

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-1-378-401

УДК 547.82



Обзорная статья

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ НИТРОПИРИДИНОВ

*Е.В. Иванова, И.И. Сурова, М.Б. Никишина, Л.Г. Мухторов,
И.В. Шахкельдян, Ю.М. Атрощенко*

Обоснование. *Пиридины – одни из самых распространенных гетероциклов, производные которых широко применяются в фармацевтике, агрохимии, а также в производстве новых материалов. Поэтому всестороннее изучение химического поведения различных производных пиридинов будет продолжать оставаться актуальной задачей органической химии. Данный литературный обзор посвящен систематизации и анализу химических свойств нитропроизводных пиридина, начиная с первой половины XX в. и до настоящего времени. В работе рассмотрены, как реакции, идущие по нитро-группе (восстановление под действием различных химических агентов, замещение, конденсация), так и реакции по пиридиновому циклу. Также показаны основные области применения нитропиридинов.*

Цель. *Обобщить и систематизировать основные типы реакций, характерные для нитропиридинов, показать особенности их химических свойств, связанных с превращениями нитрогруппы, ее влиянием на подвижность заместителей в пиридиновом цикле, а также на активность гетероцикла в целом.*

Материалы и методы. *Для достижения поставленной цели исследования был произведен обзор научной литературы по основным типам химических реакций, характерным для нитропроизводных пиридина и наиболее значимым областям их применения.*

Результаты. *В данной работе обобщены результаты экспериментальных исследований по химическим свойствам и применению нитропиридинов, с начала прошлого столетия и до настоящего времени.*

Заключение. *Таким образом, в результате анализа источников, посвященных химическим свойствам и применению нитропиридинов, был составлен краткий литературный обзор, включающий основные типы реакций, характерные для исследуемых соединений, обозначены основные их области применения.*

Ключевые слова: научный обзор; пиридины; нитропроизводные пиридина; применение нитропиридинов; химические свойства нитросоединений

Для цитирования. Иванова Е.В., Сурова И.И., Никишина М.Б., Мухторов Л.Г., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Химические свойства и применение нитропиридинов // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023. Т. 15, №1. С. 378-401. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-1-378-401

Scientific review

CHEMICAL PROPERTIES AND APPLICATIONS OF NITROPYRIDINES

*E.V. Ivanova, I.I. Surova, M.B. Nikishina, L.G. Mukhtorov,
I.V. Shahkeldyan, Yu.M. Atroshchenko*

Background. Pyridines are one of the most common heterocycles, the derivatives of which are widely used in pharmaceuticals, agrochemistry, and also in the production of new materials. Therefore, a comprehensive study of the chemical behavior of various pyridine derivatives will continue to be an urgent task of organic chemistry. This literature review is devoted to the systematization and analysis of the chemical properties of pyridine nitro derivatives, starting from the first half of the 20th century and up to the present. The paper considers both reactions proceeding through the nitro group (reduction under the action of various chemical agents, substitution, condensation) and reactions through the pyridine cycle. The main areas of application of nitropyridines are also shown.

Purpose. Generalize and systematize the main types of reactions characteristic of nitropyridines, show the features of their chemical properties associated with the transformation of the nitro group, its effect on the mobility of substituents in the pyridine ring, as well as on the activity of the heterocycle as a whole.

Materials and methods. To achieve the goal of the study, a review of the scientific literature was made on the main types of chemical reactions characteristic of pyridine nitro derivatives and the most significant areas of their application.

Results. This paper summarizes the results of experimental studies on the chemical properties and application of nitropyridines from the beginning of the last century to the present.

Conclusion. Thus, as a result of the analysis of sources devoted to the chemical properties and application of nitropyridines, a brief literature review was compiled, including the main types of reactions characteristic of the compounds under study, and their main areas of application were identified.

Keywords: scientific review; pyridines; pyridine nitro derivatives; application of nitropyridines; chemical properties of nitro compounds

For citation. Ivanova E.V., Surova I.I., Nikishina M.B., Mukhtorov L.G., Shahkeldyan I.V., Atroshchenko Yu.M. Chemical Properties and Applications of Nitropyridines. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2023, vol. 15, no. 1, pp. 378-401. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-1-378-401

Введение

Известно, что различные замещенные пиридины входят в качестве структурных звеньев в биологически активные соединения, которые применяются в качестве лекарственных препаратов (рис. 1), а также средств защиты растений [3, 30]. В качестве примеров лекарств, производных пиридина достаточно привести такие распространенные и широко известные препараты, как эзомепразол (нексиум), пиоглитазон (астрозон, пиоглар) и эзопиклон (лунеста), и это только малая доля широчайшего спектра лекарственных средств, содержащих пиридиновый фрагмент. Следует отметить, что большой процент вновь зарегистрированных за последнее время лекарственных средств также представляет собой синтетические производные пиридина [13].

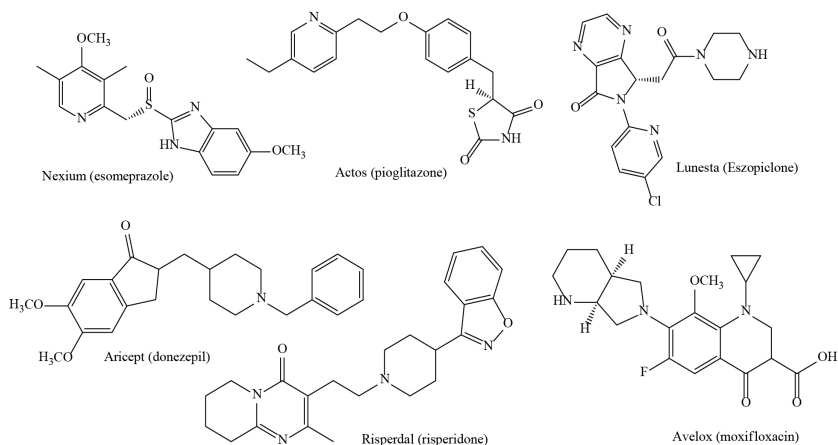


Рис. 1. Лекарственные средства, содержащие пиридиновый или пиперидиновый цикл

Не смотря на то, что к настоящему времени накоплены достаточно обширные знания о химии производных пиридина, однако, нитропиридины

описаны гораздо менее подробно. В литературе встречаются публикации, охватывающие химию нитропроизводных пиридинов, но они носят разрозненный характер [2]. Таким образом, данный обзор посвящен систематизации и анализу химических свойств и областей применения нитропроизводных пиридина, начиная с первой половины XX в. и до сегодняшнего времени.

Цель работы

Обобщить и систематизировать основные типы химических реакций, характерные для нитропиридинов, а также обозначить ключевые области их применения.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели были проанализированы и обобщены научные статьи и патенты, посвященные химии нитропроизводных пиридина и раскрывающие основные достижения в указанной области отечественных и зарубежных исследователей.

Результаты исследования и их обсуждение

К настоящему времени издано множество работ, посвященных химии пиридина и его производных, однако нитропиридины описаны не столь подробно, им посвящены лишь отдельные, разрозненные публикации. Поэтому в настоящей работе была собрана и систематизирована основная информация по химическому поведению нитропроизводных пиридина с начала прошлого столетия и до настоящего дня.

Свойства нитропиридинов

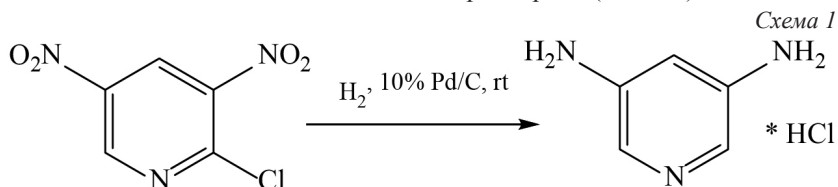
Нитропроизводные пиридинов представляют собой бесцветные или бледно-желтые твердые кристаллические порошки с низкой температурой плавления, что позволяет выделять их в чистом виде путем вакуумной перегонки с водяным паром. Среди нитропиридинов распространены их различные соли и производные, обладающие кислотными свойствами. Лишь 3,5-динитропиридин показывает свойства слабого основания и образует соли, легко подвергающиеся гидролизу [31]. Наличие NO_2 -группы в составе нитропиридинов обуславливает их специфические свойства, связанные с превращениями нитрогруппы, ее влиянием на подвижность заместителей в пиридиновом цикле, а также на активность гетероцикла в целом.

1. Восстановление нитрогрупп

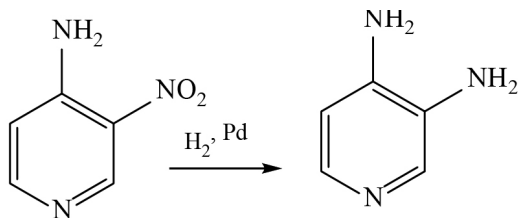
Подобно нитроаренам, нитропроизводные пиридина достаточно легко восстанавливаются до соответствующих аминопроизводных водоро-

дом на катализаторах или под действием различных химических агентов. В результате таких реакций могут быть получены нитропиридины, гидроксиламинопиридины, а также азоксипиридины, азиопиридины и/или гидразопиридины. Строение образующихся продуктов зависит от природы восстановителя и исходного нитросоединения.

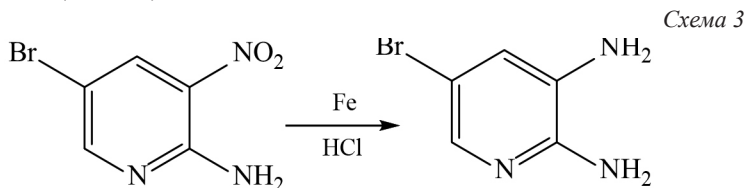
Так, в результате восстановления 2-хлор-3,5-динитропиридина при 20-25 °С водородом на катализаторе (10% Pd/C) образуется 3,5-диаминопиридин. В работе [26] показано, что в данной реакции, параллельно с восстановлением нитрогрупп, идет процесс дегалогенирования, при этом конечный диамин выделяется в виде гидрохлорида (схема 1).



Авторы работы [24] продемонстрировали возможность получения 3,4-диаминопиридина из 3-нитро-4-аминопиридина, также путем каталитического гидрирования (схема 2).

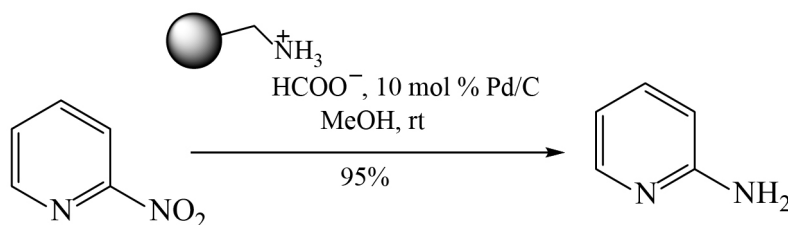


Далее рассмотрим химические методы восстановления нитропроизводных пиридина. Например, под действием железа в соляной кислоте [24] 5-бром-3-нитро-2-аминопиридин восстанавливается до 5-бром-2,3-диаминопиридина (схема 3).



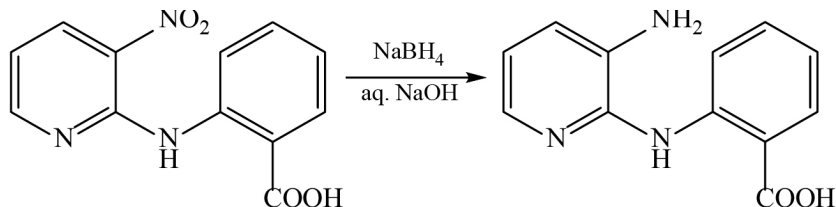
3-Нитрозамещенные пиридины при обработке смесью $ZrCl_4$ с $NaBH_4$ в соотношении 1:4 в тетрагидрофуране успешно восстанавливаются до аминпроизводных [5]. Другим восстанавливающим агентом в этой реакции может выступать $NaHSO_3$ в смеси ТГФ / H_2O при температуре 20-25 °С. 2-аминопиридин можно получить с высоким выходом путем восстановления 2-нитропиридина на 10% Pd/C, в присутствии формиата полимерного носителя, синтезированного из формиата аммония и аминотилполистирольной смолы (схема 4). Смолу можно отделять фильтрованием и возвращать в процесс до 10 раз.

Схема 4



Применяя в качестве восстановителя боргидрид натрия в кипящем этиловом спирте, можно восстановить 2- и 4-нитропиридины до гидразо- и азосоединений, соответственно. Здесь проявляется специфика химических свойств именно нитрозамещенных пиридинов, так как нитроарены не вступает в подобную реакцию при аналогичных условиях. Так, при восстановлении 2-(3-нитропиридин-2-иламино)бензойной кислоты боргидридом натрия в растворе едкого натра образуется 2-(3-аминопиридин-2-иламино)бензойная кислота (схема 5) [29].

Схема 5

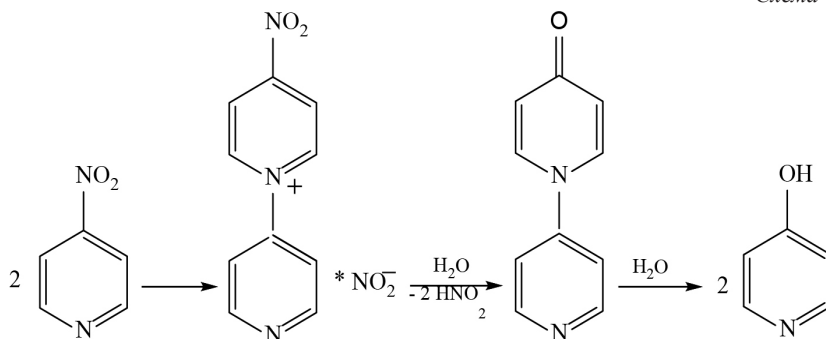


1.2. Реакции замещения нитрогрупп

NO_2 -группа в 2-, 4-, 6-нитропроизводных пиридина склонна к замещению под действием различных нуклеофилов. Наиболее подробно исследованы реакции замещения NO_2 -групп в алкоксипроизводных

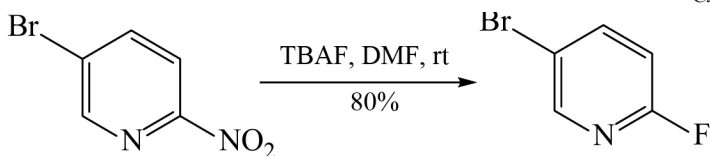
2-нитропиридинов. Так, под действием HBr при нагревании до 100°C происходит замещение нитрогрупп в 3,5-диэтокси-2,6-динитропиридине. Подобным образом вступает в ту же реакцию 3-этокси-2-нитропиридин. Однако при обработке 2-бром-3-этокси-6-нитропиридина аммиаком замещение нитрогруппы не наблюдается. Реакция замещения в данных условиях идет либо по атому галогена, либо по этоксигруппе, что приводит к образованию 2-амино-3-этокси-6-нитропиридина или 3-амино-2-бром-6-нитропиридина соответственно. NO_2 -группа устойчива к замещению аммиаком даже при нагревании, где в качестве основного продукта образуется 2,3-диамино-6-нитропиридин. Данную особенность аминирования подтвердил Катада с коллегами [17], который, изучая особенности химического поведения нитропроизводных пиридина, показал, что при взаимодействии 3-этокси-2-нитропиридина с NH_3 при температуре 150°C основным продуктом является 3-амино-2-нитропиридин. 4-Нитропиридин демонстрирует исключительную лабильность, вступая в реакции бимолекулярного замещения (схема 6), как и 4-хлорпиридин, и 4-пиридинсульфониловая кислота. Например, при гидратации 4-нитропиридина образуется 4-гидроксипиридин. Гидролиз протекает через образование промежуточного соединения – 1-(4-пиридил)-4-(*1H*)-пиридона.

Схема 6

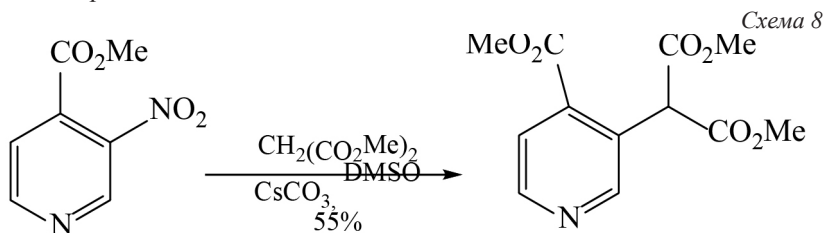


При взаимодействии 2-метил-4-нитропикколиновой кислоты с концентрированной соляной кислотой образуется 2-метил-4-хлорпикколиновая кислота с выходом около 80%. При действии спиртов или тиоспиртов в присутствии NaN на раствор 2-хлор-4-нитропиридина в диоксане образуются соответствующие 4-алкокси- или алкилтио-4-нитропиридины. Причем реакция протекает с достаточно высоким выходом. С умеренным выходом фторируются и различные 2- и 4-нитрозамещенные пи-

ридины [20], давая соответствующие фторпроизводные. Процесс идет под действием тетрабутиламмонийфторида в диметилформамиде. Так, 5-бром-2-нитропиридин в данной реакции дает 2-фтор-5-бромпиридин с выходом 80% (схема 7). В 3-нитропиридинах нитрогруппа может замещаться на фтор только случае, если пиридиновый цикл содержит ориентиранты второго рода [20].



Реакцию замещения NO_2 -группы в нитропроизводных пиридинах нередко используют для получения алкилпиридинов. Начало исследований данных реакций положил Фиксдейл с коллегами. Ими опубликованы результаты, полученные в результате изучения реакций 3-нитропиридилкарбоксилата с различными *C*-нуклеофилами, в том числе с малоновым эфиром [27]. Данное взаимодействие осуществлялось в присутствии CsCO_3 в диметилсульфоксиде, в результате был получен триэфир с выходом 55% (схема 8). Данная реакция в настоящее время широко применяется для получения ряда 3-алкилпиридинов и бис-гетероциклов.



1.3. Реакции замещения, активированные нитрогруппой

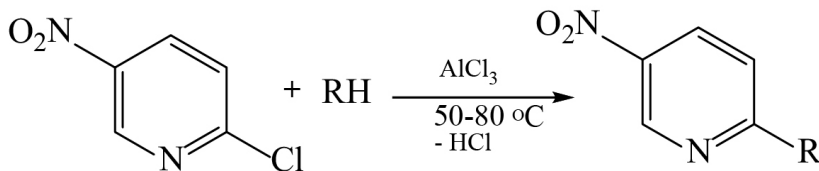
Замечено, что 3-нитропиридин по химическим свойствам во многом подобен нитробензолу. Так, его 2-, 4-нитропроизводные в реакциях нуклеофильного замещения ведут себя подобно *o*- и *p*-динитробензолам. К настоящему времени установлено, что, сравнивая реакционную способность 2- и 4-замещенных 3-нитропиридинов, последние являются более активными и реакционноспособными [8].

Кенигс [14], проводя сравнительный анализ реакционной способности 2-хлор-5-нитропиридина и 2,4-динитрохлорбензола, показал, что динитроарен является более реакционноспособным. Бишоп рассчитал энергии активации реакций с участием динитрохлорбензола и нитрохлорпиридинов [10], на основании чего выстроил нитропроизводные в следующий ряд по уменьшению реакционной способности: 2,4-динитрохлорбензол > 4-хлор-3-нитропиридин > 2-хлор-5-нитропиридин > 2-хлор-3-нитропиридин.

2- и 4-галогензамещенные 3-нитропиридины, подобно *o*- и *n*-галогеннитробензолам, проявляют высокую реакционную способность, для них характерны реакции нуклеофильного замещения атома галогена. Так, в результате гидролиза 4-хлор-3-нитропиридина при небольшом нагревании (до 40 °С) образуется 4-гидрокси-3-нитропиридин, а 4-хлор-3,5-динитропиридин гидролизуется уже атмосферной влагой и без нагревания. Подобным образом 2-хлор-3,5-динитропиридин подвергается щелочному гидролизу при комнатной температуре до 2-гидрокси-3,5-динитропиридина.

NO₂-группа, являясь электрооакцептором, облегчает реакции нуклеофильного замещения атома хлора в 2-хлор-5-нитропиридине на арильный или гетероарильный фрагмент. Реакция протекает в дихлорэтане при нагревании до 50-80°С, катализатор AlCl₃ (схема 9).

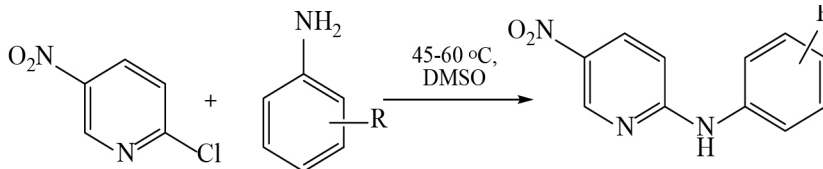
Схема 9



R= Aryl, Heteroaryl

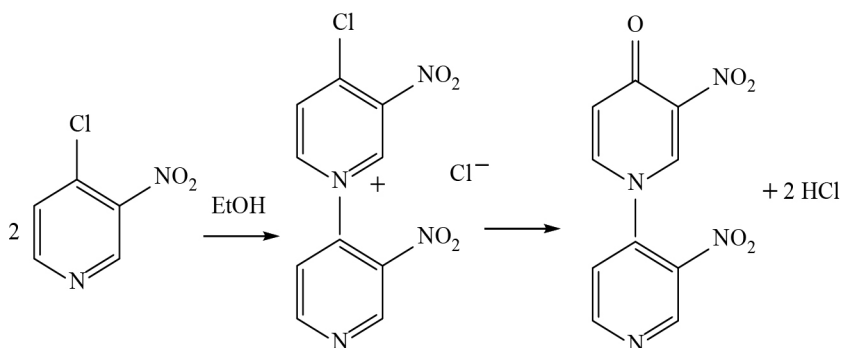
Аналогично, 2-хлор-5-нитропиридин реагирует с анилином и его производными (схема 10). Синтез протекает в диметилсульфоксиде, при нагревании до 45-60°С.

Схема 10



На схеме 11 представлена реакция межмолекулярного взаимодействия в этанольном растворе 4-хлор-3-нитропиридина. Подобно, описанным выше процессам, здесь имеет место нуклеофильное замещение атома хлора. Интересно отметить, что синтез осуществляется через промежуточный продукт – бис-гетероциклический пиридинийхлорид, который далее переходит в N-замещенный 3-нитропиридон.

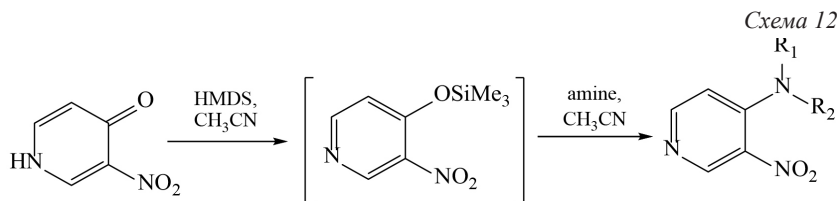
Схема 11



Бром-замещенные нитропиридины аминируются подобно хлорпроизводным. Так, при действии циклических аминов на 2-бром-5-нитропиридин, в условиях микроволнового излучения, S_N-реакция протекает с довольно высоким выходом.

Следует отметить, что 2-хлор-3,5-динитропиридин, проявляет очень высокую активность в реакциях нуклеофильного замещения. Это подтверждают реакции с анилином и его производными [11], с разнообразными алифатическими аминами [25], а также с *O*- [8] и *S*-нуклеофилами [21]. Однако для синтеза 2-хлор-3,5-динитропиридина необходима хлорокись фосфора, работа с которой требует особых мер предосторожности. Данный факт существенно ограничивает широкое применение описанных выше S_N-реакций. Поэтому в современном органическом синтезе чаще применяется более безопасный и эффективный способ получения нитропроизводных аминопиридинов из соответствующих нитропиридонов, под действием гексаметилдисилазана (HMDS) (схема 12). Указанный метод отличается высоким выходом и позволяет провести синтез, минуя хлорпроизводные нитропиридинов.

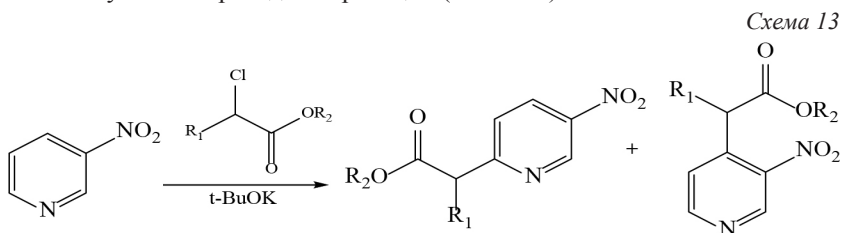
Авторы работы [19] демонстрируют возможность реакции замещения 2-хлор-3-циано-5-нитропиридина с производными моносахаридов, в результате чего были выделены соответствующие гликозиды.



В работе [8] показано, что помимо галогензамещенных нитропиридинов, в реакции нуклеофильного замещения успешно вступают также и алкокси-, и феноксипроизводные нитропиридинов. Это можно проиллюстрировать реакцией аминирования 2-фенокси- и 2-этокси-3,5-динитропиридинов в полярных апротонных растворителях, в результате чего образуются соответствующие 2-аминозамещенные продукты.

Замещение атома фтора в 3-фтор-4-нитропиридин-1-оксиде протекает в мягких условиях, уже при комнатной температуре. При нагревании происходит замещение не только атома галогена, но и нитрогруппы.

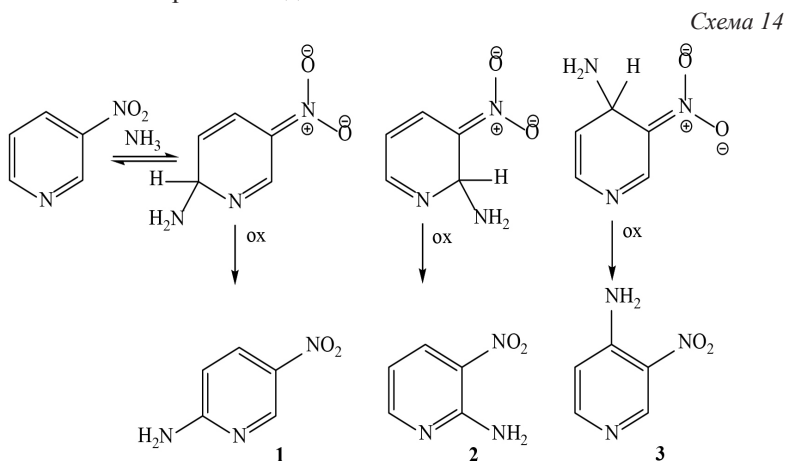
3-Нитропиридины и 4-замещенные 3-нитропиридины могут вступать в реакции викариозного нуклеофильного замещения с хлороформом, метиловым эфиром хлоруксусной кислоты и этиловым эфиром α -хлорпропионовой кислоты. Процесс протекает селективно, с высоким выходом, в *o*- и *p*-положения относительно нитрогруппы. Так, в работе [7] рассмотрены реакции взаимодействия 3-нитропиридина с метилмоноклорацетатом и этил- α -хлорпропионатом. Показано, что в результате, образуется *орто*- и *пара*-замещенные пиридины, причем их соотношение можно варьировать, изменяя условия проведения реакций (схема 13).



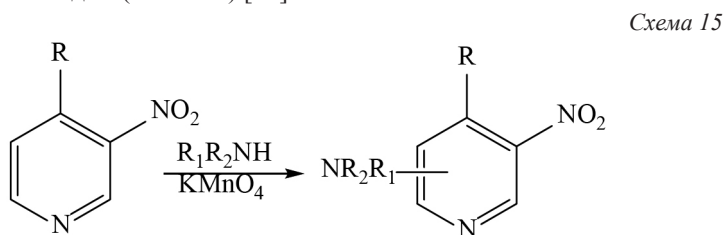
Арены и гетероциклы также подвергают реакциям окислительного аминирования с целью синтеза соответствующих аминопиридинов. Нитропроизводные пиридинов довольно активно вступают в данный процесс. Например, при обработке 3-нитропиридина $\text{NH}_3(\text{жидк.})$, используя в качестве окислителя KMnO_4 , на выходе получается смесь, состоящая из 2-амино-5-нитропириди-

на, 2-амино-3-нитропиридина и 4-амино-3-нитропиридина (схема 14). Синтез идет через образование 3-х промежуточных продуктов, которые далее окисляются до соответствующих аминонитропиридинов.

В работе [18] проведен анализ влияния природы растворителя и концентрации аммиака на количественное соотношение продуктов **1**, **2** и **3** (схема 14). Было показано, что высокий выход (90%) и высокая региоселективность (98%) достигается, если в качестве реакционной среды использовать смесь диметилсульфоксид/вода в пропорции 75:25, а NH_3 применять в газообразном виде.



Описанную реакцию можно провести и для 4-замещенных 3-нитропиридинов с бутил- и диэтиламинами. Синтез протекает региоселективно и с высоким выходом (схема 15) [18].



1.4. Реакции конденсации нитропиридинов

4-R-3-нитропиридины могут выступать ключевыми синтонами для получения новых бициклических молекул. Одним из первых исследований в

данном направлении стало изучение реакций получения производных имидазо[4,5-с]пиридина, исходя из 4-аминопиридина. В одном случае 2-R-имидазо[4,5-с]пиридин был получен в результате конденсации ацилированной и свободной аминогрупп с уксусной кислотой (схема 16). В другом, в конденсацию вступают защищенная амино- и соседняя нитро- группы, с образованием 1,3-дигидро(2H)-имидазо[4,5-с]пиридин-2-онов (схема 17) [22].

Схема 16

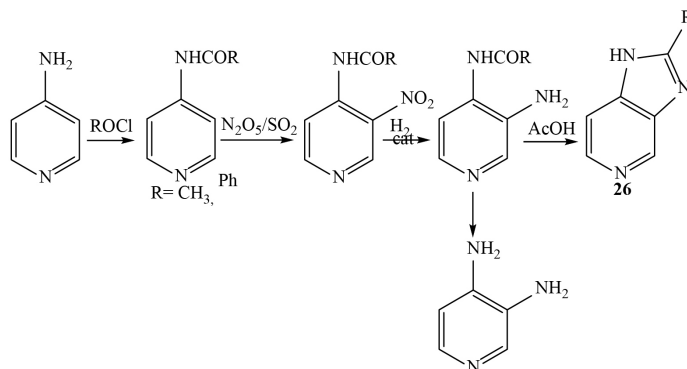
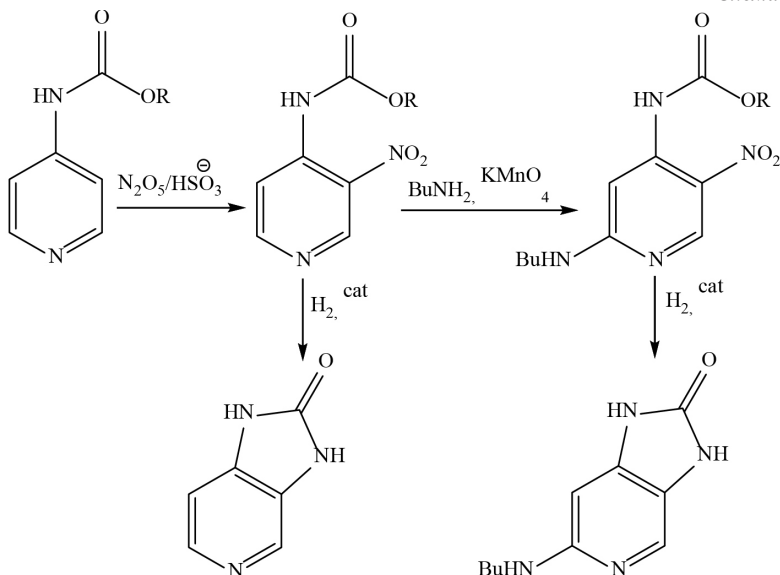


Схема 17



Другим примером синтеза бициклических структур на основе замещенных производных нитропиридина может являться восстановительная циклизация бис(бензилоксикарбо)метил-3-нитропиридина с образованием 6-азаиндола. Так, исходя из 4-метоксикарбометил-3-нитропиридина, были синтезированы производные 6-азаиндолов (схема 18). Влияние природы заместителей на выход данной химической реакции отражено в таблице 1 [6].

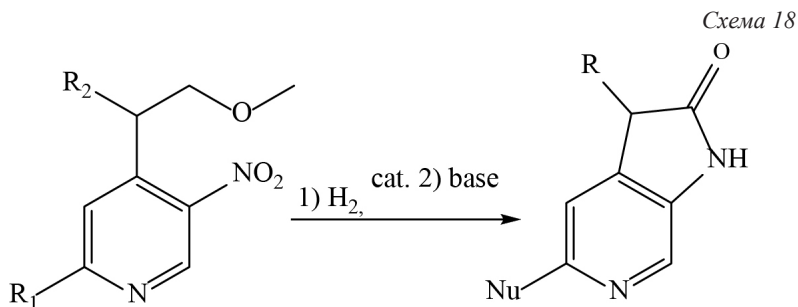


Таблица 1

R_2	R_1	Выход, %
H	H	70
Bn	H	50
H	CH_3O	30

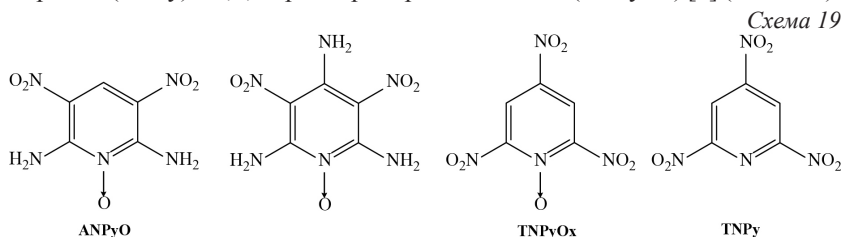
2. Применение нитропиридинов

Получение нитропроизводных пиридина с различными заместителями в достаточных для детального изучения их химических свойств и дальнейших превращений количестве, стало возможным после разработки эффективных методик нитрования пентаоксидом азота и его эквивалентами. На сегодняшний день нитропиридины активно используются как исходные реагенты для получения фтор-, окси- и метоксипроизводных пиридина. Синтезы с участием 2- и 4-нитропиридинов идут довольно легко и в мягких условиях. В то же время 3-нитрозамещенные пиридины требуют гораздо более жестких условий и наличия в пиридиновом цикле заместителей, обладающих электроноакцепторным эффектом [20].

Нитропиридины играют огромную роль в синтезе биологически активных соединений, которые находят широкое применение в фармацевтическом производстве и агрохимии [23]. Отдельные представители нитропиридинов проявляют фунгицидную активность, и поэтому применяются в терапии различных грибковых заболеваний [4].

Результаты современных исследований говорят о том, что кристаллы некоторых органических соединений могут проявлять нелинейные и электрооптические свойства, сопоставимые или даже превосходящие известные неорганические материалы [12]. Такие органические молекулы составляют основу современных нелинейно-оптических (NLO) материалов, которые необходимы в производстве лазерных приборов, спектроскопии, оптоволоконных линиях связи, фотонике, а также находят применение в таких отраслях, как медицина и экология [1]. Именно такими соединениями, с нелинейными оптическими свойствами, и являются нитропроизводные пиридина. В качестве примеров можно привести такие молекулы, как 2-амино-5-нитропиридин (2A5NP), 2-амино-3-нитропиридин, 2-хлор-3,5-динитропиридин, 2-(*n*-пролинол)-5-нитропиридин-фуллерен, 2-(*n*-пролинол)-5-нитропиридин (PNP), 2-адамантиламино-5-нитропиридин (AANP), 2-циклооктиламино-5-нитропиридин (COANP) [16] и др. Материалы, изготовленные на основе данных соединений, демонстрируют отличные оптические нелинейные свойства и ускоренный оптический отклик, показывают высокую пропускную способность. Благодаря их уникальным свойствам стал возможным более гибкий дизайн устройства и снижение себестоимости обработки [15].

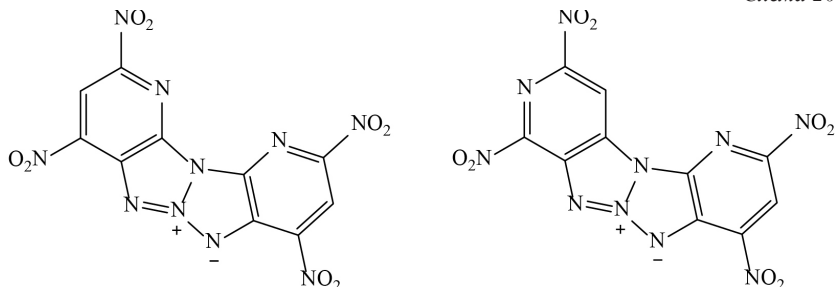
Нитропроизводные пиридинов широко применяются в производстве современных энергетических материалов, в том числе ракетного топлива, взрывчатых веществ и пиротехники. По сравнению с их нитроароматическими аналогами, такие материалы демонстрируют более высокие технические показатели. Например, в данной области отлично себя зарекомендовали такие молекулы, как 2,6-диамино-3,5-динитропиридин-1-оксид (АНРyО), 2,6-диамино-3,5-динитропиридин (АНРy), 2,4,6-триамино-3,5-динитропиридин-1-оксид, 3,5-диметокси-2,6-динитропиридин-1-оксид, 2,4,6-тринитропиридин (ТНРy) и 2,4,6-тринитропиридин-1-оксид (ТНРyОx) [9] (схема 19).



Авторам работы [28] удалось получить две молекулы пиридиновых солей, которые являются структурными аналогами тетранитробензотриа-

золобензотриазола (ТАСОТ) – довольно распространенного взрывчатого соединения (схема 20). Было отмечено, что данные внутримолекулярные пиридиниевые соли показывают значительно большую энергоемкость и теплостабильность, чем упомянутое выше товарное соединение [32].

Схема 20



Исходя из литературных данных, можно сделать вывод, что нитропроизводные пиридина являются довольно активными химическими соединениями и представляют собой ценные и перспективные вещества, с точки зрения их применения в различных областях науки и техники.

Заключение

Таким образом, в результате анализа источников, посвященных химическим свойствам и применению нитропиридинов, был составлен краткий литературный обзор, включающий основные типы реакций, характерные для исследуемых соединений, обозначены основные их области применения.

Список литературы

1. Беспрозванных В.Г., Первадчук В.П. Нелинейная оптика: учеб. пособие. Пермь: Изд-во Перм. гос. техн. ун-та. 2011. 200 с.
2. Иванова Е.В., Никишина М.Б., Мухторов Л.Г., Шахгельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Методы синтеза нитропиридинов // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13. № 6. С. 177-200. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-6-177-200>
3. Иванова Е.В., Никишина М.Б., Третьякова А.В., Мухторов Л.Г., Переломов Л.В., Атрощенко Ю.М. Изучение фунгицидной активности новых производных 7-R-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-2-она // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13. № 5. С. 307-320. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-5-307-320>

4. Пат. WO2013129973 A1. 2-нитрогетерилтиоцианаты для лечения грибковых инфекций, фармацевтическая композиция и их применение / Рябова С.Ю., Суровцев В.В. заявл. 27.02.2013; опубл. 06.09.2013.
5. Сингх М.С., Чоудхури С. Последние разработки в области многокомпонентных реакций без растворителей: идеальная синергия для экологически совместимого органического синтеза // *Rsc Advances*. 2012. Т. 2. № 11. С. 4547-4592.
6. Andreassen E.J., Bakke J.M. Preparation of 6-azaoxindole (6-azaindol-2(3H)-one) and substituted derivatives // *J. Heterocyclic Chem.* 2006. V. 43. P. 49-54.
7. Andreassen E.J., Bakke J.M., Sletvold I., Svensen H. Nucleophilic alkylations of 3-nitropyridines // *Org. Biomol. Chem.* 2004. V. 2. P. 2671-2676.
8. Asghar B. H. Kinetic and equilibrium studies of σ -adduct formation and nucleophilic substitution in the reactions of 2-chloro-3, 5-dinitropyridine and 2-ethoxy-3, 5-dinitropyridine with p-substituted anilines in DMSO // *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. 2013. T. 144. № 3. С. 301-306.
9. Badgujar D.M., Talawar M.B., Asthana S.N., Mahulikar P.P. Advances in science and technology of modern energetic materials: An overview // *Journal of Hazardous Materials*. 2008. V. 151. P. 289-305.
10. Benjahad A. et al. 3-Iodo-4-phenoxy-pyridinones (IOPY's), a new family of highly potent non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2003. T. 13. № 24. С. 4309-4312.
11. Bhuvaneshwari D.S., Elango K.P. Solvent hydrogen bonding and structural effects on reaction of 2-chloro-3,5-dinitropyridine with para-substituted anilines in dimethylformamide/acetonitrile mixtures // *Journal of the Indian Chemical Society*. 2011. V. 88. P. 1547-1551.
12. Bosshard C. et al. *Organic nonlinear optical materials*. CRC press. 2020.
13. Buss A.D., Butler M.S. *Natural Product Chemistry for Drug Discovery*. The Royal Society of Chemistry: Cambridge. UK. 2010.
14. da Silva J. P. et al. Electrochemical, mechanistic, and DFT studies of amine derived diphosphines containing Ru (II)cymene complexes with potent in vitro cytotoxic activity against HeLa and triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231 // *Dalton Transactions*. 2020. T. 49. № 45. С. 16498-16514.
15. Ferrari A. C. et al. Science and technology roadmap for graphene, related two-dimensional crystals, and hybrid systems // *Nanoscale*. 2015. T. 7. № 11. С. 4598-4810.
16. Kamanina N. V. Optical investigations of a C70-doped 2-cyclooctylamino-5-nitropyridine-liquid crystal system // *Journal of Optics A: Pure and Applied Optics*. 2002. T. 4. № 5. С. 571.

17. Katada, I. Polarization of aromatic heterocyclic compounds. LIII. Deoxidation of pyridine and quinoline 1-oxides by thermal decomposition // *J. Pharm. Soc. Japan*. 1947. V. 67. P. 53-55.
18. Kodimuthali A. et al. A simple synthesis of aminopyridines: Use of amides as amine source // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2010. T. 21. C. 1439-1445.
19. Komor R. et al. Application of different alpha-1-thioglycosides preparation methods in synthesis of 5-nitro-2-pyridyl 1-thioglycosides substrates in synthesis of conjugates with uridine moiety. Part I // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2012. T. 69. № 6. C. 1259-1269.
20. Kuduk S.D., Di Pardo R.M., Bock M.G. Tetrabutylammonium Salt Induced Denitration of Nitropyridines: Synthesis of Fluoro-, Hydroxy-, and Methoxy-pyridines // *Org. Lett.* 2005. V. 7. P. 577-579.
21. Kumar N., Singh G., Khatoon S., Yadav A.K. Synthesis and antimicrobial activities of novel 10H-pyrido[3,2-b][1,4]benzo[b]thiazine ribofuranosides // *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. 2003. V. 42. P. 2015-2018.
22. Lach F., Koza P. Practical Way to Imidazo [4, 5-b] and [4, 5-c] Pyridine-2-ones via Cascade Ureidation/Palladium-Catalyzed Cyclization // *ACS Combinatorial Science*. 2012. T. 14. № 9. C. 491-495.
23. Ling C.G., Lu S. Synthesis of new unsymmetric N,N'-dipyridylurea derivatives by selenium and selenium dioxide-catalyzed reductive carbonylation of substituted nitropyridines // *Tetrahedron*. 2003. V. 59. P. 8251-8256.
24. Murugan R. Pyridines: from lab to production. Chapter 4 - Substituent Modifications // *Best Synthetic Methods*. 2013. P. 375-411.
25. Pat. WO2011/69898 A1. Novel cationic aminopyridines, dye composition comprising a cationic aminopyridine, processes therefor and uses thereof / Fadli A. заявл. 03.12.2010; опублик. 16.06.2011.
26. Sobhani-Nasab A. et al. Five-component domino synthesis of tetrahydropyridines using hexagonal PbCr x Fe12- x O19 as efficient magnetic nanocatalyst // *Research on Chemical Intermediates*. 2017. T. 43. № 11. C. 6155-6165.
27. Tjosås F., Pettersen N.M., Fiksdahl A. α -(3-Pyridyl)malonates: preparation and synthetic applications // *Tetrahedron*. 2007. V. 63. P. 11893-11901.
28. Türker L., Váriş S. A review of polycyclic aromatic energetic materials // *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2009. T. 29. № 4. C. 228-266.
29. Varvaresou A., Iakovou K. Derivatives of 5-Oxy-pyrido[2,3-b]quinoxaline-9-carboxylic Acid: A Tricyclic System Useful for the Synthesis of Potential Intercalators // *J. Heterocyclic Chem.* 2002. V. 39. P. 1173.

30. Vitaku E., Smith D. T., Njardarson J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective // *Journal of medicinal chemistry*. 2014. T. 57. № 24. C. 10257-10274.
31. Winkler M., Cakir B., Sander W. 3, 5-Pyridyne A Heterocyclic meta-Benzyne Derivative // *Journal of the American Chemical Society*. 2004. T. 126. № 19. C. 6135-6149.
32. Zhang L. Y. et al. Synthetic optimization of TACOT-derived nitrogen-rich energetic compounds and reaction mechanism research // *Synthetic Communications*. 2021. T. 51. № 18. C. 2808-2816.

References

1. Besprozvannykh V.G., Pervadchuk V.P. *Nelineynaya optika: ucheb. posobiye*. [Nonlinear optics: a tutorial.]. Perm': Izd-vo Perm. gos. tekhn. un-ta, 2011, 200 p.
2. Ivanova E.V., Nikishina M.B., Mukhtarov L.G., Shakhkeldyan I.V., Atroschenko Yu.M. Methods of synthesis of nitropyridines. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021. V. 13. No. 6. P. 177-200. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-6-177-200>
3. Ivanova E.V., Nikishina M.B., Tretyakova A.V., Mukhtarov L.G., Perekomov L.V., Atroschenko Yu.M. Study of fungicidal activity of new derivatives of 7-R-1,5-dinitro-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2-she. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021. V. 13. No. 5. P. 307-320. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-5-307-320>
4. Ryabova S.Yu., Surovtsev V.V. Pat. WO2013129973 A1. 2-nitrogeterylthiocyanates for the treatment of fungal infections, pharmaceutical composition and their use / application 02/27/2013; publ. 09/06/2013.
5. Singh M.S., Chowdhury S. Recent developments in the field of multicomponent solvent-free reactions: ideal synergy for environmentally compatible organic synthesis. *Rsc Advances*. 2012. V. 2. No. 11. p. 4547-4592.
6. Andreassen E.J., Bakke J.M. Preparation of 6-azaoxindole (6-azaindol-2(3H)-one) and substituted derivatives // *J. Heterocyclic Chem*. 2006. V. 43. P. 49-54.
7. Andreassen E.J., Bakke J.M., Sletvold I., Svensen H. Nucleophilic alkylations of 3-nitropyridines. *Org. Biomol. Chem*. 2004. V. 2. P. 2671-2676.
8. Asghar B. H. Kinetic and equilibrium studies of σ -adduct formation and nucleophilic substitution in the reactions of 2-chloro-3, 5-dinitropyridine and 2-ethoxy-3, 5-dinitropyridine with p-substituted anilines in DMSO. *Monatshfte für Chemie-Chemical Monthly*. 2013. V. 144. No. 3. C. 301-306.
9. Badgujar D.M., Talawar M.B., Asthana S.N., Mahulikar P.P. Advances in science and technology of modern energetic materials: An overview. *Journal of Hazardous Materials*. 2008. V. 151. P. 289-305.

10. Benjahad A. et al. 3-Iodo-4-phenoxy pyridinones (IOPY's), a new family of highly potent non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2003. V. 13. No. 24. P. 4309-4312.
11. Bhuvaneshwari D.S., Elango K.P. Solvent hydrogen bonding and structural effects on reaction of 2-chloro-3,5-dinitropyridine with para-substituted anilines in dimethylformamide/acetonitrile mixtures. *Journal of the Indian Chemical Society*. 2011. V. 88. P. 1547-1551.
12. Bosshard C. et al. Organic nonlinear optical materials. CRC press. 2020.
13. Buss A.D., Butler M.S. Natural Product Chemistry for Drug Discovery. The Royal Society of Chemistry: Cambridge. UK. 2010.
14. da Silva J. P. et al. Electrochemical, mechanistic, and DFT studies of amine derived diphosphines containing Ru (II)cymene complexes with potent in vitro cytotoxic activity against HeLa and triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231. *Dalton Transactions*. 2020. V. 49. No. 45. P. 16498-16514.
15. Ferrari A. C. et al. Science and technology roadmap for graphene, related two-dimensional crystals, and hybrid systems. *Nanoscale*. 2015. V. 7. No. 11. P. 4598-4810.
16. Kamanina N. V. Optical investigations of a C70-doped 2-cyclooctylamino-5-nitropyridine–liquid crystal system. *Journal of Optics A: Pure and Applied Optics*. 2002. V. 4. No. 5. P. 571.
17. Katada I. Polarization of aromatic heterocyclic compounds. LIII. Deoxidation of pyridine and quinoline 1-oxides by thermal decomposition. *J. Pharm. Soc. Japan*. 1947. V. 67. P. 53-55.
18. Kodimuthali A. et al. A simple synthesis of aminopyridines: Use of amides as amine source. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2010. V. 21. P. 1439-1445.
19. Komor R. et al. Application of different alpha-1-thioglycosides preparation methods in synthesis of 5-nitro-2-pyridyl 1-thioglycosides substrates in synthesis of conjugates with uridine moiety. Part I. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2012. V. 69. No. 6. P. 1259-1269.
20. Kuduk S.D., Di Pardo R.M., Bock M.G. Tetrabutylammonium Salt Induced Denitration of Nitropyridines: Synthesis of Fluoro-, Hydroxy-, and Methoxy-pyridines. *Org. Lett*. 2005. V. 7. P. 577-579.
21. Kumar N., Singh G., Khatoun S., Yadav A.K. Synthesis and antimicrobial activities of novel 10H-pyrido[3,2-b][1,4]benzo[b]thiazine ribofuranosides. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. 2003. V. 42. P. 2015-2018.
22. Lach F., Koza P. Practical Way to Imidazo [4, 5-b] and [4, 5-c] Pyridine-2-ones via Cascade Ureidation/Palladium-Catalyzed Cyclization. *ACS Combinatorial Science*. 2012. V. 14. No. 9. P. 491-495.

23. Ling C.G., Lu S. Synthesis of new unsymmetric N,N'-dipyridylurea derivatives by selenium and selenium dioxide-catalyzed reductive carbonylation of substituted nitropyridines. *Tetrahedron*. 2003. V. 59. P. 8251-8256.
24. Murugan R. Pyridines: from lab to production. Chapter 4 - Substituent Modifications. *Best Synthetic Methods*. 2013. P. 375-411.
25. Fadli A. Pat. WO2011/69898 A1. Novel cationic aminopyridines, dye composition comprising a cationic aminopyridine, processes therefor and uses thereof / application. 03.12.2010; publ. 16.06.2011.
26. Sobhani-Nasab A. et al. Five-component domino synthesis of tetrahydropyridines using hexagonal PbCr_xFe_{12-x}O₁₉ as efficient magnetic nanocatalyst. *Research on Chemical Intermediates*. 2017. V. 43. No. 11. P. 6155-6165.
27. Tjosås F., Pettersen N.M., Fiksdahl A. α -(3-Pyridyl)malonates: preparation and synthetic applications. *Tetrahedron*. 2007. V. 63. P. 11893-11901.
28. Türker L., Variş S. A review of polycyclic aromatic energetic materials. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2009. V. 29. No. 4. P. 228-266.
29. Varvaresou A., Iakovou K. Derivatives of 5-Oxy-pyrido[2,3-b]quinoxaline-9-carboxylic Acid: A Tricyclic System Useful for the Synthesis of Potential Intercalators. *J. Heterocyclic Chem.* 2002. V. 39. P. 1173.
30. Vitaku E., Smith D. T., Njardarson J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals: miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*. 2014. V. 57. No. 24. P. 10257-10274.
31. Winkler M., Cakir B., Sander W. 3, 5-Pyridyne A Heterocyclic meta-Benzyne Derivative. *Journal of the American Chemical Society*. 2004. V. 126. No. 19. P. 6135-6149.
32. Zhang L. Y. et al. Synthetic optimization of TACOT-derived nitrogen-rich energetic compounds and reaction mechanism research. *Synthetic Communications*. 2021. V. 51. No. 18. P. 2808-2816.

ВКЛАД АВТОРОВ

Иванова Е.В.: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Сурова И.И.: подбор статей по изучаемой тематике, их анализ и систематизация.

Никишина М.Б.: перевод англоязычных статей на русский язык.

Мухторов Л.Г.: перевод англоязычных статей на русский язык.

Шахкельдян И.В.: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Атрошенко Ю.М.: разработка концепции научной работы, редактирование черновика рукописи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Evgeniya V. Ivanova: development of the concept of scientific work, compilation of a draft manuscript.

Irina I. Surova: selection of articles on the subject under study, their analysis and systematization.

Maria B. Nikishina: translation of English-language articles into Russian.

Loik G. Mukhtorov: translation of English-language articles into Russian.

Irina V. Shahkeldyan: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Yuri M. Atroshchenko: development of the concept of scientific work, editing the draft of the manuscript.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Иванова Евгения Владимировна, доцент кафедры химии, к.х.н., доцент
Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого
пр. Ленина, 125, г. Тула, 300026, Российская Федерация
otela005@gmail.com

Сурова Ирина Игоревна, доцент кафедры химии, к.х.н.
Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого
пр. Ленина, 125, г. Тула, 300026, Российская Федерация
eledhwen_1@mail.ru

Никишина Мария Борисовна, заведующий кафедрой химии, к.х.н., доцент
Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого
пр. Ленина 125, г. Тула, 300026, Россия,
тата-67@mail.ru

Мухторов Лоик Гургович, научный сотрудник кафедры химии, к.х.н.
Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого
пр. Ленина, 125, г. Тула, 300026, Российская Федерация
mukhtorov.loik@mail.ru

Шахкельдян Ирина Владимировна, декан факультета естественных наук, д.х.н., профессор
Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого
пр. Ленина, 125, г. Тула, 300026, Российская Федерация
ira.shakheldyan@mail.ru

Атрошенко Юрий Михайлович, ведущий научный сотрудник кафедры химии, д.х.н., профессор
Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого
пр. Ленина, 125, г. Тула, 300026, Российская Федерация
reaktiv@tsput.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Evgeniya V. Ivanova, Associate Professor of the Department of Chemistry, Ph.D., Associate Professor
Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University
125, Lenina Ave., Tula, 300026, Russian Federation
omela005@gmail.com

Irina I. Surova, Associate Professor of the Department of Chemistry, Ph.D.
Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University
125, Lenina Ave., Tula, 300026, Russian Federation
eledhwen_1@mail.ru

Maria B. Nikishina, Head of the Department of Chemistry, Ph.D., Associate Professor
Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University
125, Lenina Ave., Tula, 300026, Russian Federation
glazynovaaanastasiya@gmail.com

Loik G. Mukhtorov, Researcher of the Department of Chemistry, Ph.D.
Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University
125, Lenina Ave., Tula, 300026, Russian Federation
mukhtorov.loik@mail.ru

Irina V. Shahkeldyan, Dean of the Faculty of Natural Sciences, Doctor of Chemistry, Professor

*Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University
125, Lenina Ave., Tula, 300026, Russian Federation
ira.shakheldyan@mail.ru*

Yuri M. Atroshchenko, Leading Researcher of the Department of Chemistry,
Doctor of Chemistry, Professor
*Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University
125, Lenina Ave., Tula, 300026, Russian Federation
reaktiv@tsput.ru*

Поступила 01.07.2022

После рецензирования 28.08.2022

Принята 04.09.2022

Received 01.07.2022

Revised 28.08.2022

Accepted 04.09.2022