

УДК 547.443

# НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НИНГИДРИНА В СИНТЕЗЕ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2023 г. А. В. Великородов<sup>a, b, \*</sup>, А. С. Зухайраева<sup>b</sup>, Э. Н. Кутлалиева<sup>a, b</sup>,  
Е. А. Шустова<sup>b</sup>, С. Б. Носачев<sup>a</sup>

<sup>a</sup> ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000 Астрахань, пл. Шаумяна, 1

<sup>b</sup> ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Россия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121

\*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Поступила в редакцию 27.03.2022 г.

После доработки 05.04.2022 г.

Принята к публикации 13.04.2022 г.

В обзоре продемонстрированы новые направления применения нингидрина в качестве универсального реагента в органическом синтезе для конструирования широкого ряда полициклических соединений с бензофурановым, пирролиновым, пиррольным, имидазольным, пиримидиновым, пропеллановым и другими фрагментами.

**Ключевые слова:** нингидрин, мультикомпонентные реакции, аддукты нингидрина с фенолами, аминами, енаминами, *N*-гидроксимочевинами, *N,N'*-диалкилмочевинами, *N*-алкокси-*N'*-арилмочевинами, имидазо[1,5-*a*]пиридинами

**DOI:** 10.31857/S0514749223010019, **EDN:** PEVSCV

## ВВЕДЕНИЕ

1. СИНТЕЗ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ С УЧАСТИЕМ НИНГИДРИНА
2. СИНТЕЗ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ НИНГИДРИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ АЛИФАТИЧЕСКИХ, АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ, АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### ВВЕДЕНИЕ

Дизайн и синтез различных молекулярных объектов с использованием вицинальных трикарбонильных соединений являются перспективной областью исследования органической и медицинской химии [1]. Среди других трикарбонильных нингидрин занимает особое положение благодаря низкой стоимости, доступности и высокой реакци-

онной способности. Наличие 3 последовательных электроноакцепторных карбонильных групп, связанных с бензольным кольцом, делает эту молекулу очень интересной в структурном отношении, вследствие чего растет интерес к её применению в мультикомпонентных реакциях для создания сложно построенных полициклических систем. Некоторые из синтезированных соединений про-

являют высокую биологическую активность и обладают противоопухолевой, противовоспалительной, антибактериальной и противовирусной активностью.

Описано множество реакций нингидрина [2–4], приводящих к получению широкого ряда карбо- и гетероциклических соединений. В данном обзоре основное внимание уделено современным достижениям в области синтеза полигетероциклических соединений на основе мультикомпонентных реакций с участием нингидрина, а также на основе реакций нингидрина с 1,3-дикарбонильными соединениями, фенолами, аминами, енаминами, *N*-гидроксимочевинами, *N,N'*-диалкилмочевинами, *N*-алкокси-*N'*-арилмочевинами, имидазо[1,5-*a*]пиридинами и другими соединениями.

### 1. СИНТЕЗ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ С УЧАСТИЕМ НИНГИДРИНА

Мультикомпонентные реакции являются эффективным инструментом конструирования сложно построенных соединений, в которых нингидрину принадлежит роль привилегированного синтона [5]. Такие реакции могут приводить к образованию конденсированных с инденовым фрагментом гетероциклов, спироинданонсодержащих *N*-гетероциклов, спироинденопиранов, инденохиноксолинов, спироинденохиноксалинсодержащих гетероциклов, пропелланов и ряда других соединений.

Проведено [6] регио- и стереоселективное 1,3-диполярное циклоприсоединение стабилизированных азометинилидов, образованных *in situ* из нингидрина и пролина, происходящее по двой-

ной связи, активируемое нитрогруппой в 3-нитро-2-(трифторметил)- и 3-нитро-2-фенил-2*H*-хроменах **1** при нагревании в EtOH. Эта реакция дает высокие выходы эндоспиро(хромено[3,4-*a*]пирролизидин-11,2'-инден)-1',3'-дионов **2** (схема 1), представляющих интерес для медицинской химии. Образование региоизомерных аддуктов не происходит из-за неблагоприятного диполь-дипольного взаимодействия, возникающего между C=O и NO<sub>2</sub> группами в переходном состоянии.

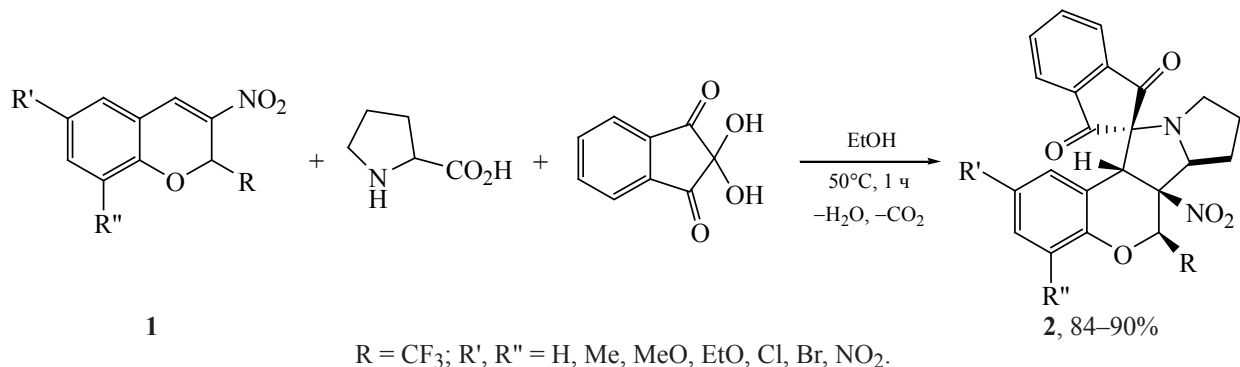
Конденсированные полициклические пирролины являются одним из самых важных классов гетероциклических соединений, являющихся основой многих лекарственных препаратов, например, пеметрекседа, моксифлоксацина и зопиклона, которые проявляют противоопухолевую, антибактериальную или обезболивающую активность [7].

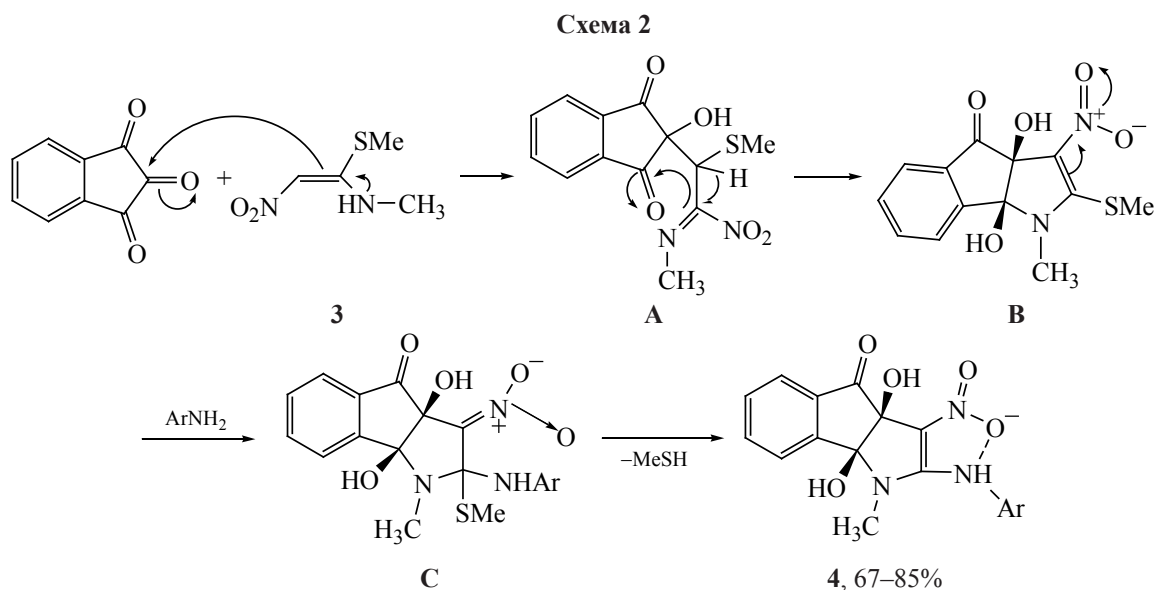
Инданоны проявляют противоопухолевые, антигипертензивные, противоаллергические свойства и др. Полигидроксилированные инденопирролы действуют как мощные ингибиторы гликозидаз, интеркаляторы ДНК и являются эстрогенными средствами [8].

Сообщалось об удобном *one-pot* синтезе новых полизамещенных производных 2-ариламинодигидроксиинденопирролов **4** трехкомпонентной реакцией нингидрина, *N*-метил-1-(метилтио)-2-нитроэтенамина (**3**) и ароматических аминов (схема 2), предложен вероятный механизм реакций, включающий образование интермедиагов А–С [9].

Данный процесс характеризуется мягкими условиями реакции, использованием легкодоступных реагентов, отсутствием катализаторов, корот-

Схема 1





кой продолжительностью реакции и хорошими выходами.

Удалось разработать [10] удобный и эффективный метод синтеза новых индено[1,2-*b*]-фуран-3-карбоксамидов **6** и индено[1,2-*b*]пиррол-3-карбоксамидов **8** из легкодоступных исходных компонентов. Оба *one-pot* процесса выполняются в нейтральных условиях в отсутствие катализаторов и приводят к образованию соответственно индено[1,2-*b*]фурана **6** и индено[1,2-*b*]пиррола **8**. Предложен вероятный механизм реакции (схема 3).

Первая стадия начинается с нуклеофильного присоединения аминогруппы к 4-метиленоксетан-2-ону (**5**) с последующим раскрытием цикла и переносом водорода с образованием оксобутанамида **D**, который находится в равновесии с енолом **E**, атакующем карбонильную группу в нингидрине с образованием интермедиата **F**, который в свою очередь подвергается таутомеризации в соединение **G**, гетероциклизующееся в индено[1,2-*b*]фуран **6**.

Первой стадией синтеза индено[1,2-*b*]пиррол-3-карбоксамидов **8** является нуклеофильное присоединение амина к 4-метиленоксетан-2-ону (**5**) с последующим раскрытием цикла и переносом протона с образованием оксобутанамида **D**. Далее другой первичный амин **7** конденсируется с кетоновым фрагментом с образованием β-ена-

мина **H**, который реагирует с нингидрином с образованием интермедиата **I**, циклизующегося в индено[1,2-*b*]пиррол **8**.

Трехкомпонентная реакция нингидрина, 2-гидрокси-1,4-нафтохинона и гетероароматических аминов в отсутствие растворителя и катализатора при нагревании в течение 10–60 мин при 75°C приводит к получению производных 1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-дионов **9a–j** с выходом 80–87% (схема 4) [11].

Разработан удобный трехкомпонентный синтез индено[1,2-*b*]пиррол-4(1*H*)-онов **10a–g**, основанный на реакции нингидрина с 1,3-дикарбонильными соединениями и первичными аминами в присутствии PPh<sub>3</sub> в MeCN при комнатной температуре (схема 5) [12].

Вероятный механизм образования соединений **10a–g** был предложен на примере пиррола **10a**. Енамин **J**, образующийся из пентан-2,4-диона и метиламина, как нуклеофил атакует нингидрин с образованием интермедиата **K**, который после элиминирования воды превращается в интермедиат **L**. Реакция интермедиата **L** с PPh<sub>3</sub> дает цвиттер-ион **M**, отщепление от которого трифенилфосфиноксида приводит к образованию продукта **14a** (схема 6).

Осуществлена [13] *one-pot* реакция между первичными аминами, 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтенем, нингидрином и барбитуровой кислотой

Схема 3

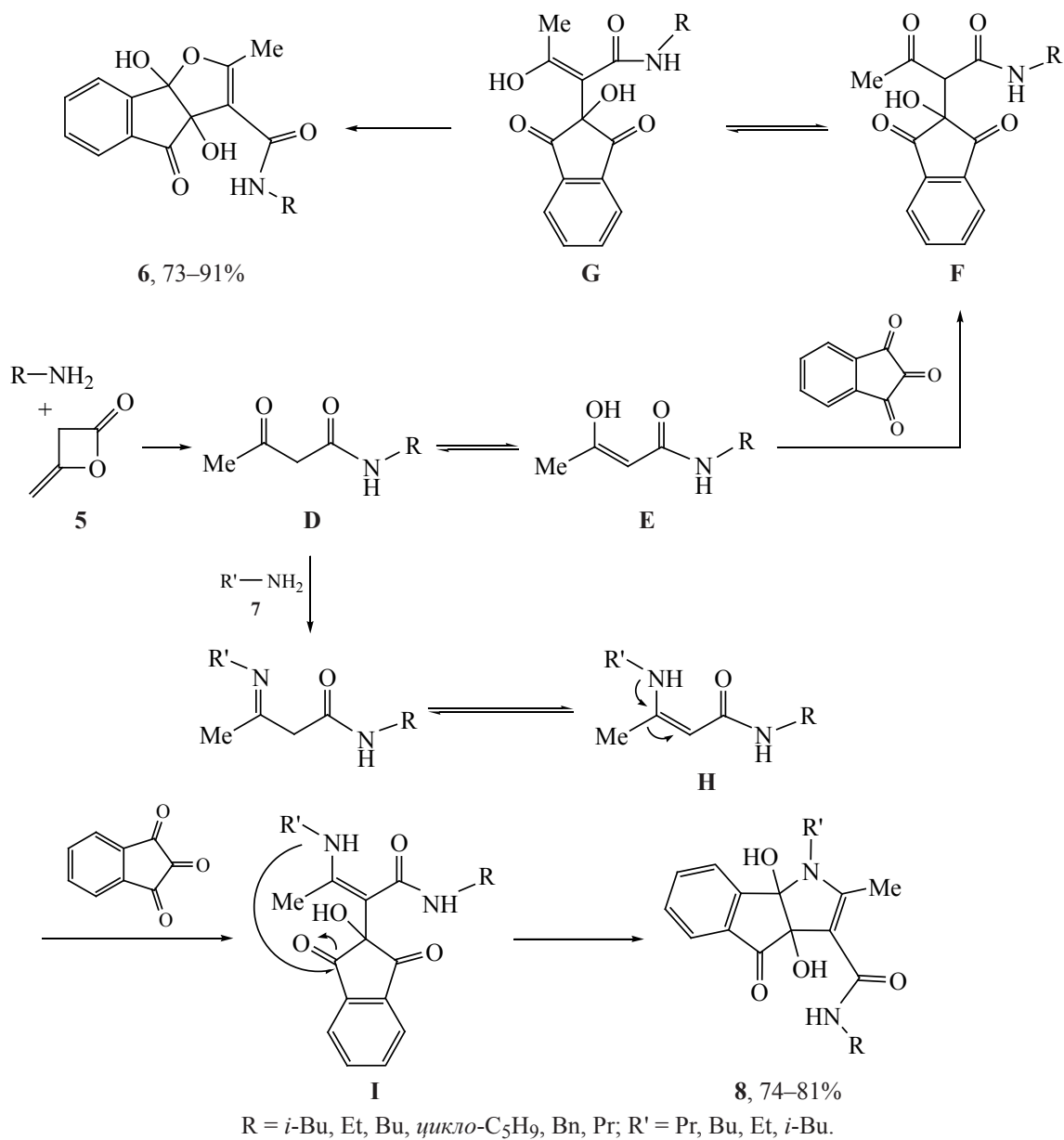


Схема 4

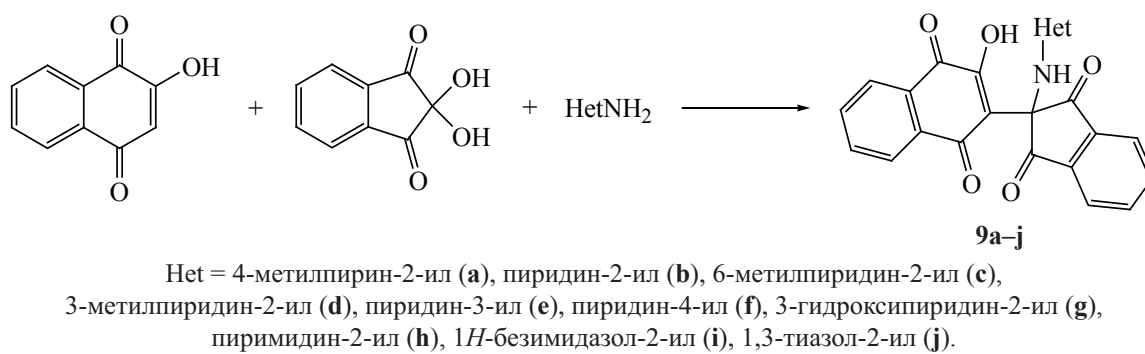
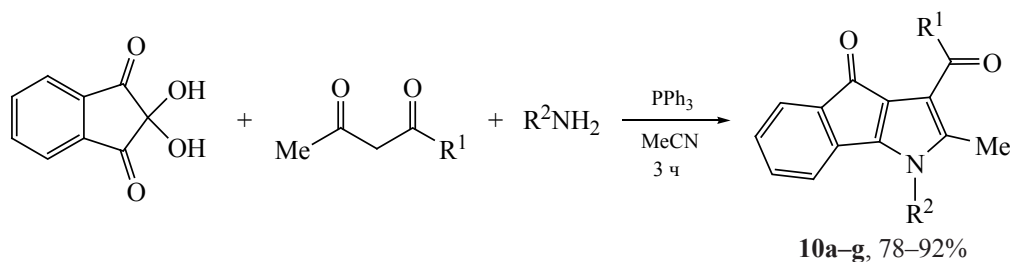


Схема 5



$R^1 = R^2 = \text{Me}$  (**a**);  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Et}$  (**b**);  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$  (**c**);  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$  (**d**);  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$  (**e**);  $R^1 = \text{OEt}$ ,  $R^2 = n\text{-Pr}$  (**f**);  $R^1 = \text{OEt}$ ,  $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (**g**).

в качестве енолизуемого C–H-активированного соединения, которая обеспечивает простой метод получения 5-[2-(алкиламино)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил]-6-гидрокси-пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона (**11**) (схема 7).

Образование продукта **11**, возможно, происходит в соответствии с механизмом, показанным на схеме 8.

Интермедиат **N** может депротонировать кислотный водород барбитуровой кислоты с образова-

нием стабильного енолята и интермедиата **O**, взаимодействие между которыми приводит к интермедиату **P**, а последующее элиминирование  $\text{CH}_3\text{SH}$  приводит к интермедиату **Q**. Соединение **Q** за счет переноса протона при участии амина превращается в промежуточное соединение **R**, а последующее отщепление амина дает интермедиат **S**, который при участии воды вначале превращается в нитроенол **T**, а затем в  $\alpha$ -нитрокетон **U**, гидролизующийся до барбитуровой кислоты и нитрометана. Высвободившийся первичный амин конденсиру-

Схема 6

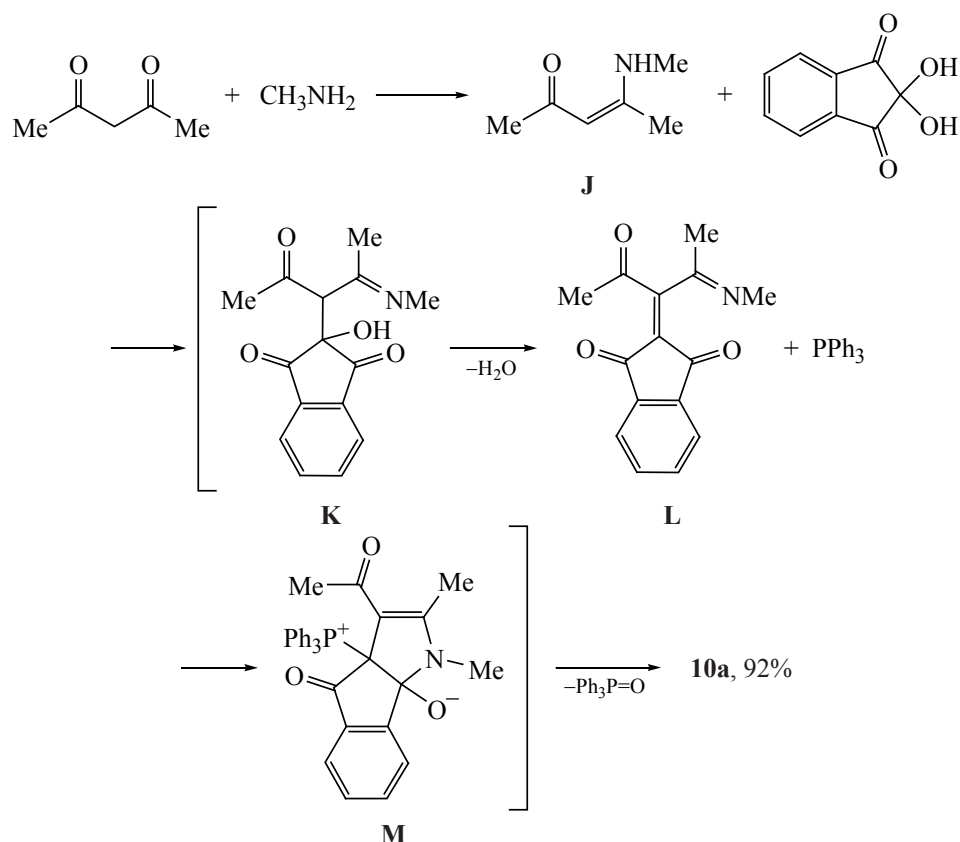
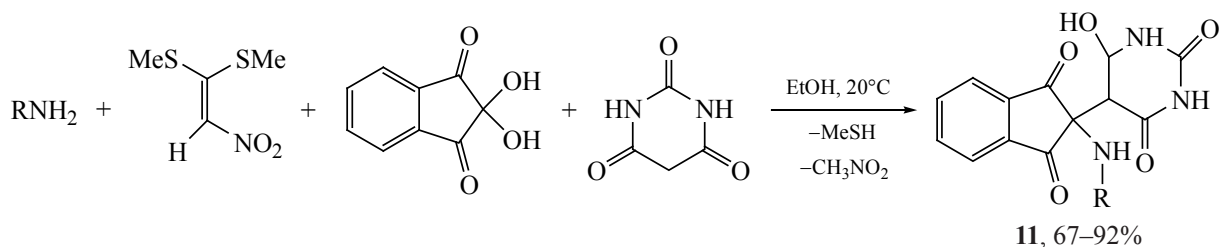


Схема 7



R = Et, Pr, *i*-Pr, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>Me, (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>Me, Bn, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>.

ется с более реакционноспособным центром в положении 2 нингидрина с образованием основания Шиффа **V**. Далее барбитуровая кислота присоединяется к интермедиату **V** с получением целевого соединения **11**.

Новый удобный метод синтеза [14] пентациклических азотсодержащих гетероциклов **12** основан на последовательной реакции *o*-фенилендиамин, арилизоотиоцианата и нингидрина. Синтетическая стратегия, включающая образование *N,N'*-дизамещенного тиоамида **W** в качестве интермедиата, является экологически чистой, простой и позволяет получить продукты с хорошим выходом с использованием дешевых и коммерчески доступных реагентов (схема 9).

Вероятный механизм реакции образования соединения **12a** показан на схеме 10.

Промежуточное соединение **W**, образованное из *o*-фенилендиамин и фенилизотиоцианата, легко реагирует с нингидрином с образованием содержащего 2 нуклеофильных и 2 электрофильных центра интермедиата **X**, который подвергается гетероциклизации с получением продукта **12a** [15]. При R<sup>1</sup> = H, Cl или Me и R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Cl или R<sup>1</sup> = H, Cl и R<sup>2</sup> = Cl; R<sup>3</sup> = Cl образуется только один тиоамид, который является не очень активным и действует региоселективно при реакции с нингидрином с образованием только одного продукта. При R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Cl нуклеофильный и электрофильный центры являются активными, что обуславливает возможность образования 2 тиоамидов и 2 продуктов реакции.

Синтезирован [16] дигидроинденопиррол **13** взаимодействием нингидрина, анилина и диэтилацетилендикарбоксилата в смеси ПЭГ-400–вода (схема 11).

Вероятный механизм включает взаимодействие амина с диэфиром с образованием промежуточного енаминэфира **Y**, который подвергается нуклеофильной атаке карбонильную группу в положении 2 нингидрина с образованием интермедиата **Z**, при дегидратации которого образуется интермедиат **A'**, превращающийся в результате внутримолекулярной циклизации в целевой продукт **13** (схема 12).

Для получения индено[1,2-*b*]индолона **14** был использован композит (C@TiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H-IL1) в присутствии ионной жидкости. Реакцию нингидрина, анилина и димедона в воде осуществляли в присутствии вышеупомянутого катализатора (схема 11) [17]. Этот недавно разработанный катализатор показал высокую активность и стабильность в воде, а также обеспечивал отличный выход продукта. Экологически безопасный метод позволяет легко регенерировать катализатор после 5 циклов работы без значительной потери активности.

Использована простая *one-pot* четырехкомпонентная реакция нингидрина, первичного амина, хлорангидрида и тиоцианата аммония для получения производного инденотиазола **15** в отсутствие растворителя (схема 11) [18]. Предполагаемый механизм этого превращения представлен на схеме 13.

Первоначально реакция тиоцианата аммония и хлорангидрида, вероятно, приводит к образованию алканоилизоотиоцианата **B'**, который подвергается нуклеофильной атаке амином с образованием тиомочевины **C'**. Далее тиомочевина **C'** атакует атом углерода карбонильной группы в положении 2 нингидрина с образованием интермедиата **D'**, который подвергается гетероциклизации в инденотиазол **15**.

Схема 8

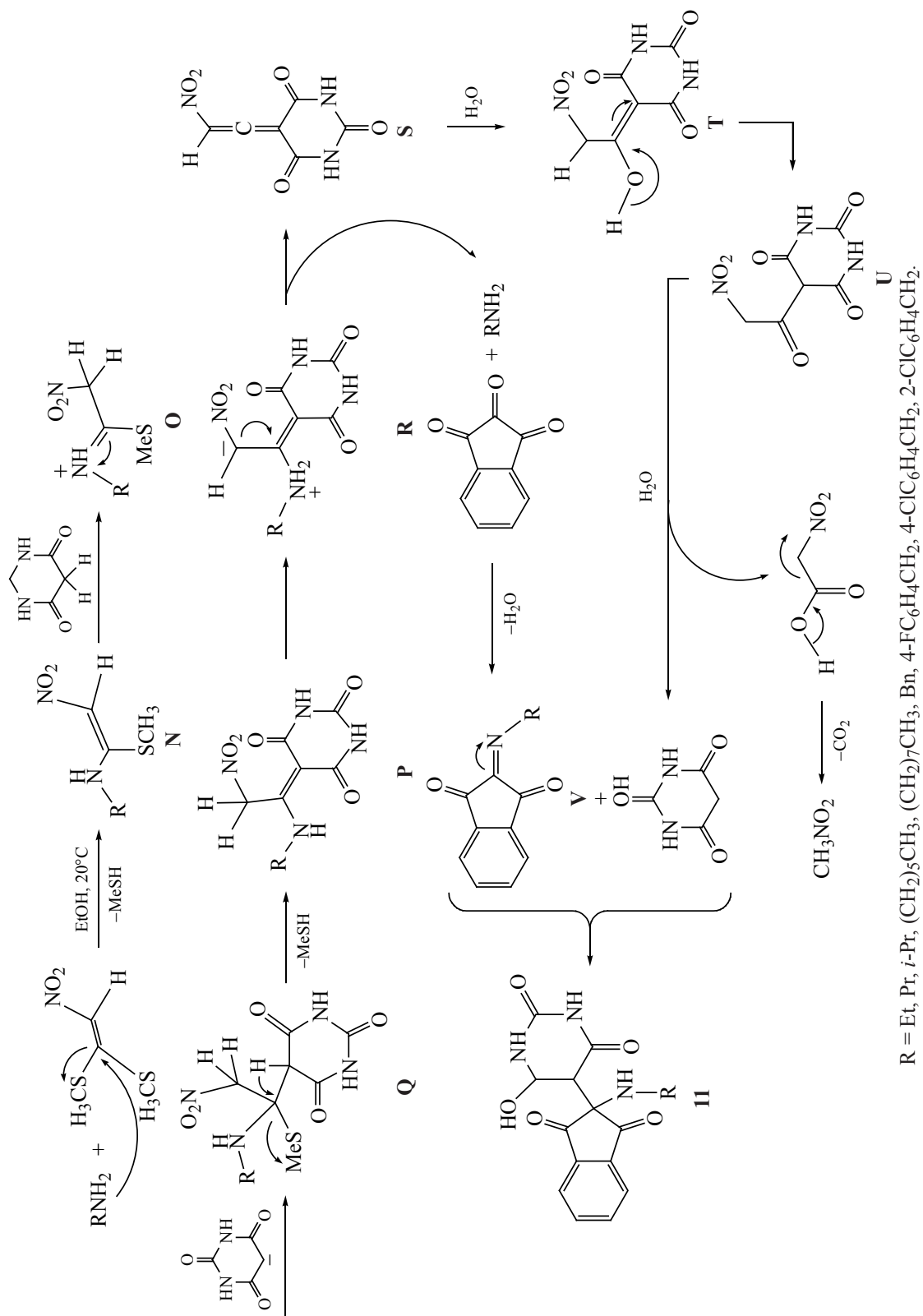
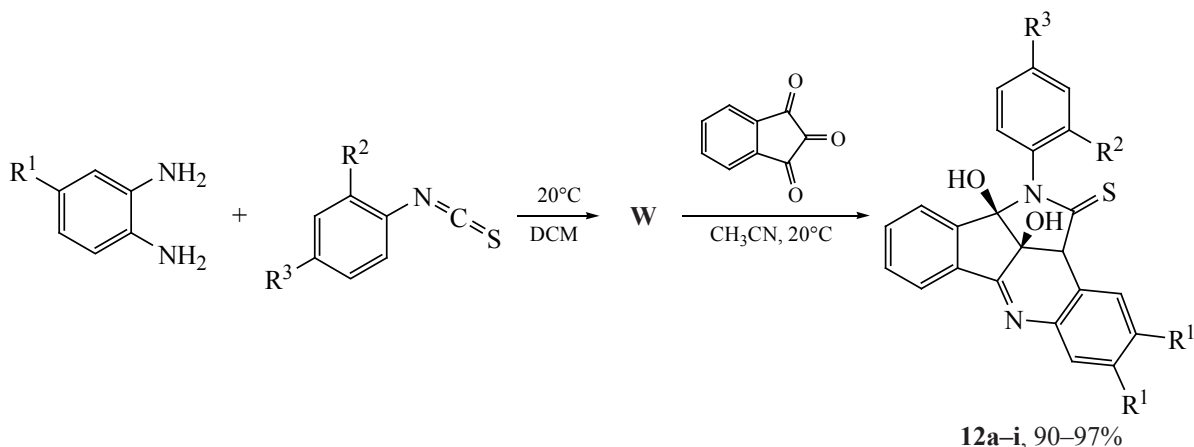


Схема 9



$R^1 = R^2 = R^3 = H$  (**a**);  $R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H$  (**b**);  $R^1 = Me, R^2 = R^3 = H$  (**c**);  $R^1 = R^2 = H, R^3 = Cl$  (**d**);  
 $R^1 = R^3 = Cl, R^2 = H$  (**e**);  $R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = Cl$  (**f**);  $R^1 = H, R^2 = R^3 = Cl$  (**g**);  
 $R^1 = R^2 = R^3 = Cl$  (**h**);  $R^1 = Me, R^2 = R^3 = Cl$  (**i**).

Разработан метод синтеза спироинденопирролидинов **16a–k**, заключающийся во взаимодействии халкона с нитрогеновым фрагментом, нингидрина и саркозина в отсутствие растворителя при микроволновом облучении (схема 14) [19].

Успешно получен спиропирролидиновый скелет с азаиндольным фрагментом **17**, **18** по реак-

ции нингидрина с пролином или саркозином и *N*-алкилетинилазаиндолом в качестве диполярфила (схема 15) [20].

Предложен простой «зеленый» *one-pot* способ получения спиропирролидинового гетероцикла **19** на основе хинолона с помощью последовательной четырехкомпонентной реакции нингидри-

Схема 10

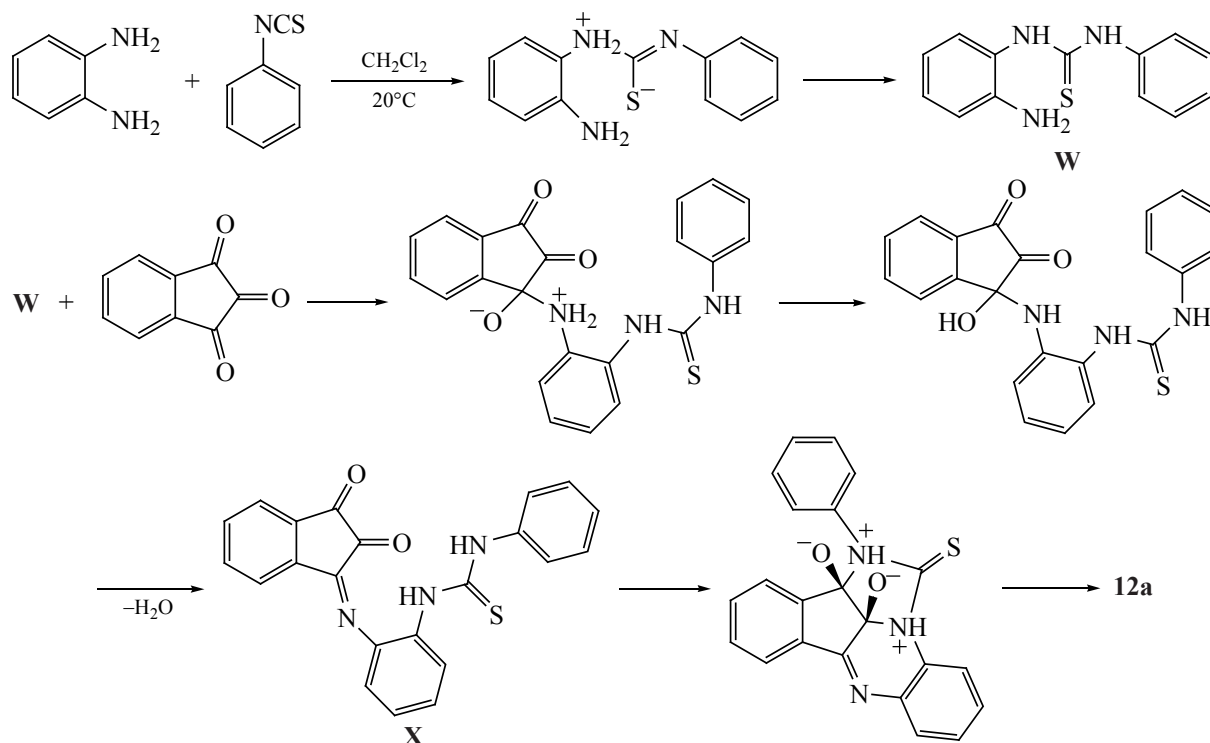
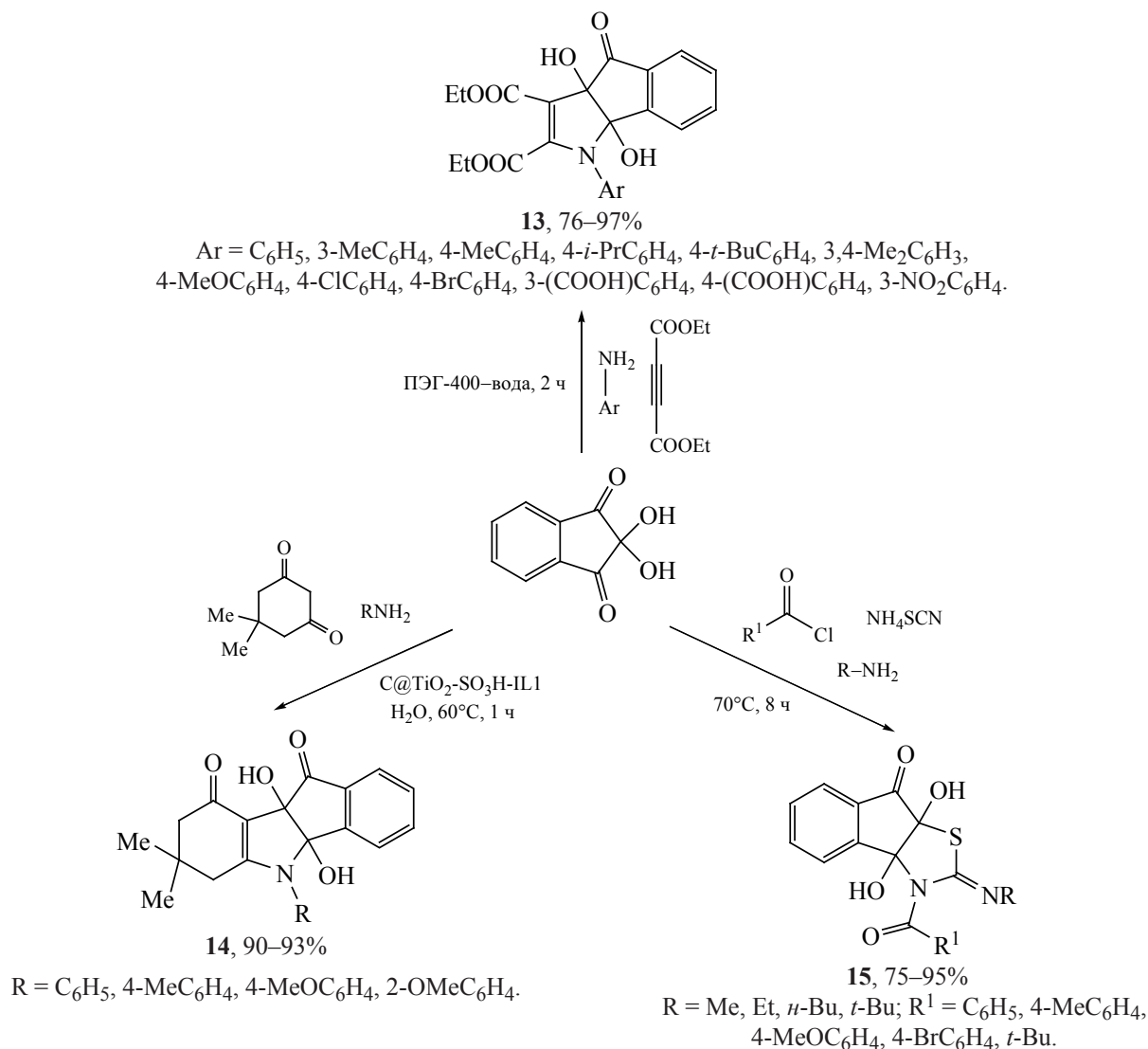




Схема 11



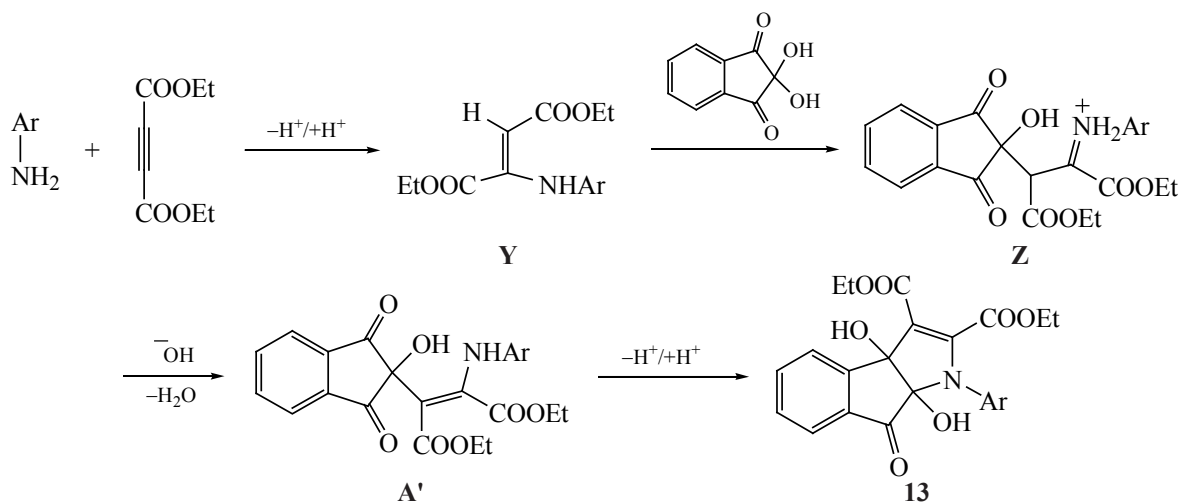
на, L-пролина, 2-хлорхинолин-3-карбальдегида и трифенилфосфанилидена (схема 15) [21].

Использование хромен-3-карбальдегида вместо 2-хлорхинолин-3-карбальдегида давало соответствующий спиропирролизидиновый гетероцикл **20** с хроменным фрагментом (схема 15). Реакция протекает с высокой диастереоселективностью. Предложен вероятный механизм реакции, включающий реакцию Виттига с соответствующими альдегидами, приводящими к образованию халконов, которые далее реагируют в качестве диполярфилов с азометинидами, образуя в результате реакции нингидрина с L-пролином, с получением желаемых продуктов **19**, **20**.

Предложен интересный подход к получению спироинданонпирролидина **21**, конденсированного с нитрокумарином, основанный на трехкомпонентной реакции нингидрина, L-пролина/пипеколиновой кислоты и 2-фенилнитрохромена в качестве диполярфила (схема 16) [22]. Этот простой метод демонстрирует образование циклоаддуктов **21** с отличной регио- и стереоспецифичностью при микроволновом облучении, а также при обычном нагреве.

Спироинданон, конденсированный с пирролизином и циклопропановой системой **22**, содержащий 4 стереоцентра, получен с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к цикло-

Схема 12



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(COOH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(COOH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Схема 13

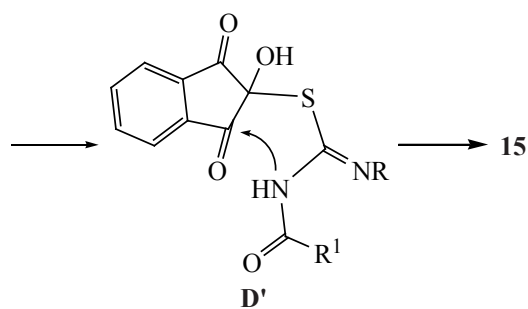
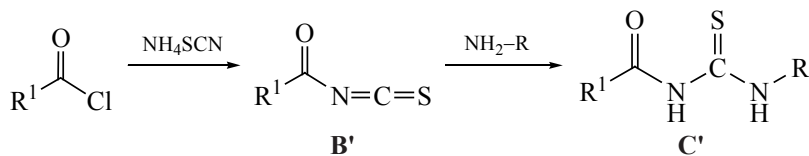
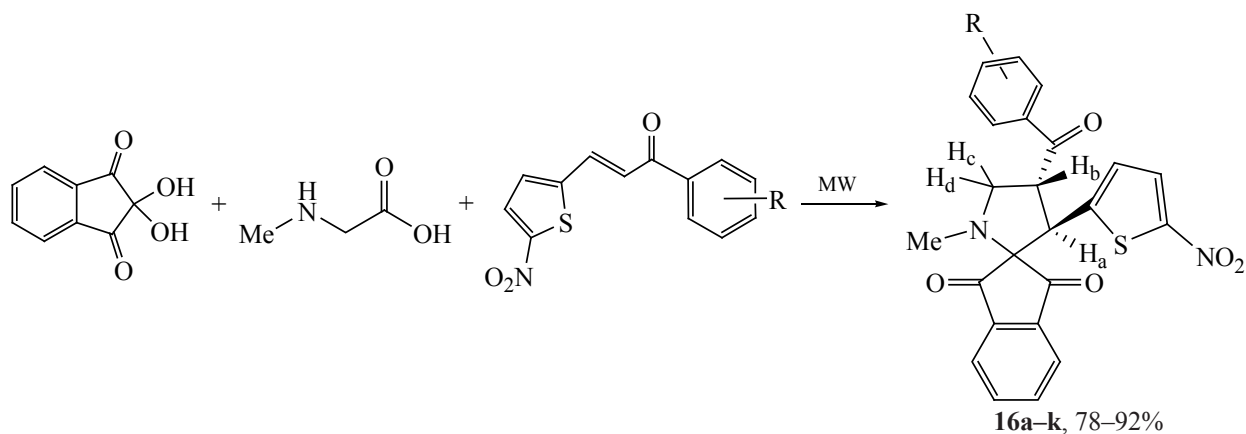


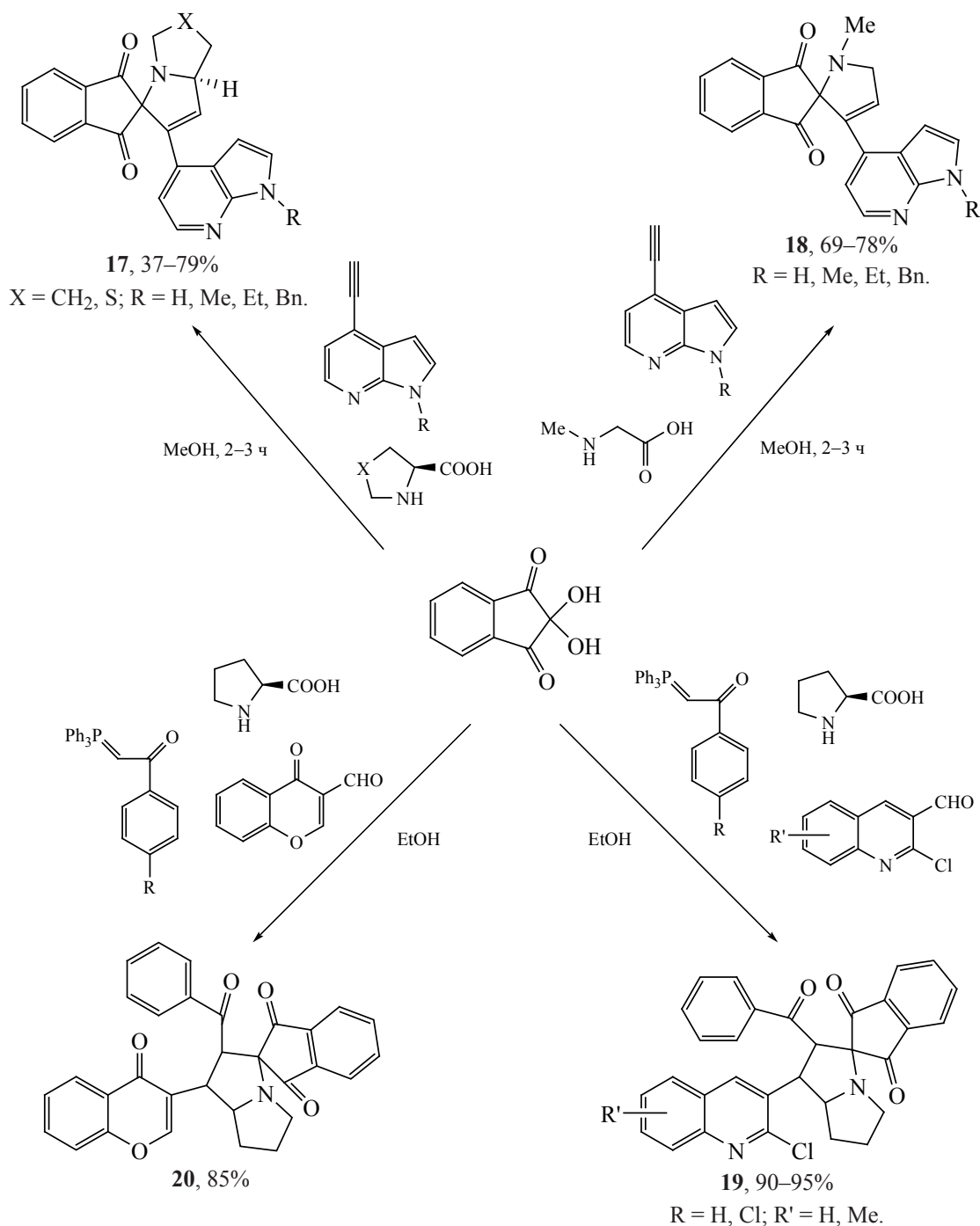
Схема 14



16a-k, 78–92%

R = 4-Me (a), H (b), 4-OH (c), 4-Cl (d), 3-OH (e), 4-Br (f), 4-MeO (g), 4-F (h), 4-NO<sub>2</sub> (i), 3-Br (j), 2-Cl (k).

Схема 15

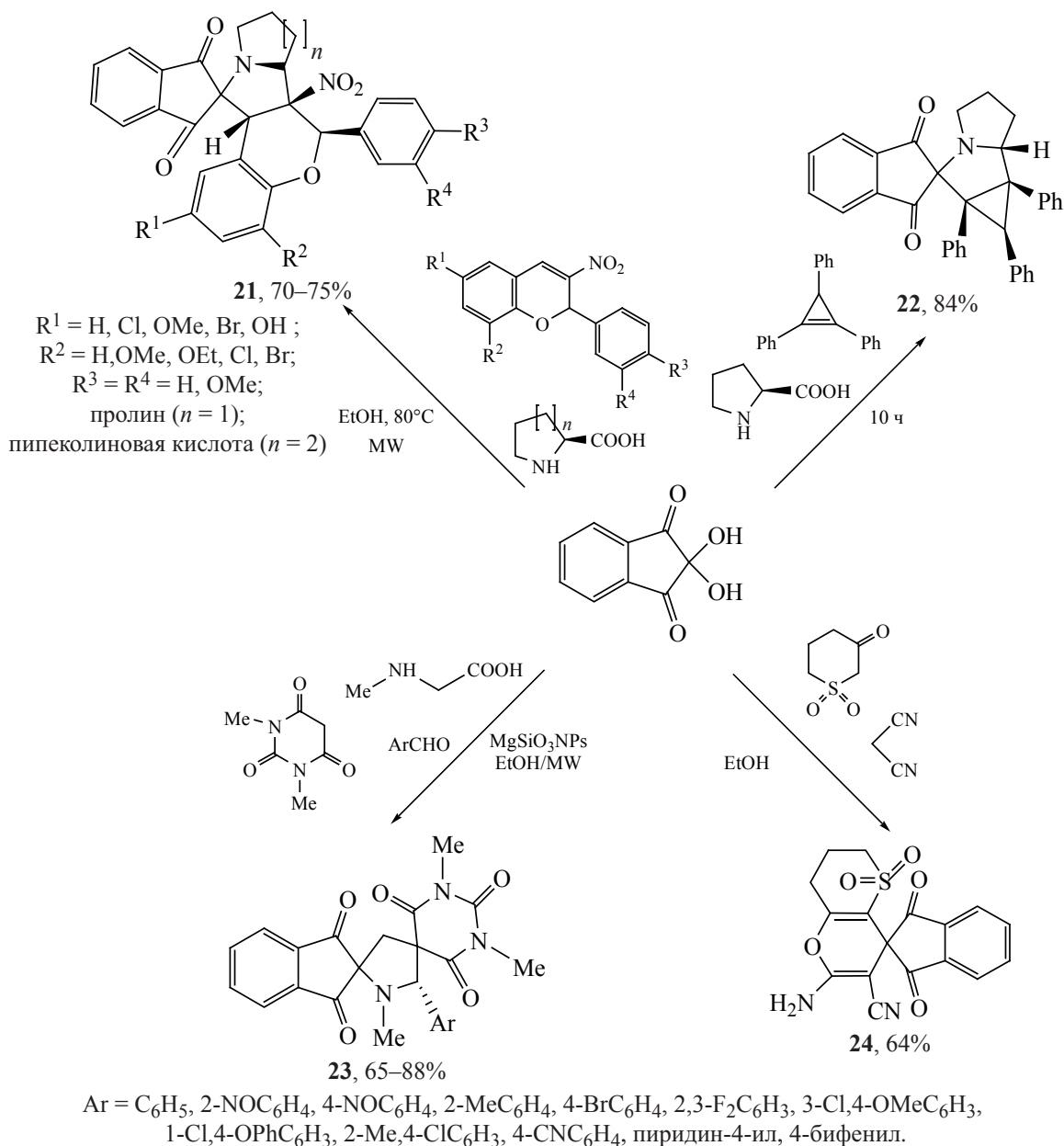


пропенам азометинида, образованного с участием нингидрина и L-пролина (схема 16) [23].

Найдено, что наночастицы силиката магния ( $\text{MgSiO}_3\text{NPs}$ ) эффективно катализируют многокомпонентную реакцию нингидрина, саркозина, *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты и аромати-

ческого альдегида с получением производных диспиропирролидина **23** (схема 16) [24]. Реакция происходит быстро, завершается в течение 1–1.5 ч при микроволновом облучении. Синтезированные соединения **23** проявляют антибактериальную и антипролиферативную активность в отношении протестированных клеточных линий.

Схема 16



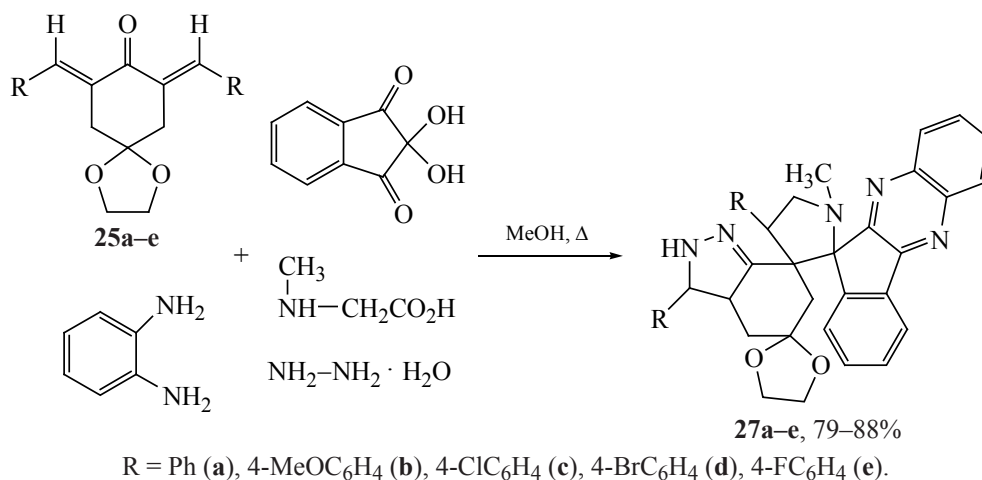
Новое производное спиротиопиранопирана **24** получено по реакции дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-он-1,1-диоксида, нингидрина и малонитрила (схема 16) [25]. Высокая реакционная способность кетосульфона обеспечивала высокую скорость образования продукта реакции **24**.

Синтезированы новые гибридные спироинденохиноксапинпирролидины **27a–e**, соединения **28a–e** получены с помощью пятикомпонентных реакций нингидрина, *o*-фенилендиамина, саркози-

на, гидразингидрата и 1,4-диоксаспиро[4,5]деканов **25a–e** (схема 17) или (3*E*,5*E*)-3,5-диарилиден-1-метилпиперидин-4-онов **26a–e** (схема 18) в качестве диполярофилов [26, 27].

В обоих случаях предложен механизм реакции, включающий образование азометинида, 1,3-диполярное циклоприсоединение по одной экзоциклической двойной связи диполярофилов **25**, **26** и, наконец, циклизацию с участием гидразингидрата, приводящую к спиро соединениям **27**,

Схема 17



28. Азометинилид генерируется из инденохиноксалин-11-она – продукта взаимодействия нингидрина и *o*-фенилендиамин, и саркозина.

Предложен региоселективный «зеленый» подход к получению новых инденохиноксалиновых соединений, содержащих пирролопиримидиновые каркасы **29** (схема 19) [28]. Вероятный механизм реакции включает образование инденохиноксалина **E'** из нингидрина и *o*-фенилендиамин, который далее реагирует с 1-арил-2-(1,1,1-трифенил- $\lambda^5$ -фосфаниден)этан-1-оном с получением производных (*E*)-инденохиноксалинарилэтанона **F'**. Интермедиат **F'** реагирует далее с диамином и 1,1-бис(метилтио)-2-нитрометилоном при ультразвуковом облучении с образованием конечного соединения **29**, находящегося в равновесии с соединением **29'**.

Синтезированы спироинденохиноксалинпирролизины **30** реакцией нингидрина, замещенного *o*-фенилендиамин, пролина и различных хинолинзамещенных халконов в качестве диполярофилов (схема 20) [29].

Позже получены производные пирролотиазола **31** с использованием тиазолидин-2-карбоновой кислоты вместо пролина (схема 20). Полученные соединения были протестированы на антиоксидантную активность *in vitro* и цитотоксическую активность *in vivo* в отношении линии клеток рака молочной железы MCF-7 и клеточной линии аденокарциномы A-549 [30].

Новые спироинденохиноксалиновые пирролидины/пирролизидины с индольным фрагментом **32**, **33** были синтезированы 5-компонентной реакцией с использованием нингидрина, *o*-фенилен-

Схема 18

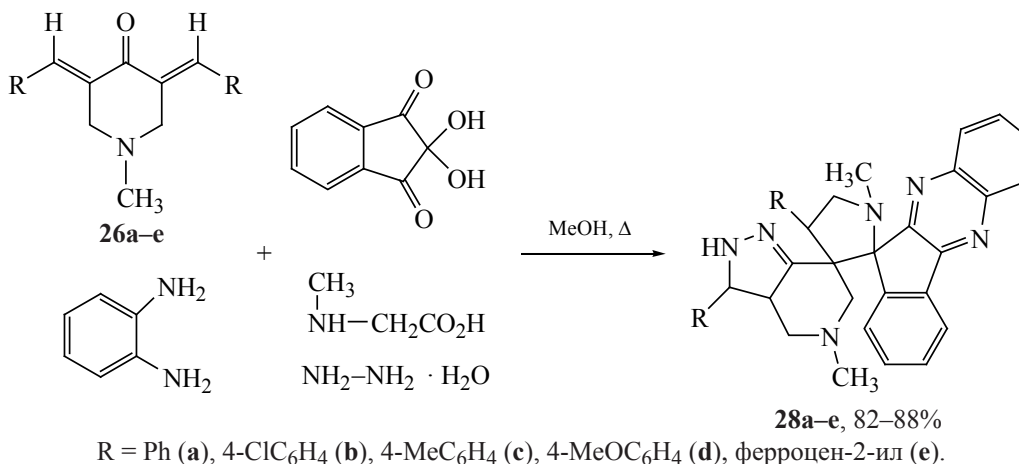


Схема 19

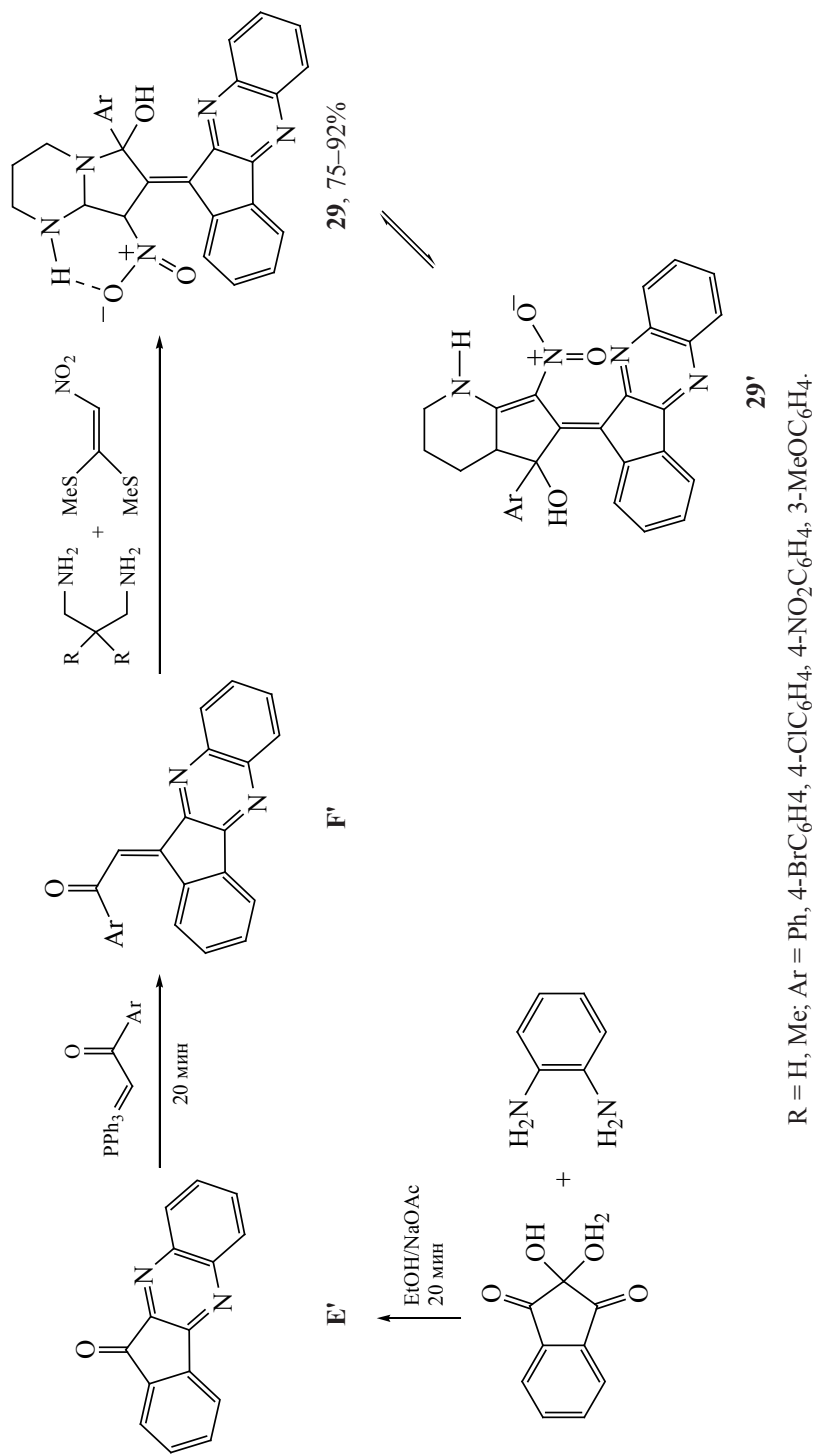
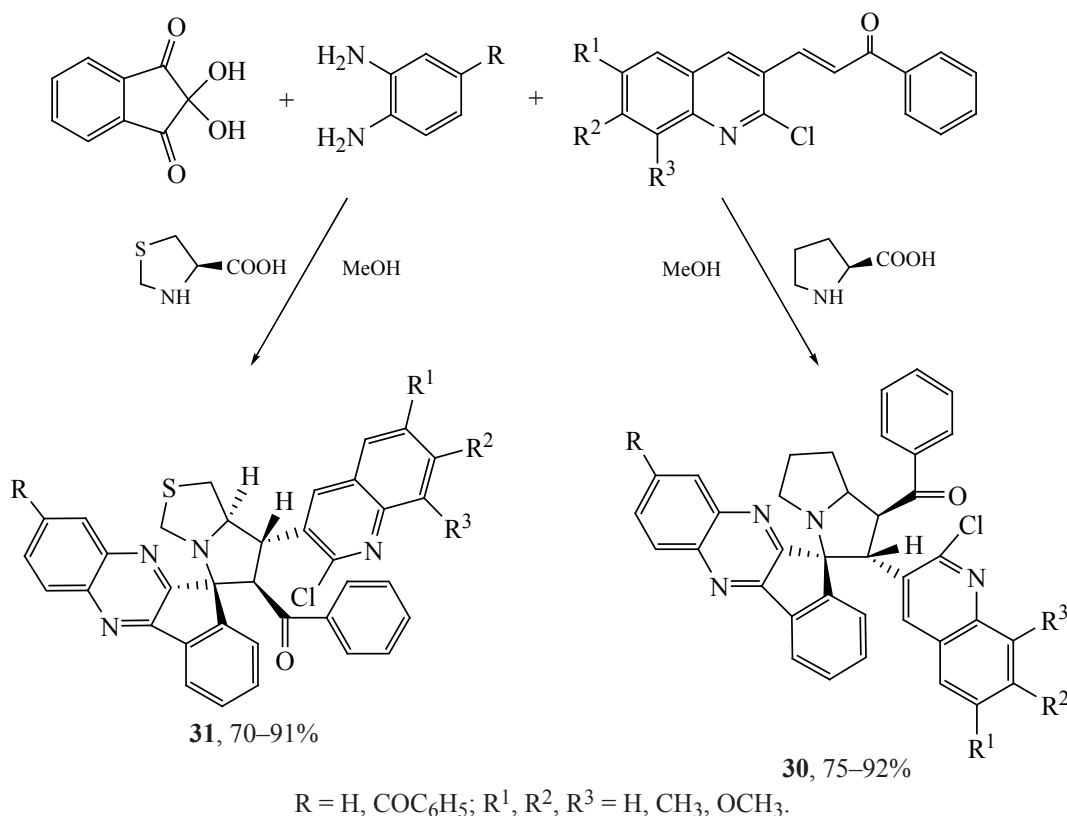


Схема 20



диамин, аминокислот, 3-цианоацетилиндролов и арилальдегидов в EtOH (схема 21) [31].

Продукт реакции Кнёвенагеля, образованный из 3-цианоацетилиндролов и арилальдегидов, выступил в этом превращении в качестве дипольрофила (схема 21). Примечательно, что использование в этой реакции первичных аминокислот, таких как глицин или фенилаланин, не дало целевого продукта.

Разработан удобный 4-компонентный подход к изоксазол-связанным спироинденохиноксалиновым пирролизинам **34** с участием нингидрина, замещенного *o*-фенилендиамина, *L*-пролина/тио-пролина и 3-метил-4-нитро-5-стирилизоксазолов в MeOH (схема 22) [32]. Предложенная методика характеризуется простотой, отсутствием катализатора, высокой региоселективностью и малой продолжительностью реакции.

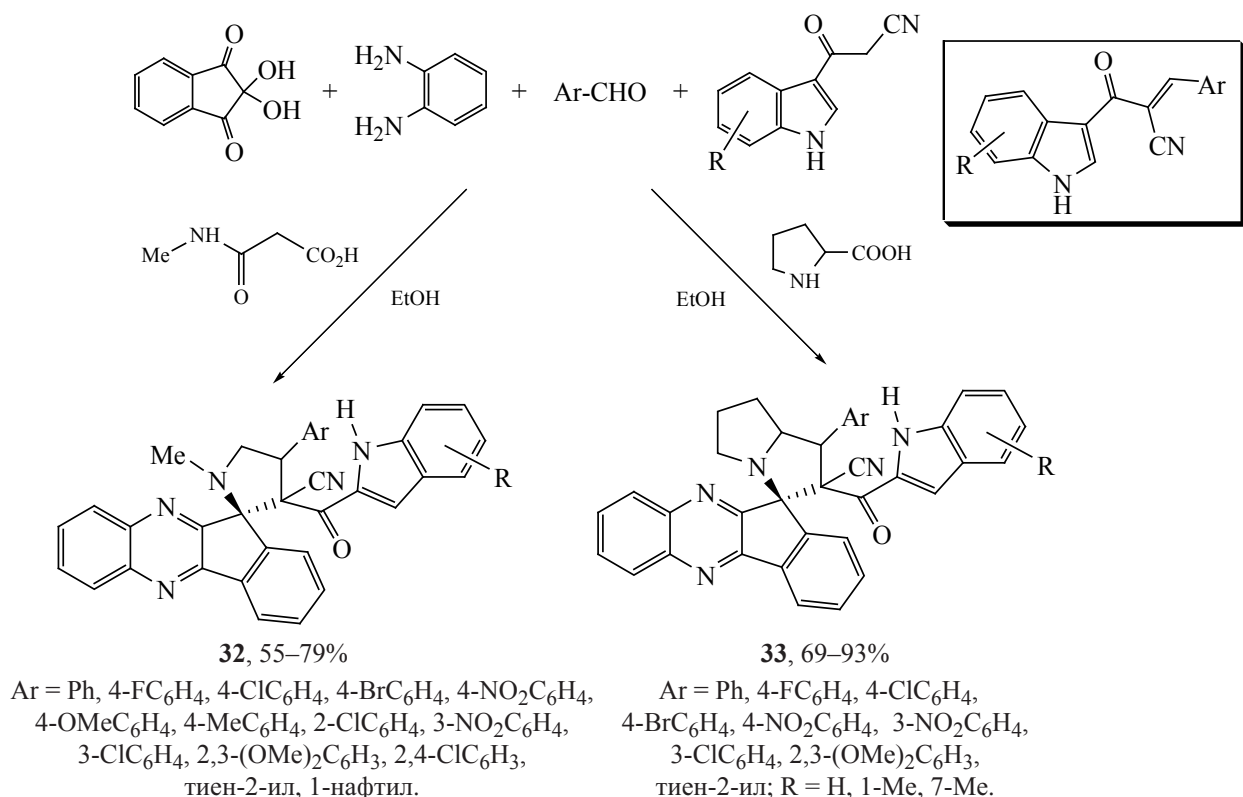
Удалось получить соединения с изоксазольным фрагментом в боковой цепи **35** посредством 4-компонентной реакции, протекающей с высокой регио- и диастереоселективностью [33]. Бензиламин,

нингидрин, *o*-фенилендиамин и производные изоксазола вступали в реакцию [3+2]-циклоприсоединения. Показано, что природа заместителей и их положение в ароматических кольцах изоксазола (дипольрофила), бензиламинов и *o*-фенилендиамина влияют на диастереоселективность реакции (схема 22).

Описан синтез новых диспиропирролидиновых гетероциклических гибридов **36** с использованием ионной жидкости [bmim]Br [34]. Вероятный механизм реакции включает образование *in situ* азометинида из инденохиноксалинона и *L*-триптофана, реакцию 1,3-дипольного циклоприсоединения к бис-арилиденпиперидону, протекающую региоселективно с образованием гибридного гетероцикла **36** (схема 22). Полученные соединения протестированы на биологическую активность, выявлена ингибирующая активность в отношении холинэстеразы (активность AChE и BChE).

Подробно рассмотрены современные достижения в синтезе спироиндено[1,2-*b*]хиноксалинов [35].

Схема 21



Предложен 4-компонентный подход к получению дигидроиндолизино[8,7-*b*]индолов **37**, включающих нингидрин, замещенный триптамин, эфир ацетиленовой кислоты и различные алифатические спирты (схема 22) [36]. Превращение, вероятно, протекает через реакции Пикте–Шпенглера, Михаэля и нуклеофильное присоединение, приводящее к образованию C–C и C–N связей в среде MeCN. Примечательно, что гетероцикл формируется в результате двойной тандемной циклизации в присутствии катализатора CF<sub>3</sub>COOH.

Изучена трехкомпонентная диастереоселективная реакция нингидрина, анилинов и ацетиленовых эфиров с образованием *N*-арилзамещенных дигидроизохинолин-2-(1*H*)-онов **38** в MeOH (схема 23) [37].

Первоначально реакция амина и эфиров ацетиленовой кислоты дает промежуточное соединение **G'**, которое затем реагирует с нингидрином с образованием интермедиата **H'**. Внутримолекулярная циклизация интермедиата **H'** дает промежуточное соединение **I'**, которое затем претерпевает пинаколиновую перегруппировку с об-

разованием интермедиата **J'**. Наконец, метанолиз (внутримолекулярная циклизация соединения **J'**) дает желаемый продукт **38** с превосходной диастереоселективностью. В этой реакции происходит внедрение азота с образованием изохинолинового каркаса. Стереохимия продукта подтверждена методом PCA (CCDC 1588852) [37].

Разработан удобный тандемный *one-pot* подход к получению производных пиридо[1,2-*b*]изохинолина **39** с использованием легкодоступных нингидрина, пролина и алкинов (схема 24) [38].

Этот подход включает реакцию [3+2]-циклоприсоединения между алкинами и 1,3-диполом, образованным *in situ* из нингидрина и пролина. Важно отметить, что 2 новые связи C–N, 3 связи C–C и 3 новых кольца образуются в одну стадию.

Предложен синтез 3,3-дизамещенного изохроман-1,4-диона **40** с участием нингидрина, вторичного амина и *N*-метил-*C*-фенилнитрона (схема 25) [39].

Фактически нитрон действует как донор атома кислорода, давая целевой продукт **40** и имин в качестве



Схема 22

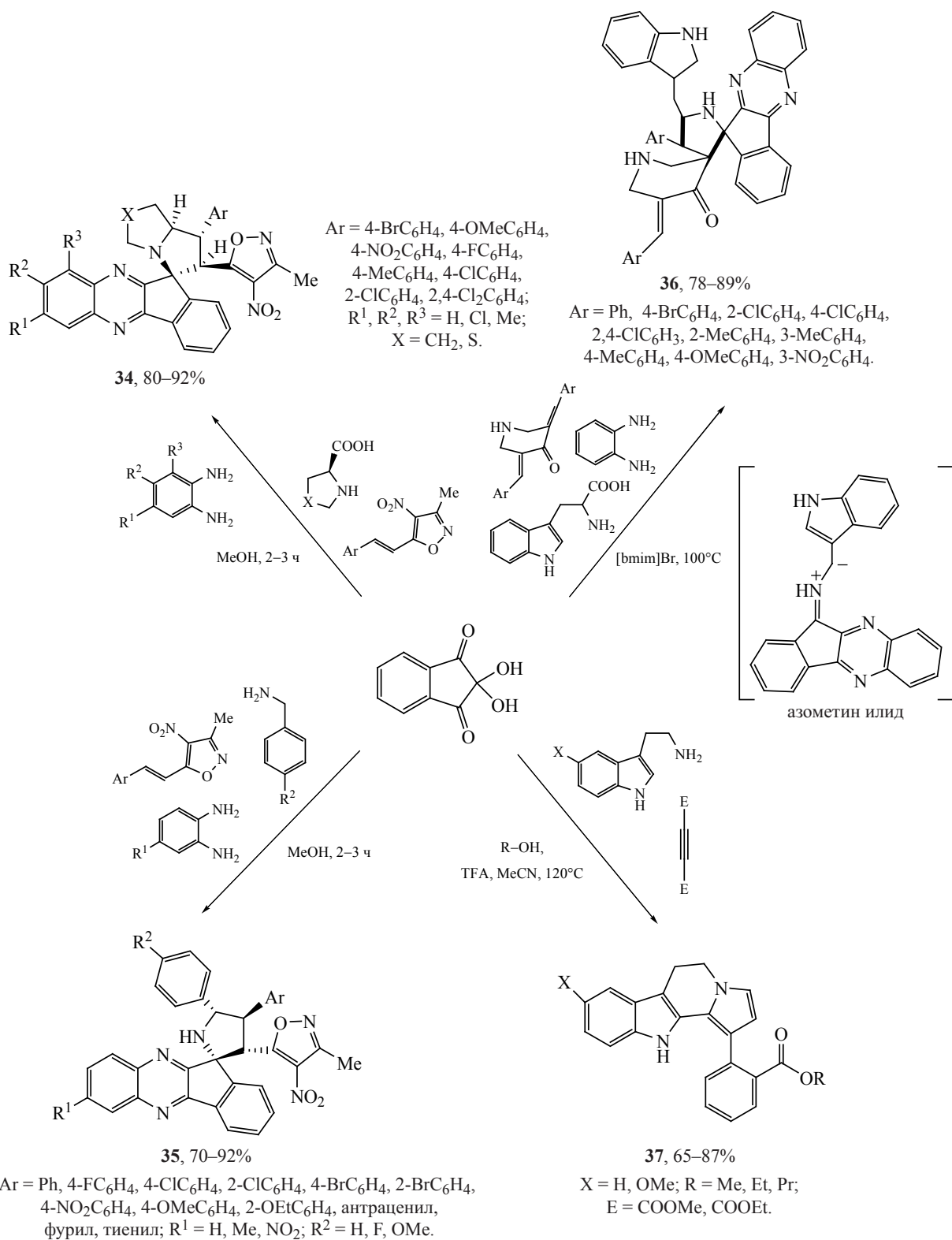
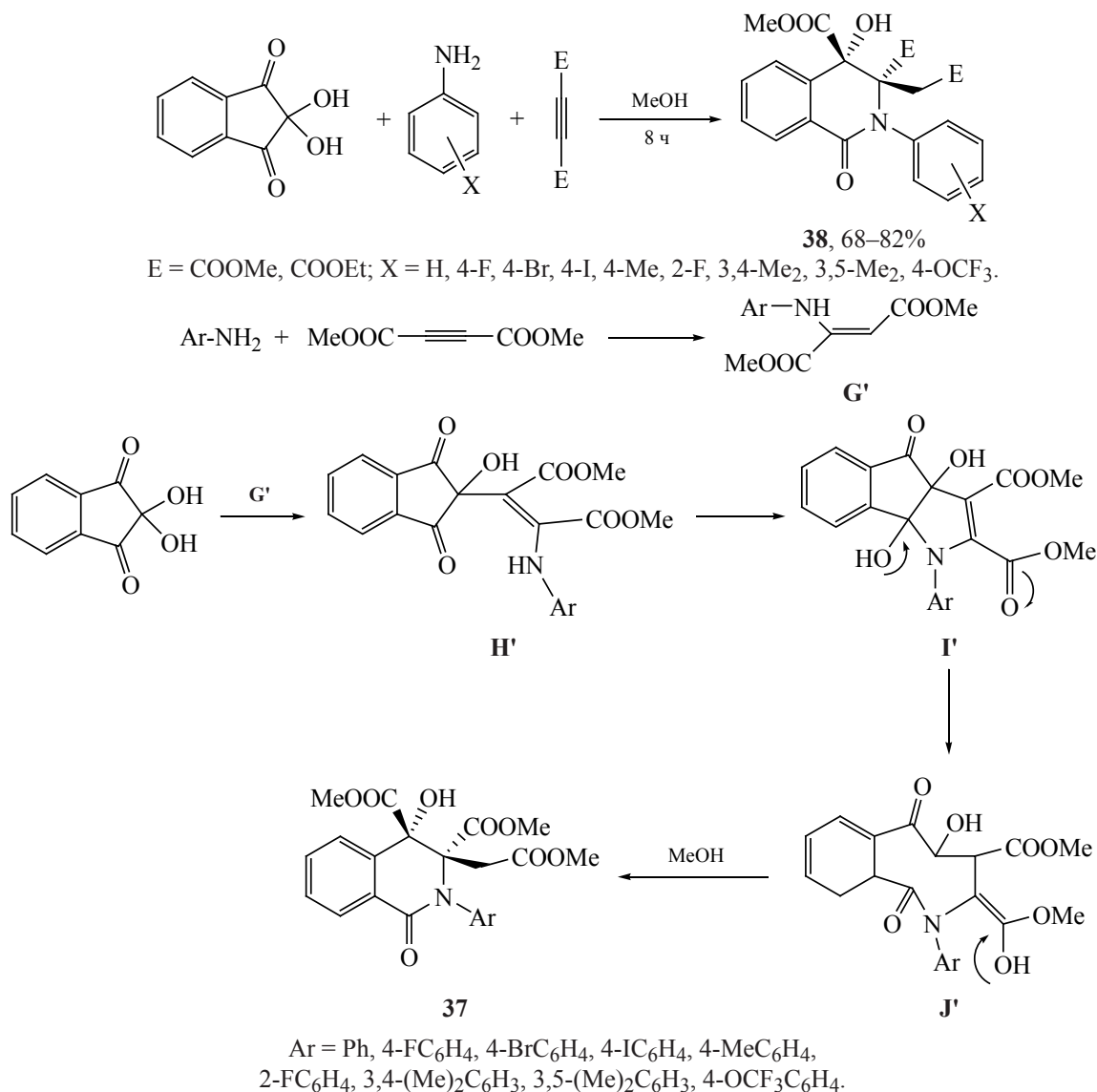


Схема 23



честве побочного продукта. Интересно, что большинство производных изохроман-1,4-диона **40** в растворе проявляли флуоресценцию с высокими квантовыми выходами.

## 2. СИНТЕЗ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ НИНГИДРИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ АЛИФАТИЧЕСКИХ, АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ, АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

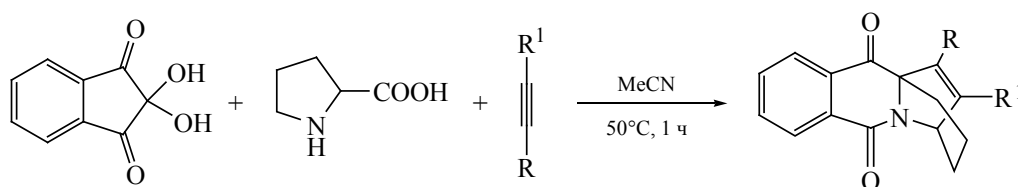
Известно, что взаимодействие при комнатной температуре нингидрина с этилацетоацетатом в воде приводит к образованию этилиндено[1,2-*b*]-

фуран-3-карбоксилата (**41**) с почти количественным выходом [40]. В продолжение этих исследований разработан «зеленый» синтез 4-метил-1,2,5,6-тетраазафлуорантен-3(2*H*)-она (**42**) конденсацией соединения **41** с гидразин-гидратом в воде (схема 26) [41].

При действии на соединение **42** реагента Лоуссона получен тетраазафлуорантен-3-тион (**43**). Алкилированием соединений **42**, **43** по атому азота или серы получены соответствующие алкилированные производные **44**, **45** (схема 27).

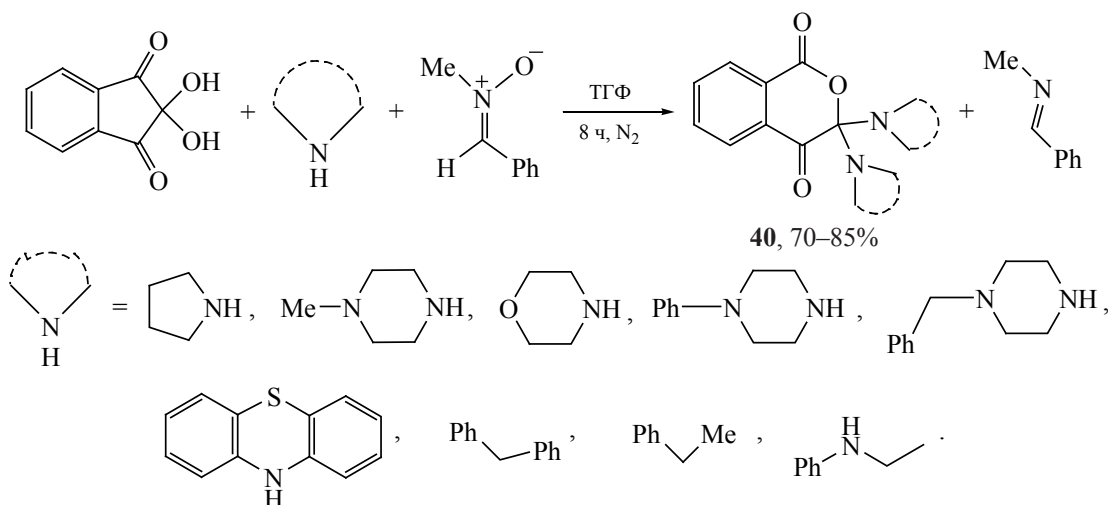
Циклические гемикетали **46**, полученные взаимодействием фенолов с нингидрином, представ-  
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 1 2023

Схема 24


**39**, 67–90%

R = Ph, 3-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CFC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, тиен-2-ил, тиен-3-ил, SiMe<sub>3</sub>;  
R<sup>1</sup> = H, COOMe, COOEt.

Схема 25

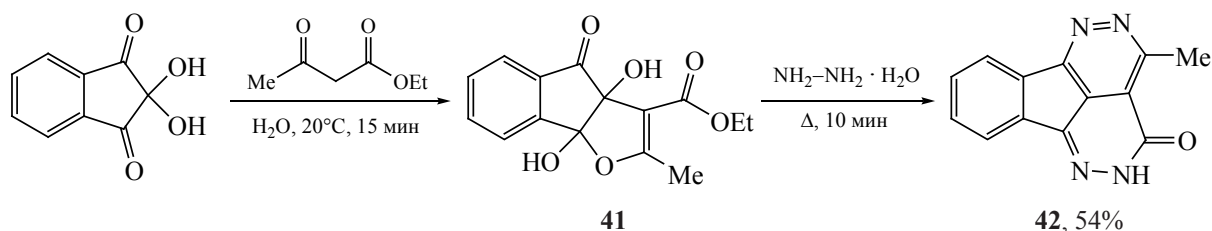

**40**, 70–85%

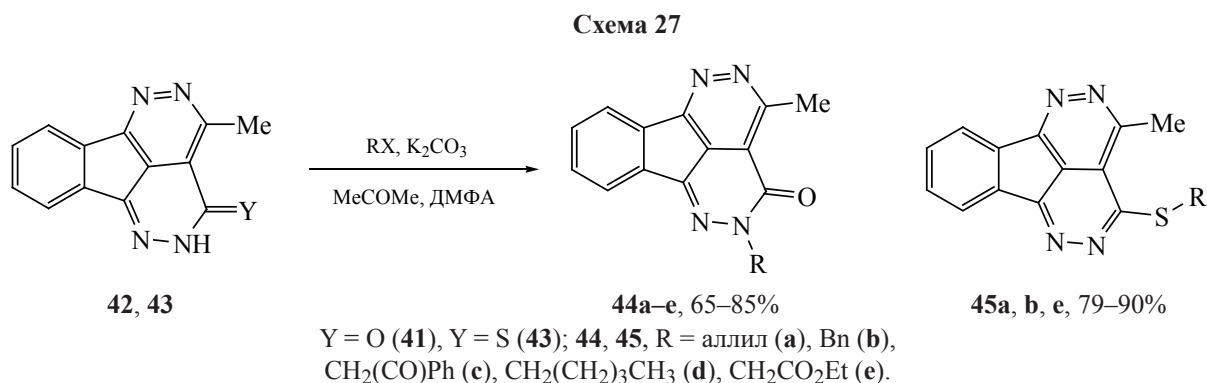
ляют значительный интерес для конструирования различных гетероциклических скаффолдов, включая производные спиروبензофураноизобензофурана (**47**) [42], бензодиазониона (**48a**) [43], 2,5-бензодиазонион-1(2*H*)она (**48b**) [44], фталимида (**49**) [45, 46], хиноксалина (**50**) [47], пиридазина [48], изоиндола (**51**) [49, 50] и пропеллана (**52**) [51, 52]. Взаимодействием изоиндола **51** с моноброммалонитрилом в ДМФА в присутствии карбоната калия и с малонитрилом в этаноле в присутствии Et<sub>3</sub>N получены производные **53** и спиросоединения **54** (схема 28) [49].

Среди пропелланов найдены антибиотики [53, 54], а также препараты для терапии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [54].

Процесс образования пропелланов, вероятно, начинается с образования 1,3-диполярного соединения **K'** (из PPh<sub>3</sub> и ацетиленового соединения) с последующим его протонированием, приводящем к катиону винилфосфония **L'**. Нуклеофильная атака сопряженного основания **M'** на **L'** приводит к образованию интермедиата **N'**. Пропеллановый каркас **52** образовывался в результате внутримолеку-

Схема 26


**41**
**42**, 54%



лярной 6-эндо-триг-циклизации. Примечательно, что в этой реакции был получен только один стереоизомер, однако не удалось определить точную геометрию (*E* или *Z*) сложноэфирных групп в конечных соединениях **52** (схема 29).

Описана [54] циклоконденсация с участием нингидрина и пиримидин-4-тиола (**55**) в водном растворе карбоната натрия с получением тиенопиримидина **56**, вероятно, образующегося из интермедиата **O'**, схема 30).

Реакция протекает в результате дегидратации с последующим присоединением меркаптогруппы по карбонильной группе, что приводит к циклизации с образованием тиено[2,3-*d*]пиримидина **56** с выходом 65%.

Синтез полициклических органических молекул с конденсированными гетероциклами имеет большое значение благодаря их структурному сходству с природными соединениями [1, 2]. 4b,9b-Дигидрокси-4b,5,6,7,8,9b-гексагидроиндено[1,2-*b*]индол-9,10-дионы **57** представляют собой класс гетероциклических молекул с конденсированной полициклической структурой индено[1,2-*b*]индола, которые, как известно, обладают различными видами биологической активности [55, 56]. Поэтому синтезу таких конденсированных гетероциклических соединений в последние годы уделяется значительное внимание.

В настоящее время синтез соединения **57** осуществляется преимущественно реакцией нингидрина с аминоксидными 1,3-дикарбонильными соединениями [57], алкилпропиолатов [58], диалкилацетилендикарбоксилатов [59] или 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтановыми соединениями [60]. Поскольку общей особенностью всех этих методов

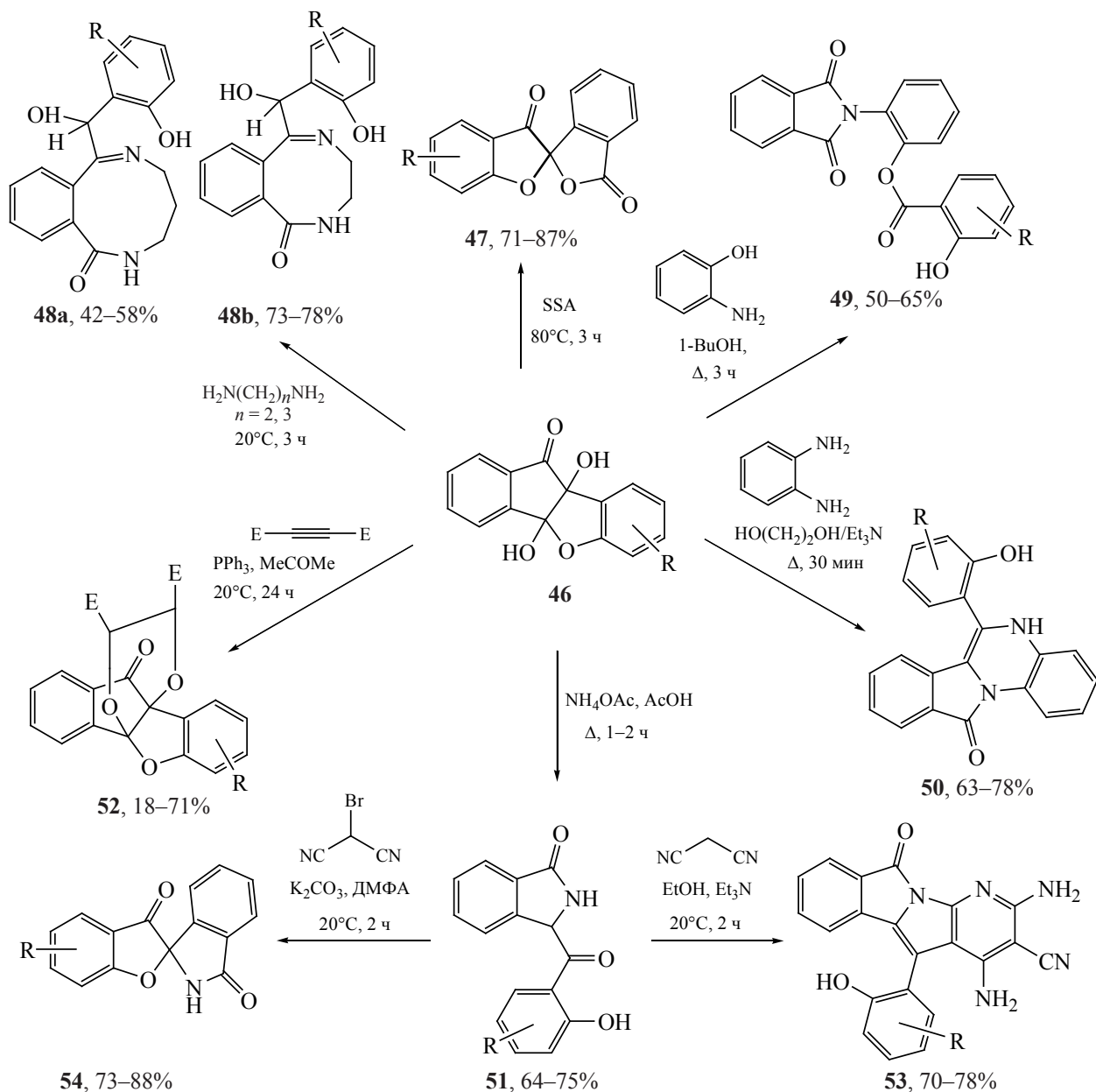
является получение *in situ* промежуточного енаминона (или енаминоэфира), енаминоны применяют в качестве компонентов реакции с нингидрином [55]. Осуществлен [61, 62] синтез продуктов **57** с использованием молочной кислоты в качестве катализатора.

Соединение **57a** получено в присутствии каталитического количества  $\text{AcOH}$  с выходом 41%, а в присутствии каталитического количества молочной кислоты выход увеличился до 46%. Опытным путем [61] было установлено необходимое количество молочной кислоты для достижения максимального выхода продукта 87%. В последующем молочную кислоту использовали в качестве катализатора для синтеза множества других продуктов с конденсированными кольцами **57b-j** (схема 31).

Синтезированы [63] новые производные спириозобензофурана **58**, **59** с хорошими выходами последовательной конденсацией/реакцией окисления нингидрина 4-амино-1,2-нафтохинонами или 2-амино-1,4-нафтохинонами (схема 32). Все реакции были выполнены *one pot* в 2 стадии. Стадию конденсации проводили в уксусной кислоте при 70–100°C, а стадию окисления проводили в присутствии  $\text{H}_5\text{IO}_6$  при комнатной температуре.

Основываясь на химии нингидрина как циклического поликетона и потенциальной 1,3-бину-клекфильной природе енаминонов, таких как 4-(алкил/ариламино)нафталин-1,2-дионы, можно ожидать образования 6b,11b-дигидроксибензо[*g*]индено[1,2-*b*]индола **P'** в результате реакции конденсации нингидрина с енаминонами. Для доказательства этого промежуточные диолы **P'** были выделены для продуктов **58b** и **59e**. Впоследствии окислительное расщепление соединения **P'** с использованием периодной кислоты привело

Схема 28



**47**, R = 2-Me, 4-Me, 4-F, 2-Cl, 4-Cl, 2,4-Cl<sub>2</sub>, 4-Cl, 3-Me, 4-Br, 4-OMe, 4-Ph, 4-*i*-Pr, 2,3-бензо-, 4,5-бензо-;  
**48a**, R = H, 3-Me, 5-Me, 3-OMe, 5-OMe, 3-Cl, 5-Cl, 5-Br; **48b**, R = 3-NHCO<sub>2</sub>Me, 4-NHCO<sub>2</sub>Me, 5-NHCO<sub>2</sub>Me,  
 3,5-(*t*-Bu)<sub>2</sub>, 1-Ad, 5-Me; **49**, R = 2-OMe, 4-OMe, 2-Me, H, 2-Cl, 4-Cl, 4-Br; **50**, R = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me,  
 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 2-Cl, 4-Cl, 4-Br; **51**, **53**, **54**, R = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 4-F, 2-Cl, 4-Cl, 4-Br, 4-Cl, 3-Me,  
 2,4-Cl<sub>2</sub>, 2-Ph, 4-OMe, 4-CO<sub>2</sub>Me, 2,3-бензо-, 4,5-бензо-; **52**, R = H, 2,3-бензо-,  
 4-*t*-Bu, 3-OH, E = CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>Me.

к образованию бензо[*f*]нафто[1,2-*b*]азоцинов **Q'** (схема 33).

Из-за относительно сильного притяжения между атомом азота и карбонильной группой в положении C<sup>8</sup>, которое вносит большой положительный

заряд на атом N, соединения бензо[*f*]нафто[1,2-*b*]азоцины **Q'** склонны к гидролизу с образованием соответствующих 2-(2-бензо[*g*]индолил)-бензойных кислот **S'**. Продукты **58a-j** образуются в результате реакции циклизации промежуточных

Схема 29

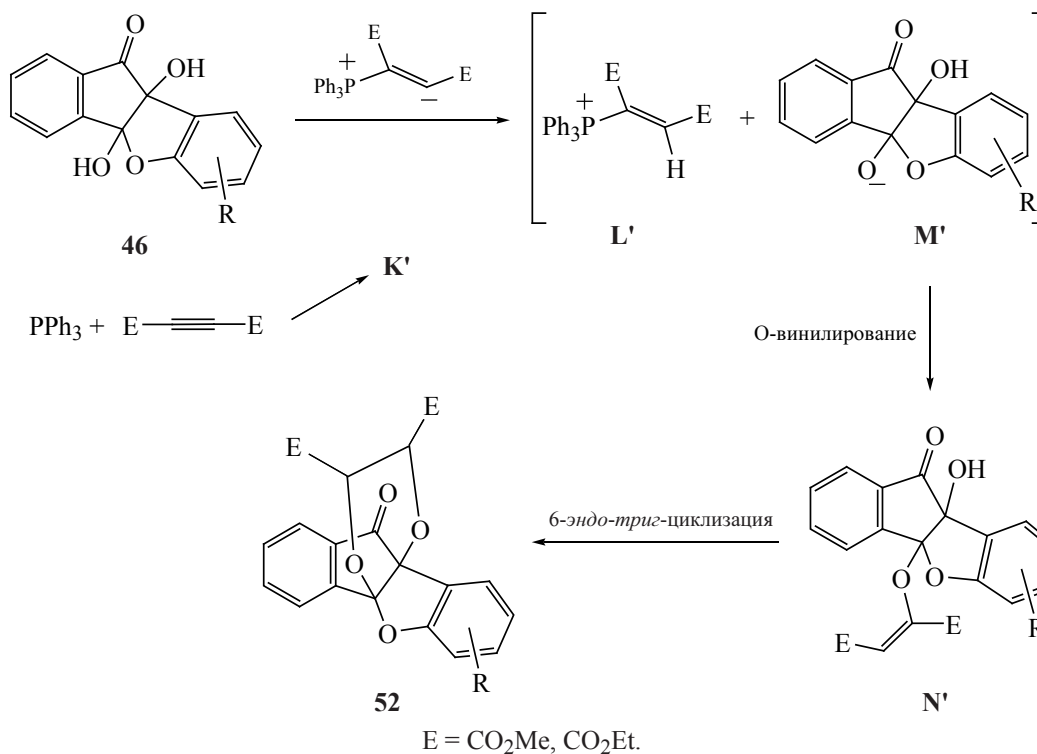


Схема 30

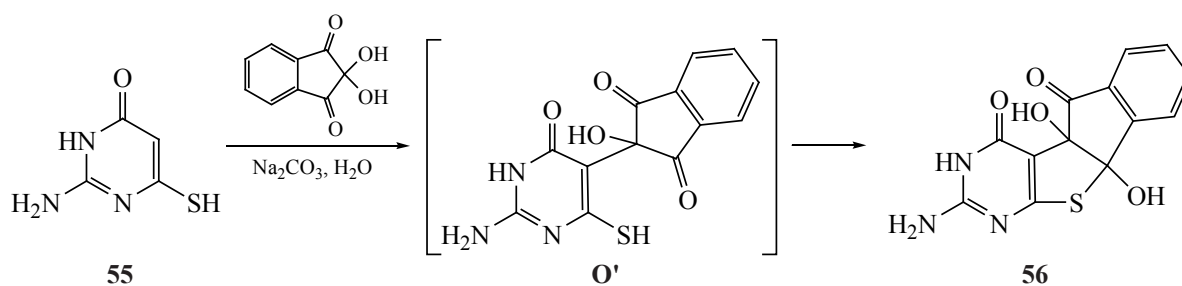
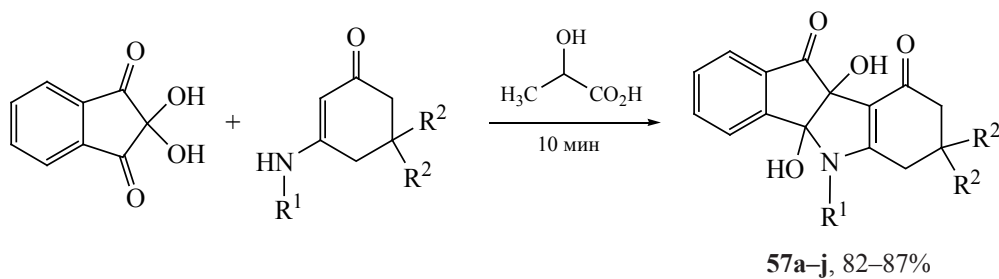
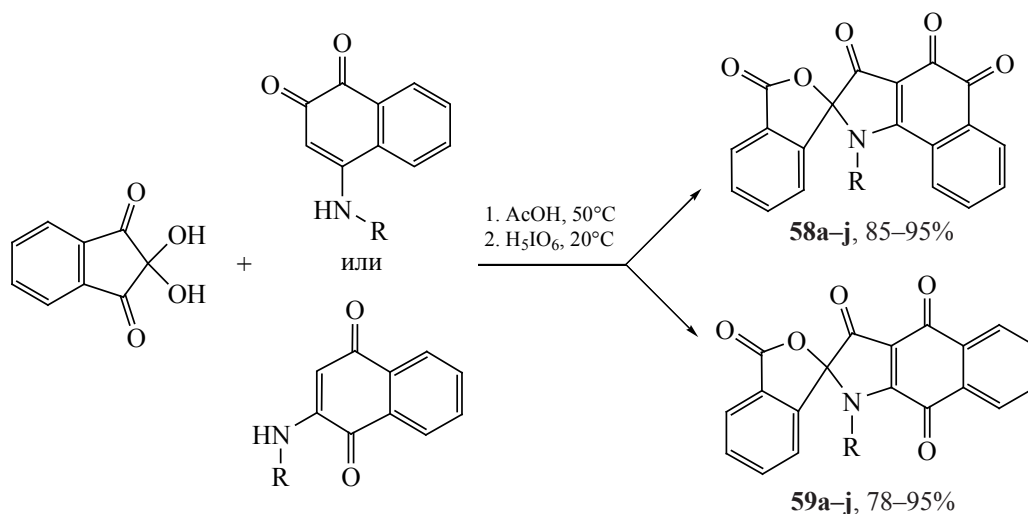


Схема 31



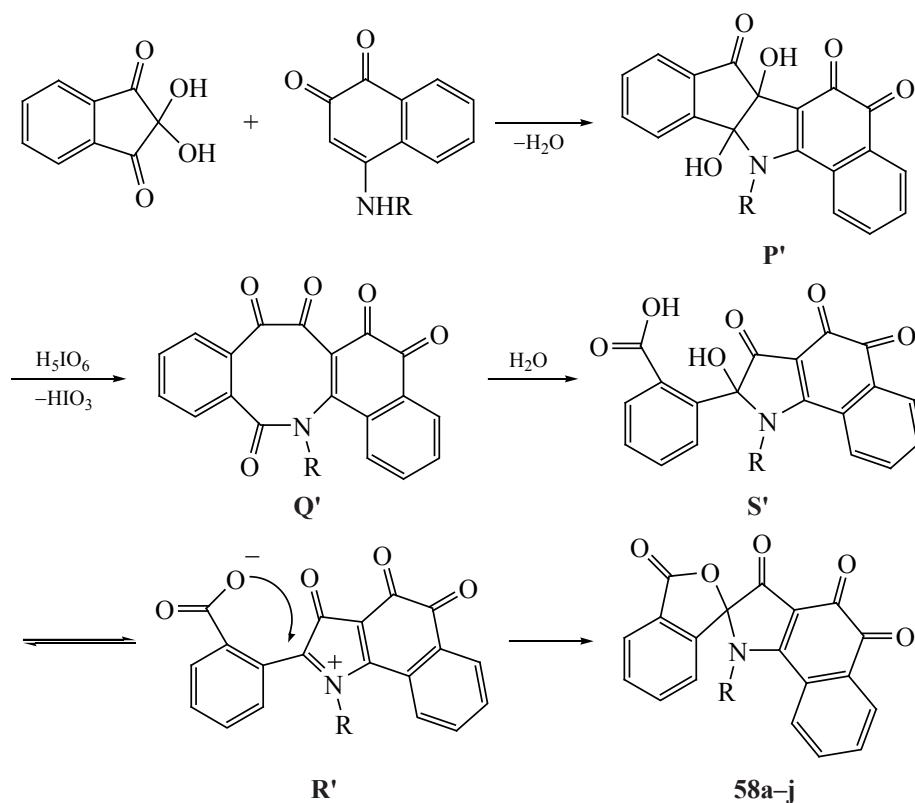
**57**, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me (**a**); R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Me (**b**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me (**c**); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H (**d**);  
 R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H (**e**); R<sup>1</sup> = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H (**f**); R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = H (**g**); R<sup>1</sup> = *i*-Pr, R<sup>2</sup> = H (**h**);  
 R<sup>1</sup> = HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = H (**i**); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H (**j**).

Схема 32



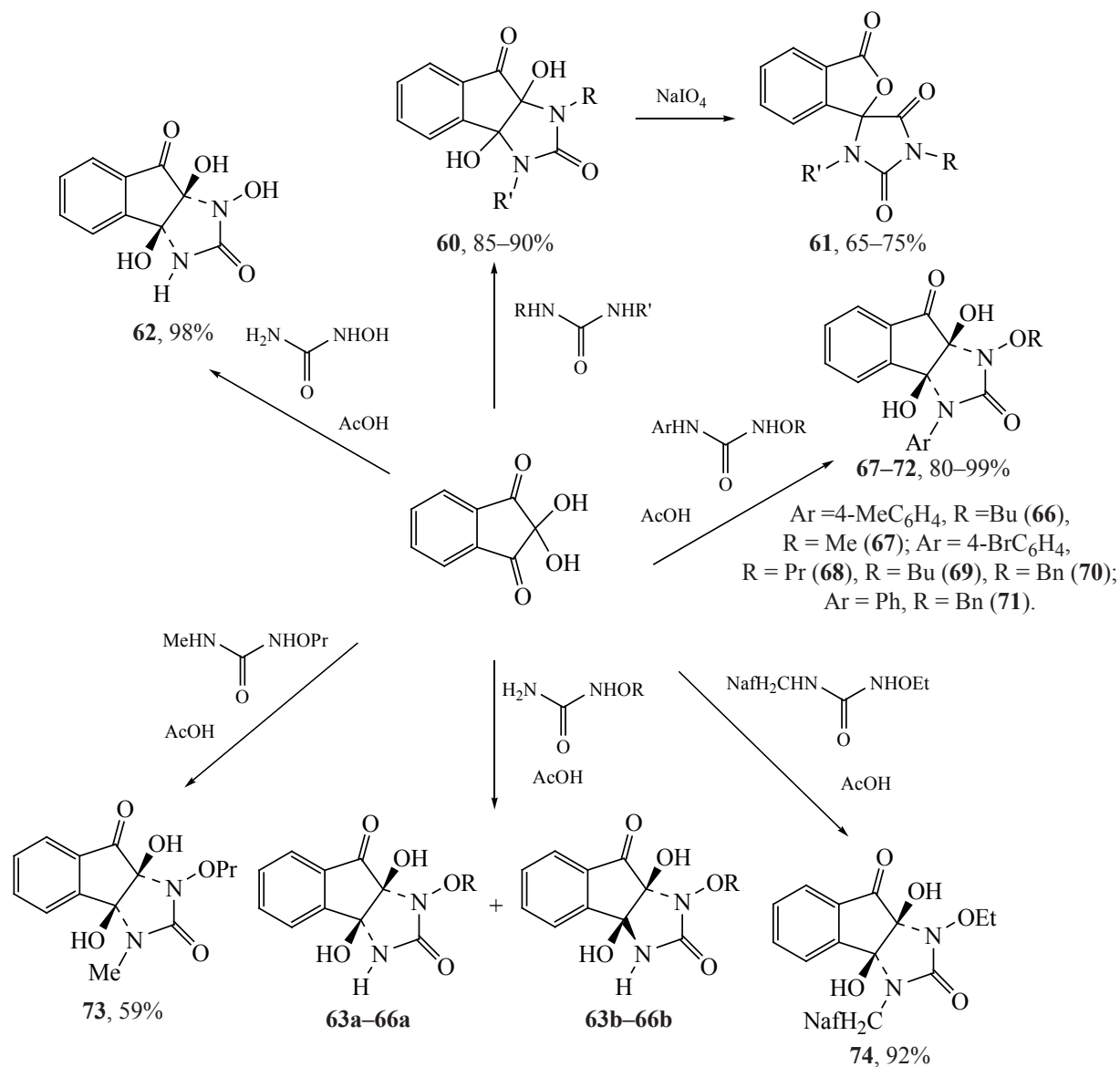
**58**, R = Ph (**a**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**), 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 3,5-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**e**), 3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**), 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**), 2,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**h**), 4,5-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**i**), 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**j**); **59**, R = Ph (**a**), 3,4-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**b**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 3,5-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**d**), 1-CH<sub>2</sub>C<sub>10</sub>H<sub>7</sub> (**e**), 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (**g**), 4,5-(Me)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**h**), Bn (**i**), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub> (**j**).

Схема 33



R = Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,5-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-OEtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,5-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, пиридин-2-ил.

Схема 34



R = Et, Pr, *цикло*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, Ph; R' = Ph, 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 2,6-(Et)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**61**); R = Me (**63**), Et (**64**), *n*-Bu (**65**), Bn (**66**).

продуктов **S'**, проходящей через ускоренное кислотой образование цвиттер-ионных промежуточных продуктов **R'**. По сравнению с другими растворителями более короткое время реакции и большая эффективность реакций в уксусной кислоте выявили необходимость кислотных условий для образования промежуточных продуктов **P'** и **R'**.

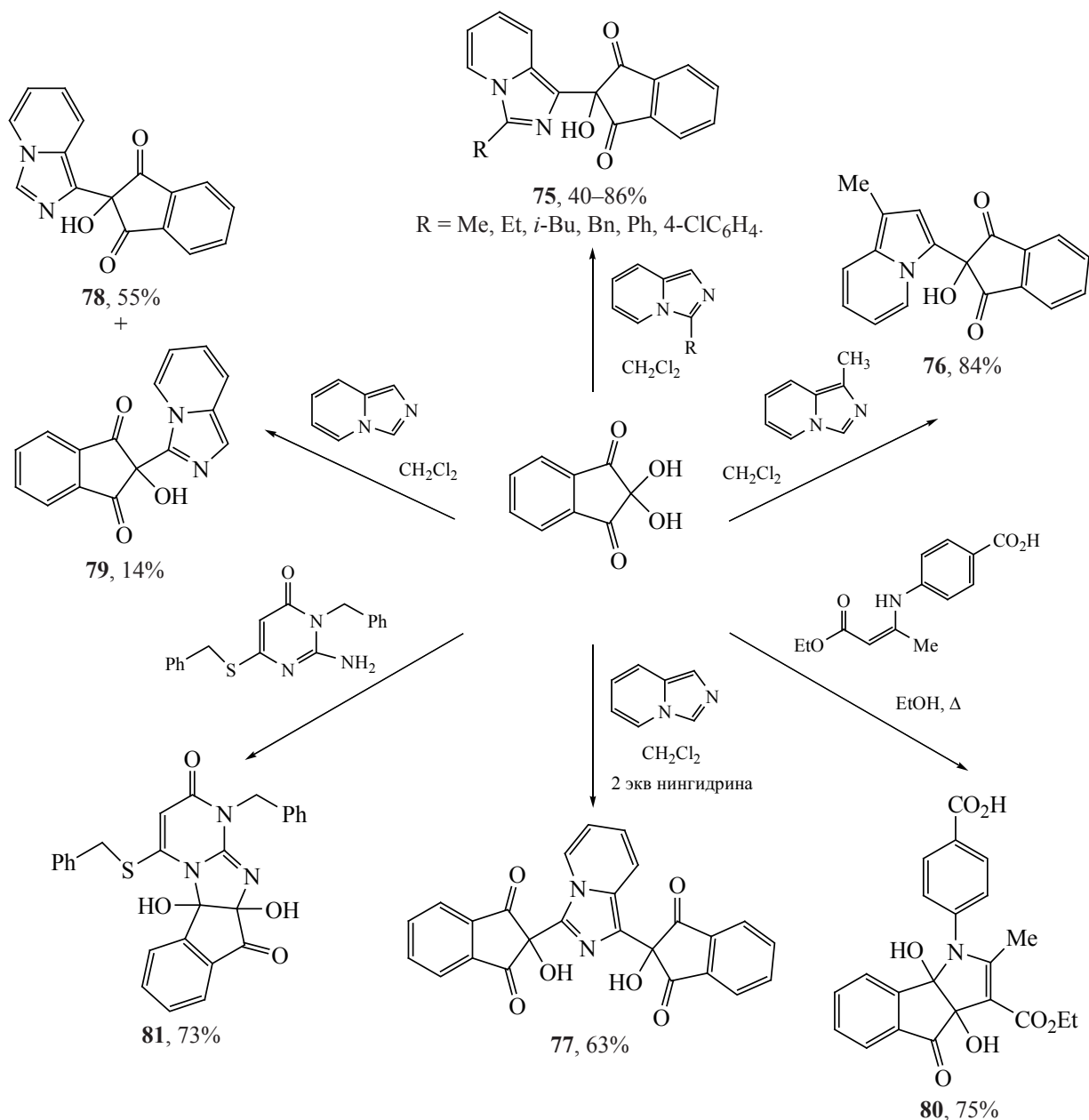
Установлено, что нингидрин взаимодействует с мочевиной, *N,N'*-диалкилмочевинами с образованием аддуктов **60**, которые при окислении периодатом натрия превращаются в спирогидантои-

ны **61**, проявляющие противосудорожную активность (схема 34) [64].

Реакция нингидрина с *N*-гидроксимочевинной в AcOH при комнатной температуре приводит к получению 1,3а,8а-тригидрокси-1,3,3а,8а-тетрагидроксииндено[1,2-*d*]имидазол-2,8-диона (**62**) в виде единственного *цис*-3а(НО),8а(НО)-диастереомера (схема 34). *N*-Алкоксимочевинины реагируют с нингидрином в уксусной кислоте с образованием смеси *цис/транс*-диастереомеров 1-алкокси-3а*S*,8а*R*-дигидрокси-1,3,3а,8а-тетрагидроинде-



Схема 35



но[1,2-*d*]имидазол-2,8-дионов **63a–66a** и **63a–66b** в соотношении 1:10 с выходом 89–99%. Найдены условия получения *цис*-диастереомеров **63a–66a** с выходом 67–98% [65].

Реакция нингидрина с *N*-алкокси-*N'*-арилмочевинами в AcOH при комнатной температуре приводит к получению одного из возможных диастереомеров – 1-алкокси-3-арил-2*aS*,8*aR*-дигидрокси-1,3,3*a*,8*a*-тетрагидроиндено[1,2-*d*]имидазол-2,8-дионов **67–72** (схема 34) [66].

Нингидрин реагирует с *N*-пропилокси-*N'*-метилмочевинной в AcOH при комнатной температуре с образованием одного из возможных диастереомеров – 3*aS*,8*aR*-дигидрокси-3-метил-1-пропилокси-1,3,3*a*,8*a*-тетрагидроиндено[1,2-*d*]имидазол-2,8-дионов (**73**). Установлено также, что взаимодействие нингидрина с *N*-этоксид-*N'*-(1-нафтил)-метилмочевинной приводит к получению лишь одного диастереомера – 1-этоксид-3*a*,8*a*-дигидрокси-3-(1-нафтил)метил-1,3,3*a*,8*a*-тетрагидроиндено[1,2-*d*]имидазол-2,8-диона (**74**) (схема 34) [67].

Реакция нингидрина с 3-(замещенными)имидазо[1,5-*a*]пиридинами сопровождается нуклеофильным присоединением атома С<sup>1</sup> гетероцикла по карбонильной группе в положении 2 нингидрина с образованием соответствующих продуктов **75**. Аналогично реакция протекает с (1-метилзамещенным)имидазо[1,5-*a*]пиридином с получением соединения **76**. При взаимодействии имидазо[1,5-*a*]пиридина с 2 экв нингидрина при комнатной температуре образуется 2,2'-(имидазо[1,5-*a*]пиридин-1,3-диил)бис[2-гидрокси-1*H*-инден-1,3(2*H*)дион] (**77**). Реакция эквимольных количеств нингидрина и незамещенного имидазо[1,5-*a*]пиридина приводит к получению смеси продуктов **78**, **79** (схема 35) [68].

Установлено, что нингидрин взаимодействует с 4-[(2*Z*)-4-этокси-4-оксобут-2-ен-2-ил]амино-бензойной кислотой с образованием производного дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола **80** (схема 35) [69].

Получено [70] новое полициклическое соединение **81** с выходом 73% взаимодействием нингидрина с 2-амино-3-бензил-6-(бензилтио)пиримидин-4(3*H*)-оном при перемешивании в ДМФА в течение 2 ч и после добавления воды в течение 6 ч (схема 35).

Установлено, что *N,N'*-(тио)мочевины реагируют с нингидрином с образованием гемикеталей **82** с почти количественным выходом, которые при нагревании при 65–80°C с кремнеземсерной кислотой (SiO<sub>2</sub>–OSO<sub>3</sub>H или SSA) подвергаются окислительной перегруппировке и превращаются в соответствующие спироимидазолидин-4,1'-изобензофураны **83** (схема 36) [71].

Установлено, что *o*-аминобензамиды реагируют с нингидрином в присутствии каталитических количеств йода в ионной жидкости с образованием спиропроизводных хиनाзолина **84** (схема 36) [72].

Установлено [73], что в реакции изотопного ангидрида с первичными аминами и далее с нингидрином в диоксане в присутствии HCl при 90–100°C образуется изохинолино[2,3-*a*]хиназолин-5,7,12-трионы **85** (схема 36).

Показано, что структура продуктов реакции антраиламидов с нингидрином в кипящей воде в отсутствие катализаторов зависит от природы амидного атома азота. В случае *o*-замещенных анили-

дов образуются хиназолины **84**, а в присутствии других заместителей происходит образование 11-гидрокси-11,11а-дигидробензо[*e*]индено[2,1-*b*]-[1,4]дiazепин-10,12-диона **86** (схема 36) [74].

Установлено, что реакция нингидрина с 3-амино-4,6-диарилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидами в AcOH в присутствии серной кислоты приводит к получению соответствующих 3',7',9'-триарил-1'*H*-спиро(индено-2,2'-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин)1,3,4'(3'*H*)-трионов **87a–f** (схема 36) [75].

Осуществлена реакция нингидрина с арилгидразонами в отсутствие растворителя с использованием нанокатализатора [76], завершающаяся получением изокумаринов, конденсированных с пиразолом **88** (схема 36).

Недавние исследования [77] показали, что реакция нингидрина с фенилэтиламинем дает спиро[фуран-2,1'-изоиндолин] **89** (схема 37).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре показана важность нингидрина как универсального реагента в органическом синтезе, поскольку благодаря ему получен доступ к сложным циклическим системам в реакциях с коммерчески доступными исходными реагентами в мягких условиях. Для создания разнообразных органических скелетов были задействованы различные типы аддуктов нингидрина, включая *N*-замещенные соединения, спирогетероциклы, полициклические соединения, пропелланы, циклоаддукты и т.д. Также было продемонстрировано несколько примеров стереоселективного/асимметричного синтеза. Полученные соединения могут быть использованы в различных отраслях, многие из них являются важными полупродуктами для дальнейшего синтеза различных органических структур.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Великородов Анатолий Валериевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9802-8252>

Кутлалиева Эльвина Нуритдиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9712-4223>

Шустова Екатерина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6621-7793>

Схема 36

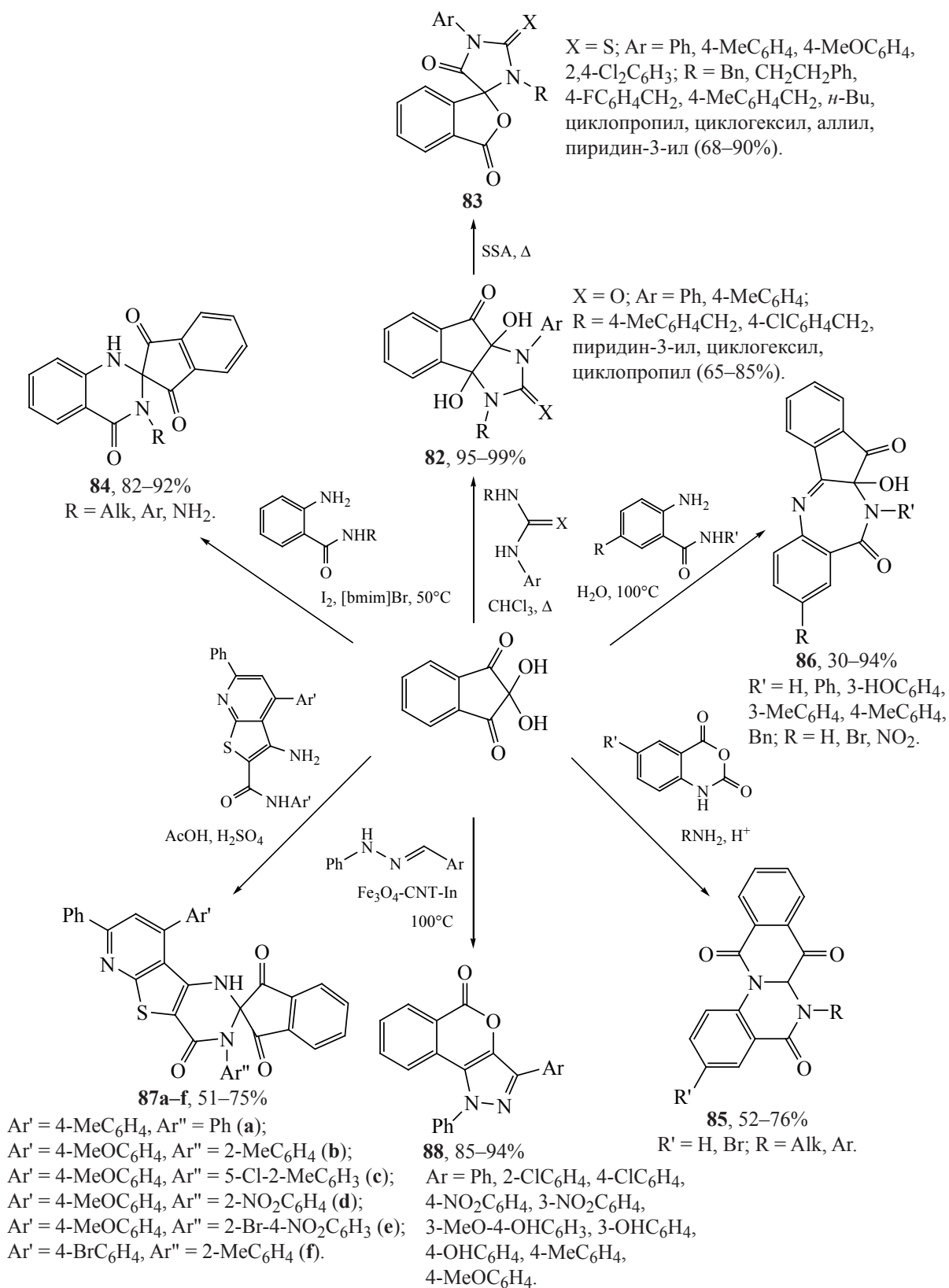
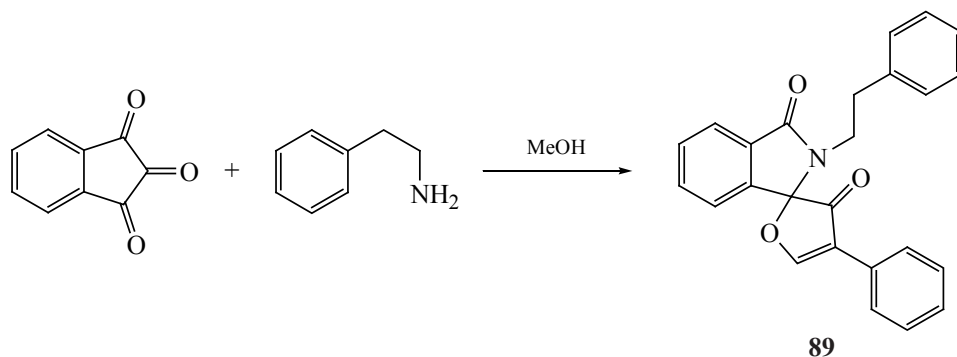


Схема 37



Носачев Святослав Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8469-5425>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ijaj F., Shafqat S.S., Ahamd H.A., Munawar M.A., Khan M.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 1231–1238. doi 10.1002/jhet.3506
- Sahu K., Banerjee M., Ghosh S., Maity A., Mondal S., Paira R., Hazra A., Karmakar S., Samanta A., Mondal N. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 2023–2037. doi 10.1007/s00044-012-0202-z
- Li X., Yang L., Peng C., Xie X., Leng H.-J., Wang B., Tang Z.-W., He G., Ouyang L., Huang W., Han B. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8692–8694. doi 10.1039/c3cc44004
- Yao W., Liu Q., Shi Y., Tang J. *Heterocycles.* **2012**, *85*, 1077–1088. doi 10.3987/COM-12-12427
- Das S. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 18875–18906. doi 10.1039/d0ra02930k
- Коротаев В., Кутяшев И., Барков А., Сосновских В. *ХТС.* **2017**, *53*, 1192–1198. [Korotaev V., Kutyshev I., Barkov A., Sosnovskikh V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1192–1198.] doi 10.1007/s10593-018-2193-2
- Su T.L., Lee T.C., Kakadiya R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 609–621. doi 10.1016/j.ejmech.2013.09.016
- Kashyap M., Das D., Preet R., Mohapatra P., Satapathy S.R., Siddharth S., Kundu C.N., Guchhait S.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2474–2479. doi 10.1016/j.bmcl.2012.02.007
- Rahimi F., Hosseini H., Bayat M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 818–822. doi 10.1016/j.tetlet.2018.01.050
- Rezvanian A., Moradi F., Zadsirjan V., Mohammadnejad M., Heravi M.M. *Mol. Divers.* **2020**, *24*, 1313–1325. doi 10.1007/s11030-019-09996-7
- Olyaei A., Taheri N., Sadeghpour M. *Res. Chem. Intermed.* **2021**, *47*, 1211–1219. doi 10.1007/s11164-020-04325-2
- Karami H., Hossaini Z., Sabbaghan M., Rostami-Charati F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 1040–1044. doi 10.1007/s10593-018-2388-6
- Kochia K., Bayat M., Nasri S., Mohammadi A. *Mol. Divers.* **2020**, *24*, 1015–1024. doi 10.1007/s11030-019-10009-w
- Alizadeh A., Sanjari E., Roosta A., Halvagar M.R. *Mol. Divers.* **2021**, *25*, 2063–2072. doi 10.1007/s11030-020-10097-z
- Alizadeh A., Noaparast Z., Sabahnoo H., Zohreh N. *Synlett.* **2010**, *10*, 1469–1472. doi 10.1055/s-0029-1219934
- Mal K., Naskar B., Mondal A., Goswami S., Prodhhan C., Chaudhuri K., Mukhopadhyay C. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5920–5931. doi 10.1039/c8ob01411f
- Kaur M., Bhardwaj M., Sharma H., Paul S., Clark J.H. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 5521–5532. doi 10.1039/C7NJ00361G
- Moradi A.V. *J. Chem. Res.* **2017**, *41*, 403–405. doi 10.3184/174751917X14967701767021
- Kalluraya B., Mallya S., Kumar A.K. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 2075–2081. doi 10.1002/JHET.3247
- Narayanarao M., Koodlur L., Gopal S., Reddy S.Y., Kamila S. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 2441–2451. doi 10.1080/00397911.2018.1508722
- Alizadeh A., Roosta A., Halvagar M. *ChemistrySelect.* **2019**, *4*, 71–74. doi 10.1002/SLCT.201803418
- Nayak S., Panda P., Mohapatra S., Raiguru B., Baral N. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 1757–1770. doi 10.1002/jhet.3534
- Filatov A.S., Wang S., Khoroshilova O.V., Lozovskiy S.V., Larina A. G., Boitsov V.M., Stepanov A.V. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7017–7036. doi 10.1021/acs.joc.9b00753

24. Hegde S.G., Koodlur L., Narayanarao M. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 3453–3464. doi 10.1080/00397911.2019.1672746
25. Palchykov V.A., Chabanenko R.M., Konshin V.V., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Horak Y.I., Lytvyn R.Z., Vakhula A.A., Obushak M.D., Mazepa A.V. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 1403–1412. doi 10.1039/C7NJ03846A
26. Deivasigamani G., Rajukrishnan S.B.A. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 2063–2076. doi 10.1080/00397911.2021.1919901
27. Deivasigamani G., Rajukrishnan S.B.A. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 3820–3829. doi 10.1080/00397911.2020.1812081
28. Alizadeh A., Ghasemzadeh H., Roosta A., Halvagar M.R. *ChemistrySelect.* **2019**, *4*, 4483–4486. doi 10.1002/SLCT.201900639
29. Mani K.S., Kaminsky W., Rajendran S.P. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 301–310. doi 10.1039/C7NJ02993D
30. Mani K.S., Murugesapandian B., Kaminsky W., Rajendran S.P. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2921–2929. doi 10.1016/j.tetlet.2018.06.035
31. Wen R., Cen L., Ma Y., Wang J., Zhu S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1686–1690. doi 10.1016/j.tetlet.2018.03.059
32. Gupta S., Khurana J.M. *ChemistrySelect.* **2019**, *4*, 7200–7203. doi 10.1002/slct.201901531
33. Reddy M.S., Chowhan L.R., Kumar N.S., Ramesh P., Mulkamala S.B. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1366–1371. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.044
34. Arumugan N., Almansour A.I., Kumar R.S., Kotesha D., Saiswaroop R., Venketesh S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2621–2638. doi 10.1016/j.bmc.2019.03.058
35. Singh R., Bhardwaj D., Saini M.R. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 4760–4804. doi 10.1039/d0ra09130h
36. Shirsat P.K., Narasimhulu V., Kumbhare R.M. *ChemistrySelect.* **2019**, *4*, 8550–8553. doi 10.1002/slct.201901831
37. Shirsat P.K., Khomane N.B., Meshram S.H., Sridhar B., Meshram H.M., Kumbhare R.M. *Synthesis.* **2019**, *51*, 1473–1481. doi 10.1055/s-0037-1610999
38. Shinde S.S., Laha S., Tiwari D.K., Sridhar B., Likhari P.R. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4121–4128. doi 10.1039/C9OB00560A
39. Sathi V., Deepthi A., Thomas N.V. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 2333–2340. doi 10.1002/jhet.3619
40. Boraei A.T.A. *Arkivoc.* **2016**, *2016*, 71–81. doi 10.3998/ark.5550190.p009.399
41. Boraei A.T.A., Ghabbour H.A., Sarhan A.A.M., Barakat A. *ACS Omega.* **2020**, *5*, 5436–5442. doi 10.1021/acsomega.0c00045
42. Debnath K., Pathak S., Pramanik A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1743–1748. doi 10.1016/j.tetlet.2014.01.109
43. Das S., Dutta A. *Heterocycles.* **2016**, *92*, 701–707. doi 10.3987/COM-15-13385
44. Великородов А.В., Степкина Н.Н., Осипова В.П., Зухайраева А.С., Шустова Е.А. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 562–570. [Velikorodov A.V., Stepkina N.N., Osipova V.P., Zukhairaeva A.S., Shustova E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 575–581.] doi 10.1134/S1070428021040114
45. Das S., Dutta A., Maity S., Ghosh P., Mahali K. *Synlett.* **2018**, *29*, 581–584. doi 10.1055/s-0036-1589146
46. Das S., Das P., Maity S., Ghosh P., Dutta A. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1224*, 129033. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129033
47. Malti S., Roy N., Thilak Babu L., Moharana P., Athira S.S., Sreedhar E.D., De S., Kumar S.K.A., Paira P. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 920–931. doi 10.1039/C9NJ03131F
48. Великородов А.В., Зухайраева А.С., Чабакова А.К., Ковалев В.Б. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1497–1502. [Velikorodov A.V., Zukhairaeva A.S., Chabakova A.K., Kovalev V.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1509–1514.] doi 10.1134/S1070428018100123
49. Kundu A., Pathak S., Debnath K., Pramanik A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3960–3968. doi 10.1016/j.tetlet.2014.04.027
50. Kundu A., Pramanik A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4466–4474. doi 10.1016/j.tetlet.2014.06.064
51. Das S., Dutta A. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 11361–11377. doi 10.1002/slct.202003245
52. Sirouspour M., Souri S. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 147–152. doi 10.1002/jhet.2283
53. Tang Y.Z., Liu Y.H., Chen J.X. *Mini-Rev Med Chem.* **2012**, *12*, 53–61. doi 10.2174/138955712798868968
54. El-Sayed H.A., Assy M.G., Mahmoud W.M., El-Sheakh A.A., Morsy H.A. *J. Heterocyclic. Chem.* **2019**, *57*, 1–8. doi 10.1002/jhet.3825
55. Huang J.-M., Yokoyama R., Yang C.-S., Fukuyama Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6111–6114. doi 10.1016/S0040-4039(00)01023-6
56. Lobo G., Monasterios M., Rodrigues J., Camboa N., Capparelli M. V., Martínez-Cuevas J., Lein M., Jung K., Abramjuk C., Charris J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 281–295. doi 10.1016/j.ejmech.2015.04.023
57. Gozzi G. J., Bouaziz Z., Winter E., Daflon-Yunes N., Aichele D., Nacereddine A., Marminon C., Valdameri G., Zeinyeh W., Bollacke A., Guillon J., Lacoudre A., Pinaud N., Cadena S.M., Jose J., Le Borgne M., Di Pietro A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 265–277. doi 10.1021/jm500943z

58. Rostami-Charati F. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 169–171. doi 10.1016/j.ccllet.2013.09.016
59. Azizian J., Hatamjafari F., Karimi A.R., Shaabanzadeh M. *Synthesis.* **2006**, *37*, 765–767. doi 10.1055/s-2006-926327
60. Yavari I., Seyfi S., Nematpour M., Hossaini Z. *Helv. Chim. Acta.* **2010**, *93*, 1413–1417. doi 10.1002/hlca.200900408
61. Hemmerling H.-J., Reiss G. *Synthesis.* **2009**, *40*, 985–999. doi 10.1055/s-0028-1087983
62. Liu C.-Z., Han Y., Qi W.-J., Yan C.-G. *Heterocycl. Commun.* **2016**, *22*, 301–306. doi 10.1515/hc-2016-0123
63. Mousavi S.H., Mohammadzadeh M.R., Roshan Z., Jamaledini A., Arimitsu S. *ACS Omega.* **2020**, *5*, 18273–18288. doi 10.1021/acsomega.0c01934
64. Yang C., Schanne F.A.X., Yoganathan S., Stephani R.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2912–2914. doi 10.1016/j.bmcl.2016.04.040
65. Shtamburg V.G., Shtamburg V.V., Anishchenko A.A., Shishkina S.V., Mazepa A.V., Konovalova I.S. *Eur. Chem. Bull.* **2020**, *95*, 125–131. doi 10.17628/ecb.2020.125-131
66. Shtamburg V.G., Shtamburg V.V., Anishchenko A.A., Mazepa A.V., Rusanov E.B. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1248*, 131443. doi 10.1016/j.molstruc.2021.131443
67. Shtamburg V.G., Shtamburg V.V., Anishchenko A.A., Rusanov E.B., Kravchenko S.V. *J. Chem. Technol.* **2021**, *29*, 232–239. doi 10.15421/jchemtech.v29i2.231195
68. El-Abadelah M.M., Awwadi F.F., Abdullah A.H., Voelter W. *Z. Naturforsch.* **2020**, *75*, 559–565. doi 10.1515/zn.2020-0027
69. Hamed E.O., Assy M.G., Galahom M.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1062–1069. doi 10.1134/S1070428020060159
70. El-Sayed H.A., Assy M.G., Mahmoud W.M., El-Sheakt A.A., Morsy H.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *90*, 148–153. doi 10.1134/S1070363220010235
71. Mandal S., Pramanik A. *Tetrahedron.* **2019**, *76*, 130817. doi 10.1016/j.tet.2019.130817
72. Wang J., Zhang M.M., Wang X.S. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 2985–3005. doi 10.1007/s11164-016-2807-1
73. Marthy V.N., Nikumbh S.P., Kumar S.P., Chiranjeevi Y., Rao L.V., Raghunadh A. *Synlett.* **2016**, *27*, 2362–2367. doi 10.1055/s-0035-1562465
74. Devi R.V., Garande A.M., Maity D.K., Bhate P.M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1689–1695. doi 10.1021/acs.joc.5b02327
75. Доценко В.В., Муравьев В.С., Лукина Д.Ю., Стрелков В.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Крапивин Г.Д., Дядюченко Л.В. *ЖОХ.* **2020**, *90*, 843–847. [Dotsenko V.V., Muraviev V.S., Lukina D.Yu., Strelkov V.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krapivin G.D., Dyadyuchenko L.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 948–960.] doi 10.1134/S1070363220060043
76. Akbarzadeh P., Koukabi N. *Appl. Organometall. Chem.* **2020**, e5746. doi 10.1002/aoc.5474
77. Gonzalez-Onate A., Quevedo R. *J. Chem. Sci.* **2020**, *132*, 49. doi 10.1007/s12039-020-1751-1

# New Applications of Ninhydrin in the Synthesis of Polyheterocyclic Compounds

A. V. Velikorodov<sup>a, b, \*</sup>, A. S. Zukhairaeva<sup>b</sup>, E. N. Kutlalieva<sup>a, b</sup>,  
E. A. Shustova<sup>b</sup>, and S. B. Nosachev<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Astrakhan State University, pl. Shahumyana, 1, Astrakhan, 414000 Russia

<sup>b</sup> Astrakhan State Medical University, ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan, 414000 Russia

\*e-mail: avelikorodov@mail.ru

Received March 27, 2022; revised April 5, 2022; accepted April 13, 2022

The review demonstrates new areas of application of ninhydrin as a universal reagent in organic synthesis for the construction of a wide range of polycyclic compounds with benzofuran, pyrroline, pyrrole, imidazole, pyrimidine, propellanic and other fragments.

**Keywords:** ninhydrin, multicomponent reactions, ninhydrin adducts with phenols, amines, enamines, *N*-hydroxyureas, *N,N*-dialkylureas, *N*-alkoxy-*N*-arylureas, imidazo[1,5-*a*]pyridines, pyrimidine derivatives, polyheterocyclic compounds