

*Посвящается юбилею академика РАН
Олега Николаевича Чупахина*

Д. Г. Ким^{1*}, Е. А. Вершинина¹

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
ТИАЗОЛО- И ОКСАЗОЛО[3,2-*a*]ХИНОЛИНИЕВЫХ СИСТЕМ
И ИХ ГИДРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
(ОБЗОР)**

Обобщены и систематизированы литературные данные за последние 60 лет о синтезе и свойствах тиазоло- и оксазоло[3,2-*a*]хинолиниевых систем и их гидрированных производных.

Ключевые слова: оксазоло[3,2-*a*]хинолины, соли оксазоло[3,2-*a*]хинолиния, соли тиазоло[3,2-*a*]хинолиния, тиазоло[3,2-*a*]хинолины, галогенциклизация, гетероциклизация, циклодегидратация.

Известно, что соли хинолиния обладают высокой биологической активностью [1]. Сведения о методах их синтеза и химических свойствах рассматривались в ряде обзорных статей [2–4].

Известно два типа аннелированных тиазоло- и оксазолохинолиновых структур с мостиковым атомом азота, из них [3,2-*a*]-сочленение наиболее широко представлено в литературе; сведения о [2,3,4-*ij*]-сочленении носят ограниченный характер. Интерес к химии соединений данного класса в основном вызван биологической активностью многих производных тиазоло- и оксазоло[3,2-*a*]хинолинов [5–8]. Данные о синтезе и химических превращениях тиазоло- и оксазоло[3,2-*a*]хинолинов частично систематизированы в обзоре [9] и монографии [5].

Некоторые производные тиазоло- и оксазоло[3,2-*a*]хинолинов нашли применение для получения полиметиновых красителей [10], а также в качестве спектрального сенсбилизатора галогенсеребряных эмульсий [11].

В обзоре рассмотрена литература по химии тиазоло- и оксазоло[3,2-*a*]-хинолиниевых систем и их гидрированных производных с 1951 г. по настоящее время.

**1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ХИНОЛИНИЕВЫХ СИСТЕМ
И ИХ ГИДРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ**

Все синтезы тиазоло[3,2-*a*]хинолиниевых систем и их гидрированных производных можно разделить на две группы, ориентированные на достройку хинолинового или тиазольного кольца.

1.1. Методы, основанные на достройке тиазольного кольца

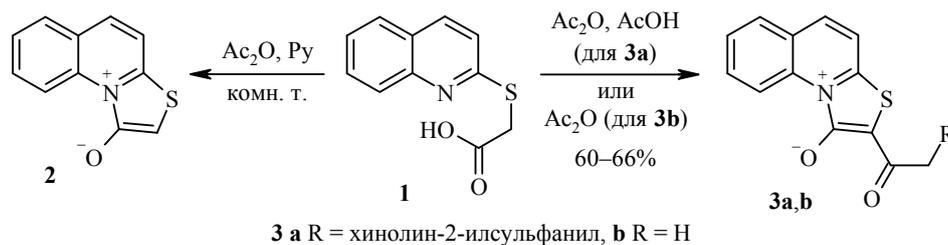
В практике часто используют подходы, предполагающие аннелирование тиазольного фрагмента.

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.

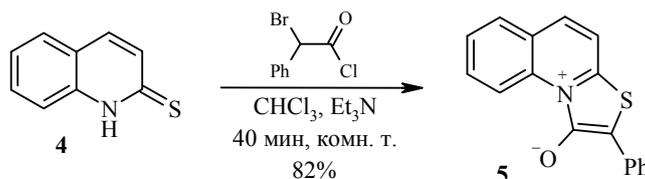


Наиболее распространённым является подход **A**. В этом случае исходными реагентами служат разнообразные S-производные хинолина, получаемые при алкилировании 2-хиолинтиона (2-меркаптохинолина). Часто алкилирование и последующая циклизация протекают как тандемный процесс (подход **B**). Так или иначе оба подхода ориентированы на образование связи C(1)–N(10) на завершающем этапе построения цикла, и их целесообразно рассматривать вместе.

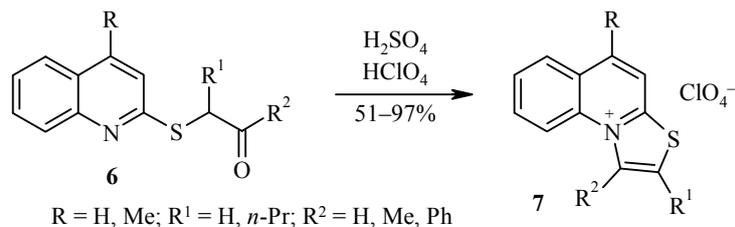
Впервые сообщение о синтезе тиазоло[3,2-*a*]хинолиниевой системы циклодегидратацией (хинолин-2-илсульфанил)уксусной кислоты (**1**) уксусным ангидридом появилось в 1951 г. [12]. Позднее в ряде работ [10, 13–15] было доказано, что при циклодегидратации (хинолин-2-илсульфанил)уксусных кислот в зависимости от условий реакции образуются различные соединения. При проведении реакции в уксусном ангидриде в присутствии пиридина при комнатной температуре образуется тиазоло[3,2-*a*]хинолин-10-ий-1-олат (**2**) [8]. Циклизация соединения **1** в уксусном ангидриде в присутствии уксусной кислоты приводит к бетаину **3a**. В отсутствие уксусной кислоты в чистом уксусном ангидриде образуется 2-ацетилпроизводное **3b**.



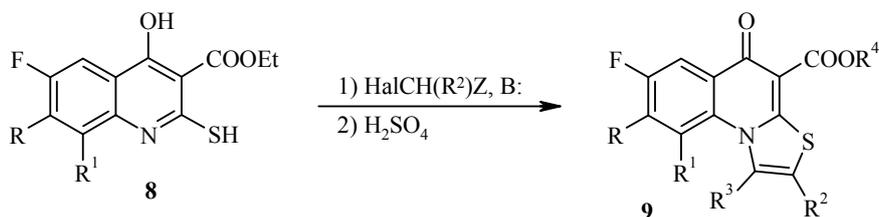
При взаимодействии хинолин-2(1*H*)-тиона (**4**) с 2-бром-2-фенилацетилхлоридом сразу образуется 2-фенилтиазоло[3,2-*a*]хинолин-10-ий-1-олат (**5**) [13].



В результате алкилирования хинолин-2-тионов α-галогенкетонами образуются хинолилсульфанилкетоны **6**, которые под действием серной кислоты подвергаются циклизации с образованием солей тиазоло[3,2-*a*]хинолина **7** [16].

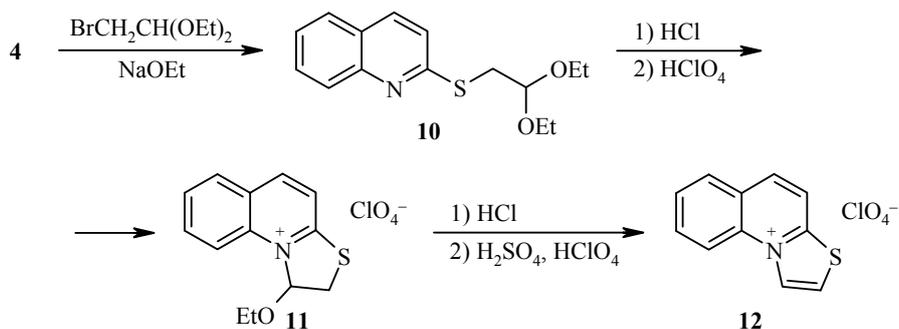


По аналогичной схеме из 4-гидрокси-2-меркапто-6-фтор-3-этоксикарбонилхинолинов **8** получены предшественники бактерицидных препаратов – 5-оксо-7-фтортиазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновые кислоты и их эфиры **9** [7, 17–27].

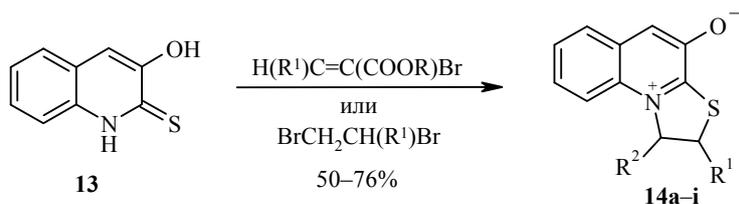


R = F, Cl; R¹ = H, F; R² = H, F, Me; R³ = H, Me, CH₂OH, CH₂Cl, Ph, CH₂COOEt; R⁴ = Et, H;
Hal = Cl, Br; Z = CH(OEt)₂, Ac, COCH₂OAc, COCH₂Cl, COPh, COCH₂COOEt;
B: = EtONa, Et₃N, KHCO₃

В присутствии этилата натрия взаимодействие хинолин-2(1*H*)-тиона (**4**) с диэтилацеталем бромуксусного альдегида протекает с образованием 2-(2,2-диэтоксиэтилсульфанил)хинолина (**10**), гидролиз которого в кислой среде даёт соль 1-этокси-1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния (**11**). Нагревание соединения **11** в HCl и последующая дегидратация приводят к образованию перхлората тиазоло[3,2-*a*]хинолиния (**12**) [28].

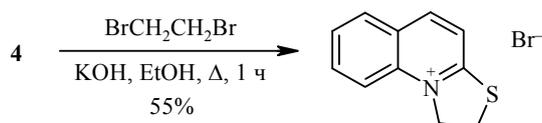


3-Гидроксихинолин-2-тион **13** реагирует с α -бромакриловыми кислотами с образованием соединений **14a–d**, а с 1,2-дигалогеналканами с образованием соединений **14e–i** [29, 30].

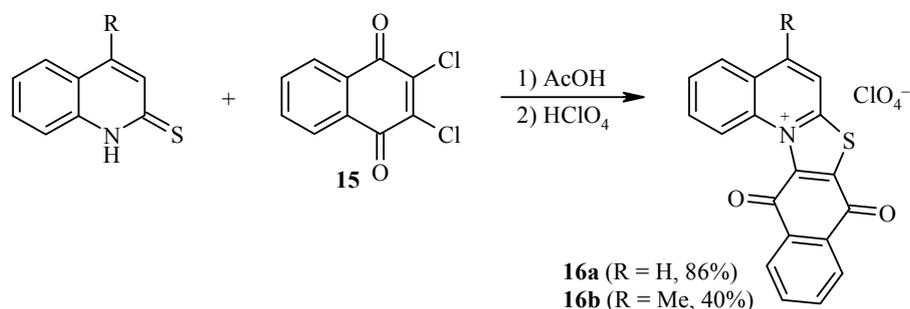


R = H, Me; **14 a** R¹ = H, R² = COOH; **b** R¹ = H, R² = COOMe; **c** R¹ = Me, R² = COOH;
d R¹ = Ph, R² = COOH; **e** R¹ = H, R² = H; **f** R¹ = Me, R² = H; **g** R¹ = Ph, R² = H;
h R¹ = COOH; R² = H; **i** R¹ = COOMe; R² = H

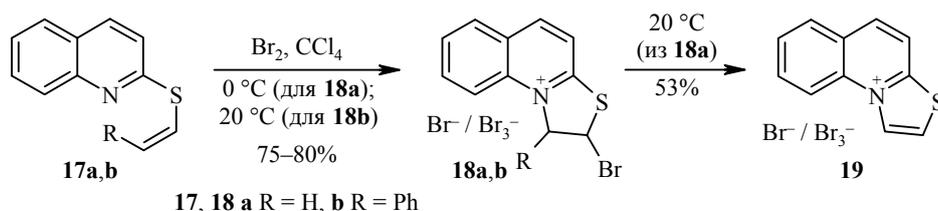
При взаимодействии незамещённого хинолинтиона **4** с 1,2-дибромэтаном образуется бромид 1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния [31].



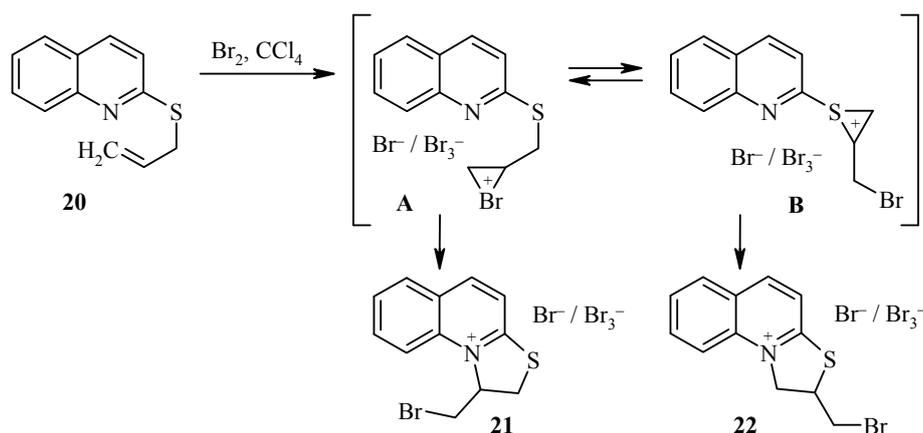
При кратковременном нагревании в уксусной кислоте 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (**15**) с хиолин-2-тионами получены соли нафтотиазоло[3,2-*a*]хинолиния **16** [32].



Различные галогениды дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния получены галогенциклизацией 2-(алкенилсульфанил)хиолинов. Продуктами взаимодействия 2-(винилсульфанил)хиолина (**17a**) с бромом при 0 °С являются бромид и трибромид 2-бром-1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния (**18a**), а при 20 °С – бромид и трибромид тиазоло[3,2-*a*]хинолиния (**19**) [33]. В отличие от соединения **17a**, *цис*-2-(стирилсульфанил)хиолин (**17b**) реагирует с бромом при 20 °С с образованием бромид и трибромид 2-бром-1-фенил-1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния (**18b**).



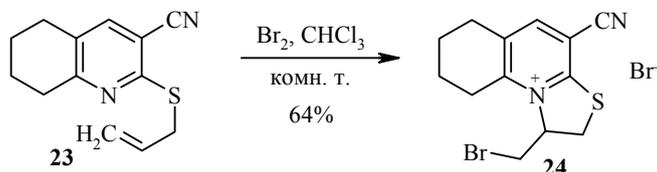
При бромировании 2-(аллилсульфанил)хиолина (**20**) [33–37] в CCl_4 образуется смесь бромидов и трибромидов 1-(бромметил)-1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния (**21**) и 2-(бромметил)-1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния (**22**). Бромид **21**, по-видимому, образуется из бромониевого иона **A**, а бромид **22** – из тирианиевого иона **B** [36].



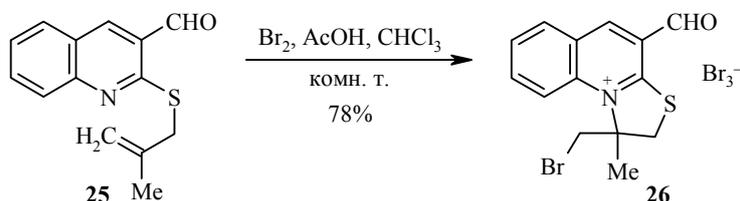
Циклизация аллилпроизводного **20** под действием двукратного избытка иода протекает с образованием аналогов соединения **21** – трииодида и комплексного полииодида 1-(иодметил)-1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния,

структуры которых доказаны РСА [38]. Триодид и комплексный полииодид под действием иодида натрия превращаются в моноиодид 1-(иодметил)-1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния [33].

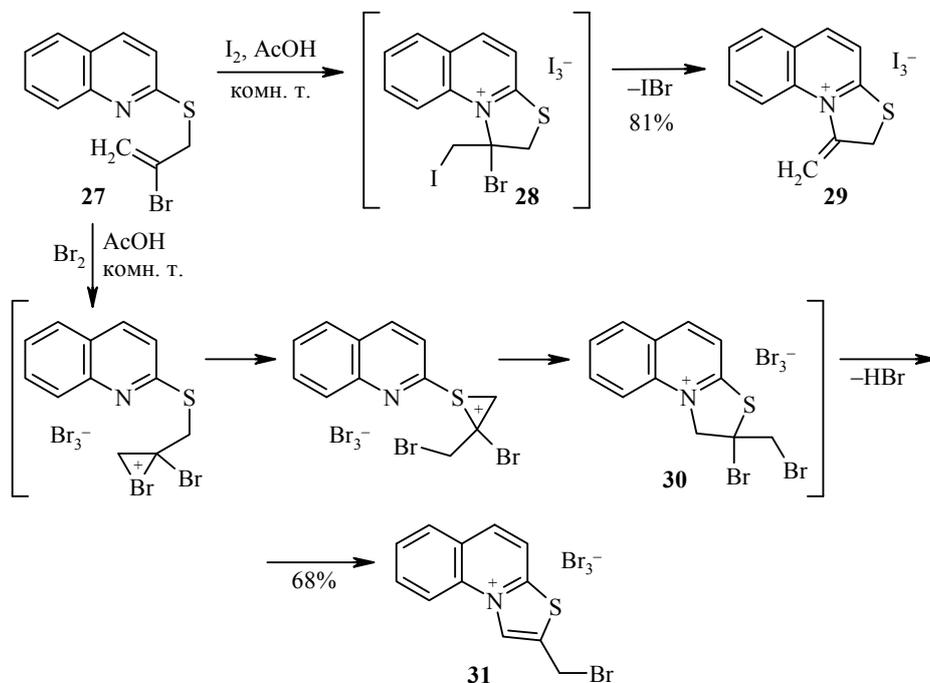
В отличие от 2-(аллилсульфанил)хинолина, 2-(аллилсульфанил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (**23**) реагирует с бромом с образованием только одного продукта – бромида 1-(бромметил)-4-циано-1,2,6,7,8,9-гексагидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния (**24**) [39].



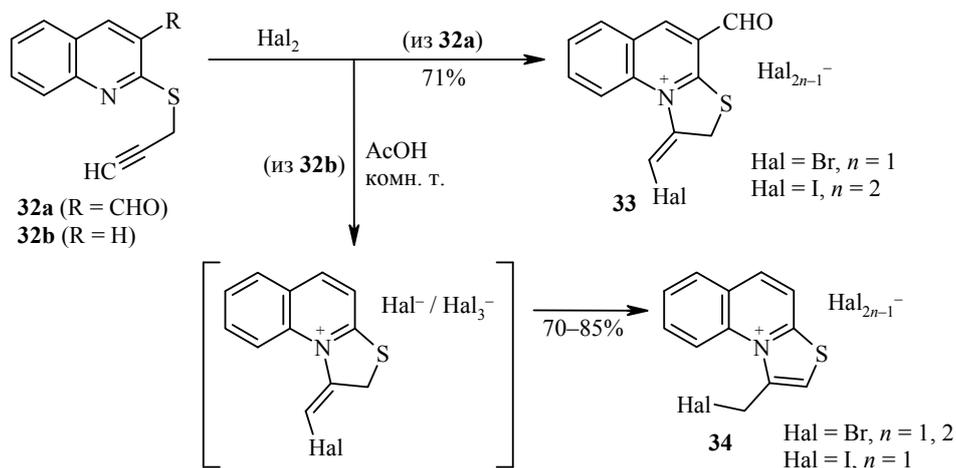
Аналогично протекает бромоциклизация 2-(2-метилаллилсульфанил)-хинолин-3-карбальдегида (**25**) с образованием 1-бромметильного производного дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния **26** [40].



Продуктом иодирования 2-(2-бромаллилсульфанил)хинолина (**27**) является трииодид 1-метилиден-1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния (**29**), который, по-видимому, образуется в результате отщепления IBr от промежуточного соединения **28** [41]. Бромирование соединения **27** приводит к продукту **31** [42], который образуется в результате внутримолекулярной циклизации тирианиевого иона и последующего дегидробромирования интермедиата **30**.



В работе [40] спектроскопией ЯМР ^1H выявлено, что 2-(пропаргилсульфанил)хинолин-3-карбальдегид (**32a**) реагирует с галогенами с образованием тригалогенидов **33**. А в работе [43] на основании данных спектров ЯМР ^1H высказано предположение, что галогенциклизация незамещённого 2-пропаргилсульфанилхинолина (**32b**) не останавливается на стадии образования галогенидов 1-галогенметилено-1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния, а приводит к их дальнейшей изомеризации в тригалогениды 1-(галогенметил)тиазоло[3,2-*a*]хинолиния **34**.

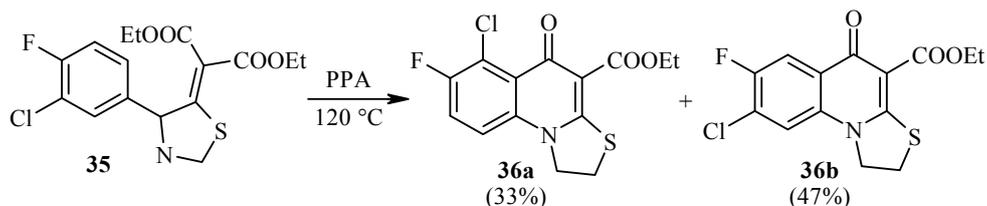


1.2. Методы, основанные на достройке хинолинового цикла

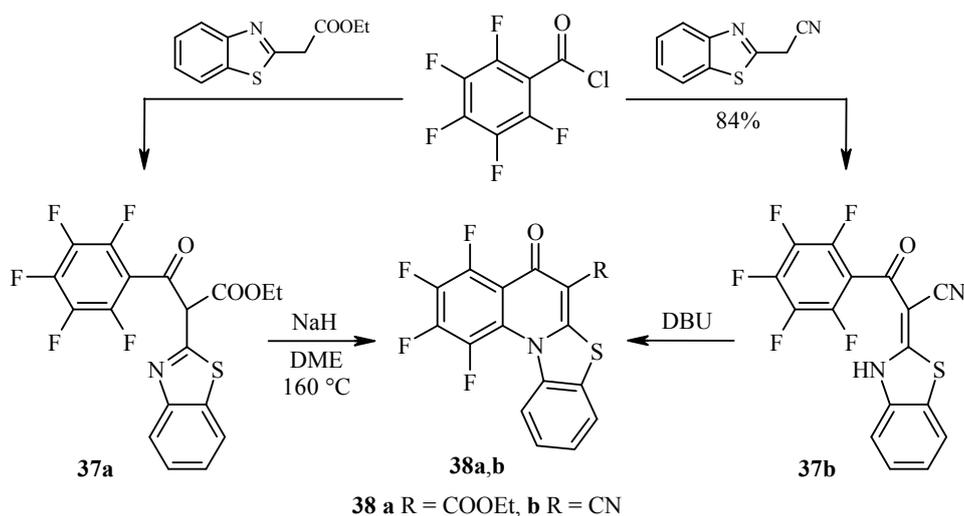
Данные, относящиеся ко второму подходу построения тиазолохинолинов и основанные на замыкании хинолинового цикла, немногочисленны. В литературе встречаются два способа, отвечающие следующим циклизационным схемам.



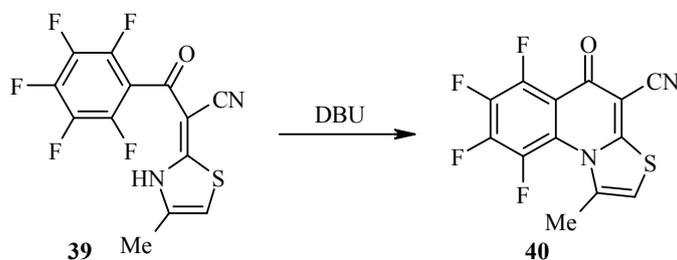
Первый из них основан на построении связи C(5)–C(5a). Так, циклоконденсация, протекающая при нагревании диэтил-3-(3-хлор-4-фторфенил)-1,3-тиазолидин-2-илиденмалоната (**35**) с полифосфорной кислотой (ПФК, PPA) при 120 °С, приводит к образованию смеси изомерных 6-хлор-7-фтор- и 8-хлор-7-фторзамещённых эфиров 5-оксо-1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновых кислот **36a,b** [44–46].



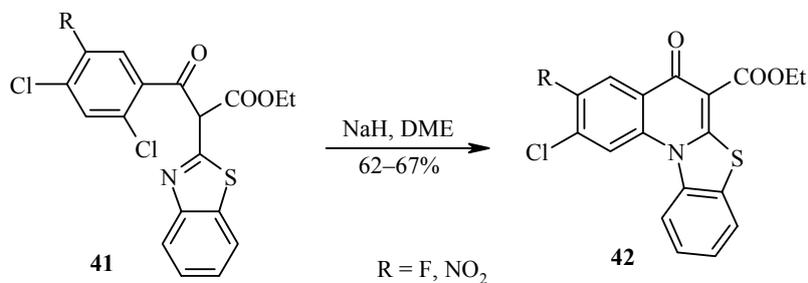
Второй способ построения хинолинового цикла ориентирован на образование связи C(9a)–N(10). Примером является циклизация синтезированного конденсацией пентафторбензоилхлорида с этил-(бензотиазол-2-ил)ацетатом соединения **37a** при нагревании до 160 °С в 1,2-диметоксиэтаноле (ДМЭ, DME) в присутствии гидрида натрия [6]. Тиазоло[3,2-*a*]хинолин **38b** получен термической циклизацией 2-(бензотиазол-2(3*H*)-илиден)-3-оксо-3-(пентафторфенил)пропионитрила (**37b**) в ДМФА, 2-пирролидоне или ацетонитриле в присутствии 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ, DBU) [47, 48].



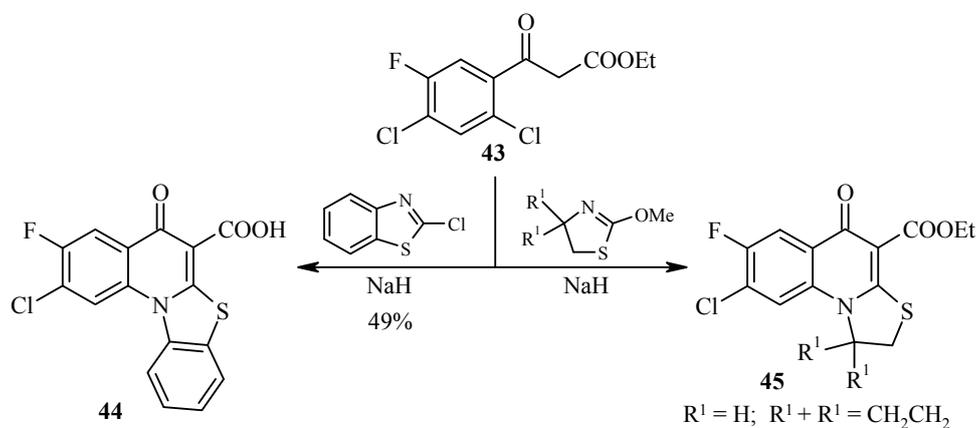
При циклизации 2-(4-метилтиазол-2(3*H*)-илиден)-3-оксо-3-(пентафторфенил)пропионитрила (**39**) под действием ДБУ получен тиазоло[3,2-*a*]хинолин **40** [47, 48].



При нагревании 2-(бензотиазол-2-ил)-3-(2,4-дихлорфенил)-3-оксопропанатов **41** [49] с гидридом натрия в ДМЭ образуются бензотиазоло[3,2-*a*]хинолин-6-карбоксилаты **42**, проявляющие противогрибковую и противотуберкулезную активность [49–51].



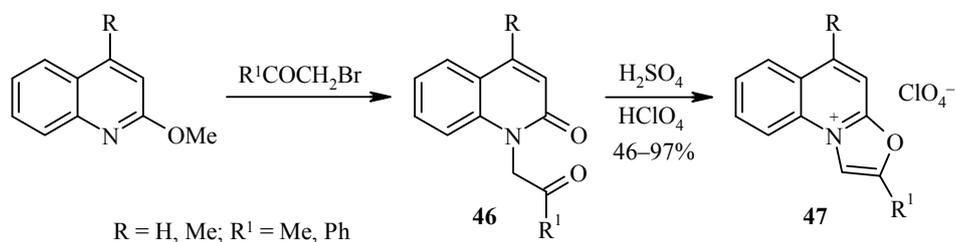
Циклоконденсация эфира **43** с 2-хлорбензотиазолом в присутствии гидрида натрия приводит к тетрациклической системе **44**. Аналогичная реакция с иминоэфирами даёт тиазолохинолоны **45** [8, 52].



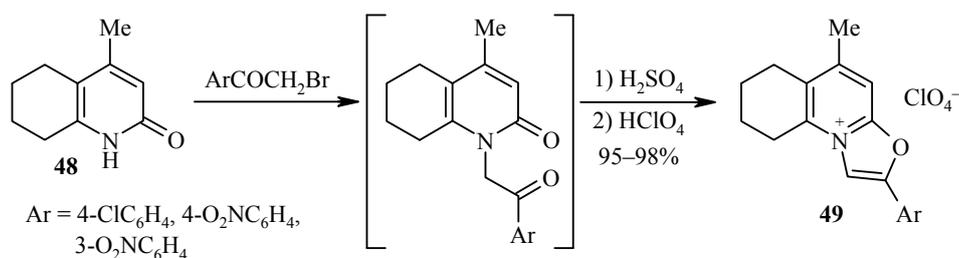
2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ОКСАЗОЛО[3,2-*a*]ХИНОЛИНИЕВЫХ СИСТЕМ И ИХ ГИДРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Анализ литературы начиная с 1978 г. показал, что бóльшая часть методов синтеза оксазолохинолинов предполагает достройку оксазольного цикла к хинолиновому. В основе подхода лежит циклизация *N*- и *O*-алкильных производных 2-хинолона.

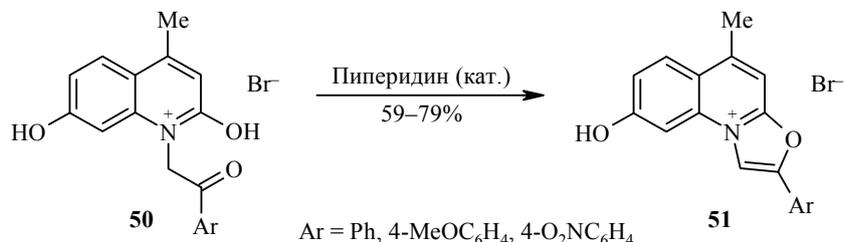
Удобным способом получения солей оксазоло[3,2-*a*]хинолиния **47** является циклодегидратация 1-ацетонил- и 1-фенацил-2-хинолонов **46**, которые, в свою очередь, синтезированы реакцией 2-метоксихинолинов с ацетонил- и фенацилгалогенидами [53, 54].



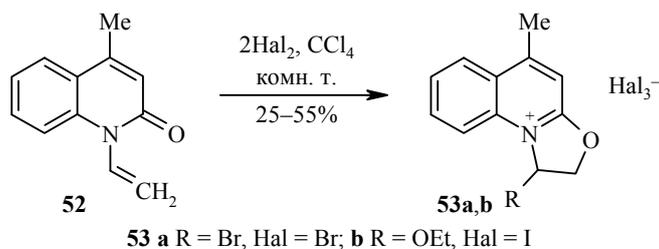
Авторами работ [55–57] в результате последовательно проведённых реакций *N*-алкилирования тетрагидрохинолин-2-она **48** и циклодегидратации полученных производных под действием концентрированной серной и 70% хлорной кислот были синтезированы перхлораты 6,7,8,9-тетрагидрооксазоло[3,2-*a*]хинолиния **49**, структура которых доказана методом РСА.



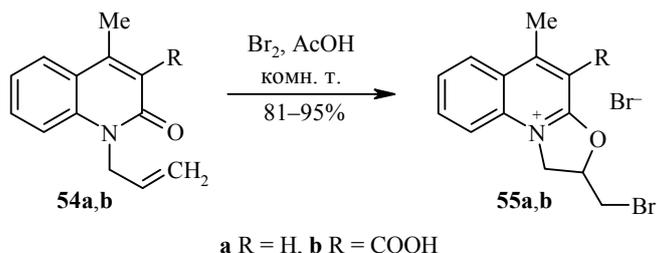
Взаимодействием фенацилбромида и его производных с 7-гидрокси-4-метил-2-хинолоном в бензоле получены четвертичные соли – бромиды 2,7-дигидрокси-4-метил-1-фенацилхинолиния **50**, дальнейшее нагревание которых без растворителя в присутствии каталитических количеств пиперидина привело к дегидратации и образованию соответствующих бромидов 2-арил-8-гидрокси-5-метилоксазоло[3,2-*a*]хинолиния **51** [58]. Полученные соли были использованы для синтеза различных цианиновых красителей.



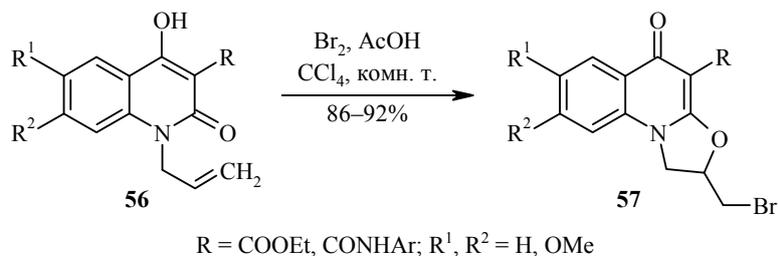
Действие брома на 1-винил-4-метилхинолин-2(1*H*)-он (**52**) приводит к образованию трибромида 1-бром-5-метил-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хинолиния (**53a**) [59]. Аналогичная реакция соединения **52** с иодом в этаноле сопровождается замещением иода этоксигруппой и даёт трииодид 5-метил-1-этокси-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хинолиния (**53b**) [31].



Бромциклизацией 1-аллил-4-метилхинолин-2(1*H*)-она (**54a**) [31, 60] и 3-карбоксипроизводного **54b** [61] получены бромиды 2-(бромметил)-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хинолиния **55a,b** соответственно.

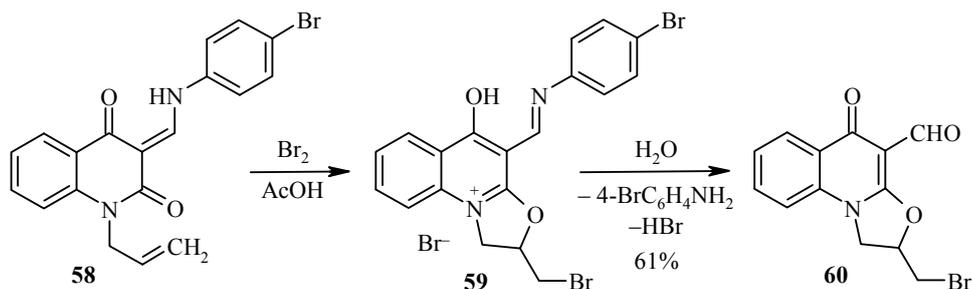


Обработка 1-аллил-4-гидроксихинолонов **56** бромом в уксусной кислоте привела к 2-(бромметил)-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хинолинонам **57** [62–64].

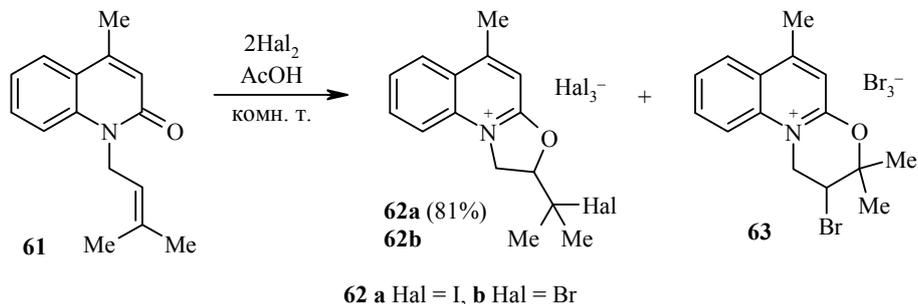


Взаимодействие незамещённого по атому С-3 *N*-аллилхинолона **56** с бромом сопровождается бромированием по положению 4 образующегося оксазоло[3,2-*a*]хинолина [63].

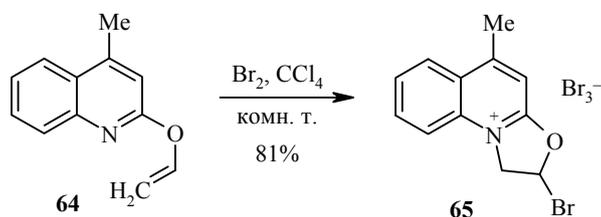
Недавние исследования [65, 66] показали, что при действии брома на *N*-аллилхинолиндион **58** в безводной уксусной кислоте первоначально образуется бромид оксазолохинолиния **59**. Однако разбавление реакционной смеси водой при выделении продукта приводит к его гидролизу и образованию оксазоло[3,2-*a*]хинолина **60**. Полученные соединения обладают диуретической активностью [67].



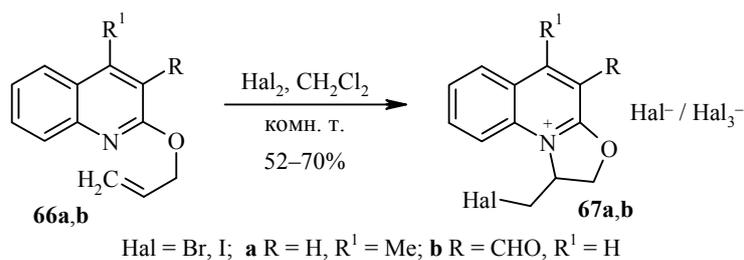
При взаимодействии хинолона **61** с иодом образуется трийодид **62a**. Реакция соединения **61** с бромом протекает неоднозначно, давая смесь трибромидов оксазоло- и оксазино[3,2-*a*]хинолиния **62b** и **63** в соотношении 1.3 : 1 (суммарный выход 64%) [68].



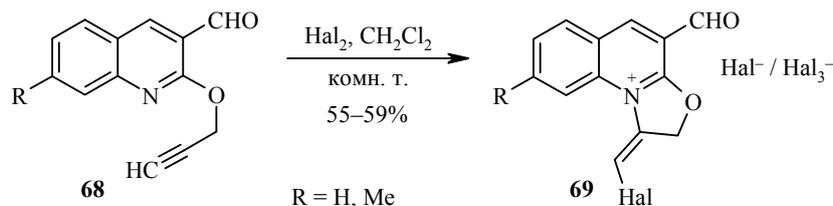
Реакция 2-(винилокси)-4-метилхинолина (**64**) с бромом в тетрахлорметане приводит к образованию трибромида 2-бром-5-метил-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хинолиния (**65**), изомерного соединению **53a** [31].



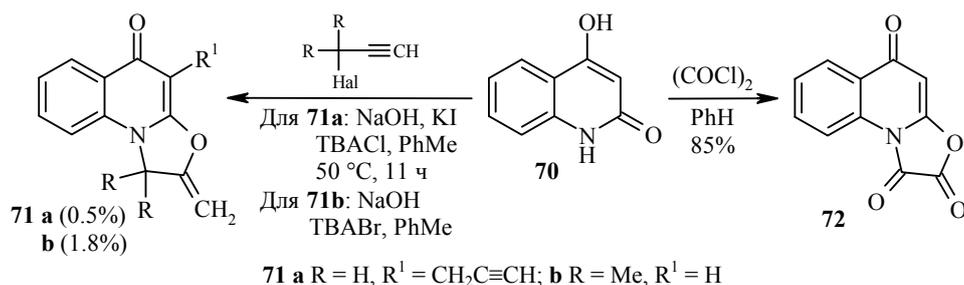
Галогенирование 2-(аллилокси)хинолинов **66** [31, 69] протекает с образованием галогенидов 1-(галогенметил)-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хинолиния **67**.



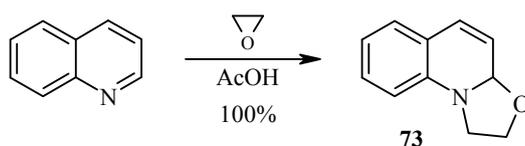
2-(Пропаргиллокси)хинолин-3-карбальдегиды **68** реагируют с галогенами с образованием галогенидов **69** [69].



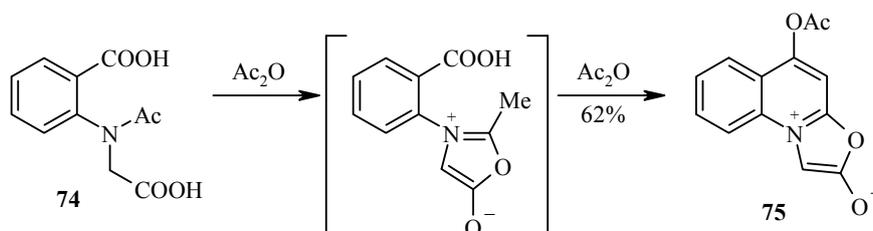
Оксазоло[3,2-*a*]хинолоны **71a,b** получены в качестве побочных продуктов взаимодействия 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-она (**70**) с 3-галоген-1-алкинами [70, 71]. Конденсация соединения **70** с оксалилхлоридом в бензоле даёт с высоким выходом триокспроизводное **72** [72].



Обработкой хинолина этиленоксидом в уксусной кислоте был получен 2,3а-дигидро-1*H*-оксазоло[3,2-*a*]хинолин (**73**) [73]. 2-Метилхинолин не вступает в подобную реакцию.

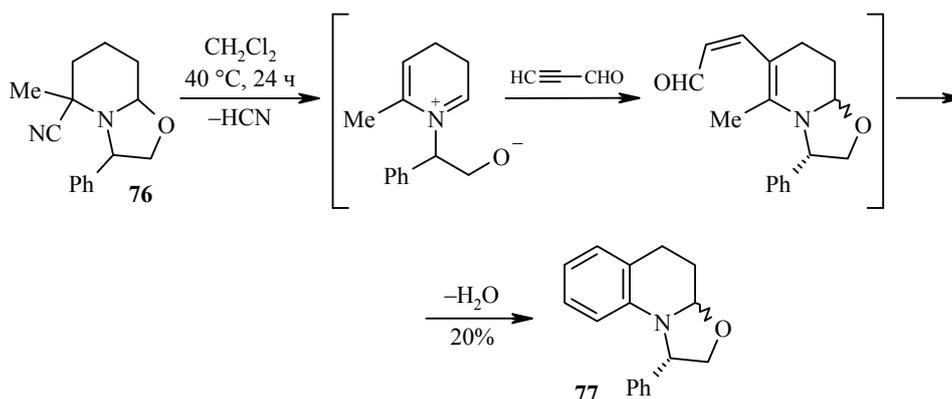


Данные о синтезе оксазоло[3,2-*a*]хинолинов путём замыкания хинолинового цикла немногочисленны. Так, сообщалось о получении оксазоло[3,2-*a*]хинолиновой системы **75** циклизацией производного антралиновой кислоты **74** под действием уксусного ангидрида [74].

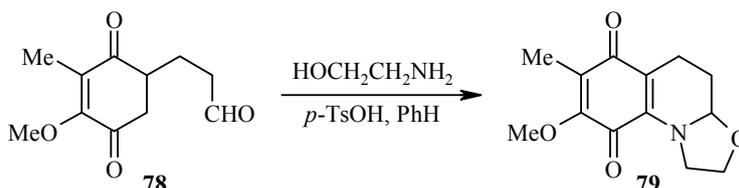


Авторы работы [74] опровергают ранее появившееся сообщение [75] о синтезе оксазоло[3,2-*a*]хинолиновой системы циклизацией 2-(карбоксиметиламино)бензойной кислоты с уксусным ангидридом в присутствии 3-метилпиридина.

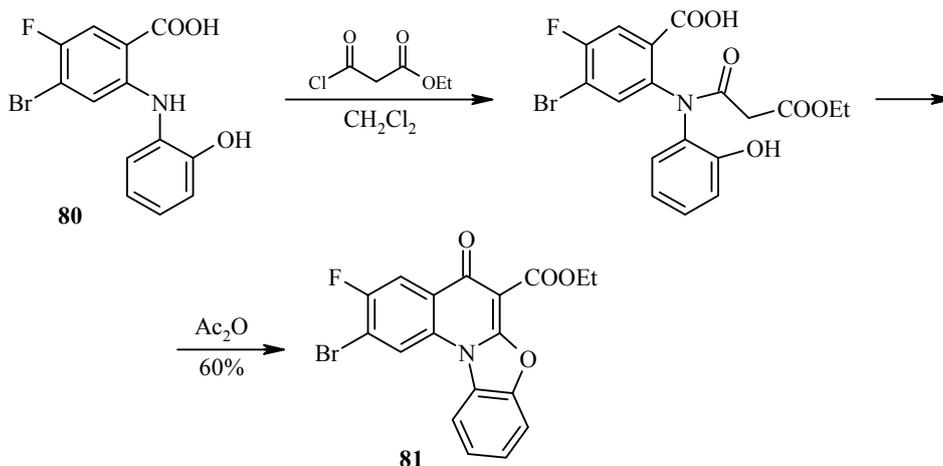
При взаимодействии с пропиалем оксазолопиридин **76** циклизуется в оксазоло[3,2-*a*]хинолин **77** [76]. Авторы считают, что вначале происходит элиминирование HCN, а затем присоединение по Михаэлю и циклодегидратация.



Разработаны методы, включающие одновременное построение двух циклов. Согласно патентным данным, циклизацией хинона **78** с 2-гидроксиэтиламинном в бензоле в присутствии каталитических количеств *p*-толуолсульфокислоты получен гидрированный оксазоло[3,2-*a*]хинолин **79** [77].

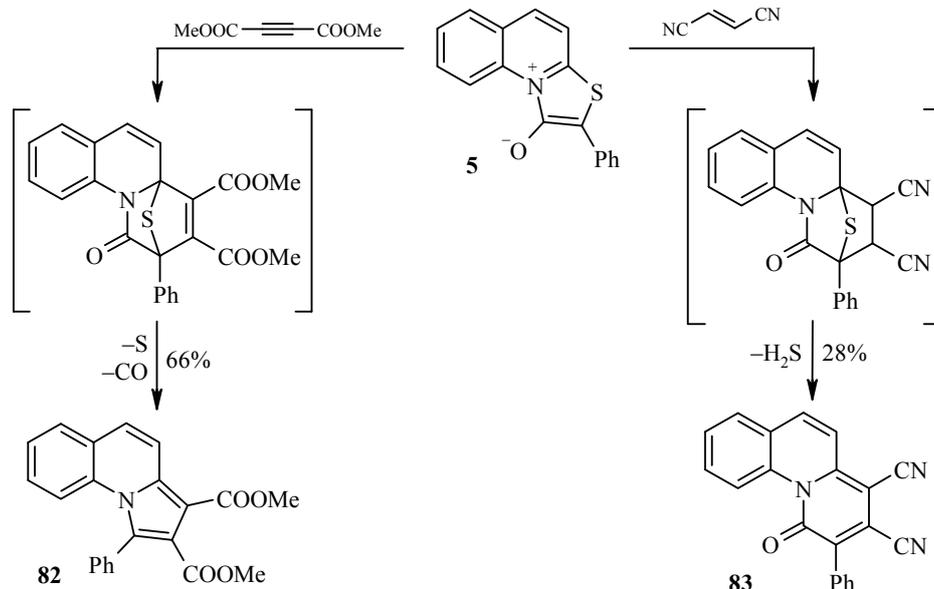


Тандемная циклизация производного антралиновой кислоты **80** с этил-3-оксо-3-хлорпропаноатом позволяет в две стадии получить соединение **81**, обладающее цитотоксическим действием [78, 79].

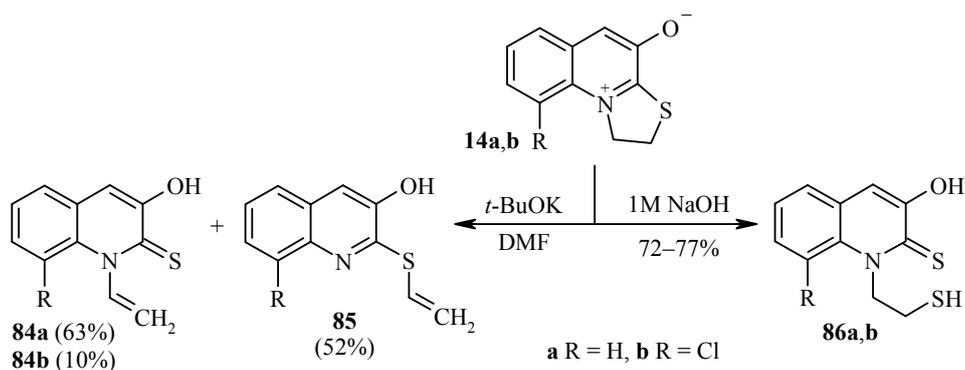


3. СВОЙСТВА ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ХИНОЛИНИЕВЫХ СИСТЕМ И ИХ ГИДРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

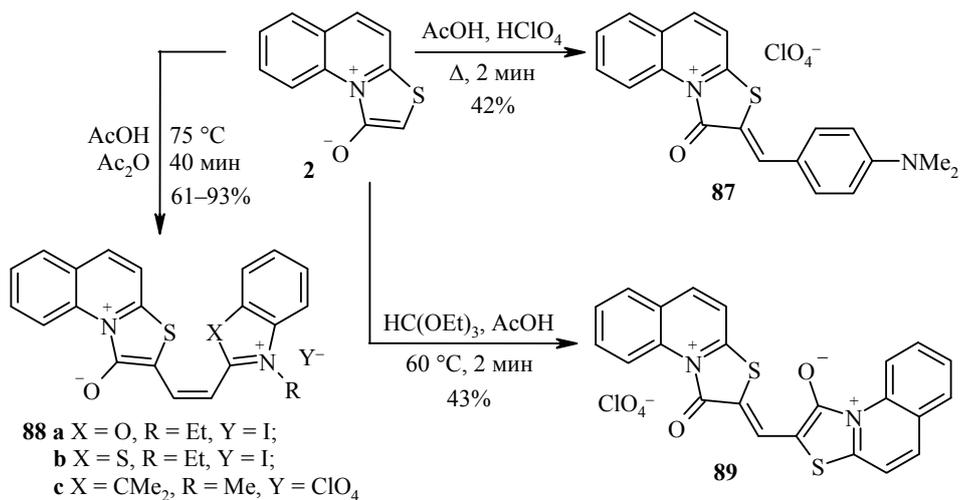
2-Фенилтиазоло[3,2-*a*]хинолин-10-ий-1-олат (**5**) вступает в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты с образованием диметил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]хинолин-2,3-дикарбоксилата (**82**). При использовании в качестве диенофила фумаронитрила образуется 1-оксо-2-фенил-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хинолин-3,4-дикарбонитрил (**83**) [13].



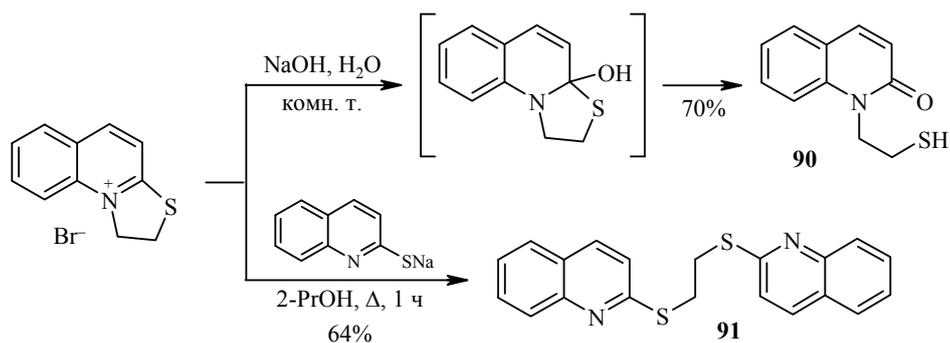
Под действием *трет*-бутилата калия [30] в ДМФА соединения **14** образуют *N*- и *S*-винильные производные хинолин-2(1*H*)-тиона **84** и **85**, реакция соединений **14** с NaOH приводит к образованию 3-гидрокси-1-(2-меркаптоэтил)хинолин-2(1*H*)-онов **86**.



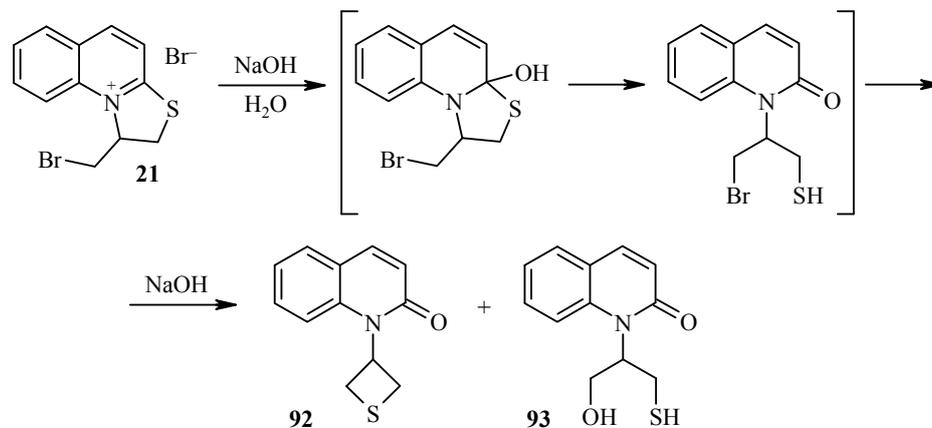
Мезоионные тиазоло[3,2-*a*]хинолиниевые соединения легко вступают в реакции конденсации с образованием цианиновых красителей. В частности, взаимодействие соли **2** с *пара*-диметиламинобензальдегидом в уксусном ангидриде в присутствии хлорной кислоты приводит к образованию бензильденowego производного **87**. Реакции с производными четвертичных солей азотистых гетероциклов, в частности безтиазола, бензоксазола, дают соединения **88a-c**. Обработка соединения **2** ортомуравьиным эфиром позволяет получить краситель **89** [10].



Бромид 1,2-дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолиния реагирует с NaOH в воде с образованием 1-(2-меркаптоэтил)хинолин-2(1*H*)-она (**90**). А реакция исходного бромида с натриевой солью 2-хинолинтиона протекает как нуклеофильная атака на атом С-1 с последующим раскрытием тиазольного цикла и образованием 1,2-бис(хинолин-2-илсульфанил)этана (**91**) [31].



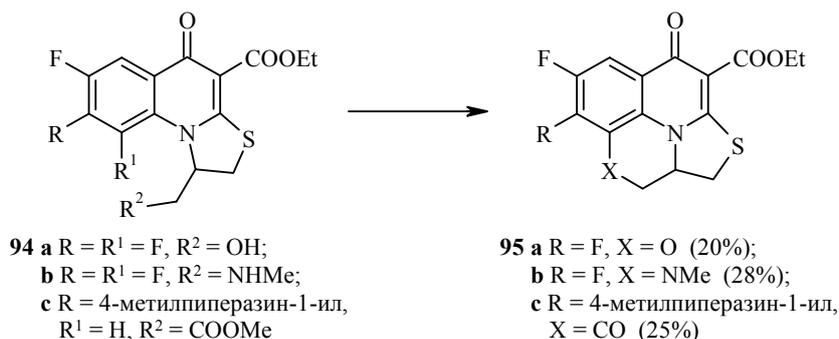
Взаимодействие соединения **21** с водным раствором щёлочи не останавливается на стадии раскрытия тиазольного цикла, а ведёт к замещению брома гидроксигруппой в его продукте и последующей рециклизации. По данным спектроскопии ЯМР ¹H и масс-спектрометрии в ходе реакции образуется



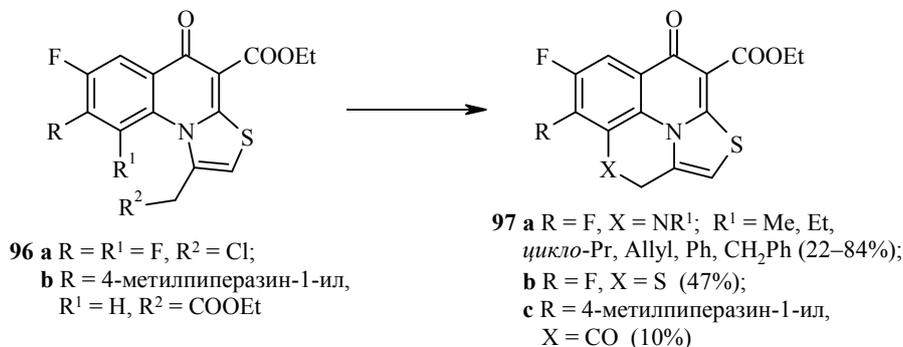
смесь 1-(тиетан-3-ил)хинолин-2(1*H*)-она (**92**) и 1-(1-гидрокси-3-меркаптопроп-2-ил)хинолин-2(1*H*)-она (**93**) [31].

В работе [29] сообщается, что при действии брома в уксусной кислоте бетаин **14** подвергается электрофильному бромированию по положению 5.

В присутствии карбоната калия в ДМФА (45–50 °С, 17 ч) дигидротиазоло[3,2-*a*]хинолон **94a** превращается в тетрациклическое соединение **95a**. Обработка хинолона **94b** триэтиламино в ацетонитриле (70 °С, 18 ч) даёт соединение **95b**. В полифосфорной кислоте (130 °С, 18 ч) карбоксилат **94c** подвергается электрофильной циклизации с образованием соединения **95c** [25].

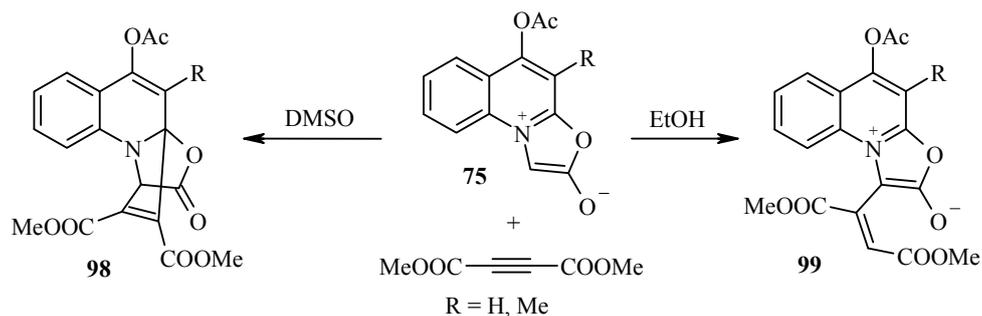


Тиазоло[3,2-*a*]хинолон **96a** реагирует с первичными аминами в ацетонитриле в присутствии триэтиламина (комн. т., 23 ч) или с сульфидом натрия в хлороформе в присутствии бромида тетрабутиламмония (комн. т., 19 ч) с образованием тетрациклических соединений **97a** и **97b** соответственно. Циклизацией соединения **96b** при нагревании в полифосфорной кислоте (130 °С, 5 ч) синтезировано соединение **97c** [24, 26].

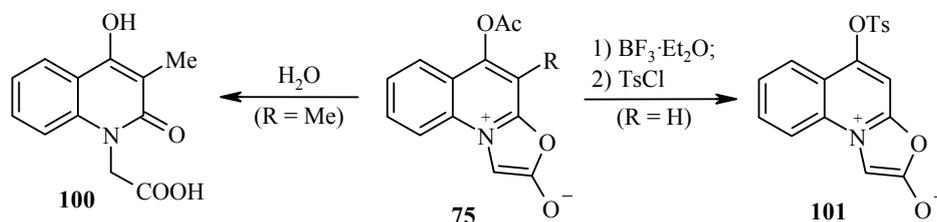


4. СВОЙСТВА ОКСАЗОЛО[3,2-*a*]ХИНОЛИНИЕВЫХ СИСТЕМ И ИХ ГИДРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

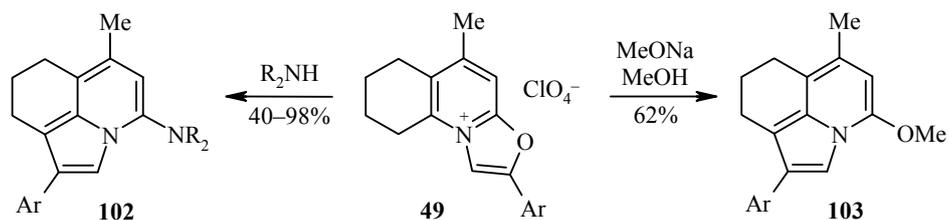
Взаимодействие оксазоло[3,2-*a*]хинолиниевых систем **75** с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты протекает по различным направлениям в зависимости от используемых растворителей: в апротонных растворителях (ДМСО, ацетонитриле) происходит 1,3-диполярное циклоприсоединение с образованием соединений **98**, а в метаноле или этаноле образуется аддукт Михаэля **99** [74, 80].



Мезоионные системы **75** гидролизуются с раскрытием оксазольного цикла и образованием соединения **100**. Под действием трифторацетусной кислоты происходит трифторацетилирование по положению 1 соединения **75**. Тозилат **101** получен при действии на соединение **75** эфира трёхфтористого бора и последующим тозилацией образовавшегося лактона [74].

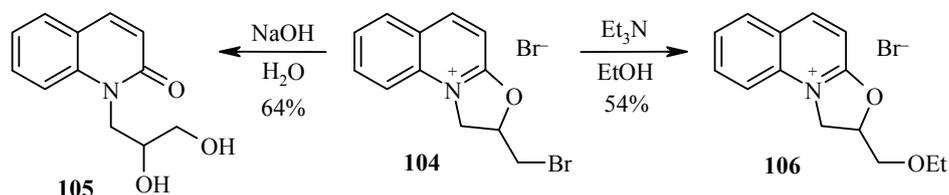


Соли **49** под действием нуклеофилов (вторичных аминов, метилата натрия) рециклируются в 8,9-дигидро-7*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины **102**, **103** [54–57, 81].

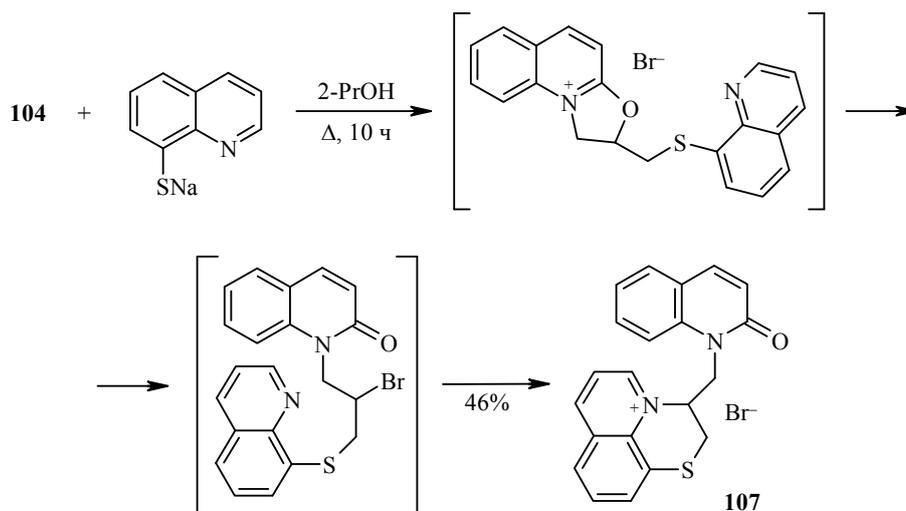


$\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4; \text{R}_2\text{NH} = \text{морфолин, пиперидин}$

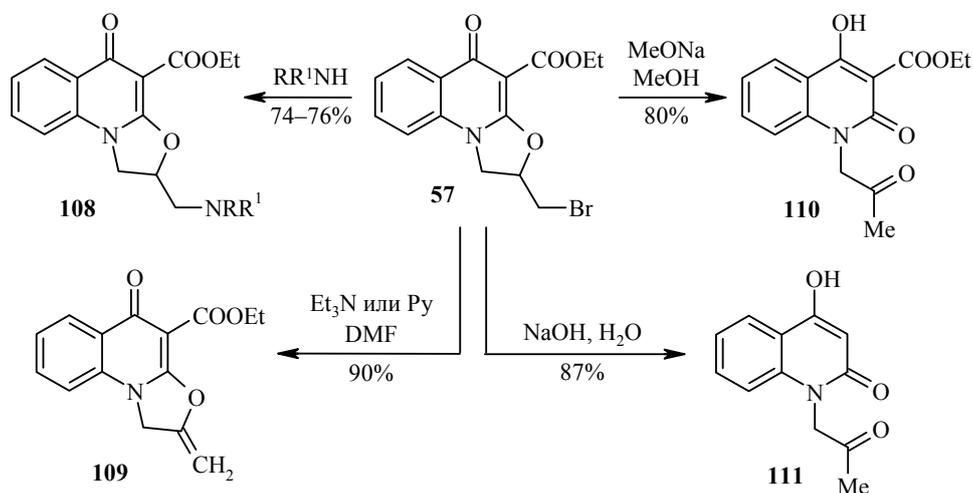
Бромид **104** в водном растворе гидроксида натрия превращается в 1-(2,3-дигидроксипропил)хинолин-2(1*H*)-он (**105**), в то время как действие триэтиламина в этаноле приводит лишь к замещению брома и образованию 2-этоксиметильного производного **106** [31].



При взаимодействии бромида **104** с хинолин-8-илтиолатом натрия происходит рециклизация с образованием бромида 3-(2-оксо-1-хинолилметил)-2,3-дигидро[1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолиния (**107**). По мнению авторов, вначале происходит замещение брома в бромметильной группе на арилсульфанильную группу, раскрытие оксазольного цикла, а затем повторная циклизация [31].

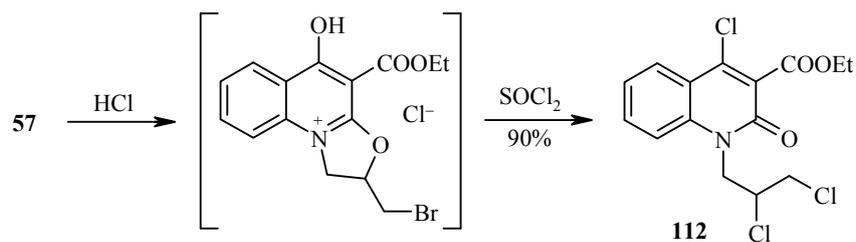


Установлено, что соединение **57** реагирует со вторичными аминами с образованием производных оксазоло[3,2-*a*]хинолина **108**, а с триэтиламином или пиридином в ДМФА – с образованием этилового эфира 2-метилен-5-оксо-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты (**109**), структура которого установлена рентгеноструктурными исследованиями. Под действием метилата натрия в метаноле соединение **57** превращается в метиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-оксопропил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**110**), а щелочной гидролиз соединения **57** приводит к раскрытию цикла и декарбоксилированию до 1-ацетонил-4-гидрокси-хинолин-2-она (**111**) [63].

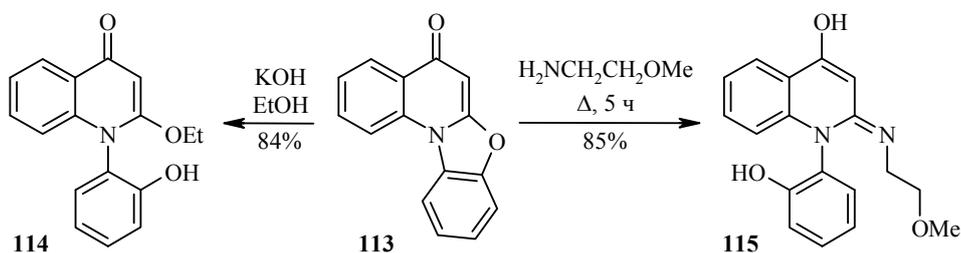


108 R = Me, Pr; R¹ = Bu, Pr

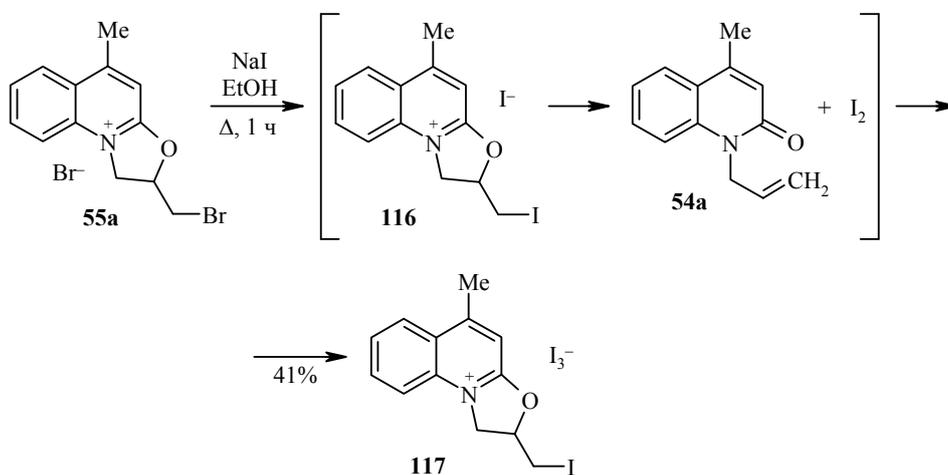
Этиловый эфир 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5*H*-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты (**57**) реагирует с тионилхлоридом с образованием этил-1-(2,3-дихлорпропил)-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (**112**) [82]. По мнению авторов, реакция инициируется хлороводородом, содержащимся в качестве примеси в тионилхлориде.



Нагревание бензоксазоло[3,2-*a*]хинолин-5-она (**113**) в этаноле в присутствии KOH приводит к раскрытию оксазольного цикла и образованию 1-(2-гидроксифенил)-2-этоксихинолин-4-(1*H*)-она (**114**). Аналогичная реакция соединения **113** с 2-метоксиэтиламином даёт 1-(2-гидроксифенил)-2-(2-метоксиэтилимино)-1,2-дигидрохинолин-4-ол (**115**) [83, 84].



Показано, что при взаимодействии бромида **55a** с иодидом натрия в этаноле неожиданно вместо моноиодида **116** образуется трииодид **117** [61]. Авторы считают, что в ходе реакции происходит замещение брома на иод с образованием неустойчивого иодида 2-(иодометил)-1,2-дигидрооксазоло[3,2-*a*]хинолиния **116**, который распадается на 1-аллил-4-метилхинолин-2(1*H*)-он (**54a**) и иод, реагирующие между собой с образованием трииодида.



Бромиды 2-арил-8-гидрокси-5-метилоксазоло[3,2-*a*]хинолиния **51**, имеющие реакционноспособную метильную группу, вступают в реакции с нитрозоафтолами, с четвертичными солями пиридиния, хинолиния и изохинолиния с образованием цианиновых красителей [58].

Таким образом, основными и наиболее распространёнными способами получения тиазоло- и оксазолохинолинов являются синтезы, включающие

достройку тиазольного и оксазольного фрагментов к хинолиновому: циклодегидратация 2-хинолилсульфанилкетонов, 1-ацетонил(фенацил)-2-хинолонов, а также галогенциклизация *N*-, *O*- и *S*-аллильных производных хинолинов. Электрофильная гетероциклизация под действием галогенов даёт возможность в мягких условиях и с хорошими выходами получать тиазоло- и оксазолохинолиновые системы с реакционноспособными галогенметильными группами. Химические свойства этой интересной группы гетероциклов относительно мало изучены. Следует отметить, что в литературе отсутствуют данные о циклизации непредельных производных 2-хинолона и 2-хинолинтиона под действием сульфенилгалогенидов, галогенидов ртути и других электрофильных реагентов.

На основе имеющихся обобщённых данных возможен поиск и разработка новых методов синтеза и изучение химических свойств тиазоло- и оксазолохинолиновых систем с мостиковым атомом азота.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. М. Гуцуляк, *Успехи химии*, **41**, 346 (1972). [*Russ. Chem. Rev.*, **41**, 187 (1972).]
2. И. С. Поддубный, *ХТС*, 774 (1995). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **31**, 682 (1995).]
3. Г. Т. Пилюгин, Б. М. Гуцуляк, *Успехи химии*, **32**, 389 (1963). [*Russ. Chem. Rev.*, **32**, 167 (1963).]
4. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, pt. 1, vol. 32, Quinolines, G. Jones (Ed.), Wiley, London, 1977.
5. В. П. Литвинов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, *Химия тиенопиридинов и родственных систем*, Наука, Москва, 2006.
6. В. Н. Чарушин, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, О. Н. Чупахин, *Фторхинолоны: синтез и применение*, ФИЗМАТЛИТ, Москва, 2014.
7. T. Jaetsch, W. Hallenbach, T. Himmler, K.-D. Bremm, R. Endermann, F. Pirro, M. Stegmann, H.-G. Wetzstein, DE Pat. Appl. 4431122.
8. D. T. W. Chu, P. V. Fernandes, A. G. Pernet, *J. Med. Chem.*, **29**, 1531 (1986).
9. E.-S. H. El-Ashry, E.-S. I. Ibrahim, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **84**, 146 (2003).
10. Л. Т. Горб, Н. Н. Романов, К. В. Федотов, А. И. Толмачев, *ХТС*, 481 (1981). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **17**, 343 (1981).]
11. L. G. S. Brooker, E. J. Van Lare, US Pat. Appl. 2748115.
12. G. F. Duffin, J. D. Kendall, *J. Chem. Soc.*, 734 (1951).
13. K. T. Potts, D. R. Choudhury, *J. Org. Chem.*, **43**, 2700 (1978).
14. Л. Т. Горб, Н. Н. Романов, А. И. Толмачев, *ХТС*, 989 (1979). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **15**, 811 (1979).]
15. Л. Т. Горб, А. Д. Качковский, Н. Н. Романов, И. С. Шпилева, А. И. Толмачев, *ХТС*, 621 (1980). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **16**, 478 (1980).]
16. C. K. Bradsher, D. F. Lohr, Jr., *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 71 (1967).
17. T. Jaetsch, W. Hallenbach, T. Himmler, B. Mielke, K. D. Bremm, R. Endermann, F. Pirro, M. Stegemann, H.-G. Wetzstein, Eur. Pat. Appl. 0684244.
18. H. Kondou, M. Taguchi, Y. Inoue, F. Sakamoto, JPH Pat. Appl. 03218384; *РЖХим.*, 17092П (1994).
19. H. Kondo, M. Taguchi, Y. Jinbo, Y. Inoue, Y. Kotera, F. Sakamoto, US Pat. Appl. 5191079.
20. Y. Jinbo, H. Kondo, M. Taguchi, F. Sakamoto, G. Tsukamoto, *J. Org. Chem.*, **59**, 6057 (1994).
21. I. Yoshiaki, G. Yuzo, C. Shinsuke, M. Yoshiro, JP Pat. Appl. 08157363; *Chem. Abstr.*, **125**, 195649 (1996).
22. H. Enomoto, M. Kise, M. Ozaki, M. Kitano, I. Morita, US Pat. Appl. 4659734; *Chem. Abstr.*, **107**, 154254 (1987).

23. M. Dinakaran, P. Senthilkumar, P. Yogeewari, A. China, V. Nagaraja, D. Sriram, *Med. Chem.*, **4**, 482 (2008).
24. Y. Jinbo, H. Kondo, Y. Inoue, M. Taguchi, H. Tsujishita, Y. Kotera, F. Sakamoto, G. Tsukamoto, *J. Med. Chem.*, **36**, 2621 (1993).
25. Y. Jinbo, M. Taguchi, Y. Inoue, H. Kondo, T. Miyasaka, H. Tsujishita, F. Sakamoto, G. Tsukamoto, *J. Med. Chem.*, **36**, 3148 (1993).
26. M. Taguchi, H. Kondo, Y. Inoue, Y. Kawahata, G. Tsukamoto, Eur. Pat. Appl. 0286089.
27. J. P. Whitten, F. Pierre, C. Regan, M. Schwaebe, J. Y. Nagasawa, P. Chua, US Pat. Appl. 7816406.
28. O. Cox, J. A. Prieto, L. Ramirez, M. Rodriguez, J. Martinez, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 937 (1999).
29. T. Greibrokk, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.*, **25**, 2935 (1971).
30. B. A. Johnsen, K. Undheim, *Acta Chem. Scand., Ser. B.*, **B38**, 109 (1984).
31. Д. Г. Ким, Автореф. дис. докт. хим. наук, Екатеринбург, 2004.
32. Н. Н. Романов, О. В. Лазарева, *ХГС*, 1406 (1990). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **26**, 1173 (1990).]
33. Д. Г. Ким, *ХГС*, 1664 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 1355 (2008).]
34. Д. Г. Ким, А. В. Сашин, В. А. Козловская, И. Н. Андреева, *ХГС*, 1252 (1996). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **32**, 1075 (1996).]
35. Г. Г. Скворцова, Д. Г. Ким, Л. М. Ким, А. с. СССР 854930; *Бюл. изобрет.*, № 30 (1981).
36. Д. Г. Ким, Ю. О. Субботина, А. В. Белик, *Вестник ЧелГУ, Сер. 4, Химия*, **1**, 37 (2001).
37. Д. Г. Ким, Е. А. Родионова, в кн. *Сборник научных трудов*, Владивосток, 2007, с. 21.
38. Е. В. Баргашевич, И. Д. Юшина, Е. А. Вершинина, П. А. Слепухин, Д. Г. Ким, *Журн. структур. химии*, **55**, 117 (2014). [*J. Struct. Chem.*, **55**, 112 (2014).]
39. В. П. Литвинов, Ю. А. Шаранин, Е. Э. Апёнова, А. М. Шестопалов, В. Ю. Мортиков, В. Н. Нестеров, В. Е. Шкловер, Ю. Т. Стручков, *ХГС*, 690 (1987). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **23**, 574 (1987).]
40. М. Ю. Онисько, В. Г. Лендел, *ХГС*, 1072 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 853 (2009).]
41. Е. А. Вершинина, Д. Г. Ким, П. А. Слепухин, *ХГС*, 1739 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1415 (2011).]
42. Е. А. Вершинина, Д. Г. Ким, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **54**, 132 (2011).
43. Д. Г. Ким, Е. А. Вершинина, *ХГС*, 951 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 773 (2010).]
44. J. Segawa, M. Kitano, K. Kazuno, M. Tsuda, I. Shirahase, M. Ozaki, M. Matsuda, M. Kise, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1117 (1992).
45. S. Matsumura, M. Kise, M. Ozaki, S. Tada, K. Kazuno, H. Watanabe, K. Kunimoto, H. Enomoto, M. Kitano, I. Morita, M. N. S. Tsuda, Eur. Pat. Appl. 58392.
46. T. F. Mich, J. P. Sanchez, US Pat. Appl. 4550104.
47. Ю. М. Воловенко, А. Г. Немазаный, И. Г. Рябокоть, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **54**, 295 (1988).
48. Г. Н. Лигунова, Э. В. Носова, П. В. Васильева, В. Н. Чарушин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 436 (2003). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **52**, 457 (2003).]
49. M. Dinakaran, P. Senthilkumar, P. Yogeewari, A. China, V. Nagarajaa, D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 3408 (2008).
50. P. E. Vivas-Mejía, O. Cox, F. A. González, *Mol. Cell. Biochem.*, **178**, 203 (1998).
51. P. E. Vivas-Mejía, J. L. Rodríguez-Cabán, M. Díaz-Velázquez, M. G. Hernández-Pérez, O. Cox, F. A. González, *Mol. Cell. Biochem.*, **177**, 69 (1997).
52. M. C. Schroeder, J. S. Kiely, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1769 (1988).
53. C. K. Bradsher, M. F. Zinn, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 66 (1967).
54. Е. В. Бабаев, В. Л. Алифанов, А. В. Ефимов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 831 (2008). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **57**, 845 (2008).]
55. Д. В. Альтов, Автореф. дис. канд. хим. наук, Москва, 2005.

56. А. А. Цисевич, Автореф. дис. канд. хим. наук, Москва, 2006.
57. Е. В. Бабаев, Автореф. дис. докт. хим. наук, Москва, 2007.
58. R. A. A. El-Aal, *Proc. – Indian Acad. Sci., Chem. Sci.*, **111**, 343 (1999).
59. Д. Г. Ким, С. В. Соколова, В. В. Лукина, С. Н. Волкова, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **11**, 107 (1993).
60. Д. Г. Ким, Н. П. Брисюк, Е. А. Лыкасова, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **3**, 120 (1991).
61. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, А. В. Туров, *ХГС*, 1496 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1269 (2007).]
62. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, А. В. Туров, *ХГС*, 736 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 617 (2007).]
63. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, А. В. Туров, С. В. Слободзян, *ХГС*, 1365 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1159 (2007).]
64. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Н. А. Джарадат, О. В. Бевз, А. В. Туров, *ХГС*, 1445 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1347 (2012).]
65. И. В. Украинец, Лю Янян, Н. Л. Березнякова, А. В. Туров, *ХГС*, 1539 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1235 (2009).]
66. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Лю Янян, А. В. Туров, *ХГС*, 596 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 452 (2010).]
67. Н. Л. Березнякова, И. В. Украинец, Л. А. Гриневич, В. Е. Кузьмин, в кн. *Труды четвертой международной конференции "Современные аспекты химии гетероциклов"*, Москва, 2010, с. 384.
68. Е. А. Вершинина, Д. Г. Ким, П. А. Слепухин, *ХГС*, 1902 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1596 (2012).]
69. М. Ю. Онисько, В. Г. Лендел, *ХГС*, 1204 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1020 (2007).]
70. J. Reisch, A. Bathe, *Arch. Pharm.*, **320**, 737 (1987).
71. J. Reisch, A. Bathe, B. H. W. Rosenthal, R. A. Salehi-Artimani, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 869 (1987).
72. H. A. A. El-Nabi, *Org. Prep. Proced. Int.*, **29**, 211 (1997).
73. C. N. Filer, F. E. Granchelli, P. Perri, J. L. Neumeyer, *J. Org. Chem.*, **44**, 285 (1979).
74. E. Tighineanu, F. Chiraleu, D. Raileanu, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 1887 (1978).
75. A. Lawson, D. H. Miles, *J. Chem. Soc.*, 2865 (1959).
76. M.-C. Lallemand, M. Gaillard, N. Kunesch, H.-P. Husson, *Heterocycles*, **47**, 747 (1998).
77. Y. Inamoto, S. Kawai, K. Sanada, T. Endo, JPH Pat. Appl. 03109388; *Chem. Abstr.*, **115**, 279995 (1991).
78. D. H. Kim, S. J. Chung, S. W. Yeon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 1953 (1995).
79. S. J. Chung, D. H. Kim, *Tetrahedron*, **51**, 12549 (1995).
80. E. Tighineanu, D. Raileanu, *Rev. Roum. Chim.*, **37**, 1307 (1992).
81. Е. В. Бабаев, А. А. Цисевич, Д. В. Альбов, В. Б. Рыбаков, Л. А. Асланов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 253 (2005). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **54**, 259 (2005).]
82. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, А. В. Туров, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1034 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 871 (2007).]
83. D. H. Kim, R. A. Fieber, A. A. Santilli, S. C. Bell, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 703 (1974).
84. D. H. Kim, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 1393 (1981).

¹ Южно-Уральский государственный университет,
пр. В. И. Ленина, 76, Челябинск 454080, Россия
e-mail: kim_dg48@mail.ru

Поступило 9.04.2014