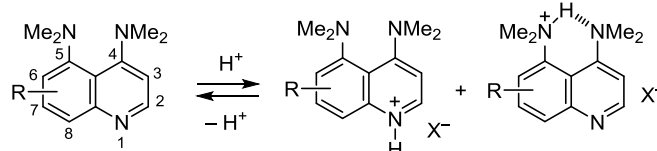


Метиламино- и диметиламинохинолины

Ольга В. Дябло^{1*}, Александр Ф. Пожарский¹, Елена А. Носачева¹

¹ Южный федеральный университет,
ул. П. Зорге, 7, Ростов-на-Дону 344090, Россия; e-mail: dyablo@sfsedu.ru

Поступило 14.07.2017
Принято 5.10.2017



Рассмотрены методы синтеза и свойства метиламино- и диметиламинохинолинов, а также особенности взаимного влияния содержащихся в их структурах аминогрупп и циклического гетероатома. Отдельное внимание уделено недавно полученным 4,5-бис(диметиламино)хинолинам, протонирующимся, в зависимости от заместителей в цикле, преимущественно по атому азота хинолинового цикла или по *пери*-диметиламиногруппам. В последнем случае соединения проявляют свойства протонных губок. Библиография 134 ссылки.

Ключевые слова: 4,5-диаминохинолины, диметиламинохинолины, метиламинохинолины, направление протонирования, протонные губки.

Аминохинолины, особенно 2- и 4-аминохинолины, можно отнести к так называемым textbook compounds, поскольку на их примере часто рассматриваются такие фундаментальные вопросы химии гетероциклов, как таутомерия, взаимное влияние гетероатома и аминогруппы, кинетический и термодинамический контроль, классические реакции типа реакции Чичибабина и т. д.^{1,2}

Аминохинолины являются также постоянным объектом исследований, связанных с медицинской химией и созданием новых материалов. Пожалуй, одним из ключевых моментов, определивших интерес к аминохинолинам, стало создание в 1934 г. Гансом Андерсеном эффективного антималярийного препарата хлорохина – производного 4-аминохинолина (рис. 1).³ Это инициировало активный синтез и изучение биологической активности многочисленных новых производных аминохинолинов.^{4–6}

Настоящий обзор ограничен преимущественно диметиламино- и метиламинохинолинами, что связано с поучительной простотой этих производных для понимания общих вопросов, а также с нашим текущим

интересом к ним.^{7,8} Насколько известно, это первый обзор такого типа. В нем сделан акцент на работах, опубликованных преимущественно в 2000-е гг. и касающихся получения этих соединений, их физико-химических характеристик и реакций. Старые работы цитируются либо в историческом контексте, либо в связи с их сохраняющейся важностью.

1. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

1.1. Хинолиновые циклизации

Для синтеза хинолинов с диметиламино- и метиламиногруппами в бензольном цикле чаще всего используют классические методы построения хинолинового цикла из подходящих анилиновых предшественников.⁹ Один из таких методов – реакция Скраупа¹⁰ и ее модификация, известная под названием синтез Дёбнера–Миллера,¹¹ в которой вместо глицерина и серной кислоты используют уже готовое α,β -непредельное карбонильное соединение, например кротоновый альдегид.

Популярность реакции Скраупа пришла в основном на конец XIX – первую половину XX в. Позднее она стала применяться реже, вероятно, из-за относительно умеренных, а порой и невысоких выходов. Отметим, например, работы ван ден Берга,^{12,13} в которых уточняются результаты более ранних исследований. Так, известно, что при использовании в реакции Скраупа *мета*-замещенных анилинов возможно образование как 5-, так и 7-замещенного хинолина.¹⁴ Обычно преобладает 7-замещенный изомер как

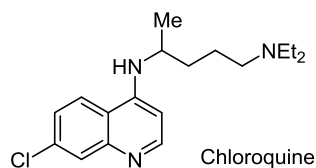
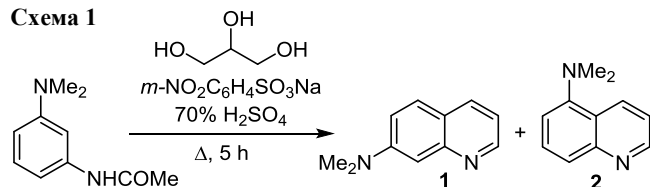


Рисунок 1. Антималярийный препарат хлорохин.

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

стерически менее затрудненный. В работе 1947 г. отмечалось, что циклизация *meta*-ацетидаминодиметиланилина по Скраупу дает 7- и 5-диметиламинохинолины **1** и **2** в соотношении 7:1 (схема 1).¹⁵ Однако по мере развития физических методов исследования эти результаты начали существенно уточняться. Уже в публикации 1962 г. сообщалось, что, следуя ранее описанной методике,¹⁵ соединения **1** и **2** по данным УФ спектроскопии образуются в соотношении 3:1.¹⁶ Эти результаты были вновь пересмотрены в 2006 г.^{12,13} Оказалось, что при использовании 70% H₂SO₄ (работа 1947 г.¹⁵), образуется лишь небольшое количество 5-диметиламинохинолина **2**, который трудно отделяется от изомера **1**, содержащего диметиламиногруппу в положении 7. В то же время в стандартных для реакции Скраупа условиях (глицерин, 96–98% H₂SO₄ и нитробензол) образуется исключительно изомер **1**. Однако недостатком последней методики стал низкий выход (5%) амина **1**, который удалось повысить до 26% при работе в атмосфере азота и осторожном нагревании реакционной смеси.

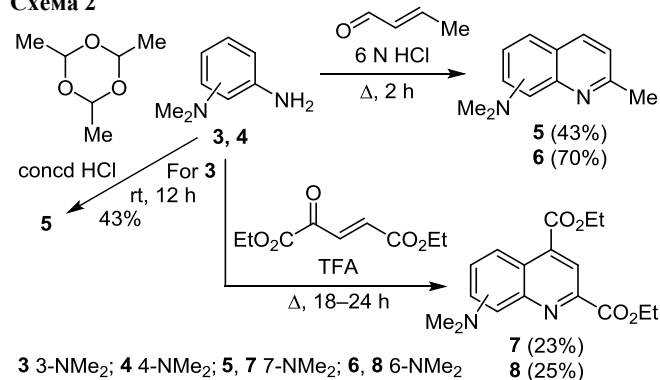
Схема 1



Конденсацией анилинов **3** и **4** с кротоновым альдегидом по Дёбнеру–Миллеру были получены с умеренными выходами 6- и 7-диметиламино-2-метилхинолины **5** и **6** (схема 2).^{17,18} Изомер **5** образуется также при обработке 3-диметиламиноанилина (**3**) паральдегидом.¹⁹ Еще один пример конденсации по Дёбнеру–Миллеру – взаимодействие анилинов **3**, **4** с диэтиловым эфиром 2-кетоглутароной кислоты, приводящее к образованию хинолинов **7**, **8** с выходами 23–25%.²⁰

При конденсации 4-диметиламиноанилина **4** и этокси-метилиденмалонатового эфира по Гоулду–Якобсу²¹ вначале образуется диэтил-2-[(4-диметиламино)фенил-

Схема 2



амино]метилиден}малонат (**9**). Его последующее кипячение в дифенилоксиде дает сложный эфир **10**, щелочной гидролиз и декарбоксилирование которого приводят к образованию 6-диметиламинохинолин-4-ола **11** (схема 3а; структуры **10**, **11** и последующих хинолинов и хинолонов даны в виде тех таутомеров, какие приведены в оригинальных статьях).²² В циклизации амина **4** с диэтиловым эфиром оксалилуксусной кислоты по Конраду–Лимпаху²³ образующийся на первом этапе интермедиат **12** подвергается циклизации при нагревании в дифенилоксиде, образуя этиловый эфир 4-гидрокси-6-диметиламинохинолин-2-карбоновой кислоты (**13**) (схема 3а).²⁴ Если в качестве 1,3-дикарбонильного реагента использовать ацетоуксусный эфир, то образуются соответствующие 2-метилхинолоны **14** (схема 3б).²⁵

Конденсацией Фридландера²⁶ 2-амино-4-диметиламинобензальдегида (**15**) с бензилцианидами, содержащими в различных положениях бензольного цикла галоген или метоксигруппу, синтезирована серия 2-амино-3-арил-7-диметиламинохинолинов **16**. Исключением стали бензилцианиды с *орто*-циано- или *орто*-метоксикарбонильной группой, которые вместо аминов **16** образуют производные дибензо[*b,f*][1,8]нафтиридина **17** или **18** (схема 4).^{27,28}

Предложена модифицированная версия синтеза Фридландера, в которой в качестве конденсирующего

Схема 3

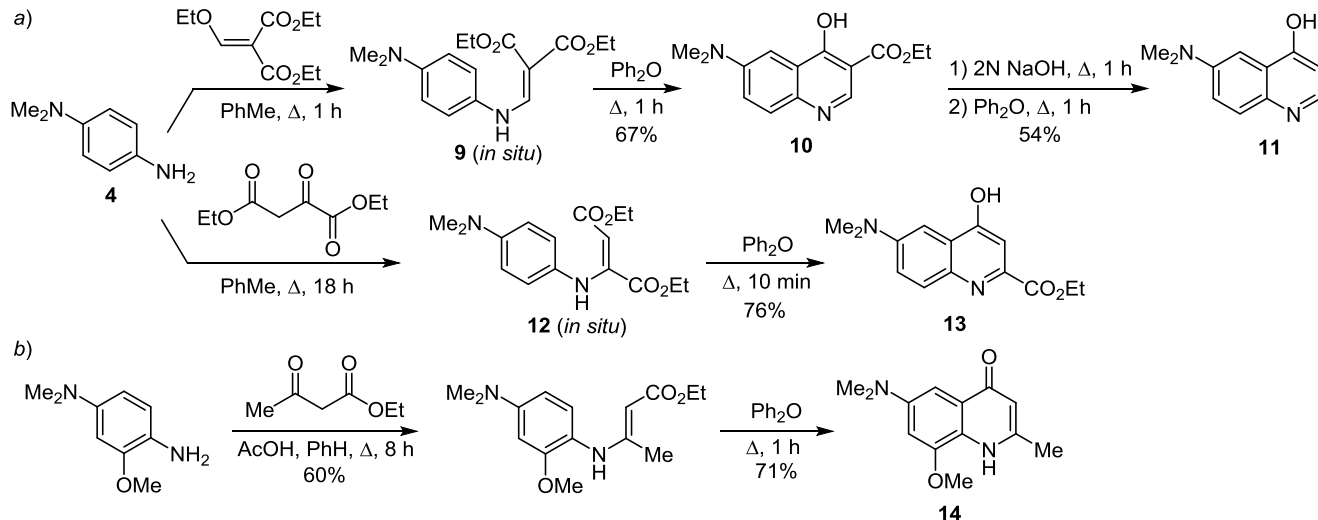
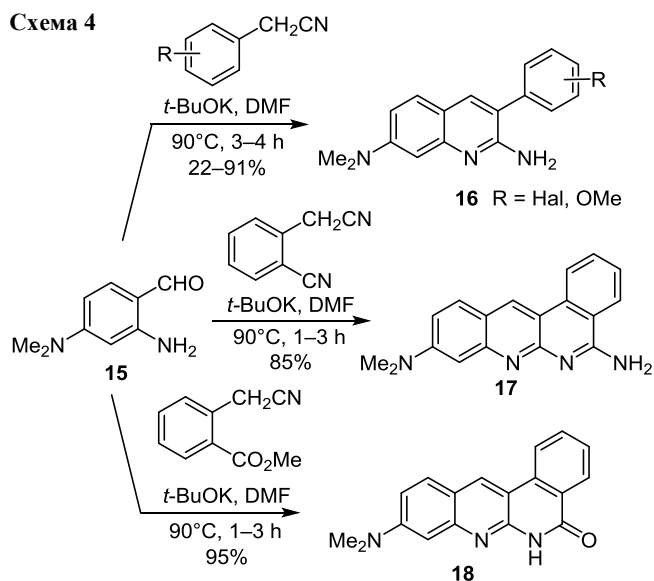


Схема 4



реагента используют бистетрафторборат винамидиния **19**.²⁹ Например, взаимодействие соли **19** с 3-диметиламиноанилином (**3**) дает с высоким выходом 7-диметиламинохинолин-3-карбальдегид (**20**), в то время как его изомер **23** не образуется даже в следовых количествах (схема 5). Полагают, что ключевой интермедиат в этом процессе – соль **21**, циклизуемая в хинолиниминиевую соль **22**, которая после гидролиза образует альдегид **20**.

Реакция антраилового альдегида **15** с (2-фторфенил)ацетилхлоридом протекает по типу конденсации Кнёвенагеля с последующим внутримолекулярным ацилированием аминогруппы.^{27,28} Образующийся при этом 2-хинолон **24** при последовательной обработке POCl₃ и цинком в уксусной кислоте превращается в соединения **25** и **26** с достаточно хорошими выходами (схема 6).

[3+3]-Циклоконденсация 3-нитрохромона (**27**) с 3-диметиламиноанилином (**3**) в присутствии триметил-

Схема 5

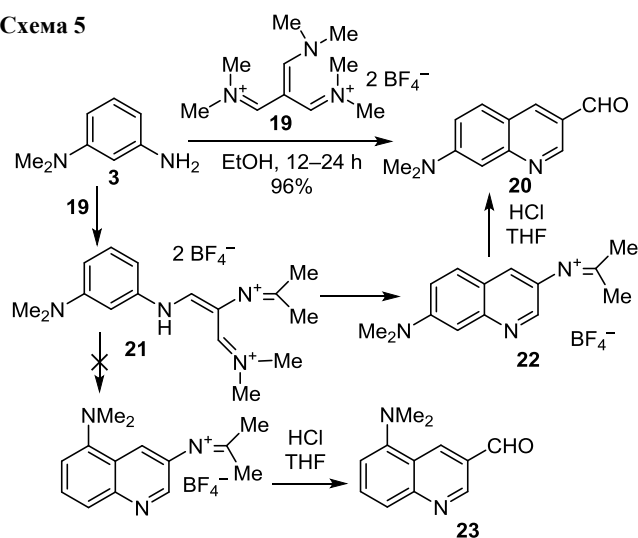
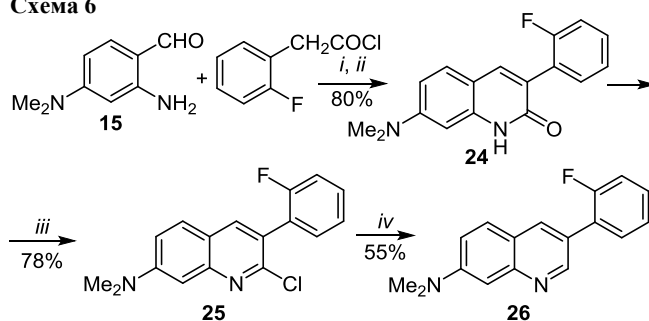


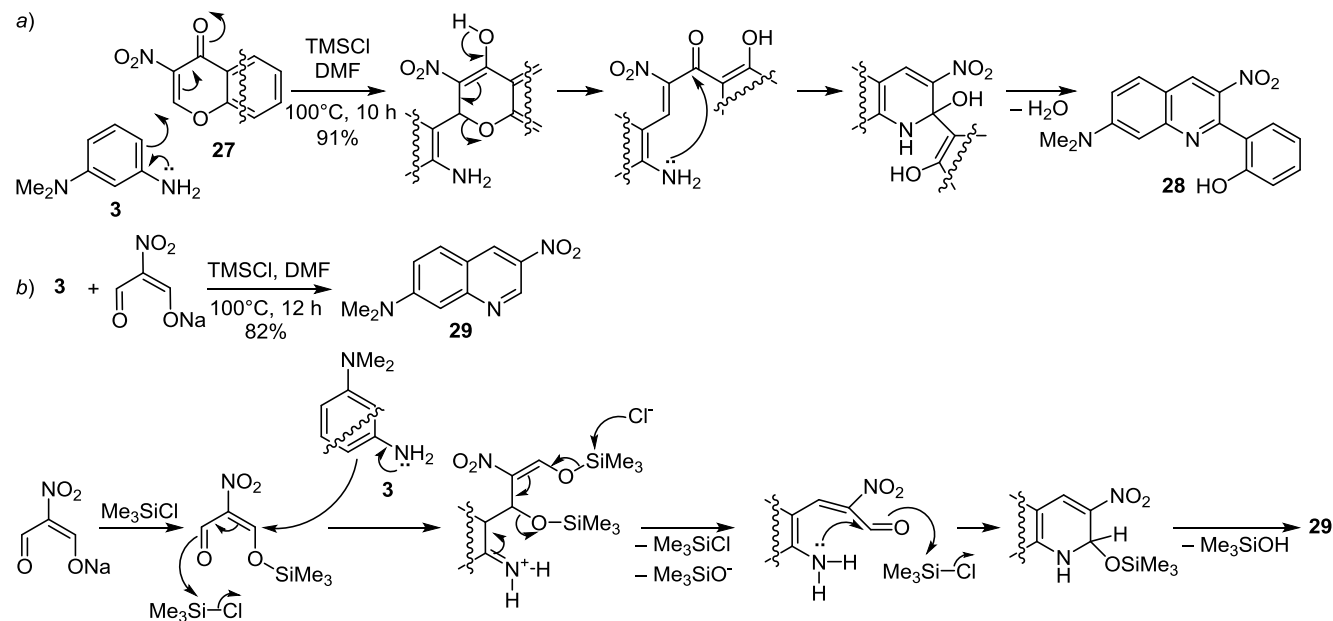
Схема 6



i: Et₃N, DMF, Δ, 2 h; *ii*: K₂CO₃, DMF, 90°C, 4 h; *iii*: POCl₃, Δ, 3 h; *iv*: Zn, AcOH, H₂O, 75°C, 1 h

силхлорида приводит к 7-диметиламино-3-нитро-2-(2-гидроксифенил)хинолину (**28**) с высоким выходом. Предполагаемый механизм реакции показан на схеме 7a.³⁰ На схеме 7b представлен в чем-то похожий синтез 7-диметил-3-нитроаминохинолина из анилина **3** и натриевой соли нитромалонового альдегида.³¹

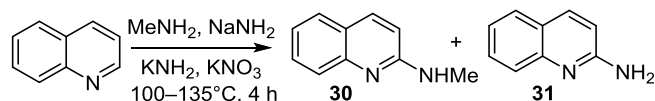
Схема 7



1.2. Прямое аминирование хинолинов

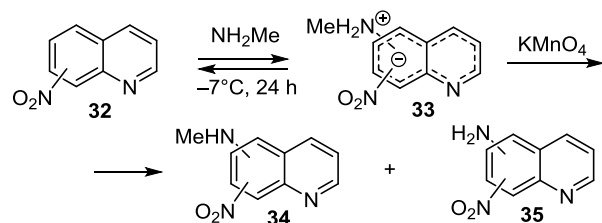
Как сообщал Бергстром еще в 1946 г.,³² хинолин подвергается окислительному аминированию метиламином в условиях модифицированной реакции Чичибабина. Так, при нагревании в автоклаве смеси хинолина, избытка метиламина, нитрата калия и эвтектики $\text{NaNH}_2/\text{KNH}_2$ был получен 2-метиламинохинолин **30** с выходом 26%. По-видимому, нуклеофилом в данном случае выступает образующийся *in situ* метиламид-анион MeNH^- . Позднее³³ результаты этого опыта были существенно уточнены. Оказалось, что в данных условиях, помимо соединения **30**, образуется 2-аминохинолин **31**, причем соотношение **30:31** составляет 23:77 (схема 8). Считается, что реакции этого типа протекают через промежуточное образование σ -комплекса, который под действием окислителя (в данном случае нитрат-аниона) ароматизируется с отщеплением гидрид-иона.^{2,34,35} В то же время получить аналогичным способом 2-диметиламинохинолин не удалось. При действии на хинолин диметиламида калия или лития в среде метиламина, сухого Et_2O или толуола хинолин в реакцию не вступал.³⁶

Схема 8



Прямое введение аминогруппы с помощью нуклеофильного замещения водорода возможно в любой из циклов хинолина при его активации нитрогруппой (схема 9). Лучшим окислителем для элиминирования гидрид-иона из σ -комплекса **33** в этом случае признан KMnO_4 .^{34,35} При использовании в качестве нуклеофила метиламина, который служит также и растворителем, реакция протекает уже при -7°C . Как правило, замещается водородный атом, находящийся в *орто*-положении к группе NO_2 , но иногда процесс протекает по *пара*-положению или даже с замещением нитрогруппы (2-нитрохинолин). Выходы могут достигать 77%, хотя чаще они заметно ниже (табл. 1).³⁷ Таким способом были получены 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-метиламинонитрохинолины, а также 5,7- и 6,8-бис(метиламино)нитрохинолины **34**. В качестве побочных продуктов иногда образуются аминонитрохинолины **35**,

Схема 9

Таблица 1. Окислительное метиламинирование нитрохинолинов **32** (схема 9)

Положение нитрогруппы в хинолине 32	Продукт реакции и его выход			
	34	Выход, %	35	Выход, %
2- NO_2	2-NHMe	75	–	–
3- NO_2	3- NO_2 -4-NHMe	77	3- NO_2 -4- NH_2	6
5- NO_2	5- NO_2 -6-NHMe	25	5- NO_2 -6- NH_2	5
5- NO_2	5- NO_2 -8-NHMe	21	5- NO_2 -8- NH_2	4
5- NO_2	5- NO_2 -6,8-(NHMe) ₂	29	–	–
6- NO_2	6- NO_2 -5-NHMe	61	6- NO_2 -5- NHMe	5
7- NO_2	7- NO_2 -8-NHMe	54	7- NO_2 -8- NH_2	7
8- NO_2	8- NO_2 -5-NHMe	14	8- NO_2 -5- NH_2	4
8- NO_2	8- NO_2 -7-NHMe	31	8- NO_2 -7- NH_2	5
5,7-(NO_2) ₂	5,7-(NO_2) ₂ -8-NHMe	8	–	–
5,7-(NO_2) ₂	5,7-(NO_2) ₂ -6,8-(NHMe) ₂	52	–	–
5,7-(NO_2) ₂	5- NO_2 -8-NHMe*	8	–	–
6,8-(NO_2) ₂	6,8-(NO_2) ₂ -5-NHMe	18	–	–
6,8-(NO_2) ₂	6,8-(NO_2) ₂ -7-NHMe	7	–	–
6,8-(NO_2) ₂	6,8-(NO_2) ₂ -5,7-(NHMe) ₂	32	–	–

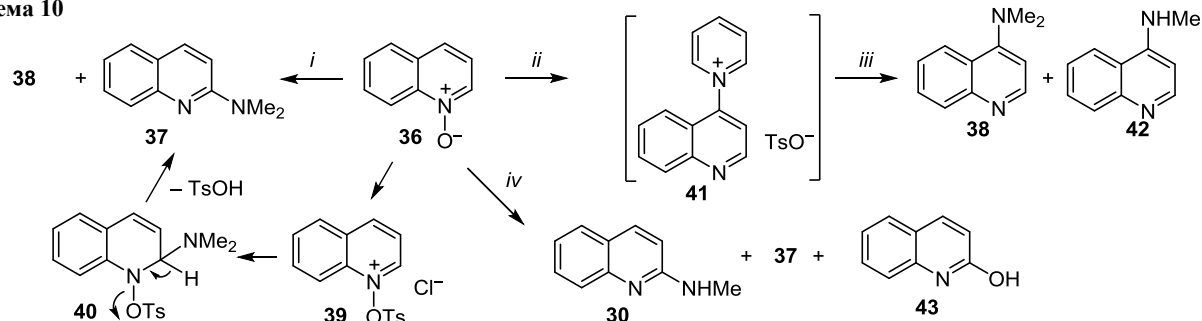
*Группа 7- NO_2 замещается на водород.

очевидно в результате окислительного "обгорания" метильной группы.

В работе японских авторов 1958 г. сообщалось о получении эквимолярной смеси 2- и 4-диметиламинохинолинов **37** и **38** с общим выходом 58% при кипячении свежеперегнанного *N*-оксида хинолина **36** с ДМФА в присутствии BF_3 и тозилхлорида (схема 10).³⁸ Подобные реакции, называемые иногда *кине*-замещением,^{34,35} протекают через образование солей **39**, в которых цикл активирован к присоединению нуклеофила, а уходящая группа (тозилат-анион) отщепляется от соседнего атома в виде *пара*-толуолсульфокислоты (превращение из соединения **40** в соединение **37**).

В другой модификации этого метода *N*-оксид хинолина **36** последовательно обрабатывали тозил-

Схема 10



i: HCONMe_2 , BF_3 , TsCl , Et_2O , Δ , 1.5 h; *ii*: TsCl , Py ; *iii*: $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ or $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$, Δ , 2 h; *iv*: 1) BzCl , Py ; 2) $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ or $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$, Δ , 2 h

хлоридом и пиридином, образующаяся при этом соль **41** при нагревании (150–200 °С) с $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ или $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ превращалась в 4-аминопроизводные **42** и **38** с выходами 80–82 и 17–65% соответственно. Интересно, что в случае $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ помимо 4-диметиламинохинолина **38** в качестве второго продукта образовывался также 4-метиламинохинолин **42**, выход которого в зависимости от температуры колебался от 21 до 63%. При активации хинолинового цикла в *N*-оксиде **36** вместо тозилхлорида бензоилхлоридом результаты были принципиально другими. Группы NHMe или NMe_2 становились исключительно в положении 2 гетероцикла, образуя амины **30** и **37** с выходами 58 и 54% соответственно. Кроме того, в этом случае с выходом 13–37% образовывался 2-хинолон **43** (схема 10).³⁹

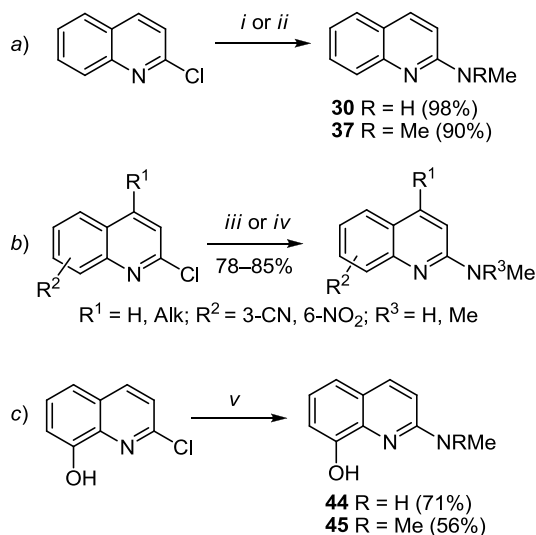
1.3. Аминодегалогенирование

Это самый распространенный способ введения диметиламино- и метиламиногрупп в хинолиновую систему.

1.3.1. 2-Хлорхинолины

Еще в 1940-е гг. было показано, что замену хлора в 2-хлорхинолине на группы NMe_2 и NHMe можно проводить при нагревании его с соответствующими аминами в запаянных ампулах (120–130 °С)³⁶ или диметиламидом лития в эфире,⁴⁰ причем выходы аминохинолинов **30** и **37** при этом превышали 90% (схема 11a). Нуклеофильное замещение хлора на метиламиногруппу (без указания деталей) использовалось для получения соединения **30** и в работе.⁴¹

Схема 11



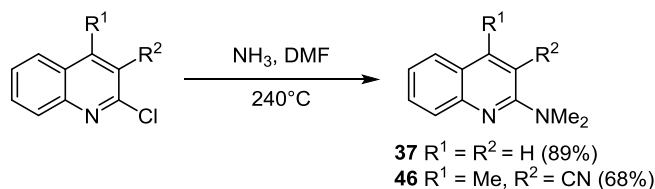
i: NHMe_2 or NH_2Me , 120–130 °С, 6 h; ii: LiNMe_2 , Et_2O , rt, 2 h;
 iii: NHMe_2 or NH_2Me , H_2O , 90 °С, 1 h; iv: NHMe_2 , MeOH , Δ ;
 v: NH_2Me or NHMe_2 , dioxane, MW, 200 °С

В более поздних работах отмечалось, что реакции 2-хлорхинолинов, содержащих 3-циано-⁴² или 6-нитрогруппу,^{43,44} с метиламином или диметиламином приводят исключительно к продуктам аминодегалогенирования, другие функциональные группы не затрагиваются (схема 11b).

Замене хлора в 2-хлор-8-гидроксихинолине на метиламино- и диметиламиногруппы, приводящему к соединениям **44**, **45**, способствует микроволновое облучение (схема 11c).⁴⁵

Источником диметиламиногрупп при замещении галогена может быть не только диметиламин, но и диметилформамид. Поскольку нуклеофильный центр в карбоксиамидах находится на атоме кислорода карбонильной группы, для образования из него *in situ* диметиламина помимо высокой температуры часто нужны вспомогательные вещества и катализаторы. Одно из решений этого вопроса – действие на 2-хлорхинолины смеси ДМФА и NH_3 , которые пропускают через реактор непрерывного потока из нержавеющей стали при 240 °С. В результате переамидирования аммиак вытесняет диметиламин, что обеспечивает хорошие выходы 2-диметиламинохинолинов **37**, **46** (схема 12).⁴⁶

Схема 12



2-Диметиламинохинолин **37** с выходом 93% образуется при аминировании 2-хлорхинолина диметиламином по Бухвальду–Хартвигу.⁴⁷ Реакция осуществлялась в присутствии $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ или $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ и *P,N*-замещенных *орто*-фениленовых лигандов.

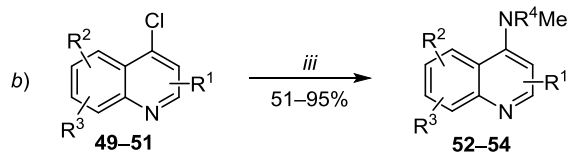
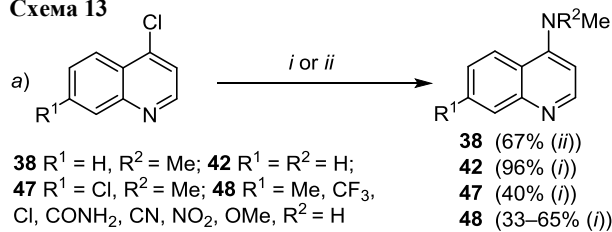
1.3.2. 4-Хлорхинолины

Атом хлора в 4-хлорхинолинах замещается достаточно легко. Так, при нагревании 4-хлорхинолина с избытком метиламина в запаянной ампуле³⁶ образуется 4-метиламинохинолин **42** с выходом 96%. Позже этот способ был распространен на серию 7-замещенных хинолинов,^{41,48,49} при этом помимо метиламина применяли и диметиламин; выходы аминов **47**, **48** умеренные (33–65%). Реакцию 4-хлорхинолина с диметиламином осуществляли также при нагревании компонентов в феноле,⁵⁰ выход 4-диметиламинохинолина **38** составил 67% (схема 13a).

Описано аминодегалогенирование 4-хлорхинолинов, содержащих 5-нитро- (соединение **49**),^{7,51} 6-нитро- (соединение **50**)^{52,53} или 3-алкил(гетарил)сульфанил-группы (соединения **51**),⁵⁴ метиламином или диметиламином в запаянной ампуле или автоклаве с образованием 4-метиламино- или 4-диметиламинохинолинов **52–54** (схема 13b).

В метоксихлорхинолинах возможно замещение как галогена, так и метоксигруппы. Так, реакция 6,7-диметокси-4-хлорхинолина (**55**) с диметиламином при нагревании в ДМФА дает исключительно 4-диметиламино-6,7-диметоксихинолин (**57**) (схема 14a).⁵⁵ В близких условиях замещается на группу NMe_2 только атом хлора в 8-метокси-4-хлорхинолине (**56**).⁵⁶ Схема 14b иллюстрирует случай, когда реакция аминодегалогени-

Схема 13



49, 52 R¹ = 2-Me, R² = 5-NO₂, R³ = 8-Me; **50, 53** R¹ = Pr, R² = 6-NO₂, R³ = H; **51, 54** R¹ = 3-SMe, 3-[(3-SMe)-quinolin-4-yl-sulfanyl], 3-S(O)Me, R² = R³ = H; **52** R⁴ = Me; **53, 54** R⁴ = H, Me

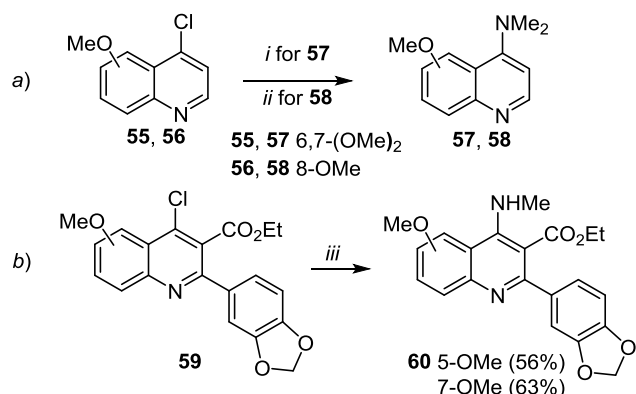
i: H₂NMe or HNMe₂, 90–100°C, 12 h; *ii*: HNMe₂, PhOH, 180°C, 3 h
iii: NHMe₂ or NH₂Me, MeOH or EtOH, 140–160°C

генирования не затрагивает даже таких чувствительных к нуклеофилам групп, как этоксикарбонил.⁵⁷ Образующиеся из соединения **59** амины **60** исследовались на антималярийную активность.

В то же время обработка метоксипроизводных 2-метил-5-нитро-4-хлорхинолина **61**, **62** спиртовым раствором диметиламина приводит к замещению не только атома хлора, но и метоксигруппы (схема 15).⁸ На направление реакции существенно влияет строение субстрата и температура (см. также схемы 22 и 26). Так, в 6-метоксипроизводном **61** замещение атома хлора и метоксила проходит уже при комнатной температуре, что приводит к единственному продукту – соединению **66**. Метоксигруппа в 8-метоксихинолине **62** менее подвижна, и в зависимости от температуры образуется или смесь 4-диметиламино- и 4,8-бис-(диметиламино)производных **64** и **67**, или исключительно диамин **67**. 2-Метил-6,8-диметокси-5-нитро-4-хлорхинолин **63** реагирует с диметиламином только при нагревании, образуя продукт моноаминирования **65** (схема 15, табл. 2).

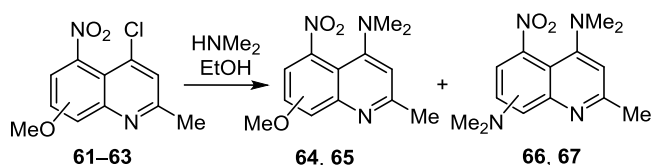
Как и в случае 2-хлорхинолинов (схема 12), атом хлора в 4-хлорхинолинах замещается при нагревании с

Схема 14



i: HNMe₂, DMF, 145–150°C, 35 min; *ii*: HNMe₂, H₂O, 130°C, 16 h
iii: 2 N NH₂Me in THF, 85°C, 30 min

Схема 15

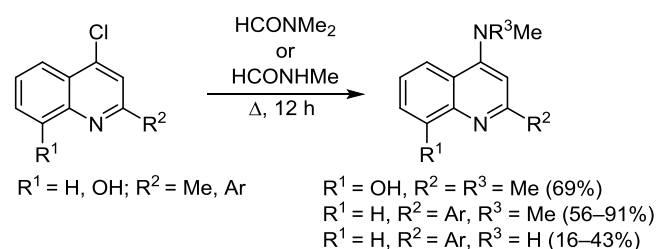


61 6-OMe; **62, 64** 8-OMe; **63, 65** 6,8-(OMe)₂; **66** 6-NMe₂; **67** 8-NMe₂

Таблица 2. Условия реакций и выходы аминохинолинов **64–67**

Субстрат	Условия	Продукт (выход, %)
61	комн. т., 336 ч	66 (30)
62	комн. т., 480 ч	64 (37) 67 (18)
	120–125 °C, 7 ч	67 (38)
63	140–145 °C, 3 ч	65 (40)

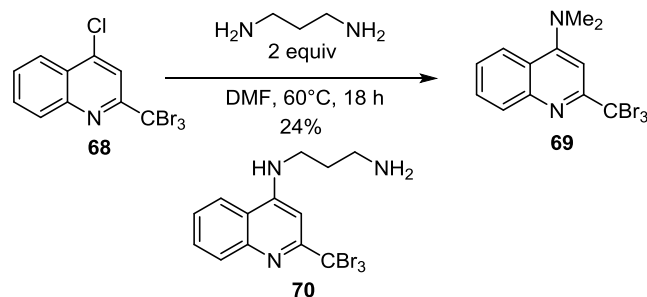
Схема 16



амидными растворителями, при этом реакция в ДМФА⁵⁸ протекает легче, чем в *N*-метилформамиде⁵⁹ (схема 16).

Следует, однако, иметь в виду, что при проведении реакции в ДМФА последний может конкурировать с другими присутствующими в смеси нуклеофилами. Например, при обработке 2-трибромметил-4-хлорхинолина (**68**) 1,3-диаминопропаном вместо ожидаемого диамина **70** был выделен 4-диметиламино-2-трибромметилхинолин (**69**) (схема 17).⁶⁰

Схема 17

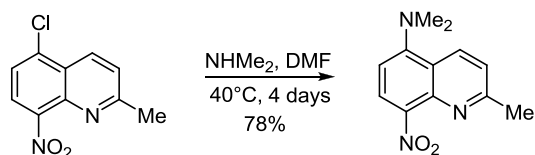


В уже цитированной работе⁴⁶ по аминодегалогенированию 2-хлорхинолинов методика с использованием реактора непрерывного потока была распространена на 4-хлорхинолины – выходы 4-диметиламинохинолинов достигали 82%.

1.3.3. 5- и 6-Хлорхинолины

Хлор в положении 5 хинолинового цикла менее подвижен, чем в положениях 2 и 4, однако, как видно по схеме 18, подвергается аминодегалогенированию при

Схема 18



активации электроакцепторной группой, например NO_2 .⁶¹

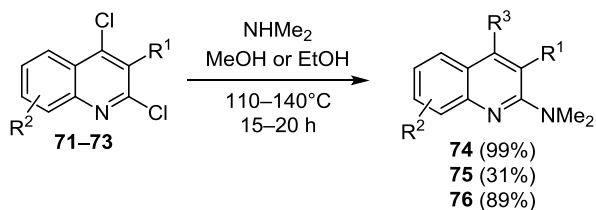
6-Метиламинохинолин может быть получен с выходом 91–99% при аминировании 6-хлорхинолина по Бухвальду–Хартвигу в присутствии палладиевых или никелевых катализаторов и фосфиновых лигандов.^{62–64}

Мы не нашли в литературе примеров замещения атома хлора на аминогруппы в 7- и 8-хлорхинолинах, хотя имеются сведения о замене других галогенов (см. раздел 1.3.5.).

1.3.4. 2,4-Дихлорхинолины

Сведения об относительной подвижности атомов хлора в 2,4-дихлорхинолинах разноречивы, хотя чаще упоминается большая активность хлора в положении 2. Так, если в случае дихлоридов **71**⁶⁵ и **72**⁸ при действии избытка диметиламина замещаются оба галогена с образованием диаминов **74**, **75**, то 3-метилпроизводное **73** даже с 15-кратным избытком диметиламина образует продукт замещения только по положению 2 – соединение **76**⁶⁵ (схема 19).

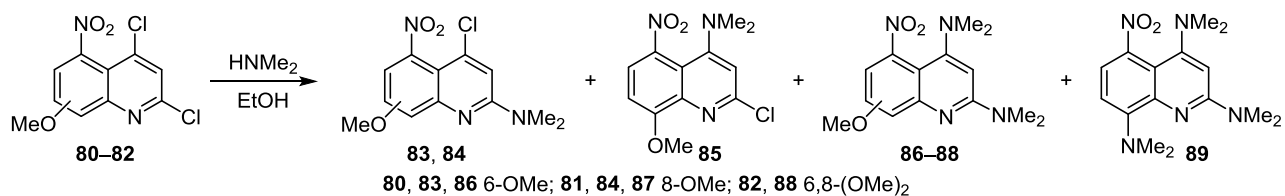
Схема 19



71, **74** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 7\text{-NMe}_2$; **72**, **75** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 5\text{-NH}_2$ и 8-OMe ;
73, **76** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 7\text{-NMe}_2$; **74**, **75** $\text{R}^3 = \text{NMe}_2$; **76** $\text{R}^3 = \text{Cl}$

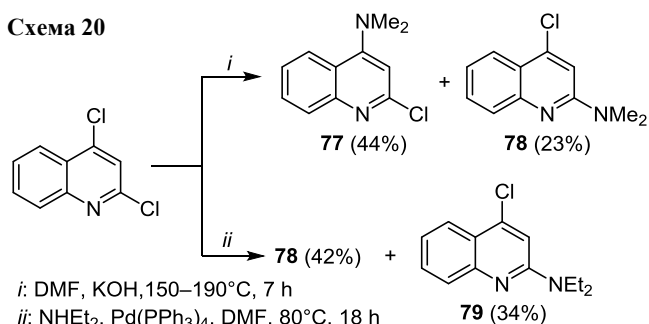
При использовании ДМФА в качестве источника группы NMe_2 из 2,4-дихлорхинолина была получена смесь 4-диметиламино-2-хлорхинолина **77** и 2-диметиламино-4-хлорхинолина (**78**) с преобладанием первого (схема 20).⁶⁶ Интересно, что при обработке 2,4-дихлорхинолина диэтиламином в ДМФА в присутствии тетраakis(трифенилфосфин)палладия ожидаемого 2-диэтиламинопроизводного **79** образуется меньше, чем 2-диметиламино-4-хлорхинолина (**78**).⁶⁷ Это может быть результатом переамидирования ДМФА диэтиламином и дальнейшего конкурентного участия в

Схема 22



80, **83**, **86** 6-OMe; **81**, **84**, **87** 8-OMe; **82**, **88** 6,8-(OMe)₂

Схема 20



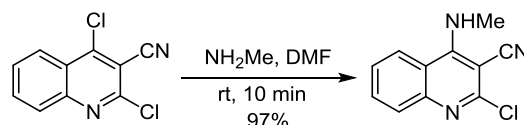
i: DMF, KOH, 150–190°C, 7 h

ii: NHEt_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, 80°C, 18 h

аминодехлорировании более активного диметиламина. Продукт замещения двух атомов хлора в этой реакции не зафиксирован.

Если 2,4-дихлорхинолин содержит в положении 3 электроакцепторный заместитель, например цианогруппу, замещение хлора в положении 4 становится доминирующим (схема 21).⁶⁸ Причина этого заключается в том, что у связи $\text{C}(3)\text{--C}(4)$ в хинолинах существенно большая π -компонента, чем у связи $\text{C}(2)\text{--C}(3)$. В результате активирующее действие заместителя в положении 3 сказывается на положении 4 сильнее, чем на положении 2.

Схема 21



Метоксипроизводные 5-нитро-2,4-дихлорхинолина **80–82** в зависимости от положения метоксигруппы и условий реакции образуют продукты монозамещения одного из атомов хлора – соединения **83–85**, продукты дизамещения атомов хлора – соединения **86–88**, или продукт замещения как обоих атомов хлора, так и метоксигруппы – соединение **89** (схема 22, табл. 3).⁶⁹

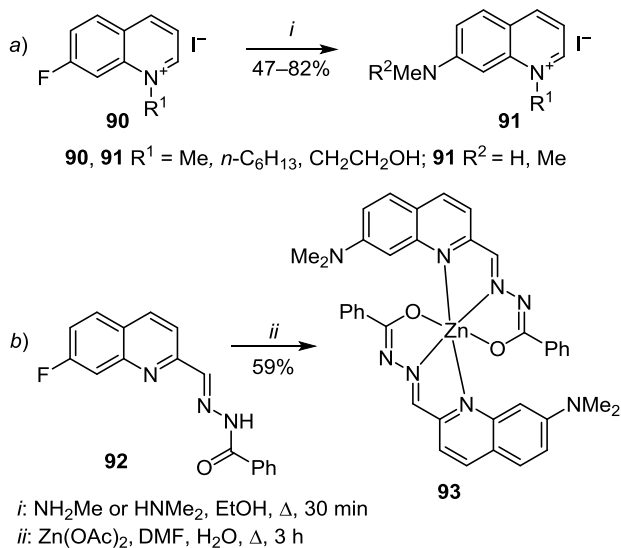
Таблица 3. Условия синтеза и выходы аминихинолинов **83–89**

Субстрат	Условия	Продукт (выход, %)	
80	комн. т., 144 ч	83 (44)	86 (32)
	90–95 °C, 4 ч	83 (20)	86 (68)
81	комн. т., 72 ч	84 (10)	85 (64)
	110–120 °C, 3 ч		87 (46)
	140–145 °C, 2 ч	87 (30)	89 (30)
	140–145 °C, 7 ч	87 (11)	89 (57)
82	140–145 °C, 3 ч	88 (13)	

1.3.5. Фтор-, бром- и иодхинолины

Хотя связанный с ароматическим циклом атом фтора, как известно, легче других галогенов подвергается нуклеофильному замещению, меньшая доступность фторидов делает их использование в этом направлении относительно редким. Описано получение солей 7-метиламино- и 7-диметиламинохинолина **91** из фторидов **90** с достаточно хорошими выходами (схема 23a).¹³ Позднее те же авторы несколько изменили методику за счет добавления в реакционную смесь триэтиламина, очевидно, для связывания выделяющегося фтористого водорода.⁷⁰

Схема 23



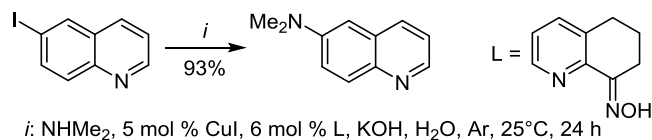
Замещения фтора в 8-фторхинолин-2-карбальдегиде при нагревании с диметиламином не происходит, но при введении в положение 6 дополнительных акцепторов (I, Br, CN) реакция идет с хорошими выходами (65–85%).⁷¹ Попытка получения цинкового комплекса из 2-бензоилгидразона **92** на основе 7-фторхинолина привела к замещению фтора на диметиламиногруппу, в результате чего был выделен комплекс **93** (схема 23b).⁷²

Атом брома в 2-бромхинолине также замещается на группу NMe₂ при нагревании с аммиаком и ДМФА в стальном реакторе (выход 77%), но реакция протекает в более жестких условиях, чем для 2-хлорхинолина.⁴⁶

Отмечалось, что 6-метиламинохинолин образуется не только из 6-хлор-, но и из 6-бромхинолина в реакции Бухвальда–Хартвига.⁶³

Описано аминирование 6-иодхинолина диметиламином, катализируемое иодидом меди(I) в присутствии лиганда (8-оксимино-5,6,7,8-тетрагидрохинолина).⁷³ Выход 6-диметиламинохинолина составил 93% (схема 24).

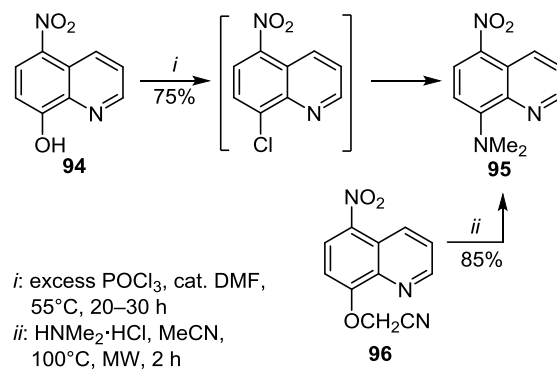
Схема 24



1.4. Замещение других групп

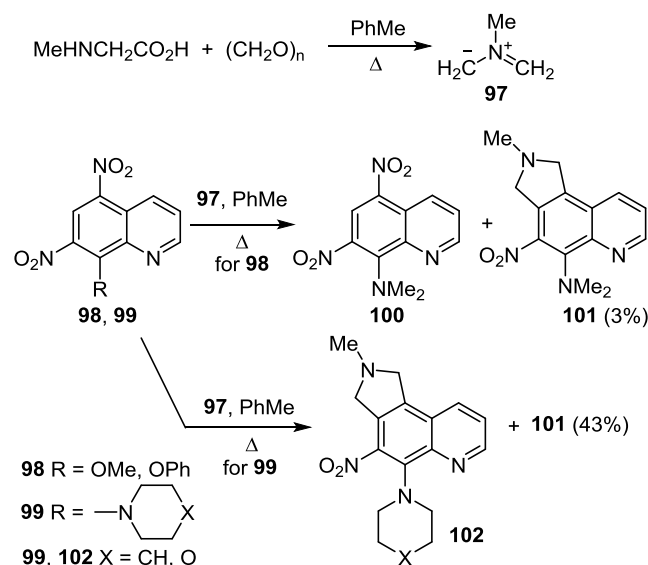
При обработке 8-гидрокси-5-нитрохинолина **94** смесью POCl₃–ДМФА образуется 8-диметиламинопроизводное **95** с выходом 75%.⁷⁴ Очевидно, реакция протекает с образованием 5-нитро-8-хлорхинолина в качестве интермедиата (схема 25). Амин **95** был синтезирован и посредством нуклеофильного замещения 8-циано-метоксигруппы в соединении **96** при действии HNMe₂·HCl в ацетонитриле при содействии микроволнового облучения.⁷⁵

Схема 25



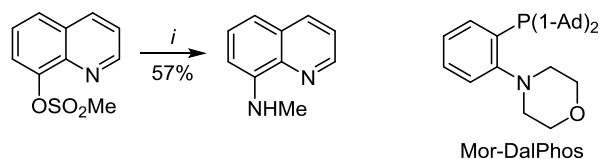
Активированные 8-метокси- и 8-феноксигруппы в соединениях **98** замещаются на группу NMe₂ при действии *N*-метилазOMETИНИЛИДА **97**, генерируемого из саркозина и параформа (схема 26).⁷⁶ Сообщается без указания выхода, что продукт **100** – основной в этой реакции. Минорный продукт **101** образуется в результате [3+2]-циклоприсоединения илИДА по связи C(5)–C(6) хинолинового цикла с последующим элиминированием азотистой кислоты. В 8-пиперидино- и 8-морфолинопроизводных **99** реакция циклоприсоединения становится доминирующей, а замещение вторичных аминогрупп протекает не полностью. Авторы отмечают, что соотношение продуктов **101** и **102** равно 1:1.

Схема 26



Аминирование 8-хинолинилмесилата метиламином по Бухвальду–Хартвигу протекает с выходом 57% (схема 27).⁷⁷

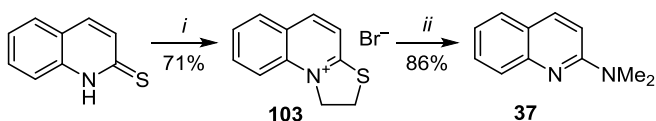
Схема 27



i: NH₂Me, 2 mol % [Pd(cinnamyl)Cl]₂, 6 mol % Mor-DalPhos, *t*-BuOH, dioxane, K₃PO₄, 110°C, 16–20 h

Для замены тиогруппы в 2-хинолонтионе его предварительно переводят в тиазолиниевую соль **103**. Это активирует последующее нуклеофильное замещение под действием диметиламина, что приводит к образованию 2-диметиламинохинолина **37** с высоким выходом (схема 28).⁷⁸

Схема 28

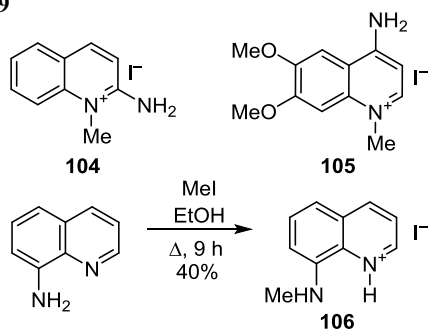


i: BrCH₂CH₂Br, DMF, rt, 72 h; *ii*: NHMe₂, DMSO, 50°C

1.5. Алкилирование аминохинолинов

В отсутствие основания 2- и 4-аминохинолины реагируют с алкилгалогенидами исключительно по атому азота цикла, образуя соли **104**⁷⁹ и **105**.⁵⁵ Напротив, в 8-аминохинолине, по-видимому, из-за пространственных помех в тех же условиях алкилируется аминогруппа с образованием соли **106** (схема 29).^{79,80}

Схема 29

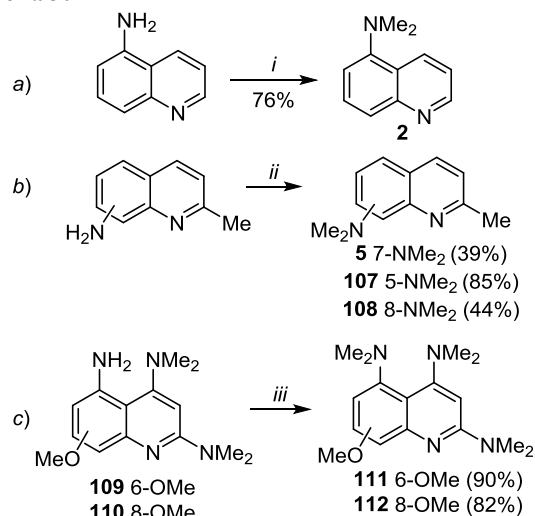


В присутствии таких оснований как NaNH₂, NaN, KN, Na₂CO₃ или K₂CO₃ аминохинолины метилируются по аминогруппе, образуя моно- или диметиламинопроизводные. Так, 5-аминохинолин был превращен в 5-диметиламинохинолин (**2**) с выходом 76% (схема 30a).⁵¹

5-, 7- и 8-Диметиламино-2-метилхинолины **5**,⁸¹ **107** и **108**¹⁹ получены аналогично из соответствующих аминохинолинов в системе ДМФА–NaN (схема 30b).

Метилирование аминов **109** и **110** избытком диметилсульфата в присутствии соды в водно-метанольном растворе привело к образованию с высокими выходами

Схема 30



i: 1) 2 equiv NaNH₂, liq. NH₃, 5 min; 2) 2 equiv MeI, 1 h
ii: 1) NaN, DMF, rt, 1–3 h; 2) MeI, rt, overnight

iii: 4 equiv Me₂SO₄, Na₂CO₃·10H₂O, MeOH, H₂O, rt, 72–96 h

6(8)-метокси-2,4,5-трис(диметиламино)хинолинов **111**, **112** – производных хинолиновой протонной губки (см. раздел 4.2.) (схема 30c).^{8,69}

В ряде случаев исчерпывающее алкилирование аминогруппы в хинолинах по тем или иным причинам затруднено. Например, 6-амино-2-хлорхинолин при действии иодметана в ДМФА в присутствии K₂CO₃ дает смесь продуктов моно- (соединение **113**) и диметилирования (соединение **114**).⁸² Авторы не приводят их соотношения, но отмечают, что выход хинолина **114** возрастает при постепенном добавлении в реакционную смесь дополнительных порций MeI (схема 31a).

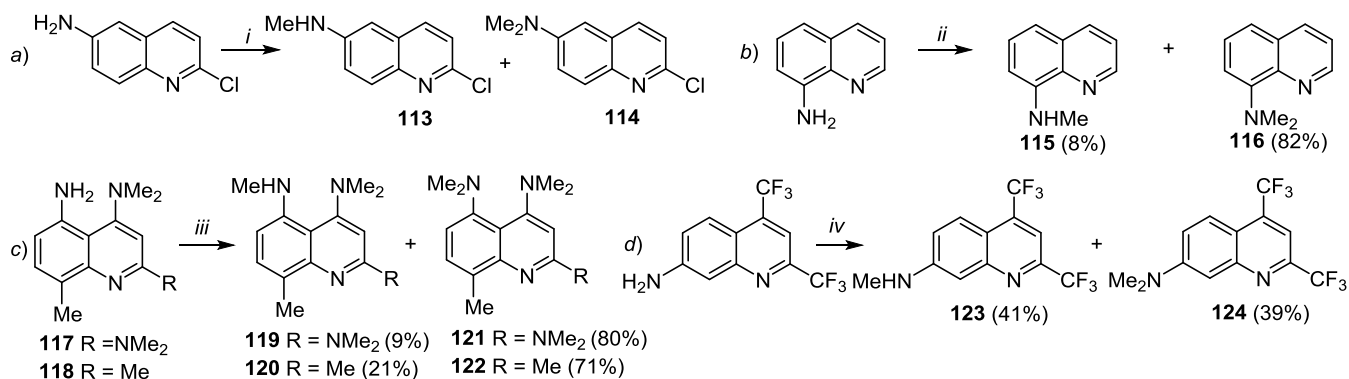
В случае 8-аминохинолина при использовании большого избытка гидрида натрия и диметилсульфата выход 8-диметиламинопроизводного **116** достигает 82%, хотя и в этом случае небольшое количество (8%) продукта монометилирования **115** все еще остается в конечной смеси (схема 31b).⁸³

При обработке аминов **117** и **118** избытком диметилсульфата в водном метаноле в присутствии карбоната натрия, наряду с продуктами диметилирования **121** и **122** (80 и 71%), неизменно выделяется некоторое количество монометилированных соединений **119**, **120** (схема 31c).^{7,51}

2,4-Бис(трифторметил)-7-аминохинолин даже при действии большого избытка MeI в присутствии K₂CO₃ в ацетонитриле образует смесь продуктов моно- и диметилирования **123**, **124** в соотношении 1:1 (схема 31d).⁸⁴

3-Аминохинолин в присутствии KN и пятикратного избытка MeI образует только 3-метиламинохинолин **125** с выходом 32% (схема 32a).⁸⁵ 8-Амино-2-(бензимидазол-2-ил)хинолин (**126**) с большим избытком MeI в системе KOH–ацетон также подвергается монометилированию по группе NH₂ и, независимо от этого, по группе NH имидазольного цикла, образуя соединение **127** (схема 32b).⁸⁶

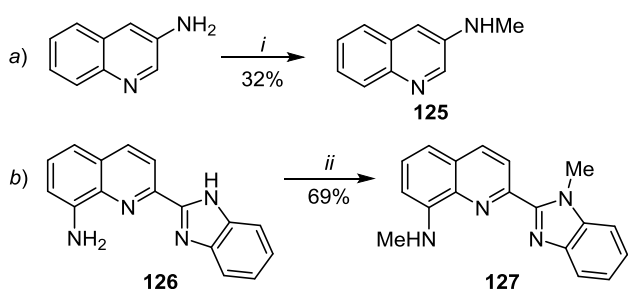
Схема 31



i: MeI, K₂CO₃, DMF, 70°C; *ii*: 1) 22 equiv NaH, THF, 2) 10 equiv Me₂SO₄, 75°C, 24 h;

iii: 4 equiv Me₂SO₄, Na₂CO₃·10H₂O, MeOH, H₂O, rt, 96 h; *iv*: 10 equiv MeI, K₂CO₃, MeCN, 60°C, 20 h

Схема 32



i: 1) 2 equiv KH, THF, 0°C, 30 min, 2) 5.2 equiv MeI, THF, rt, 10 h

ii: 6 equiv MeI, KOH, Me₂CO, rt, 24 h

Помимо приведенных выше методов метилирования аминохинолинов в литературе описан и ряд нетрадиционных подходов. Согласно патенту,⁸⁷ 5-аминохинолин метилируется в ортофосфорной кислоте метанолом с образованием 5-диметиламинохинолина **2** с выходом 57%. 8-Аминохинолин алкилировали избытком триметилфосфата с последующей обработкой щелочью. Выход 8-диметиламинохинолина (**116**) – 69%.⁸⁸ Описано селективное монометилирование 3- и 8-аминохинолинов метилбороновой кислотой до аминов **115** и **125** в присутствии ацетата меди (схема 33).⁸⁹

Схема 33

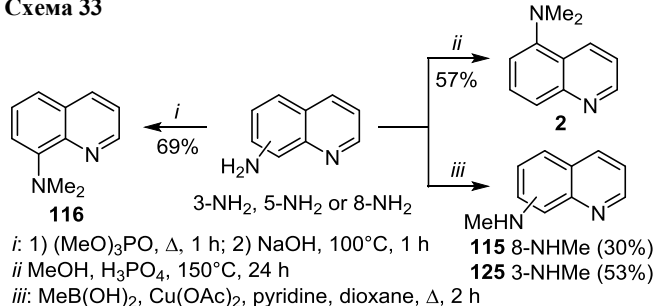
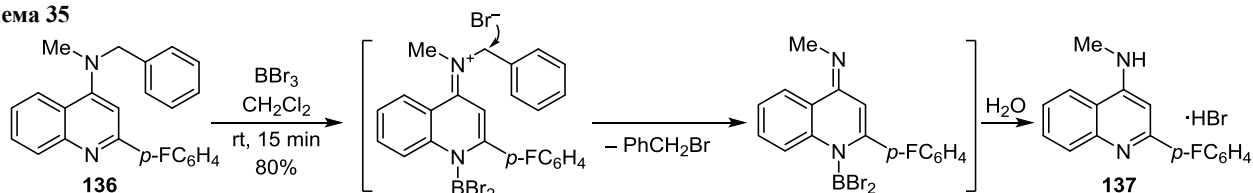


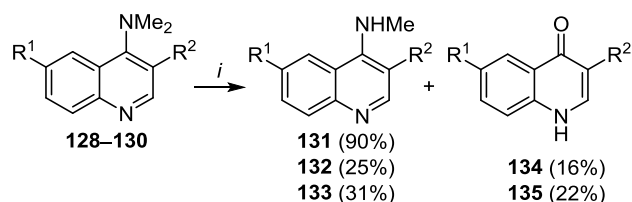
Схема 35



1.6. Другие способы

Почти все другие известные способы получения диметиламино- и метиламинохинолинов представляют собой различные варианты деметилирования, дебензилирования или переаминирования третичной аминогруппы в хинолинах. Например, 4-диметиламиногруппа в соединении **128**, сопряженная сразу с тремя электроноакцепторными группами (эндоциклическим атомом азота, 6-NO₂ и 3-S(O)Me), легко подвергается трансаминированию при действии метиламина с образованием соединения **131** с высоким выходом. Уменьшение числа акцепторных групп в соединениях **129**, **130** приводит к существенному падению выхода продуктов переаминирования **132**, **133** и сопровождается гидролизом до 4-хинолонов **134** и **135** (схема 34).⁵⁴

Схема 34



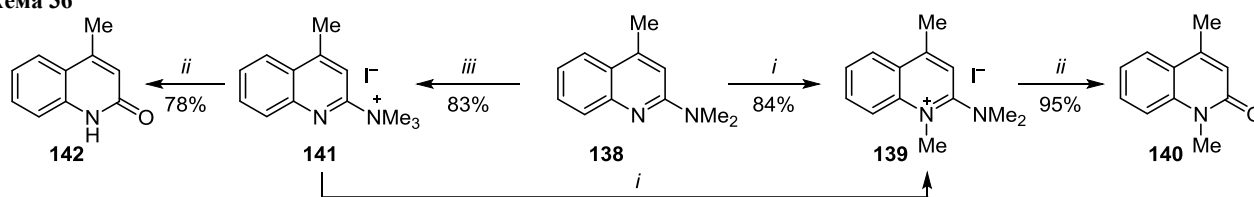
128, **130** R¹ = NO₂, R² = S(O)Me

129, **132**, **134** R¹ = H, R² = S(O)Me

130, **133**, **135** R¹ = NO₂, R² = SMe *i*: NH₂Me, MeOH, 140–150°C

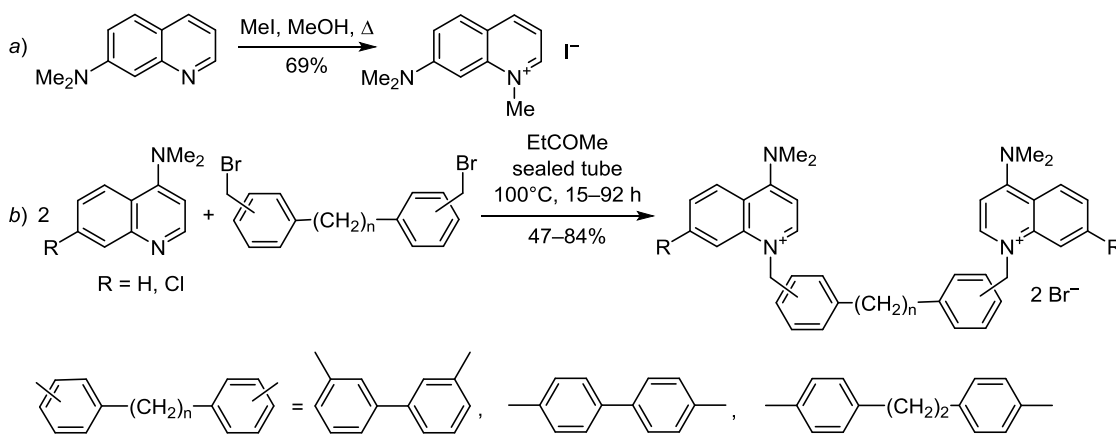
Действие трехбромистого бора на амин **136** приводит к дебензилированию и образованию 4-метиламинопроизводного **137**. Подобная реакция описана также для *N*-бензил-*N*-метилхинолин-2-амина, однако она требует большего времени (25 ч) и выход падает до 54%. Предполагаемый механизм процесса показан на схеме 35.⁹⁰

Схема 36



i: MeI, 100°C, sealed tube, 24 h; *ii*: NaOH, Δ, 4 h; *iii*: excess MeI, Δ, 48 h

Схема 37

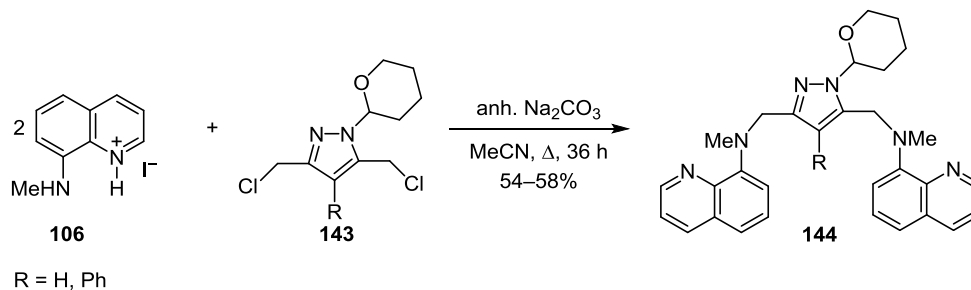


2. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

2.1. Кватернизация

Диметиламинохинолины теоретически могут подвергаться кватернизации алкилгалогенидами (обычно использовался иодистый метил) как по азатруппе, так и по группе NMe₂. Так, английским химикам удалось при действии избытка MeI на 2-диметиламинохинолин (37) в бензоле при 20 °C и выдерживании смеси в течение 30 сут получить в качестве основного продукта иодид N,N,N-триметилхинолин-2-аминия, хотя при 100 °C образовывался только иодид 2-диметиламино-1-метилхинолиния.⁹¹ Эти данные свидетельствуют о том, что аммонийная соль – кинетический продукт, который при высокой температуре переходит в термодинамически более устойчивую хинолиниевую соль. Другой пример такого рода показан на схеме 36 для 2-диметиламино-4-метилхинолина (138).⁹² Доказательством образования двух солей 139 и 141 служил их гидролиз до легко разделяемых и идентифицируемых хинолонов 140 и 142.

Схема 38



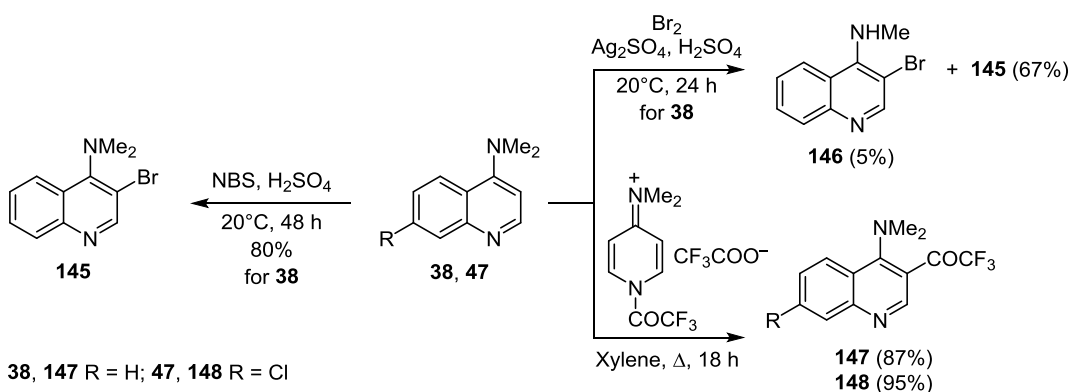
В большинстве других случаев, включая достаточно сложные алкилирующие агенты, реакции диметиламинохинолинов с алкилгалогенидами протекают по эндоциклическому атому азота (схема 37a,b).^{13,48}

Алкилирование иодида 8-(метиламино)хинолиния 106 производным 3,5-бис(хлорметил)пиразола 143 в присутствии соды протекает по метиламиногруппам с образованием соединения 144 (схема 38).^{80,93}

2.2. Электрофильное замещение

Реакции электрофильного замещения в диметиламинохинолинах обычно идут по тому циклу, в котором находится диметиламиногруппа. Так, бромирование 4-диметиламинохинолина (38) N-бромсукцинимидом (NBS) в конц. H₂SO₄ протекает по положению 3 с образованием соединения 145.⁵¹ При замене NBS системой Br₂–Ag₂SO₄ бромирование сопровождается частичным деметилированием с образованием смеси соединений 145 и 146 (схема 39). Ацилирование амина 38 или хлорида 47 трифторацетатом 1-трифторацетил-4-диметиламинопиридиния, генерируемым *in situ* из

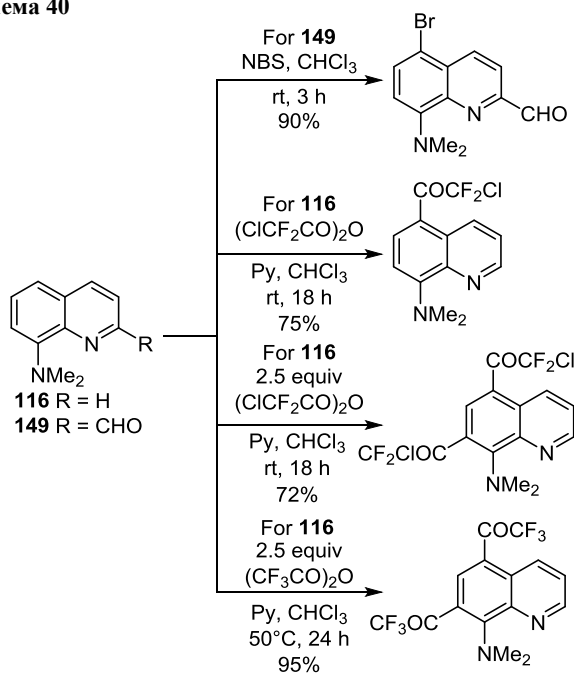
Схема 39



4-диметиламинопиридина (DMAP) и трифторуксусного ангидрида, также идет только по положению 3.^{94,95}

Исключительно по положению 5 протекает бромирование 8-диметиламинохинолин-2-карбальдегида (**149**) NBS в хлороформе⁷¹ и ацилирование 8-диметиламинохинолина (**116**) эквимолярным количеством дифторхлоруксусного ангидрида.⁸⁸ Действие на амин **116** избытка трифторуксусного⁹⁶ или дифторхлоруксусного ангидрида⁹⁷ приводит к продуктам 5,7-диацилирования (схема 40).

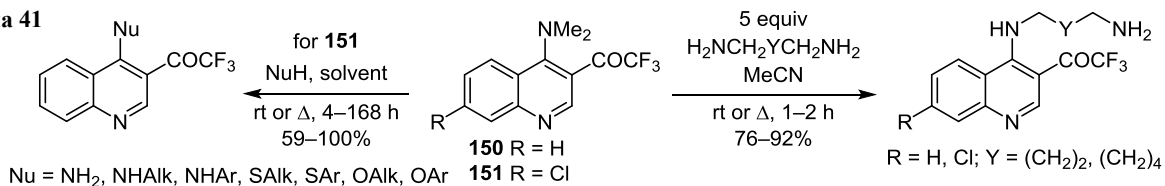
Схема 40



2.3. Нуклеофильное замещение групп NMe₂ и NHMe

Находящиеся в электронодефицитном положении 4 хинолина группы NMe₂ и NHMe способны подвергаться нуклеофильному замещению. Дополнительное содействие оказывают электроноакцепторные группы

Схема 41

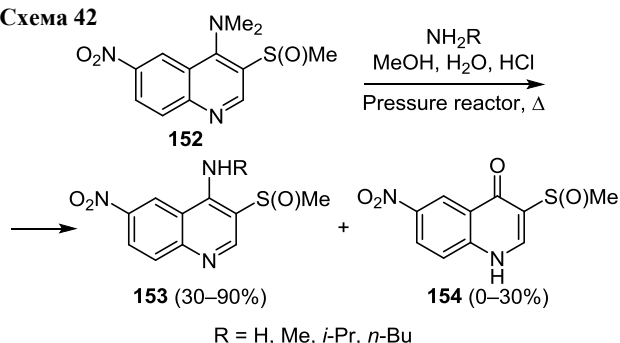


типа COCF₃, CN, NO₂ и т. д. При этом реакции протекают с высокими выходами и региоселективно.

Например, в 4-диметиламино-3-трифторацетил-7-хлорхинолине (**151**) в реакции с алифатическими диаминами замещается группа 4-NMe₂, но не атом хлора в положении 7 (схема 41).⁹⁴ Для хинолина **150** реакция с широким кругом нуклеофилов протекает аналогично.^{94,95}

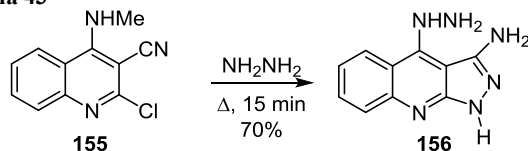
Переаминирование 4-диметиламинохинолина **152** даже при дополнительной активации сульфоксидной и нитрогруппами требует использования автоклава.⁵⁴ Кроме соответствующего амина **153**, в качестве второго продукта иногда образовывался 4-хинолон **154** (схема 42), очевидно, в результате кислотно-катализируемого гидролиза аминокетильной группы в исходном или конечном амине.

Схема 42



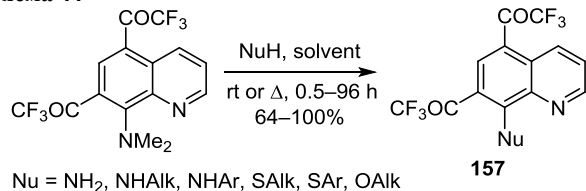
В хинолине **155** при нагревании с избытком гидразингидрата замещается как метиламиногруппа, так и атом хлора с дальнейшей циклизацией в 3-аминопиразоло[4,5-*b*]хинолин **156** (схема 43).⁶⁸

Схема 43



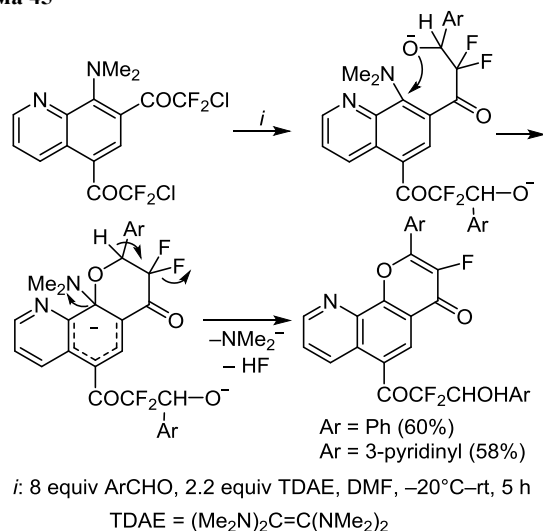
8-Диметиламино-5,7-дитрифторацетилхинолин реагирует с водным аммиаком, алкиламинами, ариал-аминами, тиолами или спиртами, образуя продукты замещения группы 8-NMe₂ **157**^{96,98} (схема 44). При этом взаимодействие с аммиаком и алкиламинами уже при комнатной температуре заканчивается менее чем за 1 ч.

Схема 44



Известны случаи внутримолекулярного нуклеофильного замещения группы 8-NMe₂, что иллюстрируется схемой 45.⁹⁷

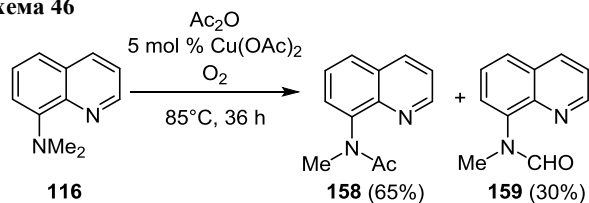
Схема 45



2.4. Другие реакции

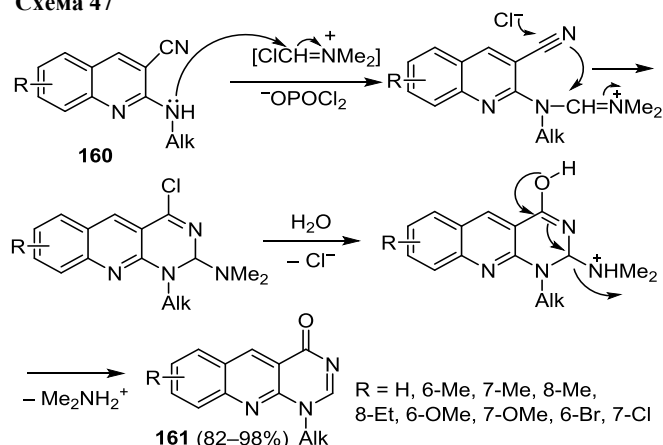
8-Диметиламинохинолин (**116**) при действии избытка уксусного ангидрида в присутствии кислорода и каталитического количества Cu(OAc)₂ подвергается окислительному амидированию и образует смесь карбонилсоединений **158** и **159** (схема 46).⁹⁹

Схема 46



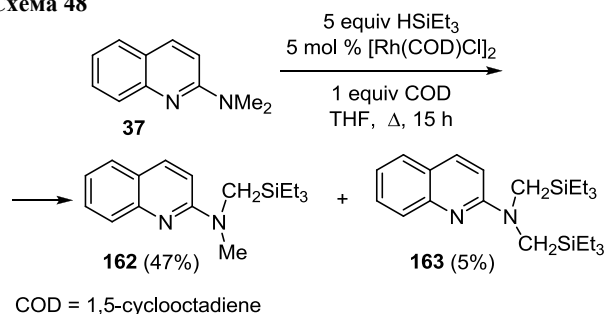
2-Алкиламинохинолин-3-карбонитрилы **160** вступают в реакцию с реагентом Вильсмайера–Хаака, в результате чего образуются 1-метил-1*H*-пиримидо[4,5-*b*]хинолин-4-оны **161**. Возможный механизм реакции приведен на схеме 47.⁴²

Схема 47



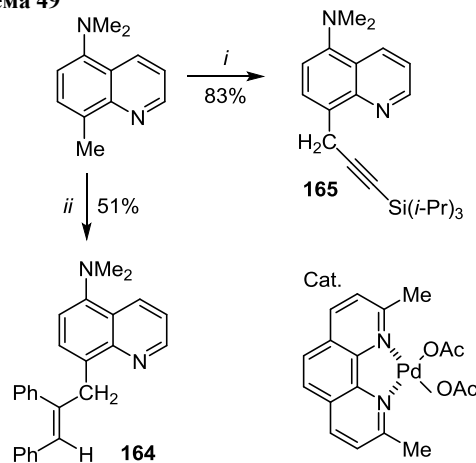
При действии триэтилсилана на 2-диметиламинохинолин (**37**) в присутствии родиевого катализатора происходит активация связи *sp*³ C–H, способствующая силилированию группы NMe₂ с образованием продуктов моно- и дизамещения – соединений **162**, **163** (схема 48).¹⁰⁰

Схема 48



Интересно, что в случае 5-диметиламино-8-метилхинолина Pd- и Rh-содержащие катализаторы активируют связь *sp*³ C–H в метильной группе в положении 8, что позволяет при действии различных ацетиленовых реагентов получать труднодоступные соединения **164** или **165** (схема 49).^{101,102}

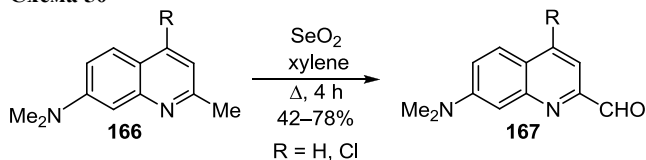
Схема 49



i: (*i*-Pr)₃Si—≡—Br, 10 mol % Cat., Cu(OAc)₂, PhMe, 80°C, 5 h
ii: Ph—≡—Ph, 5 mol % [(Cp**RhCl*)₂], Cu(OAc)₂, DMF, 80°C, 5 h

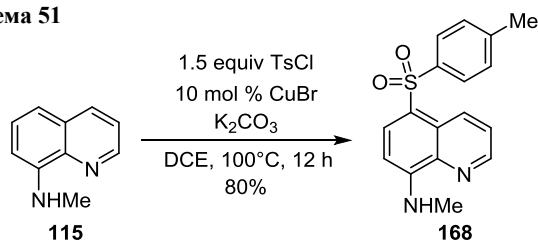
При окислении 7-диметиламино-2-метилхинолинов **166** диоксидом селена образуются производные хинолин-2-карбальдегида **167** (схема 50).^{17,19}

Схема 50



Тозилирование 8-метиламинохинолина **115** в присутствии CuBr протекает региоселективно по положению 5 с образованием сульфона **168**. Высказано предположение о радикальном механизме реакции (схема 51).¹⁰³

Схема 51



6-Диметиламинохинолин в мягких условиях вступает в реакцию Рейсера с фуран-2-илхлоридом и триметилсилилцианидом в присутствии хирального катализатора, образуя продукт присоединения **169** с высокой энантиоселективностью (схема 52).¹⁰⁴

С целью создания фоточувствительных датчиков осуществлен синтез бихинолинов **174** и **175** на основе реакции Сузуки–Мияуры (схема 53).⁷¹ Для этого из

Схема 52

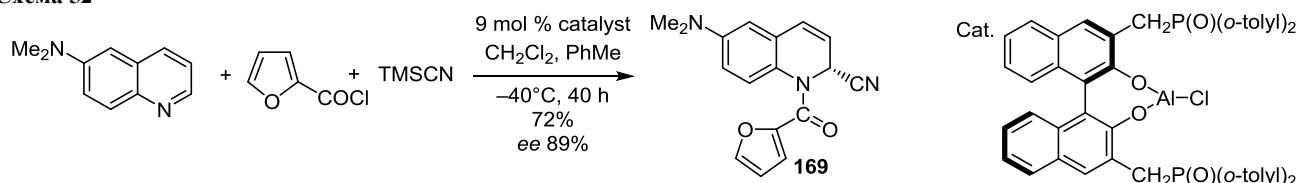
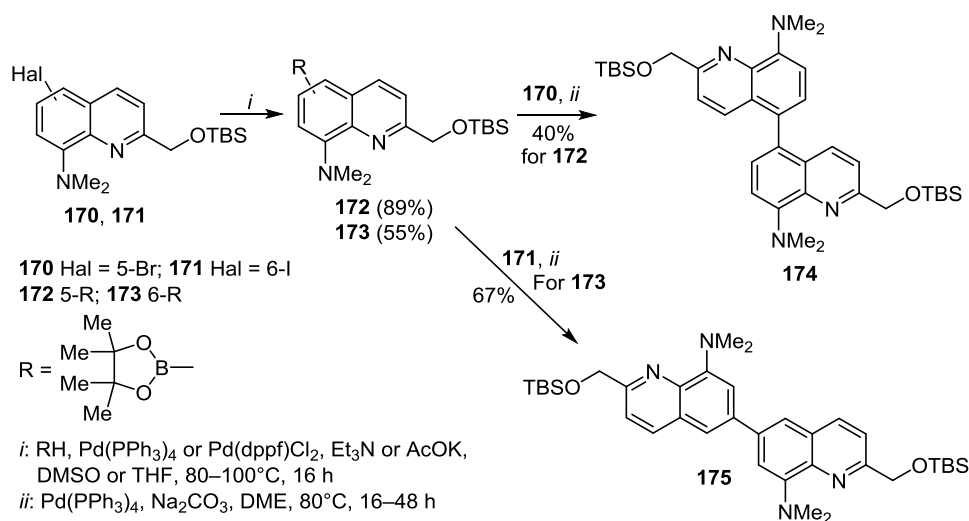


Схема 53



соответствующих галогенхинолинов **170**, **171** предварительно получали пинаколборонаты **172**, **173**, которые затем сочетали с исходными галогенидами.

3. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Настоящий раздел посвящен главным образом молекулярной структуре, основности и направлению протонирования метиламино- и диметиламинохинолинов. В меньшей степени рассматриваются их спектральные характеристики.

3.1. Метиламино- и диметиламинохинолины

Сведения о молекулярной и кристаллической структуре метиламино- и диметиламинохинолинов весьма ограничены. В сводке Кэмбриджского банка структурных данных на май 2017 г. сообщалось о 20 примерах такого рода, представленных семью основаниями, девятью солями и четырьмя металлокомплексами. Примечательно, что среди них нет ни одного простого соединения типа 2- или 4-диметиламинохинолина.

В кристаллах 8-гидрокси-2-метиламинохинолина (**44**) имеется внутримолекулярная водородная связь (ВВС) между водородом 8-гидроксигруппы и азагруппой с расстоянием OH...N 2.17 Å (рис. 2). Одновременно формируются пары молекул за счет слабой NH...O межмолекулярной водородной связи (МВС) с расстоянием O...H 2.42 Å.¹⁰⁵ Сумма валентных углов при аминном атоме азота (ΣN 356.6°) свидетельствует о его гибридизации, близкой к sp².

В случае 4-метиламино-7-хлорхинолина (**176**) в МВС между соседними молекулами наряду с группой NH участвует гетероатом цикла (расстояние NH...N

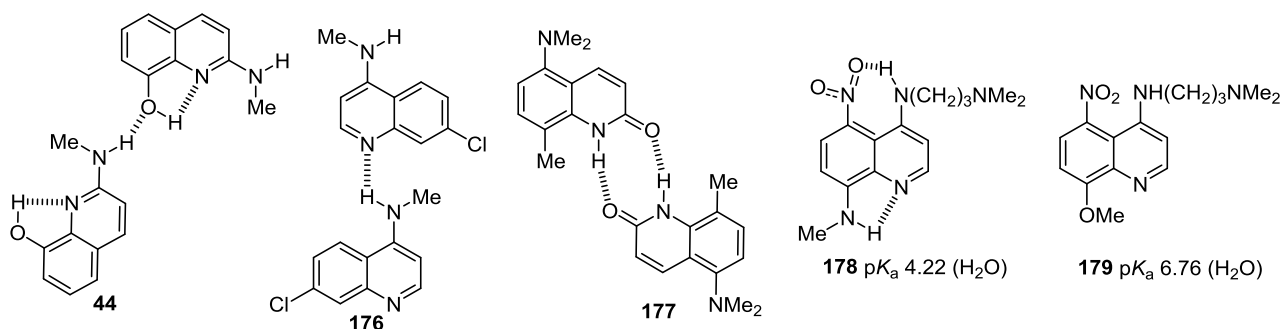


Рисунок 2. Структуры соединений 44, 176–179.

2.13 Å).¹⁰⁶ При этом угол поворота группы NHMe относительно цикла равен 5.3°, а значение $\Sigma N - 354.8^\circ$ (рис. 2). Соединение 177 (рис. 2) в кристаллах за счет МВС образует димеры, типичные для 2-пиридиновых систем.¹⁰⁷

В кристаллах соединения 178 (рис. 2) наряду с ВВС между атомом азота цикла и группой 8-NHMe (расстояние $NH \cdots N$ 2.22 Å) образуется вторая водородная связь ($NO \cdots H$ 2.00 Å) между двумя *peri*-заместителями. Хелатирование NHN типа способствует уменьшению основности атома азота хинолинового цикла, что хорошо видно при сравнении значений pK_a соединений 178 и 179.¹⁰⁸

В 7-метиламино- и 7-диметиламино-2,4-бис(трифторметил)хинолинах 123⁸⁴ и 124^{84,109} и производном 5-диметиламинопирроло[3,4-*f*]хинолина 101⁷⁶ аминогруппы идеально копланарны с циклической системой и полностью уплощены.

Описаны структуры солей 8-метиламинохинолина 115 с тетрахлордиметил- и тетрахлордифенилоловяными кислотами. В первой из них протон, расположенный на атоме N-1 ($N-H$ 0.84 Å), и атом водорода группы NHMe образуют бифуркированные водородные связи с атомом хлора в анионе с расстояниями 2.30 и 2.49 Å соответственно. Во второй соли в катион-анионном связывании участвует только группа NHMe ($H \cdots Cl$ 2.47 Å).¹¹⁰

Японские химики изучили направленность протонирования 2-метил-5-диметиламинохинолинов 180–184, содержащих в положении 8 различные арильные группы (рис. 3).^{111,112} В качестве кислот использовали пикриновую (PicOH), D-камфорсульфокислоту (CSA) и

n-толуолсульфокислоту (TsOH), растворителем служил хлороформ. Исследование проводилось с помощью спектроскопии ЯМР 1H при $-60^\circ C$, а также РСА. Было найдено, что пикриновая кислота как в твердом виде, так и в растворе образует со всеми изученными хинолинами соль с протонированием эндоциклического атома азота, причем связь между катионом и анионом в пикрате 183·PicOH осуществляется при участии фенолятного кислорода пикрат-аниона, расстояние $NH \cdots O$ равно 2.21 Å. Неожиданно оказалось, что в случае TsOH и CSA наряду с атомом N-1 соединений 180–184 протонируется группа 5-NMe₂, и в растворе устанавливается медленное в шкале времени ЯМР равновесие двух монокатионов – хинолиниевый (Q) и анилиниевый (A) (рис. 3). Обе формы идентифицировались по химическим сдвигам групп 2-Me и 5-NMe₂, а об их соотношении судили по интегральной интенсивности этих сигналов. Так, в форме Q сдвиг группы 2-Me был на 0.31–0.58 м. д. больше, чем в свободном основании, тогда как в форме A эта разница составляла лишь 0.02–0.05 м. д. По тем же причинам пик группы 5-NMe₂ в хинолиниевой форме смещался в слабое поле лишь на 0.06–0.10 м. д., а в анилиниевой соли A – на 0.61–0.76 м. д.

Причиной двойственного протонирования соединений 180–184 могли послужить неводная среда, объемный 8-заместитель и специфика выбранных кислот. В отсутствие воды заменителем гидратации (стабилизации) полярных связей N–H служит противоион взятой кислоты, образующий с катионом ионную пару. Объективно более выгодная форма Q стабилизи-

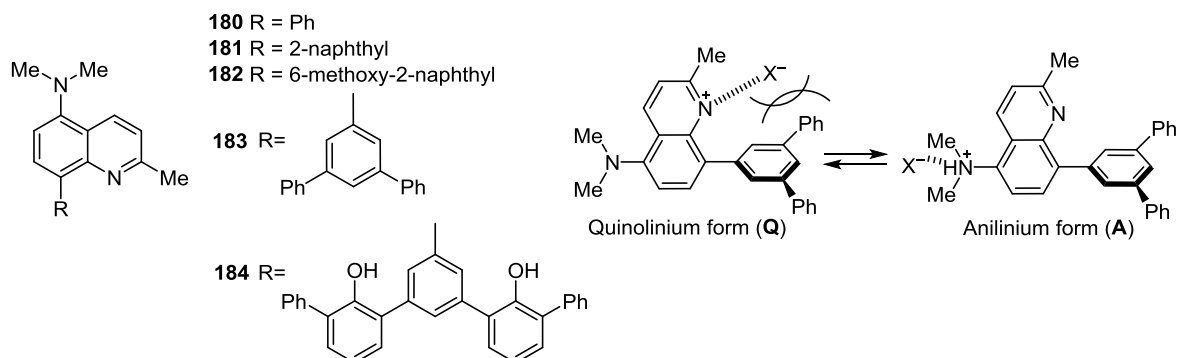


Рисунок 3. Структуры соединений 180–184.

Таблица 4. Соотношение хинолиниевой (Q) и анилиниевой (A) форм для соединений **180–184** по данным спектроскопии ЯМР ^1H

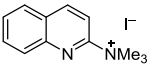
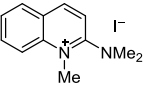
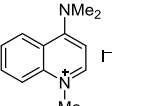
Кислота	Соотношение форм Q:A в солях (CDCl_3 , $-60\text{ }^\circ\text{C}$)				
	180	181	182	183	184
CSA	6:4	4:6	4:6	1:9	10:0
TsOH	9:1	8:2	8:2	5:5	10:0
PicOH	10:0	10:0	10:0	10:0	–

руется водородной связью между группой NH^+ и анионом X^- . Однако, если в положении 8 находится объемная группа, такая сольватация стерически затрудняется, и с ней начинает конкурировать менее затрудненная сольватация формы **A** (рис. 3). Как видно по табл. 4, в некоторых случаях концентрация аномальной формы **A** в девять раз выше, чем формы **Q**. Причина особого поведения пикриновой кислоты может заключаться в π -стекинг-взаимодействии, в который она вступает с арильными группами 8-заместителя, что способствует дополнительной стабилизации формы **Q**.

Сведения о константах ионизации диметиламинохинолинов немногочисленны (табл. 5). 4-Диметиламинохинолин **38** на три с лишним порядка основнее хинолина. Определены значения pK_a иодидов N,N,N -триметилхинолин-2-аминия и 2-диметиламино-1-метилхинолиния. Первая соль как основание почти на 9 порядков слабее хинолина, вторая – более чем на 12 порядков. Очень низкой основностью ($\text{pK}_a -4.29$) отличается и иодид 1-метил-4-диметиламинохинолина.

С помощью фурье-спектроскопии по смещению полосы ν_{OH} в известном стандарте – 4-фторфеноле, изучена способность хинолинов образовывать водородные связи (так называемая hydrogen bond basicity, pK_{HB}).^{115,116} В частности, для 4-диметиламинохинолина значение pK_{HB} в CCl_4 равно 2.43.

Таблица 5. Значения pK_a некоторых диметиламинохинолинов

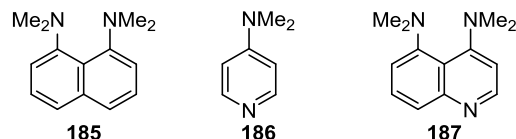
Соединение	pK_a , растворитель	Метод исследования	Ссылка
Хинолин	4.94, H_2O	УФ спектроскопия	91
4-Диметиламинохинолин	8.39, H_2O –EtOH	Потенциометрическое титрование	113
	8.36, H_2O	УФ спектроскопия	113, 114
	-4.54, H_2O	УФ спектроскопия	91
	-7.48, H_2O	УФ спектроскопия	91
	-4.29, H_2O	УФ спектроскопия	91

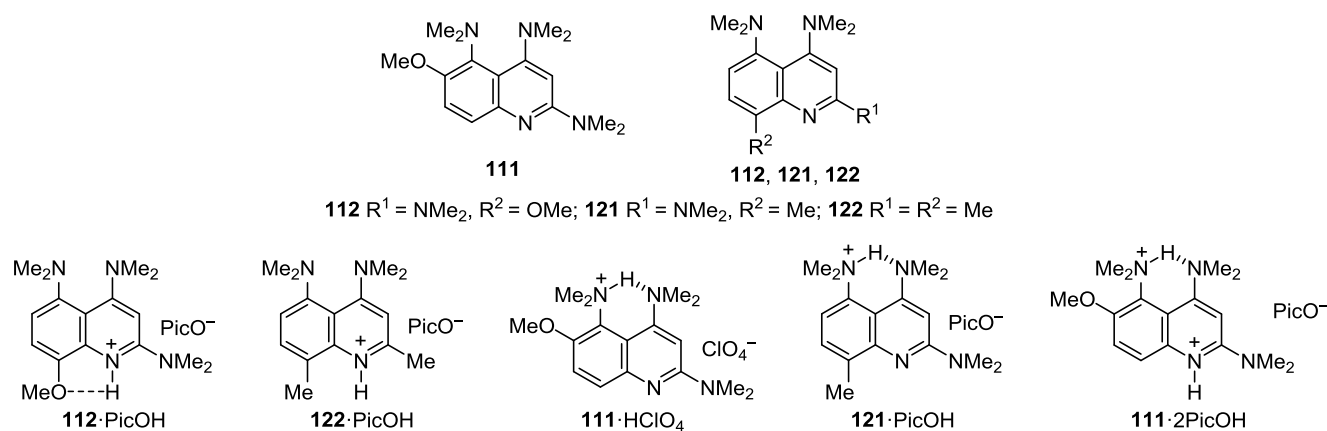
3.2. 4,5-Бис(диметиламино)хинолины

Соединения этого типа представляют самостоятельный интерес как близкие аналоги 1,8-бис(диметиламино)нафталина **185** (рис. 4), известного под торговой маркой "Протонная губка". Протонная губка отличается аномально высокой для обычных ариламинов термодинамической основностью (pK_a 12.1 в воде и 7.5 в ДМСО) и значительно сниженной (на $\sim 10^5$), по сравнению с обычными основаниями, скоростью присоединения–отщепления протона (кинетическая основность).^{117,118} Поэтому в связи с тем, что 4-диметиламинохинолин (**38**) и 4-диметиламинопиридин (**186**) (известный катализатор-переносчик многих функциональных групп, см. схему 39) также обладают повышенной основностью и протонируются исключительно по атому азота пиридинового цикла,^{110,120} предсказать направление протонирования 4,5-бис(диметиламино)хинолинов весьма трудно. Хотя родоначальник этих соединений – соединение **187** – до сих пор не известен, четыре первых представителя данного ряда – соединения **111**, **112**, **121**, **122** (рис. 5) – были недавно получены и исследованы в нашей лаборатории.^{7,8,51,69}

С помощью РСА было выяснено, что два из них, соединения **112** и **122**, образуют в твердом виде хинолиниевые соли (исследовались пикраты) **112**·PicOH и **122**·PicOH. Напротив, основания **111** и **121** ведут себя как протонные губки, образуя анилиниевые соли **111**· HClO_4 и **121**·PicOH с протоном, хелатированным *перу*-группами NMe_2 . ВВС в этих солях асимметрична и протон смещен к группе 5- NMe_2 из-за электроноакцепторного влияния атома азота хинолинового цикла. Интересно, что 6-метоксихинолиновая губка **111** дает при обработке даже 1 моль пикриновой кислоты дипикрат – смешанную анилиниевую-пиридиновую соль **111**·2PicOH. Обращает на себя внимание двойственное поведение пикрат-аниона в дипикрате: в то время как хинолиниевый протон NH образует с одним противоионом водородную связь за счет атома кислорода фенолят-иона, анилиниевый протон NH связан с атомом кислорода нитрогруппы второго пикрат-аниона. Насколько известно, образования подобных двойных солей в ряду диалкиламиноазинов ранее не отмечалось. Оно свидетельствует о близости констант основности аминного и хинолинового атомов азота в соединении **111**, что само по себе крайне удивительно. Причины этого подробно рассмотрены нами ранее.⁸

Значительно сложнее ситуация с протонированием 4,5-бис(диметиламино)хинолинов в растворе. Лишь одно из четырех соединений, а именно 2,8-диметилпроизводное **122**, во всех пяти испробованных растворителях различной полярности (табл. 6) образует

**Рисунок 4.** Соединения **185–187**.

Рисунок 5. Производные 4,5-бис(диметиламино)хинолина **111**, **112**, **121**, **122** и их соли.

только хинолиниевый ион. Три других соединения дают смесь хинолиниевых и анилиниевых ионов. Их соотношение сильно варьируется в зависимости от структуры хинолина и растворителя. Например, 2-диметиламино-8-метилпроизводное **121** в полярных средах протонируется примерно одинаково по обоим основным центрам, причем в дейтероацетоне даже преобладает анилиниевый катион (соотношение 58:42).

Наибольший процент анилиниевой формы (85%) наблюдается для 6-метоксипроизводного **111**, в то время как 8-метоксихинолин **112** в основном протонируется по атому N-1. Сильное преобладание анилиниевой формы для 6-метоксихинолина было отнесено к так называемому эффекту поддержки, аналогичному тому, который проявляется в 2,7-диметокси-1,8-бис(диметиламино)нафталине.^{121–123}

Важно подчеркнуть, что обе формы не усредняются в растворе, давая в спектре ЯМР ¹H два четких набора сигналов, присущих каждой из них. Особенно информативно поведение протона NH. В то время как в анилиниевом катионе он дает сигнал в слабом поле (16–18 м. д.), характерный для солей всех протонных губок, в спектрах хинолиниевых катионов пик протона NH наблюдается при 7.5–13 м. д. в зависимости от растворителя. Данное обстоятельство говорит о том, что 4,5-диметиламиногруппы в хинолинах проявляют

низкую кинетическую активность в шкале времени ЯМР, свидетельствующую об их принадлежности к протонным губкам.

Методом конкурентного обмена были измерены константы ионизации, рK_a, хинолинов **111**, **112**, **121**, **122**. Так, значение рK_a соединения **122** для протонирования по атому N-1 в ДМСО-*d*₆ равно 7.2, что лишь немного уступает основности соединения **185** (рK_a 7.5). Суммарное значение рK_a соединения **121**, отвечающее протонированию *перу*-диметиламиногрупп и атома азота цикла, оценено в 6.4 логарифмических единицы. Пониженная основность соединения **121** по сравнению с соединением **122** кажется весьма неожиданной, так как в положении 2 молекулы **121** присутствует значительно более донорная группа NMe₂, чем группа 2-Me в соединении **122**. Высказано предположение, что в солях амина **121** из-за стерического влияния разветвленной группы 2-NMe₂ в сочетании с группой 8-Me существенно затруднена сольватация протона NH в форме **121H⁺(Q)**. Это приводит к ее относительной дестабилизации и создает условия для протонирования молекулы по *перу*-группам NMe₂. Эта ситуация вполне аналогична падению основности при переходе от 2,6-диметилпиридина к 2,6-диизопропил- и 2,6-ди-*трет*-бутилпиридинам.¹²⁴ По-видимому, что-то похожее имеет место и в 8-метоксипроизводном **112**, рK_a которого равно 6.9. Наиболее сильным основанием

Таблица 6. Содержание хинолиниевой (Q) и анилиниевой (A) форм в солях оснований **111**, **112**, **121**, **122**

Соль	Растворитель	Содержание формы, %		Соль	Растворитель	Содержание формы, %	
		Q	A			Q	A
122·PicOH	CDCl ₃	100	0	121·PicOH	CDCl ₃	85	15
122·PicOH	CID ₂ CCD ₂ Cl	100	0	121·PicOH	CID ₂ CCD ₂ Cl	95	5
122·PicOH	CD ₃ CN	100	0	121·PicOH	CD ₃ CN	50	50
122·PicOH	ДМСО- <i>d</i> ₆	100	0	121·PicOH	ДМСО- <i>d</i> ₆	45	55
122·PicOH	CD ₃ C(O)CD ₃	100	0	121·PicOH	CD ₃ C(O)CD ₃	42	58
112·PicOH	CD ₃ CN	89	11	111·HClO₄	CD ₃ CN	15	85
112·PicOH	ДМСО- <i>d</i> ₆	77	23	111·HClO₄	ДМСО- <i>d</i> ₆	60	40

(pK_a 7.7), несколько превосходящим в этом отношении даже нафталиновую протонную губку **185**, оказалось 6-метоксипроизводное **111**. На сегодняшний день это самое сильное основание в хинолиновом ряду, если не считать поликонденсированные соединения типа хино-[7,8-*h*]хинолина (pK_a 7.9).^{125,126} Причина столь высокой основности соединения **111** объясняется "эффектом поддержки" и электронодонорным эффектом группы 6-МеО, способствующими увеличению электронной плотности на *перу*-группах NMe₂ и их сближению, что существенно дестабилизирует основание.

С помощью расчетов в рамках теории функционала плотности (DFT) (B3LYP/6-31G** и B3LYP/6-311++G**) получены значения сродства к протону соединений **111**, **112**, **121**, **122** в газовой фазе, на основании чего сформулированы главные тенденции направленности их протонирования. Рассчитаны также оптимальные структуры указанных оснований и их протонированных форм.⁸

4. ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Биологическая активность хинолиновых алкалоидов¹²⁷ и широкое использование в различных областях 8-гидроксихинолина¹²⁸ стимулируют повышенное внимание исследователей и к другим хинолиновым соединениям, включая аминохинолины. Так, в последнее время отмечаются успехи в создании антималярийных препаратов, на основе производных 4-аминохинолина общей формулы **188** (рис. 6), называемых хинолаками.⁹⁴ Обычный способ их получения – переаминирование 4-диметиламинохинолинов (см. схему 41). Сообщалось о перспективности 4-метиламинохинолинов **60** (схема 14) для лечения малярии, вызванной резистентными к хлорохину штаммами ее возбудителя.⁵⁷

Производные 7-¹²⁹ и 8-диметиламинохинолинов⁸³ применялись в качестве лигандов для получения комплексов переходных металлов. В рамках исследования так называемых биоортогональных реакций, например селективного гидролиза некоторых сложных эфиров, показана особая эффективность рутениевых комплексов **189** на основе 4-диметиламинохинолин-2-карбоновой кислоты. Установлено, что по числу каталитических циклов (TON) непосредственно в живых клетках млекопитающих комплекс **189** намного превосходит

свои аналоги с группой 4-ОМе или без заместителя в положении 4.¹³⁰

Незамещенный 4-диметиламинохинолин (**38**) показал себя как эффективный катализатор в реакции сополимеризации пропиленоксида и углекислого газа, приводящей к экологически безопасному биodeградируемому полипропиленкарбонату.¹³¹ Никелевый комплекс **190** на основе тридентатного лиганда, включающего в качестве главного фрагмента 8-метиламинохинолин, проявил значительную активность в промышленно важной реакции олигомеризации этилена.⁸⁶

8-Диметиламинохинолин (**116**) использовался как лиганд в Cu-катализируемом синтезе диарилловых эфиров по Ульману¹³² и Co-катализируемой реакции кросс-сочетания 5-трифторметил-2-хлорпиридина с фенилмагниихлоридом.¹³³

Соль **191** рекомендовалась в качестве сосенсибилизатора, покрывающего широкий оптический диапазон, при создании солнечных элементов на основе органических красителей.¹³⁴

Иодиды 1-алкил-7-аминохинолина **91** были успешно испытаны в качестве флуоресцентных pH-сенсоров.^{12,70}

Таким образом, на примере метиламино- и диметиламинопроизводных хинолина видно, что современные тенденции развития синтетической и теоретической химии оказывают весьма заметное влияние и на такую казавшуюся классической и сложившейся область органической химии. В первую очередь это касается методов введения групп NMe₂ и NHMe, для чего рекомендованы новые способы стимулирования и проведения органических реакций, новые реагенты и катализаторы. В этом контексте достаточно назвать микроволновую радиацию, катализаторы на основе переходных металлов и особенно реакцию Бухвальда. Нельзя не отметить и получение новых типов соединений этого ряда, прежде всего 4,5-бис(диметиламино)хинолинов (хинолиновых протонных губок), вскрывших новые стороны реакционной способности и физикохимии не только аминов азинового ряда, но и органических супероснований в целом, а также анилиновых соединений. В связи с большой значимостью хинолинов в природе, медицинской химии и химии материалов хочется надеяться, что появление практически значимых производных метиламино- и диметиламинохинолинов – это лишь вопрос времени.

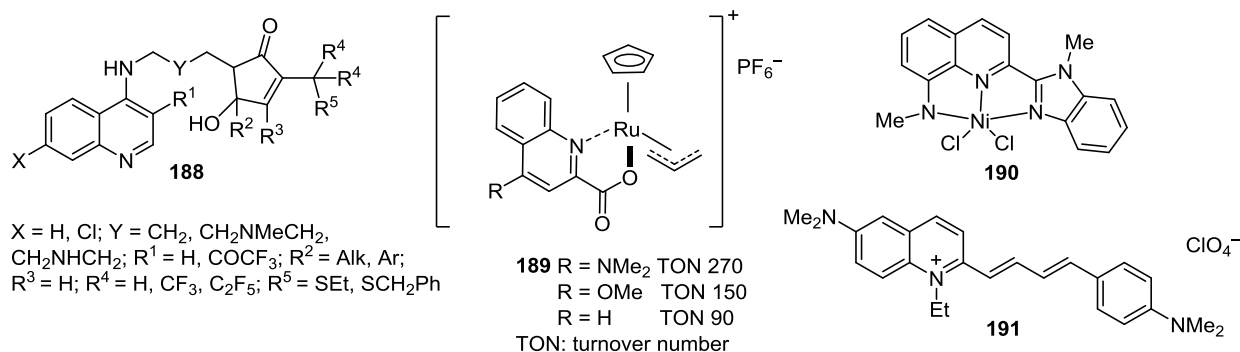


Рисунок 6. Практически значимые производные аминохинолинов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Южного федерального университета (внутренний грант ВнГр-07/2017-18).

Список литературы

- Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Amsterdam, 2000, 2nd ed.
- Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F. In *Metal Free C–H Functionalization of Aromatics. Nucleophilic Displacement of Hydrogen*; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N., Eds.; Springer, 2014, p. 179.
- Krafts, K.; Hempelmann, E.; Skórska-Stania, A. *Parasitol. Res.* **2012**, 111, 1.
- Kouznetsov, V. V.; Gomez-Barrio, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3091.
- Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. P.; Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3245.
- Salas, P. F.; Herrmann, C.; Orvig, C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3450.
- Dyablo, O. V.; Shmoilova, E. A.; Pozharskii, A. F.; Ozeryanskii, V. A.; Burov, O. N.; Starikova, Z. A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4134.
- Dyablo, O. V.; Pozharskii, A. F.; Shmoilova, E. A.; Ozeryanskii, V. A.; Fedik, N. S.; Suponitsky, K. Y. *J. Mol. Struct.* **2016**, 1107, 305.
- Ramann, G. A.; Cowen, B. J. *Molecules* **2016**, 21, 986.
- Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Wang, Z., Ed.; J. Wiley and Sons, Inc., 2010, p. 2603.
- Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Wang, Z., Ed.; J. Wiley and Sons, Inc., 2010, p. 924.
- van den Berg, O.; Jager, W. F.; Cangialosi, D.; van Turnhout, J.; Verheijen, P. J. T.; Wübbenhorst, M.; Picken, S. J. *Macromolecules* **2006**, 39, 224.
- van den Berg, O.; Jager, W. F.; Picken, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2666.
- Manske, R. H. F.; Kulka, M. In *Organic Reactions*; J. Wiley and Sons, Inc., 1953, p. 59.
- Bradford, L.; Elliott, T. J.; Rowe, F. M. *J. Chem. Soc.* **1947**, 437.
- Palmer, M. H. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3645.
- Davis, M. J.; Kragor, Ch. H.; Reddie, K. G.; Wilson, H. C.; Zhu, Y.; Dore, T. M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1721.
- Dore, T. M.; Zhu, Y.; Reddie, K. H.; Lauderdale, J. D. US Patent 20100048502 A1.
- Petit, M.; Tran, Ch.; Roger, Th.; Gallavardin, Th.; Dhimane, H.; Palma-Cerda, F.; Blanchard-Desce, M.; Acher, F. C.; Ogden, D.; Dalko, P. I. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6366.
- Laras, Y.; Hugues, V.; Chandrasekaran, Y.; Blanchard-Desce, M.; Acher, F. C.; Pietrancosta, N. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8294.
- Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Wang, Z., Ed.; J. Wiley and Sons, Inc., 2010, p. 1252.
- Suzuki, H.; Aly, N. S. M.; Wataya, Y.; Kim, H.-S.; Tamai, I.; Kita, M.; Uemura, D. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 821.
- Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Wang, Z., Ed.; J. Wiley and Sons, Inc., 2010, p. 692.
- Ito, H.; Matsuoka, M.; Ueda, Y.; Takuma, M.; Kudo, Y.; Iguchi, K. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4235.
- Xue, L.; Li, G.; Liu, Q.; Wang, H.; Liu, Ch.; Ding, X.; He, Sh.; Jiang, H. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 3680.
- Marco-Contelles, J.; Perez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M.; Soriano, E. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2652.
- Burikhanov, R.; Sviripa, V. M.; Hebbbar, N.; Zhang, W.; Layton, W. J.; Hamza, A.; Zhan, Ch.-G.; Watt, D. S.; Liu, Ch.; Rangnekar, V. M. *Nat. Chem. Biol.* **2014**, 10, 924.
- Sviripa, V. M.; Burikhanov, R.; Obiero, J. M.; Yuan, Y.; Nickell, J. R.; Dwoskin, L. P.; Zhan, C.-G.; Liu, C.; Tsoodikov, O. V.; Rangnekar, V. M.; Watt, D. S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 74.
- Tom, N. J.; Ruel, E. M. *Synthesis* **2001**, 1351.
- Iaroshenko, V. O.; Mkrtychyan, S.; Gevorgyan, A.; Vilches-Herrera, M.; Sevenard, D. V.; Villinger, A.; Ghochikyan, T. V.; Saghiyan, A.; Sosnovskikh, V. Ya.; Langer, P. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2532.
- Iaroshenko, V. O.; Vilches-Herrera, M.; Gevorgyan, A.; Mkrtychyan, S.; Arakelyan, K.; Ostrovskiy, D.; Abbasi, M. S. A.; Supe, L.; Hakobyan, A.; Villinger, A.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. *Tetrahedron* **2013**, 69, 1217.
- Bergstrom, F. W.; Sturz, H. G.; Tracy, H. W. *J. Org. Chem.* **1946**, 11, 239.
- Francis, J. E.; Moskal, M. A. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 1288.
- Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, 2007, vol. 93, p. 57.
- Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, 57, 913. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2008**, 899.]
- Luthy, N. G.; Bergstrom, F. W.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1109.
- Woźniak, M.; Grzeżożek M. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 823.
- Tanida, H. *Yakugaku Zasshi* **1958**, 78, 608.
- Hamana, M.; Funakoshi, K. *Yakugaku Zasshi* **1964**, 84, 42.
- Gilman, H.; Crouse, N. N.; Massie, S. P.; Benkeser, R. A.; Spatz, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 2106.
- Egan, T. J.; Hunter, R.; Kaschula, C. H.; Marques, H. M.; Misplon, A.; Walden, J. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 283.
- Singh, R. M.; Sharma, N.; Kumar, R.; Asthana, M.; Upadhyay, Sh. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10318.
- Jiang, J.; Hoang, M.; Young, J. R.; Chaung, D.; Eid, R.; Turner, C.; Lin, P.; Tong, X.; Wang, J.; Tan, C.; Feighner, S.; Palyha, O.; Hreniuk, D. L.; Pan, J.; Sailer, A. W.; MacNeil, D. J.; Howard, A.; Shearman, L.; Stribling, S.; Camacho, R.; Strack, A.; Van der Ploeg, L. H. T.; Goulet, M. T.; DeVita, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5270.
- Chang, L.; Chaung, D.; Devita, R. J.; Hoang, M.; Jiang, J.; Lin, P.; Sailer, A. W.; Young, J. R. WO Patent 03045313A3.
- Doherty, E. M.; Fotsch, Ch.; Bannon, A.; Bo, Y.; Chen, N.; Dominguez, C.; Falsey, J.; Gavva, N.; Katon, J.; Nixey, T.; Ognyanov, V. I.; Pettus, L.; Rzas, R. M.; Stec, M.; Surapaneni, S.; Tamir, R.; Zhu, J.; Treanor, J. J. S.; Norman, M. H. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3515.
- Petersen, T. P.; Larsen, A. F.; Ritzén, A.; Ulven, T. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4190.
- Lundgren, R. J.; Sapping-Kumankumah, A.; Stradiotto, M. *Chem.–Eur. J.* **2010**, 16, 1983.
- Sánchez-Martin, R.; Campos, J. M.; Conejo-Garcia, A.; Cruz-Lope, O.; Báñez-Coronel, M.; Rodrigues-González, A.; Gallo, M. A.; Lacal, J. C.; Espinosa, A. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3354.
- Nsumiwa, S.; Kuter, D.; Wittlin, S.; Chibale, K.; Egan, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 3738.
- Abeywickrama, C.; Rotenberg, S. A.; Baker, A. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7796.
- Shmoilova, E. A.; Dyablo, O. V.; Pozharskii, A. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 1308. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1404.]
- Devita, R. J.; Chang, L.; Hoang, M.; Jiang, J.; Lin, P.; Sailer, A. W. WO Patent 2003045920A1.
- Jiang, J.; Lin, P.; Hoang, M.; Chang, L.; Tan, C.; Feighner, S.; Palyha, O. C.; Hreniuk, D. L.; Pan, J.; Sailer, A. W.; Morin, N. R.; MacNeil, D. J.; Howard, A. D.; Van der Ploeg, L. H. T.;

- Goulet, M. T.; DeVita, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5275.
54. Chrobak, E.; Maślankiewicz, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1171.
55. Wright, G. C.; Watson, E. J.; Ebetino, F. F.; Loughheed, G.; Stevenson, B. F.; Winterstein, A.; Bickerton, R. K.; Halliday, R. P.; Pals, D. T. *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 1060.
56. Vögtle, F.; Siebert, A. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1556.
57. Zhang, Y.; Guiguemde, W. A.; Sigal, M.; Zhu, F.; Connelly, M. C.; Nwaka, S.; Guy, R. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 2756.
58. Sawada, Y.; Kayakiri, H.; Abe, Y.; Imai, K.; Mizutani, T.; Inamura, N.; Asano, M.; Aramori, I.; Hatori, Ch.; Katayama, A.; Oku, T.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1617.
59. Tsai, J.-Y.; Chang, Ch.-Sh.; Huang, Y.-F.; Chen, H.-Sh.; Lin, Sh.-K.; Wong, F. F.; Huang, L.-J.; Kuo, Sh.-Ch. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11751.
60. Craig, J. C.; Pearson, D. E. *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 1221.
61. Girardet, J.-L.; Zhang, Zh.; Hamatake, R.; De, L. R. M. A.; Gunic, E.; Hong, Zh.; Kim, H.; Koh, Y.-H.; Nilar, Sh.; Shaw, S.; Yao, L. WO Patent 2004030611 A2.
62. Fors, B. P.; Watson, D. A.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13552.
63. Green, R. A.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4388.
64. Green, R. A.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 3768.
65. Nasr, M.; Drach, J. C.; Smith, S. H.; Shipman, Ch.; Burckhalter, J. H. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1347.
66. Watanabe, T.; Tanaka, Y.; Sekiya, K.; Akita, Y.; Ohta, A. *Synthesis* **1980**, 39.
67. Gothard, Ch. M.; Soh, S.; Gothard, N. A.; Kowalszyk, B.; Wei, Y.; Baytekin, B.; Grzybowski, B. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 7922.
68. Mekheimer, R. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2183.
69. Dyablo, O. V.; Pozharskii, A. F.; Shmoilova, E. A.; Savchenko, A. O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 250. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 250.]
70. Jager, W. F.; Hammink, T. S.; van den Berg, O.; Grozema, F. C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2169.
71. Dunkel, P.; Tran, C.; Gallavardin, T.; Dhimane, H.; Ogden, D.; Dalko, P. I. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 9899.
72. Nosova, E. V.; Chupakhin, A. A.; Lipunova, G. N.; Slepukhin, P. A.; Valova, M. S.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, 63, 1344. [Изв. АН, Сер. хим. **2014**, 1344.]
73. Wang, D.; Kuang, D.; Zhang, F.; Yang, Ch.; Zhu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 714.
74. Ferlin, M. G.; Gia, O.; Dalla Via, L. *ChemMedChem* **2011**, 6, 1872.
75. Štefane, B.; Pozgan, F.; Sosic, I.; Gobec, S. *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 1964.
76. Bastrakov, M. A.; Leonov, A. I.; Starosotnikov, A. M.; Fedyanin, I. V.; Shevelev, S. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, 62, 1052. [Изв. АН, Сер. хим. **2013**, 1051.]
77. Alsabeh, P. G.; Stradiotto, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 7242.
78. Poola, B.; Choung, W.; Nantz, M. H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10798.
79. Deady, L. W.; Yusoff, N. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 125.
80. Stollenz, M.; John, M.; Gehring, H.; Dechert, S.; Grosse, C.; Meyer, F. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 10049.
81. Diamond, M.; Jones, J.; Renslo, A. WO Patent 2008128100A1.
82. Evertsson, E.; Inghardt, T.; Lindberg, J.; Linusson, A.; Giordanetto, F. WO Patent 2005066132A1.
83. Brancatelli, G.; Drommi, D.; Femino, G.; Saporita, M.; Bottari, G.; Faraone F. *New J. Chem.* **2010**, 34, 2853.
84. Abe, Y.; Karasawa, S.; Koga, N. *Chem.–Eur. J.* **2012**, 18, 15038.
85. Agarwal, S. *J. Fluoresc.* **2011**, 21, 1959.
86. Wang, K.; Shen, M.; Sun, W.-H. *Dalton Trans.* **2009**, 4085.
87. Wright, G.; Gregory, P. WO Patent 2004087814A1.
88. Médebielle, M.; Keirouz, R.; Okada, E.; Ashida, T. *Synlett* **2001**, 821.
89. Gonzalez, I.; Mosquera, J.; Guerrero, C.; Rodriguez, R.; Cruces, J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1677.
90. Paliakov, E.; Strekowski, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4093.
91. Barlin, G. B.; Young, A. C. *J. Chem. Soc. B.* **1971**, 2323.
92. Brederick, H.; Gompper, R.; Klemm, K.; Föhlich, B. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 3119.
93. Stollenz, M.; Gehring, H.; Konstanzer, V.; Fischer, S.; Dechert, S.; Grosse, C.; Meyer, F. *Organometallics* **2011**, 30, 3708.
94. Cornut, D.; Lemoine, H.; Kanishchev, O.; Okada, E.; Albrieux, F.; Beavogui, A. H.; Bienvenu, A.-L.; Picot, S.; Bouillon, J.-Ph.; Médebielle, M. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 73.
95. Okada, E.; Hatakenaka, M.; Sakaemura, T.; Shimomura, N.; Ashida, T. *Heterocycles* **2012**, 86, 1177.
96. Okada, E.; Tsukushi, N.; Shimomura, N. *Synthesis* **2000**, 237.
97. Médebielle, M.; Keirouz, R.; Okada, E.; Shibata, D.; Dolbier, W. R., Jr. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 589.
98. Okada, E.; Tsukushi, N. *Synlett* **1999**, 210.
99. Cheng, H.-C.; Hou, W.-J.; Li, Z.-W.; Liu, M.-Y.; Guan, B.-T. *Chem. Comm.* **2015**, 51, 17596.
100. Mita, T.; Michigami, K.; Sato, Y. *Chem.–Asian J.* **2013**, 8, 2970.
101. Landge, V. G.; Sahoo, M. K.; Midya, S. P.; Jaiswal, G.; Balaraman, E. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 15382.
102. Liu, B.; Zhou, T.; Li, B.; Xu, Sh.; Song, H.; Wang, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 4191.
103. Wei, J.; Jiang, J.; Xiao, X.; Lin, D.; Deng, Y.; Ke, Z.; Jiang, H.; Zeng, W. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 946.
104. Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6801.
105. Polyakova, I. N.; Starikova, Z. A.; Parusnikov, B. V.; Krasavin, I. A. *Crystallogr. Repts.* **1985**, 30, 310. [Кристаллография **1985**, 30, 310.]
106. Kaiser, C. R.; Pais, K. C.; de Souza, M. V. N.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Tiekink, E. R. T. *CrystEngComm* **2009**, 11, 1133.
107. Sudha, L.; Subramanian, K.; Steiner, Th.; Koellner, G.; Ramakrishnan, V. T. R.; Sriraghavan, K. *Acta Crystallogr.* **1997**, C53, 606.
108. Denny, W. A.; Atwell, G. J.; Roberts, P. B.; Anderson, R. F.; Boyd, M.; Lock, C. J. L.; Wilson, W. R. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4832.
109. Harada, N.; Karasawa, S.; Matsumoto, T.; Koga, N. *Cryst. Growth Des.* **2013**, 13, 4705.
110. Hazell, A.; Khoo, L. E.; Ouyang, J.; Rausch, B. J.; Tavares, Z. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Commun.* **1998**, C54, 728.
111. Manabe, K.; Okamura, K.; Date, T.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5324.
112. Manabe, K.; Okamura, K.; Date, T.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9355.
113. Cruège, F.; Girault, G.; Coustal, S.; Lascombe, J.; Rumpf, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3889.
114. Warhurst, D. C.; Craig, J. C.; Adagu, I. S.; Guy, R. K.; Madrid, P. B.; Fivelman, Q. L. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73, 1910.

115. Berthelot, M.; Laurence, Ch.; Safar, M.; Besseau, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 283.
116. Hennemann, M.; Clark, T. J. *J. Mol. Model.* **2002**, 8, 95.
117. Pozharskii, A. F. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, 67, 1. [Ученые химии **1998**, 67, 1.]
118. Pozharskii, A. F.; Ozeryanskii, V. A. In *The Chemistry of Anilines, Part 2*; Rappoport, Z., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2007, p. 931.
119. Scriven, F. V. *Chem. Soc. Rev.* **1983**, 12, 129.
120. Heinrich, M. R.; Klisa, H. S.; Mayr, H.; Steglich, W.; Zipse, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4826.
121. Hibbert, F.; Hunte, K. P. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 1895.
122. Alder, R. W.; Goode, N. C.; Miller, N.; Hibbert, F.; Hunte, K. P. P.; Robbins, H. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 89.
123. Pozharskii, A. F.; Ryabtsova, O. V.; Ozeryanskii, V. A.; Degtyarev, A. V.; Kazheva, O. N.; Alexandrov, G. G.; Dyachenko, O. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10109.
124. Kanner, B. *Heterocycles* **1982**, 18, 411.
125. Zirnstein, M. A.; Staab, H. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, 26, 460.
126. Wüstefeld, H.-U.; Kaska, W. C.; Schüth, F.; Stucky, G. D.; Bu, X.; Krebs, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3182.
127. Chung, P.-Y.; Bian, Zh.-X.; Pun, H.-Y.; Chan, D.; Chan, A. S.-Ch.; Chui, Ch.-H.; Tang, J. Ch.-O.; Lam, K.-H. *Future Med. Chem.* **2015**, 7, 947.
128. Song, Y.; Xu, H.; Chen, W.; Zhan, P.; Liu, X. *Med. Chem. Commun.* **2015**, 6, 61.
129. Kumar, S.; Hisamatsu, Y.; Tamaki, Y.; Ishitani, O.; Aoki, S. *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 3829.
130. Völker, T.; Dempwolff, F.; Graumann, P. L.; Meggers, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 10536.
131. Paddock, R.; Nguyen, S. T. *Macromolecules* **2005**, 38, 6251.
132. Otto, N.; Opatz, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1105.
133. Kuzmina, O. M.; Steib, A. K.; Fernandez, S.; Boudot, W.; Markiewicz, J. T.; Knochel, P. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 8242.
134. Bayliss, S. L.; Cole, J. M.; Waddell, P. G.; McKechnie, S.; Liu, X. *J. Phys. Chem. C* **2014**, 118, 14082.