

Е. В. Бабаев

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН ГЕТЕРОЦИКЛОВ

3°. «ПОСЛЕДНИЙ» ДВУХКОМПОНЕНТНЫЙ ТИП СИНТЕЗА
ПИРИДИНОВОГО ЯДРА ВНЕДРЕНИЕМ β -УГЛЕРОДНОГО АТОМА:
ОБЗОР ПОДХОДОВ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ
В НОВОМ СИНТЕЗЕ ХИНОЛИНОВ

(ОБЗОР)

Обзор, снабженный экспериментальной частью, посвящен двухкомпонентным синтезам шестичленных гетероциклов взаимодействием адиклических 1,5-бизлектрофильных (или их гетероциклических аналогов) и бинуклеофильного нитрометана. Неизвестный ранее тип синтеза пиридинового скелета реализован экспериментально на примере получения 3-нитро-4-хинолинона из формамидина антралиловой кислоты и нитрометана.

Многообразие структурных типов синтезов шестичленных гетероароматических систем посвящен обстоятельный обзор [2], где предложена удобная классификация двухкомпонентных синтезов типа 5+1, показывающая местонахождения внедряемого атома относительно гетероатома конечного цикла. В частности, различают α -внедрение и γ -внедрение углеродного атома (или гетероатома), а также внедрение самого гетероатома. Что касается синтезов путем внедрения атомов в β -положение, то авторами обзора [2] упомянут единственный пример использования электрофильного атома азота при формировании 1,2,4-триазинового ядра, который, заметим, в равной мере можно трактовать и как γ -внедрение.

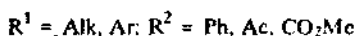
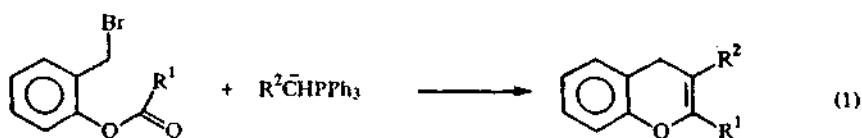
Аналогичный пробел можно заметить и в обзорах по синтезам гетероциклов, содержащих ядро простейшего азина — пиридина. Так, в обзоре [3] наряду с подробным анализом синтезов пиридинового ядра путем α - или γ -внедрения метод β -внедрения просто исключен из оглавления; этот путь не рассматривается и в других обзорах (см. библиографию к работе [1]).

Настоящий обзор ставит целью восполнить указанный пробел, причем двояким образом. Во-первых, рассмотрим доступные нам работы по синтезам шестичленных гетероароматических ядер (прежде всего — ядра пиридина), где такой (или чем-либо аналогичный β -внедрению) тип синтеза был реализован или, хотя бы, мог быть реализован. Во-вторых, мы несколько выйдем за рамки собственно обзора, предлагая свою экспериментальную реализацию идеи β -внедрения на примере не известного ранее синтеза пиридинового фрагмента ядра хинолина.

В предыдущем сообщении [1] был сформулирован ряд эмпирических «магических» правил синтеза класса шестичленных гетероциклов. Эти правила, например, позволяют предсказать оптимальное сочетание электро- и нуклеофильных центров в реагентах, если указано, в каких именно положениях требуется создать скелетные связи цикла. Для частного случая β -внедрения углеродного атома (относительно пиридинового гетероатома) предложенное правило гетероальтернирования [1] необходимо требует бинуклеофильности внедряемого β -атома и бизлектрофильности пятизвенной цепи.

* Сообщение 2 см. [1].

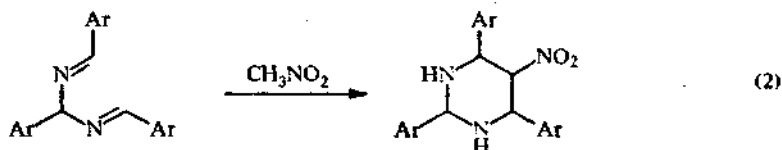
Заметим, что пример синтеза с таким распределением функций в реагентах хорошо известен в ряду бензопиранов [4] — это получение хроменов на основе 1,1-бинуклофильного фосфониевого иллада и 1,5-бизлектрофильной цепи, реакция (1):



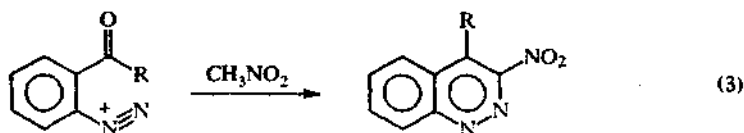
Между тем этим примером, по-видимому, и исчерпывается использование илдных реагентов в подобных синтезах. Среди других известных углеродных 1,1-бинуклофилов (например, анион диметилсульфоксида, α -метилзамещенные азины, их катионы и т. д.), потенциально способных обменять два СН-кислотных протона на другие подходящие электрофилы, нам не удалось найти адекватных примеров. Единственным широко применяемым углеродным 1,1-бинуклофилом в синтезах гетероциклов оказывается нитрометан.

Бинуклофильный нитрометан способен, в принципе, замыкать произвольную биелектрофильную цепь, например нечетную карбоциклическую, как в синтезе 2-нитронафталина из гомоталевого диальдегида [5] (ср. синтезы бензольного ядра с использованием глутаконного диальдегида и СН-кислот [6, 7]). Аналогичным образом в присутствии подходящего 1,4-бизлектрофила легко замыкается пятизвенный карбоциклический цикл [5, 8] или гетероциклическое кольцо пиррола [9]. (В последнем случае удалось аннелировать пиррольный фрагмент к скелету хинолина или изохинолина [10].)

Однако в области синтезов азинов реакцией нитрометана с ациклическими 1,5-бизлектрофилами имеется необъяснимый пробел. В таких реакциях при β -внедрении следовало бы ожидать образования шестичленных β -нитрогетаренов. Заметим в этой связи, что два недавних обзора, посвященных синтезам класса β -нитроазинов в целом [11] и, в частности, β -нитропиридинам [12], оставляют указанную проблему практически открытой. Нам известны лишь два примера таких синтезов: недавно обнаруженный [13] путь сборки насыщенного пиримидинового скелета исходя из оснований Шиффа, реакция (2)

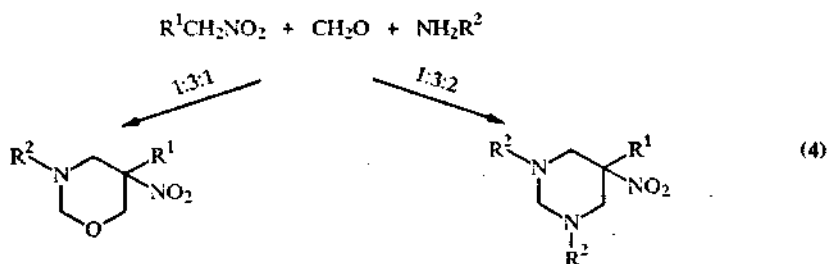


и более ранний пример [14] синтеза циннолинов по Баумгартену из солей арилдiazония и нитрометана, реакция (3)

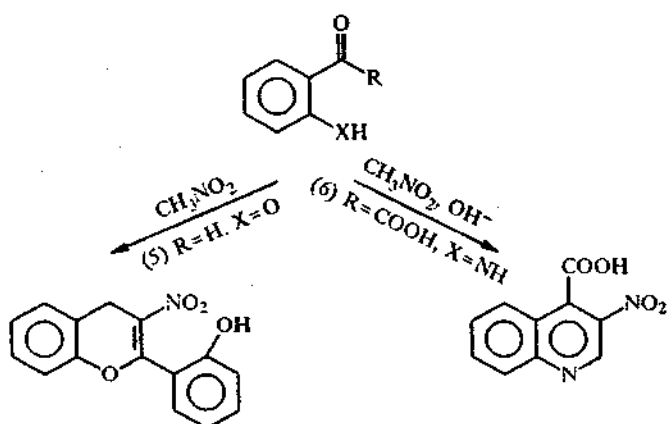


Известно два других примера конденсаций 1,5-бизлектрофилов с нитрометаном (синтез γ -нитротиапирана [15] и замыкание скелета цикл[3,2,2]азина γ -внедрением к гетероатому [16]), которые, однако, не подпадают под рассматриваемую категорию β -внедрения.

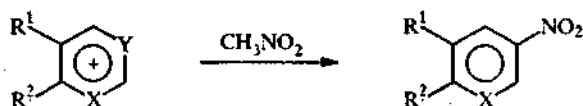
Существует большое число многокомпонентных синтезов, в которых нитрометан на неизвестной стадии вступает в β -положение к гетероатому шестичленного цикла. Ограничимся характерным примером [17, 18], в котором тип получаемого гетероцикла определяется стехиометрией реагентов, реакция (4):



К этому же классу примыкают трехкомпонентные синтезы типа 4+1+1, включающие автоконденсацию одного из реагентов, опять-таки с β -внедрением нитрометана на одной из стадий. В одном из них (реакция (5)) при образовании хромена самоконденсируется исходный салициловый альдегид [19], тогда как в другом (реакция (6)) полагают, что самоконденсации подвергается нитрометан с промежуточным образованием метазоновой кислоты [20]*:



Вакуум в области синтезов β -нитроазинов методом циклизации из ациклических 1,5-бизлектрофилов как бы компенсируется известными (и цитируемыми в обзорах [2, 3, 5, 7, 11, 12]) примерами рециклизаций азиниевых катионов под действием нитрометана, в общем виде характеризующимся реакциями (7), (8), (10):



R ¹ , R ²	Заместители			-CH-CH-CH-CH-	
	X	Y	Reакция		
	N	N	(7)	N	CH
	N	NR	(8)	NR	NR
	CH	O	(9)		
				(10)	(11)

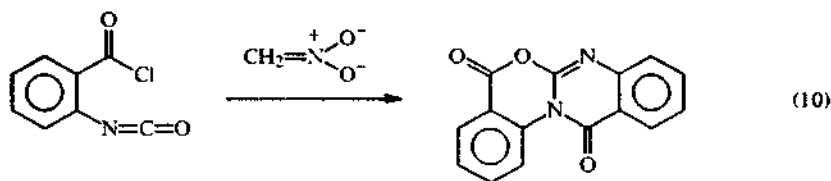
* Исходным соединением в реакции (6) выступал изатин, количественно расщепляющийся в щелочном растворе в изотовую кислоту.

Формально такие гетероальтернантные [1] катионы, содержащие гетероатомы в *мета*-положении друг к другу, действительно, выступают в качестве замаскированных форм 1,5-бизлектрофилов, замыкающий гетероатом которых в ходе реакции замещается на нитрометиновую группу. Такие реакции имеют полную аналогию с трансформациями более простых 1,5-бизэлектрофильных циклов (с одним гетероатомом), превращающихся под действием нитрометана в карбоциклические системы (например, рециклизации солей пиридия в нитробензолы [21] или N-метилхинолиния в 2-нитронафталин [22], реакции (9), (11)). Эта аналогия, однако, неполна: как отмечалось выше, к карбоциклам, в отличие от гетероциклов, ведут не только рециклизации, но и «просто» циклизации.

К сожалению, круг подобных трансформаций нельзя расширить на некатионоидные гетероциклы (с той же структурой замаскированных 1,5-бизэлектрофилов), например на оксо- или диоксопроизводные 1,3-оксазинов. Рециклизации под действием нитрометана в таких системах осложняются тем, что раскрытие цикла зачастую не сопровождается последующим замыканием нового; именно так ведет себя 4Н-1,3-бензоксазинон [23]. Изотавый ангидрид [23], его пиридиновый аза-аналог [24] или 1,3-оксазиндион-2,4 [25] под действием нитрометана расщепляют цикл с потерей молекулы CO₂, содержавшей потенциальный центр для замыкания нового цикла.

Выше мы проводили две параллели — между синтезом карбо- и гетероциклов, с одной стороны, и между циклизациями и рециклизациями, с другой. Возможен и третий конструктивный тип аналогий, а именно — между 1,1-бинуклофильными свойствами нитрометана и аммиака [1]. В частности, большинство из рассмотренных выше реакций успешно протекает при замене нитрометана аммиаком. Заметим в этой связи, что рециклизации под действием аммиака как солей пиридия, так и 1,3-оксазиния с заменой кислородного атома на азот хорошо известны [26], равно как и приводящие к тем же циклическим продуктам — пиридинам или пиримидинам — циклизации ациклических пятизвенных цепей [2]*. Аналогично ведут себя бензаннелированные системы. Иными словами, для аммиака как 1,1-бинуклофила экспериментально подтверждена *равноценность циклизаций и рециклизаций* при использовании (явных или скрытых в кольцо) 1,5-бизэлектрофилов. В случае бинуклофильного нитрометана представлены только рециклизации.

В этой связи, отсутствие реакций типа β-внедрения при взаимодействии нитрометана с подходящими ациклическими 1,5-бизэлектрофилами (с образованием β-нитропиридинов или β-нитрохинолинов) следует считать каким-то «историческим недоразумением». По-видимому, решающую причину того, почему эти синтезы до сих пор не открыты, следует искать в амбидентной (в отличие от аммиака) природе нитрометана. Действительно, реакции с алкилирующими или ацилирующими агентами в редчайших случаях [17, 18, 23, 27] протекают по атому углерода, поскольку атака электрофила по кислородному атому предпочтительна кинетически [28]. Одним из редких примеров электрофильной атаки по атому углерода является реакция нитрометана [29] с арилизоцианатами. (Нитроэтан атакуется по кислородному атому [30].) Между тем даже располагая подходящим 1,5-бизэлектрофильным субстратом, индийские исследователи в работе [31] не смогли «заставить» реакцию (10) протекать в нужном направлении, соответствующем β-внедрению:



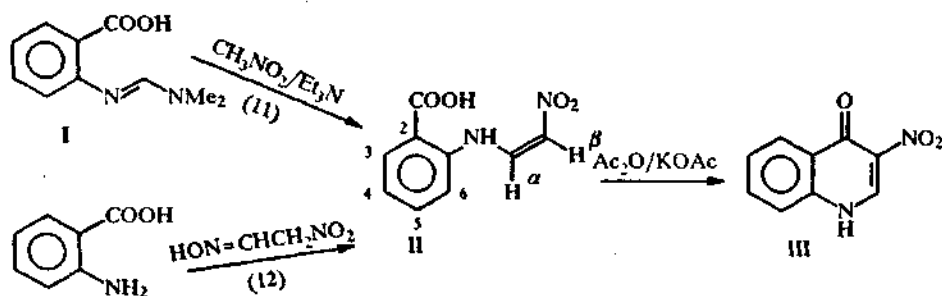
* Этот тип синтезов, трактуемый в обзоре [2] как внедрение гетероатома, в случае пирими-

В результате конкурентной электрофильной атаки по атому кислорода аниона нитрометана реализовывалось другое направление реакции. Заметим, что методология превращения нитрометана (путем двойного депротонирования) в однозначный С-нуклеофил, развитая в работе [27], могла бы привести к успеху и обнаружению нового типа синтеза хинолинов по принципу β -внедрения. В аналогичной реакции с аммиаком образуется ожидаемый хиназолиновый цикл (так же ведут себя O- и S-нуклеофилы [32, 33]).

Как видно, планирование реакций циклизации с участием нитрометана на основе простой аналогии с аммиаком сталкиваются с объективными затруднениями. В попытках экспериментально обнаружить последний «разрешенный» [1] тип синтеза пиридинового кольца (подходящий под категорию β -внедрения) именно для реакций нитрометана, мы провели тщательный отбор подходящих субстратов. Необходимая биелектрофильная цепь должна была не только отвечать последовательности центров C—C—C—N—C, но еще и быть способной реагировать с нитрометаном именно с образованием новой связи C—C. Кроме того, серьезная трудность заключалась в подборе именно такой одноуглеродной функции на краю цепи, электрофильность которой не подавлялась бы соседством с атомом азота.

Анализируя подходящие фрагменты, мы обратили внимание на тезисы доклада группы польских авторов [34], отмечавших, что первичные нитроалканы образуют кристаллические соединения с дифенилформамидином аналогично тому, как они реагируют с солями диазония (ср. реакцию (3)). К сожалению, работа никогда не была более опубликована в открытой печати. Анализ обзоров и монографий по химии амидинов [35, 36], а также сквозной поиск по реферативным журналам показал, что препаративные реакции амидинов с нитроалканами неизвестны. Винилогичный амидином катион («винамидиний») реагирует ожидаемым образом, образуя с нитрометаном связь C—C [37].

Подходящим объектом для поиска нового синтеза пиридинового ядра оказывалась, таким образом, сопряженная система с амидиновой функцией на одном из концов. Из числа возможных амидиновых субстратов был выбран описанный в литературе N,N-диметил-N'-арилформамидин I, получаемый по реакции Вильсмейера из доступной антралиновой кислоты [38]. Причины этого выбора были очевидны: во-первых, хорошо известно, что такие амидины легко циклизуются под действием аммиака в соответствующие хиназолиноны [36]. Во-вторых, нуклеофильное вытеснение нитрометаном диметиламино-группы в формамидинном фрагменте по предполагаемой реакции (11) должно было бы привести к образованию нитроенамина II. Соединение II не только описано ранее, но еще и способно циклизоваться в известный 3-нитро-4-хинолон (III) [39]. Таким образом, был возможен встречный синтез соединения II из метазиновой и антралиновой кислот по известной методике (реакция (12)).



В итоге обнаружение «неуловимого» двухкомпонентного синтеза пиридинового скелета в составе ядра хинолина могло бы сводиться к комбинации неизвестной межмолекулярной реакции и последующей известной внутримолекулярной циклоконденсации.

Оказалось, что реакция (11) превращения амидина I в енамин II под действием нитрометана протекает с выходом 62%. Структура соединения II подтверждена его встречным синтезом по реакции (12). По данным спектров ПМР, соединение II имеет енаминную (а не ранее приписываемую ему [39] иминную структуру) с *цис*-расположением заместителей.

Последующая циклизация в нитрохинолон III была тривиальна [40]. Предлагаемый путь помимо новизны имеет по крайней мере два достоинства. Во-первых, он безопасен, в отличие от использования иногда взрывоопасной [40] метазоновой кислоты. Во-вторых, реакция (12) (и результирующий класс 3-нитрохинолинов) имеет довольно неожиданное применение [41] в синтезе изотопно-меченных никотиновых кислот (после удаления нитрогруппы и окислительного расщепления бензольного ядра). До сих пор удавалось селективно пометить только атомы углерода, привносимые метазоновой кислотой (получаемой, в свою очередь, из меченого нитрометана, ср. реакцию (6)). Новый синтез открывает новые перспективы и в этой области. Заметим, наконец, что Молина [42], использовавший нитрометан и гетерокумулены для синтеза пиридинового цикла по реакции аза-Виттига (принцип α -внедрения), был бы весьма близок к обнаружению реакции β -внедрения, если бы инвестировал порядок добавления реагентов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

По методике [39] были получены: метазоновая кислота (взаимодействием нитрометана с раствором КОН, использована без выделения); 2-(2-нитроэтилденамино)бензойная кислота (II) (получена реакцией метазоновой и антралиловой кислоты, выход 98%), 3-нитрохинолон-4 (III) (нагреванием соединения II в уксусном ангидриде с добавлением ацетата калия, выход 43%).

Гидрохлорид N,N-диметилформамидиноантралиловой кислоты (I) получен по методике [38] из антралиловой кислоты и смеси диметилформамида с хлористым тиоилом, выход 95%.

Взаимодействие гидрохлорида N,N-диметилформамидиноантралиловой кислоты с нитрометаном и триэтиламином.

Гидрохлорид N,N-диметилформамидиноантралиловой кислоты (1,14 г, 5 ммоль) добавляют к раствору, содержащему 5 мл ДМФА, 0,4 мл (7,5 ммоль) нитрометана и 2,5 мл (17,5 ммоль) триэтиламина. Через 10...15 мин раствор приобретает ярко-желтую окраску. Реакционную смесь оставляют на 12 ч при комнатной температуре, затем ее нагревают 15 мин при 80 °С. Раствор вливают в 50 мл воды, экстрагируют эфиром (3 × 40 мл), эфирный экстракт упаривают. Остаток хроматографируют на колонке (силперл, эфир — петролейный эфир, 2 : 1). Первая фракция (после упаривания) содержит небольшое количество антралиловой кислоты. Собирают вторую фракцию желтого цвета. После упаривания выделяют 0,64 г (62%) желтого вещества с $T_{пл}$ 196...197 °С, идентичного с 2-(2-нитроэтилденамино)бензойной кислотой (отсутствие депрессии температуры плавления смешанного образца, идентичное хроматографическое поведение в смесях различных элюэнтов). Спектр ПМР (400 МГц, ДМСО- D_6): 7,24 (1H, м, $J = 8,0$ Гц, $J_{45} = 7,7$ Гц, $J_{46} = 1,1$ Гц, 4-H); 7,63 (1H, м, $J_{54} = 7,7$ Гц, $J_{56} = 7,8$ Гц, $J_{53} = 1,5$ Гц, 5-H); 7,76 (1H, д, $J_{63} = 7,8$ Гц, $J_{64} = 1,1$ Гц, 6-H); 8,04 (1H, д, $J_{34} = 8,0$ Гц, $J_{35} = 1,5$ Гц, 3-H); 6,67 (1H, д, $J_{\alpha\beta} = 6,2$ Гц, β -H); 3,06 (1H, д, $J_{\beta,\alpha} = 6,2$ Гц, $J_{\beta,NH} = 13,5$ Гц, α -H); 13,05 м. д. (1H, д, $J_{NH,\beta} = 13,5$ Гц, NH).

Автор признателен канд. хим. наук. Э. Лажко за съемку спектров ЯМР и консультации по отнесению сигналов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаев Е. В. // ХГС. — 1993. — № 7. — С. 937.
2. McKillop A., Roulton A. J. / Comprehensive Heterocyclic Chemistry./ Eds. Katritzky A. R., Rees C. W. — Oxford: Pergamon, 1984. — Vol. 2. — P. 67.
3. Jones G. / Comprehensive Heterocyclic Chemistry./ Eds. Katritzky A. R., Rees C. W. — Oxford: Pergamon, 1984. — Vol. 2. — P. 395.

4. *Hercouet A., Le Corre M.* // *Tetrah. Lett.* — 1979. — P. 2995.
5. *Lichtenhalter F. W.* // *Angew. Chem.* — 1964. — Vol. 76. — P. 84.
6. *Becher J.* // *Synthesis.* — 1980. — N 8. — P. 589.
7. *Kost A. N., Gromov S. P., Sagitullin R. S.* // *Tetrahedron.* — 1981. — Vol. 37. — P. 3423.
8. *Fisher R. H., Weitz H. M.* // *Synthesis.* — 1980. — Vol. 4. — P. 261.
9. *Van Leusen A. M.* // *J. Heterocycl. Chem. (Suppl.).* — 1979. — Vol. 16. — P. 111.
10. *Keil W., Krohnke F.* // *Chem. Ber.* — 1972. — Bd 105. — S. 3709.
11. *Юровская М. А., Афанасьев А. З.* // *ХГС.* — 1991. — № 7. — С. 867.
12. *Русинов В. Л., Чупакин О. Н.* *Нитроазины.* — Новосибирск: Наука (СО), 1991. — 346 С.
13. *Takayo T., Kambe S.* // *Synthesis.* — 1980. — Vol. 10. — P. 833.
14. *Baumgarten H. E., De Brunner M. R.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1954. — Vol. 76. — P. 3489.
15. *Muehstaedt M., Martinetz D.* // *J. Prakt. Chem.* — 1977. — Bd 319. — S. 695.
16. *Flitsch W., Kramer U.* // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1978. — Vol. 22. — P. 321.
17. *Химия алифатических и алициклических нитросоединений.* — М.: Химия, 1974. — 416 с. — С. 268.
18. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso groups.* Ed. Feuer H. — NY: Wiley Interscience, 1970. — (Рус. перевод М.: Мир, 1972).
19. *Hahn G., Stiehl K.* // *Chem. Ber.* — 1938. — Bd 71. — S. 2154.
20. *Colonna M.* // *Boll. sci. fac. chim. ind. Bologna.* — 1941. — N 2. — P. 89; *C. A.* — 1943. — Vol. 37. — 3096.)
21. *Dinroth K., Brauninger G., Neubauer G.* // *Chem. Ber.* — 1957. — Bd 90. — S. 1634.
22. *Leonard N. J., Leubner G. W.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1949. — Vol. 71. — P. 3405.
23. *Gosteli J.* // *Helv. Chim. Acta.* — 1977. — Vol. 60. — P. 1980.
24. *Coppola G. M., Fraser J. D., Hardtman G. E., Shapiro M. J.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1985. — Vol. 22. — P. 193.
25. *Singh H., Aggarwal P., Kumar S.* // *J. Chem. Res. Synops.* — 1991. — Vol. 12. — P. 362.
26. *Baboev E. V., Lushnikov D. E., Zefirov N. S.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1993. — Vol. 115. — P. 2416.
27. *Seebach D., Colvin E. V., Lehr F., Weller T.* // *Chimia.* — 1979. — Vol. 33. — P. 1.
28. *Bachman G., Hokama T.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1959. — Vol. 81. — P. 4882.
29. *Misra B. K., Rao Y. R., Mahapatra S. N.* // *Indian J. Chem.* — 1983. — Vol. 22B, N 5. — P. 485.
30. *Boyd R. N., Leshin R.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1953. — Vol. 75. — P. 2762.
31. *Mukaiyama T., Hoshino T.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1960. — Vol. 82. — P. 5339.
32. *Coppola G. M.* // *Synthesis.* — 1980. — N 7. — P. 505.
33. *Kappe T., Stadlbauer W.* // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1980. — Vol. 28. — P. 127.
34. *Slebodzinski T., Bimer J., Salbut D.* // *Intern. Symposium on Nitrocompounds. Warsaw, Sept. 18—20, 1963.*
35. *Chemistry of functional groups. Chemistry of Amidines and Imidates / Ed. Patai S.* — NY: Wiley, 1975. — 677 p.
36. *Граник В. Г.* // *Усп. химии.* — 1983. — Т. 52. — С. 669.
37. *Takeuchi N., Ohki J., Tobinaga S.* // *Chem. Pharm. Bull.* — 1988. — Vol. 36. — P. 481.
38. *Walsh D. A.* // *Synthesis.* — 1980. — Vol. 9. — P. 677.
39. *Bachman G. B., Welton D. E., Jenkins G. L., Christian J. E.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1947. — Vol. 69. — P. 365.
40. *Cooke F.* // *Chem. Eng. News.* — 1981. — Vol. 59. — P. 3.
41. *Leete E., Bodem G. B., Manuel M. F.* // *Phytochemistry.* — 1971. — Vol. 10. — P. 2687.
42. *Molina P., Arques A., Fresenda P. M., Vinader M. V., Foces-Foces C. M., Cano F. N.* // *Chem. Ber.* — 1989. — Bd 122. — S. 307.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Химический факультет
Москва 119899

Поступило в редакцию 07.07.93