-сахарозному агару в чашках Петри. Небольшие кусочки мицелия грибов помещали на застывший агар. Образцы выдерживали при $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ контрольный срок в течении 3-х суток, по истечении которого измеряли радиальный размер мицелия. Подавление роста мицелия вычисляли по уравнению Эббота:

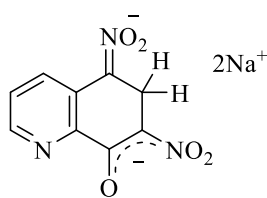
$$T = \left(\frac{D_k - D_{оп}}{D_k} \right) \times 100\%$$

где, T – ингибирование роста мицелия гриба по сравнению с контролем, %; D_k – диаметр колоний гриба в контрольной среде; $D_{оп}$ – диаметр колоний гриба в среде с тестируемым веществом. Повторяемость опыта трехкратная.

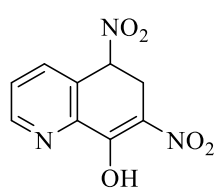
Растворители очищали и абсолютировали по известным методикам [261]. Их чистоту контролировали по показателю преломления на рефрактометре ИРФ-22.

3.1 Экспериментальная часть к главе 2.1

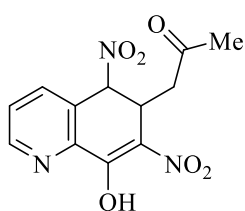
Исходный 5,7-динитро-8-оксихинолин (**1**) синтезировали из коммерческого 8-оксихинолина по литературной методике [146]. Ароматические соли диазония были синтезированы диазотированием соответствующих аминов [262].



Динариевая соль 5,7-динитро-6,6-дигидрохинолин-8-она (2). К охлажденной до -5°C смеси 10 мл ДМФ и 0,5 г (0,002 моль) 5,7-динитро-8-оксихинолина порциями добавляли 0,4 г (0,01 моль) тетрагидридобората натрия, растворенного в 3 мл холодного 5%-ного раствора карбоната натрия. После прохождения активной фазы реакции смесь нагревали до комнатной температуры и выдерживали 30-40 минут. Затем реакционную массу снова охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали последовательно холодным ДМФ и этанолом. Сушили на воздухе. Темно-красные игольчатые кристаллы, выход 95%, т. пл. $245\text{-}247^{\circ}\text{C}$ (разл.). УФ спектр (H_2O), λ_{max} , нм: 239, 327, 419. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3055 ($\text{C-H}_{\text{аром}}$), 1655 ($\text{C}=\text{O}$), 1506 (NO_2_{as}), 1454 (CH_2), 1332 (NO_2_{sy}), 1242 (COCNO_2). Спектр ЯМР ^1H (D_2O , δ , м.д.): 4.01 д (2H, CH_2 , $^2\text{J} = 6.72$ Гц); 7.50 дд (1H, H-3, $^2\text{J} = 8.54$ Гц, $^2\text{J} = 4.88$ Гц), 8.44 д (1H, H-4, $^2\text{J} = 6.72$ Гц), 9.27 д (1H, H-2, $^2\text{J} = 6.72$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O , δ , м.д.): 29.92, 116.26, 119.76, 125.81, 128.87, 153.13, 146.45, 146.88, 174.02. Найдено, %: С, 45.44; Н, 2.143; N, 18.03. $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 45.95; Н, 2.12; N, 17.87.



5,7-Динитро-5,6-дигидрохинолин-8-ол (3б). В 50 мл холодной воды растворяли 0,5 г (0,0018 моль) соединения **2**. Полученный раствор подкисляли 30% уксусной кислотой до выпадения осадка, который фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Бордовый порошок, выход 80%, т. пл. $155\text{-}160^{\circ}\text{C}$ (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3054 (ОН), 1654 (C-ОН), 1590 (C- $\text{C}_{\text{аром}}$), 1504 (NO_2_{as}), 1452 (CH_2), 1332 (NO_2_{sy}), 1236 (COCNO_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 3.27 дд (1H, CH_2 , $^2\text{J} = 17.40$ Гц, $^3\text{J} = 5.19$ Гц), 4.12 дд (1H, CH_2 , $^2\text{J} = 17.39$ Гц, $^3\text{J} = 2.44$ Гц), 6.03 дд (1H, H-5, $^2\text{J} = 5.19$ Гц, $^3\text{J} = 2.44$ Гц), 6.53 уш. с. (1H, ОН), 7.53 дд (1H, H-3, $^3\text{J} = 7.63$ Гц, $^3\text{J} = 4.58$ Гц), 8.00 д (1H, H-4, $^3\text{J} = 7,63$ Гц), 8.73 д (1H, H-2, $^3\text{J} = 4,58$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 27.06, 121.85, 126.58, 127.12, 140.02, 146.33, 150.78, 152.34, 155.36. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 238.0458. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5\text{H}^+$; вычислено 238.04.

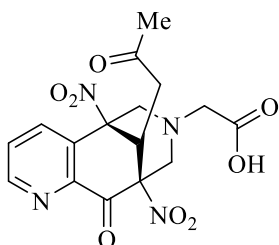


5,7-Динитро-5,6-дигидро-6-(2-оксопропил)хинолин-8-ол (5б). К смеси 0,5 г (0,002 моль) 5,7-динитро-8-оксихинолина (1) и 0,5 мл ацетона в 30 мл ДМСО порциями добавляли свежеприготовленный раствор этилата натрия (0,006 моль металлического натрия в 10 мл

этанола). Выпавший ярко-оранжевый осадок σ -комплекса **4** фильтровали, промывали ацетоном и сушили на воздухе. Далее комплекс **4** растворяли в 50 мл холодной воды и подкисляли 20% винной кислотой до выпадения осадка. Желтоватые игольчатые кристаллы, выход 50%, т. пл. 160-162°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450 (ОН), 1710 (C=ОMe), 1589 (C-C_{аром.}), 1556 (NO_{2 as}), 1400 (CH₂), 1367 (NO_{2 sy}), 1236 (COCNO₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 2.07 с (3H, CH₃); 2.54 дд (1H, CH₂, ²J = 18.31 Гц, ³J = 10.38 Гц), 2.78 дд (1H, CH₂, ²J = 18.31 Гц, ³J = 3.05 Гц), 4.68 д (1H, H-6, ³J = 10.38 Гц), 6.06 д (1H, H-5, ³J = 1.83 Гц), 7.80 дд (1H, H-3, ³J = 7.32 Гц, ³J = 4.88 Гц), 8.30 д (1H, H-4, ³J = 7.93 Гц), 8.91 дд (1H, H-2, ³J = 4.88 Гц, ³J = 1.22 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (таутомеры **5a** и **5b**) (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 5.81, 29.56, 33.49, 41.57, 42.30, 82.64, 84.15, 125.59, 126.17, 126.86, 127.94, 129.16, 134.23, 140.21, 141.98, 148.42, 149.02, 150.39, 151.00, 152.64, 178.48, 201.61, 205.03, 205.80. HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺ найдено 294.0721. C₁₂H₁₁N₃O₆H⁺; вычислено 294.24.

2-(1,9-Динитро-8-оксо-13-(2-оксопропил)-6,11-

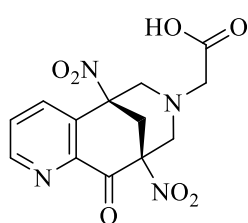
диазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-триен-11-ил)уксусная кислота (7).



К смеси 0,5 г (0,002 моль) 5,7-динитро-8-оксихинолина (1) и 0,5 мл ацетона в 30 мл ДМСО порциями добавляли свежеприготовленный

раствор этилата натрия (0,006 моль металлического натрия в 10 мл этанола). Выпавший ярко-оранжевый осадок комплекса **4** фильтровали, промывали ацетоном и сушили на воздухе. Далее полученный σ -комплекс **4** растворяли в 30 мл холодной воды и приливали к нему охлажденный раствор 1,65 мл (0,012 моль) 22%-ного формалина и 0,006 моль глицина в 15 мл воды. Полученный реакционный раствор подкисляли 30%-ной H₃PO₄ до выпадения осадка, который фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Светло-желтые кристаллы, выход 60%, т. пл. 220-223°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3065 (CH_{аром.}), 2934 (CH_{алиф.}), 1721 (C=O), 1538 (NO_{2 asym.}), 1365 (CH_{алиф.}), 1322 (NO_{2 sym.}), 1198 (C-ОН), 879 (C-N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 2.00 с (3H, CH₃), 2.64 д (1H, H ^{α}), 2.93 дд (1H, H ^{α'}), 3.21 д (1H, H^{10a}), 3.31 д (1H, H^{12a}), 3.37 д (1H, H^{12e}), 3.62 д (1H, H^{10e}), 3.72 дд (2H, CH₂COOH), 3.96 с (1H, H¹³), 7.82 дд (1H, H⁴), 8.07 д (1H, H³), 8.88 д (1H, H⁵), 12.48 уш.с.

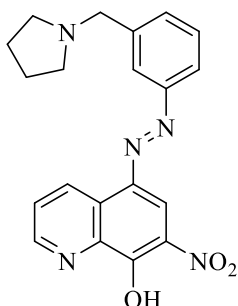
(1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.20, 40.75, 43.90, 55.67, 57.86, 58.10, 90.24, 92.01, 128.19, 133.96, 135.90, 147.10, 150.77, 170.73, 185.11, 203.27. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{K}]^+$ найдено 431.0600 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_8\text{K}^+$; вычислено 431.32.



2-(1,9-Динитро-8-оксо-6,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-триен-11-ил)уксусная кислота (8). К охлажденной до -5°C смеси 10

мл ДМФ и 0,5 г (0,002 моль) 5,7-динитро-8-оксихинолина (**1**) порциями добавляли 0,4 г (0,01 моль) тетрагидридобората натрия, растворенного в 3 мл холодного 5%-ного раствора карбоната натрия. После прохождения активной фазы реакции смесь нагревали до комнатной температуры и выдерживали 30-40 минут. Затем реакционную массу снова охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали последовательно холодным ДМФ и этанолом. Сушили на воздухе. Далее полученный σ -комплекс **2** растворяли в 30 мл холодной воды и приливали к нему охлажденный раствор 1,65 мл (0,012 моль) 22%-ного формалина и 0,006 моль глицина в 15 мл воды. Полученный реакционный раствор подкисляли 30%-ной H_3PO_4 до выпадения осадка, который фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Светло-желтые кристаллы, выход 78%, т. пл. $238-240^\circ\text{C}$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3085 ($\text{C-H}_{\text{аром.}}$), 2931 ($\text{C-H}_{\text{алиф.}}$), 1725 (C=O), 1540 ($\text{NO}_2_{\text{asym.}}$), 1365 ($\text{C-H}_{\text{алиф.}}$), 1326 ($\text{NO}_2_{\text{sym.}}$), 1199 (C-OH), 871 (C-N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.27 д (1H, $\text{H}^{10\text{a}}$), 3.31 д (1H, $\text{H}^{12\text{a}}$), 3.38-3.44 м (3H, $\text{H}^{12\text{e}}$, $\text{H}^{13\text{e}}$, $\text{H}^{13\text{a}}$), 3.51 д (1H, $\text{H}^{10\text{e}}$), 3.79 дд (2H, CH_2COOH), 7.74 д (1H, H^3), 7.78 дд (1H, H^4), 8.87 д (1H, H^5), 12.51 уш. с. (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 38.65, 54.97, 55.36, 55.89, 86.39, 89.55, 128.93, 132.21, 137.05, 146.05, 151.12, 171.09, 186.21. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{K}]^+$ найдено 375.0338 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_7\text{K}^+$; вычислено 375.26.

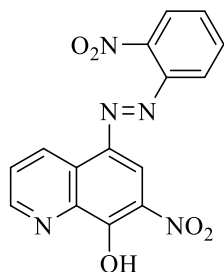
Общая методика синтеза 7-нитро-5-арилазо-8-оксихинолинов (10а-к). К охлажденному до 0°C раствору гидридного σ -аддукта **2** в воде прибавляли охлажденный раствор соответствующей соли диазония в эквимольном соотношении при постоянном перемешивании. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали большим количеством воды и сушили на воздухе.



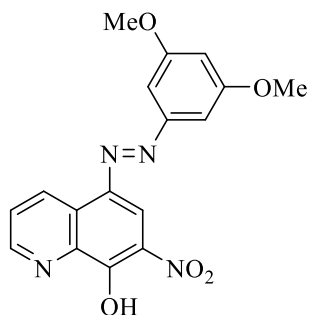
7-Нитро-5-(3'-пирролидин-1-илметилфенилазо)-8-оксихинолин (10а).

Темно-оранжевый порошок, выход 40%, т. пл. $210-215^\circ\text{C}$ (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3423 (OH), 3006 ($\text{C-H}_{\text{аром.}}$), 2923, 2852 ($\text{C-H}_{\text{алиф.}}$), 1560 (NO_2_{as}), 1520 ($\text{C-C}_{\text{аром.}}$), 1428 (N=N), 1351 (NO_2_{sy}). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.92-2.02 м (4H, CH_2), 2.46-3.24 м (4H, CH_2), 4.47 уш. с. (2H, N-

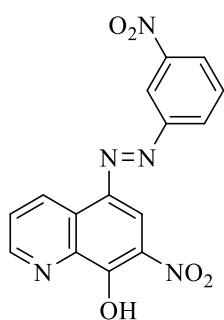
CH₂), 7.49-7.56 м (3H, CH_{аром}), 7.67 с (1H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 22.48, 53.26, 57.21, 107.47, 115.06, 122.10, 124.07, 125.88, 128.57, 129.36, 130.31, 131.10, 146.61, 147.00, 150.66, 152.92, 167.94, 169.32. Найдено, %: С, 62.95; Н, 5.095; N, 18.76. C₂₀H₁₉N₅O₃. Вычислено, %: С, 63.66; Н, 5.039; N, 18.56.



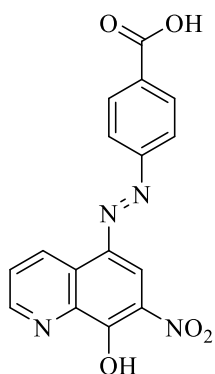
7-Нитро-5-(2'-нитрофенилазо)-8-оксихинолин (10б). Оранжевый порошок, выход 49%, т. пл. 268-270°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3376 (ОН), 3086, 3016 (CH_{аром}), 1583 (C-C_{аром}), 1518, 1547 (NO_{2 as}), 1406 (N=N), 1340 (NO_{2 sy}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 7.68 т (1H, CH_{аром}, ³J = 7.93 Гц, ³J = 7.63 Гц), 7.83 т (1H, CH_{аром}, ³J = 7.93 Гц, ³J = 7.63 Гц), 7.99 д (1H, CH_{аром}, ³J = 7.93 Гц), 8.05 д (1H, CH_{аром}, ³J = 7.93 Гц), 8.16 дд (1H, CH_{аром}, ³J = 5.19 Гц, ³J = 8.54 Гц); 8.68 с (1H, CH_{аром}), 8.96 д (1H, CH_{аром}, ³J = 4.88 Гц), 9.67 д (1H, CH_{аром}, ³J = 8.55 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 117.47, 119.10, 123.87, 126.27, 128.32, 130.10, 130.95, 133.12, 138.00, 139.75, 142.81, 144.33, 146.64, 161.01. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ найдено 340.0676 C₁₅H₉N₅O₅H⁺; вычислено 340.27.



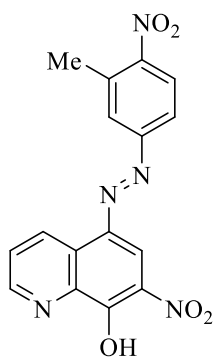
7-Нитро-5-(3',5'-диметоксифенилазо)-8-оксихинолин (10в). Светло-коричневый порошок, выход 62%, т. пл. 240-243°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3437 (ОН), 3087 (CH_{аром}), 2927, 2852, 2835 (CH_{алиф}), 1570 (C-C_{аром}), 1525 (NO_{2 as}), 1419 (N=N), 1311 (NO_{2 sy}), 1244 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 3.85 с (6H, 2OCH₃); 6.56 с (1H, CH_{аром}), 7.07 с (2H, CH_{аром}), 7.63 дд (1H, CH_{аром}, ³J = 4.27 Гц, ³J = 7.93 Гц); 8.65 с (1H, CH_{аром}), 8.71 д (1H, CH_{аром}, ³J = 7.93), 9.14 д (1H, CH_{аром}, ³J = 5.49). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 55.36, 99.78, 101.50, 114.59, 124.53, 128.08, 130.59, 131.42, 132.17, 147.20, 147.63, 154.83, 160.80, 168.49. Найдено, %: С, 57.34; Н, 3.97; N, 15.86. C₁₇H₁₄N₄O₅. Вычислено, %: С, 57.57; Н, 3.95; N, 15.80.



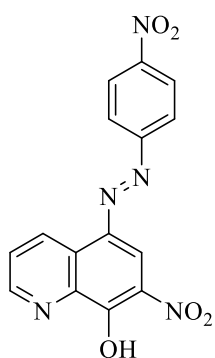
7-Нитро-5-(3'-нитрофенилазо)-8-оксихинолин (10г). Коричневый порошок, выход 63%, т. пл. 168-171°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3380 (ОН), 3081 (CH_{аром}), 1572 (C-C_{аром}), 1552 (NO_{2 as}), 1415 (N=N), 1343 (NO_{2 sy}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 7.87 т (1H, CH_{аром}); 8.18 дд (1H, CH_{аром}, ³J = 4.88 Гц; ³J = 7.93 Гц), 8.31 д (1H, CH_{аром}, ³J = 7.32 Гц) 8.40 д (1H, CH_{аром}, ³J = 1.83 Гц), 8.62 с (1H, CH_{аром}), 8.78 д (1H, CH_{аром}, ³J = 7.93 Гц), 8.97 с (1H, CH_{аром}), 9.78 д (1H, CH_{аром}, ³J = 2.44 Гц). Найдено, %: С, 52.89; Н, 2.66; N, 20.69. C₁₅H₉N₅O₅. Вычислено, %: С, 53.05; Н, 2.65; N, 20.63.



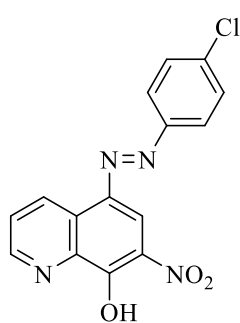
7-Нитро-5-(4'-карбоксивенилазо)-8-оксихинолин (10d). Желто-оранжевый порошок, выход 64%, т. пл. 283-285°C (разл.). ИК спектр, ν cm^{-1} : 3450 (ОН), 3006 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 1701 (C=O), 1601, 1577 (C- $\text{C}_{\text{аром}}$), 1560 ($\text{NO}_2_{\text{ас}}$), 1465 (N=N), 1335 ($\text{NO}_2_{\text{сы}}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.06 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J = 8.55$ Гц), 8.12 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J = 8.54$ Гц), 8.15 дд (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J = 4.88$ Гц, $^3J = 7.93$ Гц): 8.77 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.99 дд (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J = 1.22$ Гц, $^3J = 4.88$ Гц); 9.76 дд (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J = 1.22$ Гц; $^3J = 4.88$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 114.97, 122.19, 125.94, 129.32, 130.50, 131.07, 131.56, 133.16, 138.22, 139.20, 143.52, 154.97, 159.70, 167.00. Найдено, %: С, 56.26; Н, 2.97; N, 16.68. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 56.75; Н, 2.95; N, 16.55.



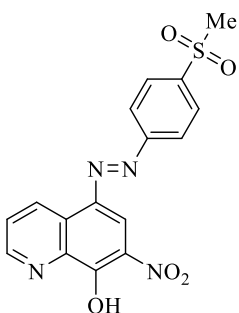
7-Нитро-5-(3'-метил-4'-нитрофенилазо)-8-оксихинолин (10e). Оранжевый порошок, выход 67%, т. пл. 185-190°C (разл.). ИК спектр, ν cm^{-1} : 3463 (ОН), 3080 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2933 ($\text{CH}_{\text{алиф}}$), 1573 (C- $\text{C}_{\text{аром}}$), 1520 ($\text{NO}_2_{\text{ас}}$), 1425 (N=N), 1338 ($\text{NO}_2_{\text{сы}}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.66 с (1H, CH_3), 7.96 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J = 7.93$ Гц), 8.05 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.17 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J = 8.54$ Гц), 8.80 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.97 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J = 3.05$ Гц), 9.81 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J = 7.93$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 19.81, 115.94, 119.94, 125.88, 126.09, 126.23, 128.46, 131.14, 133.20, 134.67, 137.66, 139.92, 142.77, 148.40, 154.13, 160.43. Найдено, %: С, 53.74; Н, 3.14; N, 20.03. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 54.34; Н, 3.11; N, 19.81.



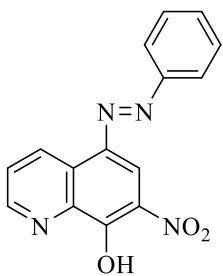
7-Нитро-5-(4'-нитрофенилазо)-8-оксихинолин (10ж). Темно-оранжевый порошок, выход 70%, т. пл. 230-240°C (разл.). ИК спектр, ν cm^{-1} : 3490 (ОН), 3068, 3101 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 1599, 1567 (C- $\text{C}_{\text{аром}}$), 1537, 1512 ($\text{NO}_2_{\text{ас}}$), 1433 (N=N), 1338 ($\text{NO}_2_{\text{сы}}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.14 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.38 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J = 9.16$ Гц), 8.82 уш. с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.96 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J = 4.27$ Гц), 9.78 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3J = 7.93$ Гц). Найдено, %: С, 52.36; Н, 2.68; N, 20.90. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 53.05; Н, 2.65; N, 20.63.



7-Нитро-5-(4'-хлорфенилазо)-8-оксихинолин (10z). Коричневый порошок, выход 82%, т. пл. 187-190°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3363 (ОН), 3080 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 1574 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$), 1520 (NO_2 as), 1408 ($\text{N}=\text{N}$), 1338 (NO_2 sy). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 7.62 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3\text{J} = 8.54$ Гц), 7.99 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3\text{J} = 8.54$ Гц), 8.09 дд (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3\text{J} = 4.88$ Гц, $^3\text{J} = 8.54$ Гц), 8.67 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.96 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3\text{J} = 3.66$ Гц), 9.66 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3\text{J} = 7.93$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 114.00, 123.92, 125.87, 129.39, 129.43, 130.85, 132.85, 134.77, 138.44, 138.53, 143.95, 151.01, 159.32. Найдено, %: С, 54.31; Н, 2.75; N, 17.167. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 54.75; Н, 2.73; N, 17.03.

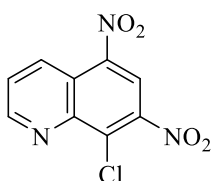


7-Нитро-5-(4'-метилсульфанилфенилазо)-8-оксихинолин (10u). Красно-оранжевый порошок, выход 83%, т. пл. 200-205°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3377 (ОН), 3082 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 2925 ($\text{C}-\text{H}_{\text{алиф}}$), 1572 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$), 1539 (NO_2 as), 1427 ($\text{N}=\text{N}$), 1345 (NO_2 sy), 1298 ($\text{S}=\text{O}$ as); 1141 ($\text{S}=\text{O}$ sy). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 3.30 с (3H, SO_2CH_3), 8.10 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3\text{J} = 8.54$ Гц), 8.16 д (3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3\text{J} = 7.93$), 8.80 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.98 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3\text{J} = 4.88$ Гц), 9.78 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3\text{J} = 8.54$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 43.51, 115.86, 122.68, 126.14, 128.29, 128.62, 131.17, 139.69, 140.96, 143.03, 155.09, 160.35. Найдено, %: С, 51.49; Н, 3.22; N, 15.06. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С, 51.56; Н, 3.22; N, 15.04.



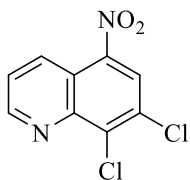
7-Нитро-5-фенилазо-8-оксихинолин (10к). Желто-коричневый порошок, выход 88%, т. пл. 245-250°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415 (ОН), 3068 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 1603 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$), 1552 (NO_2 as), 1322 (NO_2 sy), 1429 ($\text{N}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 7.55 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.65 м (4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.87 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.66 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.83 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3\text{J} = 3.66$ Гц), 9.15 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, $^3\text{J} = 8.55$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 114.00, 123.92, 125.87, 129.39, 129.50, 130.85, 132.58, 134.77, 138.44, 138.53, 143.95, 151.01, 159.33. HRMS (ESI): m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ найдено 295.0826 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{H}^+$; вычислено 295.08.

3.2 Экспериментальная часть к главе 2.2



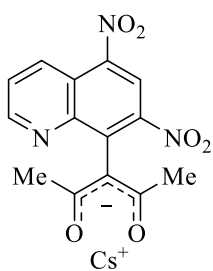
8-Хлор-5,7-динитрохинолин (12). К смеси 60 мл ДМФ и 10 г (0,04 моль) 5,7-ДНОХ (1) при охлаждении порциями добавляли 6 мл POCl_3 так, чтобы температура не превышала 28°C. После добавления всего POCl_3 смесь нагревали на бане до 40°C и выдерживали 1 час. После

реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед. Выпавший осадок фильтровали, промывали холодной водой, затем холодным спиртом. Сушили при 100°C. Светло-желтые кристаллы, выход 89%, т. пл. 152-153°C (т. пл. 152-153°C [146]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.06 дд (1H, H-3, $^3\text{J} = 8.85$ Гц, $^3\text{J} = 4.27$ Гц); 8.99 дд (1H, H-4, $^3\text{J} = 8.85$ Гц, $^3\text{J} = 4.27$ Гц), 9.08 с (1H, H-6), 9.33 дд (1H, H-2, $^3\text{J} = 8.85$ Гц, $^3\text{J} = 4.27$ Гц).



7,8-Дихлор-5-нитрохинолин (13). К смеси 60 мл ДМФ и 10 г (0,04 моль) 5,7-ДНОХ (1) при охлаждении порциями добавляли 6 мл POCl_3 так, чтобы температура не превышала 28°C. После добавления всего POCl_3 смесь нагревали при 100°C 2 часа. После

реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед. Выпавший осадок фильтровали, промывали холодной водой, сушили на воздухе, кристаллизовали из этанола. Светлые иглы, выход 92%, т. пл. 160-161°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3035 (C- $\text{C}_{\text{аром.}}$), 1600 (C- $\text{N}_{\text{аром.}}$), 1529 (NO_2 as), 1336 (NO_2 sy), 781 (C-Cl). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.90 дд (1H, H-3, $^3\text{J} = 8.54$ Гц, $^3\text{J} = 4.27$ Гц), 8.67 с (1H, H-6), 8.84 дд (1H, H-4, $^3\text{J} = 8.54$ Гц, $^3\text{J} = 4.27$ Гц), 9.18 дд (1H, H-2, $^3\text{J} = 8.54$ Гц, $^3\text{J} = 4.27$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 119.93, 124.90, 125.34, 131.45, 132.36, 137.45, 143.92, 144.03, 153.22. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}]^+$ найдено 242.9727 $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$; вычислено 243.04.

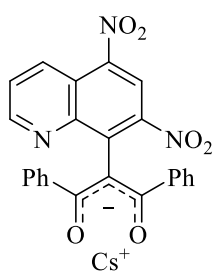


Цезиевая соль 3-(5,7-динитрохинолин-8-ил)пентан-2,4-диона (14).

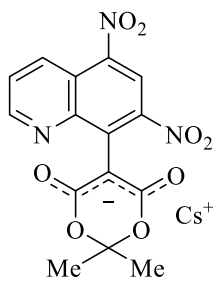
Смесь 0,5 г (0,002 моль) соединения 12, 0,65 г (0,002 моль) Cs_2CO_3 и 0,21 мл (0,002 моль) ацетилацетона в 30 мл изопропанола перемешивали 24 часа при комнатной температуре. Выпавший осадок фильтровали, промывали холодным изопропанолом и сушили на воздухе. Темные серо-синие кристаллы, выход 82%, т. пл. >300°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3109 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 2964 ($\text{CH}_{\text{алиф.}}$), 1504 (NO_2 as), 1375 (CH_3), 1311 (NO_2 sy). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.93 с (6H, 2 CH_3), 7.69 дд (1H, H-3 $^3\text{J} = 8.54$ Гц, $^3\text{J} = 4.27$ Гц), 8.70 с (1H, H-6), 8.81 д (1H, H-4, $^3\text{J} = 4.27$ Гц), 9.08 (1H, H-2, $^3\text{J} = 8.54$ Гц, $^3\text{J} = 1.87$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 30.72, 113.76, 123.87, 124.00, 125.18, 131.66, 133.96, 141.56, 143.02, 147.80, 148.73, 192.21. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 449.9689 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{CsN}_3\text{O}_6\text{H}^+$; вычислено 449.97.

Общая методика синтеза цезиевых солей 8-замещенных-5,7-динитрохинолинов (15-17). Эквимольные количества соединения 12, Cs_2CO_3 и соответствующего 1,3-дикетона перемешивали в ДМА при комнатной температуре 24

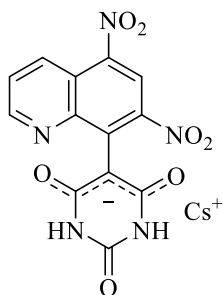
часа. Затем реакционную смесь разбавляли бензолом или ксилолом, выпавший осадок отфильтровывали, промывали бензолом и сушили на воздухе.



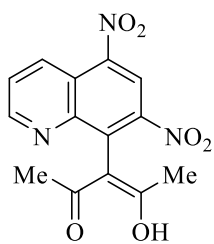
Цезиевая соль 2-(5,7-динитрохинолин-8-ил)-1,3-дифенилпропан-1,3-диона (15). Темно-синие иглы, выход 70%, т. пл. >300°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3059 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 2928 ($\text{CH}_{\text{алиф.}}$), 1618 (C-N), 1551 (NO_2 as), 1491 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром.}}$), 1382 ($\text{CH}_{\text{алиф.}}$), 1340 (NO_2 sy). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.20 м (6H, Ph), 7.38 дд (1H, H-3, $^3J = 8.54$ Гц, $^3J = 4.27$ Гц), 7.59 д (4H, Ph, $^3J = 6.71$ Гц), 8.28 дд (1H, H-4, $^3J = 8.54$ Гц, $^3J = 4.27$ Гц), 8.75 с (1H, H-6), 8.97 дд (1H, H-2, $^3J = 8.54$ Гц, $^3J = 4.27$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 123.92, 124.92, 125.89, 127.47, 127.51, 129.22, 130.72, 136.84, 142.33, 143.44, 145.86, 146.20, 193.25. Найдено, %: С, 64.67; Н, 3.214; N, 9.63. $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 65.39; Н, 3.179; N, 9.53.



Цезиевая соль 5-(5,7-динитрохинолин-8-ил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (16). Темно-фиолетовые кристаллы, выход 70%, т. пл. >300°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3051-3077 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 2873-2997 ($\text{CH}_{\text{алиф.}}$), 1592-1606 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром.}}$), 1513 (NO_2 as), 1452 (CH_3 as), 1371 (CH_3 sy), 1324-1344 (NO_2 sy), 1188 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.58 с (3H, CH_3), 1.83 с (3H, CH_3), 7.79 дд (1H, H-3, $^3J=8.54$ Гц, $^3J=3.66$ Гц), 8.67 с (1H, H-6), 8.93 дд (1H, H-4, $^3J=8.54$ Гц, $^3J=1.83$ Гц), 9.01 д (1H, H-2, $^3J=4.27$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 25.16, 27.33, 75.41, 100.32, 120.65, 121.88, 125.04, 131.15, 140.26, 142.04, 145.65, 147.41, 150.58, 163.16. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}]^+$ найдено 493.9615 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{CsN}_3\text{O}_8$; вычислено 493.05.

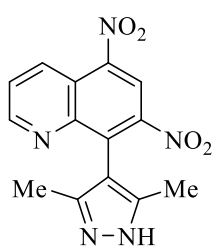


Цезиевая соль 5-(5,7-динитрохинолин-8-ил)пиримидин-2,4,6-триона (17). Бордовые кристаллы, выход 65%, т. пл. >300°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3118 (NH), 3043 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 1644 (C=O), 1606 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром.}}$), 1567 (NO_2 as), 1349 (C-N), 1319 (NO_2 sy). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.80 дд (1H, H-3, $^3J=8.54$ Гц, $^3J=3.66$ Гц), 8.68 с (1H, H-6), 8.91 д (1H, H-4, $^3J=8.54$ Гц), 9.01 д (1H, H-2, $^3J=3.05$ Гц), 9.46 с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 84.90, 120.34, 121.87, 125.10, 131.10, 140.78, 141.59, 146.37, 147.20, 150.58, 152.17, 162.74. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}]^+$ найдено 344.0253 $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{N}_5\text{O}_7$; вычислено 344.03.

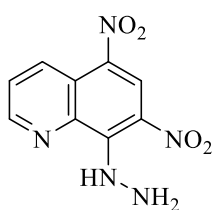


3-(5,7-Динитрохинолин-8-ил)-4-гидрокси-3-пентен-2-он (19). 0,5 г (0,001 моль) соединения **14** растворяли в 15 мл воды и добавляли по каплям концентрированную соляную кислоту при перемешивании до слабокислой среды. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из

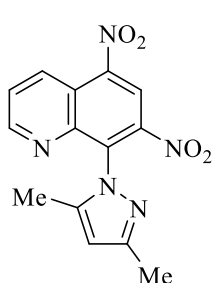
этанола. Светло-желтые иглы, выход 70%, т. пл. 151-153°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3110 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 2925 ($\text{CH}_{\text{алиф.}}$), 1617 (C-OH), 1533 ($\text{NO}_2_{\text{ас}}$), 1342 ($\text{NO}_2_{\text{сы}}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.72 с (6H, 2 CH_3), 8.02 дд (1H, H-3, $^3\text{J}=8.54$ Гц, $^3\text{J}=3.66$ Гц), 8.97 д (1H, H-4, $^3\text{J}=8.54$ Гц), 9.05 с (1H, H-6), 9.27 д (1H, H-2, $^3\text{J}=10.38$ Гц), 16.56 уш. с. (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.69, 106.10, 118.94, 122.53, 126.16, 129.75, 132.34, 146.01, 146.37, 148.22, 153.89, 179.79, 189.45. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ найдено 340.0540 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}^+$; вычислено 340.05. Кристаллы соединения **19** для рентгенодифракционного исследования были получены медленным изотермическим упариванием раствора вещества в этаноле. Жёлтые кристаллы ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6$, $M = 317.26$) при $T = 120$ К моноклинные, пр. гр. $\text{C}2/c$, $a = 27.9251(13)$, $b = 13.7277(6)$, $c = 7.2282(3)$ Å, $\beta = 97.915(2)^\circ$, $V = 2744.5(2)$ Å 3 , $Z = 8$ ($Z' = 1$), $d_{\text{выч.}} = 1.536$ г/см 3 . Интенсивности 2693 независимых отражений из 22525 измеренных ($R_{\text{int}} = 0.0539$) были использованы для расшифровки и уточнения структуры. Эмпирический учет поглощения ($\mu = 1.05$ мм $^{-1}$) и коррекция систематических ошибок выполнены по программе SADABS [263]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2_{hkl} с анизотропными тепловыми параметрами для всех неводородных атомов. Уточнение проводилось с учетом двойникования с незначительным (0.016) вкладом второй компоненты, при этом учет двойникования приводил к значимому улучшению параметров расходимости. Атом водорода енольного фрагмента найден из разностного Фурье-синтеза и уточнен в изотропном приближении, остальные атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены в модели наездника с $U_{\text{iso}}(\text{H}_m) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C}_m)$ и $U_{\text{iso}}(\text{H}_i) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C}_i)$ для метильных и всех других атомов водорода. Окончательные параметры расходимости составили: $R_1 = 0.0467$ (для 2519 независимых отражений с $I > 2\sigma(I)$ и $6.4 < 2\theta < 145.5^\circ$), $wR_2 = 0.1285$, $\text{GOF} = 1.077$. Расшифровка и уточнение проводилось с использованием пакета программ SHELXL-2014/7 [256]. Структура депонирована в Кембриджскую базу структурных данных (КБСД), номер 1452790.



8-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-5,7-динитрохинолин (20). 0,5 г (0,001 моль) соединения **19** и 0,105 г (0,001 моль) дигидрохлорида гидразина кипятили в 20 мл метанола 4 часа. После чего реакционный раствор охлаждали, разбавляли 30 мл воды и подщелачивали раствором поташа до образования осадка, который фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из этанола. Желтые кристаллы, выход 61%, т. пл. 181-183°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415 (NH), 1598 (C-C_{аром.}), 1525 (NO₂ as), 1326 (NO₂ sy), 1064 (C-N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 2.06 с (3H, CH₃), 2.15 с (3H, CH₃), 7.81 дд (1H, H-3, ³J=9.16 Гц, ³J=4.27 Гц), 8.84 дд (1H, H-4, ³J=8.54 Гц, ³J=4.27 Гц), 8.97 с (1H, H-6), 9.08 дд (1H, H-2, ³J=8.54 Гц, ³J=4.27 Гц), 11.98 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 10.58, 15.27, 107.14, 119.48, 123.02, 126.36, 132.80, 133.92, 143.05, 143.78, 145.25, 145.52, 150.86, 154.63. Найдено, %: C, 53.03; H, 3.549; N, 22.588. C₁₄H₁₁N₅O₄. Вычислено, %: C, 53.62; H, 3.51; N, 22.34.

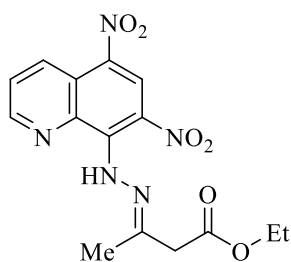


8-Гидразинил-5,7-динитрохинолин (21). К 0,5 г соединения **12** (0,002 моль) в 20 мл спирта при -10°C порциями добавляли 2 мл 60% гидразин-гидрата, выдерживали 15 мин. Затем разбавляли водой и подкисляли HCl. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Желтые пластинчатые кристаллы, темнеющие на воздухе, выход 80%, т. пл. 167-170°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 3.94 уш. с. (3H, NH-NH₂), 7.94 дд (1H, H-3, ³J=8.54 Гц, ³J=4.27 Гц), 8.92 д (1H, H-4, ³J=8.54 Гц), 8.97 с (1H, H-6), 9.17 д (1H, H-2, ³J=8.54 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 124.36, 124.63, 125.76, 126.95, 131.54, 132.89, 139.24, 141.00, 148.00. HRMS (ESI): *m/z* [M-H]⁺ найдено 248.0425 C₉H₆N₅O₄; вычислено 249.049.



8-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-5,7-динитрохинолин (22). 0,5 г (0,002 моль) соединения **21**, 0,2 мл (0,002 моль) ацетилацетона и 5 капель ледяной уксусной кислоты в 30 мл этанола кипятили 6 часов. Выпавший после охлаждения осадок фильтровали и сушили на воздухе. Желто-зеленоватые чешуйчатые кристаллы, выход 40%, т. пл. 221-223°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3118 (CH_{аром.}), 1616 (C=N), 1533 (NO₂ as), 1405 (CH₃), 1351 (NO₂ sy). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 2.07 с (3H, CH₃), 2.16 с (3H, CH₃), 6.21 с (1H, CH_{pyrazole}), 8.04 дд (1H, H-3, ³J=9.16 Гц, ³J=4.27 Гц), 9.01 дд (1H, H-4, ³J=8.54 Гц, ³J=4.27 Гц), 9.07 с (1H, H-6), 9.23 дд (1H, H-2, ³J=8.54 Гц, ³J=4.27 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 11.44,

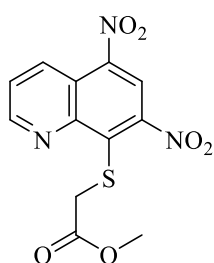
13.23, 107.04, 119.39, 122.98, 126.56, 132.50, 134.52, 142.70, 143.67, 145.05, 145.10, 150.80, 154.36. HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ найдено 314.0884 $C_{14}H_{11}N_5O_4H^+$; вычислено 314.09.



Этиловый эфир (3E)-3-[2-(5,7-динитрохинолин-8-ил)гидразин-1-илиден]бутановой кислоты (23). 0,5 г (0,002 моль) соединения **21**,

0,25 мл (0,002 моль) ацетоуксусного эфира и каталитическое количество ледяной уксусной кислоты в 30 мл этанола кипятили 6 часов. Выпавший после охлаждения осадок фильтровали и сушили

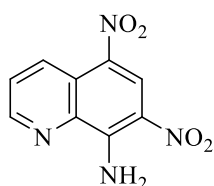
на воздухе. Желтые кристаллы, выход 45%, т. пл. 121-123°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3464 (NH), 3239 ($CH_{аром.}$), 1739 (C=O), 1612 (C=N), 1578 (C-O), 1512 (NO_2_{as}), 1370 (CH_2CH_3), 1342 (NO_2_{sy}). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1.31 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J=7.32$ Гц), 2.25 с (3H, CH_3), 3.43 с (1H, CH_2), 4.21 кв (2H, OCH_2CH_3 , $^3J=7.32$ Гц), 7.80 дд (1H, H-3, $^3J=9.16$ Гц, $^3J=4.27$ Гц), 8.83 с (1H, H-6), 8.90 дд (1H, H-4, $^3J=8.54$ Гц, $^3J=4.27$ Гц), 9.39 дд (1H, H-2, $^3J=8.54$ Гц, $^3J=4.27$ Гц), 10.22 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$, δ , м.д.): 13.90, 16.61, 43.53, 60.59, 122.29, 124.21, 126.78, 129.94, 132.63, 136.61, 138.58, 149.88, 155.52, 168.67. Найдено, %: C, 49.66; H, 4.16; N, 19.43. $C_{15}H_{15}N_5O_6$. Вычислено, %: C, 49.81; H, 4.15; N, 19.37.



Метил 2-((5,7-динитрохинолин-8-ил)сульфанил)ацетат (25). К

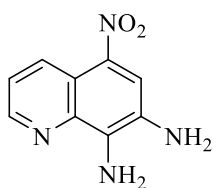
охлажденной до 0°C смеси 0,18 мл (0,002 моль) метил меркаптоацетата и 0,276 г (0,002 моль) карбоната калия в 15 мл MeOH порциями добавляли 0,5 г (0,002 моль) соединения **12**. Реакционную смесь выдерживали при этой температуре 30 минут и затем разбавляли 50 мл

холодной воды. Выпавший осадок фильтровали, промывали большим количеством воды и сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из этанола. Желтые кристаллы, выход 93%, т. пл. 111-113°C (т. пл. 110-113°C [185]). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$, δ , м.д.): 3.56 с (3H, CH_3), 4.31 с (2H, CH_2), 7.98 дд (1H, H-3, $^3J=8.79$ Гц, $^3J=4.40$ Гц), 8.90 с (1H, H-6), 8.95 дд (1H, H-4, $^3J=8.79$ Гц, $^3J=1.47$ Гц), 9.19 дд (1H, H-2, $^3J=4.40$ Гц, $^3J=1.47$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$, δ , м.д.): 52.28, 138.98, 139.58, 143.91, 144.12, 146.18, 149.25, 152.16, 169.12, 169.88.

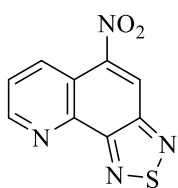


5,7-Динитрохинолин-8-амин (29). Через раствор 0,5 г (0,002 моль) соединения **12** в 30 мл ДМСО барботировали аммиак в течении 15 минут при комнатной температуре. После пропускания аммиака реакцию смесь выдерживали еще 15 минут при перемешивании, после чего

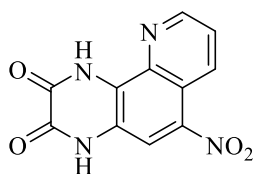
разбавляли 100 мл воды, выпавший осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Ярко-желтый порошок, выход 95%, т. пл. 188-190°C (т. пл. 189-190°C [264]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3411 (NH_2), 3286 ($\text{C-H}_{\text{аром.}}$), 1633 (C=N), 1513 ($\text{NO}_2_{\text{ас}}$), 1388 ($\text{NO}_2_{\text{сы}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 7.86 дд (1H, H-3, $^3\text{J}=8.54$ Гц, $^3\text{J}=4.27$ Гц), 8.98 дд (1H, H-4, $^3\text{J}=8.54$ Гц, $^3\text{J}=4.27$ Гц), 9.04 с (1H, H-6), 9.11 дд (1H, H-2, $^3\text{J}=8.54$ Гц, $^3\text{J}=4.27$ Гц), 9.16 уш. с (1H, NH_2), 9.22 уш. с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 123.72, 123.85, 124.44, 127.36, 130.79, 133.07, 138.30, 148.11, 149.34.



5-Нитрохинолин-7,8-диамин (30). В 30 мл метанола суспендировали 0,95 г (0,004 моль) соединения **29** и нагревали до 40°C. К полученной смеси порциями добавляли раствор 1,2 г Na_2S (0,01 моль 60% плав.) и 1,3 г (0,015 моль) NaHCO_3 в 30 мл воды. Реакционный раствор продолжали нагревать до полного растворения желтых частиц. После чего реакцию массу охлаждали и выливали на лед, выпавший осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из метанола. Темно-красные кристаллы, выход 93%, т. пл. 227-229°C (т. пл. 226-227°C [175-176]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3351 (NH_2), 1615 ($\text{C=N} + \text{NH}_2$), 1522 ($\text{NO}_2_{\text{ас}}$), 1257 ($\text{NO}_2_{\text{сы}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 5.47 уш. с (2H, NH_2), 6.94 уш. с (2H, NH_2), 7.53 дд (1H, H-3, $^3\text{J}=8.54$ Гц, $^3\text{J}=3.66$ Гц), 8.18 с (1H, H-6), 8.74 д (1H, H-4, $^3\text{J}=3.66$ Гц), 9.16 д (1H, H-2, $^3\text{J}=8.54$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 116.74, 116.84, 121.82, 129.54, 129.79, 132.07, 134.29, 138.07, 147.54.

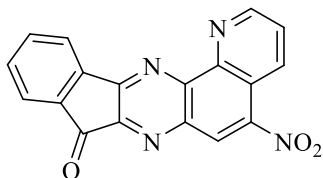


5-Нитро-[1,2,5]триаоло[3,4-*h*]хинолин (31). К раствору 0,25 г (0,001 моль) соединения **30** в 10 мл пиридина порциями при охлаждении добавляли 5 мл SOCl_2 . Полученную смесь кипятили 1,5 часа. Затем выливали на лед, выпавший осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из смеси ДМА- H_2O . Серо-бежевые игольчатые кристаллы, выход 30%, т. пл. 250°C (возг.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2955 ($\text{C-H}_{\text{аром.}}$), 2924 ($\text{C-H}_{\text{аром.}}$), 1624 (C=N), 1541 ($\text{NO}_2_{\text{ас}}$), 1473 (C-C), 1247 ($\text{NO}_2_{\text{сы}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 7.96 дд (1H, H-3, $^3\text{J}=9.16$ Гц, $^3\text{J}=4.27$ Гц), 8.50 с (1H, H-6), 8.99 д (1H, H-4, $^3\text{J}=4.27$ Гц), 9.44 д (1H, H-2, $^3\text{J}=9.16$ Гц). Найдено, %: С, 45.98; Н, 1.74; N, 24.37. $\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С, 46.50; Н, 1.72; N, 24.11.



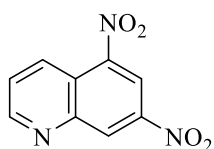
6-Нитро-1,4-дигидропиридо[2,3-*f*]хиноксалин-2,3-дион (33). В 10 мл диэтилоксалата растворяли 0,25 г (0,001 моль) соединения **30** и нагревали при температуре 70-80°C 1 час. Затем диэтилоксалат

отгоняли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из толуола. Желто-оранжевые кристаллы, выход 53%, т. пл. 165-168°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3429 (NH), 1705 (C=O), 1624 (C-C_{аром.}), 1527 (NO₂ as), 1261 (NO₂ sy). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 7.98 дд (1H, H-3, ³J=8.54 Гц, ³J=4.12 Гц), 9.01 дд (1H, H-4, ³J=8.54 Гц, ³J=4.12 Гц), 9.09 с (1H, H-6), 9.15 дд (1H, H-2, ³J=8.54 Гц, ³J=4.12 Гц), 9.18 уш. с (1H, NH), 9.24 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С, 50.51; Н, 2.35; N, 21.95. С₁₁Н₆Н₄О₄. Вычислено, %: С, 51.12; Н, 2.32; N, 21.69.



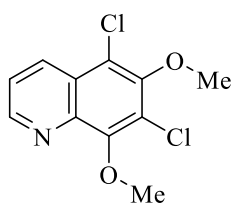
5-Нитро-8H-индено[2,1-*b*]пиридо[2,3-*f*]хиноксалин-8-он (34).

В 20 мл этанола смешивали 0,25 г (0,001 моль) соединения **30**, 0,22 г (0,001 моль) нингидрина и каталитическое количество уксусной кислоты. Смесь кипятили 1 час, выпавший при этом осадок фильтровали, промывали спиртом и сушили на воздухе. Бежевые кристаллы, выход 78%, т. пл. 310-312°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3085 (CH_{аром.}), 1729 (C=O), 1570 (C-C_{аром.}), 1528 (NO₂ as), 1339 (NO₂ sy). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 7.80 т (2H, Ar-H), 7.96 д (1H, Ar-H), 8.02 дд (1H, H-3, ³J=8.54 Гц, ³J=3.66 Гц), 8.25 д (1H, Ar-H), 8.90 д (1H, H-4, ³J=3.66 Гц), 8.98 с (1H, H-6), 9.37 д (1H, H-2, ³J=8.54 Гц). Найдено, %: С, 65.06; Н, 2.46; N, 17.25. С₁₈Н₈Н₄О₃. Вычислено, %: С, 65.79; Н, 2.43; N, 17.06.



5,7-Динитрохинолин (35).

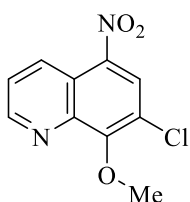
В 15 мл ледяной уксусной кислоты смешивали 0,5 г (0,002 моль) соединения **12** и 1,66 г (0,01 моль) KI и кипятили 4 часа. После чего полученную реакционную смесь выливали в раствор Na₂S₂O₃. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из этанола. Желтые кристаллы, выход 95%, т. пл. 179-180°C (т. пл. 179-180°C [73]). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 8.02 дд (1H, H-3, ³J=9.16 Гц, ³J=4.27 Гц), 8.93 д (1H, H-4, ³J=9.16), 9.04 с (1H, H-6), 9.17 с (1H, H-8), 9.29 д (1H, H-2, ³J=3.66 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 118.04, 123.39, 126.85, 130.33, 131.90, 145.87, 146.01, 146.62, 154.17.



5,7-Дихлор-6,8-диметоксихинолин (37).

В 15 мл этанола растворяли 0,112 г (0,002 моль) едкого кали, добавляли 25-30 мл свежеприготовленного раствора NaClO и полученную смесь нагревали до 50°C, в которую порциями вносили 0,2 г (0,001 моль) соединения **35**, после чего выдерживали 30 мин. затем реакционный раствор охлаждали до 0°C, выпавший осадок фильтровали и сушили на воздухе. Белые хлопья, выход 50%, т. пл. 180-183°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2944 (CH_{аром.}), 2850 (OCH₃), 1621 (C-C_{аром.}), 1110 (C-O). Спектр

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.95 с (3H, OCH₃), 4.13 с (3H, OCH₃), 7.74 дд (1H, H-3, $^3\text{J}=8.54$ Гц, $^3\text{J}=4.27$ Гц), 8.58 дд (1H, H-4, $^3\text{J}=8.54$ Гц, $^3\text{J}=1.83$ Гц), 9.00 дд (1H, H-2, $^3\text{J}=4.27$ Гц, $^3\text{J}=1.83$ Гц). Найдено, %: С, 50.57; Н, 3.52; N, 5.48. C₁₁H₉Cl₂NO₂. Вычислено, %: С, 51.14; Н, 3.48; N, 5.42.

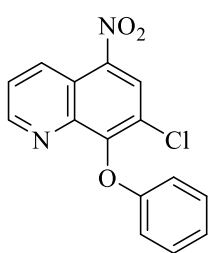


5-Нитро-7-хлор-8-метоксихинолин (38). К раствору 0,12 г (0,002 моль) метилата натрия в 15 мл метанола добавляли 0,5 г (0,002 моль) соединения **13** и кипятили 2 часа. Затем выливали в воду, выпавший осадок фильтровали, сушили на воздухе, перекристаллизовывали из

этанола. Желтоватые игольчатые кристаллы, выход 40%, т. пл. 113-115°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.28 с (3H, OCH₃), 7.85 дд (1H, H-3, $^3\text{J}=9.16$ Гц, $^3\text{J}=4.27$ Гц), 8.62 с (1H, H-6), 8.91 дд (1H, H-4, $^3\text{J}=8.54$ Гц, $^3\text{J}=1.27$ Гц), 9.11 дд (1H, H-2, $^3\text{J}=4.27$ Гц, $^3\text{J}=1.83$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 62.97, 121.16, 123.59, 124.49, 126.57, 132.21, 140.14, 141.57, 151.29, 156.85. Найдено, %: С, 49.72; Н, 2.96; N, 11.86. C₁₀H₇ClN₂O₂. Вычислено, %: С, 50.28; Н, 2.93; N, 11.73.

Общая методика синтеза 5-нитро-7-хлор-8-замещенных хинолинов (39, 41-42).

В 15 мл ДМА смешивали 0,5 г (0,002 моль) соединения **13**, 0,002 моль соответствующего нуклеофила и 0,276 г (0,002 моль) карбоната калия. Реакционную смесь нагревали при 80-100°C в течении 2 часов (контроль ТСХ). Затем реакционный раствор разбавляли холодной водой и подкисляли HCl, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, перекристаллизовывали из этанола.

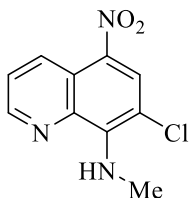


5-Нитро-7-хлор-8-феноксихинолин (39). Светло-желтые игольчатые

кристаллы, выход 87%, т. пл. 145-148°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3104 (CH_{аром.}), 1596 (C-C_{аром.}), 1523 (NO_{2 as}), 1450 (C-C_{аром.}), 1326 (NO_{2 sy}), 1228 (C-O).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 6.86 д (2H, Ar-H, $^3\text{J}=7.93$), 7.05 т (1H, Ar-H, $^3\text{J}=7.32$), 7.28 т (2H, Ar-H, $^3\text{J}=7.93$), 7.85 дд (1H, H-3, $^3\text{J}=9.16$ Гц,

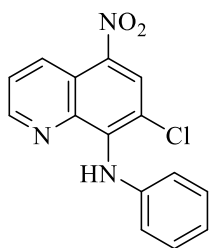
$^3\text{J}=4.27$ Гц), 8.77 с (1H, H-6), 8.92 дд (1H, H-4, $^3\text{J}=4.27$ Гц, $^3\text{J}=1.22$ Гц), 8.99 дд (1H, H-2, $^3\text{J}=9.16$ Гц, $^3\text{J}=4.27$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 115.14, 121.20, 122.49, 124.75, 125.90, 126.50, 129.70, 132.23, 141.79, 142.37, 150.92, 152.41, 157.80. Найдено, %: С, 59.74; Н, 2.99; N, 9.33. C₁₅H₉ClN₂O₃. Вычислено, %: С, 59.86; Н, 2.99; N, 9.31.



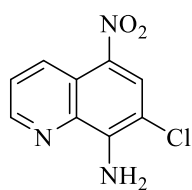
5-Нитро-7-хлор-8-N-метиламинохинолин (41). Желтоватые игольчатые

кристаллы, выход 70%, т. пл. 137-139°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.49 с (3H, CH₃), 7.82 дд (1H, H-3, $^3\text{J}=8.54$ Гц, $^3\text{J}=4.27$ Гц), 8.22 уш. с

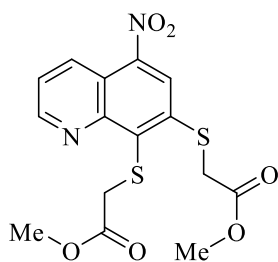
(1H, NH), 8.45 с (1H, H-6), 8.88 д (1H, H-4, $^3J=8.54$ Гц), 9.21 д (1H, H-2, $^3J=8.54$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 33.12, 108.29, 121.51, 125.08, 129.86, 131.41, 132.45, 136.95, 147.91, 148.32. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 238.0378 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2\text{H}^+$; вычислено 238.04.



5-Нитро-7-хлор-8-N-фениламинохинолин (42). Оранжевые кристаллы, выход 73%, т. пл. 175-177°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3442, 3270 (NH), 1587 (NH), 1560 (NO_2 as), 1496 (C-C_{аром.}), 1382 (NO_2 sy), 1288 (C-N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.07 м (3H, Ar-H), 7.30 т (2H, Ar-H, $^3J=7.93$), 7.89 дд (1H, H-3, $^3J=8.54$ Гц, $^3J=4.27$ Гц), 8.53 с (1H, H-6), 9.01 дд (1H, H-4, $^3J=4.27$ Гц, $^3J=1.22$ Гц), 9.15 д (1H, H-2, $^3J=8.54$ Гц), 9.59 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 115.63, 120.83, 121.53, 125.15, 128.24, 130.00, 132.65, 135.29, 139.72, 140.44, 143.69, 149.72. Найдено, %: C, 59.38; H, 3.36; N, 14.16. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C, 60.05; H, 3.33; N, 14.01.



5-Нитро-7-хлор-8-аминохинолин (40). В 30 мл ДМСО растворяли 0,5 г (0,002 моль) соединения **13** и пропускали аммиак при температуре 80°C в течении 1,5-2 часов (контроль ТСХ). После чего реакционный раствор разбавляли водой, выпавший осадок фильтровали и промывали водой. Сушили на воздухе, перекристаллизовывали из этанола. Светло-желтые игольчатые кристаллы, выход 70%, т. пл. 202-204°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3474, 3299 (NH_2), 1612 (NH_2), 1529 (NO_2 as), 1499 (C-C_{аром.}), 1335 (NO_2 sy), 1282 (C-N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.77 уш. с (2H, NH_2), 7.83 дд (1H, H-3, $^3J=9.16$ Гц, $^3J=4.27$ Гц), 8.55 с (1H, H-6), 8.91 дд (1H, H-4, $^3J=4.27$ Гц, $^3J=1.83$ Гц), 9.21 дд (1H, H-2, $^3J=9.16$ Гц, $^3J=1.83$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 108.33, 121.74, 125.15, 129.78, 131.51, 132.48, 137.05, 147.95, 148.36. Найдено, %: C, 47.75; H, 4.06; N, 18.99. $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C, 48.29; H, 4.02; N, 18.78.

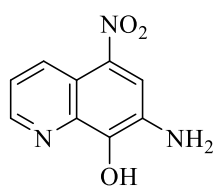


Метил 2-((7-[(2-метокси-2-оксоэтил)сульфанил]-5-нитрохинолин-8-ил)сульфанил)ацетат (43).

В 15 мл ДМА смешивали эквивалентные количества соединения **13** и метил-2-меркаптоацетата. Смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин. и разбавляли водой, выпавший осадок фильтровали промывали водой и сушили на воздухе, перекристаллизовывали из этилацетата. Серо-коричневые игольчатые кристаллы, выход 50%, т. пл. 93-96°C. ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 2950 (CH_2), 1731, 1749 ($2\text{C}=\text{O}$), 1589 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром.}}$), 1560 ($\text{NO}_2_{\text{ас}}$), 1436 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром.}}$), 1380 (NO_2_{sy}), 1299 ($\text{C}-\text{O}$), 1135 ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 3.51 с (3H, OCH_3), 3.63 с (3H, OCH_3), 4.01 с (2H, CH_2), 4.19 с (2H, CH_2), 7.68 дд (1H, H-3, $^3\text{J}=8.54$ Гц, $^3\text{J}=4.27$ Гц), 7.72 с (1H, H-6), 8.64 дд (1H, H-4, $^3\text{J}=8.54$ Гц, $^3\text{J}=1.22$ Гц), 9.05 дд (1H, H-2, $^3\text{J}=4.27$ Гц, $^3\text{J}=1.83$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 34.38, 36.40, 51.85, 52.35, 121.98, 125.90, 126.65, 129.53, 133.36, 135.61, 138.16, 147.53, 151.30, 169.08, 169.51. Найдено, %: С, 46.55; Н, 3.70; N, 7.41. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С, 47.07; Н, 3.66; N, 7.32.

3.3 Экспериментальная часть к главе 2.3



7-Амино-5-нитрохинолин-8-ол (44). В 50 мл воды смешивали 0,15 г (0,0006 моль) соединения **45a** и 0,25 г (0,006 моль) едкого натра. Полученную смесь кипятили 3,5 часа. После охлаждения подкисляли соляной кислотой до кислой среды по универсальному индикатору,

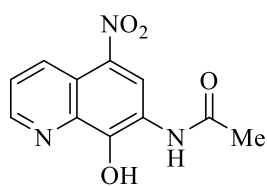
образующийся раствор светло-коричневого цвета оставляли на ночь в холодильнике. Выпавшие на следующий день кристаллы фильтровали и промывали холодной водой, сушили на воздухе. Коричневые игольчатые кристаллы, выход 80%, т. пл. 234-237°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3028 ($\text{OH}+\text{NH}$), 1626 (NH), 1593 ($\text{C}-\text{C}_{\text{аром.}}$), 1528 ($\text{NO}_2_{\text{ас}}$), 1301 (NO_2_{sy}), 1271 ($\text{C}-\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 2.20 с (3H, CH_3), 7.83 дд (1H, H-3, $^3\text{J}=9.16$ Гц, $^3\text{J}=4.27$ Гц), 8.96 д (1H, H-4, $^3\text{J}=2.44$ Гц), 9.23 д (1H, H-2, $^3\text{J}=9.16$ Гц) 9.41 с (1H, H-6), 9.83 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 23.72, 119.51, 122.53, 122.57, 124.05, 131.91, 133.70, 135.73, 147.86, 151.20, 169.30. Найдено, %: С, 52.80; Н, 17.16; N, 7.41. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 53.39; Н, 3.64; N, 16.98.

Общая методика синтеза N-(8-гидрокси-5-нитрохинолин-7-ил)амидов (45a-б).

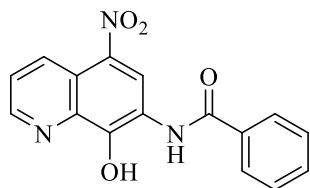
Метод 1. В 100 мл воды суспендировали 1 г (0,004 моль) 5,7-ДНОХ (**1**). К полученной смеси при 60°C добавляли раствор 1,65 г (0,02 моль) Na_2S (плав.) в 30 мл H_2O . Далее полученный раствор красного цвета нагревали при 98-100°C 2 часа, затем охлаждали и подкисляли HCl , выпавший осадок фильтровали и сушили на воздухе. Образуется 0,35 г (40% от теор.) порошка соединения **44** темного цвета. Это количество растворяли в 20 мл ДМА и к полученному раствору добавляли эквивалентное количество Ac_2O или PhCOCl , нагревали до 50°C и выдерживали 30 мин. Затем реакционный раствор выливали на лед, выпавший осадок фильтровали, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из этанола.

Метод 2. В 50 мл ДМСО суспендировали 1 г (0,004 моль) 5,7-ДНОХ (1). К полученной смеси при комнатной температуре добавляли раствор 0,93 г (0,012 моль) Na_2S (плав.) в 20 мл H_2O . Далее полученный раствор красного цвета нагревали при 80°C 0,5 часа, затем охлаждали, разбавляли водой и подкисляли HCl , выпавший осадок фильтровали и сушили на воздухе. Образуется 0,69 г (80% от теор.) порошка соединения **44** темного цвета. Это количество растворяли в 20 мл ДМА и к полученному раствору добавляли эквивалентное количество Ac_2O или PhCOCl , нагревали до 50°C и выдерживали 30 мин. Затем реакционный раствор выливали на лед, выпавший осадок фильтровали, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из этанола.

Метод 3. В реактор для гидрирования помещали 0,4 г 0.8% Pd/C и 10 мл воды. Через полученную смесь пропускали водород в течение 5 минут. Затем добавляли суспензию 2,35 г (0,01 моль) 5,7-ДНОХ (1) в 50 мл ДМА и через полученную смесь пропускали 795-800 мл водорода при 50°C . После поглощения всего водорода реакционный раствор охлаждали, отфильтровывали от катализатора и разбавляли водой. Выпавший осадок фильтровали и сушили на воздухе. Образуется 0,9 г (45% от теор.) порошка соединения **44** темного цвета. Это количество растворяли в 20 мл ДМА и к полученному раствору добавляли эквивалентное количество Ac_2O или PhCOCl , нагревали до 50°C и выдерживали 30 мин. Затем реакционный раствор выливали на лед, выпавший осадок фильтровали, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из этанола.

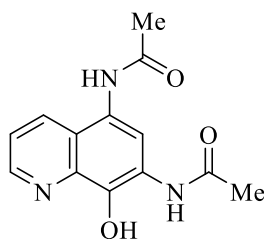


***N*-(8-гидрокси-5-нитрохинолин-7-ил)ацетамид (45а).** Красные кристаллы, выход 70%, т. пл. $272-275^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3270 (NH), 1664 (C=O), 1587 (C-C_{аром.}), 1504 (NO_2 as), 1272 (NO_2 sy), 1216 (C-N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.20 с (3H, CH_3), 7.83 дд (1H, H-3, $^3\text{J}=9.16$ Гц, $^3\text{J}=4.27$ Гц), 8.96 д (1H, H-4, $^3\text{J}=2.44$ Гц), 9.23 д (1H, H-2, $^3\text{J}=9.16$ Гц) 9.41 с (1H, H-6), 9.83 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.72, 119.51, 122.53, 122.57, 124.05, 131.91, 133.70, 135.73, 147.86, 151.20, 169.30. Найдено, %: C, 52.80; H, 17.16; N, 7.41. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 53.39; H, 3.64; N, 16.98.

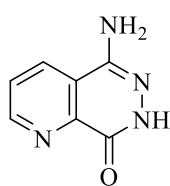


***N*-(8-гидрокси-5-нитрохинолин-7-ил)бензамид (45б).** Красные кристаллы, выход 83%, т. пл. $275-277^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3293 (NH), 1645 (C=O), 1579 (C-C_{аром.}), 1509 (NO_2 as), 1274 (NO_2 sy), 1217 (C-N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.66 т (2H, Ar-H, $^3\text{J}=7.93$ Гц), 7.73 дд (1H, H-3, $^3\text{J}=9.16$ Гц, $^3\text{J}=4.27$ Гц), 7.80 т (1H, Ar-H, $^3\text{J}=7.32$ Гц), 8.25 д (2H, Ar-

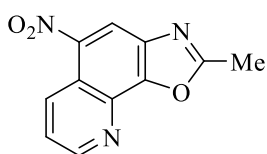
H, $^3J=7.32$ Гц), 8.88 д (1H, H-4, $^3J=9.16$ Гц), 9.23 д (1H, H-2, $^3J=3.06$ Гц), 9.36 с (1H, H-6), 10.37 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 117.84, 120.72, 123.42, 128.84, 130.38, 130.47, 131.90, 134.05, 140.18, 141.89, 151.95, 164.07, 169.80. Найдено, %: C, 61.94; H, 3.55; N, 13.60. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 62.07; H, 3.56; N, 13.58.



N,N'-(8-гидроксихинолин-5,7-диил)диацетамид (47). В реактор для гидрирования помещали суспензию 1,25 г NiRe в 30 мл ДМА и продували аргоном. Затем в реактор подавали водород в течении 5 минут для насыщения катализатора. После чего в реактор вносили 1 г (0,004 моль) 5,7-ДНОХ (1) в 20 мл ДМА и пропускали 795-800 мл водорода при 50°C. По окончании пропускания водорода реакционный раствор фильтровали от катализатора и добавляли 5 мл As_2O_3 , затем нагревали при 50-60°C 45 минут. Далее смесь выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из этанола. Белые кристаллы, выход 70%, т. пл. 238-240°C (т. пл. 240°C [265]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3241 (NH), 1659 (C=O), 1591 (C-C_{аром.}), 1540 (NH), 1371 (CH₃), 1262 (C-N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.14 с (3H, CH₃), 2.15 с (3H, CH₃), 7.49 дд (1H, H-3, $^3J=8.54$ Гц, $^3J=4.27$ Гц), 8.14 с (1H, H-6), 8.26 д (1H, H-4, $^3J=8.55$ Гц), 8.85 д (1H, H-2, $^3J=3.05$ Гц), 9.58 уш. с (1H, NH), 9.83 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.04, 23.64, 119.86, 120.17, 121.15, 122.55, 123.78, 132.07, 138.10, 140.60, 148.30, 168.77, 169.08. Найдено, %: C, 59.43; H, 5.07; N, 16.38. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C, 60.16; H, 5.01; N, 16.19.

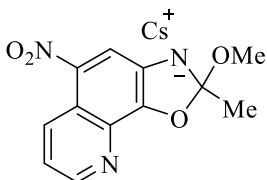


5-Аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7H)-он (48). 1 г (0,004 моль) 5,7-динитро-8-гидроксихинолина (1) в 20 мл 60% гидразин-гидрата нагревали при 75-80°C 2 часа. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой и этанолом, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из воды. Бежевый порошок, выход 50%, т. пл. 320-322°C (т. пл. 320-330°C (H_2O) [242]). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3359, 3205 (NH₂), 1685 (C=O), 1637 (N-H), 1550, 1494 (C-N), 1367 (C-NH₂). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 6.07 уш. с (2H, NH₂), 7.87 дд (1H, H-3, $^3J=8.24$, $^3J=4.58$ Гц), 8.48 дд (1H, H-4, $^3J=8.24$, $^3J=1.53$ Гц), 9.03 дд (1H, H-2, $^3J=4.58$, $^3J=1.53$ Гц), 11.73 уш. с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 121.61, 127.32, 132.65, 143.88, 145.93, 153.34, 157.41. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 162 [M]⁺ (100), 147 (1), 131 (4), 104 (21), 79 (29), 52 (17), 29 (14).



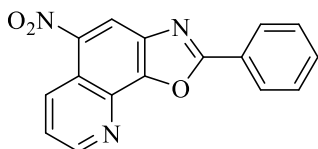
2-Метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолин (49). В 20 мл As_2O суспендировали 0,5 г (0,002 моль) соединения **45a** и добавляли каталитическое количество концентрированной серной кислоты.

Смесь нагревали при 80°C 3 часа. После охлаждения, выпавший осадок фильтровали. Дополнительное количество продукта получали разбавлением фильтрата водой. Перекристаллизовывали из этанола. Светло-серые игольчатые кристаллы, выход 58%, т. пл. $232\text{--}234^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3050 (C-N), 1602 (C=N), 1582 (C-C_{аром.}), 1523 (NO_2 as), 1321 (NO_2 sy), 1212 (C-O-C), 1074 (C-O-C), 783 (CH_3). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.83 с (3H, CH_3), 7.86 дд (1H, H-3, $^3J=9.16$ Гц, $^3J=4.27$ Гц), 8.85 с (1H, H-6), 8.94 дд (1H, H-4, $^3J=8.54$, $^3J=1.22$ Гц), 9.15 дд (1H, H-2, $^3J=4.27$, $^3J=1.22$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.27, 118.07, 118.75, 123.45, 132.63, 138.52, 142.81, 148.88, 152.12, 166.98. HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ найдено 230.0560 $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{H}^+$; вычислено 230.06.



2-Метокси-2-метил-5-нитрооксазоло[4,5-*h*]хинолин-3-ид цезия (50). В 15 мл метанола растворяли 0,5 г (0,002 моль) соединения **49** и добавляли 0,7 г (0,002 моль) карбоната цезия. Через 24 часа выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Темно-

красные кристаллы, выход 81%, т. пл. $>300^\circ\text{C}$ (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.71 с (3H, CH_3), 3.72 с (3H, OCH_3), 7.44 дд (1H, H-3, $^3J=8.54$ Гц, $^3J=4.27$ Гц), 7.92 с (1H, H-6), 8.51 дд (1H, H-2, $^3J=4.27$, $^3J=1.83$ Гц), 9.48 дд (1H, H-4, $^3J=9.16$, $^3J=1.83$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 16.63, 52.44, 118.45, 122.82, 123.43, 125.62, 132.20, 134.51, 142.71, 144.57, 162.13, 171.40. Найдено, %: C, 54.72; H, 3.88; N, 16.318. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 55.33; H, 3.84; N, 16.139.



5-Нитро-2-фенилоксазоло[4,5-*h*]хинолин (51). 0,6 г (0,002 моль) соединения **45b** смешивали с 5-7 мл ПФК и нагревали при 80°C 3 часа. После охлаждения реакцию массу выливали в воду, выпавший осадок фильтровали, промывали водой и сушили на

воздухе. Перекристаллизовывали из этанола. Светло-серые игольчатые кристаллы, выход 73%, т. пл. $225\text{--}227^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3064 (C-N), 1607 (C=N), 1585 (C-C_{аром.}), 1526 (NO_2 as), 1316 (NO_2 sy), 1226 (C-O-C), 1073 (C-O-C), 703 (C-H_{аром.}). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.72 м (5H, Ar-H), 7.90 дд (1H, H-3, $^3J=8.54$ Гц, $^3J=4.27$ Гц), 8.33 д (1H, H-4, $^3J=6.71$), 8.98 с (1H, H-6), 9.20 дд (1H, H-2, $^3J=4.27$, $^3J=1.22$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 118.40, 119.25, 123.72, 125.59, 127.58, 132.69, 132.80, 134.17, 139.15, 143.39,

148.63, 152.28, 164.89. Найдено, %: С, 65.12; Н, 3.11; N, 14.59. $C_{16}H_9N_3O_3$. Вычислено, %: С, 65.91; Н, 3.08; N, 14.42.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 реакции 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-арилирования.
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 тиадiazоло[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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prajapati, S.M. Recent advances in synthesis of quinolines: a review / S.M. Prajapati, K.D. Patel, R.H. Vekariya, S.N. Panchal, H.D. Patel // RSC Advances. – 2014. – Vol. 4. – P. 24463–24476.
2. Wiesner, J. New Antimalarial Drugs / J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, M. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2003. – Vol. 43. – P. 5274–5293.
3. Fournet, A. Aryl-2 et alkyl-2 quinoléines nouvelles isolées d'une Rutacée bolivienne: *Galipea longiflora* / A. Fournet, B. Vagneur, P. Richomme, J. Bruneton // Can. J. Chem. – 1989. – Vol. 67. – P. 2116–2118.
4. Fournet, A. Les chimanines, nouvelles quinoléines substituées en 2, isolées d'une plante bolivienne antiparasitaire: *Galipea longiflora* / A. Fournet, R. Hocquemiller, F. Roblot, A. Cavé, P. Richomme, J. Bruneton // J. Nat. Prod. – 1993. – Vol. 56. – P. 1547–1552.
5. Fournet, A. 2-Substituted quinoline alkaloids as potential antileishmanial drugs / A. Fournet, A.A. Barrios, V. Muñoz, R. Hocquemiller, A. Cavé, P. Richomme, J. Bruneton // J. Antimicrob. Agents Chemother. – 1993. – Vol. 37. – P. 859–863.
6. Wright, C.W. Synthesis and evaluation of cryptolepine analogues for their potential as new antimalarial agents / C.W. Wright, J. Addae-Kyereme, A.-G. Breen, J.E. Brown, M.F. Cox, S.L. Croft, Y. Gökçek, H. Kendrick, R.M. Phillips, P.L. Pollet // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 44. – P. 3187–3194.
7. Nicolaou, K.C. Synthesis of novel heterocycles related to the dynemicin A ring skeleton / K.C. Nicolaou, J.L. Gross, M.A. Kerr // J. Het. Chem. – 1996. – Vol. 33. – P. 735 – 746.
8. Bringmann, G. The total synthesis of streptonigrin and related antitumor antibiotic natural products / G. Bringmann, Y. Reichert, V. Kane // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60. – P. 3539–3574.
9. Barrera, C.A.C. *seco*-Limonoids and quinoline alkaloids from *Raputia heptaphylla* and their antileishmanial activity / C.A.C. Barrera, E.D.C. Barrera, D.S.G. Falla, G.D. Murcia, L.E.C. Suarez // Chem. Pharm. Bull. – 2011. – Vol. 59. – P. 855–859.
10. Cai, X.-H. Novel indole and quinoline alkaloids from *Melodinus yunnanensis* / X.-H. Cai, Y. Li, J. Su, Y.-P. Liu, X.-N. Li, X.-D. Luo // Nat. Prod. Bioprospect. – 2011. – Vol. 1. – P. 25–28.

11. Li, S.-F., Trigonoines A and B, two novel alkaloids from the leaves of *Trigonostemon liliifolius* / S.-F. Li, Y.-T. Di, H.-P. He, Y. Zhang, Y.-H. Wang, J.-L. Yin, C.-J. Tan, S.-L. Li, X.-J. Hao // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 3186–3188.
12. Desai, N.C. Synthesis, characterization and antimicrobial screening of quinoline based quinazolinone-4-thiazolidinone heterocycles / N.C. Desai, A. M. Dodiya // *Arab. J. Chem.* – 2011. – Vol. 7. – P. 906–913.
13. Desai, N.C. Green synthesis of novel quinoline based imidazole derivatives and evaluation of their antimicrobial activity / N.C. Desai, A.S. Maheta, K.M. Rajpara // *J. Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 18. – P. 963–971.
14. Stepanenko, I.S. The study of antimicrobial activity of fluorine substituted pyrroloquinolines / I.S. Stepanenko, A.I. Kotkin, S.A. Yamashkin // *J. Fundam. Research.* – 2013. – Vol. 8. – P. 1406–1410.
15. Huang, Q. Evolution in medicinal chemistry of E-ring-modified Camptothecin analogs as anticancer agents / Q. Huang, L. Wang, W. Lu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 63. – P. 746–757.
16. Fujimoto, S. Promising antitumor activity of a novel quinoline derivative, TAS-103, against fresh clinical specimens of eight types of tumors measured by flow cytometric DNA analysis / S. Fujimoto // *Biol. Pharm. Bull.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1923–1929.
17. You, Q.D. Discovery of a novel series of quinolone and naphthyridine derivatives as potential topoisomerase I inhibitors by scaffold modification / Q.D. You, Z.Y. Li, C.H. Huang, Q. Yang, X.J. Wang, Q.L. Guo, X.G. Chen, X.G. He, T.K. Li, J.W. Chern // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52. – P. 5649–5661.
18. Lu, C.M. Synthesis and antiproliferative evaluation of certain indolo[3,2-*c*]quinoline derivatives / C.M. Lu, Y.L. Chen, H.L. Chen, C.A. Chen, P.J. Lu, C.N. Yang, C.C. Tzeng // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18. – P. 1948–1957.
19. Luniewski, W. New derivatives of 11-methyl-6-[2-(dimethylamino)ethyl]-6H-indolo[2,3-*b*]quinoline as cytotoxic DNA topoisomerase II inhibitors / W. Luniewski, J. Wietrzyk, J. Godlewska, M. Switalska, M. Piskozub, W.P. Czoch, L. Kaczmarek // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – P. 6103–6107.
20. Sangani, C.B. Design, synthesis and molecular modeling of pyrazole-quinoline-pyridine hybrids as a new class of antimicrobial and anticancer agents / C.B. Sangani, J.A.

- Makawana, X. Zhang, S.B. Teraiya, L. Lin, H.L. Zhu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 76. – P. 549–557.
21. Makawana, J.A. Schiff's base derivatives bearing nitroimidazole and quinoline nuclei: new class of anticancer agents and potential EGFR tyrosine kinase inhibitors / J.A. Makawana, C.B. Sangani, L. Lin, H.L. Zhu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 24. – P. 1734–1736.
22. Perin, N. Synthesis, antiproliferative activity and DNA binding properties of novel 5-aminobenzimidazo[1,2-*a*]quinoline-6-carbonitriles / N. Perin, R. Nhili, K. Ester, W. Laine, G. Karminski-Zamola, M. Kralj, M.H. David-Cordonnier, M. Hranje // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 80. – P. 218–227.
23. Abdellatif, K.R.A. Design, synthesis and biological evaluation of new 4-(4-substituted-anilino)quinoline derivatives as anticancer agents / K.R.A. Abdellatif, E.K.A. Abdelall, M.A. Abdelgawad, D.M.E. Amin, H.A. Omar // *Med. Chem. Res.* – 2017. – Vol. 26. – P. 929–939.
24. Kumar, H.G.R. Inhibition of protein kinases by anticancer DNA intercalator, 4-butylaminopyrimido[4',5':4,5]thieno(2,3-*b*)quinolone / H.G.R. Kumar, C. S. Kumar, H.N.K. Kumar, G.M.A. Rao // *Acta Pharm. Sinica B.* – 2017. – Vol. 7. – P. 303–310.
25. Ramírez-Prada, J. Synthesis of novel quinoline-based 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles as potential anticancer, antifungal, antibacterial and antiprotozoal agents / J. Ramírez-Prada, S.M. Robledo, I.D. Vélez, M.P. Crespo, J. Quiroga, R. Abonia, A. Montoya, L. Svetaz, S. Zacchino, B. Insuasty // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 131. – P. 237–254.
26. Gu, W. Design, synthesis and in vitro anticancer activity of novel quinoline and oxadiazole derivatives of ursolic acid / W. Gu, X.-Y. Jin, D.-D. Li, S.-F. Wang, X.-B. Tao, H. Chen // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 27. – P. 4128–4132.
27. Paitandi, R.P. Anticancer activity of iridium(III) complexes based on a pyrazole-appended quinoline-based BODIPY / R.P. Paitandi, S. Mukhopadhyay, R.S. Singh, V. Sharma, S.M. Mobin, D.S. Pandey // *Inorg. Chem.* – 2017. – Vol. 56. – P. 12232–12247.
28. Malayeri, S.O. Design, synthesis and biological evaluation of 7-(aryl)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*g*]quinoline derivatives as potential Hsp90 inhibitors and anticancer agents / S.O. Malayeri, K. Abnous, A. Arab, M. Akaberi, S. Mehri, A. Zarghi, R. Ghodsi // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 25. – P. 1294–1302.

29. Afzal, O. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinolone / O. Afzal, S. Kumar, Md.R. Haider, Md.R. Ali, R. Kumar, M. Jaggi, S. Bawa // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 97. – P. 871–910.
30. Mandewale, M.C. A review on quinoline hydrazone derivatives as a new class of potent antitubercular and anticancer agents / M.C. Mandewale, U.C. Patil, S.V. Shedge, U.R. Dappadwad, R.S. Yamgar // *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* – 2017. – Vol. 6. – P. 354–361.
31. Sharma, V. Synthetic methods of quinoline derivatives as potent anticancer agents / V. Sharma, D.K. Mehta, R. Das. // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 17. – P. 1557–1572.
32. Mohan, S. Alleviation of 4-nitroquinoline 1-oxide induced oxidative stress by *Oroxylum indicum* (L.) leaf extract in albino Wistar rats / S. Mohan, K. Thiagarajan, B. Sundaramoorthy, V. Gurung, M. Barpande, S. Agarwal, R. Chandrasekaran // *BMC Complementary and Alternative Medicine.* – 2016. – Vol. 16. – P. 229.
33. Chen, L.-S. Antioxidant activity of two yeasts and their attenuation effect on 4-nitroquinoline 1-oxide induced in vitro lipid peroxidation / L.-S. Chen, Y. Ma, L.-J. Chen, C.-H. Zhao, J.-L. Maubois, T.-M. Jiang, H.-M. Li, S.-H. He // *International Journal of Food Science and Technology.* – 2010. – Vol. 45. – P. 555–561.
34. Paloque, L. Discovery of a new antileishmanial hit in 8-nitroquinoline series / L. Paloque, P. Verhaeghe, M. Casanova, C. Castera-Ducros, A. Dumètre, L. Mbatchi, S. Hutter, M. Kraiem-M'Rabet, M. Laget, V. Remusat, S. Rault, P.I Rathelot, N. Azas, P. Vanelle // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 54. – P. 75–86.
35. Austin, M.W. The kinetics and mechanism of heteroaromatic nitration. Part I. Quinoline / M.W. Austin, J.H. Ridd // *J. Chem. Soc.* – 1963. – Vol. 1. – P. 4204–4210.
36. Bargellini, G. β -Ammino e β -ossi-chinolina / G. Bargellini, M. Settimj // *Gazzetta Chimica Italiana.* – 1923. – Vol. 53. – P. 601–605.
37. Renshaw, R.R. The preparation of some py-amino quinolines and derivatives / R.R. Renshaw, H.L. Friedman // *J. Am. Chem. Soc.* – 1939. – Vol. 61. – P. 3320–3322.
38. Leete, E. Formation of 5-fluoronicotine from 5-fluoronicotinic acid in *Nicotiana tabacum* / E. Leete, G.B. Bodem, M.F. Manuel // *Phytochemistry.* – 1971. – Vol. 10. – P. 2687–2692.

39. Leete, E. The incorporation of [5,6-¹³C₂]Nicotinic acid into the tobacco alkaloids examined by the use of ¹³C nuclear magnetic resonance / E. Leete // *Bioorg. Chem.* – 1977. – Vol. 6. – P. 273–286.
40. BASF. Verfahren zur darstellung von nitro-3-chinolin und dessen derivaten // Patent DE № 335197. *Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige.* –1919. – Vol. 13. – P. 818.
41. Sun, Q.-Z. Discovery of potent and selective inhibitors of Cdc2-Like kinase 1 (CLK1) as a new class of autophagy inducers / Qi.-Z. Sun, G.-F. Lin, L.-L. Li, X.-T. Jin, L.-Y. Huang, G. Zhang, W. Yang, K. Chen, R. Xiang, C. Chen, Y.-Q. Wei, G.-W. Lu, S.-Y. Yang // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60. – P. 6337–6352.
42. Ma, X.-D. Novel quinoline-derived mTOR inhibitors with remarkable enzymatic and cellular activities: design, synthesis and biological evaluation / X.-D. Ma, N. Qiu, B. Yang, Q.-J. He, Y.-Z. Hu // *Med. Chem. Comm.* – 2016. – Vol. 7. – P. 297–310.
43. Yan, M.-C. An investigation of the reaction of 2-aminobenzaldehyde derivatives with conjugated nitro-olefins: an easy and efficient synthesis of 3-nitro-1,2-dihydroquinolines and 3-nitroquinolines / M.-C. Yan, Z. Tu, C. Lin, S. Ko, J. Hsu, C.-F. Yao // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69. – P. 1565–1570.
44. Rode, N.D. An improved environmentally friendly approach to 4-nitro-, 4-sulfonyl-, and 4-aminoquinolines and 4-quinolones through conjugate addition of nucleophiles to β-(2-aminophenyl)-α,β-ynones / N.D. Rode, A. Arcadi, M. Chiarini, F. Marinelli // *Synthesis.* – 2017. – Vol. 49. – P. 2501–2512.
45. Jiang, Y.-B. One-pot synthesis of *N*-aryl propargylamine from aromatic boronic acid, aqueous ammonia, and propargyl bromide under microwave-assisted conditions / Y.-B. Jiang, W.-S. Zhang, H.-L. Cheng, Y.-Q. Liu, R. Yang // *Chin. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 25. – P. 779–782.
46. Symeonidis, T.S. Synthesis of quinolines and fused pyridocoumarins from *N*-propargylanilines or propargylaminocoumarins by catalysis with gold nanoparticles supported on TiO₂ / T.S. Symeonidis, I.N. Lykakis, K.E. Litinas // *Tetrahedron.* – 2013. – Vol. 69. – P. 4612–4616.
47. Halama, A. Aromatic nucleophilic substitution of hydrogen: mechanism of reaction of 6-nitroquinoline with cyanide ions, with and without participation of methyl cyanoacetate / A. Halama, J. Kaválek, V. Macháček, T. Weidlich // *J. Chem. Soc. – Perkin Transactions 1.* – 1999. – Nb. 13. – P. 1839–1845.

48. Lan, T. Synthesis of mono-substituted derivatives of 6-aminoquinoline / T. Lan, X.X. Yuan, J.H. Yu, C. Jia, Y.S. Wang, H.J. Zhang, Z.F. Ma, W.D. Ye // *Chin. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 22. – P. 253–255.
49. Vershinina, I.A. 4-(8-quinolylazo)resorcinol and 1-(8-quinolylazo)-2-naphthol: synthesis and sorption properties / I.A. Vershinina, O.V. Gornukhina, T.V. Lubimova, O.A. Golubchikov, A.S. Semeikin // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2016. – Vol. 86. – P. 2232–2235.
50. Gershon, H. Preparation of 6-fluoro-8-quinolinol and related 6-fluoroquinolines / H. Gershon, D.D. Clarke, M. Gershon // *Monatshefte fur Chemie.* – 2002. – Vol. 133. – P. 1437–1442.
51. Sharma, K.S. Condensed heterocycles; XI. Synthesis of 1,2,5-thia(selena)diazolo[3,4-b]quinolines and 1,2,5-thia(selena)diazolo[3,4-h]quinolones / K.S. Sharma, S. Kumari, R.P. Singh // *Synthesis.* – 1981. – Vol. 4. – P. 316–318.
52. Lim, M. Keratin dyeing compounds, keratin dyeing compositions containing them, and use thereof / M. Lim // *US Patent No 0156485 A1.* 2006.
53. Carta, A. Design, synthesis, and preliminary in vitro and in silico antiviral activity of [4,7]phenantrolines and 1-oxo-1,4-dihydro-[4,7]phenantrolines against single-stranded positive-sense RNA genome viruses / A. Carta, M. Loriga, G. Paglietti, M. Ferrone, M. Fermiglia, S. Pricl, T. Sanna, C. Ibba, P.L. Collac, R. Loddo // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – P. 1914–1927.
54. Laras, Y. Synthesis of quinoline dicarboxylic esters as biocompatible fluorescent tags / Y. Laras, V. Hugues, Y. Chandrasekaran, M. Blanchard-Desce, F.C. Acher, N. Pietrancosta // *J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 77. – P. 8294–8302.
55. Reynolds, K. Limitations of the “Two-Phase” Doebner-Miller reaction for the synthesis of quinolones / K.A. Reynolds, D.J. Young, W.A. Loughlin // *Synthesis.* – 2010. – Vol. 21. – P. 3645–3648.
56. Pitta, E. Searching for new leads for tuberculosis: design, synthesis, and biological evaluation of novel 2-quinolin-4-yloxyacetamides / E. Pitta, M.K. Rogacki, O. Balabon, S. Huss, F. Cunningham, E.M. Lopez-Roman, J. Joossens, K. Augustyns, L. Ballell, R.H. Bates, P. V. Veken // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59. – P. 6709–6728.
57. Neelarapu, R. Design and synthesis of orally bioavailable piperazine substituted 4(1H)-quinolones with potent antimalarial activity: structure–activity and structure–property

- relationship studies / R. Neelarapu, J.R. Maignan, C.L. Lichorowic, A. Monastyrskyi, T.S. Mutka, A.N. LaCrue, L.D. Blake, D. Casandra, S. Mashkouri, J.N. Burrows, P.A. Willis, D.E. Kyle, R. Manetsch // *J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 61. – P. 1450–1473.
58. Giacobbo, B.C. New insights into the SAR and drug combination synergy of 2-(quinolin-4-yloxy)acetamides against *Mycobacterium tuberculosis* / B.C. Giacobbo, K. Pissinatea, V. Rodrigues-Juniora, A.D. Villela, E.S. Grams, B.L. Abadi, F.T. Subtil, N. Sperotto, R.V. Trindade, D.F. Back, M.M. Campos, L.A. Basso, P. Machado, D.S. Santos // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 126. – P. 491–501.
59. Tireli, M. Solvent-free copper-catalyzed click chemistry for the synthesis of N-heterocyclic hybrids based on quinoline and 1,2,3-triazole / M. Tireli, S. Maračić, S. Lukin, M.J. Kulcsár, D. Žilić, M. Cetina, I. Halasz, S. Raić-Malić, K. Užarević // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 13. – P. 2352–2363.
60. Vyas, V.K. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel substituted quinoline-2-carboxamide derivatives as human dihydroorotate dehydrogenase (hDHODH) inhibitors and anticancer agents / V.K. Vyas, B. Variya, M.D. Ghate // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 82. – P. 385–393.
61. Monastyrskyi, A. Metal-free arylation of ethyl acetoacetate with hypervalent diaryliodonium salts: An immediate access to diverse 3-aryl-4(1H)-quinolones / A. Monastyrskyi, N.K. Namelikonda, R. Manetsch // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – P. 2513–2520.
62. Brouet, J.-C. Survey of solvents for the Conrad–Limpach synthesis of 4-hydroxyquinolones / J.-C. Brouet, S. Gu, N.P. Peet, J.D. Williams // *Syn. Commun.* – 2009. – Vol. 39. – P. 1563–1569.
63. Chen, B.-C. A versatile synthesis of 2-alkyl and 2-aryl 4-quinolones synthesis / B.-C. Chen, X. Huang, J. Wang // *Synthesis.* – 1987. – Vol. 5. – P. 482–483.
64. Siim, B.G. Hypoxia-selective antitumor agents. 15. Modification of rate of nitroreduction and extent of lysosomal uptake by polysubstitution of 4-(alkylamino)-5-nitroquinoline bioreductive drugs / B.G. Siim, G.J. Atwell, R.F. Anderson, P. Wardman, S.M. Pullen, W.R. Wilson, W.A. Denny // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1381–1390.
65. Wozniak, M. Frontier orbital interactions in the regioselectivity of the amination of nitroquinolines by liquid ammonia/potassium permanganate / M. Wozniak, A. Baranski, K. Nowak // *J. Org. Chem.* – 1987. – Vol. 52. – P. 5643–5646.

66. Hayashi, E. On 2-nitroquinoline / E. Hayashi, T. Saito // *Yakugaku Zasshi*. – 1969. – Vol. 89. – P. 108–111.
67. Priyadarshini, S. Copper MOF: scope and limitation in catalytic hydroxylation and nitration of aryl halides / S. Priyadarshini, P.J. Amal Joseph, M. Lakshmi Kantam, B. Sreedhar // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. – P. 6409–6414.
68. Amal Joseph, P.J. Copper catalyzed ipso-nitration of iodoarenes, bromoarenes and heterocyclic haloarenes under ligand-free conditions / P.J. Amal Joseph, S. Priyadarshini, M. Lakshmi Kantam, H. Maheswaran // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 1511–1513.
69. Delfourne, E. Synthesis and characterization of the antitumor activities of analogues of meridine, a marine pyridoacridine alkaloid / E. Delfourne, F. Darro, N. Bontemps-Subielos, C. Decaestecker, J. Bastide, A. Frydman, R. Kiss // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44. – P. 3275–3282.
70. Fors, B.P. Pd-catalyzed conversion of aryl chlorides, triflates, and nonaflates to nitroaromatics / B.P. Fors, S.L. Buchwald // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 131. – P. 12898–12899.
71. Manna, S. ipso-Nitration of arylboronic acids with bismuth nitrate and perdisulfate / S. Manna, S. Maity, S. Rana, S. Agasti, D. Maiti // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1736–1739.
72. Chatterjee, N. A novel transition metal free [bis-(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (PIFA) mediated oxidative ipso nitration of organoboronic acids / N. Chatterjee, D. Bhatta, A. Goswami // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13. – P. 4828–4832.
73. Starosotnikov, A.M. Synthesis and functionalization of 5,7-dinitroquinoline and its N-oxide / A.M. Starosotnikov, V.V. Nikol'skiy, A.N. Borodulya, V.V. Kachala, M.A. Bastrakov, V.N. Solkan, S.A. Shevelev // *Asian J. Org. Chem.* 2016. – Vol. 5. – P. 685–690.
74. Reddy, K.R. Selective oxidation of aromatic amines to nitro derivatives using potassium iodide-tert-butyl hydroperoxide catalytic system / K.R. Reddy, C.U. Maheswari, M. Venkateshwar, M.L. Kantam // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – Vol. 351. – P. 93–96.
75. Chainikova, E.M. Products of 6-azidoquinoline photooxidation: thermal and photochemical routes of nitroso oxide consumption / E.M. Chainikova, R.L. Safiullin,

- A.N. Teregulova, L.V. Spirikhin, E.G. Galkin // Dokl. Chem. – 2012. – Vol. 442. – P. 30–33.
76. Chainikova, E. Synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds by photooxidation of aromatic azides / E. Chainikova, R. Safiullin, L. Spirikhin, A. Erastov // Tetrahedron Lett. – 2013. – Vol. 54. – P. 2140–2142.
77. Toba, O.T. Synthesis of 1-azabenz[a]phenoxazin-5-one and 11-amino-1,8,10-triazabenz[a]phenoxazin-5-one and their functionalized aryl derivatives via Mizoroki-Heck arylation methodology / O.T. Toba, O.U. Chris, U.D. Izuchukwu // Orient. J. Chem. – 2015. – Vol. 31. – P. 371–378.
78. Belov, A.V. Quinone imines with a fused azine ring: I. synthesis and hydrochlorination of 5-(p-tolylsulfonylimino)quinolin-8-one / A.V. Belov, V.M. Nichvoloda // Russ. J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 40. – P. 93–96.
79. Godwin-Nwakwasi, E.U. Palladium catalyzed transformation and antimicrobial screening of novel angular azaphenothiazines / E.U. Godwin-Nwakwasi, U.C. Okoro, A.O. Ijeomah, I. Agbo, M.A. Ezeokonkwo // Asian J. Chem. – 2017. – Vol. 29. – P. 742–748.
80. Egu, S.A. New aryl derivatives of quinolinedione and related heterocyclic compounds / S.A. Egu, U.C. Okoro, E.A. Onoabedje // J. Het. Chem. – 2017. – Vol. 54. – P. 1572–1577.
81. Damodara, D. Copper nanoparticles from copper aluminum hydrotalcite: an efficient catalyst for acceptor- and oxidant-free dehydrogenation of amines and alcohols / D. Damodara, R. Arundhathi, P.R. Likhar // Adv. Synth. Catal. – 2014. – Vol. 356. – P. 189–198.
82. Cui, X. Synthesis and characterization of iron–nitrogen-doped graphene/core–shell catalysts: efficient oxidative dehydrogenation of *N*-heterocycles / X. Cui, Y. Li, S. Bachmann, M. Scalone, A.-E. Surkus, K. Junge, C. Topf, M. Beller // J. Am. Chem. Soc. – 2015. – Vol. 137. – P. 10652–10658.
83. Westaway, S.M. *N*-tetrahydroquinolinyl, *N*-quinolinyl and *N*-isoquinolinyl biaryl carboxamides as antagonists of TRPV1 / S.M. Westaway, Y.-K. Chung, J.B. Davis, V. Holland, J.C. Jerman, S.J. Medhurst, H.K. Rami, G. Stemp, A.J. Stevens, M. Thompson, K.Y. Winborn, J. Wright // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16. – P. 4533–4536.

84. Norman, M.H. Novel vanilloid receptor-1 antagonists: 1. Conformationally restricted analogues of *trans*-cinnamides / M.H. Norman, J. Zhu, C. Fotsch, Y. Bo, N. Chen, P. Chakrabarti, E.M. Doherty, N.R. Gavva, N. Nishimura, T. Nixey, V.I. Ognyanov, R.M. Rzasz, M. Stec, S. Surapaneni, R. Tamir, V.N. Viswanadhan, J.J.S. Treanor // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50. – P. 3497–3514.
85. Brown, M.L. Ezrin inhibitors and methods of making and using / M.L. Brown, M. Paige, J.A. Torestsky, A. Uren, G. Kosturko, G. Bulut // US Patent No 9,522,908 B2 Dec. 20. 2016.
86. Ashford, D.L. Controlling ground and excited state properties through ligand changes in ruthenium polypyridyl complexes / D.L. Ashford, C.R.K. Glasson, M.R. Norris, J.J. Concepcion, S. Keinan, M. Kyle Brennaman, J.L. Templeton, T.J. Meyer // *Inorg. Chem.* – 2014. – Vol. 53. – P. 5637–5646.
87. Aicher, T.D. Tetrahydronaphthyridine, benzoxazine, aza-benzoxazine, and related bicyclic compounds for inhibition of ROR γ activity and the treatment of disease / T.D. Aicher, C.A. Van Huis, W.D. Thomas, J.K. Maclean, B.M. Andresen, K.J. Barr, C.E. Bienstock, N.J. Anthony, M. Daniels, K. Liu, Y. Liu, C.M. White, B.T. Lapointe, N. Sciammetta, V. Simov // English Patent No WO 2015/095795 A1 25 June 2015.
88. Zhang, J. Dehydrogenation of nitrogen heterocycles using graphene oxide as a versatile metal-free catalyst under air / J. Zhang, S. Chen, F. Chen, W. Xu, G.-J. Deng, H. Gong // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – Vol. 359. – P. 2358–2363.
89. Mullick, K. Heterogeneous mesoporous manganese oxide catalyst for aerobic and additive-free oxidative aromatization of N-heterocycles / K. Mullick, S. Biswas, A.M. Angeles-Boza, S.L. Suib // *Chem. Commun.* – 2017. – Vol. 53. – P. 2256–2259.
90. Jung, D. Cu-catalyzed aerobic oxidation of di-*tert*-butyl hydrazodicarboxylate to di-*tert*-butyl azodicarboxylate and its application on dehydrogenation of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines under mild conditions / D. Jung, M.H. Kim, J. Kim // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. – P. 6300–6303.
91. Sahoo, M.K. Organo-Photoredox Catalyzed Oxidative Dehydrogenation of N-Heterocycles / M.K. Sahoo, G. Jaiswal, J. Rana, E. Balaraman // *Chem. Eur. J.* – 2017. – Vol. 23. – P. 14167–14172.
92. Schweitzer, C. Physical mechanisms of generation and deactivation of singlet oxygen / C. Schweitzer, R. Schmidt // *Chem. Rev.* – 2003. – Vol. 103. – P. 1685–1757.

93. Königs, W. Ueber nitrochinolin / W. Königs // Chem. Ber. – 1879. – Vol. 12. – P. 448–451.
94. Decker, H. Ueber einige ammoniumverbindungen. Bildung und zerfall quartärer ammoniumsalze der inerten basen / H. Decker // Chem. Ber. – 1905. – Vol. 38. – P. 1144–1155.
95. Decker, H. Ueber einige ammoniumverbindungen: nitrirung von quartären cyclammonium-nitraten / H. Decker // Chem. Ber. – 1905. – Vol. 38. – P. 1274–1280.
96. Meigen, W. Kondensationsprodukte von dinitrochlorbenzol mit amidochinolin / W. Meigen // J. Prakt. Chem. – 1908. – Vol. 77. – P. 472–478.
97. Wetzel, J.W. The synthesis of chemotherapeutic agents; the synthesis of certain thio and dithio compounds / J.W. Wetzel, D.E. Weldton, J.E. Christian, G. Jenkins, G.B. Bachman // J. Am. Pharm. Assoc. – 1946. – Vol. 35. – P. 331–334.
98. Laville, J.R. The homolytic nitration of quinoline with pernitrous acid / J.R. Laville, W.A. Waters // J. Chem. Soc. – 1954. – P. 400–403.
99. Wozniak, M. Frontier orbital interactions in the regioselectivity of the amination of nitroquinolines by liquid ammonia/potassium permanganate / M. Wozniak, A. Baranski, K. Nowak // J. Org. Chem. – 1987. – Vol. 52. – P. 5643–5646.
100. Schorigin, P. Die nitrierung mit hilfe von stickstoffdioxyd, II. mitteil.: Über die nitrierung von pyridin und chinolin / P. Schorigin, A. Toptschiew // Chem. Ber. – 1936. – Vol. 69. – P. 1874–1876.
101. Шорыгин, П.П. О нитровании пиридина и хинолина / П.П. Шорыгин, А.В. Топчиев // ЖОХ. – 1937. – Т. 7. – С. 193–197.
102. Bunting, J.W. Rates and equilibriums for hydroxide ion addition to quinolinium and isoquinolinium cations / J.W. Bunting, D.J. Norris // J. Am. Chem. Soc. – 1977. – Vol. 99. – P. 1189–1196.
103. Ohta, A. Nitration of Mononitroquinolines / A. Ohta, T. Kurihara, H. Ichimura, T. Watanabe // Chem. Pharm. Bull. – 1979. – Vol. 27. – P. 2627–2635.
104. Bakke, J.M. A New efficient synthesis of 3-nitropyridine and substituted derivatives / J.M. Bakke, E. Ranes // Synthesis. – 1997. – Vol. 3. – P. 281–283.
105. Bakke, J.M. The synthesis of β -nitropyridine compounds / J.M. Bakke, E. Ranes, J. Riha, H. Svensen // Acta Chemica Scandinavica. – 1999. – Vol. 53. – P. 141–144.

106. Paloque, L. Discovery of a new antileishmanial hit in 8-nitroquinoline series / L. Paloque, P. Verhaeghe, M. Casanova, C. Castera-Ducros, A. Dumètre, L. Mbatchi, S. Hutter, M. Kraiem-M'Rabet, M. Laget, V. Remusat, S. Rault, P. Rathelot, N. Azas, P. Vanelle // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 54. – P. 75–86.
107. Claret, P.A. Synthesis and nitration of 7-alkylquinolines / P.A. Claret, A.G. Osborne // *Tetrahedron.* – 1977. – Vol. 33. – P. 1765–1767.
108. Tochilkin, A.I. Bromination of quinoline derivatives with N-bromosuccinimide. Isomeric composition of the bromination products by PMR and GLC / A.I. Tochilkin, I.R. Kovel'man, E.P. Prokof'ev, I.N. Gracheva, M.V. Levinskii // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1988. – Vol. 24. – P. 892–897.
109. Evans, P. 8-Methylquinoline palladacycles: stable and efficient catalysts for carbon–carbon bond formation / P. Evans, P. Hogg, R. Grigg, M. Nurnabi, J. Hinsley, V. Sridharan, S. Suganthan, S. Korn, S. Collardb, J.E. Muir // *Tetrahedron.* – 2005. – Vol. 61. – P. 9696–9704.
110. Bindong, L. The method that 4,5-Nitroimidazole is prepared using micro passage reaction / L. Bindong, L. Yangyihong, L. Yan // *China Patent No CN109796411A* 24 May 2019.
111. Boger, D.L. Inverse electron demand Diels-Alder reactions of heterocyclic azadienes. Studies on the total synthesis of lavendamycin: investigative studies on the preparation of the CDE β -carboline ring system and AB quinoline-5,8-quinone ring system / D.L. Boger, S.R. Duff, J.S. Panek, M. Yasuda // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50. – P. 5782–5789.
112. Musiol, R. RP-HPLC determination of lipophilicity in series of quinoline derivatives / R. Musiol, J. Jampilek, B. Podeszwa, J. Finster, D. Tabak, J. Dohnal, J. Polanski // *Cent. Eur. J. Chem.* – 2009. – Vol. 7. – P. 586–597.
113. Musiol, R. Investigating biological activity spectrum for novel quinoline analogues / R. Musiol, J. Jampilek, K. Kralova, D.R. Richardson, D. Kalinowski, B. Podeszwa, J. Finster, H. Niedbala, A. Palkaa, J. Polanski // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – P. 1280–1288.
114. Dikshoorn, R.P. Halogeno-dinitroquinolines / R.P. Dikshoorn // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* – 1929. – Vol. 48. – P. 550–559.

115. Sutter, P. Thermal fragmentations of nitrated 8-quinolinols / P. Sutter, C.D. Weis // *J. Het. Chem.* – 1986. – Vol. 23. – P. 29–32.
116. He, Y. Regio- and chemoselective mono- and bisnitration of 8-amino quinoline amides with $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ as promoter and nitro source / Y. He, N. Zhao, L. Qiu, X. Zhang, X. Fan // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. – P. 6054–6057.
117. Hernando, E. Copper-catalyzed mild nitration of protected anilines / E. Hernando, R.R. Castillo, N. Rodriguez, R.G. Arrayas, J.C. Carretero // *Chem. Eur. J.* – 2014. – Vol. 20. – P. 13854–13859.
118. Zhu, X. Copper-catalyzed rapid C–H nitration of 8-aminoquinolines by using sodium nitrite as the nitro source under mild conditions / X. Zhu, L. Qiao, P. Ye, B. Ying, J. Xu, C. Shen, P. Zhang // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – P. 89979–89983.
119. Whiteoak, C.J. A First example of cobalt-catalyzed remote C-H functionalization of 8-aminoquinolines operating through a single electron transfer mechanism / C.J. Whiteoak, O. Planas, A. Company, X. Ribas // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – Vol. 358. – P. 1679–1688.
120. Zhao, J. Metal-free regioselective C-3 nitration of quinoline N-oxides with tert-butyl nitrite / J. Zhao, P. Li, C. Xia, F. Li // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5. – P. 32835–32838.
121. Heitman, L.H. A Series of 2,4-disubstituted quinolines as a new class of allosteric enhancers of the adenosine A_3 receptor / L.H. Heitman, A. Göblyös, A.M. Zweemer, R. Bakker, T. Mulder-Krieger, J.P.D. van Veldhoven, H. de Vries, J. Brussee, A.P. IJzerman // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52. – P. 926–931.
122. Severin, T. Umsetzung von nitroaromaten mit natriumborhydrid, IV / T. Severin, R. Schmitz, M. Adam // *Chem. Ber.* – 1963. – Vol. 96. – P. 3076–3080.
123. Severin, T. Umsetzungen von nitroaromaten mit natriumborhydrid, V / T. Severin, J. Leske, D. Scheel // *Chem. Ber.* – 1969. – Vol. 102. – P. 3909–3914.
124. Atroshchenko, Yu.M. Reactions of aromatic nitro compounds: LXXIII. Reaction of anionic *m*-dinitrobenzene σ -complexes with arenediazonium salts / Yu.M. Atroshchenko, N.I. Blokhina, I.V. Shakhkel'dyan, Yu.D. Grudtsyn, S.S. Gitis, I.V. Blokhin, A.Ya. Kaminskii, V.F. Andrianov, O.Ya. Borbulevich, O.V. Shishkin // *Russ. J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 36. – P. 684–692.

125. Blokhina, N.I. Reactions of aromatic nitro compounds: LXXIV. Azo coupling of anionic nitroarene σ -complexes with aromatic diazo compounds. Effect of reaction conditions on the yield of nitroazobenzenes / N.I. Blokhina, I.V. Shakhkel'dyan, Yu.M. Atroshchenko, E.N. Alifanova, S.S. Gitis, A.Ya. Kaminskii, D.N. Moiseev // Russ. J. Org. Chem. – 2001. – Vol. 37. – P. 401–403.
126. Атрощенко, Ю.М. Взаимодействие анионных σ -комплексов с фенилдиазонийкатионами – путь к синтезу ароматических азосоединений / Ю.М. Атрощенко, Е.Н. Алифанова, С.С. Гитис, А.Я. Каминский // ЖОрХ. – 1992. – Т. 28. – С. 1896–1899.
127. Блохин, И.В. Реакция тетрафторборатов нитрофенилдиазония с анионным σ -комплексом 9-нитроантрацена / И.В. Блохин, Ю.М. Атрощенко, А.Я. Каминский, С.С. Гитис, Ю.Д. Грудцын, Н.И. Блохина, И.В. Шахкельдян // ЖОрХ. – 1995. – Т. 31. – С. 637–638.
128. Herance, J.R. Anionic organic guests incorporated in zeolites: adsorption and reactivity of a meisenheimer complex in faujasites / J.R. Herance, P. Concepción, A. Doménech, J.L. Bourdelande, J. Marquet, H. García // Chem. Eur. J. – 2005. – Vol. 11. – P. 6491–6502.
129. Blackall, K.J. Synthesis of some analogues of cytosine: unusual reduction pathways for tertiary nitro groups in sterically constrained molecules / K.J. Blackall, D. Hendry, R.J. Pryce, S.M. Roberts // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1995. – Vol. 21. – P. 2767–2771.
130. Medvedeva, A.Y. Hydride adducts of dinitroquinolines in multicomponent Mannich reaction / A.Yu. Medvedeva, I.E. Yakunina, Yu.M. Atroshchenko, A.N. Shumskii, I.V. Blokhin // Russ. J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 47. – P. 1733–1737.
131. Медведева, А.Ю. Синтез полифункциональных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов на основе 5,7-динитро-8-оксихинолина / А.Ю. Медведева, Ю.М. Атрощенко, И.В. Шахкельдян, И.Е. Якунина, Н.М. Мандрико, Н.Д. Стемпинь // В мире научных открытий. – 2010. – № 4-15. – С. 88–89.
132. Janovsky, J.V. Zur kenntniss der directen brom- und nitrosstitutionsproducte der azokörper / J.V. Janovsky, L. Erb // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1886. – Vol. 19. – P. 2155–2158.

133. Медведева, А.Ю. Синтез и строение новых производных 11-R-1,9-динитро-13-(2-оксопропил)-6,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-триен-8-онов / А.Ю. Медведева, Ю.М. Атрощенко, И.В. Шахкельдян, И.Е. Якунина, А.Н. Шумский, К.И. Кобраков // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. – 2012. – Т. 55. – С. 24–28.
134. Yakunina, I.E. Synthesis of cytosine structural analogs by Mannich condensation of 5,7-dinitro-8-hydroxyquinoline anionic adduct / I.E. Yakunina, I.V. Shakhkeldyan, Yu.M. Atroshchenko, A.S. Rybakova, N.A. Troitskii, E.V. Shuvalova // Russ. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 41. – P. 1238–1239.
135. Ezema, B.E. Synthesis of heterocyclic azo dyes from quinolin-8-ol / B.E. Ezema, C.G. Ezema, D.I. Ugwu, J.I. Ayogu // Chemistry and Materials Research. – 2014. – Vol. 6. – P. 1–6.
136. Makosza, M. A simple synthesis of (nitroaryl)ethylene derivatives *via* the vicarious nucleophilic substitution of hydrogen / M. Makosza, A. Tyrała // Synthesis. – 1987. – Vol. 12. – P. 1142–1144.
137. Makosza, M. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen proceeding *via* heterocyclic ring opening / M. Makosza, M. Sypniewski, T. Glinka // Tetrahedron. – 1996. – Vol. 52. – P. 3189–3194.
138. Bernard, M.K. Azoles. Part 43: Reactions of *N*-(phenylsulphonylmethyl)- and *N*-(phenylsulphinylmethyl)azoles with some nitroarenes / M.K. Bernard // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56. – P. 7273–7284.
139. Bernard, M.K. Reactions of 1-(phenylsulphonylmethyl)benzotriazole with some nitroarenes / M.K. Bernard // Tetrahedron Lett. – 1995. – Vol. 36. – P. 2169–2172.
140. Danikiewicz, W. Direct nitromethylation of nitronaphthalene and its heteroanalogues: A new method for functionalization of nitroarenes / W. Danikiewicz, M. Makosza // Tetrahedron Lett. – 1985. – Vol. 26. – P. 3599–3600.
141. Nishiwaki, N. Novel functionalization of 1-methyl-2-quinolone; dimerization and denitration of trinitroquinolone / N. Nishiwaki, M. Sakashita, M. Azuma, C. Tanaka, M. Tamura, N. Asaka, K. Hori, Y. Tohda, M. Ariga // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58. – P. 473–478.

142. Nishiwaki, N. Transacylation of α -aryl- β -keto esters / N. Nishiwaki, D. Nishida, T. Ohnishi, F. Hidaka, S. Shimizu, M. Tamura, K. Hori, Y. Tohda, M. Ariga // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68. – P. 8650–8656.
143. Kawakami, T. Direct methoxylation of nitroarenes and nitroazaarenes with alkaline methoxides *via* nucleophilic displacement of an aromatic hydrogen atom / T. Kawakami, H. Suzuki // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 2000. – Vol. 8. – P. 1259–1264.
144. Kawakami, T. Direct thioalkylation of nitroquinolines with alkanethiolate anions *via* nucleophilic displacement of a ring hydrogen atom / T. Kawakami, H. Suzuki // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 2000. – Vol. 21. – P. 3640–3644.
145. Ferlin, M.G. Synthesis and antiproliferative activity of some Ellipticine-Like 11*H*-pyrido[*a*]carbazole derivatives / M.G. Ferlin, O. Gia, L.D. Via // *ChemMedChem.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1872–1883.
146. Clavier, S. Preparation and evaluation of sulfur-containing metal chelators / S. Clavier, Ø. Rist, S. Hansen, L.-O. Gerlach, T. Högberg, J. Bergman // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – Vol. 1. – P. 4248–4253.
147. Ilyina, I.G. Synthesis and spectral-kinetic investigation of fulgimide-based photochromic autocomplexes of the dinitroquinoline series / I.G. Ilyina, V.V. Mel'nikov, S.I. Luyksaar, M.M. Krayushkin, Y.A. P'yankov, V.A. Barachevsky, I.V. Fedyanin // *Russ. Chem. Bull.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1444–1450.
148. Хилкова, Н.Л. Spiroциклические комплексы Мейзенгеймера XXIX. Анионные спиро- σ -комплексы с 1,3-диоксолановым и 1,3-диоксановым циклами в системе 5,7-динитрохинолина / Н.Л. Хилкова, В.Н. Князев, Н.С. Паталаха, В.Н. Дрозд // *ЖОрХ.* – 1992. – Т. 28. – Вып. 5. – С. 1048–1056.
149. Cai, X.-F. Chiral phosphoric acid-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of quinolin-3-amines / X.-F. Cai, R.-N. Guo, G.-S. Feng, B. Wu, Y.-G. Zhou // *Org. Lett.* – 2014. – Vol. 16. – P. 2680–2683.
150. Cai, X.-F. Asymmetric transfer hydrogenation of 3-nitroquinolines: facile access to cyclic nitro compounds with two contiguous stereocenters / X.-F. Cai, M.-W. Chen, Z.-S. Ye, R.-N. Guo, L. Shi, Y.-Q. Li, Y.-G. Zhou // *Chem. Asian J.* – 2013. – Vol. 8. – P. 1381–1385.

151. Letessier, J. First synthesis of benzopyridoiiodolium salts and twofold Buchwald-Hartwig amination for the total synthesis of quindoline / J. Letessier, H. Detert // *Synthesis*. – 2012. – Vol. 2. – P. 290–296.
152. Cai, X.-F. Palladium-catalyzed asymmetric hydrogenation of 3-phthalimido substituted quinolines / X.-F. Cai, W.-X. Huang, Z.-P. Chen, Y.-G. Zhou // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50. – P. 9588–9590.
153. Cai, X.-F. Synthesis of chiral exocyclic amines by asymmetric hydrogenation of aromatic quinolin-3-amines / X.-F. Cai, R.-N. Guo, M.-W. Chen, L. Shi, Y.-G. Zhou // *Chem. Eur. J.* – 2014. – Vol. 20. – P. 7245–7248.
154. Guo, R.-N. Synthesis of fluorinated heteroaromatics through formal substitution of a nitro group by fluorine under transition-metal-free conditions / R.-N. Guo, X.-F. Cai, L. Shi, Z.-P. Chen, Y.-G. Zhou // *Chem. Eur. J.* – 2014. – Vol. 20. – P. 8343–8346.
155. Pagano, M. The Fight against the influenza a virus H1N1: synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of benzofurazan derivatives as Viral RNA polymerase inhibitors / M. Pagano, D. Castagnolo, M. Bernardini, A.L. Fallacara, I. Laurenzana, D. Deodato, U. Kessler, B. Pilger, L. Stergiou, S. Strunze, C. Tintori, M. Botta // *ChemMedChem*. – 2014. – Vol. 9. – P. 129–150.
156. Kurbatov, E.S. Synthesis of betulonic acid piperazide and its nitrohetaryl derivatives / E.S. Kurbatov, V.V. Kostrub, V.I. Kazei, R.N. Karapetyan, S.V. Kurbatov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 47. – P. 1267–1269.
157. Morozov, P.G. Synthesis and structures of spiro- σ -complexes based on 2-(2-benzylaminophenyl)-5,6-dimethylbenzimidazole / P.G. Morozov, S.V. Kurbatov, F.M. Dolgushin, M.Yu. Antipin, L.P. Olekhovich // *Russ. Chem. Bull.* – 2004. – Vol. 53. – P. 2075–2079.
158. Дрозд, В.Н. Spiroциклические комплексы Мейзенгеймера XXXIV. Анионные спиро- σ -комплексы с 1,3-дитиолановым и 1,3-оксатиолановым циклами в системе 5,7-динитрохинолина. Изучение структуры и распределения заряда / В.Н. Дрозд, В.Н. Князев, Н.Л. Хилкова, Д.С. Юфит, Ю.Т. Стручков, И.В. Станкевич, А.Л. Чистяков // *ЖОрХ*. – 1993. – Т. 29. – Вып. 4. – С. 770–781.
159. Il'ina, I.G. Synthesis and spectral properties of autocomplexes of the nitroquinoline series / I.G. Il'ina, V.V. Mel'nikov, B.N. Tarasevich, K.P. Butin // *Russ. J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 42. – P. 996–1002.

160. Mezhnev, V.V. Reactions of 4,6-dinitrobenzo[*c*]isoxazoles with nucleophiles / V.V. Mezhnev, M.D. Dutov, V.V. Kachala, S.A. Shevelev // Russ. Chem. Bull. – 2010. – Vol. 59. – P. 662–664.
161. Starosotnikov, A.M. Synthesis of Pyrido[2, 3-*a*]phenoxazines and Pyrido[2, 3-*a*]phenothiazines via successive S_NAr processes / A.M. Starosotnikov, V.V. Nikol'skiy, M.A. Bastrakov, V.V. Kachala, A.A. Pavlov, B.I. Ugrak, S.A. Shevelev // ChemistrySelect. – 2018. – Vol. 3. – P. 1230–1233.
162. Majerz-Maniecka, K. X-ray and molecular modelling in fragment-based design of three small quinoline scaffolds for HIV integrase inhibitors / K. Majerz-Maniecka, R. Musiol, A. Skórska-Stania, D. Tabak, P. Mazur, B.J. Oleksyn, J. Polanski // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19. – P. 1606–1612.
163. Behforouz, M. Highly efficient and practical syntheses of lavendamycin methyl ester and related novel quinolindiones / M. Behforouz, J. Haddad, W. Cai, M.B. Arnold, F. Mohammadi, A.C. Sousa, M.A. Horn // J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61. – P. 6552–6555.
164. Seradj, H. Total synthesis of novel 6-substituted lavendamycin antitumor agents / H. Seradj, W. Cai, N.O. Erasga, D.V. Chenault, K.A. Knuckles, J.R. Ragains, M. Behforouz // Org. Lett. – 2004. – Vol. 6. – P. 473–476.
165. Bhat, S. Substituted oxines inhibit endothelial cell proliferation and angiogenesis / S. Bhat, J.S. Shim, F. Zhang, C.R. Chong, J.O. Liu // Org. Biomol. Chem. – 2012. – Vol. 10. – P. 2979–2992.
166. Patel, N.B. Synthesis, characterization and microbial assay of new pyridoquinolone-3-carboxamides / N.B. Patel, K.K. Pathak, J.N. Patel, S.H. Modi // Indian J. Chem., Sec. B. – 2012. – Vol. 51. – P. 880–890.
167. Кулакова, Е.В. Электрокаталитическое гидрирование 5-, 8-нитро и (6, 8-динитро-)хинолинов / Е.В. Кулакова // Электрохимия. – 2011. – Т. 47. – С. 1268–1271.
168. Bringmann, G. The total synthesis of streptonigrin and related antitumor antibiotic natural products / G. Bringmann, Y. Reichert, V.V. Kane // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60. – P. 3539–3574.
169. Sestili, I. A new synthetic approach of *N*-(4-amino-2-methylquinolin-6-yl)-2-(4-ethylphenoxy)methyl)benzamide (JTC-801) and its analogues and their pharmacological

- evaluation as nociceptin receptor (NOP) antagonists / I. Sestili, A. Borioni, C. Mustazza, A. Rodomonte, L. Turchetto, M. Sbraccia, D. Riitano, M.R. Del Giudice // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1047–1057.
170. Tabart, M. Benzo[*f*]naphtyridones: a new family of topical antibacterial agents active on multi-resistant Gram-positive pathogens / M. Tabart, G. Picaut, M. Lavergne, S. Wentzler, J.-L. Malleron, S. Dutka-Malen, N. Berthaud // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13. – P. 1329–1331.
171. Mokhov, V.M. (2014). Colloid and nanosized catalysts in organic synthesis: IV. Reduction of nitroarenes with hydrazine hydrate catalyzed with metal nanoparticles / V.M. Mokhov, Y.V. Popov, D.N. Nebykov // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2014. – Vol. 84. – P. 1515–1518.
172. Heitman, L.H. A series of 2,4-disubstituted quinolines as a new class of allosteric enhancers of the adenosine A₃ receptor / L.H. Heitman, A. Goblyos, A.M. Zweemer, R. Bakker, T. Mulder-Krieger, J.P.D. van Veldhoven, H. de Vries, J. Brussee, A.P. IJzerman // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52. – P. 926–931.
173. Marvania, B. The synthesis and biological evaluation of new DNA-directed alkylating agents, phenyl *N*-mustard-4-anilinoquinoline conjugates containing a urea linker / B. Marvania, R. Kakadiya, W. Christian, T.-L. Chen, M.-H. Wu, S. Suman, K. Tala, T.-C. Lee, A. Shah, T.-L. Su // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 83. – P. 695–708.
174. Moerdyk, J.P. Synthesis and photochemistry of two quinoline analogs of the perimidinespirohexadienone family of photochromes / J.P. Moerdyk, A.L. Speelman, K.E. Kuper III, B.R. Heiberger, R.P. Ter Louw, D.J. Zeller, A.J. Radler, J.G. Gillmore // *J. Photochem. Photobiol. A.* – 2009. – Vol. 205. – P. 84–92.
175. Hennig, H. Über die koordinations-tendenz saurer aminogruppen. X. Eine einfache darstellungsmöglichkeit des ampholytischen ligandensystems 3(1)*H*-imidazo-[4,5-*h*]chinolin aus 5-nitro-7,8-diamino-chinolin / H. Hennig, J. Tauchnitz // *J. Prakt. Chem.* – 1970. – Vol. 312. – P. 1191–1193.
176. Hennig, H. Über die koordinations-tendenz saurer aminogruppen. XIII. Synthese, massenspektroskopisches verhalten und ligandeneigenschaften substituierter 3(1)*H*-imidazo-[4,5-*h*]chinoline / H. Hennig, J. Tauchnitz, H.-J. Hofmann, M. Herrmann, W. Schindler // *J. Prakt. Chem.* – 1971. – Vol. 313. – P. 646–666.

177. Piplani, P. Synthesis and pharmacological evaluation of some quinoline derivatives as potential cognition enhancers / P. Piplani, A. Rani, R. Saihgal, M. Sharma // *Arzneimittelforschung*. – 2011. – Vol. 61. – P. 373–378.
178. Ezema, B.E. Synthesis of a new and first Triazadibenzo[A,N]triphenodithiazine / B.E. Ezema, C.G. Ezema, E.A. Onoabedje, D.I. Ugwu // *Chem. Proc. Engineering Res.* – 2013. – Vol. 8. – P. 35–41.
179. Spencer, J. Microwave mediated reduction of heterocycle and fluorine containing nitroaromatics with Mo(CO)₆ and DBU / J. Spencer, R.P. Rathnam, H. Patel, N. Anjum // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64. – P. 10195–10200.
180. Lindsay, A.C. Extending the utility of the Bartoli indolization: synthesis of Marinoquinolines C and E / A.C. Lindsay, J. Sperry // *Synlett*. – 2013. – Vol. 24. – P. 461–464.
181. Osman, A.M. Heterocyclic compounds. X. Synthesis of some oxazoloquinoline derivatives / A.M. Osman, Z.H. Khalil, A.S. Yanni // *J. appl. Chem. Biotechnol.* – 1977. – Vol. 27. – P. 33–38.
182. Bastrakov, M.A. 5-Nitro-7,8-furoxanoquinoline: a new type of fused nitroarenes possessing Diels–Alder reactivity / M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, I.V. Fedyanin, V.V. Kachala, S.A. Shevelev // *Mendeleev Commun.* – 2014. – Vol. 24. – P. 203–205.
183. Bastrakov, M.A. Double 1,3-dipolar cycloaddition of *N*-methyl azomethine ylide to meta-dinitrobenzene annelated with nitrogen aromatic heterocycles / M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, S.Y. Pechenkin, V.V. Kachala, I.V. Glukhov, S.A. Shevelev // *J. Het. Chem.* – 2010. – Vol. 47. – P. 893–896.
184. Bastrakov, M.A. Facile dearomatization of nitroquinolines through [3+2]- and [4+2]-cycloaddition reactions / M.A. Bastrakov, A.M. Starosotnikov, V.V. Kachala, I.V. Fedyanin, S.A. Shevelev // *Asian J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 4. – P. 146–153.
185. Bastrakov, M.A. 8-R-5,7-dinitroquinolines in [3+2] cycloaddition reactions with *N*-methylazomethine ylide / M.A. Bastrakov, A.I. Leonov, A.M. Starosotnikov, I.V. Fedyanin, S.A. Shevelev // *Russ. Chem. Bull.* – 2013. – Vol. 62. – P. 1052–1059.
186. Соколова, В.А. Восстановление боргидридом натрия 2,4,6-тринитротолуола и 2,4,6-тринитроксилуола / В.А. Соколова, М.Д. Болдырев, Б.В. Гидаспов, Т.Н. Тимофеева // *ЖОрХ*. – 1972. – Т. VIII. – Вып. 6. – С. 1243–1245.

187. Novikov, S.S. Synthesis and some properties of 1,3,5-trinitrocyclohexane / S.S. Novikov, L.I. Khmel'nitskii, O.V. Lebedev, S.N. Shvedova, T.V. Alpatova // Russ. Chem. Bull. – 1970. – Vol. 19. – P. 2490–2491.
188. Severin, T. Umsetzung von nitroaromaten mit natriumborhydrid, II / T. Severin, M. Adam // Chem. Ber. – 1963. – Vol. 96. – P. 448–452.
189. Сурова, И.И. Синтез 6-тиозамещенных 3,5-динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридинов / И.И. Сурова, Е.В. Иванова, Блохин И.В., И.В. Шахкельдян, Ю.М. Атрощенко, К.И. Кобраков, Д.Н. Кузнецов, И.В. Федянин // Бутлеровские сообщения. – 2015. – Т. 42. – С. 91–95.
190. Блохин, И.В. Синтез и конформационный анализ 3,5-динитропиперидин-2-она / И.В. Блохин, Е.В. Иванова, И.И. Сурова, Ю.М. Атрощенко, И.В. Шахкельдян // Труды БГТУ. №4. Химия, технология органических веществ и биотехнология. – 2015. – № 4. – С. 96–101.
191. Сурова, И.И. Синтез новых производных 3,5-динитро-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-аминов / И.И. Сурова, Е.В. Иванова, Ю.М. Атрощенко, К.И. Кобраков, И.В. Федянин // Бутлеровские сообщения. – 2017. – Т. 49. – С. 144–151.
192. Сильверстейн, Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений / Р. Сильверстейн, Ф. Вебстер, Д. Кимл; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 557 с.
193. Якунина, И.Е. Реакция протонирования анионных аддуктов 2,4-динитронафтаола / И.Е. Якунина, А.Н. Щукин, И.В. Шахкельдян, А.Н. Шумский, О.И. Бойкова, Ю.М. Атрощенко, К.И. Кобраков // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. – 2009. – Т. 52. – С. 20–23.
194. Bouma, W.J. An *ab initio* approach to creating a simple stable enol / W.J. Bouma, L. Radom // Aust. J. Chem. – 1978. – Vol. 31. – P. 1649–1660.
195. Gasparri, F. Enantiomerization study of some α -nitroketones by dynamic high-resolution gas chromatography / F. Gasparri, M. Pierini, C. Villani, P. De Maria, A. Fontana, R. Ballini // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68. – P. 3173–3177.
196. Katritzky, A.R. α -Nitro ketone synthesis using *N*-acylbenzotriazoles / A.R. Katritzky, A.A.A. Abdel-Fattah, A.V. Gromova, R. Witek, P.J. Steel // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70. – P. 9211–9214.

197. Преч, Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 438 с.
198. Жунке, А. Ядерный магнитный резонанс в органической химии / А. Жунке; пер. с нем. – М.: Мир, 1974. – 178 с.
199. Mannich, C. Üeber ein kondensationsprodukt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin / C. Mannich, W. Krösche // Arch. Pharm. – 1912. – Vol. 250. – P. 647–667.
200. Barber, D.M. One-pot catalytic enantioselective synthesis of tetrahydropyridines via a nitro-Mannich/hydroamination cascade / D.M. Barber, H.J. Sanganee, D.J. Dixon // Org. Lett. – 2012. – Vol. 14. – P. 5290–5293.
201. Bulygina, L.A. et al. Cyclopalladate complex of 3-benzyl-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane / L.A. Bulygina, N.S. Khrushcheva, A.S. Peregudov, V.I. Sokolov // Russ. Chem. Bull. – 2016. – Vol. 65. – P. 2479–2484.
202. Castellano, C. Spectroscopic, structural, and computational characterization of three bispidinone derivatives, as ligands for enantioselective metal catalyzed reactions / C. Castellano, A. Sacchetti, F. Meneghetti // Chirality. – 2016. – Vol. 28. – P. 332–339.
203. Thakor, S.F. Synthesis and antibacterial activity of novel Pyrazolo[3,4-*b*]quinoline based heterocyclic azo compounds and their dyeing performance / S.F. Thakor, D.M. Patel, M.P. Patel, R.G. Patel // Saudi Pharm. J. – 2007. – Vol. 15. – P. 48–54.
204. Diab, M.A. Supramolecular spectral studies on metal–ligand bonding of novel quinoline azodyes / M.A. Diab, A.Z. El-Sonbati, A.A. El-Bindary, A.M. Barakat // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2013. – Vol. 116. – P. 428–439.
205. Gup, R. Synthesis and spectroscopic properties of new azo-dyes and azo-metal complexes derived from barbituric acid and aminoquinoline / R. Gup, E. Giziroglu, B. Kirkan // Dyes and Pigments. – 2007. – Vol. 73. – P. 40–46.
206. Yan, Z.Q. Preparation and properties of a functional polyacetylene with quinoline-based heterocyclic azo pendants / Z.Q. Yan, Y.F. Chen, S.Y. Guang, H.Y. Xu, L.F. Li // Polymer Science, Ser. B. – 2011. – Vol. 53. – P. 535–539.
207. Атрощенко, Ю.М. Реакции ароматических нитросоединений. LXXIII. Взаимодействие гидридных σ -комплексов производных м-динитробензола с солями ароматических diazosоединений / Ю.М. Атрощенко, Н.И. Блохина, И.В.

- Шахкельдян, Ю.Д. Грудцын, С.С. Гитис, О.Я. Борбулевич, И.В. Блохин, А.Я. Каминский, О.В. Шишкин, В.Ф. Андрианов // *ЖОрХ.* – 2000. – Т. 36. – С. 712–719.
208. Блохина, Н.И. Реакции ароматических нитросоединений. LXXIV. Азосочетание анионных σ -аддуктов нитроаренов с ароматическими диазосоединениями. Влияние условий проведения реакции на выход нитроазобензолов / Н.И. Блохина, И.В. Шахкельдян, Ю.М. Атрощенко, Е.Н. Алифанова, С.С. Гитис, А.Я. Каминский, Д.Н. Моисеев // *ЖОрХ.* – 2001. – Т. 37. – С. 426–428.
209. Атрощенко, Ю.М., Взаимодействие анионных σ -комплексов с фенилдиазонийкатионами – путь к синтезу ароматических азосоединений / Ю.М. Атрощенко, Е.Н. Алифанова, С.С. Гитис, А.Я. Каминский // *ЖОрХ.* – 1992. – Т. 28. – С. 1896–1899.
210. Блохин, И.В. Реакции ароматических нитросоединений. LXX. Образование 10-алкокси-9-нитро-9-фенилазо-9,10-дигидроантраценов и фенилгидразонов 9,10-антрахинона в реакции анионных σ -комплексов 9-нитроантрацена с ароматическими диазосоединениями / И.В. Блохин, Ю.М. Атрощенко, С.С. Гитис, Е.Н. Алифанова, А.Я. Каминский, Ю.Д. Грудцын, Ю.А. Ефремов, В.Ф. Андрианов, Н.И. Блохина, И.В. Шахкельдян // *ЖОрХ.* – 1996. – Т. 34. – С. 1531–1536.
211. Блохин, И.В. Реакция тетрафторборатов нитрофенилдиазония с анионным σ -комплексом 9-нитроантрацена / И.В. Блохин, Ю.М. Атрощенко, А.Я. Каминский, С.С. Гитис, Ю.Д. Грудцын, Н.И. Блохина, И.В. Шахкельдян // *ЖОрХ.* – 1995. – Т. 32. – С. 637–638.
212. Алифанова, Е.Н. Реакции ароматических нитросоединений LXVII. Два пути реакции анионных σ -комплексов с ароматическими диазосоединениями / Е.Н. Алифанова, Ю.М. Атрощенко, А.Я. Каминский, С.С. Гитис, Ю.Д. Грудцын, С.Н. Насонов, Н.Н. Алехина, Л.В. Илларионова // *ЖОрХ.* – 1993. – Т. 29. – С. 1412–1418.
213. Yazdanbakhsh, M.R. Synthesis of some new azo dyes derived from 4-hydroxy coumarin and spectrometric determination of their acidic dissociation constants / M.R. Yazdanbakhsh, A. Ghanadzadeh, E. Moradi // *J. Mol. Liq.* – 2007. – Vol. 136. – P. 165–168.

214. Dedkov, Yu.M. Analysis of the vibrational spectra of o,o'-dihydroxyazo compounds (2-naphthol derivatives) / Yu.M. Dedkov, A.V. Kotov // *J. Appl. Spectrosc.* – 1971. – Vol. 14. – P. 322–325.
215. Берштейн, И.Я. Таутомерия в ряду ароматических азосоединений / И.Я. Берштейн, О.Ф. Гинзбург // *Успехи химии.* – 1972. – Т. 41. – С. 177–202.
216. Aljamali, N.M. Review in azo compounds and its biological activity / N.M. Aljamali // *Biochem. Anal. Biochem.* 2015. – Vol. 4. – P. 169–172.
217. Terrier, F. Modern nucleophilic aromatic substitution / F. Terrier // Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. – 2013. – 488 p.
218. Małkosza, M. Nucleophilic substitution of hydrogen in electron-deficient arenes, a general process of great practical value / M. Małkosza // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – Vol. 39. – P. 2855–2868.
219. Małkosza, M. Nucleophilic substitution of hydrogen in heterocyclic chemistry / M. Małkosza, K. Wojciechowski // *Chem. Rev.* – 2004. – Vol. 104. – P. 2631–2666.
220. Chupakhin, O.N. Nucleophilic Aromatic Substitution of hydrogen / O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Plas // San Diego: Academic Press, Inc. – 1994. – 367 p.
221. Noboru, O. The nitro group in organic synthesis / O. Noboru // New York: Wiley-VCH. – 2001. – 392 p.
222. Курц, А.Л. Реакции ароматического нуклеофильного замещения под действием амбидентных енолят-ионов. С- и О-арилрование К-енолята ацетоуксусного эфира пикрилгалогенидами в диметоксиэтаноле / А.Л. Курц, Д.В. Давыдов, Ю.Г. Бундель // *Вестн. МГУ Сер. 2. Хим.* – 1982. – Т. 23. – Вып. 5. – С. 483–488.
223. Давыдов, Д.В. Реакции ароматического нуклеофильного замещения с участием амбидентных енолят-ионов. Влияние строения енолят-иона на соотношение продуктов С-арилрования и О-арилрования енолят-ионов монокарбонильных и β-дикарбонильных соединений / Д.В. Давыдов, А.Л. Курц, Ю.Г. Бундель // *Вестн. МГУ Сер. 2. Хим.* – 1984. – Т. 25. – Вып. 3. – С. 292–296.
224. Курц, А.Л. Влияние катиона и растворителя на арилрование щелочных енолятов ацетоуксусного эфира производными пикриновой кислоты / А.Л. Курц,

- Д.В. Давыдов, Ю.Г. Бундель // Вестн. МГУ Сер. 2. Хим. – 1983. – Т. 24. – Вып. 4. – С. 385–389.
225. Курц, А.Л. Реакции ароматического нуклеофильного замещения с участием амбидентных енолят-ионов. Влияние катиона на направление С- и О-арилрования щелочных енолятов ацетоуксусного эфира в диметоксиэтаноле / А.Л. Курц, Г.О. Коган, Ю.Г. Бундель // Вестн. МГУ Сер. 2. Хим. – 1981. – Т. 22. – Вып. 2. – С. 186–187.
226. Thomas, L.H. Hydrogen atom behaviour imaged in a short intramolecular hydrogen bond using the combined approach of X-ray and neutron diffraction / L.H. Thomas, A.J. Florence, C.C. Wilson // *New J. Chem.* – 2009. – Vol. 33. – P. 2486–2490.
227. Boese, R. Molecular crystal structure of acetylacetone at 210 and 110 K: is the crystal disorder static or dynamic? / R. Boese, M.Yu. Antipin, D. Bläser, K.A. Lyssenko // *J. Phys. Chem. B.* – 1998. – Vol. 102. – P. 8654–8660.
228. Adeniyi, A.A. Synthesis of pyrazole derivatives and their spectroscopic properties investigated using both experimental and theoretical approaches / A.A. Adeniyi, P.A. Ajibade // *New J. Chem.* – 2014. – Vol. 38. – P. 4120–4129.
229. Kidwai, M. A New method for the synthesis of heterocycles from o-phenylenediamine / M. Kidwai, S. Saxena, R. Mohan // *J. Kor. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 49. – P. 288–291.
230. Romanelli, G.P. Recent applications of heteropolyacids and related compounds in heterocycles synthesis / G.P. Romanelli, J.C. Autino // *Mini-Reviews in Organic Chemistry.* – 2009. – Vol. 6. – P. 359–366.
231. Kaufmann, A. Über die nitrierung des chinolins und seiner mononitroderivate / A. Kaufmann, H. Hussy // *Chem. Ber.* – 1908. – Vol. 41. – P. 1735–1742.
232. Claus, A. Über nitro- und amidoderivate des chinolins / A. Claus, T. Kramer // *Chem. Ber.* – 1885. – Vol. 18. – P. 1243–1251.
233. Mallory, F.B. Furazan oxides. III. An unusual type of aromatic substitution reaction / F.B. Mallory, S.P. Varimbi // *J. Org. Chem.* – 1963. – Vol. 28. – P. 1656–1662.
234. Mallory, F.B. Furazan oxides. IV. Extensions of the scope of the haloalkoxy substitution reaction / F.B. Mallory, C.S. Wood, B.M. Hurwitz // *J. Org. Chem.* – 1964. – Vol. 29. – P. 2605–2609.

235. Albrecht, M. Solid state structures of amide-substituted 8-hydroxyquinoline derivatives / M. Albrecht, K. Witt, E. Wegelius, K. Rissanen // *Tetrahedron*. – 2000. – Vol. 56. – P. 591–594.
236. Albrecht, M. Inter- and intramolecular hydrogen bonding in amide- and urea-substituted 8-hydroxyquinoline derivatives / M. Albrecht, K. Witt, R. Fröhlich, O. Kataeva // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58. – P. 561–567.
237. Ayyangar, N.R. Partial reduction of dinitroarenes to nitroanilines with hydrazine hydrate / N.R. Ayyangar, U.R. Kalkote, A.G. Lugade, P.V. Nikrad, V.K. Sharma // *Bull. Chem. Soc. Japan*. – 1983. – Vol. 56. – P. 3159–3164.
238. Biffin, M.E.C. Pyrimidine reactions. Part XVIII. The conversion of 4-methoxy-5-nitropyrimidine into 3-amino-4-nitropyrazole by hydrazine / M.E.C. Biffin, D.J. Brown, Q. N. Porter // *J. Chem. Soc. C*. – 1968. – P. 2159–2162.
239. Bruck, P. Electron-impact-induced fragmentation of some phthalazinone derivatives / P. Bruck, J. Tamás, K. Körmendy // *Organic Mass Spectrometry*. – 1974. – Vol. 9. – P. 335–342.
240. Burgers, P.C. Collisionally induced dissociative ionization of neutral products from unimolecular ion fragmentations. 1–Neutral product structures / P.C. Burgers, J.L. Holmes, A.A. Mommers, J.E. Szulejko, J.K. Terlouw // *Organic Mass Spectrometry*. – 1984. – Vol. 19. – P. 442–447.
241. Keller, G.H. Electron-impact induced fragmentation of 2-substituted pyridines and picolines / G.H. Keller, L. Bauer, C.L. Bell // *J. Het. Chem.* – 1968. – Vol. 5. – P. 647–653.
242. Körmendy, K. Structure of pyrido[2,3-*d*]aminopyridazines, I. Separation and structure proof of the isomeric monochloro compounds prepared by hydrolysis of 5,8-dichloropyrido[2,3-*d*]pyridazine / K. Körmendy, T. Kovács, J. Szulágyi, F. Ruff, I. Kövesdi // *J. Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae*. – 1981. – Vol. 108. – P. 167–182.
243. Pearl, I.A. Derivatives of picramic acid and some of their rearrangements / I.A. Pearl, W.M. Dehn // *J. Am. Chem. Soc.* – 1938. – Vol. 60. – P. 925–927.
244. Desai, N.C. Synthesis, characterization and antimicrobial screening of quinoline based quinazolinone-4-thiazolidinone heterocycles / N.C. Desai, A.M. Dodiya // *Arab. J. Chem.* – 2014. – Vol. 7. – P. 906–913.

245. Kouznetsov, V.V. Synthesis and antifungal activity of diverse C-2 pyridinyl and pyridinylvinyl substituted quinolines / V.V. Kouznetsov, C.M. Meléndez Gómez, M.G. Derita, L. Svetaz, E. del Olmo, S.A. Zacchino // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20. – P. 6506–6512.
246. Musiol, R. Antifungal properties of new series of quinoline derivatives / R. Musiol, J. Jampilek, V. Buchta, L. Silva, H. Niedbala, B. Podeszwa, A. Palka, K. Majerz-Maniecka, B. Oleksynd, J. Polanski // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 3592–3598.
247. Nakamoto, K. Synthesis and evaluation of novel antifungal agents-quinoline and pyridine amide derivatives / K. Nakamoto, I. Tsukada, K. Tanaka, M. Matsukura, T. Haneda, S. Inoue, N. Murai, S. Abe, N. Ueda, M. Miyazaki, N. Watanabe, M. Asada, K. Yoshimatsu, K. Hata // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 4624–4626.
248. Fang, Y.-M. Synthesis, antifungal activity, and SAR study of some new 6-perfluoropropanyl quinoline derivatives / Y.-M. Fang, R.-R. Zhang, Z.-H. Shen, H.-K. Wu, C.-X. Tan, J.-Q. Weng, T.-M. Xu, X.-H. Liu // *J. Het. Chem.* – 2017. – Vol. 55. – P. 240–245.
249. Nagargoje, A.A. Quinoline based monocarbonyl curcumin analogues as potential antifungal and antioxidant agents: synthesis, bioevaluation and molecular docking study / A.A. Nagargoje, S.V. Akolkar, M.M. Siddiqui, D.D. Subhedar, J.N. Sangshetti, V.M. Khedkar, B.B. Shingate // *Chem. Biodiversity.* – 2020. – Vol. 17. – P. e1900624.
250. Талисманов, В.С. Синтез и фунгицидная активность 4-(азол-1-илметил)-2-алкил-2-арил-1,3-диоксоланов / В.С. Талисманов, С.В. Попков // *Агрохимия.* – 2007. – №5. – С. 53–57.
251. Kelly, S.L. An old activity in cytochrome P450 superfamily (CYP51) and a new story of drugs and resistance / S.L. Kelly, D.C. Lamb, M. Cannieux // *Biochem. Soc. Trans.* – 2001. – Vol. 29. – P. 122–128.
252. Bossche, H.V. Biochemical targets for antifungal azole derivatives: hypothesis on the mode of action / H.V. Bossche // *Current topics in medicinal mycology*, vol. 1; New York: Shpringer-Verlag. – 1985. – P. 313–351.
253. Хаскин, Б.А. Механизм действия системных фунгицидов / Б.А. Хаскин // *ЖВХО.* – 1988. – №6. – С. 698–708.

254. Андреева, Е.И. Методические рекомендации по определению фунгицидной активности новых соединений / Е.И. Андреева, Т.С. Пронченко, К.Ф. Смирнова // Черкассы: ВНИИ хим. средств защиты раст., Отд-ние НИИТЭхима, – 1984. – 33 с.
255. Гольшин, М.Н. Фунгициды в сельском хозяйстве / М.Н. Гольшин. – М.: Колос. – 1970. – 184 с.
256. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick // Acta Cryst. Sec. C. – 2015. – C71. – P. 3–8.
257. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R.G. Parr // Phys. Rev. B. – 1988. – Vol. 37. – P. 785–789.
258. Stephens, P.J. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields / P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch // Phys. Chem. – 1994. – Vol. 98. – P. 11623–11627.
259. Schäfer, A. Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr / A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs // J. Chem. Phys. – 1994. – Vol. 100. – P. 5829–5835.
260. Granovsky, A.A. Firefly version 7.1.G [Электронный ресурс] / А.А. Granovsky // Режим доступа: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>.
261. Вайсбергер, А. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки / А. Вайсбергер, Э. Проскауэр, Дж. Риддик, Э. Тупс; пер. с англ. – М.: Издательство иностранной литературы. – 1958. – 518 с.
262. Теренин, В.И. Практикум по органической химии / В.И. Теренин, М.В. Ливанцов, Л.И. Ливанцова, Е.Д. Матвеева, П.В. Ивченко, И.Э. Нифантьев. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2015. – 571 с.
263. SAINT, Version 7.56a and SADABS Version 2008/1. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. – 2008.
264. Sosič, I. Development of new cathepsin B inhibitors: combining bioisosteric replacements and structure-based design to explore the structure–activity relationships of nitroxoline derivatives / I. Sosič, B. Mirković, K. Arenz, B. Štefane, J. Kos, S. Gobec // J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 56. – P. 521–533.
265. Claus, A. CLXVII. Meta-ana-Dinitro-ortho-oxychinolin / A. Claus, E. Dewitz // J. Prakt. Chem. – 1896. – Vol. 53. – P. 532–548.