

С. А. Ямашкин, Е. А. Орешкина

ТРАДИЦИОННЫЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К СИНТЕЗУ ХИНОЛИНОВЫХ СИСТЕМ
ПО СКРАУПУ И ДЕБНЕРУ–МИЛЛЕРУ

(ОБЗОР)

Обсуждены литературные данные по классическим и модифицированным методам синтеза хинолиновых систем по Скраупу и Дебнеру–Миллеру, опубликованные за последние годы и не вошедшие в обзорные издания по гетероциклам.

Ключевые слова: хинолин, реакция Дебнера–Миллера, реакция Скраупа.

В настоящее время в различных областях человеческой деятельности возросла потребность в соединениях, содержащих хинолиновый фрагмент. Такое большое внимание исследователей к изучению производных хинолина объясняется тем, что эти соединения проявляют широкий спектр антимикробного действия [1–4], в частности, антитуберкулезного [5], антималярийного [6, 7], а также входят в состав антиаллергических и противоастматических средств [8]. Для их синтеза широко используются классические методы, два из которых обсуждаются в настоящем обзоре.

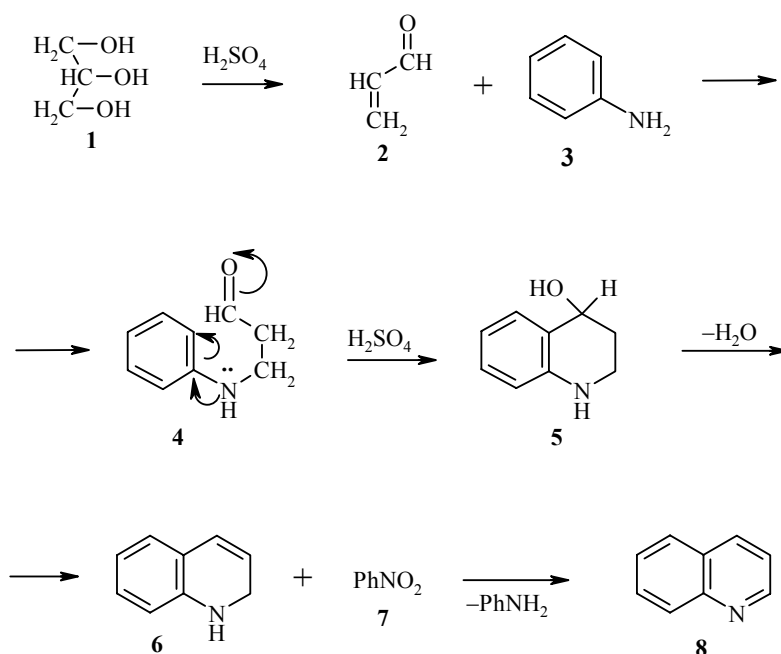
Наиболее важный путь конструирования хинолиновой системы включает циклизацию заместителя в боковой цепи бензольного кольца по свободному *орто*-положению. К нему относят и синтезы хинолинов по Скраупу и Дебнеру–Миллеру. Однако в классическом варианте эти синтезы протекают в довольно жестких условиях, что снижает их препаративную ценность. Поэтому усилия синтетиков в последние годы были направлены на модификацию этих методов. В обзоре рассмотрены как традиционные синтетические, так и модифицированные подходы.

Первое сообщение о синтезе хинолина, осуществленном пропусканьем паров этиланилина и других алкиланилинов над нагретым оксидом свинца, было опубликовано Кенигсом в 1879 г.; по другому методу (1880 г.) хинолин был получен нагреванием продукта присоединения акролеина к анилину. Вскоре вслед за этим свои методы предложили Скрауп (1880 г.) [9] и Дебнер и Миллер (1881 г.) [10]; оба эти синтеза близки акролеиновому методу Кенигса и нашли широкое применение.

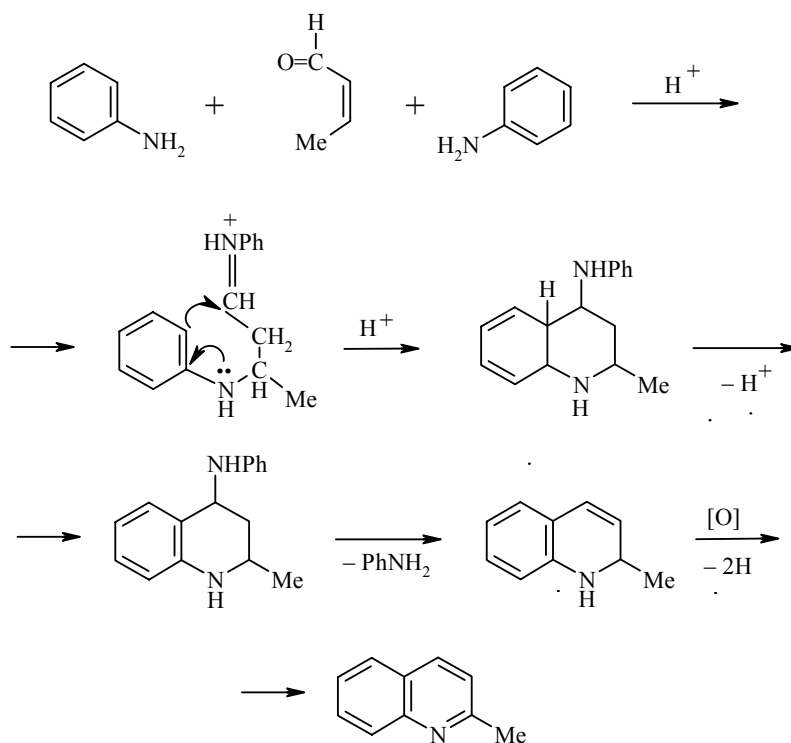
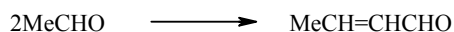
Реакции Скраупа и Дебнера–Миллера (Традиционный подход)

В основе построения хинолиновой системы по методам Скраупа и Дебнера–Миллера лежит взаимодействие ароматического амина, в молекуле которого имеется по меньшей мере одно свободное *орто*-положение, с каким-либо реагентом – источником трехуглеродного фрагмента.

Согласно классическому методу Скраупа, такой ароматический амин нагревают с глицерином **1**, серной кислотой, которая катализирует дегидратацию глицерина до акролеина **2**, и окислителем **7**, превращающим первоначально образующийся 1,2-дигидрохинолин **6** в полностью ароматизированный гетероцикл **8**. В простейшем случае, когда в качестве амина взят анилин **3**, а в качестве окислителя – нитробензол **7**, реакцию изображают следующей схемой [11].



Реакцию Дебнера–Миллера традиционно описывают как процесс, первой стадией которого, вероятно, является кротоновая конденсация двух молекул альдегида или кетона, в результате которой получается α,β -непредельное карбонильное соединение. Последнее взаимодействует с производным анилина, образуя основание Шиффа и при циклоконденсации промежуточно – 4-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, а затем дигидрохинолин, при дальнейшем окислении дающий производное хинолина [12–14]. В качестве конденсирующего агента может быть использован хлорид цинка, как вместе с хлороводородной кислотой [15, 16], так и без нее. Полагают, что наиболее вероятен следующий механизм протекания данной реакции [11].



Однако анализ обзоров и справочной литературы, обобщающих сведения о приведенных синтезах, позволяет выделить две точки зрения в отнесении их к тому или иному методу. Сторонники первой (Р. Эльдерфилд, 1952 г. (1955 г. [11]), Р. Х. Ф. Манске и М. Кулка, 1953 г. (1956 г. [17]), А. Серрей, 1961 г. (1962 г. [18]), П. А. Кларе, 1979 г. (1985 г. [19])) рассматривают синтез Скраупа как реакцию замещенного ароматического амина не только с глицерином, но и с α,β -непредельными соединениями, единственным отличием которой от реакции Дебнера–Миллера является применение разных реагентов, при помощи которых завершается дегидрирование промежуточного продукта – дигидрохинолина в хинолин. Так, в методе Дебнера–Миллера таким реагентом является образующееся из первоначально взятых веществ основание Шиффа, которое способно присоединить водород и тем самым завершить дегидрирование. В реакции же Скраупа дегидрирование осуществляется при помощи специально прибавляемого реагента-окислителя. В конечном счете, эти авторы в своих работах показали сходство механизмов получения хинолиновых систем по Скраупу и Дебнеру–Миллеру. Однако Р. Эльдерфилд полагает, что получение хинолиновых производных по Скраупу, замещенных как в карбоциклическом, так и в гетероциклическом ядре, можно рассматривать как особый случай синтеза Дебнера–Миллера, несмотря на то, что Скрауп описал свой метод примерно на год раньше открытия реакции Дебнера–Миллера.

Вторая точка зрения (Б. И. Ардашев, 1954 г. [20]) отличается от первой

тем, что при проведении реакции Скраупа нельзя получить хинолины, замещенные в пиридиновом ядре, тогда как по реакции Дебнера–Миллера синтез их является обычным.

По-видимому, большинство исследователей придерживаются первой точки зрения. И даже замена нитробензола на другой, более эффективный, окислитель позволяет относить приведенные реакции к синтезу Скраупа. В современных модификациях синтезов, в отличие от классического варианта, ароматическое нитросоединение, используемое ранее в качестве окислителя, заменяют пентоксидом мышьяка [21–24], иодом [25, 26], солями железа(III) [27], *m*-нитробензолсульфоновой кислотой или ее солями [28, 29]. Использование неорганических окислителей обычно снижает степень смолообразования и приводит к получению более чистых соединений. Для снижения экзотермичности реакции, которая может протекать очень бурно, рекомендуется добавлять сульфат железа(II) [30] или борную кислоту [21].

При введении в реакцию Скраупа несимметричных замещенных анилинов необходимо принять во внимание возможность образования изомеров. *орто*-Монозамещенные анилины дают в реакции Скраупа только 8-замещенные хинолины [31]. Направленный синтез также возможен при использовании ди-, три- и тетразамещенных анилинов [2, 6, 25, 29, 32, 33].

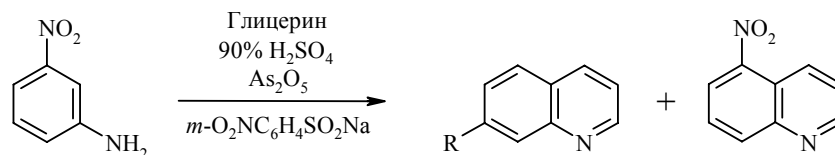


Очевидно, что *para*-замещенные аминобензолы могут замыкаться по любому симметричному *орто*-положению, образуя при этом 6-замещенные хинолины [30, 34]. На основе 2,5-диметил-4-(*n*-аминобензил)пиридина (**11**) получают 6-[(2,5-диметилпиридил-4)метил]хинолин (**12**), используя в качестве окислителя 2,5-диметил-4-(*n*-нитробензил)пиридин, из которого было получено аминопроизводное **11** [30].



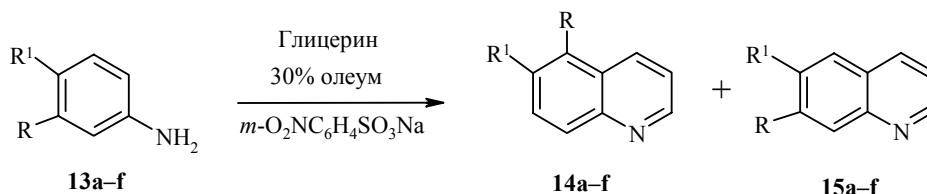
мета-Замещенные анилины превращаются в смесь хинолинов с заме-

стителами как в положении 5, так и 7 [23].



Сильные электронодонорные заместители (OMe, OEt, NMe₂) в положении 3 исходного анилина способствуют замыканию цикла по положению 6 с преимущественным образованием 7-замещенных хинолинов (75–81%). Наличие в этом положении более слабых электронодонорных заместителей (Hal, Alk) приводит к смеси хинолинов с небольшим преобладанием 7-замещенных изомеров (51–60%). Сильные же электроноакцепторные группы (например NO₂) способствуют циклизации по положению 2 с образованием в качестве основных продуктов реакции 5-замещенных хинолинов (выход 78%) [35, 36].

3,4-Дизамещенные анилины **13** в этих условиях дают смесь 5,6- и 6,7-дизамещенных хинолинов **14** и **15** [35, 37]. Для 3,4-дигалогенанилинов в реакции Скраупа был использован катализ олеумом [37].

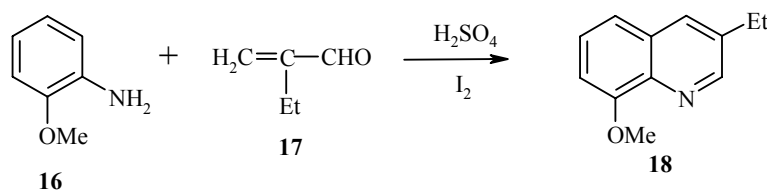


13–15 a R = R¹ = F; **b** R = R¹ = Cl; **c** R = F; **d** R = Cl;
e R = Br; **f** R = I; **c–f** R¹ = Br

В полученных результатах прослеживается очевидная закономерность – чем выше электроотрицательность галогенных заместителей в аминах **13**, тем больше возможность образования соединений **15** (использование в данной реакции 3,4-дифторанилина позволяет получать изомер **15** с выходом 99%). При увеличении размера заместителя в положении 3 арил-амина **13** возрастает вероятность образования хинолина **14**, по-видимому, вследствие влияния стерических факторов. Наиболее наглядно это отражено в соотношении изомеров **14**, **15**, образующихся из замещенных анилинов **13c–f**, которые содержат один и тот же заместитель в положении 4 (в данном случае бром). При этом самый высокий выход хинолинов **14** наблюдается при наличии в положении 3 иода (64%), а наименьший – фтора (менее 1%).

Применение реакции Скраупа в ее классическом виде (взаимодействие замещенных анилинов с глицерином) позволяет получать только хино-

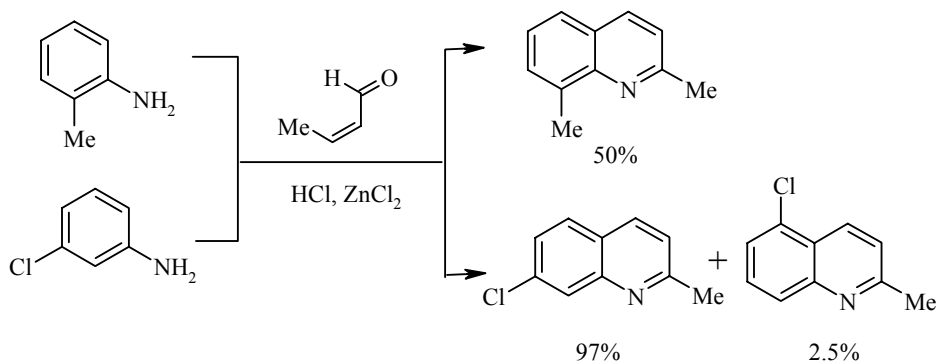
лины, незамещенные по пиридиновому кольцу. При использовании готового акролеина происходит интенсивное смолообразование. Применение других непредельных карбонильных соединений приводит к образованию хинолинов, замещенных в пиридиновом кольце, с вполне удовлетворительными выходами [11]. Подобные синтезы в настоящее время нашли широкое применение. Так, хинолины **18**, содержащие заместители в обоих ядрах, легко образуются из производного анилина **16** и α,β -ненасыщенных карбонильных соединений **17** [26].



Ввиду того, что экспериментальные условия реакции относительно жестки, естественно, что заместители в ароматическом амине, чувствительные к горячему раствору сильной кислоты, претерпевают существенные изменения или вовсе отщепляются в ходе реакции Скраупа.

Как показали авторы работы [38], соляная кислота дает лучшие результаты, чем серная, а добавление ZnCl₂ в реакционную смесь приводит к увеличению выхода. Поэтому, в реакции Дебнера–Миллера, согласно данным работы [11], может быть использовано любое α,β -ненасыщенное карбонильное соединение и практически любой ароматический амин.

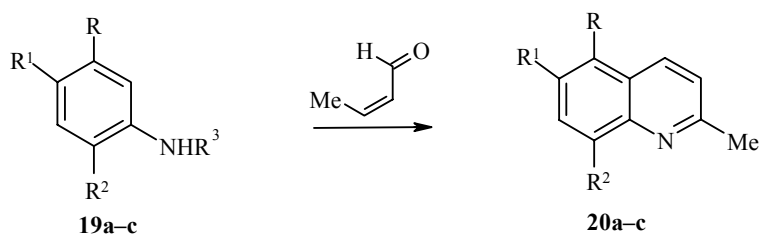
Синтез Дебнера–Миллера применим к замещенным анилинам с широким спектром заместителей, выдерживающих кислотную среду реакции. При этом получают алкил-, арил-, гидроксид-, карбокси-, гидросульфид-, сульфо-, галоген-, алкокси- и сульфоксидзамещенные хинолины [39, 40]. Так же, как и в реакции Скраупа, при использовании замещенных ароматических аминов возникает проблема региоориентации замыкания пиридинового цикла и образования изомерных хинолинов. Ароматические амины с *орто*-заместителями дают 8-замещенные изомеры [15], а 3-(*мета*)замещенные анилины – 7- и 5-производные хинолина. Как правило 7-изомеры преобладают, а в некоторых случаях образование 5-замещенного хинолина не наблюдается вообще [41]. Данная тенденция прослеживается и при использовании вместо кротонового альдегида других карбонильных компонентов – продуктов кротоновой конденсации циклогексанона, метил-изобутилкетона, метилэтилкетона [15, 16]. В связи с фармакологической ценностью 7-замещенных хинолинов предлагаются запатентованные методики их выделения из реакционной смеси в реакции Дебнера–Миллера [16, 42].



Современные модификации реакций Дебнера–Миллера и Скраупа

Одним из серьезных недостатков реакции как Дебнера–Миллера, так и Скраупа, является трудоемкая процедура выделения целевого хинолина из реакционной смеси. Это связано с параллельно протекающими реакциями полимеризации α,β -непредельных альдегидов, катализируемыми кислотой, следствием чего являются невысокие выходы. Поэтому исследования последних десятилетий посвящены поиску более оптимальных условий проведения реакций.

Избежать полимеризации непредельных карбонильных соединений можно, если проводить реакцию Дебнера–Миллера в двухфазной системе, состоящей из органической и водно-кислотной частей (например, EtOH–H₂SO₄, PhMe–6 моль/л HCl, гептан – 6 моль/л HCl, ксилол – 6 моль/л HCl, 1,2-дихлорэтан – 6 моль/л HCl, PhMe–TsOH) [43, 44]. Реакции протекают гладко даже в отсутствие окислителей с хорошими выходами (47–80%). На примере реакции образования хинолинов **20a–c** из анилинов **19a–c** было установлено [43], что наиболее благоприятной системой является смесь толуол – 6 моль/л HCl (выход составил 80%).



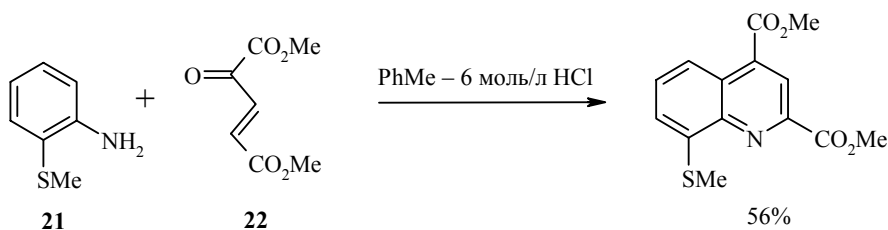
19, 20 a R = R¹ = R² = F, R³ = Ac; **b** R = Me, R¹ = R² = R³ = H; **c** R = H, R¹ = OMe, R² = R³ = H

Для синтеза 2-алкил-8-хинолинкарбоновой кислоты наиболее удачной оказалась система 12 н. HCl–толуол–хлорид тетрабутиламмония (выход 57%) [44].

Преимуществом данного метода являются: 1) относительно высокие

выходы (50–80%) по сравнению с однофазной реакцией; 2) отсутствие необходимости строгого контроля при добавлении альдегида; 3) нейтрализация водной фазы позволяет выделять почти бесцветные чистые вещества.

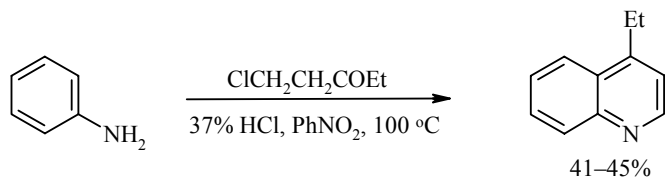
Аналогичный подход использован авторами работы [7] при реакции производного анилина **21** с α,β -непредельными соединениями типа 2-кетоглутаконата **22**.



Как уже отмечалось, жесткие условия (высокая температура и большой избыток конц. H_2SO_4) синтеза Скраупа приводят к резкому понижению выходов хинолинов при использовании исходных анилинов с нестабильными в сильноокислых средах функциональными заместителями [45–49]. Поэтому одни исследователи, ссылаясь на это [45–49], разрабатывают новые методы синтеза производных хинолина, другие – работают над повышением эффективности синтеза Скраупа [50, 51], модифицируя его за счет снижения агрессивности реакционной среды.

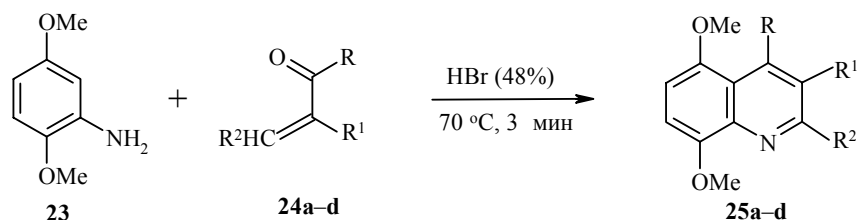
Довольно часто в реакциях Скраупа заменяют конц. H_2SO_4 на менее концентрированную или на HCl [52, 53], либо на раствор HCl в спирте (бутанол-2, метанол) [54–56], либо на более слабую ортофосфорную [6, 57], понижая при этом и температуру с 130–150 до 60–100 °С. С этой целью также используют каталитические свойства ПФК [58]. Создаваемые таким образом менее жесткие условия позволяют достигать более высоких выходов (69–85%).

В приведенной ниже схеме реакции 1-хлорпентанон-3 является предшественником α,β -непредельного кетона.



При синтезе хинолинов из 2,5-диметоксианилина **23** и кротонового альдегида **24b**, который авторами представлен как синтез Скраупа [59],

были использованы также двухфазные системы (HCl/диоксан, HCl/CH₂Cl₂, HBr/MeOH, AlCl₃/CH₂Cl₂), но их применение дало очень низкие выходы (0–28%). Более эффективным оказалось использование в качестве катализаторов немного более слабых концентрированных неорганических кислот при температуре 70–100 °С в течение 3–15 мин.

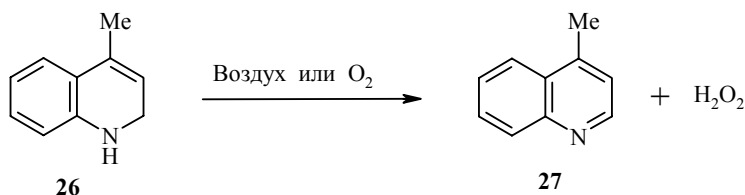


24, 25 a R = R¹ = R² = H, **b** R = R¹ = H, R² = Me; **c** R = R² = H, R¹ = Me;
d R = Me, R¹ = R² = H

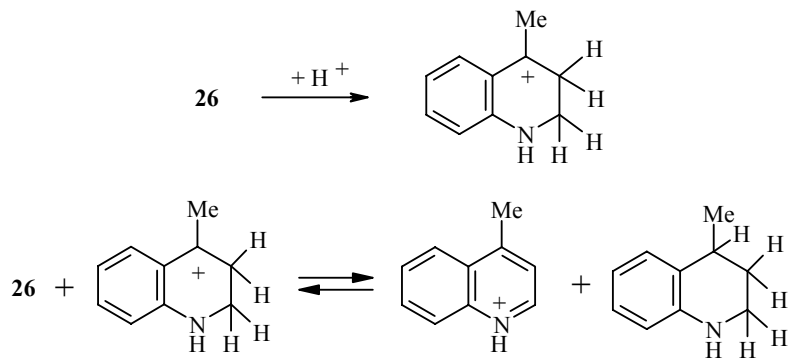
Самый высокий выход (52%) был достигнут при использовании HBr 48% концентрации при 70 °С в течение 15 мин, даже без использования окислителей.

В поисках более эффективных окислителей в реакции Дебнера–Миллера авторы работы [60] детально исследовали механизмы дегидрирования различными окислителями 1,2-дигидролепидина **26**.

1. *Окисление воздухом.* В спиртовом растворе 1,2-дигидролепидин легко окисляется при 65 °С. Кроме того, был обнаружен также пероксид водорода, который, очевидно, образуется при автоокислении соединения **26**.

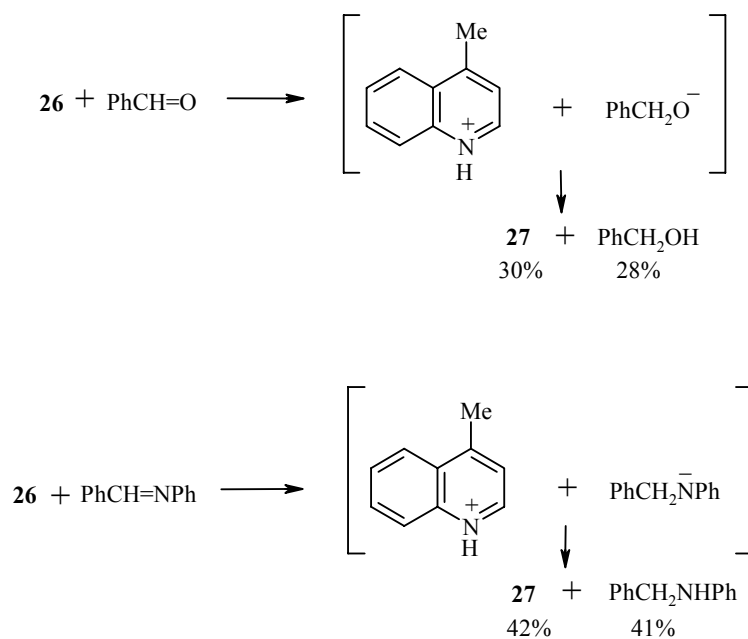


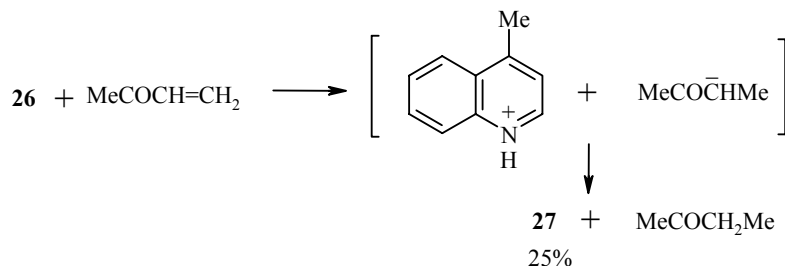
2. *Диспропорционирование.* В спиртовом растворе HCl соединение **26** дает смесь хинолина **27** и 1,2,3,4-тетрагидролепидина. Газообразный водород не образуется. Согласно данным ГЖХ в процессе данного превращения образуется 46% 1,2,3,4-тетрагидролепидина и 54% лепидина. Эти факты говорят о том, что одна молекула 1,2-дигидролепидина окисляется, а другая восстанавливается. Диспропорционирование обусловлено действием кислотного катализатора, способствующего внутримолекулярному переносу водорода [60].



Протонирование β -атома углерода 1,2-дигидролепидина дает третичный карбокатион, который стабилизируется сопряжением с электронами бензольного кольца и *o*-аминогруппы. Карбокатион легко отщепляет гидрид-ион от другой молекулы 1,2-дигидролепидина, так как это дает устойчивый протонированный лепидин и 1,2,3,4-тетрагидролепидин. Таким образом, 1,2-дигидролепидин выступает как эффективный донор гидрид-иона или восстановитель.

3. *Окисление органическими окислителями.* 1,2-Дигидролепидин в этаноле также окисляется альдегидом, имином и α,β -ненасыщенным кетоном в хинолин **27**. В свою очередь окислители восстанавливаются и превращаются в этиловый спирт, амин и насыщенный кетон соответственно [60].





Однако 4-аминобутан-2-он, 2-этоксиметилэтилкетон, метилэтилкетон, нитробензол не могут окислять 1,2-дигидролепидин в этаноле при 65 °С.

4. Окисление Fe^{3+} . Скорость окисления 1,2-дигидролепидина FeCl_3 в лепадин очень высока. Даже в очень разбавленных растворах, типа смеси $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л FeCl_3 и $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л 1,2-дигидролепидина в этаноле при комнатной температуре, лепадин образуется мгновенно, тогда как 1,2,3,4-тетрагидролепадин в этих условиях не окисляется.

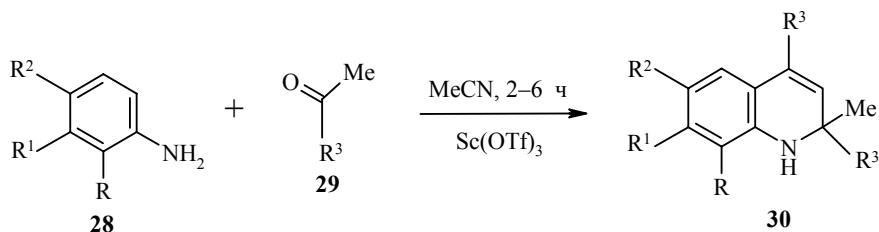
В итоге, приведенные окислители можно расположить в ряд убывания реакционной способности следующим образом: $\text{Fe}^{3+} \gg 1,2\text{-дигидролепадин-HCl}$ (диспропорционирование) $\gg \text{O}_2 > \text{PhCHO} \approx \text{PhCH=NPh} > \text{MeCOCH}=\text{CH}_2$.

В качестве окислителя применяют также смесь нитробензола с хлороводородной кислотой [61] или трифторуксусную кислоту [62].

Таким образом, использование в реакциях Дебнера–Миллера окислителей и проведение реакции Скраупа без них, а также возможность проведения данных синтезов в неорганических кислотах (HCl , HBr) более низкой концентрации, в конце концов, стирают различия между рассматриваемыми методами синтеза. Поэтому в настоящее время подобные реакции целесообразно называть реакциями Скраупа–Дебнера–Миллера или Скрауп-подобными (Skraup-like), как классифицируют их некоторые современные авторы [52].

С этих позиций можно рассматривать и приведенные ниже реакции.

При разработке методов синтеза различных 2,2,4-тризамещенных 1,2-дигидрохинолинов [63], широко используемых в фармакологии [64], из замещенных анилинов или аминогетероциклов было обнаружено, что хорошие выходы и сокращение времени реакции достигаются при использовании лантаноидных катализаторов и микроволновых технологий [65]. Раньше наилучшим методом получения таких соединений была реакция соответствующего анилина и ацетона (или другого кетона), в присутствии иода и при температуре 145 °С, протекающая в течение 2–3 дн [66].

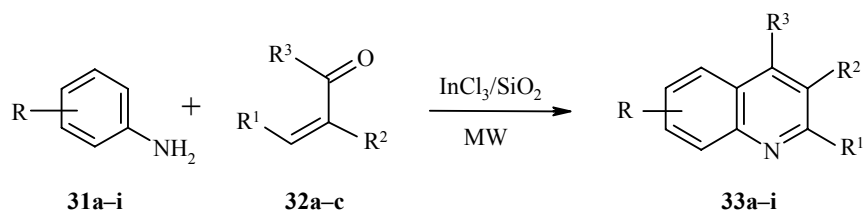


$\text{R} = \text{H, Me, OMe}$; $\text{R}^1 = \text{H, F, Cl}$; $\text{R}^2 = \text{H, Me, } i\text{-Pr, } c\text{-C}_6\text{H}_{11}, \text{Ph, OMe, OPh, Cl, CO}_2\text{H, NO}_2$;
 $\text{R}^3 = \text{Me, Et, Ph}$

Циклизация анилинов **28** с ацетоном, который в условиях реакции в результате кротоновой конденсации дает непредельный кетон, в присутствии $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ протекает гладко даже при комнатной температуре и дает высокие выходы соединений **30** (59–98%). В отдельных случаях получают два изомерных продукта циклизации, как часто это бывает в реакциях Скраупа и Дебнера–Миллера. Использование в качестве исходных соединений ряда аминогетероциклов (5-аминоиндол, 5-аминохинолин, 6-аминоиндазол, 5-аминобензодиоксол-1,3) позволило получить соответствующие конденсированные хинолины с умеренными выходами. В аналогичных условиях успешно реагируют не только ацетон, но и ряд других кетонов (бутанон-2, 3-метилбутанон-2, ацетофенон, *m*-ацетофтор- (или хлор)фенон, *n*-метоксиацетофенон). Таким образом, соединения, которые ранее получить было почти невозможно стандартными методами, стали доступными при использовании данного подхода.

Эту реакцию авторы представляют как новую модификацию реакции Скраупа. Однако это утверждение спорно, так как подобную реакцию предложил Рим [19] в качестве варианта реакции Дебнера–Миллера. В его интерпретации в результате нагревания замещенного анилина с 2 моль ацетона в HCl в качестве промежуточного продукта образуется 2,2,4-замещенный-1,2-дигидрохинолин, ароматизирующийся в хинолин за счет элиминирования алкана.

Простая и эффективная модификация разработана для синтеза замещенных в бензольном и пиридиновом ядрах хинолинов [65] из производных анилина **31** с алкилвинилкетонами **32**.

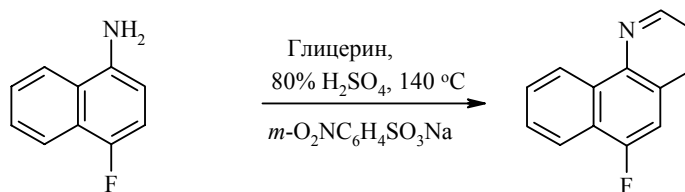


31 a, h, i R = H, **b** R = 2-Me, **c** R = 4-Me, **d** R = 3-Me, **e** R = 2-OMe, **f** R = 4-OMe, **g** R = 3-OMe; **32 a** R¹ = R² = H, R³ = Me; **b** R¹ = Me, R² = H, R³ = *p*-MeOC₆H₄; **c** R¹ = Pr, R² = Et, R³ = Me; **33 a** R = H, **b** R = 8-Me, **c** R = 6-Me, **d** R = 7-Me, **e** R = 8-OMe, **f** R = 6-OMe, **g** R = 7-OMe, **a–g** R¹ = R² = H, R³ = Me; **h** R = R² = H, R¹ = Me, R³ = *p*-MeOC₆H₄; **i** R = H, R¹ = Pr, R² = Et, R³ = Me

Данная процедура осуществляется на поверхности силикагеля, обогащенного хлоридом индия(III), под воздействием микроволнового излучения (MW), без какого-либо растворителя, где $\text{InCl}_3/\text{SiO}_2$ выступает в качестве агента, превращающего дигидрохинолин в хинолин. Достоинствами этого метода являются: 1) экспериментальная простота, 2) быстрая реакция, 3) высокий выход (60–87%), 4) доступность реагентов.

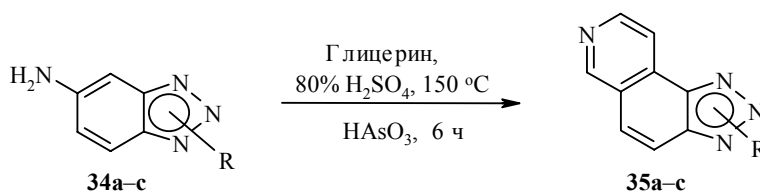
Синтез полициклических производных хинолина с использованием реакций Скраупа и Дебнера–Миллера

Многочисленные плоские три- и тетрациклические, особенно азот-содержащие, гетероциклы известны как потенциальные противораковые агенты. Изомеры бензо[*h*]хинолина, бензо[*c*]фенантридина и другие являются основными компонентами противоопухолевых препаратов [67, 68]. Синтез подобных структур основан на аннелировании пиридинового кольца к аминогетероциклам или конденсированным ароматическим аминопроизводным по методам Скраупа и Дебнера–Миллера. Аминопроизводные нафталина, антрацена, фенантрена, индола и других конденсированных ароматических соединений в условиях реакции Скраупа образуют так называемые арохинолины. Например, 1-нафтиламин образует бензо[*h*]хинолин, а из 2-нафтиламина получают бензо[*f*]хинолин. Данные методики позволяют синтезировать также и замещенные, интересные с точки зрения фармакологии, аналоги этих соединений [69].

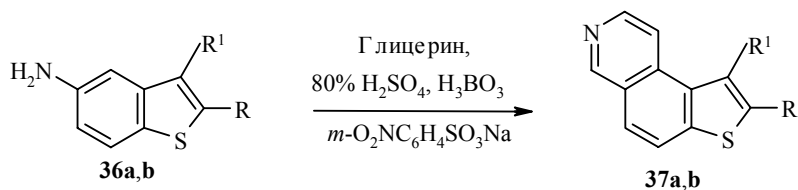


Использование методов Скраупа и Дебнера–Миллера позволяет синтезировать соединения с двумя и более гетероатомами (одинаковыми или разными), что значительно расширяет число синтетически полученных биологически активных веществ.

Так, реакцией Скраупа из 5-аминотриазолов **34a–c** с хорошими выходами получают триазолохинолины **35a–c** [70], а из производных аминобензо[*b*]тиофена **36** – тиено[3,2-*f*]хинолины **37** [71, 72].

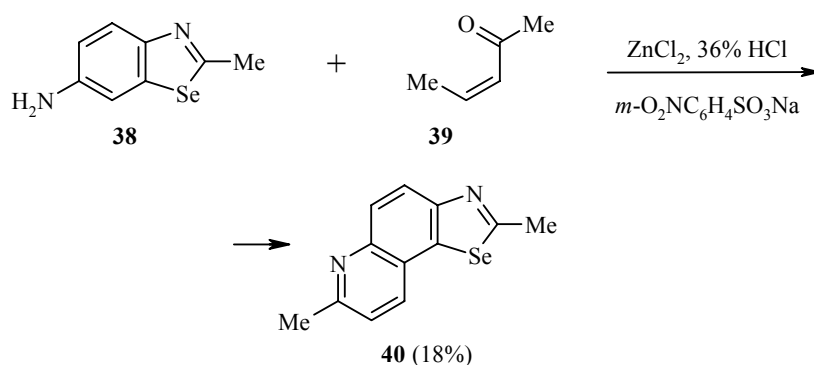


34, 35 a R = 1-H (70%), **b** R = 2-Me (55%), **34 c** R = 1-Me,
35 c R = 3-Me(51%)

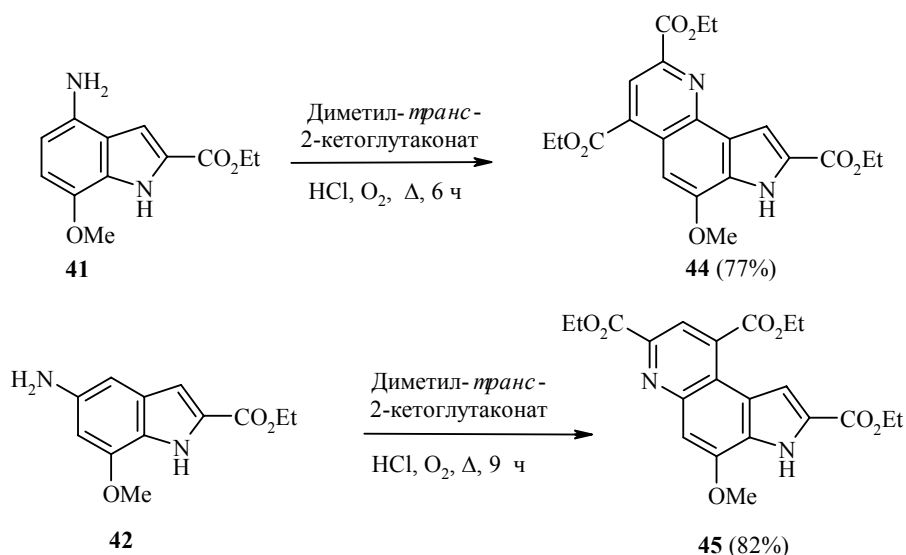


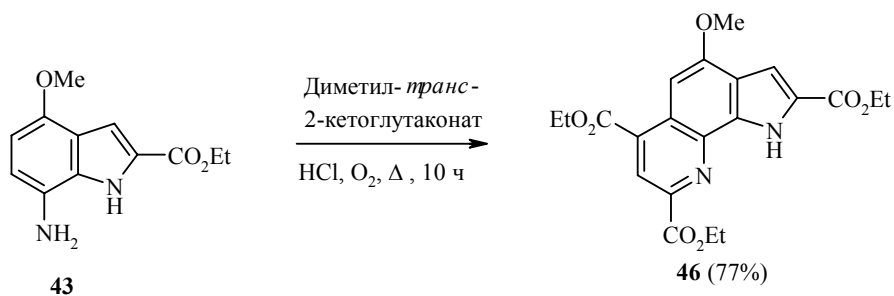
36, 37 a R = H, R¹ = Me (18%), **b** R = CO₂H, R¹ = H (80%)

Взаимодействие 2-метил-6-аминобензоселеназола **38** с пентен-3-он-2-ом **39** протекает по типу реакции Дебнера–Миллера [73].



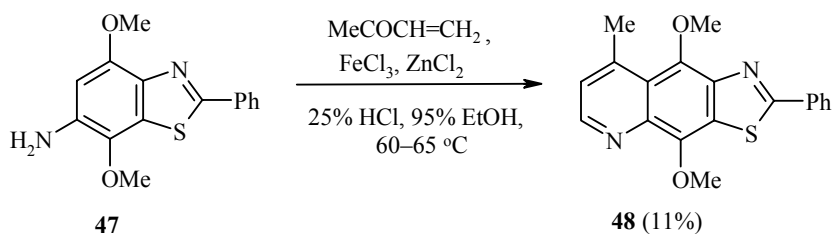
Трициклические молекулы, в которых хинолиновая система сконденсирована с пятичленным гетероциклом, часто являются исходными веществами для синтеза аналогов соединений, встречающихся в природе. Так, важнейшей стадией в получении аналогов коэнзима 4,5-дигидро-4,5-диоксо-1H-пирроло[2,3-f]хинолин-2,7,9-трикарбоновой кислоты [74] является синтез пирролохинолинов **44–46** по Дебнеру–Миллеру из аминоиндолов **41–43** и диметил-*транс*-2-кетоглутаконата [75].





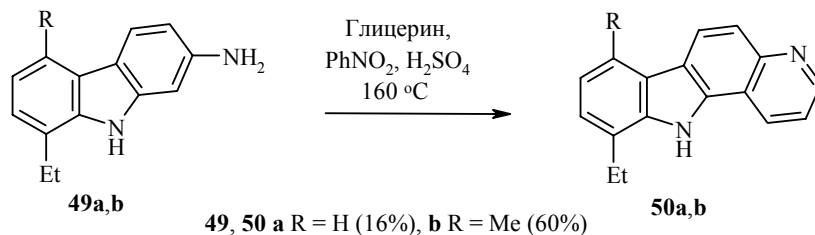
Эту реакцию нередко используют для получения других подобных структур [76].

Формирование пиридинового кольца в предшественнике **48** аналога алкалоида *Kuanoniamine A* осуществляют с использованием метилвинилкетона [77, 78].

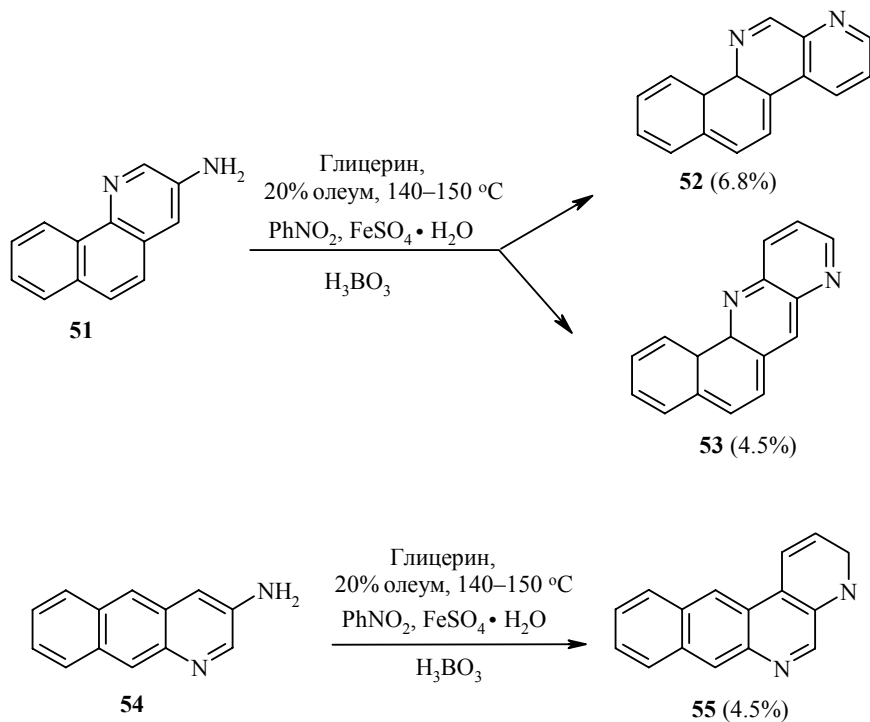


В приведенных выше примерах, в реакциях как Скраупа, так и Дебнера–Миллера, прослеживается преимущественное образование трициклических систем с угловым сочленением колец, даже при наличии альтернативного пути циклизации. Однако при одном замещенном *орто*-положении к аминогруппе (например, присутствие метоксигруппы), возможно образование соединения **48** линейного строения.

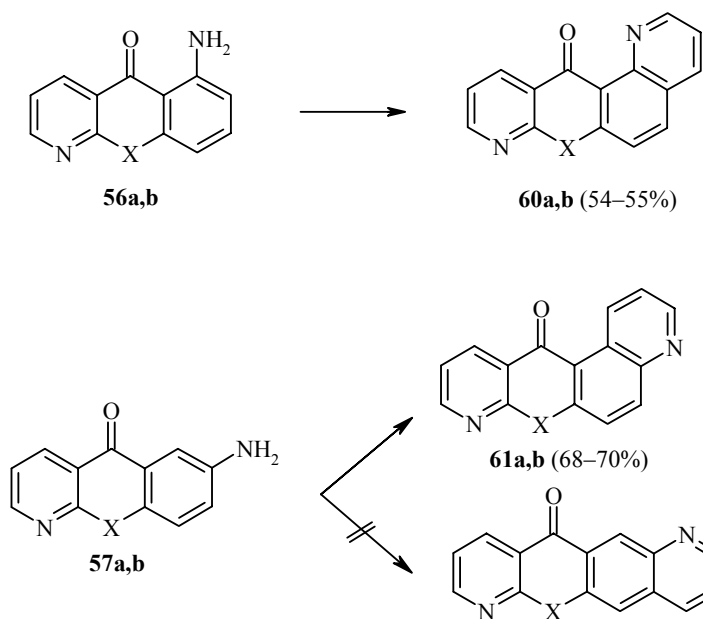
Тенденция к образованию ангулярных полиядерных соединений прослеживается при использовании в условиях реакции Скраупа 3-амино-9-этилкарбазола **49a** и 3-амино-6-метил-9-этилкарбазола **49b**, которые, подчиняясь правилу Марквальда, превращаются в 7Н-пиридо[2,3-*c*]карбазолы **50a,b** [79].

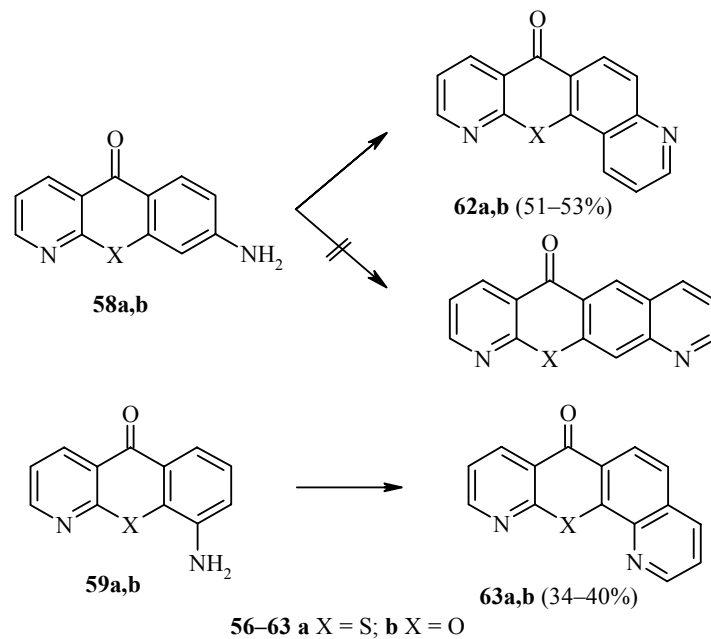


3-Аминобензо[*h* или *g*]хинолины с глицерином в модифицированной реакции Скраупа образуют нафтафтиридины [80, 81], 3-аминобензо[*h*]-хинолин (**51**) дает смесь изомеров **52**, **53**, тогда как 3-аминобензо[*g*]хинолин (**54**) – только соединение **55** [82].

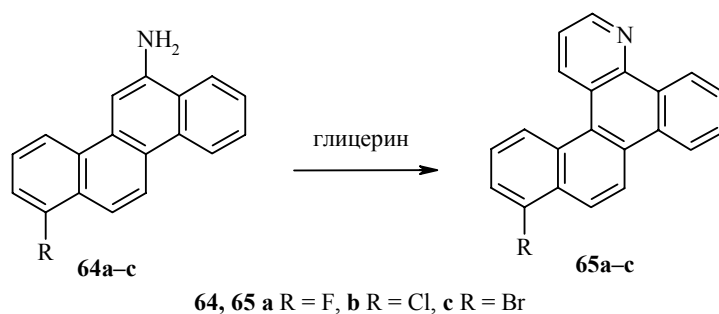


Из 6-амино- (**56a**), 7-амино- (**57a**), 8-амино- (**58a**), 9-амино- (**59a**) 5H-[1]-бензотиопирано[2,3-*b*]пиридин-5-онов и 6-амино- (**56b**), 7-амино- (**57b**), 8-амино- (**58b**), 9-амино- (**59b**) 5H-[1]бензопирано[2,3-*b*]пиридин-5-онов и глицерина [83, 84] в присутствии H_3BO_3 , олеума, нитробензола, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ получают производные хинолинов только "бензоидного" типа **60a,b–63a,b**. Соединения **57a,b** и **58a,b**, по-видимому, подчиняясь правилу Марквальда, не дают линейных изомеров.

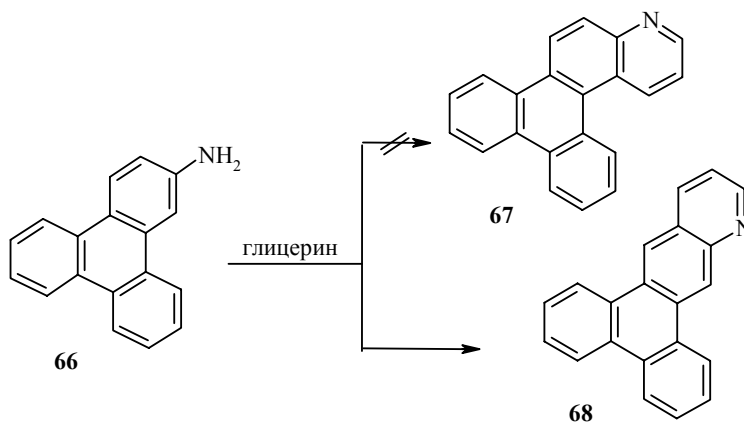




Использование в качестве исходных в синтезе Скраупа аминокризонов **64a-c** приводит к получению пентациклических структур **65a-c** [85].



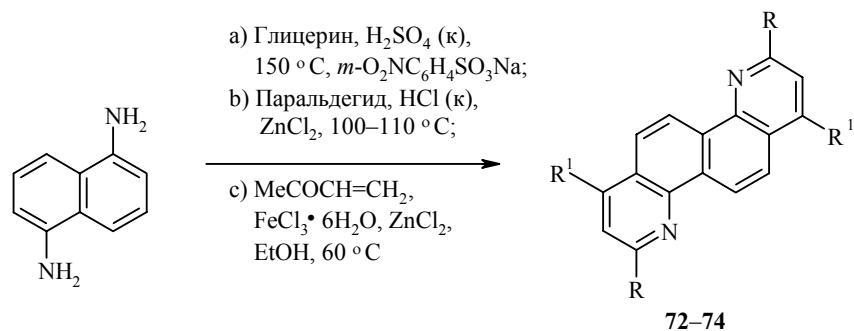
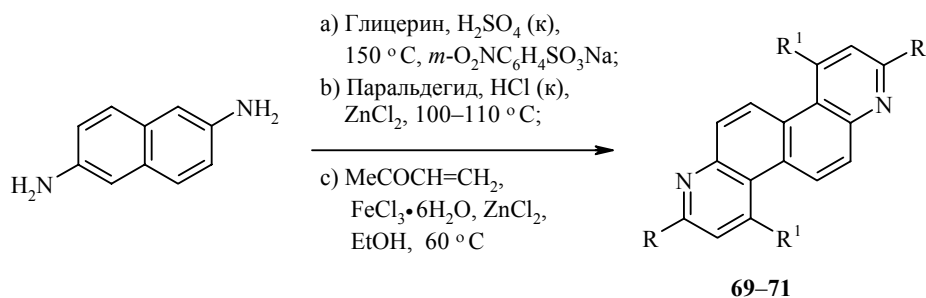
Однако циклизация амина **66** по Скраупу, вопреки правилу Марквальда, протекает не ангулярно с образованием фенантро[9,10-*f*]хинолина (**67**), а линейно и приводит к антрахинолину **68** [85].



Аномальное течение реакции, вероятно, вызвано сильными пространственными препятствиями в *перу*-положении исходного соединения **66**.

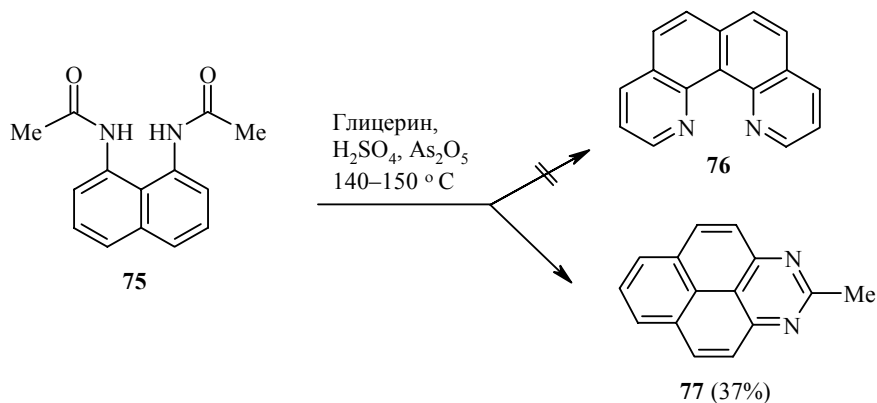
Другой путь получения полиядерных гетероциклических систем – это использование в качестве исходных соединений в реакциях Скраупа и Дебнера–Миллера диаминов.

Изомерные 1,7- и 4,10-диазахризыны **69** и **72** получают по Скраупу из соответствующих нафтилендиаминов, 2,8-диметил-1,7-диазахризен **70** и 3,9-диметил-4,10-диазахризен **73** – по реакции Дебнера–Миллера конденсацией с паральдегидом, а 4,10-диметил-1,7-диазахризен **71** и 1,7-диметил-4,10-диазахризен **74** – конденсацией соответствующих диаминов с винил-метилкетонем в присутствии эффективного окислителя FeCl_3 [86].

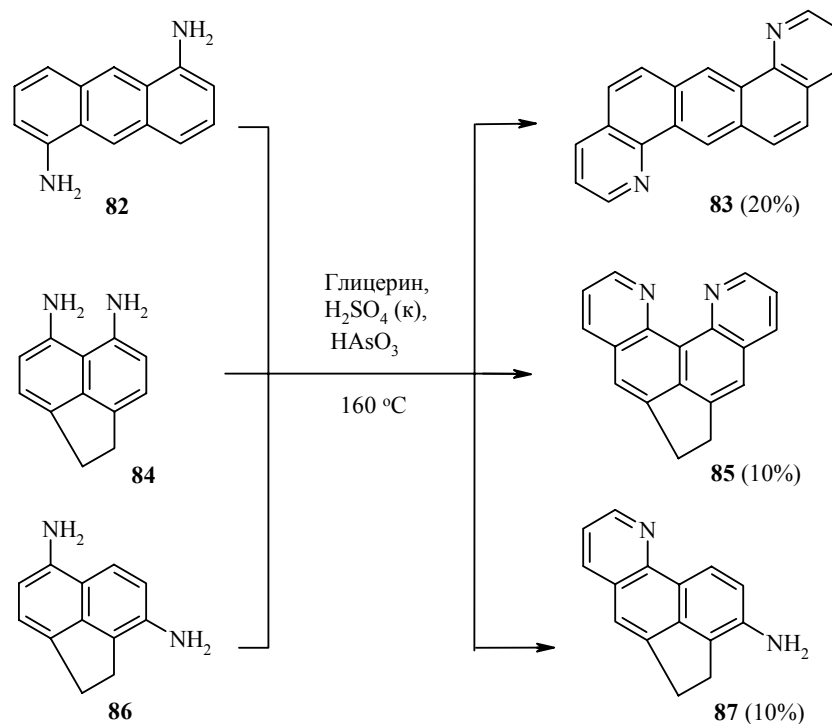
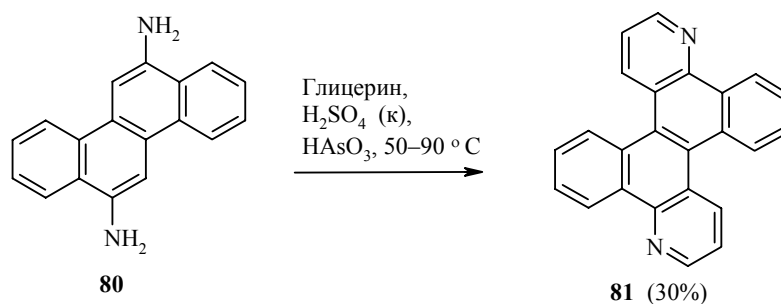
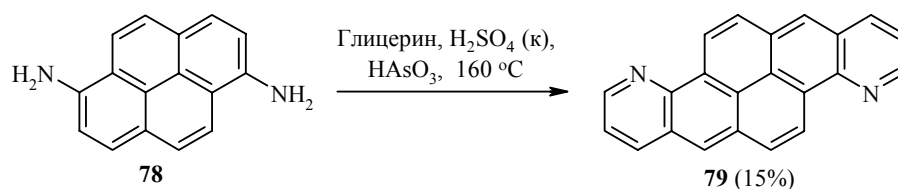


а) **69, 72** $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$ (29–30%); б) **70, 73** $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{H}$ (12–15%);
в) **71, 74** $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$ (15–16%)

$\text{N,N}'$ -Диацетил-1,8-нафтилендиамин **75** в реакции с глицерином должен был бы дать хино[7,8-*h*]хинолин **76** [87]. Однако было установлено, что на самом деле образуется 2-метил-1,3-дизапрен **77** [88].



Авторами работы [87] исследовано превращение ряда ароматических диаминов в двойной циклизации Скраупа: 3,8-диаминопирена **78** в 4,11-диазадibenzo[*a,h*]пирен **79** и 6,12-диаминохризена **80** в 4,12-диазадibenzo[*g,p*][хризен **81** [87], а также диаминов **82**, **84**, **86** в соединения **83**, **85**, **87** [89].



То, что одна аминогруппа в соединении **86** не участвует в циклизации и сохраняется в структуре **87** объясняют направленностью реакции Скраупа и подчинением правилу Марквальда, согласно которому при образовании дополнительного пиридинового кольца на основе полициклических ароматических аминов в реакциях Скраупа и Дебнера–Миллера в большинстве случаев образуются ангулярные структуры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Г. Глушков, И. Б. Левшин, Н. Б. Марченко, Е. Н. Падейская, *Хим.-фарм. журн.*, **18**, 1048 (1984).
2. R. D. Chambers, D. Holling, G. Sandford, H. Puschmann, J. A. K. Howard, *J. Fluor. Chem.*, **117**, 99 (2002).
3. A. Raadt, H. Griengl, M. Petsch, P. Plachota, N. Schoo, H. Weber, G. Brauneg, I. Kopper, M. Kreiner, A. Zeiser, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 473 (1996).
4. M. Z. Hoemann, G. Kumaravel, R. L. Xie, R. F. Rossi, S. Meyer, A. Sidhu, G. D. Cuny, J. R. Hauske, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 2675 (2000).
5. Л. А. Каюкова, К. Д. Прамяв, *Хим.-фарм. журн.*, **34**, № 1, 15 (2000).
6. R. C. Storr, P. M. O'Neill, B. K. Park, *Tetrahedron*, **54**, 4615 (1998).
7. S. Clavier, O. Rist, S. Hansen, L.-O. Gerlach, T. Hogberg, J. Bergman, *Org. Biomolec. Chem.*, **1**, 4248 (2003).
8. В. Л. Ковалева, Е. В. Шилова, В. В. Поройков, *Хим.-фарм. журн.*, **37**, № 6, 16 (2003).
9. Z. Skraup, *Ber.*, **13**, 2086 (1880).
10. O. Doebner, W. M. Miller, *Ber.*, **16**, 2464, (1883).
11. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1955, т. 4.
12. K. H. Park, H. S. Joo, K. I. Ahn, K. Jun, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5943 (1995).
13. O. Schindler, W. Michaelis, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 776 (1970).
14. Т. Джилкрист, *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 1996, с. 186.
15. A. Korpl, H. G. Alt, *J. Mol. Catal., A: Chem.*, **154**, 45 (2000).
16. H. Yamaguchi, Jpn. Pat. 11322718, *Chem. Abstr.*, **132**, 11823 (2000).
17. Р. Х. Ф. Манске, М. Кулка, в кн. *Органические реакции*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1956, т. 7, с. 100.
18. А. Серрей, в кн. *Справочник по органическим реакциям. Именные реакции в органической химии*, Госхимиздат, Москва, 1962, с. 111, 231.
19. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1985, т. 8, с. 196.
20. Б. И. Ардашев, *Успехи химии*, **23**, № 4, 45 (1954).
21. I. I. Oleynik, *J. Fluor. Chem.*, **91**, 25 (1998).
22. H. Gershon, D. D. Clarke, J. J. McMahon, M. Gershon, *Monatsh. Chem.*, **133**, 1325 (2002).
23. K. S. Sharma, S. Kumari, R. P. Singh, *Synthesis*, 316 (1981).
24. J. D. Ringgenberg, T. K. Jones, J. P. Edwards, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5139 (1998).
25. M. Buckley, N. Cooper, H. J. Dyke, F. P. Galleway, L. Gowers, A. F. Haughan, H. J. Kendall, C. Lowe, R. Maxey, J. G. Montana, R. Naylor, J. Oxford, J. C. Peake, C. L. Picken, K. A. Runcie, V. Sabin, A. Sharpe, J. B. H. Warneck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1613 (2002).
26. M. Billah, G. M. Buckley, N. Cooper, H. J. Dyke, R. Egan, A. Ganguly, L. Gowers, A. F. Haughan, H. J. Kendall, C. Lowe, M. Minnicozzi, J. G. Montana, J. Oxford, J. C. Peake, C. L. Picken, J. J. Piwinski, R. Naylor, V. Sabin, M.-Y. Shih, J. B. H. Warneck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1617 (2002).
27. И. Н. Грачева, А. И. Точилкин, *ХГС*, 366 (1980).
28. D. D. Clarke, H. Gershon, J. J. McMahon, *Monatsh. Chem.*, **131**, 795 (2000).
29. H. Gershon, D. D. Clarke, M. Gershon, *Monatsh. Chem.*, **133**, 1437 (2002).
30. Н. С. Простаков, А. П. Крапивко, А. Т. Солдатенков, Н. Д. Сергеева, *ХГС*, 677 (1980).
31. В. В. Антонова, Н. И. Китаева, А. М. Беспалова, В. К. Промоненков, в кн. *Основной органический синтез и нефтехимия* (Ярославль), 1984, вып. 20, с. 99.
32. P. Sanna, A. Carta, G. Paglietti, *Heterocycles*, **53**, 423 (2000).

33. Q. Han, H.-J. Lu, M.-C. Wang, W.-Q. Shi, *Zhengzhou Daxue Xuebao, Ziran Kexueban*, **2**, 80 (2000); *Chem. Abstr.*, **134**, 4842 (2001).
34. K. Kamienska-Trela, L. Kania, M. Bechcicka, L. Kaczmarek, *J. Mol. Struct.*, **661–662**, 209 (2003).
35. M. H. Palmer, *J. Chem. Soc.*, 3645 (1962).
36. J. Bourguignon, V. Lobregat, G. Queguiner, G. Dupas, P. Charpentier, V. Levacher, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4013 (1998).
37. R. A. Blatchly, M. A. Greeley, *Heterocycles*, **29**, 2345 (1989).
38. M. H. Lambourne, *J. Chem. Soc.*, **119**, 1294 (1922).
39. C. N. Carrigan, C. S. Esslinger, R. D. Bartlett, R. J. Bridges, C. M. Thompson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 2607 (1999).
40. X.-G. Li, X. Cheng, J.-A. Ma, Q.-L. Zhou, *J. Organometal. Chem.*, **640**, 65 (2001).
41. C. M. Leir, *J. Org. Chem.*, **42**, 911 (1977).
42. T. Morimitsu, Jpn. Pat. 2000281651, *Chem. Abstr.*, **133**, 266742 (2000).
43. M. Matsugi, F. Tabusa, J. Minamikawa, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8523 (2000).
44. X.-G. Li, X. Cheng, Q.-L. Zhou, *Synth. Commun.*, **32**, 2477 (2002).
45. M. Palucki, D. L. Hughes, N. Yasuda, C. Yang, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 6811 (2001).
46. H. Z. Syeda Huma, R. Halder, S. S. Kalra, J. Das, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6485 (2002).
47. Z. Wrobel, *Tetrahedron*, **54**, 2607 (1998).
48. I. Ganesh, B. M. Reddy, *J. Mol. Catal., A: Chem.*, **151**, 289 (2000).
49. C. S. Cho, J. S. Kim, B. H. Oh, T.-J. Kim, S. C. Shim, N. S. Yoon, *Tetrahedron*, **56**, 7747 (2000).
50. R. R. Eva, US Pat. 6103904, *Chem. Abstr.*, **133**, 165421 (2000).
51. Z. G. Song, M. Mertzman, D. L. Hughu, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 17 (1993).
52. G. Guanti, S. Perrozzi, R. Riva, *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 2703 (2002).
53. S. Perrozzi, R. Riva, G. I. Guanti, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3923 (1998).
54. M. R. Heinrich, W. Steglich, M. G. Banwell, Y. Kashman, *Tetrahedron*, **59**, 9239 (2003).
55. M. A. Bray, M. Gerspacher, A. von Sprecher, S. Kimmel, A. Beck, N. Subramanian, U. Niederhauser, G. P. Anderson, H. Wiestner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 965 (1998).
56. M. R. Heinrich, W. Steglich, *Tetrahedron*, **59**, 9231 (2003).
57. R. E. Armer, C. J. Dutton, S. D. W. Greenwood, J. Shaw, J. S. Barlow, D. H. J. Greenway, N. Lad, A. P. Thompson, K.-W. Thong, I. Tommasini, N. Chopra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 2425 (1999).
58. Y. Qin, *Chem. Reagents*, **9**, 115 (1987); *РЖХим*, **1Ж**, 281 (1988).
59. H. Y. Choi, B. S. Lee, D. Y. Chi, D. J. Kim, *Heterocycles*, **48**, 2647 (1998).
60. Y. Ogata, A. Kawasaki, S. Suyama, *Tetrahedron*, **25**, 1361 (1969).
61. S. Yamada, H. Yamaguchi, Jpn. Pat. 09157257, *Chem. Abstr.*, **127**, 34148 (1997).
62. A. Gopalsamy, P. V. Pallai, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 907 (1997).
63. M.-E. Theoclitou, L. A. Robinson, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3907 (2002).
64. J. P. Edwards, T. K. Jones, J. D. Rigggenberg, E. M. Carreira, US Pat. 6172241, *Chem. Abstr.*, **134**, 86171 (2001).
65. B. C. Ranu, U. Jana, A. Hajra, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 531 (2000).
66. W. R. Vaughan, *Org. Synth.*, **3**, 329 (1955).
67. M. A. Kerry, G. W. Boyd, S. P. Mackay, O. Meth-Cohn, L. Platt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2315 (1999).
68. Г. Н. Липунова, Э. В. Носов, Г. А. Мокрушина, Л. П. Сидорова, В. Н. Чарушин, *Хим.-фарм. журн.*, **34**, № 1, 20 (2000).
69. K.-i. Saeki, M. Tomomitsu, Y. Kawazoe, K. Momota, H. Kimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 2254 (1996).
70. P. Sanna, A. Carta, G. Paglietti, *Heterocycles*, **50**, 693 (1999).
71. K. Tanaka, Y. Kitahara, H. Suzuki, H. Osuga, Y. Kawai, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5925 (1996).
72. N. B. Chapman, K. Clarke, K. S. Sharma, *J. Chem. Soc. (C)*, **17**, 2334 (1970).
73. B. Ermanno, M. D. Di, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 693 (1971).
74. W. M. Owton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2409 (1999).
75. Z. Zhang, L. M. V. Tillekeratne, R. A. Hudson, *Synthesis*, 377 (1996).
76. Z. P. Zhang, L. M. V. Tillekeratne, R. A. Hudson, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5133 (1998).

77. Y. A. Jackson, M. A. Lyon, N. Townsend, K. Bellabe, F. Soltanik, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 205 (2002).
78. J. Jones, *Quinolines*, Wiley-Intersci., London, 1997, p. 11.
79. J.-C. Perch, G. Saint-Ruf, N. P. Buu-Hoi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 260 (1972).
80. P.-W. Phuan, M. C. Kozlowski, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3963 (2001).
81. T. Isao, H. Yoshuki, H. Minoru, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 747 (1993).
82. Y. Hamada, I. Takeuchi, *Yakugaku Zasshi.*, **120**, 206 (2000); *Chem. Abstr.*, **132**, 222393 (2000).
83. H. Fujiwara, *Heterocycles*, **45**, 119 (1997).
84. H. Fujiwara, K. Kitagawa, *Heterocycles*, **53**, 409 (2000).
85. N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, D. C. Thang, T. Bartnik, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 263 (1972).
86. С. В. Некрасов, А. В. Ельцов, *ЖОрХ*, **7**, 188 (1971).
87. M. Dufour, N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, *J. Chem. Soc. (C)*, 1415 (1967).
88. I. V. Borovlev, O. P. Demidov, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1417 (2003).
89. M. Dufour, N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, *J. Chem. Soc. (C)*, 2070 (1968).

ГУО ВПО Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарева,
Мордовский государственный университет,
Саранск 430000, Россия
e-mail: biotech@moris.ru

Поступило в редакцию 15.04.2005