Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук»

На правах рукописи

Селихова Наталья Юрьевна

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ 1,2-ДИАМИНОАРЕНОВ И ХИНОКСАЛИНОВ

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук, доцент
Слижов Юрий Геннадьевич

Томск – 2018

Оглавление

Список сокращений, используемых в работе 4
Введение 5
1. Обзор литературы 11
1.1 Методы синтеза хиноксалинов 11
1.1.1 Конденсация 1,2-диаминоаренов с 1,2-дикарбонильными соединениями 11
1.1.2 Синтез хиноксалинов на основе производных анилина 21
1.1.3 Синтез хиноксалинов на основе гетероциклических систем без пиразинового фрагмента 25
1.2 Методы синтеза полифторированных производных хиноксалина 35
1.3 Свойства фторзамещенных хиноксалинов 40
1.3.1 Реакционная способность полифторированных хиноксалинов 40
1.3.2 Биологическая активность хиноксалинов 48
2. Обсуждение результатов 52
2.1 Синтез полифторированных 1,2-диаминоаренов 52
2.2 Синтез полифторпроизводных хиноксалина 57
2.3 Функционализация 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина путем нуклеофильного замещения атомов фтора 63
2.3.1 Реакции замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине диметиламином 64
2.3.2 Реакции замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине метилатом натрия 73
2.4 Природа региоселективности нуклеофильного замещения 79
2.5 Электрохимические свойства фторпроизводных хиноксалина и их анион-радикалы 81
2.6 Исследование биологической активности полифторпроизводных хиноксалина 83
2.6.1 Прогнозрование биологической активности 83

2.6.2 Исследование биологической активности in vitro 87
3. Экспериментальная часть 94
3.1 Материалы и оборудование 94
3.2 Синтез исходных соединений 96
3.3 Конденсация 1,2-диаминоаренов с глиоксалем 98
3.4 Функционализация 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина путем нуклеофильного замещения 100
3.5 Исследование биологической активности полифторпроизводных хиноксалина 103
Выводы 106
Список литературы 108
Приложение А – Список синтезированных соединений 130
Приложение Б – Параметры кристаллов и условия рентгеноструктурного эксперимента 133

Список сокращений, используемых в работе:

АР – анион-радикал

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА - диметилформамид

о-ФДА – о-фенилендиамин

РСА – рентгеноструктурный анализ

ТГФ – тетрагидрофуран

ТМС – тетраметилсилан

ТСХ – тонкослойная хроматография

ХМС – хромато-масспектрометрия

ЦВА – циклическая вольтамперометрия

ЭПР – электронный парамагнитный резонанс

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

$CDCl_3$ – дейтерированный хлороформ

Et_2O – диэтиловый эфир

EtOH – этиловый спирт

Me_2NH – диметиламин

MeONa – метилат натрия

US – ультразвуковое облучение

Введение

Аза-аналоги нафталина – 10π-электронные ароматические соединения, играют важную роль во многих областях фундаментальной химии, химической технологии и смежных с химией дисциплин. В частности, хиноксалин (бензопиразин) и его производные представляют собой одну из наиболее значимых групп аза-ароматических соединений для фундаментальной органической химии и ее применений в биомедицине и материаловедении [1 - 6]. Так, например, в структуре многих биологически активных и фармакологически важных соединений, таких как рибофлавин, диоксидин, хиноксидин, эхиномицин, бримонидин содержатся хиноксалиновые фрагменты [7 - 11]. Известно применение различных производных хиноксалина в качестве красителей [12, 13], органических полупроводников [14, 15], молекулярных пинцетов [16], кавитандов [17], электролюминесцентных материалов [18], строительных блоков для синтеза анионных рецепторов [19, 20] и ДНК-связывающих агентов [21, 22].

Большинство работ, посвященных методам синтеза производных хиноксалина, предполагают формирование пиразинового фрагмента молекул путем конденсации ароматических 1,2-диаминов с 1,2-дикарбонильными соединениями. Данный подход основан на модифицированных методах Кернера (синтез хиноксалина из о-нитроанилина или о-диаминобензола и глиоксаля) и Хинсберга (синтез хиноксалинов из о-диаминобензола и α-кетокислот). В меньшей степени рассматриваются методы с использованием в качестве субстрата производных анилина и некоторых гетероциклических соединений в реакциях расширения малых или сужения больших циклов.

Актуальность работы. Разнообразие областей применения производных хиноксалина обуславливает непрекращающиеся исследования, направленные не только на модификацию традиционных методов синтеза, но и на поиск принципиально новых подходов, позволяющих получить ранее недоступные функционализированные хиноксалины.

Хорошо известно, что во многих случаях замена атома водорода на фтор улучшает свойства как полимерных конструкционных материалов, так и фармацевтических препаратов [23 - 33]. В частности, введение атомов фтора, а также фторсодержащих заместителей способствует увеличению растворимости соединений в липидах, что приводит к повышению эффективности действия лекарственных препаратов за счет облегчения их транспорта в организме и роста их концентрации в липидных участках. Более важно, однако, то, что замещение атомов H атомами F, как правило, оказывает благотворное влияние на токсические, фармакокинетические и метаболические свойства веществ, в частности предотвращая их окислительную атаку энзимами цитохрома P450 [34 - 36]

В целом, фторсодержащие гетероциклические соединения находят применение как в фармацевтической промышленности, так и, например, в производстве агрохимикатов [37] и красителей [38]. Вследствие этого, получение новых фторированных хиноксалинов привлекает значительное внимание, в том числе и как потенциальных прекурсоров [39] фармакологически значимых соединений. Однако, группа полифторированных хиноксалинов на данный момент мало изучена, а литературные сведения исчерпываются данными о 2,3,5,6,7,8-гексафторхиноксалине, 5,6,7,8-тетрафторхноксалине и отдельных 2,3-замещенных производных последнего [40 - 44]. Поскольку химия полифторированных хиноксалинов исследована в неполной мере, до сих пор остаются актуальными работы в области синтеза данных соединений, исследования их свойств и использования их в качестве синтонов в органическом синтезе.

Цель работы. Синтез, исследование структуры и реакционной способности в некоторых реакциях нуклеофильного замещения новых полифторированных производных хиноксалина незамещенных по пиразиновому циклу.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие **задачи**:

- Синтез ряда полифторпроизводных 1,2-диаминобензола, в том числе не описанных ранее.

- Выяснение препаративных возможностей метода Кернера-Хинсберга для синтеза производных хиноксалина фторированного ряда.
- Исследование реакционной способности 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина в реакциях нуклеофильного замещения атомов фтора диметиламином.
- Исследование реакционной способности 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина в реакциях нуклеофильного замещения атомов фтора метилатом натрия.
- Компьютерное прогнозирование и экспериментальное определение биологической активности некоторых синтезированных соединений.

Научная новизна. Впервые получены и охарактеризованы, в том числе структурно, некоторые ранее неизвестные полифторированные 1,2-диаминоарены, а также полифторпроизводные хиноксалина, функционализованные (OMe, NMe_2) по карбоциклу и незамещенные по гетероциклическому фрагменту.

Впервые определены условия взаимодействия полученных полифторпроизводных хиноксалина на примере 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина и метилата натрия с получением продуктов моно-, ди-, три- и тетразамещения атомов фтора.

Впервые определены условия взаимодействия полученных полифторпроизводных хиноксалина на примере 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина и диметиламина с получением продуктов моно-, ди- и тризамещения атомов фтора.

Установлена склонность к образованию полиморфных модификаций для продуктов замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине на диметиламиногруппу: 6-диметиламино)-5,7,8-трифторхиноксалина и 6,7-бис(диметиламино)-5,8-дифторхиноксалина.

Практическая значимость. Разработаны методы синтеза ряда ранее неизвестных полифторпроизводных хиноксалина, представляющих интерес как с точки зрения фундаментальной науки, так и в качестве промежуточных продуктов для синтеза соединений труднодоступных или недоступных другими методами. Полученные в ходе работы данные могут быть использованы для дальнейших исследований в области структурной модификации хиноксалинов. Компьютерное прогнозирование биологической активности синтезированных

полифторированных производных хиноксалина показало перспективу выявления среди данных соединений веществ обладающих противоопухолевой активностью. Экспериментальное исследование цитотоксичности некоторых из полученных соединений на раковых клетках человека позволяет сделать вывод об актуальности дальнейших исследований биологической активности фторсодержащих производных хиноксалина.

На защиту выносятся следующие положения:

- Общий метод синтеза полифторпроизводных хиноксалина, незамещенных по гетероциклу.
- Влияние условий проведения эксперимента на процесс нуклеофильного замещения фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине диметиламином.
- Влияние условий проведения эксперимента на процесс нуклеофильного замещения фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине метилатом натрия.
- Полиморфизм 6-диметиламино-5,7,8-трифторхиноксалина и 6,7-бис(диметиламино)-5,8-дифторхиноксалина, выявленный по данным рентгенографических методов анализа.
- Образование долгоживущих анион-радикалов при обратимом электрохимическом восстановлении полифторированных хиноксалинов.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в поставке задач исследования, сборе и анализе литературных данных, выполнении химических экспериментов и синтезов, анализе, обработке и интерпретации полученных данных и подготовке докладов и материалов для публикаций. Все новые вещества синтезированы автором.

Достоверность результатов, защищаемых положений и выводов, содержащихся в работе, подтверждается согласованностью полученных результатов с известными литературными данными. Достоверность экспериментальных данных обусловлена использованием стандартных методик проведения эксперимента и современного аналитического оборудования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам.

Апробация работы. Результаты настоящей работы были представлены на III Всероссийской конференции по органической химии, посвящённой 200-летию со дня рождения Н.Н. Зинина (Санкт-Петербург, 2013); XI Международной конференции студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, 2014); III Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования», посвященной 55-летию РУДН (Москва, 2014); IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (Пермь, 2014); X International conference of young scientists on Chemistry «Mendeleev 2015» (Санкт-Петербург, 2015); X Всероссийской конференции, приуроченной к 100-летию со дня рождения член-корреспондента АН СССР Ю.В. Гагаринского (Томск, 2015); V Международной конференции CBC2015 «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» (Санкт-Петербург, 2015), I Всероссийской молодежной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016) и конференции «Успехи химии гетероциклических соединений» (Санкт-Петербург, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах рекомендованных ВАК и входящих в наукометрические базы данных (Web of Science, Scopus), а также тезисы 9 докладов, представленных на всероссийских и международных научных конференциях.

Работа выполнена в рамках договора о сотрудничестве № 79/12 между Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Национальным исследовательским Томским государственным университетом» и Федеральным государственным бюджетным учреждением науки «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук» (НИОХ СО РАН).

Автор выражает искреннюю благодарность:

сотрудникам НИОХ СО РАН д.х.н. И.Ю. Багрянской – за РСА синтезированных веществ; к.х.н. И.Г. Иртеговой – за электрохимические измерения (ЦВА); д.х.н. Л.А. Шундрину – за измерение и интерпрепацию спектров ЭПР; д.х.н. А.В. Зибареву, д.х.н. А.Ю. Макарову, к.х.н. А.Г. Макарову – за полезные советы по экспериментальной работе;

сотрудникам ИМББ СО РАН к.б.н. Е.В. Воронцовой и к.б.н. И.Д. Иванову – за изучение биологических свойств синтезированных веществ;

сотрудникам ИХКГ СО РАН д.х.н. Н.П. Грицан и к.х.н. Е.А. Притчиной – за квантовохимические расчеты.

1. Обзор литературы

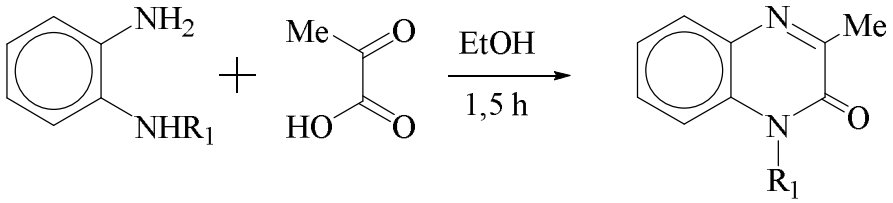
1.1 Методы синтеза хиноксалинов

Среди известных к настоящему моменту методов конструирования хиноксалиновой системы [45 - 47] выделяют три основные группы: 1) конденсация 1,2-диаминоаренов с различными 1,2-дикарбонильными соединениями; 2) циклизация производных анилина; 3) синтез на основе гетероциклических систем, не содержащих пиразиновый фрагмент.

1.1.1 Конденсация 1,2-диаминоаренов с 1,2-дикарбонильными соединениями

Наиболее распространеным является метод синтеза хиноксалина и его производных, в основе которого лежит реакция самопроизвольной конденсации ароматических о-диаминов с 1,2-дикарбонильными соединениями, открытая независимо друг от друга Кернером и Хинсбергом [48, 49]. Сегодня существует множество модифицированных вариантов данного метода, где в качестве поставщика двухуглеродного фрагмента используют 1,2-бифункциональные реагенты: 1,2-дикетоны [50 - 55], производные щавелевой и пировиноградной кислот, α-галогенкарбонильные соединения, эпоксиды, 1,2-дигалогениды [56], алкены, ацетилены [57], α-гидроксикетоны [55, 58], кетоны [59].

Классическая реакция Хинсберга, предполагающая взаимодействие о-фенилендиамина с α-кетокислотами при нагревании в этаноле позволяет получить хиноксалин-2(1H)-оны (Схема 1) с выходами до 95%, и, в настоящее время, все еще является актуальной [60, 61, 62, 63, 64, 65].

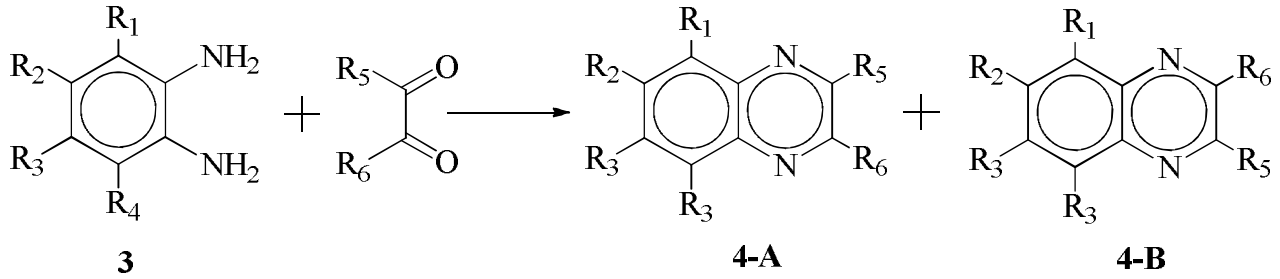


1 a, b **2 a, b**

R_1 = H (a), Me (b)

Схема 1

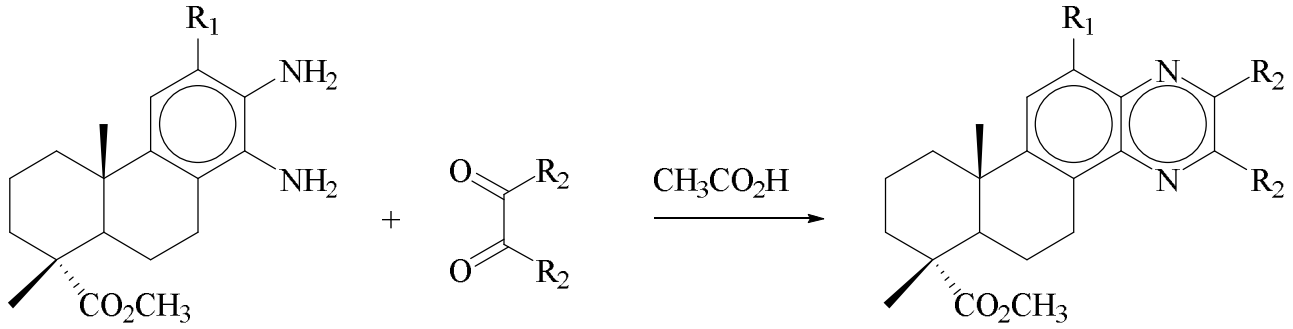
Простейшим вариантом данного метода синтеза хиноксалинов является реакция о-фенилендиамина, а также его производных, с различными 1,2-дикетонами в воде, уксусной кислоте, этаноле или диоксане в интервале температур от 0°С до температуры кипения раствора. Показано, что незамещенный хиноксалин и его производные были получены с высокими выходами (>70%) [43, 66 - 72]. В случае синтеза пространственно затрудненных производных, требующих более жестких условий, предложено использование диполярных апротонных и галогенированных ароматических растворителей [73]. В случае использования несимметрично замещенных 1,2-диаминов в качестве субстрата и несимметрично замещенных 1,2-дикетонов в качестве реагента возможно образование двух изомерных продуктов: **4-A** и **4-B** (Схема 2), причем их соотношение будет определяться природой заместителей.



R = H, Alk, Ar, Het et al.

Схема 2

Использование функционализированных производных ароматических 1,2-диаминов позволяет получить хиноксалины, содержащие различные биологически активные фрагменты. Так, например, синтезированы производные дегидроабиетиновой кислоты (Схема 3), подавляющие размножение вируса ветряной оспы и цитомегаловируса [74].



5 a, b **6 a - f**

5, R_1 = H (a), Br (b);
6, R_1 = H, R_2 = Me (a); R_1 = H, R_2 = Ph (b); R_1 = H, R_2 = C_4H_8 (c);
R_1 = Br, R_2 = Me (d); R_1 = Br, R_2 = Ph (e); R_1 = Br, R_2 = C_4H_8 (f)

Схема 3

В качестве катализаторов для проведения подобных процессов (Схема 2) предложены такие соединения как NH_2SO_3H, $SbCl_3/SiO_2$ [55] $Zn(OTf)_2$ [75], $Pd(OAc)_2$, $RuCl_2(PPh_3)_3$-TEMPO [76], MnO_2 [77, 78]. Проведение реакции в присутствии молекулярного йода [50, 79] и о-иодбензойной кислоты [80] позволяет сократить время синтеза до нескольких минут и получать хиноксалины с высокими выходом и чистотой при комнатной температуре. По мнению авторов, в образовании хиноксалиновой системы йод играет роль мягкой кислоты Льюиса. Установлено, что предпочтительно проведение реакции в полярных растворителях. Увеличению выхода также способствует наличие в о-фенилендиамине (о-ФДА) электронодонорных заместителей за счет увеличения основности атомов азота, а в ароматических 1,2-дикетонах электроноакцепторных заместителей, что приводит к увеличению частичного положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы и как следствие усиливает ее электрофильные свойства.

Проведение синтеза производных хиноксалина путем конденсации 1,2-диаминоаренов с 1,2-дикетонами при воздействии микроволнового облучения [55, 61, 81, 82] также позволяет значительно сократить время протекания реакции (с нескольких часов до 10 минут), увеличивает выход целевого вещества до 99%, за счет подавления образования побочных продуктов.

Для получения хиноксалинсодержащих пептидов предложен метод твердофазного синтеза с использованием смолы Ванга [83] или SynPhase™ Lanterns [84], включающий стадии присоединения пептида к смоле, восстановления нитрогруппы и взаимодействия полученного 1,2-диамина с 1,2-дикарбонильным соединением (Схема 4).

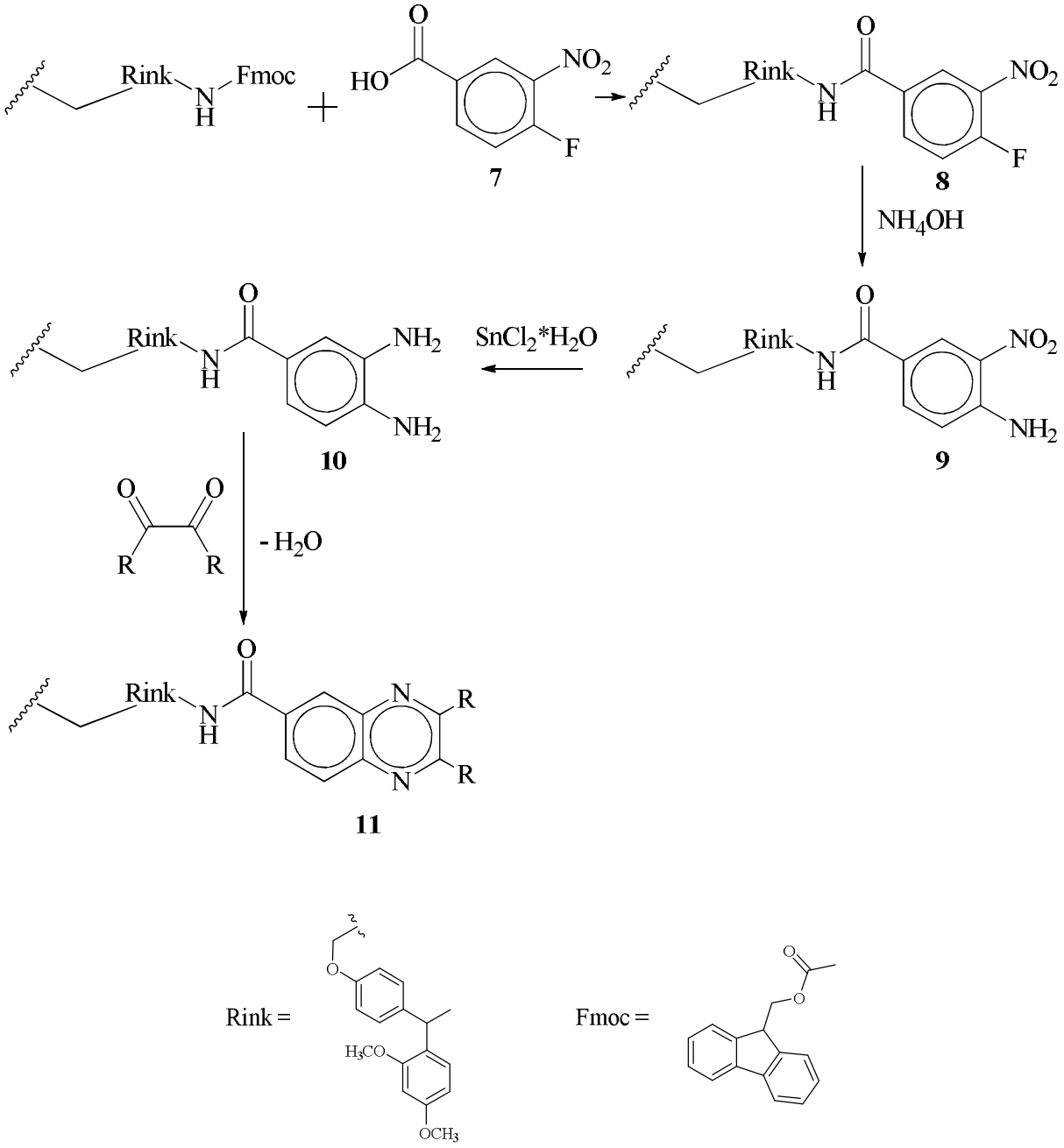


Схема 4

Взаимодействие производных щавелевой кислоты с производными о-ФДА под действием сильных кислот в избытке диэтилоксалата при кипячении

приводит к образованию тетрагидрохиноксалин-2,3-дионов с высоким выходом [7, 52, 85, 86]. Соответствующий замещенный хиноксалин может быть выделен после обработки полученного тетрагидрохиноксалин-2,3-диона пентабромидом фосфора при нагревании (Схема 5).

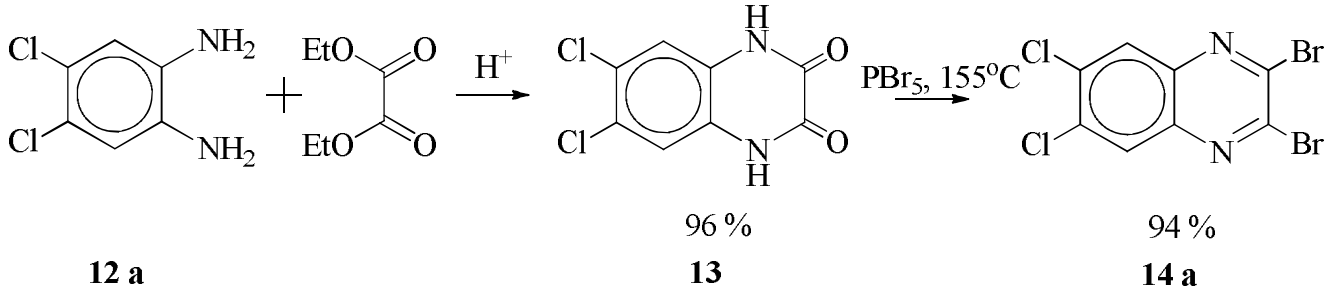
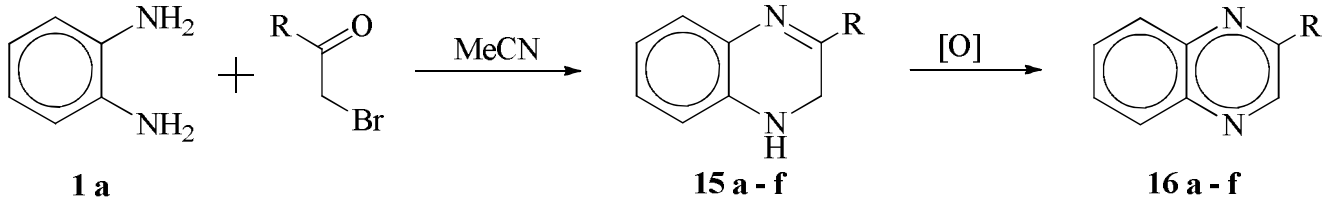


Схема 5

Из α-галогенкарбонильных соединений хиноксалины получают путем двухстадийного синтеза через образование промцежуточных дигидропроизводных (**15a-f**) [87, 88]. Для дальнейшего окисления и ароматизации гетероцикла используют: хлорную кислоту ($HClO_4/SiO_2$) (при этом в качестве окислителя выступает кислород воздуха) [55, 89] или MnO_2 [90].

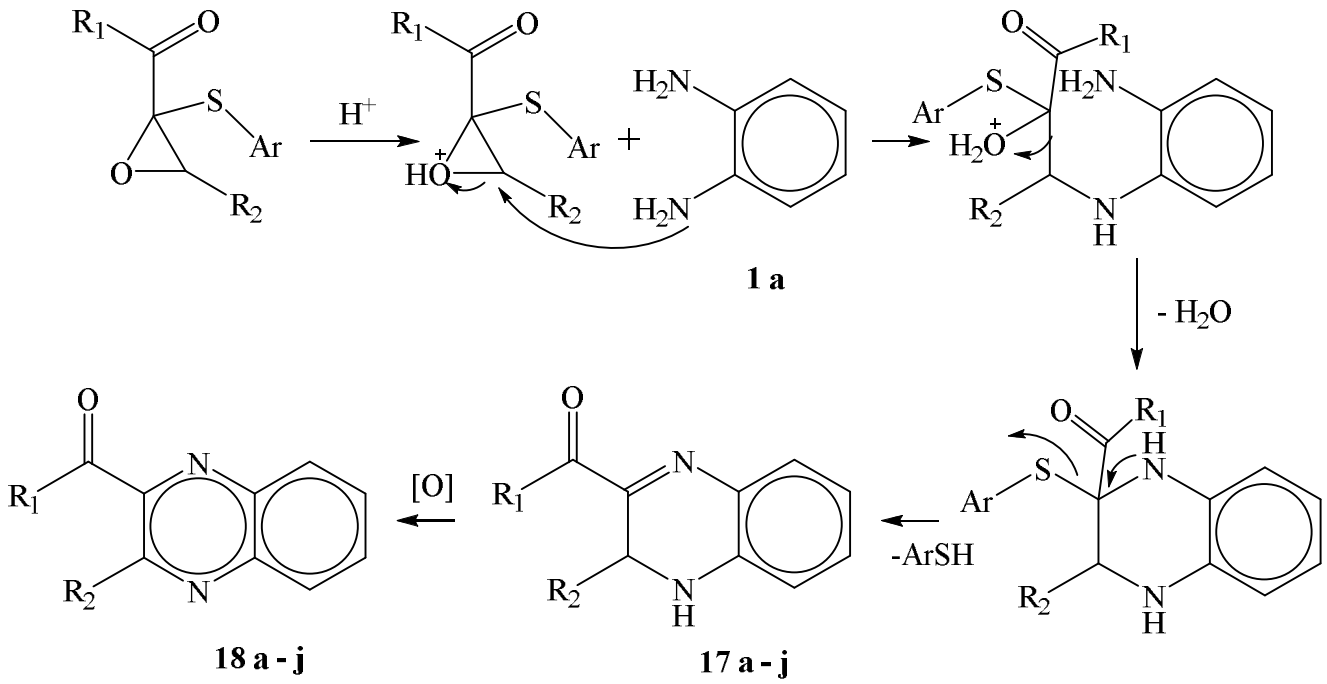


15, 16: R = Ph (a), 4-ClC_6H_4 (b), 4-BrC_6H_4 (c), 4-MeC_6H_4 (d), 4-$MeOC_6H_4$ (e), CH_2COOEt (f)

Схема 6

Получение производных хиноксалина из эквимолярных количеств о-ФДА и α-галогенкарбонильных соединений при комнатной температуре без катализатора возможно при проведении синтеза при пониженном давлении [91]. В качестве растворителя как правило выступает одно из исходных веществ - α-галогенкарбонильное соединение.

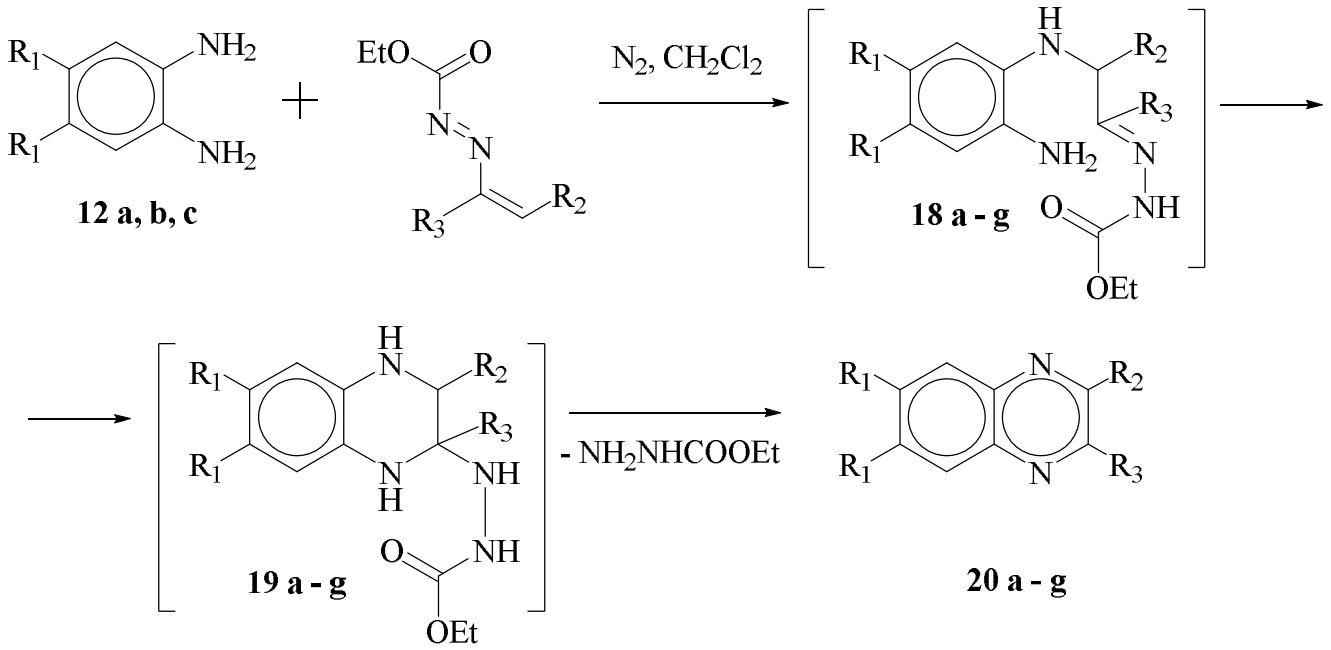
Взаимодействие эпоксидов с о-ФДА приводит к образованию ди- и тетрагидрохиносалинов [92, 93]. Необходимым условием протекания данной реакции является наличие легко уходящей группы у одного из атомов оксиранового цикла. Синтез проводят при нагревании в этаноле, ДМФА или ДМСО, в качестве катализатора используют уксусную кислоту [94] (Схема 7), висмут и трифлат меди [95].



17, 18: R_1 = Ph, R_2 = H (a), R_1 = p-MePh, R_2 = p-MePh (b), R_1 = Ph, R_2 = p-ClPh (c), R_1 = Ph, R_2 = p-MePh (d), R_1 = p-MePh, R_2 = Ph (e), R_1 = p-MePh, R_2 = p-ClPh (f), R_1 = Ph, R_2 = Ph (g), R_1 = p-ClPh, R_2 = Ph (h), R_1 = p-ClPh, R_2 = p-ClPh (i), R_1 = p-ClPh, R_2 = p-MePh (j)

Схема 7

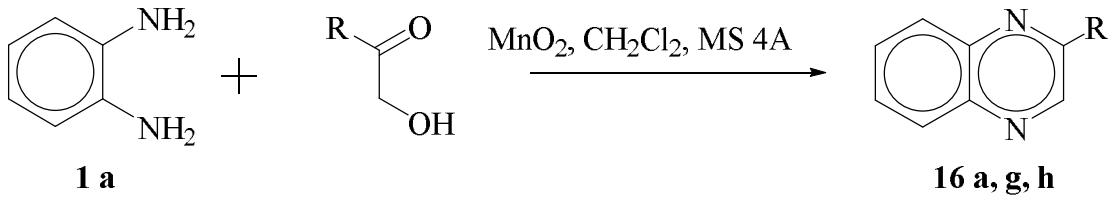
При наличии активирующих групп (например, фосфиноксидных или фосфонатных фрагментов) 1,2-диаза-1,3-бутандиены также могут участвовать в синтезе хиноксалинов [96], давая достаточно высокие выходы целевых продуктов реакции (> 80%). По мнению авторов, процесс синтеза включает следующие стадии (Схема 8): нуклеофильная атака аминогруппы о-ФДА на терминальный атом углерода диена, нуклеофильная атака второй аминогруппы на гидразоновый атом углерода, отрыв гидразинкарбоксилатного фрагмента.



12: R_1 = Cl (a), H (b), Me (c);
18, 19, 20: R_1 = H, R_2 = P(O)Ph_2, R_3 = Me (a); R_1 = H, R_2 = P(O)Ph_2, R_3 = Ph (b);
R_1 = H, R_2 = P(O)$(OEt)_2$, R_3 = Me (c); R_1 = H, R_2 = P(O)$(OEt)_2$, R_3 = Ph (d);
R_1 = Cl, R_2 = P(O)Ph_2, R_3 = Me (e); R_1 = Cl, R_2 = P(O)Ph_2, R_3 = Ph (f);
R_1 = Me, R_2 = P(O)Ph_2, R_3 = Me (g)

Схема 8

Для образования хиноксалина из α-гидроксикетона (Схема 9) необходимо присутствие окислителя, например MnO_2 [78] или $CuCl_2$ с O_2 [97], а также избытка о-ФДА. Замечено, что уменьшение количества 1,2-диамина приводит к значительному снижению выхода целевого вещества. Преимуществами данного метода являются возможность получения in situ активных кетоальдегидов, а также простота выделения продукта.



16: R = Ph (a), Me (g), C_6H_{11} (h)

MS 4A – молекулярные сита 4А

Схема 9

Для формирования хиноксалиновой системы в качестве реагентов могут быть использованы некоторые гетероциклические соединения. Например, 2,3-дигидрокси-1,4-диоксан (Схема 10) при взаимодействии с о-ФДА при комнатной температуре образует хиноксалин с выходом 95% [66].

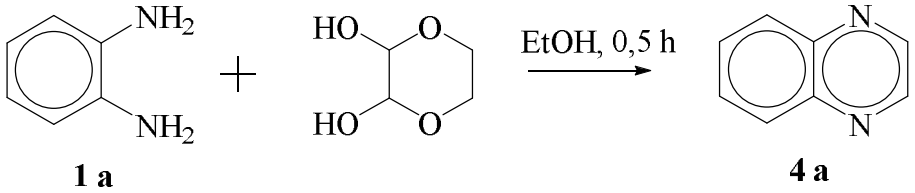


Схема 10

α-Кето-β-замещенные-γ-бутиролактоны и фенилгидразоны при кипячении в спиртовом растворе с о-ФДА (Схема 11) образуют хиноксалины в результате раскрытия цикла [98, 99].

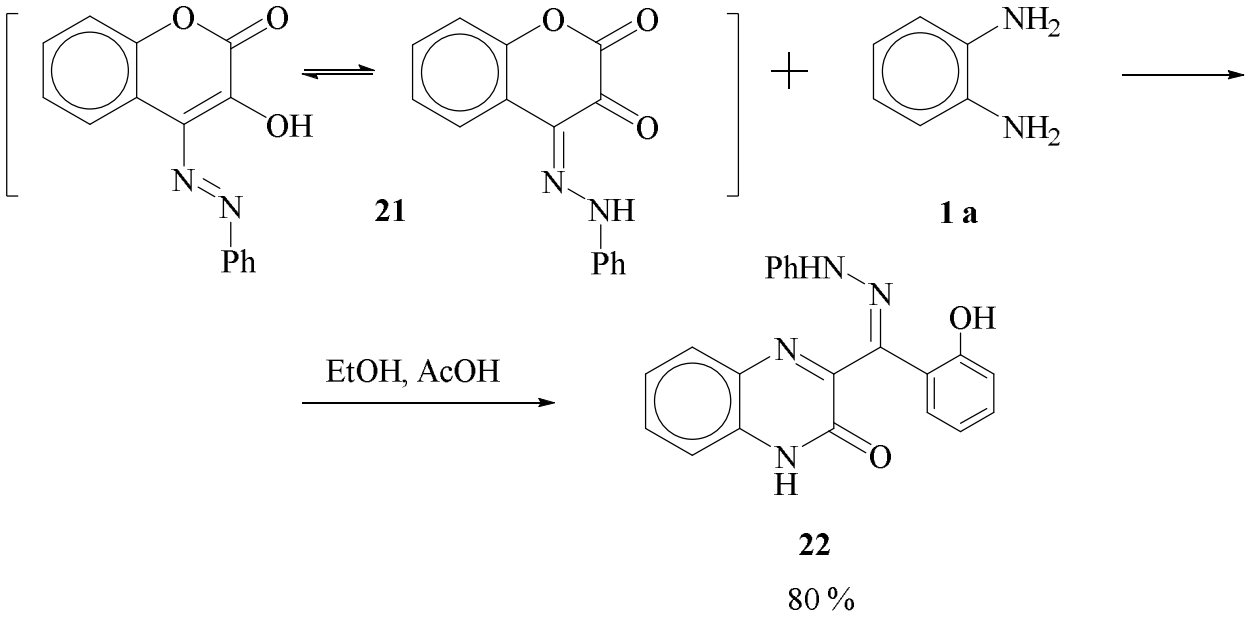
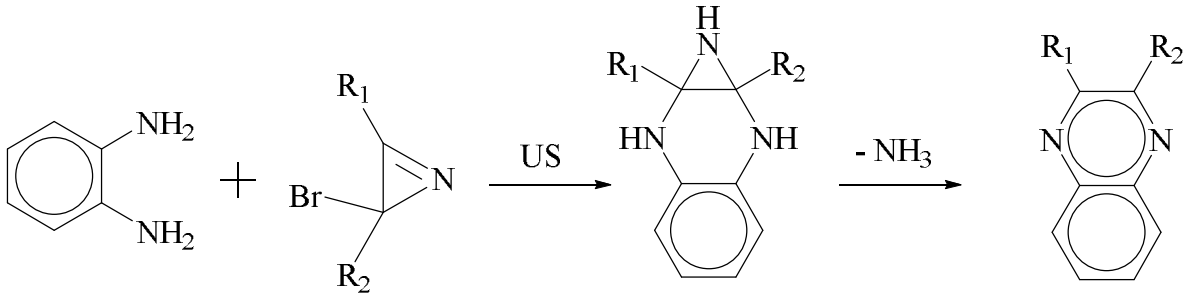


Схема 11

2-Галоген-2Н-азирины также могут вступать с реакцию с о-ФДА (Схема 12) [100]. Хиноксалины по этой реакции образуются с высокими выходами (>70%) при проведении синтеза в ультразвуковой ванне.



1 a **23 a - d** **24 a - d**

23, 24: R_1 = Ph, R_2 = CO_2Et (a), R_1 = CO_2Me, R_2 = COPh (b), R_1 = R_2 = CO_2Me (c), R_1 = Me, R_2 = CO_2Me (d)

Схема 12

Хиноксалин-2(1H)-оны, содержащие в положении 3 алканоильные или ароильные группы, могут быть преобразованы в соответствующие 2-бензимидазолхиноксалины (Схема 13) [101, 102]. Данный способ применим также для соединений, содержащих бензоил- или ацетилхиноксалин-2(1H)-оновые концевые фрагменты [103].

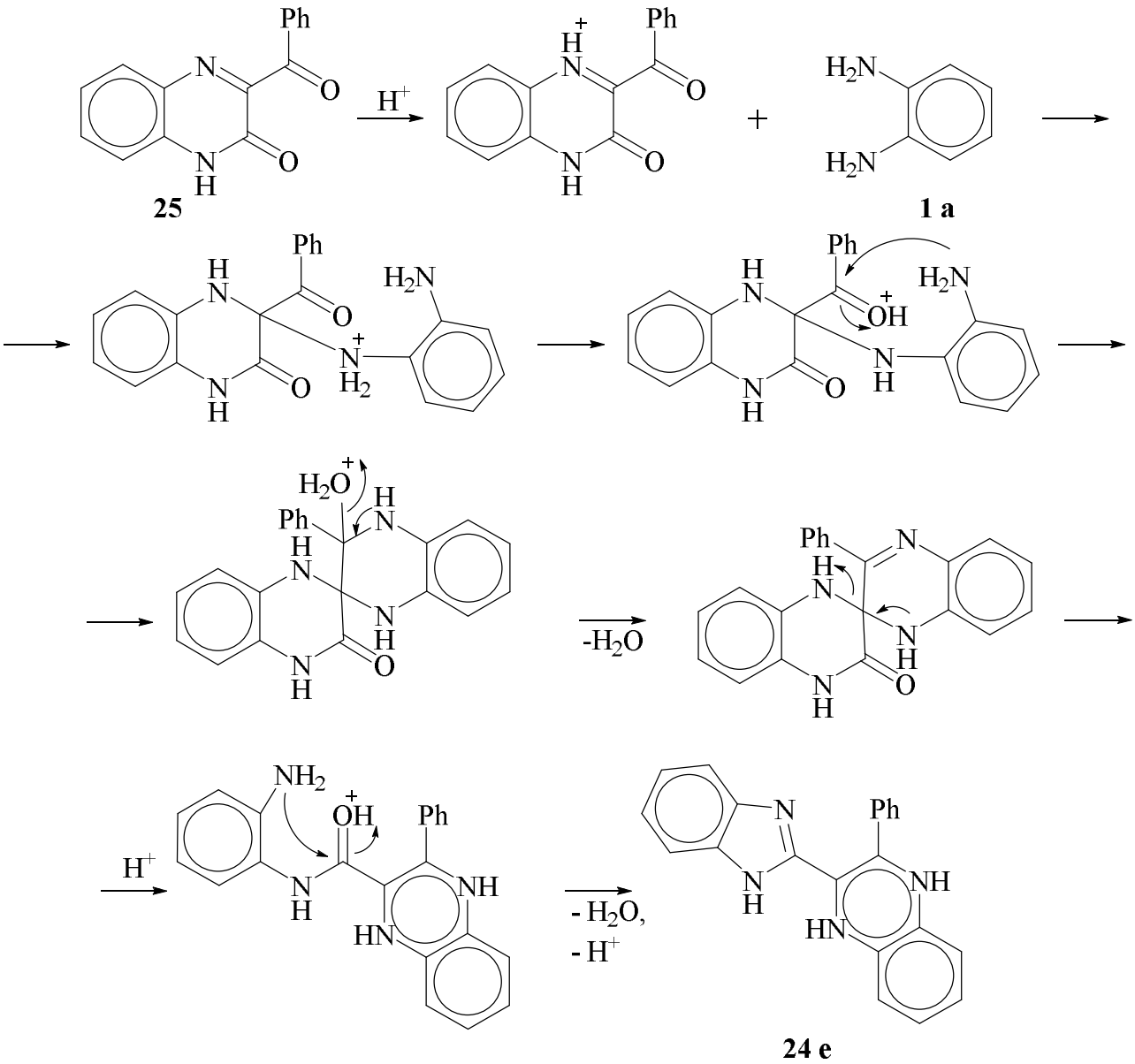


Схема 13

Производные о-ФДА в результате внутримолекулярной циклизации могут образовывать замещенные хиноксалины и хиноксалин-2(1H)-оны. В частности, описано применение данного метода для циклизации диальдиминов под действием цианида натрия [104], 2-аминоанилида при нагревании с гидридом натрия [105] и ди(n-тозил)амидов в присутствии K_2CO_3 и CuI [106].

1.1.2 Синтез хиноксалинов на основе производных анилина

В качестве исходных веществ для проведения синтеза используют такие соединения как производные о-нитроанилина, о-галогензамещенные анилины, аминоацетанилиды и α-арилиминооксимы.

о-Нитроанилины, содержащие заместители у атома азота, в присутствии оснований образуют хиноксалин-2,3-дионы путем внутримолекулярного окислительно-восстановительного процесса с дальнейшей циклизацией (Схема 14) [107]. Установлено, что наиболее эффективным основанием для формирования хиноксалиновой системы в данной реакции оказался карбонат калия.

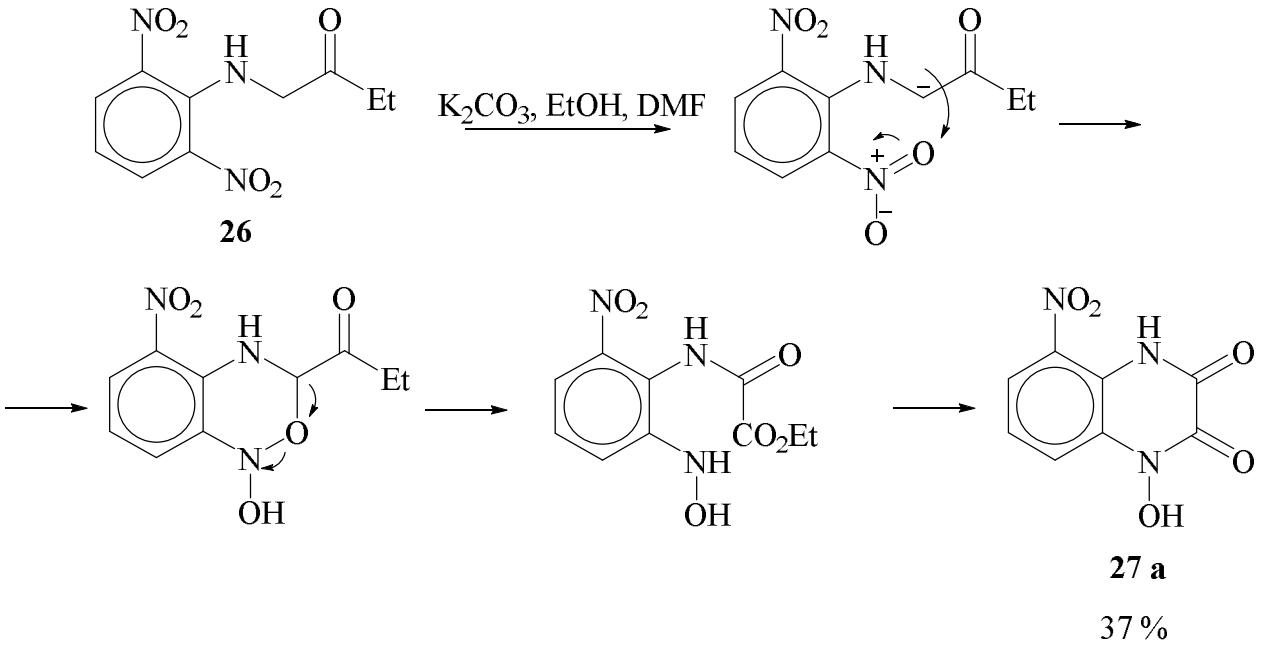


Схема 14

Хиноксалин-2,3-дионы **23** также могут быть получены гидрированием о-нитропроизводных анилина, содержащих карбоксильный или сложноэфирный остаток, в присутствии катализаторов гидрирования, содержащих палладий (Pd/C, бис(дибензилиденацетон)палладий), олова в кислой среде или смеси гидрокарбоната и сульфида натрия в метаноле (Схема 15) [52, 108].

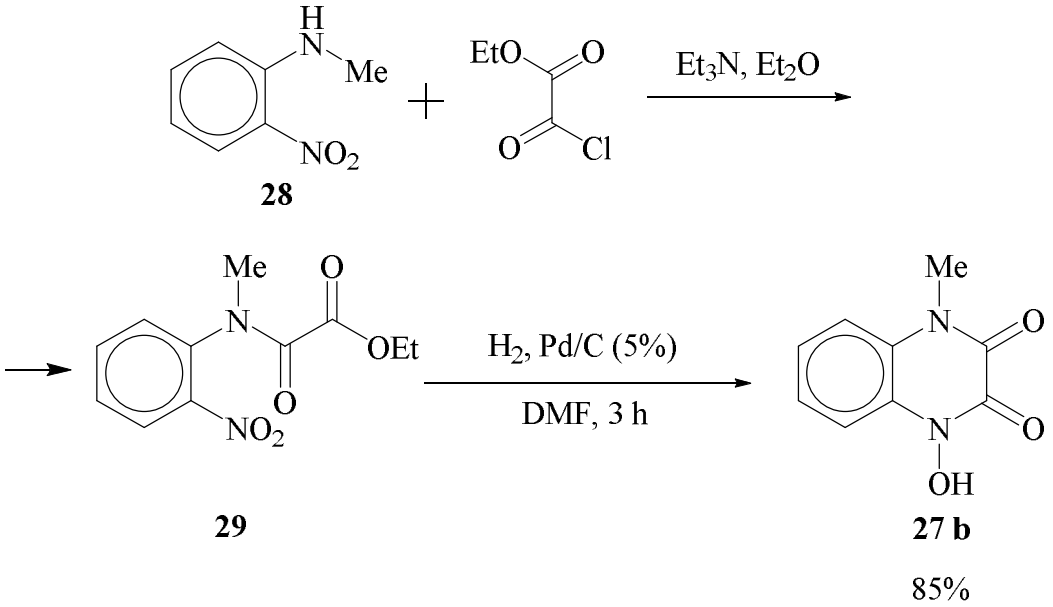
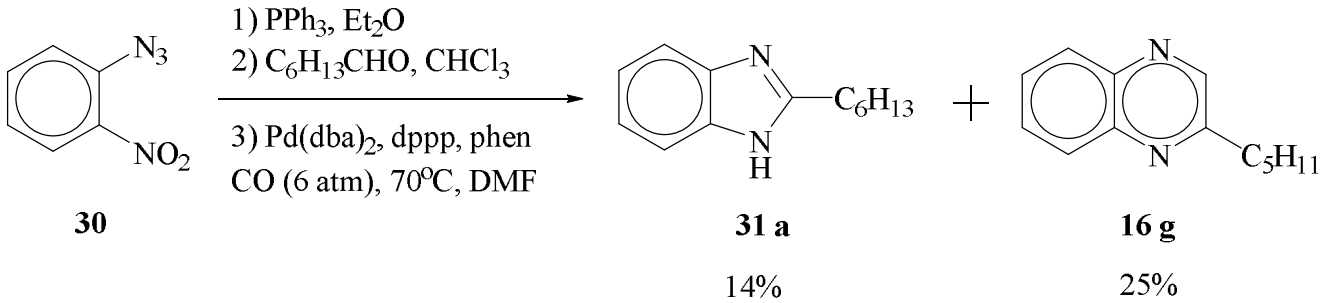


Схема 15

При взаимодействии 1-азидо-2-нитробензолов с трифенилфосфином и гептаналем в присутствии бис(дибензилиденацетон)палладия была получена смесь производных хиноксалина и гексилбензимидазола (Схема 16) [108].



$Pd(dba)_2$ - $(C_6H_5CH{=}CHCOCH{=}CHC_6H_5)_2Pd$

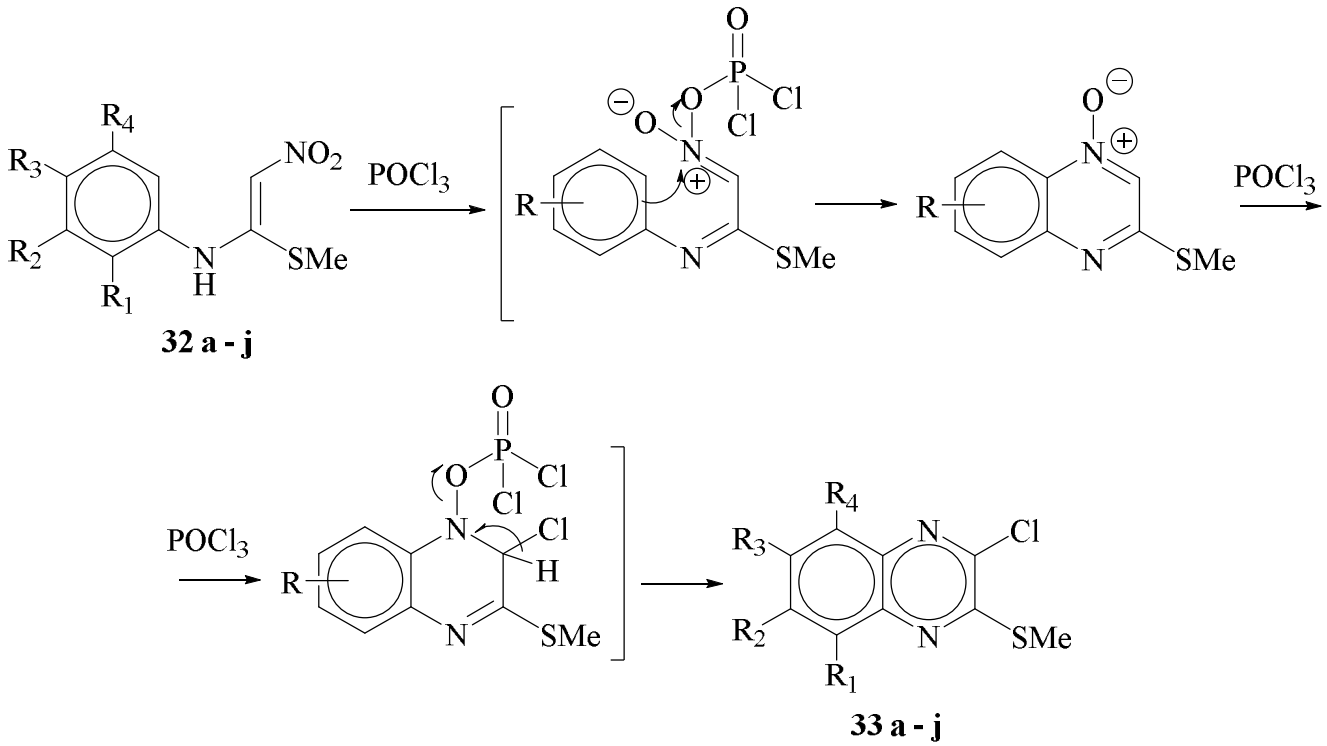
Dppp – 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан

Phen – фенантролин

Схема 16

Путем N-гетероаннелирования N,S-ариламиноацеталей нитрокетена в присутствии $POCl_3$ в ацетонитриле или смеси ДМФА с дихлорэтаном получают хиноксалины с высокими выходами [109]. Согласно предложенному авторами механизму, реакция включает образование хиноксалин-N-оксида при циклизации

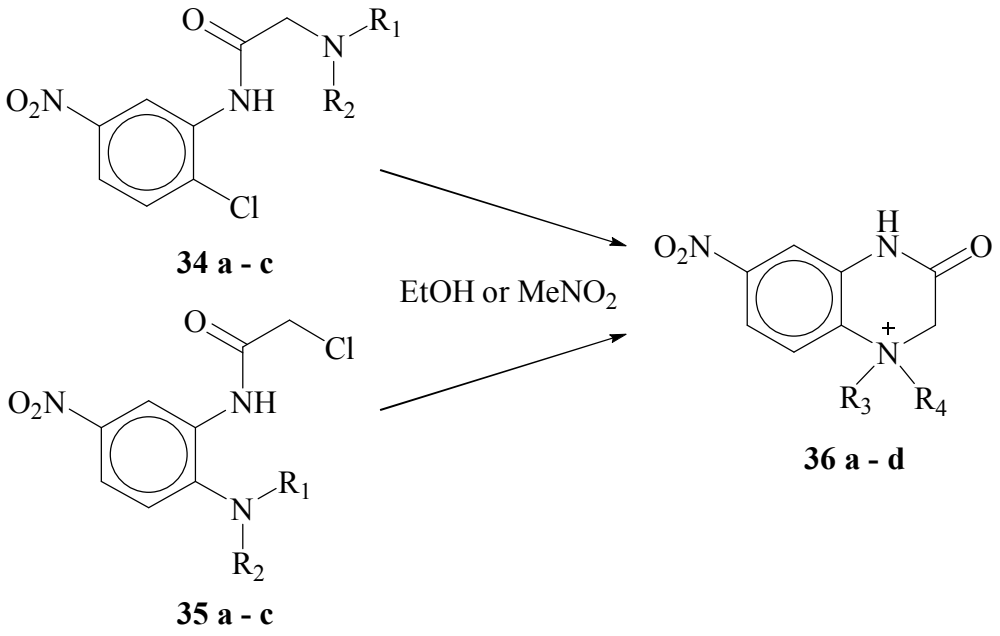
ацеталя с дальнейшим хлорирование в положение 3 и отщеплением кислорода (Схема 17).



32, 33: $R_1 = R_2 = R_4 = H$, $R_3 = OMe$ (a), $R_1 = R_4 = H$, $R_2 = R_3 = OMe$ (b),
$R_1 = R_3 = H$, $R_2 = R_4 = OMe$ (c), $R_2 = R_3 = H$, $R_1 = R_4 = OMe$ (d),
$R_2 = R_3 = H$, $R_1 = OMe$, $R_4 = Cl$ (e), $R_2 = R_4 = H$, $R_1 = Me$, $R_4 = OMe$ (f),
$R_1 = R_3 = R_4 = H$, $R_2 = OMe$ (g), $R_1 = R_2 = R_4 = H$, $R_3 = Cl$ (h),
$R_1 = R_2 = R_4 = H$, $R_3 = F$ (i), $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = F$ (j)

Схема 17

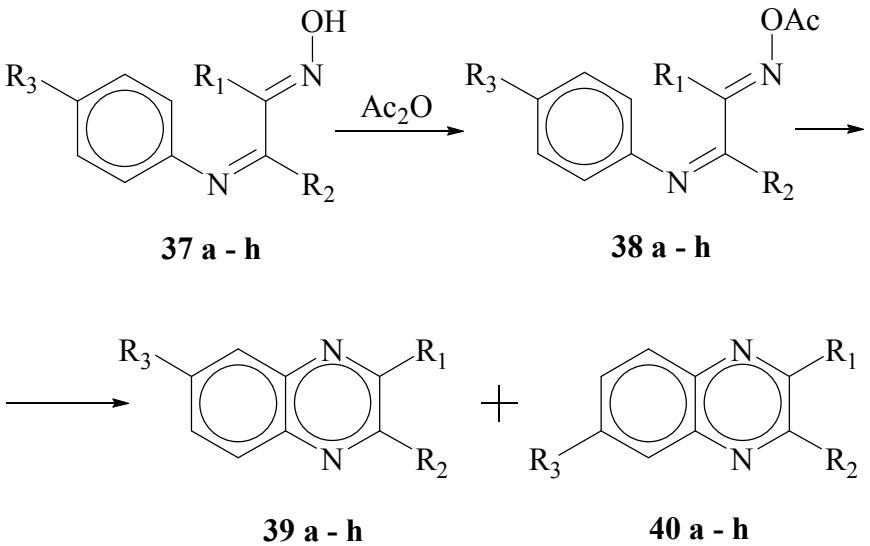
При наличии в молекуле производного анилина легко уходящих групп в орто-положении, образование хиноксалинов происходит в результате внутри- или межмолекулярного нуклеофильного замещения [110]. Аминоацетанилиды и хлорацетанилиды, содержащие электроноакцепторные заместители, образуют производные тетрагидрохиносалин-2-она (Схема 18) с высокими выходами (71-98% [111]. В зависимости от условий проведения синтеза возможно образование в качестве промежуточного продукта 3-оксохиноксалиниевых солей, которые при кипячении в нитрометане также образуют соответствующие хиноксалины.



34, 35: R_1 = Me; R_2 = $(CH_2)_5$ (a), R_1 = Me; R_2 = $(CH_2)_6$ (b),
R_1 = Me; R_2 = o-$(CH_2)_2C_6H_4CH_2$;
36: R_3, R_4 = Me (a), $(CH_2)_5$ (b), $(CH_2)_6$ (c), o-$(CH_2)_2C_6H_4CH_2$ (d)

Схема 18

В результате внутримолекулярной циклизации α-ариламинооксимов α-дикарбонильных соединений в уксусном ангидриде получают смесь изомерных хиноксалинов (Схема 19) [112]. Реакция протекает, вероятно, через образование арилиминоиминильного радикала, образующегося в результате разрыва связи N-O в промежуточном продукте. Суммарный выход замещенных хиноксалинов составляет 16 – 66 %.



37, 38, 39, 40: $R_1 = R_2 = Ph$, $R_3 = H$ (a), $R_1 = R_2 = Ph$, $R_3 = OMe$ (b),
$R_1 = R_2 = Ph$, $R_3 = Me$ (c), $R_1 = R_2 = Ph$, $R_3 = Cl$ (d),
$R_1 = R_2 = Me$, $R_3 = H$ (e), $R_1 = R_2 = Me$, $R_3 = OMe$ (f),
$R_1 = R_2 = Me$, $R_3 = Me$ (g), $R_1 = R_2 = Me$, $R_3 = Cl$

Схема 19

Данный подход к синтезу позволяет получать широкий ряд производных хиноксалина с высокими выходами, однако исходные соединения не всегда легкодоступны.

1.1.3 Синтез хиноксалинов на основе гетероциклических систем без пиразинового фрагмента

Альтернативный способ синтеза хиноксалинов предполагает конструирование хиноксалиновой системы на основе конденсированных азотсодержащих гетероциклов путем расширения малых циклов (бензофуроксан, бензимидазол) или сужения больших (бензодиазепин).

Наиболее известным примером данного подхода является взаимодействие бензофуроксанов с С-нуклеофилами (бейрутская реакция*) [9, 46, 113 – 120]. Эта

* Реакция названа по имени города, где произошло открытие (1965 -1966 гг.). Авторы – Хаддадин и Иссидорндес. Было установлено, что фуроксановое кольцо бензофуроксанов способно трансформироваться в шести- или пятичленный цикл, содержащий N-оксидные группы, при

реакция приводит к полициклическим промежуточным соединениям в результате взаимодействия нуклеофила с положительно заряженным атомом азота в фуроксановом кольце (Схемы 20 и 21). Одной из ключевых стадий является образование нестабильного пятичленного кольца, которое распадается с разрывом связи N-O и расширяется до шестичленного кольца, содержащего две N-оксидные функциональные группы. Механизм данной реакции точно не установлен, но рассматриваются два пути образования хиноксалинов:

1) атака нуклеофила направлена на атом азота N-оксидной группы:

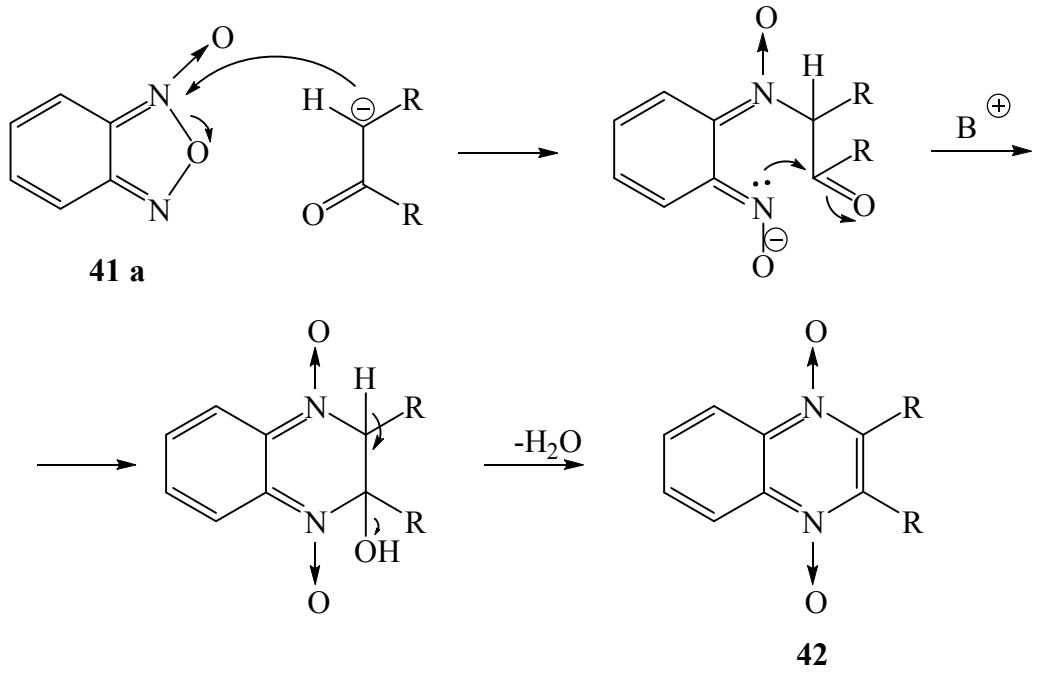


Схема 20

2) атака нуклеофила направлена на атом азота не имеющий положительного заряда:

воздействии сильных нуклеофильных агентов, имеющих при нуклеофильном центре или в α-положении к нему группы, склонные к анионоидному отщеплению [113].

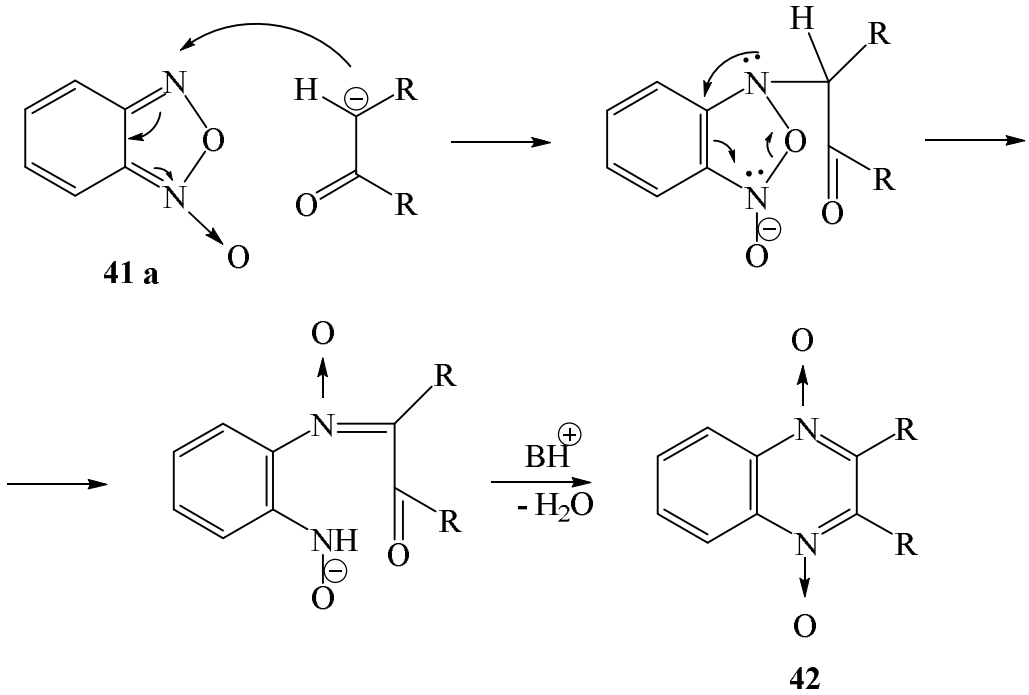
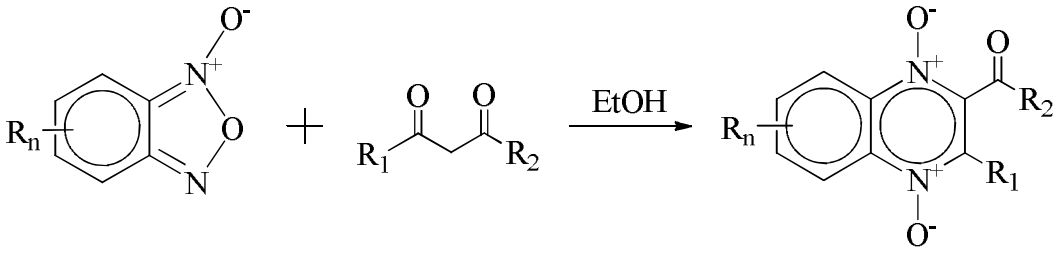


Схема 21

Ароматическая перегруппировка, основанная на дегидратации промежуточного альдоля в присутствии избытка амина, например триэтиламина, приводит к замещенному хиноксалин-1,4-диоксиду. В качестве катализатора может быть использован силикагель, однако продолжительность реакции в его присутствии составляет 1-2 недели. Более эффективно применение молекулярных сит, что позволяет сократить время реакции до 1-3 суток [121].

Бейрутская реакция была проведена со многими нуклеофилами, такими как имины, енамины, β-дикетоны, замещенные ацетоацетаты, L-α-аминокислоты, сложные эфиры или ароматические нуклеофилы (анизол, фенолят-ионы), приводя к функционализированным хиноксалин-1,4-диоксидам (Схема 22) или феназин-5,10-диоксидам, соответственно [122, 123]. Данный метод по-прежнему актуален. В недавних работах было показано, что данная реакция может быть применена к фтор- и хлор-замещенным бензофуроксанам и для синтеза 2-фосфонилированных хиноксалин-1,4-диоксидов. [124].

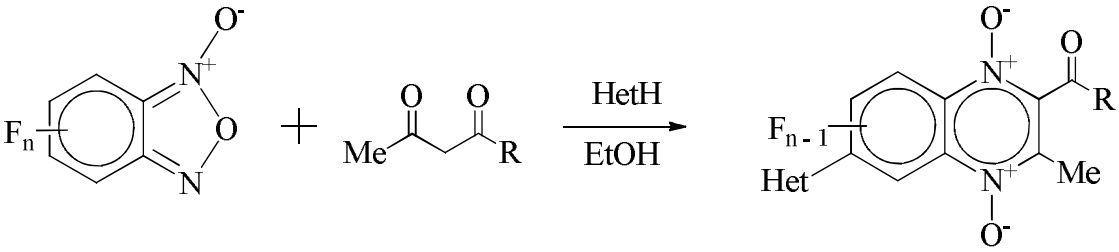


41 **43 a**

R_1 = Me, Ph, MeO_2CCH_2, 4-O_2NPh
R_2 = Et, PhNH, MeO, EtO, 2-MeOPhNH, 4-MeOPhNH, 2-MePhNH, 4-ClPhNH

Схема 22

В случае взаимодействия фторзамещенных бензофуроксаноксидов с енолят-анионами в присутствии циклических иминов наблюдалось протекание побочной реакции замещения атома фтора у атома углерода в положении 6 [114], что связано с активирующим влиянием акцепторной карбонильной группы при атоме углерода в положении 2 (Схема 23).



44 **43 b**

R = Me, OEt, Ph, PhNH

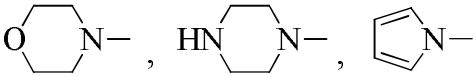
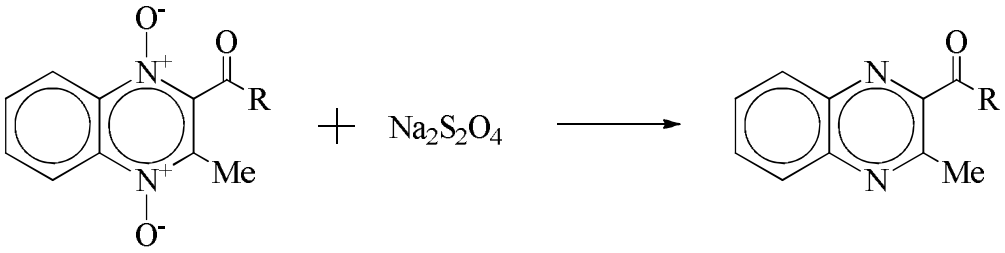
Het = 

Схема 23

Полученные хиноксалин-1,4-диоксиды легко восстаналивливают дитионитом натрия в водно-спиртовой среде (Схема 24) [114].

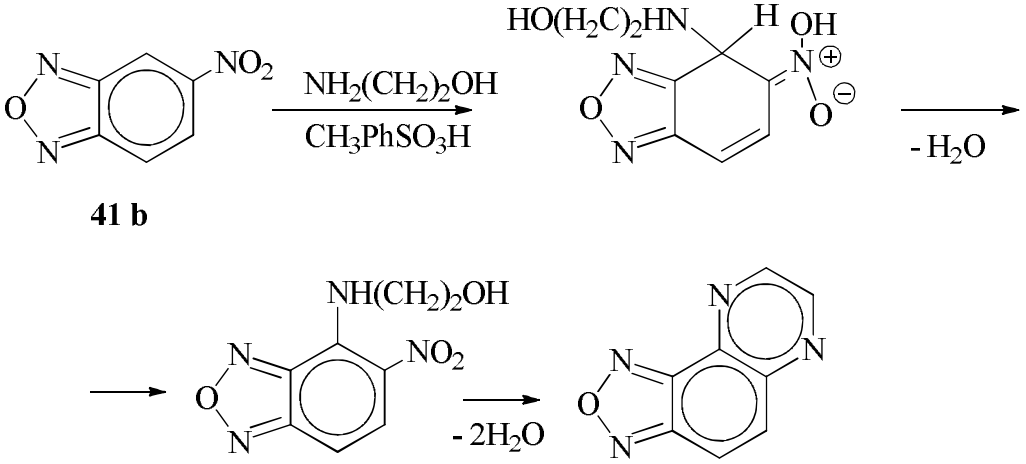


43 c - f **18 a - d**

18: R =Me (a), EtO (b), Ph (c), PhNH (d)
43: R =Me (c), EtO (d), Ph (e), PhNH (f)

Схема 24

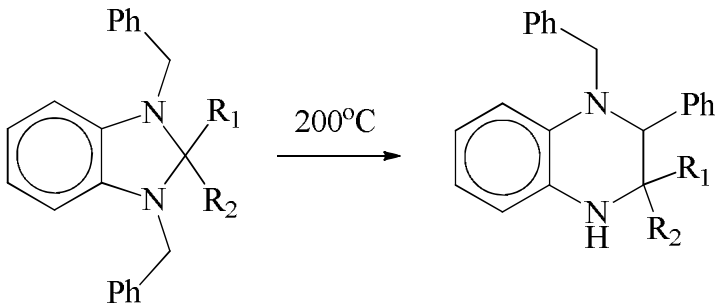
Взаимодействие бензофуразанов с этаноламином при 150-170°С в присутствии каталитических количеств п-толуолсульфокислоты приводит к образованию хиноксалинов путем расширения пятичленного цикла [125], однако для 5-нитробензофуроксана при данных условиях реакция идет по другому пути с образованием фуразанохиноксалина (Схема 25) [126].



41 b **41 c** **45**

Схема 25

Исходным веществом для синтеза хиноксалинов также может выступать бензимидазол, содержащий в пятичленном цикле также как бензофуроксан два атома азота. В результате термолиза производных 2,2-диалкилдигидробензимиазола были получены тетрагидрохиноксалины с выходами < 14% (Схема 26) [127].

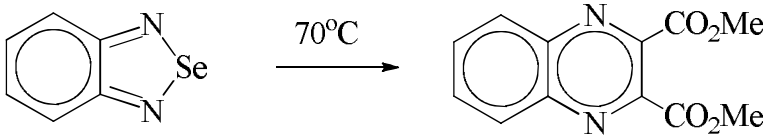


46 a - c **47 a - c**

46, 47: $R_1 = R_2 = Me$ (a), $R_1 = Me$, $R_2 = Et$ (b), $R_1 = Me$, $R_2 = Pr^n$ (c)

Схема 26

Циклоприсоединение диметилацетилендикарбоксилатов к 2,1,3-бензоселенадиазолам (Схема 27) приводит к получению хиноксалин-2,3-диметилкарбоксилата с выходом 38% [128].



48 **24 f**

Схема 27

1,4-Бензодиазепины способны образовывать производные хиноксалина в результате перегруппировки Бекмана (Схема 28). Например, при взаимодействии с тионилхлоридом или хлорокисью фосфора 4-гидрокси-1,4-бензодиазепины образуют тетрагидрохиноксалины [129].

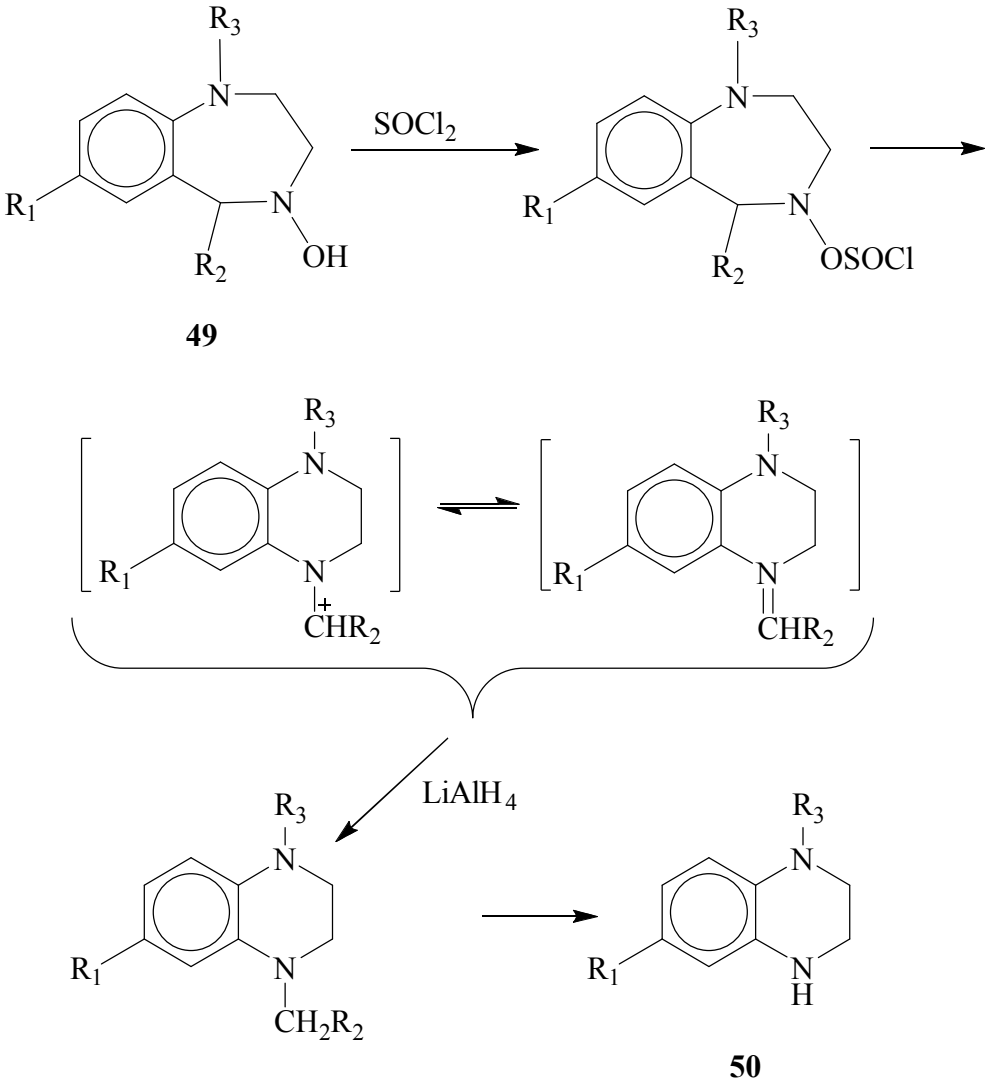


Схема 28

Производные 1,4-бензодиазепинов под действием УФ-излучения (Схема 29) [130] или при взаимодействии с 1,3-диполярными реагентами (Схема 30) [131] в кипящем этаноле образуют хиноксалины с высокими выходами.

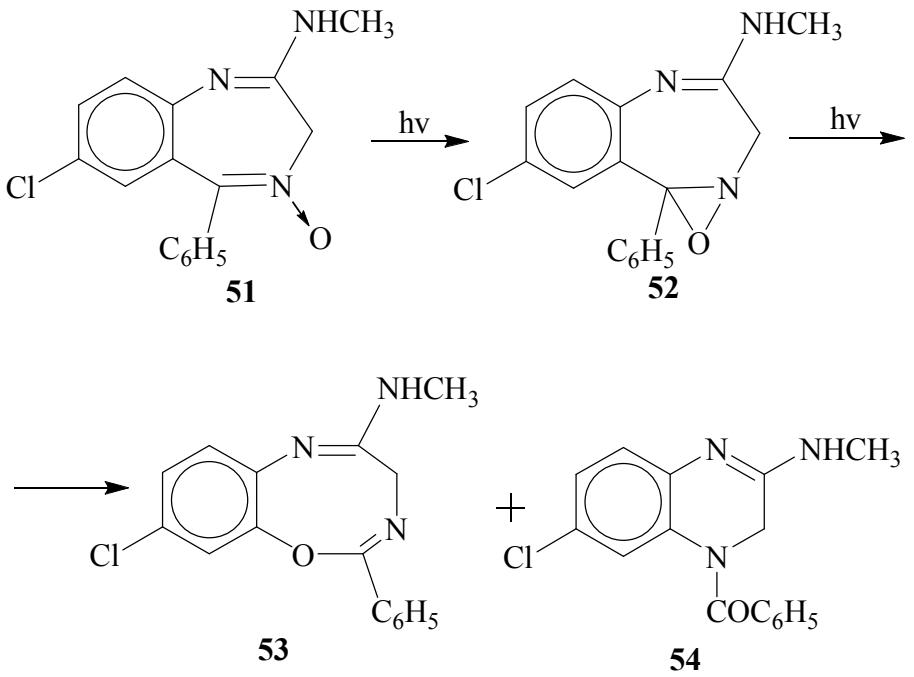


Схема 29

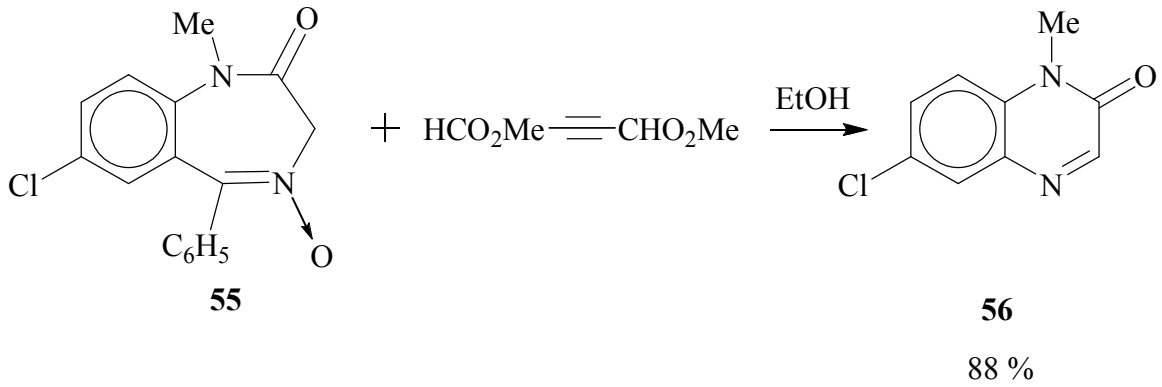


Схема 30

При пиролизе 1,5-бензодиазепина при 800-850°С (Схема 31) получена смесь, содержащая, в том числе производные хиноксалина (выход < 10%) [132]:

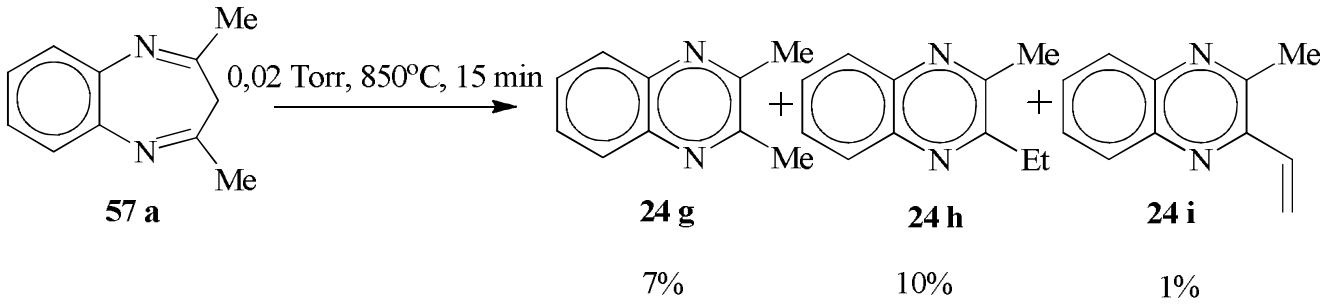
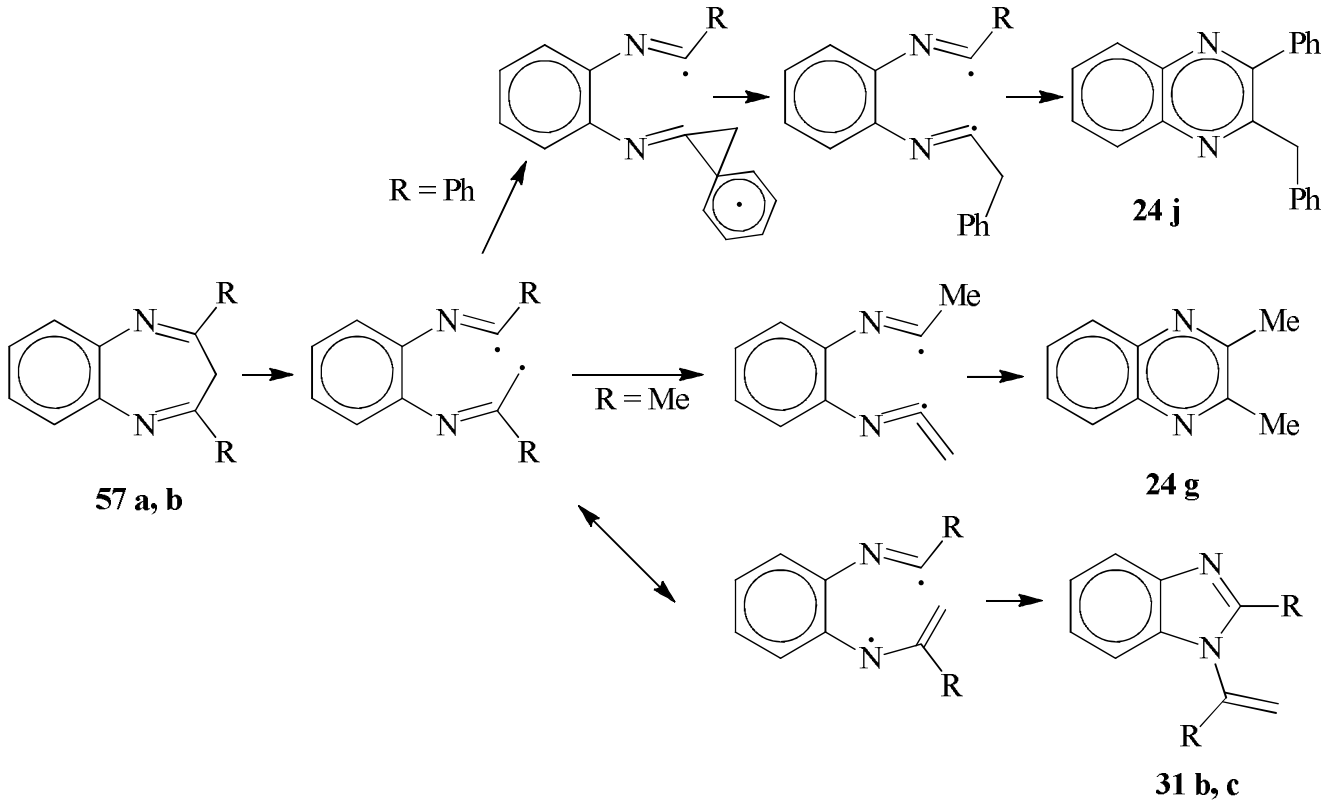


Схема 31

Согласно предложенному авторами механизму образование продуктов реакции обусловлено гомолизом связи C2-C3 с образованием бирадикальной пары имидоил-азааллил, при β-расщеплении которой происходит образование хиноксалинов (Схема 32).



57: R = Me (a), Ph (b)
31: R = Me (b), Ph (c)

Схема 32

1,5-Диарил-1,2,5-триазапентадиен и его замещенные производные при термолизе в газовой фазе образуют соответствующе хиноксалины (Схема 33) с выходом около 30% [133], при этом выход продукта не зависит от наличия и природы заместителя.

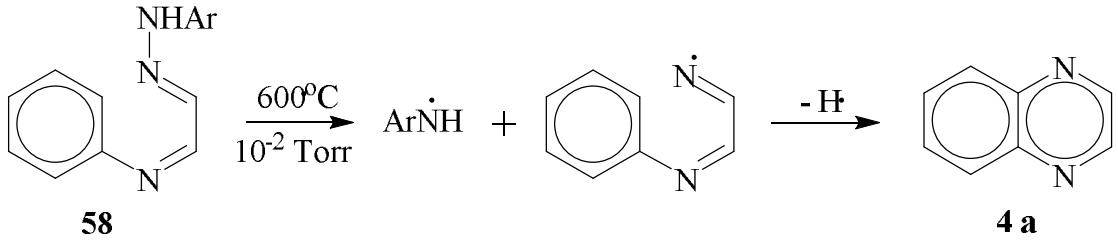


Схема 33

Замещенные производные 1,5-диарил-1,2,5-триазапентадиена образуют смеси 5- и 6-замещенных хиноксалинов, при этом 5-изомер является доминирующим при пиролизе соединений с алкильными заместителями в мета-положении, в то время как 6-изомер является основным продуктом пиролиза соединений с электроноакцепторными или электронодонорными мета-заместителями. Соответствующие орто-замещенные производные дают 5-замещенные хиноксалины, содержащие примесь незамещенного хиноксалина, образующегося в результате ипсо-атаки и отщепления заместителя (Схема 34).

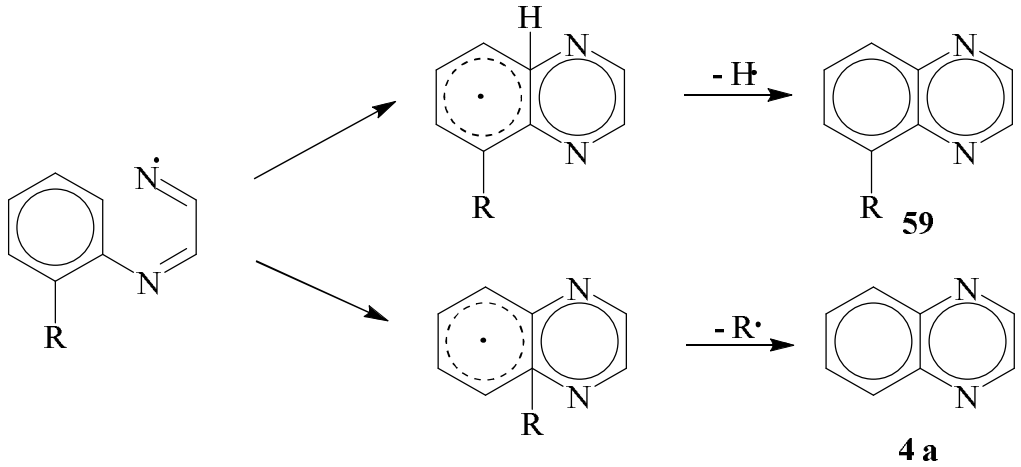


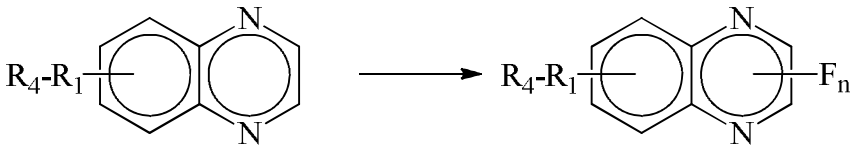
Схема 34

Преобразование гетероциклических соединений различными способами с образованием производных хиноксалина находит широкое применение в частности для синтеза хиноксалин-1,4-диоксидов, однако в большинстве случаев не обеспечивает достаточных выходов целевых продуктов и требует больших временных затрат.

Таким образом, классический подход к синтезу хиноксалинов из 1,2-диаминоаренов и различных 1,2-бифункциональных соединений все ещё остается наиболее оптимальным. Дальнейшие исследования в данной области позволят получить производные хиноксалина, являющиеся удобными субстратами для синтеза более сложных молекул, потенциально обладающих полезными свойствами.

1.2 Методы синтеза полифторированных производных хиноксалина

В условиях сильного спроса на фторорганические соединения со стороны науки, техники и технологии создание новых методов их синтеза, безусловно, актуально. Процессы прямого введения атомов фтора в органические вещества, как правило, технически сложны и во многих случаях низкоэффективны. Так, при действии элементного фтора на ароматические углеводороды происходит не только замещение водорода, но и присоединение по связям C=C. Поэтому для введения фтора в арены в основном используют косвенные методы: например, обмен галогенов и замещение диазониевых групп. В некоторых случаях селективное фторирование ароматических веществ элементным фтором, однако, возможно. Известно фторирование гетаренов, в частности хиноксалинов по гетероциклу, элементным фтором (Схема 35) при наличии в реакционной среде другого галогена или интергалогенного соединения (монобромид иода, монохлорид иода) [134]. Добавление в реакционную среду основания (триэтиламин, фторид натрия) позволяет значительно увеличить конверсию исходных веществ.



R_1, R_2, R_3, R_4 = -H, -OH, -CN, $-NO_2$, $-NHCOCH_3$, $-OCH_3$, $-COOCH_3$, -COOH, $-COCH_3$, $-CH_3$, -F, -Cl, Br, CF_3, $-CONH_3$
n = 1, 2

Схема 35

Проведение прямого фторирования при пониженной температуре или / и инертном растворителе, или / и разбавлении фтора инертным газом, позволяет сделать процесс более контролируемым [135]. Взаимодействие хлорсодержащих ароматических соединений с F_2 часто приводит к осмолению реакционной смеси. В некоторых случаях, однако, удалось получить ряд полифторированных соединений путем проведения реакции в жидкой фазе [136].

Для получения полифторированных ароматических соединений широко используются высшие фториды переходных металлов – трифторид кобальта и другие [137, 138]. Этот метод также как и фторирование молекулярным фтором приводит к получению полифторированных насыщенных соединений, которые в дальнейшем могут быть ароматизированы путем дефторирования и дегидрофторирования (Схема 36). Существенным недостатком является сложность выделения индивидуальных веществ из многокомпонентной смеси продуктов.

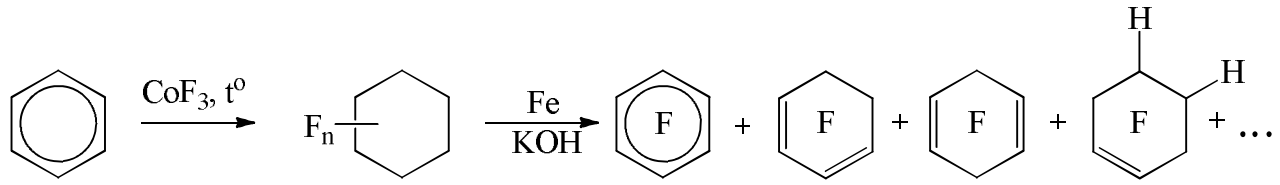


Схема 36

Анилин, пиридин и родственные им соединения, при фторировании трехфтористым кобальтом также образуют насыщенные циклические перфторированные продукты [139], причем, выход продуктов крайне низок (1-2%), что обусловлено образованием солей с выделяющимся фтористым водородом.

Традиционные способы получения фторзамещенных ароматических соединений основаны на многостадийной реакции разложениях фторборатных солей диазония – реакция Бальца-Шимана (Схема 37) [137, 140, 141]. Однако, данный метод позволяет ввести в ароматическое кольцо не более четырех атомов фтора. Другим недостатком данного метода являются низкие выходы при получении фторированных гетероциклических соединений.

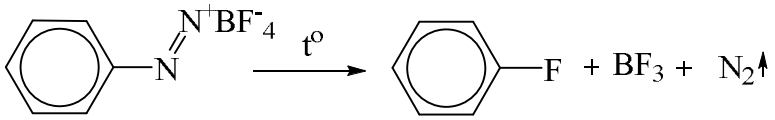


Схема 37

Полифторированные соединения, как правило, получают из соответствующих полихлорзамещенных соединений. Обмен галогена

осуществляют в присутствии источника фторид-иона (SbF_5, KF, HF и др.) в таких растворителях как сульфолан, ДМСО, ДМФА и в их отсутствие при высоких температурах (до 500°C) [142, 143]. Апротонные растворители с высокой диэлектрической проницаемостью способны стабилизировать промежуточные соединения. Необходимость проведения реакции замещения в жестких условиях обусловлена низкой нуклеофильностью фторид иона. Недостатком метода является образование большого количества примесей в результате неполного замещения атомов хлора. В ряду производных хиноксалина данным способом получены 2,3-дифторхиноксалин (**24k**) и 2,3,5,6,7,8-гексафторхиноксалин (**4c**) [40, 144] с выходами 60 и 50% соответственно (Схема 38).

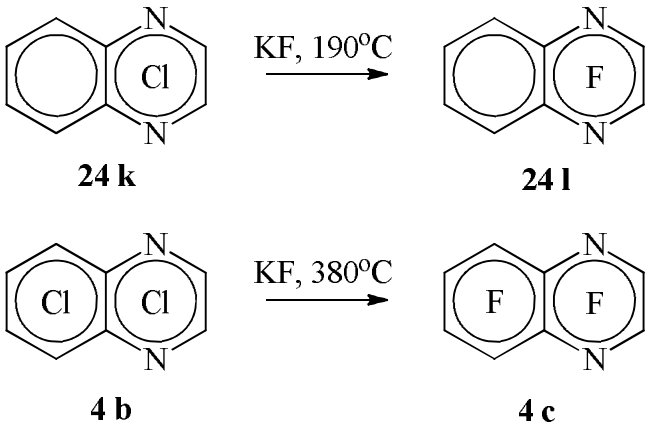


Схема 38

Поскольку описанные выше методы синтеза фторированных органических соединений не всегда позволяют проводить фторирование молекул в заданное положение, большое практическое значение имеет синтонный подход, предполагающий использование в качестве субстрата простых и легкодоступных частично и полифторированных соединений. В качестве исходных веществ могут быть использованы полифторпроизводные бензола, которые могут вступать в реакции втутримолекулярной циклизации путем нуклеофильного замещения атома фтора (Схема 39) [145], что приводит к образованию фторсодержащих гетероциклических соединений.

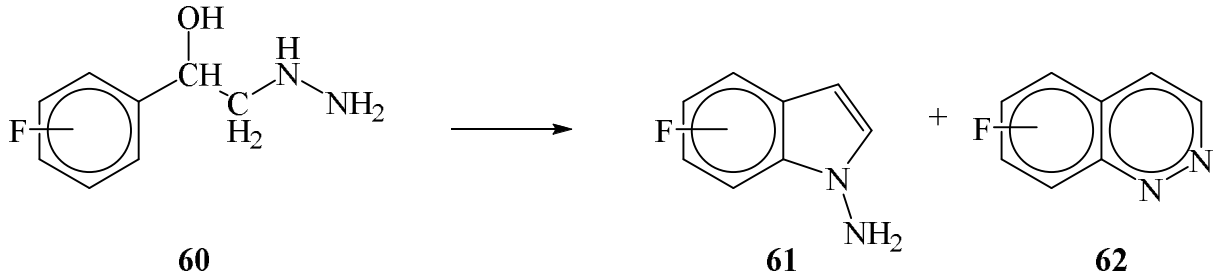


Схема 39

В ряду фторпроизводных хиноксалина такой подход используется в основном для синтеза по методу Кернера-Хинсберга с использованием в качестве исходных веществ различных фторзамещенных о-фенилендиаминов. Например, из 4-фтор-1,2-диаминобензола **12d** получены некоторые 2,3-дизамещенные 6-фторхиноксалины (Схема 39) [40].

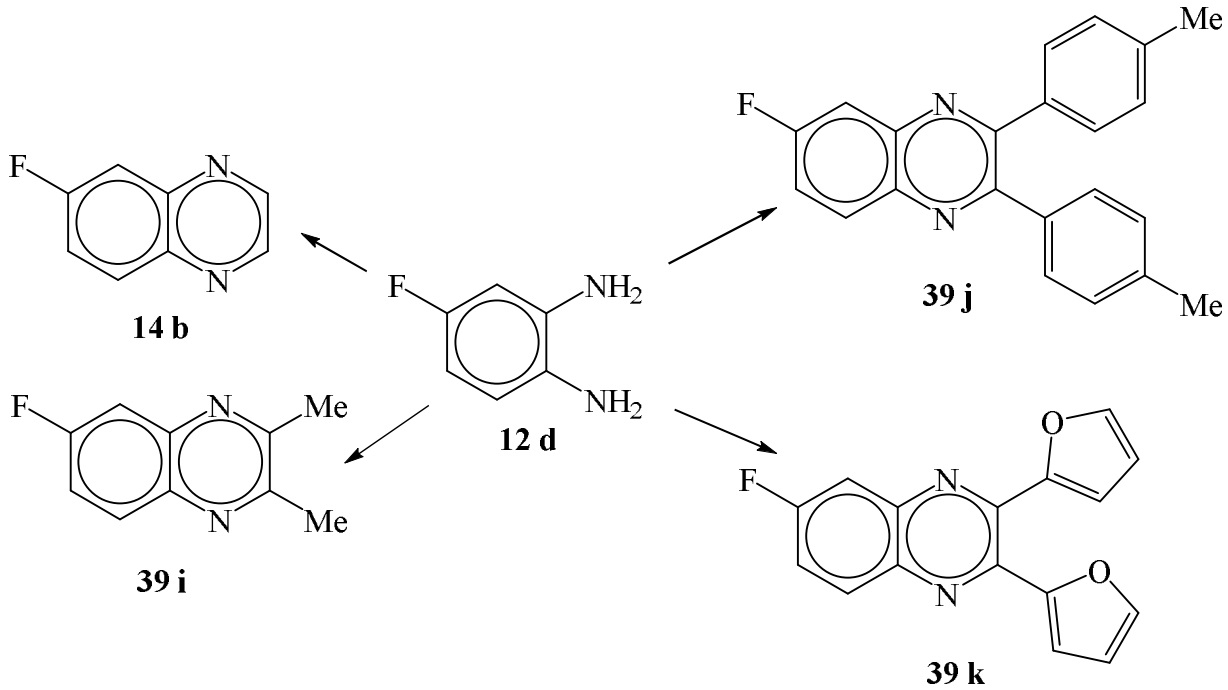


Схема 40

1,2-Диамино-3,4,5,6-тетрафторбензол (**3a**) является универсальным субстратом для синтеза целого ряда гетероциклических соединений, в том числе 2,3-замещенных-5,6,7,8-тетрафторхиноксалинов (Схема 41) [43].

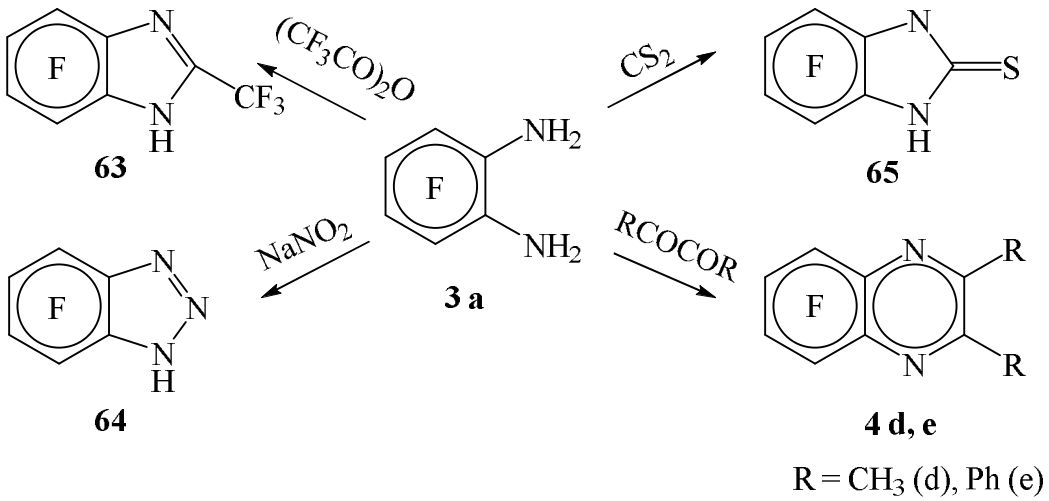


Схема 41

Таким образом, для получения полифторпроизводных хиноксалина наиболее применимы два способа: из полихлорзамещенных хиноксалинов путем замещения атомов хлора, а также использование в качестве субстрата фторзамещенных производных бензола.

1.3 Свойства фторзамещенных хиноксалинов

Исследование свойств полифторированных азотсодержащих гетероциклических соединений было начато ещё в 60-х годах XX века с момента получения пентафторпиридина. В настоящее время химия полифторированных систем достигла значительных результатов, что нашло отражение в ряде обзоров и монографий [142, 144, 146, 147].

Полифторгетероароматические соединения чаще всего представляют собой либо бесцветные жидкости, либо белые кристаллические вещества и не требуют специфического подхода для работы с ними. Температуры кипения полифторированных гетероциклов несколько ниже, чем у соответствующих нефторированных аналогов, что связывают с более слабыми межмолекулярными взаимодействиями и очень низкой основностью фторуглеродных систем [148].

1.3.1 Реакционная способность полифторированных хиноксалинов

Известно весьма незначительное количество примеров реакций электрофильного замещения в полифторированных соединениях. В частности, описаны реакции замещения в присутствии сильных кислот Льюиса в сильнокислой среде [148].

В химии полифтораароматических соединений преобладают реакции нуклеофильного замещения, поскольку наличие в молекуле нескольких электроотрицательных атомов фтора увеличивают восприимчивость гетероцикла к нуклеофильной атаке. Реакция происходит по механизму S_NAr через образование комплекса Мейзенгеймера (Схема 42). На примере пентафторпиридина экспериментально подтверждено [148], что замещение происходит преимущественно в положения 2 и 4 относительно атома азота за счет стабилизации соответствующих интермедиатов вследствие делокализации заряда.

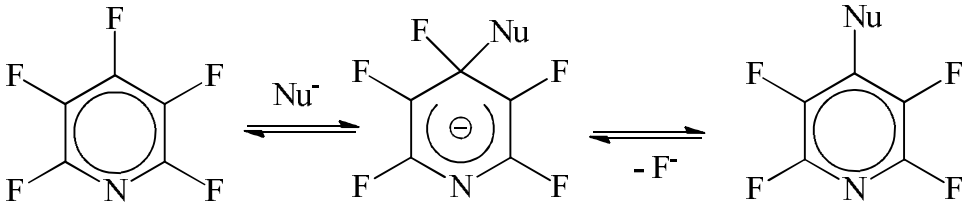


Схема 42

В статье [40] приведены результаты исследования нуклеофильного замещения фтора в молекуле 2,3,5,6,7,8-гексафторхиноксалина (схема 43). Действием метилата натрия на 2,3,5,6,7,8-гексафторхиноксалин получены его моно- и диметоксипроизводные. Замещение легко происходит по положениям 2 и 3 даже без нагрева. Дальнейшее замещение фтора в карбоциклическом фрагменте проходит только в жестких условиях в запаянной ампуле при 120°С с получением 2,3,6-триметокси-5,7,8-трифторхиноксалина. Под действием избытка гидразингидрата получено неустойчивое 2,3-дигидразинопроизводное **4h** [40]. Реакции со спиртовым раствором гидроксида калия и водой в присутствии серной кислоты приводят к получению 2,3-дигидрокси-5,6,7,8-тетрафторхиноксалина.

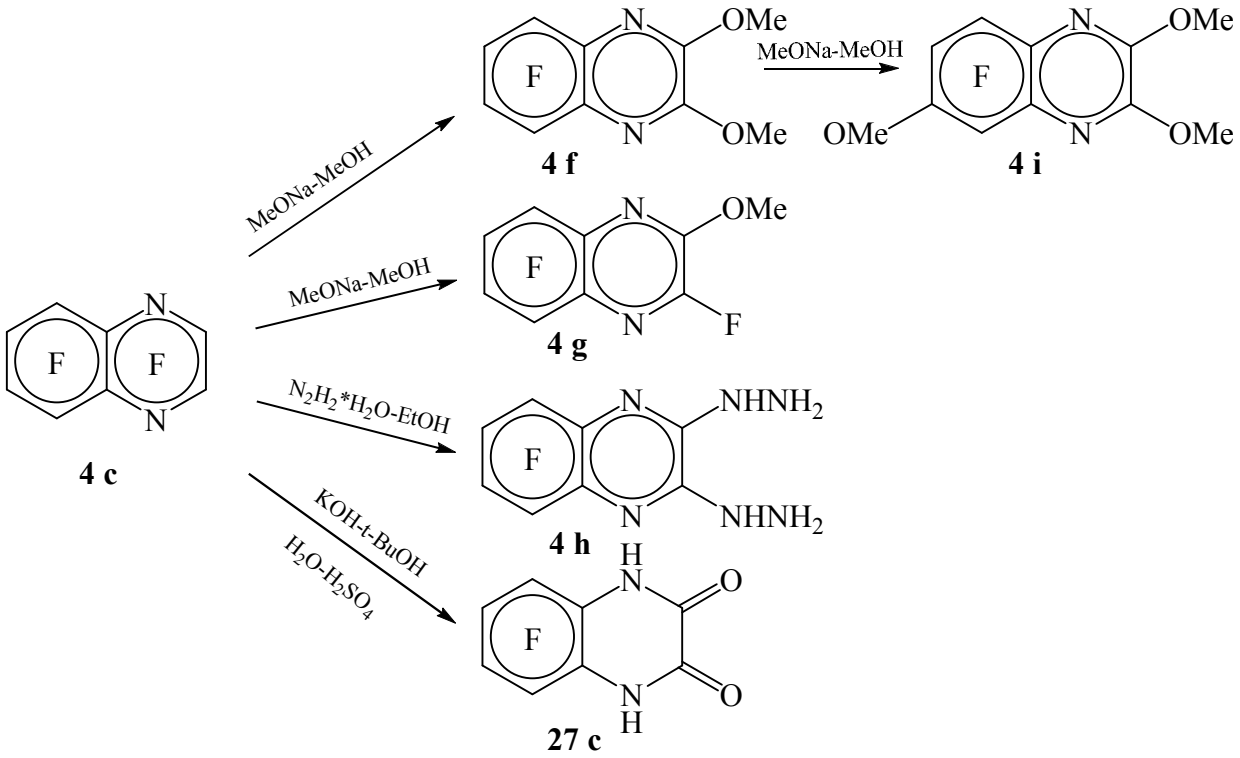


Схема 43

Согласно представленным результатам можно отметить, что поведение гексафторхиноксалина в реакциях нуклеофильного замещения отличается от тетрафторпиразина, для которого в аналогичных условиях возможно получение только монозамещенных производных, поскольку введение таких заместителей как гидрокси-, гидразино- и амино-группы оказывают сильно дезактивирующее действие.

Замещение фтора в положениях 2 и 3 на бром [40] легко проходит под действием бромоводородной кислоты при 70°C (Схема 44). Образующийся с высоким выходом (79%) 2,3-дибром-5,6,7,8-тетрафторхиноксалин, в зависимости от условий восстановления может образовывать тетрогидрохиноксалин (с H_2, Pd/C) и 5,6,7,8-тетрафторхиноксалин (с H_2, катализатор Линдлара).

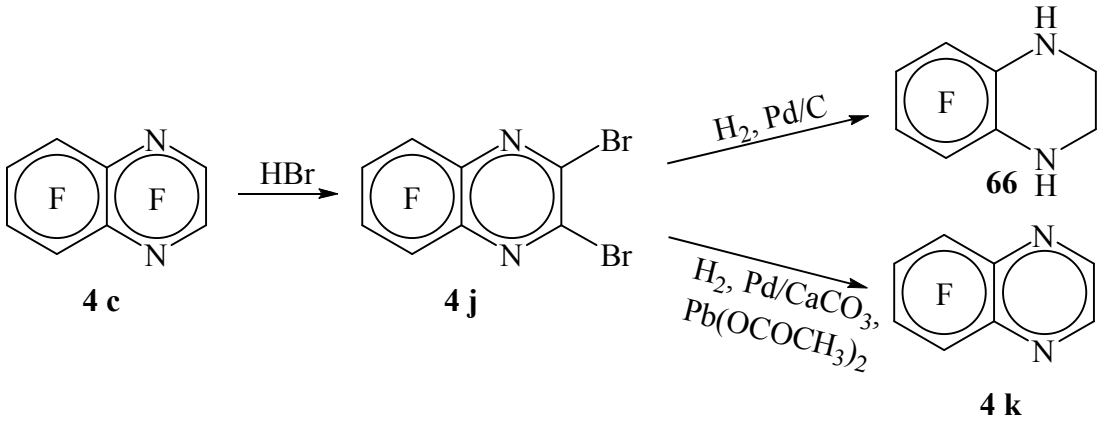


Схема 44

Путем замещения фтора в 6-фторхиноксалинах различными аминами и азотсодержащими гетероциклами (Схема 45) получен широкий ряд производных хиноксалина [39]. Наилучшие выходы продуктов были достигнуты при проведении реакции в течение 5-60 минут при двукратном избытке NHR_2R_3 и K_2CO_3 и обработке реакционной смеси микроволновым излучением.

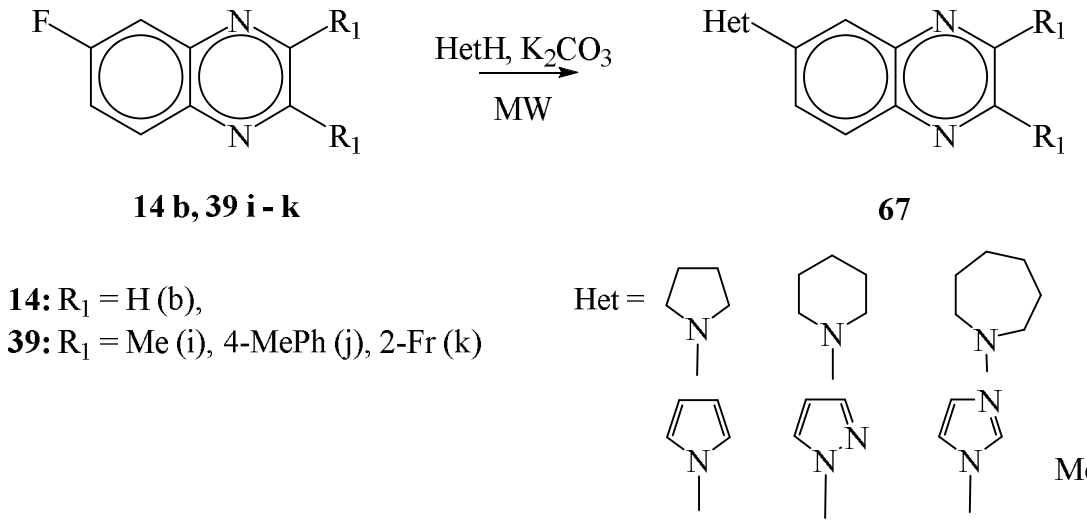
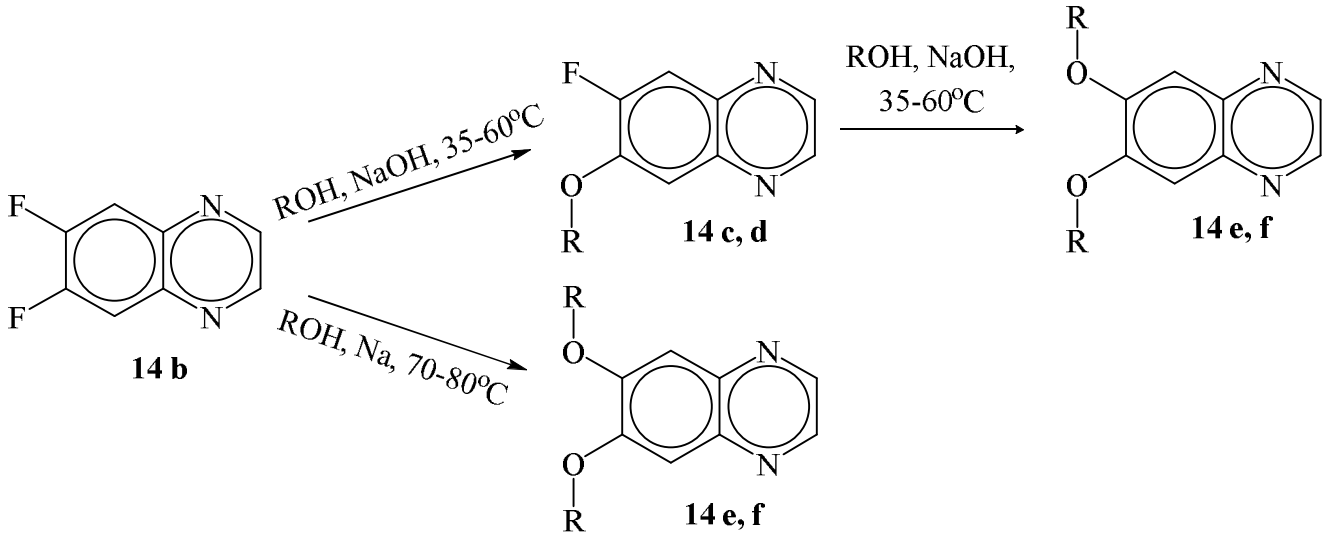


Схема 45

В ходе исследования реакции аминирования галогенсодержащих 6-нитрохиноксалинов обнаружено [149], что 7-фтор-6-нитрохиноксалин при взаимодействии с гидрохлоридом гидроксиламина, взятом в шестикратном избытке, в присутствии избытка гидроксида калия образует смесь продуктов: 5-амино-6-нитро-7-фторхиноксалин (27%) и 5-амино-7-метокси-6-нитрохиноксалин. В тех же условиях 7-хлор-6-нитрохиноксалин образует селективно 5-амино-6-нитро-7-хлорхиноксалин.

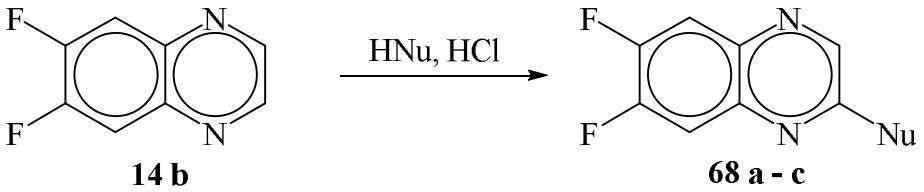
Исследование нуклеофильного замещения в 6,7-дифторхиноксалине O- и N-нуклеофилами показало [150], что при взаимодействии с этиловым и пропаргиловым спиртами реакция идет ступенчато с образованием моно- и дизамещенных продуктов (Схема 46).



14: R = $-C_2H_5$ (c, e); $—CH_2C{\equiv}CH$ (d, f)

Схема 46

Установлено [151, 152], что кислотно-индуцированное нуклеофильное ароматическое замещение в полифторированных системах протекает так же легко как и обычное нуклеофильное замещение в нейтральных гетероциклах. При взаимодействии 6,7-дифторхиноксалина с С-нуклеофилами в кислой среде [150] происходит замещение водорода в гетерокольце с образованием 2-замещенных-6,7-дифторхиноксалинов (Схема 47).



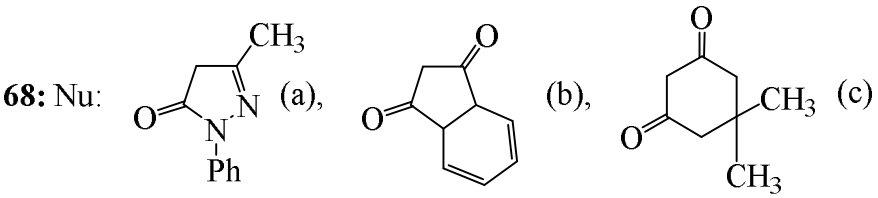


Схема 47

Полученные 2-замещенные-6,7-дифторхиноксалины в реакции с N-метилпиперазином образуют продукты монозамещения фтора в положении 7, а с этилатом натрия – продукты дизамещения фтора (Схема 48).

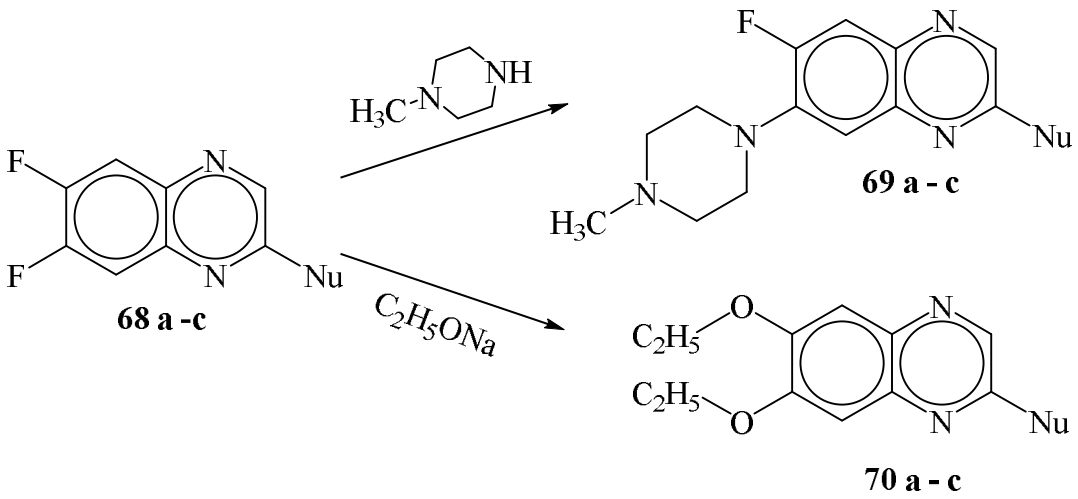


Схема 48

Отмечено, что реакция 6,7-дифторхиноксалина с 3-метил-1-фенил-5-оном в присутствии оснований протекает иначе [153] и не приводит к образованию 2-замещенного-6,7-дифторхиноксалина. В ходе реакции происходит присоединение двух молекул нуклеофила по C=N связям хиноксалина с последующим преобразованием промежуточного соединения в тетрапиразолилэтан (Схема 49).

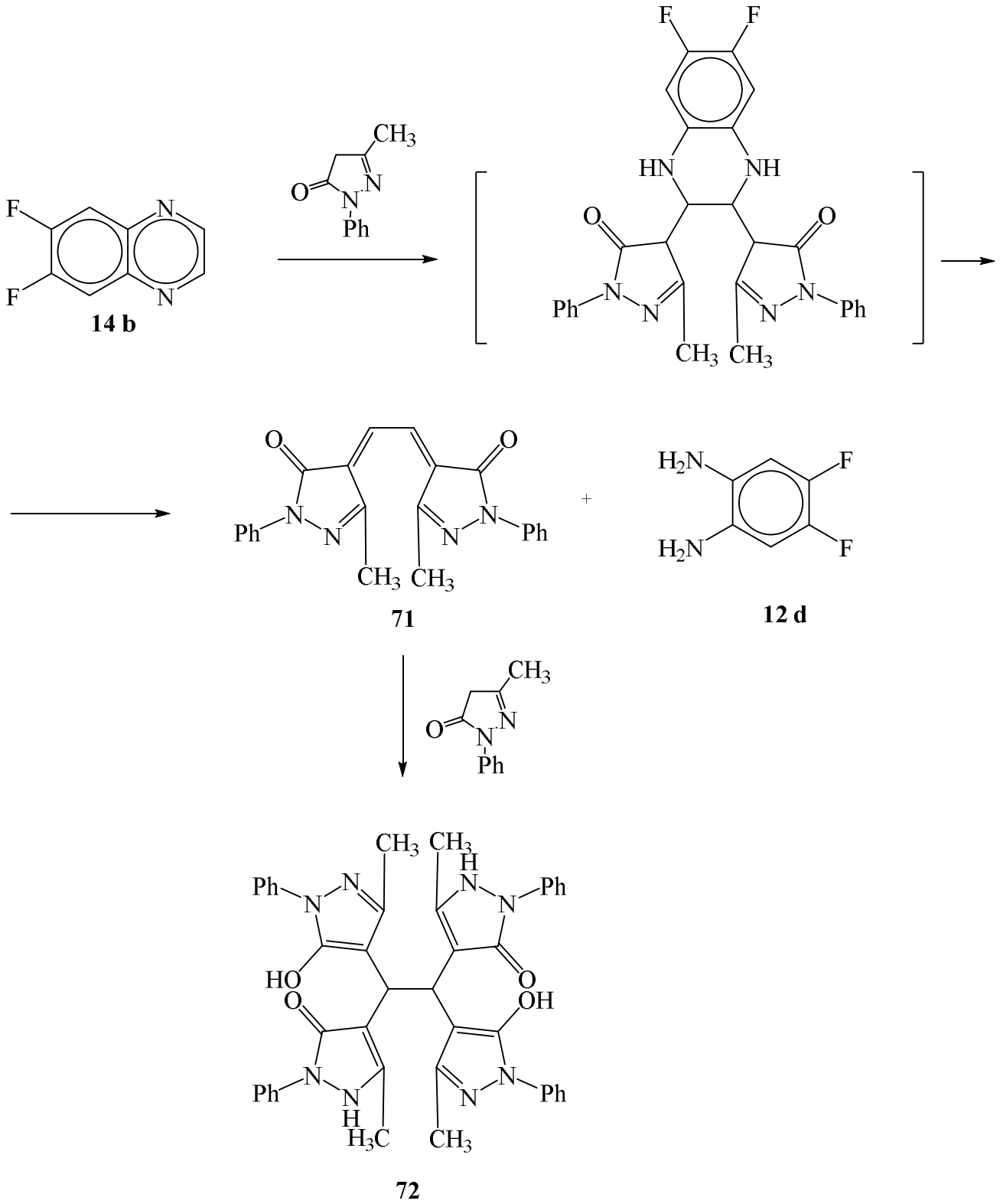


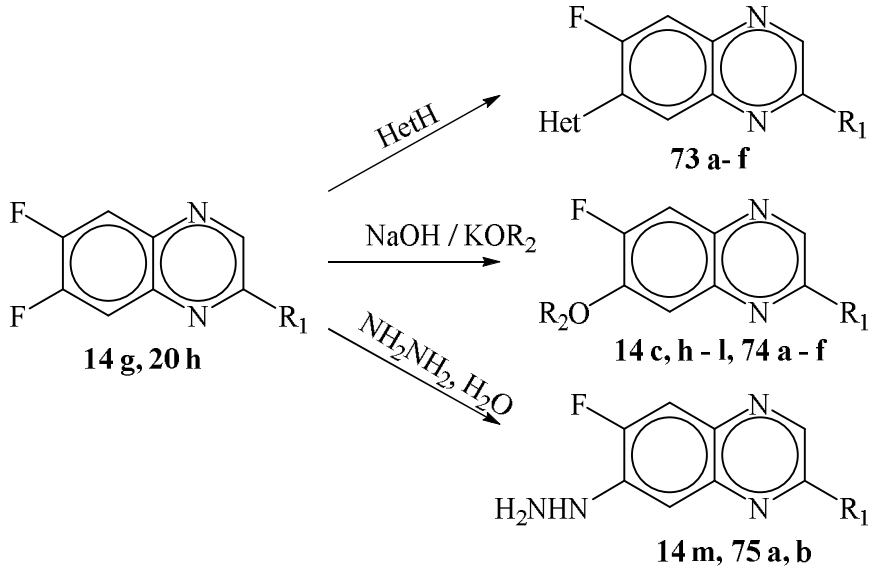
Схема 49

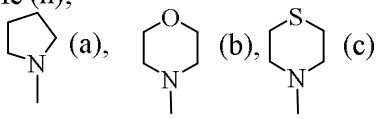
В статье [153] рассмотрены закономерности процесса нуклеофильного замещения фтора в 6,7-дифторхиноксалине и 2-метил-6,7-дифторхиноксалине под действием различных нуклеофильных агентов (Схема 50), таких как пирролидин,

морфолин, тиоморфолин, гидразингидрат, водный раствор NaOH и алифатические спирты в присутствии KOH.

Отмечено, что простота замещения атома фтора в значительной степени зависит от природы нуклеофила. Сильные нуклеофилы (такие как пирролидин и гидразин гидрат) образуют соответствующие продукты замещения с высокими выходами (87 и 84%) при кипячении смеси в течение 1 часа. Морфолин и тиоморфолин реагируют с 6,7-дифторхиноксалином только в присутствии катализатора, а попытки замещения фтора анилином, бензиламином и диэтиламином завершились неудачей.

Взаимодействие со спиртами в присутствии KOH приводит как правило к образованию смеси продуктов моно- и дизамещения фтора (Схема 48). Стадия замещения второго атома фтора в основном определяется стерическими припятствиями для нуклеофильной атаки.



14: R_1 = H (g), R_1 = H, R_2 = Et (c), R_1 = H, R_2 = Me (h)
R_1 = H, R_2 = Pr (i), R_1 = H, R_2 = But (j), R_1 = H, R_2 = 2,2,3,3-4FPr (k),
R_1 = H, R_2 = 2,2,2-3FEt (l), R_1 = H, R_2 = -$NHNH_2$ (m)
20: R_1 = Me (h);
73: Het =  (a), (b), (c)

74: R_1 = Me, R_2 = Me (a), R_1 = Me, R_2 = Et (b), R_1 = Me, R_2 = Pr (c),
R_1 = Me, R_2 = But (d), R_1 = Me, R_2 = 2,2,3,3-4FPr (e),
R_1 = Me, R_2 = 2,2,2-3FEt (f)
75: R_1 = H (a), R_1 = Me (b)

Схема 50

Введение в молекулу хиноксалина заместителей сложного строения возможно путем двухстадийного синтеза [155], включающего замещение атома фтора на азидогруппу и 1,3-диполярное циклоприсоединение. В качестве примера описано присоединение норборненов (Схема 51), енаминов циклических кетонов и диметил ацетилендикарбоксилата.

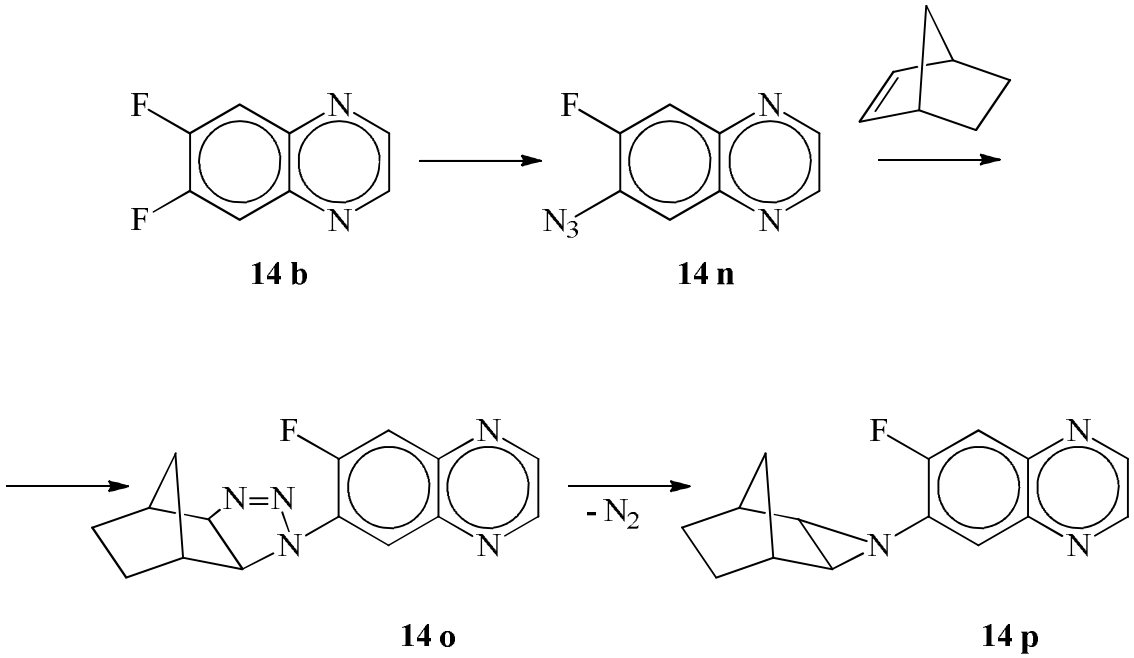


Схема 51

Реакции нуклеофильного замещения изучены только для одного представителя полифторированных хиноксалинов, а именно 2,3,5,6,7,8-гексафторхиноксалина, и нескольких малофторированных производных. Поэтому представляет интерес дальнейшее исследование свойств ранее неизученных представителей данного ряда.

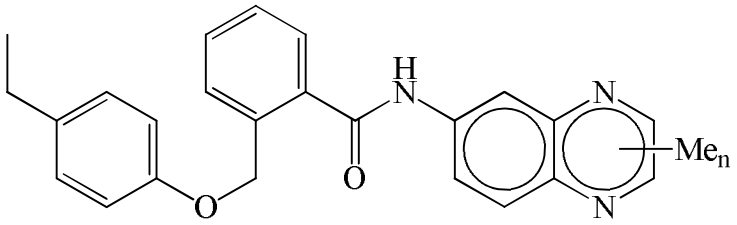
1.3.2 Биологическая активность хиноксалинов

Поскольку хиноксалин является биоизостером таких соединений как хинолин, нафталин, бензотиофен предполагается [4], что производные хиноксалина могут быть использованы для синтеза фармакологически значимых соединений, обладающих широким спектром биологической активности.

Многие органические молекулы, содержащие в своей структуре хиноксалиновые фрагменты, известны как биологически активные соединения [156, 157]. В частности 6,7-диалкоксипроизводные хиноксалина ингибируют ряд рецепторных тирозинкиназ [158], а 6-нитро-7-цианохиноксалин-2,3-дион, 6,7-динитрохиноксалин-2,3-дион и ряд других призводных хиноксалин-2,3-диона являются антагонистами N-метил-D-аспартатных рецепторов [159, 160].

Наиболее широко применение в медицине нашли 1,4-диокиси хиноксалина – хиноксидин и диоксидин, используемые в качестве противомикробных средств. На основе этих соединений разрабатываются препараты химиотерапевтического действия [161].

Исследование биологической активности [67] ряда производных хиноксалина (рис. 1) показало наличие антилейшмониальной активности против *Leishmania donovani*, однако несколько меньшей, чем у препарата сравнения.



n = 0 - 2

Рис. 1 – Производные хиноксалина, проявляющие активность против промастиготной формы возбудителей лейшманиоза

Ряд конденсированных производных хиноксалина запатентован в качестве противораковых препаратов [162]. Сульфонамидохиноксалины общей формулы, представленной на рисунке 2, проявляют противоопухолевую активность в отношении карциномы (яичников, легкого, желудока, поджелудочной железы, предстательной железы), меланомы и саркомы (саркома Капоши и рабдомиосаркома).

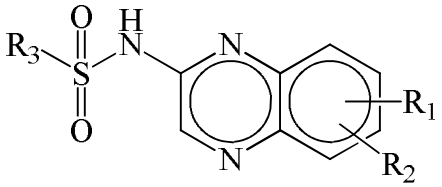


Рис. 2 – Сульфонамидхиноксалины, в которых R_3 – фенил, нафтил, насыщенные и ненасыщенные гетероциклы; R_1 и R_2 – H, CF_3, Hal.

Производные хиноксалин-карбоксамида [163] показали высокое сродство к меланину и могут быть использованы для разработки новых селективных антираковых препаратов для борьбы с пигментной меланомой.

Полученные в работе [39] 2,3-диарил-6-аминохиноксалины (Схема 43) проявляют сильную ингибирующую активность по отношению к JSP-1 относящейся к семейству протеинфосфатаз с двойной специфичностью, представители которого играют важную роль в регуляции клеточной сигнальной трансдукции. JSP-1 представляет собой селективный активатор NH2-терминальной киназы JNK. Ингибирование JNK оказывает защитное действие при инфаркте миокарда и снижает апоптоз кардиомиоцитов [164]. Дальнейшее исследование соединений этого ряда может привести к созданию новых препаратов, обладающих кардиопротекторным действием.

Введение фтора в молекулу органического вещества приводит к кардинальному изменению его химических и физико-химических свойств, а также биологической активности. Отмечено, что фторсодержащие соединения проявляют более выраженный терапевтический эффект и обладают более широким спектром активности по сравнению с нефторированными аналогами [165].

С учетом того, что производные хиноксалина проявляют различные виды биологической активности и являются потенциальными прекурсорами новых лекарственных препаратов, актуальны исследования свойств ранее неизученных соединений для дальнейшего расширения области применения соединений данного класса. Также представляет интерес исследование свойств их фторсодержащих аналогов – в частности, в связи с иненсивным использованием

фторорганических соединений в дизайне и синтезе современых лекарств (в настоящее время каждое 5-ое лекарство, продаваемое на глобальном фармацевтисеском рынке, содежит фтор [25, 34, 35].

2. Обсуждение результатов

Согласно представленному в главе 1 литературному обзору, основным и наиболее оптимальным с точки зрения простоты и эффективности методом конструирования хиноксалиновой системы является конденсация 1,2-дикарбонильного соединения и ароматического 1,2-диамина. В ряду полифторированных соединений данный подход имеет несколько преимуществ перед другими методами, в частности, благодаря относительной доступности исходных реагентов, высокой селективности процесса, а также достаточно высоким выходам целевых продуктов реакции. Однако, на данный момент, конденсацией 1,2-дикарбонильного соединения и полифторированного 1,2-диаминоарена были получены лишь отдельные соединения, например, 2,3-диметил- и 2,3-дифенил-5,6,7,8-тетрафторхиноксалины [43].

Для расширения препаративных возможностей данного метода нами был проведен синтез новых полифторированных производных хиноксалина из различных замещенных 1,2-диаминоаренов и глиоксаля [166]. В ходе последующих исследований полученный 5,6,7,8-тетрафторхиноксалин (**4k**) модифицировали путем нуклеофильного замещения одного или нескольких атомов фтора на диметиламино- и/или метокси-группы [167] с получением в итоге ещё одного ряда ранее не описанных производных хиноксалина.

2.1 Синтез полифторированных 1,2-диаминоаренов

Необходимые для дальнейших исследований 1,2-диаминоарены **77a–d** и **79**, в том числе не описанные в литературных источниках **77b-d** нами были получены из соответствующих 2,1,3-бензотиадиазолов. 4,5,6,7-Тетрафтор-2,1,3-тиадиазол и его производные были ранее синтезированы сотрудниками НИОХ СО РАН по методикам [168 – 171], основанным на превращении $Ar–NH_2$ в $Ar–N=S=N–SiMe_3$ с последующей внутримолекулярной циклизацией путем нуклеофильного замещения атома фтора под действием CsF в MeCN (Схема 52).

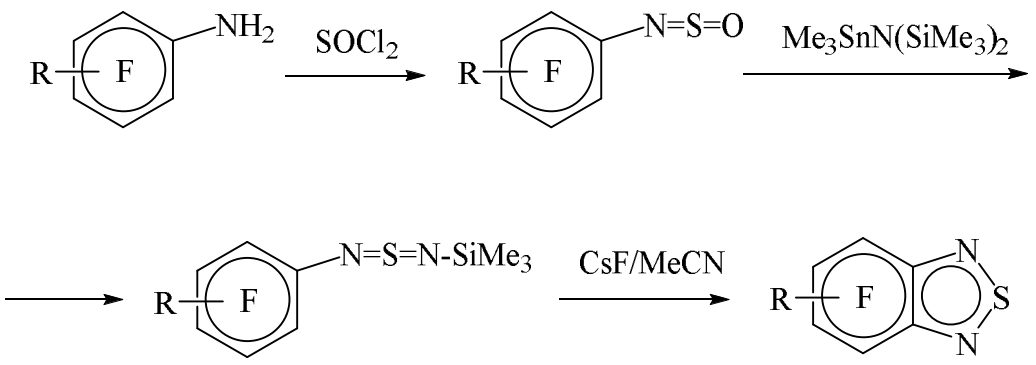
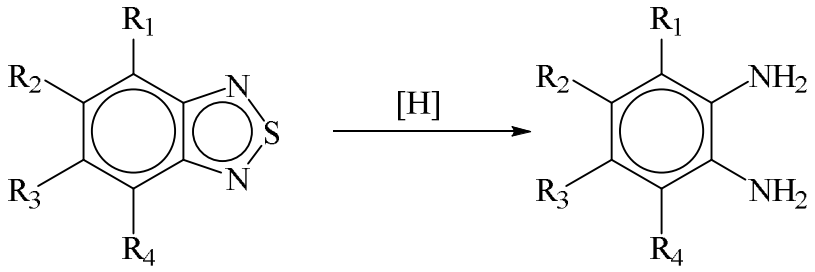


Схема 52

Фторированные 2,1,3-бензотиадиазолы **76a-c** были восстановлены в соответствующие диамины **77a-c** (Схема 53) под действием $NaBH_4$ в присутствии $Co(OAc)_2*4H_2O$ (**77a**) и $SnCl_2$ в присутствии HCl (**77 b - c**).

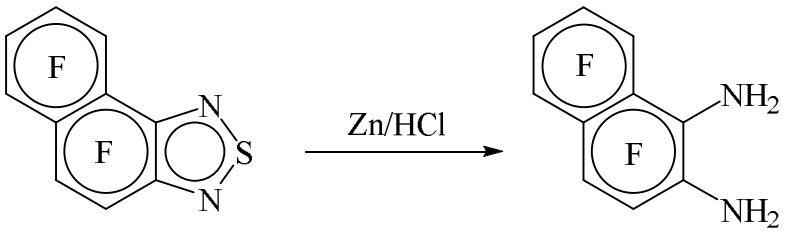


76 a - c **77 a - c**

76, 77: $R_1 = R_2 = F$, $R_3 = R_4 = H$ (a);
$R_1 = R_2 = R_4 = F$, $R_3 = Cl$ (b);
$R_1 = R_3 = F$, $R_2 = R_4 = Cl$ (c);

Схема 53

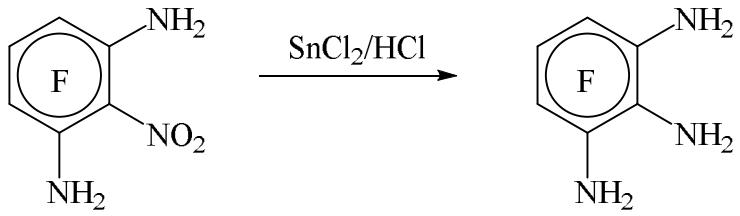
Соединение **79** получено способом, отличным от описанного в литературе [172]. В качестве восстановителя в этом случае использовали Zn в присутствии HCl (Схема 54).



78 **79**

Схема 54

1,2,3-Триамино-4,5,6-трифторбензол (**77d**) был получен путем восстановления 2-нитро-4,5,6-трифтор-1,3-диаминобензола в присутствии $SnCl_2$ / HCl (Схема 55), при этом в реакционной смеси образовывался белый осадок. Было предположено, что осадок представляет собой солянокислую соль соединения **77d.** Для подтверждения этого предположения и установления структуры полученного соединения использован метод РСА (Рис.3). Целевое вещество **77d** получено путем обработки его гидрохлорида водным раствором карбоната натрия с последующей экстракцией диэтиловым эфиром.



80 **77d**

Схема 55

Методом РСА установлено, что солянокислая соль соединения **77d** представляет собой дигидрохлорид, что подтверждают результаты представленые на рисунке 3 и в таблице 1. Установлено, что молекулы в кристалле дигидрохлорида соединения **77d** связаны через контакт атомов N-H…Cl, что подтверждается несколько меньшими расстояними между атомами H1…Cl1 2,46 Å, H2…Cl1 2.36 Å и H3…Cl1 2.30 Å, тогда как нормальное расстояние между атомами H…Cl равно 2,86 Å [173].

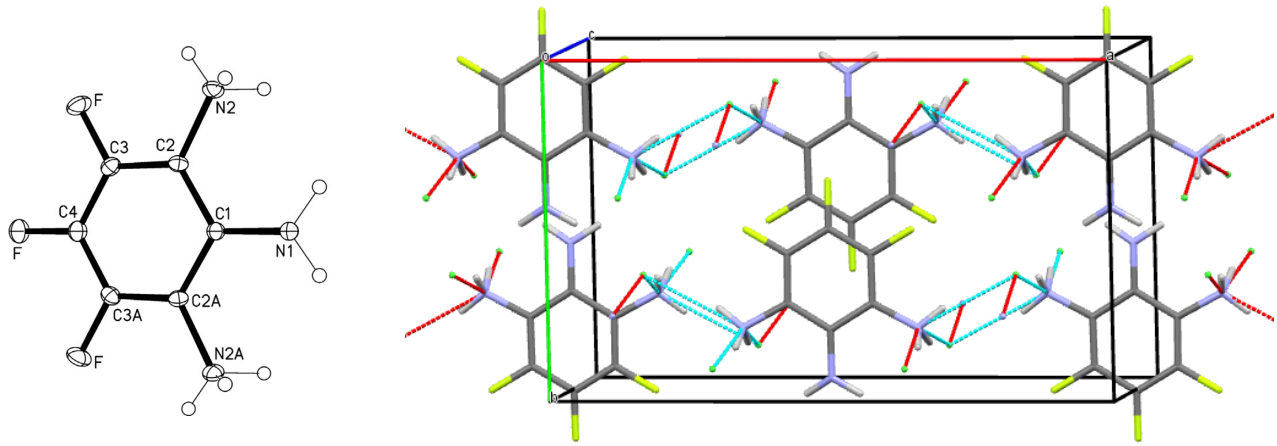


Рис. 3 – Строение дигидрохлорида 1,2,3-триамино-4,5,6-трифторбензола **77d *2HCl** (слева) и фрагмент молекулярной упаковки кристалла (справа).

Таблица 1 - Длины связей (Å) и углы (^{o}) в молекуле соединения **77d *2HCl**

Вещество	Длины связей / углы			
77d	C2– N1	C2–N2	C1–C2	C2–C3
***2HCl**	1.352(2)	1.451(2)	1.408(2)	1.389(2)
	N1–C1–C2	C1–C2–N2		
	121,55(8)	120,3(1)		

Ход реакций контролировали методами ТСХ и ЯМР спектроскопии на ядрах ^{19}F. Для проведения исследования состава реакционных смесей методом ЯМР к отобранным пробам добавляли несколько капель гексафторбензола в качестве внутреннего стандарта. Эксперименты завершали после исчезновения пятна, соответствующего использованному исходному веществу, на пластине (ТСХ) или сигнала исходного вещества на спектре ЯМР ^{19}F. Продукты реакций выделяли путем возгонки при пониженном давлении (1 мм.рт.ст). Выходы и характеристики полученных диаминоаренов **77a-d** и 1,2,3-триамино-4,5,6-трифторбензола (**79**) приведены в таблице 2. Строение и чистота соединений

подтверждены методами ЯМР спектроскопии на ядрах ^{1}H и ^{19}F, элементного анализа и масс-спектрометрии (Таблицы 2 - 4).

Таблица 2 - Выходы и некоторые физико-химические свойства полифторированных 1,2-диаминоаренов (**77 a – d** и **78**)

Вещество	**Выход, %**	**$T_{пл}$, ^{o}C**	**МС, m/z, найдено/рассчитано**
77a	44	60-61	144,0493/144,0494
77b	86	139-140	196,0018/196,0015
77c	90	143-144	211,9718/211,9714
77d	39	143-145	177,0504/177,0508
79	65	137-139	-/288,1409

Таблица 3 – Значения химических сдвигов ядер ^{1}H и ^{19}F (шкала δ, м.д.) в полифторированных 1,2-диаминоаренах (**77 a – d** и **78**) в $CDCl_3$

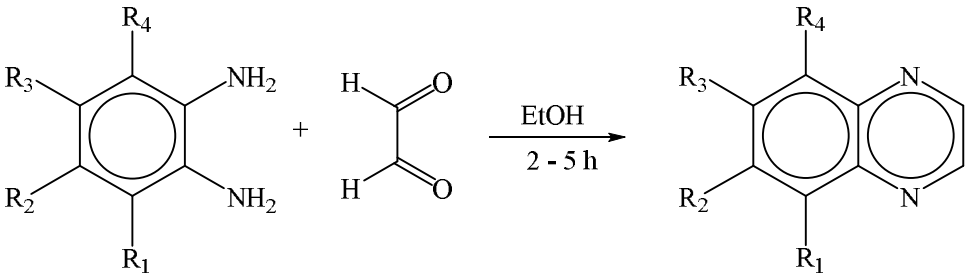
Вещество	**^{1}H**	**^{19}F**
77a	6.40 (1H, м, H5), 6.30 (1H, м, H6), 3.56 (4H, с, NH_2)	12.8 (1F, м, F4), 3.5 (1F, м, F3)
77b	3.45 (4H, с, NH_2)	21.3 (1F, д, F6), 11.5 (1F, д, F4), 0.1 (1F, т, F3)
77c	3.60 (4H, с, NH_2)	36.0 (1F, д, F5), 26.3 (1F, д, F3)
77d	3.23 (6H, с, NH_2)	-4.8 (2F, м, F4+F6), -11.0 (1F, м, F5)

Таблица 4 - Данные элементного анализа полифторированных 1,2-диаминоаренов (**77 a – d**)

Вещество	**Брутто-формула**	**Найдено/рассчитано, %**			
		C	**H**	**N**	**F**
77a	$C_6H_6F_2N_2$	50,09/50,00	4,30/4,20	19,36/19,44	26,28/26,36
77b	$C_6H_4F_3Cl\ N_2$	36,68/36,66	2,07/2,05	13,77/14,25	29,74/29,00
77c	$C_6H_4F_2Cl_2N_2$	34,10/33,83	1,90/1,89	13,05/13,15	17,61/17,84
77d	$C_6H_6F_3N_3$	40,41/40,69	3,47/3,41	23,53/23,72	31,88/32,18

2.2 Синтез полифторпроизводных хиноксалина

На следующем этапе проведенных исследований из глиоксаля и соответствующего 1,2-диаминорена (**77a-g**), взятых в эквимолярном соотношении, при кипячении в этаноле нами были получены 5,6,7,8-тетрафторхиноксалин (**4k)** и родственные соединения **80a–f** (Схема 56) с выходами 59 – 89 % (Таблица 5). Синтез проводили с использованием глиоксаля в виде 40%-ного водного раствора, а также в кристаллической форме (тример дигидрат). Существенного влияния формы используемого глиоксаля на выход продуктов отмечено не было. Так, например, соединение **4k** было получено с выходами 59% из кристаллического глиоксаля и 64% из 40%-ного водного раствора глиоксаля.

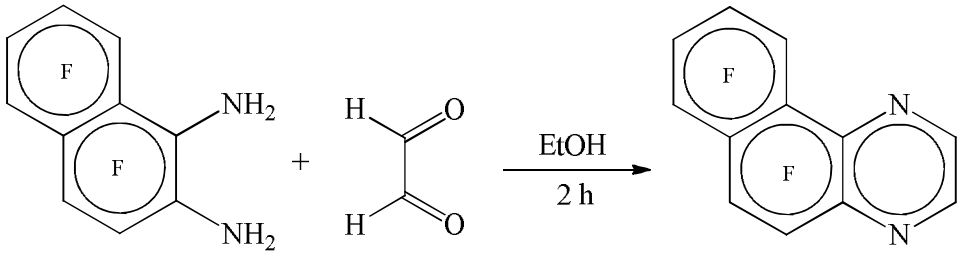


3a, 77 a - f **4k, 80 a - f**

3a, 4k: $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = F$;
77: $R_1 = R_2 = F, R_3 = R_4 = H$ (a); $R_1 = R_2 = R_4 = F, R_3 = Cl$ (b);
$R_1 = R_3 = F, R_2 = R_4 = Cl$ (c); $R_1 = NH_2, R_2 = R_3 = R_4 = F$ (d);
$R_1 = R_3 = R_4 = F, R_2 = H$ (e); $R_1 = R_3 = R_4 = F, R_2 = CF_3$ (f);
80: $R_1 = R_3 = R_4 = F, R_2 = H$ (a); $R_1 = R_2 = F, R_3 = R_4 = H$ (b);
$R_1 = R_2 = R_4 = F, R_3 = Cl$ (c); $R_1 = R_3 = F, R_2 = R_4 = Cl$ (d);
$R_1 = R_3 = R_4 = F, R_2 = CF_3$ (e); $R_1 = NH_2, R_2 = R_3 = R_4 = F$ (f);

Схема 56

Исключением является 5,6,7,8,9,10-гексафтор-1,4-фенантролин **80g** (Схема 57), выход которого составил всего 35%, что вероятно связано более низкой основностью соединения **79** по сравнению с другими использованными диаминами.



79 **80g**

Схема 57

Синтезы соединений **4k, 80a-g** проводили в течение 2-5 часов. Полноту протекания реакции оценивали методами ТСХ и ЯМР ^{19}F (реакционной смеси) также как при получении исходных 1,2-диаминоаренов. Сигналы атомов фтора соединений **4k** и **80a-g** на спектрах ^{19}F смещены в слабое поле по сравнению с исходными 1,2-диаминоаренами примерно на 8 – 20 м.д.. Для выделения продуктов из реакционной смеси растворитель упаривали, индивидуальные вещества из сухого остатка выделяли методом сублимации. Для дополнительной

очистки некоторые образцы перекристаллизовывали из гексана (**4k, 80c,d**) или этанола (**80a, b**).

Таблица 5 - Выходы и некоторые физико-химические свойства полифторпроизводных хиноксалина (**4k, 80a-g**)

Вещество	**Выход, %**	**$T_{пл}$, ^oC**	**МС, m/z, найдено/рассчитано**	**$\lambda_{UV, max}$, нм (log ε)**	**$\lambda_{fl, max}$ (λ_{exc}), нм**
4k	59 (а), 64 (б)	95-97	202,0145/202,0149	236 (4,49), 311 (3,58)	410 (310)
80a	89	115-117	184,0239/184,0243	239 (4,57), 310 (3,42)	388 (310)
80b	74	85-86	166,0335/166,0337	234 (4,46), 313 (3,6)	409 (310)
80c	77	94-95	217,9857/217,9853	242 (4,97), 318 (3,57)	382 (318)
80d	84	107-108	233,9552/233,9558	245 (4,63), 321 (3,71)	393 (320)
80e	88	81-82	252,0114/252,0117	240 (4,60), 289 (3,30), 325 (3,32)	399 (325)
80f	35	158-159	199,0355/199,0352	262 (4,47), 324 (3,01), 384 (3,21)	491 (385)
80g	66	162-163	288,0115/288,0117	226 (4,60), 269 (4,26), 350 (3,80), 366 (3,82)	409 (365)

В УФ-спектрах замещенных хиноксалинов наблюдается батохромный сдвиг максимумов полос поглощения для производных, содержащих атомы хлора, CF_3-

и NH_2-группы, по сравнению с 5,6,7,8-тетрафторхиноксалином. Причем наиболее значителен сдвиг для соединения **80f**, которое содержит амино-группу, имеющую неподеленную пару электронов на атоме азота и способную взаимодействовать с π-электронами ароматического ядра.

Синтезированные соединения были охарактеризованы с помощью ЯМР ^{1}H и ^{19}F (Таблица 6). На спектрах ЯМР ^{1}H всех соединений присутствуют сигналы протонов пиразинового фрагмена в области 8.84 – 9.07 м.д.

Таблица 6 - Значения химических сдвигов ядер ^{1}H и ^{19}F полифторированных производных хиноксалина (**4k, 80a-g**) в $CDCl_3$

Вещество	**^{1}H**	**^{19}F**
4k	8.99 (2H, с., H2 + H3)	10,0 (4F, м)
80a	8.96 (1H, д, H2), 8.91 (1H, д, H3), 7.42 (1H, м, H7)	36.4 (1F, м, F8), 30.9 (1F, м, F6), 7.5 (1F, м, F5)
80b	8.86 (1H, д, H2), 8.84 (1H, д, H3), 7.87 (1H, м, H7), 7.62 (1H, м, H8)	28.5 (1F, м, F6), 11.7 (1F, м, F5)
80c	8.95 (1H, д, H3), 8.94 (1H, д, H2)	34.5 (1F, д, F8), 28.6 (1F, д, F6), 9.7 (1F, т, F5)
80d	9.02 (1H, д, H2), 8.95 (1H, д, H3)	55.1 (1F, д, F7), 39.1 (1F, д, F5)
80e	9.08 (1H, д, H3), 9.03 (1H, д, H2)	105.7 (3F, дд, CF_3), 38.3 (1F, м, F8), 25.9 (1F, м, F6), 10.2 (1F, т, F5)
80f	8.86 (1H, д, H2), 8.71 (1H, д, H3), 4.6 (1H, с, NH_2)	8.0 (1F, т, F7), 6.0 (1F, дд, F8), -3.7 (1F, дд, F6)
80g	9.07 (1H, т, H2), 9.02 (1H, д, H3)	26.1 (1F, д, F5), 21.9 (1F, дд, F6, J_{peri}=70.8 Hz), 17.9 (1F, м, F7, J_{peri}=70.8 Hz), 11.4 (1F, м, F10), 11.2 (1F, м, F9), 9.2 (1F, м, F8)

Состав соединений **80a-g** подтвержден данными элементного анализа (Таблица 7). Структура соединений **80a,b,d,f,g** подтверждена методом РСА (Рис. 4 и Таблица 8).

Таблица 7 - Данные элементного анализа полифторированных производных хиноксалина (**80a-g**)

Вещество	**Брутто-формула**	**Найдено/рассчитано, %**			
		C	**H**	**N**	**F**
80a	$C_8H_3F_3N_2$	52,05/52,19	1,61/1,64	14,97/15,21	30,85/30,96
80b	$C_8H_4F_2N_2$	57,87/57,84	2,47/2,43	16,87/16,86	22,80/22,87
80c	$C_8H_2F_3ClN_2$	44,05/43,96	1,03/0,92	12,88/12,82	26,22/26,08
80d	$C_8H_2F_2Cl_2N_2$	41,04/40,88	1,10/0,86	11,68/11,92	16,19/16,17
80e	$C_9H_2F_6N_2$	42,43/43,88	0,86/0,80	11,09/11,11	45,32/45,21
80f	$C_8H_4F_3N_3$	47,97/48,25	2,07/2,02	20,81/21,10	28,38/28,62
80g	$C_{12}H_2F_6N_2$	50,40/50,02	0,61/0,70	9,71/9,72	39,46/39,56

Рентгеноструктурный анализ полученных соединений (**4k, 80a,c,f,g**) подтвердил их строение. Согласно полученным результатам все соединения кристаллизуются в моноклинной системе, за исключением **80a**, кристаллы которого соответствуют ромбической кристаллической системе. Атомы хлора в соединении **80c** разупорядочены относительно положений 6 и 7 с вероятностью 0,578 : 0,422.

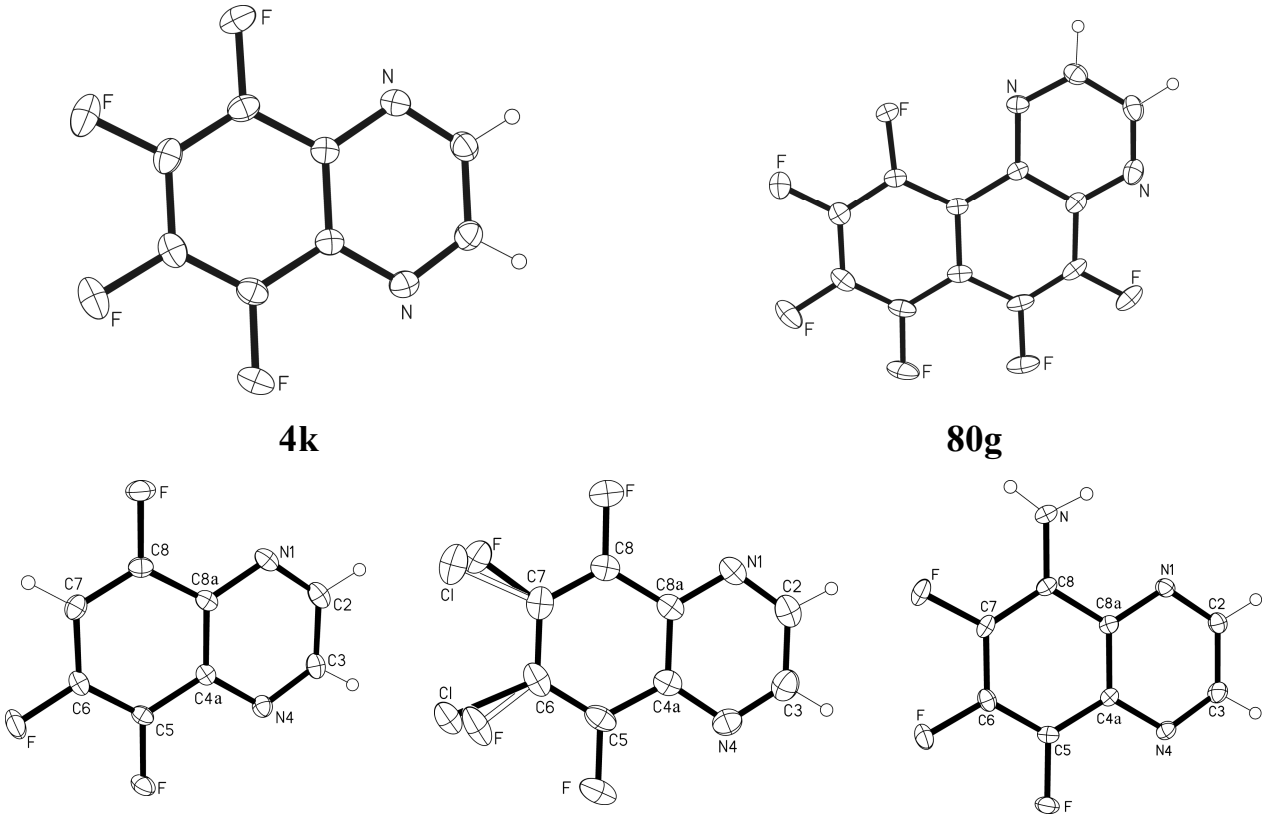


Рис. 4 **-** Молекулярная структура соединений **4k, 80 a, c, f, g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

Таблица 8 – Длины связей (Å) и валентные углы (^{o}) в молекулах соединений **4k, 80a,c,f,g**

Вещество	Длины связей / углы					
4k	N1–C2	C2–C3	C3–N4	N4–C4a	C4a–C8a	C8a–N1
	1.312(2)	1.414(2)	1.311(2)	1.365(2)	1.416(2)	1.361(2)
	C8a–N1–C2	N1–C2–C3	C2– C3–N4	C3–N4–C4a	N4–C4a–C8a	C4a–C8a–N1
	115.7(1)	122.8(1)	123.0(1)	115.6(1)	121.3(1)	121.6(1)
80a	N1-C2	C2-C3	C3-N4	N4-C4a	C4a-C8a	C8a-N1
	1.318(2)	1.414(2)	1.318(2)	1.370(2)	1.418(2)	1.362(2)
	C8a-N1-C2	N1-C2-C3	C2-C3-N4	C3-N4-C4a	N4-C4a-C8a	C4a-C8a-N1
	115.6(1)	123.3(1)	122.6(1)	115.4(1)	121.8(1)	121.3(1)

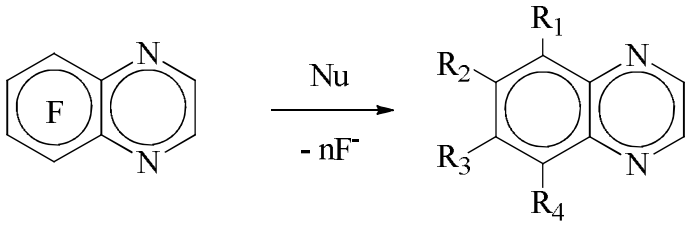
80c	N1-C2	N1-C8a	N4-C3	N4-C4a	C2-C3	C4a-C8a
	1.306(3)	1.360(2)	1.311(3)	1.364(2)	1.416(3)	1.413(2)
	C2-N1-C8a	C3-N4-C4a	N1-C2-C3	N4-C3-C2	N4-C4a-C8a	N1-C8a-C4a
	115.5(2)	115.3(2)	123.1(2)	122.9(2)	121.6(2)	121.7(2)
80f	N1-C2	C2-C3	C3-N4	N4-C4a	C4a-C8a	C8a-N1
	1.318(4)	1.412(4)	1.317(4)	1.368(4)	1.423(4)	1.357(4)
	C8a-N1-C2	N1-C2-C3	C2-C3-N4	C3-N4-C4a	N4-C4a-C8a	C4a-C8a-N1
	116.5(3)	122.5(3)	122.8(3)	115.9(3)	121.2(3)	121.1(3)
80g	N1–C2	C2–C3	C3–N4	N4–C4a	C4a–C10b	C10b–N1
	1.320(2)	1.403(2)	1.315(2)	1.354(2)	1.412(2)	1.358(2)
	C10b–N1–C2	N1–C2–C3	C2–C3–N4	C3–N4–C4a	N4–C4a–C10b	C4a–C10b–N1
	116.8(1)	122.7(2)	122.0(2)	116.3(2)	122.3(1)	119.8(1)

2.3 Функционализация 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина путем нуклеофильного замещения атомов фтора

Замещение атомов фтора в молекуле 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**4k**) проводили с использованием в качестве нуклеофильных агентов метилата натрия и диметиламина (40%-ный водный раствор). Метилат натрия использовали в виде раствора в метаноле с концентрацией 0,5 ммоль/мл или его смеси с ДМСО. Реакции замещения атомов фтора в соединении **4k** диметиламином проводили в диоксане, ТГФ, ДМФА и N-метилпирролидоне.

В отличие от ранее упомянутого 2,3,5,6,7,8-гексафторхиноксалина [40], замещение атомов фтора в 5,6,7,8- тетрафторхиноксалине (**4k**) в положение 6

протекает достаточно легко даже без нагревания в реакции с MeONa, либо при относительно небольшом нагреве (60°C) в случае реакции с Me_2NH. В ходе исследований нами были получены ранее не описанные в литературе продукты моно- (**81a,e**), ди- (**81b,f**), три- (**81c,g**) и тетразамещения (**81d,h**) атомов фтора (Схема 58).



4k **81 a - i**

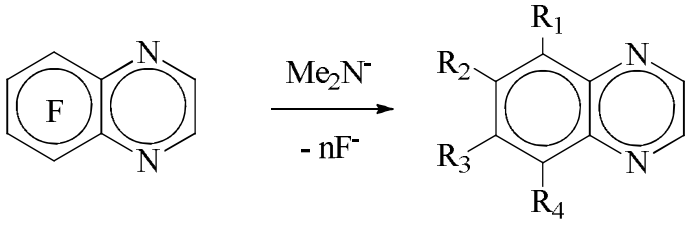
Nu = Me_2N^-, MeO^-; n = 1 - 4

81: $R_1 = R_3 = R_4 = F$, $R_2 = Me_2N$ (a); $R_1 = R_4 = F$, $R_2 = R_3 = Me_2N$ (b);
$R_4 = F$, $R_1 = R_2 = R_3 = Me_2N$ (c); $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = Me_2N$ (d);
$R_1 = R_3 = R_4 = F$, $R_2 = MeO$ (e); $R_1 = R_4 = F$, $R_2 = R_3 = MeO$ (f);
$R_4 = F$, $R_1 = R_2 = R_3 = MeO$ (g); $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = MeO$ (h);
$R_1 = R_4 = F$, $R_2 = Me_2N$, $R_3 = MeO$ (i)

Схема 58

2.3.1 Реакции замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине диметиламином

Установлено, что при взаимодействии **4k** с диметиламином в зависимости от условий проведения реакции могут быть получены и выделены в чистом виде продукты моно- (**81a**), ди- (**81b**) и тризамещения (**81c**) атомов фтора (Схема 59).



4k **81 a - c**

n = 1 - 3

81: $R_1 = R_3 = R_4 = F$, $R_2 = Me_2N$ (a); $R_1 = R_4 = F$, $R_2 = R_3 = Me_2N$ (b);
$R_4 = F$, $R_1 = R_2 = R_3 = Me_2N$ (c)

Схема 59

Введение в молекулу 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина первой диметиламиногруппы происходит достаточно легко при температуре 60°С в растворе ТГФ или диоксана. Однако, наличие даже одной диметиламиногруппы оказывает сильное дезактивирующее действие, вследствие чего для проведения дальнейшего замещения атомов фтора для получения продуктов ди- и тризамещения требуются заметно более жесткие условия проведения реакции (избыток нуклеофильного агента, высокая температура (150°С и 230°С соответственно, проведение реакции в запаянной ампуле). В связи с необходимостью проведения экспериментов при более высокой температуре, использованные для первой стадии растворители были заменены на более высококипящие: ДМФА для достижения 150°С, что подволило получить продукт замещения двух атомов фтора, и затем N-метилпирролидон для дальнейшего повышение температуры реакционной смеси. При выборе количества диметиламина, добавляемого в реакционную смесь, учитывали, что данный реагент расходуется не только на замещение фтора, но и на связывание выделяющейся в ходе реакции фтороводородной кислоты. Попытки замещение всех четырех атомов фтора в хинокслине **4k** на диметиламиногруппы в препаративных количествах не увенчались успехом. Незначительное количество 5,6,7,8-тетракис(диметиламино)хиноксалина было обнаружено методом ГХ-МС в реакционной смеси в ходе синтеза соединения **81c**, но выделить его в виде индивидуального вещества не удалось. Это, по-видимому, связано с его разложением в процессе выделения из реакционной смеси. Выход продуктов замещения атомов фтора варьировался от 24% (**81c**) до 76% (**81b**) (Таблица 9).

Таблица 9 - Выходы продуктов замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине на диметиламиногруппы (**81 a-c**)

Вещество	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**R_4**	**Выход, %**
81a	F	$(Me)_2N$	F	F	46

81b	F	$(Me)_2N$	$(Me)_2N$	F	76
81c	$(Me)_2N$	$(Me)_2N$	$(Me)_2N$	F	24

Для подтверждения строения и состава полученных соединений использовали данные ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H и ^{19}F, элементного анализа и масс-спектрометрии (Таблицы 10 - 12).

Таблица 10 – Значения химических сдвигов ядер ^1H и ^{19}F продуктов замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине на диметиламиногруппы (**81 e-g**) в $CDCl_3$

Вещество	**^1H**	**^{19}F**
81a	8.79 (1H, д, H3), 8.72 (1H, д, H2), 3.1 (6H, дд, CH_3)	22.2 (1F, дд, F7), 18.0 (1F, м, F5), 6.1 (1F, дд, F8)
81b	8.63 (2H, с, H2 + H3), 2.99 (12H, т, CH_3)	18.1 (2F, с, F5 + F8)
81c	8.6 (1H, д, H2), 8.55 (1H, д, H3), 2.96 (6H, с, CH_3), 2.93 (6H, с, CH_3), 2.92 (6H, с, CH_3)	20.3 (1F, с, F8)

Таблица 11 - Данные элементного анализа диметиламинопроизводных 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**81 e-g**)

Вещество	**Формула**	**Найдено/рассчитано, %**			
		C	**H**	**N**	**F**
81a	$C_{10}H_8F_3N_3$	52,91/52,87	3,22/3,55	18,53/18,50	25,03/25,09
81b	$C_{12}H_{14}F_2N_2$	57,26/57,13	5,83/5,59	22,60/22,22	15,24/15,06
81c	$C_{14}H_{20}F_1N_2$	60,62/60,63	7,21/7,27	25,17/25,25	6,90/6,85

Таблица 12 - Некоторые физико-химические характеристики диметиламинопроизводных 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**81 e-g**)

Вещество	**$T_{пл}$**	**МС, m/z, найдено/рассчитано**	**$\lambda_{UV, max}$, нм (log ε)**	**$\lambda_{fl, max}$ (λ_{exc}), нм**
81a	78-79 (а) 86-87 (б)	227,0661/227,0665	373 (3,70)	438 (369)
81b	113-114 (а) 115-116 (б)	252,1175/252,1181	385 (3,86)	461 (386)
81c	81-82	277,1695/277,1697	390 (3,96)	579 (390)

По данным УФ-спектроскопии соединений **81a-c** замещение атомов фтора в соединении **4k** на диметиламиногруппы приводит к батохромному сдвигу длинноволновых максимумов поглощения на 62 – 79 нм по сравнению со спектром исходного соединения.

Реакция 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**4k**) с диметиламином при температуре ниже 100°С и мольном соотношении реагентов 1 : (2-8) приводит к образованию только продукта монозамещения атома фтора в бензольном кольце (**81e**). Это подтверждается данными ЯМР ^{19}F (Рис. 5) – на спектре реакционной смеси наблюдаются три сигнала (19.43 м.д. (дд), 17.44 м.д. (м) и 4.17 м.д. (дд)), соответствующие трем неэквивалентным атомам фтора.

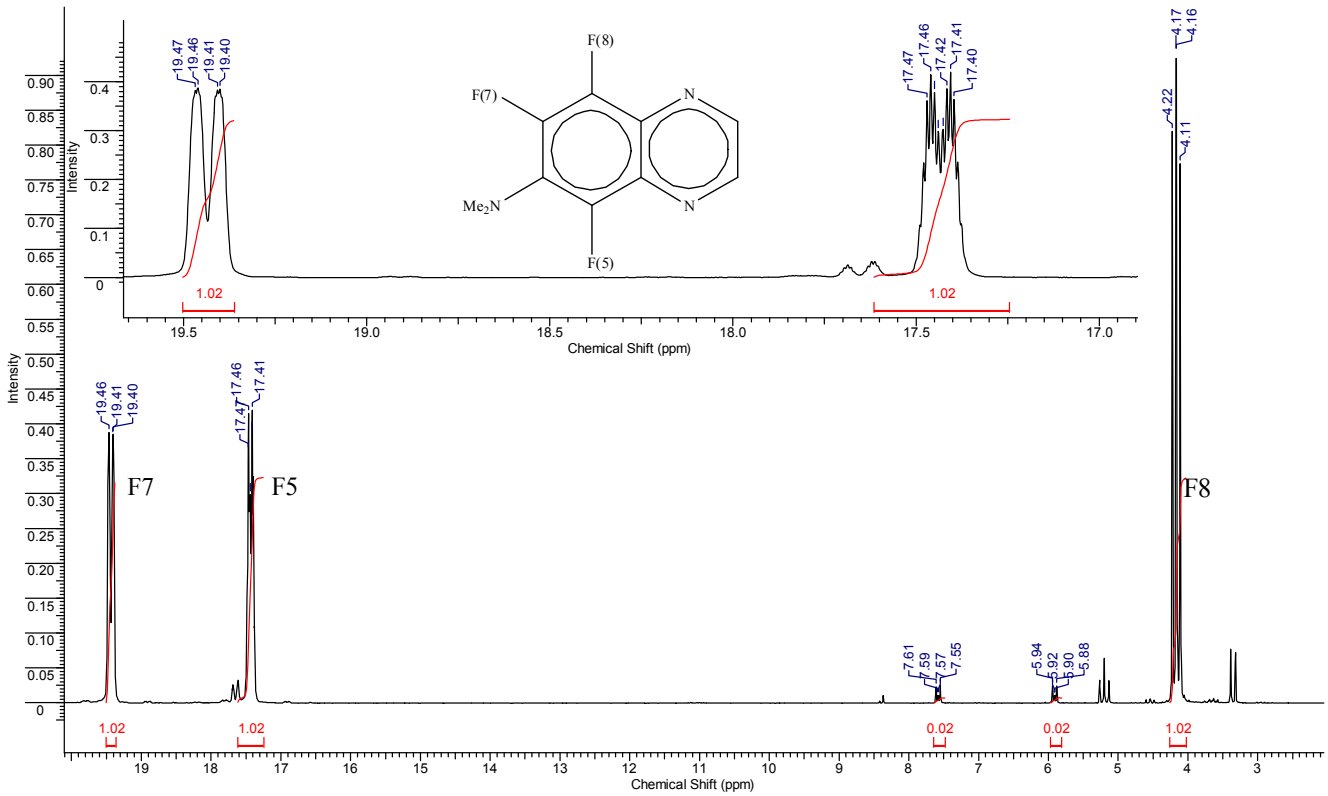


Рис. 5 – Спектр ЯМР ^{19}F реакционной смеси синтеза 6-(диметиламино)-5,7,8-трифторхиноксалина (**81a**) в смеси $CDCl_3$ и ТГФ

При выделении соединения **81a** из реакционных смесей двух экспериментов, проведенных с использованием разных растворителей (ТГФ и диоксан) с последующей перекристаллизацией из гексана получено два образца, имеющих идентичный молекулярный состав и строение по данным элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^{19}F, но обладающих различными температурами плавления, указывающими на полиморфизм. Образец с $T_{пл}$ = 85-86°C (**I**) получен путем быстрого, а образец с $T_{пл}$ = 78-79°C (**II**) – медленного охлаждения насыщенного раствора до комнатной температуры. Образование полиморфных модификаций: подтверждено результатами исследования образцов посредством рентгеновской порошковой дифракции (Рис. 6).

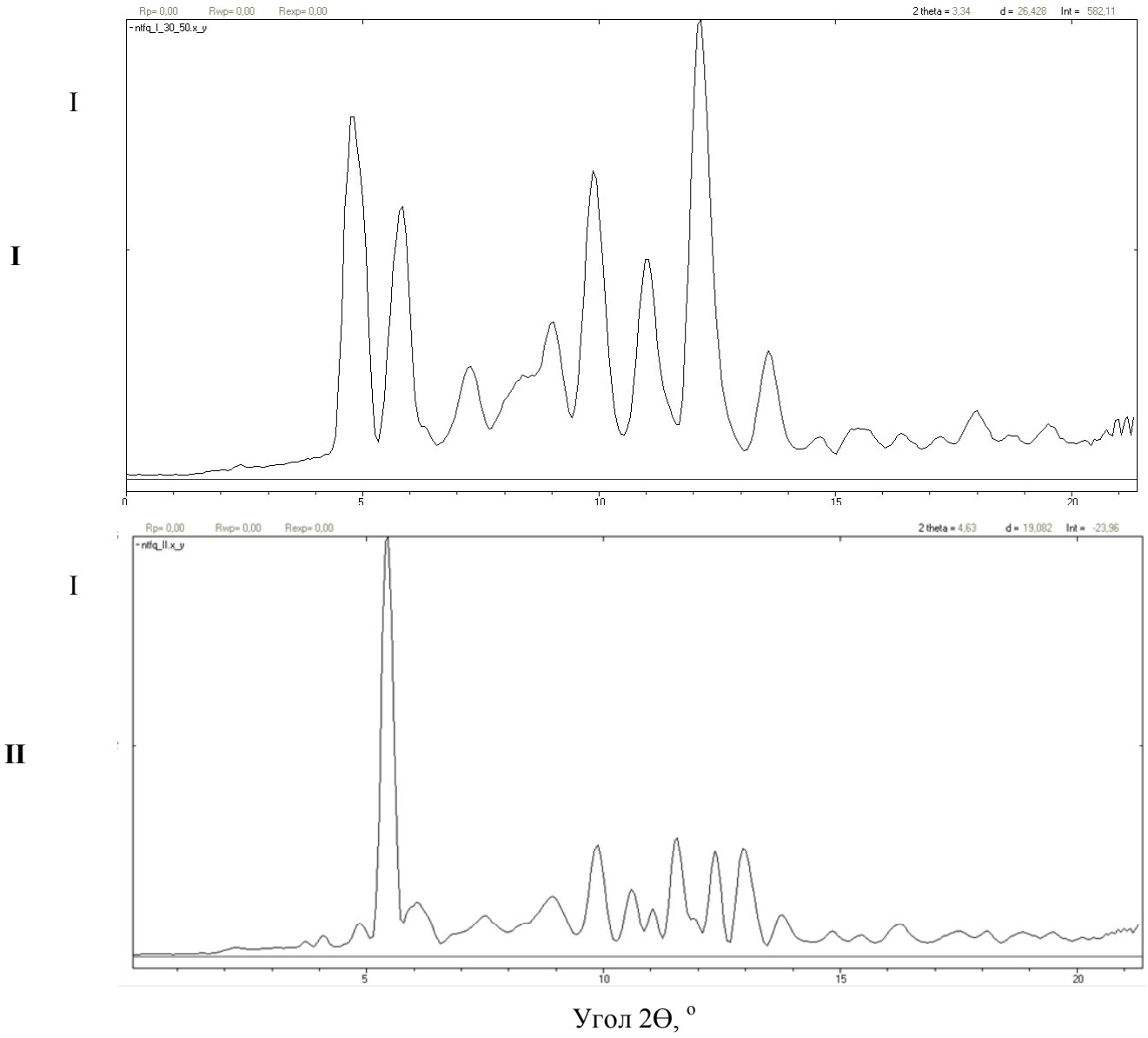


Рис. 6 - Порошковые рентгенограммы полиморфных модификаций соединения **81a** с $T_{пл}$ = 78-79°C (**I**) и $T_{пл}$ = 85-86°C (**II**).

Рентгеновская порошковая дифрактограмма образца **I** содержит пики при величинах угла 2Θ 4,7°, 5,9°, 7,2°, 9°, 9,9°, 11°, 12,2°, 13,6°. Дифрактограмма образца **II** имеет пики при величинах угла 2Θ 5,4°, 10,6°, 11°, 11,5°, 12,3°, 13°. Можно отметить, что полиморф с более высокой температурой плавления, полученный быстрым охлаждением, имеет меньшую степень кристалличности. Вероятно, он соответствует метастабильной фазе. Исследование кристаллической структуры полиморфов методом РСА не проводилось, поскольку не удалось получить их монокристаллы. Следует подчеркнуть, что в настояще время

полиморфизм вызывает значительный интерес не только в технологии кристаллов (crystal engineering) и материаловедении [174], но и в фармацевтике, в том числе и промышленной [175].

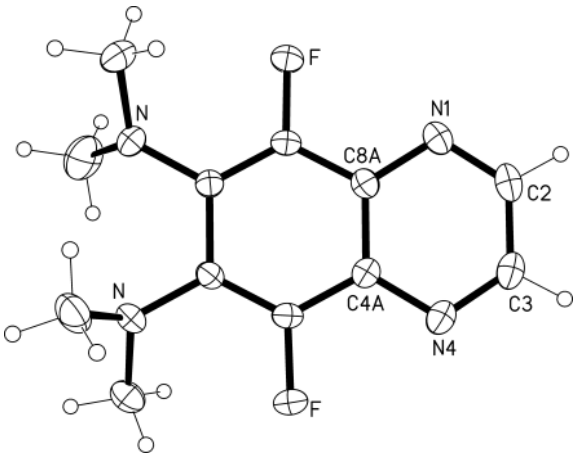
При проведении реакции в избытке диметиламина (1:8) и кипячении в течение 6 часов при 150°С выделен продукт замещения двух атомов фтора (по данным элементного анализа) симметричного строения (на спектре ЯМР ^{19}F наблюдается единственный синглетный сигнал в области 18.1 м.д.). Для уточнения строения полученного соединения образец был исследован методом РСА. Согласно результатам исследования молекулярной структуры соединения **81b** (Рис. 7), введение двух диметиламиногрупп в молекулу 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина происходит именно по положениям 6 и 7. Изомерные продукты в реакционной смеси при проведении эксперимента в указанных условиях по данным ЯМР не обнаружены.

Для соединения **81b** также были обнаружены два моноклинных полиморфа (Рис. 8): один с четырьмя кристаллографически независимыми молекулами (пространственная группа $P2_1$, параметры элементарной ячейки: a = 16,4672(5) Å, b = 8,9494(2) Å, c = 17,3540(6) Å, $\alpha = \gamma = 90^o$, $\beta = 104^o$, Z = 8), а другой с двумя (пространственная группа $P2_1$, параметры элементарной ячейки: a = 10,5817(4) Å, b = 9,0652(3) Å, c = 13,3000(5) Å, $\alpha = \gamma = 90^o$, $\beta = 92,8^o$, Z = 4). Характеристика молекулярной структуры полиморфов представлена в таблице 13.

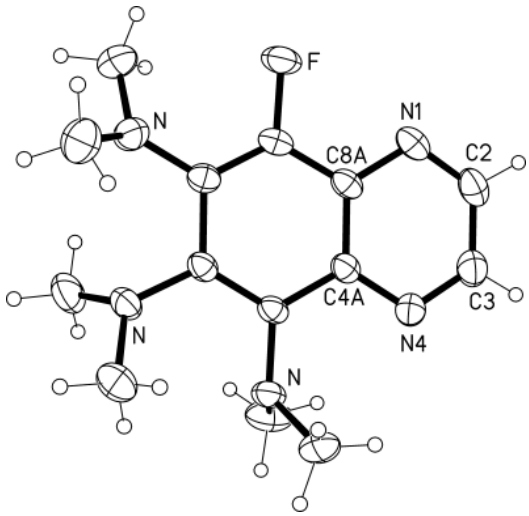
Соединение **81c** (продукт замещения трех молекул фтора) получено в условиях проведения синтеза при мольном соотношении 5,6,7,8-тетрафторхиноксалин (**4k**): диметиламин = 1:12. В отличие от предыдущих экспериментов, а данном случае реакцию проводили в запаянной ампуле в растворе N-метил-2-пирролидона при температуре 230°С. В результате данного эксперимента была получена смесь продуктов ди- (**81b**), три- (**81c**) и тетразамещения (**81d**) атомов фтора в соотношении 3:8:2 (по данным ГХ-МС). Добиться полного превращения примеси **81b** в продукт **81c** дальнейшим нагревом и добавлением дополнительного количества диметиламина не удалось, поскольку введение диметиламиногрупп в молекулу хиноксалина приводит к

снижению способности субстрата вступать в реакции дальнейшего нуклеофильного замещения. Полученную смесь разделяли колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь растворителей – хлороформ : этилацетат (10:1). При этом получена фракция, содержащая смесь соединений **81b** и **81c**. Дальнейшее разделение компонентов проводили с использованием смеси гексан : этилацетат (5:1). В индивидуальном виде успешно были выделены только продукты ди- и тризамещения: 6,7-бис(диметиламино)-5,8-дифторхиноксалин **81b** и 5,6,7-трис(диметиламино)-8-фторхиноксалин **81c**.

Структура соединения **81c** исследована методом РСА, результаты анализа представлены на Рис. 7 и в Таблице 13. Вещество кристаллизуется в ромбической системе. Параметры элементарной ячейки кристалла: a = 11,1022(4) Å, b = 15,8770(7) Å, c = 8,4820(3) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^{o}$, пространственная группа $Pna2_1$.

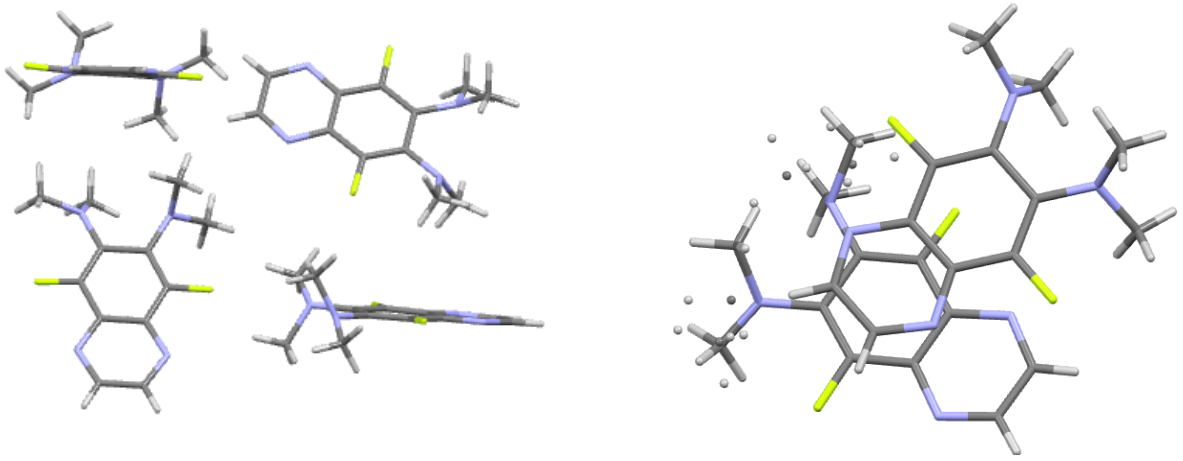


81b



81c

Рис. 7 – Молекулярные структуры 6,7-бис(диметиламино)хиноксалина **81b** и 5,6,7-трис(диметиламино)хиноксалина **81c**



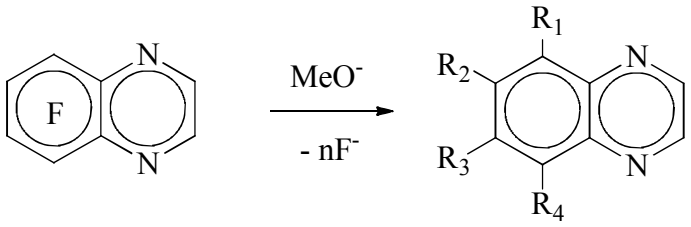
81b(I) **81b(II)**

Рис. 8 – Расположение кристаллографически независимых молекул полиморфов **81b(I)** и **81b(II)** в пространстве

Таблица 13 - Длины связей (Å) и валентные углы (°) в молекулах соединений **81b** и **81c**

Вещество	Длины связей / углы					
81b(A)	N1-C2	C2-C3	C3-N4	N4-C4a	C4a-C8a	
	1.320(4)	1.395(4)	1.318(3)	1.361(4)	1.412(4)	1.360(4)
	C8a-N1-C2	N1-C2-C3	C2-C3-N4	C3-N4-C4a	N4-C4a-C8a	C4a-C8a-N1
	115.3(3)	123.2(4)	123.1(2)	115.3(3)	121.7(6)	121.5(4)
81b(B)	N1-C2	C2-C3	C3-N4	N4-C4a	C4a-C8a	N1-C8a
	1.334(8)	1.37(3)	1.305(3)	1.368(5)	1.396(4)	1.35(1)
	C8a-N1-C2	N1-C2-C3	C2-C3-N4	C3-N4-C4a	N4-C4a-C8a	C4a-C8a-N1
	115.3(1)	123.1(2)	123(1)	115.5(5)	121.7(3)	121.2(4)
81c	N1-C2	C2-C3	C3-N4	N4-C4a	C4a-C8a	C8a-N1
	1.316(2)	1.393(2)	1.320(2)	1.356(2)	1.416(2)	1.360(2)
	C8a-N1-C2	N1-C2-C3	C2-C3-N4	C3-N4-C4a	N4-C4a-C8a	C4a-C8a-N1
	115.4(1)	123.1(2)	123.1(2)	116.5(1)	120.3(1)	122.1(1)

2.3.2 Реакции замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине метилатом натрия



4k **81 e - h**

Nu = MeO^-; n = 1 - 4

81: $R_1 = R_3 = R_4 = F$, $R_2 = MeO$ (e); $R_1 = R_4 = F$, $R_2 = R_3 = MeO$ (f);
$R_4 = F$, $R_1 = R_2 = R_3 = MeO$ (g); $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = MeO$ (h)

Схема 60

Реакция замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине (**4k**) легко протекает уже при комнатной температуре и эквимолярном соотношении **4k** и MeONa, при этом образуется смесь продуктов моно- и дизамещения атомов фтора, а также остатка исходного 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина. Время завершения реакции определяли по исчезновению сигналов исходного вещества **4k** на спектре ЯМР ^{19}F (δ 7,7 м.д. (кв.) и 6,52 м.д. (кв.) в смеси MeOH и C_6D_6).

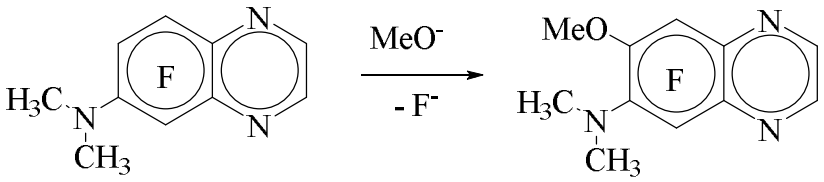
Попытки очистки целевого компонента путем перекристаллизации из гексана не привели к получению чистого вещества. С целью выделения соединения **81e** в индивидуальном виде был использован метод дробной возгонки, что наряду с достижением поставленной цели привело к снижению выхода целевого продукта.

Установлено, что двукратный избыток метилата натрия позволяет заместить два атома фтора в соединении **4k**, причем реакция в данных условиях протекает с полной конверсией исходного вещества. По данным ЯМР ^{19}F образуется соединение симметричного строения (на спектре реакционной смеси один синглетный сигнал при δ 10,16 м.д. (Таблица 15)), побочных продуктов не обнаружено.

Дальнейшее замещение третьего и четвертого атомов фтора в соединении **4k** потребовало изменения условий проведения эксперимента. Известно, что

основность MeONa находится в зависимости от используемого растворителя [176]. В качестве растворителя был выбран ДМСО, так как в нем MeONa сильнее проявляет основные свойства, а также реакционную способность как нуклеофильного реагента за счет более сильной ионизации метоксид-иона вследствие отсутствия сольватации. Данную реакцию проводили в запаянной ампуле, контороль хода синтеза осуществляли путем исследования реакционной смеси методом ЯМР ^{19}F.

6-Диметиламино-5,7,8-трифторхиноксалин **81a** подвергли воздействию метилата натрия в метаноле. Реакцию проводили при 65°С в течение 8 часов. Основным продуктом данной реакции является 6-амино-7-метокси-5,8-дифторхиноксалин **81i** (Схема 61).



81a **81i**

Схема 61

На спектре ЯМР ^{19}F (Рис. 9) соединению **81i** соответствуют сигналы двух атомов фтора: 17,8 м.д (м, F5) и 11,1 м.д. (дд, F8). Также в реакционной смеси обнаружены примеси, являющиеся вероятно продуктами введения двух метокси-групп: 6-диметиламино-7,8-диметокси-5-фторхиноксалин (мультиплет в области 18,0 – 17,9 м.д.) и 6-диметиламино-5,7-диметокси-8-фторхиноксалин (дд на 5,2 м.д.). В индивидуальном виде выделен только основной продукт **81i**.

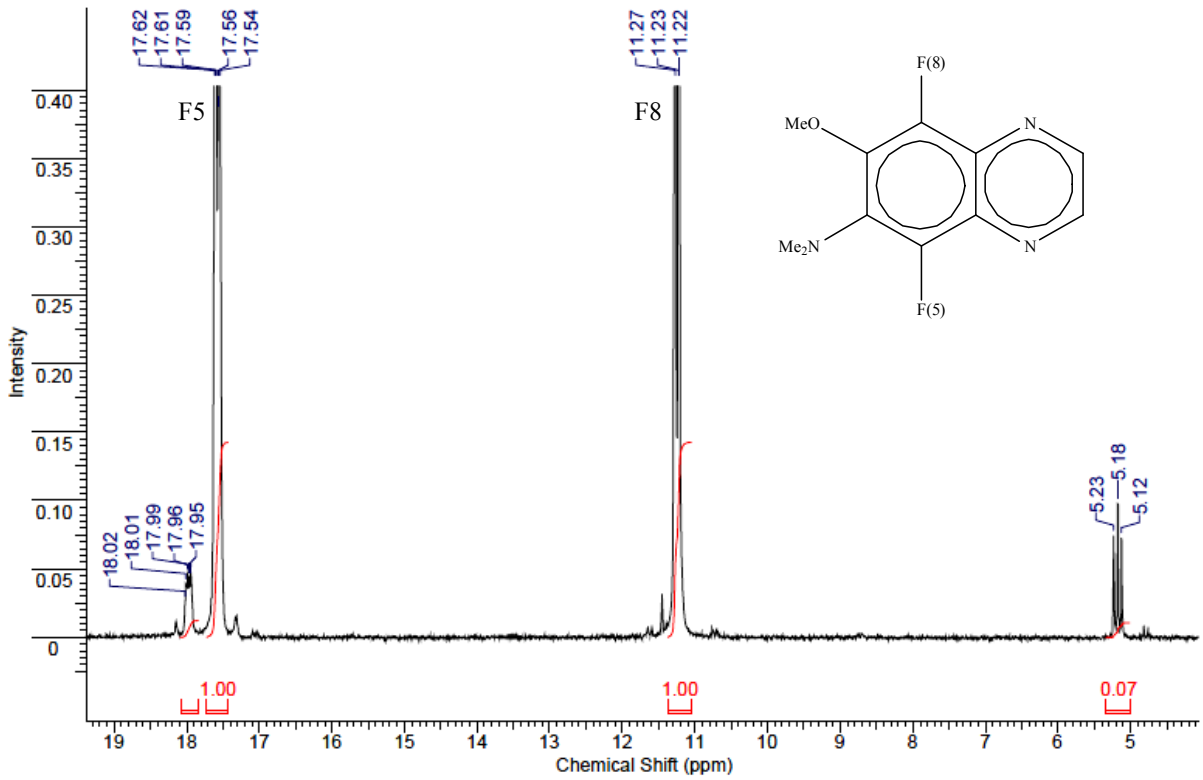


Рис.9 – Спектр ЯМР 19F реакционной смеси синтеза 6-(диметиламино)-7-метокси-5,8-дифторхиноксалина (**81i**) в $CDCl_3$

Выход продуктов реакции соединения **4k** с MeONa варьировался от 39% (**81d**) до 78% (**81b**) (Таблица 14). Состав и строение полученных производных подтверждены данными физико-химических методов анализа (Таблицы 15 - 17).

Таблица 14 - Выходы продуктов замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине на метокси-группу (**81e-i**)

Вещество	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**R_4**	**Выход, %**
81e	F	MeO	F	F	67
81f	F	MeO	MeO	F	78
81g	MeO	MeO	MeO	F	44
81h	MeO	MeO	MeO	MeO	39
81i	F	Me_2N	MeO	F	44

Таблица 15 - Некоторые физико-химические свойства метоксипроизводных 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**81e-i**)

Вещество	**$T_{пл}$, °C**	**МС, m/z, найдено/рассчитано**	**$\lambda_{UV, max}$, нм (log ε)**	**$\lambda_{fl, max}$ (λ_{exc}), нм**
81e	62-63	214,0348/214,0349	320 (3,70)	396 (320)
81f	126-127	226,0052/226,0548	327 (3,73)	408 (329)
81g	66-67	238,0745/238,0748	330 (3,68)	474 (332)
81h	54-55	250,0947/250,0948	334 (3,70)	514 (344)
81i	48-50	239,0864/239,0865	371 (3,70)	445 (363)

По данным УФ-спектроскопии соединений **81e-h** замещение атомов фтора в соединении **4k** на метоксигруппы приводит к батохромному сдвигу длинноволновых максимумов поглощения по сравнению со спектром исходного соединения, однако значительно меньшему (9 – 23 нм), чем в случае замещения диметиламином.

Таблица 16 – Значения химических сдвигов ядер ^{1}H и ^{19}F метоксипроизводных 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**81e-i**) в $CDCl_3$

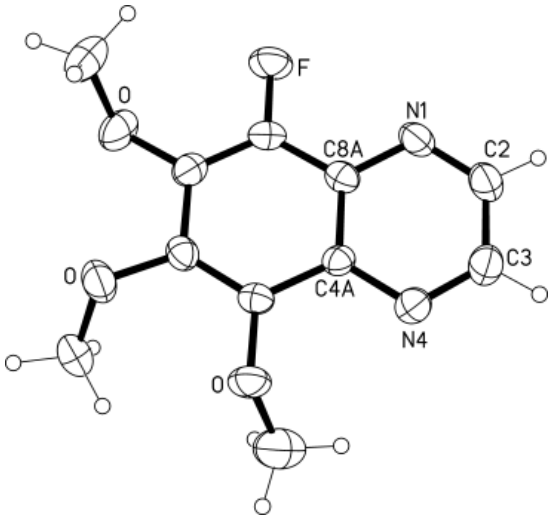
Вещество	**^{1}H**	**^{19}F**
81e	8.88 (1H, д, H3), 8.86 (1H, д, H2), 4.26 (3H, кв, CH_3)	14.9 (1H, кв, F7), 12.6 (1F, м, F5), 7.6 (1F, кв, F8)
81f	8.86 (2H, с, H2 + H3), 4.24 (6H, т, CH_3)	11.5 (2F, с, F5 + F8)
81g	8.76 (1H, д, H2), 8.74 (1H, д, H3), 4.16 (3H, с, CH_3), 4.09 (3H, с, CH_3), 4.06 (3H, с, CH_3)	11.1 (1F, д, F8)
81h	8.72 (2H, с, H2 + H3), 4.07 (6H, с, CH_3), 4.05 (6H, с, CH_3)	-

81i	8.72 (1H, д, H3), 8.68 (1H, д, H2), 4.11 (3H, с, CH_3), 3.05 (6H, с, NMe_2)	17.8 (1F, м, F5), 11.1 (1F, дд, F8)

Таблица 17 - Данные элементного анализа метоксипроизводных 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**81e-i**)

Вещество	**Формула**	**Найдено/рассчитано, %**			
		C	**H**	**N**	**F**
81e	$C_9H_5F_3N_2O$	50,60/50,48	2,50/2,35	13,01/13,08	26,60/26,62
81f	$C_{10}H_8F_2N_2O_2$	52,96/53,10	3,42/3,57	12,26/12,39	16,76/16,81
81g	$C_{11}H_{11}F_1N_2O_3$	55,60/55,46	4,37/4,65	11,97/11,76	8,15/7,98
81h	$C_{12}H_{14}N_2O_4$	57,55/57,58	5,37/5,59	11,21/11,19	-
81i	$C_{11}H_{11}F_2N_3O$	55,25/55,23	4,48/4,63	17,41/17,57	15,94/15,88

Структура соединения **81g** исследована и подтверждена методом РСА. Вещество кристаллизуется в орторомбической системе. Параметры элементарной ячейки кристалла: a = 32,233(5) Å, b = 33,721(4) Å, c = 3,9495(3) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^o$, пространственная группа Fdd2. Результаты анализа представлены на Рис. 10 и в Таблице 18.



81g

Рис. 10 – Молекулярная структура 5,6,7-триметокси-8-фторхиноксалина **81g**

Таблица 18 - Длины связей (Å) и валентные углы (^{o}) в молекуле соединения **81g**

Вещество	**Длины связей / углы**					
81g	N1-C2	C2-C3	C3-N4	N4-C4a	C4a-C8a	C8a- N1
	1.301(4)	1.397(5)	1.308(4)	1.352(3)	1.416(4)	1.358(4)
	C8a-N1-C2	N1-C2-C3	C2-C3-N4	C3-N4-C4a	N4-C4a-C8a	C4a-C8a-N1
	115.7(3)	123.0(3)	122.9(3)	116.1(3)	120.8(2)	121.5(2)

Таким образом, в результате проведенных работ были впервые получены 16 новых соединений (**80a-g**, **81a-i**). Полифторированные хиноксалины представляют интерес в качестве полупродуктов для синтеза новых ценных азотсодержащих гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре фрагмент хиноксалина и потенциально являющихся биологически активными веществами. Наличие в молекуле подвижных атомов фтора, активированных электроноакцепрорными заместителями (другими атомами фтора) прозволяет предположить возможность разработки простого подхода к получению

труднодоступных или недоступных другими методами соединений с использованием в качестве субстрата полифторированных хиноксалинов.

Список всех синтезированных в ходе работы соединений приведен в Приложении А.

2.4 Природа региоселективности нуклеофильного замещения

Важная особенность изученных реакций замещения – их региоселективность: преимущественное образование при монозамещении лишь одного изомера из двух возможных. Расчеты методом M06-2X / 6-31 + G (d, p), проведенные сотрудникам ИХКГ СО РАН [167], подтвердили региоселективный характер реакции монозамещения атома фтора в соединении **4k** метилатом натрия (рис.11, табл. 19). Замещение происходит преимущественно в положение 6. Дестабилизация продукта замещения по положеню 5 может быть вызвана взаимодействием МО соседних атомов O и N. Соотношение продуктов замещения по положениям 6 и 5 при эквимолярном соотношении исходных реагентов предполагается равным 99:1, что согласуется с полученными экспериментальными данными.

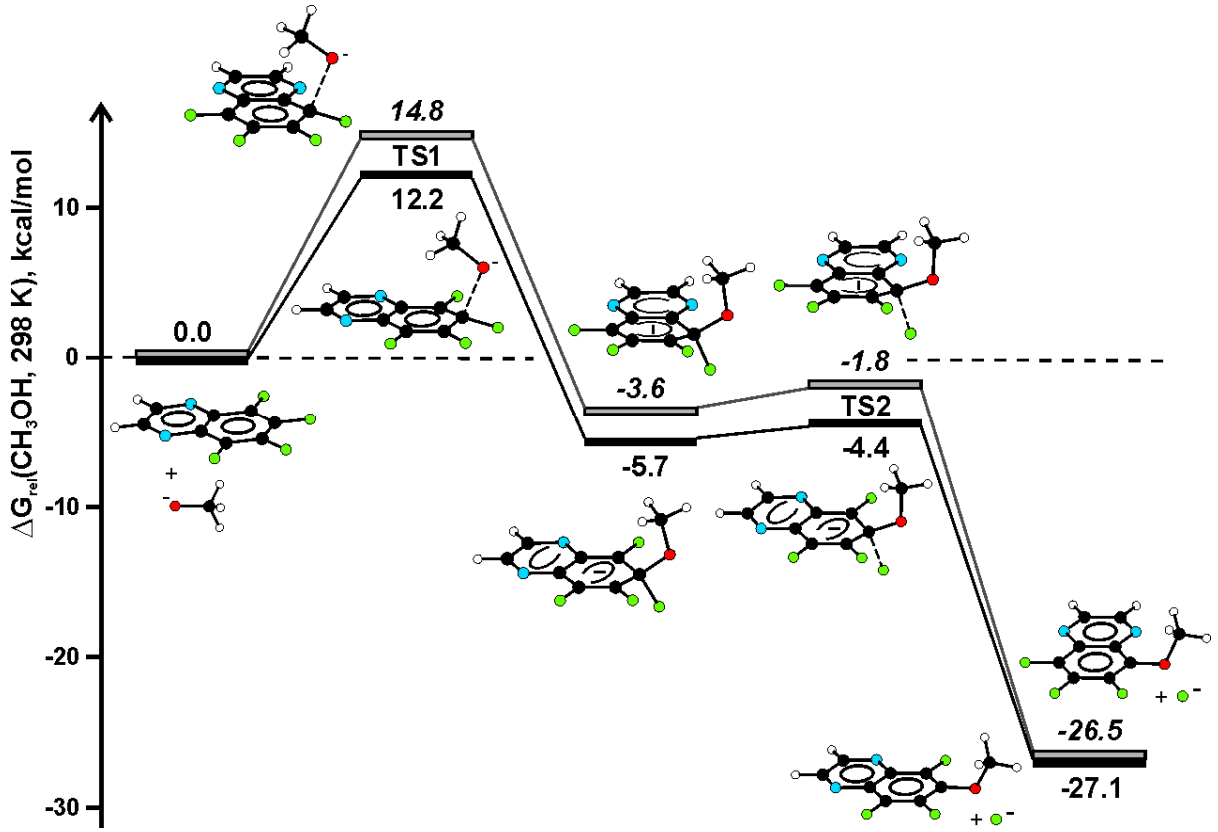


Рис. 11 – Относительная свободная энергия Гиббса стационарных точек на поверхности потенциальной энергии реакции **4k** с MeO- в MeOH (Обозначение атомов: C - черный, H - белый, N - синий, O - красный, F – зеленый).

Таблица 19 – Относительная свободная энерния Гиббса компонентов реакции нуклеофильного замещения атома фтора в соединении **4k** метилатом натрия рассчитанная методом M06-2X/6-31+G(d,p).

Вещество	**Положение замещения**	**ΔG_{rel}, kcal/mol**					**Выход, %**
		Исходное вещество	**Переходное состояние TS1**	**σ-комплекс**	**Переходное состояние TS2**	**Конечный продукт**	
4k	6	0,0	12,2	-5,7	-4,4	-27,1	99
	5	0,0	14,8	-3,6	-1,8	-26,5	1

Установлено, что и кинетика и термодинамика согласованно ведут к одному продукту замещения в дальнее от гетероцикла положение.

2.5 Электрохимические свойства фторпроизводных хиноксалина и их анион-радикалы

Ранее было показано, что в отличие от таких полифторированных (гет)аренов как гексафторбензол, октафторнафталин и пентафторпиридин, полифторированные 2,1,3-бензотиа/селенадиазолы, т.е. халькогеновые аналоги хиноксалинов, при электрохимическом восстановлении образуют анион-радикалы (АР), являющиеся при комнатной температуре долгоживущими, легко детектируемыми методом спектроскопии ЭПР; восстановление является обратимым [177]. В связи с тем, что редокс-активные органические вещества представляют значительный интерес для создания функциональных молекулярных материалов [178], методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) было изучено электрохимическое восстановление синтезированных фторсодержащих хиноксалинов **4k**, **80a-g** и **81a-c,e-i** (таблица 20; некоторые примеры вольтамерных кривых приведены на рисунке 12) [179]. Для большинства соединений, исключая **80c,d**, методом спектроскопии ЭПР подтверждено образование АР (некоторые примеры представлены на рисуноке 13). Для соединений **80c,d** восстановление сопровождалось необратимым гидродехлорированием.

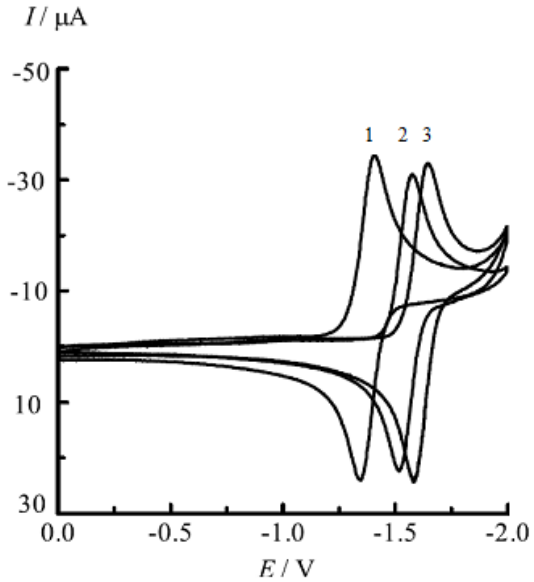


Рис. 12 – ЦВА соединений **80a (1), 80f (2)** и **81g (3)**

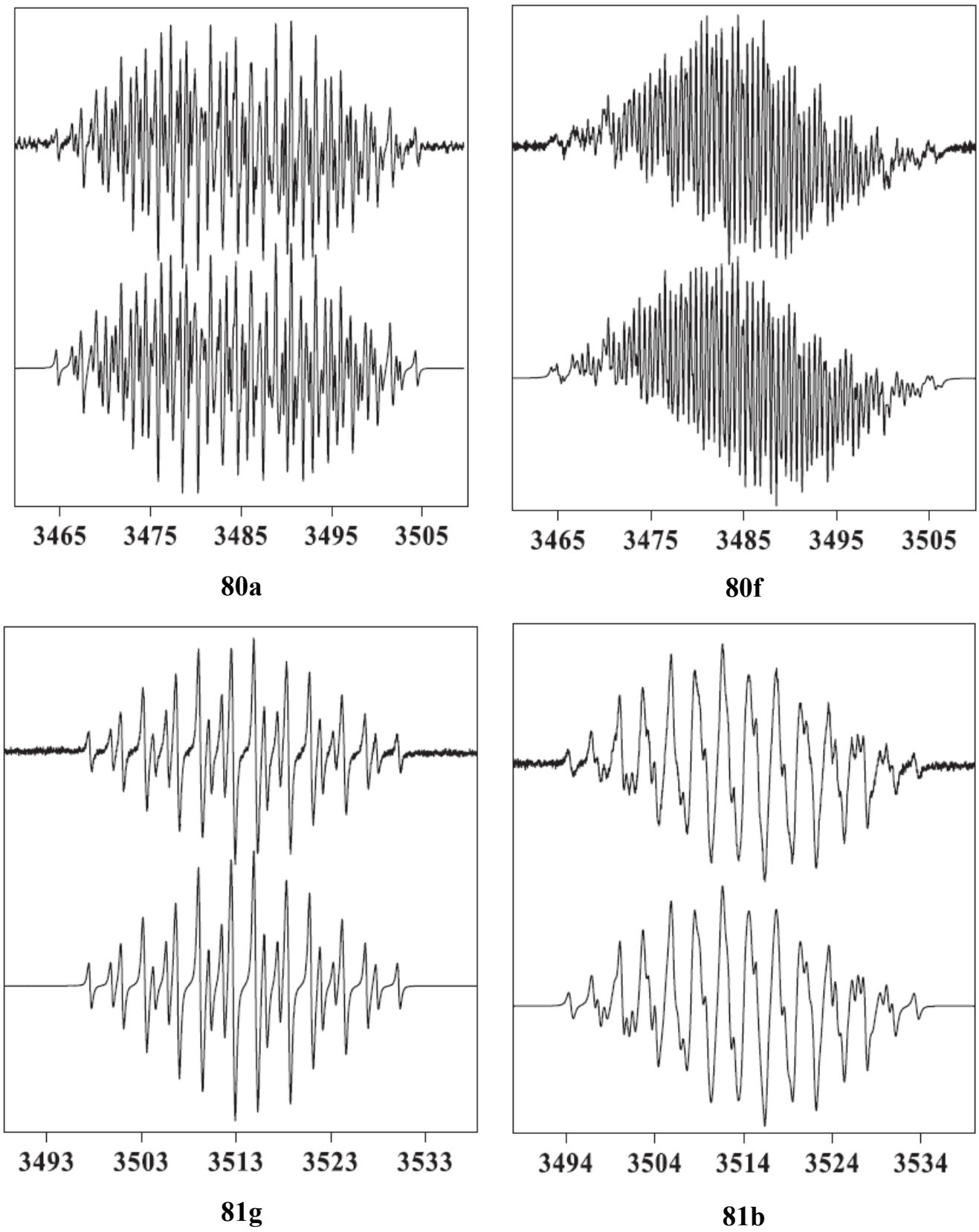


Рис. 13 – Спектры ЭПР соединений **80a, 80f, 81b и 81g**: эксперимент и математическая реконструкция.

Таблица 20 – Окислительно-восстановительные потенциалы соединений **4k**, **80a-g** и **81a-c,e-i** в MeCN

Соединение		**4k**	**80a**	**80b**	**80c**	**80d**	**80e**	**80f**	**80g**
E_p^{iC-}	i = 1 i = 2	-1.40	-1.39	-1.55	-1.31 -1.39	-1.30 -1.35	-1.18 -2.12	-1.58	-1.36 -1.41
E_p^{iA+}	i = 1 i = 2	2.59	2.47	2.37	2.50	-	2.69	1.29 1.39	-
Соединение		**81a**	**81b**	**81c**	**81e**	**81f**	**81g**	**81h**	**81i**
E_p^{iC-}	i = 1 i = 2	-1.50	-1.60	-1.79	-1.51	-1.54	-1.64	-1.72	-1.63
E_p^{iA+}	i = 1 i = 2 i = 3	1.33 1.42	1.06 1.90	0.55 1.37 1.59	-	2.23	1.57	1.31 1.92	1.23

Согласно полученным данным, соединение **80e** является наиболее сильным акцептором электронов в исследованном ряду, а **81c** наиболее слабым. Наибольшее влияние на электроноакцепторные свойства хиноксалинов оказывают атомы фтора в положении 5 и 8, что подтверждается смещением катодного потенциала по сравнению со значением для соединения **4k** на -0,17 В при отсутствии атома фтора в положении 8 (**80b**), тогда как отсутствие атома фтора в положении 7 (**80a**) не оказывает заметного вляния.

2.6 Исследование биологической активности полифторпроизводных хиноксалина

2.6.1 Прогнозрование биологической активности

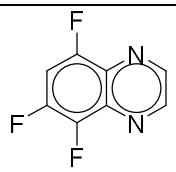
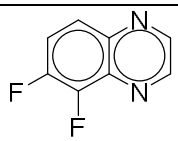
Программа Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) [180] позволяет оценить вероятность проявления органическим соединением биологической активности исходя из его структурной формулы. Прогноз основан

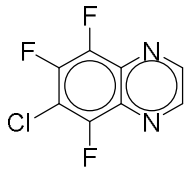
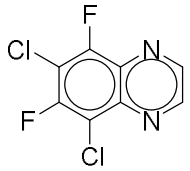
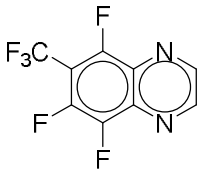
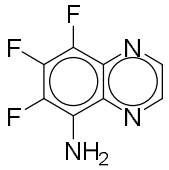
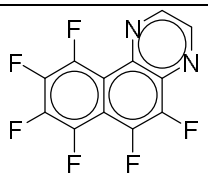
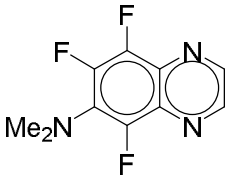
на анализе взаимосвязи структура-активность. Средняя точность прогноза составляет 95%.

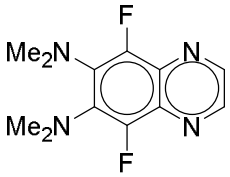
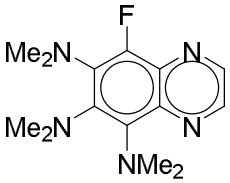
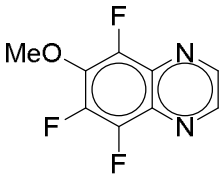
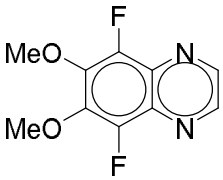
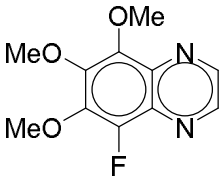
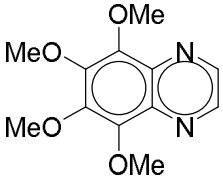
Результаты оценки представлены в виде двух показателей для каждого прогнозируемого вида активности: Pa – вероятность наличия активности и Pi – вероятность отсутствия активности. Поскольку параметр Pa отражает сходство структуры рассматриваемого соединения и типичных «активных» молекул, то соединение, имеющее нетипичную структуру, может иметь в прогнозе низкое значение Pa.

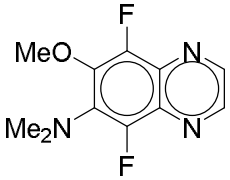
Результаты прогноза для синтезированных в данной работе соединений **80a-g** и **81a-c,e-i** представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты прогнозирования биологической активности новых производных хиноксалина **80a-g** и **81a-c,e-i** с помощью программы PASS

№	Структурная формула	Прогнозируемая активность (Pa > 0,75)	Pa	Pi
80a		Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	**0,835**	0,008
		Carboxypeptidase Taq inhibitor	**0,810**	0,006
		Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor	0,797	0,005
		Dehydro-L-gulonate decarboxylase inhibitor	0,800	0,009
		Pterin deaminase inhibitor	0,786	0,005
		Lysostaphin inhibitor	0,761	0,005
		Glutathione thiolesterase inhibitor	0,761	0,011
		Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	0,835	0,008
80b		Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	**0,838**	0,007
		Carboxypeptidase Taq inhibitor	0,785	0,009
		Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor	0,774	0,006
		Dehydro-L-gulonate decarboxylase inhibitor	0,774	0,012

		Pterin deaminase inhibitor	0,759	0,006
		(S)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	0,755	0,004
80c		Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	**0,845**	0,006
		Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor	**0,818**	0,004
		Chloride peroxidase inhibitor	0,768	0,005
		Creatininase inhibitor	0,754	0,009
80d		Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	**0,826**	0,009
		Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor	0,797	0,005
80c		Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	0,748	0,023
		Carboxypeptidase Taq inhibitor	0,726	0,015
		Phobic disorders treatment	0,758	0,051
80f		Pterin deaminase inhibitor	0,786	0,005
80g		Antineoplastic	**0,845**	0,007
		Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	**0,822**	0,009
		Signal transduction pathways inhibitor	**0,817**	0,005
		Carboxypeptidase Taq inhibitor	**0,809**	0,006
		Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor	0,789	0,005
		Lysostaphin inhibitor	0,760	0,005
81a		Signal transduction pathways inhibitor	**0,844**	0,005
		(S)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	**0,810**	0,003
		Antineoplastic	**0,810**	0,010
		Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	**0,807**	0,012
		NADPH peroxidase inhibitor	0,796	0,013

81b		Signal transduction pathways inhibitor	**0,903**	0,005
		(S)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	**0,863**	0,002
		Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	**0,865**	0,005
		NADPH peroxidase inhibitor	**0,861**	0,005
		Taurine dehydrogenase inhibitor	**0,822**	0,010
		Carboxypeptidase Taq inhibitor	0,791	0,008
		Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor	0,771	0,006
81c		(S)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	**0,830**	0,003
		Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	**0,829**	0,009
		NADPH peroxidase inhibitor	**0,821**	0,010
		Signal transduction pathways inhibitor	0,771	0,008
		Taurine dehydrogenase inhibitor	0,757	0,020
81e		Antineoplastic	**0,866**	0,005
		Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor	0,783	0,039
81f		Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor	**0,830**	0,025
		Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0,758	0,029
		Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	0,751	0,023
81g		Antineoplastic	0,795	0,012
		Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor	0,755	0,046
81h		Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor	**0,883**	0,012
		Antineoplastic	**0,872**	0,005
		Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	**0,828**	0,011
		Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	**0,825**	0,009
		Antiseborrheic	**0,815**	0,016
		Acrocylindropepsin inhibitor	**0,815**	0,017

		Chymosin inhibitor	**0,815**	0,017
		Saccharopepsin inhibitor	**0,815**	0,017
		2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor	**0,801**	0,005
		Pterin deaminase inhibitor	0,795	0,004
		Dehydro-L-gulonate decarboxylase inhibitor	0,795	0,010
		Fructose 5-dehydrogenase inhibitor	0,783	0,004
		Carboxypeptidase Taq inhibitor	0,782	0,009
		Lysostaphin inhibitor	0,768	0,005
		Feruloyl esterase inhibitor	0,776	0,014
		Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0,794	0,035
		Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor	0,763	0,007
		Taurine dehydrogenase inhibitor	0,770	0,018
		Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist	0,768	0,017
		Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor	0,761	0,012
		Amine dehydrogenase inhibitor	0,751	0,005
81i		Antineoplastic	0,771	0,015

Для соединения **81h** спрогнозирован довольно широкий спектр активности, что может быть следствием его относительно простой структуры без характеристических особенностей, обеспечивающих селективность биологического действия. Для многих рассмотренных соединений предполагается наличие противоопухолевой активности, что заслуживает дальнейшего изучения.

2.6.2 Исследование биологической активности in vitro

Соединения **81b** и **81h** были испытаны in vitro на цитотоксичность и экспрессию мРНК в Институте молекулярной биологии и биофизики (ИМББ) СО РАН (г. Новосибирск). Для исследования были использованы клетки гепатокарциномы (HepG2), карциномы (Hep2) и лейкемии человека (U937).

Исследуемые вещества растворяли в диметилсульфоксиде. Клетки обрабатывали растворами соединений **81b** и **81h** с концентрациями 1, 5, 25, 125 и 625 мкмоль в течение 72 часов, окрашивали Hoechst 33342 (Sigma-Aldrich) и иодидом пропидия (Invitrogen) в течение 10 мин при 37°C. Полученные данные усредняли по трем независимым экспериментам.

Согласно полученным результатам (Рис. 14 и 16), соединение **81h** в исследованном диапазоне концентраций не влияет на жизнеспособность клеток. Наблюдалось незначительное ингибирование роста клеток Hep2 при максимальной исследованной концентрации (625 мкмоль). Соединение **81b** более токсично, чем соединение **81h** и ингибирует рост клеток Hep2 и U937 уже при концентрации 125 мкмоль (Рис. 15 и 17). Клетки U937 более чувствительны к соединению **81b**. Как показано на рисунке 10, рост клеток (при концентрации 625 мкмоль) был уменьшен на 98% по сравнению с необработанным образцом.

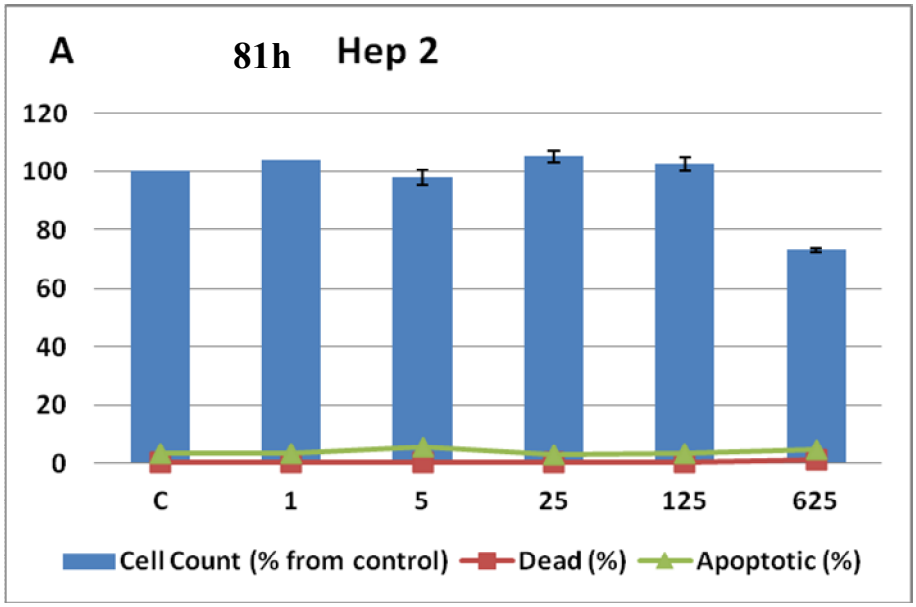


Рис. 14 - Результаты исследования цитотоксичности соединения **81h** на клетках карциномы человека

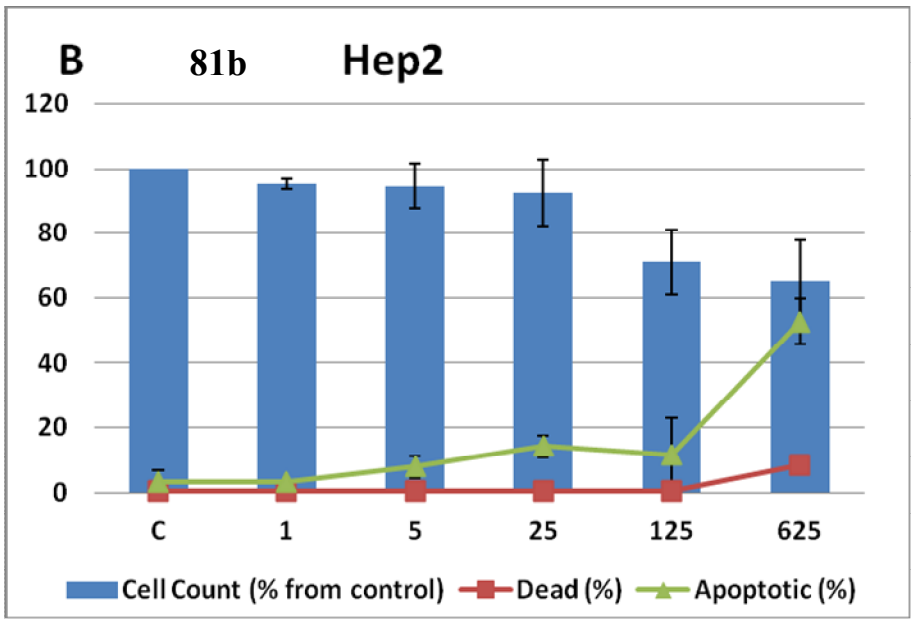


Рис. 15 - Результаты исследования цитотоксичности соединений **81b** на клетках карциномы человека

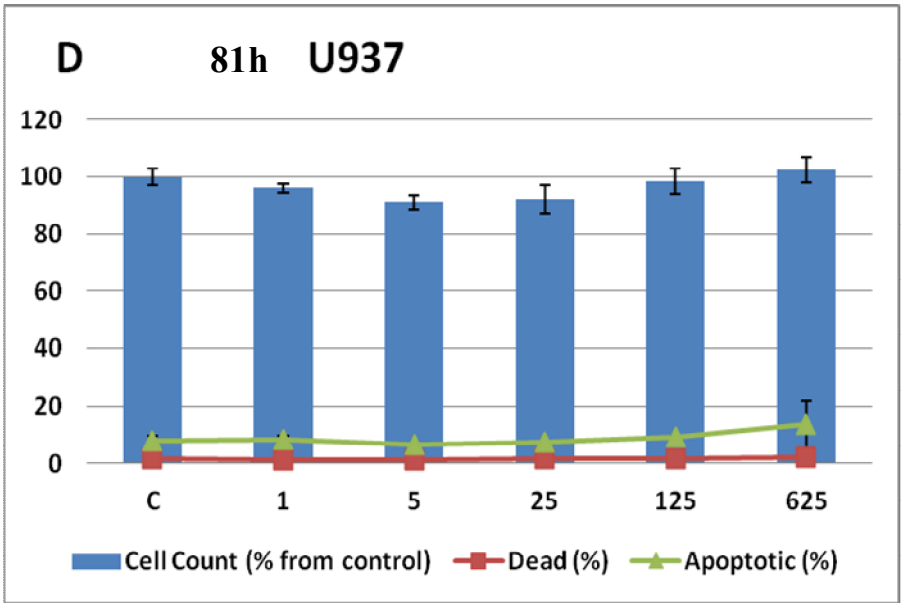


Рис. 16 - Результаты исследования цитотоксичности соединения **81h** на клетках лейкемии человека

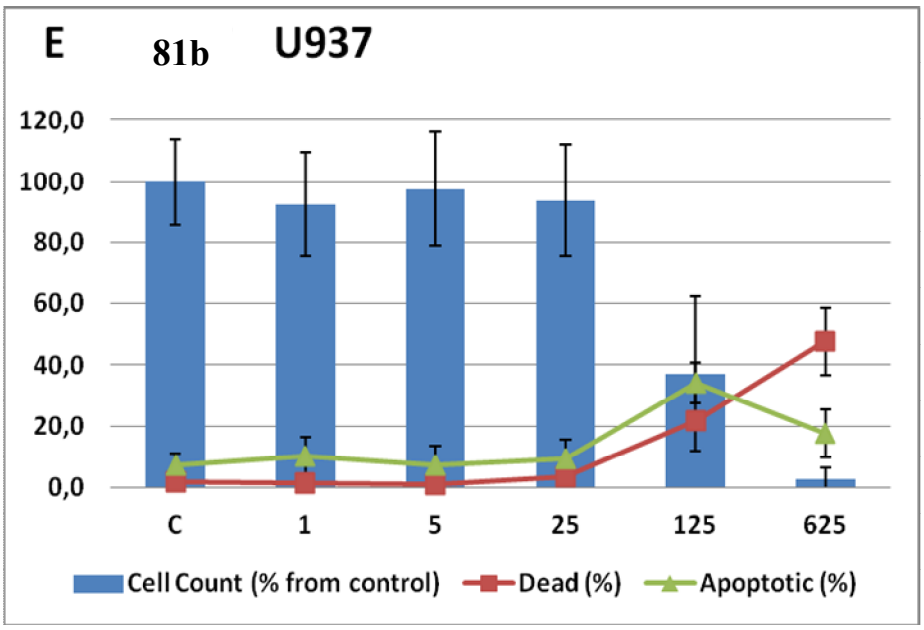


Рис. 17 - Результаты исследования цитотоксичности соединений **81b** на клетках лейкемии человека

Определено влияние нетоксичных концентраций (гибель клеток менее 10%) соединений **81b** и **81h** на гены цитохрома P450 (Рис. 18 и 19). Изменение экспрессии мРНК оценивали в относительных единицах. Индуцирующее действие соединений **81b** и **81h** на мРНК CYP1A1 и CYP1A2 (факторы окисления ксенобиотиков типа ПАУ), CYP4a11, CYP3A4 и ФНО-альфа (фактор некроза опухоли) достаточно низкое, практически во всех случаях наблюдалось увеличение экспрессии генов не более чем в 2 раза. Соединение **81h** вызвало наибольшее увеличение экспрессии гена CYP1A1 в клетках HepG2 (приблизительно в 4 раза), однако это значение невелико по сравнению с эффектом, вызываемым например бенз[а]пиреном (компонент табачного дыма). Таким образом, исследованные соединения не являются ярко выраженными индукторами экспрессии цитохрома P450.

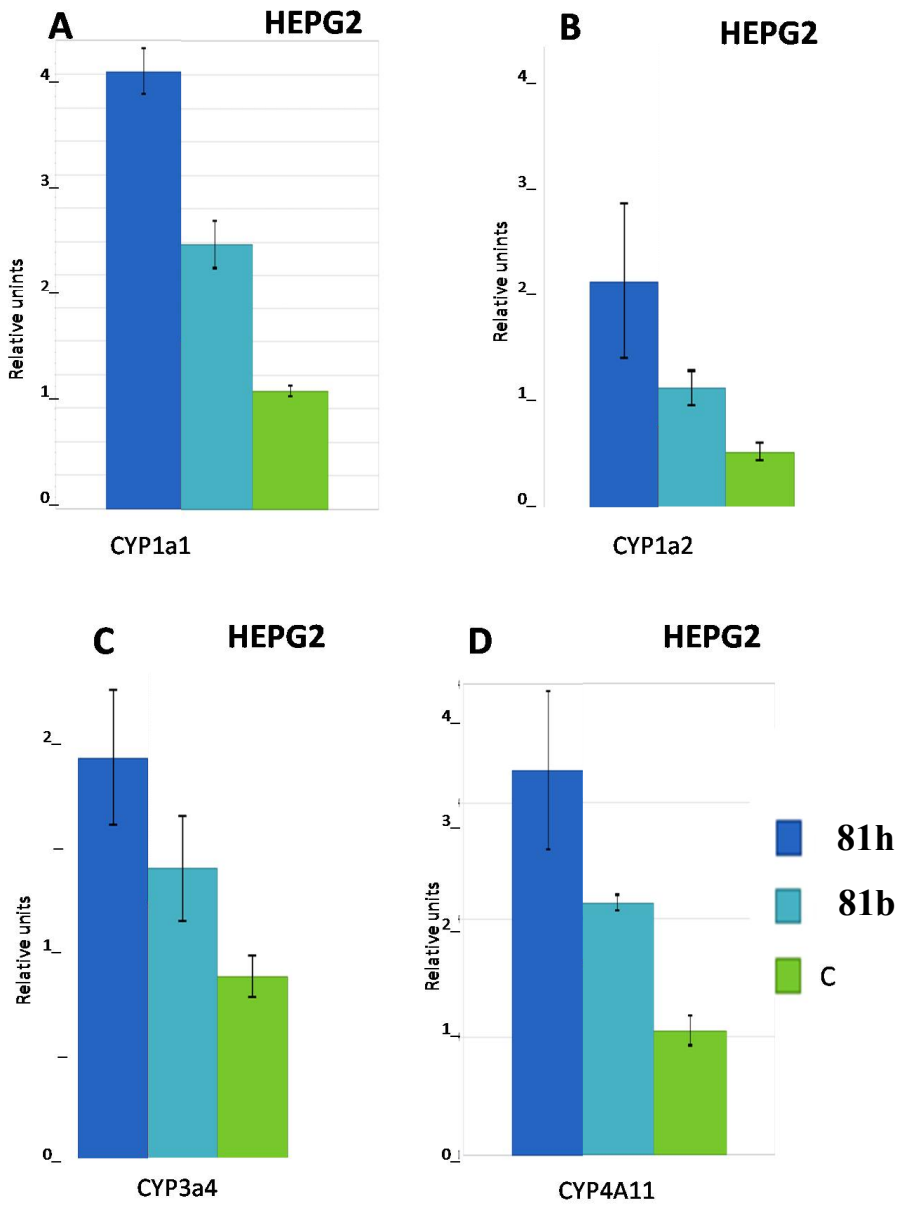


Рис. 18 - Уровень экспресии CYP1A1 (A), CYP1A2 (B), CYP3A4 (C) и CYP4A11 (D) в клетках HepG2 после обработки соединениями **81b** и **81h** в течение 16 часов.

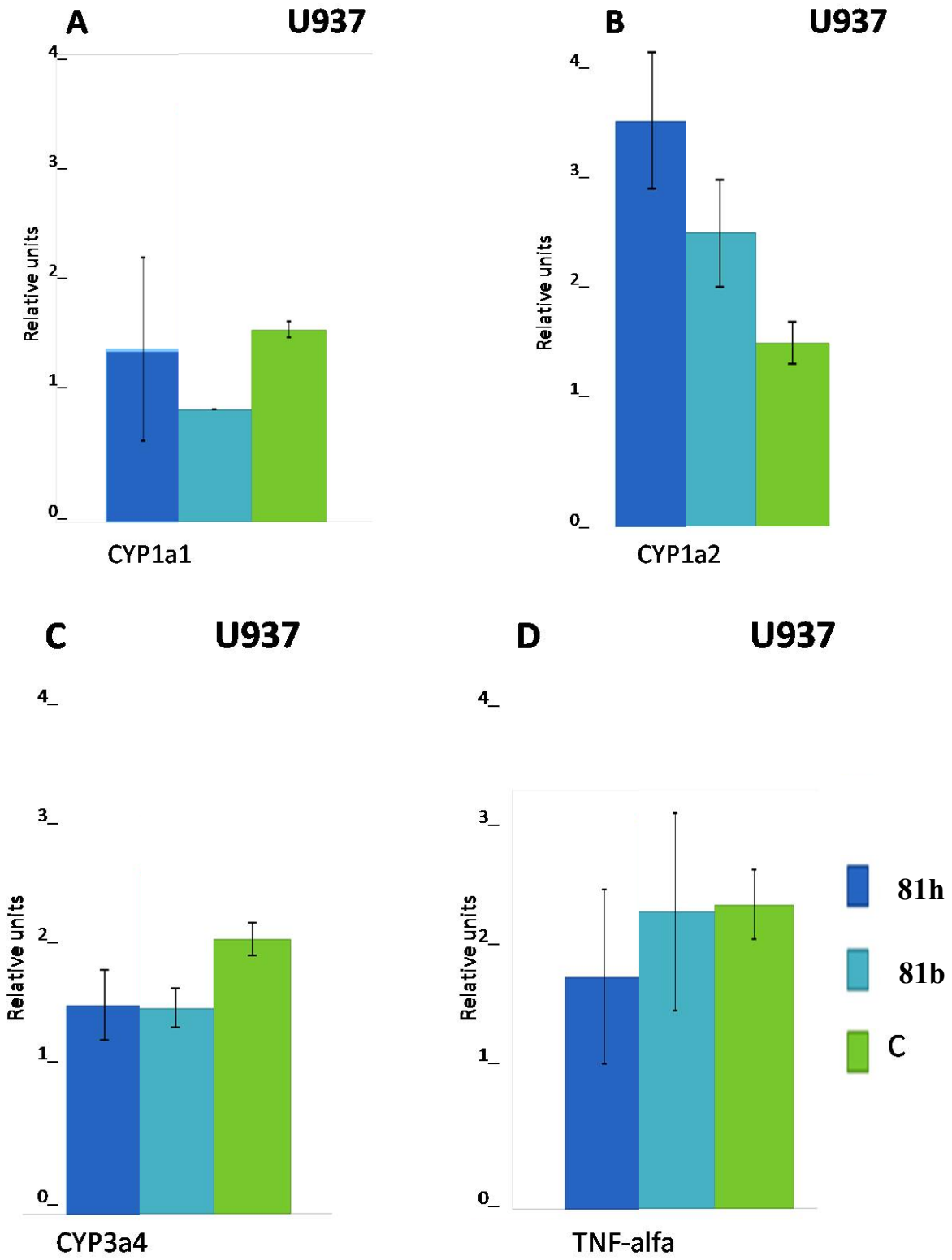


Рис.19 - Уровень экспрессии CYP1A1 (A), CYP1A2 (B), CYP3A4 (C) и TNF-alfa (D) в клетках U937 после обработки соединениями **81b** и **81h** в течение 16 часов.

Таким образом, исследование цитотоксичности соединений **81b** и **81h** показало, что фторсодержащее производное хиноксалина (**81b**) в концентрации

выше 125 мкмоль ингибирует рост раковых клеток и приводит к увеличению апоптотической активности. Это свидетельствует об актуальности дальнейших исследований с целью поиска биологически активных соединений в ряду фторсодержащих производных хиноксалина. Тетраметоксипроизводное хиноксалина (**81h**) в исследованном интервале концентраций не оказало влияния на жизнеспособность опухолевых клеток. Влияние исследованных соединений на экспрессию мРНК генов CYP1A1, CYP1A2, CYP4a11, CYP3A4 и TNF-alfa выражено слабо.

3. Экспериментальная часть

3.1 Материалы и оборудование

Экспериментальная часть работы выполнена с использованием стандартного отечественного и зарубежного оборудования. Для синтеза исходных 1,2-диаминоаренов и целевых продуктов были использованы коммерчески доступные 40%-ный раствор глиоксаля, дигидрат тримера глиоксаля - $[(CHO)_2]_3(H_2O)_2$, $NaBH_4$, $Co(OAc)_2*4H_2O$, Na_2CO_3, $SnCl_2*2H_2O$, $MgSO_4$, $Na_2S_2O_5$, $CaCl_2$, NaOH, концентрированная соляная кислота, хлороформ, толуол, этиловый спирт, диэтиловый эфир, гексан, метанол, ДМСО, ДМФА, 40%-ный водный раствор Me_2NH, этилацетат, хлористый метилен, ТГФ, диоксан, N-метил-2-пирролидон. Все растворители были очищены и высушены согласно стандартным методикам [181]. Метилат натрия был получен в виде раствора в метаноле путем растворения навески металлического натрия в соответствующем объеме метилового спирта. Исходные 4,5,7-трифтор-2,1,3-бензотиадиазол, 4,5-дифтор-2,1,3-бензотиадиазол, 4,5,7-трифтор-6-трифторметил-2,1,3-бензотиадиазол, 4,5,6,7,8,9-гексафторнафто[1,2-c]-1,2,5-тиадиазол синтезированы по методикам [168, 169, 170], 4,5,7-трифтор-6-хлор-2,1,3-бензотиадиазол, 4,6-дифтор-5,7-дихлор-2,1,3-бензотиадиазол получены по методикам, описанным в статье [166].

Спектры ЯМР ^1H измерены на спектрометрах Bruker AV-300 (300,1 МГц) и Bruker AV-400 (400,1 МГц) в $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (125,76 МГц) в $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{19}F получены на спектрометре Bruker AV-300 (282,4 МГц) в $CDCl_3$, внутренний стандарт C_6F_6. Химические сдвиги приведены в м.д.

Масс-спектры высокого разрешения измерены на масс-спектрометре DFS фирмы Thermo Electron Corporation. Данные ХМС получены на приборе Hewlett-Packard G1800A.

УФ-спектры и спектры флуоресценции получены соответственно на приборах Varian Cary 5000 и Varian Cary Eclipse в растворе гептана с концентрацией $2*10^{-4}$ моль/л.

Рентгеноструктурный анализ соединений (**4k, 77d, 80a,c,f,g, 81b,c,g**) проводили на монокристальном дифрактометре Bruker Kappa Apex II CCD (MoKα, графитовый монохроматор, λ = 0.71073 Å) путем ω,φ-сканирования с шагом 0,5°. Модели структур найдены прямыми методами и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении с использованием программы SHELX-97 [182]. Положения атомов водорода рассчитаны и уточнены с помощью соответствующих моделей «наездника». Для соединений **77d** и **80f**, содержащих NH_2 группы, положения водородных атомов определены с использованием разностных карт электронной плотности и уточнены в изотропном приближении. Поправки на поглощение введены с помощью программы SADABS [183]. Анализ межмолекулярных взаимодействий в исследованных соединениях был проведен с использованием программ PLATON [184, 185] и MERCURY [186]. Параметры кристаллов и условия рентгеноструктурного эксперимента приведены в Приложении Б.

Файлы, содержащие полную информацию по исследованным структурам, депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC) под номерами CCDC-994919 (**4k**), -994920 (**80a**), -994921 (**80c**), -994922 (**80f**), -994923 (**80g**), -994924 (**77d***2HCl), -1408517 и -1408518 (**81b**, два полиморфа), -1408519 (**81c**) и -1408516 (**81g**). Эти данные могут быть получены по запросу на сайте: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Порошковые рентгенограммы для двух полиморфных модификаций соединения **81a** были получены при 200 К на дифрактометре Bruker Kappa Apex II CCD (MoKα, графитовый монохроматор, λ = 0.71073 Å, диапазон измерений угла 2θ от 3 до 20º).

Определение массовой доли углерода, водорода и азота в полученных соединениях выполнено на автоматическом CHN-анализаторе Carlo Erba 1106 (Carlo Erba Instruments). Анализ массовой доли фтора был проведен стандартным спектрофотометрическим методом с помощью комплекса лантана с ализарином. Анализ массовой доли кислорода выполнен с помощью Eurovector Model 1028.

Температуры правления определены на микронагревательном столике Кофлера.

Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol с детектированием УФ-светом (254 нм). Элюэнт – смесь хлороформа с этилацетатом в соотношении 10 : 1.

3.2 Синтез исходных соединений

Выходы и некоторые физико-химические характеристики соединений приведены в таблицах 2 – 4. Выходы указаны для аналитически чистых продуктов.

3,4-Дифтор-1,2-диаминобензол (77а)

Смесь 285 мг (0,002 моль) 4,5-дифтор-2,1,3-бензотиадиазола, 275 мг (0,006 моль) $NaBH_4$, 78 мг (0,0003 моль) $Co(OAc)_2*4H_2O$ и 5 мл этанола кипятили в течение 9 часов. После охлаждения до 20^oC реакционную смесь разбавили водой, выпавший осадок отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Целевое вещество экстрагировали из фильтрата 100 мл диэтилового эфира (4×25 мл). Экстракты объединили, сушили $MgSO_4$ и упарили. К остатку добавили 0,1 мл концентрированной соляной кислоты, экстрагировали 21 мл толуола (3×7 мл). Водный слой нейтрализовали 353 мг Na_2CO_3, упарили досуха, сухой остаток возгоняли при 75^oC / 1 мм. Соединение **77а** получено в виде бесцветных кристаллов с массой 126 мг.

3,4,6-Трифтор-5-хлор-1,2-диаминобензол (77b), 3,5-трифтор-4,6-хлор-1,2-диаминобензол (77c)

Соединения **77b** и **77c** были получены путем восстановления соответственно 4,5,7-трифтор-6-хлор-2,1,3-бензотиадиазола и 4,6-дифтор-5,7-дихлор-2,1,3-бензотиадиазола действием $SnCl_2*2H_2O$ в присутствии избытка концентрированной соляной кислоты. Мольное соотношение реагентов **77b (77c)** : $SnCl_2*2H_2O$ = 1:3,5. Реакционную смесь кипятили в течение 5 часов, затем нейтрализовывали насыщенным раствором карботана натрия до pH=8. Целевое вещество экстрагировали метилтретбутиловым эфиром (5*30 мл). Органический слой сушили $MgSO_4$ и упарили досуха. Вещества очищены возгонкой с последующей перекристаллизацией из гексана. Соединения **77b** и **77c** получены в виде бесцветных кристаллов.

1,2,3-Триамино-4,5,6-трифторбензол (77d)

Смесь 840 мг (4 ммоль) 2-нитро-4,5,6-трифтор-1,3-диаминобензола, 3,05 г (14 ммоль) $SnCl_2*2H_2O$ и 4 мл (50 ммоль) концентрированной соляной кислоты кипятили в течение 30 минут. После охлаждения смеси наблюдалось выделение гидрохлорида 1,2,3-триамино-4,5,6-трифторбензола (133 мг). Осадок отфильтровывали, обрабатывали раствором Na_2CO_3 и экстрагировали диэтиловым эфиром. Фильтрат нейтрализовывали 5,27 г Na_2CO_3 и экстрагировали диэтиловым эфиром (20×15 мл). Экстракты объединяли, сушили $MgSO_4$ и упаривали досуха. Сухой остаток возгоняли при 90°C / 1 мм. Вещество **77d** получено в виде бесцветных кристаллов с массой 276 мг.

1,2-Диамино-3,4,5,6,7,8-гексафторнафталин (79)

Смесь 227 мг (0,8 ммоль) 4,5,6,7,8,9-гексафторнафто[1,2-c]-1,2,5-тиадиазола, 503 мг (8 ммоль) цинковой пыли, 1,5 мл (18 ммоль) концентрированной соляной кислоты и 2,7 мл этанола кипятили в течение 4 часов. После охлаждения до 20°C к смеси добавляли 20 мл воды, выделившийся осадок отфильтровывали. Фильтрат

упаривали досуха и возгоняли сухой остаток при 120°С / 1 мм. Обе части продукта перекристаллизовывали из этанола. Вещество **79** получено в виде белых кристаллов с массой 0,150 мг.

3.3 Конденсация 1,2-диаминоаренов с глиоксалем

Выход и некоторые физико-химические характеристики соединений приведены в таблицах 5 – 7. Выходы указаны для аналитически чистых продуктов.

5,6,7,8-Тетрафторхиноксалин (4k)

Смесь 250 мг (1,4 ммоль) 3,4,5,6-тетрафтор-1,2-диаминобензола, 116 мг (1,7 ммоль) кристаллического глиоксаля (а) или 241 мг (1,7 ммоль) 40%-ного раствора глиоксаля (б) в 6 мл этанола (90%) перемешивали при температуре кипения в течение 4 часов. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, сухой остаток возгоняли при 50°С / 1 мм. Полученное вещество перекристаллизовывали из гексана. Вещество **4k** получено в виде бесцветных кристаллов с массой (а) 0,1642 г и (б) 0,1792 г.

5,6,8-Трифторхиноксалин (80a)

Смесь 567 мг (3,5 ммоль) 2,3-диамино-1,4,5-трифторбензола и 514 мг (3,5 ммоль) 40%-ного раствора глиоксаля в 15 мл этанола перемешивали при температуре кипения в течение 5 часов. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, сухой остаток возгоняли при 80°С / 1 мм. Вещество **80a** получено в виде белых кристаллов с массой 0,629 г, перекристаллизовано из этанола.

5,6-Дифторхиноксалин (80b)

Смесь 406 мг (3,5 ммоль) 3,4-дифтор-1,2-диаминобензола **(77a)** и 514 мг (3,5 ммоль) 40%-ного раствора глиоксаля в 15 мл этанола перемешивали при температуре кипения в течение 5 часов. Растворитель отгоняли при пониженном

давлении, сухой остаток возгоняли при 80°С / 1 мм. Вещество **80b** получено в виде белых кристаллов с массой 0,430 г, перекристаллизовано из этанола.

5,6,8-Трифтор-7-хлорхиноксалин (80c), 5,7-дифтор-6,8-дихлорхиноксалин (80d), 5,6,8-трифтор-7-(трифторметил)хиноксалин (80e)

Раствор 380 мг (2,6 ммоль) 40%-ного раствора глиоксаля в 10 мл этанола добавляли в течение 2 часов к кипящему раствору 2,6 ммоль 3,4,6-трифтор-5-хлор-1,2-диминобензола (**77d**) или 3,5-дифтор-4,6-дихлор-1,2-диаминобензола (**77c**) или 3,4,6-трифтор-5-(трифторметил)-1,2-диаминобензола в 10 мл этанола. Реакционную смесь выдерживали при температуре кипения в течение 3 часов, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Сухой остаток возгоняли при 70°С / 1 мм. Полученные вещества перекристаллизовывали из гексана. Соединения **80c** и **80d** получены в виде желтых, а **80e** в виде белых кристаллов с массой 0,434, 0,511 и 0,576 г соответственно.

5-Амино-6,7,8-трифторхиноксалин (80f)

Смесь 100 мг (0,5 ммоль) 1,2,3-триамино-4,5,6-трифторбензола (**77d**) в 1,5 мл воды, 105 мг (0,6 ммоль) $Na_2S_2O_5$ в 0,5 мл воды и 79 мг (0,5 ммоль) 40%-ного раствора глиоксаля перемешивали при температуре кипения в течение 3 часов. К реакционной смеси добавили 20%-ный раствор гидроксида натрия до pH=10. Целевое вещество экстрагировали хлороформом (9×7 мл). Экстракт сушили сульфатом магния, упарили досуха. Остаток возогнали при 75°С / 1 мм. Соединение **80f** получено в виде желтых кристаллов с массой 0,035 г.

5,6,7,8,9,10-Гексафтор-1,4-фенантролин (80g)

Смесь 60 мг (0,2 ммоль) 1,2-диамино-3,4,5,6,7,8-гексафторнафталина (**79**), 40 мг (0,3 ммоль) 40%-ного раствора глиоксаля и 2 мл этанола перемешивали при температуре кипения в течение 2 часов. Выделившийся после охлаждения реакционной смеси кристаллический осадок отфильтровывали и возгоняли при

120°C / 1 мм. Соединение **80g** получено в виде бесцветных кристаллов с массой 0,038 г.

3.4 Функционализация 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина путем нуклеофильного замещения

Выходы и некоторые физико-химические характеристики соединений приведены в таблицах 9 – 12 и 14 - 17. Выходы указаны для аналитически чистых продуктов.

6-(Диметиламино)-5,7,8-трифторхиноксалин (81a)

1) Смесь 0,202 г (1 ммоль) 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**4k**) и 0,225 г (2 ммоль) 40%-ного раствора Me_2NH в 9 мл ТГФ выдерживали при комнатной температуре 2 суток, затем при температуре 50°C в течение 7 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой в соотношении 1:1. Продукт экстрагировали 4×10мл Et_2O, экстракт сушили $MgSO_4$, затем упаривали. Сухой остаток перекристаллизовывали из гексана. Соединение **80a** получено в виде кристаллов ярко-желтых цвета с массой 0,104 г.

2) Смесь 0,202 г (1 ммоль) 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**4k**) и 0,450 г (4 ммоль) 40%-ного раствора Me_2NH в 9 мл диоксана выдерживали при температуре 60°C в течение 7 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой в соотношении 1:1. Продукт экстрагировали 4×10мл хлороформом, экстракт сушили $MgSO_4$, затем упаривали. Сухой остаток перекристаллизовывали из гексана. Соединение **81a** получено в виде кристаллов ярко-желтых цвета с массой 0,106 г.

6,7-Бис(диметиламино)-5,8-дифторхиноксалин (81b)

Смесь 0,202 г (1 ммоль) 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**4k**) и 0,900 г (8 ммоль) 40%-ного раствора Me_2NH в 3 мл ДМФА выдерживали при температуре 150°C в запаянной стеклянной ампуле в течение 6 часов. После охлаждения до

комнатной температуры растворитель упаривали при пониженном давлении. Целевое вещество выделяли возгонкой и перекристаллизовывали из гексана. Соединении **81b** было получено в виде желтых игольчатых кристаллов с $T_{пл}$=113-114°C и массой 0,191 г.

6,7-бис(диметиламино)-5,8-дифторхиноксалин также был получен в виде двух полиморфов. Получение и характеристики второго полиморфа описаны ниже.

5,6,7-Трис(диметиламино)-8-фторхиноксалин (81c)

Смесь 0,202 г (1 ммоль) 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**4k**) и 1,35 г (12 ммоль) 40%-ного раствора Me_2NH в 3 мл N-метил-2-пирролидона выдерживали при температуре 230°C в запаянной стеклянной ампуле в течение 21,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли 40 мл воды и экстрагировали 7×10 мл гексана. Экстракт сушили $CaCl_2$ и упаривали при пониженном давлении. Остаток содержал соединения **81b, 81c** и **81d** в соотношении 3:8:2 (по данным ЯМР на ядрах ^1H и ^{19}F и ГХ-МС), а также неидентифицированные минорные примеси. Смесь разделяли колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь хлороформ/этилацетат в соотношении 10:1. Первая фракция желтого цвета содержала неидентифицированные соединения. Вторая фракция желто-оранжевого цвета содержала соединения **81b** и **81c**. Соединение **81d** не было выделено. Смесь соединений **81b** и **81c** разделяли также колоночной хроматографией не силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексан / этилацетат в соотношении 5:1. Полученные фракции упаривали, остаток перекристаллизовывали из гексана. Соединение **81c** было получено в виде оранжевых кристаллов с массой 0,066 г. Соединение **81b** было выделено в виде желто-зеленых кристаллов (2-ой полиморф) с $T_{пл}$=115-116°C и массой 0,046 г.

6-Метокси-5,7,8-трифторхиноксалин (81e)

Смесь 0,202 г (1 ммоль) 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**4k**) и 0,054 г (2 ммоль) MeONa в 6 мл метанола перемешивали при 17°C в течение 24 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Целевое вещество выделяли возгонкой, перекристаллизовывали из гексана. Соединение **81e** получено в виде бесцветных кристаллов с массой 0,1427 г.

6,7-Диметокси-5,8-дифторхиноксалин (81f)

Смесь 0,202 г (1 ммоль) 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**4k**) и 0,108 г (2 ммоль), MeONa в 6 мл метанола перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем при температуре кипения в течение 8 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Целевое вещество выделяли возгонкой, перекристаллизовывали из гексана. Соединение **81f** получено в виде бесцветных кристаллов с массой 0,175 г.

5,6,7-Триметокси-8-фторхиноксалин (81g)

Смесь 0,202 г (1 ммоль) 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**4k**) и 0,162 г (3 ммоль) MeONa в 2 мл метанола и 5 мл ДМСО кипятили в течение 1 часа, Охлажденный до комнатной температуры раствор разбавляли 50 мл воды и экстрагировали 3×20 мл Et_2O. Экстракт сушили $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли хроматографией на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь гексан : этилацетат : хлористый метилен = 1:1:1. Первая бесцветная фракция содержала соединение **81f**, вторая и третья бледно-желтые фракции содержали соединения **81g** и **81h** соответственно. Полученные фракции упаривали и перекристаллизовывали из гексана с получением соединения **81g** в виде бесцветных кристаллов с массой 0,104 г.

5,6,7,8-Тетраметоксихиноксалин (81h)

Смесь 0,202 г (1 ммоль) 5,6,7,8-тетрафторхиноксалина (**4k**) и 0,270 г (5 моль) MeONa в 3 мл метанола и 5 мл ДМСО выдерживали при температуре 100°C в течение 2,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь

разбавляли 5 мл воды и экстрагировали 4×10 мл Et_2O. Экстракт сушили $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении. Целевое вещество выделяли возгонкой и перекристаллизовывали из гексана. Соединение **81h** было получено в виде желтых кристаллов с массой 0,0975 г.

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, ТМС), δ, м.д.: 147.9 (C2, C3), 143.2 (C6, C7), 142.9 (C9, C10), 135.5 (C5, C8), 62.4 (OCH_3), 61.6 (OCH_3).

6-(Диметиламино)-7-метокси-5,8-дифторхиноксалин (81i)

Смесь 0,114 г (0,5 ммоль) 6-(диметиламино)-5,7,8-трифторхиноксалина (**81a**) и 0,054 г (1 ммоль) MeONa в 6 мл метанола выдерживали при температуре 75°C в течение 8 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли до pH = 6-7. Целевое вещество выделяли экстракцией 6×10 мл Et_2O, экстракт сушили $MgSO_4$ и упаривали при пониженном давлении. Сухой остаток возгоняли и перекристаллизовывали из гексана. Соединение **81i** получено в виде желтых кристаллов с массой 0,052 г.

3.5 Исследование биологической активности полифторпроизводных хиноксалина

Исследование цитотоксичности и экспрессии мРНК были проведены in vitro сотрудниками Лаборатории биохимии чужеродных соединений (БЧС) и Лаборатории метаболизма лекарств и фармакокинетики (МЕЛФа) Института молекулярной биологии и биофизики СО РАН (г. Новосибирск). Для исследования были использованы клетки гепатокарциномы (HepG2), карциномы (Hep2) и лейкемии человека (U937). Клетки HepG2 и Hep2 были культивированы в среде DMEM, а U937 в среде RPMI, содержащих 10% фетальной бычьей сыворотки. Все клетки инкубировали в культуральных флаконах при 37°C в атмосфере 5% CO_2.

Раковые клетки Hep2 и U937 культивировали в 96-луночных культуральных плашках по 100 мкл в каждой лунке (концентрация клеток 5000 и 50000 в лунке соответственно) Для обеспечения адаптации клеток перед добавлением тестируемых соединений планшеты предварительно инкубировали в увлажненной атмосфере состава 5% CO_2 / 95% воздуха при 37°C в течение 24 часов. Исследуемые вещества растворяли в диметилсульфоксиде. Hoechst 33342 был использован для оценки фрагментации ДНК апоптотических клеток. Йодид пропидия был использован для окрашивания клеток, имеющих повреждения мембраны. Для автоматической обработки изображений при 200X увеличении использовали Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, Великобритания).

Для определения влияния соединений **81b** и **81h** на экспрессию мРНК были выбраны гены цитохрома P450 (CYP): CYP1A1, CYP1A2, CYP4a11, CYP3A4 и ФНО-альфа (фактор некроза опухоли альфа). В качестве контрольного гена выбран ген GAPDH. Клетки HepG2 и U973 обрабатывали 25 мкМ веществ в течение 16 часов. Исследуемые вещества предварительно растворяли в ДМСО так, чтобы концентрация ДМСО в обработанных клетках не превышала 0,1 об. %. Контрольный образец также обрабатывали ДМСО с получением конечной его концентрации в культуральной среде не более 0,1 об. %. Через 16 ч после обработки суммарную РНК выделяли с использованием реагента Tri в соответствии со стандартным протоколом. Чистоту каждого выделенного препарата РНК оценивали отношением оптической плотности при длине волны 260 нм к поглощению при 280 нм. Обратную транскрипцию РНК проводили с помощью High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems). Реакцию останавливали путем нагревания смеси до 85 °C в течение 5 мин. Образец хранили при температуре -20 °C до проведения анализа. Наборы праймеров для генов GAPDH, CYP1A1, CYP1A2, CYP4a11, CYP3A4 и TNF-альфа были подобраны с использованием базы данных GenBank: GAPDH: GGAGTCAACGGATTTGGTC и TGGGTGGAATCATATTGGAACAT; CYP1A1: ATGTCCAGCTGTCAGATGAG и CAGGATGAAGGCCTCCATATAG; CYP1A2: GCACAACAAGGGACACAAC и GCATCATCTTCTCACTCAAGG; CYP4A11:

CTACACCACCATGTGCATTAAG и CAAAACGGAAAGGGTCAAACAC; CYP3A4: TTTGGAAGTGGACCCAGAAAC и CTTTAGAACAACGGGTTTTTCTGG; TNF-alfa: TTCTCCTTCCTGATCGTGG и CTCAGCTTGAGGGTTTGC.

Анализ экспрессии мРНК проводили методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с использованием реакционной смеси qPCRmix-HS SYBR (Eurogen) с интеркалирующим красителем SYBR Green I и тест-системы LightCycler (Roche Diagnostics). Условия проведения реакции: 95°C – 300с; 45 циклов амплификации; 95°C – 12с; 58°C – 15с; 72°C – 20с. Продукты реакции ПЦР исследовали на специфичность путем нагревания продукта синтеза ДНК от 65°C до 95°C с получением характеристической кривой плавления. Все реакции ПЦР проводили в трех повторах. Калибровочная кривая была построена путем сравнительного C_T-метода. Экспрессию генов нормализовали по стабильному гену GAPDH и представляли, как относительное увеличение экспрессии в опытных клетках по сравнению с контрольными.

Выводы

1. Впервые синтезированы и охарактеризованы фторсодержащие ароматические *орто*-диамины – синтетические предшественники хиноксалинов: 3,4-дифтор-о-фенилендиамин, 3,4,6-трифтор-5-хлор-о-фенилендиамин, 3,5-трифтор-4,6-хлор-о-фенилендиамин и 1,2,3-триамино-4,5,6-трифторбензол.
2. Показано, что метод Кернера-Хинсберга может быть успешно применен для синтеза производных хиноксалина фторированного ряда. Конденсацией глиоксаля с различными фторсодержащими ароматическими 1,2-диаминами получен ряд новых полифторированных хиноксалинов, незамещенных по гетероциклу: 5,6,8-трифторхиноксалин, 5,6-дифторхиноксалин, 5,6,8-трифтор-7-хлорхиноксалин, 5,7-дифтор-6,8-дихлорхиноксалин, 5,6,8-трифтор-7-(трифторметил)хиноксалин, 5-амино-6,7,8-трифторхиноксалин и 5,6,7,8,9,10-гексафтор-1,4-фенантролин.
3. Впервые проведены реакции нуклеофильного замещения атомов фтора в 5,6,7,8-тетрафторхиноксалине метилатом натрия и диметиламином. Подобраны условия получения ранее неизвестных продуктов моно-, ди-, три- и тетразамещения атома фтора на MeO- и Me_2N- группы. Показано, что монозамещение протекает региоселективно в положение 6.
4. Установлено, что для 6-диметиламино-5,7,8-трифторхиноксалина и 6,7-бис(диметиламино)-5,7-дифторхиноксалина характерно образование полиморфных модификаций, подтвержденное методами порошковой и монокристальной ренгеновской дифракции.
5. Обнаружено, что синтезированные полифторированные хиноксалины, за исключением хлор-содержащих, при обратимом электрохимическом восстановлении образуют долгоживущие анион-радикалы, охарактеризованные методом ЭПР.
6. Показано, что синтезированные полифторпроизводные хиноксалина потенциально обладают различными видами биологической активности, в

частности – противоопухолевой. Установлено, что 6,7-бис(диметиламино)-5,7-дифторхиноксалин in vitro ингибирует рост клеток лейкемии человека до 98% по сравнению с контрольным образцом и проявляет апоптотическую активность.

Список литературы

1. Cabal, M.P. Six-Membered Heterocycles: 1,2-, 1,3-, and 1,4-Diazines and. Related Systems / M.P. Cabal // Modern Heterocyclic Chemistry / Alvarez-Builla J., Vaquero J.J., Barluengo J. - Weinheim: Wiley-VCH Verlag & Co., 2011. – P. 1683 – 1776.
2. Sato, N. Pyrazines and their Benzo Derivatives / N. Sato // Comprehensive Heterocyclic Chemistry II / Katritzky A.R., Rees C.W., Scriven E.F.V. – Oxford: Pergamon Press, 1996. – V. 6. – P. 233 – 278.
3. Porter, A.E.A. Pyrazines and their Benzo Derivatives / A.E.A. Porter // Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Katritzky A.R., Rees C.W. - Oxford: Pergamon Press, 1984. – V. 3. - P. 157 – 198.
4. Patidar, A.S. Exploring Potential of Quinoxaline Moiety / A.S. Patidar, M. Jeykandan, A.K. Mobiya, G. Selvam // Int. J. PharmaTech Res. – 2011. – V. 3. – P. 386 – 392.
5. Dutta, G.K. Solution processable quinoxaline based molecular materials for organic field effect transistors / G.K. Dutta, S. Patil // Org. Electron. – 2012. – V. 13. – P. 1266 – 1276.
6. Lee, J.Y. Low band-gap polymers based on quinoxaline derivatives and fused thiophene as donor materials for high efficiency bulk-heterojunction photovoltaic cells / J.Y. Lee, W.S. Shin, J.R. Haw, D.K. Moon // J. Mater. Chem. – 2009. – V. 19. – P. 4938 – 4945.
7. Sarges, R. 4-Amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalines. A novel class of potent adenosine receptor antagonists and potential rapid-onset antidepressants / R. Sarges, H.R. Howard, R.G. Browne, L.A. Lebel, P.A. Seymour, B. Koe // J. Med. Chem. – 1990. – V.33. – P. 2240 – 2254.
8. Gomtsyan, A. Novel Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Receptor Antagonists for the Treatment of Pain: Structure−Activity Relationships for Ureas with Quinoline, Isoquinoline, Quinazoline, Phthalazine, Quinoxaline, and Cinnoline Moieties / A. Gomtsyan, E.K.Bayburt, R.G.Schmidt, G.Z.Zheng, R.J.Perner, S.Didomenico, J.R.Koenig, S.Turner, T.Jinkerson, I.Drizin,

S.M.Hannick, B.S.Macri, H.A.McDonald, P.Honore, C.T.Wismer, K.C.Marsh, J.Wetter, K.D.Stewart, T.Oie, M.F.Jarvis, C.S.Surowy, C.R.Faltynek, C.-H.Lee // J. Med. Chem. – 2005. – V. 48. – P. 744 – 752.

9. Jaso, A. Synthesis of New Quinoxaline-2-carboxylate 1,4-Dioxide Derivatives as Anti-Mycobacterium tuberculosis Agents / A. Jaso, B. Zarranz, I. Aldana, A.Monge // J. Med. Chem. – 2005. – V. 48. – P. 2019 – 2025.
10. Seitz, L.E. Synthesis and Antimycobacterial Activity of Pyrazine and Quinoxaline Derivatives / L.E. Seitz, W.J.Suling, R.C.Reynolds // J. Med. Chem. – 2002. – V. 45. – P. 5604 – 5606.
11. Kurasava, Y. Progress in the chemistry of quinoxaline *N*-oxides and *N,N′*-dioxides / Y. Kurasava, A. Takada, H.S. Kim // J. Heterocycl. Chem. – 1995. – V. 32. – P. 1085 – 1114.
12. Pat. WO 9951688. Int. Cl. C09B 62/36, 62/02, A61K 7/13. Reactive dye compounds / Brock E. D. Lewis D.M., Toysaf T.I., Harper H.H.; applicant: The Procter & Gamble company. - № PCT/US98/06561; filed: 02.04.98; date of patent: 14.10.99. – 41 c.
13. Sonawane, N. D. Synthesis and application of 2-styryl-6,7-dichlorothiazolo[4,5-b]-quinoxaline based fluorescent dyes: Part 3 / N.D. Sonawane, D. W. Rangnekar // J. Heterocycl. Chem. – 2002. – V.39. – 303 – 308.
14. Dailey, S. Synthesis and device characterisation of side-chain polymer electron transport materials for organic semiconductor applications / S. Dailey, W.J.Feast, R.J.Peace, I.C.Sage, S.Till, E.L.Wood // J. Mater. Chem. – 2001. – V. 11. – P. 2238 – 2243.
15. O'Brien, D. Use of poly(phenyl quinoxaline) as an electron transport material in polymer light-emitting diodes / D. O'Brien, M.S. Weaver, D.G. Lidzey, D.D.C. Bradley // Appl. Phys. Lett. – 1996. – V.69. - №7. – P. 881 – 883.
16. Etzkorn, M. Prepararion, structures and preliminary host-guest studies of fluorinated syn-bis-quinoxaline molecular tweezers / M. Etzkorn, J.C.

Timmerman, M.D. Brooker, X. Yu, M. Gerken // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2010. – V. 6. – № 39.

17. Castro, P.P. Quinoxaline Excision: A Novel Approach to Tri- and Diquinoxaline Cavitands / P.P. Castro, G. Zhao, G.A. Masangkay, C. Hernandez, L.M. Gutierrez-Tunstad // Org. Lett. – 2004. – V.6. – P. 333 – 336.
18. Thomas, K.R.J. Chromophore-Labeled Quinoxaline Derivatives as Efficient Electroluminescent Materials / K.R.J. Thomas, M. Velusamy, J.T. Lin, C.-H. Chuen, Y.-T. Tao // Chem. Mater. – 2005. – V. 17. – P. 1860 – 1866.
19. Jonathan, L. Quinoxaline-oligopyrroles: Improved pyrrole-based anion receptors / L. Jonathan, M. Hiromitsu, M. Toshihisa, M.L. Vincent, F. Hiroyuki // Chem. Commun. – 2002. – № 8. – P. 862 – 863.
20. Sessler, J.L. Quinoxaline-oligopyrroles: Improved pyrrole-based anion receptos / J.L. Sessler, H. Maeda, T. Mizuno, V.M. Lynch, H. Furuta // J. Am.Chem. Soc. – 2002. – № 8. –P. 862 – 863.
21. Toshima K. Molecular design and evaluation of quinoxaline-carbohydrate hybrids as novel and efficient photo-induced GG-selective DNA cleaving agents / K. Toshima, R. Takano, T. Ozawa, S. Matsumura // Chem. Commun. – 2002. – № 3. – P. 212 – 213.
22. Hegedus, L.S. Synthesis of 5,12-Dioxocyclam Nickel (II) Complexes Having Quinoxaline Substituents at the 6 and 13 Positions as Potential DNA Bis-Intercalating and Cleaving Agents / L.S. Hegedus, M.M. Greenberg, J.J. Wendling, J.P. Bullock // J. Org. Chem. – 2003. – V. 68. – P. 4179 – 4188.
23. Fluorine in Pharmaceuticals and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications / V. Gouverneur, K. Mueller (Eds.) // Molecular Medicine and Medicinal Chemistry. V. 6. – London: World A Scientific, 2012. – 558 p.
24. Tang, M.L. Halogenated Materials as Organic Semiconductors / M.L. Tang, Z. Bao // Chem. Mater. – 2011. – V. 23. – P. 446 – 453.
25. O'Hagan, D. Fluorine in health care: Organofluorine containing blockbuster drugs / D. O'Hagan // J. Fluor. Chem. – 2010. – V. 131. – P. 1071 – 1081.

26. Purser, S. Fluorine in medicinal chemistry / S. Purser, P.R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur // Chem. Soc. Rev. – 2008. – V. 37. – P. 320 – 330.
27. Hagmann, W.K. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry / W.K. Hagmann // J. Med. Chem. – 2008. – V. 51. – P. 4359 – 4369.
28. Babudri, F. Fluorinated organic materials for electronic and optoelectronic applications: the role of the fluorine atom / F. Babudri, G.M. Farinola, F. Naso, R. Ragni // Chem. Commun. – 2007. – I.10. –P. 1003 – 1022.
29. Kirk K.L. Fluorine in medicinal chemistry / K.L. Kirk // J. Fluor. Chem. – 2006. – V. 127. – P. 1013 – 1029.
30. Begue, J.-P. Recent advances (1995–2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products / J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpon // J. Fluor. Chem. – 2006. – V. 127. – P. 992 – 1012.
31. Isandor, C. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents / C. Isanbor, D. O'Hagan // J. Fluor. Chem. -2006. – V. 127. – P. 303 – 319.
32. Bouzard, D. Recent developments in the chemistry of quinolones. Antibiotics and Antiviral Compounds / D. Bouzard; edited by Eds. K. Krohn, H.A. Rirst, H. Maag. – Weinhem: VCH, 1993. – P. 187 – 205.
33. Носова, Э.В. Фторхинолоны, их конденсированные производные и гетероаналоги: афтореф. дис. на соискание ученой степени доктора хим. наук : 02.00.03 / Носова Эмилия Владимировна. – Ектеринбург, 2012. – 46 с.
34. Zhou, Y. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II−III clinical trials of major pharmaceutical companies: New structural trends and therapeutic areas / Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, J.L. Acena, V.A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu // Chem. Rev. – 2016. – V. 116. – P. 422 – 518.
35. Wang, J. Fluorine in pharmaceutical industry: Fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001-2011) / J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J.L. Acena, C. Del Pozo, A.E. Sorochinsky, S. Fustero, V.A. Soloshonok, H. Liu // Chem. Rev. – 2014. – V. 114. – P. 2432 – 2500.

36. O'Hagan, D. Fluorine in health care: Organofluorine containing blockbuster drugs / D. O'Hagan // J. Fluor. Chem. – 2010. – V. 131. – P. 1071 – 1081.

37. Welch, J.T. Fluorine in Bioorganic Chemistry /J.T. Welch, S. Eswarakrishnan. - N.Y.: John Wiley and Sons, 1991. – 261 p.

38. Ягупольский, Л.М. Фторсодержащие красители / Л.М. Ягупольский, А.Я. Ильченко, Л.З. Гандельсман // Успехи химии. – 1983. – Т. 52. – С. 1752 – 1759.

39. Zhang, L. Preparation of 6-Substituted Quinoxaline JSP-1 Inhibitors by Microwavw Accelerated Nucleophilic Substitution / L. Zhang, B. Qiu, X. Li, X. Wang, J. Li, Y. Zhang, J. Liu, J. Li, J. Shen // Molecules. – 2006. – V. 11. – P. 988 – 999.

40. Allison, C.G. Polyfluoroheterocyclic compounds. Part XX. Preparation and nucleophilic substitution of hexafluoroquinoxaline / C.G. Allison, R.D. Chambers, J.A.H. MacBride, W.K.R. Musgrave // J. Fluor. Chem. – 1971. – V. 1. – P. 59 – 67.

41. Chambers, R.D. Polyhalogenated heterocyclic compounds. Part 42. Fluorinated nitrogen heterocycles with unusial substitution patterns / R.D. Chambers, C.W. Hall, J. Hutchinson, R.W. Millar // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1998. – V. 1. – P. 1705 – 1713.

42. Costa, A. ^{15}N INEPT spectra of some perfluoroazines / A. Costa, M. Tato, R.S. Matthews // Magn. Reson. Chem. – 1986. – V. 24. – P.547 – 548.

43. Heaton, A. Polyhalogenonitrobenzenes and derived compounds. Part 5. Improved preparations of l,2,3,4-tetrafluoro-5,6-dinitrobenzene and 3,4,5,6-tetrafluoro-l,2-phenylenediamine, and the use of the latter for the synthesis of tetrafluorobenzheterocycles / A. Heaton, M. Hill, F. Drakesmith // J. Fluor. Chem. – 1997. – V. 81. – P. 133 – 138.

44. Van den Ham, D.M.V. Electrochemical reduction of aza-aromatics. Part V Influence of fluorine substitution on the electron affinities / D.M.V. van den Ham,

G.F.S. Harrison, A. Spaans, D. van der Meer // Rec. Trav. Chim. – 1975. – V. 94. – P. 168 – 173.

45. Пратт, И. Гетероциклические соединения. Т. 6. (Под ред. Р. Эрдельфилда) / И. Пратт. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1960. – 373с.
46. Сайфина, Д.Ф. Новые и модифицированные классические методы синтеза хиноксалинов / Д. Ф. Сайфина, В. А. Мамедов // Успехи химии. - 2010. - Т. 79. - № 5. - С. 395 – 415.
47. Brown, D.J. Quinoxalines: Supplement II / D.J. Brown, E.C. Taylor, J.A. Ellman / The chemistry of heterocyclic compounds: A Series Of Monographs. - New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2004. – V. 61. – 510 p.
48. Korner, G. Ueber einige Umwandlungen des Orthonitranilins und der Orthodiamine / G. Korner // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1884. – V. 17 (Referates). – P. 572 – 573.
49. Hinsberg, O. Ueber Chinoxaline / O. Hinsberg // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1884. – V. 17. – P. 318 – 323.
50. More, S.V. Molecular iodine: a powerful catalyst for the easy and efficient synthesis of quinoxalines / S.V. More, M.N.V. Sastry, C.-C. Wang, C.-F. Yao // Tetrahedron Lett. – 2005. – V. 46. – P. 6345 – 6348.
51. Bost, R. The preparation of Some Substituted Quinoxalines / R. Bost, E.E. Towell // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – V. 70. – P. 903 – 905.
52. Loev, B. 1,2,4-Triazolo[4,3-a]quinoxaline-1,4-diones as antiallergic agents / B. Loev, J.H. Musser, R.E. Brown, H. Jones, R. Kahen, F.-C. Huang, A. Khandwala, P. Sonnio-Goldman, M.J. Leibovitz // J. Med. Chem. – 1985. – V.28. – P. 363 – 366.
53. Driller, K.M. Synthesis of 6H-indolo[2,3-b]quinoxaline-N-glycosides and their cytotoxic activity against human ceratinocytes (HaCaT) / K.M. Driller, S. Libnow, M. Hein, M. Harms, K. Wende, M. Lalk, D. Michalik, H. Reinke, P. Langer // Org. Biomol. Chem. – 2008. – V. 6. – P. 4218 – 4223.

54. Yadav L.S. First Example of Cu(OTf)2-catalyzed Synthesis of Quinoxalines from α-Diazoketones and Aryl 1,2-Diamines / J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, Y.G. Rao, A.V. Narsaiah // Chem. Lett. – 2008. – V. 37. – 348 – 349.

55. Nageswar, Y.V.D. Recent developments in the synthesis of quinoxaline derivatives by green synthetic approaches / Y.V.D. Nageswar, K.H.V. Reddy, K. Ramesh, S.N. Murthy // Organic preparations and procedures international. – 2013. – V. 45. – P. 1 – 27.

56. Mateu, M. Synthesis of 6,7-ethylenedioxyquinoxalines and pyrido[2,3-b]pyrazines as intermediates in the preparation of antineoplastic agents / M. Mateu, A.S. Capilla, Y. Harrak, M.D. Pujol // Tetrahedron. – 2002. – V. 58. – P. 5241 – 5250.

57. Kawahara, N. Synthesis and Thermal Cyclization Reactions of Methyl Isocrotonate Derivatives / N. Kawahara, T. Shimamori, T. Itoh, H. Takayaagi, H. Ogura // Chem. Pharm. Bull. – 1987. – V. 35. – P. 457 – 467.

58. Yan, L. An efficient synthesis of quinoxaline derivatives from 4-chloro-4-deoxy-α-d-galactose and their cytotoxic activities / L. Yan, F.W. Liu, G.F. Dai, H.M. Liu // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – V. 17. – P. 609 – 612.

59. Cho, C.S. Ketones as a new synthon for quinoxaline synthesis / C.S. Cho, W.X. Ren, S.C. Shim // Tetrahedron Lett. – 2007. – V. 48. – P. 4665 – 4667.

60. L'Italien, Y.J. 2-Hydroxy-3-alkylquinoxalines / Y.J. L'Italien, C.K. Banks // J.Am.Chem.Soc. – 1951. – V. 75. – P. 3246 – 3247.

61. Gris, J. Synthesis of potential chemotherapic quinoxalinone derivatives by biocatalysis or microwave-assisted Hinsberg reaction / J. Gris, R. Glisoni, L. Fabian, B. Fernandez, A.G. Moglioni // Tetrahedron Lett. – 2008. – V. 49. – P. 1053 – 1056.

62. Sherman, D. Synthesis of unsymmetrical and regio-defined 2,3,6-quinoxaline and 2,3,7-pyridopyrazine derivatives / D. Sherman, J. Kawakami, H.-Y. He, F.Dhun, R. Rios, H. Liu, W. Pan, Y.-J. Xu, S. Hong, M. Arbour, M. Labelle, A.J. Duncton // Tetrahedron Lett. – 2007. – V. 48. – P. 8943 – 8946.

63. Bozdyreva, K.S. Five-Membered 2,3-Dioxo Heterocycles: L. Synthesis and Thermolysis of 3-Aroyl- and 3-Hetaroyl-5-phenyl-1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-a]quinoxalin-1,2,4-triones / K.S. Bozdyreva, I.V. Smirnova, A.N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2005. - V. 41. P. 1081 – 1088.

64. Tolmacheva, I.A. Nucleophilic Transformations of Heterocyclic Derivatives of 4-Heteryl-2,4-dioxobutanoic Acids / I. A. Tolmacheva, I. V. Mashevskaya, A. N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2002. – V. 38. – P. 281 – 285.

65. Saifina, D.F. Darzens reaction in the synthesis of 3-(α-chloroalkyl)quinoxalin-2(1H)-ones / D.F. Saifina, V.R. Ganieva, V.A. Mamedov // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2009. – V. 45. – P. 1244 – 1247.

66. Venuti M.C. 2,3-Dihydroxy-1,4-dioxane: A Stable Synthetic Equivalent of Anhydrous Glyoxal / M.C. Venuti // Synthesis. – 1982. - № 1. – P. 61 – 62.

67. Hui, X. Synthesis and antiprotozoal activity of some new synthetic substituted quinoxalines / X. Hui, J. Desrivot, C. Bories, P.M. Loiseau, X.Franck, R.Hocquemiller, B.Figadere // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – V. 16. – P. 815 – 820.

68. Lovelette, C. Improved synthesis of the food mutagen 2-amino-3,7,8-trimethyl-3H-imidazo[4,5-f]quinoxaline and activity in a mammalian DNA repair system / C. Lovelette, W.S. Barnes, J.H. Weisburger, G.M. Williams // J. Agric. Food Chem. – 1987. – V. 35. – P. 912 – 915.

69. Leonard, N.J. Reductive Cyclization of Amino α-Keto Esters. A General Method for the Synthesis of Nitrogen-Heterocyclics Having Fused Five- and Six-Membered Rings / N.J. Leonard, J.H. Boyer // J. Am. Chem. Soc. – 1950. – V. 72. – P. 2980 – 2985.

70. Ocal, N. Reductive metallation of 6-methyl-2,3-diphenylquinoxaline. Synthesis of 1,4-dihydro-1,4-diazine derivatives / N. Ocal, Z. Turgut, S. Kaban // J. Heterocycl. Chem. – 1998. – V. 35. – 1349 – 1351.

71. Adlington, R.M. A versatile synthetic route to quinoxaline, pyrazine and 1,2,4-triazine substituted α-amino acids from vicinal tricarbonyls / R.M. Adlington, J.E.

Baldwin, D. Catterick, G.J. Pritchard // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2000. – № 3. – P. 299 – 302.

72. Jigajinni, V.B. Structure-property relationships in PMR-15-type polyimide resins: IIH. New polyimides incorporating triazoles, quinoxalines, pyridopyrazines and pyrazinopyridazines / V.B. Jigajinni, P.N. Preston, V.K. Shah, S.W. Simpson, I. Soutar, N.J. Stewart // High Perform. Polym. – 1993. – V. 5. – 239 – 257.
73. Etzkorn, M. Prepararion, structures and preliminary host-guest studies of fluorinated syn-bis-quinoxaline molecular tweezers / M. Etzkorn, J.C. Timmerman, M.D. Brooker, X. Yu, M. Gerken // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2010. – V. 6. – № 39.
74. Fonseca, T. Synthesis and antiviral evaluation of benzimidazoles, quinoxalines and indoles from dehydroabietic acid / T. Fonseca, B. Gigante, M.M. Marques, T.L. Gilchrist, E. Clercq // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – V. 12. – P. 103 – 112.
75. Subrahmanyam, Ch.S. Synthesis of Quinoxalines in Presence of Zinc Triflate / Ch.S. Subrahmanyam, S. Narayanan // Asian Journal of Chemistry. – 2011. – V.23. – P. 1331 – 1333.
76. Robinson, R.S. Quinoxaline Synthesis from α-Hydroxy Ketones via a Tandem Oxidation Process Using Catalysed Aerobic Oxidation / R.S. Robinson, R.J.K. Taylor // Synlett. – 2005. – № 6. – P. 1003 – 1005.
77. Raw, S.A. Tandem oxidation processes for the preparation of nitrogen-containing heteroaromatic and heterocyclic compounds / S.A. Raw, C.D. Wilfred, R.J.K. Taylor // Org. Biomol. Chem. – 2004. – V. 2. – P. 788 – 796.
78. Raw, S.A. Preparation of quinoxalines, dihydropyrazines, pyrazines and piperazines using tandem oxidation processes / S.A. Raw, C.D. Wilfred, R.J.K. Taylor // Chem. Commun. – 2003. – № 18. – P. 2286 – 2287.
79. Bhosale, R.S. An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using molecular iodine as the catalyst / R.S. Bhosale, S.R. Sarda, S.S. Ardhapure, W.N. Jadhav, S.R. Bhusare, R.P. Pawar // Tetrahedron Lett. – 2005. – V. 46. – P. 7183 – 7186.

80. Heravi, M.M. Facile synthesis of quinoxaline derivatives using o-iodoxybenzoic acid (IBX) at room temperature / M.M. Heravi, K. Bakhtiari, M.H. Tehrani, N.M. Javadi, H.A. Oskooie // ARKIVOC. – 2006. – V. XVI. – P. 16 – 22.

81. Zhijian, Z General microwave-assisted protocols for the expedient synthesis of quinoxalines and heterocyclic pyrazines / Z. Zhijian, D.D Wisnoski, S.E. Wolkenberg, W.H. Leister, Y. Wang, C.W. Lindsley // Tetrahedron Lett. – 2004. – V. 45. – P. 4873 – 4876.

82. Bhattacharjee, G. Synthesis of physiologically important quinoxaline derivatives using conventional method and microwave irradiation / G. Bhattacharjee, S.M. Sondhi, M. Diodia, S.K. Mishra // Indian Journal of Chemical Technology. – 2008. – V. 15. – P. 72 – 74.

83. Staszewska, A. Direct solid-phase synthesis of quinoxaline-containing peptides / A. Staszewska, P. Stefanowicz, , Z. Szewczuk // Tetrahedron Lett. – 2005. – V. 46. – P. 5525 – 5528.

84. Wu, Z. Solid-phase synthesis of quinoxalines on SynPhase™ Lanterns /Z. Wu, N. Ede // Tetrahedron Lett. – 2001. – V. 42. – P. 8115 – 8118.

85. Li, J.J. Synthesis and structure–Activity relationship of 2-amino-3-heteroaryl-quinoxalines as non-peptide, small-Molecule antagonists for interleukin-8 receptor / J.J. Li, K.G Carsonc, B.K. Trivedia, W.S. Yuea, Q. Yec, R.A. Glynnc, S.R. Millera, D.T. Connora, B.D. Rotha, J.R. Lulyc, J.E. Lowb, D.J. Heiligb, W. Yangd, Sh. Qind, S. Huntb // Bioorg. Med. Chem. – 2003. – V.11. – P. 3777 – 3790.

86. Nikam, S.S. Design and Synthesis of Novel Quinoxaline-2,3-dione AMPA/GlyN Receptor Antagonists: Amino Acid Derivatives / S.S. Nikam, J.J. Cordon, D.F. Ortwine, T.H. Heimbach, A.C. Blackburn, M.G. Vartanian, C.B. Nelson, R.D. Schwarz, P.A. Boxer, M.F. Rafferty // J. Med. Chem. – 1999. – V. 42. – P. 2266 – 2271.

87. Puebla, P. A convenient method for the synthesis of six-membered heterocyclic enaminones / P. Puebla, Z. Honores, M. Medarde, E. Caballero // J. Heterocycl. Chem. – 1999. – V. 36. – P. 1097 – 1099.

88. Insuasty, B. Synthesis of 2-(p-R-benzoylmethylene)-3-(p-R-phenyl)-1H-quinoxalines / B. Insuasty, F. Fernandez, J. Quiroga, R. Moreno, R. Martines, E. Angeles, R. Gavinto, R.H.S. De Almeida // J. Heterocycl. Chem. – 1998. – V. 35. – P. 977 – 981.

89. Das, B. An efficient and convenient protocol for the synthesis of quinoxalines and dihydropyrazines via cyclization–oxidation processes using HClO4·SiO2 as a heterogeneous recyclable catalyst / B. Das, K. Venkaeswarlu, K. Suneel, A. Majhi // Tetrahedron Lett. – 2007. – V. 48. – P. 5371 – 5374.

90. Kim, K.S. Quinoxaline N-oxide containing potent angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological properties, and structure-activity relationships / K.S. Kim, L. Qian, E. Bird, K.E.J. Dickinson, S. Moreland, T.R. Schaeffer, T.L. Waldron, C.L. Delaney, H.N. Weller, A.V. Miller // J. Med. Chem. – 1993. – V. 36. – P. 2335 – 2342.

91. Haldar, P. Uncatalyzed condensation between aryl-1,2-diamines and diethyl bromomalonate: a one-pot access to substituted ethyl 3-hydroxyquinoxaline-2-carboxylates /P. Haldar, B. Dutta, J. Guin, J.K. Ray // Tetrahedron Lett. – V. 48. – P. 5855 – 5857.

92. Taylor, E.C. Heterocyclization with cyano and sulfonyl epoxides. Preparation of quinoxalines and tetrahydroquinoxalines / E.C. Taylor, C.A. Maryanoff, J.S. Skotnicki // J. Org. Chem. – 1980. – V. 45. – P. 2512 – 2515.

93. Ibrahim, M.M. a-Nitro Epoxides in Organic Synthesis: Development of a One-Pot Organocatalytic Strategy for the Synthesis of Quinoxalines / M.M. Ibrahim, D. Grau, F. Hampel, S.B. Tsogoeva // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – V. 2014. – P. 1343 – 1557.

94. Nasar, M.K. Three-component tandem reactions of (2-arylsulfanyl-3-aryl-2-oxiranyl)(aryl)methanones and o-phenylenediamine: formation of quinoxalines / M.K. Nasar, R.R. Kumar, S. Perumal // Tetrahedron Lett. – 2007. – V. 48. – P. 2155 – 2158.

95. Antonioni, S. Direct and catalytic synthesis of quinoxaline derivatives from epoxides and ene-1,2-diamines / S. Antonioni, E. Dunach // Tetrahedron Lett. – 2002. – V. 43. – P. 3971 – 3973.

96. Aparicio, D. Straightforward Access to Pyrazines, Piperazinones, and Quinoxalines by Reactions of 1,2-Diaza-1,3-butadienes with 1,2-Diamines under Solution, Solvent-Free, or Solid-Phase Conditions / D. Aparicio, O.A. Attanasi, P. Filippone, R. Ignacio, S. Lillini, F. Mantellini, F. Palacios, J.M. de los Santos // J. Org. Chem. – 2006. – V. 71. – P. 5897 – 5905.

97. Cho, C.S. Copper-catalyzed oxidative cyclization of α-hydroxyketones with o-phenylenediamines leading to quinoxalines / C.S. Cho, S.G. Ohb // J. Mol. Catal. A. – 2007. – V. 276. – P. 205 – 210.

98. Amer, A. Substituted γ-lactones. XXX. Reactions of α-Keto-β-Subtituted-γ-butyrolactones with diamines / A. Amer, M. Ventura, H. Zimmer // J. Heterocycl. Chem. – 1983. – V. 20. – P. 359 – 364.

99. Vinot, N. Propriétés de la benzopyranno[1][2,3-b]quinoxalinone-12 / N. Vinot, C. Bellec, P. Maitte // J. Heterocycl. Chem. – 1983. – V. 20. – P. 1645 – 1650.

100. Pinho y Melo, T.M.V.D. Reactivity of 2-Halo-2H-azirines. 1. Reactions with Nucleophiles / T.M.V.D. Pinho y Melo, C.S.J. Lopes, A.M. Rocha Gonsalves, A.M. Beja, J.A. Paixao, M.R. Silva, L.A. Veiga // J. Org. Chem. – 2002. – V. 67. – P. 66 – 71.

101. Mamedov, A.A. The Kornblum Reaction of α-Substituted 3-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxoquinoxalines. Synthesis and Structure of 3-Benzoyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoxaline / V.A. Mamedov, A.A. Kalinin, A.T. Gubaidullin, I.A. Litvinov, Ya.A. Levin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2002. – V. 38. – P. 1504 – 1510.

102. Mamedov, A.A. 3-(α-azidoalkyl)quinoxalin-2(1H)-ones and related alkylquinoxalinyl ketones / V.A. Mamedov, D.F. Saifina, E.A. Berdnikov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. – V. 43. – P. 470 – 473.

103. Kalinin, A.A. Quinoxaline-benzimidazole rearrangements in the reactions of 3-alkanoylquinoxalin-2-ones with 1,2-phenylenediamines / A. A. Kalinin, O.

G. Isaikina, V. A. Mamedov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. – V. 43. – P. 1307 – 1314.

104. Reich, B.J.E. Cyanide-Catalyzed Cyclizations via Aldimine Coupling / B.J.E. Reich, A.K. Justice, B.T. Seckstead, J.H. Reibenspies, S.A. Miller // J. Org. Chem. – 2004. – V. 69. – P. 1357 – 1359.

105. Heinisch, G. Pyridazines, 71. A Novel Type of 1,2-Diazine Æ 1,2-Diazole Ring Contraction / G. Heinisch, B. Mutuszczak, K. Mereiter // Heterocycles. – 1994. – V. 38. – P. 2081 – 2089.

106. Mukhopadhyay, R. Heteroannulation through copper catalysis: a novel cyclisation leading to an unusual formation of 2-aroylquinoxalines / R. Mukhopadhyay, N.G. Kundu // Tetrahedron Lett. – 2000. – V. 41. – P. 9927 – 9930.

107. Cafiero, P.A. o-Nitroaniline derivatives. Part14.1,2 Cyclisations leading to benzimidazoleN-oxides, N-hydroxybenzimidazolonesand N-hydroxyquinoxaline-2,3-diones: a mechanisticborderline / P.A. Cafiero, C.S. French, M.D. McFarlane, КюЛю Mackie // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1997. – V.9. – P. 1375 – 1384.

108. Wallace, J.M. Palladium-catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives / J.M. Wallace, B.C.G. Soderberg, J. Tamariz, N.G. Akhmedov, M.T. Hurley // Tetrahedron. – 2008. – V.64. – P. 9675 – 9684.

109. Venkatesh, C. Heteroannulation of Nitroketene N,S-Arylaminoacetals with POCl3: A Novel Highly Regioselective Synthesis of Unsymmetrical 2,3-Substituted Quinoxalines / C. Venkatesh, B. Singh, P.K. Mahata, H. Ila, H. Junjappa // Org. Lett. – 2005. – V.7. – 2169 – 2172.

110. Tandon, V.K. Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2,3-trisubstituted-1,4-dihydrobenzo[g]quinoxaline-5,10-diones and related compounds as antifungal and antibacterial agents / V.K. Tandon, D.B. Yadav, H.K. Maurya, A.K. Chaturvedi, P.K. Shukla //Bioorg. Med. Chem. – 2006. – V. 14. – P. 6120 – 6126.

111. De Castro, S. Synthesis of quinoxaline derivatives from substituted acetanilides through intramolecular quaternization reactions / S. de Castro, R.

Chicharro, V.J. Aran // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2002. – №. 6. – P. 790 – 802.

112. Xekoukoulotakis, N.P. Synthesis of quinoxalines by cyclization of α-arylimino oximes of α-dicarbonyl compounds / N.P. Xekoukoulotakis, C.P. Hadjiantonion-Maroulis, A.J. Maroulis // Tetrahedron Lett. – 2000. – V. 41. – P. 10299 – 10302.

113. Хмельницкий, Л. И. Химия фуроксанов. Реакции и применение / Л.И. Хмельницкий, С.С. Новиков, Т.И. Годовикова. - М.: Наука, 1996. – 430 с.

114. Чупахин, О.Н. Синтез новых производных фторсодержащих хиноксалин-1,4-диоксидов и конденсированных систем на их основе / О.Н. Чупахин, С.К. Котовская, Н.М. Перова, З.М. Баскакова, В.Н. Чарушин // Химия гетероциклических соединений. – 1999. - №4. – С. 520 – 531.

115. Zarranz, B. Synthesis and antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-*N*-Oxide derivatives / B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge // Bioorg. Med. Chem. – 2003. – V. 11. – P. 2149 – 2156.

116. Cerecetto, H. Synthesis and Herbicidal Activity of *N*-Oxide Derivatives / H. Cerecetto, E. Dias, R.Di Maio, M. Gonzalez, S. Pacce, P. Saenz, G. Seoane // J. Agric. Food Chem. – 2000. – V. 48. – P. 2995 – 3002.

117. Amin, K.M. New quinoxaline 1,4-di-*N*-oxides. Part 1: Hypoxia-selective cytotoxins and anticancer agents derived from quinoxaline 1,4-di-*N*-oxides / K.M. Amin, M.M. Ismail, E. Noaman, D.H. Solimanb, Y.A. Ammard // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – V. 14. – P. 6917 – 6923.

118. Atfah, A. Reaction of 2,1,3-benzoxadiazole 1-oxide with ethyl 2,4-dioxo-4-phenylbutyrate. A route to 2-benzoylquinoxaline, its 1,4-dioxide, and related compounds / A. Atfah, J.Hill // J. Chem. Soc., Perkin Trans. – 1989. – V. 2. – P. 221 – 224.

119. Panasyuk, P.M. Reaction of 5-Nitrobenzofuroxane with Acetylacetone / P. M. Panasyuk, S. F. Melnikova, I. V.Tselinskii // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2001. – V. 37. – P. 891 – 892.

120. Panasyuk, P.M. Reaction of substituted benzofuroxanes with styrene / P. M. Panasyuk, S. F. Melnikova, I. V.Tselinskii // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2001. – V. 37. – P. 892 – 893.

121. Takabake, T. A new synthesis of 2,3-disubstituted quinoxaline 1,4-dioxides catalyzed by molecular sieves / T. Takabatake, M. Hasegawa // J. Heterocycl. Chem. – 1987. – V. 24. – P. 529 – 530.

122. Haddadin, M.J Benzofuroxan Oxide. II. Reacrions with enolare anions / M.J. Haddadin, C.H. Issidorides // J. Org. Chem. – 1966. – V. 31. – P. 4067 – 4068.

123. McFarland, J.W. 2,3-dihydroquinoxaline 1,4-dioxides as Intermediates in the reaction between Benzofuroxan 1-oxide and enamines / J.W. McFerland // J.Org. Chem. – 1970. – V. 35. – P. 1842 – 1843.

124. Vicente, E. Substitution of fluorine atoms and phenoxy groups in the synthesis of quinoxalines 1,4-di-N-oxide derivatives / E. Vicente, R. Villar, A. Burguete, S. Ancizu, S. Perez-Silanes, I. Aldana, A. Monge // Molecules. – 2008. – V. 13. – P. 86 – 95.

125. Samsonov, V.A. Furazan ring opening upon treatment of benzofurazan with ethanolamine to yield quinoxalines / V.A. Samsonov // Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2007. – V. 56. – P. 2510 – 2512.

126. Левинсон, Ф.С. Неожиданные реакции мононитробензофуразанов с нуклеофилами / Ф.С. Левинсон, Р.В. Варганов // Вестник Казанского технологического университетаю – 2011. - № 20. – С. 108 – 111.

127. Reddy, G.M. Benzimidazoles to quinoxalines-a novel thermal rearrangement / G.M. Reddy, P.L. Prasunamba, P.S.N. Reddy // Tetrahedron Lett. – 1996. – V. 37. – P. 3355 – 3358.

128. Campbel, C.D. Reactions of 2,1,3-benzoselenadiazole and 2,1,3-benzothiadiazole with benzyne and acetylendicarboxylate / C.D. Campbel, C.W. Rees, M.R. Bryce, M.D. Cooke, P. Hanson, J.M. Vernon // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. - 1978. - № 9. - P. 1006 – 1011.

129. Богатский, А.В. Транквилизаторы (1,4-Бензодиазепины и родственные структуры) / А.В. Богатский, С.А. Андронант, Н.Я. Головенко. – Киев: Наук. думка, 1980. – 280 с.

130. Field, G.F. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XLII. Photochemistry of some N-oxides / G.F. Field, L.H. Sternbach // J. Org.Chem. – 1968. – V.33. – P. 4438 – 4440.

131. Miyadera, T. Reactions of Chlordiazepoxide and Diazepam N-Oxide with Dimethyl Acetylenedicarboxylate with Rearrangement to Quinoxaline Derivatives and X-Ray Analysis of a Resultant Tetracyclic Compound /T. Miyadera, Y. Kawano, T. Hata, C. Tamura, R. Tachikawa // Chem. Pharm. Bull. – 1977. – V.25. – P. 3247 – 3254.

132. Despinoy, C. Flash vacuum pyrolysis of 1,5-benzodiazepines / C. Despinoy, D. Lloyd, H. McNab, D. Reed // Tetrahedron. – 1998. – V. 54. – P. 9667 – 9676.

133. McNab, H. The thermolysis of polyazapentadienes. Part 1. Formation of quinoxalines from 5-aryl-1-phenyl-1,2,5-triazapentadienes / H. McNab // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1982. – V. 1. – P. 1941 – 1945.

134. Пат. RU 2159235. МПК C07D213/61, C07D215/18, C07D221/12, C07D241/44. Способ получения фторированных азотсодержащих гетероциклических соединений / Чэмберс Р.Д. (GB), Сэндфорд Г. (GB); заявитель и патентообладатель Ф2 КЕМИКАЛЗ ЛИМИТЕД. – № 97112105/04; заявл. 18.12.95; опубл. 20.11.00. – 4 с.

135. Андриенко, О.С. Практические методы введения фтора в органические соединения / О.С. Андриенко, В.И. Сачков, В.А. Яновский. – Томск: Изд. научно-технической литературы, 2010. – 178с.

136. Grakaukas, V. Direct liquid phase fluorination of halogenated aromatic compounds / V. Grakaukas // J. Org. Chem. – 1969. – V. 34. – №10. – P. 2835 – 2839.

137. Якобсон, Г.Г. Полифтораромaтические соединения. Получение и свойства / Г.Г. Якобсон // Реакционная способность

полифтораромaтических соединений. – Новосибирск: Наука, 1983. – с. 5 – 43.

138. Кнунянц И.Л. Покорение неприступного элемента / И.Л. Кнунянц, А.В. Фокин. – М.: Изд. академии наук СССР, 1963. – 194с.

139. Haszeldin, R.N. Heptadecafluorodecahydroquinoline and Perfluorotetradecahydroanthracene / R.N. Haszeldin, F. Smith // J. Chem. Soc. (Resumed). – 1956. – P. 783 – 784.

140. Роэ, Ф. Получение ароматических фторсодержащих соединений через борфториды диазония / Ф. Роэ. // Органические реакции. Сб. 5. – М.: ИЛ, 1951. – С. 155 – 194.

141. Сушицкий, Г. Реакция Бальца – Шимана / Г. Сушицкий // Успехи химии фтора. Т. III-IV. – М.: Химия, 1970. – С. 335 – 373.

142. Brooke, G.M. The preparation and properties of polyfluoro aromatic and heteroaromatic compounds / G.M. Brooke // J. Fluorine Chem. – 1997. – V. 86. – P. 1 – 76.

143. Шеппард, У. Органическая химия фтора / У. Шеппард, К. Шартс. – М.: Мир, 1972. – С. 126.

144. Chambers, R.D. Polyfluoroheteroaromatic compounds / R.D. Chambers, C.R. Sargent // Adv. Heterocycl. Chem. – 1981. – V. 28. – P. 1 – 71.

145. Исикава, Н. Фтор. Химия и применение / Н. Исикава, Ё. Кобаяси. – М.: Мир, 1982. – 280 с.

146. Silvester, M.J. Recent advances in perfluoroheteroaromatic chemistry / M.J. Silvester // Adv. Heterocycl.Chem. – 1994. – V. 59. – P. 1 – 37.

147. Chambers, R.D. Fluorine in Organic Chemistry / R.D. Chambers. – Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2004. – 420 p.

148. Sanford, G. Perfluorinated six-membered aromatic heterocycles containing one or more heteroatom / G. Sanford // Fluorinated heterocyclic compounds : synthesis, chemistry, and applications / Petrov V.A.. – New Jersey: John Wiley & Sons, Ink, 2009. – 8. – P. 303 – 322.

149. Nasielski-hinkens, R 5-Amino-6-nitroquinoxalines from 6-nitroquinoxalines by the Amination Reaction with Hydroxylamine / R. Nasielski-hinkens, J. Kotel, T. Lecloux, J. Nasieski // Synthetic Communications. – 1989. – V. 19. – P. 511 – 514.

150. Азев, Ю.А. Конкурентное нуклеофильное замещение фтора **(S_N^F)** и водорода (S_N^H) d 6,7-дифторхиноксалинах / Азев Ю.А., Ермакова О.С., Ежикова М.А., Кодесс М.И., Шафиков М.З., Бакулев В.А., Чупахин О.Н. // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Том 1 (Екатеринбург, 26-30 сентября 2016 г.) : тез. докл. в пяти томах - Екатеринбург, 2016. – С. 120.

151. Chambers, R.D. Polyfluoroheterocyclic compounds. Part XV. Formation and nucleophilic substitution of polyfluoropyridazinium cations / R.D. Chambers, A.H. Macbride, W.K.R. Musgrave // J . Chem. Soc. (C). – 1968. – P. 2989 – 2994.

152. Allison, C.G. Polyfluoroheterocyclic compounds. Part XVII. Preparation and nucleophilic substitution of tetrafluoropyrazine and the orientational effect of substituents in polysubstitution / C.G. Allison, R.D. Chambers, A.H. Macbride, W.K.R. Musgrave // J . Chem. Soc. (C). – 1970. – P. 1023 – 1029.

153. Азев, Ю.А. Новые возможности синтеза производных хиноксалина в гетероциклическом и арильном фрагментах / Ю.А. Азев, М.И. Кодесс, М.А. Ежикова, А.М. Гибор, В.И. Баранов, О.С. Ермакова, В.А. Бакулев // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47. - №9. – С. 46 – 50.

154. Charushin, V.N. Nucleophilic substitution in 6,7-difluoroquinoxalines / V.N. Charushin, G.A. Mokrushina, A.V. Tkachev // J.Fluor.Chem. – 2001. – V. 107. – P. 71 – 80.

155. Mochul'skaya, N.N. Fluoro-containing Heterocycles: XIV. Cyclic Adducts of 6-Fluoro-7-azidoquinoxaline and Their Transformation Products / N.N. Mochul’skaya, E.N. Nagibina, Yu.S. Volchenkova, L.P. Sidorova, V.N. Charushin // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2005. – V. 41. – №11. – P. 1694 – 1701.

156. Barlin, G.B. The pyrazines / G.B. Barlin // The Chemistry of Heterocyclic Compounds. V. 41. (edited by A. Weissberger, E.C. Taylor). Chichester: Wiley/ Interscience, 1982. – 687 p.

157. Cheeseman, G.W.N. Condensed pyrazines / G.W.N. Cheeseman, R.F. Cookson // The Chemistry of Heterocyclic Compounds. V. 35 (edited by A. Weissberger, E.C. Taylor). – New York: Wiley/Interscience, 1979. – 835 p.

158. Pat. US 5480883. Int. Cl. A61K 31/495, A61K 31/355, C07D241/52, C07D241/54. Bis mono- and bicyclic aryl and heteroaryl compounds which inhibit EGF and/or PDGF receptor tyrosine kinase / Spada A. [US], Myers M. [US], Maguire M. [US], Persons P. [US]; applicant: Rhone poulenc rorer pharma. - № 166,199; filed: 10.12.93; date of patent: 02.01.96. – 33 p.

159. Kessler, M. Quinoxaline derivatives are high-affinity antagonists of the NMDA receptor-associated glycine sites / M. Kessler, M. Baudry, G. Lynch // Brain Research. – 1989. – V. 489. – P. 377 – 382.

160. Пат. RU 2135484. МПК C07D 241/44, C07D 401/12, C07D 403/12, C07D 405/12. Призводные хиноксалина, способ их получения и фармацевтический состав / Фрей М.Д. [GB], Моубей Ч.Э. [GB], Стоуби А. [GB]; заявитель: Пфайзер Рисерч энд Дивелопмент Компани, Н.В./С.А. (BE). - № 97107018/04; заявл.: 08.09.95; опубл.: 27.08.99. – 49 с.

161. Пат. WO 2015/167350. МПК A61K 31/498, A61P 35/00. Способ лечения опухолевого заболевания и способ селективного ингибирования роста опухолевых клеток с помощью производного хиноксалин-1,4-диоксида / Щекотихин А.Е., Селиванова Г.Н., Поройков В.В., Захаров А.В., Кель А.Э., Кучеров В.Г.; заявитель: ООО «А-Лаборатория». – № PTC/RU2014/000310; заявл.: 28.04.14; опубл.: 05.11.15. – 18 с.

162. Pat. EP 0672662. Int. Cl. C07D 241/44, A61K 31/495, C07D 401/12, C07D 405/12. Quinoxaline derivative used in the treatment of tumours / Ray J.E. [US], Toth J.E. [US]; applicant: ELI LILLY AND COMPANY. - № 95301292.9; filed: 28.02.95; date of patent: 20.09.95. – 22 p.

163. El Aissi, R. Synthesis and Biological Evaluation of New Quinoxaline Derivatives of ICF01012 as Melanoma-Targeting Probes / R. El Aissi, J. Liu, S. Besse, D. Canitrot, O. Chavignon, J.-M. Chezal, E. Miot-Noirault and E. Moreau // ACS Med. Chem. Lett. – 2014. – V.5. – P. 468 – 473.

164. Шведова, М.В. C-JUN N-Терминальные киназы и их модуляторы при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда (Обзор литературы) / М.В. Шведова, Я.Д. Анфиногенова, С.В. Попов, И.А. Щепеткин, Д.Н. Аточин // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – Т.31. – С. 7 – 15.

165. Анаников, В.П. Развитие методологии современного селективного органического синтеза: получение функционализированных молекул с атомарной точнсотью / В.П. Анаников, Л.Л. Хемчян, Ю.В. Иванова, В.И. Бухтияров, А.М. Сорокин и др. // Успехи химии. – 2014. – Т. 83. - № 10. – с. 889.

166. Makarov, A.G. New fluorinated 1,2-diaminoarenes, quinoxalines, 2,1,3-arenothia(selena)diazoles and related compounds / A.G. Makarov, N.Yu. Selikhova, A.Yu. Makarov, V.S. Malkov, I.Yu. Bagryanskaya, Yu.V. Gatilov, A.S. Knyazev, Yu.G. Slizhov, A.V. Zibarev // J.Fluor. Chem. – 2014. – V. 165. – P. 123 – 131.

167. Mikhailovskaya, T.F. Carbocyclic functionalization of quinoxalines, their chalcogen congeners 2,1,3-benzothia/selenadiazoles, and related 1,2-diaminobenzenes based on nucleophilic substitution of fluorine / T.F. Mikhailovskaya, A.G. Makarov, N.Yu. Selikhova, A.Yu. Makarov, E.A. Pritchina, I.Yu. Bagryanskaya, E.V. Vorontsova, I.D. Ivanov, V.D. Tikhova, N.P. Gritsan, Yu.G. Slizhov, A.V. Zibarev // J.Fluor. Chem. – 2016. – V. 183. – P. 44 – 58.

168. Zibarev, A.V. Cyclic arileneazachalcogenenes Part III. Synthesis of polyfluorinated 2,1,3-benzothia(selena)diazoles / A.V. Zibarev, A.O. Miller // J. Fluor. Chem. – 1990. – V. 50. – P. 359 – 363.

169. Bagryanskaya, I.Yu. Regioselectivity of Fluoride Ion-Induced Intramolecular Nucleophilic Cyclization of Heptafluoronaphthyl Sulfur Diimides

2-Nf_f-N=S=N-$SiMe_3$ and 2-NF_fS-N=S=N-$SiMe_3$ / I.Yu. Bagryanskaya, Yu.V. Gatilov, A.O. Miller, M.M. Shakirov, A.V. Zibarev // Heteroatom Chem. – 1994. – V. 5. – P. 561 – 565.

170. Makarov, A.Yu. Fluorinated 1,3$\lambda^4\delta^2$,2,4-Benzodithiadiazines − A Synthetic, Structural and Theoretical Study / A.Yu. Makarov, I.Yu. Bagryanskaya, F. Blockhuys, C. Van Alsenoy, Yu.V. Gatilov, V.V. Knyazev, A.M. Maksimov, T.V. Mikhalina, V.E. Platonov, M.M. Shakirov, A.V. Zibarev // Eur. J. Inorg. Chem. – 2003. – V. 2003. – №1. – P. 77 – 88.

171. Lork, E. Reactions of Arylthiazylamides with Internal and External Fluoro Electrophiles − Formation of Products with Unusual Structures / E. Lork, R. Mews, M.M. Shakirov, P.G. Watson, A.V. Zibarev // Eur. J. Inorg. Chem. – 2001. – V. 2001. – P. 2123 – 2134.

172. Bagryanskaya, I.Yu. Substituted 1,3,2,4-benzodithiadiazines and related compounds / I.Yu. Bagryanskaya, Yu.V. Gatilov, A.Yu. Makarov, A.M. Maksimov, A.O. Miller, M.M. Shakirov, A.V. Zibarev // Heteroatom Chem. – 1999. – V. 10. – № 2. – P. 113 – 124.

173. Rowland, R.S. Intermolecular Nonbonded Contact Distances in Organic Crystal Structures: Comparison with Distances Expected from van der Waals Radii / R.S. Rowland, R. Taylor // J. Phys. Chem. – 1996. – V. 100. – P. 7384 – 7391.

174. Moulton, B. From molecules to crystal engineering: Supramolecular isomerism and polymorphism in network solids / B. Moulon, M.J. Zaworotko // Chemical Reviews. – 2001. – V. 101. – P. 1629 – 1658.

175. Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry / R. Hilfiker (ed.). – Weinheim: Wiley, 2006. – 414 p.

176. El-Kattan, Y. Sodium Methoxide / Y. El-Kattan, J. McAtee, B. Bessieres // Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. - New York: John Wiley & Sons, 2006. – P. 1 – 6.

177. Vasilieva, N.V. Redox properties and radical anions of fluorinated 2,1,3-benzothia(selena)diazoles and related compounds / N.V. VAsilieva, I.G. Irtegova,

N.P. Gritsan, A.V. Lonchakov, A.Yu. Makarov, L.A. Shundrin, A.V. Zibarev // Journal of Physical Organic Chemistry. - 2010. – V. 23. – P. 536 – 543.

178. Organic Redox Systems: Synthesis, Properties, and Applications / T. Nishinaga (ed.). - New Jersey: John Wiley & Son, 2016. – 596 p.

179. Shundrin, L.A. Electrochemical properties and radical anions of carbocyclefluorinated quinoxalines and their substituted derivatives / L.A. Shundrin, I.G. Irtegova, N.V. Vasilieva, P.A. Avrorov, N.Yu. Selikhova, A.G. Makarov, A.Yu. Makarov, Yu.G. Slizhov, A.V. Zibarev // J. Phys. Org. Chem. – 2016. – V.30. – e3667.

180. PASS Online [Электронный ресурс]. 2011 – 2018. URL: http://www.pharmaexpert.ru/passonline/ (дата обращение: 12.08.14).

181. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. – М.: Мир, 1976. – 542 с.

182. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // Acta Crystallogr. A. – 2008. – V. 64. – P. 112 – 122.

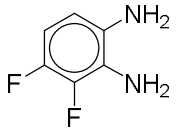
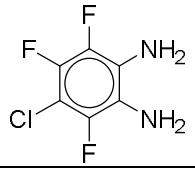
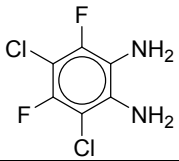
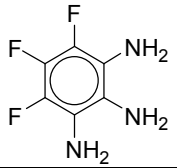
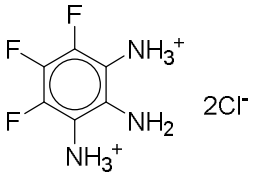
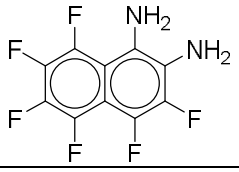
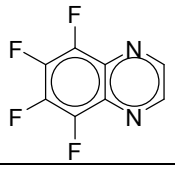
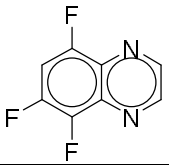
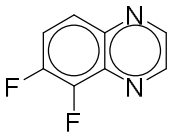
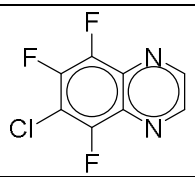
183. SADABS, Area Detector Scaling and Absorption Correction, version 2008/1 (Computer Software), Bruker AXS, Madison, WI, USA, 2008.

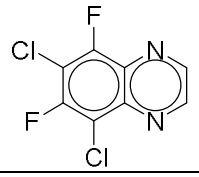
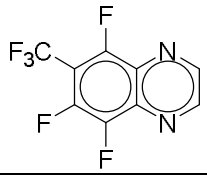
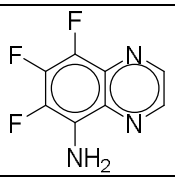
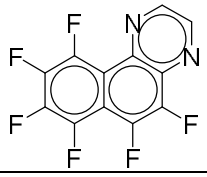
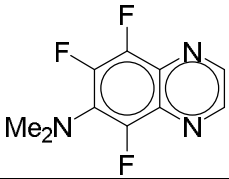
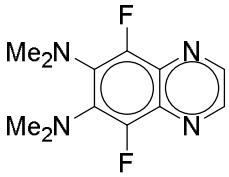
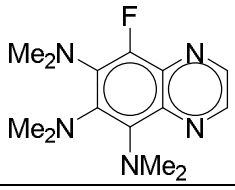
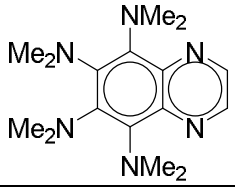
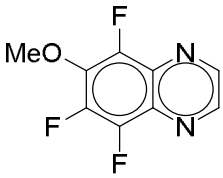
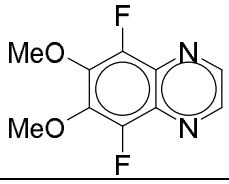
184. Spek, A.L. PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Version 10M / A.L. Spek. – Utrecht: Utrecht University, 2003. URL: http://www.cryst.chem.uu.nl/platon/pl000000.html (дата обращения: 01.02.18).

185. Spek, A.L. Single-crystal structure validation with the program PLATON / A.L. Spek // J. Appl. Crystallogr. – 2003. – V.36. – P. 7 – 13.

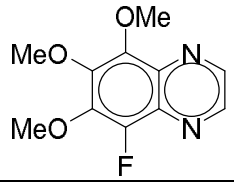
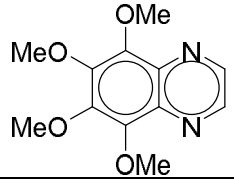
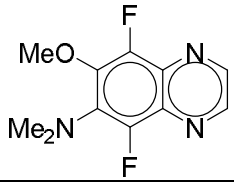
186. Macrae, C.F. Mercury: visualization and analysis of crystal structures / C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCane, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Stree // J. Appl. Crystallogr. – 2006. – V. 39. – P. 453 – 457.

Приложение А – Список синтезированных соединений

№	Структурная формула	Название
77a		1,2-диамино-3,4-дифторбензол
77b		1,2-диамино-3,4,6-трифтор-5-хлорбензол
77c		1,2-диамино-3,5-дифтор-4,6-дихлорбензол
77d		1,2,3-триамино-4,5,6-трифторбензол
77d* 2HCl		1,2,3-триамино-4,5,6-трифторбензол-1,3-дигидрохлорид
79		1,2-диамино-3,4,5,6,7,8-гексафторнафталин
4k		5,6,7,8-тетрафторхиноксалин
80a		5,6,8-трифторхиноксалин
80b		5,6-дифторхиноксалин
80c		5,6,8-трифтор-7-хлорхиноксалин

80d		5,7-дифтор-6,8-дихлорхиноксалин
80e		5,6,8-трифтор-7-(трифторметил)хиноксалин
80f		5-амино-6,7,8-трифторхиноксалин
80g		5,6,7,8,9,10-гексафтор-1,4-фенантролин
81a		6-диметиламино-5,7,8-трифторхиноксалин
81b		6,7-бис(диметиламино)-5,8-дифторхиноксалин
81c		5,6,7-трис(диметиламино)-8-фторхиноксалин
81d†		5,6,7,8-тетракис(диметиламино)хиноксалин
81e		6-метокси-5,7,8-трифтохиноксалин
81f		6,7-диметокси-5,8-дифторхиноксалин

† не выделен

81g		5,6,7-триметокси-8-фторхиноксалин
81h		5,6,7,8-тетраметоксихиноксалин
81i		6-диметиламино-7-метокси-5,8-дифторхиноксалин

Приложение Б – Параметры кристаллов и условия рентгеноструктурного эксперимента

Таблица Б.1 - Кристаллографические данные 1,2,3-триамино-4,5,6-трифторбензол-1,3-дигидрохлорида

Compound	**77d** 2HCl
Empirical formula	$(C_6H_8F_3N_3)^{2+}$, $2(Cl^{1-})$
Formula weight	250.05
Temperature K	200(2)
Wavelength Å	0.71073
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Cmcm
Unit cell dimensions *a* Å	15.9951(7)
b Å	9.5821(4)
c Å	6.1102(2)
α °	90
β °	90
γ °	90
Volume $Å^3$	936.49(6)
Z	4
Density (calcd.) $Mg.m^{-3}$	1.774
Abs. coefficient mm^{-1}	0.702
F(000)	504
Crystal size mm^3	0.30 x 0.34 x 0.58
Θ range for data collection °	2.5 – 30.5
Index ranges	$-13 \leq h \leq 22$, $-13 \leq k \leq 13$, $-7 \leq l \leq 8$

Reflections collected	3874
Independent reflections	800 R(int) = 0.029
Completeness to θ %	99.5
Data / restraints / parameters	800 / 2 / 57
Goodness-of-fit on F^2	1.22
Final R indices $I > 2\sigma(I)$	R_1 = 0.0262, wR_2 = 0.0665
Final R indices (all data)	R_1 = 0.0269, wR_2 = 0.0671
Largest diff. peak / hole e.Å^{-3}	0.45, -0.66

Таблица Б.2 - Кристаллографические данные полифторированных хиноксалинов **4k, 80a, 80c, 80f, 80g**

Compound	**4j**	**80a**	**80c**
Empirical formula	$C_8H_2F_4N_2$	$C_8H_3F_3N_2$	$C_8H_2ClF_3N_2$
Formula weight	202.12	184.12	218.57
Temperature K	200(2)	200(2)	200(2)
Wavelength Å	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system	Monoclinic	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$	$Pca2_1$	$P2_1$
Unit cell dimensions *a* Å	7.7071(6)	16.5638(7)	8.7031(5)
b Å	5.3230(3)	3.7959(1)	5.0922(3)
c Å	18.048(1)	11.0102(4)	9.8509(6)
α °	90	90	90
β °	99.969(3)	90	113.455(2)
γ °	90	90	90

Volume $Å^3$	729.25(8)	692.26(4)	400.50(4)
Z	4	4	2
Density (calcd.) $Mg.m^{-3}$	1.841	1.767	1.812
Abs. coefficient mm^{-1}	0.186	0.166	0.482
F(000)	400	368	216
Crystal size mm^3	0.1 x 0.4 x 0.9	0.40 x 0.60 x 0.80	0.02 x 0.50 x 0.80
Θ range for data collection	2.3 – 26.0	2.5 - 26.0	2.5 - 25.0
Index ranges	$-9 \leq h \leq 8$, $-6 \leq k \leq 6$, $-16 \leq l \leq 22$	$-20 \leq h \leq 20$, $-4 \leq k \leq 4$, $-13 \leq l \leq 13$	$-10 \leq h \leq 10$, $-6 \leq k \leq 6$, $-11 \leq l \leq 11$
Reflections collected	3502	6960	5360
Independent reflections	1404 R(int) = 0.040	1341 R(int)= 0.047	1400 R(int) = 0.020
Completeness to θ %	98.0 ($\theta \leq 50^o$)	99.3	99.6
Data / restraints / parameters	1404 / 0 / 127	1341 / 1 / 119	1400 / 0 / 146
Goodness-of-fit on F^2	1.06	1.08	0.98
Final R indices $I > 2\sigma(I)$	R_1 = 0.0369, wR_2 = 0.1002	R_1 = 0.0260, wR_2 = 0.0691	R_1 = 0.0235, wR_2 = 0.0574
Final R indices (all data)	R_1 = 0.0415, wR_2 = 0.1050	R_1 = 0.0268, wR_2 = 0.0704	R_1 = 0.0277, wR_2 = 0.0600
Largest diff. peak / hole $e.Å^{-3}$	0.19/ -0.26	0.22 / -0.14	0.12 / -0.15

Compound	**80f**	**80g**
Empirical formula	$C_8H_4F_3N_3$	$C_{12}H_2F_6N_2$

Formula weight	199.14	288.16
Temperature K	200(2)	200(2)
Wavelength Å	0.71073	0.71073
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	$P2_1/c$	$P2_1/c$
Unit cell dimensions *a* Å	3.7765(2)	14.6434(8)
b Å	14.261(1)	5.0195(2)
c Å	13.970(1)	13.6834(8)
α °	90	90
β °	95.460(3)	90.411(2)
γ °	90	90
Volume $Å^3$	748.9(1)	1005.74(9)
Z	4	4
Density (calcd.) $Mg.m^{-3}$	1.766	1.903
Abs. coefficient mm^{-1}	0.164	0.194
F(000)	400	568
Crystal size mm^3	0.06 x 0.06 x 0.90	0.06 x 0.2 x 0.9
Θ range for data collection °	2.9 – 26.0	1.4 – 30.7
Index ranges	$-4 \leq h \leq 4$, $-17 \leq k \leq 17$, $-17 \leq l \leq 17$	$-19 \leq h \leq 20$, $-6 \leq k \leq 7$, $-19 \leq l \leq 19$
Reflections collected	12394	19615
Independent reflections	1480 R(int) = 0.045	2823 R(int) = 0.050
Completeness to θ %	99.5	100.0 ($\theta \leq 50^o$)
Data / restraints / parameters	1480/ 3 / 133	2823 / 0 / 181
Goodness-of-fit on F^2	1.11	1.05
Final R indices $I > 2\sigma(I)$	R_1 = 0.0587, wR_2 = 0.1587	R_1 = 0.0415, wR_2 = 0.1261

Final R indices (all data)	R_1 = 0.0677, wR_2 = 0.1650	R_1 = 0.0685, wR_2 = 0.1573
Largest diff. peak / hole e.Å^{-3}	0.51/ -0.28	0.38, -0.26

Таблица Б.3 - Кристаллографические данные полифторированных хиноксалинов 81c, 81b (два полиморфа) и 81g

Compound	**81b(I)**	**81b(II)**
Empirical formula	$C_{12}H_{14}F_2N_4$	$C_{12}H_{14}F_2N_4$
Formula weight	252.27	252.27
Temperature K	200(2)	296(2)
Wavelength Å	0.71073	0.71073
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	$P2_1$	$P2_1$
Unit cell dimensions *a* Å	16.4672(5)	10.5817(4)
b Å	8.9494(2)	9.0652(3)
c Å	17.3540(6)	13.3000(5)
α ^{o}	90.00	90.00
β ^{o}	104.007(1)	92.810(2)
γ ^{o}	90.00	90.00
Volume Å^3	2481.4(1)	1274.27(8)
Z	8	4
Density (calcd.) Mg.m^{-3}	1.350	1.315
Abs. coefficient mm^{-1}	0.106	0.103

F(000)	1056	528
Crystal size mm^3	0.15 × 0.45 × 0.90	0.40 × 0.60 × 0.60
Θ range for data collection °	1.2 – 27.6	1.53 – 25.7
Index ranges	$-21 \leq h \leq 21$, $-11 \leq k \leq 11$, $-22 \leq l \leq 22$	$-12 \leq h \leq 12$, $-11 \leq k \leq 11$, $-16 \leq l \leq 15$
Reflections collected	43617	20983
Independent reflections	10937R(int) = 0.049	4811 R(int) = 0.027
Completeness to θ %	98.7	99.9
Data / restraints / parameters	10937 / 0 / 665	4811 / 9 / 367
Goodness-of-fit on F^2	1.03	1.05
Final R indices $I > 2\sigma(I)$	$R_1 = 0.0409$, $wR_2 = 0.1076$	$R_1 = 0.0421$, $wR_2 = 0.1214$
Final R indices (all data)	$R_1 = 0.0552$, $wR_2 = 0.1233$	$R_1 = 0.0575$, $wR_2 = 0.1435$
Largest diff. peak /hole e.$Å^{-3}$	0.21 / –0.22	0.18 / –0.14

Compound	**81c**	**81g**
Empirical formula	$C_{14}H_{20}FN_5$	$C_{11}H_{11}FN_2O_3$
Formula weight	277.35	238.22
Temperature K	296(2)	296(2)
Wavelength Å	0.71073	0.71073
Crystal system	Orthorhombic	Orthorhombic
Space group	$Pna2_1$	Fdd2
Unit cell dimensions *a* Å	11.1022(4)	32.233(5)

b Å	15.8770(7)	33.721(4)
c Å	8.4820(3)	3.9495(5)
α °	90.00	90.00
β °	90.00	90.00
γ °	90.00	90.00
Volume $Å^3$	1495.1(1)	4292.7(10)
Z	4	16
Density (calcd.) $Mg.m^{-3}$	1.232	1.474
Abs. coefficient mm^{-1}	0.086	0.120
F(000)	592	1984
Crystal size mm^3	0.20 × 0.40 × 0.40	0.80 × 0.06 × 0.06
Θ range for data collection °	2.24 – 26.0	1.8 – 25.1
Index ranges	$-13 \leq h \leq 13$, $-19 \leq k \leq 19$, $-10 \leq l \leq 10$	$-38 \leq h \leq 37$, $-40 \leq k \leq 40$, $-4 \leq l \leq 4$
Reflections collected	16319	10700
Independent reflections	2923 R(int) = 0.046	1912 R(int) = 0.045
Completeness to θ %	99.7	99.9
Data / restraints / parameters	2923 / 1 / 187	1912 / 1 / 157
Goodness-of-fit on F^2	1.03	1.13
Final R indices $I > 2\sigma(I)$	$R_1 = 0.0349$, $wR_2 = 0.0934$	$R_1 = 0.0429$, $wR_2 = 0.1238$
Final R indices (all data)	$R_1 = 0.0402$, $wR_2 = 0.0987$	$R_1 = 0.0601$, $wR_2 = 0.1464$
Largest diff. peak /hole $e.Å^{-3}$	0.17 / –0.17	0.18 / –0.18