

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ
ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Сколяпова Александрина Дмитриевна

Синтез фторированных по бензольному кольцу аминохинолинов

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
к. х. н., доцент
Селиванова Галина Аркадьевна

Новосибирск 2018

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Синтез фторированных аминохинолинов	10
1.1 Синтез фторсодержащих хинолинов	10
1.2 Синтез фторированных нитрохинолинов и их восстановление в аминохинолины ...	11
1.2.1 Введение нитрогруппы в бензольный фрагмент хинолинового остова на стадии конденсации	11
1.2.1.1 Реакция Скраупа и подобные конденсации	11
1.2.1.2 Конденсация 3-амино-2-(нитрофторхлорбензоил)акрилатов	13
1.2.2 Введение нитрогруппы в пиридиновый фрагмент хинолинового остова на стадии конденсации	14
1.2.3 Нитрование фторированных хинолинов	16
1.2.4 Нитрование фторированных 4-гидроксихинолинов	19
1.2.5 Фторирование нитрохинолинов	20
1.2.6 Восстановление фторированных нитрохинолинов	21
1.3 Синтез фторированных аминохинолинов нуклеофильным замещением галогена с сохранением атомов фтора	25
1.3.1 Получение аминохинолинов по пиридиновому фрагменту	25
1.3.2 Получение фторсодержащих аминохинолинов по бензольному фрагменту	30
1.4. Синтез фторированных аминохинолинов нуклеофильным замещением атомов фтора	32
1.4.1 Взаимодействие с незаряженными N-центрированными нуклеофилами	32
1.4.2 Взаимодействие с заряженными N-центрированными нуклеофилами	37
1.5. Специфические методы синтеза фторированных аминохинолинов	40
1.5.1 Перегруппировка Гофмана	40
1.5.2 Сборка в одну стадию	41
Глава 2 Синтез фторированных по бензольному кольцу хинолинов и 2-хлорхинолинов ..	43
2.1 Синтез фторированных анилинов с незамещенным орто-положением относительно аминогруппы	43
2.2 Синтез фторированных 2-хлорхинолинов	45
2.3 Синтез фторированных хинолинов	47

Глава 3. Взаимодействие фторированных 2-хлорхинолинов с аммиаком.....	48
3.1 Реакции с жидким аммиаком.....	48
3.2 Реакции с водным аммиаком.....	51
3.3 Квантовохимические расчеты реакций фторированных 2-хлорхинолинов с аммиаком.....	54
Глава 4. Синтез фторированных нитрохинолинов и их последующее восстановление.....	58
4.1 Нитрование дифторхинолинов.....	58
4.2 Нитрование хинолинов, содержащих более двух атомов галогенов в бензольном фрагменте.....	62
4.3 Образование нитрохинолинолов.....	65
4.4 Восстановление фторированных нитрохинолинов в аминохинолины.....	66
Экспериментальная часть.....	68
Взаимодействие фторированных хлоранилина и ацетанилидов с цинком (типовая методика).....	70
Получение анилидов коричной кислоты (типовая методика).....	71
Получение фторированных хинолин-2-онов (типовая методика).....	74
Получение фторированных 2-хлорхинолинов (типовая методика).....	75
Получение фторированных хинолинов (типовая методика).....	77
Взаимодействие фторированных 2-хлорхинолинов с жидким аммиаком (типовая методика).....	78
Взаимодействие фторированных 2-хлорхинолинов с водным аммиаком (типовая методика).....	85
Реакции хинолинов с нитрующими системами.....	87
Получение нитрохинолинолов.....	92
Восстановление нитрохинолинов в аминохинолины.....	94
Выводы.....	97
Список сокращений.....	99
Список литературы.....	100
Приложение 1.....	109

Введение

Актуальность темы исследования. Фторированные хинолины привлекают внимание исследователей, как предшественники в синтезе различных биологически активных соединений [1-3]. Наличие атомов фтора, помимо его возможного специфического влияния на биоактивность [4-6], открывает широкие перспективы для функционализации хинолинового фрагмента реакциями нуклеофильного замещения. Присутствие аминогруппы во фторированном хинолиновом остове позволяет легко вводить его в структуру более сложных молекул и оставляет возможность для гетероциклизации и азосочетания. В свою очередь введение модифицированной аминогруппы позволяет объединять хинолиновый фрагмент с различными фармакофорными блоками [7]. Авторы абсолютного большинства статей и патентов последнего десятилетия, рассмотренных в литературном обзоре, используют фторированные аминохинолины для получения фармакологически активных веществ. Новые исследования ориентированы на установление связи структура-активность, и выявление структурных особенностей фторированных аминохинолинов, улучшающих свойства лекарственных средств [8]. Разработка методов направленного синтеза фторированных аминохинолинов, с заданными положениями атомов фтора и аминогруппы, является **актуальной задачей**.

Степень разработанности темы. В зависимости от расположения атомов фтора и аминогруппы в хинолиновом остове использованы несколько стратегий синтеза фторированных аминохинолинов. Эти подходы позволяли получать, главным образом, монофторированные аминохинолины и не носили общего характера, что в первую очередь определялось малой доступностью фторированных хинолинов.

Привлекательным способом синтеза фторированных аминохинолинов является получение их последовательным нитрованием фторированных субстратов и восстановлением нитрохинолинов. Применимость данного подхода определяется возможностью синтеза фторированных нитрохинолинов. Для ряда монофторхинолинов разработаны методики нитрования, позволяющие получать нитропродукты с хорошими выходами [5, 9]. Однако, известен лишь единственный пример нитрования дифторхинолина [10]. Пригодность метода для получения более фторированных аналогов не изучалась.

Присутствие нескольких атомов фтора в хинолиновом остове делает существенно более легкой и потенциально более разнообразной функционализацию хинолинов. Основой одного из общих подходов к ее решению является использование наиболее характерного свойства этих соединений – легкости взаимодействия с нуклеофильными реагентами. При действии аммиака на перфторированный хинолин замещаются атомы фтора в положениях 2 и 4 [11-13]. При действии азотцентрированных незаряженных нуклеофилов на полифторированные по

бензольному кольцу хинолины замещаются атомы фтора в бензольном кольце [14], в случае же заряженных азотцентрированных нуклеофилов, помимо замещения атома фтора в бензольном фрагменте [15, 16] обнаружено присоединение нуклеофила по пиридиновому фрагменту [15].

Ранее синтезы полифторированных хинолинов были многостадийными и трудоемкими. В нашей лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций НИОХ СО РАН разработан короткий путь к полифторированным по бензольному кольцу 2-хлорхинолинам, где в качестве исходных базовых соединений использованы полифторированных анилины с незамещенным по отношению к аминогруппе *орто*-положением [17].

Превращения ди- и полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов ранее не изучали. При действии азотцентрированных нуклеофилов можно ожидать как замещения атомов фтора в бензольном фрагменте, так и замещение атома хлора в пиридиновом фрагменте.

Изучение факторов, определяющих конкуренцию двух направлений нуклеофильной атаки ди- и полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов, необходимо для создания предсказательной основы направленной функционализации подобных соединений.

В зависимости от положения атомов фтора и аминогруппы в хинолиновом остове задача получения аминохинолинов заданного строения становится нетривиальной и требует индивидуального подхода. Для достижения цели можно использовать различные пути, например, сначала получить хинолин и последовательно вводить в него атомы фтора и аминогруппу, но это долгий и трудоемкий метод.

Цель и задачи работы. В свете вышесказанного развитие методов синтеза фторированных аминохинолинов является целью данной работы.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- 1) Синтез фторированных анилинов с незамещенным *орто*-положением относительно аминогруппы, предшественников хинолинов и 2-хлорхинолинов;
- 2) Синтез фторированных по бензольному кольцу хинолинов и 2-хлорхинолинов как ранее известных, так и новых;
- 3) Исследование аммонолиза фторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов жидким и водным аммиаком с целью получения новых фторированных аминохинолинов и установления факторов, определяющих конкуренцию двух направлений нуклеофильной атаки - по бензольному или пиридиновому фрагментам, с привлечением квантово-химических расчетов;
- 4) Исследование превращений фторированных по бензольному кольцу хинолинов и 2-хлорхинолинов при действии нитрующих систем: смеси концентрированных азотной и серной кислот, смеси фторида бора и концентрированной азотной кислоты в сульфолане, нитрата натрия в серной кислоте и нитрата натрия в олеуме;

5) Восстановление фторированных по бензольному кольцу нитрохинолинов с получением аминокхинолинов, недоступных нуклеофильным замещением галогенов.

Методология и методы исследования. Для достижения поставленных задач использовалась отработанная методология, включающая систематическое исследование реакционной способности фторированных по бензольному кольцу хинолинов и 2-хлорхинолинов в отношении нитрующих агентов, а также 2-хлорхинолинов в отношении азотцентрированного нуклеофила - аммиака. Применялись методы химического эксперимента, методы индивидуализации химических соединений (тонкослойная и колоночная хроматография, кристаллизация, сублимация, экстракция), физико-химические методы установления структуры и свойств химических соединений (спектроскопии ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , включая гетероядерные (^1H - ^{13}C) корреляции, а также ультрафиолетовая, инфракрасная спектроскопия, рентгеноструктурный анализ (РСА), масс-спектрометрия, элементный анализ). Строение интермедиатов и энергия активации реакции полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов с аммиаком исследованы квантово-химически.

Научная новизна работы. Впервые изучено взаимодействие полифторированных 2-хлорхинолинов (четырёх известных: 5,7-дифтор-2-хлорхинолина, 5,6,8-трифтор-2-хлорхинолина, 5,7,8-трифтор-2-хлорхинолина, 5,6,7,8-тетрафтор-2-хлорхинолина, и трёх неизвестных: 6,8-дифтор-2-хлорхинолина, 6,7-дифтор-2-хлорхинолина и 5,7-дифтор-2,6-дихлорхинолина) с азотцентрированным нуклеофилом, в качестве которого использовали водный и жидкий аммиак, что позволило улучшить выходы известных ранее аминокхинолинов и получить новые фторированные по бензольному кольцу 2-замещённые хинолины. При переходе от жидкого аммиака к водному аммиаку для изученных субстратов возрастает доля продуктов аминодехлорирования относительно продуктов аминодифторирования. Для 6,8-дифтор-2-хлорхинолина выявлена смена преимущественного замещения атома фтора с образованием 8-амино-6-фтор-2-хлорхинолина на замещение хлора с образованием в качестве основного продукта 2-амино-6,8-дифторхинолина. Экспериментально наблюдаемая ориентация замещения галогена на аминогруппу согласуется с рассчитанными методом DFT с функционалами B3LYP и CAM-B3LYP энергиями активации реакций фторсодержащих 2-хлорхинолинов с аммиаком, что указывает на кинетический контроль исследованных реакций. Результаты расчетов воспроизводят найденные закономерности влияния числа атомов фтора, а также их взаимного расположения в бензольном фрагменте на направление реакции.

Впервые изучены превращения четырнадцати ди- и полифторированных по бензольному кольцу хинолинов и 2-хлорхинолинов при действии нитрующих систем. Установлено, что образуются 5-нитро и/или 8-нитропродукты, если исходный хинолин не имеет заместителей в

этих положениях. Параллельно происходит окисление исходных соединений до хинолиновой кислоты и пиридинкарбонowego ангидрида. Также зафиксировано замещение фтора в *орто*-положении к нитрогруппе, с образованием гидроксинитрохинолинов, доля которых с увеличением времени реакции возрастает.

При наличии атомов фтора одновременно в положениях 5 и 8 изученных хинолинов нитропродукты не образуются, и фиксируются только продукты окисления.

Теоретическая и практическая значимость работы. Фундаментальная ценность работы заключается в систематическом исследовании влияния количества и расположения атомов фтора в бензольном фрагменте на процессы электрофильного присоединения и нуклеофильного замещения атома галогена. Практическая ценность - в разработке методик синтеза фторированных по бензольному фрагменту аминокхинолинов и получение широкого ряда представителей этого класса соединений.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлена конкуренция двух направлений нуклеофильной атаки – замещение атома фтора в бензольном фрагменте или атома хлора в пиридиновом фрагменте, в зависимости от количества и местоположения атомов фтора во фторированных 2-хлорхинолинах при действии водного или жидкого аммиака. Установлено, что 5,7-дифтор-2-хлорхинолин, 5,6,8-трифтор-2-хлорхинолин и 5,7,8-трифтор-2-хлорхинолин образуют преимущественно продукты замещения атома хлора, а 5,7-дифтор-2,6-дихлорхинолин, 5,6,7,8-тетрафтор-2-хлорхинолин и 6,7-дифтор-2-хлорхинолин – продукты замещения атомов фтора из различных положений бензольного кольца.

2. При переходе от жидкого аммиака к водному аммиаку для всех изученных субстратов возрастает доля продуктов аминодехлорирования относительно продуктов аминодифторирования. Для 6,8-дифтор-2-хлорхинолина выявлена смена преимущественного замещения фтора с образованием 8-амино-6-фтор-2-хлорхинолина на замещение хлора с образованием в качестве основного продукта 2-амино-6,8-дифторхинолина.

3. Показано, что экспериментально наблюдаемая региоселективность аммонолиза согласуется с квантово-химическими расчетами (используемые методы DFT B3LYP и CAM-B3LYP, с базисным набором 6-31+G*) путей замещения галогена на аминокгруппу при взаимодействии фторированных 2-хлорхинолинов с аммиаком.

4. Установлено, что при действии нитрующих систем на полифторированные по бензольному кольцу хинолины и 2-хлорхинолины образуются 5-нитро и/или 8-нитропродукты, если исходный хинолин не имеет заместителей в эти положениях. Увеличение количества атомов галогенов в бензольном фрагменте сопровождается уменьшением выходов

нитрохинолинов. В противном случае нитропродукты не образуются, происходит окисление исходных соединений до пиридиновой кислоты и пиридинкарбонового ангидрида.

5. Практически для всех субстратов в условиях нитрования зафиксировано образование гидросинитрохинолинов в результате замещения фтора в *орто*-положении к нитрогруппе, доля которых с увеличением времени реакции возрастает.

6. Восстановлением фторированных по бензольному кольцу нитрохинолинов получены аминокхинолины, недоступные нуклеофильным замещением галогенов.

Степень достоверности результатов и апробация работы. Структура всех новых соединений достоверно установлена спектральными методами, для ряда структур получены данные РСА. По теме диссертации опубликовано 2 статьи в рецензируемых международных журналах, а также результаты работы апробированы на следующих российских и международных конференциях: «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2014), третья Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014), молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2015), конференция «Химия фтора» (Томск, 2015), международный конгресс по химии гетероциклических соединений КОСТ-2015 (Москва, 2015), конференция «Успехи химии гетероциклических соединений» ОргХим-2016 (Репино, Санкт-Петербург), школа-конференция молодых учёных с международным участием «V Научные чтения» (Иркутск, февраль 2017), Всероссийская Байкальской школа-конференции по химии (Иркутск, май 2017), Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии-2017» (Новосибирск, 2017), молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2018).

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 112 страницах машинописного текста, содержит 72 схемы, 6 рисунков, 10 таблиц. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения полученных результатов (Главы 2-4), экспериментальной части, выводов, списка сокращений, списка литературы (102 литературных источника) и приложения. Список использованной в тексте работы нумерации химических соединений расположен в приложении.

Литературный обзор охватывает литературу, посвященную синтезу фторированных аминокхинолинов двумя наиболее удобными методами, – аминокдегалогенированием галогенированных хинолинов и восстановлением фторированных нитрохинолинов. Поскольку применимость этих двух методов определяется доступностью предшественников, в обзоре также рассматривается синтез фторированных хинолинов, в том числе 2-хлорхинолинов, и их нитропроизводных.

Все эксперименты, хроматографическое разделение реакционных смесей, индивидуализация новых продуктов и получение монокристаллов для РСА, структурная идентификация продуктов с использованием спектральных данных осуществлены соискателем. Помимо экспериментальной работы проведено изучение оригинальной литературы и оформлен обзор существующих способов получения фторированных аминокинолинов. Квантовохимические расчёты выполнены соискателем в сотрудничестве с Т.Ф. Богдановой. Регистрация спектров (ЯМР, ИК, УФ, МС и ГХ/МС) осуществлена сотрудниками ЛФМИ НИОХ СО РАН на базе Химического сервисного центра СО РАН, данные элементного анализа получены сотрудниками лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН.

Огромную и искреннюю благодарность автор выражает научному руководителю к. х. н., доценту Селивановой Галине Аркадьевне за приобретенные в ходе выполнения работы знания и опыт, а также всестороннюю помощь, поддержку, участие и заботу.

Автор благодарит сотрудников автоклавного отделения и лично Родионова Владимира Ивановича за содействие в выполнении синтезов в среде жидкого и водного аммиака; сотрудников Химического исследовательского центра коллективного пользования СО РАН и лично Сальникову Ольгу Иосифовну и Каракай Дарью Александровну за выполнение ГХ-МС экспериментов, Веру Васильевну Кандаурову и Анну Борисовну Скорову за регистрацию ЯМР спектров; сотрудников ЛМА за проведение элементного анализа полученных соединений; сотрудников бывшей группы квантовой химии: Богданову Татьяну Фоминичну, Береговую Ирину Владимировну и Щеголеву Людмилу Николаевну за помощь в проведении и интерпретации результатов квантовохимических расчетов; Пешкова Романа Юрьевича и Ельцова Илью Владимировича за регистрацию ЯМР спектров на базе НГУ; Багрянскую Ирину Юрьевну за рентгеноструктурные исследования. Также автор выражает признательность всем коллегам, которые как-либо были задействованы в этой работе.

Автор глубоко признательна всему коллективу лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакции. Отдельно автор благодарит ныне покойного Виталия Давидовича Штейнгарца, который стал для автора образцом настоящего ученого, за формирование взглядов на научную деятельность, Гурскую Ларису Юрьевну за обучение основам научно-исследовательской работы, Евгения Викторовича Третьякова за содействие и организацию комфортных условий для работы и Пантелееву Елену Валерьевну, Пешкова Романа Юрьевича и Трошкову Надежду Михайловну за проявленное участие, полезные советы и дружескую атмосферу.

Также автор очень благодарна своим маме, бабушке и друзьям, которые поддерживали ее во время осуществления данной работы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 14-03-00108).

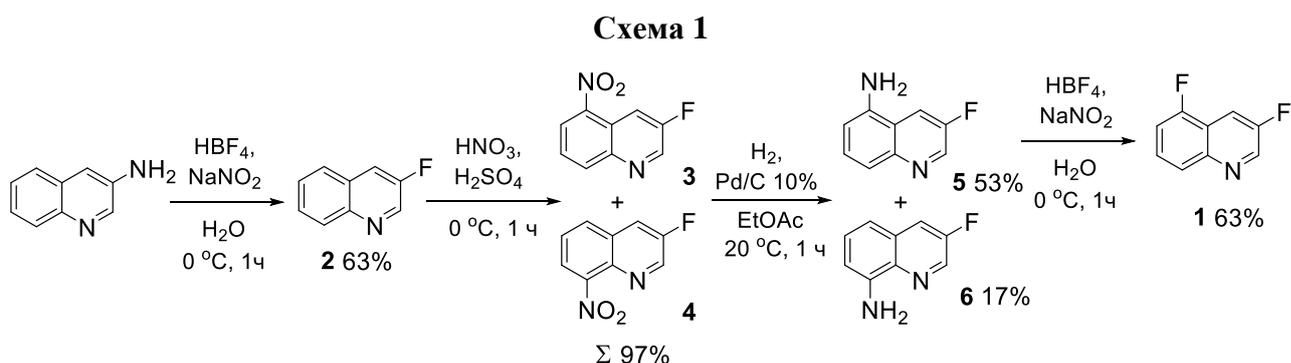
Глава 1. Синтез фторированных аминохинолинов

Прежде чем приступить к анализу способов получения фторированных аминохинолинов необходимо сказать несколько слов о синтезе фторхинолинов, поскольку далее они будут рассматриваться в качестве исходных соединений, в то же время подход к ним зачастую является трудоемким и многостадийным.

Хинолины, содержащие атомы фтора как в пиридиновом, так и в бензольном фрагменте остова можно получать в одну стадию (например, реакция Скраупа и ее модификации) из подходящих ароматических аминов. Такой подход является наиболее общим и универсальным, более подробно он описан в главе 1.2.1, где рассматривается получение фторированных нитрохинолинов. Введение фтора в уже полученный хинолиновый остов возможно реакцией Шимана, нуклеофильным замещением атомов хлора или брома, или прямым фторированием.

1.1 Синтез фторсодержащих хинолинов

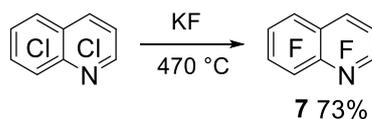
Изложение начнем с описания получения 3,5-дифторхинолина (**1**), ключевым моментом которого является реакция Шимана (схема 1) [10]. Так из 3-аминохинолина разложением борфторида хинолиндиазония получали 3-фторхинолин (**2**), который нитровали, получая смесь 5-нитро- (**3**) и 8-нитро- (**4**) продуктов в соотношении 3:1. Смесь изомеров **3** и **4** восстанавливали и после разделения получали в индивидуальном виде 5-амино- (**5**) и 8-амино- (**6**) 3-фторхинолины. Далее хинолин **5** снова вводили в реакцию Шимана и получали целевое соединение **1**.



Реакцию Шимана довольно редко используют для синтеза монофтор- и дифторхинолинов. Для получения же более фторированных аналогов этот подход совсем непродуктивен.

Широко известен метод синтеза полифтораренов из полихлорированных ароматических соединений нуклеофильным замещением хлора на фтор под действием фторидов щелочных металлов [18]. Этот метод особенно важен для получения перфторхинолина **7** (схема 2) [19], поскольку информация о получении этого хинолина другими методами отсутствует.

Схема 2



Иной подход использовал Чемберс, применявший в своих работах молекулярный фтор для прямого фторирования хинолинов [20,21]. Полученные им данные свидетельствуют, что прямое фторирование – крайне неселективный метод. Практически во всех случаях атомы фтора вводятся только в бензольный фрагмент. Основными продуктами являются изомерные монофторированные хинолины, которые, как отмечают авторы, трудно разделимы. Таким образом, этот метод также не эффективен для получения полифторированных хинолинов.

В конечном счете самым распространенным и универсальным методом синтеза фторхинолинов является конденсация уже фторированных соединений в хинолин, что показано ниже на примере получения фторированных нитрохинолинов.

1.2 Синтез фторированных нитрохинолинов и их восстановление в аминоксины

Удобным подходом к синтезу первичных ароматических аминов, и в частности аминоксинов, является восстановление нитросоединений. Нитрогруппу можно вводить в уже имеющийся хинолиновый остов действием нитрующих агентов или на стадии формирования пиридинового фрагмента хинолина, если она содержится в одном из реагентов.

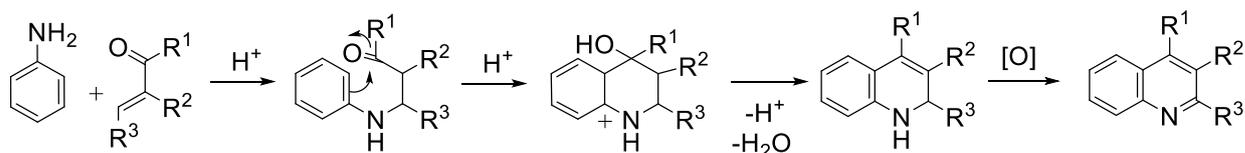
1.2.1 Введение нитрогруппы в бензольный фрагмент хинолинового остова на стадии конденсации

1.2.1.1 Реакция Скраупа и подобные конденсации

Получение фторхинолинов, содержащих нитрогруппу в бензольном фрагменте, возможно в одну стадию методом Скраупа. Исходными соединениями в этом случае являются фторированные нитроанилины.

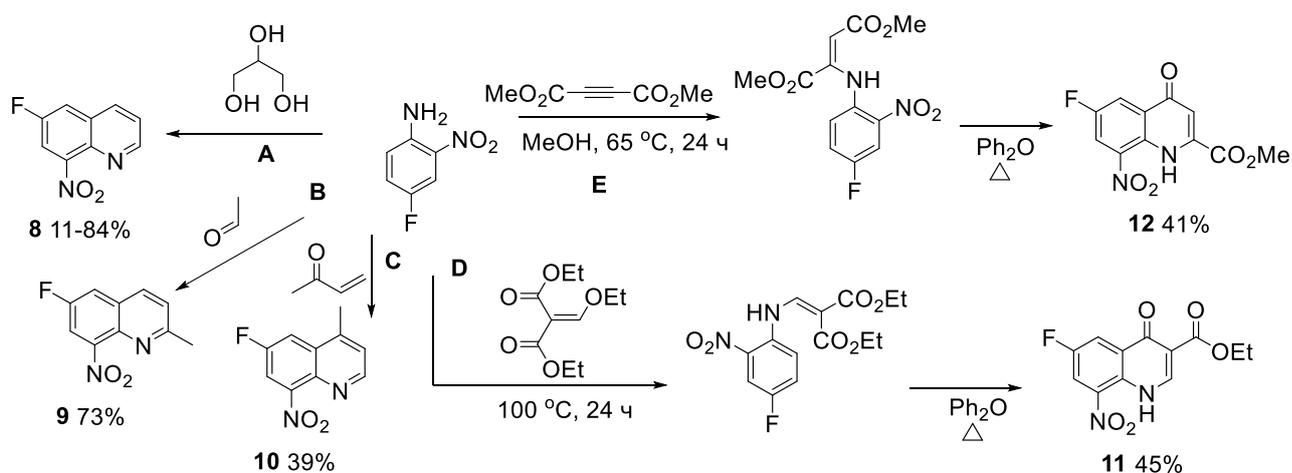
Общий механизм реакции Скраупа приведен на схеме 3 и включает в себя образование продукта присоединения акролеина к анилину, внутримолекулярную электрофильную циклизацию с последующими дегидратацией и окислением.

Схема 3



Этим методом получают 8-нитро-6-фторхинолин (**8**). Первые упоминания о синтезе хинолина **8** методом Скраупа относятся к середине 20 века, и до сих пор этот метод остается основным. В работе 1948 г [22] сообщается о синтезе хинолина **8** из глицерина и 4-фтор-2-нитроанилина нагреванием в серной кислоте в течение 4.5 ч с выходом 62% (схема 4, путь А). В качестве окислителя применяли As_2O_5 . Значительное увеличение загрузок реагентов привело к падению выхода до 46% [23]. Выход хинолина **8** при использовании в качестве окислителя I_2 (образуется *in situ* из NaI), составил 40% [24], 4-нитрофенола - 11% [25], 3-нитробензосульфоната натрия (*m*-НБСКNa) - 68% [26] и 84% [27].

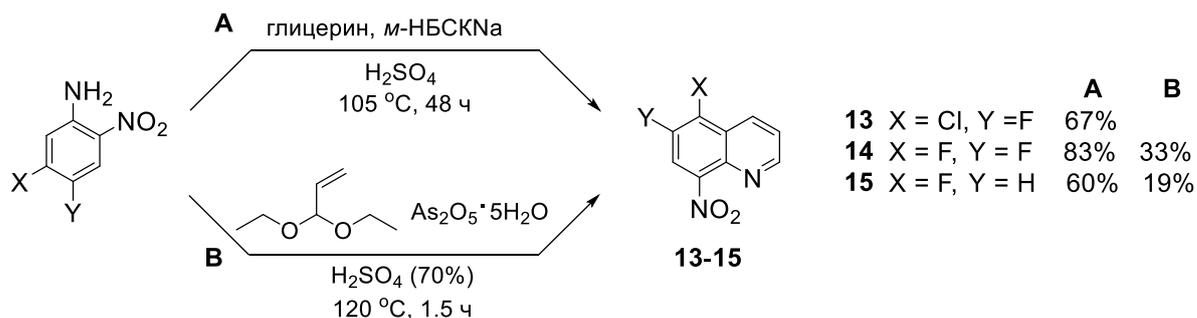
Схема 4



Замена глицерина на α,β -непредельные карбонильные соединения позволяет получать модифицированные по пиридиновому фрагменту хинолины. Так конденсацией с ацетальдегидом получали 2-метил-8-нитро-6-фторхинолин (**9**) с выходом 73% (схема 4, путь В) [28]. Конденсацией 4-фтор-2-нитроанилина и винилметилкетона по реакции Дебнера-Миллера получали 4-метил-8-нитро-6-фторхинолин (**10**) с выходом 39% (схема 4, путь С) [29]. Действием диэтил-2-(этоксиметелен)малоната (схема 4, путь D) по реакции Голда-Якобса получали хинолин **11** с выходом 45% [30], а действием диметилацетилендикарбоксилата (схема 4, путь E) - хинолин **12** с выходом 41% [31].

В патенте [27] сообщалось о синтезе 6-фтор-5-хлор (**13**), 5,6-дифтор- (**14**) и 5-фтор- (**15**) 8-нитрохинолинов с хорошими выходами (схема 5, путь А). Конденсация с глицерином проводилась продолжительное время, а в качестве окислителя использовали *m*-НБСКNa. В недавней работе [32] для синтеза нитрохинолинов **14** и **15** использовали диэтилацеталь акролеина, в качестве окислителя выступал As_2O_5 , а реакцию проводили 1.5 ч (схема 5, путь В). Помимо этого, загрузки реагентов были в 10 раз больше. Совокупность этих факторов привела к падению выхода хинолинов **14** с 83% до 33%, а **15** с 60% до 19%. Хинолины **14** и **15** также получали конденсацией с глицерином, генерируя окислитель *in situ* из NaI, но их выходы в работе [33] не приведены.

Схема 5

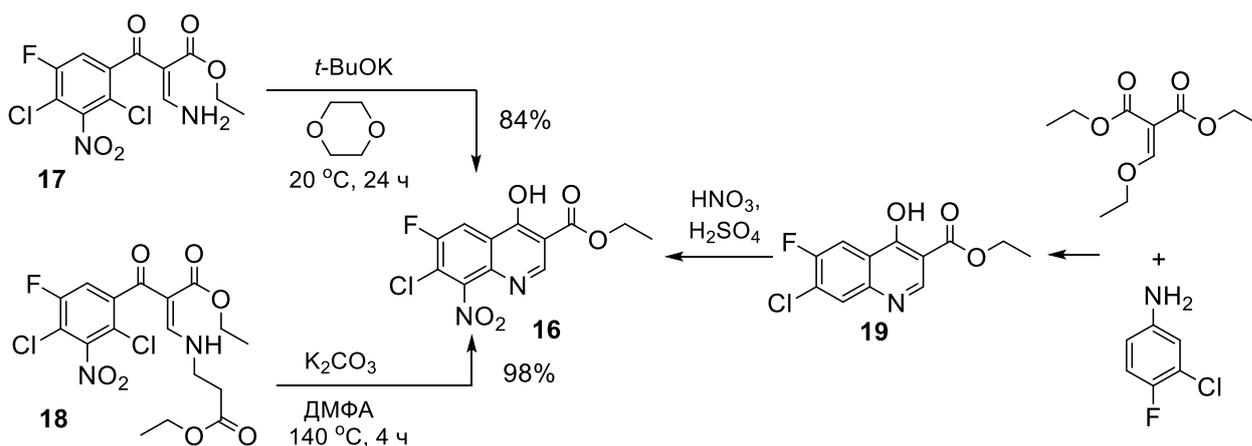


На основании представленных данных можно полагать, что для синтеза фторированных нитрохинолинов реакцией Скраупа предпочтительно использовать систему глицерин/*мета*-нитробензолсульфокислота (*м*-НБСК). Этот метод позволяет получать с хорошими выходами хинолины, содержащие в бензольном фрагменте нитрогруппу и один или два атома фтора.

1.2.1.2 Конденсация 3-амино-2-(нитрофторхлорбензоил)акрилатов

Для получения этил 4-гидрокси-8-нитро-6-фтор-7-хлорхинолин-3-карбоксилата (**16**) в патенте [34] предложена конденсация аминокрилата **17** под действием основания *t*-BuOK в диоксане при комнатной температуре (схема 6). Что позволило получить продукт **16** в одну стадию с выходом 84%. Конденсация *N*-замещенного аминокрилата **18** в ДМФА при 140 °C приводит к хинолину **16** с выходом 98%. Наличие нитрогруппы в *орто*-положении к атому хлора в исходных аминокрилатах способствует нуклеофильному замещению галогена, а катализ сильным основанием позволяет проводить его в мягких условиях.

Схема 6



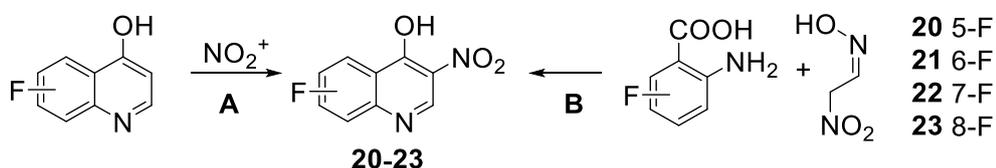
Соединение **16** также получали способом, ключевой стадией которого является нитрование хинолинового остова [35]. В качестве исходного соединения использовали 4-фтор-3-хлоранилин, который конденсировали с диэтиловым эфиром 2-(этоксиметелен)малоната и получали 6-фторхинолин **19**, который действием смеси серной и азотной кислот нитруется по положению 8. Выход нитрохинолина **16** в работе [35] не приведен, и мы полагаем, что он

значительно меньше, чем в описанных выше методиках, поскольку помимо хинолина **16**, вероятно, образуется 5-нитропродукт.

1.2.2 Введение нитрогруппы в пиридиновый фрагмент хинолинового остова на стадии конденсации

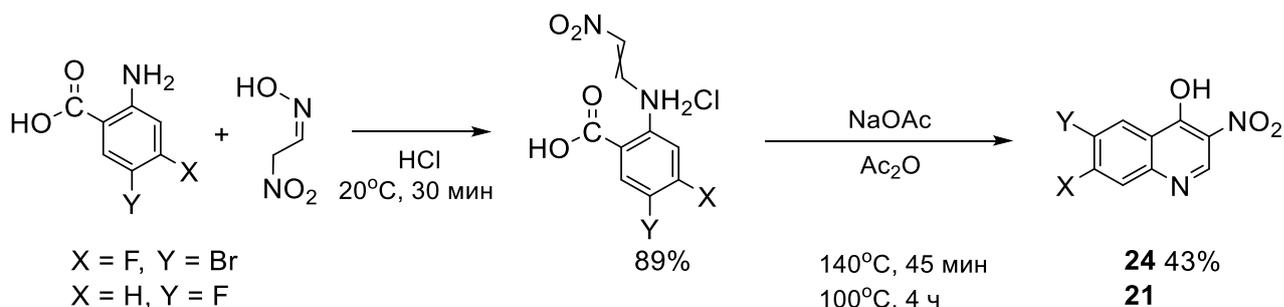
Помимо нитрования уже сформированного остова (схема 7, путь А), что будет рассмотрено ниже, фторированные 3-нитрохинолины можно получать конденсацией метаэносовой кислоты с фторированными антралиловыми кислотами по реакции Ниментовского (схема 7, путь В). Так в работе [36] упоминается, что получены все монофторированные по бензольному фрагменту 4-гидрокси-3-нитрохинолины **20-23**, но не уточняется каким из двух методов (пути А или В). Описание синтеза и выходы хинолинов **20-23** в работе не приведены.

Схема 7



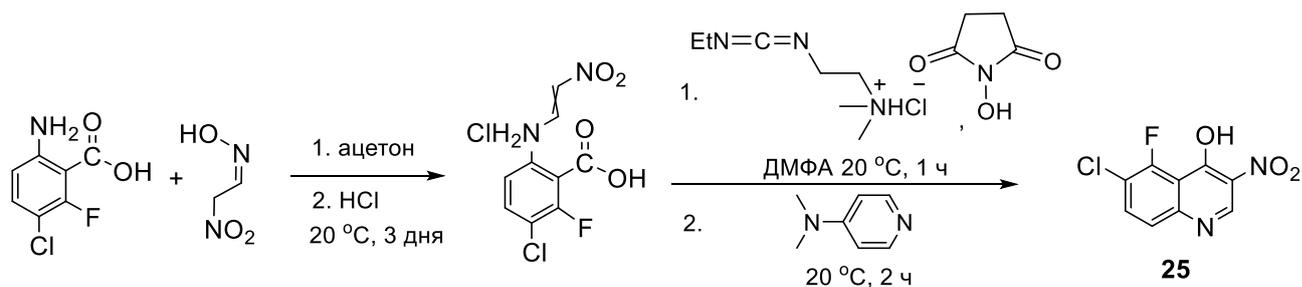
Конденсация с метаэносовой кислотой применяется в патентах Novartis для получения 6-бром-7-фтор- (**24**) [37-39] и 6-фтор- (**21**) 4-гидрокси-3-нитрохинолинов [40] (схема 8). Конденсацию ведут в 2 стадии, выделяя промежуточные продукты – производные нитровиниламинобензойных кислот. Для хинолина **24** выход составил 38% (на 2 стадии).

Схема 8



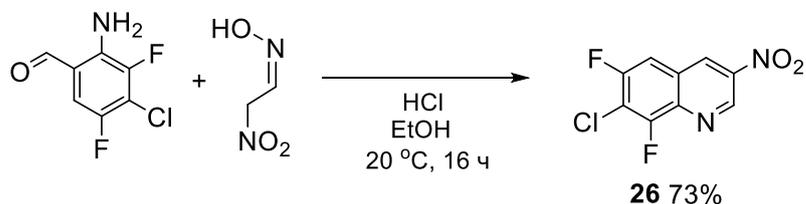
По аналогичной схеме получали 4-гидрокси-3-нитро-5-фтор-6-хлорхинолин (**25**) [41]. Но на стадии внутримолекулярной конденсации активировали карбонильную группу комбинацией гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) и N-гидроксисукцинимидом (схема 9), что позволило осуществить реакцию при комнатной температуре. К сожалению, выходы продуктов в патенте [41] не приведены.

Схема 9



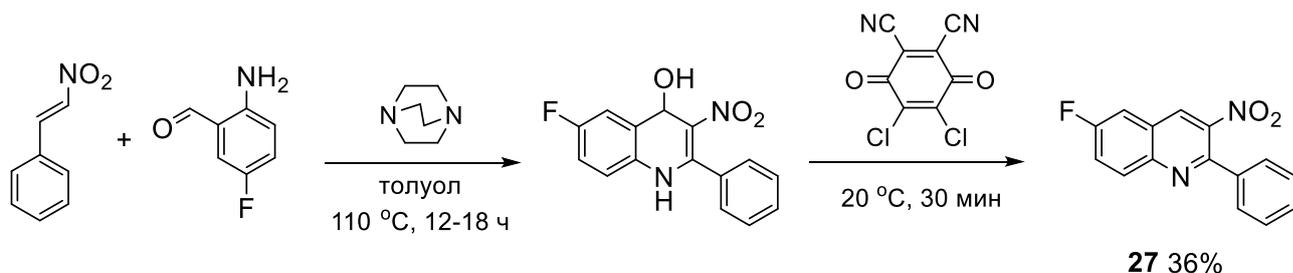
Вместо антраниловых кислот можно также использовать 2-аминобензальдегиды (синтез Фридендера). В работах [42, 43] 3-нитро-6,8-дифтор-7-хлорхинолин **26** получали из метаэносовой кислоты и 2-аминобензальдегида в этаноле при 20°C в течение 16 ч с выходом 73% (схема 10).

Схема 10



Сообщалось о синтезе 3-нитро-2-фенил-6-фторхинолина (**27**) конденсацией нитростирола с 2-амино-5-фторбензальдегидом [35] под действием сильного основания (схема 11). Промежуточный продукт - дигидрохинолинол без выделения окисляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) и получали хинолин **27** с выходом 36%.

Схема 11



Механизм этих конденсаций схож и включает три стадии - на первой образуется основание Шиффа, на второй происходит внутримолекулярная циклизация, а на третьей дегидратация.

Таким образом предложенные методы селективного введения нитрогруппы в 3-е положение хинолинового остова на стадии его сборки, позволяют получать не только моно- и дифтор-, но и полигалогенированные по бензольному фрагменту хинолины с хорошими выходами.

1.2.3 Нитрование фторированных хинолинов

Нитрование хинолина при действии нитрующих агентов, как и другие реакции электрофильного замещения, осуществляется в сильноокислой среде по положениям 5 и 8, в значительно меньшей степени оно может проходить по положению 6. Первоначально образуется хинолиний-катион, что препятствует электрофильной атаке по пиридиновому фрагменту. Интермедиаты, образующиеся при атаке нитроний-катиона по положениям 5 и 8 хинолинового остова, более эффективно резонансно стабилизированы, чем возникающие при атаке по положениям 6 и 7 (рисунок 1) [45].

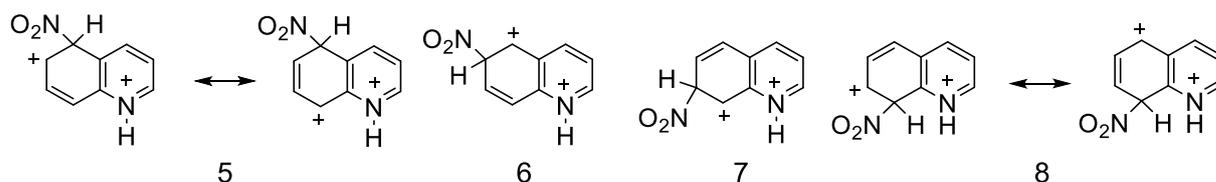
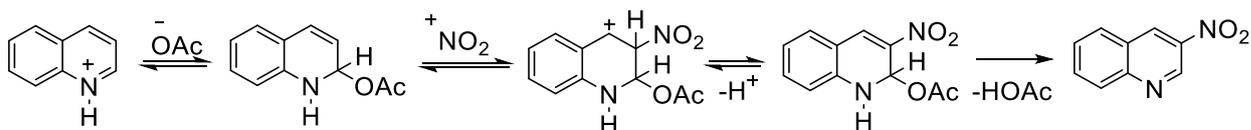


Рисунок 1. Интермедиаты, образующиеся при атаке нитроний-катиона по положениям 5-8 хинолинового остова

Если реакцию осуществлять в слабоокислой среде, возможно образование с маленьким выходом нитрохинолина по положению 3 [45]. В уксусном ангидриде хинолиний-катион реагирует с нуклеофилом по положению 2, образуя 1,2-дигидрохинолин, который подвергается электрофильной атаке в положение 3, а затем происходит ароматизация по 1,2-связи (схема 12) [45].

Схема 12



В работах конца 1990-х [5, 9] ряд монофторированных хинолинов нитровали действием смеси 61% HNO_3 и концентрированной H_2SO_4 при комнатной температуре. Результаты нитрования приведены в Таблице 1. Из 3-фторхинолина **2** за 4.5 ч получали изомерные нитрохинолины **3** и **4** с выходами 38% и 24% соответственно (Таблица 1, №1). Как упоминалось выше, продукты **3** и **4** получали в соотношении 3:1 действием смеси концентрированных HNO_3 и H_2SO_4 за 1-2 ч в более поздних работах [10, 46].

Нитрохинолин **15** с выходом 59% получали из 5-фторхинолина **28**, время реакции составляло 24 ч (Таблица 1, №2) [9].

Таблица 1. Нитрование фторхинолинов.

№	Субстрат	Нитрующий агент	Условия	Продукты	Выход [ссылка]
1		H ₂ SO ₄ конц 61% HNO ₃	20°C, 4.5 ч		3 38%, 4 24% [5, 9]
		H ₂ SO ₄ конц HNO ₃ конц	20°C, 1-2 ч		
2		H ₂ SO ₄ конц 61% HNO ₃	20°C, 24 ч		15 59% [9]
3		H ₂ SO ₄ конц 61% HNO ₃	20°C, 12 ч		30 38% [5]
4	29	HNO ₃ конц	~90°C, 100 ч		8 25% ^b [23]; 8 61% ^c [47]
5		H ₂ SO ₄ конц 61% HNO ₃	20°C, 6 дней		32 81% [5]
6		H ₂ SO ₄ конц 61% HNO ₃	20°C, 1 ч		34 60% [9]
7		HNO ₃ AcOH	20°C, 1 ч		36 53% [48]
8		H ₂ SO ₄ конц HNO ₃ конц	20°C, 1 ч		37 48% [10]
9		KNO ₃ H ₂ SO ₄ конц	20°C, 2.5 ч		39 89% [49, 50]

^a Соотношение продуктов. Технический выход смеси продуктов 97% [10].

^b Обработка реакционной массы фильтрованием и перекристаллизацией.

^c Обработка реакционной массы экстракцией в CH₂Cl₂.

В работе [5] сообщалось, что из 6-фторхинолина **29** за 12 ч образуется 5-нитро-6-фторхинолин **30**, выделенный с выходом 38% (Таблица 1, №3). Изомерный 8-нитро-6-фторхинолин **8** в этой работе не обнаружен. В тоже время известно, что в середине прошлого века нитрованием хинолина **29** в дымящей азотной кислоте при нагревании в течении 100 ч

получали продукт **8** с выходом 25% (Таблица 1, №4) [23], при этом нитрохинолин **30** не упоминается. Недавно в патенте [47] сообщили, что в тех же условиях, но при иной обработке реакционной смеси соединение **8** получено уже с выходом 61% (Таблица 1, №4). По-видимому, данные приведенные в патенте ошибочны и при нитровании хинолина **29** образуется смесь продуктов **30** и **8** с суммарным выходом около 60%.

Из 7-фторхинолина **31** за 6 дней получали 8-нитрохинолин **32** с выходом 81% (Таблица 1, №5). Взаимодействием 8-фторхинолина **33** с нитрующей смесью в течение 1 ч получали 5-нитро-8-фторхинолин **34** с выходом 60% (Таблица 1, №6).

Присутствие электронодонорных заместителей в хинолине способствует его нитрованию. Так действием смеси азотной и уксусной кислот на 8-гидрокси-7-фторхинолин (**35**) за 1 ч получили с выходом 53% 5-нитрохинолин **36** (Таблица 1, №7) [48].

Что касается субстратов, содержащих два атома галогена, то в подобных условиях они также дают продукты нитрования. Действием нитрующей смеси на хинолин **1** при 20 °С в течение 1 ч получен 8-нитро-3,5-дифторхинолин **37** с выходом 48% (Таблица 1, №8) [10]. Реакцией 5-бром-2-метил-6-фторхинолина **38** с KNO_3 в концентрированной серной кислоте при 20 °С в течение 2.5 ч получен 5-бром-2-метил-6-фтор-8-нитро-хинолин **39** с выходом 89% (Таблица 1, №9) [49, 50]. Суммарные выходы нитрохинолинов, содержащих один атом фтора, составляют не менее 59%, тогда как выход дифторнитрохинолина **37** ниже (48%). Для более фторированных нитрохинолинов можно ожидать дальнейшего падения выходов, если нитрование возможно.

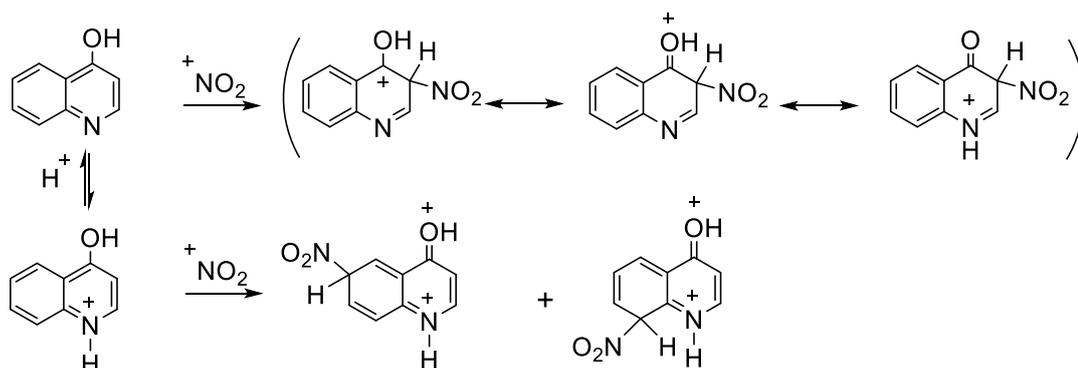
Отметим, что в зависимости от местоположения атома фтора в исходном хинолине, время реакции сильно различается. Образование 5-нитропродукта **34** происходит легче, чем 8-нитропродукта **32** (сравни время реакции Таблица 1, №2 и 6). Возможно, это определяется $-I$ индуктивным эффектом атома N гетероцикла, влияние которого более сильно проявляется на соседнем положении 8, возможно π -донорным эффектом атома фтора более сильным из *para*-положения к месту присоединения нитрогруппы известным для фторбензола [51]. При сравнении результатов нитрования субстратов **29** и **31**, содержащих атом фтора в положении 6 и 7 соответственно видно, что присоединение нитрогруппы происходит преимущественно в *ortho*-положение, к атому F, следовательно, ориентирующее влияние $+M$ эффекта атома фтора преобладает над влиянием $-I$ эффекта атома азота гетероцикла. При сравнении результатов нитрования хинолинов **1** и **2** видно, что наличие атома фтора в пиридиновом фрагменте не оказывает влияния на протекание реакции.

Таким образом показано, что широкий ряд 5-нитро- и 8-нитрохинолинов, содержащих один атом фтора в бензольном фрагменте, может быть получен нитрованием фторированных хинолинов.

1.2.4 Нитрование фторированных 4-гидроксихинолинов

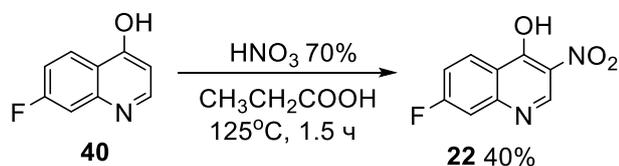
Отдельно рассмотрим взаимодействие фторированных 4-гидроксихинолинов¹ с нитрующими агентами. В слабокислой среде электрофильное введение нитрогруппы в 4-гидроксихинолинах идет по положению 3, а в сильнокислой – по положениям 6 и 8 [45]. Донорный заместитель эффективно делокализует положительный заряд в интермедиате (схема 13).

Схема 13



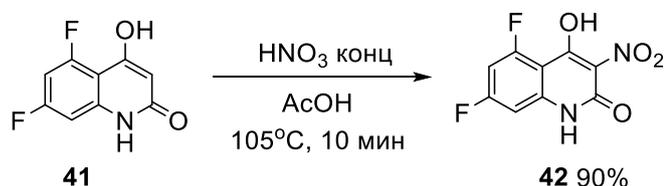
Действием 70% водной азотной кислоты на 4-гидрокси-7-фторхинолин **40** в пропионовой кислоте при 125°C в течение 1.5 ч получали нитрохинолин **22** с выходом 40% (схема 14) [52].

Схема 14



Нитрование 4-гидрокси-5,7-дифторхинолин-2-она **41** протекает в более мягких условиях (схема 15). С выходом 90% 4-гидрокси-3-нитро-5,7-дифторхинолин-2-он (**42**) получен за 10 мин [53]. Введение еще одного донорного заместителя в положение 2 приводит к тому, что электрофильное присоединение более активно идет по пиридиновому циклу.

Схема 15



Нитрование фторированных 2- и 4-гидроксихинолинов является удобным способом введения нитрогруппы в положение 3 хинолинового остова.

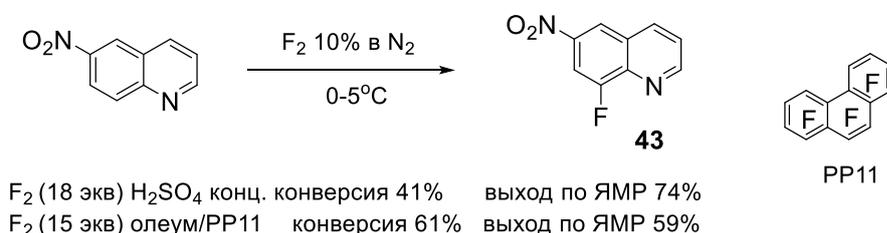
¹ Существуют преимущественно в форме хинолин-4-онов. Соединения **22** и **40** представлены в виде 4-гидроксихинолинов согласно источнику [52].

1.2.5 Фторирование нитрохинолинов

Как уже отмечалось выше, введение атома фтора в хинолиновый остов малораспространенный способ синтез фторхинолинов. В литературе существует несколько работ, демонстрирующих ценность этого метода.

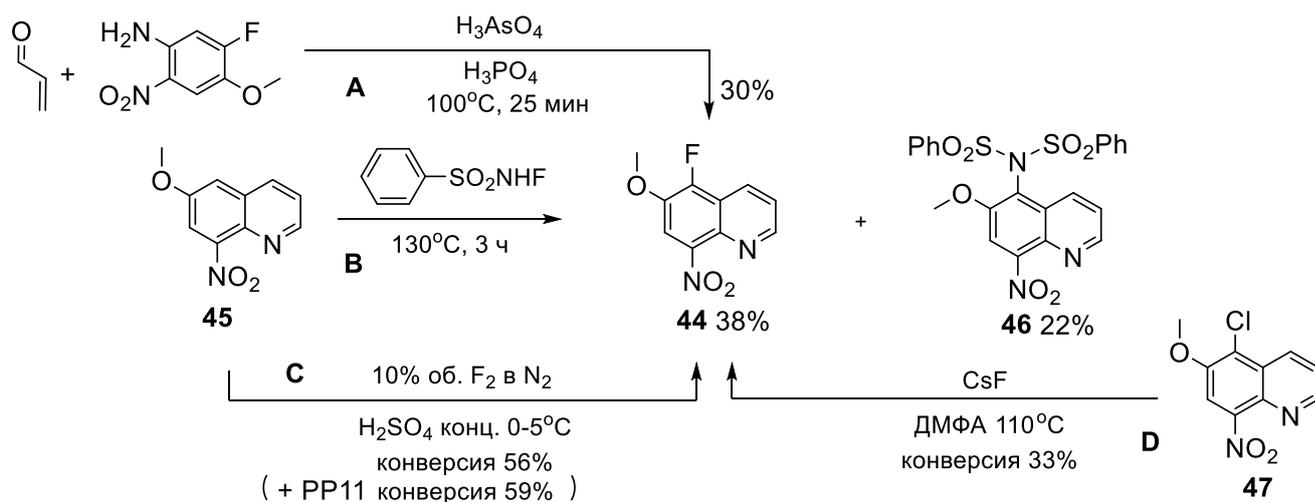
При фторировании молекулярным фтором 6-нитрохинолина в сильных кислотах зафиксировано образование 6-нитро-8-фторхинолина (**43**) (схема 16) [21]. Однако максимальная конверсия достигает лишь 61% при проведении реакции в олеуме с добавкой перфторфенантрена (PP11). И помимо хинолина **43**, образуются продукты, содержащие атомы фтора в положениях 3 и 5. Отметим, что при отсутствии иных способов синтеза фторированных 6-нитрохинолинов, такой метод заслуживает право на существование.

Схема 16



Три подхода к синтезу 6-метокси-8-нитро 5-фторхинолина (**44**) предложено в работе [54]. Реакция Скраупа между акролеином и 4-метокси-2-нитро-5-фторанилином позволяла получать хинолин **44** с выходом 30% (схема 17, путь А). Из преимуществ такого подхода авторы подчеркивают хорошую масштабируемость методики.

Схема 17



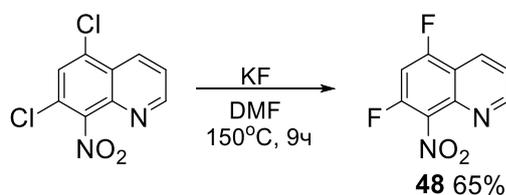
Фторирование 6-метокси-8-нитрохинолина (**45**) с помощью источника электрофильного фтора – N-фторбензолсульфамида дает хинолин **44** с выходом 38%, однако образуется побочный продукт **46** с выходом 22% (схема 17, путь В). Его образование авторы объясняют нуклеофильным замещением атома фтора в продукте **44**. Несмотря на то, что использовали 5

эквивалентов фторирующего агента, достичь полной конверсии субстрата **45** не удалось. Применение этой методики осложнено необходимостью разделения смеси хинолинов **44-46**. Позднее в работах [20, 21], при использовании элементарного фтора, удалось получить хинолин **44** в качестве единственного продукта. Через охлажденный до 0-5 °С раствор хинолина **45** в концентрированной серной кислоте пропускали смесь газов F₂ и N₂, как с добавкой PP11, так и без него (схема 17, путь С). Но полная конверсия хинолина **45** также не была достигнута.

Третий подход заключался в нуклеофильном замещении атома хлора в 6-метокси-8-нитро-5-хлорхинолине (**47**) под действием 10 экв CsF (схема 17, путь D). Однако конверсия в этом случае более низкая, лишь 33% [54]. Из недостатков авторы отметили трудности в очистке целевого продукта и проблемы с масштабированием реакции.

В работе [55] 8-нитро-5,7-дифторхинолин (**48**) с выходом 65% получали кипячением 8-нитро-5,7-дихлорхинолина и KF в ДМФА в течение 9 ч (схема 18).

Схема 18

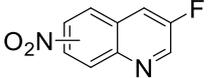
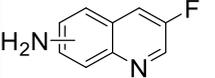
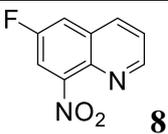
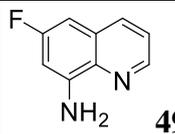
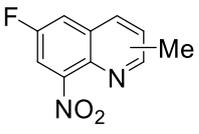
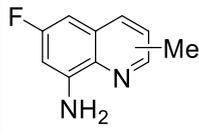
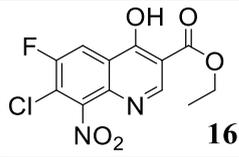
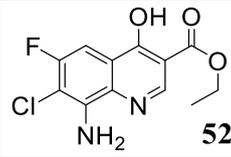
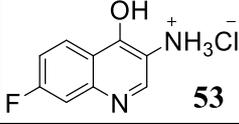
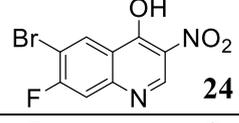
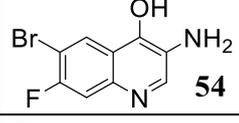
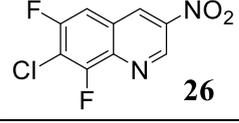
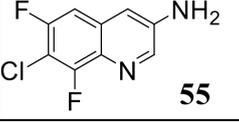
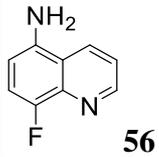
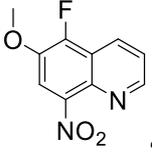
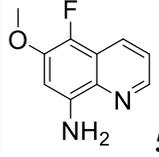


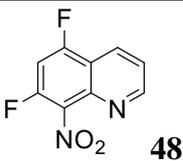
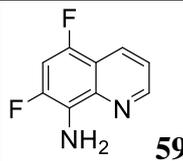
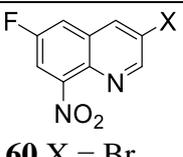
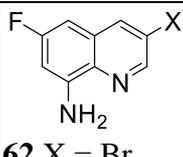
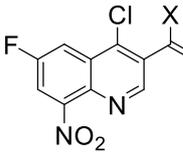
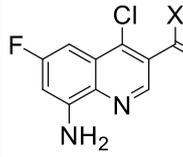
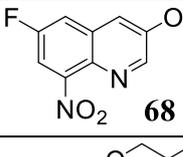
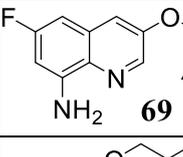
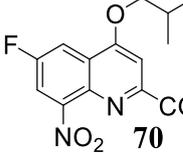
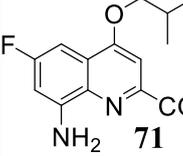
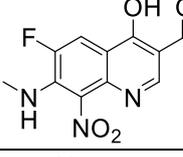
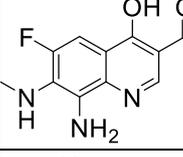
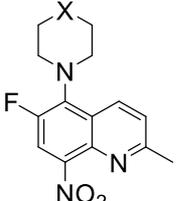
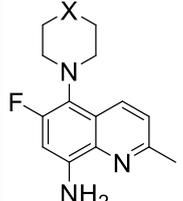
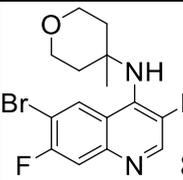
Известно получение только монофторсодержащего производного хинолина замещением атома водорода на фтор, замещением атомов хлора (брома) возможно синтезировать полифторированные продукты. На основании этих данных можно заключить, что применимость прямого фторирования для синтеза фторнитрохинолинов очень сильно зависит от строения исходного соединения. Но в определенных случаях этот способ может быть конкурентноспособным и даже выигрышным.

1.2.6 Восстановление фторированных нитрохинолинов

Условия и результаты восстановления фторированных нитрохинолинов в аминхинолины представлены в Таблице 2. Отметим, что в литературе существуют еще примеры подобных превращений, которые не вошли в данную таблицу, т.к. для них выходы целевых соединений не приведены. Как видно из Таблицы 2, для восстановления нитрохинолинов используют гомогенное (SnCl₂) и гетерогенное гидрирование (Pd, Fe, Zn и Ni Ренея). Реакции проводят при невысоких температурах (<80 °С), а гидрирование на Pd/C или Ni Ренея при низком давлении водорода (менее 5 атм).

Таблица 2. Восстановление фторированных нитрохинолинов в аминоксинолины.

№	Субстрат	Реагент	Условия	Р-ль	Продукт	Выход, % [Ссылка]
1	 Смесь 3 5-NO ₂ и 4 8-NO ₂ 3:1	H ₂ , Pd/C 10%	20 °С, 1 ч	EtOAc	 5 5-NH ₂ 6 8-NH ₂	53% [10] 17% [10]
2	 8	Fe, CaCl ₂ Fe SnCl ₂ ·2H ₂ O SnCl ₂ , HCl H ₂ , Pd/C 10% Zn, NH ₄ Cl	80 °С, 5 ч 80 °С, 2 ч	EtOH AcOH 50% EtOH EtOH MeOH EtOH/H ₂ O	 49	79% [22] 79% [23] 84% [24] 74% [27] 96% [26] [47]
3	 9 2-Me 10 4-Me	Fe, AcOH Fe, AcOH	20 °С, 24 ч	EtOH Bu ₂ O, H ₂ O	 50 2-Me 51 4-Me	92% [28] 88% [29]
4	 16	Fe, AcOH	80 °С, 1 ч	AcOH	 52	92% [56]
5	 22	H ₂ , Pd/C, NH ₄ Cl	20 °С, 1 ч	MeOH	 53	38% [52]
6	 24	Ni Реня, N ₂ H ₄ H ₂ O	20 °С	MeOH	 54	95% [57]
7	 26	H ₂ , Ni Реня	20 °С, 60-75 мин	EtOH	 55	85% [42, 43]
8	 34	H ₂ , Pd/C 5%		бензол	 56	65% [9]
9	 37	H ₂ , Pd/C 10%	20 °С, 1 ч	EtOAc	 57	83% [10]
10	 44	NaH ₂ PO ₂ Pd/C	10 мин	ТГФ/Н ₂ O (N ₂)	 58	96% [54]

11	 48	SnCl ₂ , HCl,	25 °C, 30 мин	EtOH	 59	73% [55]
12	 60 X = Br 61 X = Cl	Fe, HCl Fe, HCl		EtOH EtOH	 62 X = Br 63 X = Cl	88% [26] 100% [26]
13	 64 X = NHCH ₂ (CF ₂) ₂ CF ₃ 65 X = NMeBn	Pd/C 10% HCOONH ₄	80 °C, 1 ч	EtOH	 66 X = NHCH ₂ (CF ₂) ₂ CF ₃ 67 X = NMeBn	73% [30] 63% [30]
14	 68	H ₂ , Pd/C 10% H-Cube	60 °C	EtOH	 69	98% [25]
15	 70	H ₂ , Pd/C 10%	20 °C, 12 ч	MeOH	 71	98% [31]
16	 72	H ₂ , Pd/C 10%	30 °C, 20 ч	ДМФА	 73	78% [35]
17	 74 X = O 75 X = NMe 76 X = CHOH	SnCl ₂ 2H ₂ O, HCl	20 °C 1 ч 2 ч 30 мин	AcOH HCl HCl	 77 X = O 78 X = NMe 79 X = CHOH	81% [50] 92% [49] 42% [50]
18	 80	Fe, AcOH	60 °C, 1 ч	AcOH	 81	98% [58]

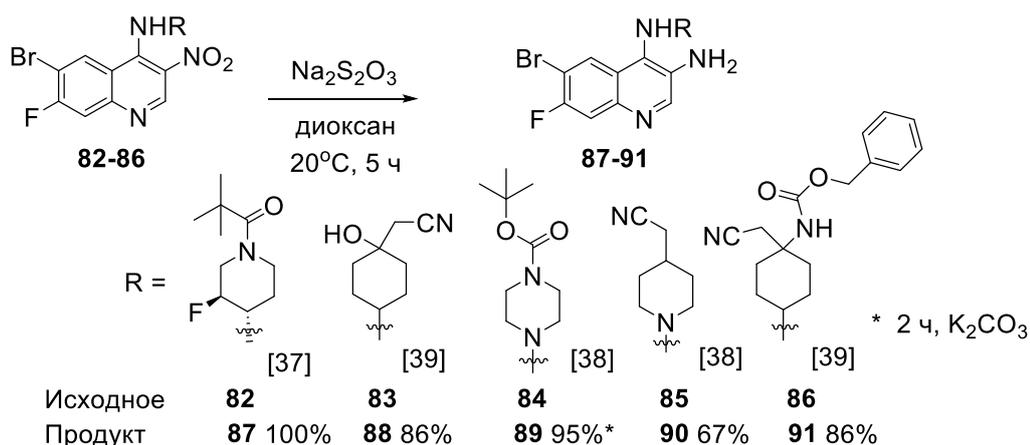
При гидрировании в основном применяют протонные растворители – этанол, метанол, уксусную и соляную кислоты, реже апротонные – этилацетат (Таблица 2, №1, 9, 17), дибутиловый эфир (Таблица 2, №3), ТГФ (Таблица 2, №10), ДМФА (Таблица 2, №16), бензол (Таблица 2, №8).

Как правило, реакцию проводят в кислых растворах, но также эффективно она идет и в нейтральной среде (Таблица 2, №№6, 9, 10, 13). Ожидается высокие результаты достигаются при использовании проточного реактора для гидрирования (Таблица 2, №14), поскольку восстановление проводят в мягких условиях, другие функциональные группы не затрагиваются.

Обычно выходы фторированных аминохинолинов около 80% и выше. В ряде случаев выходы несколько ниже, но, по-видимому, это связано с неоптимизированными методиками эксперимента. Так выход 5-амино-8-фторхинолина (**56**) составил 65%, вероятно, из-за ограниченной растворимости исходного нитрохинолина **34** в бензоле (Таблица 2, №8). Повысить выход 8-амино-5,7-дифторхинолина (**59**), вероятно можно, увеличив время реакции (Таблица 2, №11). В случае восстановления карбоксиамидов **64** и **65** выходы аминохинолинов, вероятно, можно увеличить, используя вместо формиата аммония в спирте другой источник водорода. С неожиданно низким выходом (38%) получен 3-амино-4-гидрокси-7-фторхинолин, выделенный в виде хлорида аммония **53** (Таблица 2, №5). Возможно, это связано с тем, что продукт восстановления, содержащий в соседних положениях амино- и гидроксогруппу, является хорошим комплексом и адсорбируется на катализатор или на соединения, используемые при обработке реакции. Также содержащий в соседних положениях амино- и гидроксогруппу 3-амино-6-бром-4-гидрокси-7-фторхинолин (**54**) получен с выходом 95% по другой методике (Таблица 2, №6).

В работах [37-39] успешно применялась методика восстановления тиосульфатом натрия, что позволило получить 3-амино-6-бром-7-фторхинолины **87-91**, функционализированные по положению 4, с выходами 67-100% (схема 19).

Схема 19



Таким образом показана возможность получения аминохинолинов, содержащих один и два атома фтора в бензольном фрагменте, восстановлением нитрохинолинов действием различных восстановителей. Применимость этого метода синтеза фторированных

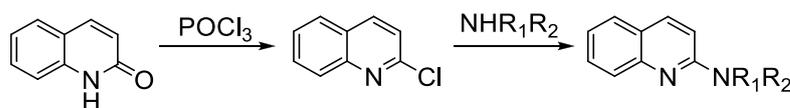
аминохинолинов определяется доступностью нитропредшественников. На данный момент разработаны подходы к синтезу монофторированных 3-, 5- и 8-нитрохинолинов. Восстановление нитрохинолинов в аминохинолины протекает в мягких условиях с хорошими выходами и не затрагивает другие функциональные группы.

1.3 Синтез фторированных аминохинолинов нуклеофильным замещением галогена с сохранением атомов фтора

1.3.1 Получение аминохинолинов по пиридиновому фрагменту

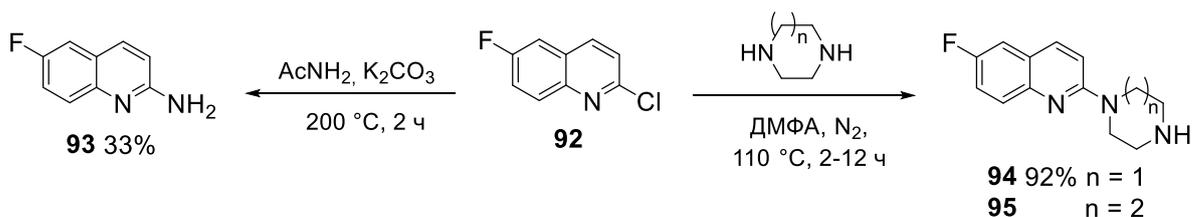
Удобный и распространенный подход к синтезу фторированных 2-амино- и 4-аминопроизводных хинолинов включает в себя получение хинолин-2-онов или 4-онов. Взаимодействием хинолинонов с хлорокисью фосфора получают соответствующие хлорхинолины, в которых, действием N-центрированного нуклеофила замещают атом хлора, получая целевые соединения. На схеме 20 представлен пример получения 2-аминохинолина из хинолин-2-она.

Схема 20



Сплавлением 6-фтор-2-хлорхинолина **92** с ацетамидом при 200 °С с выходом 33% получен 2-амино-6-фторхинолин **93** (схема 21) [59].

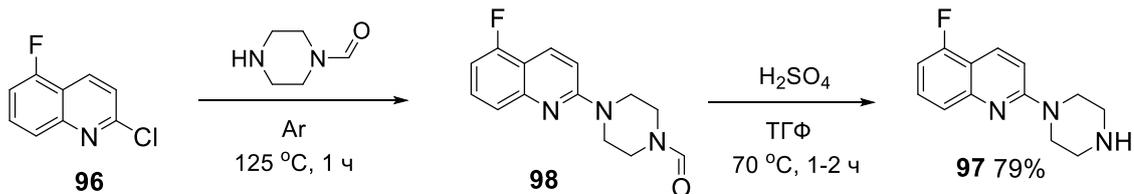
Схема 21



Реакцией хинолина **92** с пиперазином и 1,4-дiazепаном в ДМФА в инертной атмосфере синтезировали 2-(пиперазин-1-ил)- (**94**) и 2-(1,4-дiazепан-1-ил)- (**95**) 6-фторхинолины (схема 21) [60]. Выход хинолина **94** составил 92%, выход продукта **95** не указан.

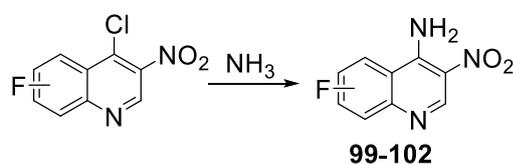
Из 5-фтор-2-хлорхинолина (**96**) в две стадии с высоким выходом получен 2-пиперазинхинолин **97** (схема 22) [61]. Полученный на первой стадии хинолин **98** кипятили в ТГФ с избытком серной кислоты, чтобы удалить формильную защиту. Возможно, авторы стремились избежать образования 1,4-бис(5-фторхинолин-2-ил)пиперазина, несмотря на то, что использовали более чем 20-ти кратный избыток нуклеофила.

Схема 22



Значительно больше в литературе информации о реакциях фторсодержащих 4-хлорхинолинов. Известно, что ряд монофторированных по бензольному фрагменту 4-амино-3-нитрохинолинов (**99-102**) получали аммонолизом соответствующих 4-хлорхинолинов (схема 23), однако никаких экспериментальных подробностей в работе [36] не приводится.

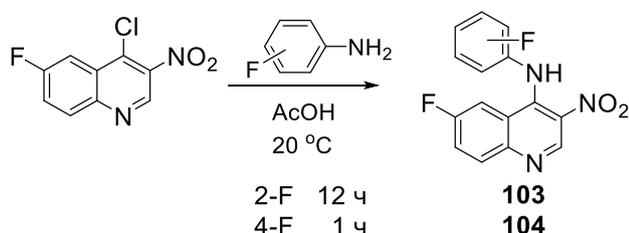
Схема 23



5-F **99**; 6-F **100**; 7-F **101**; 8-F **102**

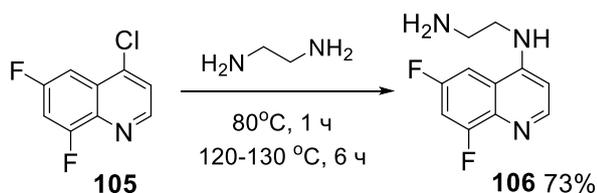
В патенте [62] 3-нитро-6-фтор-4-хлорхинолин вводили в реакцию с фторанилинами (схема 24). Выходы продуктов **103** и **104** в патенте не приведены, однако указано, что реакция протекает при комнатной температуре, и время реакции с 4-фторанилином значительно меньше, чем с 2-фторанилином.

Схема 24



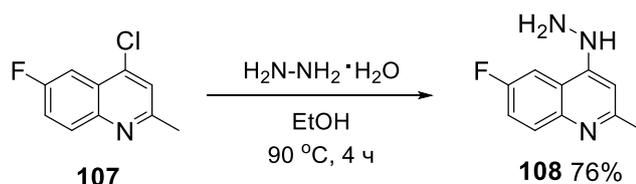
Кипячением 6,8-дифтор-4-хлорхинолина (**105**) в этелендиаминах с выходом 73% получен хинолин **106** (схема 25) [63].

Схема 25



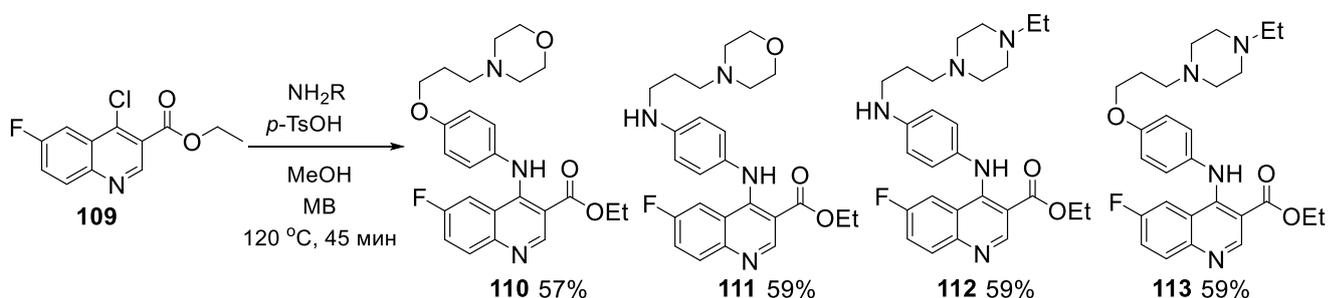
Реакцией 2-метил-6-фтор-4-хлорхинолина (**107**) с гидразингидратом в этаноле при 90 °C в течение 4 ч (схема 26) получали с хорошим выходом 6-фтор-4-гидразил-2-метилхинолин **108** [64].

Схема 26



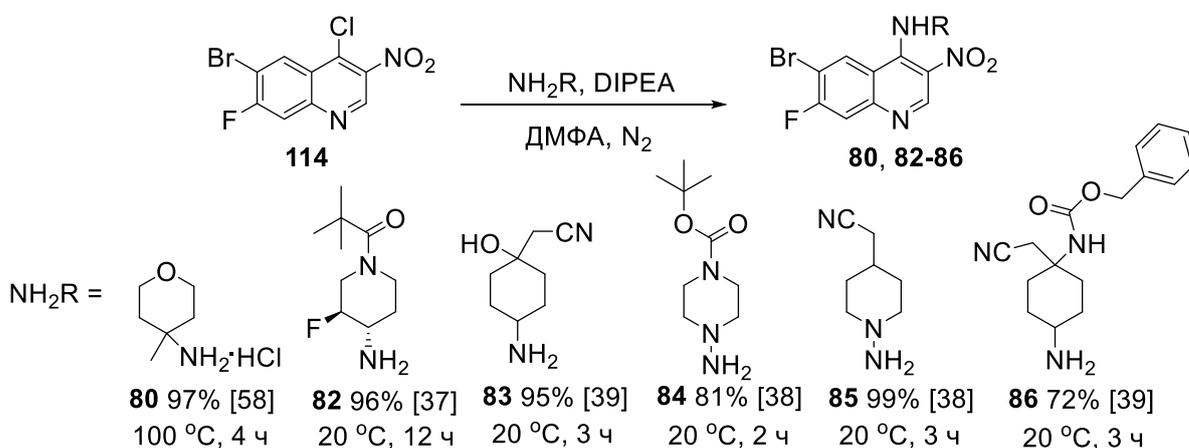
Из этил-6-фтор-4-хлорхинолин-3-карбоксилата **109** и *para*-замещенных анилинов в присутствии *para*-толуолсульфокислоты (*p*-TsOH) в метаноле, под действием микроволнового излучения (МВ) получали аминопроизводные **110-113** с выходами 57-59% (схема 27) [65]. Роль *p*-TsOH, как катализатора заключается в N-протонировании хинолина, что способствует реакции нуклеофильного замещения по 4-ому положению.

Схема 27



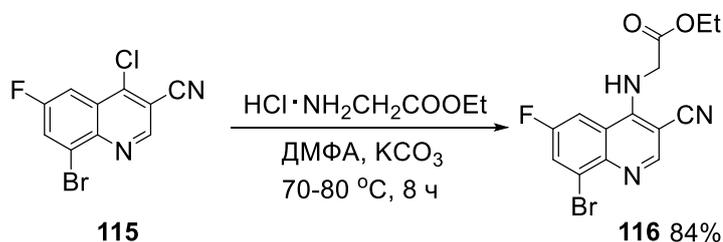
В патентах фармацевтического гиганта Novartis сообщается о модификациях 6-бром-3-нитро-7-фтор-4-хлорхинолина (**114**) действием N-нуклеофилов сложного строения (схема 28) [37-39]. Мягкие условия реакции: комнатная температура, инертная атмосфера, катализ сильным основанием – диизопропилэтиламино (DIPEA), позволяет получать с высокими выходами 72-99% амины **82-86**, содержащие различные функциональные группы. Отсутствие чувствительных функциональных групп в случае аминопроизводного тетрагидропирана, позволяет проводить реакцию при 100 °C и получать целевое соединение **80** с выходом 97% [58].

Схема 28



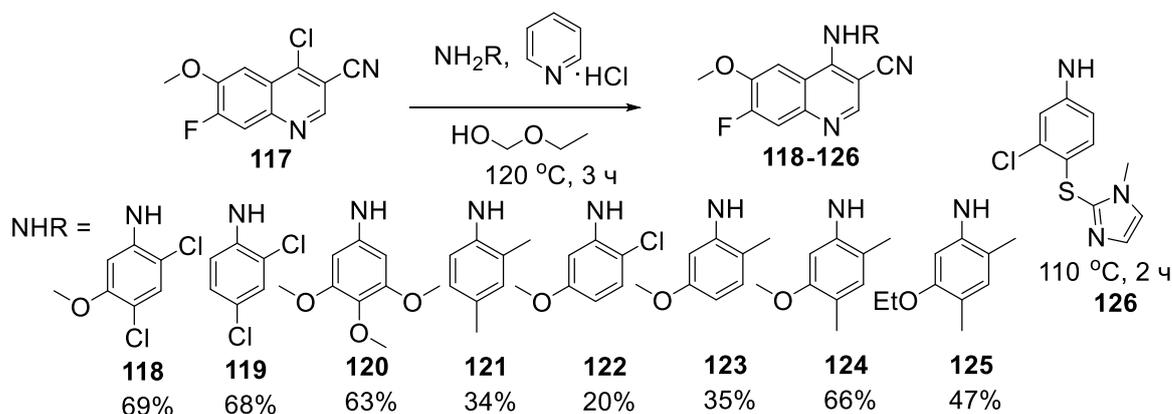
Взаимодействием хинолинкарбонитрила **115** с гидрохлоридом этилглицината в ДМФА был получен аминохиолин **116** с выходом 84% (схема 29) [66]. Сильный акцептор – нитрильная группа активирует пиридиновый фрагмент к нуклеофильному замещению.

Схема 29



В работе [67] 3-карбонитрил-6-метокси-7-фтор-4-хлорхиолин (**117**) реагирует с различными анилинами в присутствии гидрохлорида пиридина в этоксиэтаноле, образуя 4-аминопроизводные **118-125** с выходами 20-69% (схема 30).

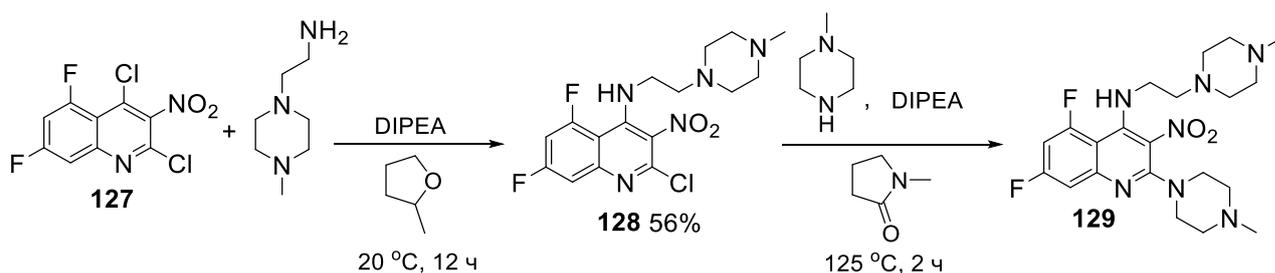
Схема 30



Только на основании структурных различий исходных анилинов невозможно предположить, с чем связано уменьшение выходов продуктов **121-123** и **125** по сравнению с аминопроизводными **118-120** и **124**. Для имидазольного продукта **126** выходы не приведены [68].

3-Нитро-5,7-дифтор-2,4-дихлорхиолин (**127**) модифицировали последовательным замещением атомов хлора при действии N-центрированных нуклеофилов [53]. На первой стадии вводили более мягкий нуклеофил и получали продукт замещения по 4-ому положению **128** с выходом 56% (схема 31).

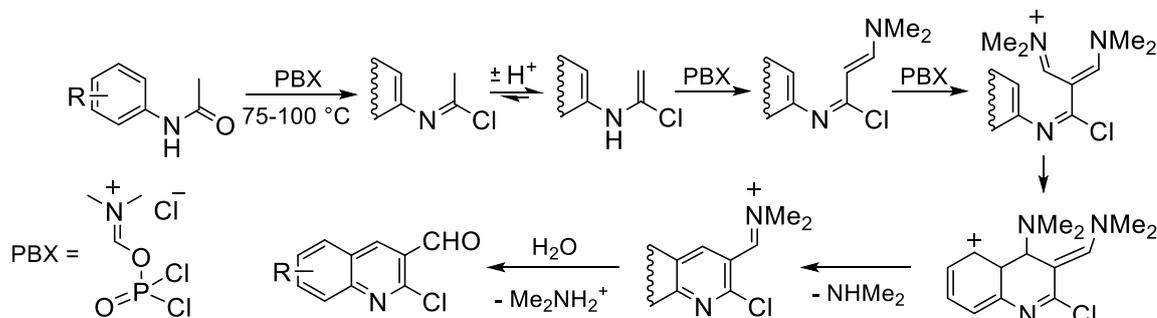
Схема 31



Вероятно, образуется смесь продуктов замещения по положениям 2 и 4. Первую реакцию проводили при комнатной температуре в течение 12 ч, вторую – при 125 °С в запаянной трубке, выход продукта **129** не приводится.

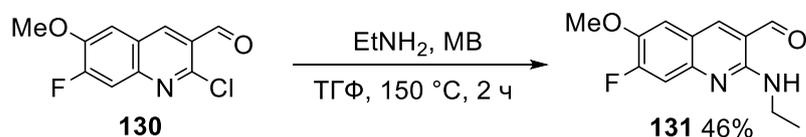
Фторсодержащие 2-хлорхинолины также можно получать реакцией Вильсмаера-Хаака (схема 32).

Схема 32



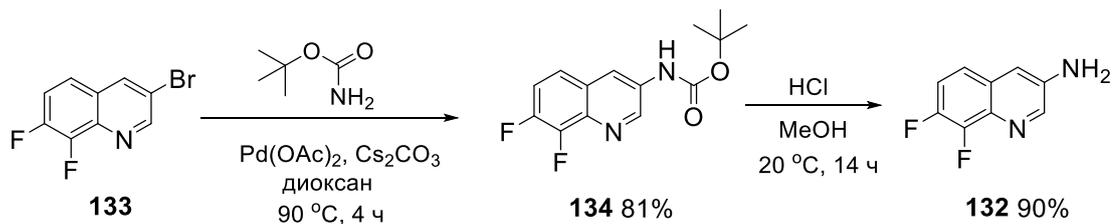
Однако этот метод применим только в случае, если используют монофторированные анилиды, образование дифторхинолинов еще возможно, но с низким выходом. Полученный таким способом 6-метокси-7-фтор-3-формил-2-хлорхинолин **130** реагирует с этиламинем в ТГФ при микроволновом нагреве до 150 °С, образуя 2-аминохинолин **131** с умеренным выходом (схема 33) [69]. Можно предположить, что в этих условиях имеет место побочное образование основания Шиффа.

Схема 33



Для введения атомов галогенов (хлор, бром, йод) в 3-е положение хинолинового остова часто используют электрофильное галогенирование N-галогенсукцинимидом в кислой среде (например, [26]). В недавнем китайском патенте [70] предлагается метод синтеза 3-амино-7,8-дифторхинолина (**132**), который включает в себя реакцию Бухвальда-Хартвига между 3-бром-7,8-дифторхинолином (**133**) и *трет*-бутилкарбаматом (WocNH_2), с образованием продукта **134**, и последующее снятие *Woc*-защиты раствором соляной кислоты (схема 34).

Схема 34



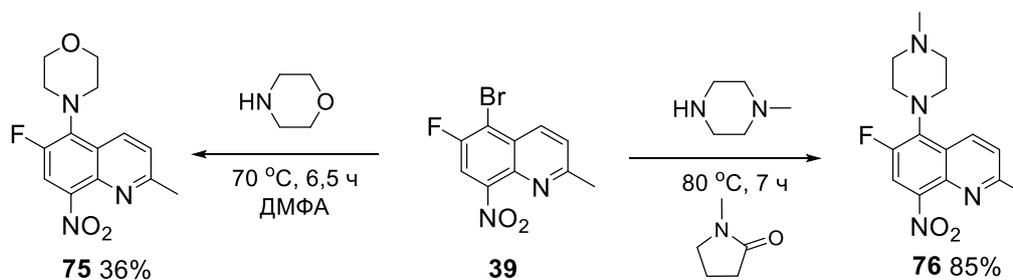
Введение аминогруппы при помощи палладиевого катализа и WocNH_2 представляется нам неоправданно дорогим, можно думать, что медный катализ и водный аммиак также позволят получить соединение **132** с хорошим выходом.

Таким образом, разработан ряд подходов, позволяющих вводить атомы галогенов (хлор, бром) в любое положение пиридинового фрагмента хинолинового остова, а затем замещать их действием различных N-центрированных нуклеофилов.

1.3.2 Получение фторсодержащих аминохинолинов по бензольному фрагменту

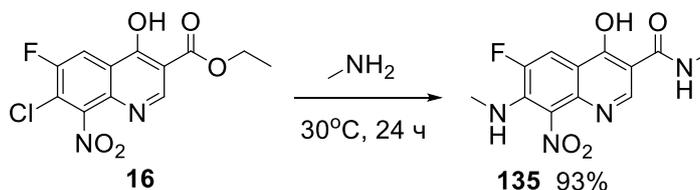
Известно, что в похожих условиях нуклеофильным замещением атома брома в 5-бромхинолине **39** на морфолин и метилпиперазин получали соответствующие производные нитрохинолинов **75** с выходом 36% [50] и **76** с выходом 85% [49] (схема 35). Значительная разница в выходах продуктов **75** и **76** объясняется, возможно, сменой растворителя ДМФА на 1-метилпирролид-2-он.

Схема 35



В работе [35] выдерживанием 7-хлорхинолина **16** в метиламине в мягких условиях с высоким выходом получают продукт одновременного замещения атома хлора в положении 7 и этоксигруппы в сложноэфирной группе – хинолин **135** (схема 36).

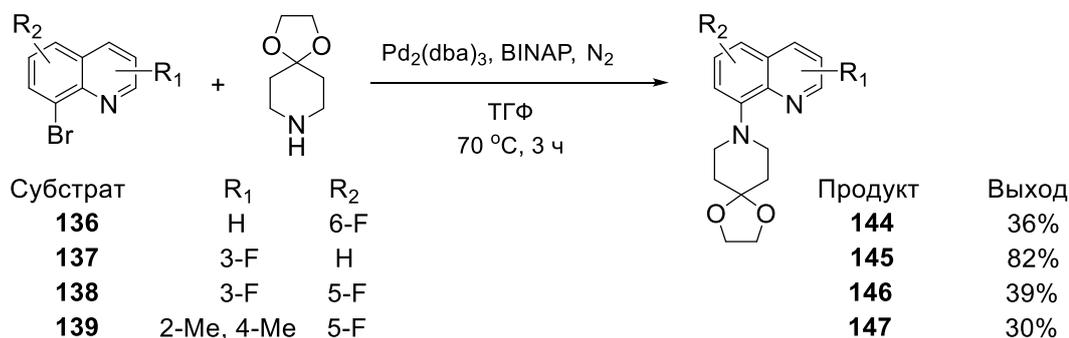
Схема 36



В работе [10] широкий ряд монофторированных 8-бромхинолинов (**136-139**) и 8-хлорхинолинов (**140-143**) вводили в реакцию Бухвальда-Хартвига с 1,4-диоксо-8-азаспиро[4,5]деканом (ДАСД) с образованием соответствующих 8-аминопроизводных. В случае бромсодержащих хинолинов в качестве катализатора использовали смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладия ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (BINAP) (схема 37). Хинолины **136-139** кипятили с ДАСД в присутствии катализатора в

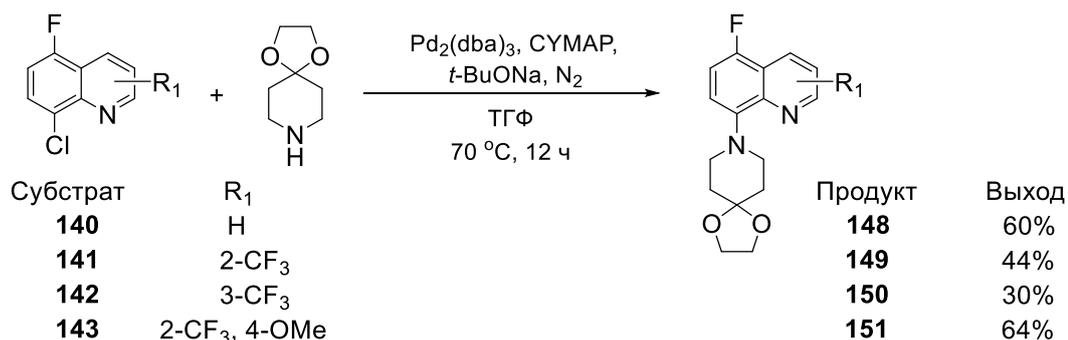
абсолютном ТГФ в атмосфере азота в течение 3 ч, получая соответствующие 8-аминопроизводные фторхинолинов **144-147** с выходами 30-82%.

Схема 37



В случае хлорсодержащих хинолинов **140-143** применяли каталитическую систему 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (CYMAP), *t*-BuONa и Pd₂(dba)₃, а реакцию проводили в течение 12 ч (схема 38). Выходы соответствующих 8-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]-декан-8-ил)-5-фторхинолинов **148-151** составили 30-64%.

Схема 38



Видно, что примеров введения N-центрированных нуклеофилов в бензольный фрагмент замещением хлора/брома значительно меньше, чем в пиридиновый. Этот факт объясняется малой доступностью исходного хинолина, в котором заместители будут ориентированы определенным образом.

На основании представленных литературных данных можно заключить, что нуклеофильное замещение атомов хлора и брома во фторсодержащих хинолинах протекает в различных растворителях, как при катализе (соединениями палладия или основаниями Льюиса), так и без катализатора. Как правило, необходим нагрев. Выходы продуктов лежат в широком диапазоне и зависят от строения субстрата и нуклеофила и выбранной методики. Данные о применении этого метода для синтеза фторированных аминхинолинов, содержащих более 2-х атомов фтора, не найдены. Возможно, в случае более фторированных субстратов замещаться будет атом фтора.

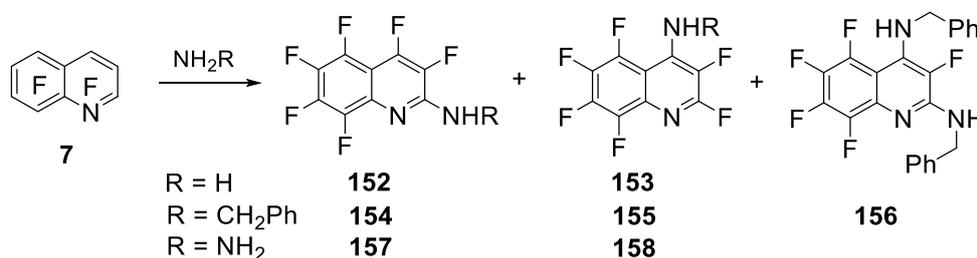
1.4. Синтез фторированных аминохинолинов нуклеофильным замещением атомов фтора

1.4.1 Взаимодействие с незаряженными N-центрированными нуклеофилами

Получение фторированных аминохинолинов нуклеофильным замещением атома фтора подразумевает использование в качестве исходных соединений как минимум дифторхинолинов. А для получения полифторированных аминохинолинов этот метод является принципиальным.

При взаимодействии перфторхинолина **7** с водным аммиаком в ацетоне при комнатной температуре в течение 45 мин получали 2-амино- (**152**) и 4-амино- (**153**) гексафторхинолины с суммарным выходом 91% (схема 39), но данные о соотношении продуктов в работе [11] не приведены.

Схема 39



Перекристаллизацией авторам удалось выделить в индивидуальном виде только продукт **152**, но его выход не указан [11]. Позднее этот эксперимент был воспроизведен и, на основании данных спектроскопии ЯМР ^{19}F , показано, что соотношение продуктов **152:153** составляет 1:1.3 [12]. В недавней работе [13] показано, что при взаимодействии того же хинолина **7** с 2мя эквивалентами бензиламина в кипящем ТГФ в течение 4 ч образуются 2-бензиламино- (**154**) и 4-бензиламино- (**155**) гексафторхинолины (схема 39). В этом случае соотношение хинолинов **154:155** составило 1.3:1, а выходы продуктов – 44% и 32% соответственно. Используя бензиламин в качестве растворителя, при комнатной температуре в течение 3 ч получили продукт дизамещения **156** с выходом 88%. Действием гидразин гидрата на хинолин **7** в диоксане при комнатной температуре в течение 35 мин получили 2-гидразин- (**157**) и 4-гидразин- (**158**) гексафторхинолины [11]. В этом случае замещение идет в основном по положению 2 и выход соединения **157** составил 76%. Видно, что природа N-центрированного нуклеофила влияет на соотношение продуктов замещения по положениям 2 и 4. Авторы работы [12] объясняли подобное влияние с точки зрения принципа ЖМКО. Так в случае самого жесткого нуклеофила гидроксилamina образуется в основном 2-аминопроизводное **157**, в случае более мягкого нуклеофила бензиламина преимущество 2-амин **154** над 4-амином **155** не так велико, а для еще более мягкого – водного аммиака основным становится 4-амин **153**.

Систематическое исследование реакции фторированных по бензольному кольцу хинолинов с N-центрированными нуклеофилами, опубликованное в 2009 году группой

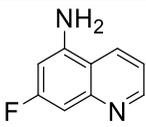
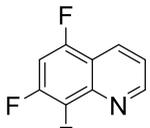
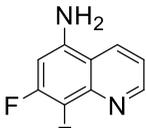
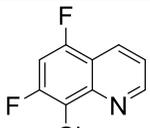
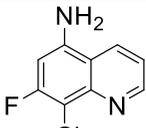
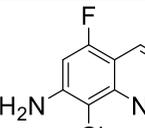
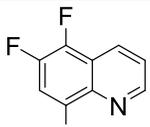
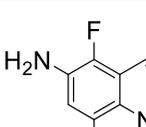
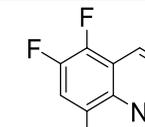
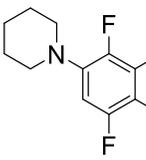
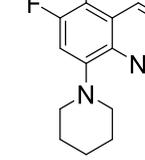
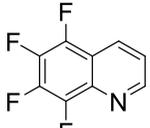
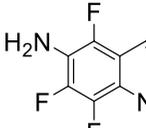
Штейнгарца В.Д., позволило выявить ряд закономерностей [14]. Исходные фторхинолины получали реакцией Скраупа из соответствующих фторированных анилинов [71] и исследовали их аммонолиз водным аммиаком в автоклаве при температуре 150 °С.

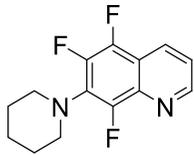
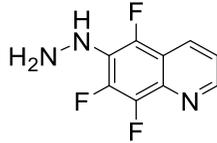
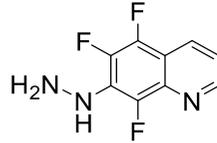
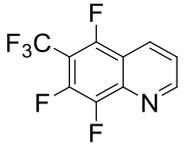
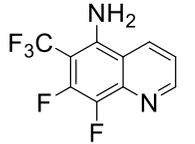
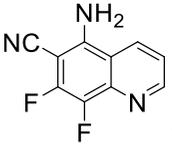
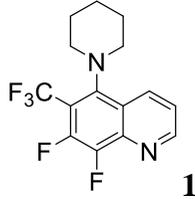
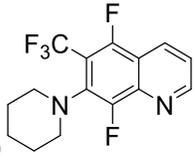
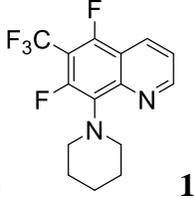
5,7-Дифторхинолин (**159**) с конверсией 88% за 9 ч образует в основном 5-амино-7-фтор- (**160**), а также 7-амино-5-фтор- (**161**) хинолины с выходами 32% и 9% соответственно (Таблица 3, № 1). В случае 5,7,8-трифторхинолина (**162**) и 5,7-дифтор-8-хлорхинолина (**163**) образуются 5-амино-7,8-дифторхинолин (**164**) и 5-амино-7-фтор-8-хлорхинолин (**165**), но основными продуктами являются 7-амино-5,8-дифторхинолин (**166**) и 7-амино-5-фтор-8-хлорхинолин (**167**), которые выделены с выходами 64% и 52% соответственно (Таблица 3, № 2, 3). Введение еще одного атома галогена в положение 8 значительно сокращает время реакции (3 ч) и приводит к тому, что положение 7 становится более активным к нуклеофильному замещению, чем 5. Причем, за счет электронных эффектов атома хлора, в случае хинолина **163** соотношение продуктов *орто*-/*пара*- замещения меньше. Для хинолина **163** в этих условиях достигается полная конверсия, тогда как для субстрата **162** она составляет 90%. В случае 5,6,8-трифторхинолина (**168**) в равном соотношении образуются 6-амино-5,8-дифторхинолин (**169**) и 8-амино-5,6-дифторхинолин (**170**), выделенные с выходами 33% и 13% соответственно (Таблица 3, № 4).

Поскольку положения 6 и 8 хинолинового остова менее активны к нуклеофильному замещению, чем 5 и 7, для реакции субстрата **168** требуется больше времени (за 8 ч конверсия составила 92%). Образование 8-аминохинолина **170** авторы объясняют специфическим взаимодействием атома N гетероцикла с нуклеофилом в переходном состоянии, и это взаимодействие зависит от природы нуклеофила. В реакции хинолина **168** с пипиридином образуется главным образом 8-пипиридин-5,6-дифторхинолин (**171**) (Таблица 3, № 5). Кроме того, показано, что при увеличении температуры реакции соотношение продуктов 6-пипиридин- **172** к 8-пипиридин- **171** растет в пользу последнего (Таблица 3, сравни № 5 и 6).

В случае 5,6,7,8-тетрафторхинолина (**173**) реакция с водным аммиаком протекает почти полностью при 130 °С за 3 ч, и образуется смесь продуктов по положениям 6 (**174**) и 7 (**175**) в соотношении $\approx 1:5$ (Таблица 3, №7). Ранее в английском патенте 1968 года практически в тех же условиях аминохинолин **175** получали с выходом 22% [72]. Данные о других возможных продуктах и о полноте протекания реакции в патенте не приводились. Продукт **175** в этом случае выделяли методом перекристаллизации, а не ТСХ, как в работе [14], где его выход составил 55%.

Таблица 3. Взаимодействие фторированных по бензольному кольцу хинолинов с N-центрированными нуклеофилами

№	Хинолин	Реагент	T, °C	Время, ч	Соотношение продуктов по ЯМР ¹⁹ F		Выход, %
1	 159	NH ₃ водный	150	9	 160 (3.2)	 161 (1)	160 32% 161 9%
2	 162	-	150	3	 164 (1)	 166 (6.4)	166 64%
3	 163	-	150	3	 165 (1)	 167 (4.3)	165 9% 167 52%
4	 168	-	150	8	 169 (1)	 170 (1.1)	169 35% 170 13%
5	-	C ₅ H ₁₀ NH	17	333	 172 (1)	 171 (4.1)	
6	-	-	106	12	172 (1)	171 (8.9)	171 67%
7	 173	NH ₃ водный	130	3	 174 (1)	 175 (4.9)	175 55%

8	-	NH ₃ жидкий	80	3	174 (1)	175 (3.9)		
9	-	C ₅ H ₁₀ NH	106	2	 176 (1)	 177 (5.1)	176 4% 177 40%	
10	-	H ₂ N-NH ₂ ·H ₂ O	102	6	 178 (1)	 179 (5.2)		
11	 180	NH ₃ водный	60	12	 182 (1)	 181 (16.8)	181 55%	
12	-	NH ₃ жидкий	10-15	8	182		182 68%	
13	-	C ₅ H ₁₀ NH	17	120	 183 (6)	 184 (1.2)	 185 (1)	
14	-	-	106	2	183 (1)	184 (2)	185 (11.1)	185 32%
15	-	-	50	24	183 (4.0)	184 (1)	185 (1.6)	183 33% 184 4% 185 11%

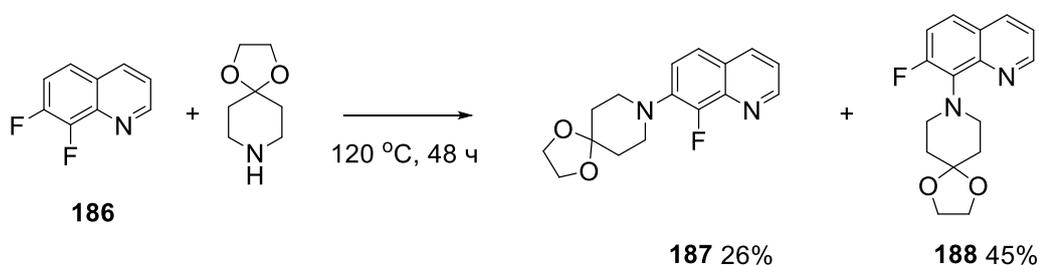
Если для аммонолиза **173** использовать жидкий аммиак, то соотношение аминохинолинов **174** к **175** несколько ниже $\approx 1:4$ (Таблица 3, №8). Однако природа нуклеофила не влияет на направление реакции соединения **173**. Так в реакции с пипиридином соотношение 6-пипиридин- (**176**) к 7-пипиридин- (**177**) трифторхинолину составляет $\approx 1:5$ (Таблица 3, №9). И в реакции с гидразин гидратом соотношение продуктов замещения по положениям 6 (**178**) и 7 (**179**) также составило $\approx 1:5$ (Таблица 3, №10).

Как и следовало ожидать, реакция 6-трифторметил-5,7,8-трифторхинолина (**180**) с водным аммиаком протекает еще в более мягких условиях по сравнению с хинолином **173** (при 60 °С, 12 ч), но приводит в основном к продукту более глубокого превращения – 5-амино-6-карбонитрил-7,8-дифторхинолину (**181**), образуемому из 5-амино-6-трифторметил-7,8-дифторхинолина (**182**) и выделенному с выходом 55% (Таблица 3, №11). Реакция с жидким аммиаком при 10-15 °С позволяет получить аминохинолин **182** с выходом 68% (Таблица 3, №12). Для субстрата **180** также обнаружен температурный контроль в реакции с пипиридином. Так при температуре 17 °С три возможных продукта замещения фтора 5-пипиридин- (**183**), 7-пипиридин- (**184**) и 8-пипиридин- (**185**) образуются в соотношении $\approx 6:1:1$ (Таблица 3, №13), тогда как при 106 °С, основным продуктом становится аминохинолин **185** – $\approx 1:2:11$ (Таблица 3, №14), соответственно. Реакцией при 50 °С в течение суток продукты **183-185** получены с выходами 33%, 4% и 11%, соответственно (Таблица 3, №15).

Таким образом, работа [14] открыла доступ к широкому ряду хинолинов, содержащих в бензольном фрагменте атомы фтора и аминогруппу (или модифицированную аминогруппу).

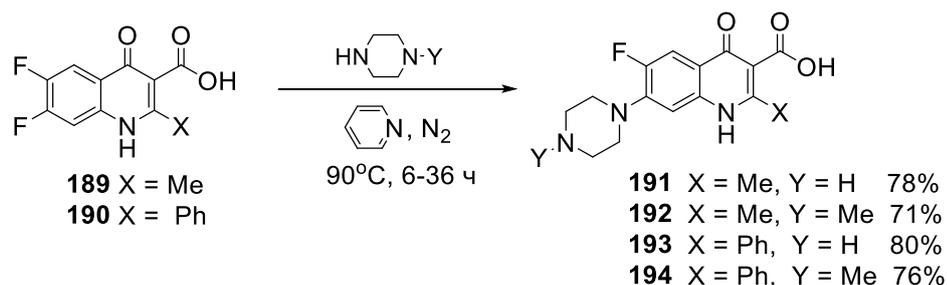
Выдерживание 7,8-дифторхинолина (**186**) в ДАСД в течении 2ух суток при температуре 120 °С приводит к смеси 7-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]-декан-8-ил)-8-фтор- (**187**) и 8-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]-декан-8-ил)-7-фтор- (**188**) хинолинов с преобладанием последнего (схема 40) [10]. Соединения **187** и **188** легко разделяются методом флэш-хроматографии, что позволило выделить их с выходами 26% и 45% соответственно.

Схема 40



Взаимодействием 2-метил- (**189**) и 2-фенил- (**190**) 6,7-дифтор-4-оксохинолин-3-карбоновых кислот с пиперазином и метилпиперазином в пиридине в атмосфере азота получали с высокими выходами продукты замещения по положению 7 – хинолин-4-оны **191-194** (схема 41) [73].

Схема 41



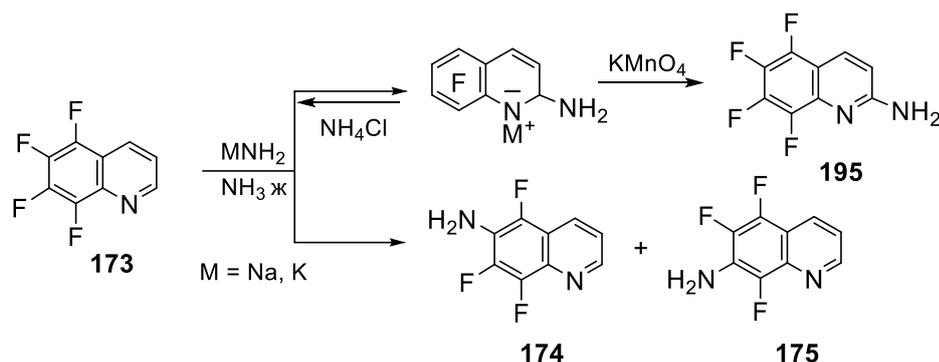
Из приведенных данных видно, что при взаимодействии полифторированных по бензольному кольцу хинолинов с незаряженными азотцентрированными нуклеофилами происходит замещение атома фтора с ориентацией, определяемой совокупным влиянием гетероциклического остова и атомов галогенов. Для 5,6,8-трифторхинолина **168** и 6-трифторметил-5,7,8-трифторхинолина **180** наблюдается температурная зависимость ориентации замещения атома фтора. Природа N-центрированного нуклеофила может оказывать влияние на направление нуклеофильной атаки.

1.4.2 Взаимодействие с заряженными N-центрированными нуклеофилами

Реакции фторированных по бензольному кольцу хинолинов с заряженными N-центрированными нуклеофилами – амидами щелочных металлов проводили в жидком аммиаке при $-33 - -55$ °C, в течение 10 мин – 3 ч [15].

При взаимодействии тетрафторхинолина **173** с амидами натрия или калия образуются продукты аминодифторирования **174** и **175**, а также продукт присоединения нуклеофила по пиридиновому фрагменту 2-амино-5,6,7,8-тетрафторхинолин (**195**). Установлено, что соотношение продуктов взаимодействия **173** с амидами натрия или калия составляет **174:175:195** как 1:3:1. Выделить все три продукта вместе не удастся по причине обратимости реакции присоединения: аддукт предшествующий образованию продукта **195** разлагается, образуя исходный **173** (схема 42). И если обрабатывать реакционную смесь NH_4Cl , то сырой продукт состоит из **173** – 22%, **174** – 20% и **175** – 58%.

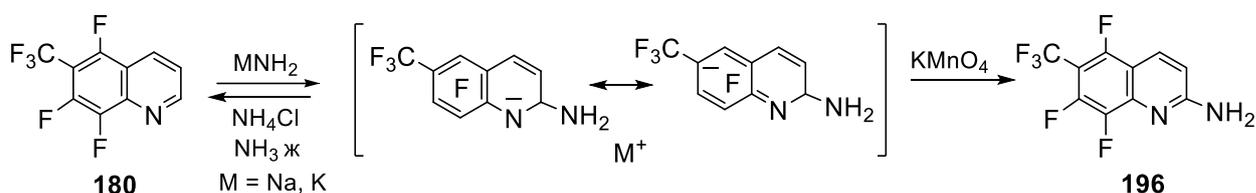
Схема 42



Если же гасили реакцию KMnO_4 , то реакционная масса сильно осмолялась, содержание **173-175** падало до следовых количеств, и сырой продукт содержал в основном аминохинолин **195** (80%), а его выход составил 13%.

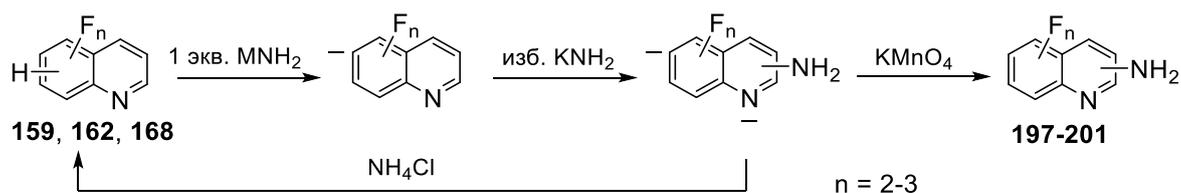
В случае хинолина **180** образуются 2-амино-5,7,8-трифтор-6-трифторметилхинолин (**196**) и минорный продукт – хинолин **182**. Присоединение по пиридиновому фрагменту также обратимо: при гашении реакционной массы NH_4Cl выход **182** по ЯМР составляет 5%, а исходного **180** возвращается 81%. После взаимодействия хинолина **180** с амидом калия в течение 18 мин реакции и обработки реакционной массы KMnO_4 выход аминохинолина **196** составляет 49% (схема 43).

Схема 43



Для частично замещенных по бензольному фрагменту хинолинов метод синтеза аминохинолинов действием амидов щелочных металлов плохо применим. Под действием сильного основания – амида щелочного металла, происходит депротонирование (что подтверждено образованием метил производных хинолинов при введении в реакцию CH_3I) и возникает избыточная электронная плотность в бензольном фрагменте, что препятствует реакции нуклеофильного замещения (схема 44). Таким образом, осуществляется главным образом нуклеофильное присоединение.

Схема 44



При действии амида натрия на трифторхинолин **168** в течение 3 ч и последующей обработке NH_4Cl выход по ЯМР 8-аминохинолина **170** составил 5%, а исходного вернули 87%. При действии амида калия в течение 30 мин и обработке KMnO_4 выделили только 4-амино-5,6,8-трифторхинолин (**197**) с выходом 11%.

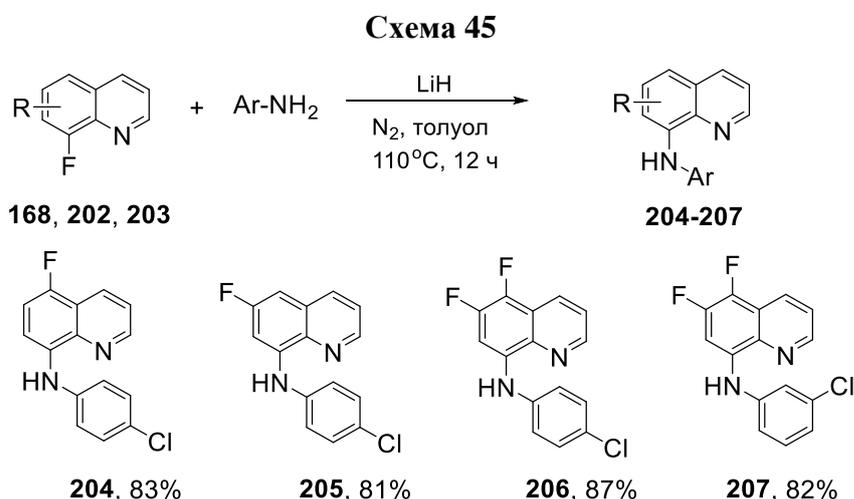
Из изомерного трифторхинолина **162** при действии KNH_2 при -33°C в течение 30 мин и обработке KMnO_4 получили 2-амино- (**198**) и 4-амино- (**199**) 5,7,8-трифторхинолины с выходами 12 и 6% соответственно. Для хинолина **162** авторы отмечают температурный контроль реакции. По данным ЯМР ^{19}F при -33°C аминохинолины **198** и **199** образуются

практически в равном соотношении, тогда как при $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ содержание хинолина **198** более чем в 10 раз превышает содержание хинолина **199**.

Взаимодействие дифторхинолина **159** с KNH_2 при $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин и обработка реакционной смеси KMnO_4 приводят к 2-амино- (**200**) и 4-амино- (**201**) 5,7-дифторхинолинам с выходом по ЯМР 5 и 2% соответственно, также возвращается 34% загруженного хинолина.

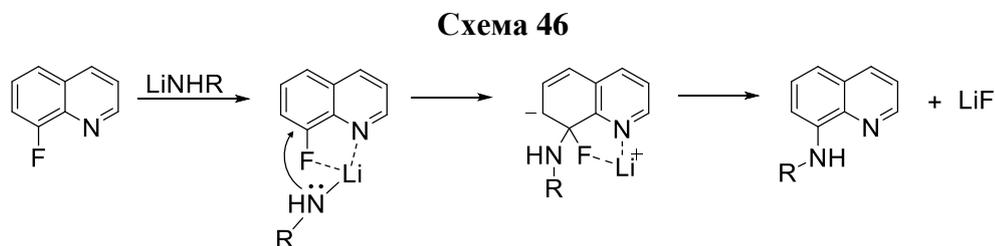
Можно заключить, что реакция фторированных по бензольному кольцу хинолинов с амидами щелочных металлов не носит общего характера. В случае фторхинолинов, содержащих атомы водорода в бензольном фрагменте возможно получение 2-амино и 4-аминохинолинов с низкими выходами порядка 10%, замещение атомов фтора на аминогруппу не происходит. Помимо этого, реакция сопровождается значительным осмолением реакционных смесей. Только при взаимодействии 6-трифторметил-5,7,8-трифторхинолина **180** с амидами калия или натрия в жидком аммиаке соответствующий 2-аминохинолин может быть получен с хорошим выходом.

Совсем недавно опубликована работа, посвященная селективной активации связи C-F в положении 8 фторсодержащих хинолинов [16]. Фторхинолины реагировали с хлоранилинами при $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 12 ч в присутствии гидрида лития в толуоле в атмосфере N_2 , образуя только продукты замещения фтора по 8-ому положению. Так из 5,8-дифторхинолина (**202**), 6,8-дифторхинолина (**203**) и хинолина **168** получены 8-(хлоранилин)хинолины **204-207** с выходами 81-87% (схема 45).



Показано, что природа щелочного металла влияет на выходы целевых продуктов, чем прочнее связь M-F, тем выход выше. Использование LiH увеличивает выход целевого продукта в ≈ 8 раз по сравнению с NaH и в 20 раз по сравнению с KN. Определяющую роль лития подтвердили отсутствием реакции при добавлении к реакционной массе чувствительного к катиону лития лиганда – 12-краун-4. Влияние азота гетероцикла является решающим для протекания реакции, поскольку из 8-фторизохинолина в тех же условиях 8-аминоизохинолин не

образовался. Предложен механизм реакции (схема 46), включающий на первом этапе координацию литий-производного по неподеленной паре электронов атома азота гетероцикла, что активирует углерод связи C-F к нуклеофильной атаке. Затем происходит присоединение N-центрированного нуклеофила с образованием комплекса Мейзенгеймера. На последнем этапе происходит разрыв связи C-F и образование 8-аминохинолина и LiF.



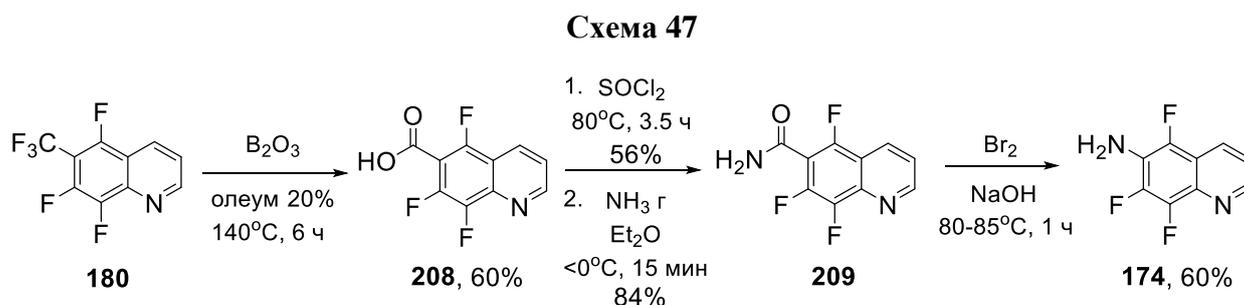
Метод позволяет получать 8-аминохинолины с высокими выходами около 80%, при наличии во втором положении объемного заместителя выходы падают до 43-52%, что, по-видимому, связано со стерическим фактором.

Авторы называют найденный метод эффективным, селективным и общим для получения 8-аминохинолинов из 8-фторхинолинов, но пока данные о влиянии заместителя в положении 7 на реакцию нуклеофильного замещения отсутствуют, мы не можем назвать этот подход общим.

1.5. Специфические методы синтеза фторированных аминохинолинов

1.5.1 Перегруппировка Гофмана

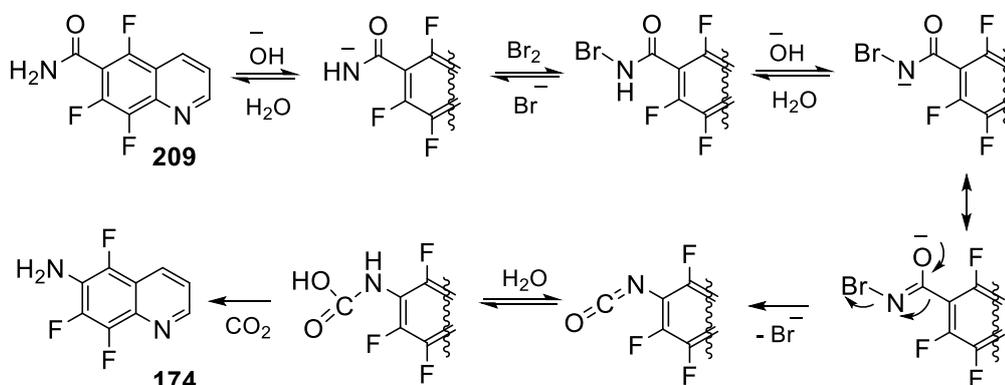
В литературе нам удалось найти лишь один пример синтеза фторированных аминохинолинов расщеплением амидов по Гофману. В работе [71] гидролизом трифторметильной группы соединения **180** под действием олеума при нагревании получали 6-карбокси-5,7,8-трифторхинолин (**208**). Из кислоты **208** действием хлористого тионила получали 6-карбонилхлорид-5,7,8-трифторхинолин, который вводили во взаимодействие с газообразным аммиаком, получая 6-карбоксамид-5,7,8-трифторхинолин (**209**). Амид **209** подвергали перегруппировке Гофмана с получением амина **174** (схема 47).



Механизм перегруппировки Гофмана представлен на схеме 48. На первой стадии происходит депротонирование амида **209** под действием основания, далее анион

взаимодействует с бромом, образуя N-бромамид. Затем под действием основания образуется бромамидный анион, который претерпевает перегруппировку в изоционат, высвобождая анион брома. Изоционат гидролизуют в соответствующую карбаминую кислоту, которая разлагается, образуя первичный амин **174**.

Схема 48

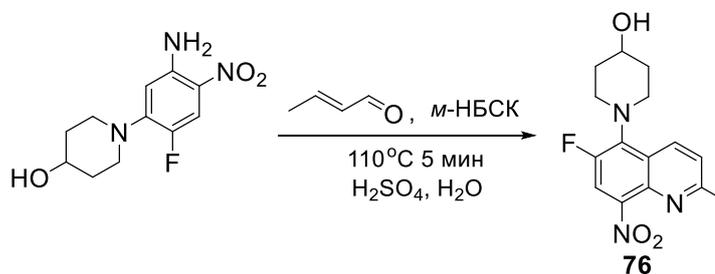


Суммарный выход продукта **174** на 4 стадии составил 30%. Несмотря на многостадийность, этот способ синтеза аминохинолина **174** является привлекательным, потому что прямым аммонолизом тетрафторхинолина **173** получить аминохинолин **174** возможно только в качестве минорного продукта с выходом не больше 15%.

1.5.2 Сборка в одну стадию

Отдельно отметим, что получение фторированных аминохинолинов возможно в одну стадию, при наличии подходящих исходных соединений. В патенте [50] при использовании 1-(5-амино-2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-ола по реакции Скраупа в присутствии *m*-НБСК в качестве окислителя был получен 1-(6-фтор-2-метил-8-нитрохинолин-5-ил)пиперидин-4-ол **76** (схема 49).

Схема 49



Выход нитрохинолина **76** не указан, т. к. его без выделения далее восстанавливали в аминохинолин, однако по выходу на 2 стадии можно полагать, что он не менее 40%.

Завершая обзор литературных данных, можно констатировать, что в настоящее время существует ряд подходов, позволяющих получать аминохинолины, содержащие не более двух атомов фтора.

Особенно широко представлены методы введения аминогруппы в пиридиновый фрагмент. В частности, замещение атомов хлора/брома в положениях 2 и 4 на N-центрированный нуклеофил и введение нитрогруппы в положение 3 на стадии конденсации хинолинового остова и ее последующее восстановление.

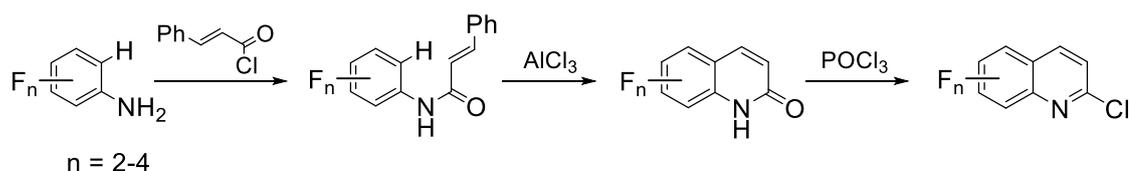
Для получения 5-амино- и главным образом 8-аминохинолинов также предложено несколько эффективных подходов. К ним относится путь, включающий нитрование фторхинолинов или конденсацию 2-нитроанилинов с получением 8-нитрохинолинов с последующим их восстановлением, а также разработанный недавно перспективный метод замещения атома фтора в положении 8 при действии анилинов на фторхинолины в присутствии гидрида лития. Фторированные 7-аминохинолины можно получать нуклеофильным замещением атома галогена на аминогруппу в соответствующих предшественниках. Задача направленного синтеза фторированных 6-аминохинолинов на данный момент не решена.

Подходы к полифторированным аминохинолинам менее изучены. Основным методом их получения является нуклеофильное замещение атомов фтора при действии нуклеофила на более фторированные аналоги. На перфторированном хинолине показано, что при действии незаряженных нуклеофилов замещаются атомы фтора в наиболее активированных положениях хинолинового остова: втором или четвертом. Нуклеофильное замещение атомов фтора в бензольном фрагменте хинолинового остова на N-центрированный нуклеофил наблюдали только при отсутствии их в гетероциклическом фрагменте. 2-Амино- и 4-амино- хинолины получали при действии амидов натрия или калия на полифторированные по бензольному кольцу субстраты с присоединением аминогруппы по свободным положениям 2 или 4, однако продукты образуются обычно с низкими выходами. Таким образом, с незаряженными азотцентрированными нуклеофилами наблюдали замещение атома фтора в бензольном кольце, а в случае заряженных - присоединение нуклеофила по пиридиновому фрагменту. Ориентация замещение атома фтора при взаимодействии полифторированных по бензольному кольцу хинолинов с незаряженными азотцентрированными нуклеофилами определяется конкуренцией влияний гетероциклического остова и атомов галогенов, а также природой нуклеофила и условиями реакции. В свете вышесказанного, изучение факторов, определяющих конкуренцию двух направлений нуклеофильной атаки на полифторированные по бензольному кольцу 2-хлорхинолины, необходимо для создания предсказательной основы направленной функционализации подобных соединений.

Глава 2 Синтез фторированных по бензольному кольцу хинолинов и 2-хлорхинолинов

Начальной задачей настоящего исследования являлся синтез фторированных 2-хлорхинолинов из фторированных анилинов. Общая методика включала три стадии: действием хлорангидрида коричной кислоты анилины переводили в соответствующие анилиды, которые действием хлористого алюминия превращали в хинолоны, из которых реакцией с хлорокисью фосфора получали целевые продукты (схема 50) [17].

Схема 50



Фторированные хинолины получали из фторсодержащих анилинов конденсацией с глицерином по реакции Скраупа.

Однако, осуществление приведенной последовательности превращений возможно при наличии фторированных анилинов с незамещенным *орто*-положением по отношению к аминогруппе, не все из которых являются коммерчески доступными. Поэтому перед нами предварительно вставала задача их получения. Путь к фторированным ариламином с незамещенным *орто*-положением основан на селективном *орто*-дефторировании в мягких условиях (комнатная температура) N-ацетильных производных их более фторированных предшественников с использованием для этого наиболее простой и удобной в экспериментальной работе восстановительной системы – цинк в водном аммиаке [74].

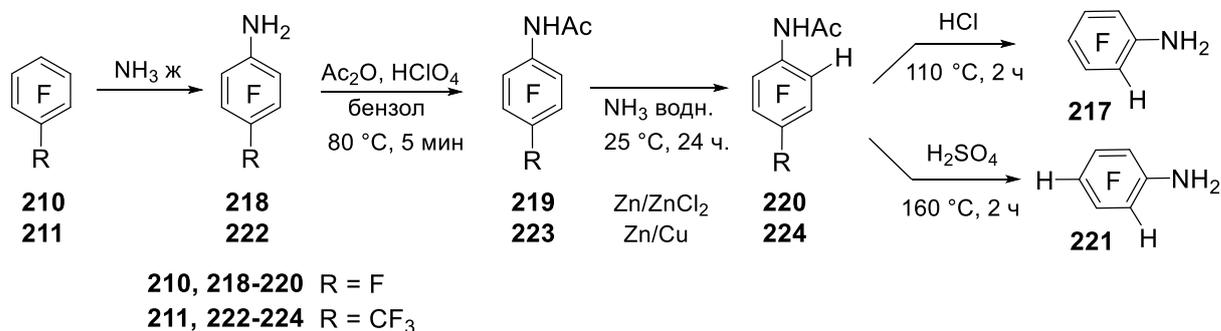
2.1 Синтез фторированных анилинов с незамещенным *орто*-положением относительно аминогруппы

В качестве базовых соединений для синтеза целевых анилинов нами были использованы: перфторбензол (**210**) и перфтортолуол (**211**), 3,5-дифтор-2,4,6-трихлоранилин (**212**) полученный ранее в ЛИНИРП НИОХ СО РАН из 1,3,5-трифтор-2,4,6-трихлорбензола (**213**) по методике [75] и коммерчески доступные 2,4-дифторанилин (**214**), 3,4-дифторанилин (**215**) и 2,3,4-трифторанилин (**216**).

2,3,4,5-Тетрафторанилин (**217**) получали в четыре стадии (схема 51). Перфторбензол **210** подвергали аммонолизу в автоклаве с образованием 2,3,4,5,6-пентафторанилина (**218**) по методике подобной [76], который кипятили с уксусным ангидридом в бензоле, и полученный 2,3,4,5,6-пентафторацетанилид (**219**) восстанавливали действием активированного Zn с добавкой

ZnCl₂ в водном аммиаке, получая 2,3,4,5-тетрафторацетанилид (**220**) (по методике [74]). Ацильную защиту снимали действием соляной кислоты по методике [17] с получением целевого соединения **217**.

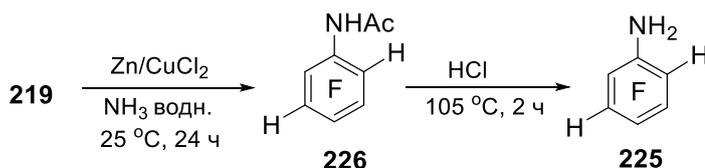
Схема 51



По аналогичной схеме получали 2,3,5-трифторанилин (**221**) (Схема 51). Из перфтортолуола **211** действием жидкого аммиака в автоклаве по методике подобной [76] получали 2,3,5,6-тетрафтор-4-трифторметиланилин (**222**), который переводили в 2,3,5,6-тетрафтор-4-трифторметилацетанилид (**223**), восстановлением которого по методике подобной [74] получали 2,3,5-трифтор-4-трифторметилацетанилид (**224**), затем выдерживанием последнего при повышенной температуре в концентрированной серной кислоте удаляли ацильную и трифторметильную группы по методике, аналогичной [17].

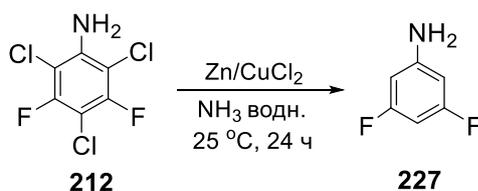
2,4,5-Трифторанилин (**225**) получен из анилида **219** действием цинк-медной пары (по методике подобной [74]) в водном аммиаке (схема 52), с последующим удалением ацильной защиты из 2,4,5-трифторацетанилида (**226**) кипячением в 10% соляной кислоте в течение 2 ч по методике [71].

Схема 52



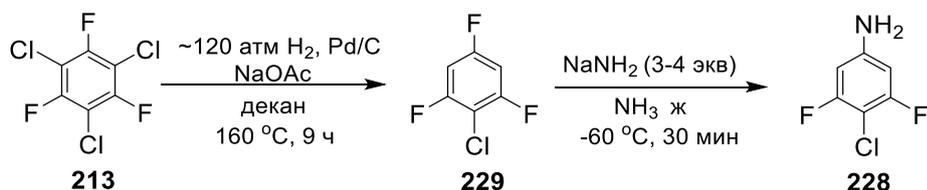
По аналогии с методикой гидродефторирования приведенной для анилида **219** действием цинк-медной пары в водном аммиаке гидродефторировали анилин **212** с получением 3,5-дифторанилина (**227**) (схема 53).

Схема 53



3,5-Дифтор-4-хлоранилин (**228**) получали в две стадии из симтрифтортрихлорбензола **213** (схема 54). По методике, подобной литературной [77], бензол **213** восстанавливали водородом на катализаторе (Pd/C) при давлении 120 атм. и температуре 160°C. Из смеси продуктов дехлорирования с выходом 20% выделен целевой 1,3,5-трифтор-4-хлорбензол (**229**), который ранее таким способом не получали.

Схема 54

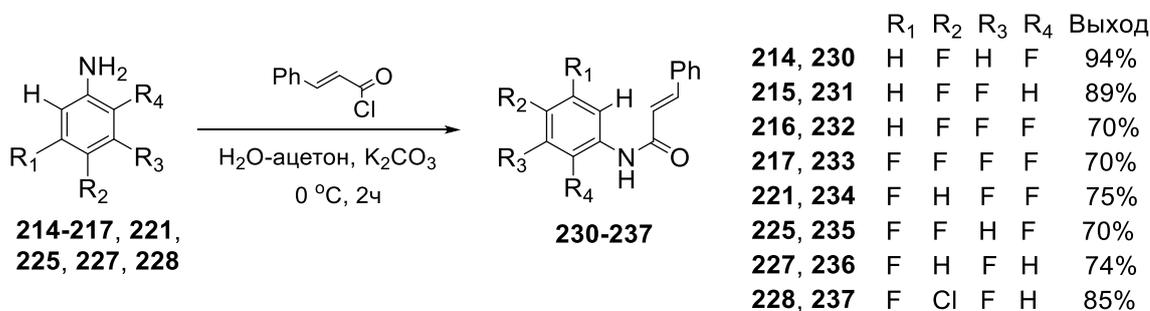


Бензол **229** с амидом натрия в жидком аммиаке при -33°C образует амин **228** с выходом 51%. Применяемая методика аналогична литературной [78] и ранее для синтеза этого амина не использовалась.

2.2 Синтез фторированных 2-хлорхинолинов

Анилины, полученные нами **217**, **221**, **225**, **227**, **228** и коммерчески доступные **214-216**, ацилировали ангидридом коричной кислоты (схема 55) по методике [17] с получением анилидов **230-237**.

Схема 55



Спектры ¹³C и ¹⁹F ЯМР 2,4-дифторанилида коричной кислоты (**230**), полученного с выходом 94%, ранее не описаны и приводятся в экспериментальной части. 3,4-Дифтор- (**231**), 2,3,4-трифтор- (**232**) и 3,5-дифтор-4-хлор- (**237**) анилиды коричной кислоты получены впервые и выделены с выходами 89%, 70% и 85% соответственно. Из анилидов **231** и **237** были выращены монокристаллы и их строение дополнительно подтверждено данными РСА (рисунок 2). Анилид **237** образует сокристалл с молекулой воды.

Анилиды коричной кислоты **230-237** вводились в последующие превращения после перекристаллизации в системе EtOH-вода.

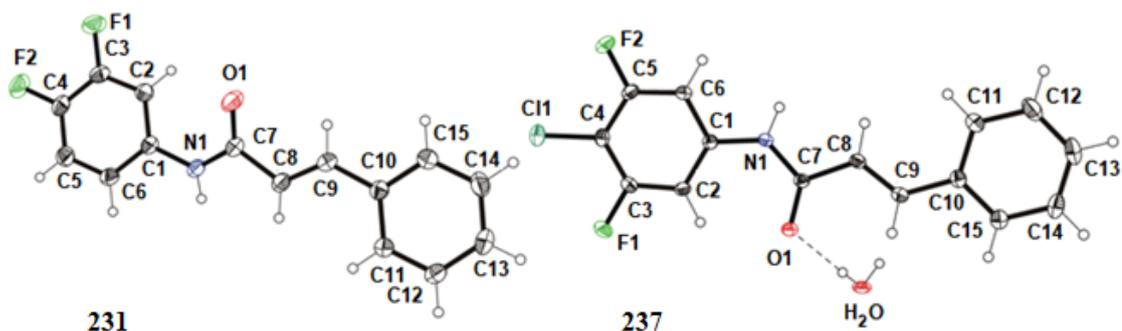
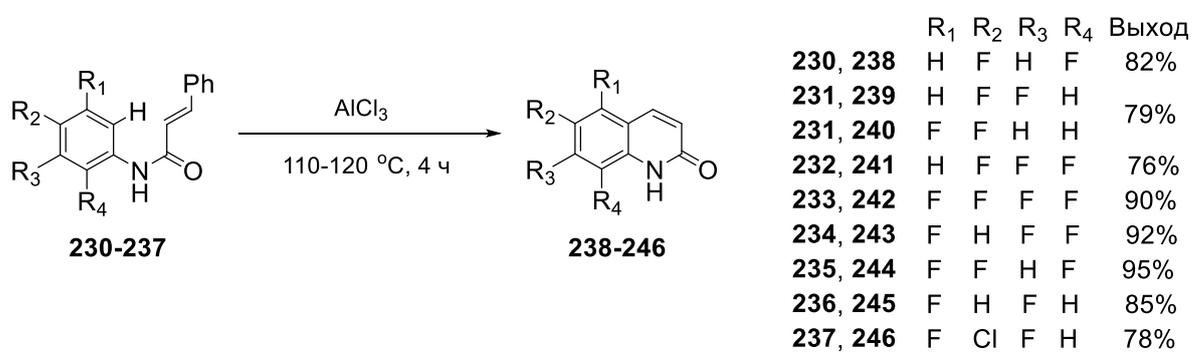


Рисунок 2. Молекулярные структуры анилидов **231** и **237** по данным РСА.

Действием алюминия хлористого на анилиды **230-237** синтезированы хинолоны **238-246** (схема 56) согласно [17].

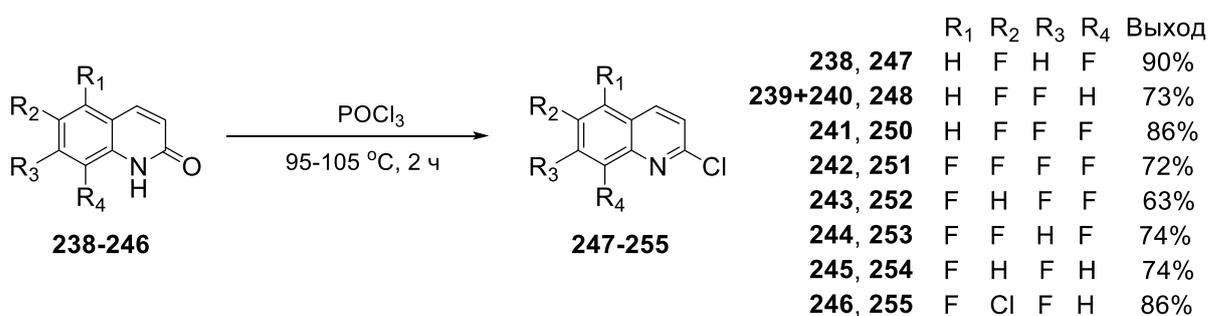
Схема 56



6,8-Дифторхинолин-2-он (**238**) представлен в патенте за 2010 год [79], однако никаких идентифицирующих его данных не приведено. Нами соединение **238** охарактеризовано полностью. Анилид **231** образует изомерные 6,7-дифторхинолин-2-он (**239**) и минорный 5,6-дифторхинолин-2-он (**240**) в соотношении 10:1, суммарный выход составил 79%. Хинолон **239**, 6,7,8-трифторхинолин-2-он (**241**) и 5,7-дифтор-6-хлорхинолин-2-он (**246**) получены впервые. Далее соединения **238-246** использовали без дополнительной очистки.

Выдерживанием в течение 2 ч хинолонов **238-246** с хлорокисью фосфора при кипячении получили фторированные 2-хлорхинолины **247-255** по литературной методике (схема 57) [17].

Схема 57



6,8-Дифтор-2-хлорхинолин **247** упоминается в патенте за 2010 год [79], но его выход и спектральные характеристики отсутствуют. Нами хинолин **247** получен с 90% выходом и охарактеризован полностью. Из смеси хинолонов **239:240** как 10:1 с суммарным выходом 85% образуется смесь 6,7-дифтор-2-хлорхинолина (**248**) и 5,6-дифтор-2-хлорхинолина (**249**) в соотношении 10:1, из которой продукт **248** выделен колоночной хроматографией с выходом 73%. Хинолин **248**, 6,7,8-трифтор-2-хлорхинолин (**250**) и 5,7-дифтор-2,6-дихлорхинолин (**255**) получены впервые с выходами 73%, 86% и 86% соответственно. Из 2-хлорхинолинов **247**, **248** и **255** были выращены монокристаллы и их строение дополнительно подтверждено данными РСА (рисунок 3).

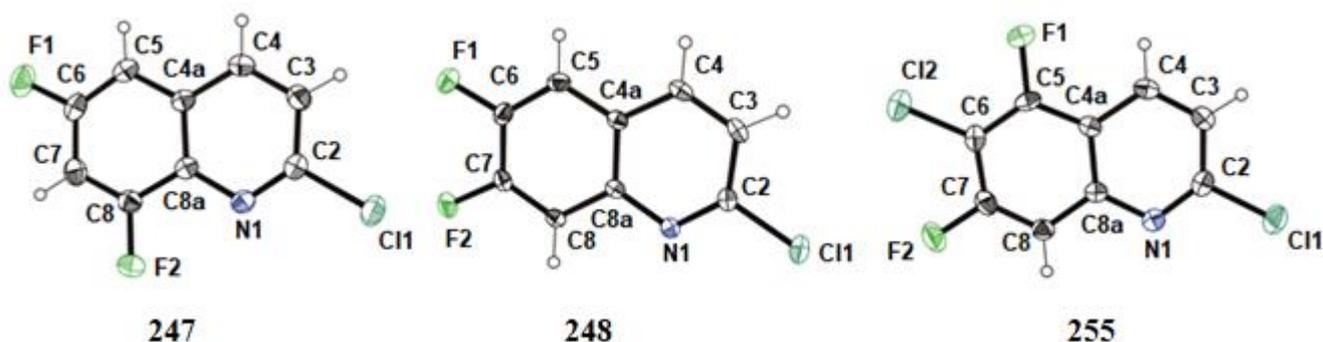
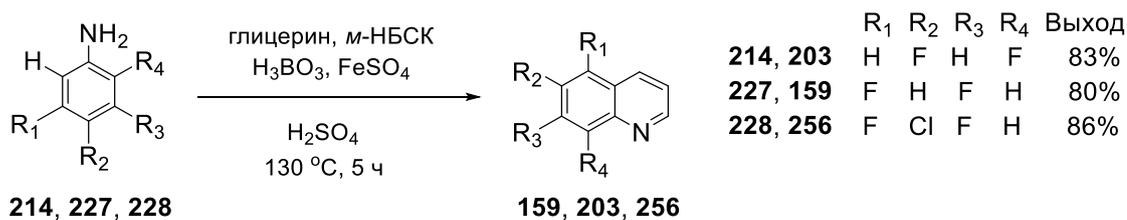


Рисунок 3. Молекулярные структуры 2-хлорхинолинов **247**, **248** и **255** по данным РСА.

2.3 Синтез фторированных хинолинов

По реакции Скраупа из анилинов **214**, **227** и **228** конденсацией с глицерином в присутствии *m*-НБСК, по методике аналогичной литературной [71] получали хинолины **159**, **203** и 5,7-дифтор-6-хлорхинолин (**256**) (схема 58).

Схема 58



Хинолин **256** получен впервые с выходом 86%.

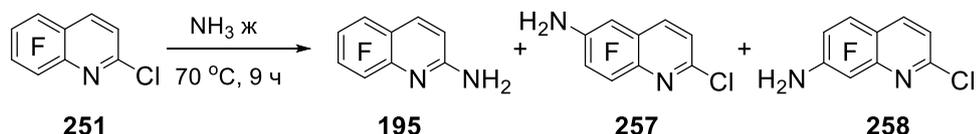
Глава 3. Взаимодействие фторированных 2-хлорхинолинов с аммиаком

Условия для аммонолиза полифторированных 2-хлорхинолинов подбирали на примере 5,6,8-трифтор-2-хлорхинолина (**253**), принимая за основу методики аминодефторирования полифторированных ароматических соединений жидким аммиаком при атмосферном давлении [80] и в автоклаве [14]. После выдерживания хинолина **253** с жидким аммиаком, как при атмосферном давлении при низкой температуре (-33 °С), так и в автоклаве при 25 °С в течение 3-4 ч субстрат возвращали в неизменном виде полностью. Поэтому в дальнейшем аммонолиз проводили в автоклаве при нагревании в течение продолжительного времени.

3.1 Реакции с жидким аммиаком

Нагревание в автоклаве 5,6,7,8-тетрафтор-2-хлорхинолина (**251**) с жидким аммиаком при 70 °С вызывает замещение как атома хлора, так и атома фтора (схема 59) с образованием 2-амино-5,6,7,8-тетрафторхинолина **195** и изомерных 6-амино-5,7,8-трифтор- (**257**) и 7-амино-5,6,8-трифтор- (**258**) 2-хлорхинолинов в соотношении 1:1:12, соответственно (Таблица 4, № 1). Неизвестные ранее аминохинолины **257** и **258** выделены методом ТСХ и их выходы составили 5% и 65% соответственно. Минорный 2-аминохинолин **195**, выделенный нами с выходом 5%, ранее получали взаимодействием хинолина **173** с амидом калия (выход 11%, см. литературный обзор 1.4.2) [15].

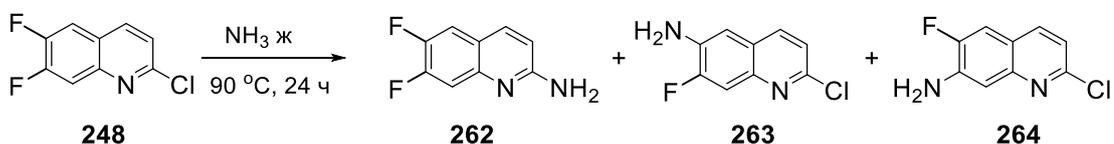
Схема 59



В случае 2-хлорхинолина **251** наблюдаемое преобладание аминодефторирования над аминодехлорированием, характеризуемое величиной $\Omega \approx 0.1$ (где Ω – мольное соотношение продукта аминодехлорирования к продуктам аминодефторирования), свидетельствует о более сильном активирующем эффекте четырех атомов фтора по сравнению с азотом гетероцикла. Преимущественное аминодефторирование в субстрате **251** по положению 7 (6-NH₂/7-NH₂ \approx 1:11) согласуется с преимущественным образованием 7-аминопроизводного (6-NH₂ (**174**)/7-NH₂ (**175**) = 1:4.9 и 1:3.9, см. 1.4.1) из 5,6,7,8-тетрафторхинолина **173**, не содержащего атома хлора в положении 2, при действии как водного, так и жидкого аммиака [14]. Наблюдаемая региоселективность определяется, с одной стороны, влиянием атомов F-5 и F-8 дезактивирующим друг друга и в тоже время активирующим атомы F-6 и F-7, а с другой, отрицательным мезомерным эффектом N гетероцикла.

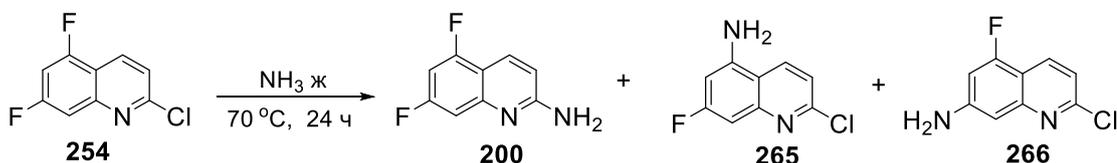
Аммонолиз трифторхинолинов **252** и **253** жидким аммиаком осуществляется несколько труднее, чем тетрафторхинолина **251**, но значительно легче, чем дифторхинолина **248**, в случае которого аминодефторирование вновь начинает доминировать (Таблица 4, сравни №№ 1–3 и 4). Так, при взаимодействии **248** с жидким аммиаком образуются 2-амино-6,7-дифторхинолин (**262**), 6-амино-7-фтор-2-хлорхинолин (**263**), 7-амино-6-фтор-2-хлорхинолин (**264**) (схема 61) в соотношении 4:1:15 и выходами 20%, 4% и 66% соответственно, что соответствует $\Omega = 0.2$ (Таблица 1, № 4). То есть, для преобладания аминодефторирования оказывается достаточно двух взаимно *орто*-расположенных атомов фтора в положениях 6 и 7, а наличие *пара*-расположенных относительно друг друга атомов фтора (в положениях 5 и 8 хинолинового остова) не вносит решающего вклада в направление реакции.

Схема 61



5,7-Дифторхинолин **254** в жидком аммиаке дает в качестве основного 2-аминохинолин **200**, также образуются продукты аминодефторирования – 5-амино-7-фтор-2-хлорхинолин (**265**) и 7-амино-5-фтор-2-хлорхинолин (**266**) с соотношением 15:4:1 и $\Omega = 2.9$ (Таблица 4, № 5, схема 62).

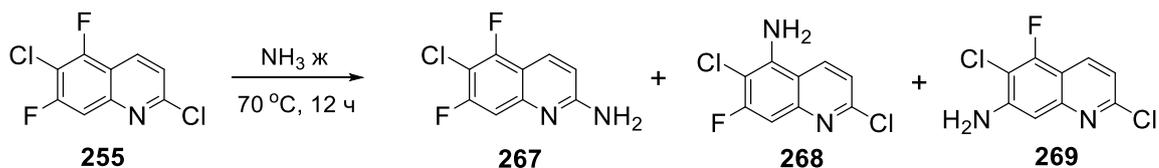
Схема 62



Следовательно, в случае хинолина **254** преимущественно осуществляется аминодефторирование, чему способствует индуктивный эффект атома N гетероцикла. Аминохинолины **200**, **265** и **266** выделены с выходами 49%, 11% и 3% соответственно. Ранее образование хинолина **200** (а также изомерного 4-аминохинолина **201**) было зарегистрировано в реакции хинолина **159** с амидом калия (см. 1.4.2), однако в индивидуальном виде соединение **200** выделено не было [15]. Региоселективность аминодефторирования хинолина **254** по положению 5 хорошо согласуется с наблюдаемой при взаимодействии хинолина **159** с водным аммиаком (см. 1.4.1) [14].

Аммонолиз хинолина **255** жидким аммиаком также приводит к трем продуктам: 2-амино-5,7-дифтор-6-хлорхинолину (**267**) и изомерным 5-амино-7-фтор-2,6-дихлорхинолину (**268**) и 7-амино-5-фтор-2,6-дихлорхинолину (**269**) в соотношении 1:7:1, $\Omega = 0.1$ (Таблица 4, № 6, схема 63). Аминохинолины **267-269** получены впервые с выходами 7%, 53% 11% соответственно.

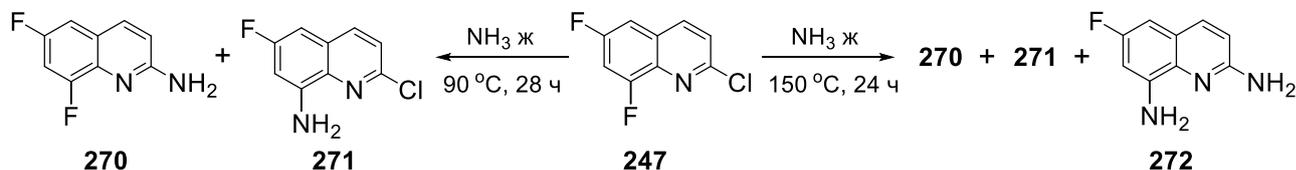
Схема 63



Следовательно, введение атома хлора в положение 6 приводит к заметной активации бензольного цикла в реакции с аммиаком в сравнении с его структурным аналогом **254** и позволяет вводить аминогруппу преимущественно в положение 5 фторированного хинолина.

Дифторхинолин **247** также, как и хинолин **254**, содержит *мета*-ориентированные друг к другу атомы фтора, однако аммонолиз **247** жидким аммиаком при 90 °С приводит к 2-амино-6,8-дифторхинолину (**270**) и 8-амино-6-фтор-2-хлорхинолину (**271**) с преобладанием продукта аминодифторирования ($\Omega = 0.3$) (Таблица 4, № 7, схема 64). Хинолины **270** и **271** выделены с выходом 20% и 59% соответственно. Ориентация аминодифторирования хинолина **247** согласуется с ориентацией метоксидифторирования хинолина **203** при действии метилата натрия, когда образуется только продукт замещения по положению 8 [81]. И в хинолине **203** и в 2-хлорхинолине **247** положение 8 активировано *мета*-атомом фтора помимо индуктивного эффекта атома азота гетероцикла.

Схема 64



Аммонолиз субстрата **247** при 150 °С, т.е. при температуре выше критической для аммиака ($T_{crit} \approx 132\text{ }^\circ\text{C}$) [82], также приводит к образованию 8-аминохинолина **271** в качестве основного (Таблица 4, № 8), хотя и с большей величиной $\Omega = 0.5$. Методами ЯМР ^{19}F и ХМС в реакционной смеси в следовых количествах обнаружен 2,8-диамино-6-фторхинолин (**272**). Таким образом, повышение температуры реакции выше критической не приводит к смене направления аммонолиза, но ощутимо влияет на соотношение продуктов.

3.2 Реакции с водным аммиаком

При проведении аммонолиза в водном аммиаке использовали более жесткие условия реакции, чем в жидком аммиаке – диполярном апротонном растворителе, поскольку молекулы аммиака в водном растворе частично находятся в состоянии сопряженной кислоты NH_4^+ и их нуклеофильность ниже.

Для достижения высокой конверсии хинолина **251** потребовалось выдерживание реакционной смеси при 85 °С в течение 24 ч. При этом, помимо моноаминохинолинов **195**, **257** и **258**, полученных ранее при аммонолизе этого же субстрата жидким аммиаком, обнаружен в следовых количествах продукт дизаменции – 2,7-диамино-5,6,8-трифторхинолин (**273**) (Таблица 5, № 1), содержание которого значительно возрастает при аммонолизе при 100 °С (Таблица 5, № 2). Также можно отметить, что аминодегалогенирование хинолина **251** осуществляется преимущественно по бензольному фрагменту, как в жидком аммиаке, так и в водном, но доля аминодехлорирования значительно возрастает от $\Omega = 0.1$ в жидком аммиаке до 0.5 в водном аммиаке.

Таблица 5. Условия и результаты реакции фторированных хлорхинолинов **247**, **248**, **251-255** с водным аммиаком

№	Q	T, °C	Время, ч	Продукты, препаративный выход ^a	Содержание в смеси продуктов, (мольные %, по данным ¹⁹ F ЯМР и ГХ-МС)	Ω^b
1	251	85	24	195 , 38% 257 , 5% 258 , 47%	251 (10), 195 (30), 257 (3), 258 (55), 273 (2)	0.5
2	251	100	3	195 , 23% 257 , 14% 258 , 33%	195 (25), 257 (8), 258 (41), 273 (26)	
3	253	120	7	259 , 52%	253 (8), 259 (80), 260 (1), 244 (11)	80.0
4	252	120	7	198 , 52%	198 (87), 261 (3), 243 (4), 274 (6)	29.0
5	254	120	10	200 , 38% 265 , 3% 266	230 (10), 200 (80), 265 (5), 266 (5)	8.0
6	248	120	22	262 , 25% 263 , 4% 264 , 37%	248 (23), 262 (30), 263 (2), 264 (44), 239 (1)	≈ 0.7
7	247	150	10		270 (55), 271 (17), 272 (6), 238 (22)	3.2
8	255	100	1		255 (71), 267 (11), 268 (13), 269 (5)	0.6
9	255	100	5		255 (13), 267 (27), 268 (34), 269 (13), 275 (10), 276 (3)	

^a После ТСХ.

^b Молярное отношение продукта аминодехлорирования к продуктам аминодифторирования

Аммонолиз трифторхинолинов **252** и **253** в водном аммиаке при 120 °С, также как в жидком аммиаке, приводит к образованию в основном 2-аминохинолинов **198** и **259** (Таблица 5, №№ 3-4) и минорных продуктов аминодифторирования – соединений **260** и **261**, а также

продукта дизаменции – 2,7-диамино-5,8-дифторхинолин (**274**). Кроме того, зафиксированы продукты замещения атома хлора на гидроксигруппу – хинолин-2-оны **243** и **244**.

Аммонолиз хинолина **254** в водном аммиаке при 120 °С приводит, как и в жидком аммиаке, к образованию преимущественно 2-аминохинолина **200** и минорным продуктам аминодехлорирования **265** и **266** (Таблица 5, № 5). При этом вклад аминодехлорирования становится еще более преобладающим (в водном аммиаке $\Omega = 8.0$, в жидком аммиаке $\Omega = 2.9$).

Выдерживание хинолина **248** с водным аммиаком при 120 °С приводит к неполной конверсии исходного субстрата (77%) и образованию по данным ЯМР ^{19}F аминохинолинов **262-264** с соотношением $\Omega \approx 0.7$, также в смеси продуктов реакции содержится минорное количество хинолин-2-она **239** (Таблица 5, № 6). Таким образом, замена жидкого аммиака водным аммиаком значительно увеличивает величину Ω (от 0.2 до 0.7).

При аммонолизе хинолина **247** в водном аммиаке при 150 °С основным продуктом является 2-аминохинолин **270** (Таблица 5, № 7), в отличие от реакции в жидком аммиаке, где основным был 8-аминохинолин **271** (Таблица 4, № 7). Кроме того, согласно данным ЯМР ^{19}F , в реакционной смеси присутствуют хинолон **238** в заметном количестве и диаминохинолин **272** в следовом количестве.

Реакция в водном аммиаке с низкой конверсией хинолина **255** при 120 °С приводит к получаемым ранее аминохинолинам **267:268:269** с соотношением $\sim 2:2.5:1$ соответственно и $\Omega = 0.6$ (Таблица 5, № 8). При этом, как и в предыдущих случаях, возрастает доля продуктов замещения атома хлора по сравнению с наблюдаемой ранее при аммонолизе в жидком аммиаке ($\Omega = 0.1$). При увеличении конверсии исходного субстрата за счет увеличения времени превращения (Таблица 5, № 9) наряду с моноаминохинолинами **267-269** образуются продукты диаминации – 2,5-диамино-7-фтор-6-хлорхинолин (**275**) и 2,7-диамино-5-фтор-6-хлорхинолин (**276**).

Ранее сообщалось, что при аминировании полифторированных аренов в стальном автоклаве в водных или спиртовых растворах возможно протекание побочных превращений [83-85], вероятно подобными реакциями объясняется образование хинолонов **238**, **239**, **243** и **244**. Диаминохинолины **272-276**, вероятно, образуются вследствие более высокой температуры используемой при аммонолизе в водном аммиаке по сравнению с жидким аммиаком.

Таким образом, ориентация аминодегалогенирования фторированных 2-хлорхинолинов **247**, **248**, **251-255** в водном аммиаке, подобна таковой, обнаруженной ранее при взаимодействии этих субстратов с жидким аммиаком. Для всех субстратов при проведении реакции в водном аммиаке возрастает доля продуктов замещения атома хлора по второму положению по сравнению с превращениями в жидком аммиаке, а в случае хинолина **247** процесс аминодехлорирования становится доминирующим. К возможным причинам ускорения

аминодехлорирования в водном аммиаке можно отнести катализ данной реакции под воздействием металлических стенок автоклава [83-85] или специфическое взаимодействие субстрата с растворителем (протонирование гетероциклического азота) или совокупность этих факторов.

Из основных продуктов аммонолиза – хинолинов **200**, **258**, **259**, **264**, **268**, **270** и **271** были выращены монокристаллы и их строение дополнительно подтверждено данными РСА (рисунок 4).

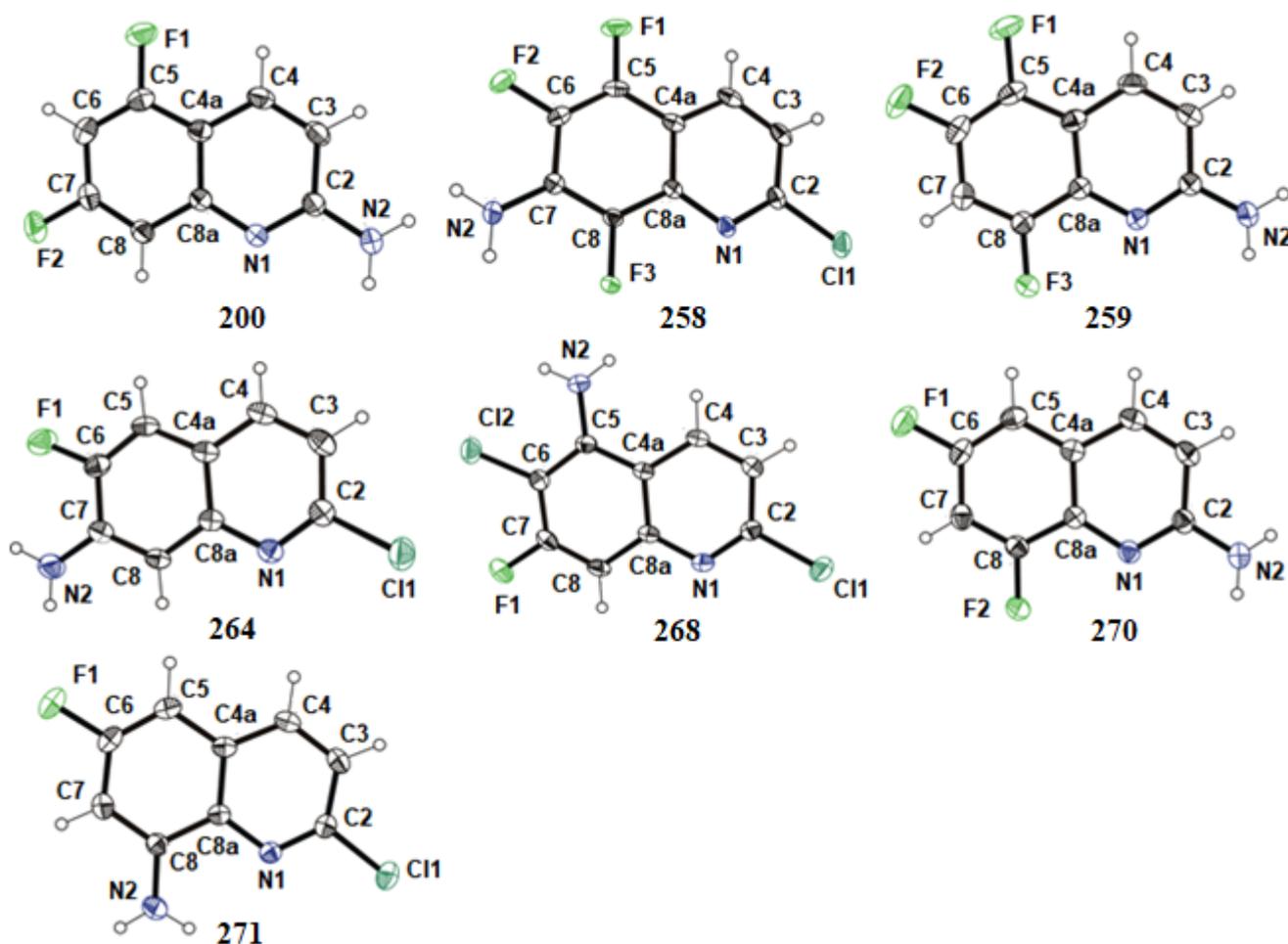


Рисунок 4. Молекулярные структуры аминохинолинов **200**, **258**, **259**, **264**, **268**, **270** и **271** по данным РСА.

3.3 Квантовохимические расчеты реакций фторированных 2-хлорхинолинов с аммиаком

С целью интерпретации экспериментально наблюдаемых закономерностей нуклеофильного замещения атомов галогенов аминогруппой во фторированных 2-хлорхинолинах были проведены квантовохимические расчеты соответствующих реакционных путей их превращений и переходных состояний методом DFT с использованием функционалов B3LYP и CAMB3LYP и стандартного базисного набора 6-31+G(d). Были найдены переходные

состояния реакций. Тип найденных стационарных структур (минимум или переходное состояние) определяли на основе анализа нормальных колебаний путем следования по внутренней координате реакции (IRC). Все расчеты выполнены с помощью программного пакета GAMESS [86]. Учет влияния среды осуществляли в модели C-PCM (conductor-like Polarizable Continuum Model). В случае водного аммиака использовали модельный растворитель H₂O со встроенными параметрами ϵ (диэлектрическая постоянная) = 78 и R_{solv} (радиус растворителя) = 1.39. Для жидкого аммиака параметры задавали на основании литературных данных: ϵ = 21 и 9, соответствующие температурам -20 и 120 °C [87], и R_{solv} = 1.9 как среднее между 1.95 и 1.85 из [88].

Расчеты проведены для всех галогензамещенных положений хинолинового остова соединений **247**, **248**, **251-255**, а также для хинолинов **249**, **250**, 5,8-дифтор- (**277**) 7,8-дифтор- (**278**), 5,6,7-трифтор- (**279**) 2-хлорхинолинов, превращения которых не изучались. Согласно полученным данным, оба использованных функционала дают близкие результаты. Однако в CAMB3LYP различия энергий активации (а также энергий продуктов) по различным положениям, выразительнее, чем в B3LYP, а также соответствие экспериментальным данным несколько лучше. Рассчитанные с функционалом CAMB3LYP значения энергий активации, определенные как разница полных энергий стационарных структур – переходного состояния и предреакционного комплекса, приведены в Таблице 6. Структуры, подобные σ -комплексам, согласно результатам колебательного анализа имеют одну мнимую частоту и отвечают переходным состояниям рассмотренных реакций замещения.

Таблица 6. Рассчитанные энергии активации (ккал/моль) для реакций хинолинов **247-255** и **277-279** с аммиаком (C-PCM H₂O/CAMB3LYP/6-31+G(d)).

Хинолин	Положение хинолинового остова					Основной продукт	
	2	5	6	7	8	расчет	факт
247	25.8		28.8		24.0	8	2
248	25.1		28.5	24.7		7	7
249	24.7	26.4	29.2			2	
250	23.5		26.5	22.6	23.8	7	
251	22.3	23.5	24.2	20.5	25.5	7	7
252	21.9	26.8		23.2	27.9	2	2
253	23.1	27.2	26.8		25.9	2	2
254	23.2	24.4		25.3		2	2
255	22.4	22.0	34.0	23.1		5	5
277	23.3	28.9			28.8	2	
278	23.6			25.5	26.2	2	
279	23.4	23.3	26.3	22.7		7	

Таким образом, по данным DFT расчетов в полярной среде реакции осуществляются как одностадийный процесс. Отметим, что к такому же выводу пришли авторы других ранее опубликованных работ [89-91].

На рисунке 5 в качестве характерного примера приведено сечение поверхности потенциальной энергии (ППЭ) реакции хинолина **254** с аммиаком. Видно, что кривые потенциальной энергии не имеют выраженного локального минимума между реагентами и продуктами, соответствующего комплексу Мезенгеймера. Для **254** замещение по положению 2 является кинетически предпочтительным (наименьшая высота активационного барьера) в сравнении с замещениями по другим положениям, что согласуется с экспериментом.

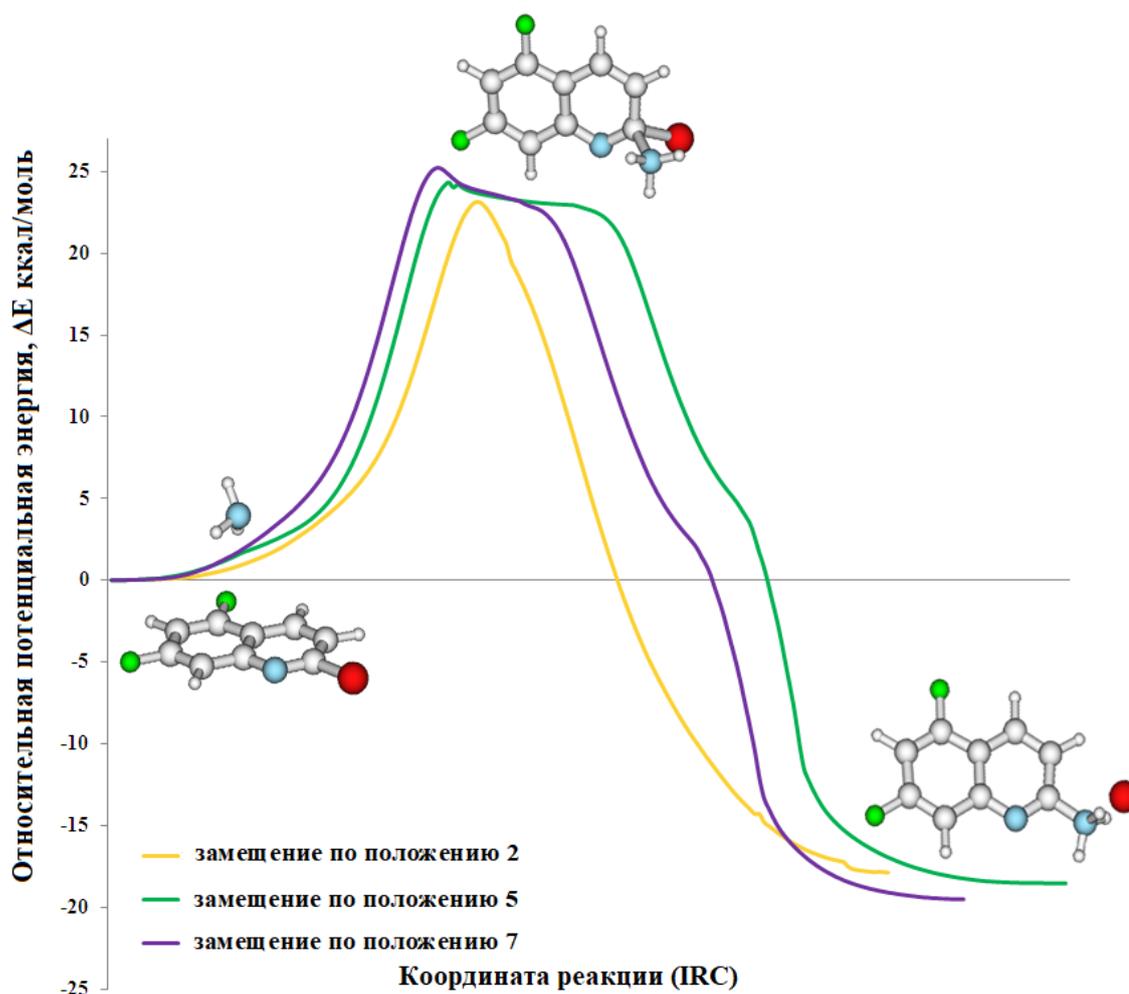


Рисунок 5. Сечение поверхности потенциальной энергии вдоль координаты реакции хинолина **254** с водным аммиаком. Приведены стационарные структуры для замещения по положению 2 (C-PCM/CAMB3LYP/6-31+G(d)).

Как было показано в химическом эксперименте, при переходе от жидкого аммиака к водному аммиаку доля продуктов замещения атомов хлора по положению 2 для всех соединений возрастает (см. выше), а в случае хинолина **247** наблюдается даже изменение преимущественного направления замещения. На примере хинолина **247** мы рассмотрели

влияние полярности растворителя, варьируя диэлектрическую проницаемость среды (Таблица 7). Высоту активационных барьеров рассчитывали для следующих значений ϵ : 78 (вода), 21 и 9 (жидкий аммиак при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ [87]) и 1 (вакуум). Выявлено, что чем меньше диэлектрическая проницаемость среды, тем ниже барьер активации для замещения по 8-му положению и меньше разница барьеров для замещения по положениям 2 и 8. Полученная в расчетах тенденция согласуется с наблюдаемой в химических экспериментах.

Таблица 7. Рассчитанные энергии активации (ккал/моль) для реакций хинолина **247** с аммиаком с учетом диэлектрической проницаемости среды (C-PCM/B3LYP/6-31+G(d)).

Положение хинолинового остова			Основной продукт (расчет)	ϵ
2	6	8		
24.8	29.7	26.6	2	78
24.9	30.1	25.6	2	21
25.5	31.1	26.0	2	9
31.0	39.6	30.6	8	1

Результаты расчетов совпадают с наблюдаемым ростом реакционной способности фторированных хинолинов по отношению к нуклеофильному замещению по мере увеличения числа атомов фтора, действие которых сильнее всего проявляется для соседних положений цикла. Кроме того, расчеты воспроизводят найденные закономерности влияния взаимного расположения атомов фтора в бензольном фрагменте на направление реакции. Данный результат фундаментального характера дает основание ожидать, что прогнозируемая для хинолинов **249, 250, 277-279** региоселективность также совпадет с экспериментом.

Глава 4. Синтез фторированных нитрохинолинов и их последующее восстановление

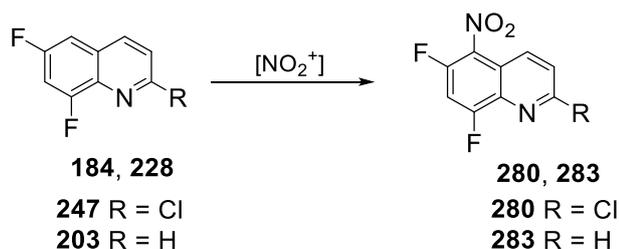
Как отмечено в литературном обзоре широкий ряд 5-нитро- и 8-нитрохинолинов, содержащих один атом фтора в бензольном или в пиридиновом фрагменте (1.2.3) получен из фторированных хинолинов при действии смеси концентрированной H_2SO_4 и 61% HNO_3 или концентрированной азотной кислоты. В тоже время известно только два примера нитрования хинолина, содержащего два атома галогена, с образованием 8-нитрохинолинов. Нитрохинолин **37**, содержащий два атома фтора: один в бензольном, другой в пиридиновом фрагменте, получен с выходом 48% при использовании нитрующей смеси (смесь концентрированных H_2SO_4 и HNO_3) [10]. Нитрохинолин **39**, содержащий атом фтора и атом брома в бензольном фрагменте, получен с выходом 89% при использовании нитрата калия в концентрированной серной кислоте [49,50].

В своей работе мы изучили действие нитрующих систем: смеси концентрированных азотной и серной кислот, смеси фторида бора и концентрированной азотной кислоты в сульфолане, нитрата натрия в серной кислоте и нитрата натрия в олеуме на полифторированные по бензольному фрагменту хинолины и 2-хлорхинолины.

4.1 Нитрование дифторхинолинов

Для исследования нитрования дифторхинолинов реагенты обычно брали в соотношении хинолин (Q): HNO_3 : H_2SO_4 как 1:6:15. При взаимодействии хинолина **247** с нитрующей смесью в условиях подобных литературным (20 °С, 48 ч) [5, 9] образуется 5-нитро-6,8-дифтор-2-хлорхинолин (**280**) с выходом 44% (Таблица 8, № 1, схема 65). Нагревание субстрата **247** с нитрующей смесью при 70 °С в течение 2 ч также позволило получить **280** с выходом 45% (Таблица 8, № 2). Использование $NaNO_3$ в качестве источника нитроний-катиона требует больших количеств серной кислоты, но позволяет получить продукт **280** практически в тех же условиях и с тем же выходом (Таблица 8, ср. №№ 2 и 3).

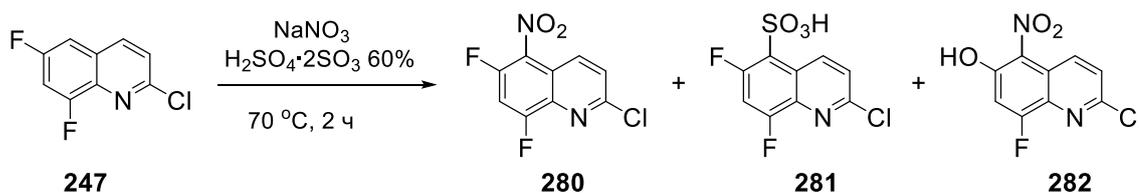
Схема 65



При использовании в качестве нитрующего агента $\text{NO}_2\text{BF}_3\text{OH}$ (смесь азотной кислоты и трехфтористого бора) в сульфолане в подобных условиях (Таблица 8, № 4) нитрохинолин **280** получили с выходом 52%.

Нитрование хинолина **247** действием NaNO_3 в 60% олеуме, приводит к продукту **280** с выходом 22% (Таблица 8, № 5). Обработка водной фракции из этого эксперимента с последующим разделением методом ТСХ позволила выделить 6,8-дифтор-2-хлорхинолин-5-сульфо кислоту (**281**) с выходом 27% и предположительно (на основании данных ^1H и ^{19}F ЯМР) 5-нитро-8-фтор-2-хлорхинолин-6-ол (**282**) с выходом 8% (схема 66).

Схема 66



В независимом эксперименте действием олеума на хинолин **247** кислота **281** была получена с выходом 57%. Из этих данных видно, что нитрование хинолина **247** действием NaNO_3 в олеуме сопровождается образованием побочного продукта сульфирования.

Таким образом, на примере хинолина **247** показано, что, во-первых, скорость нитрования значительно возрастает с увеличением температуры реакции (Таблица 8, ср. №№ 1 и 2), а, во-вторых, нитрующие системы: смесь HNO_3 и H_2SO_4 , NaNO_3 в H_2SO_4 и $\text{NO}_2\text{BF}_3\text{OH}$ в сульфолане – одинаково эффективны и позволяют получать нитропродукт **280** с выходом 45-52%.

В дальнейших экспериментах в качестве нитрующего агента мы использовали нитрующую смесь.

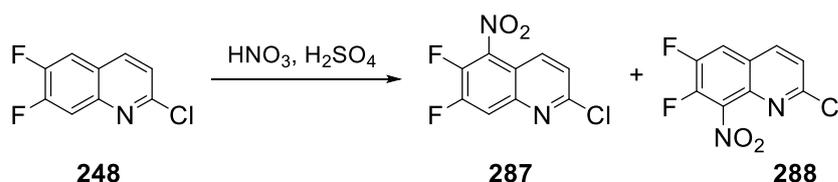
Хинолин **203** (который не содержит атом Cl в положении 2) реагирует с нитрующей смесью при $75\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 2 ч подобно хинолину **247**, образуя 5-нитро-6,8-дифторхинолин (**283**) с выходом 42% (Таблица 8, № 6, схема 65).

Хинолин **254** под действием нитрующей смеси в тех же условиях дает 8-нитро-5,7-дифтор-2-хлорхинолин (**284**) и 8-нитро-5-фтор-2-хлорхинолин-7-ол (**285**) в соотношении $\sim 5:1$ (Таблица 8, № 7, схема 67). Хинолины **284** и **285** выделены методом ТСХ с выходами 54% и 9% соответственно. При увеличении времени реакции до 20 ч (Таблица 8, № 8) помимо веществ **284** и **285** зафиксированы минорные продукты замещения атомов галогенов на гидроксогруппу (образование **285** и подобных продуктов обсуждается в 4.3). В этом случае выход реакционной смеси остается постоянным, но количество продукта **285** в смеси растет (**284:285** растет $\sim 3:1$).

полная. (Таблица 8, № 9, схема 67). Структура нитропродукта **286** предложена по аналогии с продуктом **285** и подтверждена данными ^{19}F ЯМР. Увеличение времени реакции до 3 ч позволяет достичь полной конверсии субстрата **159** и получить продукт **48** с выходом 45% (Таблица 8, № 10). Увеличение же времени реакции до 20 ч приводит к уменьшению содержания хинолина **48**, тогда как количество хинолин-7-ола **286** и других побочных продуктов растет (**48:286** \sim 1.5:1) (Таблица, № 11). Хинолин **48** ранее получали замещением хлора на фтор при действии KF на 8-нитро-5,7-дихлорхинолин с выходом 65% (см 1.2.5), но в работе [55] приведены только элементный анализ и Т. пл.

При взаимодействии хинолина **248** с нитрующей смесью (75 °С, 2 ч) образуются 5-нитро- (**287**) и 8-нитро- (**288**) 6,7-дифтор-2-хлорхинолины в соотношении (\sim 1:2.5), однако конверсия исходного составляет \sim 40% (Таблица 8, № 12, схема 68). Структуры продуктов **287** и **288** установлены на основании корреляции ^1H - ^{13}C на дальних константах спин-спинового взаимодействия для атомов С-4а и С-8а. Уменьшение содержания исходного хинолина **248** сопровождается увеличением содержания нитропродуктов **287** и **288** в реакционной смеси только в течение 6-8 ч. Дальнейшее увеличение времени реакции приводит к уменьшению содержания продуктов **287** и **288** в реакционной смеси. По-видимому, по аналогии с образованием хинолинолов **285** и **286**, происходит формирование продуктов замещения атомов фтора на гидроксогруппу – 5-нитро-7-фтор-2-хлорхинолин-6-ола и 8-нитро-6-фтор-2-хлорхинолин-7-ола (это подтверждается появлением дублетных сигналов в спектре ^{19}F реакционной смеси).

Схема 68



Соотношение продуктов **287:288** остается постоянным на протяжении первых 8 часов реакции (\sim 1:2.5), но после 24 ч оно становится равным \sim 1:1, а общее количество нитрохинолинов **287** и **288** в реакционной смеси падает. Эти результаты согласуются с данными, полученными при нитровании хинолинов **159**, **203**, **247** и **254**: 8-нитрохинолины образуют гидроксипроизводные легче, чем 5-нитрохинолины. Большое количество нитрующей смеси не позволяет достичь полной конверсии хинолина **248** (Таблица 8, ср. №№ 12–14). При взаимодействии субстрата **248** с $\text{NO}_2\text{BF}_3\text{OH}$ в сульфолане при 75 °С в течение 3 ч (Таблица 8, № 15) также не удается достичь полной конверсии исходного, а продукты **287** и **288** образуются в соотношении \sim 1:1.5.

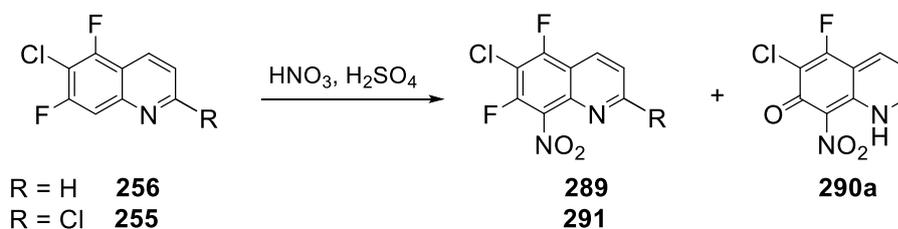
Как упоминалось в литературном обзоре, при нитровании 3-фторхинолина **2**, основным является 5-нитропродукт **3** (**3:4** ~1.6:1 [5, 9] и 3:1 [10, 46], см 1.2.3). При нитровании незамещенного хинолина соотношение 5-нитро- и 8-нитропродуктов колеблется в диапазоне от 1:1 до 1.2:1 [92, 93]. Однако при взаимодействии хинолина **248** с нитрующими агентами образуются 5-нитро- **287** и 8-нитро- **288** изомеры, с преобладанием последнего. Одной из возможных причин смены направления электрофильной атаки может быть более высокая температура реакции (в литературных методиках нитрование проводили при комнатной температуре).

Таким образом, нитрующие системы, за исключением NaNO_3 в олеуме, демонстрируют одинаковую эффективность и позволяют получать дифтормононитрохинолины. Нитрование дифторхинолинов **159**, **203**, **247**, **248** и **254** действием изученных нитрующих систем позволяет получать 5-нитро- (**280**, **283**, **287**) и 8-нитро- (**48**, **284**, **288**) хинолины, если положения 5 и 8 в исходных хинолинах не содержат заместителей. В условиях получения целевых нитрохинолинов наблюдаем превращение их во фторсодержащие нитрохинолинолы, которые являются весьма интересными соединениями в плане дальнейших модификаций, в связи с этим разработка их способов получения может являться самостоятельной исследовательской задачей.

4.2 Нитрование хинолинов, содержащих более двух атомов галогенов в бензольном фрагменте

Взаимодействие хинолина **256**, содержащего в бензольном фрагменте, помимо двух атомов фтора, атом хлора, с нитрующей смесью при 80 °С в течение 4 ч приводит к 8-нитро-5,7-дифтор-6-хлорхинолину (**289**) и 8-нитро-5-фтор-6-хлорхинолин-7(1H)-ону (**290a**) в соотношении ~9:1, но полная конверсия исходного хинолина в этих условиях не достигается (Таблица 9, № 1, схема 69).

Схема 69



Как и в случае хинолина **248**, увеличение времени реакции не приводит к полной конверсии субстрата **256**, но сопровождается уменьшением соотношения продуктов **289:290a** в пользу последнего. Использование большего избытка нитрующего агента позволило достигнуть

полной конверсии субстрата **256** и получить нитрохинолины **289** и **290a** с выходами 14% и 4% соответственно (Таблица 9, № 2). Согласно данным ЯМР вещество **290** в растворе существует в форме спирта - 8-нитро-5-фтор-6-хлорхинолин-7-ола (**290b**). А по данным рентгеноструктурного анализа кристаллической форма соответствует хинолин-7(1H)-ону **290a** (рисунок 6).

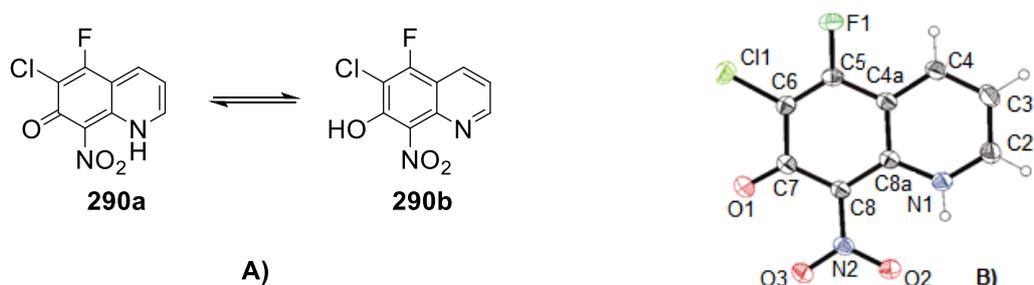


Рисунок 6. А) Таутомерные формы **290a** и **290b**. В) Молекулярная структура **290a** по данным РСА.

Таблица 9. Условия и результаты нитрования хинолинов **250**, **255** и **256**.

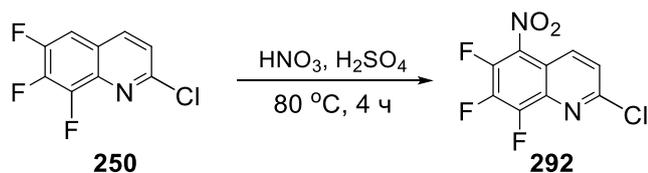
№	Q	Соотношение реагентов: Q:HNO ₃ :H ₂ SO ₄	T, °C	Время, ч	Продукт, препаративный выход	Продукт, выход по ¹ H и ¹⁹ F ЯМР ^a
1	256	1:6:15	80	4		256 , 14% 289 , 18% 290a , 2%
2	256	1:15:38	80	4	289 , 14% 290a , 5%	289 , 17% 290a , 3%
3	255	1:15:38	80	3	291 , 30%	291 , 30%
4 ^b	250	1:15:38	80	4	292 , 40%	292 , 40%

^a Выходы продуктов окисления по бензольному фрагменту не приводятся.

Хинолин **255**, содержащий атом хлора в пиридиновом фрагменте, под действием нитрующей смеси (Q:HNO₃:H₂SO₄ в соотношении 1:15:38) при 80 °C в течение 3 ч образует 8-нитро-5,7-дифтор-2,6-дихлорхинолин (**291**) (Таблица 9, № 3, схема 69). Выход единственного продукта **291** составил 30%.

Реакция трифторхинолина **250** с нитрующей смесью при 80 °C в течение 4 ч приводит к образованию 5-нитро-6,7,8-трифтор-2-хлорхинолина (**292**), выход которого составил 40% (Таблица 9, № 4, схема 70).

Схема 70



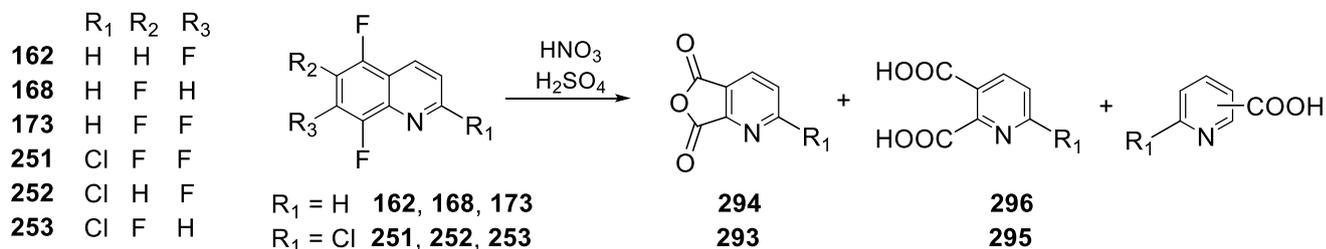
Таким образом, хинолины **250**, **255** и **256**, содержащие 3 атома галогена в бензольном фрагменте при незамещенном положении 5 или 8, также, как и дифторхинолины **159**, **203**, **247**, **248** и **254** образуют 5-нитро- (**292**) и 8-нитро- (**289**, **291**) продукты, но их выходы ниже (14–40%), чем для дифторхинолинов (26–54%). Получение нитрохинолина **289** сопровождается образованием продукта его превращения **290** путем замещения атома фтора на гидроксогруппу.

Обнаружено, что выходы нитропродуктов обычно не превышают 50%, что объясняется осуществлением побочного процесса окисления хинолинов. Используя другую методику обработки реакционной смеси (реакционную массу выливали на лед, нейтрализовали до pH = 7, отстаивали несколько часов, экстрагировали смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3)_2\text{CO}$) удавалось выделить продукты окисления бензольного фрагмента хинолина с суммарным выходом до 40% (по данным ^1H ЯМР). В случае 2-хлорхинолинов из реакционных смесей был выделен 6-хлор-2,3-пиридинкарбонный ангидрид (**293**), а в случае хинолинов - 2,3-пиридинкарбонный ангидрид (**294**), спектральные характеристики которых соответствуют литературным данным ([94] и [95] соответственно). Помимо основных продуктов окисления - ангидридов **293** и **294** также зафиксированы (по данным ^1H ЯМР и ГХ-МС) 6-хлорпиридин- (**295**) и пиридин- (**296**) 2,3-дикарбонные кислоты и продукты их декарбоксилирования. Но поскольку наши интересы сосредоточены на получении нитрохинолинов, то обработка смеси, приводящая к выделению всего набора образующихся продуктов (в том числе продуктов окисления), применялась редко, во избежание загрязнения целевых соединений. Содержание и выходы продуктов окисления **293-296** в Таблицах 8 и 9 опущены. Можно полагать, что процессы окисления, приводящие к разрушению хинолинового остова, являлись причиной, не позволяющей получать известные в литературе монофторнитрохинолины, с выходами выше 60% (за одним исключением). В нашем случае при нитровании полигалогенированных хинолинов процессы окисления, по-видимому, осуществляются легче.

Хинолины, содержащие атомы фтора и в положении 5, и в положении 8, также вводились в реакцию с нитрующей смесью и со смесью азотной кислоты и трехфтористого бора в сульфолане. При взаимодействии трифторхинолинов **162** и **168**, тетрафторхинолина **173** и их аналогов, содержащих атом хлора в положении 2, **251-253** с нитрующими агентами при комнатной температуре в течении суток, возвращается 80-95% исходных соединений, продуктов нитрования в реакционных смесях не обнаружено. В более жестких условиях (65-

75 °С, 3 ч) конверсия исходных соединений **162**, **168**, **173**, **251-253** возрастает до 80-100%, однако, после обработки реакционной смеси нитрохинолины, как и другие продукты в органической фракции не обнаружены. По-видимому, происходит окисление хинолинов и образующиеся водорастворимые продукты уходят в водную фазу (схема 71).

Схема 71



Так после взаимодействия трифторхинолина **168** с нитрующей смесью при 65 °С в течении 24 ч из водной фракции выделили смесь продуктов, которая содержала по данным ГХ-МС субстрат **168** (10%), ангидрид **294** (53%) и 3-пиридинкарбоновую кислоту (37%). Таким образом, получить нитрохинолины, содержащие атомы фтора в положениях 5 и 8, нам не удалось, по-видимому, нитрование по другим положениям хинолинового остова не протекает.

4.3 Образование нитрохинолинолов

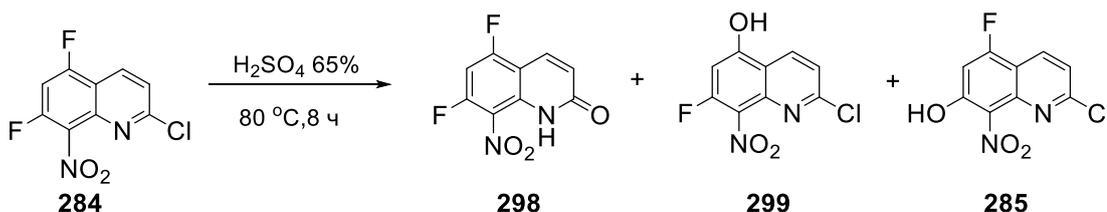
Как мы отмечали выше нитрохинолинолы **282**, **285**, **286** и **290**, содержащие атом фтора в бензольном фрагменте, формируются в небольшом количестве, как продукты последующего превращения первично образующихся нитрохинолинов **48**, **280**, **284** и **289** при нитровании субстратов **159**, **247**, **254** и **255** (Таблица 8, №№ 5, 7 и 9, и Таблица 9, №№ 1 и 2). Можно полагать, что атом фтора в положении 7, активированный *орто*-нитрогруппой, в нитрохинолинах **48**, **284** и **289** нуклеофильно замещается на гидроксигруппу.

Ранее сообщалось, что атом F в неактивном к нуклеофильному замещению положении 6 8-амино-3-бром-6-фторхинолина (**62**) и 8-амино-6-фтор-3-хлорхинолина (**63**) замещается на гидроксогруппу в очень жестких условиях (200 °С в течение 8 ч в стальном автоклаве), при этом аминогруппа также замещается на гидроксигруппу и образуются 3-бром- и 3-хлор-6,8-дигидроксихинолины с выходами 90–97% [26]. В тоже время 8-амино-6-фторхинолин (**49**), не имеющий в положении 3 заместителя, в тех же условиях расходовался полностью, образуя продукт неустановленного строения [26].

С целью проверки возможности получения нитрохинолинолов в условиях нитрования хинолинов (более мягкие условия, чем используемые в литературе) нитрохинолины **280** и **284** выдерживали с нитрующей смесью при 75 °С в течение 2–4 ч, но из реакции возвращали только исходные вещества (90–95% от загруженного количества). Реакция хинолина **280** с

разбавленной серной кислотой (65%) при 80 °С в течение 6 ч при низкой конверсии субстрата приводит к 5-нитро-6,8-дифторхинолин-2-ону (**297**), замещается атом хлора в положении 2. Продуктов замещения атомов F в реакционной смеси не обнаружено. Однако, нитрохинолин **284** в тех же условиях после 8 ч реакции образует три продукта: хинолин-7-ол **285**, 8-нитро-5,7-дифторхинолин-2-он (**298**) и 8-нитро-7-фтор-2-хлорхинолин-5-ол (**299**) в соотношении ~10:3:1, соответственно (схема 72). Продукты **285** и **298** выделены методом ТСХ с выходом 63% и 11%, соответственно.

Схема 72



Следует отметить, что при длительном выдерживании нитрохинолинов на пластине для ТСХ наблюдается образование продуктов замещения *орто*-расположенного по отношению к нитрогруппе атома F на гидроксогруппу. Реакция протекает медленно, через неделю после нанесения на пластину для ТСХ нитрохинолинов выходы гидроксопродуктов составляют 10-34%. Например, нитрохинолин **292** после выдерживания на силикагеле в течение недели образует 5-нитро-7,8-дифтор-2-хлорхинолин-6-ол (**300**) с выходом 20%. Хинолин **284** в подобных условиях образует хинолин-7-ол **285** с выходом 34%.

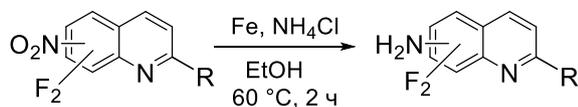
На основании вышесказанного можно предположить, что во фторированных нитрохинолинах **48**, **284** и **289** атом фтора, в соседних с нитрогруппой положениях способен замещаться на гидроксогруппу непосредственно в условиях реакции нитрования. Нуклеофилом в этом случае может являться вода, оставшаяся в системе в малом количестве. Помимо этого, образование нитрохинолинолов может происходить при выдерживании нитрохинолинов на пластине для ТСХ. Нельзя также исключить вероятность образования нитрохинолинолов в кислом водном растворе при обработке реакционной смеси.

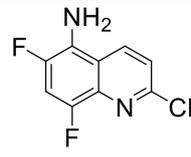
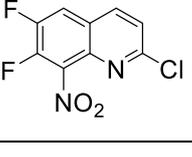
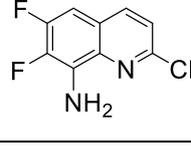
4.4 Восстановление фторированных нитрохинолинов в аминихинолины

Методики, применяемые для восстановления фторированных нитрохинолинов в аминихинолины описаны в литературном обзоре (см 1.2.6). Мы использовали методику восстановления порошком Fe в водном этаноле в присутствии NH₄Cl подобную литературной [96]. Ранее в подобных условиях из нитрохинолинов **14** и **15** получали соответствующие 8-амино-5,6-дифторхинолин (**301**) и 8-амино-5-фторхинолин (**302**), но их выходы в работе [33] не приводятся. 8-Амино-5,7-дифторхинолин (**59**), 5-амино-6,8-дифтор-2-хлорхинолин (**303**), 5-

амино-6,8-дифторхинолин (**304**) и 8-амино-6,7-дифтор-2-хлорхинолин (**305**) получены с (Таблица 10) хорошими выходами из нитрохинолинов **48**, **280**, **283** и **288**. Аминохинолин **59** ранее получали действием SnCl_2 в соляной кислоте с выходом 73%, но в работе [55] приведены только элементный анализ и Т. пл.

Таблица 10. Результаты восстановления нитрохинолинов **48**, **280**, **283** и **288**.



Субстрат	Продукт	Выход
 48	 59	79%
 280	 303	82%
 283	 304	88%
 288	 305	75%

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F записывали на приборах фирмы "Bruker" AV-300 (300.1, 75.5 и 282.4 для ^1H , ^{13}C и ^{19}F соответственно) и AV-400 (400.1 и 100.6 для ^1H и ^{13}C), Bruker Avance III 500 и DRX-500 (500.1, 125.8 и 470.4 для ^1H , ^{13}C и ^{19}F соответственно). Химические сдвиги (δ) для ядер ^1H и ^{13}C приводятся в м.д. относительно ТМС, сигналы растворителей использованы, как внутренние стандарты ($\delta\text{H} = 2.05$ м.д, $\delta\text{C} = 29.8$ и 206.3 м.д. для $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $\delta\text{H} = 2.50$ м.д, $\delta\text{C} = 39.5$ м.д. для ДМСО-d₆, $\delta\text{H} = 7.26$ м.д, $\delta\text{C} = 77.2$ м.д. для CDCl_3), внутренний стандарт для ядра ^{19}F – C_6F_6 ($\delta\text{F} = -162.9$ м.д.). Идентификацию компонентов методом ГХ–МС проводили на приборе HewlettPackard G1081A, состоящем из газового хроматографа HP 5890 серии II и масс-селективного детектора HP 5971. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температурный режим колонки: 2 мин при 50 °С, повышение 10 град/мин, 30 мин при 280 °С. Температура источников ионов 173 °С. Колонка 10 м×0.25×0.25 мм с сорбентом HP5-MS (5% дифенила и 95% диметилсилоксана). Газ носитель – гелий (1 мл/мин). Данные собирали со скоростью 0.6 скан/сек в массовой области 30÷650 а.е.м. Температуру плавления определяли на приборе Mettler Toledo FP900 Thermosystem. ИК спектры регистрировали на приборе Vector-22, образцы готовились методом прессованной таблетки с KBr (0.25%). УФ спектры регистрировали на приборе Cary 5000 в этаноле. Точную массу молекулярного иона определяли методом масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе Thermo Scientific DFS с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ С, Н, N проводился на приборе Euro EA 3000, Cl определяли методом меркуриметрии, F методом спектрофотометрии.

В работе использовались:

Азотная кислота 99% ($d = 1.505$ г/см³).

Аммоний хлористый (осч).

Бора оксид (ч).

Водный аммиак получали насыщением газообразным аммиаком коммерческого водного аммиака до 32% ($d = 0.883$ г/см³).

Железо порошок (ч).

Жидкий аммиак (ч) коммерческий, для экспериментов в автоклаве.

Жидкий аммиак (ч) коммерческий очищали растворением в нем натрия с последующей перегонкой в охлажденный до ~ -90 °С реакционный сосуд непосредственно перед проведением эксперимента при комнатной температуре.

Калий (чда).

Натрий (чда).

Натрия тетрафторборат (ч).

Олеум 65% ($d = 1.99 \text{ г/см}^3$).

Серная кислота 93-95% ($d = 1.83 \text{ г/см}^3$).

Соляная кислота: 10,5% ($d = 1,050 \text{ г/см}^3$).

Цинковая пыль марки “ZP-2”.

Цинк-медную пару (Zn/Cu) получали добавлением цинка к раствору CuCl_2 в соляной кислоте (10%), перемешиванием в течение 3 минут, фильтрацией, промывкой осадка водой, затем ацетоном и сушкой на воздухе.

Исходные соединения перфторбензол **210**, перфтортолуол **211**, 3,5-дифтор-2,4,6-трихлоранилин **212** и симтрифтортрихлорбензол **213** получены в опытном химическом производстве НИОХ СО РАН и предоставлены нам ЛИНИПП НИОХ СО РАН. Использовались коммерческие анилины: **214** (Lancaster Synthesis, 99%), **215** (Sigma-Aldrich, 99%) и **216** (Sigma-Aldrich, 98%) без дополнительной очистки. Хинолины **162**, **168** и **173** любезно предоставлены нам Гурской Ларисой Юрьевной.

Продукты выделяли методом ТСХ на пластинах с закрепленным слоем сорбента (силикагель ЛСЛ₂₅₄ 5/40 мкм с добавлением 13 мас. % гипса) с визуальным контролем при облучении высушенной пластины УФ светом. Разделенные фракции смывали с сорбента ацетоном.

2,3,4,5-Тетрафторанилин (217). Смесь ацетанилида **220** 3.82 г (18.50 ммоль) и конц. H_2SO_4 20 мл нагревали при 160 °С в течение 2 ч, охлаждали, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaOH до pH ~7, экстрагировали CH_2Cl_2 (4×30 мл), экстракт сушили MgSO_4 , растворитель упаривали, получали анилин **217**. Выход 2.29 г (75%). Характеристики ЯМР ^{19}F согласуются с данными работы [97].

2,3,4,5,6-Пентафторанилин (218). Перфторбензол **210** 20.43 г (109.78 ммоль) и жидкий аммиак 50.0 г, перемешивали в стальном вращающемся автоклаве при 150 °С в течение 15 ч, испаряли аммиак, вымывали продукт из автоклава CH_2Cl_2 , сушили раствор над MgSO_4 , осушитель отфильтровывали, растворитель упаривали, получали **218**. Выход 18.10 г (90%). Характеристики ЯМР ^{19}F согласуются с данными работы [98].

2,3,4,5,6-Пентафторацетанилид (219). Смесь анилина **218** 11.22 г (61.30 ммоль), уксусного ангидрида 9.38 г (92.0 ммоль) и бензола 10 мл кипятили в течение 5 мин, охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали смесью бензол–гексан (2:1), высушивали на воздухе и получили 13.00 г сырого остатка (94% вещества **219** по ЯМР ^{19}F). Характеристики ЯМР ^{19}F согласуются с данными работы [74].

2,3,5-Трифторанилин (221). Смесь ацетанилида **224** 2.40 г (10.30 ммоль) и конц. H_2SO_4 20 мл нагревали при 160 °С в течение 2 ч, охлаждали, нейтрализовали водным раствором NaOH, экстрагировали CH_2Cl_2 (4×25 мл), экстракт сушили MgSO_4 , растворитель упаривали, получали

анилин **221**. Выход 0.69 г (47%). Характеристики ЯМР ^{19}F согласуются с данными [78].

4-Трифторметил-2,3,5,6-тетрафторанилин (222). Перфтортолуола **211** (11.46 г, 48.56 ммоль) и жидкий аммиак 20.5 г перемешивали в стальном вращающемся автоклаве при 20 °С в течение 3 ч, обработкой аналогичной описанной для анилина **218** получили **222**. Выход 9.76 г (86%). Характеристики ЯМР ^{19}F согласуются с данными работы [99].

2,3,5,6-Тетрафтор-4-трифторметилацетанилид (223). Аналогично получению **219**. Из смеси анилина **222** 9.76 г (41.80 ммоль), уксусного ангидрида 6.41 г (62.80 ммоль) и бензола 10 мл получили 10.41 г сырой смеси, содержащей 90% **223** (по ЯМР ^{19}F). Характеристики ЯМР ^{19}F согласуются с данными работы [74].

2,4,5-Трифторанилин (225). Ацетанилид **226** 2.12 г (11.40 ммоль) и водную HCl 13 мл (13%) кипятили в течение 2 ч, нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH ~7, экстрагировали CH_2Cl_2 (4×25 мл), экстракт сушили MgSO_4 , растворитель упаривали и получали анилин **225**. Выход 1.39 г (83%). Характеристики ЯМР ^{19}F согласуются с данными работы [78].

3,5-Дифтор-4-хлоранилин (228). К перемешиваемому при -60 °С раствору NaNH_2 (получен из металлического Na 0.46 г (20 ммоль) и 60 мл жидкого аммиака) добавили бензол **229** 1.67 г (10 ммоль) из 2.22 г смеси с деканом, перемешивали при -60 °С в течение 30 мин, добавили NH_4Cl 1.00 г, убрали охлаждение, испарили аммиак, добавили к осадку 30 мл воды и экстрагировали хлористым метиленом (3×30 мл), экстракт сушили MgSO_4 , фильтровали, отгоняли растворитель. Получили 1.23 г осадка, содержащего по данным ЯМР ^1H 90% соединения **228**. После сублимации T=100°C/15 мм. рт. ст. получили **228**. Выход 0.83 г (51%). Характеристики ЯМР ^{19}F согласуются с данными работы [100].

1,3,5-Трифтор-2-хлорбензол (229). В стальном вращающемся автоклаве объемом 250 мл выдерживали смесь **213** 40.00 г (171.00 ммоль), ацетата натрия 10.10 г (94.40 ммоль), Pd/C 5.00 г (0.5% Pd) и декана 100 мл под давлением H_2 120 атм. при температуре 160 °С в течение 9 ч. Полученную смесь фильтровали, отгоняли декан, разделяли с помощью фракционной перегонки (температура интересующей фракции 127-130 °С). Получили 7.05 г бесцветной жидкости, содержащей по данным ГЖХ 22% декана и 78% соединения **229**. Выход 5.59 г (20%). Характеристики ЯМР ^{19}F согласуются с данными работы [101].

Взаимодействие фторированных хлоранилина и ацетанилидов с цинком (типовая методика)

Субстрат, водный NH_3 , активированный Zn и ZnCl_2 или Zn/Cu (методику приготовления см. выше) перемешивали в течение 24 часов. В экспериментах с добавкой ZnCl_2 , к его раствору в 50 мл охлажденного на ледяной бане водного аммиака (30%) добавляли Zn, полученную

смесь перемешивали 20 мин, после чего охлаждение прекращали и добавляли субстрат. После перемешивания осадок отфильтровывали, промывали сначала водой, затем CH_2Cl_2 . Из водного слоя экстрагировали CH_2Cl_2 (3×30 мл), объединенные экстракты сушили MgSO_4 , растворитель испаряли. Анализ смесей продуктов реакции осуществляли методами ГХ–МС и ^{19}F ЯМР.

2,3,4,5-Тетрафторацетанилид (220). Из смеси ацетанилида **219** 3.00 г (13.33 ммоль), активированного Zn (получен из Zn 8.64 г и водного раствора HCl 30 мл (~10%)), ZnCl_2 5.44 г (40.00 ммоль) и водного аммиака 50 мл получали твердый остаток 2.45 г, содержащий 89% ацетанилида **220** (ЯМР ^{19}F). После колоночной хроматографии (элюент CH_2Cl_2 :гексан 4:1) получали ацетанилид **220**. Выход 1.93 г (70%). Характеристики ЯМР ^{19}F и ^1H согласуются с данными работы [74].

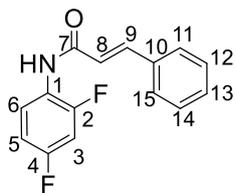
2,3,5-Трифтор-4-трифторметилацетанилид (224). Из смеси ацетанилида **223** 3.00 г (10.91 ммоль), Zn/Cu (получена из Zn 7.10 г (108.56 ммоль), CuCl_2 4.43 г (32.95 ммоль) и водного раствора HCl 30 мл (~10%)) и водного аммиака 50 мл получали твердый остаток 2.58 г, содержащий 92% ацетанилида **224** (ЯМР ^{19}F). После колоночной хроматографии (элюент CH_2Cl_2) получали ацетанилид **224**. Выход 2.14 г (76%) Характеристики ЯМР ^{19}F и ^1H согласуются с данными работы [74].

2,4,5-Трифторацетанилид (226). Из смеси ацетанилида **219** 1.00 г (4.40 ммоль), Zn/Cu (получена из порошка Zn 3.25 г (50.00 ммоль), CuCl_2 1.21 г (9.00 ммоль) и водного раствора HCl 30 мл (~10%)) и водного аммиака 50 мл получали твердый остаток 0.75 г, содержащий 90% ацетанилида **226** (ЯМР ^{19}F). После колоночной хроматографии (элюент CH_2Cl_2 :гексан 4:1) получали ацетанилид **226**. Выход 0.60 г (72%). Характеристики ЯМР ^{19}F и ^1H согласуются с данными работы [74].

3,5-Дифторанилин (227). Из смеси анилина **212** 1.00 г (4.30 ммоль), Zn/Cu (получена из порошка Zn 3.86 г (59.04), CuCl_2 1.16 г (8.62 ммоль) и водного раствора HCl 30 мл (~10%)) и водного аммиака 50 мл, получали анилин **227**. Выход 0.45 г (81%). Характеристики ЯМР ^{19}F соответствуют данным [78].

Получение анилидов коричной кислоты (типовая методика)

Смесь полифторированного анилина и K_2CO_3 в водном ацетоне (40%) охлаждали на ледяной бане, небольшими порциями добавляли хлорангидрид коричной кислоты, перемешивали при 0–5 °С в течение 2 ч, затем еще час при комнатной температуре, выливали в воду, осадок отфильтровывали, промывали водой, растворяли в этаноле, проводили горячее фильтрование, после перекристаллизации из смеси этанол-вода получали целевые соединения. Спектральные характеристики ЯМР ^{19}F и ^1H и выходы анилидов **233-236** согласуются с литературными данными [17].



2,4-Дифторанилид коричной кислоты (230). Из смеси анилина **214** 5.00 г (38.76 ммоль), хлорангидрида коричной кислоты 6.50 г (38.76 ммоль), K_2CO_3 8.08 г (58.47 ммоль) и водного ацетона 50 мл получали анилид **230**. Выход 9.45 г (94%). Белые кристаллы. Т. пл. 140-141 °С. Спектр ЯМР 1H анилида

211 соответствует данным [102]. Спектр ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.д.): 104.1 (дд, $J = 24.0$ Гц, $J = 26.8$ Гц, 1С, С-3), 111.1 (дд, $J = 3.5$ Гц, $J = 21.8$ Гц, 1С, С-5), 121.7 (с, 1С, С-8), 123.0 (дд, $J = 3.7$ Гц, $J = 11.7$ Гц, 1С, С-1), 125.1 (дд, $J = 2.3$ Гц, $J = 9.0$ Гц, 1С, С-6), 127.8 (с, 2С, С-11, С-15), 129.0 (с, 2С, С-12, С-14), 129.9 (с, 1С, С-13), 134.7 (с, 1С, С-10), 140.8 (с, 1С, С-9), 153.7 (дд, $J = 12.3$ Гц, $J = 248.0$ Гц, 1С, С-4), 158.4 (дд, $J = 11.0$ Гц, $J = 243.7$ Гц, 1С, С-2), 164.0 (с, 1С, С-7). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $CDCl_3$, C_6F_6 , δ , м.д.): 35.25 (уш. с, 1F, F-2), 46.74 (уш. с, 1F, F-4).

3,4-Дифторанилид коричной кислоты (231). Из смеси анилина **215** 5.79 г (44.85 ммоль), хлорангидрида коричной кислоты 7.43 г (44.60 ммоль), K_2CO_3 9.31 г (67.37 ммоль) и водного ацетона 50 мл получали анилид **231**. Выход 10.37 г (89%). Белые кристаллы. Т. пл. 147-148 °С. Спектр 1H ЯМР (400.1 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д.): 6.80 (д, $J_{H,H} = 15.7$ Гц, 1H, H-8), 7.27 (тд, $J_{H,F} = 9.0$ Гц, $J_{H,F} = 10.4$ Гц, 1H, H-5), 7.37-7.46 (м, 4H, H-11, H-12, H-14, H-15), 7.60-7.64 (м, 2H, H-6, H-13), 7.70 (д, $J_{H,H} = 15.7$ Гц, 1H, H-9); 8.00 (ддд, $J = 2.5$ Гц, $J_{H,F} = 7.5$ Гц, $J_{H,F} = 13.2$ Гц, 1H, H-2); 9.62 (уш. с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д.): 109.4 (д, $J = 22.3$ Гц, 1С, С-2), 116.2 (дд, $J = 3.4$ Гц, $J = 5.8$ Гц, 1С, С-6), 118.1 (дд, $J = 1.1$ Гц, $J = 18.1$ Гц, 1С, С-5), 122.3 (с, 1С, С-8), 128.7 (с, 2С, С-11, С-15), 129.8 (с, 2С, С-12, С-14), 130.7 (с, 1С, С-13), 135.8 (с, 1С, С-10), 137.4 (дд, $J = 3.0$ Гц, $J = 9.2$ Гц, 1С, С-1), 142.3 (с, 1С, С-9), 146.9 (дд, $J = 12.9$ Гц, $J = 242.0$ Гц, 1С, С-4), 150.6 (дд, $J = 13.3$ Гц, $J = 243.5$ Гц, 1С, С-3), 164.6 (с, 1С, С-7). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(CH_3)_2CO$, C_6F_6 , δ , м.д.): 18.50 (дддд, $J = 4.0$ Гц, $J_{H,F} = 7.5$ Гц, $J_{H,F} = 10.4$ Гц, $J_{F,F} = 21.8$ Гц, 1F, F-4), 26.06 (ддд, $J_{H,F} = 9.0$ Гц, $J_{H,F} = 13.2$ Гц, $J_{F,F} = 21.8$ Гц, 1F, F-3). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1668 (C=O), 3304 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, (lg ϵ)): 221 (4.21), 296 (4.48). Найдено (m/z): 259.0799 [M^+]. $C_{15}H_{11}F_2NO$. Вычислено (m/z): 259.0803. Найдено (%): C 69.64, H 4.22, F 14.62, N 5.39. Вычислено (%): C 69.49, H 4.28, F 14.66, N 5.40.

2,3,4-Трифторанилид коричной кислоты (232). Из смеси анилина **216** 3.03 г (20.6 ммоль), хлорангидрида коричной кислоты 3.43 г (20.6 ммоль), K_2CO_3 4.27 г (30.9 ммоль) и водного ацетона 30.0 мл получали анилид **232**. Выход 3.28 г (70%). Белые кристаллы. Т. пл. 147-148 °С. Спектр 1H ЯМР (400.1 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д.): 7.05 (д, $J_{H,H} = 15.6$ Гц, 1H, H-8), 7.17 (ддд, $J = 2.4$ Гц, $J = 8.4$ Гц, $J = 9.8$ Гц, 1H, H-5), 7.37-7.46 (м, 3H, H-12, H-13, H-14), 7.60-7.66 (м, 2H, H-11, H-15), 7.72 (д, $J_{H,H} = 15.6$ Гц, 1H, H-9), 8.08-8.18 (м, 1H, H-6), 9.32 (уш. с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100.6 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д.): 112.3 (дд, $J = 3.9$ Гц, $J = 17.8$ Гц, 1С, С-5), 117.9-118.2 (м, 1С, С-6), 121.9 (с, 1С, С-8), 125.8 (дд, $J = 3.4$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1С, С-1), 128.8 (с, 2С,

C-11, C-15), 129.8 (с, 2С, C-12, C-14), 130.8 (с, 1С, C-13), 135.8 (с, 1С, C-10), 140.6 (ддд, $J = 14.0$ Гц, $J = 16.3$ Гц, $J = 247.3$ Гц, 1С, C-3), 142.8 (с, 1С, C-9), 143.7 (ддд, $J = 3.3$ Гц, $J = 11.7$ Гц, $J = 248.3$ Гц, 1С, C-2), 147.9 (ддд, $J = 2.5$ Гц, $J = 9.9$ Гц, $J = 244.6$ Гц, 1С, C-4), 165.0 (с, 1С, C-7). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 1.75 (дтд, $J = 1.9$ Гц, $J = 8.0$ Гц, $2J = 20.4$ Гц, 1F, F-3), 16.02 (уш. дд, $J = 6.0$ Гц, $J = 18.4$ Гц, 1F, F-2), 21.65-21.80 (м, 1F, F-4). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1660 (C=O), 3304 (NH), 3410 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, $(\lg \epsilon)$): 205 (4.05), 219 (4.00), 290 (4.21). Найдено (%): С 64.82, Н 3.72, F 20.79, N 4.90. Вычислено (%): С 64.98, Н 3.64, F 20.56, N 5.05.

2,3,4,5-Тетрафторанилид коричной кислоты (233). Из смеси анилина **217** 2.29 г (13.87 ммоль), хлорангидрида коричной кислоты 2.31 г (13.87 ммоль), K_2CO_3 2.86 г (20.86 ммоль) и водного ацетона 40 мл получали анилид **233**. Выход 2.87 г (70%).

2,3,5-Трифторанилид коричной кислоты (234). Из смеси анилина **221** 1.56 г (10.60 ммоль), хлорангидрида коричной кислоты 1.77 г (10.60 ммоль), K_2CO_3 2.03 г (14.6 ммоль) и водного ацетона 50 мл получали анилид **234**. Выход 2.22 г (75%).

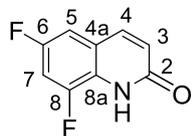
2,4,5-Трифторанилид коричной кислоты (235). Из смеси анилина **225** 1.39 г (9.45 ммоль), хлорангидрида коричной кислоты 1.55 г (9.45 ммоль), K_2CO_3 1.97 г (14.18 ммоль) и водного ацетона 40 мл получали анилид **235**. Выход 1.82 г (70%).

3,5-Дифторанилид коричной кислоты (236). Из смеси анилина **227** 1.35 г (10.40 ммоль), хлорангидрида коричной кислоты 1.71 г (10.40 ммоль), K_2CO_3 2.17 г (15.60 ммоль) и водного ацетона 40 мл получали анилид **236**. Выход 1.99 г (74%).

3,5-Дифтор-4-хлоранилид коричной кислоты (237). Из смеси анилина **228** 1.65 г (10.09 ммоль), хлорангидрида коричной кислоты 1.70 г (10.20 ммоль), K_2CO_3 2.10 г (15.20 ммоль) и водного ацетона 40 мл получали анилид **237**. Выход 2.51 г (85%). Белые кристаллы. Т. пл. 184-185 °С. Спектр ^1H ЯМР (300.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 6.78 (д, $J_{\text{H,H}} = 15.6$ Гц, 1H, H-8), 7.39-7.47 (м, 3H, H-12, H-13, H-14), 7.59-7.68 (м, 4H, H-2, H-6, H-11, H-15), 7.72 (д, $J_{\text{H,H}} = 15.6$ Гц, 1H, H-9), 9.86 (уш. с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): 101.6 (т, $J = 21.6$ Гц, 1С, C-4), 103.0 (дд, $J = 1.9$ Гц, $J = 26.5$ Гц, 2С, C-2, C-6), 121.2 (уш. с, 1С, C-8), 127.9 (с, 2С, C-11, C-15), 129.0 (с, 2С, C-12, C-14), 130.1 (с, 1С, C-13), 134.3 (с, 1С, C-10), 139.5 (т, $J = 13.1$ Гц, 1С, C-1), 141.5 (с, 1С, C-9), 157.9 (дд, $J = 5.5$ Гц, $J = 244.9$ Гц, 2С, C-3, C-5), 164.1 (с, 1С, C-7). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 49.73-49.83 (м, 2F, F-3, F-5). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1663 (C=O), 3262 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, $(\lg \epsilon)$): 221 (4.19), 302 (4.53). Найдено (m/z): 293.0416 [M^+]. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{NO}$. Вычислено (m/z): 293.0414. Найдено (%): С 61.31, Н 3.53, Cl 12.00, F 13.13, N 4.87. Вычислено (%): С 61.34, Н 3.43, Cl 12.07, F 12.94, N 4.77.

Получение фторированных хинолин-2-онов (типовая методика)

Смесь полифторированного анилида коричной кислоты с AlCl_3 перемешивали при 110-120 °С в течение 2 ч. После охлаждения добавляли воду со льдом, осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Спектральные характеристики ЯМР ^{19}F и ^1H и выходы хинолонов **242-245** согласуются с литературными данными [17].



6,8-Дифторхинолин-2-он (238). Из анилида **230** 4.04 г (15.58 ммоль) и AlCl_3 6.60 г (49.50 ммоль) получали **238**. Выход 2.31 г (82%). После сублимации. Белый порошок. Т. пл. 265 °С с последующим разложением. Спектр ^1H ЯМР (500.1 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 6.64 (д, $J_{\text{H,H}} = 9.6$ Гц, 1H, H-3), 7.43 (ддд, $J = 1.3$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 2.6$ Гц, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-5), 7.45 (ддд, $J_{\text{H,H}} = 2.6$ Гц, $J = 9.0$ Гц, $J = 11.2$ Гц, 1H, H-7), 7.91 (дд, $J = 1.3$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 9.6$ Гц, 1H, H-4), 11.88 (уш. с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 105.5 (дд, $J = 21.8$ Гц, $J = 28.7$ Гц, 1C, C-7), 108.9 (дд, $J = 3.9$ Гц, $J = 22.7$ Гц, 1C, C-5), 121.0 (дд, $J = 4.6$ Гц, $J = 10.6$ Гц, 1C, C-4a), 124.7 (уш. с, 1C, C-3), 124.8 (дд, $J = 1.6$ Гц, $J = 11.8$ Гц, 1C, C-8a), 139.3 (дд, $J = 2.4$ Гц, $J = 3.6$ Гц, 1C, C-4), 148.7 (дд, $J = 13.0$ Гц, $J = 249.3$ Гц, 1C, C-8), 155.9 (дд, $J = 11.0$ Гц, $J = 239.8$ Гц, 1C, C-6), 161.5 (уш. с, 1C, C-2). Спектр ^{19}F ЯМР (470.4 МГц, DMSO-d_6 , C_6F_6 , δ , м.д.): 35.98 (уш. д, $J = 10.6$ Гц, 1F, F-8), 43.47 (дт, $J = 2.6$ Гц, $2J = 8.9$ Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1668 (C=O), 3018 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, (lg ϵ)): 207 (4.34), 224 (4.46), 245 (4.02), 267 (3.93), 276 (3.81), 335 (3.63). Найдено (m/z): 181.0333 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_2\text{NO}$. Вычислено (m/z): 181.0334. Найдено (%): C 59.46, H 2.79, F 20.96, N 7.70. Вычислено (%): C 59.68, H 2.78, F 20.98, N 7.73.

6,7-Дифторхинолин-2-он (239). Из анилида **231** 2.49 г (9.60 ммоль) и AlCl_3 3.90 г (29.24 ммоль) получали смесь хинолонов **239** и **240** в соотношении 10:1 (по данным ^1H и ^{19}F ЯМР). Выход на смесь 1.38 г (79%). После сублимации и перекристаллизации из EtOH получали **239**. Выход 1.01 (58%). Белый порошок. Т. пл. 295 °С с последующим разложением. Спектр ^1H ЯМР (300.1 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 6.53 (д, $J_{\text{H,H}} = 9.6$ Гц, 1H, H-3), 7.23 (дд, $J_{\text{H,F}} = 7.1$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 11.6$ Гц, 1H, H-5), 7.80 (дд, $J_{\text{H,F}} = 8.7$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 10.9$ Гц, 1H, H-8), 7.86 (д, $J_{\text{H,H}} = 9.6$ Гц, 1H, H-4), 11.85 (уш. с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 103.4 (д, $J = 21.2$ Гц, 1C, C-8), 115.5 (дд, $J = 1.4$ Гц, $J = 18.3$ Гц, 1C, C-5), 115.7 (дд, $J = 2.4$ Гц, $J = 7.4$ Гц, 1C, C-3), 122.4 (д, $J = 2.6$ Гц, 1C, C-4a), 136.1 (д, $J = 10.1$ Гц, 1C, C-8a), 139.2 (уш. с, 1C, C-4), 145.0 (дд, $J = 14.0$ Гц, $J = 240.8$ Гц, 1C, C-6), 150.9 (дд, $J = 14.8$ Гц, $J = 249.6$ Гц, 1C, C-7), 161.7 (уш. с, 1C, C-2). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, DMSO-d_6 , C_6F_6 , δ , м.д.): 16.91 (ддд, $J_{\text{H,F}} = 7.1$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 10.9$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 23.1$ Гц, 1F, F-7), 29.19 (ддд, $J_{\text{H,F}} = 8.7$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 11.6$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 23.1$ Гц, 1F, F-6). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, (lg ϵ)): 209 (4.66), 268 (3.53), 291 (3.41), 297 (3.47), 304 (3.67), 310 (3.63), 317 (3.82). Найдено (%): C 59.76, H 2.90, F 20.70, N 8.07. Вычислено (%): C 59.76, H 2.78, F 20.98, N 7.73.

6,7,8-Трифторхинолин-2-он (241). Из анилида **232** 2.50 г (9.0 ммоль) и AlCl_3 3.72 г (27.9 ммоль) получали хинолон **241**. Выход 1.36 г (76%). После сублимации. Белый порошок. Т. пл. 281 °С с последующим разложением. Спектр ^1H ЯМР (300.1 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): 6.59 (уш. д, $J_{\text{H,H}} = 8.3$ Гц, 1H, H-3), 7.59-7.72 (м, 1H, H-5), 7.86 (уш. д, $J_{\text{H,H}} = 8.3$ Гц, 1H, H-4), 12.06 (с, 1H, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (100.6 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): 110.0 (дд, $J = 3.7$ Гц, $J = 18.6$ Гц, 1C, C-5), 115.0-115.3 (м, 1C, C-4a), 123.5 (с, 1C, C-3), 126.0 (уш. д, $J = 9.8$ Гц, 1C, C-8a), 137.7 (дм, $J = 249.4$ Гц, 1C, C-8), 139.0-139.2 (м, 1C, C-4), 145.9 (ддд, $J = 12.7$ Гц, $J = 17.6$ Гц, $J = 250.6$ Гц, 1C, C-7), 145.0 (ддд, $J = 1.4$ Гц, $J = 11.1$ Гц, $J = 241.6$ Гц, 1C, C-6), 161.4 (с, 1C, C-2). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, DMCO-d_6 , C_6F_6 , δ , м.д.): 4.84 (уш. т, $2J = 20.3$ Гц, 1F, F-7), 11.24 (уш. т, $2J = 19.2$ Гц, 1F, F-8), 18.75 (уш. дд, $J = 8.9$ Гц, $J = 20.8$ Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1674 (C=O). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, ($\lg \epsilon$)): 224 (4.43), 265 (3.78), 273 (3.74), 327 (3.72). Найдено (%): C 54.11, H 2.12, N 6.73. Вычислено (%): C 54.29, H 2.02, N 7.03.

5,6,7,8-Тетрафторхинолин-2-он (242). Из анилида **233** 2.87 г (9.72 ммоль) и AlCl_3 3.89 г (29.10 ммоль) получали хинолон **242**. Выход 1.90 г (90%).

5,7,8-Трифторхинолин-2-он (243). Из анилида **234** 2.20 г (7.90 ммоль) и AlCl_3 3.16 г (23.70 ммоль) получали хинолон **243**. Выход 1.38 г (92%).

5,6,8-Трифторхинолин-2-он (244). Из анилида **235** 1.80 г (6.50 ммоль) и AlCl_3 2.67 г (20.00 ммоль) получали хинолон **244**. Выход 1.23 г (95%).

5,7-Дифторхинолин-2-он (245). Из анилида **236** 1.99 г (7.70 ммоль) и AlCl_3 3.10 г (23.22 ммоль) получали хинолон **245**. Выход 1.18 г (85%).

5,7-Дифтор-6-хлорхинолин-2-он (246). Из анилида **237** 2.50 г (8.51 ммоль) и AlCl_3 3.42 г (25.65 ммоль) получали хинолон **246**. Выход 1.43 г (78%). После перекристаллизации из этанола. Темно красные кристаллы. Т. пл. 293 °С с последующим разложением. Спектр ^1H ЯМР (400.1 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): 6.58 (д, $J_{\text{H,H}} = 9.8$ Гц, 1H, H-3), 7.08 (дд, $J_{\text{H,F}} = 1.7$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 10.1$ Гц, 1H, H-8), 7.95 (д, $J_{\text{H,H}} = 9.8$ Гц, 1H, H-4), 12.15 (уш. с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): 98.7 (дд, $J = 3.8$ Гц, $J = 25.3$ Гц, 1C, C-8), 101.1 (дд, $J = 20.2$ Гц, $J = 22.6$ Гц, 1C, C-6), 106.2 (дд, $J = 2.3$ Гц, $J = 18.5$ Гц, 1C, C-4a), 122.7 (уш. с, 1C, C-3), 131.7 (дд, $J = 1.7$ Гц, $J = 3.2$ Гц, 1C, C-4), 138.8 (дд, $J = 7.8$ Гц, $J = 13.7$ Гц, 1C, C-8a), 154.5 (дд, $J = 5.7$ Гц, $J = 252.7$ Гц, 1C, C-5), 158.1 (дд, $J = 4.8$ Гц, $J = 249.2$ Гц, 1C, C-7), 161.5 (с, 1C, C-2). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, DMCO-d_6 , C_6F_6 , δ , м.д.): 42.82 (дд, $J_{\text{H,F}} = 1.7$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 3.9$ Гц, 1F, F-5), 51.73 (дд, $J_{\text{F,F}} = 3.9$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 10.1$ Гц, 1F, F-7). Найдено (m/z): 214.9946 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_4\text{ClF}_2\text{NO}$. Вычислено (m/z): 214.9944.

Получение фторированных 2-хлорхинолинов (типовая методика)

Смесь полифторированного хинолин-2-она и свежеперегнанного POCl_3 перемешивали при 95–100 °С в течение 2 ч, охлаждали, добавляли воду со льдом, осадок отфильтровывали,

промывали холодной водой, высушивали на воздухе. Спектральные характеристики ЯМР ^{19}F и ^1H и выходы соединений **251-254** аналогичны литературным данным [17].

6,8-Дифтор-2-хлорхинолин (247). Из смеси хинолона **238** 2.35 г (12.98 ммоль) и POCl_3 6.00 г (39.14 ммоль) получали хинолин **247**. Выход 2.32 г (90%). После сублимации. Белые кристаллы. Т. пл. 111 °С. Спектр ^1H ЯМР (300.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 7.57 (ддд, $J_{\text{H,H}} = 2.7$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 9.0$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 10.4$ Гц, 1H, H-7), 7.62 (ддд, $J_{\text{H,F}} = 1.5$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 2.7$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 9.0$ Гц, 1H, H-5), 7.66 (уш. д, $J_{\text{H,H}} = 8.7$ Гц, 1H, H-3), 8.41 (дд, $J_{\text{H,F}} = 1.5$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 8.7$ Гц, 1H, H-4). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 107.1 (дд, $J = 22.5$ Гц, $J = 30.0$ Гц, 1C, C-7), 108.2 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 22.4$ Гц, 1C, C-5), 125.4 (с, 1C, C-3), 129.5 (дд, $J = 2.6$ Гц, $J = 11.8$ Гц, 1C, C-4a), 135.9 (уш. д, $J = 12.3$ Гц, 1C, C-8a), 139.9 (дд, $J = 3.6$ Гц, $J = 4.9$ Гц, 1C, C-4), 151.1 (д, $J = 2.4$ Гц, 1C, C-2), 158.4 (дд, $J = 13.6$ Гц, $J = 260.0$ Гц, 1C, C-8), 160.5 (дд, $J = 11.5$ Гц, $J = 247.9$ Гц, 1C, C-6). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 43.44 (ддт, $2J_{\text{H,F}} = 1.5$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 7.5$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 10.4$ Гц, 1F, F-8), 53.52 (тдд, $J = 0.7$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 7.5$ Гц, $2J_{\text{H,F}} = 9.0$ Гц, 1F, F-6). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, $(\lg \epsilon)$): 201 (4.63), 203 (4.62), 235 (4.61), 275 (3.38), 310 (3.10), 324 (3.11). Найдено (m/z): 198.9990 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_4\text{ClF}_2\text{N}$. Вычислено (m/z): 198.9995. Найдено (%): C 54.00, H 2.39, Cl 17.89, F 19.06, N 7.18. Вычислено (%): C 54.16, H 2.02, Cl 17.76, F 19.04, N 7.02.

6,7-Дифтор-2-хлорхинолин (248). Из смеси хинолонов **239** и **240** в соотношении 10:1 2.42 г (13.36 ммоль) и POCl_3 6.23 г (40.64 ммоль) получали хинолины **248** и **249** в соотношении 10:1. Выход на смесь 2.28 г (85%). После колоночной хроматографии получили хинолин **248** 1.96 г (73%). Белые кристаллы. Т. пл. 115 °С. Спектр ^1H ЯМР (500.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 7.54 (д, $J_{\text{H,H}} = 8.7$ Гц, 1H, H-3), 7.81 (дд, $J_{\text{H,F}} = 7.7$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 11.4$ Гц, 1H, H-5), 7.94 (дд, $J_{\text{H,F}} = 8.7$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 10.7$ Гц, 1H, H-8), 8.38 (д, $J_{\text{H,H}} = 8.7$ Гц, 1H, H-4). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 114.7 (д, $J = 18.4$ Гц, 1C, C-5), 115.7 (д, $J = 17.2$ Гц, 1C, C-8), 123.6 (с, 1C, C-3), 125.2 (дд, $J = 1.5$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1C, C-4a), 139.9 (уш. д, $J = 4.4$ Гц, 1C, C-4), 145.9 (дд, $J = 1.3$ Гц, $J = 11.2$ Гц, 1C, C-8a), 150.9 (дд, $J = 15.7$ Гц, $J = 250.7$ Гц, 1C, C-6), 151.9 (д, $J = 2.8$ Гц, 1C, C-2), 153.6 (дд, $J = 16.1$ Гц, $J = 253.7$ Гц, 1C, C-7). Спектр ^{19}F ЯМР (470.4 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 27.53 (ддд, $J_{\text{H,F}} = 7.7$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 10.7$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 20.6$ Гц, 1F, F-7), 32.20 (ддд, $J_{\text{H,F}} = 8.7$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 11.4$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 20.6$ Гц, 1F, F-6). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, $(\lg \epsilon)$): 209 (4.66), 268 (3.53), 291 (3.41), 297 (3.47), 304 (3.67), 310 (3.63), 317 (3.82). Найдено (m/z): 198.9998 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_4\text{ClF}_2\text{N}$. Вычислено (m/z): 198.9995. Найдено (%): C 53.97, H 1.97, Cl 17.65, F 19.06, N 6.95. Вычислено (%): C 54.16, H 2.02, Cl 17.76, F 19.04, N 7.02.

6,7,8-Трифтор-2-хлорхинолин (250). Из хинолона **241** 1.16 г (5.8 ммоль) и POCl_3 2.80 г (18.3 ммоль) получали хинолин **250**. Выход 1.09 г (86%). Белый порошок. Т. пл. 119 °С. Спектр ^1H ЯМР (500.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 7.64 (д, $J_{\text{H,H}} = 8.7$ Гц, 1H, H-3), 7.83 (ддд, $J_{\text{H,F}} = 2.3$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 7.9$ Гц, $J = 10.2$ Гц, 1H, H-5), 8.45 (дд, $J = 0.9$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 8.7$ Гц, 1H, H-4). Спектр ^{13}C ЯМР

(125.8 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 109.3 (дд, $J = 4.9$ Гц, $J = 18.4$ Гц, 1С, С-5), 124.3 (дт, $2J = 1.8$ Гц, $J = 10.0$ Гц, 1С, С-4а), 124.8–124.9 (м, 1С, С-3), 136.4 (ддд, $J = 1.5$ Гц, $J = 2.7$ Гц, $J = 9.3$ Гц, 1С, С-8а), 140.1 (тд, $2J = 2.5$ Гц, $J = 5.2$ Гц, 1С, С-4), 142.1 (ддд, $J = 13.2$ Гц, $J = 18.5$ Гц, $J = 253.9$ Гц, 1С, С-7), 145.9 (ддд, $J = 4.4$ Гц, $J = 9.9$ Гц, $J = 258.7$ Гц, 1С, С-8), 150.9 (ддд, $J = 2.3$ Гц, $J = 12.6$ Гц, $J = 250.6$ Гц, 1С, С-6), 152.3 (дд, $J = 1.4$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 1С, С-2). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 7.84 (дддд, $J = 0.5$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 7.9$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 16.6$, $J_{\text{F,F}} = 19.8$ Гц, 1F, F-7), 16.93 (дддд, $J = 1.4$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 2.3$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 6.1$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 16.6$ Гц, 1F, F-8), 30.10 (ддд, $J_{\text{F,F}} = 6.1$ Гц, $J = 10.5$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 19.8$ Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1086, 1103, 1352, 1471, 1512, 1583, 3064. Спектр УФ (EtOH, λ , нм, $(\lg \epsilon)$): 209 (4.46), 232 (4.56), 273 (3.53), 304 (3.38), 311 (3.30), 317 (3.37). Найдено (%): С 49.60, Н 1.23, Cl 16.33, F 26.31, N 6.38. Вычислено (%): С 49.68, Н 1.39, Cl 16.29, F 26.20, N 6.44.

5,6,7,8-Тетрафтор-2-хлорхинолин (251). Из хинолона **242** 2.97 г (13.80 ммоль) и POCl_3 6.34 г (41.30 ммоль) получали хинолин **251**. Выход 2.33 г (72%).

5,7,8-Трифтор-2-хлорхинолин (252). Из хинолона **243** 1.59 г (7.99 ммоль) и POCl_3 15.30 г (99.78 ммоль) получали хинолин **252**. Выход 1.1 г (63%).

5,6,8-Трифтор-2-хлорхинолин (253). Из хинолона **244** 1.22 г (6.20 ммоль) и POCl_3 2.84 г (18.50 ммоль) получали хинолин **253**. Выход 1.05 г (74%).

5,7-Дифтор-2-хлорхинолин (254). Из хинолона **245** 1.91 г (0.55 ммоль) и POCl_3 4.88 г (31.83 ммоль) получали хинолин **254**. Выход 1.54 г (74%).

5,7-Дифтор-2,6-дихлорхинолин (255). Из хинолона **246** 1.38 г (6.40 ммоль) и POCl_3 2.95 г (19.24 ммоль) получали хинолин **255**. Выход 1.30 г (86%). Белые кристаллы. Т. пл. 139–141 °С с последующим разложением. Спектр ^1H ЯМР (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 7.68 (дд, $J = 0.5$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 8.8$ Гц, 1H, H-3), 7.72 (ддд, $J_{\text{H,H}} = 0.7$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 2.1$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 10.0$ Гц, 1H, H-8), 8.53 (дд, $J_{\text{H,H}} = 0.6$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 8.8$ Гц, 1H, H-4). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 109.3 (дд, $J = 20.1$ Гц, $J = 24.2$ Гц, 1С, С-6), 110.5 (дд, $J = 4.7$ Гц, $J = 21.9$ Гц, 1С, С-8), 116.1 (дд, $J = 1.9$ Гц, $J = 16.2$ Гц, 1С, С-4а), 124.0 (т, $J = 2.7$ Гц, 1С, С-3), 133.2 (дд, $J = 2.2$ Гц, $J = 3.4$ Гц, 1С, С-4), 147.0 (дд, $J = 4.3$ Гц, $J = 14.1$ Гц, 1С, С-8а), 154.1 (уш. д, $J = 0.5$ Гц, 1С, С-2), 155.3 (дд, $J = 5.4$ Гц, $J = 257.8$ Гц, 1С, С-5), 159.6 (дд, $J = 4.3$ Гц, $J = 251.8$ Гц, 1С, С-7). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 44.18 (дд, $J_{\text{H,F}} = 2.1$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 3.6$ Гц, 1F, F-5), 52.72 (дд, $J_{\text{F,F}} = 3.6$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 10.0$ Гц, 1F, F-7). Найдено (m/z): 232.9602 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_3\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}$. Вычислено (m/z): 232.9605. Найдено (%): С 45.82, Н 1.21, F 16.01, N 6.21. Вычислено (%): С 46.19, Н 1.29, F 16.24, N 5.99.

Получение фторированных хинолинов (типовая методика)

Смесь анилина, глицерина, FeSO_4 и H_3BO_3 охлаждали на ледяной бане, медленно добавляли 1 М раствор *m*-НБСК в концентрированной H_2SO_4 , перемешивали при 130 °С в

течение 5 ч, охлаждали, нейтрализовали водным раствором NaOH до pH 7 и перегоняли с паром. Осадок отфильтровывали, промывали водой, промывные воды и отгон экстрагировали CH_2Cl_2 , экстракт сушили над MgSO_4 , отфильтровывали осушитель, упаривали растворитель, осадки объединяли. Спектральные характеристики ЯМР ^{19}F и ^1H и выходы хинолинов **159** и **203** аналогичны литературным данным [81].

5,7-Дифторхинолин (159). Из смеси анилина **227** 1.60 г (12.39 ммоль), глицерина 6.17 г (67.00 ммоль), FeSO_4 0.55 г (3.62 ммоль), H_3BO_3 1.01 г (16.41 ммоль) и 1 М раствора *m*-НБСК в концентрированной H_2SO_4 (13 мл) получали **159**. Выход 1.64 г (80 %).

6,8-Дифторхинолин (183). Из смеси анилина **214** 3.00 г (23.24 ммоль), глицерина 14.32 г (155.48 ммоль), FeSO_4 1.41 г (9.28 ммоль), H_3BO_3 2.44 г (39.46 ммоль) и 1 М раствора *m*-НБСК в концентрированной H_2SO_4 (30 мл) получали **183**. Выход 3.16 г (82 %).

5,7-Дифтор-6-хлорхинолин (256). Из смеси анилина **228** 1.50 г (9.11 ммоль), глицерина 5.62 г (61.04 ммоль), FeSO_4 0.55 г (3.64 ммоль), H_3BO_3 0.96 г (15.44 ммоль) и 1 М раствора *m*-НБСК в концентрированной H_2SO_4 (30 мл) получали хинолин **256**. Выход 1.58 г (86 %). Белый порошок. Т. пл. 88 °С. Спектр ^1H ЯМР (300.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 7.67 (дд, $J_{\text{H,H}} = 4.3$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, 1H, H-3), 7.79 (ддд, $J_{\text{H,H}} = 0.6$ Гц, $J = 2.0$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 10.2$ Гц, 1H, H-8), 8.50 (ддд, $J_{\text{H,H}} = 0.6$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 1.5$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 8.5$ Гц, 1H, H-4), 9.03 (дд, 1H, $J_{\text{H,H}} = 1.5$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 4.3$ Гц, H-2). Спектр ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 108.4 (дд, $J = 20.1$ Гц, $J = 24.4$ Гц, 1C, C-6), 111.1 (дд, $J = 4.7$ Гц, $J = 20.9$ Гц, 1C, C-8), 117.1 (дд, $J = 1.6$ Гц, $J = 15.7$ Гц, 1C, C-4a), 122.8 (т, $2J = 2.9$ Гц, 1C, C-3), 129.4 (дд, $J = 2.2$ Гц, $J = 4.0$ Гц, 1C, C-4), 147.3 (дд, $J = 4.2$ Гц, $J = 13.5$ Гц, 1C, C-8a), 153.9 (с, 1C, C-2), 155.0 (дд, $J = 5.3$ Гц, $J = 257.1$ Гц, 1C, C-7), 158.4 (дд, $J = 4.3$ Гц, $J = 250.0$ Гц, 1C, C-5). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 42.40 (т, $2J = 2.4$ Гц, 1F, F-5), 50.00 (дд, $J = 2.7$ Гц, $J_{\text{HF}} = 10.2$ Гц, 1F, F-7). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1049, 1493, 1578, 1595, 1634, 3020. Спектр УФ (EtOH, λ , нм, $(\lg \epsilon)$): 204 (4.51), 230 (4.66), 278 (3.59), 305 (3.46), 318 (3.46). Найдено (%): С 53.97, Н 2.21, Cl 17.65, F 19.34, N 7.04. Вычислено (%): С 54.16, Н 2.02, Cl 17.76, F 19.04, N 7.02.

Взаимодействие фторированных 2-хлорхинолинов с жидким аммиаком (типичная методика)

Хинолин помещали в стальной вращающийся автоклав объемом 50 мл, закачивали жидкий аммиак (без предварительной очистки) 10.00 г, выдерживали при заданной температуре необходимое время. Аммиак испаряли, остаток растворили в CH_2Cl_2 (50 мл), раствор сушили MgSO_4 , растворитель отгоняли, остаток анализировали методами ^{19}F и ^1H ЯМР и ГХ-МС. Продукты выделяли методом ТСХ.

2-Амино-5,6,7,8-тетрафторхинолин (195), 6-амино-5,7,8-трифтор-2-хлорхинолин (257) и **7-амино-5,6,8-трифтор-2-хлорхинолин (258)**. Смесь хинолина **251** 167 мг (0.71 ммоль) и жидкого NH₃ перемешивали при 70 °С в течение 9 ч. Осадок экстрагировали ацетоном 50 мл, раствор упаривали, получали сырой продукт (144 мг), содержащий аминокхинолины **195**, **257** и **258**. После ТСХ (CH₂Cl₂) получали:

Аминокхинолин **195**. Выход 7 мг (5%). Белые кристаллы. R_f 0.14. Т. пл. 234-236 °С. Спектр ¹H ЯМР (500.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 6.46 (уш. с, 2H, NH₂), 7.04 (уш. д, J_{H,H} = 9.2 Гц, 1H, H-3), 8.08 (дд, J_{H,F} = 1.5 Гц, J_{H,H} = 9.2 Гц, 1H, H-4). ¹³C ЯМР (125.8 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 110.4 (дм, J = 14.4 Гц, 1C, C-4a), 114.8 (уш. с, 1C, C-3), 130.1-130.3 (м, 1C, C-4), 135.5-135.7 (м, 1C, C-8a), 135.4 (дтд, J = 1.8 Гц, 2J = 15.1 Гц, J = 244.2 Гц, 1C, C-6), 141.6 (дддд, J = 1.9 Гц, J = 4.6 Гц, J = 10.1 Гц, J = 250.0 Гц, 1C, C-8), 141.9 (дтд, J = 4.8 Гц, 2J = 14.6 Гц, J = 248.4 Гц, 1C, C-7), 142.6 (ддт, 2J = 4.6 Гц, J = 10.6 Гц, J = 249.6 Гц, 1C, C-5), 160.1 (уш. с, 1C, C-2). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CH₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): -5.58 (дддд, J = 0.9 Гц, J_{F,F} = 2.7 Гц, J_{F,F} = 19.6 Гц, J_{F,F} = 20.2 Гц, 1F, F-6), 4.54 (ддд, J = 0.7 Гц, J_{F,F} = 17.9 Гц, J_{F,F} = 19.6 Гц, 1F, F-7), 6.68 (дддд, J_{H,F} = 1.5 Гц, J_{F,F} = 2.7 Гц, J_{F,F} = 14.0 Гц, J_{F,F} = 17.9 Гц, 1F, F-8), 10.35 (дд, J_{F,F} = 14.0 Гц, J_{F,F} = 20.2 Гц, 1F, F-5). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3325 (NH), 3507 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 239 (4.43), 249 (4.36), 338 (3.54). Найдено (m/z): 216.0304 [M⁺]. C₉H₄F₄N₂. Вычислено (m/z): 216.0305. Найдено (%): C 50.15, H 1.94, N 12.90. Вычислено (%): C 50.01, H 1.87, N 12.96.

Аминокхинолин **257**. Выход 8 мг (5%). Белые кристаллы. R_f 0.75. Т. пл. 171 °С с последующим разложением. Спектр ¹H ЯМР (500.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 5.58 (уш. с, 2H, NH₂), 7.50 (д, J_{H,H} = 8.8 Гц, 1H, H-3), 8.27 (дд, J_{H,F} = 1.4 Гц, J_{H,H} = 8.8 Гц, 1H, H-4). ¹³C ЯМР (125.8 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 115.7 (ддд, J = 1.2 Гц, J = 1.7 Гц, J = 15.5 Гц, 1C, C-4a), 123.8 (тд, J = 1.2 Гц, 2J = 2.7 Гц, 1C, C-3), 126.6 (т, J = 16.2 Гц, 1C, C-6), 129.7-129.9 (м, 1C, C-8a), 131.0 (тд, 2J = 2.2 Гц, J = 3.5 Гц, 1C, C-4), 139.5 (ддд, J = 3.6 Гц, J = 7.7 Гц, J = 240.0 Гц, 1C, C-5), 142.3 (ддд, J = 4.6 Гц, J = 11.1 Гц, J = 251.1 Гц, 1C, C-8), 143.8 (ддд, J = 9.2 Гц, J = 13.6 Гц, J = 247.2 Гц, 1C, C-7), 148.7 (уш. с, 1C, C-2). Спектр ¹⁹F ЯМР (470.4 МГц, (CD₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 6.78 (уш. т, J_{F,F} = 15.9 Гц, 1F, F-8), 12.68 (дд, J_{F,F} = 10.2 Гц, J_{F,F} = 15.2 Гц, 1F, F-7), 13.85 (дд, J_{F,F} = 10.2 Гц, J_{F,F} = 16.7 Гц, 1F, F-5). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3200 (NH), 3395 (NH), 3499 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 213 (4.40), 258 (4.61), 289 (3.62), 354 (3.68). Найдено (m/z): 232.0006 [M⁺]. C₉H₄ClF₃N₂. Вычислено (m/z): 232.0010.

Аминокхинолин **258**. Выход 107 мг (65%). Белые кристаллы. R_f 0.48. Т. пл. 168-169 °С. Спектр ¹H ЯМР (500.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 5.85 (уш. с, 2H, NH₂), 7.37 (дд, J = 0.6 Гц, J_{H,H} = 8.7 Гц, 1H, H-3), 8.35 (дд, J_{H,F} = 1.5 Гц, J_{H,H} = 8.7 Гц, 1H, H-4). ¹³C ЯМР (125.8 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 109.6 (дт, 2J = 1.8 Гц, J = 14.4 Гц, 1C, C-4a), 120.4 (уш. с, 1C, C-3), 130.1-130.4 (м, 1C, C-8a), 132.8-133.0 (м, 1C, C-4), 135.0 (ддд, J = 1.2 Гц, J = 3.1 Гц, J = 10.9 Гц, 1C, C-7), 140.1 (дм, J =

241.8 Гц, 1С, С-8), 140.3 (ддд, $J = 7.7$ Гц, $J = 12.0$ Гц, $J = 243.6$ Гц, 1С, С-6), 141.9 (ддд, $J = 4.7$ Гц, $J = 15.9$ Гц, $J = 252.6$ Гц, 1С, С-5), 152.1 (дт, $2J = 1.0$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 1С, С-2). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 9.34 (ддд, АВ, $J = 0.6$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 10.3$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 18.2$ Гц, 1F, F-6), 9.59 (дд, АВ, $J_{\text{F,F}} = 15.3$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 18.2$ Гц, 1F, F-5), 10.43 (ддд, $J_{\text{H,F}} = 1.5$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 10.3$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 15.3$ Гц, 1F, F-8). Спектр ИК (КВг, ν , cm^{-1}): 3196 (NH), 3395 (NH), 3501 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, $(\lg \epsilon)$): 213 (4.44), 258 (4.64), 288 (3.69), 353 (3.74). Найдено (m/z): 232.0006 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_4\text{ClF}_3\text{N}_2$. Вычислено (m/z): 232.0010. Найдено (%): С 46.20, Н 1.85, Cl 15.04, F 24.81, N 11.97. Вычислено (%): С 46.48, Н 1.73, Cl 15.24, F 24.50, N 12.04.

2-Амино-5,6,8-трифторхинолин (259) и 6-амино-5,8-дифтор-2-хлорхинолин (260). Смесь хинолина **253** 100 мг (0.46 ммоль) и жидкого NH_3 перемешивали при 70 °С в течение 12 ч получали сырой продукт (75 мг), содержащий аминокхинолины **259** и **260**. После ТСХ (1:5 этилацетат:гексан) получали:

Аминокхинолин **259**. Выход 64 мг (70%). Белые кристаллы. R_f 0.32. Т. пл. 233-234 °С. Спектр ^1H ЯМР (500.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 6.25 (уш. с, 2H, NH_2), 7.07 (дд, $J = 0.7$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 9.1$ Гц, 1H, H-3), 7.38 (тд, $J_{\text{H,F}} = 7.3$ Гц, $2J_{\text{H,F}} = 10.8$ Гц, 1H, H-7), 8.11 (дд, $J = 1.5$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 9.1$ Гц, 1H, H-4). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 105.3 (уш. т, $2J = 24.6$ Гц, 1С, С-7), 115.2 (ддд, $J = 2.2$ Гц, $J = 4.5$ Гц, $J = 14.1$ Гц, 1С, С-4а), 115.3 (уш. с, 1С, С-3), 130.1-130.3 (м, 1С, С-4), 135.7 (дт, $2J = 1.9$ Гц, $J = 12.8$ Гц, 1С, С-8а), 141.7 (ддд, $J = 4.8$ Гц, $J = 12.9$ Гц, $J = 247.3$ Гц, 1С, С-5), 142.8 (ддд, 1С, $J = 11.4$ Гц, $J = 13.3$ Гц, $J = 240.7$ Гц, С-6), 152.5 (ддд, $J = 3.4$ Гц, $J = 10.0$ Гц, $J = 250.8$ Гц, 1С, С-8), 159.1 (дд, $J = 0.9$ Гц, $J = 1.6$ Гц, 1С, С-2). Спектр ^{19}F ЯМР (470.4 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 8.59 (ддд, $J_{\text{H,F}} = 7.3$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 18.0$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 20.2$ Гц, 1F, F-5), 16.79 (дд, $J_{\text{H,F}} = 10.8$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 20.2$ Гц, 1F, F-6), 34.31 (дд, $J_{\text{H,F}} = 10.8$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 18.0$ Гц, 1F, F-8). Спектр ИК (КВг, ν , cm^{-1}): 3150 (NH), 3319 (NH), 3516 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, $(\lg \epsilon)$): 204 (4.35), 236 (4.20), 254 (4.32), 346 (3.37). Найдено (m/z): 198.0400 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2$. Вычислено (m/z): 198.0399. Найдено (%): С 54.85, Н 2.54, F 28.75, N 13.97. Вычислено (%): С 54.55, Н 2.54, F 28.76, N 14.14.

Аминокхинолин **260** в индивидуальном виде не выделено. Спектр ^1H ЯМР (300.1 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) в смеси: 5.49 (уш. с, 2H, NH_2), 7.26 (дд, $J_{\text{H,F}} = 7.6$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 11.9$ Гц, 1H, H-7), 7.50 (д, $J_{\text{H,H}} = 8.9$ Гц, 1H, H-3), 8.25 (ддд, $J = 0.3$ Гц, $J = 1.7$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 8.9$ Гц, 1H, H-4). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, CDCl_3 , C_6F_6 , δ , м.д.) в смеси: 9.29 (дд, $J_{\text{H,F}} = 7.6$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 18.9$ Гц, 1F, F-5), 32.91 (дд, $J_{\text{H,F}} = 11.9$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 18.9$ Гц, 1F, F-8). Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z : 216, 215, 214 [M^+], 187, 186, 179, 159, 152, 151, 132, 107, 89.

2-Амино-5,7,8-трифторхинолин (198) и 7-амино-5,8-дифтор-2-хлорхинолин (261). Смесь хинолина **252** 100 мг (0.46 ммоль) и жидкого NH_3 перемешивали при 70 °С в течение 12 ч

получали сырой продукт (70 мг), содержащий аминокинолины **198** и **261**. После ТСХ (CH₂Cl₂) получали:

Аминокинолин **198**. Выход 50 мг (55%). Белые кристаллы. R_f 0.32. Т. пл. 230-232 °С. Спектры ¹H и ¹⁹F ЯМР согласуются с литературными данными [69]. ¹³C ЯМР (125.8 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 97.3 (ддд, J = 0.8 Гц, J = 24.7 Гц, J = 26.7 Гц, 1С, С-6), 111.3 (дт, 2J = 2.0 Гц, J = 17.5 Гц, 1С, С-4а), 113.6 (уш. т, 2J = 3.0 Гц, 1С, С-3), 130.7 (тд, 2J = 2.1 Гц, J = 4.5 Гц, 1С, С-4), 140.3 (тд, 2J = 5.3 Гц, J = 9.4 Гц, 1С, С-8а), 141.0 (ддд, J = 5.3 Гц, J = 12.2 Гц, J = 245.7 Гц, 1С, С-8), 150.0 (ддд, J = 12.3 Гц, J = 15.1 Гц, J = 245.1 Гц, 1С, С-7), 154.5 (ддд, J = 3.9 Гц, J = 13.8 Гц, J = 249.8 Гц, 1С, С-5), 160.6 (д, J = 1.0 Гц, 1С, С-2). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3150 (NH), 3323 (NH), 3505 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 201 (4.39), 245 (4.56), 331 (3.54). Найдено (m/z): 198.0401 [M⁺]. C₉H₅F₃N₂. Вычислено (m/z): 198.0399.

Аминокинолин **261**. Выход 11 мг (11%). Белые кристаллы. R_f 0.59. Спектр ¹H ЯМР (400.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 5.74 (уш. с, 2H, NH₂), 7.06 (дд, J_{H,F} = 6.4 Гц, J_{H,H} = 11.4 Гц, 1H, H-6), 7.26 (д, J_{H,H} = 8.7 Гц, 1H, H-3), 8.25 (дд, J_{H,F} = 1.7 Гц, J_{H,H} = 8.7 Гц, 1H, H-4). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CD₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 5.74 (ддд, J_{H,F} = 1.7 Гц, J_{H,F} = 6.4 Гц, J_{F,F} = 17.9 Гц, 1F, F-8), 36.86 (дд, J_{H,F} = 11.4 Гц, J_{F,F} = 17.9 Гц, 1F, F-5). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3209 (NH), 3366 (NH), 3501 (NH). Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z: 216, 215, 214 [M⁺], 198, 187, 186, 179, 159, 152, 151, 132, 107, 89. Найдено (%): C 50.14, H 2.31. Вычислено (%): C 50.37, H 2.35.

2-Амино-6,7-дифторхинолин (262), 6-амино-7-фтор-2-хлорхинолин (263), 7-амино-6-фтор-2-хлорхинолин (264). Смесь хинолина **248** 270 мг (1.35 ммоль) и жидкого NH₃ перемешивали при 90 °С в течение 24 ч получали сырой продукт (258 мг), содержащий аминокинолины **262-264**. После ТСХ (CH₂Cl₂) получали:

Аминокинолин **262**. Выход 34 мг (14%). Белые кристаллы. R_f 0.11. Т. пл. 153-155 °С. Спектр ¹H ЯМР (400.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 6.08 (уш. с, 2H, NH₂), 6.87 (д, J_{H,H} = 9.0 Гц, 1H, H-3), 7.32 (дд, J_{H,F} = 7.8 Гц, J_{H,F} = 12.6 Гц, 1H, H-5), 7.57 (дд, J_{H,F} = 9.0 Гц, J_{H,F} = 11.1 Гц, 1H, H-8), 7.91 (д, J_{H,H} = 9.0 Гц, 1H, H-4). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CD₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 17.99 (ддд, J_{H,F} = 7.8 Гц, J_{H,F} = 11.1 Гц, J_{F,F} = 21.4 Гц, 1F, F-7), 27.72 (ддд, J_{H,F} = 9.0 Гц, J_{H,F} = 12.6 Гц, J_{F,F} = 21.4 Гц, 1F, F-6). Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z: 181, 180 [M⁺], 153, 152, 126, 125.

Аминокинолин **263**. Выход 10 мг (4%). Белые кристаллы. R_f 0.65. Т. пл. 134-136 °С. Спектр ¹H ЯМР (400.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 5.39 (уш. с, 2H, NH₂), 7.18 (д, J_{H,F} = 9.6 Гц, 1H, H-5), 7.31 (дд, J = 0.5 Гц, J_{H,H} = 8.6 Гц, 1H, H-3), 7.49 (д, J_{H,F} = 12.3 Гц, 1H, H-8), 8.06 (уш. д, J_{H,H} = 8.6 Гц, 1H, H-4). ¹³C ЯМР (125.8 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 109.2 (д, J = 5.3 Гц, 1С, С-5), 112.6 (д, J = 19.0 Гц, 1С, С-8), 122.3 (д, J = 2.4 Гц, 1С, С-3), 126.7 (д, J = 1.0 Гц, 1С, С-4а), 137.6 (д, J = 0.6 Гц, 1С, С-4), 138.7 (д, J = 15.0 Гц, 1С, С-6), 142.8 (д, J = 12.4 Гц, 1С, С-8а), 147.4 (с, 1С, С-2), 155.9 (д, J = 248.6 Гц, 1С, С-7). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CD₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 37.43 (дд,

$J_{H,F} = 9.6$ Гц, $J_{H,F} = 12.3$ Гц, 1F, F-7). Найдено (m/z): 196.0200 [M^+]. $C_9H_6ClFN_2$. Вычислено (m/z): 196.0198.

Аминохинолин **264**. Выход 172 мг (65%). Белые кристаллы. R_f 0.43. Т. пл. 184-185 °С. Спектр 1H ЯМР (500.1 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д.): 5.56 (уш. с, 2H, NH_2), 7.16 (дд, $J = 0.6$ Гц, $J_{H,H} = 8.5$ Гц, 1H, H-3), 7.20 (уш. д, $J_{H,F} = 8.6$ Гц, 1H, H-8), 7.53 (д, $J_{H,F} = 11.6$ Гц, 1H, H-5), 8.08 (уш. д, $J_{H,H} = 8.5$ Гц, 1H, H-4). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д.): 110.4-110.5 (м, 1C, C-8), 111.5 (д, $J = 20.0$ Гц, 1C, C-5), 119.1 (с, 1C, C-3), 120.5 (д, $J = 9.5$ Гц, 1C, C-4a), 139.1 (д, $J = 5.4$ Гц, 1C, C-4), 142.0 (д, $J = 15.9$ Гц, 1C, C-7), 148.0 (с, 1C, C-2), 150.4 (д, $J = 2.6$ Гц, 1C, C-8a), 153.1 (д, $J = 246.2$ Гц, 1C, C-6). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(CD_3)_2CO$, C_6F_6 , δ , м.д.): 32.10 (дд, $J_{H,F} = 8.6$ Гц, $J_{H,F} = 11.6$ Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3188 (NH), 3304 (NH), 3453 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, (lg ϵ)): 214 (4.60), 248 (4.53), 278 (3.71), 351 (4.01). Найдено (m/z): 196.0197 [M^+]. $C_9H_6ClFN_2$. Вычислено (m/z): 196.0198. Найдено (%): C 54.87, H 3.22, Cl 18.03, F 9.96, N 14.25. Вычислено (%): C 54.98, H 3.08, Cl 18.03, F 9.66, N 14.25.

2-Амино-5,7-дифторхинолин (200), 5-амино-7-фтор-2-хлорхинолин (265) и 7-амино-5-фтор-2-хлорхинолин (266). Смесь хинолина **254** 110 мг (0.55 ммоль) и жидкого NH_3 перемешивали при 70 °С в течение 24 ч, получали сырой продукт (90 мг), содержащий аминохинолины **200**, **265** и **266**. После ТСХ (1:3 этилацетат:гексан) получали:

Аминохинолин **200**. Выход 45 мг (49%). Белые кристаллы. R_f 0.14. Т. пл. 153-155 °С. Спектр 1H ЯМР (500.1 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д.): 6.25 (уш. с, 2H, NH_2), 6.81 (ддд, $J_{H,H} = 2.4$ Гц, $J_{H,F} = 9.4$ Гц, $J_{H,F} = 10.3$ Гц, 1H, H-6), 6.89 (д, $J_{H,H} = 9.1$ Гц, 1H, H-3), 7.01 (дддд, $J = 0.7$ Гц, $J_{H,F} = 1.4$ Гц, $J_{H,H} = 2.4$ Гц, $J_{H,F} = 11.0$ Гц, 1H, H-8), 8.03 (д, $J_{H,H} = 9.1$ Гц, 1H, H-4). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д.): 97.5 (дд, $J = 24.7$ Гц, $J = 29.3$ Гц, 1C, C-6), 106.9 (дд, $J = 4.2$ Гц, $J = 21.1$ Гц, 1C, C-8), 110.9 (дд, $J = 1.9$ Гц, $J = 16.0$ Гц, 1C, C-4a), 112.6-112.7 (м, 1C, C-3), 130.7 (уш. д, $J = 4.5$ Гц, 1C, C-4), 151.1 (дд, $J = 5.4$ Гц, $J = 15.0$ Гц, 1C, C-8a), 160.0 (дд, $J = 15.7$ Гц, $J = 252.8$ Гц, 1C, C-5), 160.8 (с, 1C, C-2), 163.6 (дд, $J = 15.2$ Гц, $J = 244.7$ Гц, 1C, C-7). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(CH_3)_2CO$, C_6F_6 , δ , м.д.): 42.57 (ддд, $J_{H,F} = 1.4$ Гц, $J_{F,F} = 7.3$ Гц, $J_{H,F} = 10.3$ Гц, 1F, F-5), 53.27 (ддд, $J_{F,F} = 7.3$ Гц, $J_{H,F} = 9.4$ Гц, $J_{H,F} = 11.0$ Гц, 1F, F-7). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3136 (NH), 3325 (NH), 3487 (NH). Найдено (m/z): 180.0492 [M^+]. $C_9H_6F_2N_2$. Вычислено (m/z): 180.0494. Найдено (%): C 60.07, H 3.04, F 21.07, N 15.03. Вычислено (%): C 60.00, H 3.36, F 21.09, N 15.55.

Аминохинолин **265**. Выход 11 мг (11%). Белые кристаллы. R_f 0.63. Т. пл. 136-138 °С. Спектр 1H ЯМР (400.1 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д.): 6.04 (уш. с, 2H, NH_2), 6.65 (дд, $J_{H,H} = 2.5$ Гц, $J_{H,F} = 11.4$ Гц, 1H, H-6), 6.83 (ддд, $J_{H,H} = 0.7$ Гц, $J_{H,H} = 2.5$ Гц, $J_{H,F} = 10.3$ Гц, 1H, H-8), 7.32 (дд, $J = 0.6$ Гц, $J_{H,H} = 8.8$ Гц, 1H, H-3), 8.52 (дд, $J_{H,H} = 0.7$ Гц, $J_{H,H} = 8.8$ Гц, 1H, H-4). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, $(CD_3)_2CO$, δ , м.д.): 98.6 (д, $J = 28.3$ Гц, 1C, C-6), 100.9 (д, $J = 22.3$ Гц, 1C, C-8), 114.9 (д, $J = 3.0$ Гц, 1C, C-4a), 119.7 (д, $J = 2.3$ Гц, 1C, C-3), 135.0 (с, 1C, C-4), 148.6 (д, $J = 14.5$ Гц, 1C, C-5),

151.2 (д, $J = 15.9$ Гц, 1С, С-8а), 152.2 (с, 1С, С-2), 166.1 (д, $J = 244.5$ Гц, 1С, С-7). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 55.58 (дд, $J_{\text{H,F}} = 10.3$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 11.4$ Гц, 1F, F-7). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, (lg ϵ)): 219 (4.21), 261 (4.46), 359 (3.52). Найдено (m/z): 196.0197 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClFN}_2$. Вычислено (m/z): 196.0198. Найдено (%): С 54.99, Н 3.29, N 14.07. Вычислено (%): С 54.98, Н 3.08, N 14.25.

Аминохиолин **266**. Выход 3 мг (3%). Белые кристаллы. R_f 0.32. Спектр ^1H ЯМР (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 5.76 (уш. с, 2H, NH_2), 6.84 (д, $J_{\text{H,H}} = 2.0$ Гц, 1H, H-8), 6.87 (дд, $J_{\text{H,H}} = 2.0$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 12.0$ Гц, 1H, H-8), 7.14 (д, $J_{\text{H,H}} = 8.6$ Гц, 1H, H-3), 8.17 (д, $J_{\text{H,H}} = 8.6$ Гц, 1H, H-4). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 40.55 (д, $J_{\text{H,F}} = 12.0$ Гц, 1F, F-5). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, (lg ϵ)): 216 (4.28), 258 (4.33), 289 (3.62), 295 (3.63), 368 (3.50). Найдено (m/z): 196.0194 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClFN}_2$. Вычислено (m/z): 196.0198.

2-Амино-5,7-дифтор-6-хлорхиолин (267), 5-амино-7-фтор-2,6-дихлорхиолин (268) и 7-амино-5-фтор-2,6-дихлорхиолин (269). Смесь хиолина **255** 100 мг (0.43 ммоль) и жидкого NH_3 перемешивали при 70 °С в течение 12 ч, получали сырой продукт (87 мг), содержащий аминохиолины **267-269**. После ТСХ (CH_2Cl_2) получали:

Аминохиолин **267**. Выход 7 мг (8%). Белые кристаллы. R_f 0.06. Т. пл. 215-216 °С. Спектр ^1H ЯМР (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 6.37 (уш. с, 2H, NH_2), 6.95 (дд, $J = 0.7$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 9.1$ Гц, 1H, H-3), 7.17 (ддд, $J = 0.7$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 2.0$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 11.0$ Гц, 1H, H-8), 8.04 (д, $J_{\text{H,H}} = 9.1$ Гц, 1H, H-4). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 40.02 (уш. т, $2J = 2.4$ Гц, 1F, F-5), 48.08 (дд, $J_{\text{F,F}} = 2.9$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 11.0$ Гц, 1F, F-7). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3146 (NH), 3323 (NH), 3491 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, (lg ϵ)): 209 (4.37), 244 (4.62), 265 (3.95), 336 (3.71). Найдено (m/z): 214.0103 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_5\text{ClF}_2\text{N}_2$. Вычислено (m/z): 214.0104. Найдено (%): С 50.19, Н 2.32, N 12.75. Вычислено (%): С 50.37, Н 2.35, N 13.05.

Аминохиолин **268**. Выход 53 мг (53%). Белые кристаллы. R_f 0.54. Т. пл. 202-204 °С. Спектр ^1H ЯМР (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 6.26 (уш. с, 2H, NH_2), 7.03 (дд, $J_{\text{H,H}} = 0.7$ Гц, $J_{\text{H,F}} = 10.4$ Гц, 1H, H-8), 7.41 (дд, $J = 0.5$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 8.9$ Гц, 1H, H-3), 8.61 (дд, $J_{\text{H,H}} = 0.7$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 8.9$ Гц, 1H, H-4). ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 101.9 (д, $J = 22.5$ Гц, 1С, С-8), 102.4 (д, $J = 22.7$ Гц, 1С, С-6), 114.8 (с, 1С, С-4а), 120.8 (д, $J = 2.4$ Гц, 1С, С-3), 135.1 (д, $J = 1.7$ Гц, 1С, С-4), 144.0 (д, $J = 4.9$ Гц, 1С, С-5), 148.6 (д, $J = 15.3$ Гц, 1С, С-8а), 152.4 (с, 1С, С-2), 160.7 (д, $J = 247.3$ Гц, 1С, С-7). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 53.50 (д, 1F, $J_{\text{H,F}} = 10.4$ Гц, F-7). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3389 (NH), 3472 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, (lg ϵ)): 219 (4.34), 263 (4.60), 351 (3.55). Найдено (m/z): 229.9809 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{FN}_2$. Вычислено (m/z): 229.9808. Найдено (%): С 46.52, Cl 30.58, F 8.18. Вычислено (%): С 46.78, Cl 30.69, F 8.22.

Аминохиолин **269**. Выход 11 мг (11%). Белые кристаллы. R_f 0.20. Т. пл. 215 °С с последующим разложением. Спектр ^1H ЯМР (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 6.01 (уш. с, 2H,

NH₂), 7.09 (дд, $J_{H,H} = 0.7$ Гц, $J_{H,F} = 1.6$ Гц, 1H, H-8), 7.23 (д, $J_{H,H} = 8.6$ Гц, 1H, H-3), 8.23 (дд, $J_{H,H} = 0.7$ Гц, $J_{H,H} = 8.6$ Гц, 1H, H-4). ¹³C ЯМР (125.8 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 104.8 (д, $J = 3.3$ Гц, 1C, C-7), 108.3 (д, $J = 18.6$ Гц, 1C, C-4a), 110.8 (д, $J = 16.3$ Гц, 1C, C-8), 119.1 (д, $J = 2.3$ Гц, 1C, C-3), 132.7 (д, $J = 3.4$ Гц, 1C, C-4), 148.3 (д, $J = 3.4$ Гц, 1C, C-6), 148.5 (д, $J = 4.4$ Гц, 1C, C-8a), 152.7 (с, 1C, C-2), 154.8 (д, $J = 252.6$ Гц, 1C, C-5). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CD₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 41.43 (уш. с, 1F, F-5). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3202 (NH), 3323 (NH), 3476 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 219 (4.27), 258 (4.39), 288 (3.49), 366 (3.56). Найдено (m/z): 229.9812 [M⁺]. C₉H₅Cl₂FN₂. Вычислено (m/z): 229.9808.

2-Амино-6,8-дифторхинолин (270), 8-амино-6-фтор-2-хлорхинолин (271). Смесь хинолина **247** 135 мг (0.68 ммоль) и жидкого NH₃ перемешивали при 90 °С в течение 28 ч, осадок экстрагировали ацетоном 50 мл, получали сырой продукт (117 мг), содержащий аминохинолины **270** и **271**. После ТСХ (CH₂Cl₂) получали:

Аминохинолин 270. Выход 24 мг (20%). Белые кристаллы. R_f 0.45. Т. пл. 197-199 °С. Спектр ¹H ЯМР (300.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 6.04 (уш. с, 2H, NH₂), 6.96 (дд, $J = 0.8$ Гц, $J_{H,H} = 8.9$ Гц, 1H, H-3), 7.13 (ддд, $J_{H,H} = 2.7$ Гц, $J_{H,F} = 9.0$ Гц, $J_{H,F} = 10.9$ Гц, 1H, H-7), 7.19 (ддд, $J_{H,F} = 1.4$ Гц, $J_{H,F} = 9.0$ Гц, $J_{H,H} = 2.7$ Гц, 1H, H-5), 7.92 (дд, $J_{H,F} = 1.4$, $J_{H,H} = 8.9$ Гц, 1H, H-4). ¹³C ЯМР (125.8 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 104.8 (дд, $J = 23.2$ Гц, $J = 28.9$ Гц, 1C, C-7), 107.4 (дд, $J = 4.7$ Гц, $J = 21.5$ Гц, 1C, C-5), 115.1 (с, 1C, C-3), 125.1 (дд, $J = 4.6$ Гц, $J = 10.7$ Гц, 1C, C-4a), 135.7 (дд, $J = 1.5$ Гц, $J = 10.9$ Гц, 1C, C-8a), 137.2 (дд, $J = 3.6$ Гц, $J = 4.6$ Гц, 1C, C-4), 156.8 (дд, $J = 11.6$ Гц, $J = 240.0$ Гц, 1C, C-6), 156.9 (дд, $J = 12.8$ Гц, $J = 254.0$ Гц, 1C, C-8), 158.6 (уш. с, 1C, C-2). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CD₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 39.59 (ддт, $2J_{H,F} = 1.4$ Гц, $J_{F,F} = 4.1$ Гц, $J_{H,F} = 10.9$ Гц, 1F, F-8), 43.72 (тд, $J_{F,F} = 4.1$ Гц, $2J_{H,F} = 9.0$ Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3163 (NH), 3306 (NH), 3447 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 234 (4.47), 250 (4.33), 343 (3.59). Найдено (m/z): 180.0490 [M⁺]. C₉H₆F₂N₂. Вычислено (m/z): 180.0494. Найдено (%): C 59.64, H 3.53, F 21.08, N 15.51. Вычислено (%): C 60.00, H 3.36, F 21.09, N 15.55.

Аминохинолин 271. Выход 78 мг (59%). Белые кристаллы. R_f 0.77. Т. пл. 121 °С. Спектр ¹H ЯМР (500.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 6.77 (дд, $J_{H,H} = 2.6$ Гц, $J_{H,F} = 11.1$ Гц, 1H, H-7), 6.80 (дд, $J_{H,H} = 2.6$ Гц, $J_{H,F} = 9.5$ Гц, 1H, H-5), 7.45 (д, $J_{H,H} = 8.6$ Гц, 1H, H-3), 8.18 (д, $J_{H,H} = 8.6$ Гц, 1H, H-4). ¹³C ЯМР (125.8 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 98.0 (д, $J = 23.6$ Гц, 1C, C-5), 99.8 (д, $J = 29.5$ Гц, 1C, C-7), 124.1 (с, 1C, C-3), 129.3 (д, $J = 12.7$ Гц, 1C, C-4a), 135.6 (с, 1C, C-8a), 140.0 (д, $J = 5.9$ Гц, 1C, C-4), 147.2 (д, $J = 2.7$ Гц, 1C, C-2), 147.8 (д, $J = 14.0$ Гц, 1C, C-8), 163.1 (д, $J = 242.6$ Гц, 1C, C-6). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CH₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 51.89 (дд, $J_{H,F} = 9.5$ Гц, $J_{H,F} = 11.1$ Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3354 (NH), 3476 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 260 (4.46), 349 (3.37). Найдено (m/z): 196.0196 [M⁺]. C₉H₆ClFN₂. Вычислено (m/z): 196.0198.

Найдено (%): С 54.75, Н 3.02, Cl 17.85, F 9.87, N 14.21. Вычислено (%): С 54.98, Н 3.08, Cl 18.03, F 9.66, N 14.25.

2,8-Диамино-6-фторхинолин (272). Смесь хинолина **247** 125 мг (0.63 ммоль) и жидкого NH₃ перемешивали при 150 °С в течение 24 ч, получали сырой продукт (104 мг), содержащий аминохинолины **270-272**. Диаминохинолин **272**. Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО, С₆F₆, δ, м.д.) в смеси: 42.71 (уш. т, $2J_{H,F} = 10.5$ Гц, 1F, F-6). Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z: 178, 177 [M⁺], 176, 150, 149, 122, 88.

Взаимодействие фторированных 2-хлорхинолинов с водным аммиаком (типовая методика)

Смесь хинолина и водного аммиака выдерживали при заданной температуре необходимое время в стальном вращающемся автоклаве объемом 50 мл, охлаждали, раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (3×25 мл), сушили MgSO₄, растворитель отгоняли, остаток анализировали методами ¹⁹F и ¹H ЯМР и ГХ-МС. Продукты выделяли методом ТСХ.

2-Амино-5,6,7,8-тетрафторхинолин (195), 6-амино-5,7,8-трифтор-2-хлорхинолин (257), 7-амино-5,6,8-трифтор-2-хлорхинолин (258) и 2,7-диамино-5,6,8-трифторхинолин (273). Смесь хинолина **251** 175 мг (0.74 ммоль) и водного NH₃ 30 мл перемешивали при 85 °С в течение 24 ч, получали сырой продукт (163 мг), содержащий исходный хинолин **251** и аминохинолины **195, 257, 258** и **273**. После ТСХ (CH₂Cl₂) получали:

Аминохинолин **195**. Выход 61 мг (38%). R_f 0.21.

Аминохинолин **257**. Выход 8 мг (5%). R_f 0.84.

Аминохинолин **258**. Выход 80 мг (47%). R_f 0.64.

Соединение **273** не выделено в индивидуальном виде. Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (СН₃)₂СО, С₆F₆, δ, м.д.) в смеси: -0.68 (дд, $J_{F,F} = 6.0$ Гц, $J_{F,F} = 19.4$ Гц, 1F, F-6), 6.61 (дд, $J_{F,F} = 14.9$ Гц, $J_{F,F} = 19.4$ Гц, 1F, F-5), 7.63 (ддд, $J_{H,F} = 1.6$ Гц, $J_{F,F} = 6.0$ Гц, $J_{F,F} = 14.9$ Гц, 1F, F-8). Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z: 214, 213 [M⁺], 187, 186, 185, 159, 158, 106, 93.

Смесь хинолина **251** 150 мг (0.64 ммоль) и водного NH₃ 30 мл перемешивали при 100 °С в течение 3 ч, получали сырой продукт (134 мг), содержащий аминохинолины **195, 257, 258** и **273**. После ТСХ (CH₂Cl₂) получали:

Аминохинолин **195**. Выход 32 мг (23%). R_f 0.14.

Аминохинолин **257**. Выход 20 мг (14%). R_f 0.75.

Аминохинолин **258**. Выход 48 мг (33%). R_f 0.48.

2-Амино-5,6,8-трифторхинолин (259) и 6-амино-5,8-дифтор-2-хлорхинолин (260). Смесь хинолина **253** 100 мг (0.46 ммоль) и водного NH₃ 15 мл перемешивали при 120 °С в

течение 7 ч, получали сырой продукт (71 мг), содержащий хинолон **244**, исходный хинолин **253** и аминокинолины **259** и **260**. После ТСХ (CH₂Cl₂) получали:

Аминокинолин **259**. Выход 48 мг (52%). R_f 0.32.

2-Амино-5,7,8-трифторхинолин (198) и **7-амино-5,8-дифтор-2-хлорхинолин (261)**, **2,7-диамино-5,8-дифторхинолин (274)**. Смесь хинолина **252** 97 мг (0.45 ммоль) и водного NH₃ 15 мл перемешивали при 120 °С в течение 7 ч, получали сырой продукт (71 мг), содержащий хинолон **243** и аминокинолины **198**, **261** и **274**. После ТСХ (CH₂Cl₂) получали:

Аминокинолин **198**. Выход 46 мг, 52%. R_f 0.45

Соединение **274** не выделено. Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CH₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.) в смеси: 3.61 (ддд, J_{H,F} = 1.4 Гц, J_{H,F} = 6.2 Гц, J_{F,F} = 17.3 Гц, 1F, F-8), 33.85 (дд, J_{H,F} = 11.4 Гц, J_{F,F} = 17.3 Гц, 1F, F-5). Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z: 196, 195 [M⁺], 168, 167, 141, 140.

2-Амино-6,7-дифторхинолин (262), **6-амино-7-фтор-2-хлорхинолин (263)** и **7-амино-6-фтор-2-хлорхинолин (264)**. Смесь хинолина **248** 175 мг (0.88 ммоль) и водного NH₃ 30 мл нагревали при 120 °С в течение 22 ч, получали сырой продукт (139 мг), содержащий хинолон **239**, исходный хинолин **248** и аминокинолины **262-264**. После ТСХ (1:2 CH₂Cl₂:гексан) получали:

Аминокинолин **262**. Выход: 40 мг (25%). R_f 0.10.

Аминокинолин **263**. Выход 7 мг (4%). R_f 0.60.

Аминокинолин **264**. Выход 59 мг (37%). R_f 0.46.

2-Амино-5,7-дифторхинолин (200), **5-амино-7-фтор-2-хлорхинолин (265)** и **7-амино-5-фтор-2-хлорхинолин (266)**. Смесь хинолина **254** 94 мг (0.47 ммоль) и водного NH₃ 15 мл перемешивали при 120 °С в течение 10 ч, получали сырой продукт (68 мг), содержащий исходный хинолин **254** и аминокинолины **200**, **265** и **266**. После ТСХ (1:3 CH₂Cl₂:гексан) получали:

Аминокинолин **200**. Выход 32 мг (38%). R_f 0.40.

Аминокинолин **265**. Выход 3 мг (3%). R_f 0.93.

2-Амино-6,8-дифторхинолин (270), **8-амино-6-фтор-2-хлорхинолин (271)** и **2,8-диамино-6-фторхинолин (272)**. Смесь хинолина **247** 100 мг (0.50 ммоль) и водного NH₃ 15 мл перемешивали при 150 °С в течение 10 ч, получали сырой продукт (68 мг), содержащий хинолон **238** и аминокинолины **270-272**.

2-Амино-5,7-дифтор-6-хлорхинолин (267), **5-амино-7-фтор-2,6-дихлорхинолин (268)**, **7-амино-5-фтор-2,6-дихлорхинолин (269)**, **2,5-диамино-7-фтор-6-хлорхинолин (275)** и **2,7-диамино-5-фтор-6-хлорхинолин (276)**. Смесь хинолина **255** 100 мг (0.43 ммоль) и водного NH₃ 15 мл перемешивали при 100 °С в течение 1 ч, получали сырой продукт (90 мг), содержащий исходный хинолин **255** и аминокинолины **267-269**.

Смесь хинолина **255** 154 мг (0.66 ммоль) и водного NH_3 30 мл перемешивали при 100 °С в течение 5 ч, получали сырой продукт (91 мг), содержащий исходный хинолин **255** и аминохинолины **267-269**, **275** и **276**. Соединения **275** и **276** не выделены.

Аминохинолин **275**. Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.) в смеси: 49.00 (д, $J_{\text{H,F}} = 11.4$ Гц, 1F, F-7). Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z: 213, 212, 211 [M^+], 186, 185, 184, 183, 156, 149, 122, 52.

Аминохинолин **276**. Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.) в смеси: 37.64 (уш. д, $J_{\text{H,F}} = 1.1$ Гц, 1F, F-5). Масс-спектр (EI, 70 eV), m/z: 213, 212, 211 [M^+], 186, 185, 184, 183, 156, 149, 122, 52.

Реакции хинолинов с нитрующими системами

Общий метод нитрования хинолинов смесью $\text{HNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$ (Метод 1). Хинолин растворяли в H_2SO_4 , медленно добавляли HNO_3 , перемешивали 10 мин при 20 °С, затем грели необходимое время при перемешивании, охлаждали, выливали раствор на лед, экстрагировали раствор CH_2Cl_2 (3×10 мл), сушили MgSO_4 , отфильтровывали осушитель, упаривали раствор, анализировали осадок.

Общий метод нитрования хинолинов действием HNO_3/BF_3 в сульфолане (Метод 2). Трехфтористый бор получали нагреванием необходимых количеств B_2O_3 и NaBF_4 в H_2SO_4 , газ отчищали пропусканием через раствор серной кислоты. Через смесь сульфолана и HNO_3 , и пропускали ток BF_3 , до выпадения осадка $\text{NO}_2\text{BF}_3\text{OH}$. Вносили в колбу необходимое количество хинолина, смесь перемешивали 10 мин при 20 °С, а затем необходимое время при заданной температуре. Смесь охлаждали, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой 3×5 мл, сушили на воздухе.

5-Нитро-6,8-дифтор-2-хлорхинолин (280). Метод 1. Смесь хинолина **247** 260 мг (1.30 ммоль), H_2SO_4 850 мкл (15.79 ммоль) и HNO_3 330 мкл (7.96 ммоль) перемешивали при 80 °С в течение 2 ч и получали нитрохинолин **280**. Выход 143 мг (45%). Кремевый порошок. Т. пл. 115 °С с последующим разложением. Спектр ^1H ЯМР (500.1 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.42 (дд, $J_{\text{H,F}} = 9.0$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 10.0$ Гц, 1H, H-7), 7.69 (дд, $J = 0.6$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 9.1$ Гц, 1H, H-3), 8.42 (дд, $J = 1.4$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 9.1$ Гц, 1H, H-4). Спектр ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 106.4 (дд, $J = 24.0$ Гц, $J = 27.2$ Гц, 1C, C-7), 121.5 (дд, $J = 1.3$ Гц, $J = 3.3$ Гц, 1C, C-4a), 127.2 (с, 1C, C-3), 130.3–130.6 (м, 1C, C-5), 133.9 (дд, $J = 2.5$ Гц, $J = 6.3$ Гц, 1C, C-4), 134.7 (дд, $J = 1.6$ Гц, $J = 12.7$ Гц, 1C, C-8a), 152.7 (дд, $J = 1.5$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 1C, C-2), 153.6 (дд, $J = 12.3$ Гц, $J = 266.4$ Гц, 1C, C-6), 159.5 (дд, $J = 12.6$ Гц, $J = 271.1$ Гц, 1C, C-8). Спектр ^{19}F ЯМР (470.4 МГц, CDCl_3 , C_6F_6 , δ , м.д.): 49.25 (дд, $J_{\text{H,F}} = 10.0$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 12.4$ Гц, 1F, F-8), 53.54 (дд, $J_{\text{H,F}} = 9.0$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 12.4$ Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr , ν , cm^{-1}): 1348 (NO_2), 1533 (NO_2). Спектр УФ (EtOH , λ , нм, ($\lg \epsilon$)): 232 (4.55), 277 (3.75), 324

(3.54). Найдено (m/z): 243.9847 [M⁺]. C₉H₃ClF₂N₂O₂. Вычислено (m/z): 243.9846. Найдено (%): C 44.07, H 1.28, Cl 14.43, F 15.34, N 11.63. Вычислено (%): C 44.20, H 1.24, Cl 14.50, F 15.54, N 11.45.

Метод 2. Смесь хинолина **247** 50 мг (0.25 ммоль), HNO₃/BF₃ (HNO₃ 100 мкл, 2.40 ммоль) и сульфолана 100 мкл (1.05 ммоль) перемешивали при 65 °С в течение 2 ч и получали нитрохинолин **280**. Выход 32 мг (52%).

Смесь хинолина **247** 48 мг (0.24 ммоль), H₂SO₄ 400 мкл (7.50 ммоль) и NaNO₃ 128 мг (1.50 ммоль) перемешивали при 80 °С в течение 2 ч и получали нитрохинолин **280**. Выход 30 мг (46%).

5-Нитро-6,8-дифтор-2-хлорхинолин (280), 6,8-дифтор-2-хлорхинолин-5-сульфокислота (281), и 5-нитро-8-фтор-2-хлорхинолин-6-ол (282). Смесь хинолина **247** 50 мг (0.25 ммоль), олеума 970 мкл (7.50 ммоль) и NaNO₃ 128 мг (1.50 ммоль) перемешивали при 70 °С в течение 2 ч и получали нитрохинолин **280**. Выход 14 мг (22%). Водную фракцию после экстракции нейтрализовали NaOH до pH 7, высушивали, промывали ДМСО. Удаляли ДМСО, получали смесь сырого продукта (48 мг), содержащего хинолинсульфокислоту **281** и хинолинол **282**. После ТСХ (CH₂Cl₂:этилацетат 1:2) получали:

Хинолинсульфокислота **281**. Выход 20 мг (28%). Кремовый порошок. R_f 0.24. Разлагается без плавления. Спектр ¹H ЯМР (300.1 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 7.71 (т, 2J = 10.6 Гц, 1H, H-7), 7.77 (д, J_{H,H} = 9.2 Гц, 1H, H-3), 9.56 (дд, J_{H,F} = 1.7 Гц, J_{H,H} = 9.2 Гц, 1H, H-4). Спектр ¹³C ЯМР (100.6 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 107.1 (дд, J = 22.0 Гц, J = 34.0 Гц, 1C, C-7), 123.9 (с, 1C, C-3), 126.1 (дд, J = 5.7 Гц, J = 14.5 Гц, 1C, C-5), 126.2 (дд, J = 2.4 Гц, J = 5.9 Гц, 1C, C-4a), 134.6 (дд, J = 1.7 Гц, J = 11.6 Гц, 1C, C-8a), 139.8 (дд, J = 2.6 Гц, J = 6.8 Гц, 1C, C-4), 149.4 (дд, J = 1.0 Гц, J = 2.8 Гц, 1C, C-2), 155.3 (дд, J = 12.0 Гц, J = 253.9 Гц, 1C, C-6), 156.6 (дд, 1 C, J = 14.3 Гц, J = 259.8 Гц, C-8). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО-d₆, C₆F₆, δ, м.д.): 43.06 (тд, J_{H,F} = 1.7 Гц, 2J = 11.0 Гц, 1F, F-8), 60.42 (т, 2J = 11.0 Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 579 (S-O), 1188 (S-O), 1268 (S-O). Найдено (%): C 38.80, H 1.41, N 5.20, S 11.08. Вычислено (%): C 38.66, H 1.44, N 5.01, S 11.46.

Нитрохинолинол **282**. Выход 5 мг (8%). Желтый порошок. R_f 0.55. Спектр ¹H ЯМР (400.1 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 7.36 (д, J = 11.6 Гц, 1H, H-7), 7.76 (д, J_{H,H} = 9.0 Гц, 1H, H-3), 8.30 (дд, J = 1.3 Гц, J_{H,H} = 9.0 Гц, 1H, H-4). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО-d₆, C₆F₆, δ, м.д.): 46.26 (уш. д, J = 9.7 Гц, 1F, F-8). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1107, 1136, 1163, 1261, 1344, 1479, 1577, 1635.

6,8-Дифтор-2-хлорхинолин-5-сульфокислота (281). Смесь хинолина **247** 210 мг (1.05 ммоль), олеума 4.09 мл (31.50 ммоль) перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Водную фракцию после экстракции нейтрализовали NaOH до pH 7, высушивали, промывали ДМСО, удаляли ДМСО, получали хинолин **281**. Выход 167 мг (57%).

5-Нитро-6,8-дифторхинолин (283). Смесь хинолина **203** 73 мг (0.44 ммоль), H₂SO₄ 352 мкл (6.60 ммоль) и HNO₃ 111 мкл (2.65 ммоль) перемешивали при 75 °С в течение 2 ч и получали нитрохинолин **283**. Выход 39 мг (42%). Желтый порошок. Т. пл. 158 °С. Спектр ¹H ЯМР (500.1 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 7.88 (дд, J_{H,H} = 4.2 Гц, J_{H,H} = 8.8 Гц, 1H, H-3), 8.07 (т, 2J = 10.6, 1H, H-7), 8.51 (дм, J_{H,H} = 8.8 Гц, 1H, H-4), 9.06 (дд, 1H, J = 1.1 Гц, J_{H,H} = 4.2 Гц, H-2). Спектр ¹³C ЯМР (125.8 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 106.0 (дд, J = 25.3 Гц, J = 27.9 Гц, 1C, C-7), 122.1 (дд, J = 1.1 Гц, J = 3.7 Гц, 1C, C-4a), 126.1 (с, 1C, C-4), 129.9–130.1 (м, 1C, C-5), 131.2 (дд, J = 2.4 Гц, J = 6.2 Гц, 1C, C-3), 134.5 (дд, J = 1.4 Гц, J = 12.3 Гц, 1C, C-8a), 152.0 (т, 2J = 2.1 Гц, 1C, C-2), 153.2 (дд, J = 13.9 Гц, J = 262.1 Гц, 1C, C-8), 160.1 (дд, J = 13.7 Гц, J = 266.1 Гц, 1C, C-6). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CH₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 48.05 (т, 2J = 11.7 Гц, 1F, F-8), 53.22 (уш. т, 2J = 11.2 Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1354 (NO₂), 1537 (NO₂). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 222 (4.58), 282 (3.73), 316 (3.52). Найдено (%): C 51.50, H 2.18, F 18.00, N 13.18. Вычислено (%): C 51.44, H 1.92, F 18.08, N 13.33.

8-Нитро-5,7-дифтор-2-хлорхинолин (284) и 8-нитро-5-фтор-2-хлорхинолин-7-ол (285). Смесь хинолина **254** 97 мг (0.49 ммоль), H₂SO₄ 400 мкл (7.42 ммоль) и HNO₃ 130 мкл (3.10 ммоль) перемешивали при 75 °С в течение 2 ч, получали сырой продукт (82 мг), содержащий **284** и **285**. Методом ТСХ (элюент CH₂Cl₂:этилацетат 10:1 - этилацетат) получали:

Нитрохинолин **284**. Выход 65 мг (54%). Светло желтый порошок. Т. пл. 131–132 °С. Спектр ¹H ЯМР (400.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 7.78 (т, 2J = 9.8 Гц, 1H, H-6), 7.85 (д, J_{H,H} = 8.9 Гц, 1H, H-3), 8.70 (д, J_{H,H} = 8.9 Гц, 1H, H-4). Спектр ¹³C ЯМР (125.8 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 104.0 (т, 2J = 26.6 Гц, 1C, C-6), 116.2 (дд, J = 1.8 Гц, J = 18.2 Гц, 1C, C-4a), 125.2 (т, 2J = 2.6 Гц, 1C, C-3), 132.4–132.8 (м, 1C, C-8), 134.4 (дд, J = 2.0 Гц, J = 3.6 Гц, 1C, C-4), 140.7 (т, 2J = 5.3 Гц, 1C, C-8a), 155.3 (дд, J = 15.0 Гц, J = 259.7 Гц, 1C, C-5), 156.2 (с, 1C, C-2), 160.0 (дд, J = 14.7 Гц, J = 263.4 Гц, 1C, C-7). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CD₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 47.59 (т, 2J = 10.2 Гц, 1F, F-5), 53.29 (т, 2J = 9.8 Гц, 1F, F-7). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1385 (NO₂), 1547 (NO₂). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 232 (4.59), 281 (3.53), 291 (3.53), 304 (3.53), 317 (3.56). Найдено (m/z): 243.9844 [M⁺]. C₉H₃ClF₂N₂O₂. Вычислено (m/z): 243.9846.

Нитрохинолинол **285**. Выход 13 мг (9%). Оранжевый порошок. Разлагается без плавления. Спектр ¹H ЯМР (400.1 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 6.86 (д, J = 12.6 Гц, 1H, H-6), 7.26 (д, J_{H,H} = 8.5 Гц, 1H, H-3), 8.25 (д, J_{H,H} = 8.5 Гц, 1H, H-4). Спектр ¹³C ЯМР (125.8 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 107.3 (д, J = 17.2 Гц, 1C, C-6), 108.1 (д, J = 19.4 Гц, 1C, C-4a), 117.3 (с, 1C, C-3), 131.6 (д, J = 3.3 Гц, 1C, C-8), 132.9 (д, J = 2.9 Гц, 1C, C-4), 141.7 (д, J = 6.7 Гц, 1C, C-8a), 152.1 (с, 1C, C-2), 157.9 (д, 1C, J = 257.8 Гц, C-5), 159.0 (д, 1C, J = 14.0 Гц, C-7). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО-d₆, C₆F₆, δ, м.д.): 44.52 (уш. с, 1F, F-5). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1261 (C–O), 1385 (NO₂), 1545

(NO₂). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 214 (4.33), 242 (4.22), 258 (4.28), 284 (3.58), 358 (3.57).
Найдено (m/z): 241.9889 [M⁺]. C₉H₄ClFN₂O₃. Вычислено (m/z): 241.9884.

8-Нитро-5,7-дифторхинолин (48). Смесь хинолина **159** 730 мг (4.42 ммоль), H₂SO₄ 3590 мкл (66.30 ммоль) и HNO₃ 1110 мкл (26.52 ммоль) перемешивали при 75 °С в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой и получали нитрохинолин **48**. Выход 420 мг (45%). Светло желтый порошок. Т. пл. 145 °С с последующим разложением. Спектр ¹H ЯМР (300.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 7.70 (т, 2J = 10.0 Гц, 1H, H-6), 7.82 (дд, J_{H,H} = 4.3 Гц, J_{H,H} = 8.6 Гц, 1H, H-3), 8.64 (дд, J_{H,H} = 1.5 Гц, J_{H,H} = 8.6 Гц, 1H, H-4), 9.11 (дд, J_{H,H} = 1.5 Гц, J_{H,H} = 4.3 Гц, 1H, H-2). Спектр ¹³C ЯМР (100.6 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 103.2 (т, 2J = 26.7 Гц, 1C, C-6), 117.3 (дд, J = 1.3 Гц, J = 17.9 Гц, 1C, C-4a), 123.9 (т, 2J = 2.7 Гц, 1C, C-3), 130.7 (дд, J = 2.1 Гц, J = 4.2 Гц, 1C, C-4), 133.2–133.7 (м, 1C, C-8), 141.1 (т, 2J = 5.1 Гц, 1C, C-8a), 154.1 (дд, J = 14.9 Гц, J = 257.5 Гц, 1C, C-7), 155.5 (с, 1C, C-2), 159.7 (дд, J = 14.4 Гц, J = 262.5 Гц, 1C, C-5). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CD₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 45.01 (т, 2J = 9.6 Гц, 1F, F-5), 51.46 (т, 2J = 9.4 Гц, 1F, F-7). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1342 (NO₂), 1533 (NO₂). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 205 (4.36), 223 (4.47), 275 (3.53), 315 (3.32). Найдено (%): C 51.57, H 1.77, F 18.30, N 13.36. Вычислено (%): C 51.44, H 1.92, F 18.08, N 13.33.

8-Нитро-5,7-дифторхинолин (48) и 8-нитро-5-фторхинолин-7-ол (286). Смесь хинолина **159** 21 мг (0.13 ммоль), H₂SO₄ 103 мкл (1.91 ммоль) и HNO₃ 32 мкл (0.76 ммоль) перемешивали при 75 °С в течение 2 ч, получали сырой продукт (21 мг), содержащий исходный хинолин **159** и нитропродукты **48** и **286**.

Нитрохинолинол **286**. Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CH₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.) в смеси: 46.87 (д, J_{H,F} = 10.9 Гц, 1F, F-7).

5-Нитро-6,7-дифтор-2-хлорхинолин (287) и 8-нитро-6,7-дифтор-2-хлорхинолин (288). Смесь хинолина **248** 242 мг (1.21 ммоль), H₂SO₄ 4070 мкл (75.63 ммоль) и HNO₃ 1270 мкл (30.32 ммоль) перемешивали при 75 °С в течение 4 ч, получали сырой продукт (164 мг), содержащий исходный хинолин **248** и нитрохинолины **287** и **288**. Методом ТСХ (элюент этилацетат:гексан от 1:25 до 1:4) получали:

Исходный хинолин **248**. Выход 40 мг (16%).

Нитрохинолин **287**. Выход 24 мг (8%). Светло желтый порошок. Т. пл. 112 °С. ¹H ЯМР (400.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 7.84 (дт, 2J = 0.7 Гц, J_{H,H} = 9.0 Гц, 1H, H-3), 8.26 (ддд, J = 0.7 Гц, J_{H,F} = 7.4 Гц, J_{H,F} = 10.7 Гц, 1H, H-8), 8.52 (дд, J = 0.7 Гц, J_{H,H} = 9.0 Гц, 1H, H-4). Спектр ¹³C ЯМР (125.8 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 117.8 (д, J = 1.8 Гц, 1C, C-4a), 119.9 (дд, J = 1.6 Гц, J = 17.5 Гц, 1C, C-8), 126.0 (д, J = 2.8 Гц, 1C, C-3), 135.2 (дд, J = 2.1 Гц, J = 5.7 Гц, 1C, C-4), 135.6–135.9 (м, 1C, C-5), 144.3 (дд, J = 2.0 Гц, J = 11.6 Гц, 1C, C-8a), 145.2 (дд, J = 18.8 Гц, J = 266.6 Гц, 1C, C-6), 152.5 (дд, J = 14.2 Гц, J = 256.0 Гц, 1C, C-7), 153.5 (д, J = 2.8 Гц, 1C, C-2). Спектр ¹⁹F ЯМР

(282.4 МГц, (CD₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 23.68 (дд, $J_{H,F} = 7.4$ Гц, $J_{F,F} = 20.6$ Гц, 1F, F-6), 34.24 (дд, $J_{H,F} = 10.7$ Гц, $J_{F,F} = 20.6$ Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν , см⁻¹): 1367 (NO₂), 1539 (NO₂). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, (lg ϵ)): 222 (4.59), 272 (3.67), 320 (3.76). Найдено (m/z): 243.9843 [M⁺]. C₉H₃ClF₂N₂O₂. Вычислено (m/z): 243.9846.

Нитрохинолин **288**. Выход 77 мг (26%). Светло желтый порошок. Т. пл.: 124 °С. Спектр ¹H ЯМР (500.1 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 8.25 (д, $J_{H,H} = 8.7$ Гц, 1H, H-3), 8.84 (дд, $J_{H,F} = 8.5$, $J_{H,F} = 10.3$ Гц, 1H, H-5), 9.09 (д, $J_{H,H} = 8.7$ Гц, 1H, H-4). Спектр ¹³C ЯМР (125.8 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 117.3 (дд, $J = 1.5$ Гц, $J = 18.3$ Гц, 1C, C-5), 125.0 (дд, $J = 1.6$ Гц, $J = 8.7$ Гц, 1C, C-4a), 125.7 (уш. д, $J = 2.3$ Гц, 1C, C-3), 136.1–136.4 (м, 1C, C-8), 136.9 (уш. т, $2J = 2.0$ Гц, 1C, C-8a), 140.6 (дд, $J = 1.9$ Гц, $J = 5.0$ Гц, 1C, C-4), 145.6 (дд, $J = 19.5$ Гц, $J = 264.0$ Гц, 1C, C-7), 149.6 (дд, $J = 13.3$ Гц, $J = 254.1$ Гц, 1C, C-6), 154.0 (д, $J = 2.9$ Гц, 1C, C-2). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО-d₆, C₆F₆, δ, м.д.): 24.02 (дд, $J_{H,F} = 8.5$ Гц, $J_{F,F} = 21.0$ Гц, 1F, F-7), 30.32 (дд, $J_{H,F} = 10.3$ Гц, $J_{F,F} = 21.0$ Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν , см⁻¹): 1346 (NO₂), 1554 (NO₂). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, (lg ϵ)): 209 (4.62), 219 (4.61), 270 (3.67), 306 (3.70), 312 (3.69), 319 (3.81). Найдено (%): C 44.69, H 1.44, Cl 14.38, N 11.27. Вычислено (%): C 44.20, H 1.24, Cl 14.49, N 11.45.

8-Нитро-5,7-дифтор-6-хлорхинолин (289) и 8-нитро-5-фтор-6-хлорхинолин-7-ол (290b). Смесь хинолина **256** 156 мг (0.78 ммоль), H₂SO₄ 1600 мкл (29.64 ммоль) и HNO₃ 490 мкл (11.70 ммоль) перемешивали при 80 °С в течение 4 ч, получали сырой продукт (39 мг), содержащий **289** и **290b**. Методом ТСХ (элюент этилацетат:гексан 1:10 - этилацетат) выделили:

Нитрохинолин **289**. Выход 26 мг (14%). Светло желтый порошок. Т. пл.: 146 °С с последующим разложением. Спектр ¹H ЯМР (400.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 7.89 (дд, $J_{H,H} = 4.3$ Гц, $J_{H,H} = 8.6$ Гц, 1H, H-3), 8.68 (дд, $J_{H,H} = 1.5$ Гц, $J_{H,H} = 8.6$ Гц, 1H, H-4), 9.14 (дд, $J_{H,H} = 1.5$ Гц, $J_{H,H} = 4.3$ Гц, 1H, H-2). Спектр ¹³C ЯМР (100.6 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 108.9 (т, $2J = 22.0$ Гц, 1C, C-6), 117.3 (уш. д, $J = 17.1$ Гц, 1C, C-4a), 124.7 (т, $2J = 2.5$ Гц, 1C, C-3), 130.3 (дд, $J = 2.3$ Гц, $J = 3.3$ Гц, 1C, C-4), 133.7–134.1 (м, 1C, C-8), 138.9 (т, $2J = 4.5$ Гц, 1C, C-8a), 150.8 (дд, $J = 4.8$ Гц, $J = 258.2$ Гц, 1C, C-5), 155.6 (с, 1C, C-2), 156.2 (дд, $J = 4.8$ Гц, $J = 262.6$ Гц, 1C, C-7). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CD₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 41.74 (д, $J_{F,F} = 5.2$ Гц, 1F, F-5), 48.75 (д, $J_{F,F} = 5.2$ Гц, 1F, F-7). Спектр ИК (KBr, ν , см⁻¹): 1346 (NO₂), 1539 (NO₂). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, (lg ϵ)): 206 (4.47), 228 (4.62), 280 (3.64), 304 (3.46), 318 (3.42). Найдено (m/z): 243.9850 [M⁺]. C₉H₃ClF₂N₂O₂. Вычислено (m/z): 243.9846.

Нитрохинолинол **290b**. Выход 8 мг (4%). Желтый порошок. Т. пл.: 248 °С с последующим разложением. Спектр ¹H ЯМР (300.1 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 7.19 (дд, $J_{H,H} = 4.7$ Гц, $J_{H,H} = 8.1$ Гц, 1H, H-3), 8.22 (дд, $J_{H,H} = 1.0$ Гц, $J_{H,H} = 8.1$ Гц, 1H, H-4), 8.58 (дд, $J_{H,H} = 1.0$ Гц, $J_{H,H} = 4.7$ Гц, 1H, H-2). Спектр ¹³C ЯМР (125.8 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 108.7 (д, $J = 19.3$ Гц, 1C, C-6), 116.0 (д, $J = 9.5$ Гц, 1C, C-4a), 116.5 (с, 1C, C-3), 130.7–130.8 (м, 1C, C-8), 131.0 (с, 1C, C-4), 140.2 (д, $J =$

7.0 Гц, 1С, С-8а), 149.6 (с, 1С, С-2), 154.7 (д, $J = 258.3$ Гц, 1С, С-5), 159.9 (с, 1С, С-7). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, DMCO-d_6 , C_6F_6 , δ , м.д.): 42.79 (уш. с, 1F, F-5). Спектр ИК (KBr , ν , cm^{-1}): 1236 (C–O), 1327 (NO_2), 1575 (NO_2), 1650 (C=O), 3435 (OH). Спектр УФ (EtOH , λ , нм, (интенсивность)): 212 (оч. с.), 238 (оч. с.), 255 (оч. с.), 378 (ср.). Найдено (m/z): 241.9887 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_4\text{ClFN}_2\text{O}_3$. Вычислено (m/z): 241.9889.

8-Нитро-5,7-дифтор-2,6-дихлорхинолин (291). Смесь хинолина **255** 87 мг (0.37 ммоль), H_2SO_4 750 мкл (14.06 ммоль) и HNO_3 234 мкл (5.58 ммоль) перемешивали при 80 °С в течение 3 ч и получали нитрохинолин **291**. Выход 41 мг (30%). Светло желтый порошок. Т. пл. 100 °С с последующим разложением. Спектр ^1H ЯМР (300.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 7.91 (дд, $J_{\text{H,H}} = 8.9$ Гц, 1H, H-3), 8.74 (дд, $J = 0.6$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 8.9$ Гц, 1H, H-4). Спектр ^{13}C ЯМР (100.6 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 109.7 (т, $2J = 21.8$ Гц, 1С, С-6), 116.3 (дд, $J = 1.0$ Гц, $J = 17.6$ Гц, 1С, С-4а), 126.0 (т, $2J = 2.3$ Гц, 1С, С-3), 132.9–133.3 (м, 1С, С-8), 134.0 (т, $2J = 2.4$ Гц, 1С, С-4), 138.5 (т, $2J = 4.6$ Гц, 1С, С-8а), 152.0 (дд, $J = 4.9$ Гц, $J = 259.8$ Гц, 1С, С-5), 156.2 (с, 1С, С-2), 156.4 (дд, $J = 4.9$ Гц, $J = 263.3$ Гц, 1С, С-7). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 44.56 (д, $J_{\text{F,F}} = 6.4$ Гц, 1F, F-5), 50.52 (д, 1F, $J_{\text{F,F}} = 6.4$ Гц, F-7). Спектр ИК (KBr , ν , cm^{-1}): 1369 (NO_2), 1547 (NO_2). Спектр УФ (EtOH , λ , нм, ($\lg \epsilon$)): 205 (4.42), 236 (4.67), 280 (3.61), 310 (3.47), 323 (3.53). Найдено (m/z): 277.9452 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_2\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено (m/z): 277.9456.

5-Нитро-6,7,8-трифтор-2-хлорхинолин (292). Смесь хинолина **250** 100 мг (0.46 ммоль), H_2SO_4 928 мкл (17.48 ммоль) и HNO_3 290 мкл (6.90 ммоль) перемешивали при 80 °С в течение 4 ч и получали нитрохинолин **292**. Выход 48 мг (40%). Светло желтое масло. Спектр ^1H ЯМР (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 7.94 (д, $J_{\text{H,H}} = 9.1$ Гц, 1H, H-3), 8.64 (дд, 1H, $J = 1.2$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 9.1$ Гц, H-4). Спектр ^{13}C ЯМР (100.6 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 117.6–117.7 (м, 1С, С-4а), 127.3 (д, $J = 2.0$ Гц, 1С, С-3), 131.4–131.8 (м, 1С, С-5), 135.3 (дм, $J = 9.7$ Гц, 1С, С-8а), 135.5–135.7 (м, 1С, С-4), 141.4 (ддд, $J = 14.4$ Гц, $J = 16.4$ Гц, $J = 256.9$ Гц, 1С, С-7), 146.4 (ддд, $J = 3.3$ Гц, $J = 15.0$ Гц, $J = 266.6$ Гц, 1С, С-6), 148.4 (ддд, $J = 4.0$ Гц, $J = 9.8$ Гц, $J = 266.0$ Гц, 1С, С-8), 153.9 (уш. с, 1С, С-2). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6F_6 , δ , м.д.): 10.16 (дд, $J_{\text{F,F}} = 17.1$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 20.3$ Гц, 1F, F-7), 26.31 (ддд, 1F, $J = 1.0$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 12.5$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 17.1$ Гц, F-8), 27.38 (дд, $J_{\text{F,F}} = 12.5$ Гц, $J_{\text{F,F}} = 20.3$ Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr , ν , cm^{-1}): 1361 (NO_2), 1547 (NO_2). Спектр УФ (EtOH , λ , нм, ($\lg \epsilon$)): 203 (4.45), 229 (4.58), 285 (3.69), 320 (3.64). Найдено (m/z): 261.9749 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_2\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено (m/z): 261.9751.

Получение нитрохинолинолов

5-Нитро-6,8-дифторхинолин-2-он (297). Смесь нитрохинолина **280** 70 мг (0.29 ммоль) и H_2SO_4 1.5 мл (водная, 65%) перемешивали при 80 °С в течение 6 ч, охлаждали, выливали раствор на лед, экстрагировали раствор CH_2Cl_2 (3×10 мл), сушили MgSO_4 , отфильтровывали

осушитель, упаривали раствор, получали сырой продукт (65 мг), содержащий исходный нитрохинолин **280** и нитрохинолинон **297**. Методом ТСХ (элюент гексан:Et₂O 1:1) получали:

Исходный нитрохинолин **280**. Выход 57 мг (81%).

Нитрохинолинон **297**. Выход 5 мг (8%). Белый порошок. Т. пл. 261 °С с последующим разложением. Спектр ¹H ЯМР (400.1 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 6.86 (д, J_{H,H} = 9.9 Гц, 1H, H-3), 7.96 (д, J_{H,H} = 9.9 Гц, 1H, H-4), 8.00 (т, 2J = 10.7 Гц, 1H, H-3), 12.23 (уш. с, 1H, OH). Спектр ¹³C ЯМР (125.8 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 106.4 (дд, J = 24.5 Гц, J = 26.6 Гц, 1C, C-7), 113.6–113.8 (м, 1C, C-4а), 126.0–126.6 (м, 1C, C-5), 126.6–127.2 (м, 1C, C-3), 131.1–131.3 (м, 1C, C-8а), 133.1 (дд, J = 1.9 Гц, J = 3.3 Гц, 1C, C-4), 148.6 (дд, J = 12.4 Гц, J = 254.0 Гц, 1C, C-8), 150.5 (дм, 1C, J = 258.9 Гц, C-6), 160.5 (с, 1C, C-2). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, ДМСО-d₆, C₆F₆, δ, м.д.): 36.30 (уш. с, 1F, F-8), 45.57 (уш. с, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 1358 (NO₂), 1527 (NO₂), 1689 (C=O). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 238 (4.31), 266 (3.82), 342 (3.65). Найдено (m/z): 226.0182 [M⁺]. C₉H₄F₂N₂O₃. Вычислено (m/z): 226.0185.

8-Нитро-5-фтор-2-хлорхинолин-7-ол (285), 8-нитро-5,7-дифторхинолин-2-он (298), 8-нитро-7-фтор-2-хлорхинолин-5-ол (299). Смесь нитрохинолина **284** 40 мг (0.16 ммоль) и H₂SO₄ 0.75 мл (водная, 65%) перемешивали при 80 °С в течение 8 ч, охлаждали, выливали раствор на лед, экстрагировали раствор CH₂Cl₂:ацетон (3×10 мл), сушили MgSO₄, отфильтровывали осушитель, упаривали раствор, получали сырой продукт (37 мг), содержащий нитрохинолинолы **285**, **298** и **299**. Методом ТСХ (элюент гексан:Et₂O 1:1) получали:

Нитрохинолинол **285**. Выход 25 мг (63%). R_f 0.44.

Нитрохинолинон **298**. Выход 4 мг (11%). R_f 0.63. Спектр ¹H ЯМР (400.1 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 6.79 (д, J = 9.2 Гц, 1H, H-3), 7.61 (т, 2J = 10.6 Гц, 1H, H-6), 8.15 (д, J = 9.5 Гц, 1H, H-4), 11.93 (уш. с, 1H, OH). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CH₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.) в смеси: 54.38 (уш. с, 1F, F-5), 57.69 (уш. с, 1F, F-7).

Нитрохинолинол **299**. Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CH₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.) в смеси: 58.75 (д, J = 10.4 Гц, 1F, F-7).

8-Нитро-5-фтор-2-хлорхинолин-7-ол (285). Хинолин **284** 30 мг (0.12 ммоль) выдерживали неделю на пластине для ТСХ (Silica gel 60 PF₂₅₄, Merck). Элюирование проводили 1 раз в день смесью этилацетат:гексан (1:7), получали:

Исходный нитрохинолин **284**. Выход 18 мг (60%).

Нитрохинолинол **285**. Выход 10 мг (34%).

5-Нитро-7,8-дифтор-2-хлорхинолин-6-ол (300). Хинолин **292** 50 мг (0.19 ммоль) выдерживали неделю на пластине для ТСХ (Silica gel 60 PF₂₅₄, Merck). Элюирование проводили 1 раз в день смесью этилацетат:гексан (1:7), получали:

Исходный хинолин **292**. Выход 36 мг (72%).

Нитрохинолинол **300**. Выход 10 мг (20%). Желтый порошок. Т. пл. 194 °С с последующим разложением. Спектр ^1H ЯМР (300.1 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 7.44 (д, $J_{\text{H,H}} = 9.0$ Гц, 1H, H-3), 8.45 (дд, $J_{\text{H,F}} = 1.7$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 9.0$ Гц, 1H, H-4). Спектр ^{13}C ЯМР (100.6 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 121.5 (д, $J = 3.6$ Гц, 1C, C-4a), 123.3 (д, $J = 2.1$ Гц, 1C, C-3), 126.8 (д, $J = 5.4$ Гц, 1C, C-8a), 127.9 (дд, $J = 3.8$ Гц, $J = 11.4$ Гц, 1C, C-5), 131.4–131.5 (м, 1C, C-4), 142.7 (с, 1C, C-2), 145.9 (дд, $J = 11.4$ Гц, $J = 261.0$ Гц, 1C, C-7), 146.4 (дд, $J = 4.5$ Гц, $J = 248.5$ Гц, 1C, C-8), 158.9 (дд, $J = 3.5$ Гц, $J = 16.2$ Гц, 1C, C-6). Спектр ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, DMSO-d_6 , C_6F_6 , δ , м.д.): 13.36 (д, $J_{\text{F,F}} = 19.3$ Гц, 1F, F-7), 14.78 (д, $J_{\text{F,F}} = 19.3$ Гц, 1F, F-8). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1145 (C–O), 1326 (NO_2), 1554 (NO_2). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, ($\lg \epsilon$)): 214 (4.22), 256 (4.35), 333 (3.51), 406 (3.51), 417 (3.51). Найдено (m/z): 259.9798 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_3\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено (m/z): 259.9795.

Восстановление нитрохинолинов в аминихинолины

Общая методика. Хинолин растворяли в EtOH, вносили Fe (порошок) и насыщенный водный раствор NH_4Cl , перемешивали 3 ч при 60 °С, охлаждали, реакционную смесь пропускали через колонку с силикагелем (элюент CH_2Cl_2), раствор упаривали, осадок возгоняли, получали аминихинолины.

5-Амино-6,8-дифтор-2-хлорхинолин (303). Из смеси нитрохинолина **280** 48 мг (0.20 ммоль), порошка Fe 175 мг (3.13 ммоль), насыщенного водного раствора NH_4Cl 0.3 мл и EtOH 3 мл получали сырой продукт (53 мг). После сублимации при 96 °С получали аминихинолин **303**. Выход 35 мг (82%). Желтый порошок. Т. пл. 168 °С с последующим разложением. Спектр ^1H ЯМР (500.1 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4.00 (уш. с, 2H, NH_2), 7.28 (дд, $J_{\text{H,F}} = 9.8$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 10.6$ Гц, 1H, H-7), 7.41 (д, $J_{\text{H,H}} = 8.9$ Гц, 1H, H-3), 8.16 (дд, $J = 1.4$ Гц, $J_{\text{H,H}} = 8.9$ Гц, 1H, H-4). Спектр ^{13}C ЯМР (125.8 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 106.4 (дд, $J = 23.4$ Гц, $J = 26.9$ Гц, 1C, C-7), 119.0 (дд, $J = 1.9$ Гц, $J = 6.4$ Гц, 1C, C-4a), 122.6–122.7 (м, 1C, C-3), 124.7 (дд, $J = 4.7$ Гц, $J = 14.0$ Гц, 1C, C-5), 132.7 (дд, $J = 3.0$ Гц, $J = 6.8$ Гц, 1C, C-4), 135.1 (дд, $J = 1.8$ Гц, $J = 12.6$ Гц, 1C, C-8a), 146.4 (дд, $J = 10.3$ Гц, $J = 239.0$ Гц, 1C, C-6), 150.0 (дд, $J = 11.6$ Гц, $J = 252.0$ Гц, 1C, C-8), 150.5 (дд, $J = 1.3$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 1C, C-2). Спектр ^{19}F ЯМР (470.4 МГц, CDCl_3 , C_6F_6 , δ , м.д.): 28.64 (д, $J_{\text{H,F}} = 9.8$ Гц, 1F, F-8), 28.86 (д, $J_{\text{H,F}} = 10.6$ Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3367 (NH), 3464 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ , нм, ($\lg \epsilon$)): 261 (4.41), 370 (3.38). Найдено (m/z): 214.0106 [M^+]. $\text{C}_9\text{H}_5\text{ClF}_2\text{N}_2$. Вычислено (m/z): 214.0104.

5-Амино-6,8-дифторхинолин (304). Из смеси нитрохинолина **283** 65 мг (0.31 ммоль), порошка Fe 172 мг (3.08 ммоль), насыщенного раствора NH_4Cl 0.5 мл и EtOH 5 мл получали сырой продукт (60 мг). После сублимации при 85 °С получали аминихинолин **304**. Выход 49 мг (88%). Кремевый порошок. Т. пл. 164 °С с последующим разложением. Спектр ^1H ЯМР (400.1

МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 3.93 (уш. с, 2H, NH₂), 7.27 (т, 2J = 10.4 Гц, 1H, H-7), 7.46 (дд, J = 4.1 Гц, J_{H,H} = 8.6 Гц, 1H, H-3), 8.25 (дм, J_{H,H} = 8.6 Гц, 1H, H-4), 8.91 (уш. д, J = 3.8 Гц, 1H, H-2). Спектр ¹³C ЯМР (125.8 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 105.2 (дд, J = 23.6 Гц, J = 27.0 Гц, 1C, C-7), 120.5 (дд, J = 1.7 Гц, J = 6.4 Гц, 1C, C-4a), 121.3 (уш. с, 1C, C-3), 124.1 (дд, J = 4.7 Гц, J = 13.6 Гц, 1C, C-5), 129.7 (дд, J = 2.9 Гц, J = 6.9 Гц, 1C, C-4), 135.7 (уш. д, J = 12.2 Гц, 1C, C-8a), 146.0 (дд, J = 10.7 Гц, J = 237.9 Гц, 1C, C-6), 149.5–149.6 (м, 1C, C-2), 151.0 (дд, J = 11.8 Гц, J = 250.7 Гц, 1C, C-8). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, CDCl₃, C₆F₆, δ, м.д.): 27.70 (дд, J = 1.3 Гц, J = 9.9 Гц, 1F, F-8), 27.91 (д, J = 10.8 Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3205 (NH), 3311 (NH), 3394 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 251 (4.38), 361 (3.46). Найдено (m/z): 180.0493 [M⁺]. C₉H₆F₂N₂. Вычислено (m/z): 180.0494.

8-Амино-5,7-дифторхинолин (59). Из смеси нитрохинолина **48** 175 мг (0.83 ммоль), порошка Fe 465 мг (8.33 ммоль), насыщенного водного раствора NH₄Cl 0.6 мл и EtOH 10 мл получали сырой продукт (131 мг). После сублимации при 85 °С получали аминохинолин **59**. Выход 121 мг (81%). Светло желтый порошок. Т. пл. 104 °С с последующим разложением. Спектр ¹H ЯМР (500.1 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 4.65 (уш. с, 2H, NH₂), 7.06 (уш. т, 2J = 10.2 Гц, 1H, H-6), 7.36–7.42 (м, 1H, H-3), 8.31 (уш. д, J_{H,H} = 8.2 Гц, 1H, H-4), 8.83 (уш. с, 1H, H-2). Спектр ¹³C ЯМР (125.8 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 102.4 (дд, J = 24.5 Гц, J = 26.1 Гц, 1C, C-6), 116.1 (уш. д, J = 17.3 Гц, 1C, C-8), 120.5 (с, 1C, C-3), 126.8–127.0 (м, 1C, C-4a), 129.5–129.6 (м, 1C, C-4), 138.5–138.7 (м, 1C, C-8a), 147.0 (дд, J = 11.9 Гц, J = 238.5 Гц, 1C, C-7), 149.1 (дд, J = 13.3 Гц, J = 246.6 Гц, 1C, C-5), 149.4 (с, 1C, C-2). Спектр ¹⁹F ЯМР (470.4 МГц, CDCl₃, C₆F₆, δ, м.д.): 25.78 (д, J = 9.5 Гц, 1F, F-5), 28.35 (д, J = 10.2 Гц, 1F, F-7). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3348 (NH), 3446 (NH). Спектр УФ (EtOH, λ, нм, (lg ε)): 202 (4.16), 251 (4.14), 354 (3.15). Найдено (m/z): 180.0495 [M⁺]. C₉H₆F₂N₂. Вычислено (m/z): 180.0494.

8-Амино-6,7-дифтор-2-хлорхинолин (305). Из смеси нитрохинолина **288** 115 мг (0.51 ммоль), порошка Fe 570 мг (10.21 ммоль), насыщенного водного раствора NH₄Cl 1.0 мл и EtOH 10 мл получали сырой продукт (92 мг). После сублимации при 110 °С получали аминохинолин **305**. Выход 82 мг (75%). Светло желтый порошок. Т. пл. 145 °С с последующим разложением. Спектр ¹H ЯМР (400.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 5.80 (уш. с, 2H, NH₂), 7.04 (дд, J = 8.0 Гц, J = 10.7 Гц, 1H, H-5), 7.46 (д, J_{H,H} = 8.6 Гц, 1H, H-3), 8.23 (д, J_{H,H} = 8.6 Гц, 1H, H-4). Спектр ¹³C ЯМР (100.6 МГц, (CD₃)₂CO, δ, м.д.): 99.0 (д, J = 19.2 Гц, 1C, C-5), 123.5 (д, J = 2.2 Гц, 1C, C-3), 124.8 (д, J = 11.0 Гц, 1C, C-4a), 134.2 (дд, J = 4.0 Гц, J = 9.7 Гц, 1C, C-8), 136.1 (д, J = 8.6 Гц, 1C, C-8a), 138.7 (дд, J = 17.9 Гц, J = 240.0 Гц, 1C, C-7), 140.1 (дд, J = 1.8 Гц, J = 5.2 Гц, 1C, C-4), 148.4 (д, J = 2.6 Гц, 1C, C-2), 151.9 (дд, J = 12.8 Гц, J = 246.0 Гц, 1C, C-6). Спектр ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, (CH₃)₂CO, C₆F₆, δ, м.д.): 5.70 (дд, J = 7.9 Гц, J_{F,F} = 20.0 Гц, 1F, F-7), 27.62 (дд, J = 10.9 Гц, J_{F,F} = 20.0 Гц, 1F, F-6). Спектр ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3394 (NH), 3446 (NH), 3496 (NH). Спектр УФ (EtOH,

λ , нм, ($\lg \epsilon$): 205 (4.52), 257 (4.49), 339 (3.47). Найдено (%): С 50.49, Н 2.39, Cl 16.75, F 17.72, N 12.95. Вычислено (%): С 50.37, Н 2.35, Cl 16.52, F 17.71, N 13.05.

Выводы

1. Для реакции ряда полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов с жидким и водным аммиаком установлено, что 5,7-дифтор-2-хлорхинолин, 5,6,8-трифтор-2-хлорхинолин и 5,7,8-трифтор-2-хлорхинолин образуют преимущественно продукты замещения атома хлора, а 5,7-дифтор-2,6-дихлорхинолин, 5,6,7,8-тетрафтор-2-хлорхинолин и 6,7-дифтор-2-хлорхинолин – продукты аминодефторирования по различным положениям бензольного кольца.

2. При переходе от жидкого аммиака к водному для всех изученных субстратов возрастает доля продуктов аминодехлорирования относительно продуктов аминодефторирования. Для 6,8-дифтор-2-хлорхинолина выявлена смена преимущественного замещения фтора с образованием 8-амино-6-фтор-2-хлорхинолина на замещение атома хлора с образованием в качестве основного продукта 2-амино-6,8-дифторхинолина.

3. Экспериментально наблюдаемая ориентация замещения галогена на аминогруппу согласуется с рассчитанными методами DFT с функционалами B3LYP и CAMB3LYP энергиями активации реакций фторсодержащих 2-хлорхинолинов с аммиаком, что указывает на кинетический контроль исследованных реакций. Результаты расчетов воспроизводят найденные закономерности влияния взаимного расположения атомов фтора в бензольном фрагменте, а также их числа на направление реакции.

4. На примере взаимодействия 6,8-дифтор-2-хлорхинолина с нитрующими системами: смеси концентрированных азотной и серной кислот, смеси фторида бора и концентрированной азотной кислоты в сульфолане, нитрата натрия в серной кислоте и нитрата натрия в олеуме показано, что первые три системы одинаково эффективны, тогда как в последнем случае выход 6,8-дифтор-5-нитро-2-хлорхинолина уменьшается.

5. При действии нитрующей смеси на фторированные по бензольному фрагменту хинолины образуются 5-нитро и/или 8-нитропродукты с суммарными выходами не более 55%, если субстрат не содержит атомы фтора в этих положениях. Увеличение количества галогенов в бензольном фрагменте приводит к уменьшению выходов нитропродуктов. При наличии атомов фтора в положениях и 5 и 8 изученных хинолинов нитропродукты не образуются. Восстановление фторированных нитрохинолинов позволяет получать аминохинолины недоступные нуклеофильным замещением галогена.

6. В условиях нитрования все субстраты окисляются до пиридиндикарбоновой кислоты и пиридинкарбонового ангидрида, суммарные выходы которых в ряде случаев

достигают 40%. Также зафиксировано замещение фтора в *орто*-положении к нитрогруппе, с образованием гидроксинитрохинолинов, доля которых с увеличением времени реакции возрастает.

Список сокращений

m-НБСК - *мета*-нитробензолсульфо кислота, 3-нитробензолсульфо кислота

m-НБСКNa - 3-нитробензосульфат натрия,

DIPEA - диизопропилэтиламин

МВ – микроволновое излучение, микроволновой нагрев

ВосNH₂ - *трет*-бутилкарбамат

Q – хинолин

РСА - рентгеноструктурный анализ

ДАСД - 1,4-диоксо-8-азаспиро[4,5]декан

Pd₂(dba)₃ - трис(добензилиденацетон)дипалладий

ВІNAP - 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

СУМАР - 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил

Список литературы

1. Marella, A., Tanwar, O.P., Saha, R., Ali, M.R., Srivastava, S., Akhter, M., Shaquiquzzaman, M., Alam, M.M. Quinoline: A versatile heterocyclic // *Saudi Pharm. J.* – 2013 – V. 21 – N. 1 – P. 1–12.
2. Mandewale, M.C., Patil, U.C., Shedge, S. V, Dappadwad, U.R., Yamgar, R.S. A review on quinoline hydrazone derivatives as a new class of potent antitubercular and anticancer agents // *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* – 2017 – V. 6 – N. 4 – P. 354–361.
3. Afzal, O., Kumar, S., Haider, M.R., Ali, M.R., Kumar, R., Jaggi, M., Bawa, S. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015 – V. 97 – N. 1 – P. 871–910.
4. Hagmann, W.K. Perspective. The many roles for fluorine in medicinal chemistry // *J. Med. Chem.* – 2008 – V. 51 – N. 15 – P. 4359–4368.
5. Saeki, K., Murakami, R., Kohara, A., Shimizu, N., Kawai, H., Kawazoe, Y., Hakura, A. Substituent effect of a fluorine atom on the mutagenicity of nitroquinolines // *Mutat. Res. - Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* – 1999 – V. 441 – N. 2 – P. 205–213.
6. Saeki, K., Matsuda, T., Kato, T., Yamada, K., Mizutani, T., Matsui, S., Fukuhara, K., Miyata, N. Activation of the human Ah receptor by aza-polycyclic aromatic hydrocarbons and their halogenated derivatives // *Biol. Pharm. Bull.* – 2003 – V. 26 – N. 4 – P. 448–452.
7. Vandekerckhove, S., D'hooghe, M. Quinoline-based antimalarial hybrid compounds // *Bioorganic Med. Chem.* – 2015 – V. 23 – N. 16 – P. 5098–5119.
8. Neelakantan, H., Wang, H.Y., Vance, V., Hommel, J.D., McHardy, S.F., Watowich, S.J. Structure-activity relationship for small molecule inhibitors of nicotinamide *N*-methyltransferase // *J. Med. Chem.* – 2017 – V. 60 – N. 12 – P. 5015–5028.
9. Saeki, K., Kawai, H., Kawazoe, Y., Hakura, A. Dual stimulatory and inhibitory effects of fluorine-substitution on mutagenicity: an extension of the enamine epoxide theory for activation of the quinoline nucleus // *Biol. Pharm. Bull.* – 1997 – V. 20 – N. 6 – P. 646–650.
10. Childers, W.E., Havran, L.M., Asselin, M., Bicksler, J.J., Chong, D.C., Grosu, G.T., Shen, Z., Abou-Gharbia, M.A., Bach, A.C., Harrison, B.L., Kagan, N., Kleintop, T., Magolda, R., Marathias, V., Robichaud, A.J., Sabb, A.L., Zhang, M.Y., Andree, T.H., Aschmies, S.H., Beyer, C., Comery, T.A., Day, M., Grauer, S.M., Hughes, Z.A., Rosenzweig-Lipson, S., Platt, B., Pulicichio, C., Smith, D.E., Sukoff-Rizzo, S.J., Sullivan, K.M., Adedoyin, A., Huselton, C., Hirst, W.D. The synthesis and biological evaluation of quinolyl-piperazinyl piperidines as potent serotonin 5-HT_{1A} antagonists // *J. Med. Chem.* – 2010 – V. 53 – N. 10 – P. 4066–4084.
11. Chambers, R.D., Hole, M., Musgrave, W.K.R., Storey, R.A., Iddon, B. Polyfluoroheterocyclic compounds. Part VIII. Nucleophilic substitution in heptafluoro-quinoline and -isoquinoline // *J. Chem. Soc. C* – 1966 – V. 0 – P. 2331–2339.

12. Brooke, G.M., Chambers, R.D., Drury, C.J., Bower, M.J. Remarkable orientational effects in the displacement of the fluorine from heptafluoro-isoquinoline and -quinoline towards sulfur nucleophiles. Further reactions with oxygen nucleophiles // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 1993 – V. 0 – P. 2201–2209.
13. Fox, M.A., Pattison, G., Sandford, G., Batsanov, A.S. ¹⁹F and ¹³C GIAO-NMR chemical shifts for the identification of perfluoro-quinoline and -isoquinoline derivatives // *J. Fluor. Chem.* – 2013 – V. 155 – P. 62–71.
14. Safina, L.Y., Selivanova, G.A., Bagryanskaya, I.Y., Shteingarts, V.D. Reaction of quinolines fluorinated at the benzene ring with nitrogen-centered nucleophiles // *Russ. Chem. Bull.* – 2009 – V. 58 – N. 5 – P. 1049–1061.
15. Gurskaya, L.Y., Selivanova, G.A., Shteingarts, V.D. Interaction of quinolines polyfluorinated on the benzene moiety with sodium and potassium amides in liquid ammonia // *J. Fluor. Chem.* – 2012 – V. 136 – P. 32–37.
16. Chen, J., Huang, D., Ding, Y. Transition-metal-free site-selective C–F bond activation for synthesis of 8-aminoquinolines // *Tetrahedron Lett.* – 2017 – V. 58 – N. 45 – P. 4240–4242.
17. Safina, L.Y., Selivanova, G.A., Koltunov K.Yu., Shteingarts, V.D. Synthesis of polyfluorinated 4-phenyl-3,4-dihydroquinolin-2-ones and quinolin-2-ones via superacidic activation of N-(polyfluorophenyl)cinnamamides // *Tetrahedron Lett.* – 2009 – V. 50 – N. 37 – P. 5245–5247.
18. Власов В.М., Гребенщикова Г.Ф., Львова А.Я., Якобсон Г.Г. Синтезы фторорганических соединений. Ароматические соединения, содержащие фтор в ядре / И.Л. Кнунянц, Г.Г. Якобсон – Москва: Химия, 1973 – 312 с.
19. Chambers, R.D., Hole, M., Iddon, B., Musgrave, W.K.R., Storey, R.A. Polyfluoroheterocyclic compounds. Part VII. Heptafluoro -quinoline and -isoquinoline // *J. Chem. Soc. C.* – 1966 – N. 0 – P. 2328–2331.
20. Chambers, R.D., Holling, D., Sandford, G., Puschmann, H., Howard, J.A.. Selective direct fluorination of quinoline derivatives // *J. Fluor. Chem.* – 2002 – V. 117 – N. 2 – P. 99–101.
21. Chambers, R.D., Holling, D., Sandford, G., Batsanov, A.S., Howard, J.A.K. Elemental fluorine Part 15. Selective direct fluorination of quinoline derivatives // *J. Fluor. Chem.* – 2004 – V. 125 – N. 5 – P. 661–671.
22. Wilkinson, J.H., Finar, I.L. 72. A study of the properties of fluorine-substituted 5-aminoacridines and related compounds. Part III. Some 5-amino-1:2:2':3'-pyridoacridines // *J. Chem. Soc.* – 1948 – N. 0 – P. 288–291.
23. Sveinbjornsson, A., Bradlow, H.L., Oae, S., Vanderwerf, A.C. The synthesis of some fluorine substituted antimalarials // *J. Org. Chem.* – 1951 – V. 16 – N. 9 – P. 1450–1452.
24. Pat. WO 201066832 (A1) Triple substituted phenanthroline derivatives for the treatment of

- neurodegenerative or hematological diseases or conditions, or cancer / Medina, P.M., Castro, M.A., Sanchez-Quesada, J., Garcia, P.E. – 17.06.2010 – Noscira, S.A. [ES] – 59 pp.
25. Pat. US 2012/184540 A1 1,4-Oxazines as BACE1 and/or BACE2 inhibitors / Andreini, M., Gabellieri, E., Guba, W., Hilpert, H., Mayweg, A.V., Narquizian, R., Power, E., Travagli, M., Woltering, T., Wostl, W., Mauser, H. – 19.07.2012 – Siena Biotech SpA [IT]; Hoffmann-La Roche Inc [CH] – 51 pp.
26. Gershon, H., Clarke, D.D., Gershon, M. Preparation of 6-fluoro-8-quinolinol and related 6-fluoroquinolines // Monatshefte fur Chemie – 2002 – V. 133 – N. 11 – P. 1437–1442.
27. Pat. US 2012/0214803 (A1) Novel sulfonaminoquinoline hepcidin antagonists / Buhr, W., Burckhardt, S., Dürrenberger, F., Funk, F., Geisser, P.O., Corden, V.A., Courtney, S.M., Dawson, G., Davenport, T., Slack, M., Ridgill, M.P., Yarnold, C.J., Boyce, S., Ellenbroek, A.A. – 23.08.2012 – Vifor (International) AG – 344 pp.
28. Pat. CN 105949120 (A) Four-tooth chelating single quinoline derivative, preparation method thereof and application as metal ion regulator for neurodegenerative disease / Yan, L., Xingguo, L., Daya, H., Meijie, H., Dean, W., Nguyen, M., Robert, A., Mooney, B. – 21.09.2016 – Univ Guangdong Technology (CN), Centre Nat de la rech scient (CNRS) (FR) – 18 pp.
29. Pat. US 4167638 (A) Process for production of 8-NHR quinolines / Chen, E.H., Saggiomo, A.J., Nodiff, E.A. – 11.09.1979 – US ARMY (US) – 17 pp.
30. Pat. US 5916898 (A1) Phenanthroline derivatives / Edwards, P.N., Large, M.S., Hales, N.J. – 29.06.1999 – Zeneca Ltd [GB] – 20 pp.
31. Greenfield, J.L., Rizzuto, F.J., Goldberga, I., Nitschke, J.R. Self-assembly of conjugated metallopolymers with tunable length and controlled regiochemistry // Angew. Chemie - Int. Ed. – 2017 – V. 56 – N. 26 – P. 7541–7545.
32. Lüdtke, C., Haupt, A., Wozniak, M., Kulak, N. Synthesis of fluorine-containing 1,10-phenanthrolines using mild versions of Skraup and Doebner-von Miller reactions // J. Fluor. Chem. – 2017 – V. 193 – P. 98–105.
33. Yang, X., Sun, Y., Sun, T.-Y., Rao, Y. Auxiliary-assisted palladium-catalyzed halogenation of unactivated C(sp³)-H bonds at room temperature // Chem. Commun. – 2016 – V. 52 – N. 52 – P. 6423–6426.
34. Pat. US 4870182 (A1) 4-Hydroxy-quinoline-3-carboxylic / Schriewer, M., Grohe, K. – 26.09.1989 – Bayer AG [DE] – 7 pp.
35. Reddy, G.V., Kanth, S.R., Maitraie, D., Narsaiah, B., Rao, P.S., Kishore, K.H., Murthy, U.S.N., Ravi, B., Kumar, B.A., Parthasarathy, T. Design, synthesis, structure–activity relationship and antibacterial activity series of novel imidazo fused quinolone carboxamides // Eur. J. Med. Chem. – 2009 – V. 44 – N. 4 – P. 1570–1578.

36. Takada, S., Sasatani, T., Chomei, N., Adachi, M., Fujishita, T., Eigyo, M., Murata, S., Kawasaki, K., Matsushita, A. Synthesis and structure-activity relationships of fused imidazopyridines: A new series of benzodiazepine receptor ligands // *J. Med. Chem.* – 1996 – V. 39 – N. 14 – P. 2844–2851.
37. Pat. WO 2015022662 (A1) Compounds and compositions as inhibitors of MEK / Bock, M.G., Moebitz, H., Panigrahi, S.K., Poddutoori, R., Samajdar, S. – 19.02.2015 – Novartis AG (CH) – 167 pp.
38. Pat. WO 2015022663 (A1) Compounds and compositions as inhibitors of MEK / Bock, M.G., Moebitz, H., Panigrahi, S.K., Poddutoori, R., Samajdar, S. – 19.02.2015 – Novartis AG (CH) – 81 pp.
39. Pat. WO 2015022664 (A1) Compounds and compositions as inhibitors of MEK / Bock, M.G., Moebitz, H., Panigrahi, S.K., Poddutoori, R., Samajdar, S. – 19.02.2015 – Novartis AG (CH) – 81 pp.
40. Pat. WO 20039764 (A2) 1H-imidazo[4,5-c]quinoline derivatives in the treatment of protein kinase dependent diseases / Garcia-Echeverria, C., Capraro, H.-G, Furet, P. – 27.11.2003 – Novartis AG (CH); Novartis Pharma GmbH (AT) – 106 pp.
41. Pat. WO 2014100425 (A1) Peri-carbinols / Jordan, T.A., Chabala, J.C., Ling, K.-Q., Kinney, W.A. – 26.06.2014 - Aldexa Therapeutics, Inc [US] – 57 pp.
42. Tabart, M., Picaut, G., Lavergne, M., Wentzler, S., Malleron, J.L., Dutka-Malen, S., Berthaud, N. Benzo[*f*]naphthyridones: A new family of topical antibacterial agents active on multi-resistant Gram-positive pathogens // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2003 – V. 13 – N. 7 – P. 1329–1331.
43. Pat. US2002/137741 (A1) Benzo[*f*]naphthyridine derivatives, their preparation and compositions containing them / Desconclois, J.-F., Genevois-Borella, A., Girard, P., Kryvenko, M., Lavergne, M.P., Malleron, J.-L., Picaut, G., Tabart, M., Wentzler, S. – 26.09.2002 – Aventis Pharma S.A. – 32 pp.
44. Cai, X., Chen, M., Ye, Z., Guo, R., Shi, L. Asymmetric transfer hydrogenation of 3-nitroquinolines : facile access to cyclic nitro compounds with two contiguous stereocenters // 2013 – V. 8 – N. 7 – P. 1381–1385.
45. Джоуль, Д., Смит, Г. Основы химии гетероциклических соединений / В.Г. Яшунский; [пер. Е.С. Головчинской] – Москва: Мир, 1975 – 399 с.
46. Pat. WO 2010/91310 (A1) Inhibitors of Jun N-terminal kinases / Sham, H.L., Konradi, A.W., Hom, R.K., Probst, G.D., Bowers, S., Truong, A., Neitz, R.J., Sealy, J., Toth, G. – 12.08.2010 – Elan Pharmaceuticals, Inc. [US] – 269 pp.
47. Pat. WO2014139144 (A1) Therapeutic compounds and compositions / Popovici-Muller, J., Zahler, R., Ye, Z. – 18.09.2014 – Agios Pharmaceuticals, Inc. [US] – 235 pp.
48. Gershon, H., McNeil, M.W. Nitration of 5-halogeno-8-quinolinols and accompanying reverdin rearrangement // *J. Heterocyclic Chem.* – 1971 – V. 8 – N. 5 – P. 821–824.
49. Ishikawa, H., Tabusa, F., Miyamoto, H., Kano, M., Ueda, H., Tamaoka, H., Nakagawa, K. Studies on antibacterial agents. I. Synthesis of substituted 6,7-dihydro-1-oxo-1*H*,5*H*-benzo[*i,j*]quinolizine-2-carboxylic acids // *Chem. Pharm. Bull.* – 1989 – V. 37 – N. 8 – P. 2103–2108.

50. Pat. US4399134 (A1) Pyrroloquinoline and benzoquinolizine compounds and antimicrobial compositions / Ishikawa, H., Uno, T., Kano, M., Nakagawa, K. – 16.08.1983 – Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. (JP) – 28 pp.
51. Rosenthal, J., Schuster, D.I. The Anomalous reactivity of fluorobenzene in electrophilic aromatic substitution and related phenomena // J. Chem. Educ. – 2003 – V. 80 – N. 6 – P. 679–690.
52. Pat. US6110929 (A1) Oxazolo, thiazolo and selenazolo [4,5-*c*]-quinolin-4-amines and analogs thereof / Gerster, J.F., Lindstrom, K.J., Marszalek, G.J., Merrill, B.A., Mickelson, J.W., Rice, M.J. – 29.08.2000 – 3M Innovative Properties Co [US] – 34 pp.
53. Pat. WO2013052550 (A2) Novel imidazole quinoline-based immune system modulators / Lipford, G.B., Zepp, C.M. – 11.04.2013 – Janus Biotherapeutics Inc [US] – 132 pp.
54. O'Neill, P.M., Storr, R.C., Park, B.K. Synthesis of the 8-aminoquinoline antimalarial 5-fluoroprimaquine // Tetrahedron – 1998 – V. 54 – N. 18 – P. 4615–4622.
55. Gershon, H., McNeil, M.W., Parmegiani, R., Godfrey, P.K. Secondary Mechanisms of Antifungal Action of Substituted 8-Quinolinols. 3,5,7,8-Substituted Quinolinest // J. Med. Chem. – 1972 – V. 15 – N. 1 – P. 105–106.
56. Pat. US4870182 (A1) 4-Hydroxy-quinoline-3-carboxylic / Schriewer, M., Grohe, K. – 26.09.1989 – Bayer AG [DE] – 7 pp.
57. Pat CN105272995 (A) Quindoline derivative, medicine composition thereof, preparation method and application / Zhang, R. – 17.01.2016 – Shanghai Haiju Biotechnology Co., Ltd [CN] – 15 pp.
58. Pat. WO2015/170081 (A1) Imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-one compounds and their use in treating cancer / Barlaam, B.C., Pike, K.G. – 12.11.2015 – AstraZeneca AB (SE); AstraZeneca UK LTD – 175 pp.
59. Inglis, S.R., Stojkoski, C., Branson, K.M., Cawthray, J.F., Fritz, D., Wiadrowski, E., Pyke, S.M., Booker, G.W. Identification and specificity studies of small-molecule ligands for SH3 protein domains // J. Med Chem. – 2004 – V. 47 – N. 22 – P. 5405–5417.
60. Zhou, D., Stack, G.P., Lo, J., Failli, A.A., Evrard, D.A., Harrison, B.L., Hatzenbuehler, N.T., Tram, M., Croce, S., Yi, S., Golembieski, J., Hornby, G.A., Lai, M., Lin, Q., Schechter, L.E., Smith, D.L., Shilling A.D., Huselton, C., Mitchell, P., Beyer, C.E., Andree, T.H. Synthesis, potency, and *in vivo* evaluation of 2-Piperazin-1-ylquinoline analogues as dual serotonin reuptake inhibitors and serotonin 5-HT_{1A} receptor antagonists // J. Med Chem. – 2009 – V. 52 – N. 15 – P. 4955–4959.
61. Karamkam, M., Dollé, F., Valette, H., Besret, L., Bramoullé, Y., Hinnen, F., Vaufrey, F., Franklin, C., Bourg, S., Coulon, C., Ottaviani, M., Delaforge, M., Loc'h, C., Bottlaender, M., Crouzel, C. Synthesis of a fluorine-18-labelled derivative of 6-nitroquipazine, as a radioligand for the *in vivo* serotonin transporter imaging with PET // Bioorganic Med. Chem. – 2002 – V. 10 – N. 8 – P. 2611–2623.

62. Pat. WO2003/97641 (A2) 1H-imidazo[4,5-*c*] quinoline derivatives in the treatment of protein kinase dependent diseases / Garcia-Echeverria, C., Capraro, H.-G., Furet, P. – 27.11.2003 – Novartis AG (CH); Novartis Pharma GmbH (AT) – 106 pp.
63. Keche, A.P., Hatnapure, G.D., Tale, R.H., Rodge, A.H., Birajdar, S.S., Kamble, V.M. Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial evaluation of novel N1-(quinolin-4yl)ethane-1,2-diamine phenyl urea derivatives // *Med. Chem. Res.* – 2013 – V. 22 – N. 3 – P. 1480–1487.
64. Nayak, N., Ramprasad, J., Dalimba, U. Synthesis and antitubercular and antibacterial activity of some active fluorine containing quinoline–pyrazole hybrid derivatives // *J. Fluor. Chem.* – 2016 – V. 183 – P. 59–68.
65. Medapi, B., Suryadevara, P., Renuka, J., Sridevi, J.P., Yogeewari, P., Sriram, D. 4-Aminoquinoline derivatives as novel *Mycobacterium tuberculosis* GyrB inhibitors: Structural optimization, synthesis and biological evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015 – V. 103 – P. 1–16.
66. Abdel-Wadood, F.K., Abdel-Monem, M.I., Fahmy, A.M., Geies, A.A. Synthesis, reactions, and biological activities of some new thieno[3,2-*c*]quinoline and pyrrolo[3,2-*c*]quinoline derivatives // *Arch. Pharm. (Weinheim).* – 2014 – V. 347 – N. 2 – P. 142–152.
67. Boschelli, D.H., Wang, Y.D., Johnson, S., Wu, B., Ye, F., Barrios Sosa, A.C., Golas, J.M., Boschelli, F. 7-Alkoxy-4-phenylamino-3-quinolinecarbonitriles as dual inhibitors of Src and Abl kinases // *J. Med. Chem.* – 2004 – V. 47 – N. 7 – P. 1599–1601.
68. Hopper, D.W., Dutia, M., Berger, D.M., Powell, D.W. Observation of differential reactivity of cyclic amines in SN2 and SNAr displacement reactions in the course of synthesizing C-6, C-7 substituted quinolinecarbonitrile MEK1 kinase inhibitors // *Tetrahedron Lett.* – 2008 – V. 49 – N. 1 – P. 137–140.
69. Pat. US20120214837 A1. Substituted 6,7-dialkoxy-3-isoquinolinol derivatives as inhibitors of phosphodiesterase 10 (PDE10A) / Leblond, B., Chauvignac, C., Taverne, T., Beausoleil E., Casagrande, A.-S., Desire, L., Pando, M.P., Donello, J.E., Yang, R. – 23.08.2012 – ExonHit Therapeutics SA (FR); Allergan, Inc (US) – 133 pp.
70. Pat. CN 104447543 (A) 3-Amino-7,8-difluoroquinoline and synthesis method of intermediate body of 3-amino-7,8-difluoroquinoline / Xu, W., Xu, W. – 25.03.2015 – Suzhou Kangrun Pharmaceutical Inc (CN) – 5 pp.
71. Laev, S.S., Gurskaya, L.Y., Selivanova, G.A., Beregovaya, I. V., Shchegoleva, L.N., Vasil'eva, N. V., Shakirov, M.M., Shteingarts, V.D. *N*-acetylation as a means to activate polyfluoroarylamines for selective *ortho*-hydrodefluorination by zinc in aqueous ammonia: A concise route to polyfluorobenzo azaheterocycles // *European J. Org. Chem.* – 2007 – N. 2 – P. 306-316.
72. Pat. 1131501 Tri- and tetrafluorinated quinolines / Brooke G.M., Rutherford R.J.D., Musgrave W.K.R. – 23.10.1968 – 4 p.

73. Jung, J.C., Jung, Y.J., Park, O.S. Synthesis of 4-Hydroxyquinolin-2(1*H*)-one analogues and 2-substituted quinolone derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 2001 – V. 38 – N. 1 – P. 61–67.
74. Laev, S.S., Evtfeev, V.U., Shteingarts, V.D. A new approach to polyfluoroaromatic amines with an unsubstituted position *ortho* to the amino group // *J. Fluor. Chem.* – 2001 – V. 110 – Is. 1 – P. 43–46.
75. Ishikawa F., Fujii I. 2,4,6-Trichloro-3,5-difluoroaniline and its derivatives // *Nippon Kagaku Zasshi* – 1966 – V. 87 – N. 10 – P. 1089-1092.
76. Kusov, S.Z., Rodionov, V.I., Vaganova, T.A., Shundrina, I.K., Malykhin, E.V. Amino- and hydrodefluorination of polyfluoroaromatic amines with aqueous ammonia in a steel autoclave. Synthesis of highly pure tetrafluorophenylenediamines // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2009 – V. 58 – N. 4 – P. 823–827.
77. Pat. US7595426 B2 Method for the production of 1,3,5-trifluoro-2,4,6-trichlorobenzene from fluorobenzene derivatives / Rack, M., Smidt, S.P., Budich, M. Maywald, V., Keil, M., Wolf, B. – 29.09.2009 – BASF Aktiengesellschaft (DE) – 7 pp.
78. Штарк, А.А., Чуйкова, Т.В., Селиванова, Г.А., Штейнгарц, В.Д. Взаимодействие ароматических соединений с нуклеофильными реагентами в среде жидкого аммиака. IX. Взаимодействие полифторированных производных бензола с амидом натрия // *ЖОрХ* – 1987 – Т. 23 – Вып. 12 – С. 2574–2580.
79. Pat. WO2010022076 A1. Triazolopyridine compounds as PIM kinase inhibitors / Allen, S., Celeste, L.L., Davis, T.G., Delisle, R.K., Greschuk, J.M., Gross, S.D., Hicken, E.J., Jackson, L.J., Lyssikatos, J.P., Kallan N.C., Marmsater, F.P., Munson, M.C., Pheneger, J., Rast, B., Robinson, J.E., Schlachter, S.T., Topalov, G.T., Wright, A.D., Zhao, Q. – 25.02.2010 – ARRAY BIOPHARMA INC (US) – 167 pp.
80. Селиванова, Г.А., Чуйкова, Т.В., Штейнгарц, В.Д. Взаимодействие ароматических соединений с нуклеофильными реагентами в среде жидкого аммиака. X. Аминирование полифторированных соединений, содержащих электроноакцепторные заместители // *ЖОрХ*. – 1988 – Т. 24 – В. 12 – С. 2513–2518.
81. Politanskaya, L.V., Malysheva, L.A., Beregovaya, I.V., Bagryanskaya, I.Y., Gatilov, Y.V., Malykhin, E.V., Shteingarts, V.D. Regioselectivity and relative substrate activity of difluoroquinolines containing fluorine atoms in benzene ring in reaction with sodium methoxide // *J. Fluor. Chem.* – 2005 – V. 126 – N. 11–12 – P. 1502–1509.
82. Atherton, J.H., Page M.I., Sun H. Reaction kinetics in liquid ammonia up to 120°C: techniques and some solvolysis and substitution reactions // *J. Phys. Org. Chem.* – 2013 – V. 26 – Is. 12 – P. 1038–1043.
83. Selivanova, G.A., Pokrovskii, L.M., Shteingarts, V.D. Catalytic and noncatalytic ammonolysis of

- chloropentafluorobenzene // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001 – V. 37 – Is. 3 – P. 404–409.
84. Selivanova, G.A., Pokrovskii, L.M., Shteingarts, V.D. Catalytic and noncatalytic ammonolysis of polyfluorinated 1,3-dichlorobenzenes // *Russ. J. Org. Chem.* – 2002 – V. 38 – Is. 7 – P. 1066–1072.
85. Vaganova, T.A., Kusov, S.Z., Rodionov, V.I., Shundrina, I.K., Sal'nikov, G.E., Mamatyuk, V.I., Malykhin, E.V. Amination of octafluoronaphthalene in liquid ammonia. 2,6- and 2,7-Diaminohexafluoronaphthalenes selective preparation // *J. Fluor. Chem.* – 2008 – V. 129 – N. 4 – P. 253–260.
86. Schmidt, M.W., Baldrige, K.K., Boatz, J.A., Elbert, S.T., Gordon, M.S., Jensen, J.H., Koseki, S., Matsunaga, N., Nguyen, K.A., Su, S., Windus, T.L., Dupuis, M., Montgomery, J.A. General atomic and molecular electronic structure system // *J. Comput. Chem.* – 1993 – V. 14 – Is. 11 – P. 1347–1363.
87. Billaud, G., Demortier, A. Dielectric constant of liquid ammonia from -35 to + 50.deg. and its influence on the association between solvated electrons and cation // *J. Phys. Chem.* – 1975 – V. 79 – Is. 26 – P. 3053–3055.
88. Kammeyer, C.W., Whitman, D.R. Quantum mechanical calculation of molecular radii. I. Hydrides of elements of periodic groups IV through VII // *J. Chem. Phys.* – 1972 – V. 56 – Is. 9 – P. 4419–4421.
89. Moors, S.L. C., Brigou, B., Hertsen, D., Pinter, B., Geerlings, P., Van Speybroeck, V., Catak, S., De Proft, F. Influence of solvation and dynamics on the mechanism and kinetics of nucleophilic aromatic substitution reactions in liquid ammonia // *J. Org. Chem.* – 2016 – V. 81 – Is. 4 – P. 1635–1644.
90. Liljenberg, M., Brinck, T., Herschend, B., Rein, T., Tomasi, S., Svensson, M. Predicting regioselectivity in nucleophilic aromatic substitution // *J. Org. Chem.* – 2012 – V. 77 – Is. 7 – P. 3262–3269.
91. García, J.M., Jones, G.O., DeWinter, J., Horn, H.W., Coulembier, O., Dubois, P., Gerbaux, P., Hedrick, J.L. Meisenheimer complex inspired catalyst- and solvent-free synthesis of noncyclic poly(aryl ether sulfone)s // *Macromolecules* – 2014 – V. 47 – Is. 23 – P. 8131–8136.
92. Riego, J.M., Sedin, Z., Zaldívar, J., Marziano, N.C., Tortato, C. Sulfuric acid on silica-gel: an inexpensive catalyst for aromatic nitration // *Tetrahedron Lett.* – 1996 – V. 37 – N. 4 – P. 513–516.
93. Paloque, L., Verhaeghe, P., Casanova, M., Castera-Ducros, C., Dumètre, A., Mbatchi, L., Hutter, S., Kraiem-M'Rabet, M., Laget, M., Remusat, V., Rault, S., Rathelot, P., Azas, N., Vanelle, P. Discovery of a new antileishmanial hit in 8-nitroquinoline series // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012 – V. 54 – P. 75–86.
94. Bagot-Guéret, C., Le Bas, M.-D., Tymciu, S., Darabantu, M., Emond, P., Guilloteau, D., Lasne, M.C., Wijkhuisen, A., Barré, L., Perrio, C. Synthesis and biological evaluation of halogenated naphthyridone carboxamides as potential ligands for in vivo imaging studies of substance P receptors // *Bioconjugate Chem.* – 2003 – V. 14 – Is. 3 – P. 629–641.

95. Pat. US2015/65510 A1. Rilyazine derivatives and compositions for the treatment of cancer / Warner, J.C., Gladding, J.A., Gero, T.W., Cheruku, S.R. – 5.03.2015 – Warner Babcock Institute For Green Chemistry, LLC (US) – 42 pp.
96. Pat. US2007/27184. Multicyclic sulfonamide compounds as inhibitors of histone deacetylase for the treatment of disease / Malecha, J.W., Noble, S.A., Wiley, B.M., Hoffman, T.Z., Bonnefous, C., Sertic, M., Wash, P.L., Smith, N.D., Hassig, C.A., Scranton, S.A., Payne, J.E., Hager, J. – 1.02.2007 – Kalypsys, Inc (US) – 44 pp.
97. Prikhod'ko, S.A., Adonin, N.Yu., Parmon, V.N. Reaction of pentafluoroacetanilide with zinc catalyzed by nickel complexes // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2009 – V. 58 – N. 11 – P. 2304–2310.
98. Ando, S., Matsuura, T. Substituent shielding parameters of fluorine-19 NMR on polyfluoroaromatic compounds dissolved in dimethyl sulphoxide-*d*₆ // Magn. Reson. Chem. – 1995 – V. 33 – N. 8 – P. 639–645.
99. McPake, C.B., Murray, C.B., Sandford, G. Continuous flow synthesis of difluoroamine systems by direct fluorination // Aust. J. Chem. – 2013 – V. 66 – N. 2 – P. 145–150.
100. Alric, J.P., Marquet, B., Billard, T., Langlois, B.R. Electrophilic aromatic fluorination with fluorine: *meta*-directed fluorination of anilines // J. Fluor. Chem. – 2005 – V. 126 – N. 4 – P. 661–667.
101. Краснов, В.И., Платонов, В.Е. Восстановительные превращения фторорганических соединений. II. Гидродехлорирование полифторхлораренов цинком // ЖОрХ – 2000 – Т. 36 – №. 10 – С. 1524–1534.
102. Zhang, M., Lu, X, Zhang, H.-J., Li, N., Xiao, Y., Zhu, H.-L., Ye, Y.-H. Synthesis, structure, and biological assay of cinnamic amides as potential EGFR kinase inhibitors // Med. Chem. Res – 2013 – V. 22 – N. 2 – P. 986–994.

Приложение 1

