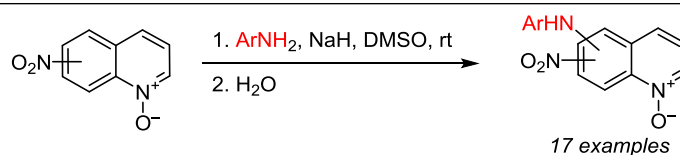


## $S_N^H$ -Ариламинование *N*-оксидов 5(6,7,8)-нитрохинолинов

Диана Ю. Побединская<sup>1</sup>, Олег П. Демидов<sup>1</sup>, Елена К. Авакян<sup>1</sup>, Анастасия А. Боровлева<sup>1</sup>,  
Артем П. Ермоленко<sup>1</sup>, Александр Н. Ларин<sup>1</sup>, Иван В. Боровлев<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Северо-Кавказский федеральный университет,  
ул. Пушкина, 1а, Ставрополь 355013, Россия; e-mail: ivborovlev@rambler.ru

Поступило 3.11.2022  
Принято 29.11.2022



Прямым  $S_N^H$ -ариламинованием *N*-оксидов 5(6,7)-нитрохинолинов в безводном ДМСО получены соответствующие ариламинопроизводные. *N*-Оксид 8-нитрохинолина в тех же условиях подвергается деструкции.

**Ключевые слова:** *N*-оксиды ариламино-5(6,7)-нитрохинолинов, *N*-оксиды нитрохинолинов,  $S_N^H$ -ариламинование.

На фоне известных достижений в области прямой C–N функционализации  $\pi$ -дефицитных ароматических и гетероароматических соединений действием нуклеофильных реагентов<sup>1</sup> на первый план выходят критерии экономичности всех параметров превращения,<sup>2</sup> а также их соответствие принципам зеленой химии.<sup>3</sup>

Этим требованиям в наибольшей степени удовлетворяют реакции окислительного нуклеофильного замещения водорода ( $S_N^H$ ), которые не требуют предварительного внедрения уходящей группы в молекулу субстрата или реагента, а также использования дорогих катализаторов. Они включают стадию присоединения с образованием  $\sigma^H$ -аддукта и последующую его ароматизацию за счет внешнего окислителя. Методология  $S_N^H$  уже находит применение в промышленности,<sup>4</sup> а в ряде случаев является достойной альтернативой реакциям кросс-сочетания, катализируемым переходными металлами.<sup>5</sup>

Цель настоящей работы – изучить возможности окислительного  $S_N^H$ -ариламинования *N*-оксидов нитрохинолина, содержащих нитрогруппу в бензольном фрагменте молекулы. Этот  $S_N^H$ -процесс имеет ряд особенностей. Во-первых, высокая чувствительность ариламид-анионов к обычно применяемым окислителям является причиной того, что подобные реакции используются весьма редко. Они известны для таких азидов, как 5-азациннолин,<sup>6</sup> 1,2,4-триазин,<sup>7</sup> 3- и 4-нитропиридины,<sup>5,8</sup> 1,3,7-триазапирен.<sup>9</sup> В качестве мягкого окислителя  $\sigma^H$ -аддуктов в этих превращениях применяют кислород воздуха,<sup>6,9</sup> нитробензол,<sup>5</sup> а для стабильных интермедиатов – электрохимическое окисление на анодном электроде.<sup>10</sup> Во-вторых, при ариламиновании

нитроаренов и нитрогетаренов помимо окислительного реализуется еще один маршрут ароматизации  $\sigma^H$ -аддукта путем его диспропорционирования с образованием соответствующих ариламинопроизводных нитрозосоединений,<sup>11,12</sup> которые трудно получить другими методами.

Известно, что гетероароматические *N*-оксиды вступают в  $S_N^H$ -реакции, причем как с сохранением *N*-оксидной функции,<sup>13</sup> так и с ее потерей.<sup>14</sup> В последнем случае кислород оксидной группы можно рассматривать в качестве формального окислителя  $\sigma^H$ -комплекса. В 2019 и 2020 г. опубликованы две оригинальные работы по синтезу 2-анилинохинолинов из *N*-оксида хинолина в условиях активации оксидной группы субстрата электрофилами.<sup>15</sup>

В случае *N*-оксидов нитрохинолина интерес представляла, прежде всего, региоселективность присоединения ариламид-анионов, а также возможные пути последующей ароматизации образующихся  $\sigma^H$ -аддуктов. С учетом широкого спектра биологической активности хинолинов<sup>16</sup> поиск новых синтетических путей к производным этого гетероцикла по-прежнему является актуальным.

Исходные *N*-оксиды 5(6,7)-нитрохинолинов получены действием пербензойной кислоты на соответствующие нитрохинолины,<sup>17</sup> тогда как *N*-оксид 8-нитрохинолина синтезирован нитрованием *N*-оксида хинолина по литературной методике.<sup>18</sup>

На примере реакции *N*-оксида 5-нитрохинолина (**1**) с анилином мы нашли, что оптимальным является применение 6 экв. анирид-аниона на 1 экв. субстрата. Анион генерировали действием NaH на раствор

анилина в безводном ДМСО при комнатной температуре. После добавления *N*-оксида **1** реакция завершается в течение 1 ч, образуя смесь двух продуктов, разделение которых проводили хроматографическим путем на оксиде алюминия. Как выяснилось, продуктами оказались 5-нитро-6-фениламинохинолин-1-оксид (**2a**) и 5-нитро-8-фениламинохинолин-1-оксид (**3a**) с суммарным выходом 50% (схема 1). Таким образом, нуклеофил на первом этапе присоединяется по *орто*- и *пара*-положениям по отношению к группе NO<sub>2</sub>, а далее оба  $\sigma^H$ -аддукта подвергаются окислительной ароматизации с образованием нитроаминов **2a** и **3a**. Выпол-

## Схема 1

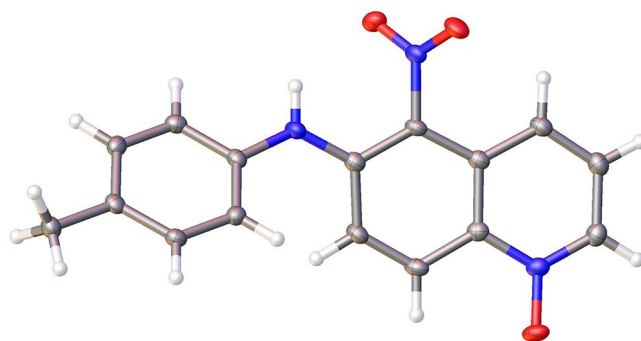
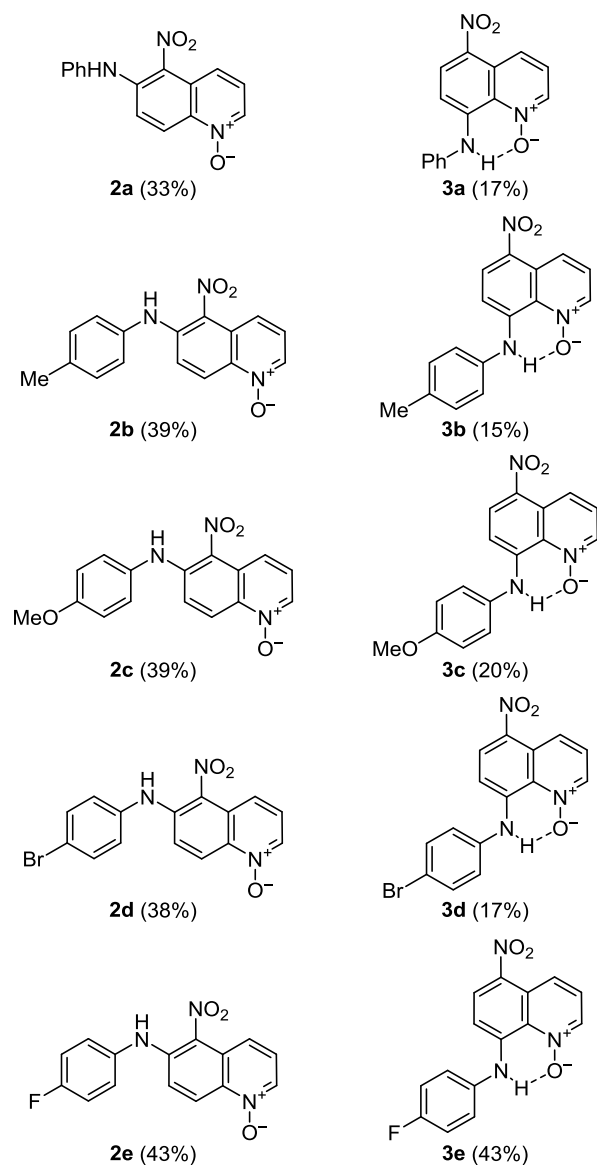
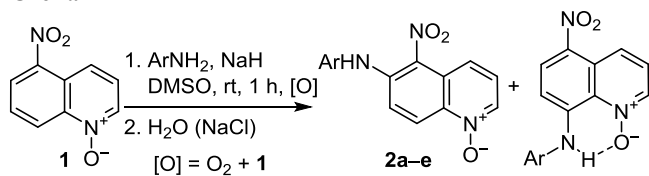


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **2b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

нение этой реакции в атмосфере аргона практически не изменило ее результат. Это означает, что либо нитрогруппа субстрата **1** проявляет свойства окислителя  $\sigma^H$ -аддуктов, либо их ароматизация происходит под действием кислорода воздуха главным образом на стадии выделения нитроаминов **2a** и **3a**.

Анионы других *n*-замещенных анилинов, такие как *n*-толуидин, *n*-анизидин, *n*-бром- и *n*-фторанилин, взаимодействуют аналогично с образованием соответствующих соединений **2b–e** и **3b–e** (схема 1). Структуры нитроаминов **2b** (рис. 1) и **3b** (рис. 2) подтверждены рентгеноструктурным анализом.

Характерной особенностью спектров ЯМР <sup>1</sup>H нитроаминов **3a–e** и в CDCl<sub>3</sub>, и в ДМСО-*d*<sub>6</sub> является сильное смещение сигналов протонов NH в слабое поле (13.40–13.82 м. д.), что свидетельствует о прочной внутримолекулярной водородной связи (ВВС) между протоном NH и оксидным кислородом.

В случае *N*-оксида 6-нитрохинолина (**4**) мы ограничились только двумя примерами, поскольку реакции с анилином и *n*-толуидином в тех же условиях протекают с сильным осмолением, образуя 6-нитро-5-фениламинохинолин-1-оксид (**5a**) и 6-нитро-5-(*n*-толиламино)хинолин-1-оксид (**5b**) с выходами лишь 8 и 9% соответственно (схема 2). Ранее мы показали, что S<sub>N</sub><sup>H</sup>-амидирование 6-нитрохинолин-1-оксида приводит к образованию продуктов не только по положению 5, но и по положению 2.<sup>17</sup> Можно предположить, что и при

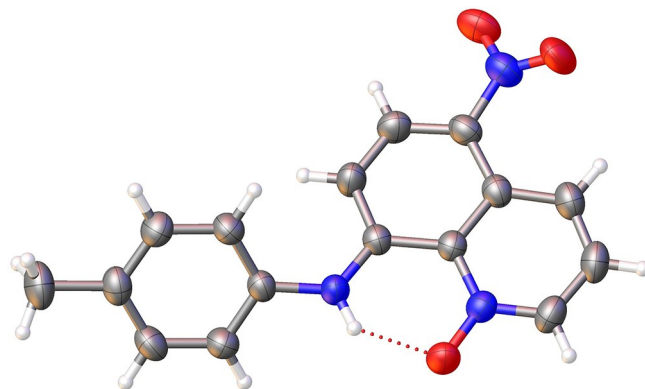
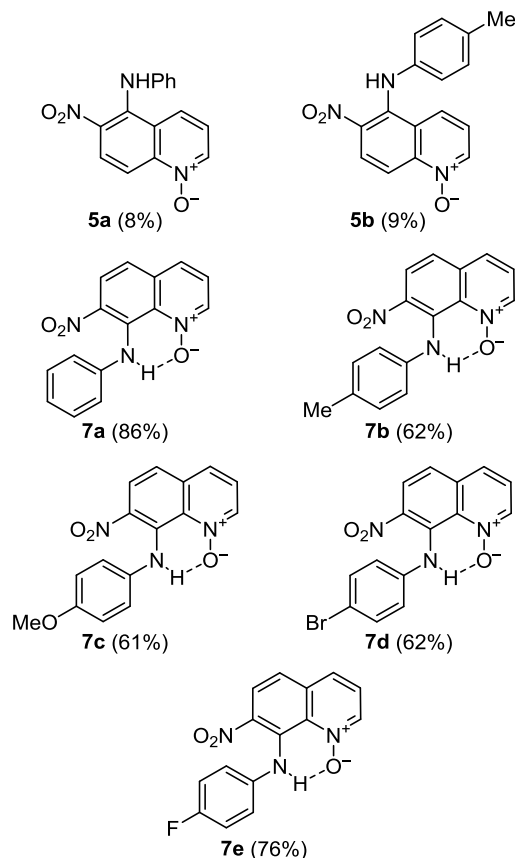
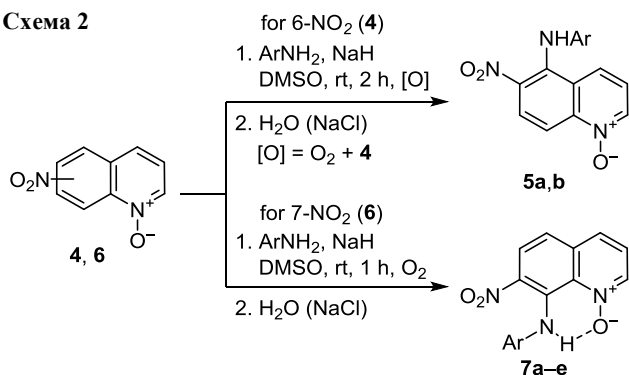


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **3b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Схема 2



ариламинировании также образуются  $\sigma^H$ -аддукты по положению 2, которые неустойчивы и подвергаются деструкции.

Интересно, что 7-нитрохинолин (6) вступает в реакцию окислительного S<sub>N</sub><sup>H</sup>-ариламинирования в тех же условиях региоселективно по пространственно затрудненному положению 8, образуя 8-ариламино-7-нитрохинолин-1-оксиды 7a–e с выходами 61–86% (схема 2).

Как и в случае нитроаминов 3a–e, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений 7a–e в полярном ДМСО-*d*<sub>6</sub> наблюдается сильное смещение сигналов протонов NH в слабое поле (13.75–13.87 м. д.), что также свидетельствует о прочной ВВС. Этот факт не представлялся очевидным из-за близкого пространственного расположения группы NO<sub>2</sub> и арильного заместителя. Чтобы проверить возможность их стерического взаимодействия мы вырастили кристалл соединения 7b и выполнили его PCA (рис. 3).

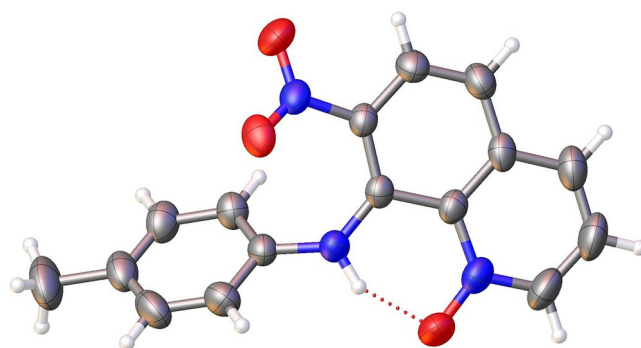


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения 7b в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Как следует из рис. 3, образование ВВС происходит при повороте нитрогруппы вдоль связи C(7)–N и арильного заместителя вдоль связи C(Ar)–N аминогруппы. Иными словами, энергетические потери за счет уменьшения сопряжения между группой NO<sub>2</sub> и хинолиновым циклом, а также между арилом и неподеленной электронной парой атома азота аминогруппы окупаются образованием прочной ВВС.

Как и в случае S<sub>N</sub><sup>H</sup>-амидирования,<sup>17</sup> ариламинование *N*-оксида 8-нитрохинолина приводит к его полной деструкции с образованием сложной смеси веществ, выделить из которой какое-либо индивидуальное соединение нам не удалось. Очевидной причиной этого является тот факт, что, по данным PCA,<sup>19</sup> в молекуле этого *N*-оксида нитрогруппа почти перпендикулярна плоскости цикла, причем она и атом кислорода оксидной группы вывернуты из плоскости цикла в разные стороны.

Таким образом, в отличие от 5(6,7)-нитрохинолинов,<sup>12c</sup> их *N*-оксиды взаимодействуют с анионами ариламинов в безводном ДМСО, образуя только продукты окислительного S<sub>N</sub><sup>H</sup>-ариламинирования с сохранением *N*-оксидной функции. Нитроаналогов этих продуктов обнаружить не удалось. Особо отметим, что при наличии в молекуле данных субстратов двух акцепторных групп региоселективность реакций определялась исключительно нитрогруппой, как и в случае соответствующих нитрохинолинов.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на приборе Bruker Avance HD 400 (400 и 100 МГц соответственно), в качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы ДМСО<sup>20</sup> (2.50 м. д. для ядер <sup>1</sup>H, 40.5 м. д. для ядер <sup>13</sup>C) и ТМС при использовании CDCl<sub>3</sub> в качестве растворителя. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker UHR-TOF Maxis<sup>TM</sup> Impact (ионизация электрораспылением). Температуры плавления определены на приборе REACH Devices RD-MP. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

Для реакций использованы нитрохинолины и NaH (60% суспензия в парафиновом масле) (abcс GmbH & Co. KG).

Коммерческие реактивы использованы без дополнительной очистки.

**Ариламинование *N*-оксидов нитрохинолина** (общая методика). К раствору 3.0 ммоль ариламина в 4.0 мл безводного ДМСО при комнатной температуре добавляют 120 мг суспензии NaN в парафиновом масле (3.0 ммоль NaN) и 106.5 мг (0.5 ммоль) соответствующего *N*-оксида нитрохинолина **1**, **4** или **6**. Смесь интенсивно перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч (в случае *N*-оксида **4** – в течение 2 ч). Далее реакционную смесь выливают в 30 мл насыщенного раствора NaCl, предварительно охлажденного до 5°C. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H<sub>2</sub>O и сушат. Полученную смесь очищают и разделяют с помощью метода сухой флеш-хроматографии<sup>21</sup> на оксиде алюминия. В случае *N*-оксида 5-нитрохинолина (**1**) продукты элюируют сначала PhMe, собирая первую фракцию желтого цвета, затем смесью PhMe–EtOAc, 4:1, собирая вторую фракцию желто-оранжевого цвета. После упаривания растворителя получают из первой фракции соединения **3**, а из второй – соединения **2**. В случае *N*-оксидов **4** и **6** продукты получают из вторых фракций насыщенного желтого или оранжевого цвета, элюент PhMe (первые слабоокрашенные фракции, содержащие микропримеси, отбрасывают).

**5-Нитро-6-фениламинохинолин-1-оксид (2a)**. Выход 46 мг (33%), темно-желтые кристаллы, т. пл. 148–149°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.30 (2H, уш. д, *J* = 7.6, H-2',6' Ph); 7.36 (1H, т, *J* = 7.4, H-4' Ph); 7.43 (1H, д, д, *J* = 9.0, *J* = 6.0, H-3); 7.44–7.50 (2H, м, H-3',5' Ph); 7.53 (1H, д, *J* = 10.0, H-7); 8.41 (1H, д, *J* = 6.0, H-2); 8.57 (1H, д, *J* = 9.0, H-4); 8.74 (1H, д, *J* = 10.0, H-8); 9.88 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 121.0; 122.1; 124.4; 125.1; 126.7; 127.4 (2C); 130.2; 130.3; 134.2; 136.0; 137.5; 144.4. Найдено, *m/z*: 280.0720 [M–H]<sup>–</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 280.0728.

**5-Нитро-8-фениламинохинолин-1-оксид (3a)**. Выход 24 мг (17%), оранжевые кристаллы, т. пл. 159–160°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 6.98 (1H, д, *J* = 9.5, H-7); 7.30 (1H, т, *J* = 7.4, H-4' Ph); 7.35 (2H, уш. д, *J* = 7.5, H-2',6' Ph); 7.42–7.49 (3H, м, H-3, H-3',5' Ph); 8.35 (1H, д, д, *J* = 6.1, *J* = 0.8, H-2); 8.37 (1H, д, *J* = 9.5, H-6); 9.09 (1H, д, д, *J* = 9.2, *J* = 0.8, H-4); 13.60 (1H, уш. с, NH⋯O<sup>–</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 106.0; 124.1; 124.5; 124.9; 126.8; 129.1; 129.8; 130.1; 131.3; 132.0; 136.4; 138.0; 148.9. Найдено, *m/z*: 280.0723 [M–H]<sup>–</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 280.0728.

**5-Нитро-6-(*n*-толиламино)хинолин-1-оксид (2b)**. Выход 57.5 мг (39%), оранжевые кристаллы, т. пл. 169–170°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.18 (2H, д, *J* = 8.1, H-2',6' C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.29 (2H, д, *J* = 8.1, H-3',5' C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.39 (1H, д, д, *J* = 9.1, *J* = 6.1, H-3); 7.46 (1H, д, *J* = 10.0, H-7); 8.34 (1H, д, *J* = 6.1, H-2); 8.55 (1H, д, *J* = 9.1, H-4); 8.73 (1H, д, *J* = 10.0, H-8); 9.91 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 21.2; 120.7; 121.2; 124.5; 125.3; 126.9; 127.5; 128.5; 130.9; 133.9; 134.8; 136.2; 137.5; 145.0. Найдено, *m/z*: 318.0852 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 318.0849.

### 5-Нитро-8-(*n*-толиламино)хинолин-1-оксид (3b)

Выход 22 мг (15%), бордовые кристаллы, т. пл. 185–186°C (EtOAc). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.35 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 6.94 (1H, д, *J* = 9.5, H-7); 7.30 (4H, с, H-2',3',5',6' C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.70 (1H, д, д, *J* = 9.1, *J* = 6.0, H-3); 8.38 (1H, д, *J* = 9.5, H-6); 8.58 (1H, уш. д, *J* = 6.0, H-2); 8.86 (1H, уш. д, *J* = 9.1, H-4); 13.76 (1H, с, NH⋯O<sup>–</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 20.6; 105.6; 123.3; 124.2; 125.2; 128.2; 128.8; 130.5; 131.2; 135.0. 135.1; 135.7; 137.0; 148.3. Найдено, *m/z*: 318.0855 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 318.0849.

### 6-(4-Метоксифениламино)-5-нитрохинолин-1-оксид (2c)

Первая фракция желтого цвета, элюент PhMe. Выход 60.6 мг (39%), бордовые кристаллы, т. пл. 137–138°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.79 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 7.02 (2H, д, *J* = 8.8, H-2',6' C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.27 (2H, д, *J* = 8.1, H-3',5' C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.37 (1H, д, *J* = 9.9, H-7); 7.53 (1H, д, д, *J* = 9.0, *J* = 6.0, H-3); 8.02 (1H, д, *J* = 9.0, H-4); 8.41 (1H, д, *J* = 6.0, H-2); 8.52 (1H, д, *J* = 9.9, H-8); 9.52 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 55.4; 114.9; 118.4; 121.1; 124.9; 125.1; 126.1; 126.6; 127.2; 131.3; 133.2; 134.7; 142.6; 157.5. Найдено, *m/z*: 310.0829 [M–H]<sup>–</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 310.0833.

### 8-(4-Метоксифениламино)-5-нитрохинолин-1-оксид (3c)

Выход 31 мг (20%), темно-коричневые кристаллы, т. пл. 150–151°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.86 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 6.80 (1H, д, *J* = 9.5, H-7); 6.99 (2H, уш. д, *J* = 8.8, H-2',6' C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.24 (2H, уш. д, *J* = 8.8, H-3',5' C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.44 (1H, д, д, *J* = 9.1, *J* = 6.0, H-3); 8.33 (1H, уш. д, *J* = 6.0, H-2); 8.35 (1H, д, *J* = 9.5, H-6); 9.12 (1H, д, д, *J* = 9.1, *J* = 0.9, H-4); 13.40 (1H, с, NH⋯O<sup>–</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 55.7; 105.8; 115.4; 124.1; 124.5; 126.8; 129.2; 129.7; 130.6; 131.5; 136.3; 149.9; 158.5; 165.1. Найдено, *m/z*: 310.0835 [M–H]<sup>–</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 310.0833.

### 6-(4-Бромфениламино)-5-нитрохинолин-1-оксид (2d)

Выход 68 мг (38%), оранжево-красные кристаллы, т. пл. 217–218°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.18 (2H, д, *J* = 8.6, H-2',6' C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.43 (1H, д, д, *J* = 9.0, *J* = 6.1, H-3); 7.50 (1H, д, *J* = 9.9, H-7); 7.61 (2H, д, *J* = 8.6, H-3',5' C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.39 (1H, уш. д, *J* = 6.1, H-2); 8.48 (1H, д, *J* = 9.0, H-4); 8.77 (1H, д, *J* = 9.9, H-8); 9.65 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 120.5 (2C); 121.4; 124.6; 126.4; 126.9; 127.2; 127.6; 133.5; 134.3; 136.3; 136.8; 143.6. Найдено, *m/z*: 357.9832 [M(<sup>79</sup>Br)–H]<sup>–</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 357.9833.

### 8-(4-Бромфениламино)-5-нитрохинолин-1-оксид (3d)

Выход 30 мг (17%), оранжевые кристаллы, т. пл. 214–215°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.05 (1H, д, *J* = 9.5, H-7); 7.40 (2H, уш. д, *J* = 8.6, H-2',6' C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.66 (2H, уш. д, *J* = 8.6, H-3',5' C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.71 (1H, д, д, *J* = 9.0, *J* = 6.0, H-3); 8.38 (1H, д, *J* = 9.5, H-6); 8.61 (1H, уш. д, *J* = 6.0, H-2); 8.84 (1H, уш. д, *J* = 9.0, H-4); 13.82 (1H, уш. с, NH⋯O<sup>–</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 106.1; 118.0; 123.4; 125.2; 126.0; 127.9; 129.0; 130.9; 132.1; 132.8; 137.2; 137.3; 147.3. Найдено, *m/z*: 357.9829 [M(<sup>79</sup>Br)–H]<sup>–</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 357.9833.

**5-Нитро-6-(4-фторфениламино)хинолин-1-оксид (2e).**

Выход 64 мг (43%), желтые кристаллы, т. пл. 215–216°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.16–7.22 (2H, м, Н-2',6'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.25–7.30 (2H, м, Н-3',5'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.40 (1H, д,  $J = 9.9$ , Н-7); 7.42 (1H, д, д,  $J = 9.0$ ,  $J = 6.0$ , Н-3); 8.36 (1H, уш. д,  $J = 6.0$ , Н-2); 8.51 (1H, д,  $J = 9.0$ , Н-4); 8.75 (1H, д,  $J = 9.9$ , Н-8); 9.77 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 117.3 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 22.6$ ); 120.3; 121.3; 124.6; 126.7; 127.1; 127.4; 127.5 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 8.4$ ); 133.5 (д,  $^4J_{\text{CF}} = 3.3$ ); 134.1; 136.2; 144.7; 161.5 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 246.4$ ). Найдено,  $m/z$ : 298.0627 [M–H] $^-$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 298.0633.

**5-Нитро-8-(4-фторфениламино)хинолин-1-оксид (3e).**

Выход 64 мг (43%), оранжевые кристаллы, т. пл. 200–201°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.89 (1H, д,  $J = 9.4$ , Н-7); 7.32–7.37 (2H, м, Н-2',6'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.45–7.49 (2H, м, Н-3',5'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.71 (1H, д, д,  $J = 9.1$ ,  $J = 6.1$ , Н-3); 8.38 (1H, д,  $J = 9.4$ , Н-6); 8.60 (1H, уш. д,  $J = 6.1$ , Н-2); 8.85 (1H, уш. д,  $J = 9.1$ , Н-4); 13.70 (1H, уш. с, NH $\cdots\text{O}^-$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 105.7; 116.8 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 22.2$ ); 123.3; 125.3; 126.8 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 8.4$ ); 128.1; 128.8; 131.1; 131.6; 134.1 (д,  $^4J_{\text{CF}} = 2.6$ ); 137.1; 148.4; 160.1 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 242.1$ ). Найдено,  $m/z$ : 298.0636 [M–H] $^-$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 298.0633.

**6-Нитро-5-фениламинохинолин-1-оксид (5a).**

Выход 11 мг (8%), бордовые кристаллы, т. пл. 36–37°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.03 (2H, д,  $J = 7.7$ , Н-2',6' Ph); 7.21 (1H, т,  $J = 7.4$ , Н-4' Ph); 7.29–7.40 (3H, м, Н-3,3',5' Ph); 8.23–8.32 (2H, м, Н-4,8); 8.60 (1H, д,  $J = 9.8$ , Н-7); 9.12 (1H, уш. д,  $J = 5.5$ , Н-2); 9.93 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 111.2; 120.1; 121.7; 125.0; 126.0; 129.3; 130.5; 134.3; 136.4; 140.6; 141.1; 142.6; 142.9. Найдено,  $m/z$ : 280.0720 [M–H] $^-$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 280.0728.

**6-Нитро-5-(*n*-толиламино)хинолин-1-оксид (5b).**

Выход 13 мг (9%), красно-оранжевые кристаллы, т. пл. 64–65°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.34 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.91 (2H, д,  $J = 8.3$ , Н-2',6'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.12 (2H, д,  $J = 8.3$ , Н-3',5'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.15 (1H, д, д,  $J = 8.9$ ,  $J = 6.0$ , Н-3); 7.98 (1H, уш. д,  $J = 8.9$ , Н-4); 8.28 (1H, д,  $J = 9.8$ , Н-8); 8.48 (1H, д,  $J = 9.8$ , Н-7); 8.74 (1H, уш. д,  $J = 6.0$ , Н-2); 9.86 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.0; 111.4; 120.1; 121.8; 124.9; 127.9; 130.2; 130.9; 135.7; 136.0; 139.6; 140.3; 141.1; 144.0. Найдено,  $m/z$ : 318.0852 [M+Na] $^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 318.0849.

**7-Нитро-8-фениламинохинолин-1-оксид (7a).**

Выход 120.8 мг (86%), бордовые кристаллы, т. пл. 217–218°C (EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.95 (2H, д,  $J = 7.8$ , Н-2',6' Ph); 7.07 (1H, т,  $J = 7.3$ , Н-4' Ph); 7.29 (2H, уш. т,  $J = 7.8$ , Н-3',5' Ph); 7.39 (1H, д,  $J = 9.2$ , Н-5); 7.66 (1H, д, д,  $J = 8.3$ ,  $J = 6.1$ , Н-3); 8.00 (1H, д,  $J = 9.2$ , Н-6); 8.07 (1H, уш. д,  $J = 8.3$ , Н-4); 8.62 (1H, уш. д,  $J = 6.1$ , Н-2); 13.84 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 116.3; 118.2; 124.2; 124.7; 125.5; 128.4; 129.2; 132.6; 132.8; 134.9; 136.1; 138.5; 140.1. Найдено,  $m/z$ : 280.0723 [M–H] $^-$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 280.0728.

**7-Нитро-8-(*n*-толиламино)хинолин-1-оксид (7b).**

Выход 91.5 мг (62%), красные кристаллы, т. пл. 183–184°C (EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.

( $J$ , Гц): 2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.84 (2H, д,  $J = 8.2$ , Н-2',6'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.09 (2H, д,  $J = 8.2$ , Н-3',5'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.34 (1H, д,  $J = 9.2$ , Н-5); 7.64 (1H, д, д,  $J = 8.3$ ,  $J = 6.1$ , Н-3); 7.98 (1H, д,  $J = 9.2$ , Н-6); 8.05 (1H, уш. д,  $J = 8.3$ , Н-4); 8.60 (1H, уш. д,  $J = 6.1$ , Н-2); 13.79 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.5; 115.8; 118.3; 124.7; 125.6; 128.4; 129.7; 132.2; 132.8; 133.5; 134.9; 136.5; 137.5; 138.4. Найдено,  $m/z$ : 318.0853 [M+Na] $^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 318.0849.

**8-(4-Метоксифениламино)-7-нитрохинолин-1-оксид (7c).**

Выход 95 мг (61%), красные кристаллы, т. пл. 153–154°C (EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.73 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.85 (2H, д,  $J = 8.8$ , Н-2',6'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 6.92 (2H, д,  $J = 8.8$ , Н-3',5'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.30 (1H, д,  $J = 9.2$ , Н-5); 7.64 (1H, д, д,  $J = 8.3$ ,  $J = 6.2$ , Н-3); 7.95 (1H, д,  $J = 9.2$ , Н-6); 8.03 (1H, уш. д,  $J = 8.3$ , Н-4); 8.60 (1H, уш. д,  $J = 6.2$ , Н-2); 13.75 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 55.2; 114.4; 115.2; 120.1; 124.6; 125.7; 128.3; 131.7; 132.8; 133.1; 134.9; 137.2; 138.3; 156.2. Найдено,  $m/z$ : 310.0836 [M–H] $^-$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 310.0833.

**8-(4-Бромфениламино)-7-нитрохинолин-1-оксид (7d).**

Выход 111 мг (62%), красные кристаллы, т. пл. 218–219°C (EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.93 (2H, д,  $J = 8.6$ , Н-2',6'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.43 (1H, д,  $J = 9.1$ , Н-5); 7.46 (2H, д,  $J = 8.6$ , Н-3',5'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.67 (1H, д, д,  $J = 8.3$ ,  $J = 6.1$ , Н-3); 7.01 (1H, д,  $J = 9.1$ , Н-6); 8.08 (1H, уш. д,  $J = 8.3$ , Н-4); 8.65 (1H, уш. д,  $J = 6.1$ , Н-2); 13.87 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 115.7; 116.9; 120.2; 120.5; 124.8; 125.5; 128.5; 132.0; 132.8; 134.9; 136.0; 138.6; 139.6. Найдено,  $m/z$ : 357.9830 [M( $^{79}\text{Br}$ )–H] $^-$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 357.9833.

**7-Нитро-8-(4-фторфениламино)хинолин-1-оксид (7e).**

Выход 113.6 мг (76%), бордовые кристаллы, т. пл. 201–202°C (EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.00–7.04 (2H, м, Н-2',6'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.10–7.16 (2H, м, Н-3',5'  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.38 (1H, д,  $J = 9.2$ , Н-5); 7.66 (1H, д, д,  $J = 8.3$ ,  $J = 6.1$ , Н-3); 7.98 (1H, д,  $J = 9.2$ , Н-6); 8.07 (1H, уш. д,  $J = 8.3$ , Н-4); 8.63 (1H, уш. д,  $J = 6.1$ , Н-2); 13.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 115.8; 116.1 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 12.7$ ); 120.6 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 8.3$ ); 124.7; 125.6; 128.5; 132.4; 132.8; 134.9; 136.6 (д,  $^4J_{\text{CF}} = 2.7$ ); 136.9; 138.5; 158.8 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 241.1$ ). Найдено,  $m/z$ : 298.0627 [M–H] $^-$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 298.0633.

**Рентгеноструктурные исследования соединений**

**2b**, **3b** и **7b**. Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным испарением  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре. Набор экспериментальных данных получен на дифрактометре Agilent SuperNova при использовании микрофокусного источника рентгеновского излучения с анодом из меди и координатным CCD-детектором Atlas S2. Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведено с использованием специализированного программного пакета CrysAlisPro 1.171.38.41.<sup>22</sup> Структуры расшифрованы с помощью программы ShelXT,<sup>23</sup> уточнены с помощью программы ShelXL,<sup>24</sup> молекулярная графика и подготовка материала для публикации выполнены с использованием программного пакета Olex2 1.2.10.<sup>25</sup> Полные рентгеноструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты

CCDC 2015443 (соединение **2b**), CCDC 2015442 (соединение **3b**) и CCDC 2015444 (соединение **7b**)).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  всех синтезированных соединений, а также основные кристаллографические данные и параметры уточнения соединений **2b**, **3b** и **7b**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы выражают благодарность Северо-Кавказскому федеральному университету за финансовую помощь в рамках программы по поддержке проектов научных групп и отдельных ученых.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования Северо-Кавказского федерального университета (финансовая поддержка Минобрнауки России, RF-2296.61321X0029, соглашение № 075-15-2021-687).

### Список литературы

- (a) Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 453. (b) Baeten, M.; Maes, B. U. W. *Adv. Organomet. Chem.* **2017**, *67*, 401. (c) Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2665. (d) Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, *37*, 1. (e) Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F. *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, *37*, 179. (f) Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; van der Plas, H. C. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*; Academic Press: San Diego, 1994.
- Clarke, P. A.; Santos, S.; Martin, W. H. C. *Green Chem.* **2007**, *9*, 438.
- (a) Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (b) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411. (c) Utepova, I. A.; Trestsova, M. A.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Rempel, A. A. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4401.
- (a) Bashkin, J. K.; Rains, R.; Stern, M. *Green Chem.* **1999**, *1*, G41. (b) Triplett, R. D.; Rains, R. K. US Patent 7504539 B2, 2006.
- Patriciu, O.-I.; Pillard, C.; Finaru, A.-L.; Sandulescu, I.; Guillaumet, G. *Synthesis* **2007**, 3868.
- Budyka, M. F.; Terent'ev, P. A.; Kost, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1978**, *14*, 663.
- Garnier, E.; Audoux, J.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, D.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7809.
- (a) Gulevskaya, A. V.; Tyaglivaya, I. N.; Verbeeck, S.; Maes, B. U. W.; Tkachuk, A. V. *ARKIVOC* **2011**, (ix), 238. (b) Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Amangasieva, G. A.; Avakyan, E. K.; Borovleva, A. A.; Pobedinskaya, D. Yu. *Synthesis* **2018**, 3520. (c) Mandler, M. D.; Suss, N.; Ramirez, A.; Farley, C. A.; Aulakh, D.; Zhu, Y.; Traeger, S. C.; Sarjeant, A.; Davies, M. L.; Ellsworth, B. A.; Regueiro-Ren, A. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7643.
- Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Saigakova, N. A.; Amangasieva, G. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7675.
- (a) Shchepochkin, A. V.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Steglenko, D. V.; Minkin, V. I.; Rusinov, G. L.; Matern, A. I. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 77834. (b) Makhaeva, G. F.; Lushchekina, S. V.; Boltneva, N. P.; Serebryakova, O. G.; Rudakova, E. V.; Ustyugov, A. A.; Bachurin, S. O.; Shchepochkin, A. V.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Richardson, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5981. (c) Shchepochkin, A. V.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Rusinov, G. L.; Subbotina, Yu. O.; Slepukhin, P. A.; Budnikova, Yu. G. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 773.
- (a) Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synlett* **2007**, 1525. (b) Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synthesis* **2010**, 3865. (c) Kwast, A.; Stachowska, K.; Trawczyński, A.; Wróbel, Z. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6484. (d) Wróbel, Z.; Stachowska, K.; Grudzień, K.; Kwast, A. *Synlett* **2011**, 1439. (e) Wróbel, Z.; Wieclaw, M.; Bujok, R.; Wojciechowski, K. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1847.
- (a) Makosza, M. *Synthesis* **2017**, 3247. (b) Makosza, M.; Wojciechowski, K. *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, *37*, 51. (c) Demidov, O. P.; Pobedinskaya, D. Yu.; Avakyan, E. K.; Amangasieva, G. A.; Borovlev, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 875.
- (a) Tagawa, Y.; Yoshida, T.; Honjo, N.; Goto, Y. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1781. (b) Taylor, E. C.; Abdulla, R. F.; Tanaka, K.; Jacobi, P. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2341. (c) Rykowski, A.; van der Plas, H. C. *Synthesis* **1985**, 884. (d) Tondys, H.; van der Plas, H. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 621.
- (a) Hayashida, M.; Honda, H.; Hamana, M. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1325. (b) Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F.; Shorshnev, S. V.; Kuzmenko, V. V. *Mendelev Commun.* **1991**, *1*, 46. (c) Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F.; Kuzmenko, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, *27*, 675. (d) Albini, A.; Bettinetti, G. F.; Minoli, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, *4*. (e) Pirtra, S.; Casiraghi, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1967**, *97*, 1826.
- (a) Dhiman, A. K.; Chandra, D.; Kumar, R.; Sharma, U. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6962. (b) Nanaji, Y.; Kirar, S.; Pawar, S. V.; Yadav, A. K. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 7628.
- (a) Sharma, V.; Mehta, D. K.; Das, R. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2017**, *17*(16), 1557. (b) Musiol, R. *Expert Opin. Drug Discovery* **2017**, *12*(6), 583. (c) Jain, S.; Chandra, V.; Jain, P. K.; Pathak, K.; Pathak, D.; Vaidya, A. *Arab. J. Chem.* **2019**, *12*(8), 4920. (d) Hussaini, S. M. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2016**, *26*(10), 1201. (e) Gopaul, K.; Shintre, S. A.; Koorbanally, N. A. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2015**, *15*(5), 631. (f) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845. (g) Puskullu, M. O.; Tekiner, B.; Suzen, S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 365. (h) Kumar, S.; Bawa, S.; Gupta, H. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 1648. (i) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 605.
- Avakyan, E. K.; Amangasieva, G. A.; Demidov, O. P.; Borovleva, A. A.; Pobedinskaya, D. Yu.; Borovlev, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, *58*, 232.
- Ochiai, E.; Okamoto, T. *J. Pharm. Chem. Jpn.* **1950**, *70*, 384.
- O'Leary, J.; Wallis, J. D. *CrysEngComm* **2007**, *9*, 941.
- Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- Sharp, J. T.; Gosney, I.; Rowley, A. G. *Practical Organic Chemistry*; London, New York, 1989.
- CrysAlisPro, version 1.171.38.41*; Rigaku Oxford Diffraction, 2015. <https://www.rigaku.com/en/products/smc/crystalis>.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *A71*, 3.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.