

Новые и модифицированные классические методы синтеза хиноксалинов

Д.Ф.Сайфина, В.А.Мамедов

Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова

Казанского научного центра Российской академии наук

420088 Казань, ул. Арбузова, 8, факс (843)273–2253

Обобщены и систематизированы литературные данные по синтезу хиноксалинов; основное внимание уделено источникам за последние 10–15 лет. Рассмотрены модификации классических методов синтеза и новые способы, малоизвестные широкому кругу химиков.

Библиография — 122 ссылки.

Оглавление

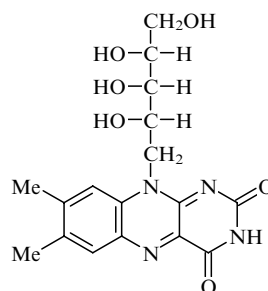
I. Введение	395
II. Конденсация <i>o</i> -фенилендиамин и его производных с различными поставщиками двухуглеродного фрагмента	396
III. Синтез хиноксалинов на основе производных анилина	408
IV. Синтез хиноксалинов на основе гетероциклических систем без пиразинового фрагмента	411

I. Введение

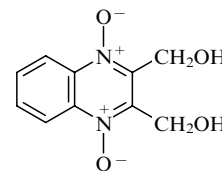
Производные хиноксалина являются фрагментами многих биологически активных и фармакологически важных соединений,^{1–4} в том числе рибофлавина (витамина В₂), агонистов и антагонистов различных рецепторов, препаратов с высокой антибактериальной или противовирусной активностью (эхиномицина, леромицина, актиномицина).⁵ Помимо этого известно их применение в качестве красителей, эффективных электролюминесцентных материалов,⁶ органических полупроводников,⁷ «строительных блоков» в синтезе анионных рецепторов,⁸ кавитандов^{9,10} и ДНК-связывающих агентов.^{11,12}

Далее приведены примеры биологически активных соединений, содержащих хиноксалиновые фрагменты.

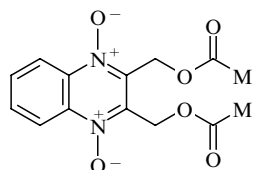
Такое разнообразие полезных синтетических производных хиноксалина объясняет появление модификаций классических методов синтеза и поиск новых методов, обеспечи-



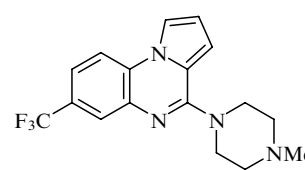
Рибофлавин (витамин В₂)



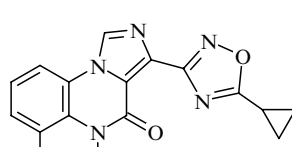
Диоксидин
антибактериальный
препарат



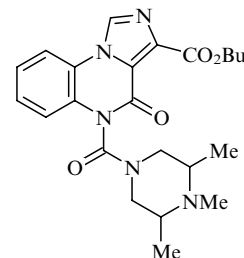
Хиноксидин
антибактериальный
препарат



CGS 12066B
агонист серотониновых
рецепторов типа 1B



U-80447
антидепрессант, анксиолитик



U-97775 анксиолитик,
лиганд GABA_A

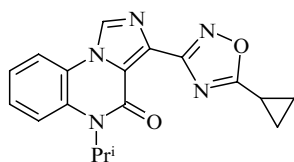
Д.Ф.Сайфина. Кандидат химических наук, младший научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений ИОФХ КазНЦ РАН. Телефон: (843)272–7304, e-mail: dsafina@iopc.ru

Область научных интересов: органический синтез, химия N-, S- и O-гетероциклических соединений.

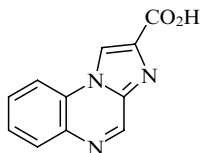
В.А.Мамедов. Доктор химических наук, профессор, заведующий той же лабораторией. Телефон: (843)272–7304, e-mail: mamedov@iopc.ru

Область научных интересов: органический синтез, реакционная способность органических соединений и механизмы реакций, tandemные превращения, химия гетероциклических и природных соединений, медицинская химия.

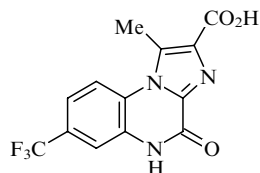
Дата поступления 17 июля 2009 г.



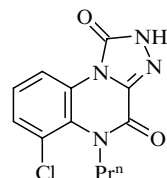
Панадиплон (Panadiplon),
U-78875,
анксиолитик,
агонист бензодиазепина



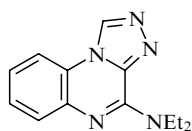
Дазоквинаст (Dazoquinast)
антиаллерген



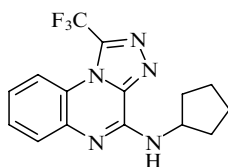
LU-73068, антиконвульсант,
антагонист
глицина/NMDA-рецепторов



REV 3164, RHC 3164
антиаллерген,
антиконвульсант



CP-41475
антидепрессант, сти-
мулятор центральной
нервной системы



CP-68247
антагонист
аденозинового рецептора A₁

вающих доступность соответствующих функционализированных хиноксалинов.

Методам синтеза и химии хиноксалинов посвящены отдельные главы в книгах^{13,14}. С тех пор опубликован широкий ряд работ по методам синтеза функционализированных хиноксалинов; в основном речь идет о модифицированных методах Кёрнера¹⁵ и Хинсберга,¹⁶ т.е. о взаимодействии 1,2-арилендиаминов с дикарбонильными соединениями.

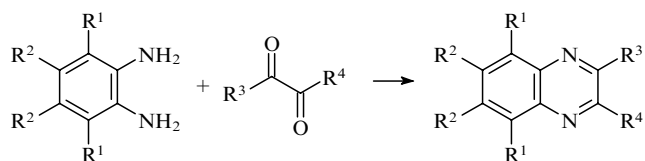
В настоящем обзоре представлены три основных подхода к синтезу хиноксалинов: 1) конденсация *o*-фенилендиамина (*o*-ФДА, *o*-PDA) и его производных с различными поставщиками двухуглеродного фрагмента, 2) циклизация производных анилина, 3) реакции различных гетероциклических систем, не содержащих пиразинового фрагмента.

II. Конденсация *o*-фенилендиамина и его производных с различными поставщиками двухуглеродного фрагмента

Основным способом конструирования хиноксалиновой системы является взаимодействие 1,2-арилендиаминов с различными поставщиками двухуглеродного фрагмента: α -дикетонами (путь *a*), производными щавелевой (путь *b*) и пировиноградной (путь *в*) кислот, α -галогенкарбонильными соединениями (путь *г*), эпоксидами (путь *д*), дигалогенидами (путь *е*), алкенами (путь *ж*), ацетиленами (путь *з*), α -гидроксикетонами (путь *и*), кетонами (путь *к*), гетероциклическими системами (путь *л*).

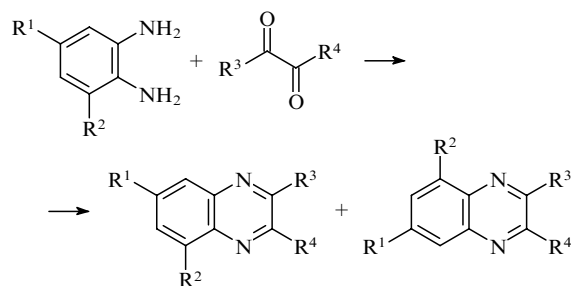
Путь *a*. В большинстве случаев этот путь реализуется при взаимодействии *o*-ФДА с различными дикетонами в кипящей уксусной кислоте или этаноле, при этом соответствующие хиноксалины образуются с хорошими выходами.^{17–21} Заместителями в дикетоне могут быть алкильные, арильные и гетарильные фрагменты.^{21–30} Реакцию дикетона, содержащего ферроценильный фрагмент, с *o*-ФДА проводили в кипя-

щем диоксане в атмосфере азота; 3-фенил-2-ферроценил-хиноксалин был получен с выходом 65%.²⁹



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %	Ссыл- ки
H	H	Me	Me	91	19
H	H	H	Me	77	19
H	H	3-O ₂ NC ₆ H ₄	3-O ₂ NC ₆ H ₄	85	21
Br	H	Пиррол-2-ил	Пиррол-2-ил	—	23
H	H	<i>o</i> -(CH ₂) ₂ C ₆ H ₄ (CH ₂) ₂		86	25
H	OC ₁₂ H ₂₅ -n	2',6-Бипиридин-2-ил	2-Пиридил	74	26
H	H	2,2-Диметил-1,3-диоксоланил	2,2-Диметил-1,3-диоксоланил	98	27
H	H	Fc	Ph	65	29

Следует отметить, что при использовании несимметрично замещенных *o*-фенилендиаминов и 1,2-дикетонных возможно образование двух региоизомерных продуктов.^{24, 29, 30}

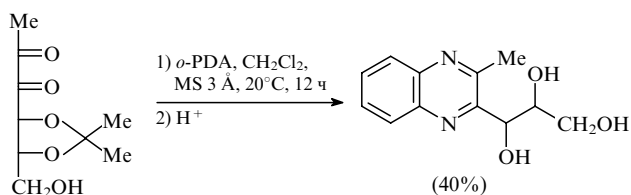


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Суммар- ный вы- ход, %	Ссыл- ки
NO ₂	H	Me	Me	87	18
F	H	Ph	4-HOC ₆ H ₄	94	24
CF ₃	NO ₂	Ph	Ph	75	30
CF ₃	NO ₂	Me	Me	72	30
CF ₃	NO ₂	H	H	68	30
CF ₃	NO ₂	Me	H	75	30
CF ₃	NO ₂	Ph	H	66	30
F	H	Ph	6-Гидрокси-2-нафтил	58	24
F	H	Ph	4'-Гидрокси-бифенил-4-ил	80	24
F	H	Ph	4-Гидрокси-фенил	93	24
NO ₂	H	Fc	Ph	73	29
CO ₂ H	H	Fc	Ph	81	29

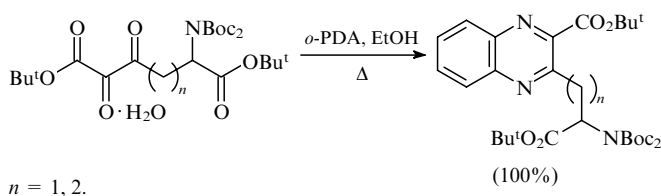
Структура и соотношение образующихся продуктов при взаимодействии несимметричных 1,2-арилендиаминов и дикетонных определяются природой заместителей: электронодонорные заместители в диаминах активируют аминогруппы, в то время как в дикетонах понижают электрофильность карбонильных групп. Для электроноакцепторных заместителей наблюдается обратная картина.

Сахара, содержащие α -дикарбонильную функцию, также могут выступать в качестве поставщика двухуглеродного фрагмента. Так, реакция 1-дезоксид-4,5-*O*-изопропилиден-Д-

эритро-гексо-2,3-диулозы с ароматическими диаминами (реакция Майяра) в хлороформе в присутствии молекулярных сит (MS) приводит к образованию производного хиноксалина с полиоксипальковыми заместителями.³¹

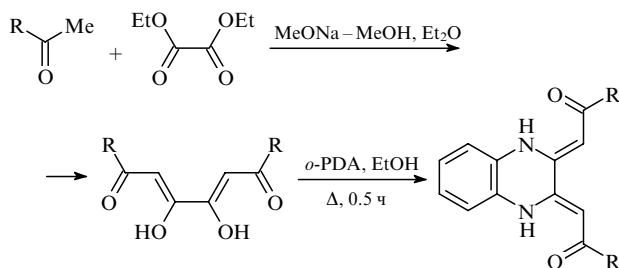


В качестве электрофильного компонента может выступать вицинальное трикарбонильное соединение, которое представляет собой комбинацию активированного карбоксилатного и формально дикарбонильного фрагмента. Взаимодействием диаминов с вицинальными трикарбонильными производными α -аминокислот был получен ряд новых гетероциклических α -аминокислот, в том числе с хиноксалиновым фрагментом.^{32, 33}

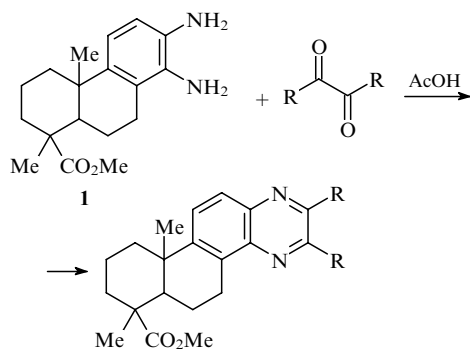


$n = 1, 2$.

Тетракетоны, синтезированные из метилкетона и диэтил-оксала, при кипячении с *o*-ФДА в этаноле вступают в реакцию конденсации^{34, 35} с участием наиболее электрофильных (второго и третьего) карбонильных атомов углерода.



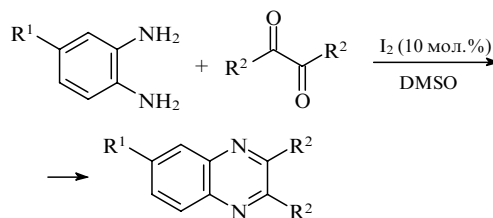
Различные биологически активные фрагменты в состав хиноксалиновой системы можно вводить не только посредством дикарбонильного реагента, но и используя функционализированные производные ароматических диаминов. Хиноксалины, содержащие гидрированный нафталиновый фрагмент, получены взаимодействием производного абиетиновой кислоты **1** и 1,2-дикетонов с умеренными выходами



$R = \text{Me}$ (61%), Ph (79%); $R-R = (\text{CH}_2)_4$ (42%).

(42–70%).³⁶ Эти соединения в концентрациях ниже токсичных ингибируют размножение вируса ветряной оспы и цитомегаловируса.

Добавление каталитических количеств иода при взаимодействии различных алифатических и ароматических дикетонов с замещенными *o*-диаминами уменьшает время протекания реакции и позволяет при комнатной температуре получать соответствующие хиноксалины с высокими выходами без примесей побочных продуктов.³⁷

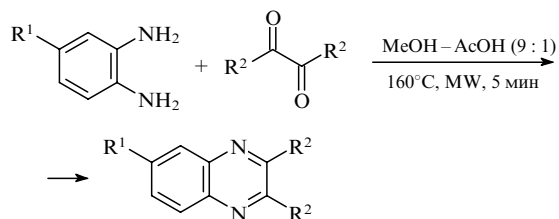


$R^1 = \text{H}$: $R^2 = \text{Ph}$ (95%), 4-MeOC₆H₄ (92%), 4-MeC₆H₄ (90%), 2-фурил (90%); $R^1 = \text{Bz}$: $R^2 = \text{Ph}$ (85%), 4-MeOC₆H₄ (88%), 4-MeC₆H₄ (86%), 2-фурил (86%); $R^1 = \text{Me}$: $R^2 = \text{Ph}$ (90%), 4-MeOC₆H₄ (90%), 4-MeC₆H₄ (91%), 2-фурил (89%).

В работе³⁸ изучено протекание данных реакций в различных растворителях (полярных протонных и апротонных, неполярных). Установлено, что наибольшие скорости достигаются в полярных растворителях (реакции завершаются в течение 15–20 мин), причем самые высокие скорости реакции наблюдались при использовании ацетонитрила. Оптимальная концентрация иода — 10 мол.%, уменьшение концентрации приводит к увеличению времени проведения реакции. Электронодонорные заместители в *o*-диаминах увеличивают выход продукта, а электроноакцепторные — уменьшают, в то время как при аналогичных заместителях в ароматических дикетонах наблюдается обратная закономерность. Тем не менее изменения выходов незначительные, а сами выходы высокие. В случае несимметричных 1,2-дикетонов различные диамины приводят к смеси изомеров в соотношении 1 : 1 с почти количественным выходом.

Роль иода в образовании хиноксалиновой системы до конца не выяснена; по мнению авторов работ^{37, 38}, он выступает в качестве мягкой кислоты Льюиса.

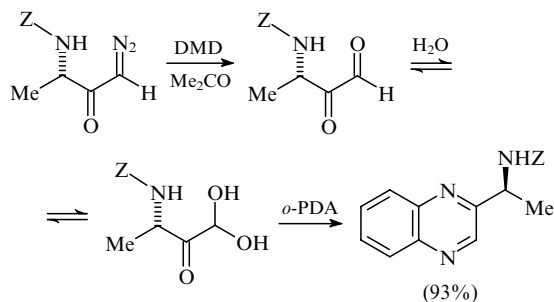
Функционализированные хиноксалины были также получены с высокими выходами из 1,2-дикетонов при микроволновом облучении (MW).³⁹ Микроволновое излучение позволяет уменьшить время протекания реакции, увеличивает выходы и исключает образование побочных продуктов и продуктов полимеризации, характерных для реакции в термических условиях. Отметим также, что этот метод обеспечивает высокие выходы хиноксалинов не только с электронодонорными группами, но и с электроноакцептор-



$R^2 = \text{Ph}$: $R^1 = \text{NH}_2$ (99%), Cl (96%), CO₂Me (98%), OMe (97%), F (99%), CN (99%); $R^1 = \text{NH}_2$, $R^2 = 2$ -пиридил (98%); $R^2 = 2$ -фурил: $R^1 = \text{Cl}$ (85%), CO₂Me (96%).

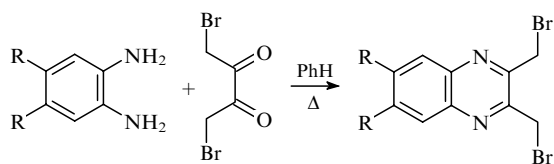
ными; использование несимметричных кетонов приводит к образованию смеси изомеров в соотношении 1 : 1.

Дикетоны могут быть генерированы и *in situ*. Так, α -кетоальдегид, полученный окислением (*N*-бензилоксикарбонил-L-аланил)дiazометана под действием диметилдиоксирана (DMD), подвергается конденсации с *o*-ФДА в этаноле при комнатной температуре с образованием с высокими выходами оптически активных хиноксалинов с хиральным аминокислотным фрагментом аминокислоты или пептида в боковой цепи.⁴⁰



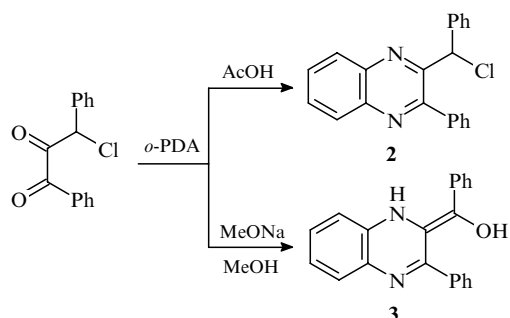
Z — бензилоксикарбонил.

Конденсация 1,2-диаминобензолов с 1,4-дибромбутан-2,3-дионом, содержащим наряду с дикарбонильным два α -галогенкарбонильных фрагмента, в кипящем бензоле протекает исключительно по α -дикарбонильному фрагменту⁴¹ и приводит к 2,3-бис(бромметил)хиноксалинам с высокими выходами без примеси бромацетилхиноксалина и бисхиноксалина.



R = H (92%), Me (93%), Cl (90%).

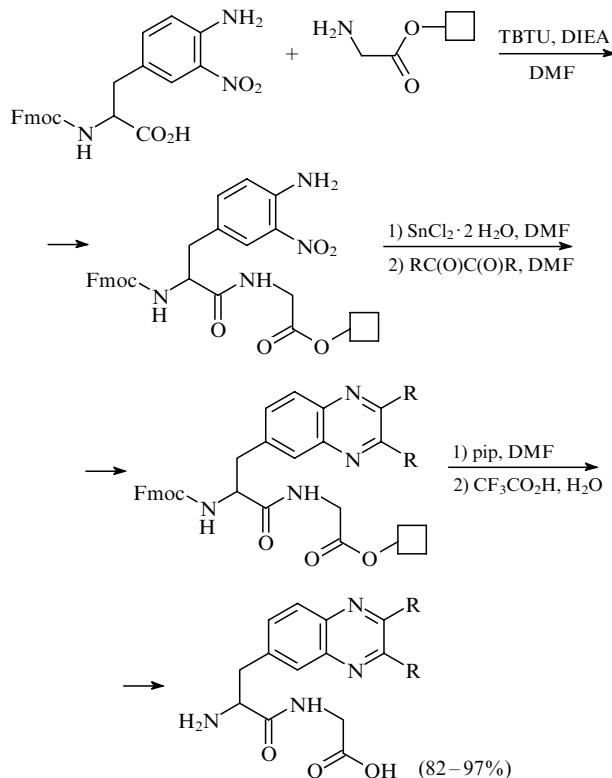
Следует отметить, что направление реакции и структура образующегося продукта при взаимодействии соединений, содержащих и дикетонный, и α -галогенкарбонильные фрагменты, зависит от растворителя.



Так, взаимодействие 1,3-дифенил-3-хлорпропан-1,2-диона с *o*-ФДА в кислой среде (уксусной кислоте) протекает с участием α -дикетонного фрагмента с образованием хиноксалина **2**, в то время как в основной (MeONa в MeOH) — с участием α -хлоркетонного фрагмента с образованием дигидрохиноксалина **3**.⁴²

Метод твердофазного синтеза хиноксалинсодержащих пептидов включает в себя следующую последовательность превращений: а) присоединение пептида, содержащего остаток β -(4-амино-3-нитрофенил)аланина, к смоле Ванга

(Wang resin); б) восстановление нитрогруппы хлоридом олова(II); в) взаимодействие образовавшегося диамина с дикарбонильным соединением.⁴³

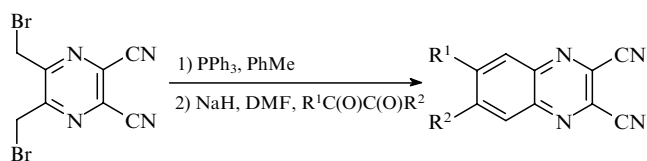


R = Me, Ph, 4-MeOC₆H₄, 2-фурил, 2-пиридил и др.;

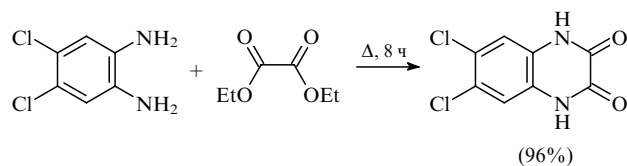
TBUTU — тетрафтороборат 2-(1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилизурия; DIEA — диизопропилэтиламин,

Fmoc — флуоренилметоксикарбонил; □ — твердый носитель.

В заключение отметим, что α -дикетоны в синтезе хиноксалинов могут участвовать в формировании не пирозинового, а бензольного кольца. Так, 2,3-дицианохиноксалины получены на основе 2,3-бис(бромметил)-5,6-дицианопиразина и 1,2-дикарбонильных соединений в условиях реакции Виттига.⁴⁴

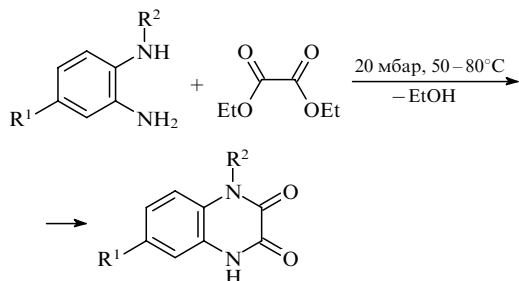


Путь б. В качестве поставщика двухуглеродного фрагмента используют также производные щавелевой кислоты, реакция которых с *o*-ФДА приводит к тетрагидрохиноксалин-2,3-диолам.^{1, 45, 46} Обычно замыкание цикла осуществляется под действием сильных кислот или при повышенной температуре (иногда при кипячении).



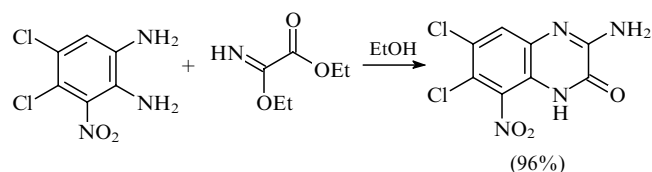
1,2,3,4-Тетрагидрохиноксалин-2,3-дионы могут быть получены в отсутствие катализатора и без нагревания при

проведении реакции в роторном испарителе.⁴⁷ Избыток диэтилоксалата служит мягким растворителем и может быть легко отделен от целевого продукта при промывании эфиром. Так как продукты сразу разделяются (выпадают в осадок и испаряются), возможность протекания побочных процессов устраняется.



R ¹	R ²	Выход, %
H	H	40
H	Ph	37
Cl	H	59
Cl	(CH ₂) ₂ CN	41
Me	H	27
CF ₃	(CH ₂) ₂ CN	29

Реже для получения тетрагидрохиноксалин-2,3-дионов используются сама щавелевая кислота⁴⁸ и оксалилхлорид.⁴⁹ Применение эфира моноимидата щавелевой кислоты приводит к 3-аминохиноксалин-2(1H)-ону с высоким выходом.⁵⁰



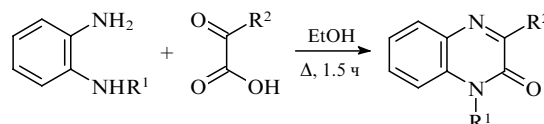
Авторы работ^{51,52} в реакции с замещенным *o*-ФДА использовали производные щавелевой кислоты **4–6**,[†] при этом

[†] Соединение **6** как производное альдегидокислоты, строго говоря, нужно рассматривать вместе с кетокислотами, но удобнее объединить его в одной схеме с реагентами **4** и **5**.

в ряде случаев получалась смесь изомерных продуктов (схема 1).

Установлено, что соотношение образующихся продуктов зависит не только от электронных эффектов заместителей в диаминах, но также от стерических факторов и активности используемых имино- и гидроксиминопроизводных. Так, с более активными гидроксиминоилхлоридами реакция менее селективна, поэтому образуется заметное количество минорного изомера.

Путь в. Реакция Хинсберга (нагревание *o*-ФДА с α -кетокислотами) известна более века и до сих пор является наиболее практичным методом получения хиноксалин-2(1H)-онов.^{53,54}



R¹ = H: R² = Bn (45%), Me (68%); R¹ = Me: R² = Me (77%), Bn (20%); R¹ = Bn, R² = Me (14%).

Наличие в структуре гетароилпировиноградных кислот α - и β -дикарбонильных фрагментов позволяет ожидать в реакциях этих соединений с *o*-ФДА образования как хиноксалинов, так и производных бензодиазепина. Однако, как и в

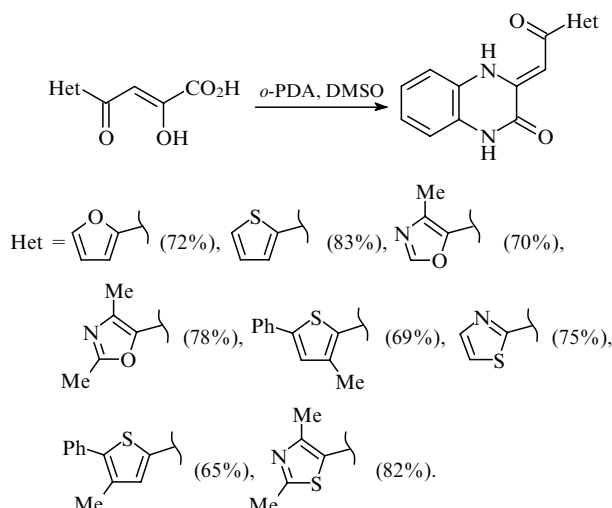
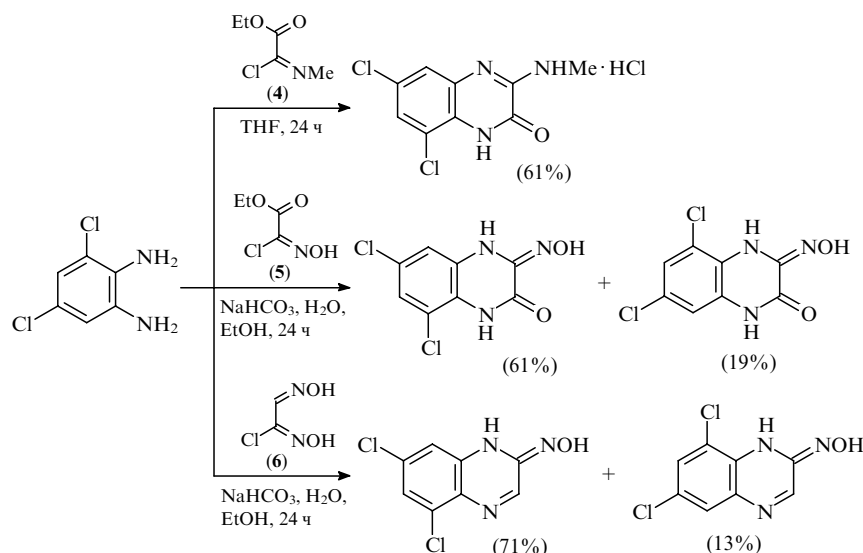
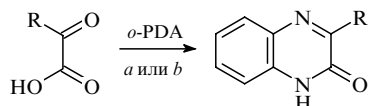


Схема 1



реакциях с ароилпировиноградными кислотами, были выделены^{55, 56} исключительно производные хиноксалин-2(1*H*)-онов.

Проведение реакции α -кетокислот с *o*-ФДА в условиях ферментативного катализа в присутствии *Saccharomyces cerevisiae* при комнатной температуре и pH 7 позволяет избежать образования побочных продуктов и получать хиноксалин-2(1*H*)-оны с количественными выходами.⁵⁷ Следует отметить, что на протекание реакции может оказывать влияние не только фермент, но и его носитель.

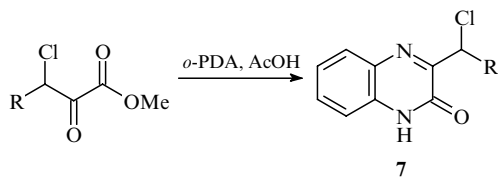


R = Me, Et, Bn, (CH₂)₂CO₂H, CH₂CO₂H, OH;
a — *Saccharomyces cerevisiae*, 20°C, 72 ч (выходы 92–95%);
b — MW, 3.5–13 мин (выходы 86–91%).

Микроволновое облучение реакционной смеси также позволяет свести образование побочных продуктов к минимуму.⁵⁷ Микроволновое воздействие уменьшает время протекания реакции до нескольких минут и позволяет проводить ее в отсутствие растворителя, что облегчает процесс обработки.

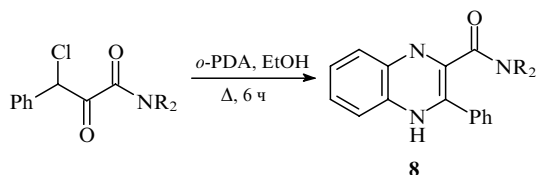
Сравнивая эти два варианта проведения реакции, следует отметить, что хотя биокаталитический процесс позволяет получать целевые продукты с количественными выходами, но требует трудоемкой очистки продуктов и продолжительного времени для завершения реакции, а реакция в условиях микроволнового облучения — нетрудоемкий процесс и приводит к хиноксалин-2(1*H*)-онам с высокими выходами в течение нескольких минут.

В реакциях *o*-ФДА с эфирами арил- и алкилхлорпировиноградных кислот получают хиноксалин-2(1*H*)-оны **7**.^{58, 59} В этом случае в образовании хиноксалинового цикла участвует α -кетогруппа сложного эфира, а не α -хлоркетонный фрагмент.



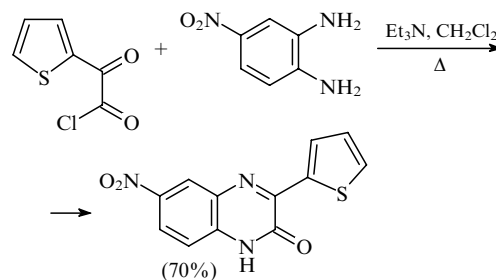
R = Et (77%), Prⁿ (74%), n-C₅H₁₁ (70%), n-C₆H₁₃ (75%), n-C₉H₁₉ (76%), Bn (82%), (CH₂)₂Ph (85%).

В случае амидов фенилхлорпировиноградной кислоты реакция с *o*-ФДА протекает с участием α -хлоркетонного фрагмента с образованием 1,4-дигидрохиноксалинов **8**, что обусловлено сравнительной легкостью алкилирования аминогруппы в отличие от переамидирования амидной группы.⁵⁸



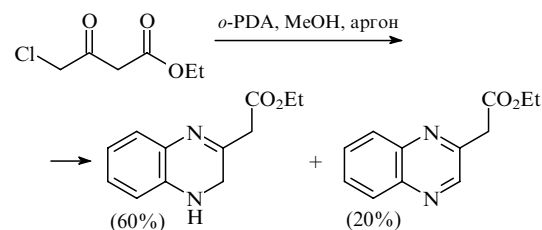
R = Me (56%), Et (55%), Prⁱ (71%).

Использование хлорангидридов α -кетокислот также приводит к соответствующим хиноксалин-2(1*H*)-онам.⁶⁰

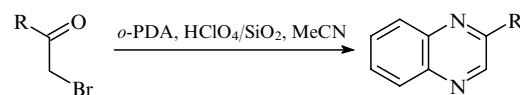


Путь 2. Еще одним способом получения производных хиноксалина является взаимодействие *o*-ФДА и его производных с α -галогенкарбонильными соединениями,^{61–63} при этом с невысокими выходами образуются 1,2-дигидропроизводные, которые затем с помощью различных окислителей (в присутствии катализаторов или без них) превращают в ароматические хиноксалины.

Наличие в этиловом эфире 3-оксо-4-хлормасляной кислоты α -галогенкарбонильного и β -дикарбонильного фрагментов предполагает в реакции с *o*-ФДА образование как хиноксалиновой, так и бензодиазепиновой системы. Однако в условиях реакции были выделены только производные хиноксалина с суммарным выходом 80%.⁶²



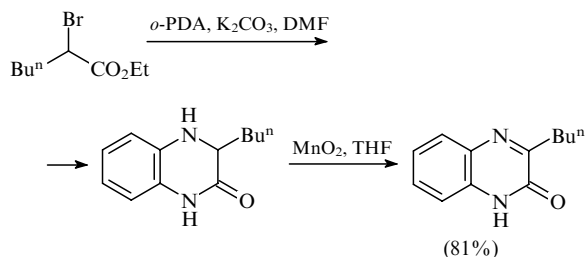
При использовании каталитических количеств хлорной кислоты, адсорбированной на SiO₂ (HClO₄/SiO₂), в реакции α -бромкетонов и 1,2-диаминов в ацетонитриле целевые хиноксалины образуются в течение 15 мин,⁶⁴ в то время как без катализатора продукты реакции не обнаруживаются даже через 5 ч.



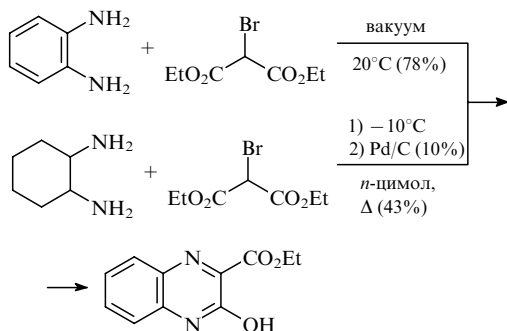
R = Ph (94%), 4-ClC₆H₄ (92%), 4-BrC₆H₄ (90%), 4-MeC₆H₄ (89%), 4-MeOC₆H₄ (87%), 2-фурил (87%).

В отличие от других исследованных гетерогенных катализаторов в присутствии HClO₄/SiO₂ реакция не останавливается на стадии конденсации, а протекают дальнейшее окисление и ароматизация гетероцикла. Окислителем в присутствии этого катализатора служит кислород воздуха. В отсутствие воздуха превращения в ароматическую форму с использованием катализатора практически не наблюдается. Выделенное дигидропроизводное также в присутствии HClO₄/SiO₂ в аналогичных условиях подвергается окислению. Катализатор может легко быть удален из реакционной смеси и использован 3 раза без потери активности.

Взаимодействие *o*-ФДА с соединениями, содержащими атом галогена в α -положении к сложнойэфирной группе, с последующим окислением образовавшегося дигидропродукта оксидом марганца позволяет получать хиноксалин-2(1*H*)-оны с высокими выходами.⁶⁵

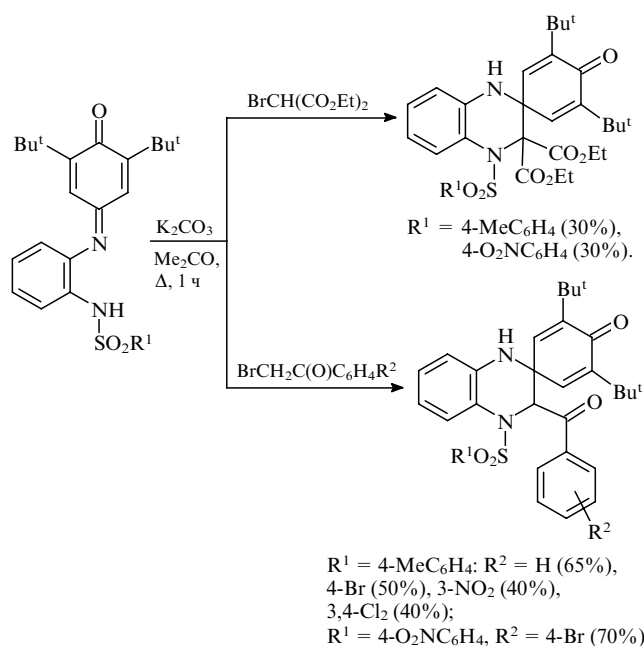


Производные хиноксалина в реакциях α -галогенкарбонильных соединений с арилендиаминми могут быть получены и в отсутствие катализатора. В работе⁶⁶ описан одно-реакторный метод синтеза замещенных этил-3-гидрокси-хиноксалин-2-карбоксилатов в отсутствие растворителя и катализатора при комнатной температуре в вакууме на основе *o*-ФДА и диэтилброммалоната. Все несимметрично замещенные 1,2-диаминаы приводят к смеси изомеров, а в случае 4-нитро- и 4-бензоил-1,2-фенилендиаминнов образуется исключительно один изомер.



Перемешивание *цис*-циклогексан-1,2-диамина с диэтилброммалонатом при -10°C в течение 15 мин с последующей обработкой 10%-ным Pd/C в кипящем *n*-цимоле также приводит к хиноксалину с выходом 43%.⁶⁶

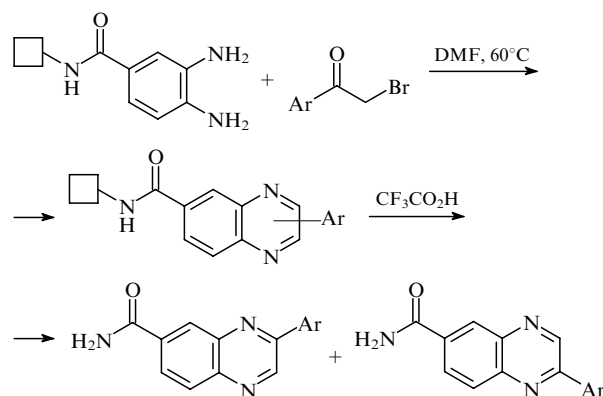
При взаимодействии α -галогенкарбонильных соединений с *o*-(*N*-сульфонил)индоанилинами образуются спирохиноксалины с умеренными выходами.⁶⁷ Необходимым условием протекания реакции является высокая подвижность атома



водорода *N*-метиленовой (или *N*-метиновой) группы в интермедиате, что достигается влиянием электронодефицитной ароильной или двух этоксикарбонильных групп.

N-Аллильные и *n*-нитробензильные производные *o*-(*N*-сульфонил)индоанилина не удалось превратить в соответствующие хиноксалины даже при многочасовом кипячении в пентахлорбензоле или *o*-дихлорбензоле. Попытки увеличить подвижность протонов метиленовой группы путем замены винильной и *n*-нитрофенильной групп на электрооакцепторный оксидиазольный фрагмент также не привели к желаемой спироциклизации.

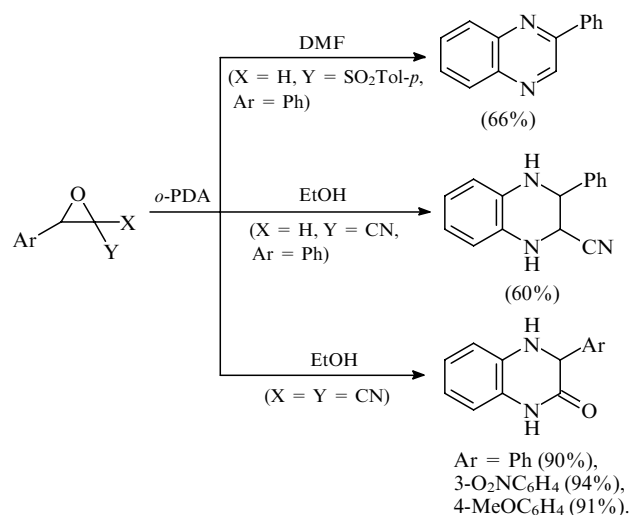
Использование в реакции с α -бромкетонем связанного с носителем SynPhaseTM *o*-ФДА приводит к изомерным хиноксалинам с общим выходом 86%.⁶⁸



Ar = Ph, 2-MeOC6H4, 2,5-(MeO)2C6H3, 4-MeC6H4, 4-FC6H4, 4-Et2NC6H4, 4-PhC6H4.

Путь д. Эпоксиды также могут выступать поставщиками двухуглеродного фрагмента для построения хиноксалиновой системы. Их реакции с *o*-ФДА протекают с образованием ди- и тетрагидропроизводных с умеренными выходами. Для получения самих хиноксалинов на основе эпоксидов необходимо наличие хорошей уходящей группы у одного из атомов оксиранового цикла; в ряде случаев требуется применение катализаторов.

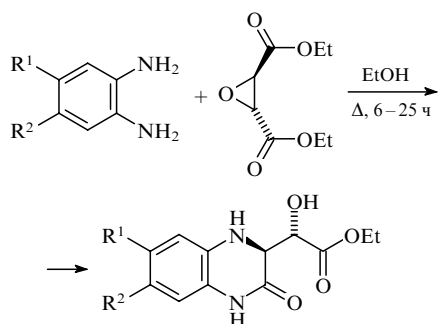
Конденсация 2-(*n*-толилсульфонил)-3-фенилоксирана с *o*-ФДА при нагревании в ДМФА в течение 3 ч приводит к 2-арилхиноксалинам с выходами 45–66%.⁶⁹ По-видимому, образование арилхиноксалинов происходит в результате первоначальной атаки аминогруппы на атом углерода C(3),



несущий фенильную группу, с раскрытием оксиранового цикла, затем следуют атака второй аминогруппы на образовавшуюся карбонильную группу и, наконец, окисление 1,2-дигидропроизводного.

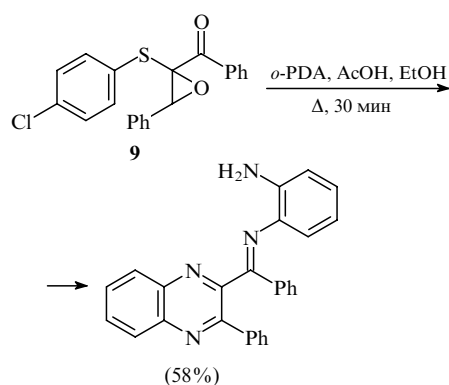
Применение этого подхода к 2-циано- и 2,2-дициано-3-арилоксиранам позволило получить 3-арил-2-циано- и 3-арил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалины соответственно, которые подвергаются дегидрированию с образованием ароматических производных при нагревании в этаноле в присутствии оксида ртути.

При взаимодействии (*R,R*)-диэтилоксиран-2,3-дикарбоната, полученного из (2*R*,3*R*)-(+)-диэтилтартрата, с *o*-ФДА при повышенных температурах в атмосфере аргона образуются оптически активные тетрагидрохиноксалин-2-оны с хорошими выходами.⁷⁰ Следует отметить, что в то время как для *o*-ФДА и его производных с электронодонорными заместителями достаточно кипячения в этаноле, для 1,2-диамино-4-нитробензола необходимо нагревание без растворителя при 155°C.

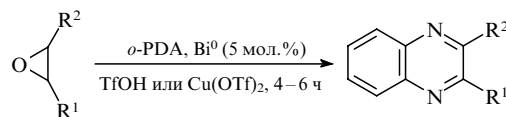


$R^1 = R^2 = \text{H}$ (81%), Me (77%); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$ (56%);
 $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{OMe}$ (81%), CF_3 (80%).

Ряд новых хиноксалинов получен с выходами 55–61% одnoreакторной трехкомпонентной конденсацией эпокси-кетонов **9** с *o*-ФДА в этаноле в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты.⁷¹ Авторы работы предполагают, что реакция протекает как тандемный процесс, включающий следующую последовательность превращений: катализируемый кислотой аминолиз оксирана, циклизация, элиминирование бензолтиола, окисление кислородом воздуха, конденсация полученного ароилхиноксалина со второй молекулой *o*-ФДА. Образование продукта даже при соотношении реагентов 1 : 1 показывает, что ароилхиноксалин очень активен и вступает в дальнейшую конденсацию, приводящую к имину. Возможно, это обусловлено протонированием карбонильного атома углерода или атома азота хиноксалина уксусной кислотой, что увеличивает электрофильность карбонильной функции.

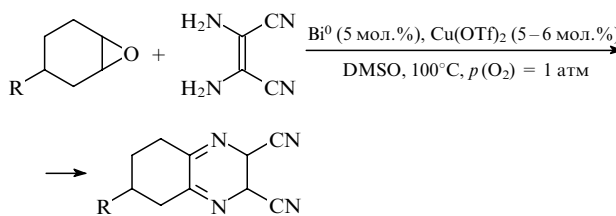


Различные замещенные хиноксалины могут быть получены непосредственно из простых эпоксидов или монозамещенных оксидов стирола и *o*-арилендиаминов с использованием каталитических количеств порошка висмута и добавок трифлата меди в ДМСО.⁷² Лучшие результаты (выходы 53–70%) при синтезе хиноксалинов были достигнуты при использовании 1.5-кратного избытка диамин. В отсутствие висмута, ДМСО или молекулярного кислорода образования хиноксалинов не наблюдалось.



$R^1 = \text{Pr}^n$, $R^2 = \text{Bu}^n$ (70%), $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{Ph}$ (64%), 4- ClC_6H_4 (65%).

Взаимодействие 2,3-диаминомалеинитрила с циклогексеноксидом также приводит к соответствующим гексагидрохиноксалинам с выходом 67–71%.⁷²

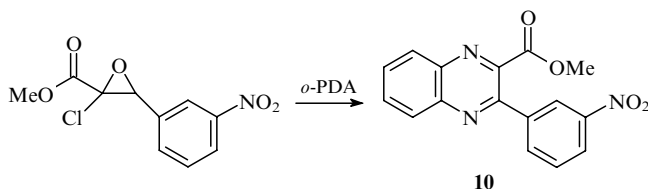


$R = \text{H}$ (67%), $\text{CH}_2=\text{CH}$ (71%).

Для монозамещенных эпоксидов или циклогексеноксида использовалась добавка $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, а в случае дизамещенных эпоксидов лучшие результаты давало применение сильной кислоты Брэнстеда (TfOH). Необходимое количество кислотных добавок рассчитывалось из оптимального отношения выхода хиноксалина к количеству побочного продукта катализируемой кислотой полимеризации эпоксидов.

Авторы работы⁷² предполагают, что реакция протекает через первоначальное катализируемое кислотными добавками окисление эпоксида под действием ДМСО, приводящее к соответствующему α -гидроксикетону или α -гидроксиальдегиду. На второй стадии это промежуточное соединение окисляется в дикетон или в кетоальдегид под действием системы Bi^0/O_2 , после чего подвергается конденсации с *o*-ФДА с образованием хиноксалина.

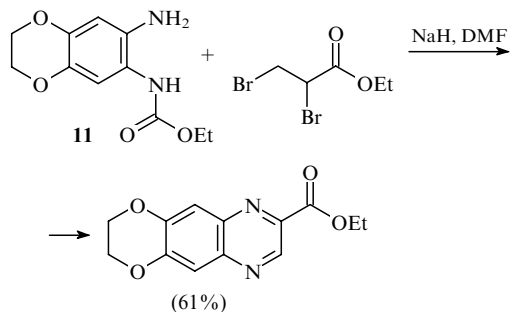
Как отмечалось выше (см. путь *в*), взаимодействие хлорарилпируватов с *o*-ФДА приводит к хиноксалин-2(1*H*)-онам **7**.⁵⁸ Используемые в этих реакциях хлоркетоны получают изомеризацией соответствующих хлорэпоксидов. Однако хлорэпоксид в отличие от изомерного ему хлоркетона при конденсации с *o*-ФДА дает хиноксалин **10**.⁷³



Путь е. Дигалогениды также могут служить бисэлектрофилами для построения хиноксалиновой системы в реакции с 1,2-арилендиаминными и их производными.

Так, окислительная конденсация *N*-(*o*-аминофенил)карбамата **11** с этил-2,3-дибромпропионатом в ДМФА в присут-

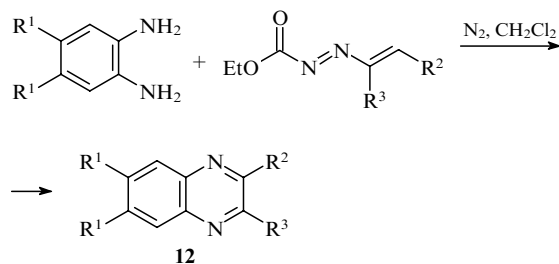
ствии гидрида натрия приводит непосредственно к хиноксалину в одностадийном процессе.⁷⁴ Поскольку карбамат **11** легко окисляется воздухом, конденсацию проводят в атмосфере аргона, а дальнейшую обработку — на воздухе для получения ароматического продукта.



Наличие в 2,3-дибромпропионате двух бисэлектрофильных фрагментов (α -галогенкарбонильного и α -дигалогенидного) предполагает образование смеси хиноксалинов. Однако был выделен только один продукт, что, по мнению авторов работы⁷⁴, связано с быстрым отщеплением в условиях реакции бромоводорода с последующим взаимодействием образовавшегося *in situ* ненасыщенного бромэфира с *o*-ФДА.

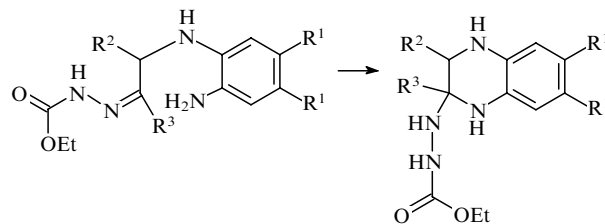
Путь жс. При наличии активирующих группировок алкены также могут выступать в роли поставщиков двухуглеродного фрагмента в синтезе производных хиноксалина.

Взаимодействие 1,2-дизабута-1,3-диенов, содержащих фосфиноксидный или фосфонатный фрагмент, с 1,2-фенилендиаминами при комнатной температуре протекает с образованием соответствующих хиноксалинов **12** с высокими выходами.⁷⁵

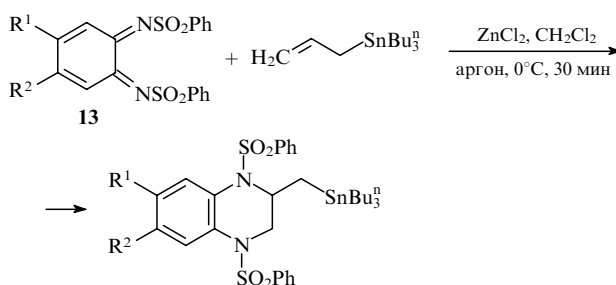


R ¹	R ²	R ³	Выход, %
H	P(O)Ph ₂	Me	81
H	P(O)(OEt) ₂	Me	83
H	P(O)Ph ₂	Ph	91
H	P(O)(OEt) ₂	Ph	98
Me	P(O)Ph ₂	Me	90
Cl	P(O)Ph ₂	Me	93
Cl	P(O)Ph ₂	Ph	89

Авторы предполагают, что первая стадия реакции заключается в нуклеофильной атаке одной аминогруппы *o*-ФДА на терминальный атом углерода гетеродиеновой системы с образованием промежуточного 1,4-аддукта (гидразона), а нуклеофильная атака второй аминогруппы на гидразоновый атом углерода с последующим отрывом гидразинкарбонилатного фрагмента приводит к 2-фосфорилированным тетрагидрохиноксалинам.

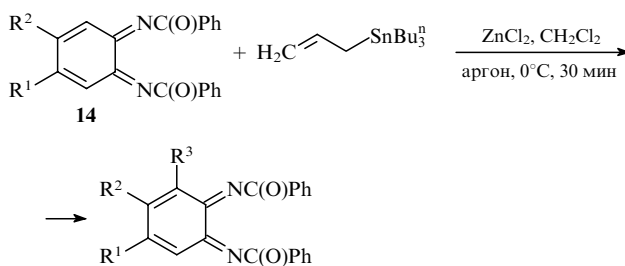


Другим примером использования алкена для получения хиноксалинов является присоединение аллилтри(*n*-бутил)-олова к *o*-хинондииминам **13** в присутствии ZnCl₂.⁷⁶ Хотя продукты реакции формально являются аддуктами Дильса–Альдера, следует отметить, что в отсутствие кислоты Льюиса циклоконденсации не наблюдается, поэтому механизм протекания реакции, по мнению авторов, ионный. Хотя другие кислоты Льюиса (AlCl₃, Me₂AlCl, TiCl₄) также способствуют протеканию реакции, но все же менее эффективно, чем ZnCl₂.



R ¹	R ²	Выход, %
Cl	H	98
Br	H	72
Me	H	72
Cl	Cl	82
Me	Me	44

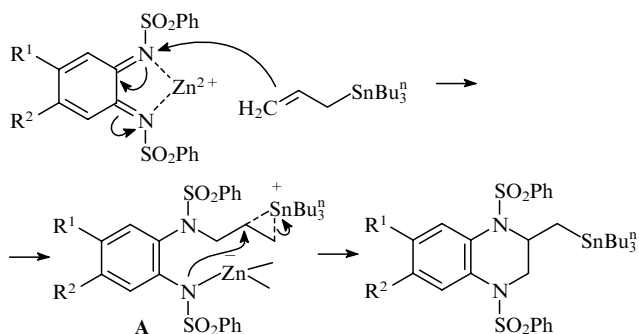
Следует отметить, что в случае бензоильного заместителя у атомов азота в *o*-хинондииминах **14** в условиях исследуемой реакции происходит образование аллилированных амидов.⁷⁶



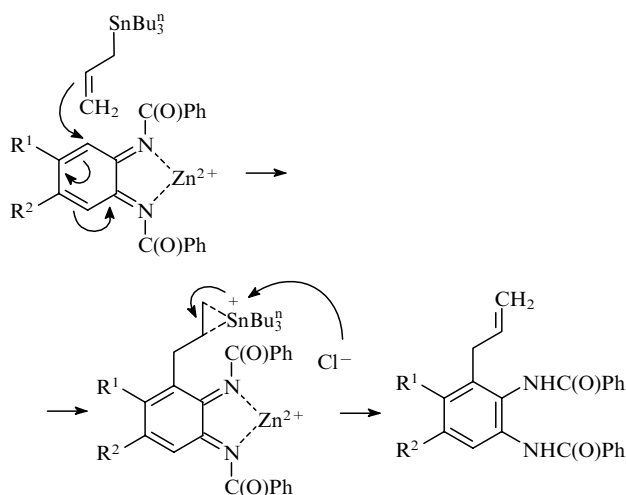
Субстрат 14		Продукт			
R ¹	R ²	R ¹	R ²	R ³	выход, %
H	H	H	All	H	61
Me	H	Me	All	H	68
Cl	H	Cl	All	H	68
Cl	Cl	Cl	Cl	All	77
Me	Me	Me	Me	All	69

Авторы предполагают, что на первой стадии реакции происходит координация кислоты Льюиса с хинонимином, а место первоначальной атаки аллилолова зависит от основ-

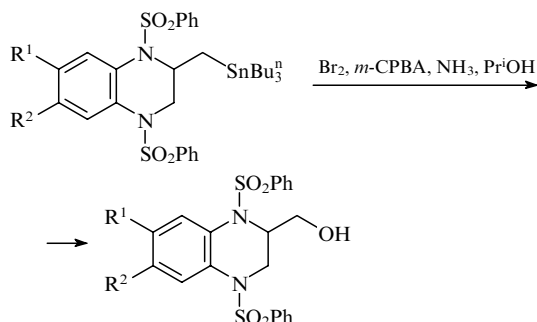
ности хинониминных атомов азота. Сульфонильный заместитель более электрофилен, чем бензоильный, поэтому аллилолово атакует его с образованием промежуточного карбокатиона **A**, стабилизированного гиперконъюгацией.



Имидный атом азота с бензоильным заместителем более основный, поэтому взаимодействие с аллилоловом происходит как 1,4- или 1,6-присоединение в зависимости от заместителя в бензольном кольце.



Обработка полученных хиноксалинов бромом в изопропиловом спирте в присутствии аммиака и *m*-хлорпероксибензойной кислоты (*m*-CPBA) приводит к соответствующим спиртам с высокими выходами.

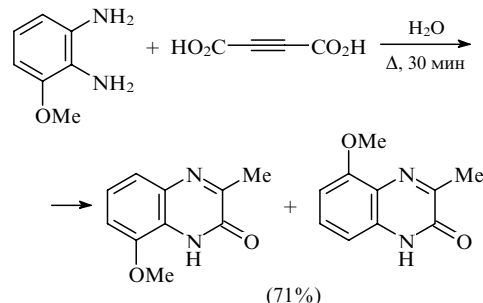


Предложенный метод позволяет получать тетрагидрохиноксалины с высокими выходами, но он требует дорогостоящих реагентов и применим только для ограниченного круга производных.

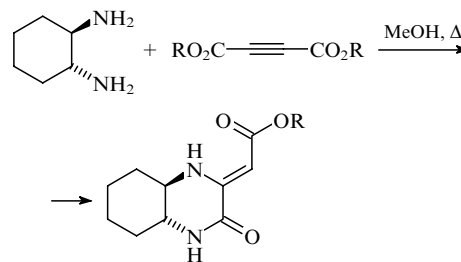
Путь 3. Ацетилендикарбоновая кислота и ее производные, в отличие от рассмотренных выше алкенов, для построения хиноксалинового цикла при взаимодействии с 1,2-фенилендиаминами в качестве электрофильных центров

поставляют атом углерода сложноэфирной группы и атом углерода тройной связи.⁷⁷

При взаимодействии 2,3-диаминоанизола с ацетилендикарбоновой кислотой была получена смесь двух изомерных продуктов в приблизительно равных количествах.⁷⁸ Разделение удалось осуществить благодаря их различной кислотности: при pH 8 один из них переходит в раствор, а другой остается в осадке.

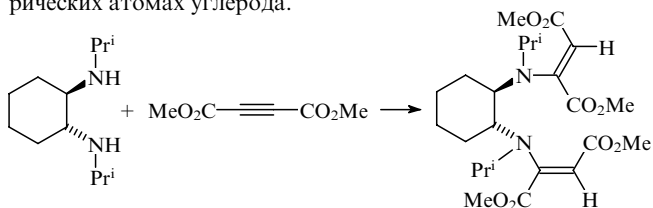


Использование в реакциях с производными ацетилендикарбоновой кислоты *транс*-(1*R*,2*R*)-диаминоциклогексана при кипячении в метаноле также приводит к производным декагидрохиноксалина с хорошими выходами.⁷⁹



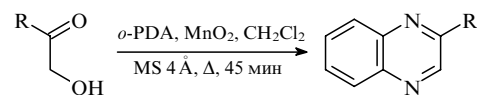
R = Me (65%), Et (68%).

В то же время в случае ди(изопропиламино)циклогексана образования хиноксалина не наблюдалось, но был выделен продукт присоединения двух молекул ацетилена к атому азота,⁷⁹ что, очевидно, связано со стерическими затруднениями, вызванными изопропиламиногруппами при асимметрических атомах углерода.



Путь и. Применение α -гидроксикетонов в качестве поставщиков бисэлектрофильного фрагмента требует для образования хиноксалиновой системы присутствия MnO_2 как окислителя.⁸⁰

Так, α -гидроксикетоны подвергаются окислению MnO_2 с последующим взаимодействием получающихся *in situ* кетальдегидов с ароматическими 1,2-диаминами с образованием хиноксалинов в одnoreакторном процессе.⁸¹



R = Me (79%), Ph (79%), 2-фурил (89%), cyclo-C₆H₁₁ (78%).

Проведение реакции гидроксиацетона с *o*-ФДА в присутствии 15 экв. MnO_2 в хлористом метиле приводит к 2-метилхиноксалину с выходом 43%. Добавление кислоты или основания, а также замена растворителя не улучшают результат, к тому же наблюдается образование побочного продукта окислительного сочетания диамина — азобензола. При использовании двукратного избытка диамина в течение часа образуется целевой продукт с выходом 79%.

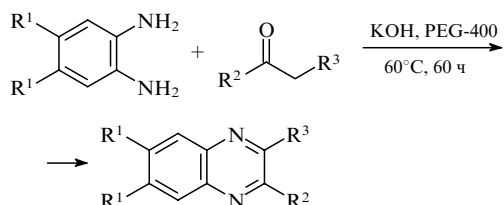
Как алкил-, так и арилзамещенные α -гидроксикетоны в условиях реакции приводят к соответствующим хиноксалинам с хорошими выходами. Преимущества этого метода заключаются в возможности получать *in situ* очень активные кетоальдегиды и в простоте выделения продукта — после завершения реакции окислитель и побочный продукт удаляют фильтрованием и упариванием.

При использовании метилгликолята ($\text{R} = \text{OMe}$) для синтеза хиноксалин-2(1*H*)-она последний получался с выходом только 36%, поскольку окисление метилгликолята идет медленнее, чем α -гидроксикетонов, и азосоединение образуется быстрее, чем хиноксалин.

Путь к. Кетоны, содержащие α -метиленовую группу, в определенных условиях также могут выступать в роли поставщика двухуглеродного фрагмента для построения хиноксалиновой системы.

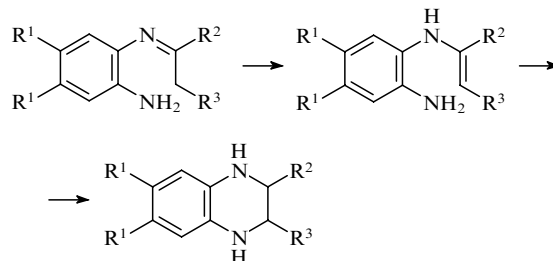
o-Фенилендиамин взаимодействует с рядом кетонов в полиэтиленгликоле (PEG-400) при 60°C в присутствии КОН с образованием соответствующих хиноксалинов с высокими выходами; оптимальным является соотношение реагентов 1 : 2, время проведения реакции — 60 ч.⁸²

Следует отметить, что при проведении процесса в атмосфере аргона наблюдается небольшое уменьшение выхода продукта, повышение температуры реакции до 100°C также уменьшает выход продукта. При увеличении соотношения КОН : диамин с 1 : 1 до 3 : 1 выход продукта увеличивается, а в отсутствие КОН циклизации с образованием хиноксалина не наблюдается.



R ¹	R ²	R ³	Выход, %
H	Ph	Me	72
H	4-MeOC ₆ H ₄	Me	59
H	4-ClC ₆ H ₄	Me	54
H	Ph	Pr ⁿ	73
H	Ph	n-C ₆ H ₁₃	65
H	Ph	CH ₂ Bn	68
H	Ph	Ph	67
H	Pr ⁱ	Ph	75
H	Et	Ph	56
H	Me	Bu ⁿ	30
H	n-C ₃ H ₁₁	Bu ⁿ	31
Me	Ph	Me	54
Me	4-MeOC ₆ H ₄	Me	74
Me	4-ClC ₆ H ₄	Me	49
Me	Ph	Ph	71
Me	Pr ⁱ	Ph	95

Авторы работы⁸² предполагают, что процесс протекает через первоначальную конденсацию кетона с диамином с образованием кетимина, енаминная таутомерная форма которого подвергается внутримолекулярному гидроаминированию с последующим дегидрированием; при этом роль КОН заключается в активации аминогрупп и облегчении таутомеризации кетимина.

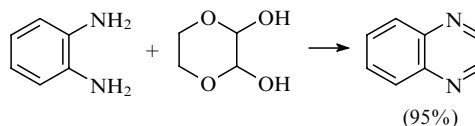


Реакция применима к алкиларилкетонам, а в случае ацетофенона протекает с выходом лишь 20%.

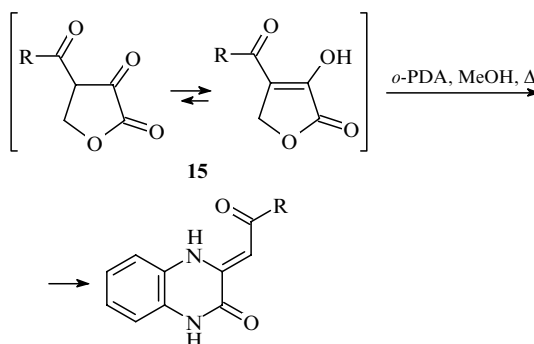
В реакции *o*-ФДА с 1-фенилбутан-2-оном образуется только один региоизомер — 2-фенил-3-этилхиноксалин. Низкие выходы и скорости реакции наблюдались при взаимодействии *o*-ФДА с неактивированными диалкилкетонами, однако и в этом случае для несимметричных кетонов получался только один региоизомер.

Путь л. В качестве поставщиков двухуглеродного фрагмента могут выступать и некоторые гетероциклические производные, которые под действием *o*-ФДА, как правило, подвергаются раскрытию цикла с образованием замещенных хиноксалинов.

Так, 2,3-дигидрокси-1,4-диоксан — стабильный синтетический эквивалент безводного глиоксаля — в реакции с *o*-ФДА при комнатной температуре в этаноле позволяет в течение 30 мин получать хиноксалин с высоким выходом.⁸³



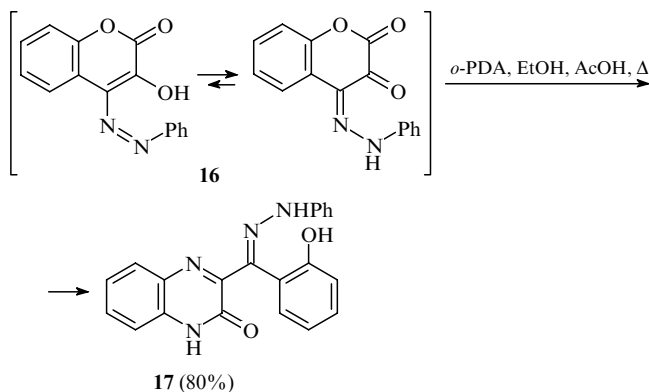
Конденсация α -кето- β -замещенных- γ -бутиролактонов (3-гидроксифуран-2(5*H*)-онов) **15** с *o*-ФДА приводит к 3-замещенным 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онам.⁸⁴ Авторы предполагают, что реакция начинается с нуклеофильной атаки аминогруппы на кетофрагмент фуранона с образованием основания Шиффа. Затем, при атаке второй аминогруппы на лактонную карбонильную группу, происходит раскрытие



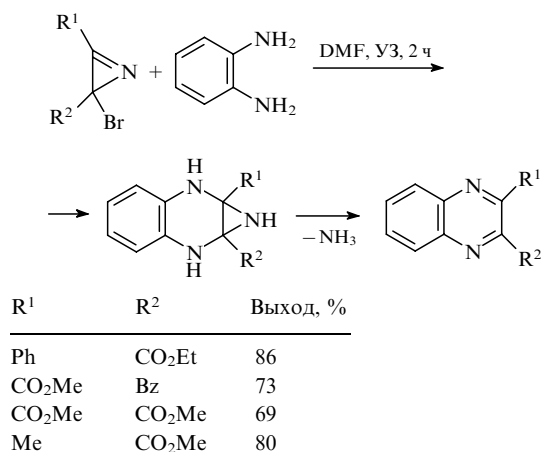
$\text{R} = \text{Ph}$ (85%), 4-ClC₆H₄ (49%), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (85%), Bu^t (68%), EtO (41%).

цикла. Завершается процесс ретро-альдольной конденсацией с выделением формальдегида, который фиксируют с помощью спиртового раствора димедона.

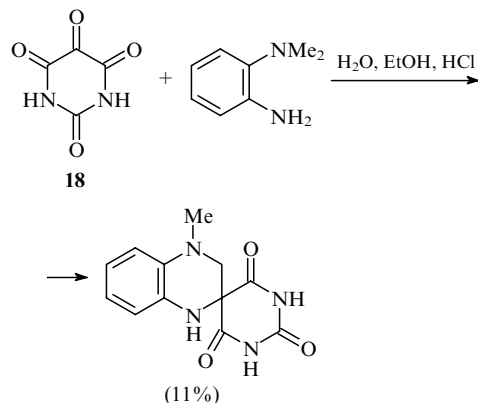
Фенилгидразон **16** (производное 2*H*-хромена) аналогично бутиролактонам при взаимодействии с *o*-ФДА в кипящей смеси EtOH–AcOH подвергается раскрытию цикла с образованием хиноксалин-2(1*H*)-она **17**.⁸⁵



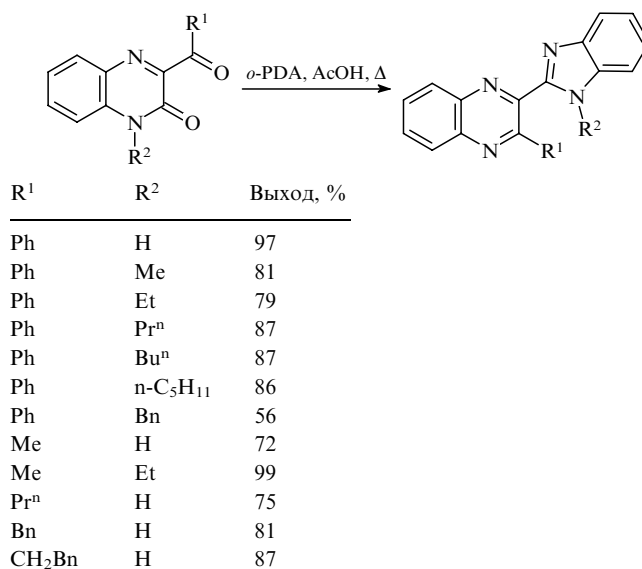
2-Галоген-2*H*-азирины также могут выступать в качестве исходных соединений в синтезе хиноксалинов.⁸⁶ При комнатной температуре и даже при 65°C ожидаемые продукты не образуются, но получаются с хорошими выходами при проведении реакции в ДМФА в ультразвуковой (УЗ) бане.



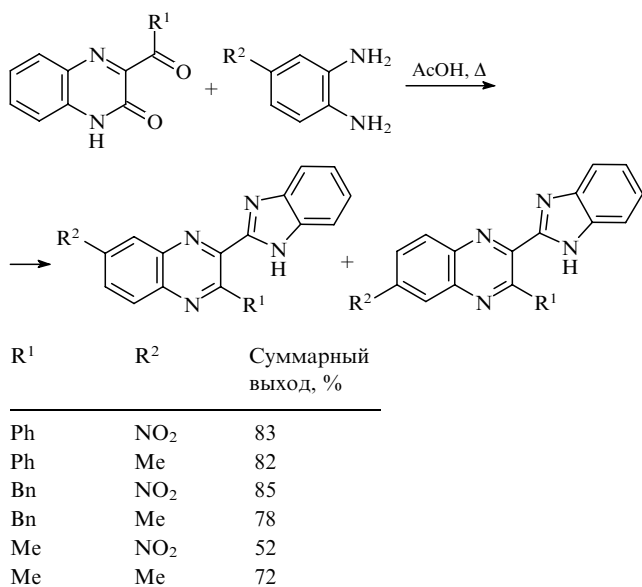
Взаимодействие аллоксана (**18**) с производными *o*-ФДА в этаноле в присутствии соляной кислоты приводит к образованию наряду с другими продуктами спирохиноксалинов с низкими выходами.⁸⁷



В 2000 г. была открыта принципиально новая реакция, протекающая в системе 3-арил(алканойл)хиноксалин-2(1*H*)-он–1,2-арилендиамин^{88,89} с сужением пиразинового кольца и образованием с высокими выходами соответствующих 2-бензимидазолилхиноксалинов.^{90–93} При этом в формировании хиноксалинового цикла принимают участие иминный атом углерода пиразинового кольца и α-атом углерода заместителя в положении 3 хиноксалин-2(1*H*)-оно-вой системы.

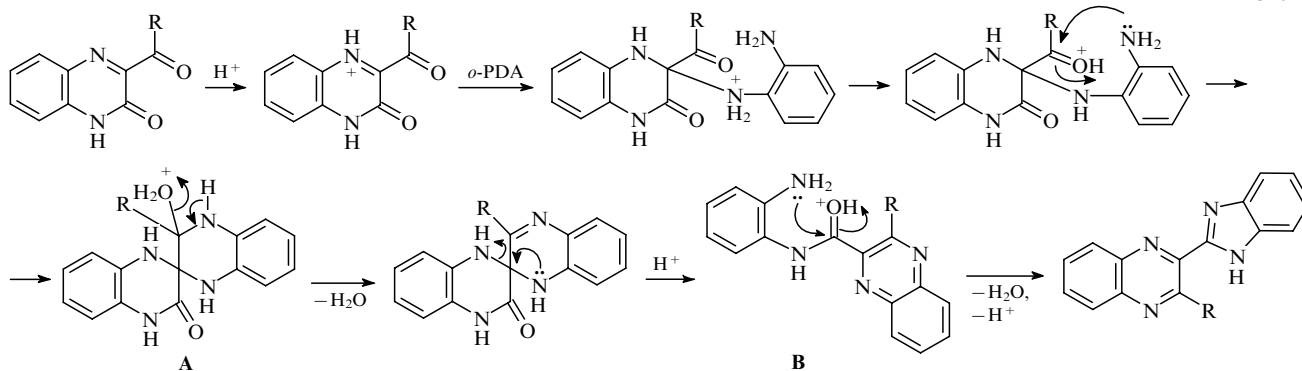


Применение этой реакции позволяет вводить бензимидазольную систему в молекулу хиноксалина. Использование несимметрично замещенных 1,2-арилендиаминов приводит к смеси изомеров в приблизительно равных количествах.^{92–94}



Образование смеси изомеров независимо от характера заместителей в используемых хиноксалин-2(1*H*)-онах и 1,2-арилендиаминах позволило описать⁹³ механизм реакции следующей схемой: сначала аминогруппа *o*-ФДА атакует либо атом С(3) хиноксалиновой системы, либо алканойльный (ароильный) атом углерода; затем следует каскадное превращение, включающее формирование спирохиноксалина **A**, раскрытие пиразинового кольца хиноксалиновой

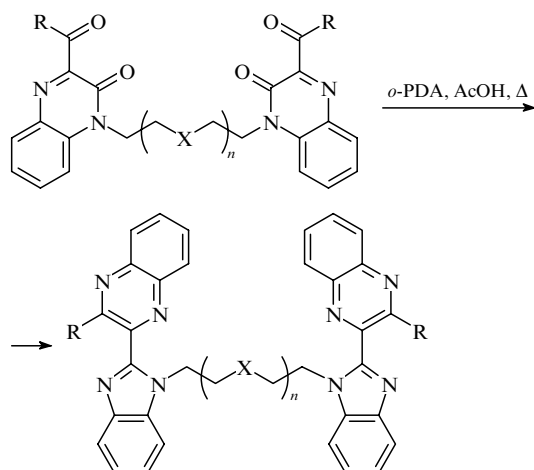
Схема 2



R = Alk, Ar.

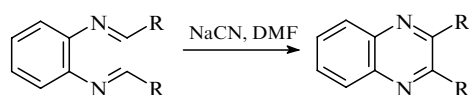
системы с образованием *o*-аминоанилида хиноксалин-2-карбоновой кислоты **B**, внутримолекулярное электрофильное присоединение аминного атома азота по карбоамидной карбонильной группе, сужение цикла и элиминирование воды (схема 2).

Аналогичным образом реакция протекает и для соединений с двумя концевыми бензоил- или ацетилхиноксалин-2(1*H*)-оновыми фрагментами.^{92, 95}



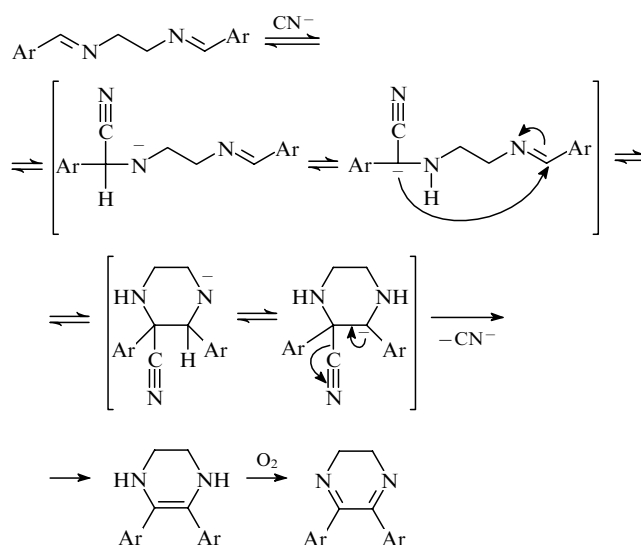
R = Ph, X = O: *n* = 1 (80%), 2 (75%); R = Ph, X = CH₂:
n = 1/3 (69%), 4/3 (72%), 8/3 (73%); R = Me, X = O, *n* = 1 (75%).

Путь м. Еще один подход к синтезу хиноксалинов состоит во внутримолекулярной циклизации различных производных *o*-ФДА с подходящими функциональными группами. Так, при использовании диальдиминных катализаторов в сочетании с цианид-ионами (аналог бензоиновой конденсации) происходит внутримолекулярная циклизация с образованием производных хиноксалина.⁹⁶ Наиболее эффективные растворители — метанол и ДМФА, в которых легко растворяется цианид натрия.



R = 2-HOC₆H₄ (88%), 2-фурил (53%), 2-HO-3-MeOC₆H₃ (65%).

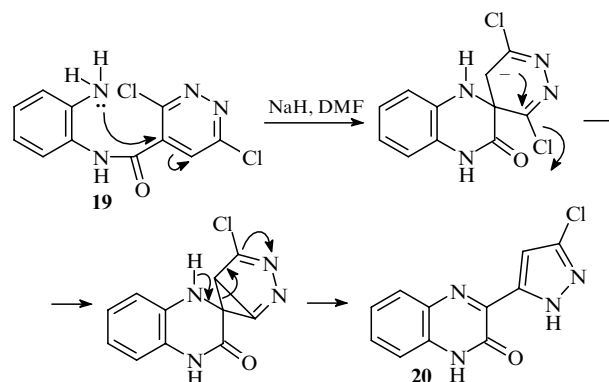
Авторы предполагают, что реакция протекает через первоначальное присоединение цианид-аниона к иминогруппе с последующими нуклеофильной атакой на атом углерода второй иминогруппы и элиминированием катализатора.



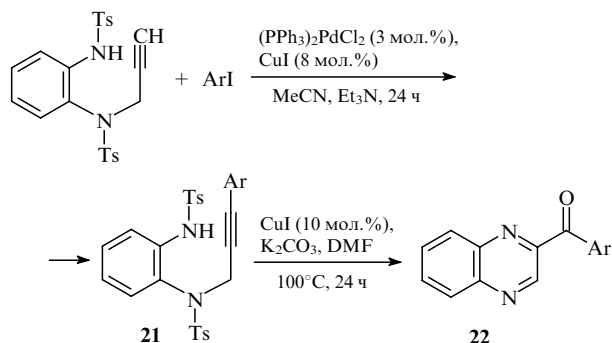
В присутствии кислорода воздуха происходит окислительная циклизация с образованием дииминопроизводных, в межфазных условиях могут быть получены амина-иминные производные, при циклизации несимметричных диальдиминных можно синтезировать несимметричные хиноксалины.

Следует отметить, что ванилин (4-гидрокси-3-метоксибензальдегид) и родственные альдегиды не подвергаются бензоиновой конденсации, в то время как диальдимины на основе ванилина вступают в реакцию сочетания с образованием хиноксалинов.

При нагревании с гидридом натрия в ДМФА 2-аминоанилид **19** претерпевает перегруппировку пиридазинного цикла с образованием хиноксалин-2(1*H*)-она **20**.⁹⁷



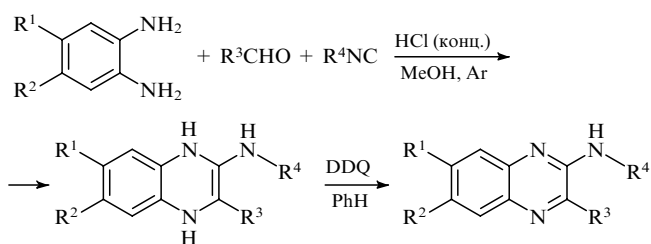
В ди(*n*-тозил)амидах **21** под действием K_2CO_3 и CuI происходит замыкание цикла с образованием 2-ароилхиноксалинов **22**.⁹⁸



Ar	Выход, %	
	21	22
Ph	43	46
3-ClC ₆ H ₄	60	60
4-MeC ₆ H ₄	60	53
2-MeC ₆ H ₄	55	50
4-MeOC ₆ H ₄	41	40
2-MeOC ₆ H ₄	52	49
1-Нафтил	59	44
2-Тиенил	65	45

Следует отметить, что C-ариллирование терминальных алкинов (реакция Соногаширы) требует в качестве катализатора и комплекс палладия(II), и иодид меди(I), в то время как для процесса циклизации нужен только CuI (в его отсутствие циклический продукт не получается). При замене карбоната калия триэтиламин циклический продукт также не образуется.

Путь н. Недавно была предложена^{99, 100} новая многокомпонентная реакция, включающая конденсацию 1,2-ариленаминов, альдегидов и изоцианидов с образованием 1,4-дигидрохиноксалинов, которые под действием 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) окисляются, давая соответствующие ароматические производные 2-аминохиноксалинов.



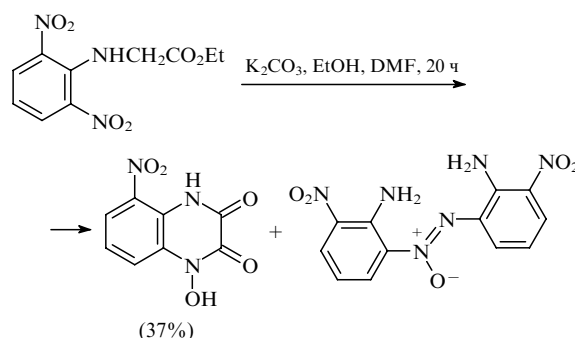
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
H	H	Ph	Ph(CH ₂) ₂	54
Me	Me	Ph	Ph(CH ₂) ₂	50
Me	H	Ph	cyclo-C ₃ H ₉	53
Me	Me	1-Метилпиразол-5-ил	Ph(CH ₂) ₂	43
Me	Me	3-Пиридил	Ph(CH ₂) ₂	33
H	H	Ph	MeO(CH ₂) ₂	48
CO ₂ H	H	Ph	cyclo-C ₃ H ₉	35
H	H	2-Тиенил	MeO(CH ₂) ₂	43

III. Синтез хиноксалинов на основе производных анилина

Использование производных анилина для синтеза хиноксалинов, в отличие от 1,2-ариленадиаминов, предполагает региоселективное протекание реакции.

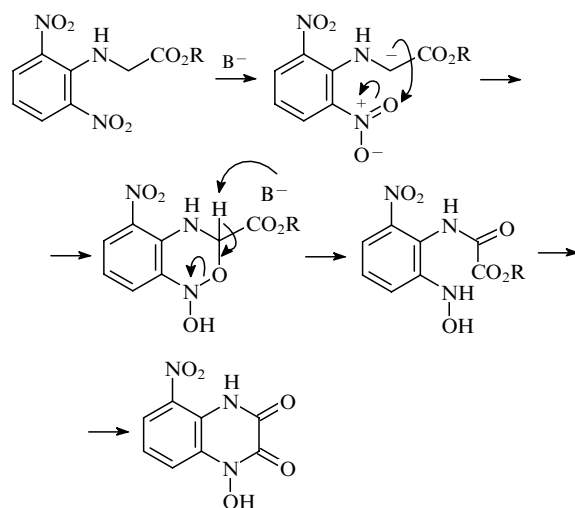
Исходными реагентами могут служить *o*-нитроанилины (путь *o*), анилины с терминальной нитрогруппой в заместителе (путь *n*), *o*-галогензамещенные анилины (путь *p*), α -арил-иминооксиды (путь *c*).

Путь о. Наиболее широко применяется восстановительная циклизация производных *o*-нитроанилина. Различные *N*-метилзамещенные *o*-нитроанилины в присутствии оснований дают 1-гидроксихиноксалин-2,3(1*H*,4*H*)-дионы и производные азобензола (в приведенном примере последнее было обнаружено, но выход не определен).¹⁰¹



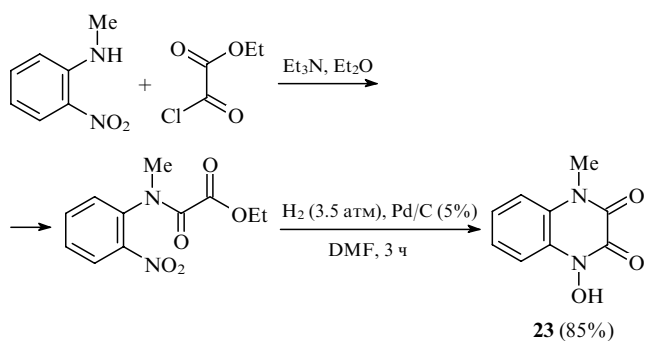
Следует отметить, что в отсутствие второго заместителя в *o*-положении к аминогруппе в условиях реакции образуются бензимидазолы. Наиболее эффективным из исследуемых оснований для формирования хиноксалиновой, а не бензимидазольной системы оказался K_2CO_3 .

Предполагается,¹⁰¹ что хиноксалины образуются в результате внутримолекулярного окислительно-восстановительного процесса с последующей циклизацией.

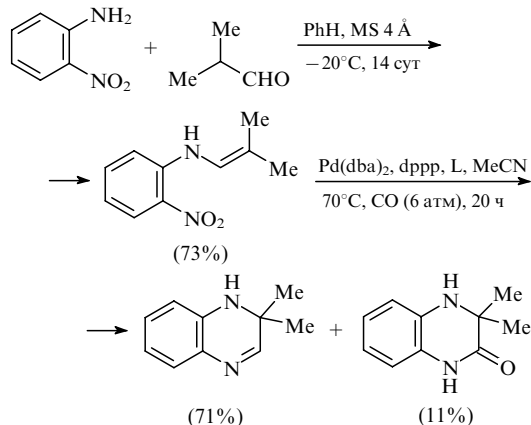


B^- — основание.

Хиноксалин-2,3(1*H*,4*H*)-дионы **23** могут быть получены с высокими выходами и другим методом — гидрированием *o*-нитропроизводных анилина, содержащих карбоксильный или сложноэфирный остаток, под действием таких восстановляющих систем, как палладий на угле, олово в кислой среде или $NaHCO_3$ – Na_2S – $MeOH$.⁴⁹



Катализируемое палладием восстановительное N-гетероаннелирование енаминов, полученных из *o*-нитроанилина, приводит к смеси 1,2-дигидрохиноксалинов и дигидрохиноксалинов.¹⁰²



dba — дибензилиденацетон, dppr — 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан, L — 1,10-фенантролин.

Следует отметить, что при гетероциклизации енаминов в присутствии рутениевого катализатора при 60 атм основным продуктом является бензимидазол.

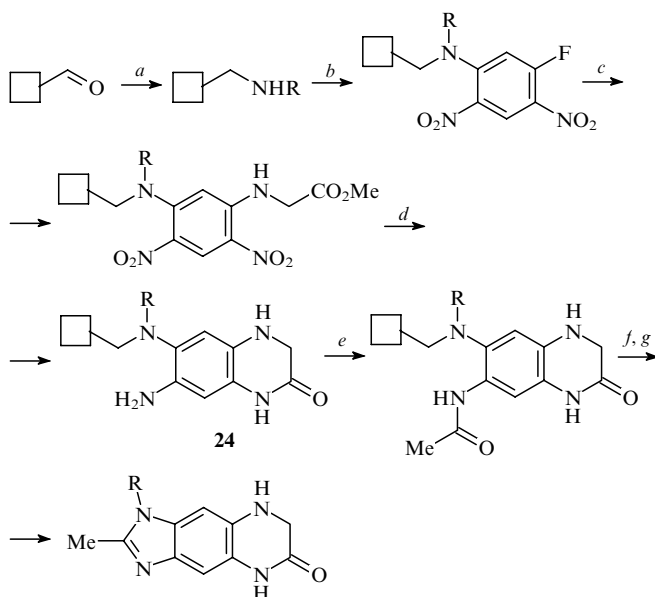
Енамины с электрооакцепторными заместителями, отличными от нитрогруппы, в *o*-положении бензольного кольца не подвергаются гетероаннелированию с образованием хиноксалинов.

Хотя механизм реакции до конца не ясен, авторы работы¹⁰² считают, что процесс протекает через первоначальное дезоксигенирование нитросоединения в присутствии катализатора с образованием нитрозоарильного

производного с последующими циклизацией с участием соседнего енаминного фрагмента и дезоксигенированием под действием катализатора.

Другой возможный путь включает внедрение енамина в палладиевое производное **A** с образованием бициклического комплекса, который подвергается β-элиминированию с последующим восстановительным элиминированием (схема 3).

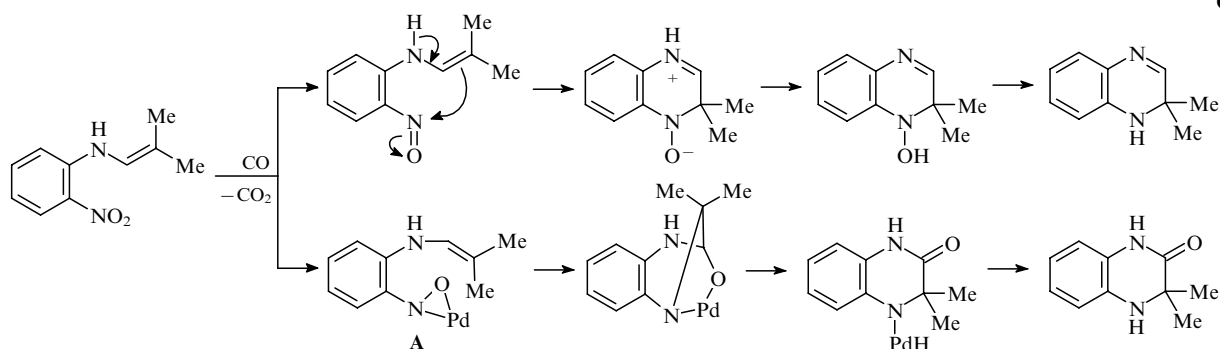
Первичные амины, связанные с 2-(3-метоксифенокси-4-формил)этилполистиролом в качестве подложки, взаимодействуют с 2,4-динитро-1,5-дифторбензолом с последующими заменой второго атома фтора на остаток аминокислоты, восстановлением нитрогрупп и циклизацией с образованием тетрагидрохиноксалинов **24**.¹⁰³

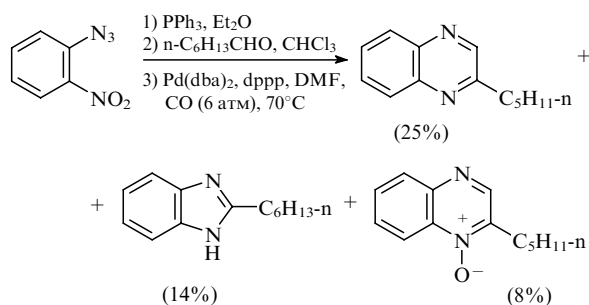


R — 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил, 2-(2-хлорфенил)этил;
a — RNH₂, HC(OEt)₃, Na(CN)BH₃; b — 1,5-F₂-2,4-(NO₂)₂C₆H₂, Et₃N;
c — H₂NCH₂CO₂Me; d — SnCl₂ · 2 H₂O, *N*-метилморфолин;
e — AcOH, C(=NPr)₂; f — CF₃CO₂H — CH₂Cl₂ — Et₃SiH (10 : 3 : 1);
g — 4 M HCl, диоксан — MeOH (2 : 1), 50°C.

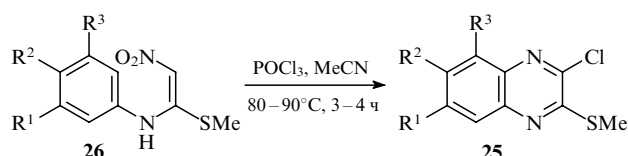
1-Азидо-2-нитробензолы при взаимодействии с трифенилфосфином и гептаналем в присутствии палладиевого катализатора также подвергаются аннелированию с образованием смеси производных хиноксалина и бензимидазола.¹⁰²

Схема 3





Путь п. Для синтеза хиноксалинов могут быть использованы не только *o*-нитроанилины, но и производные анилина с терминальной нитрогруппой в заместителе. Так, предложен новый региоселективный метод синтеза 2-метилтио-3-хлорхиноксалинов **25** гетероаннелированием ряда *N,S*-кетенацеталей **26**.¹⁰⁴

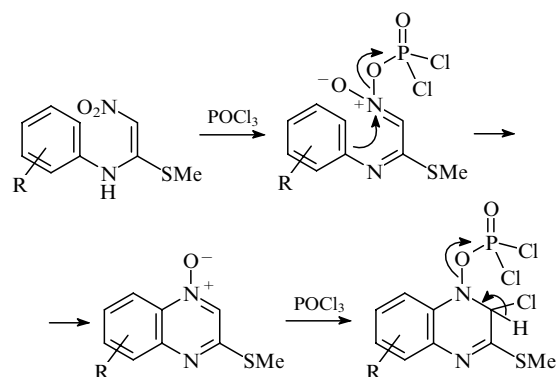


R ¹	R ²	R ³	Выход, %
MeO	H	H	70
MeO	MeO	H	75
MeO	H	MeO	71
H	H	H	50

При использовании *N,S*-ацетала в условиях реакции Вильсмайера продукт, выделенный с выходом 60%, оказался не ожидаемым хинолином, а хиноксалином. Было найдено, что реакция с POCl₃ протекает гладко и в ацетонитриле в отсутствие ДМФА, при этом наблюдается увеличение выхода до 70%.

В этих же условиях были исследованы и другие замещенные *N,S*-ацетали. Соединения с активирующими группами в *para*-положении к позиции, по которой идет циклизация, дают соответствующие хиноксалины с высокими выходами. В случае 3-фторпроизводного происходит образование двух изомеров при циклизации в *орто*- и *para*-положения к заместителю.

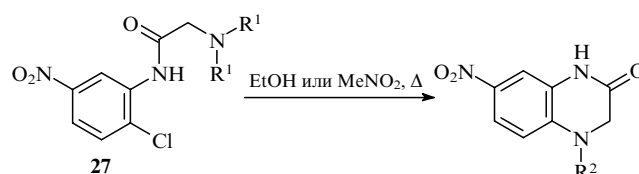
Предполагаемый авторами работы¹⁰⁴ механизм превращения *N,S*-ацеталей в хиноксалины включает первоначальное образование хиноксалин-*N*-оксида при циклизации ацетала с последующими хлорированием в положение 3 и экстразией кислорода.



R = Alk, OAlk, Hal.

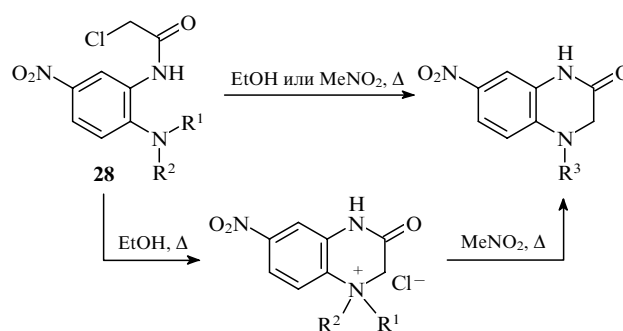
Путь р. Другой широко применяемый метод базируется на производных анилина, содержащих легко уходящие группы; при этом достраивание пиразинового кольца достигается в результате как внутри-, так и межмолекулярных реакций.

Так, нагревание аминацетанилидов **27** приводит к их циклизации в производные тетрагидрохиноксалин-2-она.¹⁰⁵ Для осуществления такого внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения необходимо присутствие активирующих атом галогена электроноакцепторных заместителей.



R¹ = Me, R¹-R¹ = (CH₂)_n (n = 4–6), *o*-(CH₂)₂C₆H₄CH₂; R² = Me (91%), (CH₂)₄Cl (82%), (CH₂)₅Cl (85%), (CH₂)₆Cl (82%), *o*-(CH₂)₂C₆H₄CH₂Cl (70%), *o*-(CH₂)₂C₆H₄CH₂OEt (65%).

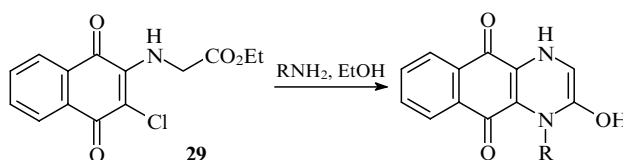
Внутримолекулярное нуклеофильное замещение в изомерных хлорацетанилидах **28** также приводит в зависимости от заместителей и экспериментальных условий к 3-оксохиноксалиниевым солям или непосредственно к тетрагидрохиноксалин-2-онам.



R¹ = R² = Me; R¹-R² = (CH₂)₅, (CH₂)₆, *o*-(CH₂)₂C₆H₄CH₂; R³ = Me (98%), (CH₂)₅Cl (91%), (CH₂)₆Cl (90%), *o*-(CH₂)₂C₆H₄CH₂Cl (84%), *o*-(CH₂)₂C₆H₄CH₂OEt (75%).

Из хиноксалиниевых солей, как и ацетанилидов, при кипячении в нитрометане получают соответствующие хиноксалины с высокими выходами (77–98%). 3,4-Дигидрохиноксалиноны склонны к окислению и могут превращаться в ароматические производные на воздухе.

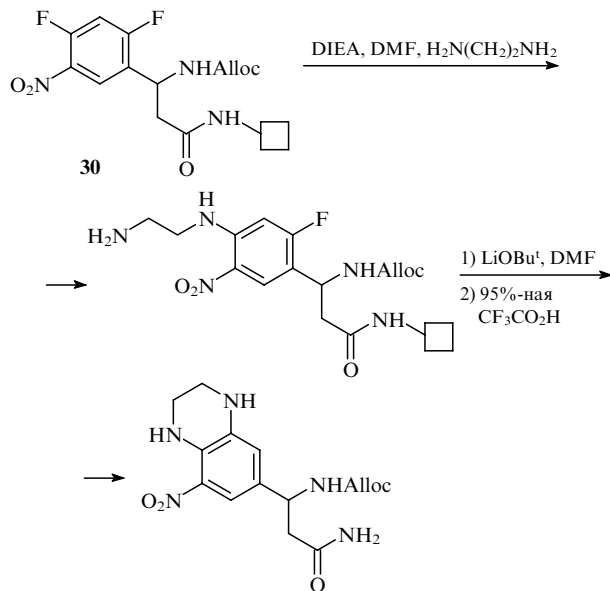
Взаимодействие сложных эфиров с первичными ароматическими и алифатическими аминами приводит к бензохиноксалинам с высокими выходами.¹⁰⁶



R = (CH₂)₂OH (67%), (CH₂)₃OH (90%), Prⁱ (70%), Buⁱ (81%), Bu^t (85%), Ph (88%), 2-MeOC₆H₄ (68%), 4-HOC₆H₄ (84%), 3,4-(MeO)₂C₆H₃(CH₂)₂ (75%).

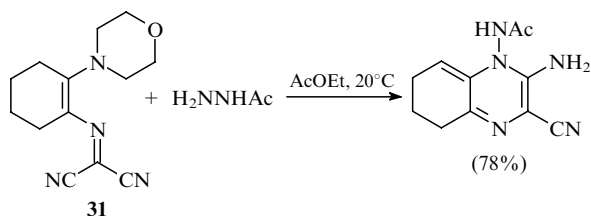
Образование замещенных тетрагидрохиноксалинов наблюдается также при циклизации производных анилина, содержащих уходящую группу (атом галогена) не только в *орто*-, но и в *мета*-положении.¹⁰⁷ При взаимодействии им-

мобилизованного на твердой подложке производного 3-амино-3-фенилпропионовой кислоты **30** со стехиометрическим количеством первичного диамина получается продукт монозамещения. Последующее дегидрофторирование под действием сильного основания через промежуточное производное дегидробензола ведет к хиноксалиновой системе.¹⁰⁷



Alloc = Alloc(O).

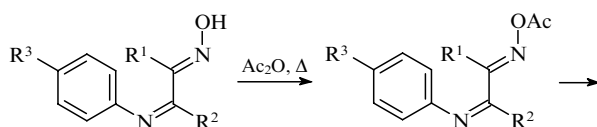
В качестве уходящей группы в реакциях *орто*-замещенных тетрагидроанилинов с аминами помимо атомов галогена может выступать и морфолин. Так, нуклеофильная атака динитрила **31** гидразинами или гидразидами при комнатной температуре в этилацетате протекает с образованием соответствующих гидрированных хиноксалинов с высокими выходами.¹⁰⁸



Путь с. С точки зрения региохимии многообещающим методом является внутримолекулярная циклизация α -арил-иминофенилгидразонов или оксимов α -дикарбонильных соединений с использованием замещенных анилинов вместо *о*-диаминобензолов или *о*-галогеннитробензолов.

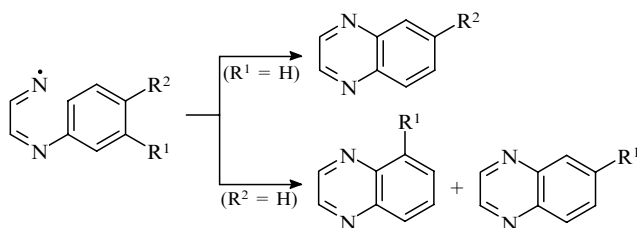
Кипячение арилиминооксимов в уксусном ангидриде приводит к смеси изомерных хиноксалинов,¹⁰⁹ что позволило авторам предположить протекание реакции через арилиминоиминильный радикал, образующийся в результате гомолитического разрыва связи N—O в промежуточном эфире.^{110, 111}

Однореакторный процесс с использованием оксимов вместо их эфиров (последние получают *in situ*) дает хиноксалины со сравнимыми или более высокими выходами в мягких условиях.



R ¹	R ²	R ³	Суммарный выход, %
Ph	Ph	H	57
Ph	Ph	MeO	65
Ph	Ph	Me	63
Ph	Ph	Cl	53
Me	Ph	H	66
Me	Me	H	16

При наличии в бензольном кольце заместителя только в *пара*-положении получают хиноксалины с заместителем в положении 6. В случае заместителя в *мета*-положении образуются два изомера в результате атаки в *орто*- и *пара*-положения к заместителю с небольшим преимуществом в пользу первого, что предполагает протекание процесса как ароматического замещения иминильного радикала.



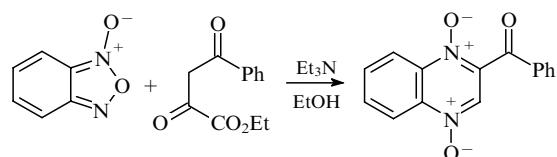
Если исходный дикетон тоже несимметричный, соответствующий α -ариламинооксим, даже замещенный только в *пара*-положении, дает смесь изомерных хиноксалинов.

Хотя авторы работы¹⁰⁹ предполагают радикальный механизм реакции, нельзя полностью исключить и возможность протекания согласованного процесса.

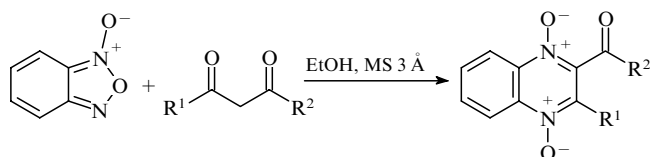
IV. Синтез хиноксалинов на основе гетероциклических систем без пиразинового фрагмента

Хиноксалиновая система может быть синтезирована на основе различных конденсированных азотсодержащих гетероциклов без пиразинового фрагмента, например бензофураксана (путь *т*), бензимидазола (путь *у*), азабицикло-[4.1.0]гептана (путь *ф*) и бензодиазепинов (пути *х* и *ц*).

Путь т. Широко применяемым методом синтеза хиноксалин-1,4-диоксидов является так называемая бейрутская реакция (ее также называют реакцией Хаддадина–Иссидоридиса) — взаимодействие бензофуразаноксидов с C-нуклеофилами.^{112–117}

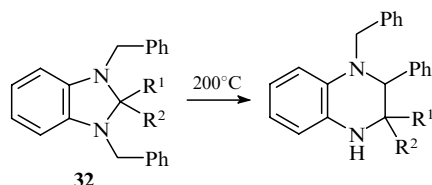


Катализатором может служить силикагель, однако продолжительность реакции с ним составляет 1–2 недели. Более эффективными катализаторами этого процесса оказались молекулярные сита, которые позволили сократить время реакции до 1–3 сут.¹¹⁸ Эффективность реакции также зависит от типа используемых молекулярных сит, лучшие результаты достигнуты с ситами 3 Å (в виде порошка).



R ¹	R ²	Выход, %
Me	Et	82
Me	PhNH	88
Me	2-MeOC ₆ H ₄ NH	87
Me	4-MeOC ₆ H ₄ NH	80
Me	4-ClC ₆ H ₄ NH	84
Me	2-MeC ₆ H ₄ NH	85
MeO ₂ CCH ₂	MeO	50
4-O ₂ NC ₆ H ₄	EtO	83
Ph	PhNH	71

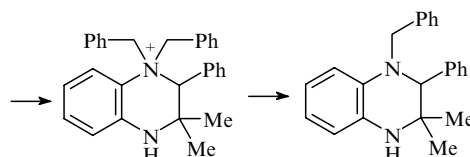
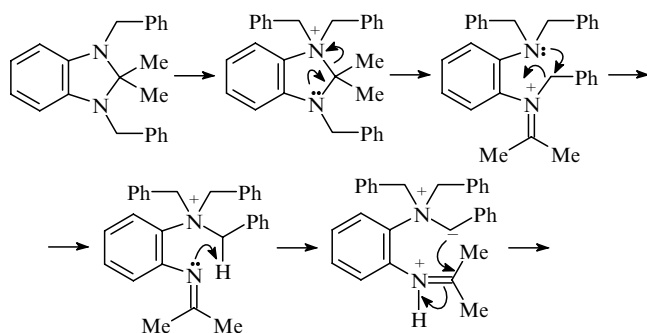
Путь у. Бензимидазол, содержащий подобно бензофуросану два атома азота в положениях 1 и 3 пятичленного цикла, также может служить исходным реагентом в синтезе хиноксалинов. При термоллизе 2,2-диалкилдигидробензимидазолов **32** происходит перегруппировка и образуются с низкими выходами изомерные им тетрагидрохиноксалины, которые были выделены колоночной хроматографией.¹¹⁹



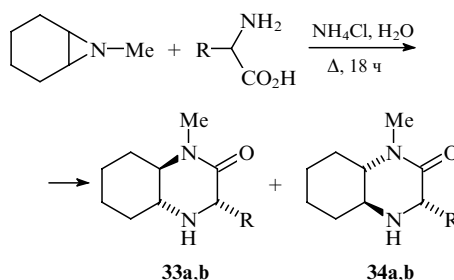
R¹ = Me: R² = Me (11%), Et (13%), Prⁿ (10%);

R¹–R² = (CH₂)₅ (16%), (CH₂)₄ (14%).

Авторами предложен возможный механизм этой реакции (показан на примере диметильного производного), однако то, что происходит с молекулой, поставляющей на первой стадии бензильный катион, не обсуждается. Следует отметить, что образование конечного продукта можно представить термической изомеризацией бензимидазола в хиноксалин без участия бензильного катиона.



Путь ф. Формирование системы, родственной хиноксалиновой, может происходить при расширении не только пяти-, но и трехчленного гетероцикла. Новые *транс*-пергидрохиноксалин-2(1*H*)-оны получены при взаимодействии азиридинов с α-аминокислотами в результате раскрытия азиридинового цикла и замыкания пиазинового.¹²⁰ Следует отметить, что реакция протекает нестереоселективно с образованием смеси продуктов **33** и **34**.



R = Me (a), Bn (b).

Соединение	Выход, %
33a	27
33b	26
34a	25
34b	23

Путь х. Хиноксалиновый цикл может быть получен не только в результате расширения малых циклов, но и посредством сужения больших.

Газофазный пиролиз 1,5-бензодиазепина **35** при 800–850°C приводит к смеси гетероциклических продуктов с низкими выходами (схема 4).¹²¹

В смеси продуктов пиролиза удалось идентифицировать только индол и производные хиноксалина. Авторы работы¹²¹ считают, что образование продуктов обусловлено гомолизом связи C(2)–C(3) бензодиазепина и возникновением бирадикальной пары имидоил–азааллил. β-Разрыв имидоила приводит к ацетонитрилу и радикальной паре фенил–азааллил, которая циклизуется в индол. Образование диметилхиноксалина происходит с потерей C(1)-фрагмента, возможно, при β-расщеплении первоначально образовавшегося бирадикала (схема 5).

Путь ц. Производные 1,4-бензодиазепинов при взаимодействии с 1,3-диполярными реагентами также подвергаются перегруппировке с образованием хиноксалинов с высокими выходами. Так, *N*-оксид **36** в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с диметилацетилендикарбоксилатом в кипящем этаноле в течение 12 ч приводит к хиноксалину, а не к изоксазолидинобензодиазепину.¹²²

Схема 4

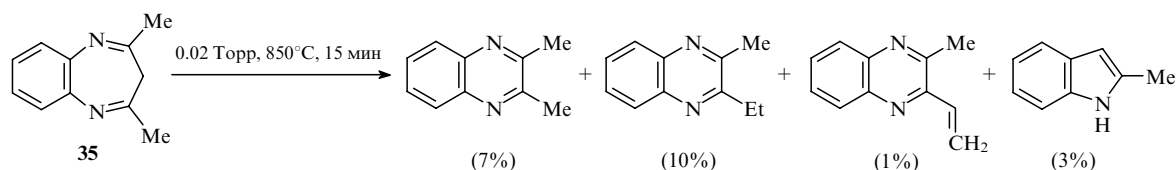
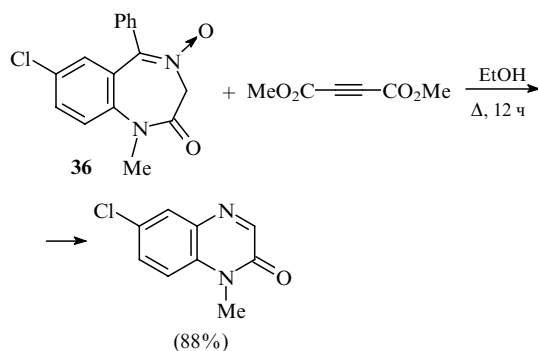
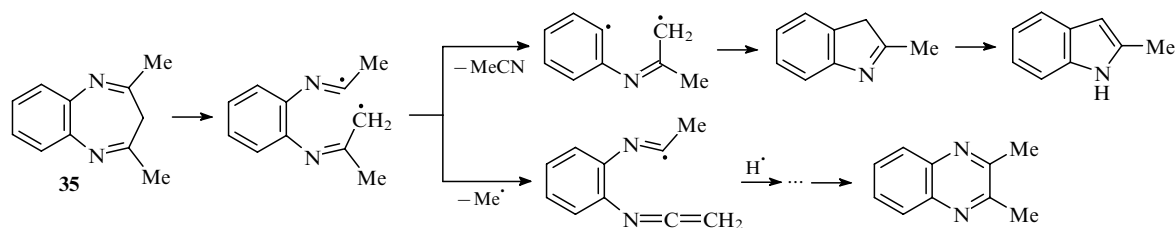
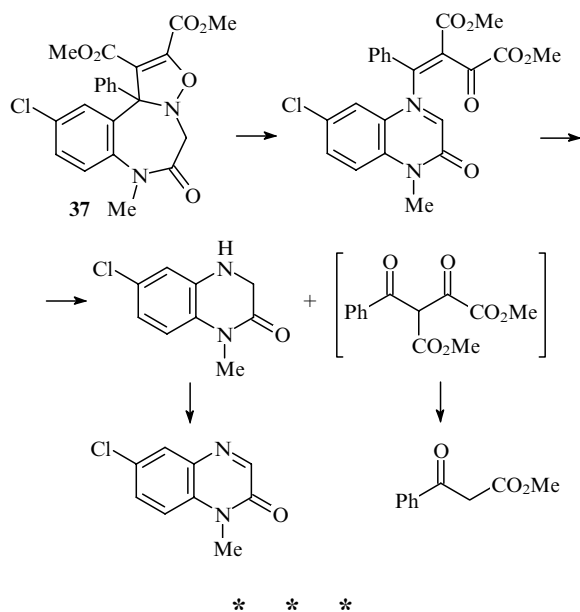


Схема 5



Авторы предполагают, что в условиях реакции образовавшиеся в ходе 1,3-циклоприсоединения аддукты подвергаются перегруппировке Бекмана, приводящей к хиноксалинам. В мягких условиях (перемешивание в EtOH или CH₂Cl₂ при комнатной температуре в течение 3 сут) с хорошими выходами получены соответствующие аддукты **37** и продукт перегруппировки с той же эмпирической формулой. Последний также образуется при нагревании аддукта в этаноле в течение непродолжительного времени. Оба интермедиата при длительном нагревании в этаноле превращаются в хиноксалин с выделением метил- и этилбензоилацетатов, зафиксированных хроматографически.



Представленный в обзоре материал демонстрирует применение широкого ряда современных синтетических методов органической химии для получения разнообразных производных хиноксалина. Дальнейшие исследования в этой области, очевидно, будут направлены на синтез и выявление

полезных свойств более сложных производных хиноксалина и его конденсированных аналогов, что, в свою очередь, будет стимулировать разработку удобных методов их синтеза. Мы надеемся, что настоящий обзор поможет химикам-синтетикам, работающим в данной области, в достижении результатов по целенаправленному синтезу производных хиноксалина с заданной структурой, а также привлечет внимание специалистов других областей.

Литература

1. R.Sarges, H.R.Howard, R.G.Browne, L.A.Lebel, P.A.Seymour, B.Koe. *J. Med. Chem.*, **33**, 2240 (1990)
2. A.Gomtsyan, E.K.Bayburt, R.G.Schmidt, G.Z.Zheng, R.J.Perner, S.Didomenico, J.R.Koenig, S.Turner, T.Jinkerson, I.Drizin, S.M.Hannick, B.S.Macri, H.A.McDonald, P.Honore, C.T.Wismer, K.C.Marsh, J.Wetter, K.D.Stewart, T.Oie, M.F.Jarvis, C.S.Surowy, C.R.Faltynek, C.-H.Lee. *J. Med. Chem.*, **48**, 744 (2005)
3. A.Jaso, B.Zarranz, I.Aldana, A.Monge. *J. Med. Chem.*, **48**, 2019 (2005)
4. L.E.Seitz, W.J.Suling, R.C.Reynolds. *J. Med. Chem.*, **45**, 5604 (2002)
5. A.Dell, D.H.Williams, H.R.Morris, G.A.Smith, J.Feeney, G.C.K.Roberts. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 2497 (1975)
6. K.R.J.Thomas, M.Velusamy, J.T.Lin, C.-H.Chuen, Y.-T.Tao. *Chem. Mater.*, **17**, 1860 (2005)
7. S.Dailey, W.J.Feast, R.J.Peace, I.C.Sage, S.Till, E.L.Wood. *J. Mater. Chem.*, **11**, 2239 (2001)
8. J.L.Sessler, H.Maeda, T.Mizuno, V.M.Lynch, H.Furuta. *Chem. Commun.*, 862 (2002)
9. J.L.Sessler, H.Maeda, T.Mizuno, V.M.Lynch, H.Furuta. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13474 (2002)
10. P.P.Castro, G.Zhao, G.A.Masangkay, C.Hernandez, L.M.Gutierrez-Tunstad. *Org. Lett.*, **6**, 333 (2004)
11. K.Toshima, R.Takano, T.Ozawa, S.Matsumura. *Chem. Commun.*, 212 (2002)
12. L.S.Hegedus, M.M.Greenberg, J.J.Wendling, J.P.Bullock. *J. Org. Chem.*, **68**, 4179 (2003)
13. И.Пратт. В кн. *Гетероциклические соединения*. Т. 6. (Под ред. Р.Эльдерфилда). Изд-во иностр. лит-ры, Москва, 1960. С. 373
14. G.W.H.Cheeseman, R.F.Cookson. *Condensed Pyrazines*. Wiley, New York; Chichester; Brisbane; Toronto, 1979
15. G.Körner. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **17** (Referates), 572 (1884)
16. O.Hinsberg. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **17**, 318 (1884)
17. X.Hui, J.Desrivot, C.Bories, P.M.Loiseau, X.Franck, R.Hocquemiller, B.Figadère. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 815 (2006)
18. C.Lovelette, W.S.Barnes, J.H.Weisburger, G.M.Williams. *J. Agric. Food Chem.*, **35**, 912 (1987)
19. N.J.Leonard, J.H.Boyer. *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2980 (1950)
20. N.Ocal, Z.Turgut, S.Kaban. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1349 (1998)
21. V.B.Jigajinni, P.N.Preston, V.K.Shah, S.W.Simpson, I.Soutar, N.J.Stewart. *High Perform. Polym.*, **5**, 239 (1993)

22. G.J.Kirkovits, R.S.Zimmerman, M.T.Huggins, V.M.Lynch, J.L.Sessler. *Eur. J. Org. Chem.*, 3768 (2002)
23. D.Aldakov, P.Anzenbacher. *Chem. Commun.*, 1394 (2003)
24. D.J.Klein, D.A.Modarelli, F.W.Harris. *Macromolecules*, **34**, 2427 (2001)
25. S.A.Fakhri, B.H.Yousefi. *Acta Chim. Slov.*, **47**, 317 (2000)
26. M.J.Howard, F.R.Heitzler, S.I.G.Dias. *J. Org. Chem.*, **73**, 2548 (2008)
27. I.McCort, S.Ballereau, A.Dur  ault, J.-C.Depezay. *Tetrahedron*, **58**, 8947 (2002)
28. Z.Sz  kelyhidi, J.Pat  , F.W  czek, P.B  nhegyi, B.Hegymegi-Barakonyi, D.Er  s, G.M  sz  ros, F.Holl  sy, D.Hafenbradl, S.Obert, B.Klebl, G.K  ri, L.  fi. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3241 (2005)
29. P.Zanello, M.Fontani, S.Z.Ahmed, C.Glidewell. *Polyhedron*, **17**, 4155 (1998)
30. G.V.Reddy, V.V.V.N.S.Rama Rao, D.Maitraie, S.Ravikanth, R.Yadla, S.N.Reddy, B.Narsaiah, P.S.Rao. *J. Fluorine Chem.*, **124**, 203 (2003)
31. M.A.Glomb, C.Pfahler. *Carbohydr. Res.*, **329**, 515 (2000)
32. R.M.Adlington, J.E.Baldwin, D.Catterick, G.J.Pritchard. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 299 (2000)
33. R.M.Adlington, J.E.Baldwin, D.Catterick, G.J.Pritchard. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 668 (2001)
34. В.О.Козьминных, О.А.Соф  ина, Н.М.Игидов, Е.Н.Козьминных. *Журн. орг. химии*, **37**, 1719 (2001)
35. R.Touzani, T.Ben-Hadda, S. Elkadiri, A.Ramdani, O.Maury, H.Le Bozec, L.Toupet, P.H.Dixneuf. *New J. Chem.*, **25**, 391 (2001)
36. T.Fonseca, B.Gigante, M.M.Marques, T.L.Gilchrist, E.Clercq. *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 103 (2004)
37. R.S.Bhosale, S.R.Sarda, S.S.Ardhapure, W.N.Jadhav, S.R.Bhusare, R.P.Pawar. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7183 (2005)
38. S.V.More, M.N.V.Sastry, C.-C.Wang, C.-F.Yao. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6345 (2005)
39. Z.Zhao, D.D.Wisnoski, S.E.Wolkenberg, W.H.Leister, Y.Wang, C.W.Lindsey. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4873 (2004)
40. P.Darkins, M.Groarke, A.McKervey, H.M.Moncrieff, N.McCarthy, M.Nieuwenhuyzen. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 381 (2000)
41. W.-S.Chung, J.-H.Liu. *Chem. Commun.*, 205 (1997)
42. В.А.Мамедов, В.Л.Полушина, Ф.Ф.Мерцалова, И.А.Нуретдинов, А.Х.Плямоватый. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1660 (1991)
43. A.Staszewska, P.Stefanowicz, Z.Szewczuk. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5525 (2005)
44. J.Jaung, M.Matsuoka, K.Fukunishi. *J. Chem. Res. (S)*, 284 (1998)
45. J.J.Li, K.G.Carson, B.K.Trivedi, W.S.Yue, Q.Ye, R.A.Glynn, S.R.Millerv, D.T.Connor, B.D.Roth, J.R.Luly, J.E.Low, D.J.Heilig, W.Yang, S.Qin, S.Hunt. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 3777 (2003)
46. J.J.Li, W.S.Yue. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4507 (1999)
47. S.-K.Lin. *Molecules*, **1**, 37 (1996)
48. S.S.Nikam, J.J.Cordon, D.F.Ortwine, T.H.Heimbach, A.C.Blackburn, M.G.Vartanian, C.B.Nelson, R.D.Schwarz, P.A.Boxer, M.F.Rafferty. *J. Med. Chem.*, **42**, 2266 (1999)
49. B.Loew, J.H.Musser, R.E.Brown, H.Jones, R.Kahen, F.-C.Huang, A.Khandwala, P.Sonnino-Goldman, M.J.Leibovitz. *J. Med. Chem.*, **28**, 363 (1985)
50. C.G  nczi, E.Csik  s, B.Pod  nyi, T.Nusser, Z.B  cskey, I.Hermecz. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1417 (2000)
51.   .Csik  s, C.G  nczi, B.Pod  nyi, G.T  th, I.Hermecz. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1789 (1999)
52. S.G  rsoy, M.Ko  ak,   .Bekaro  lu. *Monatsh. Chem.*, **131**, 181 (2000)
53. K.J.Duffy, C.Haltiwanger, Y.Huang, A.Konialian-Beck, J.I.Luengo. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8017 (1998)
54. Y.J.L'Italien, C.K.Banks. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3246 (1951)
55. К.С.Боздырева, И.В.Смирнова, А.Н.Масливец. *Журн. орг. химии*, **41**, 1101 (2005)
56. И.А.Толмачева, И.В.Машевская, А.Н.Масливец. *Журн. орг. химии*, **38**, 303 (2002)
57. J.Gris, R.Glisoni, L.Fabian, B.Fernandez, A.G.Moglioni. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1053 (2008)
58. В.А.Мамедов, И.А.Нуретдинов, Ф.Г.Сибгатулина. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1412 (1989)
59. Д.Ф.Сайфина, В.Р.Ганиева, В.А.Мамедов. *Журн. орг. химии*, **45**, 1252 (2009)
60. D.Sherman, J.Kawakami, H.-Y.He, F.Dhun, R.Rios, H.Liu, W.Pan, Y.-J.Xu, S.Hong, M.Arbour, M.Labelle, A.J.Dunton. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 8943 (2007)
61. S.A.Kotharkar, D.B.Shinde. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 6181 (2006)
62. P.Puebla, Z.Honores, M.Medarde, E.Caballero. *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 1097 (1999)
63. B.Insuasty, F.Fernandez, J.Quiroga, R.Moreno. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 977 (1998)
64. B.Das, K.Venkaeswarlu, K.Suneel, A.Majhi. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 5371 (2007)
65. K.S.Kim, L.Qian, E.Bird, K.E.J.Dickinson, S.Moreland, T.R.Schaeffer, T.L.Waldron, C.L.Delaney, H.N.Weller, A.V.Miller. *J. Med. Chem.*, **36**, 2335 (1993)
66. P.Haldar, B.Dutta, J.Guin, J.K.Ray. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 5855 (2007)
67. С.В.Курбатов, Н.И.Викрищук, В.И.Симаков, Д.Н.Кузнецов, Ю.А.Жданов, Л.П.Олехнович. *Журн. общ. химии*, **71**, 1012 (2001)
68. Z.Wu, N.J.Ede. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8115 (2001)
69. E.C.Taylor, C.A.Maryanoff, J.S.Skotnicki. *J. Org. Chem.*, **45**, 2512 (1980)
70. K.Woydowski, B.Ziemer, J.Liebscher. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 1231 (1998)
71. M.K.Nasar, R.R.Kumar, S.Perumal. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 2155 (2007)
72. S.Antoniotti, E.Dunach. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3971 (2002)
73. В.А.Мамедов, Л.В.Крохина, А.В.Ильясов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1105 (1994)
74. M.Mateu, A.S.Capilla, Y.Harrak, M.D.Pujol. *Tetrahedron*, **58**, 5241 (2002)
75. D.Aparicio, O.A.Attanasi, P.Filippone, R.Ignacio, S.Lillini, F.Mantellini, F.Palacios, J.M.de los Santos. *J. Org. Chem.*, **71**, 5897 (2006)
76. V.Nair, R.Dhanya, C.Rajesh, M.M.Bhadbhade, K.Manoj. *Org. Lett.*, **6**, 4743 (2004)
77. N.Kawahara, T.Shimamori, T.Itoh, H.Takayanagi, H.Ogura. *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 457 (1987)
78. И.Я.Постовский, Н.Г.Кошель. *Химия гетероцикл. соединений*, 981 (1970)
79. N.Nami, B.Neumuller, M.M.Heravi, M.Haghdadi. *Mendeleev Commun.*, **18**, 153 (2008)
80. S.A.Raw, C.D.Wilfred, R.J.K.Taylor. *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 788 (2004)
81. S.A.Raw, C.D.Wilfred, R.J.K.Taylor. *Chem. Commun.*, 2286 (2003)
82. C.S.Cho, W.X.Ren, S.C.Shim. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 4665 (2007)
83. M.C.Venuti. *Synthesis*, 61 (1982)
84. A.Amer, M.Ventura, H.Zimmer. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 359 (1983)
85. N.Vinot, C.Bellec, P.Maitte. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1645 (1983)
86. T.M.V.D.Pinho e Melo, C.S.J.Lopes, A.M.Rocha Gonsalves, A.M.Beja, J.A.Paixao, M.R.Silva, L.A.da Veiga. *J. Org. Chem.*, **67**, 66 (2002)
87. F.E.King, J.W.Clark-Lewis. *J. Chem. Soc.*, 172 (1953)

88. В.А.Мамедов, А.А.Калинин, А.Т.Губайдуллин, И.А.Литвинов, Я.А.Левин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1704 (2002)
89. В.А.Мамедов, Д.Ф.Сайфина, Е.А.Бердников. *Химия гетероцикл. соединений*, 574 (2007)
90. А.А.Калинин, В.А.Мамедов, Я.А.Левин. *Химия гетероцикл. соединений*, 995 (2000)
91. В.А.Мамедов, А.А.Калинин, А.Т.Губайдуллин, А.В.Чернова, И.А.Литвинов, Я.А.Левин, Р.Р.Шагидуллин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 159 (2004)
92. А.А.Калинин, О.Г.Исайкина, В.А.Мамедов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1539 (2007)
93. V.A.Mamedov, D.F.Saifina, I.Kh.Rizvanov, A.T.Gubaidullin. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4644 (2008)
94. V.Balandina, V.Mamedov, X.Franck, B.Figadere, Sh.Latypov. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4003 (2004)
95. В.А.Мамедов, А.А.Калинин, А.Т.Губайдуллин, Е.А.Горбунова, И.А.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **42**, 1543 (2006)
96. B.J.E.Reich, A.K.Justice, B.T.Beckstead, J.H.Reibenspies, S.A.Miller. *J. Org. Chem.*, **69**, 1357 (2004)
97. G.Heinisch, B.Mutuszczak, K.Mereiter. *Heterocycles*, **38**, 2081 (1994)
98. R.Mukhopadhyay, N.G.Kundu. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 9927 (2000)
99. M.Krasavin, V.Parchinsky. *Synlett*, 645 (2008)
100. M.Krasavin, S.Shkavrov, V.Parchinsky, K.Bukhryakov. *J. Org. Chem.*, **74**, 2627 (2009)
101. P.A.Cafiero, C.S.French, M.D.McFarlane, R.K.Mackie, D.M.Smith. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1375 (1997)
102. J.M.Wallace, B.C.G.Soderberg, J.Tamariz, N.G.Akhmedov, M.T.Hurley. *Tetrahedron*, **64**, 9675 (2008)
103. A.Mazurov. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7 (2000)
104. C.Venkatesh, B.Singh, P.K.Mahata, H.Ila, H.Junjappa. *Org. Lett.*, **7**, 2169 (2005)
105. S.de Castro, R.Chicharro, V.J.Arán. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 790 (2002)
106. V.K.Tandon, D.B.Yadav, H.K.Maurya, A.K.Chaturvedi, P.K.Shukla. *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 6120 (2006)
107. S.Dixon, X.Wang, K.S.Lam, M.J.Kurth. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7443 (2005)
108. D.Legrout, J.-P.Schoeni, C.Pont, J.-P.Fleury. *Helv. Chim. Acta*, **70**, 187 (1987)
109. N.P.Xekoukoulotakis, C.P.Hadjiantoniou-Maroulis, A.J.Maroulis. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 10299 (2000)
110. H.McNab. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1941 (1982)
111. H.McNab. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 422 (1980)
112. B.Zarranz, A.Jaso, I.Aldana, A.Monge. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 2149 (2003)
113. H.Cerecetto, E.Dias, R.Di Maio, M.Gonzalez, S.Pacce, P.Saenz, G.Seoane. *J. Agric. Food Chem.*, **48**, 2995 (2000)
114. K.M.Amin, M.M.F.Ismail, E.Noaman, D.H.Solimanb, Y.A.Ammard. *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 6917 (2006)
115. A.Atfah, J.Hill. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 221 (1989)
116. П.М.Панасюк, С.Ф.Мельникова, И.В.Целинский. *Журн. орг. химии*, **37**, 937 (2001)
117. П.М.Панасюк, С.Ф.Мельникова, И.В.Целинский. *Журн. орг. химии*, **37**, 938 (2001)
118. T.Takabatake, M.Hasegawa. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 529 (1987)
119. G.M.Reddy, P.L.Prasunamba, P.S.N.Reddy. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3355 (1996)
120. D.C.Rees. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1297 (1987)
121. C.Despinoy, D.Lloyd, H.McNab, D.Reed. *Tetrahedron*, **54**, 9667 (1998)
122. T.Miyadera, Y.Kawano, T.Hata, C.Tamura, R.Tachikawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 3247 (1977)

NEW AND MODIFIED CLASSICAL METHODS FOR THE SYNTHESIS OF QUINOXALINES

D.F.Saifina, V.A.Mamedov

A.E.Arbusov Institute of Organic and Physical Chemistry

Kazan Research Centre of Russian Academy of Sciences

8, Ul. Arbuzova, 420088 Kazan, Russian Federation, Fax +7(843)273–2253

Published data on the synthesis of quinoxalines are generalized and described systematically; the key attention is given to the sources of the last 10–15 years. Modifications of the classical synthetic routes and new methods little known to wide circle of chemists are considered.

Bibliography — 122 references.

Received 17th July 2009