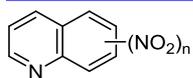


Нитрохинолины в синтезе гетероциклических соединений (микрообзор)

Илья И. Устинов^{1*}, Юрий М. Атрошенко¹

¹ Тульский государственный педагогический университет им. Л. Н. Толстого, пр. Ленина, 125, Тула 300026, Россия; e-mail: bai2688@yandex.ru

Поступило 20.10.2022
Принято после доработки 23.12.2022



В микрообзоре представлены данные по синтезу полиядерных гетероциклических соединений на основе нитропроизводных хинолина, опубликованные за последние 10 лет.

Введение

Нитро(гетеро)арены считаются важными функциональными производными в синтетической органической химии, поскольку являются доступными предшественниками многих полезных соединений: лекарственных препаратов, полимеров, красителей. В связи с чем практический интерес к ним остается высоким.¹ Среди этих соединений особо выделяются структуры, в основе которых лежит хинолиновый каркас. В первую очередь они примечательны своей относительно малой изученностью, а также тем, что находят применение как лекарственные средства.² В данном микрообзоре рассмотрены синтезы гетероциклических соединений на основе нитрохинолинов. Целевые структуры формируются реакциями присоединения, замещения, а также перегруппировками.



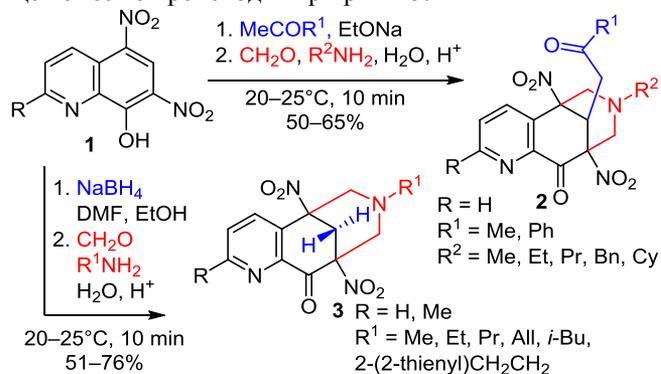
Илья Игоревич Устинов, к. х. н., заведующий лабораторией химического дизайна Центра технологического превосходства "Передовые химические и биотехнологии" Тульского государственного педагогического университета им. Л. Н. Толстого. Область научных интересов: азотсодержащие гетероциклы, нитрогетероциклы, органический синтез, биологически активные вещества.



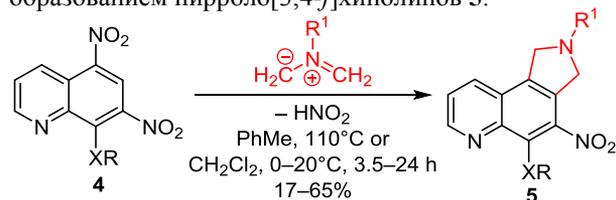
Юрий Михайлович Атрошенко, д. х. н., профессор, директор Центра технологического превосходства "Передовые химические и биотехнологии" Тульского государственного педагогического университета им. Л. Н. Толстого. Область научных интересов: гетероциклические соединения, реакционная способность полинитро(гетеро)аренов, органический синтез.

Реакции присоединения

Активированные присоединением гидрид-иона или аниона карбонильного соединения 5,7-динитро-8-гидрокси-хинолины **1** вступают в двойную реакцию Манниха с образованием соответствующих диазатрициклотридекатриенов **2**, **3**. Взаимодействие промежуточно образующихся анионных σ -комплексов с аминотетилирующей смесью происходит при pH 4–5.³

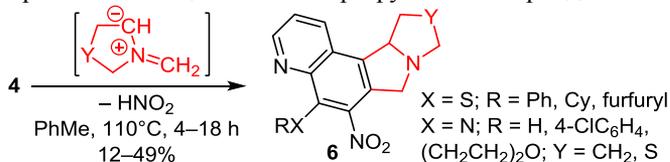


8-Замещенные 5,7-динитрохинолины **4** вступают в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с азометинидами с образованием пирроло[3,4-f]хинолинов **5**.⁴



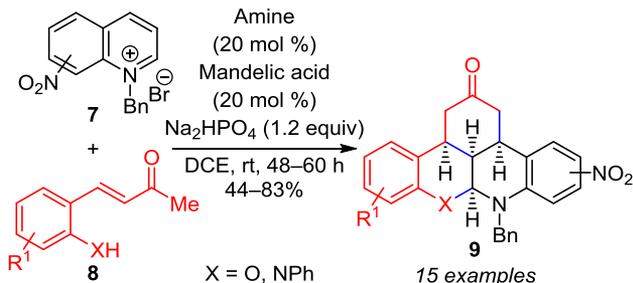
$\text{X} = \text{S}$; $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Bn}$; $\text{R} = \text{Ph}, \text{Bn}, \text{Cy}, \text{furfuryl}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$
 $\text{X} = \text{N}$, NMe_2 ; $\text{R}^1 = \text{Me}$; $\text{R} = \text{H}, \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Взаимодействие хинолинов **4** с циклическими азометинидами приводит к образованию тетрациклических производных **6**. Реакция протекает региоселективно.^{4b} В отличие от присоединения катиона иминия в конденсации Манниха, реакции присоединения азометинилов протекают с отщеплением нитрогруппы в интермедиате.



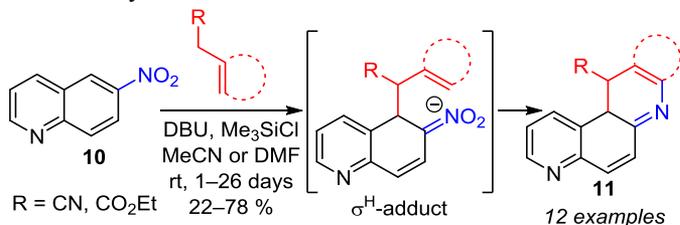
Реакции присоединения (окончание)

Бромиды *N*-бензил-6(7)-нитрохинолина **7** вступают в многокомпонентную реакцию асимметричного деароматического присоединения с енонами **8** при комнатной температуре. Реакция протекает энантио-селективно. Оптимальный результат был достигнут при использовании в качестве хирального катализатора хинил-(*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноата, который получали этерификацией *L*-*tert*-лейцина хинином, в сочетании с рацемической миндальной кислотой и гидрофосфатом натрия. Селективность реакции достигает 89%. При использовании хинил-(*R*)-2-амино-3,3-диметилбутаноата в данной реакции с хорошей селективностью образуются *R*-изомеры соединений **9**.⁵

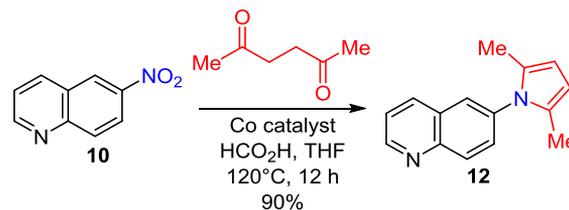


[3+3]-Аннелирование карбанионов бензильного типа к 6-нитрохинолину **10** в присутствии ДБУ и триалкилхлорсиланов происходит в мягких условиях с образованием тетра- и пентациклических азааренов **11**. Реакция

протекает через стадию нуклеофильного присоединения бензильного карбаниона в *ortho*-положение по отношению к нитрогруппе субстрата **10** с образованием σ^H -комплекса.^{6a} 5-Нитро- и 7-нитрохинолины аналогично вступают в данное взаимодействие.^{6b}

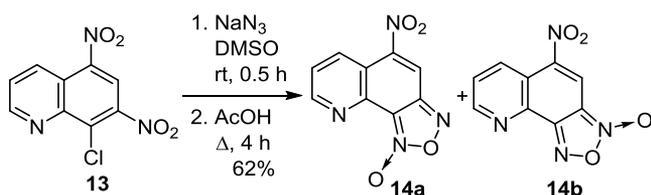


6-Нитрохинолин **10** в присутствии муравьиной кислоты и кобальтового катализатора вступает во взаимодействие с 2,5-гександионом (реакция Паалы–Кнорра) с образованием пирролохинолина **12**. Процесс осуществляется в автоклаве. Роль муравьиной кислоты состоит в восстановлении нитросоединения до амина, который вступает в конденсацию с дикетоном.⁷

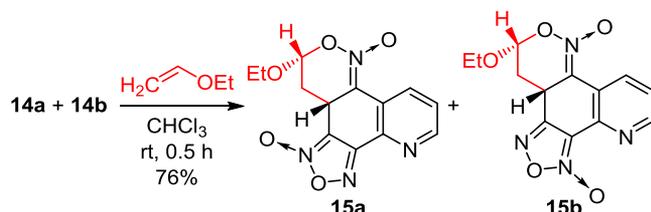


Реакции замещения

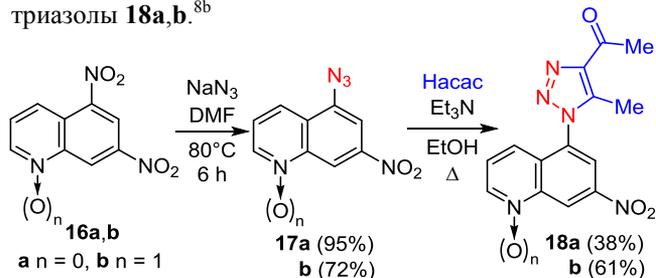
Построение новой гетероциклической системы из нитрохинолинов осуществляется с использованием реакций S_NAr . Так, в результате замещения хлора в 8-хлор-5,7-динитрохинолине **13** азидом натрия, образующийся 8-азидо-5,7-динитрохинолин при кипячении в AcOH превращается в региоизомерные 5-нитро-7,8-фуросанохинолины **14a,b**.^{8a}



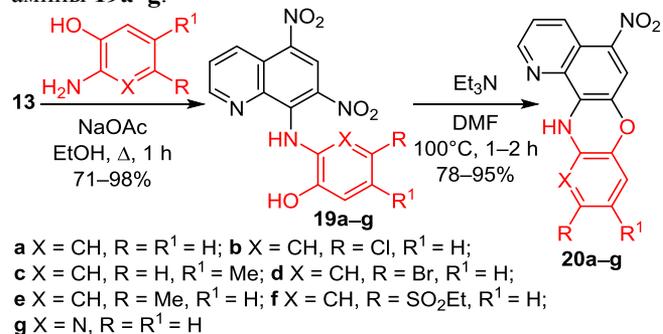
Соединения **14a,b** легко вступают в реакцию Дильса–Альдера с этилвиниловым эфиром с образованием циклических нитронатов **15a,b**. Присоединение происходит по нитровиниловому фрагменту, который выступает в качестве гетеродиена.^{8a}



Замещение нитрогруппы в 5,7-динитрохинолине **16a** или его *N*-оксиде **16b** на азидную группу позволяет через промежуточные азиды **17a,b** синтезировать триазолы **18a,b**.^{8b}



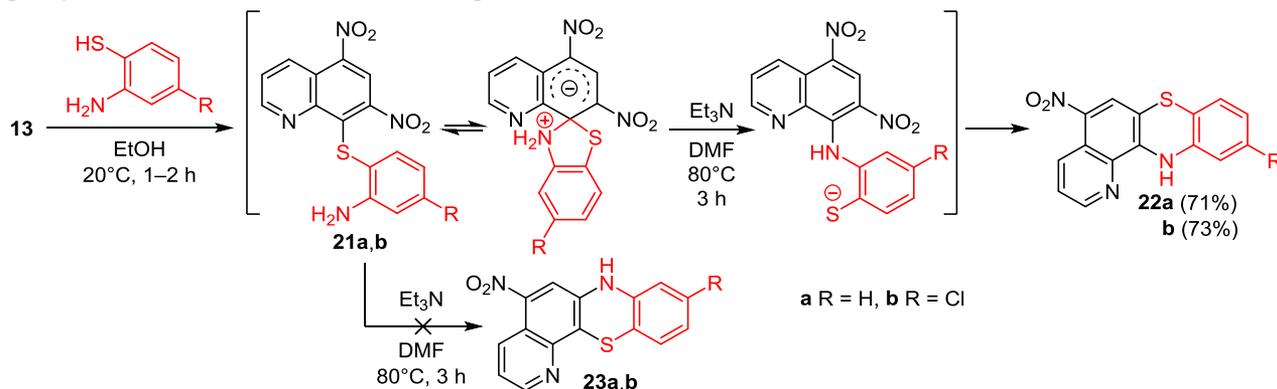
Последовательное замещение хлора и нитрогруппы в положении 7 8-хлор-5,7-динитрохинолина **13** *ortho*-аминофенолами приводит к образованию пиридо[2,3-*a*]-феноксазинов **20a-g** через промежуточные диарил-амины **19a-g**.^{8c}



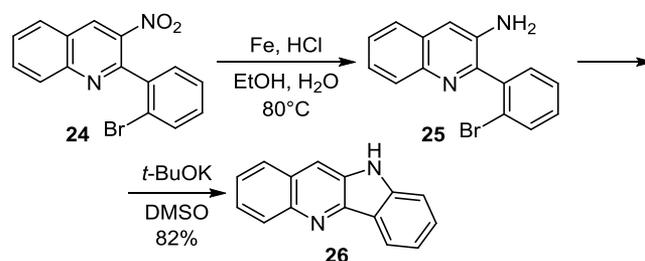
Реакции замещения (окончание)

При использовании *орто*-аминофенолов в качестве нуклеофилов замещение нитрогруппы в промежуточных продуктах **21a,b** протекает через перегруппировку Смайлса, вследствие чего из реакционной

смеси были выделены пиридо[2,3-*a*]фенотиазины **22a,b** вместо ожидаемых продуктов **23a,b**. *Орто*-фенилендиамины дают только продукты замещения галогена.^{8c}

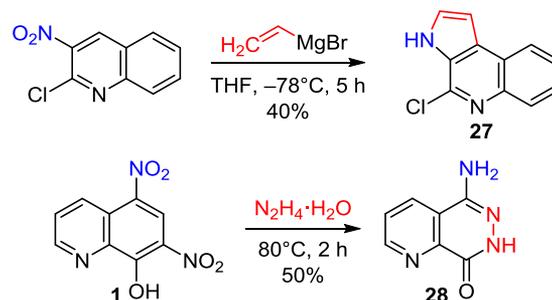


Для синтеза хиндолина **26** – алкалоида, являющегося базовой структурой некоторых других биологически активных соединений,⁹ использовали двустадийный подход. На первой стадии нитрохинолин **24** восстанавливали по Бешану до аминоксинолина **25**. Последний подвергали внутримолекулярному замещению под действием *трет*-бутоксиды калия в среде ДМСО. Вторую стадию проводили в запаянной ампуле.⁸

**Перегруппировки**

Реакция Бартоли, ключевой стадией которой является [3,3]-сигматропная перегруппировка, послужила основой синтеза 4-хлор-3*H*-пирроло[2,3-*c*]хинолина **27**.^{10a}

Показано^{10b} необычное превращение 5,7-динитро-8-оксихинолина **1** при взаимодействии с гидразингидратом. Вместо ожидаемого хемоселективного восстановления нитрогруппы был получен 5-аминопиридо[2,3-*d*]пиридазин-8(7*H*)-он **28**. Реакция протекала при 80°C за 2 ч.



Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Тульской области (договор № ДС/132 от 22.07.2022).

Список литературы

- (a) Bastrakov, M.; Starosotnikov, A. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 705. (b) Zlotin, S. G.; Dalinger, I. L.; Makhova, N. N.; Tartakovskiy, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 1.
- (a) Mohan, S.; Thiagarajan, K.; Sundaramoorthy, B.; Gurung, V.; Barpande, M.; Agarwal, S.; Chandrasekaran, R. *BMC Complementary Altern. Med.* **2016**, *16*, 229. (b) Paloque, L.; Verhaeghe, P.; Casanova, M.; Castera-Ducros, C.; Dumètre, A.; Mbatchi, L.; Hutter, S.; Kraiem-M'Rabet, M.; Laget, M.; Remusat, V.; Rault, S.; Rathelot, P.; Azas, N.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 75.
- (a) Medvedeva, A. Yu.; Yakunina, I. E.; Atroshchenko, Yu. M.; Shumskii, A. N.; Blokhin, I. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1733. (b) Medvedeva, A. Yu.; Atroshchenko, Yu. M.; Shakhkel'dyan, I. V.; Yakunina, I. E.; Shumskii, A. N.; Kobrakov, K. I. *Izv. Vuz. Khim. Khim. Tekhnol.* **2012**, *55*, 24.
- (a) Bastrakov, M. A.; Leonov, A. I.; Starosotnikov, A. M.; Fedyanin, I. V.; Shevelev, S. A. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 1052. (b) Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Kachala, V. V.; Fedyanin, I. V.; Shevelev, S. A. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 146.
- Song, X.; Yan, R.-J.; Du, W.; Chen, Y.-Ch. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7617.
- (a) Nowacki, M.; Wojciechowski, K. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 4886. (b) Nowacki, M.; Wojciechowski, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 194.
- Gong, Z.; Lei, Y.; Zhou, P.; Zhang, Z. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 10613.
- (a) Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Fedyanin, I. V.; Kachala, V. V.; Shevelev, S. A. *Mendeleev Commun.* **2014**, *24*, 203. (b) Starosotnikov, A. M.; Nikol'skiy, V. V.; Borodulya, A. N.; Kachala, V. V.; Bastrakov, M. A.; Solkan, V. N.; Shevelev, S. A. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 685. (c) Starosotnikov, A. M.; Nikol'skiy, V. V.; Bastrakov, M. A.; Kachala, V. V.; Pavlov, A. A.; Ugrak, B. I.; Shevelev, S. A. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 1230.
- Awasthi, A.; Yadav, P.; Yadav, S.; Tiwari, D. K. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 41.
- (a) Lindsay, A. C.; Sperry, J. *Synlett* **2013**, *24*, 461. (b) Ustinov, I. I.; Khytin, N. V.; Atroshchenko, Yu. M.; Shakhkeldyan, I. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 723.