

УДК 547.631.6.831+579.864

**Л. В. Грищук**Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,  
Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна.Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,  
кафедра фармацевтичної хімії,  
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна.**СИНТЕЗ 2,3,4,6-ЗАМІЩЕНИХ ХІНОЛІНІВ  
ТА ЇХ БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**

Огляд присвячений систематизації методів синтезу циклічної системи хіноліну. Приділена увага методам отримання 3,4,6-тризаміщених 1,2-дигідрохінолін-2-онів, їх 2-хлоро-, 2-меркапто-, 2-аміно- і 3-амінозаміщених похідних. Проаналізовані біологічні властивості похідних хіноліну, зокрема похідних 1,2-дигідрохінолін-2-ону.

**Ключові слова:** синтез, біологічні властивості, заміщений хінолін, 1,2-дигідрохінолін-2-он, протисудомна активність.

Від часу створення одного з перших препаратів на основі хіноліну — анальгону (фенацетохіноліну) — і дотепер інтерес до хімії хінолінів не зменшується. Серед похідних хіноліну виявлені речовини, що мають різноманітну біологічну активність: антималярійну, анальгетичну, жарознижувальну, протипухлинну, антимікробну та ін. Заміщені хіноліни є ефективними імуномодуляторами, селективними антагоністами серотонінових рецепторів, агоністами рецепторів бенздіазепінового ряду, інгібіторами агрегації тромбоцитів, сильноподіючими селективними антагоністами гліцинової сторони D-аспартатного рецептора. Серед них є також сполуки, перспективні для лікування вірусу *Herpes* і СНІДу. У сучасному арсеналі антибактеріальних хіміотерапевтичних препаратів важливе місце належить препаратам на основі хінолінів.

Синтези хінолінів досить добре розроблені і вичерпно описані у численних публікаціях, оглядах, патентах і монографіях [1, 2, 3, 4], з яких самою значною і фундаментальною є двотомна монографія Gurnos Jones "Quinolines" у збірнику під редакцією A. Weisberger і E. Taylor [1], де зібрано все про хіноліни з 1802 до 1982 р.

Побудова хінолінового ядра методологічно заснована на наступних варіантах:

- а) замикання піридинового кільця на основі похідних бензолу;
- б) утворення бензольної частини молекули хіноліну на основі похідних піридину;
- в) перетворення гетеросистем типу індолів, бензоксазінів або ізатинів у хіноліни (методи з розширенням кільця);
- г) одночасне замикання анельованих суміжних циклів при використанні ациклічних похідних.

В огляді наведені основні методи побудови хінолінового ядра. Основна увага приділена роботам останніх років, що не ввійшли і не узагальнені в оглядах.

Із усіх варіантів побудови хінолінового ядра найпоширенішим є, звичайно, варіант "а" із легкодоступних заміщених ароматичних амінів; шляхи синтезу розрізняються у залежності від того, виникнення якого із зв'язків (a)–(d) у піридиновому фрагменті хіноліну призводить до замикання кільця.

Вперше хінолін (1-азанафталін або бензо[b]піридин) був виділений Рунге у 1834 р. із кам'яновугільного дьогтю. У 1842 р. Жерар [3, 4] отримав хінолін перегонкою алкалоїдів цинхоніну і хініну в жорстких умовах у присутності лугів.

Синтетичний хінолін вперше отримано Кенігсом (1879) пропусканням пари етиланіліну і інших алкіланілінів над нагрітим оксидом свинцю (п."а") [4, 5].

Інтенсивний пошук похідних хіноліну визначався виявленням у них, зокрема у хініну, протималарійних [2, ] та інших терапевтичних властивостей.

Наступними були синтези Скраупа у 1880 р. із аніліну і гліцерину (п."а"), Дебнера і Міллера у 1881 р. (п."а") [7], близький до синтезу Скраупа, який полягав у взаємодії ароматичного аміну і ацетальдегіду з хлороводневою кислотою. Фрідлендер у 1882 р. запропонував свій метод (п."а") [8, 9], згідно з яким хіноліни утворюються конденсацією о-амінобензальдегідів (або о-аміноацетофенонів) з альдегідами, кетонами або іншими сполуками, що містять активну гідрогенну функцію,  $-\text{CH}_2\text{CO}$  або  $-\text{CH}_2\text{CN}$ . Замінивши о-амінобензальдегід аніоном ізатинової кислоти (о-амінобензоїлмурашиної), Пфітцингер у 1886 р. запропонував свій метод (п."а"), який приніс йому світове визнання. Цей метод одержав велике поширення при отриманні антималярійних похідних хіноліну [10]. Комбе у 1888 р. [11] запропонував метод одержання 2,4-дизаміщених хінолінів нагріванням моноанілів 1,3-дикетонів з сульфатною кислотою (п."а"). Хінолони-2 і -4 вперше отримані реакціями Коурада-Лімпаха і Кнорра [12], які полягають у взаємодії ароматичних амінів з  $\beta$ -кетоефірами (п."а").

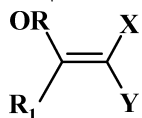
У великому огляді М.-Г. А. Швехгеймера [13] (2004) узагальнені і систематизовані дані, що є в літературі про реакцію Пфітцингера та її модифікації, які призводять до хінолін-4-карбонових кислот; оглядовий матеріал охоплює період з часу відкриття реакції до 1999 р. Огляд оснащений таблицями фізико-хімічних характеристик усіх похідних хіноліну, отриманих реакцією Пфітцингера, є зручним при використанні для одержання конкретних сполук синтетичним методом.

Останній огляд [4] з хімії хіноліну, який увійшов у багатотомне видання з органічної хімії, охоплює літературні дані про синтез та біологічну активність похідних хіноліну до 1978 р.

Інтерес до хімії хіноліну не зменшувався і у 80-і роки. У 1984 р. виходить у світ огляд Р. Г. Глушкова та ін. [14] про методи синтезу хінолонкарбонової кислоти. До публікації цього огля-

ду в літературі була лише одна оглядова стаття 1977 р., у якій були узагальнені дані про синтез, взаємозв'язок структури та дії препаратів цієї групи, що опубліковані до 1976 р. Автори [14] узагальнили шляхи синтезу похідних 4-хінолон-3-карбонової кислоти (п."а"), підвищений інтерес до яких обумовлений високою активністю як до грампозитивних, так і грамнегативних бактерій. Огляд містить найдокладнішу характеристику антибактеріальної активності препаратів першого покоління (варіювання замісників у бензолному ядрі і біля атома азоту хінолонкарбонової кислоти), та значно підвищеної антибактеріальної активності фторовмісних хінолонів — препаратів другого і третього покоління. Введення атома фтору у положення 6 хінолінового циклу здійснило буквально революційний переворот у подальшому розвитку препаратів цієї групи — дозволило отримувати сполуки з винятково високою бактеріостатичною і бактерицидною активністю, дуже широким спектром дії, а також зовсім низькою здатністю індукувати у бактерій резистентність до препаратів цього типу.

У 2003 р. виходить у світ огляд В. Д. Дяченка і Р. П. Ткачова [15], в якому зібрано і систематизовано матеріал за останні 10 років, присвячений синтезу гетероциклів, заснованому на реакції нуклеофільного вінільного заміщення за допомогою функціонально-заміщених алкоксиетиленів (АОЕ) загальної формули:



R = Alk; R<sub>1</sub> = H; Alk; X і Y — електроноакцепторні

групи

У хімії АОЕ основними методами синтезу хінолінів є реакція Гоулда-Джекобса і взаємодія етоксиметиленапохідних галогенозаміщених ароматичних кислот, які містять метиленактивний фрагмент, з амінами (схема 1).

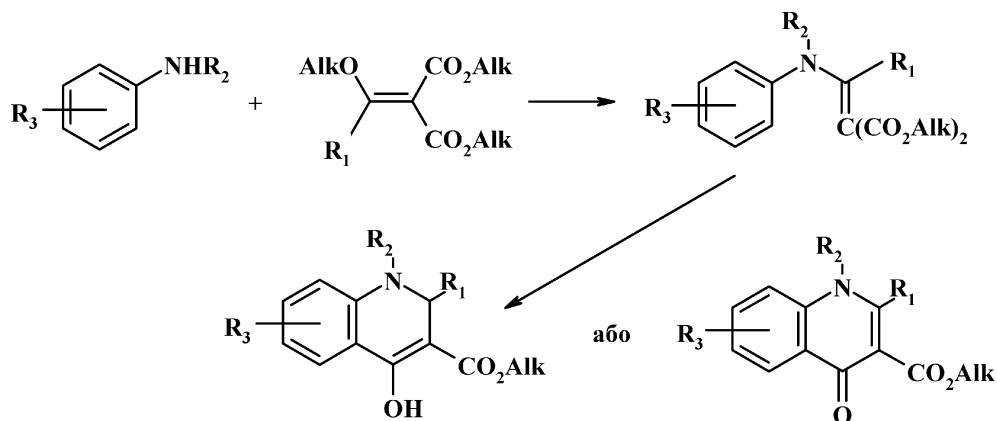


Схема 1. R<sub>1</sub> = H, alk C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, Ar, Aralk; R<sub>2</sub> = alkC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, циклоалкіл, CH = CH<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>, ArCH<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> = H, alk, Ar, Hal, Oalk, NHal

Серед обговорюваних реакцій у огляді [16], присвяченому хімії 3-ціано-піридин-2(1H)-халькогенонів, приведено отримання 3-ціано-2-хінолінонів кис-лотним гідролізом 2-метоксипохідних хіноліну; отримання 3-ціаногекса-гідрохінолін-2-тіонів циклізацією продуктів взаємодії 1,3-дикарбонільної сполуки (димедону) і 3-ціанопіридин-2(1H)-ону (п."а") та нетривіальний метод синтезу похідних хінолін-2-онів (2), який полягає у внутрішньомолекулярній циклізації аміну (1), отриманого відновленням нітрофенілзаміщеного естеру ціанопропіонової кислоти (схема 2).

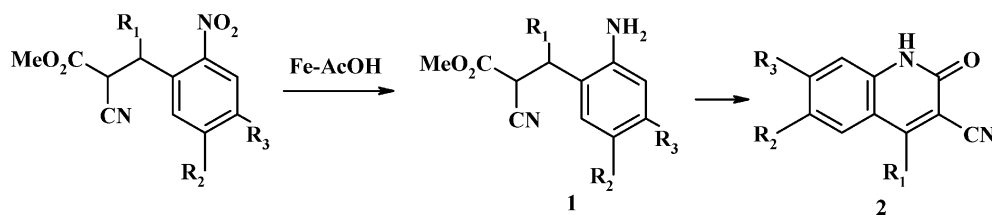


Схема 2.  $R_1 = \text{H, alk, CN, Hal}$ ;  $R_2, R_3 = \text{H, alk, Hal}$

Синтез заміщених хінолінів, який заснований на замиканні бензольної частини молекули (п."б"), виходячи із похідних піридину, описаний у монографії [1] і цитованих в ній роботах.

Утворення хінолінового циклу із 2-заміщених бензоксазин-2-онів (3) (п."а" і "в") описано у огляді [17] у 1999 р., присвяченому хімії 4H-3,1-бензоксазин-4-онів. Інформація з цього огляду, відносно методів одержання хінолінів, представлена на узагальненій схемі 3.

3-Аміно-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохіноліни (4) утворюються в результаті розмикання циклу оксазолу (5) і наступною інтрамолекулярною циклізацією [18]. Хінолінкарбоксаміди (6), що мають анальгетичну і сильну антизапальну активність, утворюються в результаті циклізації з високими виходами (до 88%) оксопропанамідів (7) [19], 3-заміщені 4-хінолони (8) утворюються з виходом 35–80% [20].

Про конденсацію малонного естеру з  $\beta$ -амінокротоновим естером з отриманням хіноліну повідомляється у [3] (п."г").

Значним внеском у хімію хінолінів є роботи колективу авторів І. В. Українець і ін. "4-Оксихиолон-2", які, являючись серійними повідомленнями у журналі "Химия гетероциклических соединений" (перше повідомлення у 1991 р. [21]), розкривають синтетичний та біологічний потенціал цього цікавого класу сполук. По ходу викладення огляду літератури посилання на ці роботи будуть згадуватись.

Досягнення в області синтезу хінолінів, які не увійшли у вищезгадані огляди, обговорюються нижче. Вивчення літературних даних показало, що нові методи синтезу хінолінів не виходять за рамки відомих варіантів побудови циклічної системи хіноліну (пп."а-г"), викладення їх буде продовжуватись в цій же послідовності.

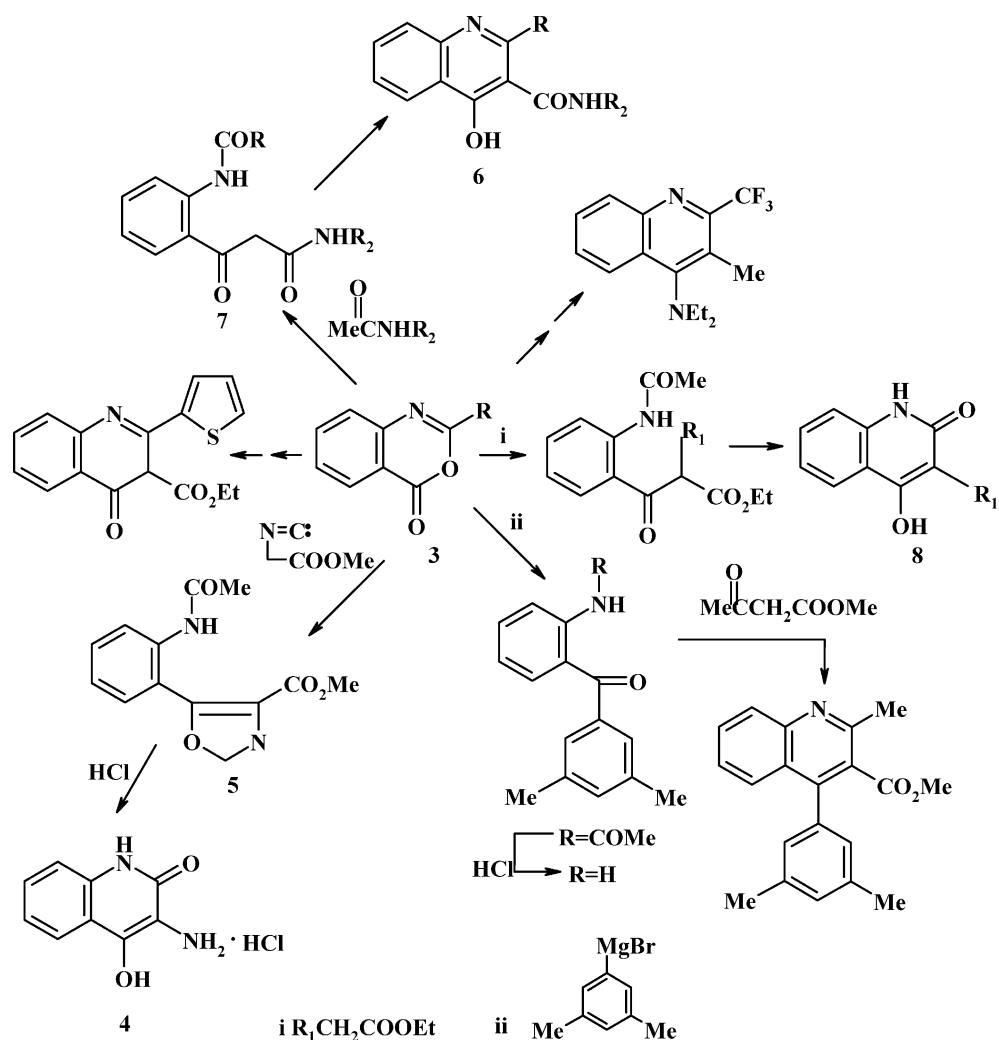


Схема 3. 3 R = CH<sub>3</sub>; 8 R<sub>1</sub> = COOEt, CN, COCH<sub>3</sub>; 6 R = Ph, CF<sub>3</sub>,  
R<sub>1</sub> = 2-тіазоліл, 2-піриділ

Нові підходи до синтезу хінолінової системи найчастіше не що інше, як вдосконалення уже відомих методів, або цікаві знахідки на основі похідних піридину і бензолу, використання нових циклізуючих агентів, варіювання специфічних функціональних замісників і т. д.

І дотепер найбільш зручним способом отримання 3-заміщених 4-хінолонів (9) є реакція Конрада-Лімпаха (п. "а") [22] (схема 4).

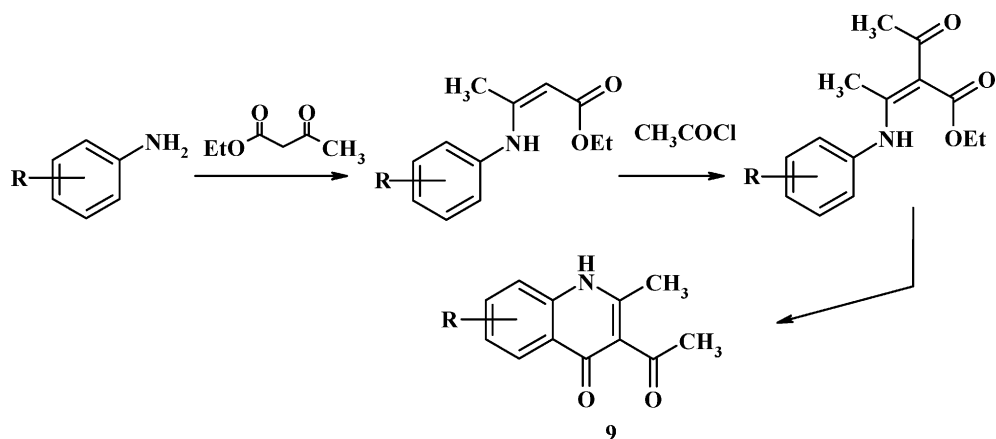


Схема 4

Знайдено зручні способи отримання потенційно біологічно активних 3-ціанозаміщених хінолінів (11, 12) за реакцією Дікмана із 2-карбометокси-ціаноацетанлідів [23] і конденсацією халькогенамідів акрилової кислоти (10) з м-амінофенолом [24] (схема 5).

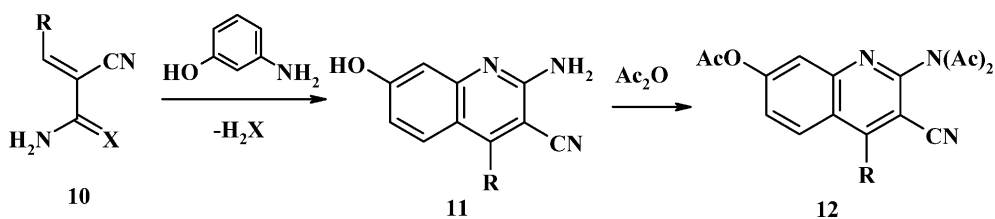
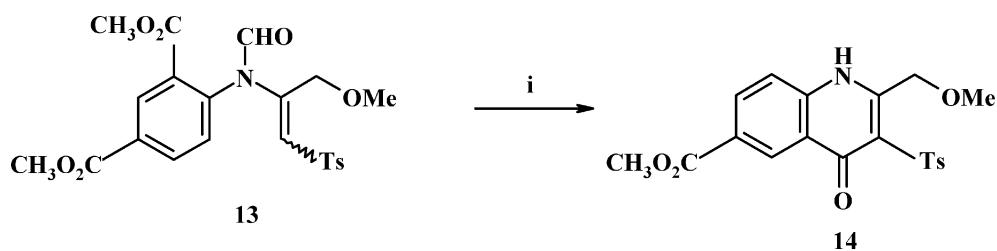


Схема 5. R = H, Alk, Ar; X = S, Se

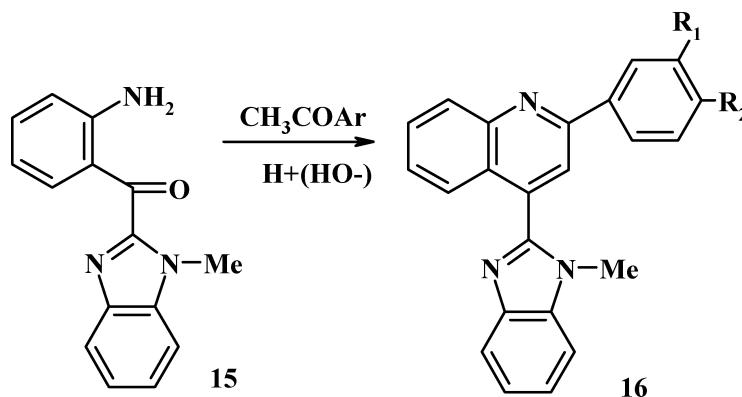
Реакції Скраупа і Дебнера-Міллера використали автори [25] для отримання 2-заміщених похідних хіноліну (п. "а").

Бек [26] отримав 4-хінолон (14) із заміщеного естеру (13) з високим виходом (77–100%) у присутності сильних основ (схема 6).



Схеми 6. (i) 2,2,6,6-тетраметилпіперидин, ТГФ

Модифікованою реакцією Фрідлендера [27] отримані 2-(R-феніл)-4-(1-ме-тилбензімідазоліл-2)хіноліни (16) із заміщених бензімідазолів (15) (схема 7).

Схема 7.  $R_1 = \text{H}, \text{OCH}_3, \text{Br}, \text{NO}_2$ ;  $R_2 = \text{H}, \text{NO}_2$ 

Відомо, що *o*-ациланіліни конденсуються з кетонами або ацилнітрилами, які містять у  $\alpha$ -положенні  $\text{CH}_2$ -групи, утворюючи відповідні хіноліни [4, 28]. Автори [29] вивчили можливість використання у такому синтезі заміщених 2-хлороацетиламінобензофенонів та "неорганічних" нуклеофілів. Встановлено, що реакція 5- $R$ -2-хлороацетиламінобензофенонів (17 а-ж) з  $\text{NaNO}_2$  і  $\text{NaCN}$  у середовищі ДМСО або ДМФА при кімнатній температурі закінчується через 24 години утворенням 6- $R$ -4-арил-1,2-дигідро-3-(нітро)ціанохінолін-2-онів (18 а-к).

Реакція здійснюється через стадію утворення продуктів нуклеофільного заміщення типу А, що дає змогу розглядати дане перетворення як модифікацію реакції Фрідлендера. Наявність як електроноакцепторних, так і електронодонорних замісників у 5 положенні вихідного бензофенону суттєво не впливає на реакцію гетероциклізації [28].

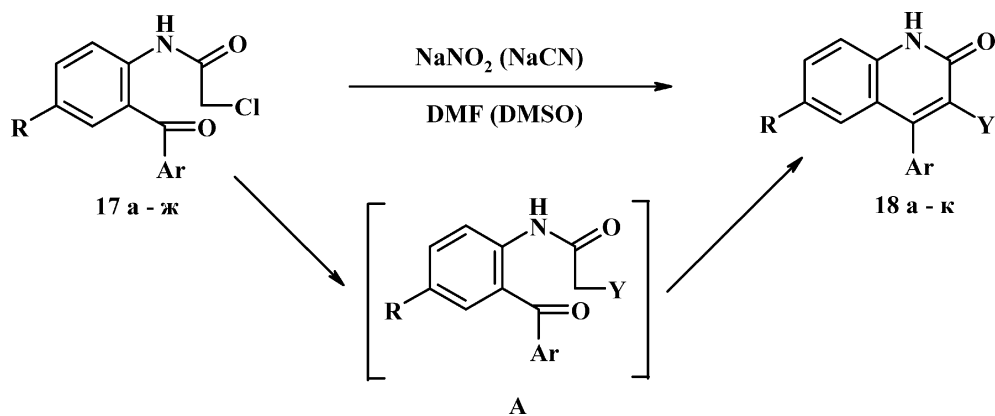


Схема 8.  $R = \text{Br}$  (17 а, д, 18 а, д, е, ж),  $\text{Cl}$  (17 б, 18 б, ж),  $\text{CH}_3$  (17 в, 18 в);  $\text{NO}_2$  (17 г, 18 г),  $\text{OCF}_3$  (17 е, 18 і),  $\text{SCF}_3$  (17 ж, 18 к);  $Y = \text{NO}_2$  (18 а-д, і, к),  $\text{CN}$  (18 е, ж, з);  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (17 а-г, е, ж, і, к, 18 а-г, е, ж, і, к),  $2\text{Cl-C}_6\text{H}_4$  (17 д, 18 д, з)

Аміни раніше не використовувались як нуклеофільні компоненти для гетероциклізації сполук (17). В роботах [31, 32] автори використали їх для синтезу 3-амінохінолінів, заміщених по аміногрупі, запропонувавши новий спосіб отримання 6-R-4-феніл-3-R1-аміно-1,2-дигідрохінолін-2-онів (20) (схема 9).

Сполука (21) утворюється як побічний продукт (до 15%) при отриманні 1,4-бенздіазепінів, виходячи з гліциламінопохідних або при обробці ацилованих бензофенонів аміаком.

Авторами [33] описано незвичайне утворення 6-сульфамойлхінолін-4-карбонових кислот із 5-сульфамойлізатину — новий погляд на реакцію Пфитцингера. Можливий механізм включає гідролітичне розщеплення вихідних ізаїтинової частини з наступною окисно-відновною реакцією.

2-Аміно- і 2-меркаптохіноліни є зручними вихідними для одержання конденсованих структур, які фрагментарно включають гетероциклічні ядра, деякі з котрих виявляють активність проти ВІЛ-інфекції [34]. Амінопохідні хінолінів виявляють високу фізіологічну активність [35]. Похідні 2-піперазино- і 2-морфолінохінолінів представляють інтерес як ліганди серотонінових рецепторів підтипу 5HT3 в ЦНС [36].

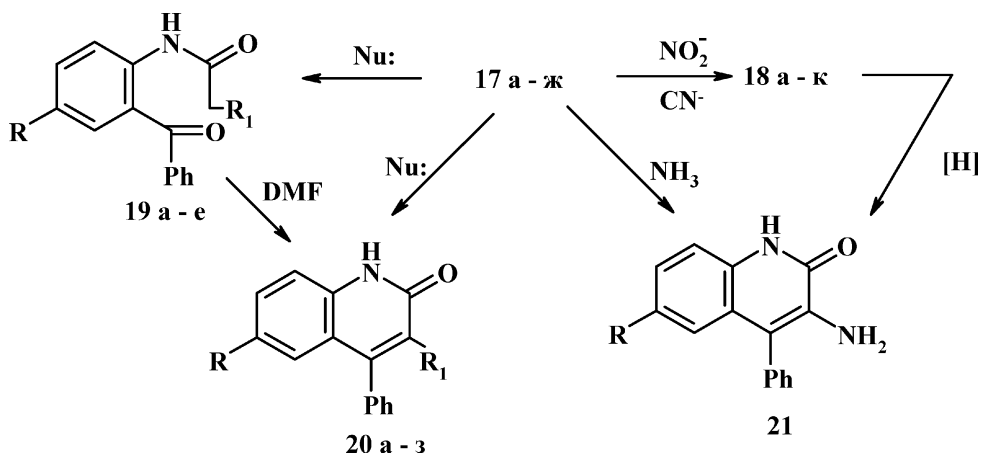


Схема 9. 19, 20 R = Br (а, б), Cl (в, г, д, е), NO<sub>2</sub> (ж, з); R<sub>1</sub> = NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (19, 20 а, в);  
N1CCOCC1 (19 б, г); N1CCNCC1 (19, 20 д); SCN (19 е, 20 б, е, з); N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (20 г, ж)

Враховуючи це, авторами [37, 38] синтезовані 4-арил-3-нітро-6-R-2-хлорохіноліни (22 а-г) та вивчена їх взаємодія з деякими N-, S- і O-нуклеофілами, які містять як структурні фрагменти азатетрацикли або функціональні групи, здатні до гетероциклізації (схема 10).



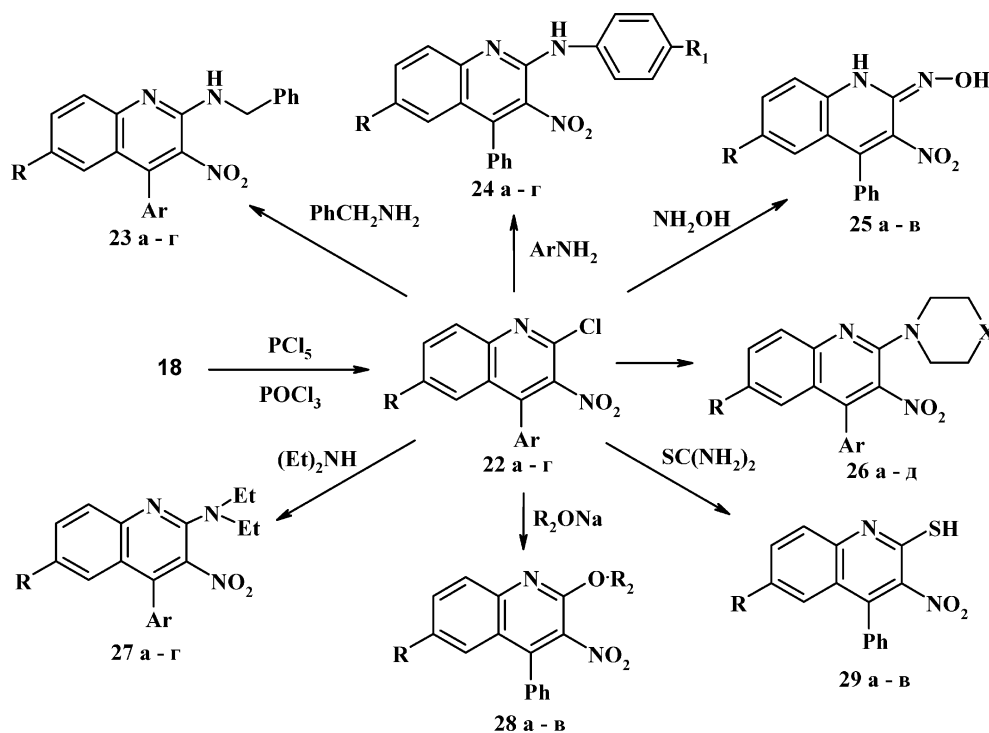


Схема 10. R = Br (18 а, г, 22 а, г, 23 а, г, 24 а, 25 а, 26 а, б, д, 27 а, г, 29 а), Cl (18 б, 22 б, 23 б, 24 б-г, 25 б, 27 б, 28 а, б, 29 б), NO<sub>2</sub> (18 в, 22 в, 23 в, 25 в, 26 в, г, 27 в, 28 в, 29 в);  
 24 R<sub>1</sub> = H (а, б); Br (в); Cl (г); 28 R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> (а,в); (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub> (б);  
 Ar = Ph (18 а-в, 22 а-в, 23 а-в, 24 а-г, 25 а-в, 26 а-г, 27 а-в, 28 а-в, 29 а-в);  
 2Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (18 г, 22 г, 23 г, 26 д, 27 г); 26 X = CH<sub>2</sub> (а, в, д); O (б, г)

Для ефективного пошуку потенційних фізіологічно активних агентів серед похідних 1,2-дигідрохінолін-2-ону за допомогою комп'ютерної системи PASS здійснений аналіз спектру їх біологічної активності. Згідно з прогнозом, 2-заміщені 1,2-дигідрохінолін-2-они можуть бути високоефективними біологічно активними засобами [39, 40].

Висока антибактеріальна активність 4-хінолон-3-карбонових кислот стимулювала дослідження у області їх синтезу. Авторами [41] за схемою 13 отримані 6- і 7-фурилзаміщені хінолонкарбонові кислоти (30, 31) (п."а"), які виявляють антибактеріальну активність (схема 11).

Виявленню закономірностей у системі структура-активність в ряді похідних 4-оксохінолін- і нафтирідин-3-карбонових кислот, їх синтезові, положенню замісників у молекулі, що забезпечують найбільш високу антибактеріальну активність і зменшення побічних явищ, присвячені роботи [42, 43].

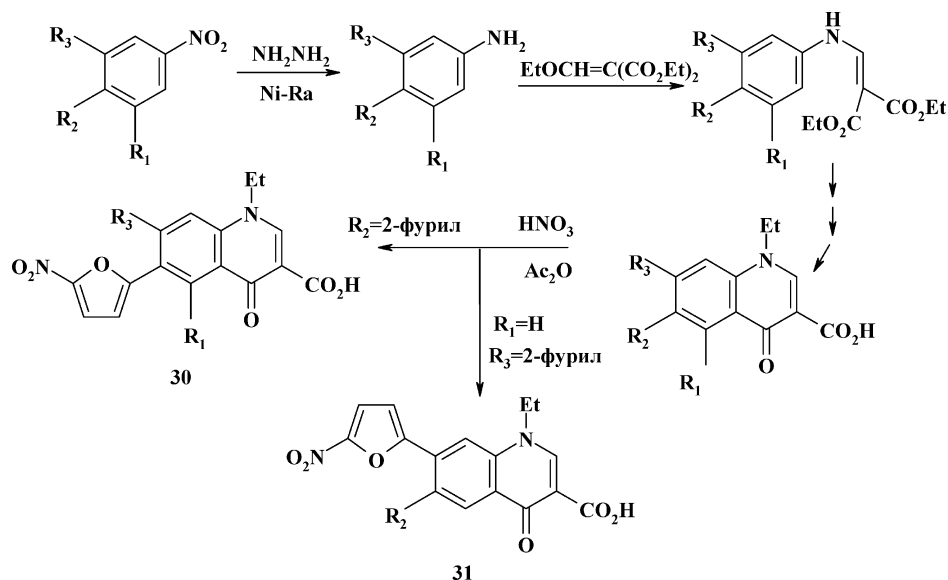
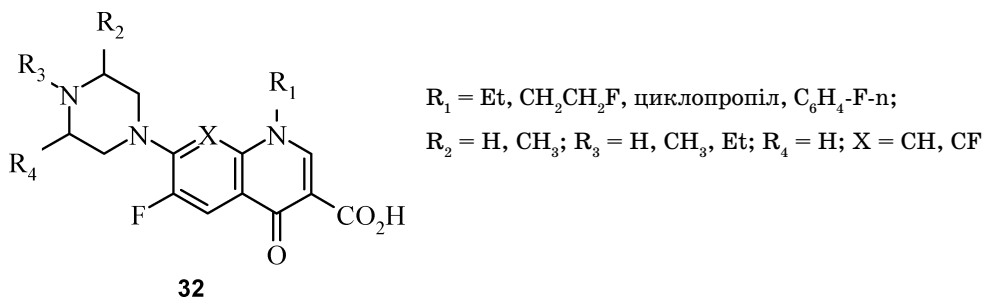


Схема 11.  $R_1 = \text{H, Cl}$ ;  $R_2 = \text{Cl, F}$ ;  $R_3 = \text{Cl}$

Перші повідомлення про фторовані аналоги налідиксової і оксоліневої кислот з'явилися у патентній літературі після 80-х років [44]. Винятково висока антибактеріальна активність, широкий спектр дії і відсутність придбаної резистентності до мікроорганізмів у результаті введення атома фтору у молекулу хінолону привернули увагу провідних фармацевтичних фірм. В умовах гострої конкуренції компанії Японії, Великобританії, США і інших країн створили ряд високоефективних синтетичних антибіотиків — хінолонів третього покоління. Монофторовані хінолони — препарати норфлуксацин, пефлуксацин, дифторовані — ломефлуксацин, спарфлуксацин, трифторовані — тосуфлуксацин [45, 46, 47].

Визначені структурні фрагменти молекули хінолону, які забезпечують ефективну взаємодію з ДНК-гіразою. Про це свідчить потік оригінальних статей, патентів, оглядів і монографій [14, 45, 48], присвячених, в основному, медичним і біологічним питанням.

Огляди [44] і [48] розкривають взаємозв'язок структури і антибактеріальної активності в ряді клінічно важливих фторохінолонів загальної формули (32).



В оглядах описані ключові методи побудови і модифікації фторхінолонових молекул (в основному (п."а"), з використанням ароматичних сполук, які вже містять один або декілька атомів фтору, аналогічно роботі [49], оскільки введення фтору в ароматичне кільце пов'язане з певними труднощами [50]. Про новий спосіб введення атома фтору в ароматичне кільце, який полягає у взаємодії фторовмісних третинних ароматичних амінів з  $\text{CF}_4$  у середовищі безводного фтористого водню, повідомляють автори у роботі [51].

Хоча рівень активності промислово освоєних фторхінолонів приблизно однаковий, достатньо високий і цілком задовольняє потреби охорони здоров'я, продовжується інтенсивний пошук нових, більш ефективних препаратів, що мають пролонговану дію: 5,6,7,8-тетрафторзаміщені 4-хінолони, аналоги препаратів норфлоксацина і ципрофлоксацина [52, 53], 6-фторзаміщені [54] і 6,7-дизаміщені 3-хінолонкарбонові кислоти [55], фторовані 5-аміно- і 5-гідрокси-хінолони [56], синтез деяких із них (п."а"), вивчення біологічної активності у клінічних умовах. Ведуться також дослідження із синтезу нового покоління фторхінолонів — антибіотиків "подвійної дії" [57], гібридів  $\beta$ -лактамних антибіотиків ряду пеніциліну і цефалоспоринової з фторхінолонами, взаємо-доповнюючі механізми їхньої дії дозволяють значно розширити спектр антибактеріальної активності [58].

Крім зазначених вище перетворень індолів, ізатинів [3, 4] і бензоксазінів [17] у хіноліни (п."в"), є дані про роботи М.-Г. А. Швейгера [59] — розвиток реакції Пфітцингера — і грецьких авторів [60] про синтез із бензоксазину 3-ацетил-4-гідроксихінолонів і 3-гідразонохінолін-2-онів.

Вивчення хімічних властивостей заміщених хінолінів знайшло своє відображення у публікаціях наступних років. Вивчена здатність до електрофільної активації у кислих середовищах, яка в ряді хіноліну раніше не вивчалась [61].

Авторами [62] встановлено, що при ретельному зневоднюванні розчинників і реагентів етилові естери 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот бромуються не у піридинової, а винятково у бензольної частини молекули.

З метою пошуку протитуберкульозних і антитиреоїдних властивостей синтезовані амідні [63] і сульфаніланіліди хінолін-3-карбонових кислот [64], здійснено термоліз етилових естерів хінолонкарбонових кислот [65], вивчена конденсація Дікмана в ряді хінолонів, яка може відбуватись і при відсутності основ, що дозволяє охарактеризувати реакцію з іншої точки зору, яка відрізняється від класичного представлення.

Заміщення атома водню при гетероатомі алкільним фрагментом, що містить різні функціональні групи, є розповсюдженим синтетичним прийомом, що використовується для сполук різних класів, включаючи потенційні лікарські препарати. Цікавою синтетичною розробкою колективу авторів [66] є зручний і ефективний спосіб алкілювання 1,2-дигідрохінолін-2-онів з високим виходом по положенню 1 хінолінового остова. Реакцію ведуть у двофазному середовищі при кімнатній температурі.

Отримано ряд заміщених хінолін-2(1H)онів, оцінена їх активність як рецептор-зв'язуючих центрів (у деяких похідних на рівні N-метил-D-аспаратного рецептора) і здатність інгібувати нейротоксичність [67]. Стратегія синтезу полягає у використанні добре відомої кетоефірної конденсації з наступною циклізацією.

Взаємодія 1-метил-3-феніл-3-тіоціанато-1H,3H-хінолін-2,4-діону з різнома-нітними нуклеофілами — аліфатичними амінами, анілінами, фенолами, тіолами і реагентом Віттіга вивчена в роботі чеських авторів [68].

З метою пошуку нових ефективних засобів для лікування СНІДу конденсацією хінолінів з триптофаном в умовах реакції Pictet-Spengler синтезовані нові аналоги лавандоміцину — сильнодіючі інгібітори ВІЛ-транскриптази (виходи 54–94%) та вивчено їх активність [69].

Цікавим варіантом утворення зв'язку карбон-карбон у другому положенні в молекулі хіноліну є перетворення 2-хлорохінолінів у етанони (34 а-д) [70] (схема 12).

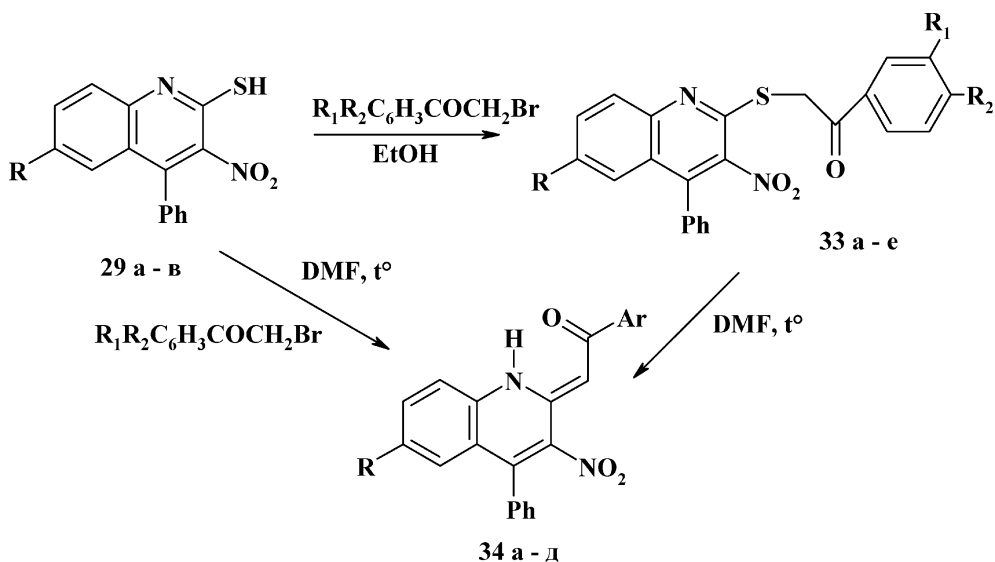


Схема 12. R = Br (29 а, 33 а, 34 а, б); Cl (29 б, 33 б-д, 34 в, г); NO<sub>2</sub> (29 в, 33 е, 34 д); 33 R<sub>1</sub> = H (а-в), OH (д, е); R<sub>2</sub> = H (а, б), OH (д, е), Br (в); R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- (33 г); Ar = Ph (34 а, в); 4Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (34 б, г, д)

При нагріванні розчинів 2-(6-R-3-нітро-4-фенілхінолін-2-іл-сульфаніл)-1-фенілетанонів (33 а-е), які отримані взаємодією 2-меркаптохінолінів з R-заміщеними фенацилбромідами, у ДМФА реалізується нова реакція: у результаті екструзії атома сірки і перегрупування замісника утворюються 2-(6-R-3-нітро-4-феніл-1H-хінолін-2-іліден)-1-фенілетанони (34 а-д). Будова синтезованих сполук остаточно встановлена рентгеноструктурним аналізом [71, 72].

Механізм нового перетворення в ряді хінолінів, ймовірно, пов'язаний з утворенням нестійкого перехідного стану, який включає

нестабільний тричленний цикл за типом тіїрена, екструзія сірки з котрого призводить до кінцевого продукту.

Серед сучасних протисудомних засобів немає ні однієї високо-ефективної сполуки універсальної дії [73]. Авторами [40, 74] вивчена протисудомна активність за коразоловим тестом ряду сполук — 2-заміщених 1,2-дигідрохінолін-2-онів, і встановлена залежність проявлення даного виду активності від структури. 2-Заміщені 6-R-3-нітро-4-арилхіноліни і конденсовані гетероцикли на їх основі [74] виявляють досить високу протисудомну активність, що перевищує значення в контрольній групі тварин в 1,3-2,1 рази (клоніко-тонічні судоми) і в 1,4-2,3 рази (тонічна екстензія). За результатами розрахунків PASS і QSAR методів, проведенням конструювання і віртуального скринінгу, як потенційні антиконвульсанти, направленим синтезом авторами отримані бензил-(6-бромо-3-нітро-4-(2-хлорофеніл)-хінолін-2-іл)-амін (23 г), 6-бром-3-нітро-2-піперидин-4-феніл-1-іл-хінолін (26 а) і 2-додецилокси-3-нітро-4-феніл-6-хлорохінолін (28 б).

На прикладах 3,4,6-тризаміщених 1,2-дигідрохінолонів-2 (18 а, б, г, д) дигідро-бензо[1,4]діоксан-6-іл-етанону (33 г), 3-тіоціанохіноліну (20 б), вивчена антибактеріальна активність синтезованих похідних [75, 76]. Як тест-культури були використані 18 колекційних штамів умовно-патогенних та сапрофітних бактерій. Представники нормальної мікробіоти — бактерії роду *Lactobacillus* — виявили резистентність до досліджуваних сполук, що має позитивне значення для прояву терапевтичного ефекту при лікуванні захворювань шлунково-кишкових захворювань. Для 2-заміщених хінолінів виявлена селективна дія на *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli*. 1,2-дигідрохінолон-2 (18 б), ефективно пригнічує ріст *Escherichia coli*, резистентно стійким до (18 б) виявився штам *Staphylococcus aureus*, а наявність S-алкільного замісника у молекулі (33 г) повністю інгібує ріст штаму *Escherichia coli* [76, 78]. Виявлено 100%-ве гальмування росту холерних вібріонів еталонного токсигенного штаму *Vibrio cholerae cholerae* 569В сполукою (33 г). При дослідженні використовували 18-ти годинну агарову культуру 3-х штамів холерних вібріонів з музею бактеріальних культур УкрНДПЧІ.

Треба зазначити, що розглянуті у огляді літературні джерела розкривають далеко не весь синтетичний потенціал цього унікального класу сполук. Пошук оптимальних шляхів синтезу заміщених хінолінів і вивчення їх властивостей є перспективним направленням для дослідження. Це дозволить перейти до цілеспрямованого синтезу похідних хіноліну, що мають визначені біологічні властивості.

## Література

1. Weissberger A., Taylor E. C. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. — London: John Wiley & Sons. — 1982. — Vol. 32. — 899 p.
2. Curd F. H. S., Raison C. G., Rose F. L. Synthetic Antimalarials. Part XVII. Some Arylaminoalkylaminoquinoline Derivatives // J. Chem. Soc. — 1947. — P. 899-909.
3. Гетероциклические соединения / Под ред. Эльдерфильда. — М.: Мир, 1955. — Т. 4. — С. 8-263.

4. *Общая органическая химия* / Под. ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса. — М.: Химия. — 1985. — Т. 8. — С. 196–255.
5. *Koenigs W.* Synthese des Chinolins aus Allylanilin // *Ber.* — 1879. — В. 12. — S. 2086.
6. *Ramsey V. G., Balavin W. E., Tipson R. S.* Studies in the Quinoline Series. VI. Synthesis of Certain 4-Substituted Quinoline Derivatives // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1947. — Vol. 69, N 3. — P. 67–69.
7. *Doebner O., Miller W. V.* Ueber eine dem chinolin homologe Base // *Ber.* — 1881. — В. 14. — S. 2812–2817.
8. *Friedlaender P., Ostermaier H.* Ueber das Carbostyryl. II // *Ber.* — 1882. — В. 15. — S. 332–338.
9. *Friedlaender P.* Ueber o-Aminobenzaldehyd // *Ber.* — 1882. — В. 15. — S. 2572–2575.
10. *Buu-Hoi by Ng. Ph., Jacquignon P., Loc T. B.* Carcinogenic Nitrogen Compounds. Part XXIV. The Synthesis of Indole and Quinoline Compounds from Cyclic Ketones // *J. Chem. Soc.* — 1958. — N 2. — P. 738–740.
11. *Clarke E. A., Grundon M. F.* The Synthesis of Lunasia Alkaloids. Part I.(±)- Lunacridine and (±)-Lunacrine // *J. Chem. Soc.* — 1964. — N 1. — P. 438–445.
12. *Jonston K. M.* Friedel-Crafts Cyclisations — I. The Influence of Nuclear Substituted on the Poliphosphoric Acids-catalysed Isomerization of cinnamanilide to 4-phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl // *Tetrahedron.* — 1968 — Vol. 24, N 16. — P. 5595–5600.
13. *Швехгеймер М.-Г.А.* Реакция Пфитцингера // *Химия гетероцикл. соед.* — 2004. — № 3. — С. 323–365.
14. *Антибактериальные препараты группы хинолонкарбоновой кислоты (обзор)* / Р. Г. Глушков, И. Б. Левшин, Н. Б. Марченко, Е. Н. Падейская // *Хим.-фарм. журн.* — 1984. — Т. 18, № 9. — С. 1048–1064.
15. *Дяченко В. Д., Ткачев Р. П.* Функциональнозамещенные алкоксиэтилены в реакциях с нуклеофильными реагентами. Часть I. Синтез шестичленных гетероциклов / *Журн. орг. химии.* — 2003. — Т. 39, вып. 6. — С. 807–842.
16. *Литвинов В. П., Криволыско С. Г., Дяченко В. Д.* Синтез и свойства 3-циано-2(1H)-халькогенонов (обзор) // *Химия гетероцикл. соед.* — 1999. — № 5. — С. 579–609.
17. *Copolla Cary M.* The Chemistry of 4H-3,1-Benzoxazin-4-ones // *J. Heterocycl. Chem.* — 1999. — Vol. 36, N 3. — P. 563–588.
18. A New, Convenient Synthesis of 3-Amino-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline Derivatives via 5-(2-Acylaminophenyl)-4-methoxycarbonyl-1,3-oxazoles / K. Matsumoto, M. Suzuki, N. Yoneda, M. Miyoshi // *Synthesis.* — 1976. — N 12. — P. 805–807.
19. *Clemence F., Martret O. Le., Collard J.* New Route to Aryl and N-Heteroaryl Derivatives of 4-Hydroxy-3-quinolincarboxamides // *J. Heterocycl. Chem.* — 1984. — Vol. 21, N 5. — P. 1345–1353.
20. *Reactions of 2-methyl-1,3-benzoxazin-4-one with active methylene compounds: a new route to 3-substituted 4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones* / A. Detsi, V. Bardacos, J. Markopoulos, O. Igglessi-Markopoulou // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1996. — Vol. 24, N 1. — P. 2909–2913.
21. 4-Оксихинолоны-2. 1. Эффективный способ получения 3-алкил-4-оксихинолонов-2 / П. А. Безуглый, И. В. Украинец, В. И. Трескач, А. В. Туров // *Химия гетероцикл. соед.* — 1991. — № 11. — С. 1533–1534.
22. *Зубков В. О.* Синтез і реакційна здатність 3-ацетилхінолін-4-онів. Тези доп. XIX Української конф. з органічної хімії. — Львів. — 2001. — С. 297.
23. 4-Оксихинолоны-2. 18. Синтез и антигиперлипидемическая активность 1-R-2-оксо-3-(4-оксо-3H-хиназолин-2-ил)-4-гидроксихинолинов / И. В. Украинец, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. А. Марусенко // *Химия гетероцикл. соед.* — 1993. — № 9. — С. 1223–1226.
24. *Дяченко В. Д.* Синтез та властивості нових похідних хіноліну // Тези доп. XIX Української конф. з органічної хімії. — Львів. — 2001. — С. 274.
25. *Eisch J. J., Dluzniewski T.* Mechanism of the Skraup and Doebner-von Miller Quinoline Syntheses: Cyclization of a,b-Unsaturated N-Aryliminium Salts via 1,3-Diazetidinium Ion Intermediates // *J. Org. Chem.* — 1989. — Vol. 54, N 6. — P. 1269–1274
26. *Back T. G., Parvez M., Wulff J. E.* Conjugate Additions of o-Iodoanilines and Methyl Anthranilates to Acetylenic Sulfones. A New Route to Quinolones Including First

- Syntheses of Two Alkaloids from the Medicinal Herb *Ruta chalepensis* // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68, N 6. — P 2223–2233.
27. *Иванов Э. И.* Синтез и изучение свойств некоторых новых имидазольных производных 1,4-дiazепина и его шестичленных аналогов: Дис... канд. хим. наук: 02.00.03. — Одесса, 1980. — 165 с.
  28. *Синтез* некоторых 2,4- и 2,4,6-замещенных хинолинов / Л. Н. Вострова, Э. И. Иванов, С. С. Басок, Л. Е. Высоцкая, М. В. Гренадерова, А. М. Арлинская // *Укр. хим. журн.* — 1979. — Т. 45, № 5. — С. 447–450.
  29. *Синтез* 2,3,4,6-тетразамещенных хинолинов на основе 5-R-2-хлорацетиламинобензофенонов / Э. И. Иванов, Л. В. Грищук, Р. Ю. Иванова, А. В. Мазепа // *Журн. орг. хим.* — 1999. — Т. 35, № 12. — С. 1877–1881.
  30. *New derivatives of 1,2-dihydroquinoline-2-ones* / E. I. Ivanov, L. V. Grishchuk, A. M. Turyanskaya, G. V. Maltzev, R. U. Ivanova // *International conf. "Chemistry of nitrogen containing heterocycles CNH-2006"*. Kharkiv, — 2006. — Abstract. — P. 74.
  31. 5-R-2-хлорацетиламинобензофеноны — новые реагенты для синтеза производных 3-аминохинолина / Л. В. Грищук, Э. И. Иванов, А. В. Мазепа, А. М. Турянская, Р. Ю. Иванова // XV Междунар. научно-техническая конф. "Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии" (Реактив-2002). — Уфа, — 2002. — С. 25.
  32. *Про синтез* 3-заміщених 1,2-дигідрохінолінів / Л. В. Грищук, С. А. Андронаті, Е. І. Іванов, В. Є. Кузьмін, Г. М. Турянська // *Вісник Одеського національного університету.* — 2003. — Т. 8, № 7. — С. 109–117.
  33. *A New insight into the Pfitzinger reaction. A facile synthesis of 6-sulfamoylquinoline-4-carboxylic acids* / A. V. Ivachtchenko, A. V. Ilyin, A. V. Khvat, V. V. Kobak, D. V. Kravchenko, V. M. Kysil, C. T. Williams // *Тези доп. XX Української конф. з органічної хімії.* — Одеса. — 2004. — С. 175.
  34. *Mammalian topoisomerase II inhibitory activity of 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(2,6-dimethyl-4-pyridinyl)-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acid and related derivatives* / M. Mentland, G. Leshner, M. Reuman, M. Gruett, B. Singh, S. Aldons, S. Aldons, H. Ceter, J. Rake, S. Coughlin // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36, N 19. — P. 2801–2809.
  35. 7-Aminoquinolines. A Novel Class of Agents Active against Herpesviruses / M. Nasr, J. C. Drach, S. H. Smith, C. Shipman, J. H. Burckhalter // *J. Med. Chem.* — 1988. — Vol. 31, N 7. — P. 1347–1351.
  36. *Novel Potent and Selective Central 5-HT3 Receptor Ligands Provided with Different Intrinsic Efficacy. 2. Molecular Basis of the Intrinsic Efficacy of Arylpiperazine Derivatives at the Central 5-HT3 Receptors* / A. Capelli, M. Anzini, S. Vomero, L. Canullo, L. Mennuni, F. Makovec, E. Doucet, M. Hamon, M. C. Menziani, P. G. Benedetti, G. Bruni, M. Romeo, G. Giorgi, A. Donati // *J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 42, N 9. — P. 1556–1575.
  37. 4-Арил-3-нітро-6-R-2-хлорхіноліни та продукти їх взаємодії з деякими N- і S-нуклеофілами / Л. В. Грищук, Е. І. Іванов, Г. М. Турянська, С. П. Краснощока, Р. Ю. Иванова // *Укр. хім. журн.* — 2003. — Т. 69, № 2. — С. 116–119.
  38. *Грищук Л. В., Іванов Е. І., Іванова Р. Ю.* Синтез і перетворення 4-арил-6-R-3-нітро-2-хлорхінолінів // *Міжнар. Конф. "Хімія азотовмісних гетероциклів (ХАГ — 2000)"*. — Харків, — 2000. — С. 173.
  39. *Позаекспериментальний скринінг біологічно активних похідних 1,2-дигідрохінолін-2-онів за допомогою комп'ютерної системи PASS* / В. Є. Кузьмін, Л. В. Грищук, Е. І. Іванов, Н. О. Єлинська, І. В. Фабіянська, Г. М. Турянська // *Вісник Одеського національного університету.* — 2004. — Т. 9, № 3. — С. 91–99.
  40. *PASS анализ и биологическая активность производных 1,2-дигидрохинолин-2-она* / Л. В. Грищук, Э. И. Иванов, И. А. Кравченко, В. Е. Кузьмин, В. Б. Ларионов, А. И. Тахтарова // *XX Укр. конф. з органічної хімії.* — Одеса, — 2004. — С. 404.
  41. Синтез и антибактериальная активность 6- и 7-(фурил-2)-1-этил-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновых кислот / Р. Г. Глушков, Е. В. Адамская, А. Ф. Олейник, В. А. Силин, Е. Н. Падейская, Н. П. Соловьева // *Хим.-фарм. журн.* — 1986. — Т. 20, № 3. — С. 313–317.
  42. *Синтез* и аминирование 1-алкил-6-нітро-4-оксо-7-хлор-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот / Р. Г. Глушков, Н. Б. Марченко, И. Б. Левшин, Л. Н. Дронова // *Хим.-фарм. журн.* — 1997. — Т. 31, № 5. — С. 48–52.

43. 4-Окси-хинолоны-2. 17. Конденсация Дикмана как термически активированный процесс / И. В. Украинец, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, О. А. Евтифеева // Химия гетероцикл. соед. — 1993. — № 9. — С. 1219–1222.
44. *Направленный синтез фторхинолоновых кислот* / Г. А. Мокрушина, С. Г. Алексеев, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин // Журн. ВХО. — 1991. — Т. 36, № 4. — С. 447–455.
45. *Падейская Е. Н., Яковлев В. П.* Дифторхинолон ломефлоксацин — антимикробный препарат широкого спектра действия // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43, № 2. — С. 30–39.
46. *Бондарева Н. С., Буданов С. В.* Новые фторхинолоны: особенности анти-микробного действия и фармакокинетика // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43, № 8. — С. 28–33.
47. *Яковлев В. П.* Сравнительная фармакокинетика ломефлоксацина и других фторхинолонов // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43, № 10. — С. 46–52.
48. *Мокрушина Г. А., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н.* Взаимосвязь структуры и антибактериальной активности в ряду фторхинолонов (обзор) // Хим.-фарм. журн. — 1995 — Т. 29, № 9. — С. 5–19.
49. *Hagen S. E., Domagala J. M.* Synthesis of 5-Methyl-4-oxo-quinolinecarboxylic Acids // J. Heterocycl. Chem. — 1990. — Vol. 27, N 6. — P. 1609–1616.
50. *Соединения фтора: синтез и применение* / Под. ред. Н. Исикавы. — М. Мир. — 1990. — 403 с.
51. *Куншенко Б. В., Мотняк Л. А., Алексеева Л. А.* Новый способ введения атома фтора в ароматическое кольцо // Тези доп. XX Української конф.з органічної хімії. — Одеса. — 2004. — С. 240.
52. *Synthesis of 5-Fluoro Analogues of Norfloxacin and Ciprofloxacin* / D. B. Moran, C. B. Ziegler, T. S. Dunne, N. A. Kuck, Y. Lin // J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 32, N 6. — P. 1313–1318.
53. 1-Ethyl-7-[3-[(ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolino-carboxylic Acid. New Quinolone Antibacterial with Potent Gram-Positive Activity / J. Domagala, C. I. Heifetz, F. M. Thomas, J. B. Nichols // J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 29, N 4. — P. 445–448.
54. *Fluoronaphthyridines and Quinolones as Antibacterial Agents.2.Synthesis and Structure — Activity Relationships of New 1-tert-Butyl 7- Substituted Derivatives* / D. Bouzard, P. Di Cesare, M. Essiz, J. P. Jacquet, J. R. Kiechel, P. Remuzon, A. Weber, T. Oki, M. Masuyoshi, R. E. Kessler, J. Fung-Toms, J. Desiderio // J. Med. Chem. — 1990 — Vol. 33, N 5. — P. 1344–1352.
55. *Synthesis and Biological Activity of 5-Alkyl-1,7,8-trisubstituted-6-fluoroquinoline-3-carboxylic Acids* / S. E. Hagen, J. M. Domagala, C. L. Heifetz, J. Johnson // J. Med. Chem. — 1991 — Vol. 34, N 3. — P. 1155–1161.
56. *Ненайденко В. Г., Санин А. В., Баленкова Е. С.* Методы синтеза а,b-непредельных трифторметилкетонів и их использование в органическом синтезе // Успехи химии. — 1999. — Т. 68, № 6. — С. 483–505.
57. *Cephalosporin 3-Quinolone Esters with a Dual Mode of Action* / H. A. Albrecht, G. Beskid, K. Chan, J. G. Christenson, R. Cleeland, K. H. Deitcher, N. H. Georgopapadaku, D. D. Keit, D. L. Pruess, J. Sepinwall, A. Specian, R. L. Then, M. Weigele, K. F. West, R. Yang // J. Med. Chem. — 1990. — Vol. 33, N 1. — P. 77–86.
58. *Zhang X., Jiang W., Sui Z.* Concise Enantioselective Synthesis of Quinolactacins A and B through Alternative Winterfeldt Oxidation // J. Org. Chem. — 2003. — Vol. 68, T 11. — P. 4523–4526
59. *Синтез и свойства новых производных хинолин-4-карбоновой кислоты* / М.-Г. А. Швехгеймер, О. А. Ушакова, Н. Н. Кондрашова, А. Ю. Бешичев // Материалы I Международной Конференции "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов". — М. — 2001. — Т. 1 — С. 340.
60. *Mitsos C., Petrou J., Igglessi-Markopoulou O.* Synthesis, Crystal Structure and Spectroscopic Studies of 3-Hydrazono- and 3-Hydroxyiminoquinolin-2-ones // J. Heterocycl. Chem. — 1999. — Vol. 36, T 4. — P. 881–887.
61. *Колтунов К. Ю., Репинская И. Б.* Суперэлектрофильная активация 8-гидроксихинолина в кислых средах и его взаимодействие со слабыми нуклеофилами // Журн. орг. химии. — 2002. — Т. 38, вып. 3. — С. 457–463.



62. *Последовательное* замещение атомов галогена в 4,6-дигалогенхинолинах в реакциях кросс-сочетания с арилборными кислотами, катализируемых комплексами палладия и никеля / И. П. Белецкая, А. В. Цветков, Г. В. Латышев, Н. В. Лукашев // Журн. орг. химии. — 2003. — Т. 39, вып. 11. — С. 1729–1736.
63. *Абу Шарех Алжад Г., Українець Г. В., Сидоренко Л. В.* Синтез та протитуберкульозні властивості 6-метилбензтіазоліл-2-амідів 1-*R*-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот // Тези доп. XIX Української конф. з органічної хімії. — Львів. — 2001. — С. 298.
64. 4-Оксихинолоны-2. 42. Синтез и биологические свойства 1-*R*-2-оксо-3-(2*H*-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид-3-ил)-4-гидроксинолинов / И. В. Украинец, Е. А. Таран, О. В. Горохова, Джарадат Нидаль Амин, Л. Н. Воронина, И. В. Порохняк // Химия гетероцикл. соед. — 2000. — № 3. — С. 409–414.
65. 4-Оксихинолоны-2. 43. Термоліз етилових ефірів 1-*R*-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот / И. В. Украинец, Е. А. Таран, О. В. Шишкин, О. В. Горохова, С. Г. Таран, Джарадат Нидаль Амин, А. В. Туров // Химия гетероцикл. соед. — 2000. — № 4. — С. 516–522.
66. *Патент* України на корисну модель 17744. Спосіб аміноалкілювання сполук, що містять зв'язок гетероатом-гідрогеніум / С. А. Ляхов, О. С. Карпенко, С. А. Андронаті, Т. М. Біла, С. О. Фернандес де Рівес, Л. В. Грищук, І. В. Доровських. — № u 2006 03582; Заявл. 03.04.06; Опубл. 16.10.06; C07C 225/00, C07C 221/00.
67. *Synthesis and Biological Properties of 4-Substituted Quinolin-2-(1*H*)-one Analogues* / J. Jung, S. Oh, W. Kim, W. Park, J. Kong, O. Park // J. Heterocycl. Chem. — 2003. — Vol. 40, N 4. — P. 617–623.
68. *Klasek A., Mrkvicka V.* 1-Methyl-3-phenyl-3-thiocyanato-1*H*,3*H*-quinoline-2,4-dione: A Novel Thiocyanating Agent // J. Heterocycl. Chem. — 2003. — Vol. 40, N 5. — P. 747–752.
69. *Novel Lavendamycin Analogues as Potent HIV-Reverse Transcriptase Inhibitors: Synthesis and Evaluation of Anti-Reverse Transcriptase Activity of Amide and Ester Analogues of Lavendamycin* / M. Behforouz, Wen Cai, M. G. Stocksdales, J. S. Lucas, Joo Yong Jung, D. Briero, Aidin Wang, K. S. Katen, N. C. Behforouz // J. Med. Chem. — 2003. — Vol. 46, N 26. — P. 5773–5780.
70. *An unusual transformation of substituted mercaptoquinolines in boiling DMF* / L. V. Grishchuk, E. I. Ivanov, O. V. Shishkin, R. U. Ivanova, I. M. Rakiyov // International conf. "Chemistry of nitrogen containing heterocycles CNH-2003". — Kharkiv, — 2003. — Abstract. — P. 167.
71. *Synthesis and antibacterial activity of new 2-RS-quinolines* / E. I. Ivanov, L. V. Grishchuk, A. M. Turyanskaya, D. E. Stepanov, V. P. Lozitsky, V. A. Pushkina, A. V. Mazepa // International conf. "Chemistry of nitrogen containing heterocycles CNH-2006". Kharkiv, — 2006. — Abstract. — P. 235.
72. *О структуре* продуктов термоліза некоторых производных 2-меркаптохинолинов в кипящем ДМФА / Л. В. Грищук, Э. И. Иванов, Р. И. Зубатюк, О. В. Шишкин, Р. Ю. Иванова, И. М. Ракипов // Укр. хим. журн. — 2004. — Т. 70, № 12. — С. 95–100.
73. Некоторые аспекты направленного поиска антиконвульсантов (обзор) / В. А. Фроловский, Ю. Н. Студнев, Т. А. Гарибова, Т. А. Воронина // Хим.-фарм. журн. — 2004. — Т. 38, № 9. — С. 3–15.
74. *Синтез* и противосудорожная активность производных 1,2-дигидрохинолин-2-она / Л. В. Грищук, Э. И. Иванов, И. А. Кравченко, В. Е. Кузьмин, А. Г. Артеменко, А. М. Турьянская // Журн. орган. и фарм. химии. — 2007. — (в печати).
75. *Синтез* и свойства новых производных хинолина и конденсированных гетеросистем на их основе / Э. И. Иванов, Л. В. Грищук, Н. А. Елинская, И. В. Фабианская, А. М. Турьянская // XX Укр. конф. з органічної хімії. — Одеса, — 2004. — С. 154.
76. *О резистентности* условно-патогенных и сапрофитных бактерий к производным хинолина / Э. И. Иванов, Л. В. Грищук, Н. А. Елинская, И. В. Фабианская, А. М. Турьянская // Матеріали IV Укр. міжнар. науково-практичної конф. з клінічної фармакології "Актуальні питання фармакології". — Вінниця, — 2004. — С. 54–55.
77. *Грищук Л. В.* 3,4,6-тризаміщені 1,2-дигідрохінолін-2-ни і похідні на їх основі: синтез, структура, властивості: Дис... канд. Хім. наук: 02.00.03. — Одеса, 2005. — 126 с.

**Л. В. Гришук**

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,  
кафедра фармацевтической химии,  
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина.

Физико-химический институт им. О. В. Богатского НАН Украины,  
Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080, Украина

**СИНТЕЗ 2,3,4,6-ЗАМЕЩЕННЫХ ХИНОЛИНОВ И ИХ  
БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Резюме**

Обзор посвящен систематизации методов синтеза циклической системы хинолина. Уделено внимание методам получения 3,4,6-тризамещенных 1,2-дигидрохинолин-2-онов, их 2-хлор-, 2-меркапто-, 2-амино- и 3-аминозамещенных производных. Проанализированы биологические свойства производных хинолина, в частности производных 1,2-дигидрохинолин-2-она.

**Ключевые слова:** синтез, биологические свойства, замещенный хинолин, 1,2-дигидрохинолин-2-он, противосудорожная активность.

**L. V. Grishchuk**

Odessa National University of I. I. Mechnikov,  
Department of the pharmaceutical chemistry,  
2, str. Dvoryanskaya, Odessa, 65026, Ukraine.

A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy  
of Sciences of Ukraine, Department of catalysis,  
86, Lustdorfskaya doroga, Odessa, 65080, Ukraine

**SYNTHESIS OF 2,3,4,6-SUBSTITUTED QUINOLINES AND THEIR  
BIOLOGICAL PROPERTIES**

**Summary**

This review is concerned with the synthetic methodology for the preparation of quinoline derivatives. Data on the synthesis of 3,4,6-trisubstituted 1,2-dihydroquinoline-2-ones and their 2-chloro-, 2-mercapto-, 2-amino- and 3-aminosubstituted derivatives have been classified. Biological properties of quinoline derivatives (in particular for 1,2-dihydroquinoline-2-one) has been evaluated.

**Keywords:** synthesis, biological properties, substituted quinoline, 1,2-dihydroquinoline-2-one, anticonvulsant activity.