

На правах рукописи

Сколяпова Александрина Дмитриевна

**СИНТЕЗ ФТОРИРОВАННЫХ ПО БЕНЗОЛЬНОМУ КОЛЬЦУ
АМИНОХИНОЛИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Новосибирск -2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент
Селиванова Галина Аркадьевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Васильев Александр Викторович,
директор института химической переработки биомассы
дерева и техносферной безопасности
Санкт-Петербургского государственного
лесотехнического университета

доктор химических наук, профессор
Баграт Арменович Шаинян,
заведующий лабораторией элементоорганических
соединений ФГБУН Иркутского института химии им.
А.Е. Фаворского СО РАН

Ведущая организация: ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я.
Постовского УрО РАН

Защита состоится «5» октября 2018 г. в 9³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 на базе ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по адресу: 630090, Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук и на сайте <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/obrazovanie-v-niokh-soran-2/dissertatsionnyj-sovet/dissertatsii-i-avtoreferaty>. Текст автореферата также размещён на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу <http://vak.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

д.х.н.

Лузина Ольга Анатольевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Фторированные хинолины привлекают внимание исследователей, как предшественники в синтезе различных биологически активных соединений. Наличие атомов фтора, помимо его возможного специфического влияния на биоактивность, открывает широкие перспективы для функционализации хинолинового фрагмента реакциями нуклеофильного замещения. Присутствие аминогруппы во фторированном хинолиновом остове позволяет легко вводить его в структуру более сложных молекул и оставляет возможность для гетероциклизации и азосочетания. В свою очередь введение модифицированной аминогруппы позволяет объединять хинолиновый фрагмент с различными фармакофорными блоками. Авторы абсолютного большинства статей и патентов последнего десятилетия, рассмотренных в литературном обзоре диссертации, используют фторированные аминохинолины для получения фармакологически активных веществ. Современные исследования ориентированы на установление связи структура-активность, и выявление структурных особенностей фторированных аминохинолинов, улучшающих свойства лекарственных средств. В зависимости от положения атомов фтора и аминогруппы в хинолиновом остове задача получения аминохинолинов заданного строения становится нетривиальной и требует индивидуального подхода и в связи с вышесказанным является актуальной задачей.

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

Присутствие нескольких атомов фтора в хинолиновом остове делает существенно более легкой и потенциально более разнообразной функционализацию хинолинов. Основой одного из общих подходов к ее решению является использование наиболее характерного свойства этих соединений – легкости взаимодействия с нуклеофильными реагентами. При действии аммиака на перфторированный хинолин замещаются атомы фтора в положениях 2 и 4. При действии азотцентрированных незаряженных нуклеофилов на полифторированные по бензольному кольцу хинолины замещаются атомы фтора в бензольном кольце, в случае же заряженных азотцентрированных нуклеофилов, помимо

замещения атома фтора в бензольном фрагменте обнаружено присоединение нуклеофила по пиридиновому фрагменту.

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

Превращения 2-хлорхинолинов, содержащих более одного атома фтора в бензольном кольце, ранее не изучали. При действии азотцентрированных нуклеофилов можно ожидать как замещения атомов фтора в бензольном фрагменте, так и замещение атома хлора в пиридиновом фрагменте.

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

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

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

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

Методология и методы исследования. Для достижения поставленных задач использовалась отработанная методология, включающая систематическое исследование

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

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

Впервые изучены превращения четырнадцати ди- и полифторированных по бензольному кольцу хинолинов и 2-хлорхинолинов при действии нитрующих систем. Установлено, что образуются 5-нитро и/или 8-нитропродукты, если исходный хинолин не имеет заместителей в этих положениях. Параллельно происходит окисление исходных соединений до хинолиновой кислоты и пиридиндикарбонового ангидрида. Также зафиксировано замещение фтора в *орто*-положении к нитрогруппе, с образованием гидроксинитрохинолинов, доля которых с увеличением времени реакции возрастает.

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

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

Установлено, что при действии нитрующих систем на полифторированные по бензольному кольцу хинолины и 2-хлорхинолины образуются 5-нитро и/или 8-нитропродукты, если исходный хинолин не имеет заместителей в эти положениях. Гидроксинитрохинолины образуются в результате замещения фтора в *орто*-положении к нитрогруппе в продуктах нитрования.

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

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

Степень достоверности результатов и апробация работы. Структура всех новых соединений достоверно установлена спектральными методами (ЯМР, ИК, УФ), методами масс-спектрометрии и элементного анализа, для ряда структур получены данные РСА. По теме диссертации опубликовано 2 статьи в рецензируемых международных журналах и тезисы 11 докладов на российских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 112 страницах машинописного текста, содержит 72 схемы, 6 рисунков, 10 таблиц. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения полученных результатов (Главы 2-4), экспериментальной части, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложения.

Личный вклад соискателя. Все эксперименты, хроматографическое разделение реакционных смесей, индивидуализация новых продуктов и получение монокристаллов для РСА, структурная идентификация продуктов с использованием спектральных данных осуществлены соискателем. Помимо экспериментальной работы проведено изучение оригинальной литературы и оформлен обзор способов получения фторированных аминохинолинов. Квантово-химические расчёты выполнены соискателем в сотрудничестве с Т.Ф. Богдановой Л.Н. Щеголевой.

Основное содержание работы

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

1. Синтез фторированных по бензольному кольцу хинолинов и 2-хлорхинолинов

Исходными базовыми соединениями в синтезе полифторированных по бензольному кольцу хинолинов и 2-хлорхинолинов являются фторированные анилины, с незамещенным *орто*-положением по отношению к аминогруппе. Известные ранее 2,3,4,5-тетрафтор- (5), 2,4,5-трифтор- (7) и 2,3,5-трифтор- (12) анилины получены по литературным методикам из пентафторбензола и перфтортолуола (схема 1). 3,5-Дифтор-4-хлоранилин (15) и 3,5-дифторанилин (17) получены по методикам ранее для их синтеза не используемым: чередованием аминирования и восстановления исходя из симтрифтортрихлорбензола (13) (схема 2).

Схема 1

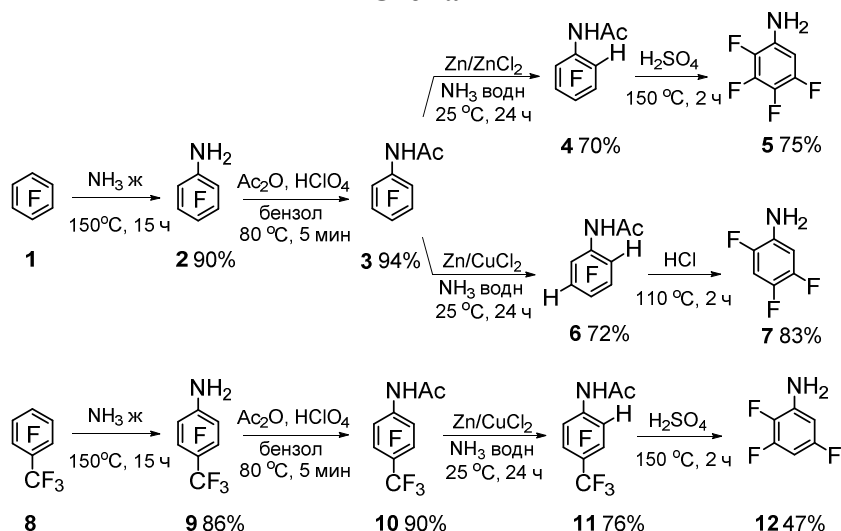
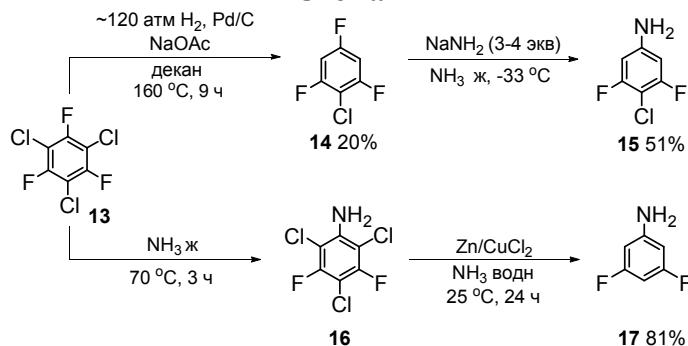


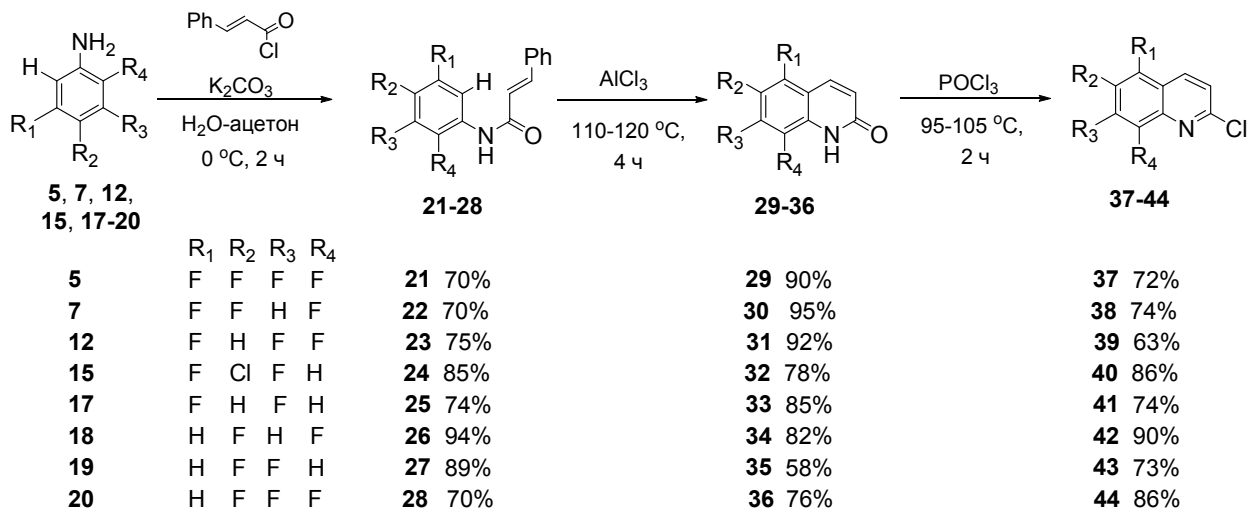
Схема 2



Полученные анилины и коммерчески доступные 2,4-дифторанилин (**18**), 3,4-дифторанилин (**19**) и 2,3,4-трифторанилин (**20**) вводили в дальнейшие превращения.

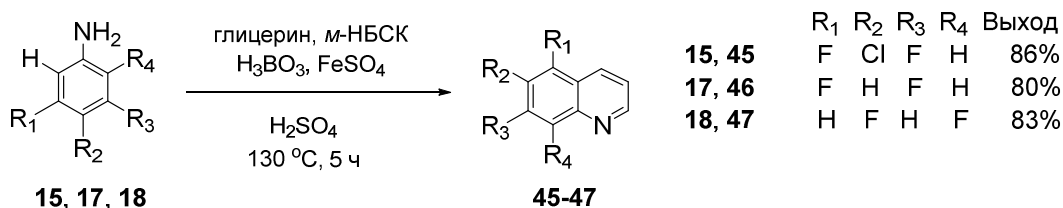
Методика синтеза фторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов включала три стадии: действием хлорангидрида коричной кислоты анилины переводили в анилиды, которые действием хлористого алюминия превращали в хинолоны, из которых реакцией с хлорокисью фосфора получали хинолины **37-44** (схема 3).

Схема 3



Хинолины **45-47** получали из анилинов **15**, **17** и **18** по реакции Скраупа (схема 4).

Схема 4

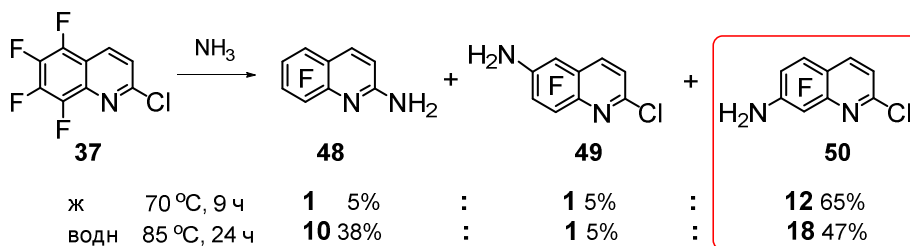


2. Взаимодействие фторированных 2-хлорхинолинов с аммиаком

Фторированные по бензольному фрагменту 2-хлорхинолины не реагируют с жидким аммиаком при $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$ при атмосферном давлении и в автоклаве при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, поэтому аммонолиз проводили в автоклаве при нагревании. При аммонолизе водным аммиаком использовали более жесткие условия реакции, чем в жидком аммиаке – диполярном апротонном растворителе, поскольку молекулы аммиака в водном растворе частично находятся в состоянии сопряженной кислоты NH_4^+ и их нуклеофильность ниже. Продукты аммонолиза выделяли методом препаративной ТСХ.

Нагревание тетрафтор-2-хлорхинолина (**37**) с жидким аммиаком приводит к 2-амино-5,6,7,8-тетрафторхинолину **48** и изомерным 6-амино- (**49**) и 7-амино- (**50**) трифтор-2-хлорхинолинам в соотношении 1:1:12 (схема 5) (Таблица 1, № 1).

Схема 5



Наблюдаемое преобладание аминодифторирования над аминодехлорированием, характеризуемое величиной $\Omega \approx 0.1$ (где Ω – мольное соотношение продукта аминодехлорирования к продуктам аминодифторирования), свидетельствует о более сильном активирующем эффекте четырех атомов фтора по сравнению с азотом гетероцикла. Наблюдаемая региоселективность определяется, с одной стороны, влиянием атомов F-5 и F-8 дезактивирующим друг друга и в тоже время активирующим атомы F-6 и F-7, а с другой, отрицательным мезомерным эффектом N гетероцикла. При взаимодействии **37** с водным аммиаком помимо аминохинолинов **48-50**, обнаружен продукт дизамещения – 2,7-диамино-5,6,8-трифторхинолин (**51**) (Таблица 1, № 2), содержание которого значительно возрастает при аммонолизе при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Таблица 1, № 3). Доля аминодехлорирования значительно возрастает от $\Omega = 0.1$ в жидком аммиаке до 0.5 в водном аммиаке.

Трифторхинолины **38** и **39** в жидком аммиаке дают в качестве основных – 2-амино-5,6,8-трифторхинолин (**52**) и 2-амино-5,7,8-трифторхинолин (**54**) соответственно (№ 4 и 5, схема 6). Продукты аминдефторирования - 6-аминохинолин **53** и 7-аминохинолин **55** образуются в минорных количествах ($\Omega \approx 49.0$ и 11.2 соответственно). В водном аммиаке помимо продуктов **52-55** зафиксированы 2,7-диамино-5,8-дифторхинолин (**56**) и продукты замещения атома хлора на гидроксигруппу – хинолин-2-оны **30** и **31** (Таблица 1, № 7).

Схема 6

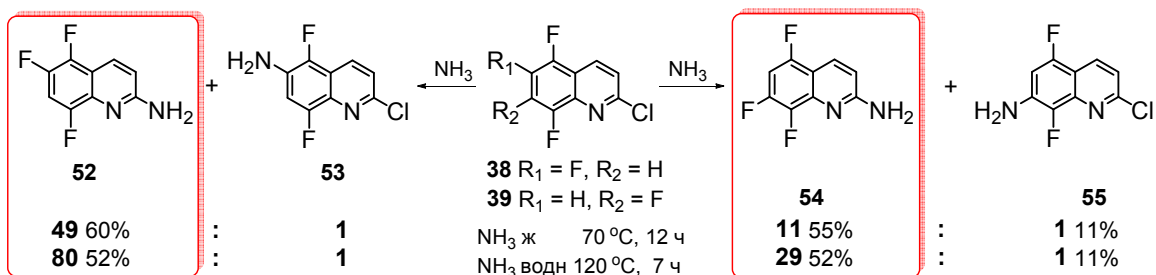


Таблица 1. Условия и результаты реакции полифторированных 2-хлорхинолинов **37-43** с жидким и водным аммиаком

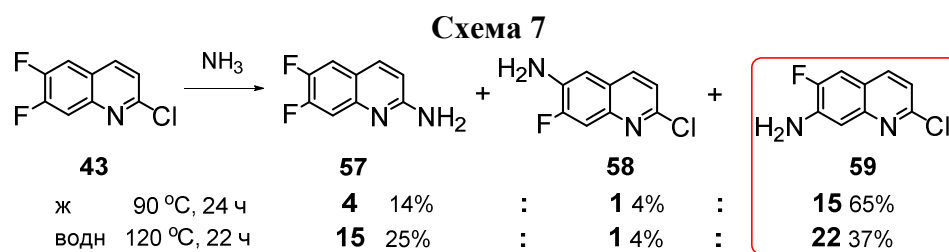
№	Q	NH ₃ ^a	T, °C	Время, ч	Продукты ^b	Содержание продуктов в смеси, молярные %, по данным ¹⁹ F ЯМР и ГХ-МС	Ω^c
1	37	ж	70	9	48 , 5% 49 , 5% 50 , 65%	48 (7), 49 (8), 50 (85)	≈ 0.1
2	37	в	85	24	48 , 38% 49 , 5% 50 , 47%	37 (10), 48 (30), 49 (3), 50 (55), 51 (2)	0.5
3	37	в	100	3	48 , 23% 49 , 14% 50 , 33%	48 (25), 49 (8), 50 (41), 51 (26)	
4	38	ж	70	12	52 , 60%	52 (98), 53 (2)	49.0
5	39	ж	70	12	54 55% 55 , 11%	39 (2), 54 (90), 55 (8)	11.2
6	38	в	120	7	52 , 52%	253 (8), 52 (80), 53 (1), 30 (11)	80.0
7	39	в	120	7	54 , 52%	54 (87), 55 (3), 31 (4), 56 (6)	29.0
8	43	ж	90	24	57 , 14% 58 , 4% 59 , 65%	43 (2), 57 (19), 58 (5), 59 (74)	≈ 0.2
9	43	в	120	22	57 , 25% 58 , 4% 59 , 37%	43 (23), 57 (30), 58 (2) 59 (44), 35 (1)	≈ 0.7
10	41	ж	70	24	60 , 49% 61 , 11% 62 , 3%	41 (2), 60 (73), 61 (20), 62 (5)	2.9
11	41	в	120	10	60 , 38% 61 , 3% 62	41 (10), 60 (80), 61 (5), 62 (5)	8.0
12	40	ж	70	12	63 , 7% 64 , 53% 65 , 11%	63 (11), 64 (75), 65 (14)	≈ 0.1
13	40	в	100	1		40 (71), 63 (11), 64 (13), 65 (5)	0.6
14	40	в	100	5		40 (13), 63 (27), 64 (34), 65 (13), 66 (10), 67 (3)	
15	42	ж	90	28	68 , 20% 69 , 59%	42 (2), 68 (24), 69 (74)	≈ 0.3
16	42	ж	150	24		68 (33), 69 (63), 70 (4)	0.5
17	42	в	150	10		68 (55), 69 (17), 70 (6), 34 (22)	3.2

^a ж – аммонолиз жидким аммиаком, в – аммонолиз водным аммиаком (32%).

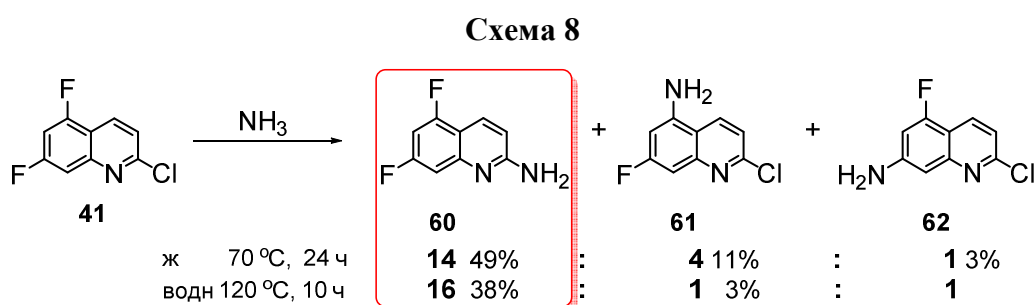
^b Препаративный выход полученный с помощью ТСХ.

^c Молярное отношение продукта аминдефторирования к продуктам аминдефторирования.

Аммонолиз трифторхинолинов **38** и **39** жидким аммиаком осуществляется несколько труднее, чем тетрафторхинолина **37**, но значительно легче, чем дифторхинолина **43**, в случае которого преобладает аминодефторирование. Хинолин **43** с жидким аммиаком дает 2-амино- **57**, 6-амино- **58** и 7-амино- **59** хинолины в соотношении 4:1:15 (схема 7), что соответствует $\Omega = 0.2$ (Таблица 1, № 8). Для преобладания аминодефторирования достаточно двух взаимно *орто*-расположенных атомов F-6 и F-7, присутствие же взаимно *пара*-расположенных атомов F-5 и F-8 активирующих молекулу к нуклеофильному замещению не влияет на направление реакции. Выдерживание хинолина **43** с водным аммиаком при 120 °С приводит при неполной конверсии исходного субстрата (77%) к образованию аминохинолинов **57-59** с соотношением $\Omega \approx 0.7$ и хинолин-2-она **35** в следовом количестве (Таблица 5, № 9).

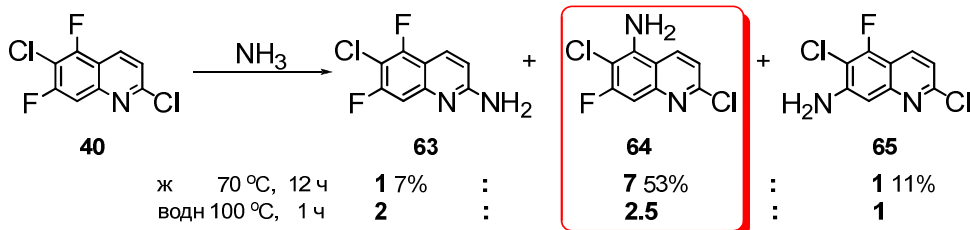


5,7-Дифторхинолин **41** в жидком аммиаке дает 2-аминохинолин **60** и 5-амино- (**61**) и 7-амино- (**62**) хинолины с соотношением 15:4:1 (Таблица 1, № 10, схема 8), то есть преимущественно осуществляется аминодехлорирование, определяемое индуктивным эффектом атома N гетероцикла. При аммонолизе водным аммиаком (Таблица 1, № 11) аминодехлорирование становится еще более преобладающим (в водном аммиаке $\Omega = 8.0$, в жидком аммиаке $\Omega = 2.9$).



Аммонолиз дифторхинолина **40** жидким аммиаком также приводит к трем продуктам: 2-амино- (**63**) и 5-амино- (**64**) и 7-амино- (**65**) хинолинам в соотношении 1:7:1 соответственно, $\Omega = 0.1$ (Таблица 1, № 12, схема 9), но с преобладанием продуктов аминодефторирования. Следовательно, введение атома хлора в положение 6 приводит к заметной активации бензольного цикла в сравнении с его структурным аналогом **41** и позволяет вводить аминогруппу преимущественно в положение 5.

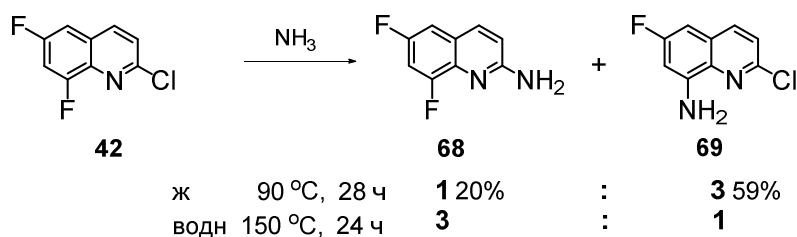
Схема 9



В водном аммиаке при 120 °С хинолин **40** с низкой конверсией приводит к аминохинолинам **63:64:65** с соотношением ~2:2.5:1 соответственно и $\Omega = 0.6$ (Таблица 1, № 13). При увеличении конверсии исходного субстрата за счет увеличения времени превращения (Таблица 1, № 14) наряду с хинолинами **63-64** образуются минорные 2,5-диамино- (**66**) и 2,7-диамино- (**67**) хинолины.

Дифторхинолин **42** также, как и хинолин **41**, содержит взаимно *мета*-ориентированные атомы фтора, однако аммонолиз **42** жидким аммиаком при 90 °С приводит к 2-амино-6,8-дифторхинолину (**68**) и 8-амино-6-фтор-2-хлорхинолину (**69**) с преобладанием последнего ($\Omega = 0.3$) (Таблица 1, № 15, схема 10). Аммонолиз субстрата **42** при 150 °С, т.е. при температуре выше критической для аммиака ($T_{crit} \approx 132$ °С), также приводит в качестве основного к хинолину **69** (Таблица 1, № 16), в следовых количествах обнаружен 2,8-диамино-6-фторхинолин (**70**). Таким образом, повышение температуры реакции выше критической не приводит к смене направления аммонолиза, но влияет на соотношение продуктов.

Схема 10



При аммонолизе хинолина **42** в водном аммиаке при 150 °С основным продуктом становится 2-аминохинолин **68** (Таблица 1, № 17). В заметном количестве обнаружен хинолин-2-он **34**.

Таким образом, ориентация аминодегалогенирования фторированных 2-хлорхинолинов **37-41** и **43** в водном аммиаке, подобна таковой, обнаруженной ранее при взаимодействии этих субстратов с жидким аммиаком. При проведении реакции в водном аммиаке возрастает доля продуктов замещения атома хлора по сравнению с превращениями в жидком аммиаке, в случае же хинолина **42** аминодехлорирование становится доминирующим. К возможным причинам увеличения доли аминодехлорирования в водном аммиаке можно отнести катализ данной реакции под

воздействием металлических стенок автоклава или специфическое взаимодействие субстрата с растворителем (протонирование гетероциклического азота) или совокупность этих факторов. Образование диаминохинолинов **51**, **56**, **66**, **67**, **70** объясняется более высокой температурой используемой при аммонолизе в водном аммиаке по сравнению с жидким аммиаком.

3. Квантовохимические расчеты реакций фторированных 2-хлорхинолинов с аммиаком

С целью интерпретации экспериментально наблюдаемых закономерностей нуклеофильного замещения атомов галогенов аминогруппой во фторированных 2-хлорхинолинах проведены квантовохимические расчеты соответствующих реакционных путей их превращений и переходных состояний для всех галогензамещенных положений хинолинового остова соединений **37-43**, а также для хинолинов **44**, 5,6-дифтор- (**71**), 5,8-дифтор- (**72**) 7,8-дифтор- (**73**), 5,6,7-трифтор- (**74**) 2-хлорхинолинов, превращения которых не изучались. Рассчитанные с функционалом CAMB3LYP значения энергий активации, определенные как разница полных энергий стационарных структур – переходного состояния и предреакционного комплекса, приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Рассчитанные энергии активации (ккал/моль) для реакций хинолинов **37-44** и **71-73** с аммиаком (C-PCM H₂O/CAMB3LYP/6-31+G(d) GAMESS US).

Хинолин	Положение хинолинового остова					Основной продукт	
	2	5	6	7	8	расчет	факт
37	22.3	23.5	24.2	20.5	25.5	7	7
38	23.1	27.2	26.8		25.9	2	2
39	21.9	26.8		23.2	27.9	2	2
40	22.4	22.0	34.0	23.1		5	5
41	23.2	24.4		25.3		2	2
42	25.8		28.8		24.0	8	2
43	25.1		28.5	24.7		7	7
44	23.5		26.5	22.6	23.8	7	
71	24.7	26.4	29.2			2	
72	23.3	28.9			28.8	2	
73	23.6			25.5	26.2	2	
74	23.4	23.3	26.3	22.7		7	

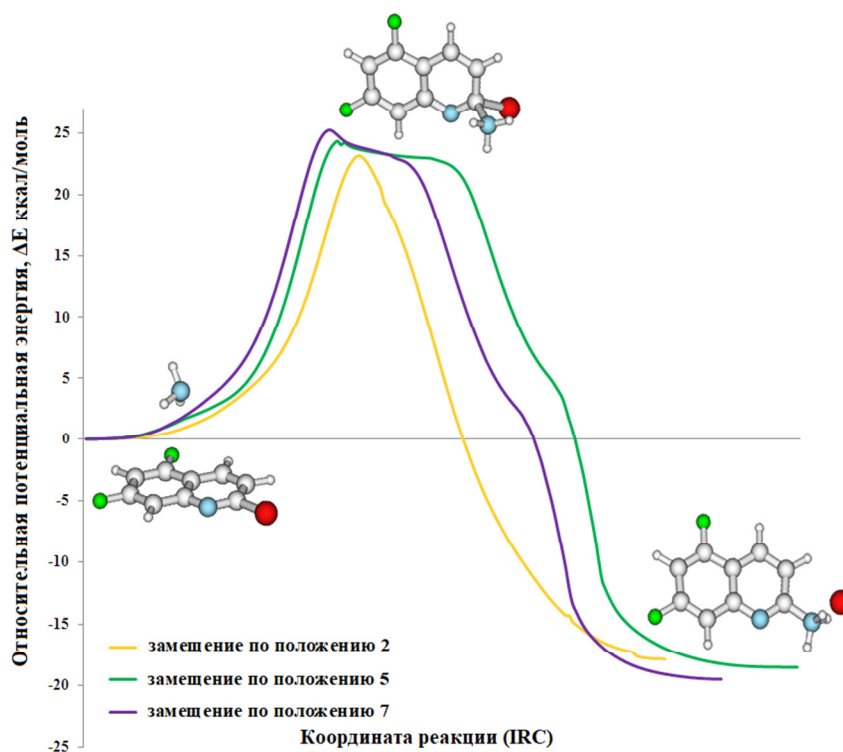


Рисунок 1. Сечение поверхности потенциальной энергии вдоль координаты реакции хинолина **41** с водным аммиаком. Приведены стационарные структуры для замещения по положению 2 (C-PCM/CAMB3LYP/6-31+G(d) GAMESS US).

На рисунке 1 в качестве характерного примера приведено сечение поверхности потенциальной энергии (ППЭ) реакции хинолина **41** с аммиаком по данным DFT расчетов в полярной среде реакции осуществляются как одностадийный процесс. Для **41** замещение по положению 2 является кинетически предпочтительным (наименьшая высота активационного барьера) в сравнении с замещениями по другим положениям, что согласуется с экспериментом.

Как было показано в химическом эксперименте, при переходе от жидкого аммиака к водному аммиаку доля продуктов замещения атомов хлора по положению 2 для всех соединений возрастает (см. выше), а в случае хинолина **42** наблюдается изменение преимущественного направления замещения. На примере хинолина **42** рассмотрели влияние полярности растворителя, варьируя диэлектрическую проницаемость среды (ϵ) (Таблица 3). Выявлено, что чем меньше ϵ , тем ниже барьер активации для замещения по положению 8 и меньше разница барьеров для замещения по положениям 2 и 8. Полученная в расчетах тенденция согласуется с наблюдаемой в химических экспериментах.

Таблица 3. Рассчитанные энергии активации (ккал/моль) для реакций хинолина **42** с аммиаком с учетом диэлектрической проницаемости среды (C-PCM/B3LYP/6-31+G(d)).

Положение хинолинового остова			Основной продукт (расчет)	ε
2	6	8		
24.8	29.7	26.6	2	78 (вода)
24.9	30.1	25.6	2	21 (жидкий NH ₃ при -20 °C)
25.5	31.1	26.0	2	9 (жидкий NH ₃ при 120 °C)
31.0	39.6	30.6	8	1 (вакуум)

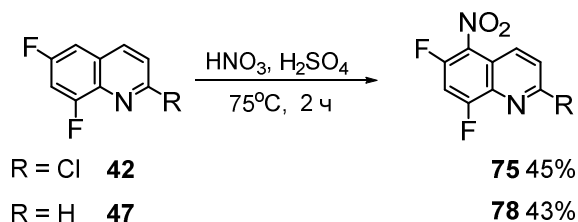
Результаты расчетов совпадают с наблюдаемым ростом реакционной способности фторированных хинолинов по отношению к нуклеофильному замещению по мере увеличения числа атомов фтора, действие которых сильнее всего проявляется для соседних положений цикла. Кроме того, расчеты воспроизводят найденные закономерности влияния взаимного расположения атомов фтора в бензольном фрагменте на направление реакции. Данный результат фундаментального характера дает основание ожидать, что прогнозируемая для хинолинов **44**, **71-74** региоселективность также совпадет с экспериментом.

4. Синтез фторированных нитрохинолинов и их последующее восстановление

4.1 Нитрование дифторхинолинов

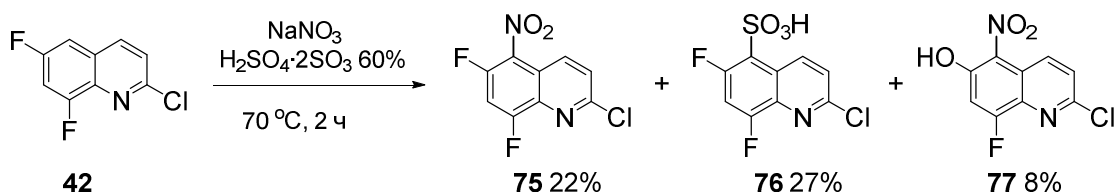
Другой подход к полифторированным по бензольному кольцу аминхинолинам включает восстановление нитрохинолинов. Подбор условий для изучения превращений полифторированных хинолинов и 2-хлорхинолинов с различными нитрующими системами осуществляли на дифторхинолине **42**. При действии нитрующей смеси при 20°C за 48 ч образуется 5-нитро-6,8-дифтор-2-хлорхинолин **75** с выходом 44% (Таблица 4, № 1). Увеличение температуры реакции позволяет сократить ее время до 2 ч (Таблица 4, № 2, схема 11). Использование NaNO₃ в качестве источника нитроний-катиона требует больших количеств серной кислоты, но позволяет получить продукт **75** практически в тех же условиях и с тем же выходом (Таблица 4, №3). При использовании в качестве нитрующего агента NO₂BF₃OH (смесь азотной кислоты и трехфтористого бора) в сульфолане в подобных условиях (Таблица 4, № 4) нитрохинолин **75** получили с выходом 52%.

Схема 11



Нитрование хинолина **42** действием NaNO_3 в 60% олеуме, приводит к продукту **75** с выходом 22% (Таблица 4, № 5). Обработка водной фракции из этого эксперимента с последующим разделением методом ТСХ позволила выделить 6,8-дифтор-2-хлорхинолин-5-сульфо кислоту (**76**) с выходом 27% и предположительно (на основании данных ^1H и ^{19}F ЯМР, ИК) 5-нитро-8-фтор-2-хлорхинолин-6-ол (**77**) с выходом 8% (схема 12). В независимом эксперименте действием олеума на хинолин **42** кислота **76** была получена с выходом 57%.

Схема 12



Таким образом, на примере хинолина **42** показано, что, во-первых, скорость нитрования значительно возрастает с увеличением температуры реакции (Таблица 4, ср. №№ 1 и 2), а, во-вторых, нитрующие системы: смесь HNO_3 и H_2SO_4 , NaNO_3 в H_2SO_4 и $\text{NO}_2\text{BF}_3\text{OH}$ в сульфолане – одинаково эффективны и позволяют получать нитропродукт **75** с выходом 45-52%. В дальнейших экспериментах в качестве нитрующего агента мы использовали нитрующую смесь.

Хинолин **47** реагирует с нитрующей смесью при 75°C в течение 2 ч подобно хинолину **42**, образуя 5-нитро-6,8-дифторхинолин (**78**) с выходом 42% (Таблица 4, № 6, схема 11).

Хинолин **41** под действием нитрующей смеси в тех же условиях дает 8-нитрохинолин (**79**) и 8-нитро-5-фтор-2-хлорхинолин-7-ол (**80**) в соотношении ~5:1 (Таблица 4, № 7, схема 13). При увеличении времени реакции до 20 ч (Таблица 4, № 8) выход реакционной смеси остается постоянным, но количество продукта **80** в смеси растет (**79:80** растет ~3:1).

Таблица 4. Условия и результаты нитрования дифторхинолинов **41-43**, **46**, **47**.

№	Q	Соотношение реагентов: Q:HNO ₃ :H ₂ SO ₄	T, °C	Время, ч	Продукт, препаративный выход	Продукт, выход по ^1H и ^{19}F ЯМР ^a
---	---	------------------------------------------------------------------------------	-------	----------	------------------------------	-------------------------------------------------------------------

1	42	1:6:15	20	48	75 , 44%	75 , 44%
2	42	1:6:15	70	2	75 , 45%	75 , 45%
3	42	Q:NaNO ₃ :H ₂ SO ₄ 1:6:30	80	2	75 , 46%	75 , 46%
4 ^b	42	Q:HNO ₃ (BF ₃) ^b 1:10	65	2	75 , 52%	75 , 52%
5	42	Q:HNO ₃ :H ₂ SO ₄ □2SO ₃ 1:6:30	70	2	75 , 22% 76 , 27% 77 , 8%	75 , 22% 76 , 40% 77 , 19%
6	47	1:6:15	75	2	78 , 42%	78 , 42%
7	41	1:6:15	75	2	79 , 54% 80 , 9%	79 , 58% 80 , 11%
8	41	1:6:15	75	20		79 , 46% 80 , 15% ^c
9	46	1:6:15	75	2		46 , 9%, 81 , 58% 82 , 10%
10	46	1:6:15	75	3	81 , 45%	81 , 45%
11	46	1:6:15	70	20		81 , 22% 82 , 15% ^c
12	43	1:6:15	75	2		43 , 50% 83 , 16% 84 , 34%
13	43	1:15:38	80	4		43 , 16% 83 , 10% 84 , 26%
14	43	1:25:63	80	4	83 , 8% 84 , 26%	43 , 18% 83 , 10% 84 , 27%
15	43	Q:HNO ₃ (BF ₃) ^b 1:6	75	3		43 , 34% 83 , 15% 84 , 21%

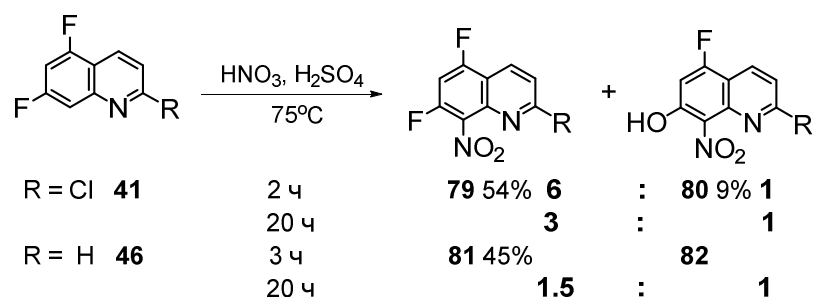
^a Выходы продуктов окисления по бензольному фрагменту не приводятся.

^b Растворитель – сульфолан.

^c И другие продукты замещения атома галогена на гидроксогруппу.

^d Продукт выделяли фильтрованием, а не экстракцией.

Схема 13

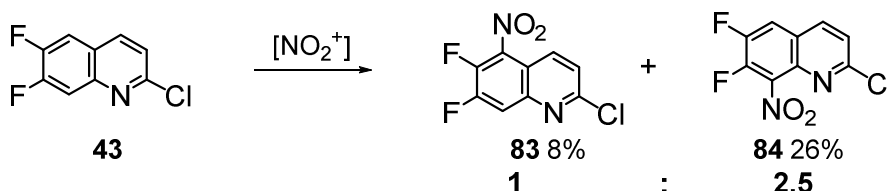


При нагревании хинолина **46**, не содержащего атома Cl в положении 2, с нитрующей смесью при 75 °С в течение 2 ч также образуются 8-нитрохинолин **81** и 8-нитро-5-фторхинолин-7-ол (**82**) в соотношении ~6:1, но конверсия исходного субстрата при этом не полная. (Таблица 4, № 9, схема 13). Увеличение времени реакции до 3 ч позволяет получить продукт **81** с выходом 45% (Таблица 4, № 10). Увеличение же времени реакции до 20 ч приводит к уменьшению содержания хинолина **81**, тогда как количество хинолин-7-ола **82** растет (**81**:**82** ~1.5:1) (Таблица 4, № 11).

Конверсия дифторхинолина **43** за 2 ч составила 50%, обнаружены изомеры 5-нитро- (**83**) и 8-нитро- (**84**) хинолины в соотношении ~ 1:2.5 (Таблица 4, № 12, схема 14). Использование

избытка нитрующей смеси не приводит к увеличению конверсии **43** (Таблица 4, стр. №№ 12–14). Увеличением времени реакции полной конверсии **43** достичь не удалось, кроме того, содержание **83** и **84** в реакционной смеси убывает, возможно, за счет образования гидроксипроизводных нитрохинолинов. При действии $\text{NO}_2\text{BF}_3\text{OH}$ конверсия **43** составила 52%, а продукты обнаружены в соотношении ~1:1.5 (Таблица 4, №15). При максимально достигнутой конверсии **1e** (~80%) **83** и **84** получены в индивидуальном виде.

Схема 14

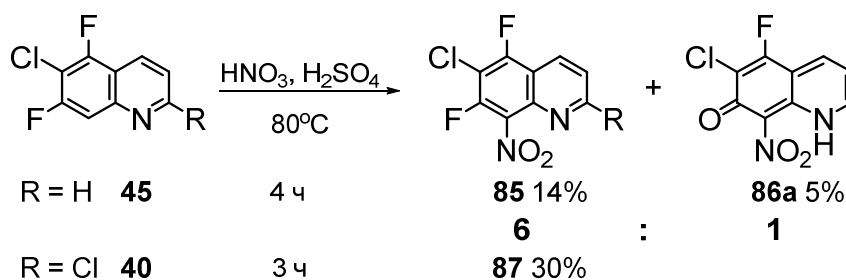


Таким образом, нитрующие системы, за исключением NaNO_3 в олеуме, демонстрируют одинаковую эффективность и позволяют получать моонитродифторхинолины. Нитрование дифторхинолинов **41-43**, **46**, и **47** действием изученных нитрующих систем позволяет получать 5-нитро- (**75**, **78**, **83**) и 8-нитро- (**79**, **81**, **84**) хинолины, если положения 5 и 8 в исходных хинолинах не содержат заместителей. В условиях получения целевых нитрохинолинов наблюдаем превращение их во фторсодержащие нитрохинолинолы, которые являются весьма интересными соединениями в плане дальнейших модификаций, в связи с этим разработка их способов получения может являться самостоятельной исследовательской задачей.

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

Нитрование хинолинов, содержащих более двух атомов галогенов в бензольном фрагменте требует больших количеств нитрующего агента ($\text{Q}:\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{SO}_4$ как 1:15:38). Взаимодействие хинолина **45**, содержащего в бензольном фрагменте, помимо двух атомов фтора, атом хлора, с нитрующей смесью при 80 °С в течение 4 ч приводит к 8-нитро-5,7-дифтор-6-хлорхинолину (**85**) и 8-нитро-5-фтор-6-хлорхинолин-7(1H)-ону (**86a**) в соотношении ~6:1 (Таблица 5, № 1, схема 15).

Схема 15



Согласно данным ЯМР вещество **86** в растворе существует в форме 8-нитро-5-фтор-6-хлорхинолин-7-ола (**86b**). А по данным рентгеноструктурного анализа кристаллической форма соответствует хинолин-7(1H)-ону **86a** (рисунок 2).

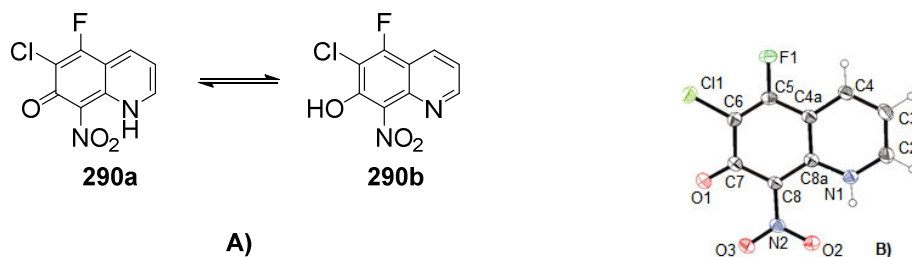


Рисунок 2. А) Таутомерные формы **86a** и **86b**. В) Молекулярная структура **86a** по данным РСА.

Таблица 5. Условия и результаты нитрования хинолинов **40**, **44** и **45**.

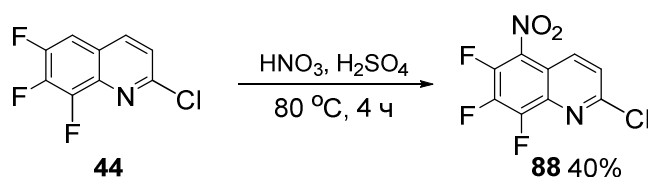
№	Q	T, °C	Время, ч	Продукт, препаративный выход	Продукт, выход по ^1H и ^{19}F ЯМР ^a
1	45	80	4	85 , 14% 86a , 5%	85 , 17% 86a , 3%
2	40	80	3	87 , 30%	87 , 30%
3	44	80	4	88 , 40%	88 , 40%

^a Выходы продуктов окисления по бензольному фрагменту не приводятся.

Хинолин **40**, содержащий атом хлора в пиридиновом фрагменте, под действием нитрующей смеси (Q:HNO₃:H₂SO₄ в соотношении 1:15:38) при 80 °C в течение 3 ч образует только 8-нитро-5,7-дифтор-2,6-дихлорхинолин (**87**) (Таблица 5, № 2, схема 15). Выход единственного продукта **87** составил 30%.

Реакция трифторхинолина **44** с нитрующей смесью при 80 °C в течение 4 ч приводит к образованию 5-нитро-6,7,8-трифтор-2-хлорхинолина (**88**), выход которого составил 40% (Таблица 5, № 3, схема 16).

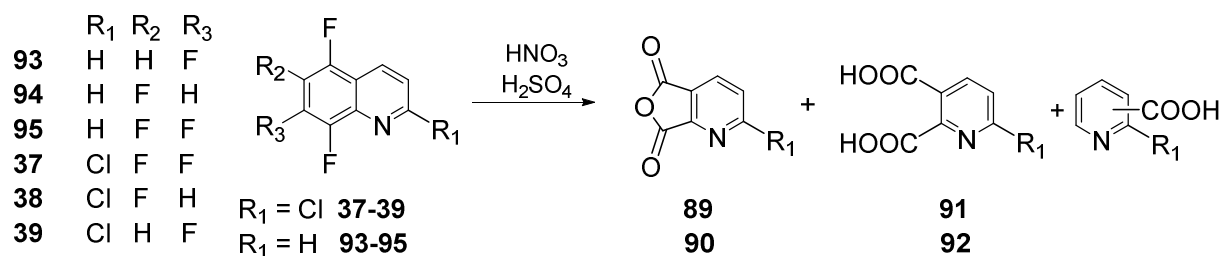
Схема 16



Таким образом, хинолины **40**, **44** и **45**, содержащие 3 атома галогена в бензольном фрагменте, при незамещенном положении 5 или 8, также, как и дифторхинолины **41-43**, **46** и **47** образуют 5-нитро- (**88**) и 8-нитро- (**85**, **87**) продукты, но их выходы ниже (14–40%), чем для дифторхинолинов (26–54%). Получение нитрохинолина **85** сопровождается образованием продукта его превращения **86** путем замещения атома фтора на гидроксогруппу.

Обнаружено, что выходы нитропродуктов обычно не превышают 50%, что объясняется осуществлением побочного процесса окисления хинолинов. Используя другую методику обработки реакционной смеси, удавалось выделить продукты окисления бензольного фрагмента хинолина с суммарным выходом по ^1H ЯМР до 40%. В случае 2-хлорхинолинов из реакционных смесей был выделен 6-хлор-2,3-пиридинкарбоновый ангидрид (**89**), а в случае хинолинов - 2,3-пиридинкарбоновый ангидрид (**90**), спектральные характеристики которых соответствуют литературным данным. Помимо основных продуктов окисления - ангидридов **89** и **90** также зафиксированы (по данным ^1H ЯМР и ГХ-МС) 6-хлорпиридин- (**91**) и пиридин- (**92**) 2,3-дикарбоновые кислоты и продукты их декарбоксилирования. Но поскольку наши интересы сосредоточены на получении нитрохинолинов, то обработка смеси, приводящая к выделению всего набора образующихся продуктов (в том числе продуктов окисления), применялась редко, во избежание загрязнения целевых соединений. Содержание и выходы продуктов окисления **89-92** в Таблицах 4 и 5 опущены. Хинолины, содержащие атомы фтора в положениях 5 и 8 трифторхинолины **93** и **94**, тетрафторхинолин **95** и их аналоги, содержащих атом хлора в положении 2, **37-39**, нитропродукты не дают. При комнатной температуре возвращали исходные хинолины. При повышенных температурах все изученные субстраты окисляются до пиридиновой кислоты и пиридинкарбонового ангидрида (схема 17).

Схема 17



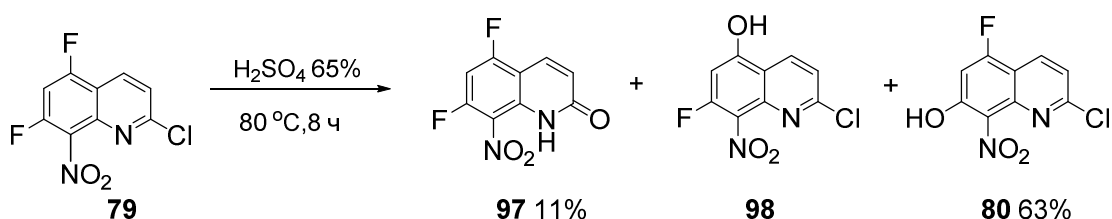
4.3 Образование нитрохинолинолов

Как мы отмечали выше нитрохинолинолы **77**, **80**, **82** и **86**, содержащие атом фтора в бензольном фрагменте, формируются в небольшом количестве, как продукты последующего превращения первично образующихся нитрохинолинов **75**, **79**, **81** и **85** при нитровании субстратов **41**, **42**, **45** и **46** (Таблица 4, №№ 5, 7-9, и Таблица 5, № 1). Можно полагать, что атом фтора в положении 7, активированный *орто*-нитрогруппой, в нитрохинолинах **79**, **81** и **85** нуклеофильно замещается на гидроксигруппу.

С целью проверки возможности получения нитрохинолинолов в условиях нитрования хинолинов (более мягкие условия, чем используемые в литературе) нитрохинолины **75** и **79** выдерживали с нитрующей смесью при 75 °С в течение 2–4 ч, но

из реакции возвращали только исходные вещества (90–95% от загруженного количества). Реакция хинолина **75** с разбавленной серной кислотой (65%) при 80 °С в течение 6 ч при низкой конверсии субстрата приводит к 5-нитро-6,8-дифторхинолин-2-ону (**96**), замещается атом хлора в положении 2. Продуктов замещения атомов F в реакционной смеси не обнаружено. Однако, нитрохинолин **79** в тех же условиях после 8 ч реакции образует три продукта: хинолин-7-ол **80**, 8-нитро-5,7-дифторхинолин-2-он (**97**) и 8-нитро-7-фтор-2-хлорхинолин-5-ол (**98**) в соотношении ~10:3:1, соответственно (схема 18). Продукты **80** и **97** выделены методом ТСХ с выходом 63% и 11%, соответственно.

Схема 18



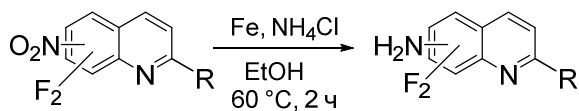
Следует отметить, что при длительном выдерживании нитрохинолинов на пластине для ТСХ наблюдается образование продуктов замещения *орто*-расположенного по отношению к нитрогруппе атома F на гидроксогруппу. Реакция протекает медленно, через неделю после нанесения на пластину для ТСХ нитрохинолинов выходы гидроксопродуктов составляют 10-34%. Например, нитрохинолин **88** после выдерживания на силикагеле в течение недели образует 5-нитро-7,8-дифтор-2-хлорхинолин-6-ол (**99**) с выходом 20%. Хинолин **79** в подобных условиях образует хинолин-7-ол **80** с выходом 34%.

На основании вышесказанного можно предположить, что во фторированных нитрохинолинах **79**, **81** и **85** атом фтора, в соседних с нитрогруппой положениях способен замещаться на гидроксогруппу непосредственно в условиях реакции нитрования. Нуклеофилом в этом случае может являться вода, оставшаяся в системе в малом количестве. Помимо этого, образование нитрохинолинолов может происходить при выдерживании нитрохинолинов на пластине для ТСХ. Нельзя также исключить вероятность образования нитрохинолинолов в кислом водном растворе при обработке реакционной смеси.

3.4 Восстановление фторированных нитрохинолинов в аминхинолины

Восстановлением нитрохинолинов **75**, **78**, **81** и **84** действием порошка Fe в водном этаноле в присутствии NH₄Cl позволило с хорошими выходами получить аминхинолины **100-103** (Таблица 6), недоступные реакцией нуклеофильного замещения атома галогена.

Таблица 6. Результаты восстановления нитрохинолинов **75**, **78**, **81** и **84**.



Субстрат	Продукт	Выход
 75	 100	82%
 78	 101	88%
 81	 102	79%
 84	 103	75%

Выводы

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

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

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

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

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

6. В условиях нитрования все субстраты окисляются до пиридиндикарбоновой кислоты и пиридинкарбонового ангидрида, суммарные выходы которых в ряде случаев достигают 40%. Также зафиксировано замещение фтора в *орто*-положении к нитрогруппе, с образованием гидроксинитрохинолинов, доля которых с увеличением времени реакции возрастает.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Skolyapova, A.D., Selivanova, G.A., Tretyakov, E.V., Bogdanova, T.F., Shchegoleva, L.N., Bagryanskaya, I.Y., Gurskaya, L.Y., Shteingarts, V.D. Interaction of polyfluorinated 2-chloroquinolines with ammonia // Tetrahedron – 2017 – V. 73 – N. 9 – P. 1219-1229.

2. Skolyapova, A.D., Selivanova, G.A., Tretyakov, E.V., Bagryanskaya, I.Y., Shteingarts, V.D. Synthesis of polyfluorinated aminoquinolines via nitroquinolines // J. Fluor. Chem. – 2018 – V. 211 – P. 14-23.

Результаты диссертации доложены на международных и всероссийских конференциях:

1. Сколяпова, А.Д., Гурская Л.Ю. Синтез полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов и исследование их поведения в реакции с жидким аммиаком. Сборник тезисов всероссийской научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулева студентов и молодых ученых с международным участием “Химия и химическая технология в XXI веке” – Томск, 13-16.05.2013 г. – С. 176-177.

2. Сколяпова, А.Д., Гурская, Л.Ю., Селиванова, Г.А. Синтез полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов и исследование их поведения в реакции с жидким аммиаком. Сборник материалов XVIII Международной экологической студенческой

конференции “Экология России и сопредельных территорий” – Новосибирск, 25-28.10.2013 г. – С. 116.

3. Сколяпова, А.Д., Селиванова, Г.А., Гурская, Л.Ю., Штейнгарц, В.Д. Взаимодействие полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов с азотцентрированными нуклеофилами. Сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием “Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов” – Санкт-Петербург, 26-28.03.2014 г. – С. 186.

4. Сколяпова, А.Д., Селиванова, Г.А. Синтез полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов и их взаимодействие с аммиаком и бутиламинем. Сборник материалов 52-ой Международной научной студенческой конференции “Студент и научно-технический прогресс” – Новосибирск, 11-18.04.2014 г. – С. 43.

5. Сколяпова, А.Д., Селиванова, Г.А., Гурская, Л.Ю., Штейнгарц, В.Д. Синтез полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов и их взаимодействие с аммиаком и бутиламинем. Тезисы докладов III Всероссийской научной конференции (с международным участием) “Успехи синтеза и комплексообразования” – Москва, 21-25.05.2014 г. – С. 82.

6. Сколяпова, А.Д., Селиванова, Г.А., Штейнгарц, В.Д. Синтез аминохинолинов на основе полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов. Сборник тезисов Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии» – Шерегеш, 21-27.03.2015 г. – С. 78.

7. Сколяпова, А.Д., Селиванова, Г.А., Штейнгарц, В.Д. Синтез аминопроизводных на основе полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов. Химия фтора: Материалы X Всероссийской конференции, приуроченной к 100-летию со дня рождения член-корреспондента АН СССР Ю.В. Гагаринского посвященной 100-летию со дня рождения Ю.В. Гагаринского. – Томск, 2–5.06.2015 г. – С. 138-141.

8. Сколяпова, А.Д., Селиванова, Г.А., Штейнгарц, В.Д. Взаимодействие полифторированных по бензольному кольцу 2-хлорхинолинов с аммиаком и бутиламинем. Сборник тезисов Международного конгресса "КОСТ-2015" по химии гетероциклических соединений, посвященный 100-летию со дня рождения А.Н. Коста, – Москва, 18-23.10.2015 г. – С. 252.

9. Сколяпова, А.Д., Селиванова, Г.А., Третьяков, Е.В., Штейнгарц, В.Д. Новые подходы к синтезу фторированных по бензольному кольцу аминохинолинов. Сборник тезисов кластера конференций по органической химии, ОргХим-2016, Конференция «Успехи химии гетероциклических соединений». – Санкт-Петербург, Репино – 27.06-01.07.2016 г. – С. 443-444.

10. Третьяков, Е.В., Политанская, Л.В., Селиванова, Г.А., Сколяпова, А.Д., Гурская, Л.Ю., Пантелеева, Е.В., Федюшин, П.А., Живетьева, С.И., Кондратьев, А.С. Функционализация полифторированных ароматических соединений и хинонов. Тезисы докладов школы-конференции молодых учёных с международным участием «V Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского. – Иркутск, 20-24.02.2017 г. – С. 20.

11. Сколяпова, А.Д., Селиванова, Г.А., Третьяков, Е.В. Нитрование полифторированных по бензольному фрагменту 2-хлорхинолинов и хинолин-2-онов. Сборник научных трудов “Всероссийской Байкальской школы-конференции по химии – 2017”. – Иркутск, 15-19.05.2017 г. – С. 125-127.

12. Сколяпова, А.Д., Селиванова, Г.А., Третьяков, Е.В. Исследование нитрования фторированных по бензольному кольцу хинолинов и хинолин-2-онов. Сборник тезисов Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». – Шерегеш, 09-16.03.2018 г. – С. 81.