



Ларин Александр Николаевич

**S_N^H -АЛКИЛАМИНИРОВАНИЕ НИТРОПРОИЗВОДНЫХ
ХИНОЛИНА, 5-НИТРОИЗОХИНОЛИНА И СИНТЕЗ РЯДА
ИМИДАЗОХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ ПОЛУЧЕННЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Ставрополь – 2026

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» на кафедре органической химии химического факультета

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент
Демидов Олег Петрович

Официальные оппоненты: **Гулевская Анна Васильевна**
доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» (г. Ростов-на-Дону)

Озерова Ольга Юрьевна
кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена» (г. Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (г. Екатеринбург)

Защита состоится «15» сентября 2026 года в 15:30 на заседании диссертационного совета 24.2.398.05 при ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1, корп. 20, ауд. 312.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте СКФУ по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1:
<https://ncfu.ru/upload/medialibrary/404/agq1zosk0x4xkm4i5rwyg367zpbac79k/Dissertatsiya-Larin-A.N..pdf>

С авторефератом можно ознакомиться на сайте СКФУ:
<https://ncfu.ru/nauka/dissertatsionnye-sovety/obyavleniya-o-zashchite-dissertatsiy/36024/>

Автореферат разослан « » июля 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.398.05,
кандидат химических наук



Е. В. Александрова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Природные алкалоиды и их синтетические аналоги, содержащие хинолиновое и изохинолиновое ядро, характеризуются широким спектром биологического действия. В частности, аннелированные системы на их основе привлекают внимание своей выраженной и весьма разносторонней биологической активностью, которая проявляется в антибактериальном, противовирусном, противораковом, противовоспалительном, антиоксидантном и противосудорожном действиях. Современные подходы органической химии ориентированы на прямую функционализацию C–N связей, что позволяет эффективно формировать связи C–N в рамках концепции «атомной экономии» и принципов «зеленой химии». Стратегия нуклеофильного замещения водорода (SNH-методология) выступает мощным инструментом реализации этого подхода, обеспечивая минимальное число стадий и сокращение объема побочных продуктов. Особое значение имеет метод окислительного нуклеофильного замещения водорода (ONSH), позволяющий исключить использование дорогостоящих и токсичных катализаторов на основе переходных металлов. Учитывая вышеизложенное, разработка эффективных методов синтеза новых серий труднодоступных производных хинолина и изохинолина с использованием ONSH методологии является актуальной задачей, существенно расширяющей возможности для их структурной модификации, в частности, для получения фармакологически значимых имидазоаннелированных систем.

Целью данной работы является разработка синтетических подходов к получению алкилгетариламинов на основе окислительного нуклеофильного замещения водорода в ряду нитропроизводных хинолина и 5-нитроизохинолина в реакциях с алифатическими аминами.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие основные задачи:

- Исследовать возможность прямого окислительного нуклеофильного замещения водорода в ряду 3-, 5-, 6-, 7-, 8-нитрохинолинов и 5-нитроизохинолина под действием алифатических аминов;
- На основе ONSH-методологии разработать эффективные методы синтеза продуктов алкиламинирования *N*-оксидов 5-, 6-, 7- и 8-нитрохинолинов;
- Показать возможность трансформации полученных соединений в ранее неизвестные имидазохинолины путем аннелирования имидазольного цикла;
- Провести скрининг представительной выборки синтезированных соединений на антибактериальную активность.

Научная новизна и теоретическая значимость. Разработаны условия прямого окислительного S_N^H -алкиламинирования серии нитропроизводных хинолина, 5-нитроизохинолина и ряда *N*-оксидов 5-, 6-, 7-, и 8-нитрохинолинов под действием алифатических аминов.

Установлено, что в ряду нитрохинолинов и 5-нитроизохинолина направление атаки нуклеофила определяется исключительно влиянием нитрогруппы. В то же время региоселективность S_N^H -алкиламинирования исследуемых *N*-оксидированных производных определяется исключительно влиянием *N*-оксидной группы с сохранением последней в продуктах реакции.

Показана эффективность использования полученных *орто*-алкиламинонитрохинолинов в качестве универсальных прекурсоров для построения аннелированных имидазольных систем на основе двух подходов:

- внутримолекулярной циклизации, катализируемой основанием, приводящей к образованию соответствующих *N*-оксидов имидазохинолинов,
- восстановительной циклизации с использованием внешнего C1 -синтона для формирования имидазольного ядра.

Практическая значимость. На основе реакций с первичными и вторичными алифатическими аминами получены широкие серии изомерных *N*-алкил- и *N,N*-диалкиламинонитрохинолинов. Осуществлен синтез представительной библиотеки ранее не описанных алкил(диалкил)аминопроизводных нитрохинолин-*N*-оксидов. С использованием *орто*-замещенных алкиламинопроизводных 5-, 6- и 7-нитрохинолинов разработаны одnoreакторные (*one-pot*) методы аннелирования имидазольного цикла к хинолиновой системе, позволяющие эффективно синтезировать серии *N*-алкилзамещенных имидазо[4,5-*f*]хинолинов и имидазо[4,5-*h*]хинолин-2(3*H*)-онов, а также ранее недоступных *N*-оксидов имидазо[4,5-*f*]- и [4,5-*h*]хинолинов. Идентифицирован ряд биологически активных соединений с полифункциональным профилем действия: установлено, что подавляющее большинство синтезированных нитро(изо)хинолинов и имидазохинолинов обладают умеренной бактериостатической активностью в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*; обнаружено соединение-лидер с выраженным противопротозойным эффектом, сопоставимым по интенсивности с препаратом сравнения хлорохином.

Разработанные методы отличаются высокой атомной эффективностью, отсутствием дорогостоящих катализаторов с возможностью направленного дизайна гетероциклического остова, в том числе, для нужд медицинской химии.

Положения, выносимые на защиту:

- Методология прямого окислительного замещения водорода (ONSH) в ряду нитропроизводных хинолина и 5-нитроизохинолина под действием алифатических аминов, позволяющая в одну стадию получать функционализированные азотистые гетероциклы без использования катализаторов на основе переходных металлов;
- Закономерности региоселективности реакции окислительного S_N^H -алкиламинирования: доминирующее ориентирующее влияние нитрогруппы в ряду хинолинов и изохинолина, и определяющая роль *N*-оксидной функции в ряду *N*-оксидов нитрохинолинов, подтвержденные комплексом физико-химических методов анализа;
- Одnoreакторные методы аннелирования имидазольного цикла к хинолиновой системе, основанные на внутримолекулярной или восстановительной циклизации *орто*-алкиламинонитрохинолинов;
- Результаты биологического скрининга, выявившие умеренную антибактериальную активность синтезированных соединений и высокий противопротозойный потенциал имидазохинолинового ядра.

Методология и методы. В работе использована методология окислительного нуклеофильного замещения водорода (ONSH), а также классические методы синтетической органической химии, включая разделение реакционных смесей и очистку синтезированных соединений методом сухой флэш-хроматографии. Структура синтезированных соединений подтверждена комплексом современных физико-химических методов: ЯМР спектроскопией, масс-спектрометрией высокого

разрешения (HRMS), а для ключевых структур – рентгеноструктурным анализом (PCA).

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных методов исследования и воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ структуры и чистоты всех синтезированных гетероциклических соединений и исходных реагентов выполнялся на современном оборудовании с использованием таких физико-химических методов, как ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения и рентгеноструктурный анализ.

Апробация работы. Материалы диссертации были доложены на научных конференциях: Международная конференция «VII North Caucasus Organic Chemistry Symposium NCOCS-2024» (Ставрополь, 2024); Всероссийском Конгрессе «KOST-2025» по химии гетероциклических соединений (Владикавказ, 2025), IX Всероссийская молодёжная конференция с международным участием «Химия и химическое образование XXI века» (Санкт-Петербург, 2026).

Публикации. Основное содержание работы нашло отражение в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 4 тезисах докладов международных и всероссийских конференций.

Личный вклад автора заключался в поиске, анализе и систематизации литературных данных, в планировании экспериментов и их выполнении, а также в интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций, формулировке выводов.

Объём и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Работа изложена на 174 страницах, иллюстрирована 67 схемами, 13 таблицами и 13 рисунками.

Поддержка. Исследование выполнено за счет грантов Российского научного фонда № 24-23-00300 (<https://rscf.ru/project/24-23-00300/>), № 26-13-00514 (<https://rscf.ru/project/26-13-00514/>).

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю, доц. Демидову Олегу Петровичу, а также проф. Боровлеву Ивану Васильевичу за передачу знаний и опыта, наставления и помощь на всех этапах выполнения диссертационной работы, к.х.н. Авакян Е.К., к.х.н. Ермоленко А.А., Ермоленко А.П. и к.х.н. Побединской Д.Ю.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Окислительное Sn^{H} -алкиламинирование нитрохинолинов и 5-нитроизохинолина

Для нитрохинолинов и нитроизохинолинов известны как окислительные, так и опосредованные реакции Sn^{H} -аминирования. Однако возможности алкиламинирования в этом ряду практически ограничены метиламинированием, которое, по аналогии с введением незамещенной аминогруппы, проводилось действием KMnO_4 в жидком метиламине. Между тем, реакции окислительного Sn^{H} -алкиламинирования уже достаточно хорошо изучены и широко применяются в ряду π -дефицитных гетероаренов и нитроаренов. Обычно их проводят в избытке жидкого алкиламина или в полярных апротонных растворителях. Ранее мы сообщали об

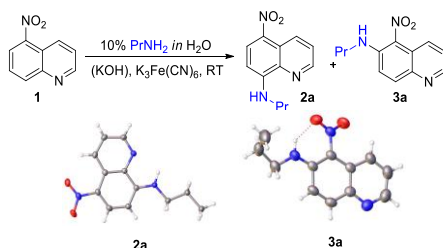
успешном алкиламинировании 1,3,7-триазапирена в водной среде с использованием одноэлектронного окислителя ($K_3[Fe(CN)_6]$). На наш взгляд, применение данной процедуры к ряду нитро(изо)хинолинов отвечает принципам атомной и стадийной экономии (PASE) и позволяет минимизировать использование органических растворителей, что в полной мере соответствует принципам «зеленой химии».

1.1 Окислительное S_N^H -алкиламинирование 3(5,6,7,8)-нитрохинолинов и 5-нитроизохинолина

Исследование реакционной способности целевых субстратов в реакции окислительного нуклеофильного замещения водорода (ONSH) было начато с поиска оптимальных условий на примере взаимодействия 5-нитрохинолина (**1**) с *n*-пропиламин. Было установлено, что оптимальным является использование 10% водного раствора амина и 6-молярного избытка окислителя (метод **A**) на 1 моль субстрата (табл. 1). После добавления 5-нитрохинолина (**1**) процесс завершается при комнатной температуре за 2 часа с образованием продукта замещения в *para*-положении относительно нитрогруппы – *N*-пропил-5-нитрохинолин-8-амина (**2a**) (Схема 1) с выходом 41%.

В реакционной массе методом ТСХ был обнаружен еще один продукт, но после выделения его выход составил менее 1%. Однако, когда реакцию проводили с добавлением КОН (метод **B**) (8 моль, табл. 1, запись 5), выход этого соединения увеличился до 54%, что позволило выделить и охарактеризовать его как *N*-пропил-5-нитрохинолин-6-амин (**3a**) (Схема 1).

Схема 1 Таблица 1. Оптимизация условий реакции 5-нитрохинолина с пропиламин.



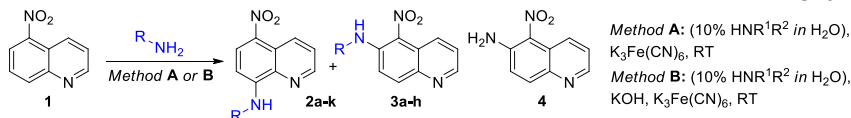
Опыт	Молярный изб. $K_3Fe(CN)_6$	Изб. (KOH), экв.	Выход продуктов, %	
			2a	3a
1	4	2	30	15
2	4	4	13	23
3	4	-	34	5
4	6	-	41	~1
5	6	8	24	54
6	6	1M	6	53

Таким образом, нами предложено два взаимодополняющих протокола проведения реакции. Метод **A** (без использования дополнительного основания) позволяет селективно получать продукты замещения по *para*-положению, а Метод **B** (с использованием 8 экв. основания в 10% водном растворе амина) обеспечивает максимальный суммарный выход продуктов с преимущественным образованием *ortho*-изомеров. Найденные условия были использованы нами в качестве стандартных для дальнейшего изучения области применимости данной реакции.

Как выяснилось далее, другие первичные алифатические амины реагируют аналогично, образуя серию ранее не описанных алкиламинопроизводных 5-нитрохинолина **2b-o** и **3b-h** с умеренными или хорошими выходами (Схема 2). С учётом сравнительно невысокой нуклеофильности аминов в воде, а также обратимости стадии присоединения нуклеофила (образования σ^H -аддукта), можно предположить, что в отсутствие щёлочи (Метод **A**) образуются исключительно продукты термодинамического контроля — *para*-изомеры **2a-f**. В этих условиях σ^H -аддукт по положению 6 успевает

диссоциировать в исходные реагенты, тогда как более стабильный аддукт по положению 8 постепенно окисляется до соответствующих аминов **2**. При этом в присутствии KOH (Метод **В**) удастся выделить и продукты кинетического контроля — *N*-алкил-5-нитрохинолин-6-амины (**3a-f**). Как известно, стадией, лимитирующей скорость ONSH реакций, является дегидроароматизация промежуточного продукта. По-видимому, присутствие щелочи способствует депротонированию σ^H -аддукта, что существенно ускоряет стадию его окислительной ароматизации и позволяет зафиксировать «кинетический» изомер **3**. Особого внимания заслуживают результаты фурилметил-, бензил- и (пиридин-3-илметил)аминирования. При использовании метода **В** помимо продуктов замещения **2j-k** и **3g-h** нами был выделен 5-нитрохинолин-6-амин (**4**). Образование подобных незамещенных аминопроизводных в условиях окислительного аминирования отмечалось и ранее при использовании в качестве окислителя KMnO₄. Оно объясняется протеканием побочного процесса окислительного дезалкилирования продуктов реакции. Примечательно, что в нашем случае дезалкилированию подвергаются исключительно *орто*-изомеры **3**. Подобная селективность дезалкилирования, вероятно, обусловлена специфической координацией катиона щелочного металла между нитрогруппой и аминфрагментом в положениях 5 и 6 хинолинового ядра, что стабилизирует переходное состояние побочного процесса.

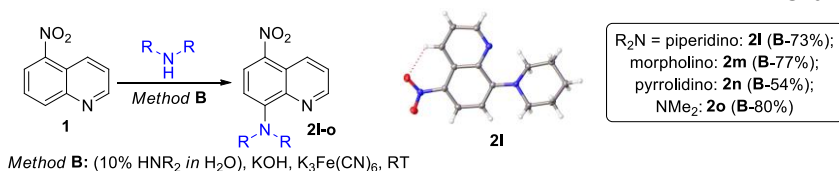
Схема 2



R = Pr: **2a** (A-41%, B-24%), **3a** (B-54%); Me: **2b** (A-37%, B-39%), **3b** (B-22%); Et: **2c** (A-40%, B-42%), **3c** (B-31%); ^tBu: **2d** (A-52%, B-12%), **3d** (B-62%); ⁱBu: **2e** (A-46%, B-17%), **3e** (B-71%), c-C₆H₁₁: **2f** (A-19%, B-20%), **3f** (B-13%); PhCH₂: **2g** (A-55%, B-3%), **3g** [B-26%+**3a**(5%)], furan-2-ylmethan amino: **2h** (A-27%, B-17%), **3h** [B-24%+**3a**(22%)]; 3-morpholinopropyl: **2i** (A-10%, B-22%); pyridin-3-ylmethylamino: **2j** [A-52%, B-11%+**3a**(35%)]; OH(CH₂)₂: **2k** (A-22%, B-32%)

Вторичные алифатические амины реагируют с 5-нитрохинолином в присутствии щелочи (метод **В**) с образованием только *para*-замещенных продуктов — 8-диалкиламинопроизводных 5-нитрохинолина **2l-o** с выходом 54-80% (Схема 3).

Схема 3

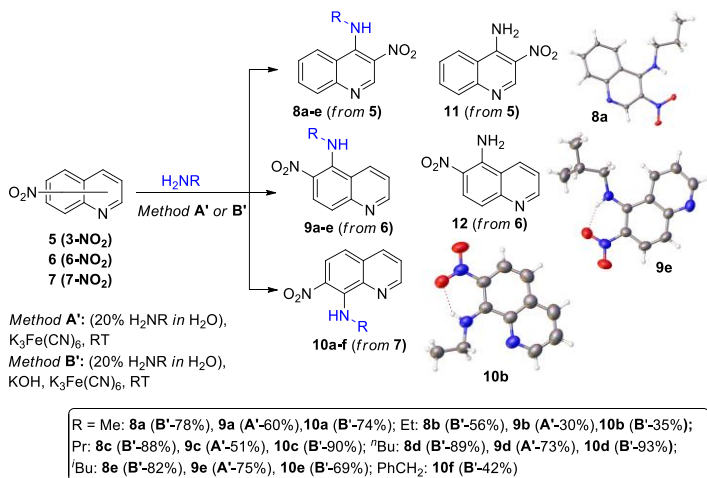


На следующем этапе работы было обнаружено, что при алкиламинировании 3- (**5**), 6- (**6**) и 7-нитрохинолинов (**7**) первичными аминами более эффективными являются условия Метода **В**. Однако для достижения более высоких выходов необходимо увеличивать концентрацию водных растворов нуклеофилов до 20%. В случае реакций с субстратами **5** и **7**, целесообразным оказалось использование меньшего избытка (6 эквивалентов) KOH. В свою очередь, 6-нитрохинолин (**6**) вступает в реакцию с первичными алкиламинами и в отсутствие щелочи (Метод **А'**). Примечательно, что общим для нитрохинолинов **5**, **6** и **7** является отсутствие реакционной способности по отношению ко вторичным аминам в условиях обоих методов. По-видимому, это

обусловлено пространственными препятствиями со стороны нитрогруппы, затрудняющими вступление объемных диалкиламиногрупп в соседнее (*орто*-) положение.

Согласно полученным нами данным, из 3-нитрохинолина были синтезированы 4-алкиламино-3-нитрохинолины **8a-e** с выходами 56-89%, из 6-нитрохинолина 5-алкиламино-6-нитрохинолины **9a-e** с выходами 30-75%, и из 7-нитрохинолина – 8-алкиламино-7-нитрохинолины **10a-f** с выходами 35-93% (Схема 4). Установлено также, что при бензиламинировании субстратов **5** и **7** оба метода приводят к дезалкилированному продукту – 4-амино-3-нитрохинолину (**11**) и 5-амино-6-нитрохинолину (**12**), соответственно. При этом выход соединений **11** и **12** по методу **В'** существенно выше и достигает 56%. По-видимому, в этих случаях скорость окислительного дебензилирования значительно превышает скорость накопления продуктов S_N^H -бензиламинирования. Примечательно, что 7-нитрохинолин (**7**) является единственным примером в исследуемом ряду, для которого реакция с бензиламином не сопровождается дезалкилированием, что позволило нам выделить индивидуальный продукт окислительного S_N^H -бензиламинирования **10f**.

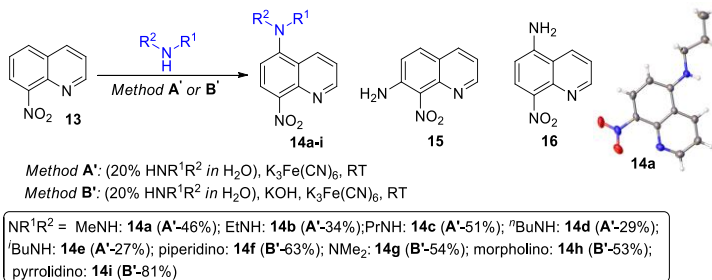
Схема 4



8-Нитрохинолин (**13**) весьма медленно реагирует с аминами в условиях обоих методов. Тем не менее, с первичными аминами он образует 5-алкиламино-8-нитрохинолины **14a-e** (метод **A'**), а со вторичными аминами — 5-диалкиламинопроизводные 8-нитрохинолина **14f-i** (метод **B'**) с умеренным выходом (Схема 5). Реакция с бензиламином приводит исключительно к первичному амину- 5-амино-8-нитрохинолину (**16**) с низким выходом. Отметим неожиданный результат взаимодействия 8-нитрохинолина (**13**) с пропиламином. В отсутствие щелочи реакция протекает с образованием 5-пропиламино-8-нитрохинолина (**14a**) с выходом 51%, однако в ее присутствии выход снижается до 21%, а в качестве основного продукта образуется 7-амино-8-нитрохинолин (**15**) с выходом 42%. При этом нам не удалось обнаружить промежуточное соединение — 7-пропиламино-8-нитрохинолин, окислительное дезалкилирование которого должно приводить к соединению **15**. На наш взгляд, это означает, что в присутствии щелочи (метод **B'**) нуклеофил

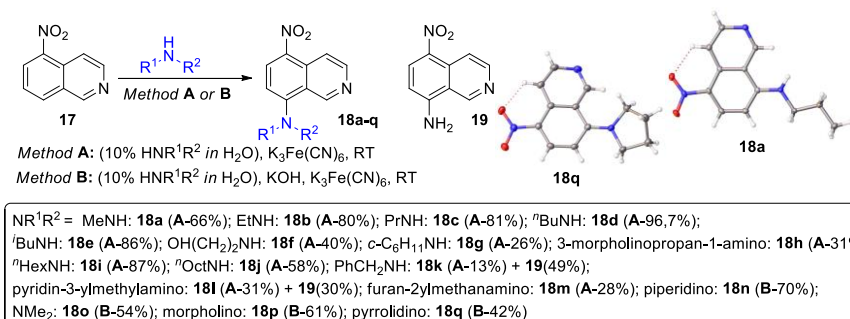
присоединяется не только в *para*-, но и в *орто*-положение по отношению к группе NO₂. Однако, как и в случае образования аминов **11**, **12** и **16**, скорость реакции окислительного дезалкилирования здесь также выше скорости реакции, протекающей по пути окислительного S_N^H алкиламинирования. Таким образом, метод **A'** применим для получения 5-алкиламино-8-нитрохинолинов **14a-e**, тогда как метод **B'** больше подходит для синтеза 5-диалкиламино-8-нитрохинолинов **14f-i**.

Схема 5



В продолжение исследования была изучена возможность S_N^H-алкиламинирования коммерчески доступного 5-нитроизохинолина (**17**) в водной среде. Установлено, что подобно 5-нитрохинолину он эффективно реагирует с 10%-ными водными растворами первичных аминов в присутствии 6-кратного избытка K₃Fe(CN)₆. Проведение реакции в присутствии щёлочи существенно снижает выход целевых продуктов вследствие образования сложной смеси побочных веществ. Однако, как и в других случаях, использование KOH оказалось необходимым при вовлечении в реакцию вторичных аминов. Так, применение щелочной среды позволило получить 8-диалкил-5-нитроизохинолины (**18n-q**) с выходами 42-70%, тогда как в отсутствии основания выходы этих продуктов значительно ниже. При бензиламинировании и внедрении фрагмента пиридин-3-илметанамина помимо продуктов замещения, зафиксировано образование продукта окислительного дезалкилирования – 8-амино-5-нитроизохинолина (**19**) (Схема 6). Реакция с бутиламиноном была масштабирована до 1 г, что позволило получить 8-бутиламино-5-нитроизохинолин **18d** с выходом 99%.

Схема 6



1.2 Окислительное S_N^H -алкиламинирование *N*-оксидов 5(6,7,8)-нитрохинолинов

При изучении реакции окислительного S_N^H -алкиламинирования *N*-оксидов 5-, 6-, 7- и 8-нитрохинолинов первоочередной интерес представлял вопрос её региоселективности. Известно, что электроноакцепторная способность нитрогруппы превосходит акцепторные свойства азагруппы в хинолиновом ядре. Следовательно, в случае незамещенных нитроазинов место вхождения нуклеофила однозначно определяется влиянием группы NO_2 , что и было подтверждено нами в ходе исследования нитрохинолинов в водной среде (раздел 1.1). Однако при переходе к их *N*-оксидам ситуация усложняется: *N*-оксидная группа обладает собственным достаточно сильным активирующим и ориентирующим влиянием, которое может конкурировать с нитрогруппой. Это затрудняет прогнозирование направления атаки нуклеофила. Для сравнительного анализа реакционной способности и региоселективности изучаемых процессов нами было проведено S_N^H -алкиламинирование серии *N*-оксидов 5-, 6-, 7- и 8-нитрохинолина в аналогичных водных условиях.

Нами было установлено, что *N*-оксид 5-нитрохинолина (**20**) проявляет высокую реакционную способность и вступает во взаимодействие с 5%-ным водным раствором пропиламина в присутствии избытка одноэлектронного окислителя $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ уже при комнатной температуре (табл. 2, опыт 1). Реакция завершается в течение 1 часа, однако сопровождается интенсивным осмолением реакционной массы. Методом колоночной хроматографии из смеси были выделены два изомерных продукта замещения: 8-пропиламино-5-нитрохинолин-*N*-оксид (**21a**) и 2-пропиламино-5-нитрохинолин-*N*-оксид (**22a**) с выходами 8% и 31%, соответственно. В ходе оптимизации условий было выявлено, что использование смеси вода–1,4-диоксан (1:1) является более эффективным, чем применение чистого водного раствора амина. Вероятно, добавление диоксана способствует повышению растворимости субстрата **20**, что позволило увеличить суммарный выход продуктов **21a** и **22a** с 39% до 49% (Метод С, табл. 2, опыт 2).

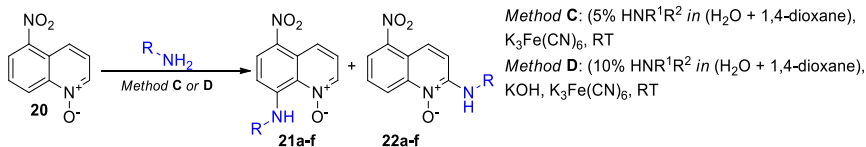
Дальнейшее варьирование параметров (увеличение концентрации нуклеофила или избытка окислителя) не привело к росту выходов целевых соединений. Примечательно, что добавление щелочи, которая в ряду нитрохинолинов способствовала стадии окисления, в данном случае приводит к частичному осмолению смеси и снижению выхода. Определено также оптимальное время протекания реакции, которое составило 1 час.

Таблица 2. Оптимизация условий реакции ONSH 5-нитрохинолин-*N*-оксида (**20**) с пропиламином.

Опыт	Растворитель	Конц. амина	Молярный изб. $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$	Изб. (KOH), экв.	Выход, %	
					21a	22a
1	H_2O	5	6	-	8	31
2	$\text{H}_2\text{O} + 1,4\text{-диоксан}(1:1)$	5	6	-	19	30
3	$\text{H}_2\text{O} + 1,4\text{-диоксан}(1:1)$	5	6	6	8	16
4	$\text{H}_2\text{O} + 1,4\text{-диоксан}(1:1)$	5	10	-	15	12
5	$\text{H}_2\text{O} + 1,4\text{-диоксан}(1:1)$	5	4	-	10	21
6	$\text{H}_2\text{O} + 1,4\text{-диоксан}(1:1)$	10	6	-	18	27
7	$\text{H}_2\text{O} + 1,4\text{-диоксан}(1:1)$	5	-	-	-	-

Установлено, что в найденных условиях другие первичные алифатические амины взаимодействуют с субстратом **20** аналогичным образом, образуя серии ранее не описанных 8- (**21b-f**) и 2-алкиламинопроизводных (**22b-f**) *N*-оксида 5-нитрохинолина. Суммарные выходы изомеров варьируются от 28 до 55% (**Схема 7**).

Схема 7



R = Pr: **21a** (C-19%, D-21%), **22a** (C-30%); Me: **21b** (C-12%), **22b** (C-28%); Et: **21c** (C-8%), **22c** (C-20%); ⁿBu: **21d** (C-22%, D-22%), **22d** (C-30%); ^tBu: **21e** (C-14%), **22e** (C-20%); PhCH_2 : **21f** (C-29%), **22f** (C-26%)

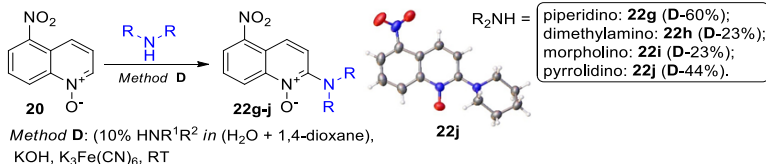
В ходе дальнейшего исследования было выявлено, что для вовлечения в реакцию вторичных алифатических аминов обязательным условием является присутствие щелочи и достаточно использования 10%-й концентрации амина в водно-диоксановом растворе (Метод **D**, табл. 3, опыт 4). Оптимальное время протекания процесса, в этом случае, составило 2 часа.

Таблица 3. Оптимизация условий реакции ONSH 5-нитрохинолин-*N*-оксида (**20**) с пиперидином в водно-диоксановой среде.

Опыт	Растворитель	Конц. амина	Молярный избыток $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$	Изб. (KOH), экв.	Выход 24g , %
1	H_2O	5	6	-	12
2	H_2O + 1,4-диоксан(1:1)	5	6	-	20
3	H_2O + 1,4-диоксан(1:1)	5	6	6	41
4	H_2O + 1,4-диоксан(1:1)	10	6	6	60
5	H_2O + 1,4-диоксан(1:1)	10	4	6	35
6	H_2O + 1,4-диоксан(1:1)	10	10	6	58
7	H_2O + 1,4-диоксан(1:1)	10	6	4	45
8	H_2O + 1,4-диоксан(1:1)	10	6	10	52
9	H_2O + 1,4-диоксан(1:1)	10	6	-	22

Установлено, что применение такого подхода приводит к образованию исключительно продуктов замещения по положению С-2 хинолинового ядра. Соответствующие *N*-оксиды 2-диалкиламино-5-нитрохинолинов **24g-j** получены с умеренными выходами (**Схема 8**). Отсутствие продуктов замещения в положении С-8 в данном ряду, по-видимому, обусловлено значительными пространственными препятствиями, возникающими при взаимодействии объемного вторичного амина с кислородом *N*-оксидной группы.

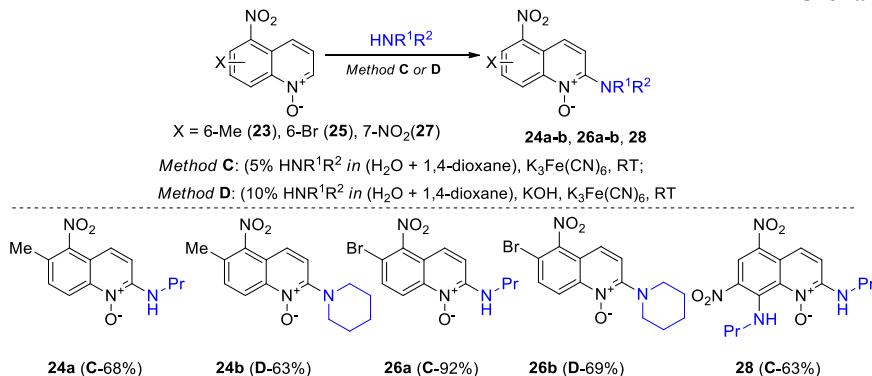
Схема 8



Следует отметить, что замещенные *N*-оксиды хинолинов **23**, **25** и **28** в данных условиях также вступают в реакции $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -алкиламинирования с сохранением региоселективности, образуя продукты **24a,b**, **26a,b** и **28** (**Схема 9**). Примечательно,

что несмотря на наличие потенциально активной уходящей группы в субстрате **27** (атом брома), образования продуктов нуклеофильного замещения галогена (S_NAr) не наблюдалось. Это подтверждает высокую хемоселективность предложенного метода по отношению к связи C–H. В то же время динитропроизводное **27** в данных условиях образует исключительно продукт двойного нуклеофильного замещения водорода – соединение **28** с умеренным выходом.

Схема 9

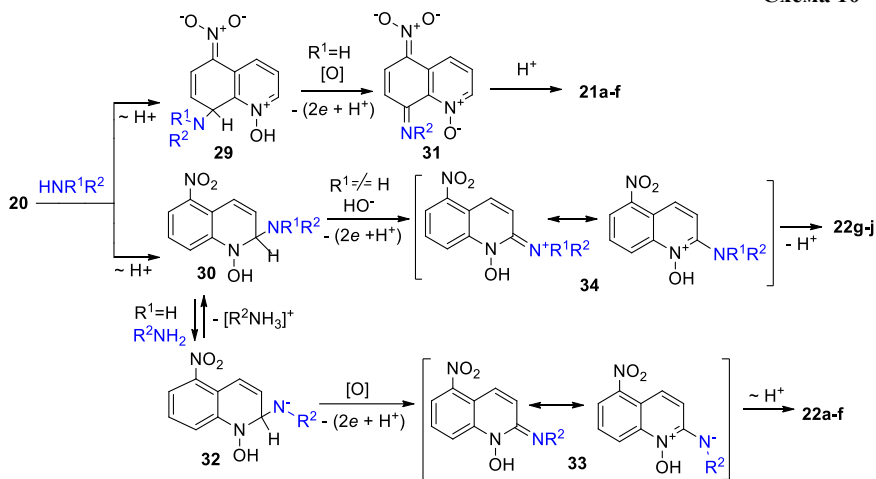


Для объяснения особенностей и результатов этой реакции необходимо рассмотреть его общепринятый механизм, представленный на **схеме 10**. Конкурентное влияние двух независимых акцепторных центров при взаимодействии с нейтральным нуклеофилом приводит к атаке в положения C–2 и C–8 с образованием, после быстрого переноса протона, соответствующих σ^H -аддуктов **29** и **30**. Последние затем вступают в стадию окислительной дегидроароматизации, сопровождающуюся потерей двух электронов и протона, которая является лимитирующей стадией подобных реакций.

Можно предположить, что если ароматизация σ^H -аддукта **29** протекает обычным путем с образованием продуктов **21a–f**, то интермедиат **30** вначале претерпевает обратимое *NH*-депротонирование под действием избытка амина с образованием аниона **32**, что облегчает последующий процесс его окислительной ароматизации. В результате формируется интермедиат **33**, который после переноса протона дает соединения **22a–f**.

В случае вторичных аминов такая возможность отсутствует, и превращение σ^H -аддукта **30** в ароматический катион **34** происходит путем переноса электрона (E), потери протона (P) и переноса еще одного электрона на молекулу окислителя. По-видимому, отщепление протона происходит после переноса первого электрона и требует более сильного основания, что объясняет необходимость использования щелочи (Метод **D**). Последующее депротонирование катиона **34** приводит к соединениям **22g–j**.

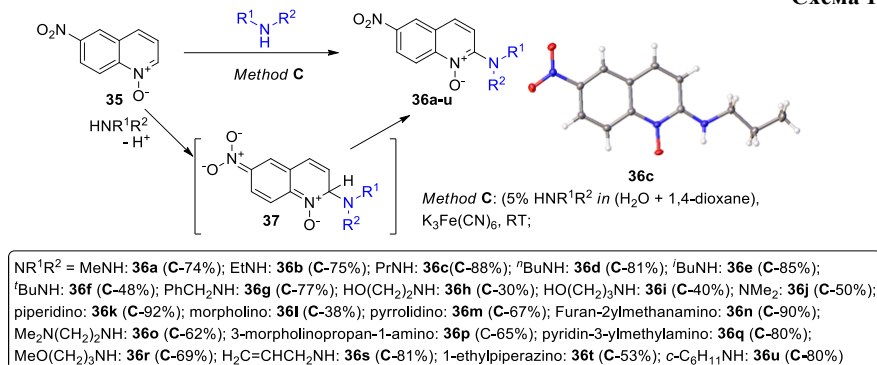
Следует отметить, что если σ^H -аддукт **29** стабилизирован нитрогруппой, то его аналог **30**, равно как и интермедиат на стадии ароматизации **32**, не обладают факторами стабилизации. Относительно низкие выходы продуктов реакции можно объяснить преимущественным образованием σ^H -аддуктов по положению C–2 на первой стадии; однако из-за их нестабильности процессы деструктивной олигомеризации протекают быстрее, чем окислительная ароматизация.



Казалось бы, оба метода (**C** и **D**) не являются взаимоисключающими. Тем не менее, при попытке провести реакцию *N*-оксида 5-нитрохинолина (**20**) с пропиламином и бутиламином в условиях метода **D** нам удалось выделить лишь продукты **21a** и **21d** с выходами 21% и 22% соответственно. Другими словами, выходы этих продуктов практически не изменились по сравнению с методом **C**, но продукты **22a** и **22d** не были обнаружены. Мы предположили, и затем подтвердили это в специальном эксперименте, что отсутствие продуктов замещения по положению С–2 объясняется их нестабильностью в присутствии щелочи и окислителя.

В спектрах ЯМР ^1H полученных 8-алкиламинопроизводных *N*-оксида 5-нитрохинолина **21a–f** сигнал протона NH в $\text{DMSO-}d_6$ значительно смещен в слабое поле ($\delta \sim 11,9\text{--}12,5$ м.д.). Данный факт свидетельствует о формировании прочной внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) с атомом кислорода *N*-оксидной группы. Ранее аналогичный эффект ВМВС наблюдался нами в случае 8-ароиламино- и 8-ариламинопроизводных *N*-оксидов нитрохинолина.

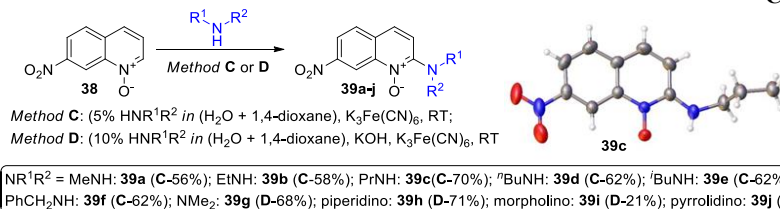
В отличие от 6-нитрохинолина (**6**), алкиламинирование которого протекает по положению С–5, его *N*-оксид **35** в условиях метода **C** легко реагирует как с первичными, так и со вторичными аминами. Реакция приводит к образованию соответствующих *N*-оксидов 2-алкил(диалкил)амино-6-нитрохинолина (**36a–u**) с хорошими выходами (Схема 11). Алкильная цепь, при этом может содержать различные функциональные группы, что подчеркивает широкую область применимости метода. Наблюдаемая региоселективность замещения по положению С–2 является закономерной, так как *N*-оксидная группа в данном субстрате выступает в роли основного активирующего центра, определяющего направление атаки нуклеофила с формированием промежуточного σ^H -аддукта **37** (Схема 11). Эффективность подхода подтверждена масштабированием реакции с пиперидином до 1 г, что позволило получить *N*-оксид 6-нитро-2-(пиперидин-1-ил)хинолина (**36k**) с выходом 92%.



Как и в случае 5-нитро-изомера **20**, в молекуле *N*-оксида 7-нитрохинолина (**38**) ориентирующее влияние двух электроноакцепторных групп не является согласованным. Тем не менее, атака нуклеофила протекает исключительно по положению С–2 с образованием 2-алкиламинопроизводных **39a–f** (Метод С) и 2-диалкиламинопроизводных **39g–j** (Метод D) (Схема 12). Отсутствие продуктов по положению С–8 объясняется его значительной пространственной блокировкой, поскольку находится в окружении нитрогруппы (*орто*-положение) и *N*-оксидного фрагмента (*перу*-положение), что, по-видимому, делает атаку нуклеофила энергетически невыгодной (Схема 12).

В целом выходы продуктов серии **39** оказались выше, чем в случае *N*-оксида 5-нитрохинолина (**20**).

Схема 12

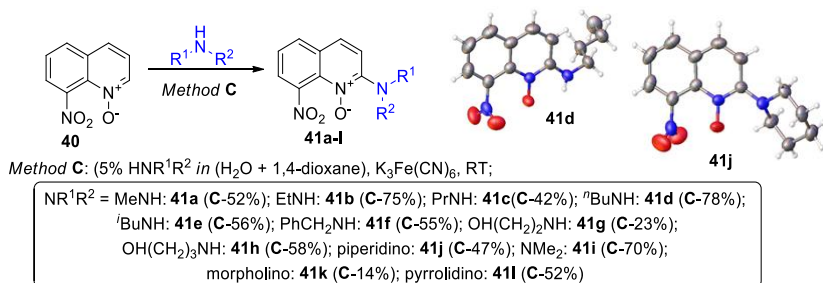


Возможность успешного S_N^H-алкиламинирования *N*-оксида 8-нитрохинолина (**40**) изначально не была очевидной. Ранее нами было показано, что в отличие от окислительного S_N^H-амидирования и ариламинирования *N*-оксидов 5(6,7)-нитрохинолина, *N*-оксид 8-нитрохинолина в обоих случаях полностью разрушался под действием соответствующих жестких *N*-анионов в безводном ДМСО. Причиной низкой устойчивости соединения **40** является значительная стерическая деформация его молекулы. Согласно данным PCA (CCDC 820263), в кристалле *N*-оксида **40** нитрогруппа ориентирована практически перпендикулярно плоскости хинолинового ядра (нарушено сопряжение) и отклонена в противоположную сторону относительно *N*-оксидной группы.

Тем не менее, использование нейтральных нуклеофилов (алкиламинов в водной среде) оказалось весьма эффективным. *N*-Оксид **40** легко вступает во взаимодействие как с первичными, так и со вторичными аминами в условиях метода С, образуя с

хорошими выходами продукты окислительного S_N^H -замещения по положению C–2 – 2-алкил(диалкил)амино-8-нитрохинолин-*N*-оксиды **41a-l** (Схема 13).

Схема 13



2. Синтез имидазохинолинов на основе *орто*-алкиламинопроизводных нитрохинолинов

На первом этапе работы нами была синтезирована представительная библиотека разнообразных алкиламинопроизводных хинолина с *орто*-расположением нитро- и аминогрупп посредством прямого окислительного S_N^H -замещения. Полученные из 5-, 6- и 7-нитрохинолинов продукты легли в основу наших исследований, направленных на разработку методов аннелирования имидазольного цикла к бензольному фрагменту хинолиновой системы.

2.1. Восстановительная циклизация

Первый из использованных нами подходов основан на восстановительной циклизации субстратов с привлечением внешнего источника карбонильной функции. Следует отметить, что данный метод является принципиально новым для синтеза имидазохинолинов. Традиционно получение подобных структур включало стадию выделения соответствующих диаминов после восстановления нитросоединений с последующей циклизацией под действием карбоновых кислот или альдегидов. В данной работе нами был исследован одnoreакторный (*one-pot*) вариант этого превращения.

На примере 5-нитро-*N*-пропилхинолин-6-амин (**3a**) были определены оптимальные условия восстановительного аннелирования имидазольного фрагмента. Установлено, что циклизация эффективно протекает при кипячении исходного субстрата в муравьиной кислоте в присутствии металлического олова (Метод **Е**, табл. 4, опыт 3).

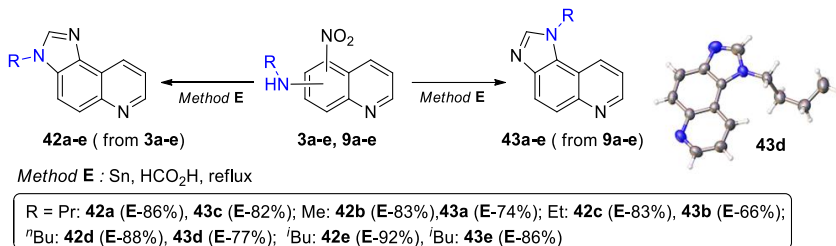
Таблица 4. Оптимизация условий восстановительной циклизации 5-нитро-*N*-пропилхинолин-6-амин (**3a**).

Опыт	Система	Выход (%)
1	$\text{Zn} + \text{HCO}_2\text{H}$	20
2	$\text{Fe} + \text{HCO}_2\text{H}$	72
3	$\text{Sn} + \text{HCO}_2\text{H}$	86
4	$\text{Pb} + \text{HCO}_2\text{H}$	21

Используя оптимизированный протокол (Метод **Е**), мы провели серию реакций с участием других нитрохинолинов, содержащих алкиламиногруппу в *орто*-положении относительно нитрогруппы (**3b–e** и **9a–e**), которые были получены нами ранее путем ONSH-алкиламинирования. Найденный метод позволил синтезировать

ряды изомерных имидазохинолинов: 3-алкил-3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолинов **42a-e** и 1-алкил-1*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолинов **43a-e** с выходами, варьирующимися от 66 до 94% (Схема 14).

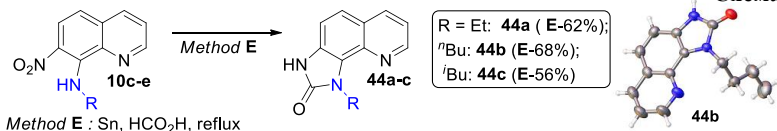
Схема 14



На заключительной части этого исследования были получены неожиданные результаты при вовлечении в реакцию 8-алкиламино-7-нитрохинолинов **10c-e**. Установлено, что их взаимодействие с муравьиной кислотой в условиях метода E приводит к образованию соответствующих имидазолонов **44a-c** с хорошими выходами (Схема 15).

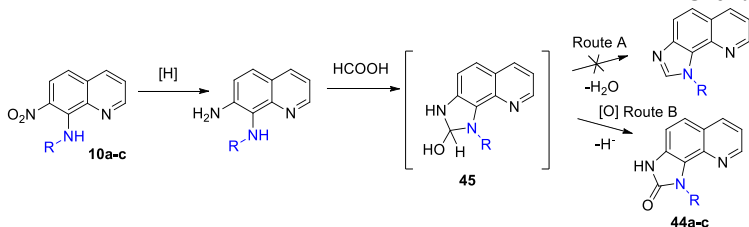
Подобное направление процесса, вероятно, обусловлено протеканием межмолекулярного окислительно-восстановительного превращения. Образование оксо-производных вместо ожидаемых имидазолов в ряду 7,8-замещенных субстратов указывает на специфическое влияние взаимного расположения функциональных групп и гетероатома хинолинового ядра на стадию циклизации.

Схема 15



Вероятный механизм ключевой стадии этого превращения включает межмолекулярный перенос гидрид-иона от анионной формы промежуточно образующегося псевдооснования **47** на другую молекулу исходного нитросоединения (путь B, Схема 16). Таким образом, ароматизация интермедиата в данном ряду достигается не за счет элиминирования воды (как в случае изомерных 5- и 6-нитрохинолинов), а путем его участия в качестве восстановителя в процессе гидрирования нитрогруппы другой молекулы субстрата.

Схема 16



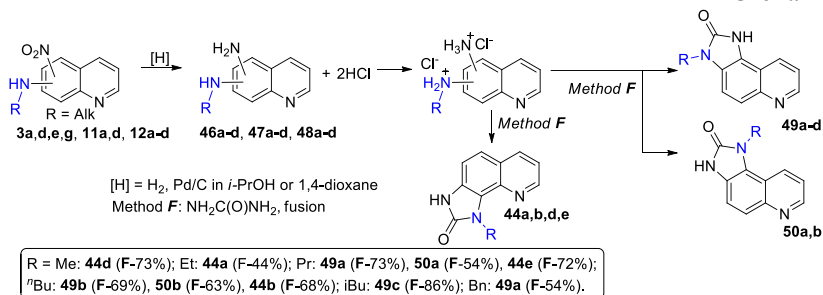
Примечательно, что близкие по характеру процессы протекают при диспропорционировании псевдооснований, образующихся из гетероароматических

катионов при их взаимодействии с водой. Вместе с тем, для исследуемой нами реакции восстановительного аннелирования имидазольного цикла это, по-видимому, первый пример.

При выборочной проверке биологической активности среди полученной серии имидазохинолинов была обнаружена достаточно высокая фунгистатическая, протистоцидная и антибактериальная активность соединения **44b**, в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Поскольку найденным способом доступен синтез лишь производных 1-алкил-1*H*-имидазо[4,5-*h*]хинолин-2(3*H*)-онов, нами была предложена альтернативная синтетическая стратегия для получения других их представителей. Данный метод основан на известной реакции аннелирования бензимидазолонowego ядра при взаимодействии *орто*-фенилендиаминов с мочевиной. Соответствующие *орто*-фенилендиамины **46a-d**, **47a-d** и **48a-d** были получены путем восстановления *орто*-алкиламинопроизводных нитрохинолинов **3a**, **3d-e**, **3g**, **9a**, **9d** и **10a-d**, а их гидрирование осуществляли под действием молекулярного водорода в присутствии катализатора (Pd/C). Выделенные аминопроизводные переводили в гидрохлориды и подвергали сплавлению с мочевиной (Метод F). Таким образом, были получены серии новых производных имидазо[4,5-*h*(*f*)]хинолин-2(3*H*)-онов **49a-d**, **50a-b** и **44a,b,d,e** с выходами от 40 до 86% (схема 17).

Схема 17



2.2 Внутримолекулярная циклизация катализируемая основанием

Второй метод аннелирования был направлен на синтез серии *N*-оксидов имидазо[4,5-*f*(*h*)]хинолина, доступ к которым альтернативными путями существенно затруднен.

Для определения оптимальных условий синтеза имидазо[4,5-*f*]хинолинов и изомерных им имидазо[4,5-*h*]хинолинов в качестве модельного субстрата был выбран 6-пропиламино-5-нитрохинолин (**3a**). Нами была проведена систематическая оценка ключевых параметров реакции, включая природу и количество используемого основания (избыток в эквивалентах), а также температурный режим. В качестве реакционных сред исследованы полярные протонные растворители (спирты различного строения) и водно-диоксановая смесь. Результаты скрининга условий представлены в таблице 5.

Таблица 5. Оптимизация условий синтеза 2*R*-3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин-1-оксида на основе субстрата **3a**.

Опыт	Растворитель	Основание	Изб. Основ. Экв.	Время реакции, ч	Выход, %
1	EtOH	K ₂ CO ₃	6	1	-
2	EtOH	NaOH	6	1	40
3	EtOH ^a	EtONa	6	1	70
4	<i>i</i>-PrOH^a	<i>i</i>-PrONa	6	1	86
5	<i>i</i> -PrOH ^a	<i>i</i> -PrONa	4	1	60
6	<i>i</i> -PrOH	NaOH	6	1	60
7	<i>i</i> -PrOH ^a	<i>i</i> -PrONa	8	1	86
8	<i>i</i> -PrOH ^a	<i>i</i> -PrONa	6	0.5	56
9	<i>i</i> -PrOH ^a	<i>t</i> -BuOK	6	1	82
10	<i>i</i> -PrOH ^a	(Et) ₃ N	6	1	-
11	<i>i</i> -PrOH ^a	KOH	6	1	68
12	H ₂ O+1,4- диоксан (1:1)	KOH	6	1	20
13	<i>i</i> -PrOH ^a	Пиридин	6	1	-
14	MeOH	MeONa	6	1	21
15	<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -BuOK	6	1	43

a – Растворитель подвергали дополнительной сушке.

Первичный скрининг показал, что проведение реакции в безводных полярных растворителях обеспечивает более высокую селективность образования продукта **51a**. Это может быть обусловлено как специфической природой используемых оснований, так и отсутствием в реакционной смеси свободных нуклеофильных частиц (воды, гидроксид-ионов), способных вступать в конкурирующее взаимодействие с исходным субстратом **3a** или электронодефицитным продуктом реакции **51a**. В неосушенных растворителях выходы целевых продуктов реакции варьировались от низких до умеренных. На следующем этапе была проведена оценка эффективности ряда неорганических и органических оснований. Среди протестированных агентов только гидроксиды щелочных металлов (KOH, NaOH) и соответствующие алкоголяты обеспечили высокие выходы продукта циклизации. Напротив, поташ (K₂CO₃), а также слабые органические основания (триэтиламин, пиридин) не проявили ожидаемой активности в данных условиях. Максимальный выход (86%) был достигнут при кипячении субстрата **3a** в изопропанол в присутствии 6-кратного избытка изопропилата натрия в течение 1 часа (Метод **G**, табл. 5, опыт 4). При переходе к другим спиртам наблюдалось снижение выхода: до 70% в этаноле и до 43% и 21% в *трет*-бутаноле и метаноле, соответственно. Вероятными причинами такой зависимости являются различия в температурах кипения растворителей, специфические эффекты сольватации, а также возможная катионная зависимость стабильности интермедиатов. Установлено, что при комнатной температуре реакция не протекает.

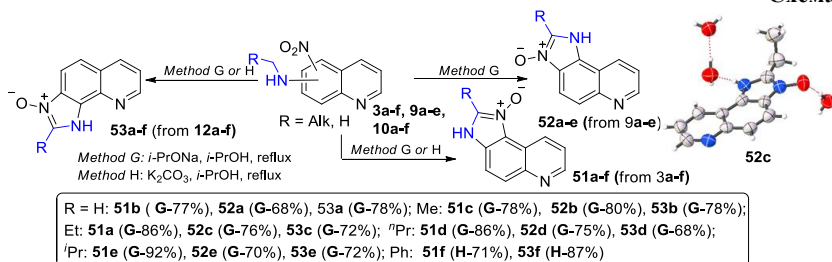
В итоге, оптимальным оказалось использование 6-кратного избытка основания; уменьшение этого параметра ведет к снижению выхода, в то время как дальнейшее увеличение избытка не оказывает значимого влияния на эффективность процесса.

С использованием оптимизированных условий реакции (Метод **G**), в реакцию циклизации были вовлечены *N*-алкил-5-нитрохинолин-6-амины **3a-e**. Это позволило синтезировать серию 3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин-1-оксидов (**51a-e**), с высокими выходами (71–92%). Применение разработанного подхода к изомерным 6-нитрохинолинам **9a-e** и 7-нитрохинолинам **10a-e** с *орто*-расположенной

алкиламиногруппой позволило выделить нам соответствующие 1*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин-3-оксиды (**52a-e**) и 1*H*-имидазо[4,5-*h*]хинолин-3-оксиды (**53a-e**) с выходами от хороших до отличных (**Схема 18**).

Полученные результаты подтверждают универсальность применения разработанной методологии для направленного синтеза изомерных 3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин-1-оксидов **51a-e** и 1*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин-3-оксидов **52a-e**, а также 1*H*-имидазо-[4,5-*h*]хинолин-3-оксидов **53a-e** с селективным расположением *N*-оксидной функции. Следует подчеркнуть, что подобные структуры практически невозможно получить прямым окислением азота в соответствующих аннелированных гетероциклах. Отметим, что бензиламинопроизводные 5-нитро- (**3f**) и 7-нитрохинолина (**10f**) в этих условиях образуют трудноразделимые смеси. При этом, наиболее благоприятным режимом для циклизации этих субстратов оказалось кипячение в изопропанол в присутствии K₂CO₃ (6 экв.) в течение 1 часа (Метод **H**). В результате были выделены соответствующие 2-фенилимидазохинолины **51f** и **53f** с выходами 71% и 87% (**Схема 18**). Из-за недоступности бензиламинопроизводного 6-нитрохинолина аналогичная реакция для этого изомера не проводилась.

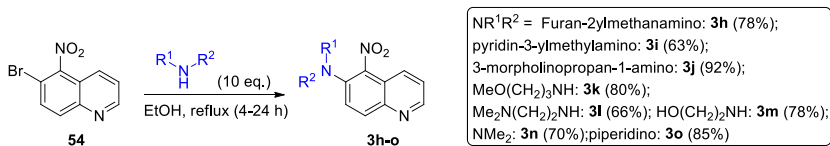
Схема 18



Эффективность разработанного подхода была подтверждена масштабированием реакции до 5 ммоль, что позволило синтезировать 2-этил-3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин-1-оксид (**51a**) с выходом 80%.

С целью расширения круга синтезируемых объектов, в том числе функционализированных производных имидазохинолина, на основе 6-бром-5-нитрохинолина (**54**) нами был получен ряд ранее не описанных *орто*-замещенных аминонитрохинолинов **3i-o** (**Схема 19**). Синтезированные соединения содержат разнообразные заместители в алкиламиноцепи, включая фрагменты третичных аминов, введение которых ранее не удавалось осуществить методом прямого окислительного *S_N^H*-алкиламинирования. В том числе, мы синтезировали производное 2-фурилметиламина **3h**, выход которого при прямом аминировании 5-нитрохинолина (**1**) был значительно ниже. Таким образом, использование галогензамещенного субстрата **54** позволило нам дополнить библиотеку необходимых интермедиатов, открыв доступ к ранее недоступным структурным аналогам.

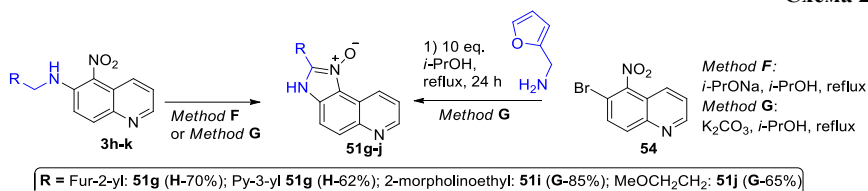
Схема 19



Синтезированная серия *N*-замещенных 5-нитрохинолин-6-аминов **3h-o** была вовлечена в реакцию внутримолекулярной циклизации в ранее оптимизированных условиях (**Схема 19**). Установлено, что по аналогии с бензильными производными, пиколиновые и фурилметильные субстраты **3i** и **3h** вступают в реакцию с высокими выходами исключительно при использовании карбоната калия (Метод **H**). Напротив, амины с разветвленной алифатической цепью **3j** и **3k** превращаются в целевые имидазохинолины только в условиях метода **G**. Таким образом, нами продемонстрирована универсальность разработанной методологии, позволяющей вводить в структуру имидазохинолинового ядра широкий спектр заместителей различной природы: от объемных алифатических радикалов до гетероароматических и арильных фрагментов.

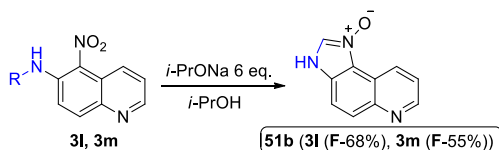
Отметим возможность реализации этой реакции в одnoreакторном (*one-pot*) формате, что было показано нами на примере взаимодействия 6-бром-5-нитрохинолина (**54**) с фуран-2-илметанамином (**3h**). Выход целевого имидазохинолина в одну стадию (через последовательное S_N^{Ar} -алкиламинирование и циклизацию) составил 53%, что практически идентично суммарному выходу при проведении процесса в две последовательные стадии (54.6%) (**Схема 20**).

Схема 20



Очевидно, найденный нами подход к синтезу 2-замещенных имидазохинолинов может быть использован в случаях, когда соответствующие карбоновые кислоты недоступны для прямой гетероциклизации в реакции с незамещенными *орто*-диаминохинолинами. Примечательно, что поведение аминов полученных на основе этаноламина **3m** или диметиламиноэтиламина **3l** оказалось специфическим и несколько неожиданным. В обоих случаях в качестве единственного продукта циклизации был выделен *N*-оксид **51b** (**Схема 21**).

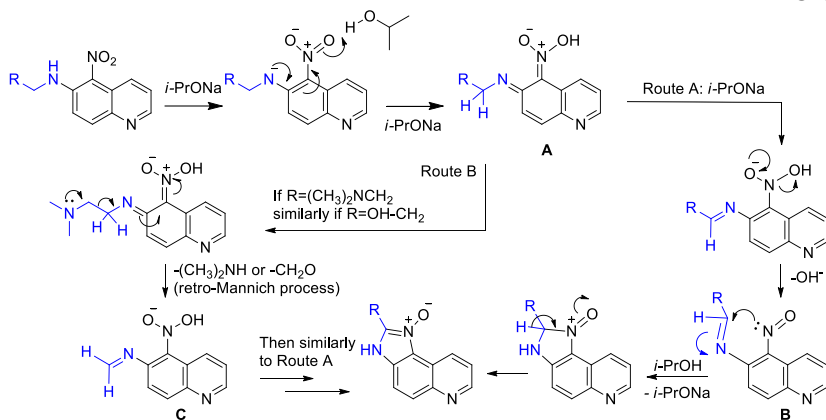
Схема 21



Тем не менее, полученные результаты становятся вполне понятными при детальном рассмотрении вероятного механизма процесса. В целом, механизмический путь подобных реакций циклизации достаточно подробно обсуждался в литературе. Он определяется наличием или отсутствием дополнительных электроноакцепторных групп (ЭАГ) при атоме азота и/или в метиленовом фрагменте. В одних случаях влияние ЭАГ-заместителей описывается как активирующее для метиленового компонента, и реакция в этом случае протекает через стадию формирования *C*-аниона. В других, если акцепторный заместитель локализован при атоме азота, он, в конечном итоге, выступает в роли уходящей группы, способствуя промежуточному образованию

соответствующего имина. В-третьих случаях, реакция протекает через образование *N*-аниона и требует для стабилизации наличия в кольце дополнительной нитрогруппы или, как в нашем случае, электронодефицитного пиридинового атома азота. В данном сценарии реакция инициируется формированием *N*-аниона, стабилизированного сопряжением с нитрогруппой. В этом случае, ключевым интермедиатом, определяющим дальнейший путь превращений, является *орто*-хинонимин **A** (Схема 22). Его ароматизация, как и в других случаях, происходит за счет потери протона метиленовой группой. Последующее отщепление воды в результате восстановления нитрогруппы до нитрозогруппы приводит к образованию промежуточного основания Шиффа **B**, которое подвергается циклизации в соответствующий *N*-оксид.

Схема 22



В случае соединений **3l** и **3m** (содержащих гетероатом в γ -положении к атому азота) в процессе ароматизации участвует неподеленная электронная пара гетероатома (Путь В). В этой ситуации наблюдается процесс, аналогичный ретро-реакции Манниха, приводящий к образованию интермедиата **C** через элиминирование диметиламина или формальдегида соответственно. Дальнейшие превращения интермедиата **C** полностью идентичны основному пути циклизации (Путь А).

Следует отметить, что *орто*-нитроалкиламиноквинолины с электронодонорными заместителями в квинолиновом ядре остаются труднодоступными в рамках описанного нами подхода. Кроме того, в отдельных экспериментах мы установили, что 5,7-динитро-*N*-алкилквинолин-8-амины не образуют ожидаемых продуктов циклизации ни в условиях методов **G** и **H**, ни при варьировании иных параметров реакции. Во всех случаях реакция приводит к образованию сложной смеси веществ, из которой нам не удалось выделить индивидуальные продукты. Вероятно, это обусловлено чрезвычайно высокой электрофильностью промежуточно образующихся нитрозамещенных имидазохинолинов, что способствует их дальнейшему взаимодействию с нуклеофильными реагентами в реакционной среде. Отмеченные факторы накладывают определенные ограничения на область применимости предлагаемого синтетического подхода.

Заключение (выводы)

1. Разработаны эффективные методы прямого окислительного нуклеофильного замещения водорода (ONSH) в ряду 3-, 5-, 6-, 7-, 8-нитрохинолинов и 5-нитроизохинолина под действием первичных и вторичных алифатических аминов в водной среде. Выявлены закономерности, определяющие региоселективность SNH-алкиламинирования, зависящие от положения нитрогруппы.

2. Осуществлен синтез представительной библиотеки ранее не описанных алкил(диалкил)аминопроизводных нитрохинолин-*N*-оксидов. Процесс протекает с сохранением *N*-оксидной функции, которая определяет преимущественную направленность атаки первичных и вторичных алифатических аминов по положению C-2 хинолинового ядра.

3. Предложен оригинальный одnoreакторный (one-pot) метод аннелирования имидазольного цикла к хинолиновой системе на основе восстановительной циклизации орто-алкиламинонитрохинолинов в среде муравьиной кислоты, а также метод синтеза серии изомерных имидазо[4,5-*f*(*h*)]хинолин-2(3*H*)-онов при плавлении соответствующих *орто*-фенилендиаминов с мочевиной.

4. Разработана методология направленного синтеза изомерных имидазо[4,5-*f*(*h*)]хинолин-*N*-оксидов посредством внутримолекулярной циклизации в присутствии алколюлятов щелочных металлов, протекающей с «усечением» алкильной цепи на один углеродный атом, что открывает доступ к пуриноподобным структурам с фиксированным положением *N*-оксидной функции.

5. По результатам биологического скрининга идентифицировано соединение-лидер (имидазохинолин **44b**), обладающее высокой протистостатической активностью (МПК = 15.6 мкг/мл), сопоставимой с препаратом сравнения хлорохином, что подтверждает перспективность использования разработанных методов для дизайна новых биофармацевтических агентов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах перечня БАК (Web of Science, Scopus)

1. **Larin A. N.** Selective $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ Alkylamination of 3(5, 6, 7, 8)-Nitroquinoline and 5-Nitroisoquinoline in an Aqueous Medium / **A. N. Larin**, A. A. Borovleva, O. P. Demidov, E. K. Avakyan, A. A. Zubenko, D. Yu. Pobedinskaya, A. P. Ermolenko, S. E. Kolosov, I. V. Borovlev //Asian Journal of Organic Chemistry. – 2025. – Vol. 14. – №. 2. – e202400490.
2. **Larin A. N.** An Oxidative $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ Alkylamination of 5 (6, 7, 8)-Nitroquinoline N-Oxides in Aqueous Dioxane Medium/ **A. N. Larin**, E. K. Avakyan, O. P. Demidov, A. A. Borovleva, A. A. Zubenko, D. Yu. Pobedinskaya, A. P. Ermolenko, S. E. Kolosov, I. V. Borovlev //European Journal of Organic Chemistry. – 2025. – Vol. 28. – №. 3. – e202401060
3. **Larin A. N.** Selective Synthesis of Imidazo [4, 5-*f*]-and Imidazo [4, 5-*h*] quinoline N-Oxides via Base-Catalyzed Cyclization of ortho Nitroalkylaminoquinolines / **A. N. Larin**, D. Yu. Pobedinskaya, I.V. Borovlev, E. K. Avakyan, A. A. Borovleva, A. P. Ermolenko, O. P. Demidov //ACS omega. – 2025. – Vol. 10. – №. 49. – pp. 60763-60772.

Тезисы докладов научных конференций

- **Larin, A.N.** Oxidative $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ alkylamination of nitro derivatives of quinoline and 5-nitroisoquinoline / O.P. Demidov, **A.N. Larin**, E.K. Avakyan, D.Yu. Pobedinskaya et al. // The book of abstracts of the VII North Caucasus Organic Chemistry Symposium NCOCS-2024. – Stavropol, May 12-17. – 2024. – 216 p. – P. 141.
- **Ларин, А.Н.** *орто*-Алкиламинопроизводные нитрохинолинов, как удобная платформа для синтеза имидазохинолинов / **А.Н. Ларин**, О.П. Демидов, Е.К. Авакян, Д.Ю. Побединская и др. // Сборник тезисов Всероссийский Конгресс «KOST-2025» по химии гетероциклических соединений. – г. Владикавказ, Северная Осетия, 15-19 сентября. – 2025. – 244 с. – С. 105.
- **Ларин, А.Н.** OSNH алкиламинирование N-оксидов нитрохинолинов в водной среде / О.П. Демидов, **А.Н. Ларин**, Е.К. Авакян, Д.Ю. Побединская и др. // Сборник тезисов Всероссийский Конгресс «KOST-2025» по химии гетероциклических соединений. – г. Владикавказ, Северная Осетия, 15-19 сентября. – 2025. – 244 с. – С. 177.
- **Ларин, А.Н.** Синтез ряда имидазохинолинов на основе восстановительной циклизации *орто*-алкиламинопроизводных нитрохинолинов / **А.Н. Ларин**, О.П. Демидов, Е.К. Авакян, Д.Ю. Побединская и др. // Материалы IX Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Химия и химическое образование XXI века», посвященной 95-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Юрия Николаевича Кукушкина. – Санкт-Петербург, 23-27 марта. – 2026. – 272 с. – С. 74.