

## Синтез флуоресцентних барвників на основі 3-гідроксихінолін-4-онів і 3-гідроксинафтиридин-4-онів

М.Д. Білокінь<sup>1</sup>, Д.А. Ющенко<sup>1,2</sup>, О.В. Пивоваренко<sup>1</sup>, В.Г. Пивоваренко<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
вул. Володимирська, 64, Київ, 01033, Україна

<sup>2</sup> Лабораторія фотофізики біомолекулярних взаємодій Національного центру наукових досліджень  
Франції, UMR 7175-LC1, Інститут Жильбера Лостріа, факультет фармації університету  
Луї Пастера, 67401, Ілкірш, Франція

**Резюме.** Дослідним шляхом порівняно методи синтезу похідних 3-гідроксихінолін-4-ону і 3-гідроксинафтиридин-4-ону — структурних аналогів 3-гідроксифлавону, що містять електронодонорні й електроноакцепторні замісники в боковому ядрі. Синтезовано ряд нових похідних флуоресцентних барвників зазначених класів з метою наступного дослідження їх хімічних і спектральних властивостей. Знайдено оптимальні шляхи для препаративного отримання цільових сполук із замісниками різного типу. Запропоновано новий підхід до синтезу 2-(4'-діалкіламінофеніл)хінолонів і -нафтиридинонів.

**Ключові слова:** 3-гідроксихінолони, 3-гідроксинафтиридинони, внутрішньомолекулярне фотоперенесення протона, флуоресцентні зонди, нуклеофільне заміщення.

**Вступ.** Флуориметричні методи дослідження мають широке застосування у природничих науках, особливо в їх біологічному секторі. Зокрема, в останні десятиліття значного поширення набув метод флуоресцентних зондів (ФЗ). ФЗ є молекулярними пристроями, які здатні шляхом зміни параметрів власної флуоресценції інформувати про події в об'єкті на молекулярному рівні. ФЗ дають змогу вивчати природу мікрооточення біомолекул, а також їх конформаційні перетворення і просторову взаємодію. Вагомим кроком у розвитку функціональних можливостей ФЗ стало використання нового принципу їх дії — явища внутрішньомолекулярного фотоперенесення протона (ВФП, англ. *Excited State Intramolecular Proton Transfer, ES IPT* [1, 2]). Унаслідок ВФП,

після фотозбудження, молекули ФЗ утворюють дві таутомерні форми, кожна з яких випромінює світло [3]. Оскільки обидві форми значно відрізняються за енергією, у спектрі флуоресценції з'являються дві добре розділені смуги емісії, інтенсивність і положення яких знаходяться в залежності від певних фізико-хімічних параметрів оточення [4]. Як наслідок, дослідник має можливість отримати більший обсяг інформації про об'єкт, оскільки кожна смуга в спектрі ФЗ є окремим інформаційним каналом, який транслює дані про зміни одного чи кількох окремих параметрів стану об'єкта дослідження.

Найбільш вивченими представниками флуоресцентних барвників із такою подвійною емісією є 3-гідроксифлаволи (3-ГФ) — сполуки природного походження — та їх синтетичні аналоги — 2-гетарил-3-гідроксихромони [5]. У багатьох публікаціях детально описано залежності спектральних властивостей сполук цього класу від будови молекули та природи моле-

\* Corresponding author.

Tel.: +38044-2393312; fax: +38044-2208391

E-mail address: pvg\_org@mail.ru

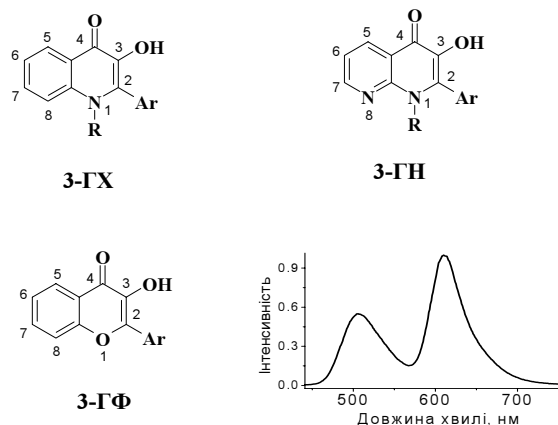


Рис. 1. Структури флуоресцентних барвників та вигляд їх спектра флуоресценції.

кулярного оточення [6-12]. 3-ГФ усе ширше застосовуються як ФЗ для дослідження полярності та протонодонорної здатності розчинників [13-16], агрегатного стану, гідратованості, поверхневого, дипольного і трансмембранного потенціалу ліпідних мембран [17-22], а також для визначення аденозинтрифосфату у водних розчинах [23]. Недоліком зазначеного класу барвників є їх відносно низька фотостабільність [24], що спонукає дослідників до пошуку нових люмінофорів із кращими флуоресцентними властивостями.

У цій роботі представлено два нові класи флуоресцентних барвників — 3-гідроксихінолони (3-ГХ) і 3-гідроксинафтиридини (3-ГН) (рис. 1). 3-ГХ є структурними аналогами 3-ГФ і також зустрічаються у природі. Так, у рослині *Verongia aerophoba* міститься алкалоїд уранідин, який являє собою 3,5,8-тригідрокси-4(1H)-хінолон [25]. Відомий алкалоїд джапонін — 3,6-дигідрокси-2-феніл-4(1H)-хінолон [26] — теж має рослинне походження. Крім того, 4-хінолоновий фрагмент є фармакофорним у групуванням і входить до складу молекул окремих лікарських препаратів антимікробної [27] та протизапальної дії [28], що також застосовуються в лікуванні серцевих розладів і гіпертонії [29]. Хоча синтез окремих представників 3-ГХ і 3-ГН було описано раніше [30-34], їх хімічні та флуоресцентні властивості детально не вивчалися.

Для 3-ГХ, як і для 3-гідроксифлавонів, також характерне явище ВФП [35, 36]. Нещодавно розпочате детальне вивчення флуоресцентних властивостей цих барвників [37] ука-

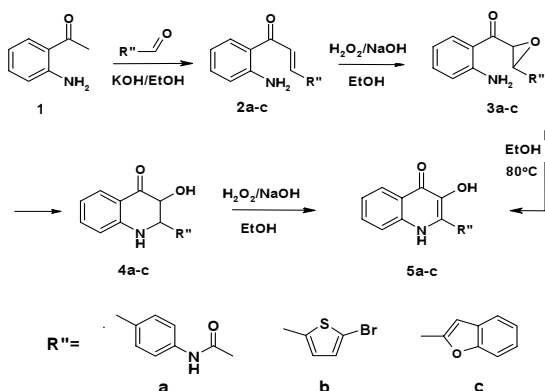
зує на значну перспективність цього класу в розробці ФЗ. Маючи в 5-10 разів вищу фотостабільність, ніж 3-гідроксифлавони, досліджувані барвники ряду 3-ГХ демонструють дві смуги емісії, положення та інтенсивність яких залежать від полярності, основності й в'язкості середовища [38].

У зв'язку з цим актуальною є проблема розвитку методів синтезу сполук цього класу. Поставивши за мету одержати серію нових похідних 3-ГХ і 3-ГН, зокрема їх 4'-діалкіламінопохідні, що перспективні у плані практичного застосування, ми порівняли відомі методи синтезу цих сполук, а також здійснили пошук нових шляхів їх отримання. Слід зазначити, що досі синтез і властивості 4'-діалкіламінопохідних 3-ГХ та 3-ГН взагалі не описано, хоча ці похідні є найбільш перспективними як з огляду на їх флуоресцентні властивості, так і в напрямку створення нових аналогів природних алкалоїдів і вже відомих лікарських препаратів на їх основі.

**Результати й обговорення.** Існує ряд принципово різних методів синтезу сполук класу 2-арил-(гетарил)-3-гідроксихінолонів [39-43], проте не всі вони мають практичне значення, оскільки не всі гарантують задовільного виходу кінцевого продукту. Не кожен із них є зручним у синтезі похідної складної будови, коли існує необхідність введення певних замісників у задані положення молекули. Розглянемо детальніше ключові методи.

Подібність структур 3-ГФ і 3-ГХ дала змогу запровадити подібний метод їх отримання. Гао та співавтори [44] описали синтез 3-гідрокси-2-арил-4(1H)-хінолонів через *орто*-амінохалкони за схемою, що аналогічна реакції Алгара-Флінна-Оямади, яка широко використовується в синтезі похідних 3-ГФ [45, 46].

У випадку 3-ГХ, використовуючи на першій стадії синтезу *орто*-аміноацетофенон **1** та ароматичний альдегід, шляхом їх лужної конденсації ми отримали *орто*-амінохалкони **2a-c** із виходами 62-84 % (схема 1). На відміну від *орто*-гідроксихалконів, які в цих умовах одразу перетворюються на 3-ГФ [47], *орто*-амінохалкони у процесі окиснення пероксидом водню в умовах реакції Алгара-Флінна-Оямади перетворювалися на епоксиди **3a-c** із виходами 51-65 %. Під час подальшого нагрівання

Схема 1  
Синтез 3-ГХ за Алгаром-Флінном-Оямадою

епоксидів **3** в етанолі отримано 3-гідрокси-2-феніл-1,2,3,4-тетрагідро-4(1H)-хінолони **4a-c** із виходами 15-20 %. Останні шляхом окиснення пероксидом водню в лужних умовах перетворено на 2-феніл-3-гідрокси-4(1H)-хінолони **5a-c** із виходами 10-17 %. Помічено, що в більшості випадків одразу утворюється відповідна 3-гідроксихінолонова похідна **5**, якщо під час перетворення **3**→**4** тривалість кип'ятіння в етанолі збільшити у 2-3 рази. Такий підхід дає змогу скоротити кількість стадій синтезу та збільшити загальний вихід реакції. Спроби провести пряму окиснювальну гетероциклізацію амінохалкону **2** в хінолон **5**, як це здійснюється у випадку 3-ГФ, виявилися марними. Також за допомогою цього методу виявилось неможливим синтезувати 4'-діалкіламінофенілпохідні типу **3**, оскільки вони в таких умовах переокиснювались до продуктів розпаду хінолонового ядра. Лише за наявності замісника пониженої електронодонорної здатності — 4'-ацетиламіногрупи — вдалося отримати й

ідентифікувати похідну **5a**. Враховуючи багатостадійність методу й відносно низькі виходи продукту, здобуті результати роблять метод малопридатним для використання в синтезі 3-ГХ, особливо у випадку їх 4'-діалкіламінопохідних.

Одним із найбільш простих і застосовуваних є метод синтезу 3-ГХ на основі відповідних фенацилантранілатів **8** [48]. У такому разі вихідними сполуками є доступні похідні антранілової кислоти **6** і фенацилгалогеніди **7**. Слід зауважити, що досі похідні нафтиридин-4-ону синтезували лише в такий спосіб, використовуючи як вихідну 2-амінонікотинову кислоту [49]. Цей метод було використано нами для синтезу переважної більшості описаних тут 3-ГХ (**9b-17g**, **19h**, **20i**) та 3-ГН (**18g**) із задовільними виходами (схема 2).

Як середовище для трансформації фенацилантранілатів у цільові хінолони та нафтиридини ми використовували поліфосфорну кислоту [48, 50]. В окремих випадках таке перетворення відбувалося в лужних умовах, за присутності надлишку поташу, під час нагрівання вихідних фенацилантранілатів у сухому N-метилпіролідоні або диметилформаміді [51]. З огляду на останнє нами здійснено спробу проведення синтезу однокольовим методом, без виділення проміжних естерів **8**. Таким чином вдалося досягти збільшення загального виходу реакції в середньому на 15 %, проте і цей метод виявився малопридатним для синтезу 4'-діалкіламінопохідних, оскільки відповідні фенацилброміди неможливо одержати за простою методикою бромовання ацетофенонів у діоксані чи льодяній оцтовій кислоті [52]. Останні отримано у дві стадії відповідно до [53].

## Схема 2

## Синтез 3-ГХ і 3-ГН із фенацилантранілатів

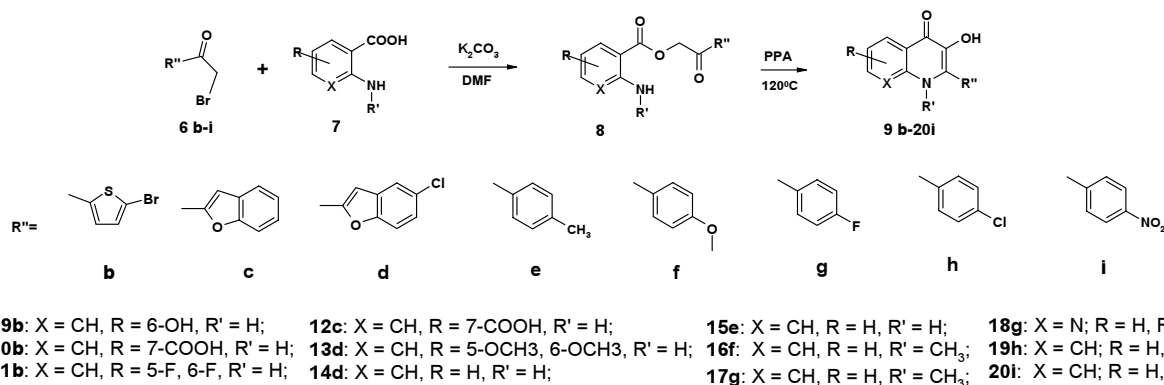
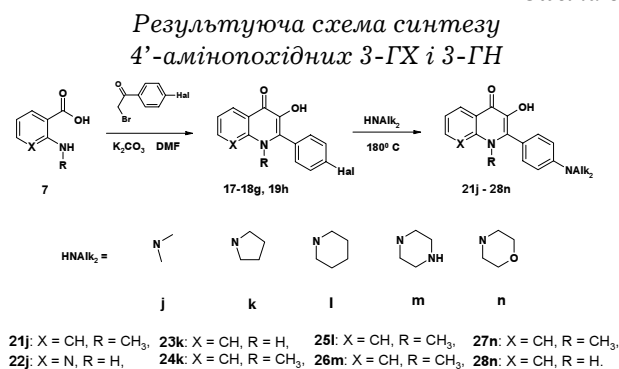


Схема 3



З огляду на такі результати довелося шукати додаткові способи синтезу 4'-амінопохідних 3-ГХ із принципово різними за будовою замісниками при атомі Азоту. З цією метою ми перевірили кілька варіантів синтезу, серед яких найбільш ефективними виявилися метод відновлення нітропохідної та нуклеофільне заміщення атома Галогену.

Відновлення нітропохідної є одним із зручних методів отримання 4'-аміно-3-ГХ, оскільки 4'-нітрофенацилбромід є доступною сполукою, а перетворення нітрогрупи до аміноможна здійснити кількома типами реагентів. Найкращі результати здобули під час відновлення 4'-нітропохідної **20i** залізом у льодяній оцтовій кислоті. За таких умов паралельно відбувалось ацилювання утвореної амінопохідної, що приводило до найбільш високих виходів продукту реакції **5a**. Для отримання діалкіламінопохідних у цьому разі слід було провести додатково стадії кислотного гідролізу й алкілування, що, зважаючи на загальну багатостадійність методу, робить його неприздатним у синтезі подібних похідних хінолону.

Найкращі результати в синтезі 4'-діалкіламінопохідних 3-ГХ було здобуто з допомогою методу нуклеофільного заміщення атома Флуору в ароматичному ядрі. За цим методом нами використано не лише флуоропохідні 3-ГХ **17g** і 3-ГН **18g**, але й більш доступні хлоропохідні **19h**. Оскільки атом Флуору в ароматичному ядрі значно легше заміщується нуклеофілом, в обраних умовах виявилось набагато доцільнішим застосовувати флуоропохідні 3-ГХ і 3-ГН. Умови реакції добиралися експериментально на основі відомих методик [54]. Для отримання 4'-диметиламінопохідних **21-22j** ми використовували як амінокомпоненту диме-

тилформамід, який за таких умов реакції декарбонілювався з утворенням диметиламіну. Аналогічним способом із застосуванням N-формілпіперазину одержали сполуку **26m**.

Отже, метод нуклеофільного заміщення атома Галогену в ароматичному ядрі виявився найбільш ефективним та універсальним у синтезі 4'-діалкіламінопохідних 3-ГХ і 3-ГН, що містять різні за будовою алкільні замісники. Використання цього методу в поєднанні з однокольбовим варіантом синтезу 3-ГХ і 3-ГН дає змогу в дві стадії, виходячи з антранілових кислот, отримувати необхідні похідні з високими загальними виходами (схема 3).

**Експериментальна частина.** Усі розчинники й реагенти (від Aldrich) використовувалися без додаткової очистки. Синтезовані сполуки являли собою кристалічні речовини. Хімічна чистота синтезованих сполук досліджувалася методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Silufol» 1x10 см без індикатора або з нанесеним флуоресцентним індикатором. При цьому використовувалися системи елюентів хлороформ-метанол 99:1, 98:2, 95:5, 9:1 або чистий хлороформ із застосуванням УФ-детектора з довжиною хвилі опромінення 254 і 356 нм.

Структура й індивідуальність синтезованих сполук підтверджена також даними методів <sup>1</sup>H ЯМР і хромато-мас-спектрометрії. У спектрах <sup>1</sup>H ЯМР фенацилантранілатів **8** присутній двопротонний синглет метиленової групи близько 5,40-5,55 м.ч., який відсутній у спектрах кінцевих сполук. Натомість при 11,05-11,70 м.ч. з'являється уширений синглет NH-групи гетероциклу. При переході до сполук циклічної будови сигнали ароматичних протонів також зсуваються у слабке поле приблизно на 0,1-0,15 м.ч. Спектри <sup>1</sup>H ЯМР вихідних 4'-галогенохінолонів **17g**, **19h** або нафтиридинону **18g** та отриманих з них 4'-діалкіламінопохідних **21j-28n** також виразно відрізняються за формою і положенням сигналів протонів бокового фенільного залишку, які зсуваються в сильне поле приблизно на 0,2-0,3 м.ч. Здобуті результати свідчать про відповідність структури синтезованих сполук запропонованій.

Мас-спектри отримували на приладі «Waters Integrity System» (США), який є комбінацією послідовно під'єднаних до рідинного хро-

матографа (Waters 616 Pump), діодно-матричного фотометричного пристрою (PDA — Photodiode Array Detector Waters 996) і мас-спектрометричного детектора (TMD — Thermabeam Mass Detector).

Температури плавлення виміряно на приладі РНМК фірми «VEB Analytik» (Дрезден, Німеччина). Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР записано на спектрометрі фірми «Varian» Mercury-400 з робочою частотою 400 МГц у дейтерохлороформі,  $\text{CF}_3\text{COOD}$  або  $\text{DMSO-d}_6$  із використанням ТМС як внутрішнього стандарту.

**Удосконалена методика отримання 3-НХ за Алгаром-Флінном-Оямадою (А.Ф.О.).** До розчину 2'-аміноацетофенону **1** (5 ммоль) і відповідного ароматичного альдегіду (5,2 ммоль) у 2 мл етанолу краплинами при перемішуванні додали 0,5 мл 30%-ного розчину КОН за кімнатної температури. Після закінчення реакції суміш висадили у воду, а утворений осад амінохалкону відфільтрували й перекристалізували з етанолу. Потім висушений (гомогенний, за даними ТШХ) продукт **2** розчинили в суміші етанолу та 10%-ного водного розчину NaOH (1:1 за об'ємом) і при перемішуванні в льодяній бані додали 30%-ний перекис водню до утворення відповідного епоксиду **3** (ТШХ-контроль). Утворену реакційну суміш нейтралізували до рН 7 розведеним розчином оцтової кислоти. Осад, що утворився, відфільтрували й кип'ятили в етанолі протягом 8 год. Після охолодження кінцевий продукт **5** відфільтрували та перекристалізували із суміші вода-метанол 1:5. Сумарний вихід склав 47–56 %.

*N1-[4-(3-Гідрокси-4-оксо-1,4-дигідро-2-хінолініл)феніл]ацетамід (5a)* отримано за вищевказаною епоксидною схемою А.Ф.О. Вихід 56 %, цегляно-червоні кристали.  $T_{\text{пл}}$  281–283 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 295  $[\text{M}+1]^+$  (100), спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ТМС,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 2,0 (3H, с,  $\text{COCH}_3$ ), 6,81 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-3,5), 7,25 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-2,6), 7,65 (2H, д,  $J=7,3$  Гц, Н-3',5'), 7,77 (2H, м, Н-7,8), 8,31 (1H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-5), 10,05 (1H, с, NH-Ас), 11,51 (1H, уш.с, NH).

*2-(5-Бromo-2-тієніл)-3-гідрокси-1,4-дигідро-4-хінолінон (5b)* одержано за вищевказаною епоксидною схемою А.Ф.О. Вихід 51 %, світло-зелені кристали.  $T_{\text{пл}}$  216–217 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 323

$[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ТМС,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 7,22 (2H, м, Н-3',7), 7,51 (1H, т,  $J=6,9$  Гц, Н-6), 7,71 (1H, д,  $J=6,4$  Гц, Н-4'), 7,76 (1H, д,  $J=8,3$  Гц, Н-8), 7,82 (1H, д,  $J=8,8$  Гц, Н-5), 11,31 (1H, уш.с, NH).

*2-Бензо[b]фуран-2-іл-3-гідрокси-1,4-дигідро-4-хінолінон (5c)* отримано за вищевказаною епоксидною схемою А.Ф.О. Вихід 47 %, світло-жовті кристали.  $T_{\text{пл}}$  265–266 °С (з етанолу), LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 278  $[\text{M}+1]^+$  (100), спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ТМС,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 7,27 (1H, т,  $J=8,1$  Гц, Н-7'), 7,35 (1H, т,  $J=6,9$  Гц, Н-6'), 7,61 (2H, дд,  $J_1=8,3$  Гц,  $J_2=3,1$  Гц, Н-5',8'), 7,74 (2H, м, Н-3',8), 7,95 (1H, д,  $J=2,1$  Гц, Н-6), 8,05 (1H, д,  $J=8,7$  Гц, Н-5), 11,07 (1H, уш.с, NH).

**Загальна методика отримання фенацилантранілатів.** Антранілові кислоти **7** або 2-амінонікотинову кислоту (6 ммоль) розчиняють у 4–5 мл диметилформаміду та додають невеликими порціями при перемішуванні свіжопрожарений поташ (6 ммоль). Розчин нагрівають при перемішуванні до 60–65 °С і витримують близько 30 хв. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, після чого до неї додають відповідний фенацилбромід (5 ммоль). Реакційний розчин нагрівають на киплячій водній бані протягом 2–6 год (ТШХ-контроль) при перемішуванні, охолоджують до кімнатної температури і виливають у 30–40 мл холодної води. Осад **8**, який випав, відфільтровують, промивають 10 мл води й невеликою кількістю метанолу, висушують. Перекристалізують із метанолу або ацетонітрилу. У кожному разі отримують гомогенний, за даними ТШХ, кристалічний продукт, спектр  $^1\text{H}$  ЯМР якого відповідає наведеній на схемі 2 структурі.

**Загальна методика одержання 2-арил-3-гідрокси-4(1H)-хінолонів.** Фенацилантранілат **8** (3 ммоль) додають до 6 г поліфосфорної кислоти (масове співвідношення  $\text{P}_2\text{O}_5:\text{H}_3\text{PO}_4=5:6$ ), реакційну суміш витримують за 120 °С протягом 3–4 год на плитці з магнітною мішалкою або протягом 2 год у мікрохвильовій печі. Після охолодження до кімнатної температури вливають 40 мл холодної води і доводять рН розчину до 7–8, додаючи 20%-ний водний розчин КОН. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою та метанолом. Сушать на

повітрі за 60-70 °С. Отримані похідні **5** перекристалізують із диметилформаміду з додаванням невеликої кількості ізопропанолу.

**Модифікована методика одержання похідних 2-арил-3-гідроксихінолонів.** У круглодонній колбі на 25 мл розчиняють при нагріванні (3 ммоль) відповідного фенацилантранілату **8** у 5 мл диметилформаміду й додають 12 ммоль прожареного поташу при перемішуванні. Утворену реакційну суміш кип'ячать протягом 0,5-4 год (контроль за ТШХ), після її охолодження вливають 40 мл холодної води і доводять рН розчину до 7-8, додаючи 20%-ний водний розчин НСl. Осад хінолону, який випав, відфільтровують, промивають водою та метанолом. Сушать на повітрі при 60-70 °С. Перекристалізують із диметилформаміду з додаванням ізопропілового спирту.

**2-(5-Бromo-2-тієніл)-3,6-дигідрокси-1,4-дигідро-4-хінолінон (9b).** Вихід 52 %, зеленуваті кристали.  $T_{пл}$  252-253 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 339  $[M+H]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 7,06 (1H, дд,  $J_1=8,8$  Гц,  $J_2=3,2$  Гц, Н-3'), 7,27 (1H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-7), 7,37 (1H, д,  $J=5,3$  Гц, Н-4'), 7,67 (1H, д,  $J=8,3$  Гц, Н-8), 7,82 (1H, д,  $J=3,3$  Гц, Н-7), 11,17 (1H, с, NH).

**2-(5-Бromo-2-тієніл)-3-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідро-7-хінолінкарбокси кислота (10b).** Вихід 59 %, темно-зелені кристали.  $T_{пл}$  196-197 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 367  $[M+H]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 7,31 (1H, д,  $J=4,3$  Гц, Н-3'), 7,7 (1H, д,  $J=9,2$  Гц, Н-8), 7,92 (1H, д,  $J=3,1$  Гц, Н-6), 8,19 (1H, д,  $J=9,8$  Гц, Н-4'), 8,48 (1H, д,  $J=4,1$  Гц, Н-5), 11,35 (1H, с, NH).

**2-(5-Бromo-2-тієніл)-5,6-дифторо-3-гідрокси-1,4-дигідро-4-хінолінон (11b).** Вихід 75 %, темно-зелені кристали.  $T_{пл}$  243-245 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 359  $[M+H]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 6,42 (1H, д,  $J=6,3$  Гц, Н-3'), 6,77 (1H, дд,  $J_1=9,3$  Гц,  $J_2=5,4$  Гц, Н-8), 6,88 (1H, д,  $J=6,4$  Гц, Н-4'), 7,03 (1H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-5), 11,05 (1H, с, NH).

**2-Бензо[b]фуран-2-іл-3-гідрокси-1,4-дигідро-7-хінолінкарбокси кислота (12c).** Вихід 42 %, цегляно-жовті кристали.  $T_{пл}$  147-148 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 322  $[M+H]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС, DMSO- $d_6$ )

$\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 7,27 (1H, т,  $J=8,1$  Гц, Н-6'), 7,35 (1H, т,  $J=6,9$  Гц, Н-5'), 7,61 (2H, дд,  $J_1=8,3$  Гц,  $J_2=3,1$  Гц, Н-4',7'), 7,74 (2H, м, Н-3',8), 7,95 (1H, д,  $J=2,1$  Гц, Н-6), 8,05 (1H, д,  $J=8,7$  Гц, Н-5), 11,07 (1H, уш.с, NH).

**2-(5-Хлоробензо[b]фуран-2-іл)-5,6-диметокси-3-гідрокси-1,4-дигідро-4-хінолінон (13d).** Вихід 69 %, жовтогарячі кристали.  $T_{пл}$  277-278 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 373  $[M+H]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,61 (6H, с, 2OCH $_3$ ), 7,39 (2H, м, Н-7',4'), 7,62 (1H, д,  $J=6,6$  Гц, Н-6'), 7,61 (1H, с, Н-8), 8,12 (1H, с, Н-3'), 8,21 (1H, с, Н-5), 11,17 (1H, с, NH).

**2-(5-Хлоробензо[b]фуран-2-іл)-3-гідрокси-1,4-дигідро-4-хінолінон (14d).** Вихід 48 %, жовті кристали.  $T_{пл}$  282-283 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 313  $[M+H]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 7,32 (3H, м, Н-6',8,4'), 7,51 (1H, т,  $J=8,3$  Гц, Н-7), 7,72 (1H, д,  $J=6,6$  Гц, Н-7'), 7,76 (1H, д,  $J=8,3$  Гц, Н-8), 8,05 (1H, с, Н-3'), 8,12 (1H, д,  $J=8,9$  Гц, Н-5), 11,13 (1H, уш.с, NH).

**2-(4-Метилфеніл)-3-гідрокси-1-метил-1,4-дигідро-4-хінолінон (15e).** Вихід 60 %, світло-жовті кристали.  $T_{пл}$  224-225 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 266  $[M+1]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 2,63 (3H, с, CH $_3$ ), 3,47 (3H, с, NCH $_3$ ), 7,14 (2H, д,  $J=6,9$  Гц, Н-2',6'), 7,21 (3H, м, Н-3',5',6), 7,73 (2H, м, Н-7,8), 8,39 (1H, д,  $J=7,3$  Гц, Н-5), 11,12 (1H, уш.с, NH).

**2-(4-Метоксифеніл)-3-гідрокси-1-метил-1,4-дигідро-4-хінолінон (16f).** Вихід 59 %, світло-коричневі кристали.  $T_{пл}$  258-259 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 282  $[M+1]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,58 (3H, с, NCH $_3$ ), 3,87 (3H, с, OCH $_3$ ), 7,09 (2H, д,  $J=7,3$  Гц, Н-2',6'), 7,35 (3H, м, Н-3',5',6), 7,79 (2H, м, Н-7,8), 8,33 (1H, д,  $J=7,1$  Гц, Н-5), 11,09 (1H, уш.с, NH).

**2-(4-Флуорофеніл)-3-гідрокси-1-метил-1,4-дигідро-4-хінолінон (17g).** Вихід 60 %, світло-коричневі кристали.  $T_{пл}$  237-238 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 270  $[M+1]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,53 (3H, с, NCH $_3$ ), 7,41 (1H, т,  $J=7,1$  Гц, Н-7), 7,55 (2H, д,  $J=7,8$  Гц, Н-2',6'), 7,70 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-3',5'), 8,30 (2H, м, Н-6,8), 8,28 (1H, д,  $J=6,7$  Гц, Н-5), 11,12 (1H, уш.с, NH).

2-(4-Флуорофеніл)-3-гідрокси-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он (**18g**). Вихід 74 %, цегляно-червоні кристали.  $T_{пл}$  271-272 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 278  $[M+1]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС,  $CF_3COOD$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 7,37 (2H, т,  $J=8,1$  Гц, Н-6), 7,50 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-2',6'), 7,65 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-3',5'), 7,77 (2H, м, Н-7,8), 8,31 (1H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-5).

2-(4-Хлорофеніл)-3-гідрокси-1,4-дигідро-4-хінолінон (**19h**). Вихід 72 %, світло-жовті кристали.  $T_{пл}$  283-284 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 287  $[M+1]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 7,37 (1H, т,  $J=7,3$  Гц, Н-6), 7,50 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-2',6'), 7,65 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-3',5'), 7,77 (2H, м, Н-7,8), 8,31 (1H, д,  $J=6,7$  Гц, Н-5), 11,25 (1H, уш.с, NH).

2-(4-Нітрофеніл)-3-гідрокси-1,4-дигідро-4-хінолінон (**20i**). Вихід 61 %, світло-жовті кристали.  $T_{пл}$  240-241 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 283  $[M+1]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 7,28 (1H, т,  $J=7,1$  Гц, Н-7), 7,61 (1H, т,  $J=7,7$  Гц, Н-6), 7,72 (1H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-8), 8,09 (2H, д,  $J=7,8$  Гц, Н-2',5'), 8,15 (1H, д,  $J=6,7$  Гц, Н-5), 8,45 (2H, д,  $J=6,9$  Гц, Н-3',5'), 11,50 (1H, уш.с, NH).

**Загальна методика нуклеофільного заміщення галогену в 4'-положенні бокового ядра 3-ГХ.** Відповідний 4'-галогено-3-гідроксихінолон (0,001 моль) подрібнюють у фарфоровій ступці й переносять у скляну ампулу. Додають необхідний амін у рідкому або твердому стані (0,003 моль), ампулу обережно запаюють і витримують протягом 48-96 год за температури близько 180 °С. Після проведення реакції (ТПХ-контроль) вміст капсули переносять у 50 мл води. Осад, що випав, відфільтровують і кристалізують з ацетону. Отримані кристали промивають на фільтрі етанолом тричі по 5 мл і перекристалізують із диметилформаміду. Вихід становить 49-77 %.

2-(4-Диметиламінофеніл)-3-гідрокси-1-метил-1,4-дигідро-4-хінолінон (**21j**). Вихід 52 %, жовті кристали.  $T_{пл}$  292-294 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 295  $[M+1]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,05 (6H, с,  $N(CH_3)_2$ ), 3,53 (3H, с, NMe), 7,37 (1H, т,  $J=8,1$  Гц, Н-6), 7,50 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-2,6), 7,65 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-3,5), 7,77 (2H, м, Н-7,8), 8,31 (1H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-5).

2-(4-Диметиламінофеніл)-3-гідрокси-1,4-дигідро[1,8]нафтиридин-4-он (**22j**). Вихід 77 %, цегляно-червоні кристали.  $T_{пл}$  301-302 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 282  $[M+H]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,09 (6H, с,  $(N(CH_3)_2)$ ), 6,83 (2H, д,  $J=7,5$  Гц, Н-3',5'), 7,34 (2H, м, Н-6, OH), 7,75 (2H, д,  $J=6,9$  Гц, Н-2',6'), 8,52 (1H, д,  $J=6,3$  Гц, Н-7), 8,71 (1H, д,  $J=7,7$  Гц, Н-5).

3-Гідрокси-2-(4-тетрагідро-1H-1-піролілфеніл)-1,4-дигідро-4-хінолінон (**23k**). Вихід 55 %, світло-жовті кристали.  $T_{пл}$  292-293 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 307  $[M+H]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 1,92 (4H, м,  $CH_2-CH_2$ ), 3,31 (4H, м,  $NCH_2$ ), 6,68 (2H, д,  $J=7,4$  Гц, Н-3',5'), 7,19 (2H, д,  $J=7,8$  Гц, Н-2',6'), 7,54 (1H, т,  $J=7,3$  Гц, Н-7), 7,69 (2H, м, Н-6,8), 8,26 (1H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-5).

3-Гідрокси-1-метил-2-(4-тетрагідро-1H-1-піролілфеніл)-1,4-дигідро-4-хінолінон (**24k**). Вихід 57 %, світло-жовті кристали.  $T_{пл}$  301-302 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 321  $[M+H]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 1,99 (4H, м,  $CH_2-CH_2$ ), 3,38 (4H, м,  $NCH_2$ ), 3,58 (3H, с,  $NCH_3$ ), 6,65 (2H, д,  $J=7,5$  Гц, Н-3',5'), 7,23 (2H, д,  $J=7,3$  Гц, Н-2',6'), 7,38 (1H, т,  $J=7,1$  Гц, Н-7), 7,72 (2H, м, Н-6,8), 8,28 (1H, д,  $J=8,3$  Гц, Н-5).

3-Гідрокси-1-метил-2-(4-піперидинофеніл)-1,4-дигідро-4-хінолінон (**25l**). Вихід 64 %, яскраво-жовті кристали.  $T_{пл}$  293-295 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 335  $[M+1]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 1,65 (2H, с, 4- $CH_2$ ), 3,06 (8H, с, 2,3- $CH_2$ ), 3,41 (3H, с,  $NCH_3$ ), 6,81 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-3',5'), 7,25 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-2',6'), 7,65 (1H, т,  $J=7,3$  Гц, Н-7), 7,77 (2H, м, Н-6,8), 8,31 (1H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-5).

3-Гідрокси-1-метил-2-(4-піперазинофеніл)-1,4-дигідро-4-хінолінон (**26m**). Вихід 59 %, яскраво-жовті кристали.  $T_{пл}$  301-303 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 336  $[M+1]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 2,85 (4H, с, 2,6- $CH_2$ ), 3,36 (4H, с, 3,4- $CH_2$ ), 3,53 (3H, с,  $NCH_3$ ), 6,94 (2H, д,  $J=7,6$  Гц, Н-3',5'), 7,41 (2H, д,  $J=8,4$  Гц, Н-2',6'), 7,43 (1H, д,  $J=7,1$  Гц, Н-7), 7,54 (2H, м, Н-6,8), 8,28 (1H, д,  $J=7,8$  Гц, Н-5).

3-Гідрокси-1-метил-2-(4-морфонілофеніл)-1,4-дигідро-4-хінолінон (**27n**). Вихід 49 %, яскраво-жовті кристали.  $T_{пл}$  292-294 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 295  $[M+1]^+$  (100), спектр  $^1H$  ЯМР (ТМС,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 3,05 (6H, с,  $(N(CH_3)_2)$ ), 3,53 (3H, с, NMe), 7,37 (1H, т,  $J=8,1$  Гц, Н-6), 7,50 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-2,6), 7,65 (2H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-3,5), 7,77 (2H, м, Н-7,8), 8,31 (1H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-5).

цегляні кристали.  $T_{пл}$  315-316 °С, LC/MS: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 337 [M+1]<sup>+</sup> (100), спектр <sup>1</sup>H ЯМР (ТМС, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, м.ч. (J, Гц): 3,28 (4H, с, NCH<sub>2</sub>), 3,57 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,73 (4H, м, OCH<sub>2</sub>), 6,81 (2H, д, J=8,0 Гц, Н-3',5'), 7,07 (2H, д, J=8,3 Гц, Н-2',6'), 7,29 (1H, д, J=7,2 Гц, Н-7), 7,82 (2H, м, Н-6,8), 8,30 (1H, д, J=8,0 Гц, Н-5).

3-Гідрокси-2-(4-морфонілофеніл)-1,4-дигідро-4-хінолінон (**28n**). Вихід 53 %, світло-жовті кристали.  $T_{пл}$  304-306 °С, LC/MSD: чистота >95 %,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 323 [M+1]<sup>+</sup> (100), спектр <sup>1</sup>H ЯМР (ТМС, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, м.ч. (J, Гц): 3,22 (4H, с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3,77 (4H, м, OCH<sub>2</sub>), 7,09 (2H, д, J=7,6 Гц, Н-2',6'), 7,32 (1H, д, J=7,1 Гц, Н-7), 7,81 (2H, м, Н-6,8), 8,40 (1H, д, J=8,2 Гц, Н-5).

**Висновки.** Отже, серед випробуваних способів синтезу сполук класу 3-гідроксихінолону та 3-гідроксинафтиридинону найбільш зручною та ефективною виявилася схема 3, де як синтони використовуються естери антранілових кислот. Цей шлях дає змогу в дві стадії отримувати цільові сполуки як в умовах кислот-

ного, так і основного каталізу. Він має лише один очевидний недолік — необхідність досить тривалої експозиції реакційної суміші за високих температур. Тому в синтезі сполук із термолабільними замісниками слід застосовувати шлях окисної гетероциклізації халконів. Синтезуючи 3-ГХ і 3-ГН із сильними електронодонорними групами (наприклад, діалкіламінопохідні), найкраще спочатку отримати флуоропохідне, в ароматичному ядрі якого далі замістити атом Флуору на потрібну групу. Метод окисної гетероциклізації халконів за А.Ф.О. внаслідок його багатостадійності і складності очистки цільового продукту слід застосовувати у крайньому разі. Наприклад, коли кінцеву сполуку можна отримати лише з відповідного альдегіду. Нами запропоновано одноколбовий варіант методу А.Ф.О. для 3-ГХ, який дає змогу скоротити кількість стадій і збільшити загальний вихід цільового продукту.

Надійшла в редакцію 05.09.2007 р.

#### Synthesis of fluorescent dyes on the basis of 3-hydroxyquinolin-4-ones and 3-hydroxynaphthyridin-4-ones

M.D. Bilokin<sup>1</sup>, D.A. Yushchenko<sup>1,2</sup>, O.V. Pivovarenko<sup>1</sup>, V.G. Pivovarenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Chemistry, Taras Shevchenko National University  
64 Volodymyrska Str., Kyiv, 01033, Ukraine

<sup>2</sup> Photophysique des Interactions Biomoléculaires, UMR 7175-LC1 du CNRS, Institute Gilbert Laustriat, Faculte de Pharmacie, Université Louis Pasteur, 67401, Illkirch, France

**Summary.** The efficiency of several synthetic routes leading to the derivatives 3-hydroxyquinolin- and 3-hydroxynaphthyridin-4-one's was studied. The optimal conditions to the preparation of mentioned classes of dyes with special structure were analyzed and retrieved. A new series of mentioned compounds was synthesized with the purpose of their chemical and fluorescent properties study. A new approach to the synthesis of 4'-dialkylamino-2-aryl derivatives of quinolones and naphthyridones was proposed.

**Keywords:** 3-hydroxyquinolones, 3-hydroxynaphthyridones, photostability, excited state intramolecular proton transfer, fluorescent probes, fluorescent sensors, nucleophilic substitution.

#### Перелік літератури

1. Haugland R.P. Handbook of Fluorescent Probes and Research Products. 6th Edition, Molecular Probes, Inc. Eugen: OR, 1998. — 676 p.
2. Formosinho S.J., Arnaut L.G. Excited-state proton transfer reactions. II. Intramolecular reactions // J. Photochem. Photobiol., A. — 1993. — Vol. 75. — P. 21-48.
3. Kasha M. Energy transformation in molecular electronic system // J. Chem. Soc., Faraday Trans. — 1986. — Vol. 82. — P. 2379.
4. Lakowicz J.R. In Principles of Fluorescence Spectroscopy // Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, 1999. — 2nd edn. — P. 52.
5. Пивоваренко В.Г. Дизайн флуоресцентних зондів на основі 3-гідроксихромонів та їх аналогів // Ukr. Bioorg. Acta. — 2004. — Т. 1, № 1-2. — С. 40-49.
6. Klymchenko A.S., Ozturk T., Pivovarenko V.G., Demchenko A.P. A 3-hydroxychromone with dramatically improved fluorescence properties // Tetrahedron Lett. — 2001. — Vol. 42. — P. 7967-7970.
7. Pivovarenko V.G., Wróblewska A., Blazejowski J. The effect of hydrogen bonding interactions between 2-[4-(dimethylamino)phenyl]-3-hydroxy-4H-chromene-4-one in the ground and excited states and dimethylsulfoxide or methanol on electronic absorption and emission transitions // J. Molec. Struct. — 2004. — Vol. 708. — P. 175-181.
8. Klymchenko S., Pivovarenko V.G., Demchenko A.P. Perturbation of planarity as the possible mechanism of solvent-dependent variations of fluorescence quantum yield in 2-aryl-3-hydroxychromones // Spectrochim. Acta Part A. — 2003. — Vol. 59. — P. 787-792.
9. Bader A.N., Pivovarenko V.G., Demchenko A.P., Ariese F., Gooijer C. Solvent influence on excited-state intramolecular proton transfer in 3-hydroxychromone



derivatives studied by cryogenic high-resolution fluorescence spectroscopy // *Spectrochim. Acta Part A.* — 2003. — Vol. 59. — P. 1593-1603.

10. Demchenko A.P., Klymchenko A.S., Pivovarenko V.G., Ercelen S., Duportail G., Mely Y. Multiparametric color changing fluorescence probes // *J. Fluoresc.* — 2003. — Vol. 13. — P. 291-295.

11. Roshal A.D., Grigorovich A.V., Doroshenko A.O., Pivovarenko V.G., Demchenko A.P. Flavonols and crown-flavonols as metal cation chelators. The different nature of Ba<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> complexes // *J. Phys. Chem. A.* — 1998. — Vol. 102. — P. 5907-5914.

12. Klymchenko A.S., Ozturk T., Demchenko A.P. Synthesis of furanochromones: a new step in improvement of fluorescence properties // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43. — P. 7079-7082.

13. Klymchenko A.S., Ozturk T., Pivovarenko V.G., Demchenko A.P. Modulation of the solvent-dependent dual emission in 3-hydroxychromones by substituents // *New J. Chem.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1336-1343.

14. Klymchenko A.S., Pivovarenko V.G., Demchenko A.P. Elimination of hydrogen bonding effect on the solvatochromism of 3-hydroxyflavones // *J. Phys. Chem. A.* — 2003. — Vol. 107. — P. 4211-4216.

15. Pivovarenko V.G., Wróblewska A., Błażejowski J. 2-[4-(Dimethylamino)phenyl]-3-hydroxy-4H-chromene-4-one: a H-bond-sensitive fluorescent probe for investigating binary mixtures of organic solvents // *Anal. Chim. Acta.* — 2005. — Vol. 545. — P. 74-78.

16. Klymchenko A.S., Demchenko A.P. Multiparametric probing of intermolecular interactions with fluorescent dye exhibiting excited state intramolecular proton transfer // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2003. — Vol. 5. — P. 461-468.

17. Klymchenko A.S., Duportail G., Ozturk T., Pivovarenko V.G., Mely Y., Demchenko A.P. Novel two-band ratiometric fluorescence probes with different location and orientation in phospholipid membranes // *Chem. Biol.* — 2002. — Vol. 9. — P. 1199-1208.

18. Bondar O.P., Pivovarenko V.G., Rowe E.S. Flavonols — new fluorescent membrane probes for studying the interdigitation of lipid bilayers // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1998. — Vol. 1369. — P. 119-130

19. Pivovarenko V.G., Józwiak L., Błażejowski J. 2,8-Bis[4-(diethylamino)phenyl]-3,7-dihydroxy-4H,6H-pyrano[3,2-g]chromene-4,6-dione — a new liquid-phase-sensitive fluorescent probe utilising intramolecular one- or two-proton transfer phenomena // *Europ. J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 23. — P. 3979-3985.

20. Klymchenko A.S., Duportail G., Ozturk T., Pivovarenko V.G., Mely Y., Demchenko A.P. Novel two-band ratiometric fluorescence probes with different location and orientation in phospholipid membranes // *Chem. Biol.* 2002. — Vol. 9. — P. 1199-1208.

21. Shynkar V.V., Klymchenko A.S., Mely Y., Duportail G., Pivovarenko V.G. Anion formation of 4'-(dimethylamino)-3-hydroxyflavone in phosphatidylglycerol vesicles induced by HEPES buffer: a steady-state and time-resolved fluorescence investigation // *J. Phys. Chem. B.* — 2004. — Vol. 108. — P. 18750-18755.

22. Klymchenko A.S., Duportail G., Mely Y., Demchenko A.P. Ultrasensitive two-color fluorescence probes for dipole potential in phospholipid membranes // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2003. — Vol. 100. — P. 11219-11224.

23. Pivovarenko V.G., Vadzyuk O.B., Kosterin S.O.

Fluorometric detection of adenosine triphosphate with 3-hydroxy-4-(dimethylamino) flavone in aqueous solutions // *J. Fluoresc.* — 2006. — Vol. 16 (1). — P. 9-15.

24. Yokoe I., Higuchi K., Shirataki Y., Komatsu M. Photochemistry of flavonoids. III. Photorearrangement of flavonols // *Chem. Pharm. Bull.* — 1981. — Vol. 29, No. 3. — P. 894-898.

25. Guido C., Salvatore De R., Salvatore De S., Aldo S., Guido S. The zochrome of the sponge verongia aerophoba («Uranidine») // *Tetrahedron Lett.* — 1984. — Vol. 25. — P. 2925-2928.

26. Shinji Funayama, Rioko Tanaka, Yasuhiro Kume-kawa. Rat small intestine muscle relaxation alkaloids from orixa japonica // *Leaves Biological & Pharmaceutical Bulletin.* — 2001. — Vol. 24, No. 1. — P. 100.

27. Radl S., Janichova M. Synthesis and antibacterial activity of some 3-hydroxyquinolones // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1992. — Vol. 57, No. 1. — P. 188-193.

28. Hooper and J.S. Wolfson. Quinolone antimicrobial agents, ed. D.C. // *Am. Soc. Microbiol.*, Washington, D.C., 2nd edition, 1993.

29. Birch A.M., Davies R.V., Maclean L., Robinson K. Syntheses of flosequinan: a novel 4-quinolone shown to be useful in congestive heart failure // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* — 1994. — Vol. 1. — P. 387.

30. Yasunori Tsuzuki, Kyoji Tomita, Yuji Sato, Shigeki Kashimoto and Katsumi Chiba. Synthesis and structure-activity relationships of 3-substituted 1,4-dihydro-4-oxo-1-(2-thiazolyl)-1,8-naphthyridines as novel antitumor agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* — 2004. — Vol. 14. — P. 3189-3193.

31. Evans D.J., Eastwood F.W. Synthesis of an aryl-hydroxytetronimide and of 3-hydroxy-4(1H)-quinolone derivatives // *Aust. J. Chem.* — 1974. — Vol. 27. — P. 537-542.

32. Ajana W., Feliu L., Alvarez M., Joule J.A. Synthesis of two pyranoquinolinones. What is the structure of cherimoline? // *Tetrahedron.* — 1998. — Vol. 54, No. 17. — P. 4405-4412.

33. Zembower D.E., Aytes S.A. Synthesis of 5,8-dimethoxy-3-hydroxy-4-quinolone, a reported inhibitor of HIV RT, and evidence the original proposed structure was incorrect // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9, No. 4. — P. 543-546.

34. Behrman E.J., Kiser R. Lee, Garas W.F., Behrman E.C., Pitt B.M. Conversion of 4-quinolones to 3-hydroxy-4-quinolones via the corresponding sulfates // *J. Chem. Res. (S).* — 1995. — P. 164-165.

35. Schlenoff J.B., Johnson K.F., Dharia J., Gao F. // 1996 14 pp. U.S. 5.552.551, Cont.-in-part of U.S. 5.258.478.

36. Yushchenko D.A., Bilokin M.D., Pivovarenko O.V., Duportail G., Mély Y., Pivovarenko V.G. Synthesis and fluorescence properties of 2-aryl-3-hydroxyquinolones, a new class of dyes displaying dual fluorescence // *Tetrahedron Lett.* — 2006. — Vol. 47. — P. 905.

37. Yushchenko D.A., Shvadchak V.V., Klymchenko A.S., Duportail G., Mely Y., Pivovarenko V.G. 2-Aryl-3-hydroxyquinolones, a new class of dyes with solvent dependent dual emission due to excited state intramolecular proton transfer // *New Journal of Chemistry.* — 2006. — Vol. 30, No. 5. — P. 774-781.

38. Yushchenko D.A., Shvadchak V.V., Bilokin' M.D., Klymchenko A.S., Duportail G., Mely Y., Pivovarenko V.G. Modulation of dual fluorescence in a 3-hydroxyquinolone dye by perturbation of its intramolecular proton

transfer with solvent polarity and basicity // *Photochem. Photobiol. Sci.* — 2006. — No. 5. — P. 1038-1044.

39. *Spence T.W., Tennant G.* The chemistry of nitro-compounds. Part I. Acid-catalysed ring-opening reactions of substituted *o*-nitrophenylethylene oxides involving participation by the nitro-group // *J. Chem. Soc. C.* — 1971. — P. 3712-3718.

40. *Spence T.W., Tennant G.* Participation by the nitro-group in the ring-opening reactions of substituted *o*-nitrophenylethylene oxides // *J. Chem. Soc. D.* — 1970. — P. 1100.

41. *Sword I.P.* Reaction of 2,3-epoxy-3-(2-nitrophenyl)propiofenone (2-nitrochalcone) with hydrogen chloride // *J. Chem. Soc. C.* — 1971. — P. 820-823.

42. *Venturella et al.* Synthesis of quinoline alkaloids. VIII. The synthesis of Japonine // *Heterocycles.* — 1976. — Vol. 4. — P. 1089-1092.

43. *Вележева В.С., Мельман А.И., Польшаков В.И., Анисимова О.С.* Новый синтез 2-арил-3-окси(алкокси)-4-хинолонов расширением цикла 1-ацетил-2-арилметил-3-индолинонов // *ХГС.* — 1992. — Т. 2. — С. 279-280.

44. *Gao F., Johnson K.F., Schlenoff J.B.* Ring closing and photooxidation in nitrogen analogues of 3-hydroxyflavone // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* — 1996. — Vol. 2. — P. 269-274.

45. *Algar J., Flynn J.P.* A new method for the synthesis of flavonols // *Proc. R. Acad., Sect. B.* — 1934. — Vol. 42. — P. 1.

46. *Oyamada T.J.* A new general method for the synthesis of flavonol derivatives // *Chem. Soc. Jpn.* — 1934. — Vol. 55. — P. 1256.

47. *Seshadri T.R., Geissman T.A.* In the Chemistry of Flavonoid Compounds. — Pergamon Press, Oxford, 1962.

48. *Hradil P., Jirman J.* Synthesis of 2-aryl-3-hydroxyquinolin-4(1H)-ones // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1995. — Vol. 60, No. 8. — P. 1357-1366.

49. *Lopez S.E., Rosales M.E., Salazar J., Urdaneta N., Ferrer R., Angel J.E., Charris J.E.* Synthesis of 3-hydroxy-2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1H)-one derivatives // *Heterocycl. Commun.* — 2003. — Vol. 9, No. 4. — P. 345-350.

50. *Hradil P., Hlavac J., Lemr K.* Preparation of 1,2-disubstituted-3-hydroxy-4(1H)-quinolinones and the influence of substitution on the course of cyclization // *J. Heterocycl. Chem.* — 1999. — Vol. 36, No. 1. — P. 141-144.

51. *Hradil P., Vanecek J., Hlavac J., Sevcik J.* Synthesis of 2-substituted-6,7-dimethoxy- and 6,7,8-trimethoxy-3-hydroxyquinolin-4(1H)-ones // *Collect. Czech. Chem. Commun.* — 1999. — Vol. 64, No. 2. — P. 257-264.

52. *Paul S., Gupta V., Gupta R., Loupy A.* Microwave-induced selective synthesis of  $\alpha$ -bromo and  $\alpha,\alpha$ -dibromoalkanones using dioxane-dibromide // *Tetrahedron Letters.* — 2002. — Vol. 44, No. 3. — P. 439-442.

53. *Diwu Z., Beachdel C., Klaubert D.H.* A facile protocol for the convenient preparation of amino-substituted  $\alpha$ -bromo- and  $\alpha,\alpha$ -dibromo arylmethylketones // *Tetrahedron Letters.* — 1998. — Vol. 39, No. 28. — P. 4987-4990.

54. *Власов В.М.* Нуклеофильное замещение нитро-группы, фтора и хлора в ароматических соединениях // *Успехи химии.* — 2003. — Т. 72. — С. 764-786.