

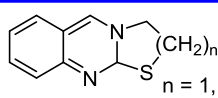
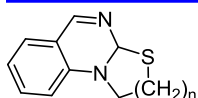
Синтез функционализированных азоло(азино)хиназолинов методом электрофильной циклизации (микрообзор)

Николай М. Кут^{1*}, Михаил Ю. Онисько¹

¹ Государственное высшее учебное заведение "Ужгородский национальный университет", ул. Пидгирна, 46, Ужгород 88000, Украина; e-mail: kutmykola@ukr.net

Поступило 14.12.2020

Принято 17.01.2021



Микрообзор посвящен методам синтеза функционализированных азоло(азино)хиназолинов с использованием электрофильной внутримолекулярной циклизации, опубликованным в 1987–2020 гг.

Введение

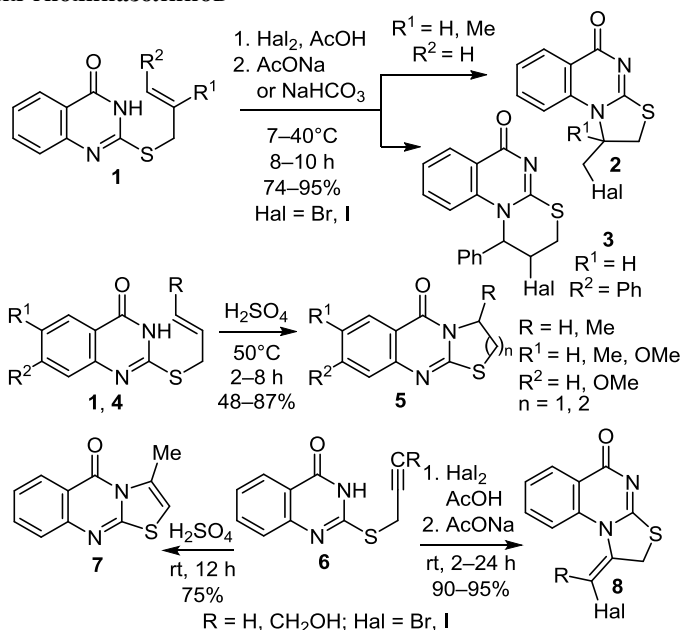
Функционализированные хиназолины и их конденсированные производные являются перспективными биологически активными соединениями.¹ Эффективным методом синтеза конденсированных хиназолиновых систем является электрофильная внутримолекулярная гетероцик-

лизация их алкенильных(алкинильных) производных. В данном микрообзоре рассмотрен синтез азоло(азино)хиназолинов методом электрофильной гетероциклизации с использованием различных электрофильных реагентов (галогенов, протонных кислот, халькогенгалогенидов).

Циклизация S-алкенильных(алкинильных) производных тиохиназолинов

Наиболее изучены реакции электрофильной циклизации 2-S-алкенильных производных тиохиназолина. В случае 2-(аллилсульфанил)хиназолинов региоселективность циклизации зависит от природы электрофильного реагента – галогенов или H₂SO₄. Галогенциклизация тиоэфиров **1** в AcOH приводит к ангулярному аннелированию тиазолидинового или тиазинового цикла с образованием дигидротиазоло[3,2-a]хиназолинов **2** и дигидротиазино[3,2-a]хиназолинов **3** соответственно.² Линейные азоло(азино)хиназолины **5** образуются при воздействии H₂SO₄ на тиоэфиры **1**, **4**. Аннелирование азольного или азинового цикла зависит от наличия заместителя возле терминального атома углерода аллильного фрагмента.³ Так, электрофильная циклизация аллильных и металильных тиоэфиров приводит к образованию тиазолохиназолинов, а при циклизации циннамилльных и кротонилльных тиоэфиров аннелируется тиазиновый цикл к хиназолину.

Аналогичная региоселективность наблюдается при циклизации 2-(пропаргилсульфанил)хиназолина **6** (R = H) под действием H₂SO₄ в соединение **7**. Следует отметить, что терминальные и интернальные пропаргильные тиоэфиры **6** при галогенциклизации образуют



исключительно тиазолидиновые циклы (соединения **8**) с экзоциклическим галогенметиленовым заместителем.⁴



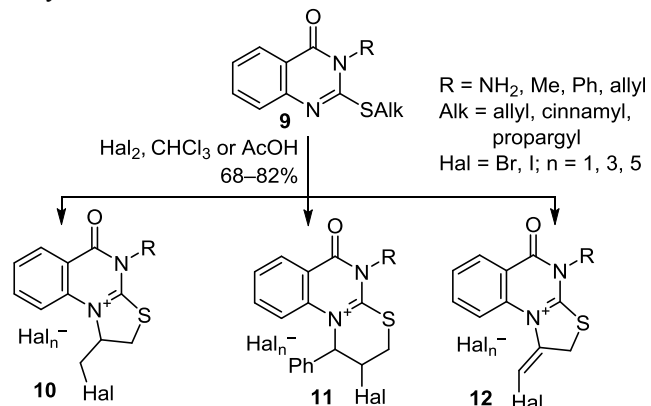
Николай М. Кут – ассистент кафедры органической химии Ужгородского национального университета. Области научных интересов: разработка новых методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений электрофильной циклизацией, химия органических производных селена и теллура, направленный синтез биологически активных соединений.



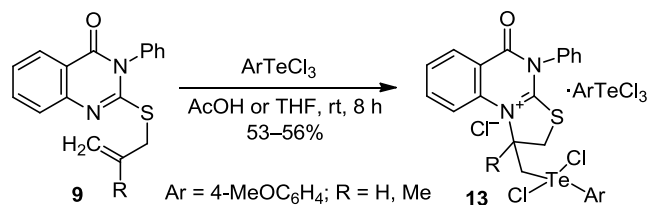
Михаил Ю. Онисько – доцент кафедры органической химии Ужгородского национального университета. Области научных интересов: разработка новых методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений электрофильной циклизацией, химия органических производных селена и теллура, направленный синтез биологически активных соединений.

Циклизация *S*-алкенильных(алкинильных) производных тиохиназолинов (окончание)

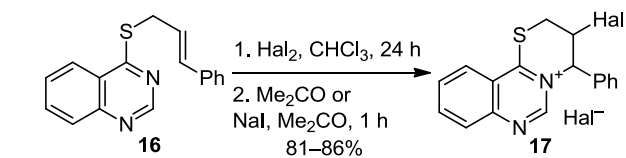
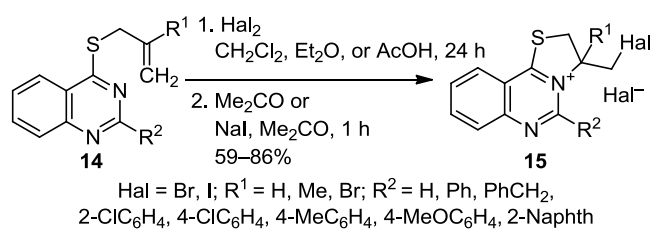
При наличии заместителя в положении 3 хиназолина галогенциклизация приводит к образованию исключительно ангулярных тиазоло- или тиазинохиназолинов. Так, при действии избытка Br₂ на аллильные, циннамилные и пропаргильные тиоэферы **9** образуются соответствующие циклические соединения **10–12**.⁵



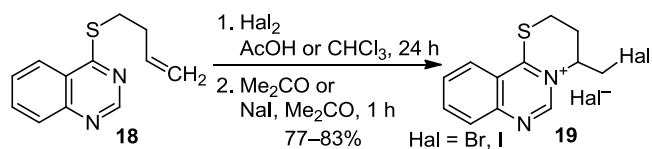
Использование арилтеллуртрихлоридов в теллуриндукции циклизации аллильных тиоэфиров **9** также приводит к образованию тиазоло[3,2-*a*]хиназолинов **13** в виде комплексов с арилтеллуртрихлоридом.⁶



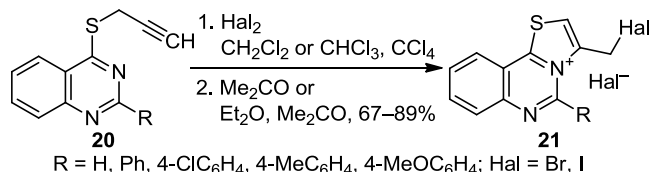
Дигидротиазоло[3,2-*c*]хиназолины **15** и дигидротиазино[3,2-*c*]хиназолины **17** образуются при галогенциклизации терминальных и интернальных 4-(аллилсульфанил)хиназолинов **14**, **16** соответственно. В некоторых случаях при действии галогена на соединение **14** образовывалась смесь тиазолохиназолина **15** с продуктами присоединения или дегидрогалогенирования.⁷



Галогенциклизация терминального бутенильного тиоэфера **18** также приводит к образованию галогенидов дигидротиазино[3,2-*c*]хиназолина **19**.^{7d}



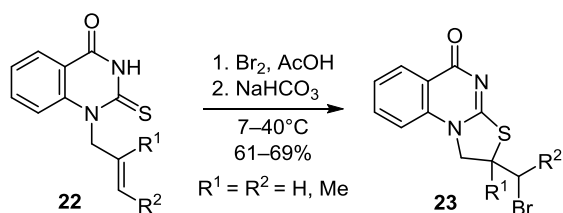
Пропаргильные тиоэферы **20** при действии галогена селективно образуют соли тиазоло[3,2-*c*]хиназолиния **21** с экзоциклическим галогенметиленовым фрагментом.^{7c,8}



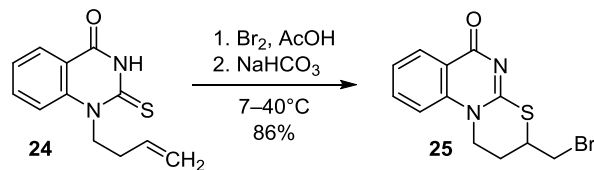
Таким образом, электрофильная гетероциклизация алкенильных(алкинильных) тиопроизводных хиназолина осуществляется с участием эндоциклического атома азота в положении 1 или 3 хиназолина в качестве нуклеофильного центра.

Циклизация *N*-алкенильных производных хиназолина

Изменение положения алкенильного фрагмента (перенос от атома серы к атому азота) предполагает участие в процессе циклизации экзоциклических нуклеофильных центров – атомов серы, кислорода или азота. Так, терминальные и интернальные *N*¹-аллильные производные 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-она **22** в условиях галогенциклизации селективно образуют только дигидротиазоло[3,2-*a*]хиназолины **23** независимо от наличия заместителя у терминального атома углерода связи C=C аллильного фрагмента.^{2a}



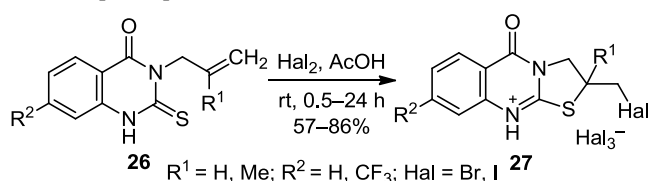
*N*¹-Бутенилхиназолинтион **24** в аналогичных условиях с высоким выходом циклизуется в дигидротиазино[3,2-*a*]хиназолин **25**.^{2a}



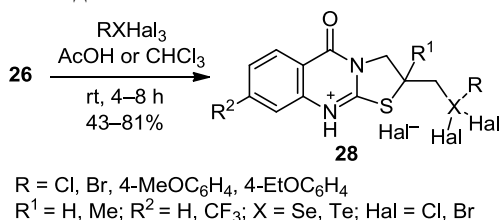
В отличие от *N*¹-алкенильных производных, *N*³-алкенилхиназолины лучше изучены в реакциях электрофильной циклизации с различными электрофильными реагентами. Наиболее исследованы *N*³-алкенил-2-тиоксохиназолин-4-оны **26** с двумя дополнительными нуклеофильными центрами, что предполагает возможность синтеза тиазоло- или оксазолохиназолинов.

Циклизация *N*-алкенильных производных хиназолина (окончание)

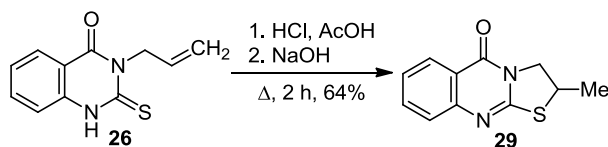
Галогенирование 3-аллилхинолинов **26** осуществляется с участием атома серы и приводит к образованию гидротригалогенидов линейных дигидро-тиазоло[2,3-*b*]хинолинов **27**.⁹



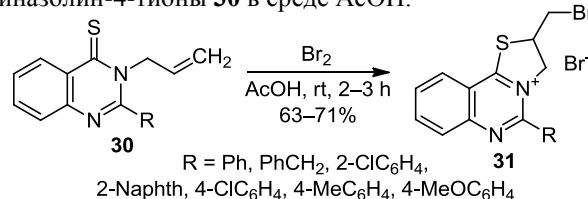
Гидрохлориды дигидротиазоло[2,3-*b*]хинолина **28** образуются и при индуцированной халькогеном циклизации 3-аллилхинолинов **26** под действием тетрагалогенидов селена и теллура, а также арилтеллур-тригалогенидов.^{6,9a,10}



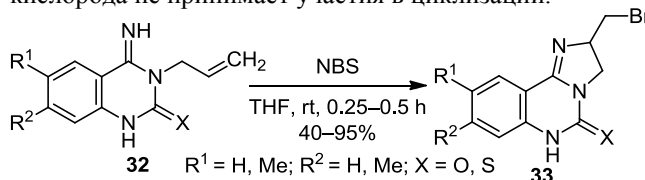
2-Метил-2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[2,3-*b*]хинолин-5-он **29** образуется при нагревании 4-аллил-2-тиоксо-2,3-дигидрохинолин-4(1*H*)-она (**26**) в концентрированной HCl с последующей нейтрализацией щелочью.¹¹



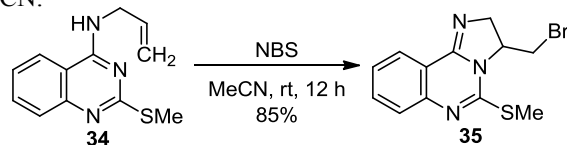
Ангulares дигидротиазоло[3,2-*c*]хинолины **31** получают с хорошими выходами действием Br₂ на 3-аллил-хинолин-4-тионы **30** в среде AcOH.^{7b,c}



В отличие от этого, 3-аллил-4-иминохинолин-2-тионы(оны) **32** под действием NBS в ТГФ образуют исключительно дигидроимидазо[3,2-*c*]хинолины **33**, то есть ни экзоциклический атом серы, ни атом кислорода не принимает участия в циклизации.¹²



Дигидроимидазо[3,2-*c*]хинолин **35** образуется с высоким выходом циклизацией 4-(аллиламино)-2-(метилсульфанил)хинолина (**34**) под действием NBS в MeCN.¹²



Таким образом, электрофильная циклизация алкенильных и алкинильных производных хинолина – эффективный метод синтеза галоген- и халькоген-производных азоло(азино)хинолинов.

Список литературы

- (a) Kassem, A. F.; Alshehrei, F.; Abbas, E. M. H.; Farghaly, T. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2020**, *20*, 418. (b) Martynenko, Y.; Antypenko, O.; Nosulenko, I.; Berest, G.; Kovalenko, S. *Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents Med. Chem.* **2020**, *19*, 61. (c) Antypenko, L.; Kovalenko, S.; Los', T.; Rebec', O. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 1267. (d) Al-Omary, F. A. M.; Hassan, G. S.; El-Messery, S. M.; El-Subbagh, H. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 65. (e) Voskoboinik, O. Yu.; Kolomoets, O. S.; Palchikov, V. A.; Kovalenko, S. I.; Belenichev, I. F.; Shishkina, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1134. [*Khim. Geterotsykl. Soedin.* **2017**, *53*, 1134.] (f) Voskoboinik, O. Yu.; Shishkina, S. V.; Kovalenko, S. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 717. [*Khim. Geterotsykl. Soedin.* **2018**, *54*, 717.]
- (a) Wippich, P.; Hendreich, C.; Gütschow, M.; Leistner, S. *Synthesis* **2000**, 714. (b) Орысык, В. В.; Добош, А. А.; Зборовский, Ю. Л.; Станинец, В. И.; Хрипак, С. М. *Укр. хим. журн.* **2001**, *67*, 46. (c) Орысык, В. В.; Зборовский, Ю. Л.; Станинец, В. И.; Добош, А. А.; Хрипак, С. М. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 640. [*Химия гетероцикл. соединений* **2003**, 739.]
- Wippich, P.; Hendreich, C.; Gütschow, M.; Leistner, S. *Synthesis* **1996**, 741.
- Zborovskii, Yu. L.; Orysyk, V. V.; Dobosh, A. A.; Staninets, V. I.; Pirozhenko, V. V.; Chernega, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, *39*, 1099. [*Химия гетероцикл. соединений* **2003**, 1255.]
- (a) Britsun, V. N.; Esipenko, A. N.; Staninets, V. I.; Lozinskii, M. O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 948. [*Химия гетероцикл.*

- соединений* **2005**, *41*, 1114.] (b) Орысык, В. В.; Зборовский, Ю. Л.; Добош, А. А.; Станинец, В. И.; Хрипак, С. М. *Укр. хим. журн.* **2002**, *68*, 36. (c) Зборовский, Ю. Л.; Орысык, В. В.; Добош, А. А.; Хрипак, С. М.; Нестеренко, А. М.; Станинец, В. И. *Укр. хим. журн.* **2002**, *68*, 95.
- Kut, M.; Onysko, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 503. [*Химия гетероцикл. соединений* **2020**, *56*, 503.]
- (a) Bakhteeva, E. I.; Kim, D. G.; Sharutin, V. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1505. [*Журн. орган. химии* **2020**, *56*, 1321.] (b) Wasfy, A. A. F. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 576. (c) Molina, P.; Arques, A.; Vinader, M. V. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, *2*, 103. (d) Bakhteeva, E. I.; Kim, D. G.; Dmitriev, M. V.; Krylova, Yu. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 748. [*Журн. орган. химии* **2019**, *55*, 841.]
- Kim, D. G.; Bakhteeva, E. I.; Sharutin, V. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2020**, *90*, 2064. [*Журн. общ. химии* **2020**, *90*, 1686.]
- (a) Kut, M. M.; Onysko, M. Yu.; Lendel, V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1174. [*Журн. орган. химии* **2020**, *56*, 1055.] (b) Khare, R.; Sharma, J.; Sharma, A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 702.
- (a) Kut, M.; Onysko, M.; Lendel, V. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 888. (b) Kut, M.; Fizer, M.; Onysko, M.; Lendel, V. *Sci. Bull. Uzh. Univ., Ser. Chem.* **2018**, *39*, 62. (c) Kut, M.; Onysko, M.; Lendel, V. *Sci. Bull. Uzh. Univ., Ser. Chem.* **2018**, *40*, 56.
- Shiau, C.-Y.; Chern, J.-W.; Liu, K.-C.; Chan, C.-H.; Yen, M.-H.; Cheng, M.-C.; Wang, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1467.
- Chern, J. W.; Tao, P. L.; Yen, M. H.; Lu, G. Y.; Shiau, C. Y.; Lai, Y. J.; Chien, S. L.; Chan, C. H. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2196.