

УДК 661.725.814.2224:541.124

## 2-(ФУР-2-ИЛ)ТИАЗОЛО[4,5-*f*]ХИНОЛИН: СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

© 2019 г. А. А. Александров\*, М. М. Ельчанинов, Д. А. Заблоцкий

Южно-Российский государственный политехнический университет  
(НПИ) имени М. И. Платова, пр. Просвещения 132, Новочеркасск, 346428 Россия  
\*e-mail: [aaanet1@yandex.ru](mailto:aaanet1@yandex.ru)

Поступило в Редакцию 21 июня 2018 г.

После доработки 21 июня 2018 г.

Принято к печати 28 июня 2018 г.

Конденсацией хинолин-5-амина с фуран-2-карбонилхлоридом в пропан-2-оле синтезирован *N*-(5-хинолил)фуран-2-карбоксамид, обработка которого избытком  $P_2S_5$  в безводном пиридине приводит к соответствующему тиоамиду. Окислением последнего феррицианидом калия в щелочной среде синтезирован 2-(фур-2-ил)тиазоло[4,5-*f*]хинолин и предложен механизм его образования. Изучены реакции электрофильного замещения (нитрование, бромирование, формилирование, ацилирование) полученного *N*-(5-хинолил)фуран-2-карбоксамид.

**Ключевые слова:** хинолин-5-амин, фуран-2-карбонилхлорид, феррицианид калия, 2-(фур-2-ил)тиазоло[4,5-*f*]хинолин, реакции электрофильного замещения

**DOI:** 10.1134/S0044460X19010074

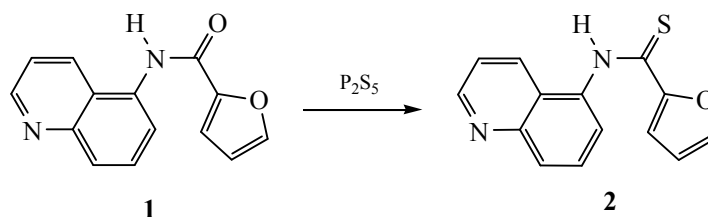
Синтез и исследование спектральных характеристик органических веществ, обладающих интенсивной флуоресценцией, является важным направлением, цель которого – создание новых лазерных красителей и зондов для биологических систем. Требования к флуоресцентным красителям предусматривают, с одной стороны, наличие в молекуле фрагмента – флуорофора полициклического строения, обеспечивающего высокий квантовый выход флуоресценции, с другой стороны – присутствие в молекуле группировок, чувствительных к полярности или протон-донорной активности окружения. В литературе практически отсутствуют сведения о получении и свойствах тиазоло[4,5-*f*]хинолина, содержащего фурановый фрагмент. В то же время бисгетеро-

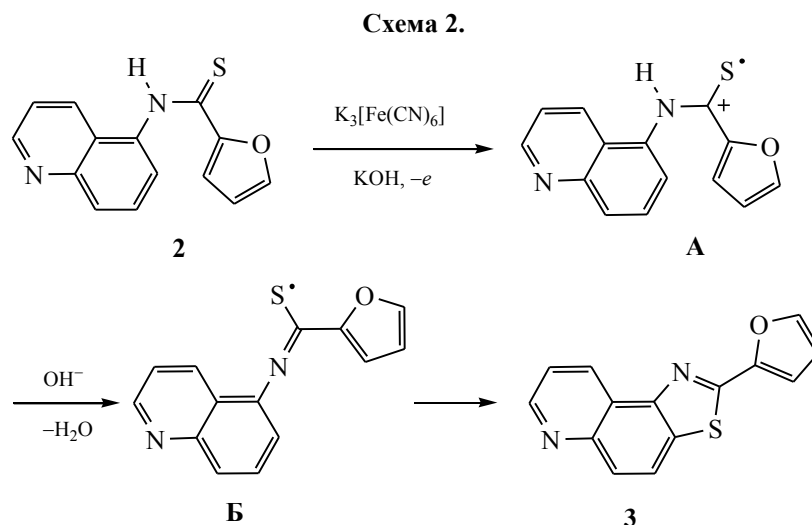
циклические соединения такого типа представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества [1] и органические люминофоры [2].

Целью настоящей работы являлась разработка или подбор удобного способа аннелирования 2-(фур-2-ил)тиазольного фрагмента к хинолину. Для достижения этой цели мы применили метод получения бензотиазолов по Якобсону [3, 4], заключающийся в циклизации тиоамидов бензола в водных растворах щелочей в присутствии феррицианида калия.

Исходный *N*-(5-хинолил)фуран-2-карбоксамид **1** получен нами с выходом 74% при кипячении в пропан-2-оле хинолин-5-амина с фуран-2-карбонилхлоридом. Нагревание соединения **1** с избытком

Схема 1.





пятисернистого фосфора в безводном пиридине позволяет обменять кислород карбонильной группы на серу с выходом соединения **2** ~57% (схема 1).

Окисление *N*-(5-хинолил)фуран-2-карботиоамида **2** в водном пропан-2-оле 20%-ным водным раствором  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  приводит к образованию 2-(фур-2-ил)тиазоло[4,5-*f*]хинолина **3** с выходом 34% (табл. 1). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  полученного соединения сигналы протонов  $\text{H}^4$  и  $\text{H}^5$  хинолинового кольца зафиксированы в виде дублетов при 8.23 и 8.28 м. д. с характерными КССВ 9.0 Гц, что говорит об 5,6-аннелировании 2-(2-фурил)тиазольного фрагмента к хинолину (табл. 2). Вероятный механизм этого превращения представлен на схеме 2.

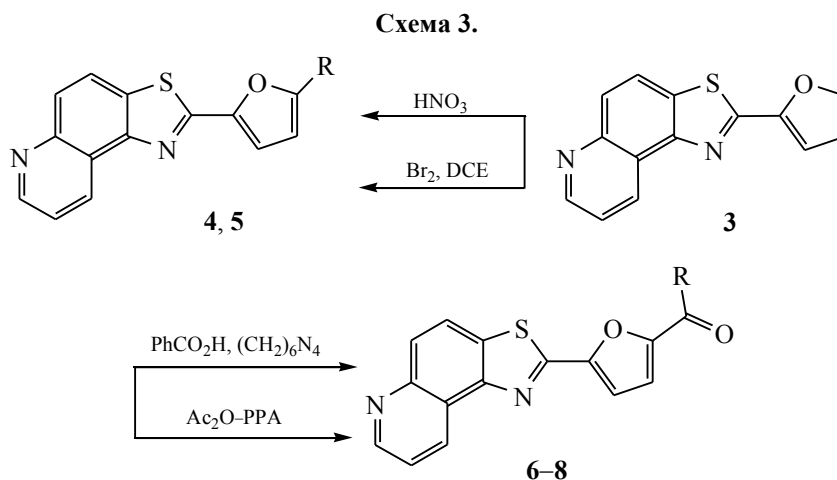
Калия феррицианид в щелочном растворе действует как комплексный ион, отщепляющий электрон и в результате такого окисления карботиоамида **2** образуется катион-радикал **A**, который элиминируя протон превращается в S-радикал **B**, после чего следует замыкание тиазольного кольца.

С целью изучения относительной реакционной способности 2-(фур-2-ил)тиазоло[4,5-*f*]хинолин **3** подвергали действию электрофильных реагентов: азотной кислоты, брома в дихлорэтане, уротропина в полифосфорной кислоте, уксусного ангидрида, бензойной кислоты в полифосфорной кислоте (схема 3).

**Таблица 1.** Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **1–8**<sup>a</sup>

№	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
			С	Н	N		С	Н	N
<b>1</b>	74	184–185	70.42	3.95	11.88	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	70.58	4.23	11.76
<b>2</b>	57	122–123	66.43	3.77	11.23	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$	66.12	3.96	11.02
<b>3</b>	34	98–99	66.83	3.46	11.34	$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$	66.65	3.20	11.10
<b>4</b>	55	263–264	56.41	2.51	14.29	$\text{C}_{14}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	56.56	2.37	14.13
<b>5</b>	61	205–206	50.55	1.79	8.51	$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	50.77	2.13	8.46
<b>6</b>	67	184–185	64.17	3.09	10.23	$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	64.27	2.88	9.99
<b>7</b>	23	173–174	65.53	3.17	9.79	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	65.29	3.42	9.52
<b>8</b>	49	192–193	70.89	3.52	8.13	$\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	70.77	3.39	7.86

<sup>a</sup> Результаты элементного анализа на содержание С, Н и N соответствуют вычисленным в пределах  $\pm 0.34\%$ .



Ранее нами было показано, что влияние 2-бензольного заместителя на гетероциклы пиррольного типа характеризуется общим снижением электронной плотности в последних и ее перераспределением в конденсированные с азолом ароматические фрагменты [5, 6]. Одновременно

происходит резкое снижение ацидофобности гетерильных групп, что позволяет проводить реакции в более широком диапазоне условий, включая среды высокой кислотности, повышенную температуру и т. д. Как и другие электроноакцепторы, 2-тиазольная группа способствует снижению

**Таблица 2.** Параметры ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии соединений 1–8

№	$\nu$ , $\text{см}^{-1}$	$\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
1	1680 с (C=O), 3323 ш (NH)	6.72–6.74 м (1H, H <sup>4</sup> , фуран), 7.43 д (1H, H <sup>3</sup> , фуран, $J = 3.5$ ), 7.51 д. д (1H, H <sup>3</sup> , хинолин, $J = 4.2$ ), 7.63 т (1H, H <sup>7</sup> , хинолин, $J = 7.8$ ), 7.68 д (1H, H <sup>6</sup> , хинолин, $J = 7.6$ ), 7.98 д (1H, H <sup>8</sup> , хинолин, $J = 7.5$ ), 8.05 д (1H, H <sup>5</sup> , фуран, $J = 2.4$ ), 8.32 д (1H, H <sup>4</sup> , хинолин, $J = 8.1$ ), 8.79 д (1H, H <sup>2</sup> , хинолин, $J = 2.7$ ), 10.47 с (1H, NH)
2	1239 с (C=S), 3345 ш (NH)	6.71–6.74 м (1H, H <sup>4</sup> , фуран), 7.41 д (1H, H <sup>3</sup> , фуран, $J = 3.7$ ), 7.48 д. д (1H, H <sup>3</sup> , хинолин, $J = 4.5$ ), 7.66 т (1H, H <sup>7</sup> , хинолин, $J = 7.6$ ), 7.71 д (1H, H <sup>6</sup> , хинолин, $J = 7.7$ ), 7.95 д (1H, H <sup>8</sup> , хинолин, $J = 7.7$ ), 8.01 д (1H, H <sup>5</sup> , фуран, $J = 1.8$ ), 8.27 д (1H, H <sup>4</sup> , хинолин, $J = 8.0$ ), 8.82 д (1H, H <sup>2</sup> , хинолин, $J = 2.7$ ), 11.36 с (1H, NH)
3		6.84–6.87 м (1H, H <sup>4</sup> , фуран), 7.45 д (1H, H <sup>3</sup> , фуран, $J = 3.4$ ), 7.71 д. д (1H, H <sup>8</sup> , хинолин, $J = 4.3$ ), 8.01 д (1H, H <sup>2</sup> , фуран, $J = 0.9$ ), 8.23 д (1H, H <sup>4</sup> , хинолин, $J = 9.0$ ), 8.28 д (1H, H <sup>5</sup> , хинолин, $J = 9.0$ ), 8.79 д (1H, H <sup>9</sup> , хинолин, $J = 8.1$ ), 8.95 д (1H, H <sup>7</sup> , хинолин, $J = 3.1$ )
4	1541 [ $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ ], 1388 [ $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ ]	7.65 д (1H, H <sup>3</sup> , фуран, $J = 3.9$ ), 7.73 д (1H, H <sup>8</sup> , хинолин, $J = 4.6$ ), 7.75 д (1H, H <sup>4</sup> , фуран, $J = 3.9$ ), 8.25 д (1H, H <sup>4</sup> , хинолин, $J = 9.0$ ), 8.31 д (1H, H <sup>5</sup> , хинолин, $J = 9.1$ ), 8.81 д (1H, H <sup>9</sup> , хинолин, $J = 8.0$ ), 8.95 д (1H, H <sup>7</sup> , хинолин, $J = 4.0$ )
5		6.75 д (1H, H <sup>4</sup> , фуран, $J = 3.6$ ), 7.41 д (1H, H <sup>3</sup> , фуран, $J = 3.6$ ), 7.67 д. д (1H, H <sup>8</sup> , хинолин, $J = 4.2$ ), 8.22 д (1H, H <sup>4</sup> , хинолин, $J = 9.0$ ), 8.32 д (1H, H <sup>5</sup> , хинолин, $J = 8.8$ ), 8.75 д (1H, H <sup>9</sup> , хинолин, $J = 8.3$ ), 8.92 д (1H, H <sup>7</sup> , хинолин, $J = 3.3$ )
6	1668 с (C=O)	7.61 д (1H, H <sup>4</sup> , фуран, $J = 3.8$ ), 7.68 д (1H, H <sup>3</sup> , фуран, $J = 3.6$ ), 7.75 д. д (1H, H <sup>8</sup> , хинолин, $J = 4.5$ ), 8.21 д (1H, H <sup>4</sup> , хинолин, $J = 8.9$ ), 8.30 д (1H, H <sup>5</sup> , хинолин, $J = 9.0$ ), 8.73 д (1H, H <sup>9</sup> , хинолин, $J = 8.1$ ), 8.98 д (1H, H <sup>7</sup> , хинолин, $J = 3.2$ ), 9.79 с (1H, CHO)
7	1675 с (C=O)	2.65 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 7.63 д (1H, H <sup>4</sup> , фуран, $J = 3.6$ ), 7.70 д (1H, H <sup>3</sup> , фуран, $J = 3.6$ ), 7.77 д. д (1H, H <sup>8</sup> , хинолин, $J = 4.6$ ), 8.23 д (1H, H <sup>4</sup> , хинолин, $J = 8.9$ ), 8.33 д (1H, H <sup>5</sup> , хинолин, $J = 9.0$ ), 8.70 д (1H, H <sup>9</sup> , хинолин, $J = 8.2$ ), 8.96 д (1H, H <sup>7</sup> , хинолин, $J = 3.3$ )
8	1681 с (C=O)	7.55 т (3H, H <sup>3,4,5</sup> , арил, $J = 7.5$ ), 7.64 д (1H, H <sup>4</sup> , фуран, $J = 3.3$ ), 7.72 д (1H, H <sup>3</sup> , фуран, $J = 3.6$ ), 7.75 д. д (1H, H <sup>8</sup> , хинолин, $J = 4.6$ ), 7.92 д (2H, H <sup>2,6</sup> , арил, $J = 7.2$ ), 8.20 д (1H, H <sup>4</sup> , хинолин, $J = 9.0$ ), 8.31 д (1H, H <sup>5</sup> , хинолин, $J = 9.0$ ), 8.72 д (1H, H <sup>9</sup> , хинолин, $J = 8.1$ ), 9.01 д (1H, H <sup>7</sup> , хинолин, $J = 3.0$ )

равновесной концентрации протонированной формы фурана и уменьшению активности последней, что сводит к минимуму процессы олигомеризации и присоединения всевозможных нуклеофилов.

Взаимодействие соединения **3** с кипящей разбавленной азотной кислотой ( $d = 1.32 \text{ г/см}^3$ ) приводит к образованию 5-нитропроизводного **4** по фурановому кольцу с выходом 55% (схема 3). В этом случае, как известно, реакция протекает по радикальному механизму. Соединение **4** получено также встречным синтезом путем *inco*-замещения атома брома на нитрогруппу в 2-(5-бромфур-2-ил)-тиазоло[4,5-*f*]хинолине **5**. При бромировании 2-(фур-2-ил)тиазоло[4,5-*f*]хинолина **3** в дихлорэтаноле также происходит замещение в положение 5 гетарильного ядра с образованием соединения **5**. Дальнейшее замещение не происходит даже при длительном кипячении 2-(фур-2-ил)тиазоло[4,5-*f*]хинолина **3** с 3-кратным избытком брома.

Формилирование пятичленных  $\pi$ -избыточных гетероциклов и их производных в настоящее время успешно осуществляют по реакции Вильсмайера. Однако, согласно данным работы [7], для большинства гетарилимидазолов применение данного метода не всегда бывает успешным. 2-(Фур-2-ил)-тиазоло[4,5-*f*]хинолин **3** также оказался инертным к комплексу ДМФА– $\text{POCl}_3$ , поэтому для этой цели был применен метод формилирования гексаметилентетрамина в полифосфорной кислоте при 90–100°C. Выход альдегида **6** составил 67% (схема 3).

Ацетилирование соединения **3** с учетом дезактивирующего влияния протонированного тиазолохинолинового фрагмента сильно затруднено, однако его удалось осуществить действием уксусного ангидрида в полифосфорной кислоте при 110–120°C; выход целевого продукта составил ~23%. Реакция также протекает по положению 5 фуранового кольца. Бензоилирование 2-(фур-2-ил)-тиазоло[4,5-*f*]хинолина **3** проводили действием бензойной кислоты в полифосфорной кислоте, но при более высокой температуре (150–160°C). Как и при ацетилировании, образуется 5-бензоилкетон **8** по пятичленному гетероциклу с выходом 49% (схема 3).

Физико-химические и спектральные характеристики всех полученных соединений представлены в табл. 1, 2.

Таким образом, впервые успешно осуществлено 5,6-аннелирование 2-(фур-2-ил)тиазольного фрагмента к хинолину. Изучена реакционная способ-

ность полученного 2-(фур-2-ил)тиазоло[4,5-*f*]хинолина в отношении электрофильных реагентов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Specord 75IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали на приборе Varian Unity 300 (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , внутренний стандарт – ТМС). Ход реакции контролировали при помощи ТСХ на пластинках с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  II степени активности по Брокману, проявление парами иода (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Элементный анализ проводили на анализаторе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе ПТП.

**N-(5-Хинолил)фуран-2-карбоксамид (1).** К раствору 8.64 г (0.06 моль) хинолин-5-амина в 60 мл пропан-2-ола прибавляли 7.83 г (0.06 моль) фуран-2-карбонилхлорида. Смесь кипятили в течение 2 ч, затем выливали в 50 мл воды, нейтрализовали до слабощелочной реакции раствором аммиака и выдерживали в холодильнике 24 ч. Выделившийся осадок соединения **1** отфильтровывали и кристаллизовали из пропан-2-ола. Выход 10.58 г, бесцветные кристаллы.

**N-(5-Хинолил)фуран-2-карботиоамид (2).** К раствору 10.01 г (0.042 моль) соединения **1** в 50 мл безводного пиридина прибавляли 5.55 г (0.025 моль) пентасернистого фосфора. Смесь кипятили 3 ч, затем охлаждали и выливали в 100 мл воды. Выпавший желтый осадок соединения **2** отделяли и кристаллизовали из водного пропан-2-ола. Выход 6.09 г.

**2-(Фур-2-ил)тиазоло[4,5-*f*]хинолин (3).** К раствору 5.85 г (0.023 моль) соединения **2** в 20 мл пропан-2-ола добавляли 15 мл 1%-ного гидроксида калия, затем постепенно приливали 50 мл теплого водного раствора  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , содержащего 22.70 г (0.069 моль) соли. Смесь тщательно перемешивали и оставляли при комнатной температуре на ночь. Осадок отделяли и кристаллизовали из водного этанола. Выход 1.97 г, бесцветные кристаллы.

**2-(5-Нитрофур-2-ил)тиазоло[4,5-*f*]хинолин (4).** Раствор 0.252 г (1 ммоль) соединения **3** в 15 мл азотной кислоты ( $d = 1.42 \text{ г/см}^3$ ) нагревали до кипения 3 ч, затем реакционную массу выливали в 100 мл холодной воды. Осадок отделяли и промывали 2–3 раза небольшим количеством холодной воды. Выход 0.16 г, желтые кристаллы.

**2-(5-Бромфур-2-ил)тиазоло[4,5-*f*]хинолин (5).** К раствору 0.252 г (1 ммоль) соединения **3** в 10 мл дихлорэтана прибавляли 0.48 г (3 ммоль) брома. Смесь кипятили 4 ч, затем удаляли дихлорэтан. Остаток нейтрализовали раствором аммиака. Бежевые кристаллы отделяли и кристаллизовали из водного пропан-2-ола. Выход 0.20 г.

**5-Тиазоло[4,5-*f*]хинолин-2-илфуран-2-карбальдегид (6).** Смесь 0.252 г (1 ммоль) соединения **3** и 0.42 г (3 ммоль) уротропина в 5 г полифосфорной кислоты перемешивали при 110–120°C в течение 6 ч. После окончания реакции смесь разбавляли 10 мл воды и осторожно нейтрализовали раствором аммиака. Выделившийся продукт реакции экстрагировали 15 мл хлороформа и хроматографировали на колонке ( $h = 10$  см,  $d = 2.5$  см) с оксидом алюминия, элюируя хлороформом. Соединение **6** кристаллизовали из этанола. Выход 0.188 г, желтые кристаллы.

**1-(5-Тиазоло[4,5-*f*]хинолин-2-ил-фур-2-ил)-этанон (7).** Смесь 0.252 г (1 ммоль) соединения **3** и 0.31 г (3 ммоль) уксусного ангидрида в 5 г полифосфорной кислоты перемешивали при 110–120°C в течение 12 ч, затем разбавляли 10 мл воды и нейтрализовали раствором аммиака. Далее выделение продукта реакции проводили аналогично соединению **6**. Соединение **7** кристаллизовали из метанола. Выход 0.068 г, бесцветные кристаллы.

**Фенил-(5-тиазоло[4,5-*f*]хинолин-2-ил-фур-2-ил)метанон (8).** Смесь 0.252 г (1 ммоль) соединения **3** и 0.37 г (3 ммоль) бензойной кислоты в 5 г полифосфорной кислоты перемешивали 8 ч при 150–160°C. Далее выделение продукта реакции

проводили аналогично соединению **6**. Соединение **8** кристаллизовали из *n*-пропанола. Выход 0.17 г, кремовые кристаллы.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pozharskii A. F., Soldatenkov A.T., Katritzky A.R.* Heterocycles in Life and Society. Chichester: J. Wiley & Sons, 1997. 301 p.
2. *Рошаль А.Д., Лукьянов Б.С., Ельчанинов М.М.* // ЖФХ. 2003. Т. 77. № 10. С. 1899; *Roshal A.D., Lukianov B.S., Elchaninov M.M.* // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2003. Vol. 77. N 10. P. 1709.
3. *Jacobson P.* // Ber. 1886. Vol. 19. P. 1067, 1811.
4. *Fărcășan V., Makkay C.* // Acad. Rep. Populare Române, Filiala Cluj, St. Cerc. Chim. 1959. Vol. 10. P. 145.
5. *Ачкасова А.А., Ельчанинов М.М.* // ХГС. 2006. № 2. С. 191; *Achkasova A.A., El'chaninov M.M.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1983. Vol. 42. N 2. P. 166. doi 10.1007/s10593-006-0065-7
6. *Мельникова Е.Б., Ельчанинов М.М., Милов А.А., Лукьянов Б.С.* // ХГС. 2006. № 9. С. 1331; *Melnikova E.B., El'chaninov M.M., Milov A.A., Lukyanov B.S.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2008. Vol. 44. N 9. P. 1070. doi 10.1007/s10593-008-0156-8
7. *Ельчанинов М.М., Симонов А.М., Олейникова Л.Я.* // ХГС. 1983. № 10. С. 1311; *El'chaninov M.M., Simonov A.M., Oleinikova L.Ya.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1983. Vol. 19. N 10. P. 1041. doi 10.1007/BF00505746

## 2-(Fur-2-yl)thiazolo[4,5-f]quinoline: Synthesis and Electrophilic Substitution Reactions

A. A. Aleksandrov\*, M. M. El'chaninov, and D. A. Zablotskii

*M.I. Platov South Russian State Polytechnic University (NPI), pr. Prosveshcheniya 132, Novocherkassk, 346428 Russia*  
*\*e-mail: aaanet1@yandex.ru*

Received on June 21, 2018

Revised June 21, 2018

Accepted June 28, 2018

Condensation of quinoline-5-amine with furan-2-carbonyl chloride in propan-2-ol afforded *N*-(5-quinolyl)furan-2-carboxamide, treatment of which with an excess of P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> in anhydrous pyridine led to the formation of the corresponding thioamide. Oxidation of the latter with potassium ferricyanide in an alkaline medium furnished 2-(fur-2-yl)thiazolo[4,5-f]quinoline. A plausible mechanism for its formation was proposed. The reactions of electrophilic substitution (nitration, bromination, formylation, acylation) of the obtained *N*-(5-quinolyl)furan-2-carboxamide were studied.

**Keywords:** quinoline-5-amine, furan-2-carbonyl chloride, potassium ferricyanide, 2-(fur-2-yl)thiazolo[4,5-f]-quinoline, electrophilic substitution reactions